

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(第2報)

JICA 関連諸国からの検体の検査状況

田上 泰子 花井 潤師 野町 祥介 水嶋 好清 野呂 奈津子 長屋 麻智

尾崎 恒一 藤田 晃三 福士 勝^{*1} 楠 祐一^{*2} 山口 昭弘^{*3}

要 旨

札幌市では1990年度よりJICA国際協力の一環として、各国の医師、及び医療技術者を対象に集団研修「新生児・乳児 マススクリーニング」コースを行っており、発展途上国におけるマス・スクリーニング事業の普及に大きく貢献している。この研修を通じて札幌市のハイリスク・スクリーニングを紹介し、各国の先天性代謝異常症が疑われるハイリスク児の濾紙血、濾紙尿検体を受け入れてきた。最近5か年において、13か国579名の検体についてスクリーニングを行い、うち56名(9.7%)に先天性代謝異常症の化学診断がなされた。

1. 緒 言

札幌市では、1990年度より国際協力事業団(JICA)海外研修員受入事業、集団研修「新生児・乳児マススクリーニング」コースを行ってきた¹⁾。本コースは1999年度に第1期10年間を終了し、現在第2期として「新生児マススクリーニング(クレチン症・フェニルケトン尿症)」コースとして継続実施され、各国のマス・スクリーニング事業の普及に貢献している。

また、札幌市では、1990年度より濾紙血、尿によるアミノ酸分析、尿による有機酸分析を主体としたハイリスク・スクリーニングを実施しているが²⁾、JICAの研修では、フェニルケトン尿症等の先天性代謝異常症とともに札幌市で行っているハイリスク・スクリーニングシステムについても同様に紹介している。その結果、代謝異常症への知見が深まるにつれ研修員から先天性代謝異常症が疑われる児の化学診断の要望が増加し、ハイリスク・スク

リーニングとして検体を受け入れている。以下に最近5か年のJICA関連諸国からの検体の検査状況について報告する。

2. 対象と方法

2-1 対 象

対象は、1996年4月から2001年3月までの5年間に集団研修「新生児・乳児マススクリーニング」研修を受講した研修員、もしくは関連病院の医師から送られてきた13か国、579名の先天性代謝異常症を疑われたハイリスク児である。

