

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

尿GC/MS分析による代謝異常症例の化学診断および追跡調査  
－有機溶媒抽出法とウレアーゼ法の比較－

研究要旨

ろ紙尿あるいは原尿 0.1(クレアチニン濃度が低いときは0.2)mlをウレアーゼ処理した後、GC/MS分析し、アミノ酸、アミノ酸由来の有機酸、糖、糖アルコール、核酸塩基を一斉分析する簡易ウレアーゼ法について、安定同位体希釈法を用いて定量精度の改善を図った<sup>1~3)</sup>。また人の手による前処理の良否のバラツキを避けるため前処理の自動化を試みかなり良好な成績を得た。新生児マススクリーニング試験研究では7,054検体を分析し、8例を発見、発見率は1/882名であった。代謝異常児は追跡調査している。久留米大学、島根医科大学、千葉こども病院を含めた4試験研究機関全体では22,078名を分析し、13例を発見、発見率は1/1,698名であった<sup>4)</sup>。ろ紙尿のtandemMSを用いた米国でのスクリーニングの発見率は1/3,000名で、我が国での重松ら<sup>5)</sup>による2万人を対象としたスクリーニングの発見率は1/20,000名であるので、簡易ウレアーゼ法の発見率は極めて高く、心身障害発症予防に有効な方法と考えられる。

研究協力者

久原とみ子、大瀬守眞、XiaZhen-wei、  
井上義人、新家敏弘、松本勇

(金沢医科大学総合医学研究所  
人類遺伝学研究部門生化学)

同位体希釈法を用いて改善を図ってきたが、LeuやLysの定量に用いるD3-LeuやD4-Lysを、RTや化学構造の近いAla、Val、IleuあるいはOrnにも内標として共用することでCV値を大きく改善できた。

研究目的

尿中に大量に含まれる尿素をウレアーゼで分解し、エタノールによる除タンパク操作のみを行なう簡便な前処理とGC/MS分析の手法を用いて、ハイリスク児に対する診断支援のみならず、早期診断支援を目的として新生児スクリーニング試験研究を行い、本法の有効性について考察した。

また、武漢医学院より黄疸のためガラクトース血症を疑って、分析依頼されたろ紙尿は、ガラクトース、ガラクトン酸、ガラクトールの増加がなく、Try、Met、Tryの異化中間体のp-hydroxyphenyl-lactate、p-hydroxyphenylpyruvateの著増を認めたので、チロシン症と判定した。さらにビタミンB12と葉酸の低値および巨赤芽球性貧血を呈したホモシスチン尿症の兄妹例について、本ウレアーゼ法では尿中Met、Hcys、orotate、methylmalonateについて一斉検索できることを確認した。

研究対象および方法

平成7年4月より平成11年1月28日までに新生児尿7,054検体を分析した。

採尿日はガスリー採血日とし、濾紙尿からの試料調製は昨年同様の方法<sup>1, 7)</sup>で行った。

これまでに22疾患の新生児マススクリーニング・パイロットスタディーを、7,054名の新生児を対象として行った。その結果、1)メチルマロン酸尿症2例、2)グリセロール尿症1例、3)ハートナップ病1例、4)シスチン尿症3例、5)α-アミノアジピン酸尿症1例<sup>6)</sup>で、代謝異常は計8例で、8/7,054即ち1/882人の発見率であった。

研究結果および考察

装置の特性や施設による差を排除した自動診断支援システムの確立には前処理の自動化、定量精度がよいこと、定量および化学診断の自動化が必要である。

人の手による前処理の良否のバラツキを避けるためHP社のPrepStationを用いて前処理の自動化を試み、かなり良好な成績を得た。

定量精度については、特にアミノ酸について安定

Table 1.に示すようにメチルマロン酸やグリセロールなど指標物質の異常度、健常児+nSDにおけるn値は、血液と異なり尿であるため、対照との差は明瞭で、正規曲線に近似させた場合、ほとんど10SD以上であった。

久留米大学でシトルリン血症、神経芽細胞腫、

OTC欠損症を含む計5例、4試験機関全体では22,078名を対象とし、総計13例を発見したので、1/1,698名の発見率であった<sup>4)</sup>。

ろ紙血のtandem MSを用いた米国でのスクリーニングの発見率は1/3,000名と報告されている。また同じ手法で、我が国での重松らによる2万人を対象としたスクリーニングの発見率は1/20,000名である<sup>5)</sup>ので、我々の簡易ウレアーゼ法の発見率は極めて高く、心身障害発症予防に有効な方法と考えられる。

