

札幌市における先天性代謝異常症 ハイリスク・スクリーニング結果 (1996～1999年度)

田上 泰子 花井 潤師 野町 祥介 水嶋 好清 佐藤 勇次 藤田 晃三
福士 勝*1 楠 祐一*2 山口 昭弘*3

要 旨

札幌市では、痙攣や意識障害などの臨床症状により先天性代謝異常症が疑われた児を対象としたハイリスク・スクリーニング検査を実施している。1996年4月から2000年3月までの4年間の受検者数は、スクリーニング開始から6年間の受検者数の約2.8倍にあたる1040人で、15名に何らかの代謝異常症を示す診断結果が得られた。本スクリーニングは、診断が困難な患児の早期発見、早期治療にむすびつけるための検査として、その必要性は非常に高い。

1. 緒 言

わが国では1977年から、公費により新生児マス・スクリーニングが行われ、その結果、先天性代謝疾患の早期発見、早期治療により、患者の生活の質は大きく改善された¹⁾。しかし、スクリーニング対象疾患はアミノ酸や糖代謝異常疾患の一部に限られており、1990年4月からは、スクリーニング対象以外の疾患が疑われる児あるいは新生児マス・スクリーニング検査以前(4-7日以前)に、痙攣、意識障害などの臨床症状により何らかの先天性代謝異常症が疑われた児を対象にハイリスク・スクリーニングをパイロット事業として行ってきた。1990年4月から1996年3月までの6年間の結果についてす

に報告しているが²⁾、372名のハイリスク児から30名の患児を発見した。このたび、1996年度から1999年度における本スクリーニングの札幌市内、道内を中心とした検査依頼状況とその結果について報告する。

2. 方 法

2-1 対 象

主に北海道内の医療機関にて、痙攣や意識障害等の臨床症状から、先天性代謝異常症が疑われた児を対象とした。一部、本市の新生児代謝異常症マス・スクリーニングで精査となった新生児もフォローアップ検査としてスクリーニングの対象に含めた。

表1 ハイリスク・スクリーニング方法一覧

疾患名	測定項目	測定法	検体
アミノ酸血症	アミノ酸	高速液体クロマトグラフィー	濾紙血, 血清, 尿
	オロト酸	マイクロプレート比色法	尿
有機酸血症	有機酸	ガスクロマトグラフ、ガスクロマトグラフ/マススペクトロメトリ	尿
	MERAS/MERRF 変異	PCR/制限酵素法	濾紙血
ガラクトース血症	ガラクトース	マイクロプレート比色法	濾紙血
	トランスフェラーゼ/ピルフェラーゼ活性	マイクロプレート蛍光法	濾紙血
ピオチニダーゼ欠損症	ピオチニダーゼ活性	マイクロプレート比色法	濾紙血, 血清

*1 保健福祉局生活衛生部

*2 北海道療育園小児科

*3 札幌 IDL

2-2 方法

検査は既報²⁾に従って行った(表1)。アミノ酸分析、有機酸分析、mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis and stroke-like episodes / myoclonus epilepsy with ragged-red fibers (MELAS / MERRF) 変異検出は、基本的にハイリスク・スクリーニングを依頼された全ての検体について行い、オロト酸分析については、高アンモニア症状を呈した場合か、アミノ酸分析で尿素サイクル系の異常が認められた検体について行った。トランスフェラーゼ活性、エピメラーゼ活性、ピオチニダーゼ活性の測定については、指定があった場合に行った。

また、有機酸分析については1999年度からガスクロマトグラフィー/マススペクトロメトリー(GC/MS)が導入されたことから、ガスクロマトグラフィー(GC)分析で何らかの有機酸代謝異常症が疑われるピークが確認された場合のみ、GC/MSを用いて物質の同定を行った。