2-2 方 法

検査法は、既報³⁾に従った。ただし、尿検体は凍結尿の輸送が困難であることから、濾紙尿を用い、これを抽出して検査に用いた(図1)。

*1 札幌市保健福祉局生活衛生部

*2 北海道療育園小児科

*3 札幌医科大学病理教室

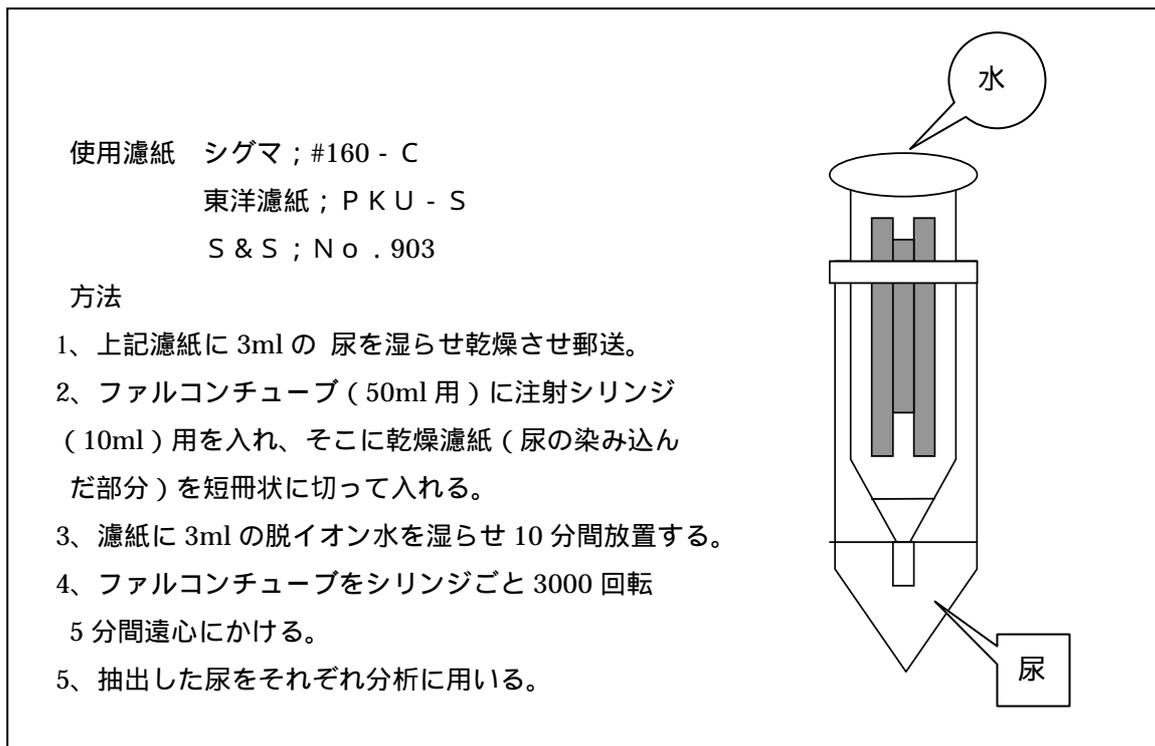


図 1 濾紙尿抽出方法

3 . 結 果

3-1 受付検体数の推移

検体受付数は、1996 年度 40 名、1997 年度 37 名、1998 年度 218 名、1999 年度 137 名、2000 年度 147 名、と 1998 年度を契機に、検体数が増加した。JICA 関連諸国からの検体数は、1 か国から集中的に送られてくることもあり、年度によりバラツキが見られるが、年々その需要は高まっている。(図 2)

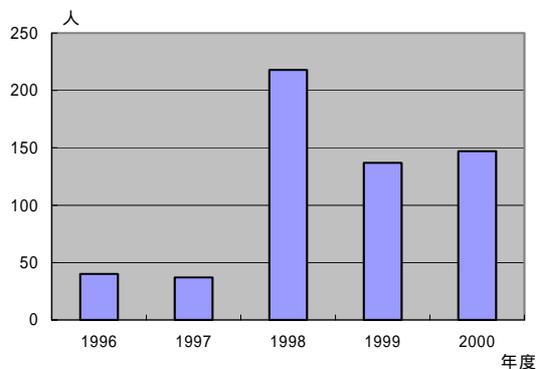


図 2 検体受付数

3-2 スクリーニング結果

検体送付のあった国は、13 か国であり、エジプト、中国、ブラジルの 3 か国で全体の 64%を占めた。

受付総数 579 名の検査の結果、何らかの代謝異常症が疑われた患者数は 56 名で、全体の 9.7%であった。異常が確認された患者の割合は各国でそれぞれ 3.8~40%であった(表 1)。

発見患者の年齢分布は、生後 1 か月までの新生児が 35%で、1 才まででは 53%と半数を占めており患者の男女比は、女 17 : 男 23 : 不明 16 であった。

3-3 各疾患の症例一覧(表 2)

(1) 芳香族アミノ酸代謝異常症

発見された、主な疾患のうち、芳香族アミノ酸の異常は、フェニルケトン尿症 1 名、チロシン血症 1 名、アルカプトン尿症 3 名であった。チロシン血症では、アミノ酸分析におけるチロシンの上昇、有機酸分析におけるヒドロキシフェニルピルビン酸、ヒドロキシフェニル乳酸、N - アセチルチロジンなど

表1 国別患者発見状況 (1996.4 ~ 2001.3)