#### 文献

1. I. Matsumoto, T. Kuhara: A new chemical diagnostic method for inborn errors of metabolism by mass spectrometry - Rapid, practical, simultaneous urinary metabolites analysis -. Mass Spectrom. Review, Vol. 15, No. 1: 43-57 (1996)
2. 久原とみ子、新家敏弘、吉田一郎、猪口孝洋、山口清次、高柳正樹、青木菊麿、福渡靖、松本勇：試験研究報告：GC/MSを用いる化学診断法の新生児マススクリーニングへの応用。Proc. Jap. Soc. Biomed. Mass Spectrom. Vol. 22: 63-66 (1997)
3. 久原とみ子、新家敏弘、井上義人、大瀬守眞、吉田一郎、猪口孝洋、山口清次、木村正彦、高柳正樹、松本勇：試験研究報告：GC/MSを用いる化学診断法の新生児マススクリーニングへの応用。Proc. Jap. Soc. Biomed. Mass Spectrom. 23: 69-76 (1998)
4. Kuhara T, Shinka T, Inoue Y, Ohse M, Yoshida I, Inokuchi T, Yamaguchi, S, Kimura M, Takayanagi M, Matsumoto I: High-risk and Low-risk Screening for Inborn Errors of Metabolism by GC/MS Analysis of Urine in Japan. 4th Meeting of the International Society for Neonatal Screening(1999年6月)にて発表予定
5. 重松陽介：ESI-MS/MSによる新生児マススクリーニングの再検討。'98年度厚生科学研究-マススクリーニングの見逃し等を予防するシステムの確立に関する研究-研究班会議。1999.2.13
6. H. Peng, T. Shinka, Y. Inoue, H. Mitsubuchi, J. Ishimatsu, M. Yoshino, T. Kuhara: Asymptomatic  $\alpha$ -ketoaciduria detected during a pilot study of neonatal urine screening. Acta Paediatr. in press
7. T. Kuhara, T. Shinka, Y. Inoue, M. Matsumoto, C. Zhang, C. Ning, T. Furumoto, I. Matsumoto: A new chemical diagnostic method for inborn errors of metabolism by mass spectrometry - Rapid, practical, simultaneous urinary metabolites analysis -. Proceeding of the 3rd International Society for Neonatal Screening, p. 123 (1998)

Table 1. Pilot Study Report at Kanazawa Medical University (~'99.1.28)

Disease/Abnormality	Cases	5SD< >10SD	10SD< >30SD	30SD<
Methylmalonic aciduria	2	-	2	-
Glyceroluria	1	-	1	-
Hartnup disease	1	-	-	1
Cystinuria	3	1	2	-
$\alpha$ -Aminoacidic/ $\alpha$ -ketoaciduria	1	-	1	-
Total: with defect	8	1	6	1
Total: screened	7,054			
Incidence	1/882			

(n SD): mean + nSD of methylmalonate, glycerol, valine, lysine and  $\alpha$ -aminoacidate

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

GC/MSを用いた代謝異常スクリーニング：効果的な新生児マススクリーニング支援

研究要旨

我々は島根県において、GC/MSを用いる新生児マススクリーニングの試験研究を行い、2年8ヶ月間に3368例をスクリーニングした。このうちガスリーテスト（+ペイゲン）で一過性の異常が指摘された例が10例あった。一過性ガラクトース血症の8例中3例がGC/MSでも高ガラクトース尿が検出されたが、新生児期には異常は検出されなかった。高Phe血症ではGC/MS法で尿中Phe高値が検出され、タンデムマスによる血液ろ紙の分析でもPhe高値が検出された。マススクリーニング法として、タンデムマスは現行の血液ろ紙を使用できること、コストが安いなどの利点がある。しかし、診断の感度については検討の余地がある。GC/MS法は分析情報が多く、診断の感度もほぼ確立されている。しかし、コストがやや高く、尿を用いる新しい搬送体制を作らなければならない。各々の特性を生かした新生児マススクリーニング支援体制作りを進めるべきである。

研究協力者

山口清次、木村正彦、伊賀三佐子、  
付曉巍、和田真紀

（島根医科大学小児科）

研究目的

私達は1996年5月から島根県の4つ地方の主要な病院で出生する新生児を対象に、GC/MSを用いた新しい新生児マススクリーニングの試験研究を行っている。マススクリーニング法として、タンデムマス法とGC/MS法が検討されている。我々はGC/MS法を用いて試験研究を進めている。2つの新しいスクリーニング法のそれぞれの特性を生かして、新生児マススクリーニング支援体制作りを進めるべきである。マススクリーニング法として、タンデムマス法とGC/MS法が検討されている。我々はGC/MS法を用いて試験研究を進めている。2つの新しいスクリーニング法のそれぞれの特性を生かして、新生児マススクリーニング支援体制作りを進めるべきである。本試験研究の意義を検討するために、スクリーニング結果の検討、再検した例の結果、および現行の新生児マススクリーニング結果との比較を行った。

研究対象および方法

1) 対象と分析方法

1996年5月～1998年12月の期間内に島根県の4つの地方の主要な病院（松江赤十字病院、島根医科大学、江津済生会病院、益田赤十字病院）で出生した新生児および新生児医療施設に収容された新生児の尿を既報の方法（ウレアーゼ処理/直接乾燥

