

札幌市における先天性代謝異常 スクリーニングの概況 (第 2 報)

Report on Mass Screening for Inborn Errors of Metabolism in Sapporo City Part II

浅野みね子 山田 慶子 佐藤 敏雄
佐藤 勇次 林 英夫 高杉 信男
荒島真一郎* 中田 文輝** 大柳 和彦**

Mineko Asano, Keiko Yamada, Toshio Satoh,
Yuhji Satoh, Hideo Hayashi, Nobuo Takasugi,
Shin-ichiro Arashima, Fumiteru Nakata,
and Kazuhiko Ohyanagi

要 旨

札幌市における先天性代謝異常スクリーニングは昭和52年4月開始以来56年3月までに80,566名の新生児を対象に検査が実施された。その結果ヒスチジン血症13名、メイプルシロップ尿症1名を発見した。

1. はじめに

全国の自治体が新生児先天性代謝異常スクリーニングを開始してから5年目を迎えた現在、代謝異常疾患の早期発見と早期治療に成果をあげている。¹⁾

札幌市では昭和52年4月から56年3月までに新生児80,566名をスクリーニングした。その経過報告並びに、スクリーニングで発見されたメイプルシロップ尿症患者の血液を検査する機会を得たのであわせて報告する。

2. 方 法

札幌市衛生研究所年報54年7号²⁾で報告した方法³⁾と同様である。メイプルシロップ尿症患者の検査はガスリー法および薄層クロマトグラフィーを用いた。ガスリー法の外部標準血液ろ紙は、めん羊血液をヘマトクリット55%に調整。めん羊血液10mlを遠心分離(3,000 r p m 15分間)し、血漿1mlを除いた所にL-ロイシンのpbs溶液1,000mg/dl)1mlを加える(100mg/dlの標準)。順次めん羊血液で希釈し、10mg/dl, 20mg/dl, 30mg/dl, 35mg/dl, 40mg/dl, 45mg/dl, 50mg/dl, 60mg/dl, 70mg/dl, 80mg/dl, 90mg/dl, 100mg/dlを作製。代謝異常採血ろ紙にスポットして自然乾燥させた。ガスリー法使用時に検体と標準血液ろ紙を同時に加熱した。(オートクレーブ115℃1分間)ガスリー法の判定は外部標準血液ろ紙周囲の枯草菌の生育円をノギスで測り、2次曲線の検量線を作成(Olivetti パーソナルコンピュータP

* 北海道大学医学部小児科学教室

** 札幌医科大学小児科学教室

—652 使用)。検体の生育円の直径から血中ロイシン量を測定した。

薄層クロマトグラフィーは木下等の方法⁴⁾を改良して行った。薄層はメルク社の HPTLC Fertigplatten Cellulose 10×20 を使用。検体(血液ろ紙)の直径1/8インチディスク4枚を70%エタノール40 μ lに浸し、2分間超音波処理をした後25 μ lを薄層プレートにスポッティングし、nブタノール/酢酸・水 3 : 1 : 1 (重量比)で2回展開し、0.2%ニンヒドリン95%エタノール溶液で発色させた。

3. 結果と考察

1) 昭和52年4月から56年3月までの検査人員は80,566名で、届け出出生数87,151名の92.4%であり、53年度以降においては新生児のほぼ全員が本検査を受検していると思われる。年度別の検査状況を図-1に示した。1076検体(1.34%)は血液不足等の理由で再採血を依頼し、82%が再提出された。図-2に示したように、不良等の理由による再採血数は、疑陽性数のおよそ3倍に達している。

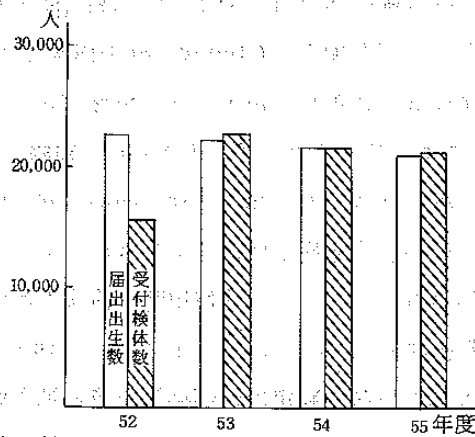


図-1 年度別検査実施状況

2) 検査成績の集計を表-1に示した。第1回目の検査により11,934名(1項目平均3.12%)に再チェックを実施し、321名が第1次陽性となった。そのうちの318検体(99.1%)が再提出され、検査を実施した結果、39名が第2次陽性となり、