3. 結果

3-1 検体数の推移

初回受付検体とフォローアップ検体を合わせた受付総数は、1997年度までは増加傾向にあり、1998年度からやや減少している(図1)。

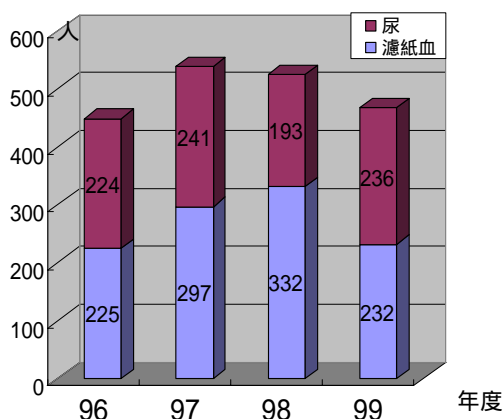


図1 検体受付総数 (1996~1999年度)

3-2 依頼医療機関

依頼のあった医療機関数はここ数年は同じ30施設前後であるが、そのうち市内の医療機関は32%であった。依頼数では北海道大学医学部小児科、道立小児総合保健センターが多く、2施設で全体の41.5%であった。また、フォローアップの検体は特に北海道大学医学部小児科が多かった(図2)。

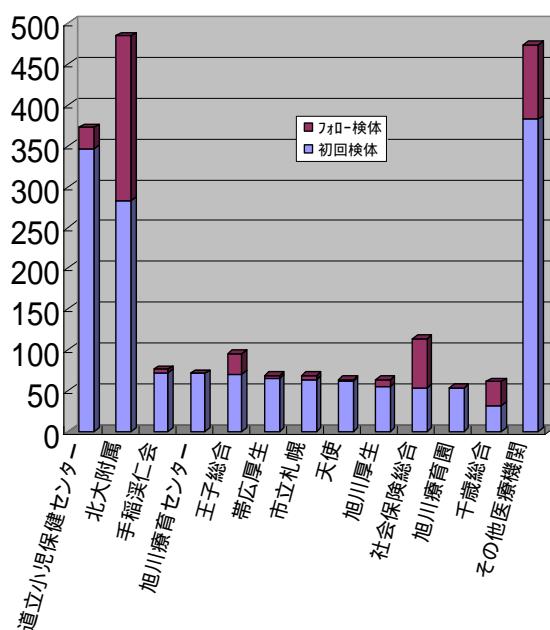


図2 医療機関別検体数 (1996 - 1999年度)