/TMS化法）でGC/MS分析した。

2) 再検査できた症例の検討

新生児期に一過性に異常のみられた症例で、生後1ヶ月検診で再検査できた症例について分析結果を検討した。

3) 現行の新生児マススクリーニング結果との比較

ガスリーテスト・ペイゲン法で新生児期に異常の検出された新生児について、我々のおこなった試験研究のデータを比較した。

4) 最近経験した高フェニルアラニン血症例の検討

高フェニルアラニン血症の1例を最近経験した。この症例について、ガスリー法、GC/MS法およびタンデムマス法で分析してスクリーニングの感度を比較検討した。

研究結果

1) スクリーニング試験研究結果

1996年5月～1998年12月の期間内（2年8ヶ月）に3368例の新生児をスクリーニングした。表1に示すように、明らかな先天代謝異常症は発見されていない。しかし、3368例中167例（4.9%）に新生児期一過性の異常と思われる所見がみられた。内容は、tyrosyluria（4-OH-phenyllactateの上昇）、3-hydroxy-3-methylglutaricacid上昇、およびgalactosuriaの3つが最も多かった。

新生児期一過性異常所見は出生体重の小さいものほど頻度の高い傾向がみられた。

2) 再検査できた症例の検討

新生児期に一過性に異常のみられた症例で、生後1ヶ月検診で再検査できた症例が18例あった（tyrosyluria 7例、galactosuria 6例、その他

4-hydroxyphenylacetate上昇、分枝アミノ酸上昇、glyceric acid上昇、glycerol上昇、

3-hydroxybutyric acid上昇、5-oxoprolin上昇の各1例)。18例全例が生後1ヶ月の再検では正常プロフィールを示した。

### 3) 現行の新生児マススクリーニング結果との比較

ガスリーテスト・ペイゲン法で新生児期に異常の検出された新生児のうち、試験研究の対象となっていた新生児は10例あった。内訳は、galactosuria 8例、およびphenylalanine (10mg/dl) 1例、methionine (2mg/dl) 1例があった。このうち、GC/MSによる尿分析でも異常が指摘されていたのは、galactosuria 8例中3例であった。この他の新生児では検査時期がちがっていた要因が考えられる。ガスリーテストは生後5日に行われたのに対し、試験研究では生後2、3日に採尿していることが多かった。

### 4) 最近経験した高フェニルアラニン血症例の検討

高フェニルアラニン血症の1例を最近経験した。この症例は在胎38週、出生体重2998gにて正常分娩で出生し、特別な臨床症状はない。生後5日にガスリーテストでフェニルアラニン (Phe) 10mg/dlを指摘された。表2に示すように、ガスリーテストでは生後5日Phe 10 (mg/dl)、生後12日Phe10、生後30日Phe10、および食事療法をはじめた生後47日にはPhe 2であった。タンデムマスによる血液ろ紙の分析では(福井医大小児科、重松陽介先生)、生後5日Phe 8.5 (mg/dl)、生後30日Phe 6.7であった。一方GC/MSによる尿分析では、生後2日は正常であったが、生後28日Phe 10.31nmol/mg Creat、生後30日Phe 30.36、生後48日Phe 4.01であった。生後2日の分析は、時期が早すぎた可能性がある。しかし生後28日以降には正常の10~30倍のPheを認めた。すなわち、ガスリーテストで、Phe 10程度あれば、タンデムマスによる血液ろ紙でも、GC/MSによる尿分析でも異常は検出されると思われる。

### 考察

アミノ酸、有機酸代謝異常の新しい新生児マススクリーニング法として、タンデムマスによる方法と

GC/MSによる方法が検討されている。今回の研究結果をふまえて、この2つの方法を比較したい。

表3に示すように、タンデムマス法では、検体として血液ろ紙が使えるので、現行のガスリーテストの検体搬送システムをそのまま利用でき得るメリットがある。分析時間は1検体あたり2分、前処理は約2時間で、理論的には1台の機器で1日400~500検体の分析が可能であり、コストが安い。しかしタンデムマスの設備は現在5000万~8000万円程度かかり初期投資が高つく。また分析情報は分子量のみであり、限られた情報のみである。診断感度はGC/MSで不十分な脂肪酸代謝異常症の診断が可能ないメリットがあるが、有機酸代謝異常、アミノ酸代謝異常、脂肪酸代謝異常にしてもその診断感度はまだ十分に確立していないので、検討の余地がある。

一方GC/MS法では、検体として尿が用いられるので、マススクリーニングとする場合、現行のガスリーテストの血液ろ紙以外の新たな検体搬送システムを作る必要がある。分析時間は20~30分、前処理2時間で理論的には1台の機器で1日40検体程度の分析が可能である。従って1検体当たりのコストはやや高くなる。しかしGC/MS設備は現在約1000万円程度で購入できるので初期投資が安く、数台設置してスクリーニングすることも可能である。

GC/MSの分析情報は非常に多く、診断のみならず病態解析にも役立ち、治療効果、追跡等にも威力を発揮する。GC/MSの診断感度は、有機酸代謝異常に関してはほぼ確立しているが、脂肪酸代謝異常、アミノ酸代謝異常に関しては検討が必要である。

現時点では以上の2つの方法が世界的に検討されている。それぞれの特性を生かした新生児マススクリーニングの支援体制作りを進めてゆくべきである。

### 結論

マススクリーニング法として、タンデムマス法とGC/MS法が検討されている。我々はGC/MS法を用いて試験研究を進めている。2つの新しいスクリーニング法のそれぞれの特性を生かして、新生児マススクリーニング支援体制作りを進めるべきである。

表1. GC/MSによるマススクリーニング結果 (1996.5~1998.12.)