項目・疾病 \ 国名	エジプト	中国	ブラジル	インド	マレーシア	ペルー	イラン	インドネシア	タイ	ラオス	パラグアイ	アルゼチン	ウルグアイ	総数
受付人数	136	121	114	73	52	28	16	16	10	5	5	2	1	579
患者数	11	8	10	18	2	0	3	0	4	0	0	0	0	56
発見率(%)	8.1	6.6	8.8	24.7	3.8		18.8		40.0					9.7
フェニルケトン尿症			1											1
チロシン血症				1										1
アルカプトン尿症		1	1				1							3
メイプルシロップ尿症		1	1	2	1									5
プロピオン酸血症	1	1	2	1										5
マルチプルカルボキシルーゼ欠損症				1					1					2
メチルマロン酸血症				2										2
イソ吉草酸血症				2										2
アセトアセチル CoAチオラーゼ欠損症	1													1
グルタル酸尿症 型	1													1
ピオチニダーゼ欠損症	6													6
オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症		2		2					1					5
シトルリン血症		1			1				2					4
リジン蛋白不耐症	1													1
高乳酸血症			2	6			2							10
ミトコンドリアDNA異常症		1	3											4
ガラクトース血症	1			1										2
高シュウ酸尿症 型		1												1

の上昇が確認された。アルカプトン尿症は、有機酸代謝物において、ホモゲンチジン酸が検出された。

(2)分枝鎖アミノ酸代謝異常症

分枝鎖アミノ酸の異常は、メイプルシロップ尿症 5名、プロピオン酸血症 5名、マルチプルカルボキシルーゼ欠損症 2名、メチルマロン酸血症 2名、イソ吉草酸血症 2名、アセトアセチル CoAチオラ

ーゼ欠損症 1名、グルタル酸尿症 型 1名、ピオチニダーゼ欠損症 6名であった。メイプルシロップ尿症は、いずれもアミノ酸分析におけるロイシンの特異的な上昇、有機酸分析における 2-ヒドロキシイソ吉草酸、2-ヒドロキシカプロン酸の上昇などが確認された。プロピオン酸血症は、3-ヒドロキシプロピオン酸、メチルクエン酸などの有機代謝物の

上昇とともにアミノ酸分析においては、濾紙血、尿共に、グリシンの上昇が確認された。マルチプルカルボキシラーゼ欠損症は、乳酸、ピルビン酸の上昇と共に、有機酸分析で、3-ヒドロキシプロピオン酸、m-クロトニルグリシンなどの上昇が確認された。メチルマロン酸血症は、メチルマロン酸、メチルクエン酸の上昇が、イソ吉草酸血症は、イソバレリルグリシン、3-ヒドロキシイソ吉草酸の上昇が、アセトアセチル CoAチオラーゼ欠損症は2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸、チグリルグリシンの上昇が、グルタル酸尿症型は、グルタル酸、グルタコン酸、3-ヒドロキシグルタル酸など、有機酸代謝物の上昇が確認された。また、ピオチニダーゼ欠損症はいずれもエジプトの症例であった。

(3) 尿素サイクル障害

尿素サイクル異常症では、オルニチンカルバミラーゼ欠損症5名、シトルリン血症4名が確認されたがいずれも、アミノ酸分析におけるシトルリンと、オロト酸の測定が判定の重要な指標となっていた。

(4) 高乳酸血症

高乳酸血症は、尿による有機酸分析、濾紙血による乳酸、ピルビン酸がいずれも高値であった。また、アミノ酸分析においてはアラニンの上昇などが確認された。

4. 考察

このたび、JICA 関連諸国からの579名についてハイリスク・スクリーニングを行った結果、何らかの先天性代謝異常症の化学診断が行えた割合は9.7%の56名であり、これは道内依頼の結果の1.4%に比べて極めて高い。このことは、送付された検体の多

くが先天性代謝異常症を疑う臨床所見を有するハイリスク児であること、また、その専門医の所属する病院が国内の基幹病院でありハイリスク児が集中する傾向があるためと思われる。