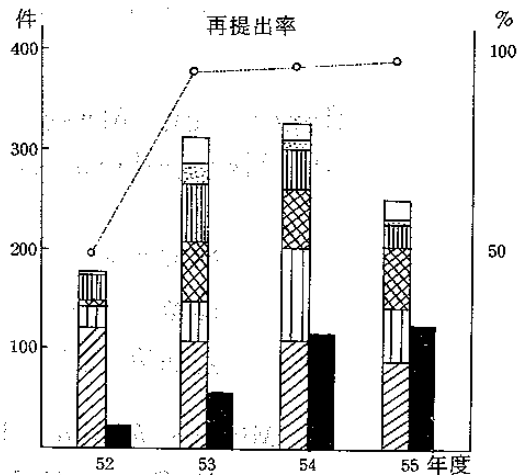


図-2 年度別再採血検体状況

市内の代謝異常専門医師に精密検査を依頼した。

第2次陽性はガラクトース血症が最も多く20名、次いでヒスチジン血症14名、ホモシチン尿症3名、フェニルケトン尿症、メイプルシロップ尿症各1名であった。精密検査の結果ヒスチジン血症13名、メイプルシロップ尿症1名が先天性代謝異常患者と確定。また4名がガラクトース血症保因者(UDP-ガラクトース4エピメラーゼ活性低下)と診断された。

(3) ヒスチジン血症13名の検査成績は13名中12名まで前号²⁾に報告済みなので省略した。

メイプルシロップ尿症について以下に報告する。メイプルシロップ尿症は生後間もなく血液中に分枝アミノ酸が増加することによって精神的、身体的発育障害を呈し、放置すれば急激な症状の悪化により生後数週以内に死亡するか、または重度の知能障害を招く代謝疾患である。⁵⁾全国的に発生数が少なく、本疾患の詳しい報告は少ない。

当所では新生児75,000名をスクリーニングした

55年12月に本疾患を発見し、その後治療機関の方々の御好意により、患者の血液を約6カ月間に渡り検査する機会を得たので成績を報告する。血中ロイシンの経時変化を図-3に示した。初回採血は生後5日目であり、血中ロイシンは 20mg/dl 以上であった。直ちに電話連絡したが、患者は呼吸困難等重篤な症状で入院していた。第2回目採血は11日目に実施し、ロイシン 20mg/dl 以上を示した。その後の検査の結果 50mg/dl 以上であった。交換輸血、腹膜還流等の治療の結果一命を取りとめ、18日目から食事療法が開始されるとともにロイシンも低下し、その後は順調な経過であることを聞いている。

患者検体の薄層クロマトグラフィーを図-4に示した。メイプルシロップ尿症の特徴とされている⁶⁾バリン、ロイシン、イソロイシンの位置に増加が認められ、アラニンの位置に減少が認められた。

4) スクリーニング対象疾患々々が発見漏れとならぬように、日本公衆衛生協会が中心となって、国立神経センターの協力のもとにスクリーニング技術について精度管理を実施している。昭和52年12月から56年6月までおよそ180回の外部標準検体の異常発見テストを実施したが、当所における発見率は極めて高く良好な成績であったことを報告する。

また、false negativeの有無を調査する目的で実施している1カ月児の再スクリーニングは、54年開始以来56年3月までに1,827検体を実施したが、その中から新たに代謝異常患者は発見されていない。なお5~7日目との検査成績の比較を表-2に示したが、再チェック数については、フェニルケトン尿症、ヒスチジン血症、メイプルシロップ尿症、ガラクトース血症において5~7日目が有意に高く、ホモシスチン尿症については1カ月児が有意に高い事が認められた。

4. おわりに

昭和52年4月に開始した先天性代謝異常スクリーニングは、56年3月までに80,000余名の新生児に実施され、ヒスチジン血症13名、メイプルシロップ尿症1名等、代謝異常患者を発見し、着実に成果をあげている。発見されたメイプルシロップ尿症患者は重篤な状態に陥りながら、早期発見と適切な治療により一命を救われ順調に経過している旨の報告を得、本スクリーニングの有用性を確認した次第である。

