

分担研究：マスキリーニングの精度保証システムの確立に関する研究

新生児マスキリーニングで発見されなかったメーブルシロップ尿症とホモシスチン尿症

研究要旨

新生児マス・スキリーニングで発見されなかった先天性代謝異常症の全国調査を行った。検査機関または自治体65施設，医療機関1,368施設に対する一次調査で，症例の経験のありとの返信が3施設からそれぞれメーブルシロップ尿症2例，ホモシスチン症1例の報告があった。その他これまでの治療乳を通じた調査，報告書などからの調査に基づいて，メーブルシロップ尿症間歇型4例，ホモシスチン尿症2例がスキリーニングでは異常はなかったが後になって発病し，診断された症例であった。その他メーブルシロップ尿症1例は検体不足でロイシンの測定が行われずに発見洩れとなった症例であった。このようにメーブルシロップ尿症間歇型は新生児期のスキリーニングでは異常が認められておらず，症例数が比較的多いことから，スキリーニングの方法を検討する必要があると考えられ，更に臨床の場でもスキリーニングを受けているからということで鑑別診断から除外することがないように注意するべきであると考えられた。

研究協力者

青木菊麿 (女子栄養大学)
猪股弘明 (帝京大学市原病院小児科)
立花克彦 (神奈川県立こども医療センター)
黒田泰弘 (徳島大学)

研究結果

1. 新生児マス・スキリーニングで発見されなかったメーブルシロップ尿症

今回の調査およびこれまでの追跡調査などから，メーブルシロップ尿症5例が新生児期のスキリーニングでは異常はなかったが，その後臨床症状，検査所見などから以下の4例が後にメーブルシロップ尿症と診断されていた。更に1例のメーブルシロップ尿症はスキリーニングの不備で発見洩れとなった症例であった。

(1) 症例 2歳9ヶ月女児（1980年1月28日生）
主訴：精神運動発達遅延。生後1年頃から運動発達の遅れが見られ，つかまり立ち16ヶ月でその後退行が見られ，来院時歩行不能，つかまり立ちも不能であった。精査入院時の血清アミノ酸分析ではロイシン448.0 ($\mu\text{mol/l}$)（正常値56-178），イソロイシン238（28-84），バリン525（128-283）であり，塩酸サイアミン投与で血清アミノ酸は正常化したことから，サイアミン反応性と診断された。皮膚繊維芽細胞の α -ケト酸脱炭酸能は正常対照のロイシン9.9%であった。

(2) 症例 2歳女児（1985年10月18日生）
新生児マス・スキリーニングでロイシン1.0mgで正常であった。1歳で脳性麻痺と診断されている。2歳のとき精査の目的で来院したが，表情に乏しく，周囲への関心も少なく，立位で尖足位をとることがあった。診察時オムツを開けたときにやや甘い不快な刺激臭があり，メーブルシロップ尿症を疑って血清アミノ酸分析を行ったところ，ロイシン2.3mg，イソロイシン1.2mg，バリン4.1mgであった。

(3) 症例 1987年生，詳細不明。初回のスキリー

研究目的

先天性代謝異常症の新生児マス・スキリーニングは昭和52年から全国規模で実施されるようになり，発見された症例の早期治療開始により大きな成果を上げている。しかし，新生児期のスキリーニングの結果は正常であって，後に発病する症例が少数ではあるが発見されるようになり，スキリーニングの費用・便益の立場からもその原因を究明する必要がある。その実態を調査し，可能であれば発見洩れを防ぐ方法を検討する必要があると考えられる。今回の全国調査からスキリーニングの見逃し例を調査し，その結果を報告する。

研究方法

新生児マス・スキリーニングで発見されなかった先天性代謝異常症の全国調査として，検査機関または自治体65施設，医療機関1,368施設に対して一次調査を実施し，それに基づいて2次調査を実施した。その他，従来から母子愛育会で進んでいた追跡調査での治療乳を通じて確認された症例，特殊ミルク情報誌，その他の資料に報告された症例などを検討した。治療乳については，それまで使用されていなかった治療乳の使用を開始した医療機関に問い合わせを行い，症例の存在を確認した。

- ニングは採血量が不十分でPKUとクレチン症のみを行い、再度採血を依頼したが応じてもらえず、生後1ヶ月頃に発病、メーブルシロップ尿症と診断された。現在は痙性麻痺が残っており、リハビリを必要としている。

(4) 症例 生後22日(1988年10月14日生)、主訴は呼吸停止と喀血、生後6日のスクリーニングは異常なし。

生後22日に突然呼吸停止(1~2分)と喀血を認めため来院、血液ガス分析で呼吸性及び代謝性アシドーシスを認め、血清アミノ酸分析でロイシン4.7mg、イソロイシン2.1mg、バリン4.3mgであり、間歇型メーブルシロップ尿症と診断された。