今回、18疾患と非常に多くの代謝異常症が見出れているが、これらの中には我が国では極めてまれな症例が見られた。これらの貴重な症例を解析することは、これからの先天性代謝異常症の化学診断において、迅速的な対応を可能とすると共に、研究データ等の活用が期待できると思われる。

さらに、現在、研究的に行われているハイリスク・スクリーニングは、札幌市や道内における先天性代謝異常症が疑われる児に対する周産期医療だけでなく、JICA 関連諸国の先天性代謝異常症の診断、治療にも大きく貢献しているものと考えられる。

5. 結語

現行のハイリスク・スクリーニングは、国内症例及び、JICA 関連諸国の代謝異常症の診断治療に大きな成果をあげている。今後の検査体制については、一層の充実が必要と思われる。

6. 文献

- 1) Fukushi M, Hanai J, et al: International cooperation in neonatal screening –Technical training course for newborn and infant screening, J Jap Soc Mass-Scr, 8(Suppl 2), 115-118, 1998
- 2) 山口昭弘, 福士 勝, 佐藤 泰昌他: 札幌市における先天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) 田上泰子, 花井 潤師, 野町祥介他: 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), 札幌衛生研究所年報, 27, 32-37, 2000.

表2 症例一覧

1、芳香族アミノ酸代謝異常

疾病	症例 年齢・性別	臨床所見	検査所見		
			アミノ酸分析 ()基準値 単位 濾紙血:mg/dl 濾紙尿: μmole/mg-cre	有機酸()基準値 単位は内部標準に対する波高比	その他()基準値 (L):乳酸 (<40mg/dl-blood) (P):ピルビン酸 (<1.0mg/dl- blood)
フェニルケトン尿症	5ヵ月・不明	高フェニアラニン	フェニアラニン 10.6 (<2.5)	尿検体なし	
チロシン血症	1歳9日・女	生後3日低血糖発作 血清インシュリン正常	アミノ酸高値 チロシン 17.9(<12) 尿アミノ酸高値	ヒドクシフェニルピルビン酸 ヒドクシフェニル乳酸 N-アセチルチロシン	(L) 75.5 (P) 1.5
アルカプトン尿症	1才3ヵ月・男	新生時期よりおむつの黒変			
	13才・男	尿濃い紅茶色 塩化第二鉄反応(-)		ホゲンゲン酸検出(<0.2)	
	3才・不明				

