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骨髄移植の効果とマススクリーニングの意義

研究要旨

大阪市立大学小児科では，1995年より，尿濾紙を用いて生後1か月児を対象に先天性ムコ多糖症のスクリーニングを行ってきた。1995年7月～1999年12月の検体数は5,926，１次スクリーニング陽性率は3.0%，２次スクリーニング陽性率は0.17%で，まだ患者は発見されていない。近年，米国においてムコ多糖症型に対する酵素補充療法が開発され，効果が認められている。他方，骨髄移植が先天性ムコ多糖症の治療法として急速に普及してきた。骨髄移植の効果は病型により異なり，症例によっても様々に報告されている。骨髄移植後，我々の施設で長期間経過観察された3症例の臨床所見を解析し，移植の効果とマススクリーニングの意義を検討した。MPS VIの1症例では移植の効果は著明であった。MPS IIの2症例では移植の効果に明らかな差があった。I型，II型，VI型は，尿中異常ムコ多糖排泄が著明であることから，スクリーニングで見つかりやい。骨髄移植の効果においては，I型，VI型において最も良好であり，II型の軽症のものはこれに次ぐと考えられる。従って，早期発見による早期治療の効果が良好である患者の多くは，スクリーニングにより発見し得ると考えられ，スクリーニングは有用であると判断された。

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

先天性ムコ多糖症の日本における患者頻度は約４万人に１人と考えられ，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たが，近年急速に普及してきている。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，日本においても平成12年には臨床治験が始められる予定である。こういった背景から，先天性ムコ多糖症のマススクリーニングの必要性は高まりつつある。しかしながら，現在では，Ｉ型以外では，骨髄移植しか治療法はないうえ，病型，症例により効果が異なる。骨髄移植の効果度とマススクリーニングの効果度について検討した。

また，1995年より1999年までの当施設で行ったマススクリーニング結果もまとめた。

研究方法および対象

【症例】症例1：　25歳　女性，MPS VI。14歳時，酵素活性正常の弟をドナーとして骨髄移植を受けた。
症例2：　18歳　男性，MPS II 軽症型。9歳時，ヘテロ保因者の妹をドナーとして骨髄移植を受けた。
症例3：　8歳　男児，MPS II 軽症型。6歳時，酵素活性正常の弟をドナーとして骨髄移植を受けた。
【骨髄移植の臨床効果の評価】移植前，および移植後1～3年ごとに，以下の項目について検査を行い評価を行った。骨レントゲン，関節可動域，頭部MRIおよびMRS，知能テスト，脳波およびABR，心エコー，腹部エコー，聴力，角膜及び眼底検査。頭部MRIについては，T-1およびT-2強調画像を水平断，矢状断，冠状断について行い，ムコ多糖症特有の所見，篩状変化と白質の斑状のシグナル変化および脳室の拡大についてその程度を各々スコア化した。骨変型，関節拘縮，角膜混濁，難聴，巨舌，肝脾腫，心障害，知能，頭部MRIの各々の項目につき移植前と比べ，効果無し（０），病状進行の停止（１），改善（２），著明に改善（３），正常化（４）の5段階の評価を行った。
【ムコ多糖症スクリーニング】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，尿ろ紙を材料に，田中ら[1] の方法に従って行った。

研究結果

【骨髄移植の臨床効果の評価】骨変型については，症例１，2，3とも変化なく病状進行の停止（1）と考えられた。関節拘縮については，症例3では著明に改善（３），症例1，2では改善（２）であった。角膜混濁は，症例2，3はもとより存在しない。症例1は角膜移植を受け，12年後も，移植角膜に混濁は発現しておらず，非移植側にも進行がなく，病状進行の停止（１）と考えられる。難聴については，症例1は正常化（４）し，症例2，3では改善（２）を

認めている。巨舌については，症例1，3では正常化（４），症例2では著明に改善（３）した。肝脾腫についても，症例1，3では正常化（４）し，症例2では著明に改善（３）した。心障害については，全例に病状進行の停止（１）を認めた。知能については，全例がもとより知能障害はない。頭部MRIでは，症例1では移植前に存在した篩状変化も白質の斑状のシグナル変化も消失し，正常化（４）と判断された。症例2は，移植前に存在した斑状のシグナル変化および脳室の拡大は，ともに移植後７年たってもかわらず，病状進行の停止（１）のみと判断された。症例3では，移植前には篩状変化のみが認められたが，これがやや減少し，改善（２）を認めた。全体として，症例1は骨髄移植の効果が著明であった。症例2，3は同じMPS II 軽症型と診断された症例であるが，移植効果はずいぶん異なっていた。しかし，いずれの症例，いずれの所見においても，効果無し（０）と判断されたものはなかった。

【マス・スクリーニング】1995年1月～1999年12月の総検体数は5,926で，１次スクリーニング陽性検体は175 (3.0%)，２次スクリーニング陽性検体は10 (0.17%)であった。まだ患者は発見されていない。

文献

1) 田中あけみ，梶田知子，藤本昭栄，新宅治夫，一色玄。尿濾紙を用いた先天性ムコ多糖症のスクリーニング：コンドロイチナーゼA/C消化・DMB-マイクロプレート法。日本マス・スクリーニング学会誌　8（1）：29-35，1998