

分担研究：効果的なマススクリーニング事業の実施に関する研究

先天性ムコ多糖症の早期発見

研究要旨

1995年より1998年まで大阪市立大学小児科で行った先天性ムコ多糖症のスクリーニング結果をまとめた。さらに、マス・スクリーニング法以外で患者の早期発見に重要なことがらを考察した。1995年7月～1998年12月の検体数は4,501検体で、1次スクリーニング陽性検体は2.9%、2次スクリーニング陽性検体は0.044%であり、まだ患者は発見されていない。現在までに当科で診断されたムコ多糖症患者28名について初期症状を検討したところ、骨・関節変形（15/28）、鼠径ヘルニア（9/28）、知的障害（7/28）、低身長（7/28）が主であった。

研究協力者

田中あけみ（大阪市立大学医学部小児科）

研究目的

先天性ムコ多糖症は、大きく6つの病型に分けられ、日本における患者頻度は約3～4万人に1人と先天性代謝異常症の中では比較的頻度が高い。1981年ころより、先天性ムコ多糖症の有効な治療法として骨髄移植が注目されてきており、普及しつつある。他方、1998年より、米国においてI型の酵素補充療法が始まり、日本においてもその準備が整えられてきている。こういった背景から、早期に患者を診断することが、いままでも増して求められるようになった。我々は、1992年より、先天性ムコ多糖症のマス・スクリーニングの方法を検討してきた。今回、これをさらに押し進めるとともに、マス・スクリーニング以外では、どのようなことが早期診断につながるかを考察した。

研究方法

【マス・スクリーニング】

大阪市立大学附属病院新生児室および大阪市立総合医療センター新生児室で出産した乳児の月齢1カ月児を対象とした。まず、新生児病棟を退院時に検査の説明をして検体採取用のろ紙を手渡し、1カ月健診のときに、このろ紙に児の尿を染み込ませて小児科外来まで持ってきてもらった。尿ろ紙をパンチで打ち抜いたものをバッファに浸してムコ多糖を抽出した。96-穴マイクロプレート上でジメチルメチレンブルーの呈色反応により尿ろ紙抽出液中のムコ多糖を定量した。1次スクリーニング陽性検体について、2次スクリーニングとしてコンドロイチナーゼA/C消化を行い、非消化のムコ多糖を同様にして定量し、非消化分画の多いものを要精検とした。

【リスク児・スクリーニング】

現在までに当科で診断されたムコ多糖症患者28名（I型3名、II型15名、III型4名、IV型4名、VI型1名、VII型1名）について初期症状を検討し、どのような症状が早期発見のために重要かを検討した。

研究結果

【マス・スクリーニング】

1995年度～1998年度の総検体数は4,501検体で、1次スクリーニング陽性検体は132（2.9%）、2次スクリーニング陽性検体は2（0.044%）であり、まだ患者は発見されていない。

【リスク児・スクリーニング】

診断に至る以前にあった初期症状としては、骨・関節変形（15/28）、鼠径ヘルニア（9/28）、知的障害（7/28）、低身長（7/28）が主であった。その他には、中耳炎（4/28）、心雑音（2/28）、肝腫大（1/28）があった。角膜混濁はなかった。家族あるいは医療関係者が気付いていたが、診断のきっかけにはならなかった症状には、鼠径ヘルニア、知的障害が多かった。診断に直接結びついた症状は、骨・関節変形のみであった。骨・関節変形は、IV型およびII型軽症型の知能障害が少ない患者で多く、知的障害はIII型およびII型重症型が多かった。鼠径ヘルニアは、II型の重症型で特に多かった。

考察

ジメチルメチレンブルーの呈色反応によるスクリーニングの問題点は、ジメチルメチレンブルーが全てのムコ多糖と反応して呈色することにある。呈色の度合いはムコ多糖の種類によって多少異なるため、一部のムコ多糖症では偽陰性となる危険がある一方、コンドロイチン硫酸A、Cが濃くなった正常者の濃縮尿は、偽陽性を示す。そこで1次スクリーニング陽性者に対して2次スクリーニングとしてコンドロイチナーゼA/C消化を行ったところ、精密検査を要す

る検体数を2.9%から0.044%に減らすことができ、能率化を図ることができた。日本人におけるムコ多糖症各型の頻度は、II型が最も多く(53.8%)、次いでIII型であった(17.6%)。I型、IV型がそれに次いで多く(11.0%)、VI型(4.4%)、VII型(2.2%)はまれであった。早期診断のためは、初期症状に留意することが重要であるが、骨・関節変形以外の症状からはムコ多糖症が疑われていない。特に本邦ではII型患者が多く、鼠径ヘルニアは留意すべき症状の一つであると思われた。

結論

先天性ムコ多糖症の全国レベルのマス・スクリー

ニングは、まだ行われていない。方法としては、現在のところ、ジメチルメチレンブルー呈色反応が価格および簡便性において最もマス・スクリーニングに適切な方法であると考えられているが、精度においてまだ問題が多い。今後さらに検討が必要である。また、今までにスクリーニングされた検体数もまだ少なく、患者発見に至っていないので、この方法が実用的であるのかどうかの評価も難しい。さらに検体数を増やす努力が必要であると思われる。他方、先天性ムコ多糖症に特異的な初期症状というものはなく、骨や関節の変形に気づいてからでないと診断に至っていないのが現状であり、早期診断のためには、スクリーニングにたよらざるをえないであろう。