	Total	Birth weight (g)			
		~1499	1500 ~2499	2500 ~3999	4000~
Defined inborn error	0				
Transient elevation					
4-OH-phenyllactate	63	5	19	39	0
3-OH-methyl-glutarate	36	0	1	35	0
Galactose	31	3	6	22	0
5-Oxoproline	7	0	1	6	0
Uracil	5	0	0	5	0
Glycerol	4	1	1	2	0
3-OH-Butric	4	0	0	4	0
Methylmalonate	3	0	0	3	0
3-OH-propionate	3	0	1	2	0
Glutamine	2	0	0	2	0
3-OH-isovalerate	2	0	1	1	0
Glucose-3-phospharate	2	0	0	2	0
Orotic	1	0	0	1	0
Threonine	1	0	0	1	0
Branched amino acids	3	0	0	3	0
<b>Total</b>	<b>167/3368</b> (4.9%)	<b>9/51</b> (17.6%)	<b>30/375</b> (8.0%)	<b>128/2917</b> (4.4%)	<b>0/25</b> (0.0%)

表2. ガスリーテストで発見された高フェニルアラニン血症

ガスリー (血液濾紙) mg/dl	GC/MS (尿濾紙) nmol/mg Cr	タンデムマス (血液濾紙) mg/dl
10 (日令5)	n.d. (日令2)	8.5 (日令5)
10 (日令12)	10.31 (日令28)	
10 (日令30)	30.36 (日令30)	6.7 (日令30)
<2 (日令47)	4.01 (日令48)	
対照 <2	0.00~2.53 (mean 1.03)	0.9

表3. 2つのスクリーニング法の比較

	タンデムマス法	GC/MS (ウレアーゼ/直接乾燥法)
検体	血液ろ紙	尿, 尿ろ紙
分析時間	2分	20分
前処理時間	2時間	2時間
一日処理数	400検体/日	40検体/日
コスト	安価	やや高い
設備	高価	比較的安価
分析情報量	△	◎
感度		
有機酸代謝異常	○?	◎
脂肪酸代謝異常	○?	△
アミノ酸代謝異常	○?	△

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

GC/MSによる新生児先天性代謝異常症のスクリーニング—3年間の経験

研究要旨

ガスクロマトー質量分析法により、新生児尿を用いて、先天性代謝異常症のスクリーニングを3年間、約1万名につき施行した。その結果、シトルリン血症1名、グリセロールキナーゼ欠損症1名、シスチン尿症1名、神経芽細胞腫1名、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症疑い1名の計5名が発見された（一過性代謝異常を除く）。ローリスク児を対象としてスクリーニングを施行する場合、発症前の検体で代謝異常をとらえることが最も重要であるが、最近、経験したオルニチントランスカルバミラーゼ欠損症と考えられる一例では発症前の尿の分析でオロット酸とウラシルの有意の増加を確認することができ、患児を救命することができた。我々の3年間の経験では、GC/MS法をもちいると約2000名に1名の割合で患者が発見されたことになり、本法が有機酸血症を含む先天性代謝異常症のスクリーニングの手段としてすぐれたものであることが、示唆された。

研究協力者

吉田一郎 (久留米大学医学部GC/MS医学  
応用研究施設、同小児科)

田代さとみ、城後美佐、祇園夕佳、  
田代恭子、青木久美子、猪口隆洋、  
田中正敏

(久留米大学医学部GC/MS  
医学応用研究施設)

研究目的

ガスクロマトー質量分析法と新生児尿をもちいて有機酸血症を中心とする先天性代謝異常症スクリーニングを施行し、その有用性や問題点を明らかにすること。

研究方法

1996年1月から1999年1月までの約3年間に福岡県を中心とし、佐賀県および大分県を含む九州北部地区の産婦人科医院を主な対象として、約1万名の新生児につきスクリーニングを施行した。主に5～7生日の尿を採取し、既に報告したShoemaker-松本らの方法で尿を処理し、分析した。

研究結果

新生児10,542名中、シトルリン血症1名、グリセロールキナーゼ欠損症1名、神経芽細胞腫1名、シスチン尿症1名、オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症疑い1名が発見された（乳酸増加、3-ヒドロキシ酪酸増加、一過性高チロジン血症などの一過性代謝異常は除く）。5症例の経過ではシトルリン血症は種々の治療にもかかわらず、死亡、グリセロー

