

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

遺伝性ムコ多糖症の試験的スクリーニングの現状と問題点

研究要旨

遺伝性ムコ多糖症の早期診断システムの確立を目的として、岐阜県の6ヶ月児尿を用いたムコ多糖症の試験的スクリーニングを行った。方法は尿中GAG (glycosaminoglycan)をDMB法にて測定しクレアチニン比を算出した。cut off値を400 mg GAG/g creatinine に設定した。1993年10月から1999年12月までの結果は以下のとおりであった。1次スクリーニング数108,173検体、陽性は1877検体（1.7%）、2次スクリーニングは1436検体（再検率：77%）について行い、DMB法で陽性となった85検体は、精査として尿中GAGをCPC沈殿法にて分離しウロン酸を測定したところ、全て陰性であった。試験的スクリーニングの当初の目標数である100,000検体を測定したが、まだ患者は見出されていない。現行パイロットスタディの設定の見直しが求められた。

研究協力者

折居忠夫 (中部学院大学人間福祉学部)
祐川和子, 山田美保 (岐阜大学医学部小児科)

研究目的

ムコ多糖症の治療法は、骨髄移植に続いて酵素補充療法が開発されつつあり、その効果に期待がもたれている。そして発症前の早期治療がより効果的であることが示されているが、乳児期早期に診断されるムコ多糖症は極めて少なく、早期診断システムの開発が待たれている。1993年10月から岐阜県の6ヶ月児尿によるスクリーニング法のパイロットスタディを継続して行い、適性の検討を加えてきた1)2)。本年度も継続して実施するとともに、これまでの結果を基にして現行パイロットスタディ設定の見直しを行った。

研究方法および対象

1) 岐阜県の神経芽細胞腫マススクリーニングシステムによって収集され、インフォームドコンセントが得られた、6ヶ月乳幼児尿108,173検体をスクリーニングした。
2) 検査方法は、1次スクリーニングはDMB法にてGAGを測定し、クレアチニン比を算出した。GAG測定機器は93年から1995年7月まではCOBAS MIRA自動分析装置を使用し、以後はマイクロプレート法にて測定した3)。2次スクリーニングはDMB法とCPC沈殿/carbazol法を併用した。クレアチニンはJaffe法により測定した。

研究結果と考察

1) 6ヶ月児尿によるスクリーニング結果

1993年10月から1999年12月までのスクリーニング結果を表1に示す。検体数は年間約17,000あり、6年間で108,173名のGAGを測定した。1次スクリーニングでcut off値に設定した400 mg GAG/g Creatinine以上を示した陽性数は1877例（1.7%）であった。陽性者には採尿方法と容器を同封した尿再提出の依頼書を発送した。1436例から再検尿が届き（再検率：77%）、1次スクリーニングと同じDMB法にてGAGを測定した。2次スクリーニングで再陽性を示した85例は、同一尿を用いてCPC沈殿/carbazol法にて精査を行ったが、最終的には陽性例は0であった。

2) スクリーニング法の問題点

岐阜県において1993年以降に誕生し、ムコ多糖症と診断された症例はまだ確認されていない。出生前診断にてHunter病と診断された例が1例あるが、この症例は出生していない。したがってこれまでの試験的スクリーニング期間においては、陽性例が出て来なかったとも考えられるが、今回パイロットスタディの見直しを試みた。

1. cut off値の設定：先に約1000名の6ヶ月児尿中GAG/creatinineを測定し、平均値+2SD(400mg/g)をcut off値とした。この設定で1次スクリーニングの陽性率は年間1.2-2.6%であった。また1才以下のムコ多糖症13例の値は有意に高値を示し、cut off値の設定は適当であると判断してパイロットスタディを継続していた。しかし実際にcut off値の設定が適当であったか否かは、現時点では明らかではない。図1に3年間の月別GAG/creatinine測定値を示す。夏期の測定値が、他の季節の値より低い傾向が観察された。統計学的には夏期とその他の季節との間で有意な差は認めら

れなかったが、検体として原尿を利用した本法では、季節変動の影響が予測していたより大きかった可能性も考えられた。

2. 2次スクリーニング受検率：1次スクリーニング陽性数は6年間で1877例あり、その中の1436例(77%)は2次スクリーニングを行ったが、残り441例(23%)は再検査がなされておらず、未解決の状態であり、追跡調査が必要である。

3. 試験的スクリーニングの実施地域：現行パイロットスタディは岐阜県の1地域のみ行われており、本邦での全体像を把握できていないことは明らかであり、広範囲な地域での実施が求められる。

今後の方針として、問題点を基に現行スクリーニング法を再検討し、評価を行う。そしてさらに有効な早期診断システムを開発し、ムコ多糖症の効果的治

療へと結びつけて行きたい。

文献

1. Iwata S et al.: Mass screening test for mucopolysaccharidoses using the 1,9-dimethylmethylen blue method: Positive interference from paper diapers. Clin Chim Acta 1997; 264:245-250
2. 祐川和子, 他: ムコ多糖症マススクリーニングの導入に求められる条件の検討. 日本マススクリーニング学会誌1998; 8:47-51
3. 岩田晶子, 他: ムコ多糖症マススクリーニング: 自動分析法とマイクロプレート法の比較検討. 厚生省心身障害研究 新しいスクリーニングのあり方に関する研究平成6年度報告書 60-62

表1. ムコ多糖症マススクリーニング結果 (1993.10 ~ 1999.12 : 岐阜県)

	例数	陽性数 (陽性率)	再検数 (再検率)	再検時陽性数 DMB法 (陽性率)	再検時陽性数 UA/Cre法 (陽性率)
93年度 (10月~3月)	9,449	248(2.6%)	204(82%)	7(3.4%)	0(0%)
94年度 (4月~3月)	17,001	400(2.4%)	338(85%)	17(5.0%)	0(0%)
95年度 (4月~3月)	17,137	257(1.5%)	197(77%)	6(3.0%)	0(0%)
96年度 (4月~3月)	17,212	207(1.2%)	145(70%)	15(10%)	0(0%)
97年度 (4月~3月)	17,552	215(1.7%)	181(85%)	17(9.0%)	0(0%)
98年度 (4月~3月)	17,342	316(1.8%)	210(66%)	12(5.7%)	0(0%)
93年度 (4月~12月)	12,480	234(1.8%)	161(69%)	11(6.8%)	0(0%)
総数	108,173	1877 (1.7%)	1436 (77%)	85 (5.9%)	85 (0%)

図1. 岐阜県における6か月乳幼児尿中のグリコサミノグリカンの月別測定値

