

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

メーブルシロップ尿症：発見から治療開始までの時間差と予後

研究要旨

メーブルシロップ尿症の神経学的予後因子の中で発見から治療開始までの時間差がどの程度の重みを持つかを検討した。対象は12例（男3例，女9例）で，神経学的後遺症のない7例とある5例の2群間の有意差検定を以下の項目につきAspin-Welchのt検定で行った。1）発症時日齢，2）治療開始日齢，3）発症から治療開始間での日数，4）治療開始前血中ロイシン値，5）神経症状持続時間，6）生後6ヶ月までのロイシン耐容量，7）乳児期以降の発作回数，8）意識障害持続時間。その結果，生後6ヶ月までのロイシン耐容量が有意の，また治療開始前血中ロイシン値と神経症状持続時間が有意の傾向がある因子と判定されたが，治療時間差は両群間に有意差を認めなかった。このことから，治療開始の遅滞が神経学的予後に影響を与えると言う仮説を支持する結果は得られなかったが，生命予後に関してはさらに検討の余地がある。

研究協力者

芳野 信，徳永泰幸

（久留米大学医学部小児科学教室）

研究目的

生命・神経学的予後に影響を与える因子を明らかにすることは治療の方針を考える上で重要である。メーブルシロップ尿症（以下、MSUDと略す）は新生児期に発症する例が多く，経験的に治療開始の遅滞が生命・神経学的予後に影響を与える可能性が考えられている。<sup>1)2)</sup>この研究は，本症の生命・神経学的予後に影響を与える可能性がある因子を分析し，発症から治療開始の時間差が予後因子のうちのどのような意義をもつかにつき検討することを目的とする。

研究対象および方法

対象：

1) 分析対象の情報

MSUD患者の主治医にアンケート調査を行い，一部は論文発表の資料に基づき必要な情報を得た。これらの一部は既報<sup>3)</sup>であるが，今回はその未発表情報を解析した。アンケート調査の回収率は33%であった。対象患児の背景は以下の通りである。性別 男3名，女11名

在胎週数 38.9 ± 2.0週，範囲：36～42週

出生体重 2,782 ± 381g 範囲：2,220～3,380g

以上の症例のうち，神経症状がきっかけとなって25生月で診断されたビタミンB1反応性の症例（症例8）と同胞例で発症前治療開始例（症例12）は，基本的統計量の分析には加えたが，神経学的後

遺症の有無の2群間の平均値の差の有無の検定からは除外した。すなわち前者の個体数はn=14，後者の個体数はn=12である。

2) 2群間の平均値の差の検定は検討項目のすべてにつき分散が等しくないためAspin-Welchのt検定によった。検討項目は表2に示す通りである。有意水準は $\alpha=0.05$ とし， $\alpha=0.10$ までをその傾向ありとした。

研究結果と考察

情報が得られた症例は全例生存例であったため，生命予後については検討せず，神経学的予後のみにつき検討した。

1) 神経学的予後の概要（表1）

神経学的後遺症のある7例の内訳は表1の通りであった。症例7は3歳4ヶ月時の発達指数は正常下限であったが，9歳時，知能が低いとの記載があるため後遺症ありとした。

2) 全症例（n=14）の基本的統計量（表2）

初発時日齢，治療開始日齢，発症から治療開始間での日数の範囲は大きくなっているのは症例8を含むためであり，神経症状持続が痙性麻痺など不可逆の後遺症を遺した例（症例9）をふくむためである。実態は中央値が示している。

3) 神経学的予後の危険因子（表3）

新生児期の5項目，乳幼児期の3項目につき，神経学的後遺症のない群（n=7）とある群（n=5）の間の平均値につき検定したところ，生後6ヶ月までのロイシン耐容量に有意差（後遺症のある群で耐容量が有意に低い）が，新生児期の神経症状の持続時間につき有意の傾向（神経学的後遺症がある群で長い傾