1カ月児の再スクリーニングによる false negative に基づく「発見もれ」は現在認められていない。

稿を終わるにあたり、今回メイプルシロップ尿症の貴重な検体と患者の経過、治療処置等の情報をご提供下さった社会保険中央病院小児科岡洋瑚先生、天使病院小児科福山桂子、南部春生両先生に感謝の意を表します。

5. 文 献

- 1) 石井澄和, 成瀬浩・小児のマス・スクリーニング, 小児科Mook, 9, 1-10 (1979)
- 2) 浅野みね子, 山田慶子, 佐藤敏雄, 林英夫, 高杉信男, 荒島真一郎, 中田文輝・札幌市衛研年報 (7), 79-82 (1979)
- 3) 厚生省児童家庭局長通達・先天性代謝異常検査の実施について, 児発第441号 (1977)
- 4) 木下洋子, 松山敦子, 水越恵子, 田村礼子, 廖英一・代謝異常スクリーニング研究会々報(4), 98-101 (1979)
- 5) 大和田操・小児のマス・スクリーニング, 小児科Mook, 9, 33-47 (1979)
- 6) 和田義郎・先天性代謝異常, 178-216, 診断と治療社 (1973)

表-1 先天性代謝異常スクリーニング結果

検査項目	検査数	再チェック数 (%)	第1次陽性数 (%)	第2次陽性・精検数
フェニールケトン尿症	80,566	1,782 (2.21)	36 (0.045)	1
ヒスチジン血症	75,593	5,048 (6.68)	43 (0.057)	14
ホモシスチン尿症	75,593	2,380 (3.15)	50 (0.066)	3
メイプルシロップ尿症	75,593	1,688 (2.23)	24 (0.032)	1
ガラクトース血症	75,593	1,036 (1.37)	168 (0.222)	20
総数	382,938	11,934 (3.12)	平均 321 (0.084)	39