3-3 依頼患者の内訳

札幌市内、北海道内の検体数は例年北海道内の検

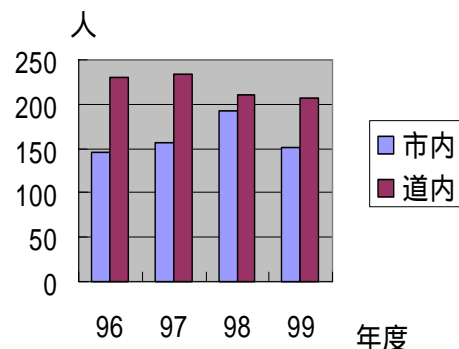


図3 札幌市内、北海道内別の検体数

依頼患者の年齢分布は生後 1 ヶ月～1 歳が最も多かった(図 4)。また、男児が依頼検体における 53% でやや多かった。

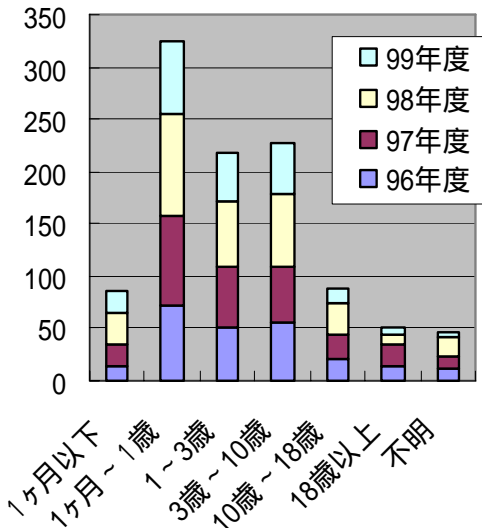


図 4 依頼患者の年齢分布

3-4 検査結果

検査の結果、何らかの異常が見られたものは濾紙血においては 7.2%、尿においては 6.7% とほぼ同比率であった。濾紙血では、異常の認められた 60 件のうちアミノ酸が 42 件と 70% を占めた。また、尿において異常のあった 46 件のうち 17 件がアミノ酸の異常、29 件が有機酸の異常で、有機酸の異常がアミノ酸の異常のほぼ 2 倍という結果であった(表 2)。

アミノ酸分析、有機酸分析等で異常所見の見られた濾紙血 60 例、尿 46 例のうち、それぞれ異常所見を総合し、臨床症状等から、4 例のアミノ酸代謝異常症と、11 例の有機酸代謝異常症が疑いも含め診断された(表 3)。

なお、1996 年度の MELAS/MERRF 変異解析の結果 9 例に異常が認められたが、患者家系検策を含めたため、新規家系の 3 例を患者と診断した。

3-5 スクリーニング発見患者

ハイリスク・スクリーニングで発見された患者 15 例の概要を表 4 に示す。

マルチプルカルボキシラーゼ欠損症の患児は、北海道大学医学部小児科 ICU より、メイプルシロップ尿症、プロピオン酸血症の疑いとして依頼を受けた。検査結果から尿中有機酸分析で、乳酸(Lac)、ピルビン酸(Pyr)、3-ヒドロキシプロピオン酸(3HP)、M-クロトニルグリシン(M-crotonylglycine)、3-ヒドロキシイソ吉草酸(3HIV)が確認され、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症と診断された。

カルバミルリン酸合成酵素欠損症の患児は、痙攣、嘔吐、アシドーシス、高アンモニア血症などの症状により尿素サイクル系代謝疾患の疑いで検査依頼された。検査の結果では血中アミノ酸中のシトルリン(Cit)の減少以外、尿中有機酸やオロト酸に異常は認められず、特定の代謝疾患を特定できなかった。患児は不幸な転機をとったが、剖検による肝組織の酵素測定の結果、カルバミルリン酸合成酵素

初回受付数			濾紙血 異常所見数							尿 異常所見数				
医療機関	延べ検体数	受付人数	検体数	アミノ酸	Lac/Pyr	*ME/ME	総数	%	検体数	アミノ酸	有機酸	総数	%	
96年度札幌市内	145	108	99	2	1	7	10	10.1	46	1	1	2	4.3	
96年度北海道内	231	156	104	2	0	2	4	3.8	127	5	4	9	7.1	
97年度札幌市内	157	110	97	10	4	0	14	14.4	60	2	5	7	11.7	
97年度北海道内	234	165	105	2	1	0	3	2.9	129	1	2	3	2.3	
98年度札幌市内	192	123	113	6	0	0	6	5.3	79	1	1	2	2.5	
98年度北海道内	210	162	140	14	1	0	15	10.7	70	6	6	12	17.1	
99年度札幌市内	151	92	81	4	1	0	5	6.2	70	0	4	4	5.7	
99年度北海道内	206	124	96	2	1	0	3	3.1	110	1	6	7	6.4	
合計	1526	1040	835	42	9	9	60	7.2	691	17	29	46	6.7	

* MELAS/MERRF

欠損症と確定診断された。

表3 ハイリスク・スクリーニング結果（1996～1999年度）

	診断名	数
アミノ酸代謝異常 (835件) 検出人数 4人	メイプルシロップ尿症	1
	高シトルリン血症	1
	高グリシン血症	1
	カルバミルリン酸合成酵素欠損症 (CPS)	1
	マルチプルカルボキシラーゼ欠損症	1
有機酸代謝異常 (691件) 検出人数 11人	非ケトーシスジカルボン酸尿症	3
	ピルビン酸脱水素酵素欠損症	1
	高乳酸血症	2
	MELAS	2
	MERRF	1
	オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症	1
合計		15