2、分枝鎖アミノ酸代謝異常

疾病	症例 年齢・性別	臨床所見	検査所見		
			アミノ酸分析 ()基準値 単位 濾紙血:mg/dl 濾紙尿: μmole/mg-cre	有機酸()基準値 単位は内部標準に対する波高比	その他()基準値 (B):ピロギラセ活性 (<2.5-8.5 pmole/min/3mm-blood disc)
メイプルシロップ尿症	9ヵ月・男	発達不良	ロイシン 27.9(3.0) バリン 10.0 イソロイシン 36.3 尿中ロイシン 2.5	2-ヒドクシイソ吉草酸31.5(<0.1) 2-ヒドクシイソカバロ酸40.9(<0.1) 乳酸46.5(<10)	(L) 36.3 (P) 0.6
	5日・男	痙攣、傾眠 2人の兄弟が、生後12日、 19日に同様の臨床経過にて 死亡	ロイシン 30.2 バリン 9.5 イソロイシン 9.6 尿中ロイシン 4.8	2-ヒドクシイソ吉草酸28.1 2-ヒドクシイソカバロ酸24.6 乳酸23.3	(L) 53.0 (L) 1.4
	17日・男	脳障害、感染症否定的 血液が入正常	ロイシン 23.8 バリン 4.0 イソロイシン 3.7 尿中ロイシン 3.8	2-ヒドクシイソ吉草酸30.1 2-ヒドクシイソカバロ酸0.7 乳酸31.8	(L) 53.0 (P) 1.4
	14日・女	痙攣、傾眠、哺乳困難 姉、生後7日同様の経過に て14日死亡	ロイシン 27.9 バリン 2.3 イソロイシン 2.4 尿中ロイシン 0.9	2-ヒドクシイソカバロ酸25.6	(L) 9.5 (P) 0.3
	10ヵ月・男	不明	ロイシン 37.6 バリン 13.8 イソロイシン 11.3	尿検体なし	(L) 24.6 (P) 0.6
プロピオン酸血症	8ヵ月・男	痙攣、知能障害、昏睡 生後3日より嘔吐 発熱繰り返す	ケリシン高値 6.4 尿中ケリシン高値 4.0	3-ヒドクシプロピオン酸7.9(<0.1) プロピオン酸0.6(<0.1) 2-メチル-3-ケト吉草酸1.0(<0.2) メチルケトン酸0.7(0.1) 乳酸10.3	
	48日・男	血族結婚、昏睡 生後3日より代謝性アシドーシス 筋緊張低下 高アンモニア	ケリシン高値 4.6 尿中ケリシン高値 12.5 尿中ケリシン高値 0.4	3-ヒドクシプロピオン酸2.2 プロピオン酸0.6 メチルケトン酸0.5 乳酸3.8	(L) 18.9 (P) 0.3
	10日・男	痙攣、哺乳困難	ケリシン高値 4.6 尿中ケリシン高値 39.7 尿中ケリシン高値 5.1	3-ヒドクシプロピオン酸2.8 プロピオン酸1.4 メチルケトン酸1.4 3-ヒドクシ吉草酸 乳酸3.8	
	8日・女	筋緊張低下、低血糖 アシドーシス、昏睡、死亡	尿中ケリシン高値 4.1 尿中ケリシン高値 9.1	2-メチル-3-ケト吉草酸0.5 3-ヒドクシプロピオン酸6.4 メチルケトン酸2.7	
	7日・女	生後4日、嗜眠状態、昏睡、 筋緊張低下、痙攣なし、 代謝性アシドーシス 敗血症(-) 高ケトン尿	尿中ケリシン高値 9.6 尿中ケリシン高値 8.31	乳酸9.4 3-ヒドクシプロピオン酸8.2 3-ヒドクシ吉草酸3.6 プロピオン酸0.2 メチルケトン酸1.2	

マルチプルカルボキシル-ゼ欠損症	3ヵ月・男	3ヶ月に脳障害発作 顔の浮腫 生後の皮膚炎脱毛症 代謝性アシドーシス、ケトン尿 (-)	異常所見なし	乳酸32.9 3-ヒドロキシブチロ酸1.2(<0.1) 3-メチルcrotonil リン2.6(<0.1) メチルcrotonil 0.4(<0.1)	(L) 151 (P) 2.0 (B) 0.23
	1才2ヵ月・男	無熱性痙攣、頻呼吸、 昏迷、正常血糖、ケトン尿 高アンモニア血症	異常所見なし	乳酸130.7 ピルリ酸1.9 3-ヒドロキシブチロ酸6.1 3-メチルcrotonil リン5.9 3-ヒドロキシイソ草酸0.3(<0.2) ブチロ酸0.4(<0.1)	(L) 67.5 (P) 1.3
メチルマロン酸血症	2日・不明	高アンモニア血症	異常所見なし	メチルマロン酸5.8(<0.2) メチルcrotonil 1.7(<0.1)	(L) 27.4 (P) 0.4
	8日?・不明	無気力、哺乳困難アシドーシス (+)、高アンモニア血症	血中ケトンリソ高値 4.0	メチルマロン酸5.8 メチルcrotonil 1.7	
イソイ草酸血症	3日・女	痙攣、重症アシドーシス 意識消失、アンモニア299ug/dl	異常所見なし	イソイ草酸リン17.1 (<0.1)	(L) 31.2 (P) 0.8
	9日・女	生後5日より授乳拒否 傾眠、7日意識レベル低下 尿ケトン(-)、低血糖 (-)、敗血症(-) 代謝性アシドーシス	異常所見なし	イソイ草酸リン11.1 3-ヒドロキシイソ草酸6.0(<0.1) 乳酸19.7	(L) 157.3 (P) 1.6
アセトアセチル-CoA チオラゼ欠損症	5ヵ月・不明	代謝性アシドーシス、急性脳症 高アンモニア血症	濾紙血検体なし 尿中アミン11.9 μmole/mg-cre	2-メチル-3-ヒドロキシ酪酸2.8(<0.2) チロリンリン6.2(<0.1)	
グルタル酸血症 型	不明	不明	濾紙血検体なし	グルタル酸27.5、グルタコン酸0.2 3-ヒドロキシグルタル酸0.8	
ピオチニダ-ゼ欠損症	5才・不明	不明	異常所見なし	異常所見なし	(B) 0.23
	2才・男	発育障害		異常所見なし	(B) 検出感度以下
	1才・女	ピオチニダ反応性のMCDとして 治療中 2才と5ヵ月は同 胞		尿検体なし	(B) 検出感度以下
	2才・男			尿検体なし	(B) 検出感度以下
	5ヵ月・女			尿検体なし	(B) 検出感度以下
	5ヵ月・男			尿検体なし	(B) 活性0.1