向)があった。それ以外の検討項目は両群間に有意差を認めなかった。

#### 考察

初発時から治療開始間での時間差は両群間に有意差を認めず、治療開始の遅滞が神経学的予後に関して不良因子になるという仮説は支持されなかった。しかし、今回の検定に利用できた症例数は必ずしも充分ではなく、今後さらに症例の蓄積が必要である。さらに、今回の集計には死亡例が含まれておらず、生命予後に与える影響は初発時から治療開始間での時間差を含め検討したすべての項目につき検討できなかった。今後、死亡例のデータも含め生命予後因子の検討の必要がある。

いっぽう、生後6ヶ月までのロイシン耐容量が有意の因子としてあがった。このことは、神経学的予後因子として遺伝的に規定された重症度が大きいこ

とを示唆する。

#### 文献

- 1) 芳野 信：マススクリーニング運営システムに関する分析. 厚生省心身障害研究代謝疾患・内分泌疾患等のマス・スクリーニング, 進行阻止及び長期管理に関する研究 平成元年度研究報告書 p18-80.
- 2) 芳野 信：一次スクリーニングから診断確定・治療開始間での問題点とその対策 -メープルシロップ尿症とガラクトース血症- 平成10年度厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)報告書(第1/6) p333-334.
- 3) Yoshino M, et al.: Management of acute metabolic decompensation in maple syrup urine disease: a multi-center study. *Pediatr Internat* 41:132-137, 1999.

表1. 神経学的後遺症の内訳

症例	知能/発達指数(測定年齢)	その他
7	84 (3歳4ヶ月)	9歳時、知能低下との記載あり
8		知能障害あり
9	精神運動発達遅滞あり	
10	76 (6歳)	痙性麻痺
12	76 (6歳1ヶ月)	
13	70 (2歳6ヶ月)	
14	20 (5歳8ヶ月)	

表2. 基本的統計量

	M ± SD	中央値	範囲
<b>新生児期</b>			
1 初発時日齢(日)	30 ± 78	9	4 - 300
2 治療開始日齢(日)	67 ± 197	12	4 - 750
3 1と2の時間差(日)	37 ± 119	3	0 - 450
4 治療開始前血中Leu値(mg/dl)	29.3 ± 21.3	30.1	4.7 - 71.0
5 神経症状持続期間(時間)	170 ± 299	14	0 - 960
<b>乳児期以降</b>			
6 生後~6か月までの Leu耐容量(mg/kg/日)	112 ± 53	98	40 - 230
7 新生児期以降の発作回数	0.357 ± 0.745	0	0 - 2
8 意識障害の持続時間(時間)	38 ± 134	0	6 - 504

表3. 神経学的後遺症の危険因子

	全症例 (n=12)	神経学的後遺症		P
		なし (n=7)	あり (n=5)	
新生児期				
1 初発時日齢 (日)	10.4 ± 5.0	11.4 ± 5.8	9.0 ± 3.7	0.3929 ns
2 治療開始日齢 (日)	15.8 ± 8.1	13.3 ± 4.3	19.4 ± 11.1	0.3414 ns
3 1と2の時間差 (日)	5.9 ± 9.8	1.9 ± 2.5	11.6 ± 13.6	0.3051 ns
4 治療開始前				
血中Leu値(mg/dl)	34.4 ± 18.9	24.6 ± 10.4	48.0 ± 20.4	0.3591 ns
5 神経症状持続期間 (時間)	204 ± 315	28 ± 63	451 ± 370	0.0830 o
乳児期以降				
6 生後～6か月までの				
Leu耐容量 (mg/kg/日)	118 ± 55	150 ± 47	73 ± 23	0.0043 **
7 新生児期以降の発作回数	0.4 ± 0.8	0.7 ± 1.0	0.0 ± 0.0	0.1786 ns
8 意識障害の持続時間 (時間)	2.0 ± 3.9	3.4 ± 4.7	0.00.0	0.3778 ns