表4 スクリーニング発見患者の概要

患者	診断名	検査所見
3歳、女	メイプルシロップ尿症（間欠型MSUD）	濾紙血アミノ酸分析Leu3.6mg/dl (< 3mg/dl)分枝鎖アミノ酸のパターンに特徴的な上昇を認める。
18歳、男	高シトルリン血症	高アンモニア血症関連アミノ酸正常、尿中オロト酸上昇なし、Cit5.44mg/dlまで上昇、臨床診断より成人型（型）シトルリン血症と診断された。
3歳、男	高グリシン血症	血液アミノ酸Glyの明らかな上昇7.7mg/dl（正常レベルの5倍）。
3日、女	カルバミルリン酸合成酵素欠損症	アシドーシス、高アンモニア血症より尿素サイクル系の異常症が疑われたが、血中アミノ酸でCitが検出されず、尿中有機酸、オロト酸に異常は認められなかった。その後剖検結果より確定した。
9ヶ月、女	マルチプルカルボキシラーゼ欠損症	Lac, Pyrの上昇、尿中有機酸における3HP, M-crotonylglycine, 3HIVの上昇。
10ヶ月、男 1歳、女 2ヶ月、男	非ケトーシスジカルボン酸尿症 の疑い	尿中有機酸代謝におけるAdipic酸, Suberic酸, Sebacic酸の著明な上昇。MCTミルクによるためのジカルボン酸の上昇と10ヶ月男児は確認された。
2歳、男	ピルビン酸脱水素酵素欠損症の疑い	血清Lac, Pyrの上昇、尿中有機酸代謝における2-oxo-gurutarateの排泄増。その後、患児はVitB1欠乏が確認された。
7ヶ月、男 生後1日	高乳酸血症	血中、尿中におけるLac, Pyr, Alaの著明な上昇、尿中有機酸Lac, Pyr, Ala等の上昇、Lac/Pyr比高値。
1歳、男 13歳、男	MELAS	MELASの変異が47%認められた。 MELASの変異が60%認められた。
2歳、女	MERRF	MERRFの変異が42%認められた。
生後4日、男	オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症	尿中有機酸Lac, Pyr, の上昇、尿中オロト酸の上昇（372.2μmole/mole-cre）濾紙血アミノ酸Cit, Argが低値、Lacの上昇（53.9mg/dl）尿中アミノ酸Lys, Ala, Glnが高値。

また、検査所見において代謝異常症が示唆され非ケトーシスジカルボン酸尿症が疑われた症例では、原発性糖脂質吸収障害用ミルク（MCT ミルク）によるジカルボン酸の二次的上昇と考えられた。

また、ピルビン酸脱水素酵素欠損症が疑われた症例においてはビタミン B1（Vit B1）欠乏による二次的な血清 Lac、Pyr、ケトグルタル酸（2-oxo-glutarate）の上昇と考えられた。

4. 考 察

現在、フェニルケトン尿症（以下 PKU）など診断法、治療法の確立されている主な先天性代謝異常症は、新生児期にマス・スクリーニングが行われ、治療効果をあげている¹⁾。しかし、痙攣、嘔吐、アシドーシス、高アンモニア血症などの臨床症状から、他の先天性代謝異常症が疑われる症例が多数見出され、それらの発症頻度は PKU などの新生児マス・スクリーニング項目疾患と比較しても、決して少なくない事が明らかになってきた³⁾。従ってそれらの効率的診断を目的としたハイリスク・スクリーニングは非常に有用であることから、本市では 1990 年 4 月からハイリスク・スクリーニングを開始し、1996 年 3 月の 6 年間に 30 名の患児を発見し、報告したが²⁾、その後 1996～1999 年度の 4 年間に依頼のあった 1040 名の中から、15 名が患児として診断できた。4 年間の受付件数に対する頻度は 1.4%と高率であり、早期からの治療が必要な疾患も多いことから、本スクリーニングを行うことは重要性である。