3、尿素サイクル障害

疾 病	症 例 年 齢・性 別	臨 床 所 見	検 査 所 見		
			アミノ酸分析 () 基準値 単位 濾紙血:mg/dl 濾紙尿: μmole/mg-cre	有機酸 () 基準値 単位は内部標準に対する波高比	その他 () 基準値 (O) : 和ッ酸 (< 10 μmole/mmol- creatinine)
オルニチントランス カルバミラ-ゼ欠損症	1才5ヵ月・男	生後20日より痙攣、 哺乳困難 貧血	濾紙血シトルリン不検出 尿中シトルリン不検出	ウリル検出 和ッ酸不検出	(O) 1040
	3才・男	嘔吐、意識障害、呼吸障害 知能障害、高アンモニア血症	濾紙血シトルリン不検出 尿中シトルリン不検出	ウリル検出 和ッ酸不検出	(O) 22.5
	5日・男	24時間から授乳拒否、 痙攣、昏睡、低血糖 高乳酸、高アンモニア血症	濾紙血シトルリン不検出 尿中シトルリン不検出	ウリル不検出 和ッ酸未検出	(O) 760.0 (L) 72.0 (P) 0.5
	8日・男	生後1日より嘔吐 高アンモニア 血症	濾紙血高アミノ酸 アミン15.3 シトルリン不検出	ウリル検出 和ッ酸1.2	(O) 416.1 (L) 54.6 (P) 1.1
	3日・不明	低血糖、傾眠		ウリル検出 和ッ酸不検出	(O) 1190
シトルリン血症	1才3ヵ月・男	代謝性アシドーシス、 5ヶ月から低血糖	濾紙血シトルリン 28.4 尿中シトルリン 21.2	乳酸10.4	(L) 21.0 (P) 0.3 (O) 476.9
	24日・男	哺乳不良、尿臭なし、 低血糖なし 血液ガス正 常、急性期血清アンモニア 608mg/dl	濾紙血シトルリン 41.61 尿中シトルリン 17.79	異常所見なし	(L) 23.2 (P) 0.1 (O) 744.3
	14才・男	高アンモニア血症、 2才より軽い知能障害 検体提出1ヶ月前より痙攣、 昏睡 死亡	濾紙血シトルリン 20.0 尿中シトルリン 17.8	高アンモニアの結果 ウリルの検出1.5	(L) 25.0 (P) 0.3 (O) 900
	4日・3655	筋緊張低下、高アンモニア血症	濾紙血シトルリン 22.8	尿検体なし	(L) 23.2 (P) 0.1