ルキナーゼ欠損症は単独型欠損症と考えられ現在、シスチン尿症とともに、経過観察中である。神経芽細胞腫と考えられる一例は在胎42週、生下時体重3,958gで出生。4生日尿のGC/MS分析により、バニルマンデル酸（VMA）とホモバニリン酸（HVA）の高値が判明、その後、左上腹部に直径4cm大の腫瘤が確認され、開腹生検にて神経芽細胞腫が確認され、現在は厚生省乳児神経芽細胞腫治療プロトコルにより、管理され経過を観察している。OTC欠損症と考えられた一例は8生日の男児、1994年1月4日、社会保険田川病院で出生、在胎38週、生下時体重は2,954gであった。5生日でスクリーニングのため、採尿した。翌日、退院したが退院当日夜から、低体温（35.8<sup>o</sup>C）が出現、涕泣もみられず、哺乳力低下が出現したため、同日夜に社会保険田川病院へ再入院となった。7生日になり、無呼吸発作が頻発し、呼吸状態が悪化したため、挿管し、聖マリア病院へ搬送されたが、この時点で高アンモニア血症と本スクリーニングでの尿中オロット酸とウラシルの高値が判明、久留米大学周産母子センター新生児部門へ転科となった。患児は深昏睡でDICを合併、全身に浮腫がみられ、予後は絶対に不良と考えられる状態であったが、血漿交換、アルギニン製剤、安息香酸ナトリウムの投与などで、血中アンモニアが徐々に低下し、意識レベルも改善、現在は順調に経過している。

考察

近年、従来のガスリーテストに代わって質量分析法による新生児の先天性代謝異常スクリーニングが開始され、欧米を中心に世界の各地で施行されるよ

うになった。米国のTuchmannらはカナダのケベック州でGC/MSによるスクリーニングを開始、また米国のNaylorらもタンデム質量分析法（以下MS/MS）によるスクリーニングをペンシルバニア州を中心にスタートし、多くの患児を発見している。われわれのスクリーニングではサンプルサイズが小さいため、今後も経験を集積する必要があるが、それでも2,000名に1名の割合で疾患が発見されたことは、特筆に値するものと考えられる。先天性代謝異常症をスクリーニングするのが当初の目的であったが、神経芽細胞腫も発見された。Tuchmanら<sup>1)</sup>はGC/MS法では感度が優れているため、先天性代謝異常症のスクリーニングに加えて神経芽細胞腫のスクリーニングも同時にGC/MS法でスクリーニングすることを推奨している。しかし乳児期の神経芽細胞腫は特有の生物学的特性を有するため、そのスクリーニングがどのような意味を持つのか、慎重に検討する必要がある。一方、MS/MSによる新生児代謝異常スクリーニングは現在、世界的な流行となり、米国のみならず、欧米や我が国の一部でも試験研究がなされるようになった。MS/MSの場合にはGC/MSと異なり、血液濾紙をそのまま利用できるという利点や分析時間が短くてすむこと、分析機器の本体価格を無視すれば分析のコストが安価という利点がある。また有機酸にはGC/MSが、脂肪酸やアミノ酸にはMS/MSが適しているというのが大方の見解であろう。しかし、MS/MSによるスクリーニングでは最も重要な正確性すなわち感度の点でクリアすべき多くの問題が残されている。たとえばNaylorら<sup>2)</sup>のMS/MSによるスクリーニングでは少なくとも2例のOTC欠損症 (severe form) やメチルマロン酸血症 (Cb1C) その他いくつかの疾患を見逃している。またリスク児のスクリーニングにおいても問題がある。その一例をあげるとALTE様で発症した生後6週の中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症（以下MCADD）のタイ人男児の1回目および2回目の発作時の血液濾紙を用いてNaylorらがアシルカルニチンを分析したが正常と判定、3回目の発作時の尿が日本に送られ、松本生命研究所で分析、測定したところ、通常では見られない炭素鎖の長いジカルボン酸が尿中で検出され、これはやはり脂肪酸の代謝異常であろうと判断し、3回目の発作時の血液濾紙をもう一度、Naylorらが分析したところ、MCADDと診断されたという経緯がある<sup>3)</sup>。このタイ人患児の主治医であったWasantが代謝異常を専門とするすぐれた小児科医であったために、1回目、2回目の発作時の血液濾紙で正常といわれても、代謝異常症の疑いを捨てなかったことが、最終的にMCADDの診断をもたらしたが、通常では1回の検

査でその後はフォローしない場合が多いのでこの症例は重要な教訓と考えられる。またNaylorたちの約60万人のスクリーニングの経験で最も数多く発見されたのはMCADDで32名が発見され、およそ18,000名に1名の頻度である。フェニルケトン尿症がそれに次ぎ、29名で約20,000名に1名の頻度となる。米国でのフェニルケトン尿症の頻度はガスリー法では10,000~12,000名に1名とされており、単純に計算すると、ガスリーテストで発見されるフェニルケトン尿症のおよそ半分がMS/MSでは見逃されてしまうことになる。しかし、前述のようにコストが安価で分析時間が短いMS/MS法は医療費抑制政策を旨とする世界の時流に合致し、多くの国々でMS/MSが新生児の代謝スクリーニングに利用されつつある。このような現況をオーストラリアシドニーのWilckenはMS/MSのスクリーニングではgood dataがないのに、みんなが我先にとラッシュしていると指摘している<sup>4)</sup>。MS/MSではさらに感度を上昇するためのハード面の改良が不可欠であろう。一方、GC/MSによるスクリーニングではその限界と長所をよく検討し、新生児のスクリーニングに利用することが、重要と考えられる。具体的にはMS/MSでは見逃されやすいOTC欠損症やメチルマロン酸血症のような疾患を対象として、無症状の新生児期から、確実に検出できる尿中マーカー物質を選定してスクリーニングを施行すべきと考えられる。