(5) 症例 7ヶ月男児、出生年度は1989年、主訴は発熱、痙攣、嘔吐、下痢。血液ガス分析で代謝性アシドーシスがあり、血清アミノ酸分析でロイシン27mg、イソロイシン8.2mg、バリン15.5mgであった。間歇型メーブルシロップ尿症と診断された。

2. 新生児マス・スクリーニングで発見されなかったホモシスチン尿症

(1) 症例 1983年頃出生、詳細不明。生後11日の新生児マス・スクリーニングは異常はなかった。6歳ころから体幹失調、構音障害、嚥下障害などが認められ、精査のため7歳6ヶ月時に入院した。高メチオニン血症(864.1nmol/ml)、尿中ホモシスチン陽性、皮膚繊維芽細胞でのCS活性低下などから、ホモシスチン尿症I型と診断された。

(2) 症例 1985年9月10日生 2歳6ヶ月女児、主訴は言語・運動発達遅延、新生児マス・スクリーニングは異常なく、入院時の血清メチオニン8.3mg、ホモシスチン：遊離型61.8μg/dl、蛋白結合型23.9μg/dlであり、ホモシスチン尿症と診断された。

3. フェニルケトン尿症の1例

フェニルケトン尿症の偽陰性例が1例報告されているが、詳細不明であり、原因は明らかにされていない。

考察

新生児マス・スクリーニングは我が国では希望者を対象として実施しているが、受検率は100%であり、ほぼ新生児全員がスクリーニングを受けていると考えられている。先天性代謝異常症のスクリーニングは開始以来20年に及んでいるが、早期治療開始の成果は十分に評価されており、母子保健事業中の優れた施策の一つと考えられている。しかし大切なことはスクリーニングに洩れのないことであり、このことは費用-便益の立場からも強調されている。

そこではスクリーニングの先天性代謝異常症対象疾患であるフェニルケトン尿症、メーブルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、およびガラクト-ス血症についてスクリーニングの発見もれを調査したところ、スクリーニングは異常なかったが、後になって発病したメーブルシロップ尿症4例、及びホモシスチン尿症2例がそれに該当した。1例のメーブルシロップ尿症は、採血量の不十分によりとりあえずフェニルケトン尿症とクレチン症のみがスクリーニングされ、その後の再採血が実施されずに後になって発病した症例であった。これは人為的な原因で発見もれになったもので、二度とこの様な例が発生しないように注意すべきである。その他の症例はいずれもスクリーニングは正常であったにもかかわらず発病したもので、メーブルシロップ尿症はすべて間歇型と診断されている。ガスリー法(bacterial inhibition assay法)によるロイシン値がカットオフ値以下であるための発見もれであり、その他にイソロイシン、バリン、アロイソロイシンも含めての測定法を検討することなどで発見の可能性を求めるべきである。しかし現状では間歇型はスクリーニングでは発見される可能性が低いことから、スクリーニングを受けたからと云って、臨床の場ではメーブルシロップ尿症は鑑別診断から除外しないようにする必要がある。ホモシスチン尿症の1例はメーブルシロップ尿症の間歇型と同様にスクリーニングは正常であったにもかかわらず、後に発病した症例である。ホモシスチン尿症は血中のメチオニン濃度を指標にスクリーニングを行っているが、血中のホモシスチンを調べる方法が可能であれば見逃しはないことが考えらるが、本症は発見頻度が非常に低いため、特に新生児期での実際の検討は困難である。

参考文献

1. 倉田晉, 他: 新生児マス・スクリーニング以外で発見され高度の知能障害を残したMSUD(サイアミン反応型)の臨床報告. 特殊ミルク情報24号: 5~7, 1992
2. 河野芳功, 他: マス・スクリーニングで発見されなかった間歇型メーブルシロップ尿症の1例. 特殊ミルク情報24号: 8~11, 1992
3. 荒島真一郎, 他: スクリーニングで発見されなかったMSUD. 特殊ミルク情報25号: 10~12, 1992
4. 犬童康弘, 他: 生後7ヶ月で診断された間歇型メーブルシロップ尿症. 特殊ミルク25号, 13~16, 1992
5. 渡辺俊之, 他: 新生児マス・スクリーニングで発見されなかったホモシスチン尿症の1例. 特殊ミ

ルク情報24号：16～18，1992

6. 小林治，他：ホモシスチン尿症の治療法の検討
- 自験例2例を基にして - . 日児誌，98：1907
～1912，1994

7. 長谷豊：厚生省心身障害研究マス・スクリーニングシステムの評価に関する研究，平成4年度研究報告書：83～88，1993