4、高乳酸血症

疾病	症例 年齢・性別	臨床所見	検査所見		
			アミノ酸分析 ()基準値 単位 濾紙血:mg/dl 濾紙尿:μmole/mg-cre	有機酸()基準値 単位は内部標準に対する波高比	その他
先天性高乳酸血症 ミトコンドリア呼吸鎖の異常	5日・男	34週出生1020グラム 生後4日目代謝性アシドーシス	濾紙血、尿アミノ酸、アミノ酸 グリシン、リシンの上昇	乳酸33.3、ピルビン酸1.1 2-ヒドロキシ酪酸1.46	(L) 160.3 (P) 0.4 L/P比が高い
先天性高乳酸血症 ピルビン酸脱水素酵素 複合体欠損症	2日・女	生後44時間で呼吸困難、 授乳拒否	濾紙血、尿アミノ酸高値	乳酸18.3、ピルビン酸3.3 2-ヒドロキシ酪酸7.1、アミロ酸5.2	(L) 297 (P) 2.8
先天性高乳酸血症	3か月・女	生後25日から代謝性 アシドーシス、低血糖	濾紙血アミノ酸 9.5 尿アミノ酸高値 4.0	乳酸114.5、ピルビン酸2.5 2-ヒドロキシ酪酸0.4	(L) 157.1 (P) 0.8
	9か月・女	汎血球減少症、肺炎	異常所見なし	乳酸52.6、ピルビン酸3.9 2-ヒドロキシ酪酸2.5 3-ヒドロキシ酪酸35.6	(L) 26.2 (P) 0.2
	11日・女	不明	濾紙血なし	乳酸42.4、ピルビン酸3.24	
	35時間・女	アシドーシス、高アンモニア血症、 死亡			(L) 367.4 (P) 1.5
	不明	生後5週間、高アンモニア血症、 死亡			(L) 367 (P) 1.3
	不明	生後17日、高アンモニア血症、 死亡			(L) 69.3 (P) 0.7
	20か月・女	アシドーシス			(L) 87.3 (P) 1.9
ミトコンドリア DNA異常症	2才	兄弟、痙攣、血族結婚	異常所見なし	異常所見なし	(L) 16.6 (P) 0 MERRF変異60%
	11才・女				(L) 9.3 (P) 0.1 MERRF変異50%
	8才・男				(L) 8.0 (P) 0.2 MERRF変異50%
	13才・女	痙攣、視力障害			(L) 39.5 (P) 0.5 MELAS変異48%

5、アミノ酸転移障害

リジン蛋白不耐症	2才・不明		尿中アミノ酸リジン 8.60	ウラシル、メチルイオン不検出 GC/MSにて確認	(O) 23.4
----------	-------	--	-------------------	-----------------------------	----------

6、その他

高シュウ酸尿症 型	42日・女	痙攣、 哺乳困難	濾紙血、尿 異常所見なし	シュウ酸2.3、グリコリ酸0.6、 グリセリ酸0.4の検出	(L) 25.4 (P) 0.4
-----------	-------	-------------	-----------------	----------------------------------	---------------------

Selective Screening for High Risk Infants in Sapporo City - Results of the Samples from Foreign Countries Related to JICA

Yasuko Tagami, Junji Hanai, Shosuke Nomachi, Yoshikiyo Mizushima, Natsuko Noro,

Machi Nagaya, Tsuneichi Ozaki, Kozo Fujita, Masaru Fukushi*¹,

Yuichi Kusunoki*², Akihiro Yamaguchi*³

We have performed a training course on neonatal and infant screening since 1991 under the Technical Training Program of the Japan International Cooperation Agency (JICA). In this program, we have introduced neonatal mass-screening for inborn errors of metabolism and a selective screening for high risk infants suspected metabolic disorders. Some participants of this training course have sent dried blood and urine samples for the selective screening. Dried blood and urine samples obtained from 579 babies in 13 countries were screened from April 1996 to March 2001. Of these, 56 babies (9.7%) were diagnosed chemically as having metabolic disorders by analyzing amino acids, organic acids, and so on.

*1 Department of Public Sanitation, Health and Welfare Bureau of Sapporo City

*2 Department of Pediatrics, Medical and Training School Hokkaido Ryoikuen

*3 Sapporo Medical University