#### 文献

1. Tuchman M et al.: Screening newborns for multiple organic acidurias in dried filter paper urine samples: Method and development. *Pediatr Res* 30: 315-321, 1991
2. Naylor E et al.: The results of screening 600,000 newborns using automated electrospray tandem mass spectrometry in the United States. 第26回日本マススクリーニング学会、仙台、1998年10月9日
3. Wasant P et al.: Mitochondrial fatty acid oxidation disorders in Thai Infants-Report of 2 cases. 3rd Asia-Pacific Regional Meeting of the Society for Neonatal Screening. November 15-18, 1998
4. Wilcken B, Neonatal screening in Australia. 3rd Asia-Pacific Regional Meeting of the Society for Neonatal Screening. November 15-18, 1998

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

未熟児における尿中有機酸排泄の動態について

研究要旨

未熟児の尿を用いて有機酸代謝異常症のマススクリーニングを行うときの、スクリーニング時期、カットオフポイントを、在胎27週から31週、生下時体重804g～1530gまでの合計14例の未熟児尿を用いて検討した。在胎週数30週以下、生下時体重1300g以下の症例においては各種有機酸の排泄が多く、かなりばらつきも大きい傾向が見られた。未熟児の尿を用いて有機酸代謝異常症のマススクリーニングを行うときには、false negative、false positiveが多くなるように慎重に検討する必要があると思われた。

研究協力者

高柳正樹 (千葉県こども病院小児科)

研究目的

未熟児は一般成熟児に較べて各種の代謝機構が未熟なため、これまでに行われている新生児スクリーニングにおいても特別な配慮が必要であった。尿を用いた代謝異常症のスクリーニングにおいても、未熟児の尿中有機酸排泄の動態を検討することにより、スクリーニング時期、カットオフポイントなどの問題点を明らかにする事が重要である。

研究対象および方法

対象は在胎27週から31週、生下時体重 804g～1530g までの合計14例の未熟児である。図1に対象症例の生下時体重と在胎週数を表したものを示す。これら症例の生後15日、30日、60日、75日、90日に原尿を採取し検体とした。測定までに検体は凍結保存した。有機酸の抽出法、誘導体化法およびガスクロの分析条件などは、これまでに久原らの報告している方法によった。ガスクロマトグラフィー質量分析機は HEWLETT PACKARD 社の 5890 SERIES II, 5972 MASS SELECTIVE DETECTOR を用いた。

データ処理は、今回のスクリーニング用に横川アナリティカルシステム社より貸与された、自動解析、診断支援プログラムを用いて行った。各有機酸のデータは各成分の特異的な質量数のマススペクトラムのピーク面積を内部標準さらにクレアチニンで割ったものである。

研究結果および

14症例全例の生後15日目の尿を検討したところ、在胎週数30週以下、生下時体重1300g 以下の症例においては各種有機酸の排泄が多く、かなりばらつきも大きい傾向が見られた。図にその一例として、それぞれ在胎週数、生下時体重にわけて尿中乳酸、3ヒドロキシプロピオン酸排泄量をプロットしたものをしめす(図2)。

出生後も間隔を置いて尿中有機酸の排泄の変化を検討したが、本来の出生する時期に近づくまで、尿中有機酸の高値排泄を認めた。

考察

これまでの検討においては、未熟児の有機酸スクリーニングを行うときの、スクリーニング時期、それぞれの有機酸排泄量のカットオフポイントについて、確定的なことを述べることはできない。未熟児はほぼ全例が病院に入院しているので、マススクリーニングという見方より、ハイリスクスクリーニングという考えの方が有用であるかもしれない。いずれにしても未熟児における尿中有機酸排泄の動態について検討することは有意義であると考えられるので、今後症例数を増やすこと、さらに在胎週数、生下時体重での補正を加えて検討して行く予定である。

結論

在胎27週から31週、生下時体重 804g-1530g までの合計14例の未熟児における、尿中有機酸の排泄動態を検討して報告した。未熟児の尿を用いて有機酸代謝異常症のマススクリーニングを行うときには、false negative、false positiveが多くなるないように慎重に検討する必要がある。