発見された症例のうち、マルチプルカルボキシラーゼ欠損症の患児は、急性期を乗り越え良好にコントロールされている症例である。その後生まれた弟は、出生後ただちに検査され、発症前に遺伝子検索により確定診断された。その後も良好なコントロールにより順調な経過をたどっており、ハイリスク・スクリーニングが有効な典型例と考えられる。

一方、ハイリスク・スクリーニングにおける、疾患の対象範囲、診断能力には限界があることも認識

された。例えば、カルバミルリン酸合成酵素欠損症例では、最終的に剖検肝の酵素測定により確定診断されたが、この例は、ハイリスク・スクリーニングで代謝異常が疑われても、現状化学的検査では診断しえない疾患と考えられる。

また、ハイリスク・スクリーニングの対象となる疾患の性格を考慮し、より効果的な検査方法、検査時期を考慮していくことも重要である。現在検査対象となっている代謝異常症の発症の仕方は様々であり、新生児期から急性症状を伴うもの（オルニチン・トランスカルバミラーゼ欠損症、カルバミン酸合成酵素欠損症など）、間欠的に症状を伴うもの（マルチプルカルボキシラーゼ欠損症など）、徐々に神経症状が進行するもの（ピオチニダーゼ欠損症）、ライ症候群のような発症（脂肪酸酸化異常症）などがある。ハイリスク・スクリーニングを代謝異常症の補助診断法として、より有効に活用していく上からも患者の症状を考慮して対応する必要がある。

私たちは、1999 年 4 月から、GC/MS を導入し、検査の迅速化を図っているが、今後、医療機関と密接に連携しながらハイリスク・スクリーニングの有効性を高めていく必要がある。

5. 結 語

過去 4 年間に、ハイリスク・スクリーニングを、1040 名について行い、15 例の患児を発見し、適切な治療に導く事ができた。

ハイリスク・スクリーニングは、診断が困難であった代謝異常症の患児の早期発見、早期治療を可能とするばかりでなく、家族の生活の質をも大きく向上させる上で意義が大きいと考えられる。今後は、検査の迅速化と、追跡調査を含めたシステムの構築が必要と考えられる。

謝辞：ハイリスク・スクリーニングにご協力をいただきました関係医療機関の諸先生に深謝いたします。

6. 文 献

- 1) 成瀬 浩, 松田一郎 編集: 新生児マス・スクリーニングハンドブック, 南江堂, 1989.
- 2) 山口昭弘, 福士 勝, 佐藤泰昌, 他: 札幌市における先天性代謝異常症のハイリスク・スクリーニング, 日本マス・スクリーニング学会誌, 7 : 21-28, 1997.
- 3) 高柳正樹: 平成 11 年度厚生科学研究補助金(子どもの家庭総合研究事業) 分担研究報告書「効果的なマススクリーニング事業の実施に関する研究」391-392, 1999.

A Selective Screening for Inborn Errors of Metabolism in High Risk Infants (1996-1999)

Yasuko Tagami, Junji Hanai, Shosuke Nomachi, Yoshikiyo Mizushima, Yuji Sato, Kozo Fujita
Masaru Fukushi*¹, Yuichi Kusunoki *², Akihiro Yamaguchi*³

We have carried out a selective screening for inborn errors of metabolism (IEM) in high risk infants who had some clinical symptoms since April 1990. In this screening, we measured amino acids and organic acids using both dried blood and urine samples by high-performance liquid chromatography and gas chromatography (GC). In 1999, we introduced GC-mass spectrometer to confirm the results of GC analysis. We have received and tested 1040 samples from more than 30 hospitals in Hokkaido from April, 1996 to March, 1999, and 15 cases with IEM were detected.

We believe that we can offer useful information of laboratory findings to diagnose high risk infants suspected IEM. This screening must contribute to early diagnosis and treatment for patients with IEM.