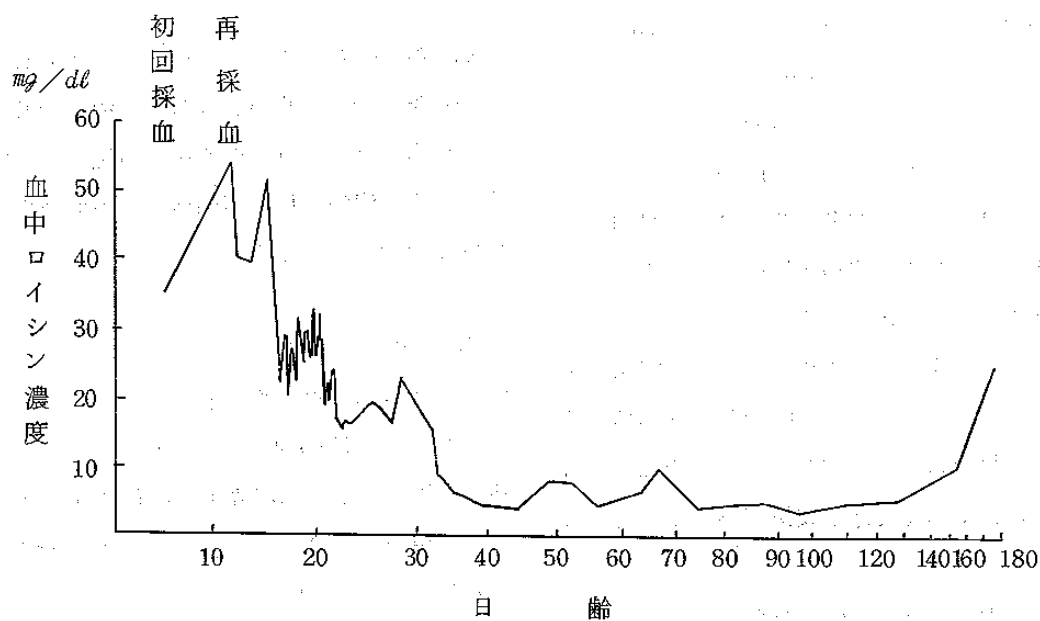
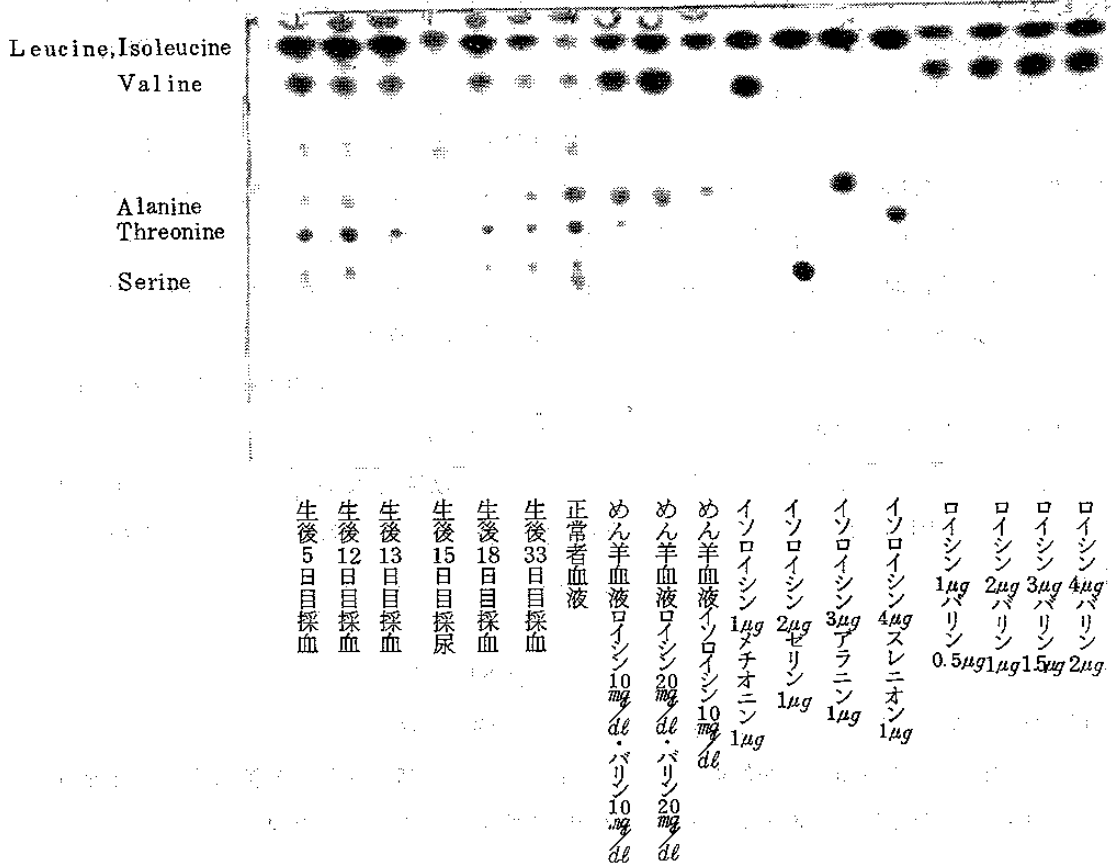


図-3 メイプルシロップ尿症患者のロイシン濃度

表一 生後1カ月児と5～7日児の検査結果の比較

検査項目	測定結果				
	再チェック数 (%)	検査物質	測定値 mg/dl		再検数
フェニールケトン尿症	5～7日 16 (0.88)	Phenylalanine	正常 2未満 2	0	0
	1カ月 3 (0.16)		1811 6 10 1824 2 1		
ヒスチジン血症	5～7日 58 (3.18)	Histidine	正常 4以上6未満 6以上8未満	1	1
	1カ月 8 (0.44)		1783 43 1 1819 8 0		
ホモシスチン尿症	5～7日 18 (0.99)	Methionine	正常 1未満 1 15	0	1
	1カ月 40 (2.19)		1809 8 10 0 1787 18 18 4		
メイプルシロップ尿症	5～7日 21 (1.15)	Leucine	正常 2未満 2	0	0
	1カ月 1 (0.06)		1806 5 16 1826 1 0		
ガラクトース血症	5～7日 26 (1.42)	Galactose	正常 4以上8未満 8以上10未満	1	0
	1カ月 4 (0.22)		1801 20 6 1823 4 0		



図一 メイプルシロップ尿症患者の薄層クロマトグラフィー