図1：生下時体重と在胎週数の関係

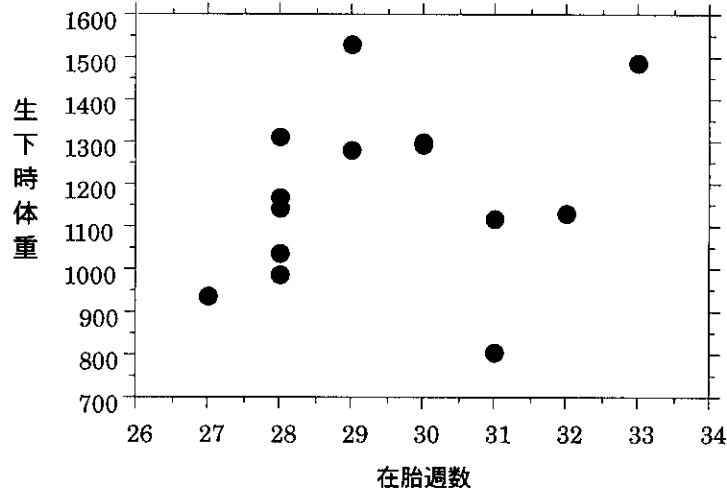
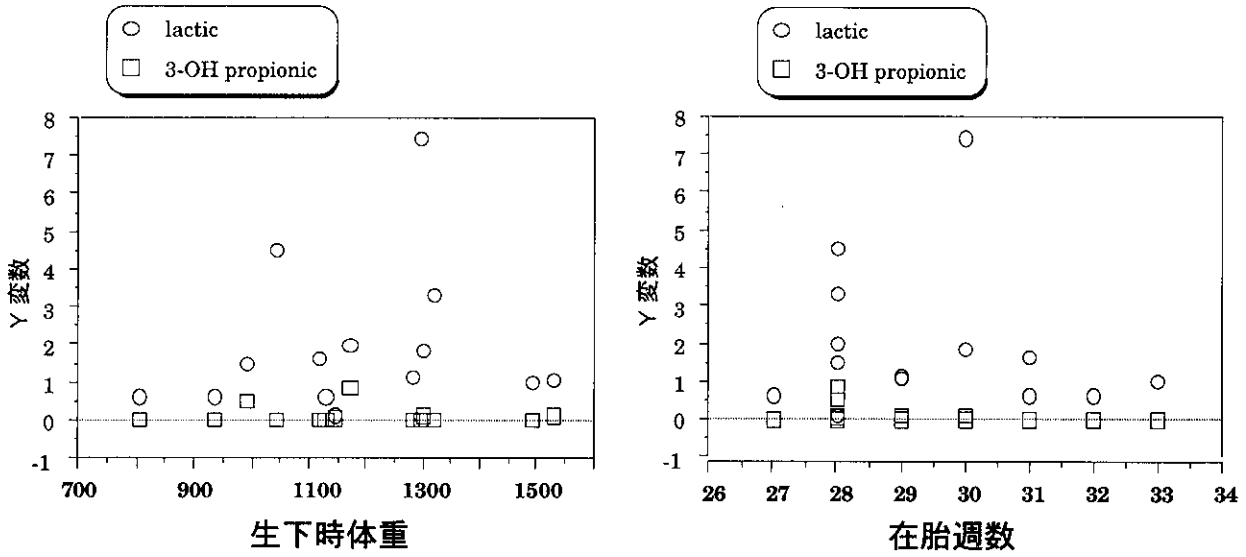


図2：在胎週数、生下時体重と尿中乳酸、3ヒドロキシプロピオン酸排泄量の関係



分担研究：効果的なマスキング事業の実施に関する研究

ムコ多糖症の治療法の進歩と早期診断

研究要旨

ある型のムコ多糖症には骨髄移植が有効であり、治療効果の点から、乳児期早期の治療が望まれている。過去16年間でムコ多糖症と診断された384例中15例（3.9%）のみが、1歳未満に酵素診断された。そのことは1歳未満での臨床診断の困難さと共に、1歳未満での骨髄移植例が極めて少ない理由である。岐阜大学医学部小児科ではDMB法を使用して1993年10月から1998年12月まで、6か月児の尿90,741検体をスクリーニングした。cut-off point を400mg GAG/g creatinine としたときの一次スクリーニングでの陽性率は平均1.7%であった。二次スクリーニングの結果、陽性率は0%であった。1歳未満に酵素診断され、検索可能であった13例の尿中GAGは、CPC/carbazole法およびDMB法共に陽性であった。以上よりDMB法は現時点でムコ多糖症、特にムコ多糖症IおよびII型の新生児期のスクリーニングに適していると考えられる。

研究協力者

折居忠夫 (中部学院大学)  
山田美保, 岩田晶子, 祐川和子, 鈴木康之,  
近藤直実 (岐阜大学医学部小児科)

研究目的

ムコ多糖症に対する治療法の進歩は著しく最近では、Kakkisらのムコ多糖症I型に対する酵素療法の効果は報告されている。しかし、乳児期早期にムコ多糖症を疑うことは極めて困難である。そのため早期スクリーニング法の開発がのぞまれるが、現時点でDMB法による尿中GAGのスクリーニングは簡便性、経済性、有効性、診断精度の点で有用と考え、6か月ならびに新生児を対象として、また偽陽性、偽陰性を生じる諸因子について検討を加えてきた<sup>1~4</sup>。今年度は、1) 1歳未満で酵素診断された15症例のうち、利用可能であった13症例の尿について、CPC/carbazole法およびDMB法の相関性を検討し、DMB法がマス・スクリーニングに適するか否かを考察した。2) 岐阜県の6か月児のパイロットスタディを継続して実施した。

研究対象および方法

対象：1歳未満で酵素診断された13症例の尿  
方法：測定方法はCPC/carbazole法およびdimethylmethylene blue(DMB)法を使用した。

研究結果

過去16年間でムコ多糖症と診断された症例は384例であるが、そのうち酵素診断例は表1のように、336例である。ムコ多糖症のなかでは、MPS II (Hunter症候群) が158症例で47.0%と最も頻

度が高く、MPS Iの48症例の14.3%と合わせて60%強を占めていた。MPS Iでは1歳未満で診断された症例は48症例中3例 6.3%、2歳未満で12例、25.0%と少なかった。MPS IIについても1歳未満では158症例中8例 5.1%、2歳未満で16例 15.2%であった。Hurler症候群の早期症状としては、突背、反復する感染、骨格の異常、そけいヘルニア、臍ヘルニア、粗な顔つき、摂取困難、難聴、大きな頭、発達の遅れ、肝、ひ腫などであるが、いずれも非特異的な症状で、臨床診断は極めて困難である。このようなことで、マス・スクリーニング法の開発が望まれる。それで著者らはDMB法を使用している。この方法は、尿量が5 $\mu$ lという微量で、400検体を3時間半で測定でき、1検体7円という経済性を有している。表2は岐阜県で、1993年からパイロットスタディをおよそ9万検体実施した成績を示した。1次スクリーニングでの陽性率は平均1.7%で再検の結果、陽性率は0で、偽陰性の患者さんは発見されず、この結果はマス・スクリーニングに適用可能と考えている。なお、平成95年度にMPS IIの家系で羊水診断があり、陽性であったので、もし、羊水診断が実施されなければ、患児が出生したことになる。表3は1歳未満で酵素診断されたムコ多糖症13例の尿中ムコ多糖をDMB法でのMPS/Creとカルバゾール法によるUA (ウロン酸) /Creを同時測定した結果で、MPS/Creはcut off point とした400mg/Creよりいずれも高値で、偽陰性は認めなかった。

考察

極最近、Kakkisらは、MPS I型に対する酵素療

法の効果を報告している。MPS I型10例

(Hurler/Scheie症候群 8例、Hurler 症候群 1例、Scheie症候群 1例)に毎週1回、125,000単位/kgの酵素が、26週間静注された。その結果、疲れにくい、我慢強くなる、食欲の改善、肝腫の20%以上の縮小、酵素量は正常値の平均18%を維持、尿中ムコ多糖は60%に減少、肩・肘・膝関節の可動域の10~30度改善がみられたという。1980年Hobbsらによって最初にHurler 症候群に対する骨髄移植が実施された。この症例はその後、遺伝子解析で、W402Xという重症型に属することが、判明したが、骨髄移植を実施しなければ、6歳以前に死亡することが知られている。Hobbsらにより、骨髄移植を受けた症例は14歳時、養護学校にかよっていたが、IQは90であった。現在はコンピューター関係の職業についているという。このように、骨髄移植および酵素療法は有効であるが、1歳未満での骨髄移植は極めて少ない。このことは、早期の臨床診断が困難であることを示している。症状のあらわれる前に臓器や組織の障害は進行しており、乳児期早期、できれば新生児期での診断と治療が望まれる。現時点で、DMB法は診断精度、簡便性、経済性に優れ、マス・スクリーニングに有用と考える。特に、偽陰性の認められないMPS I型とMPS II型

に対しては新生児に対するパイロットスタディを進めるべきである。最近、Hopwoodのグループによってリソゾーム病の診断マーカーとしてlysosome-associated membrane protein LAMP-1が極めて有用であると報告された。この方法は、現在、実施されている新生児のマス・スクリーニングに使用されている血液ろ紙が、使えること、リソゾーム病の種類によって差があるが、多くのリソゾーム病 特に、ムコ多糖症では診断精度が高く、今後、新生児のマス・スクリーニングに使用されていくと考える。

#### 文献

- 1) 岩田晶子、他：厚生省心身障害研究 新しいマススクリーニングのあり方に関する研究、平成7年度報告書：62-64.
- 2) Iwata S, et al : Clin Chim Acta 1997, 264 : 245-250.
- 3) 祐川和子、他：厚生省心身障害研究 効果的なマススクリーニングの施策に関する研究、平成8年度報告書：190-192.
- 4) 岩田晶子、他：厚生省心身障害研究 効果的なマススクリーニングの施策に関する研究、平成9年度報告書：58-60.

表1 岐阜大学でのムコ多糖症の酵素診断例 (過去16年間)

型	症例数(%)	1歳未満	1~2歳未満	小計
MPS I	48 (14.3)	3	9	12
MPS II	158 (47.0)	8	16	24
MPS III	82 (24.4)	1	2	3
MPS IV	39 (11.6)	1	1	2
MPS VI	4 ( 1.2)			
MPS VII	5 ( 1.5)			
計	336 (100)			

表2 ムコ多糖症マス・スクリーニング成績 (1993.10~1998.12: 岐阜県)

年 度	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/Cr法(陽性率)
93年度 (10月~3月)	9,449	248 (2.6%)	204 (82%)	7 (3.4%)	7 (0%)
94年度 (4月~3月)	17,001	400 (2.4%)	338 (85%)	17 (5.0%)	17 (0%)
95年度 (4月~3月)	17,137	257 (1.5%)	197 (77%)	6 (3.0%)	6 (0%)
96年度 (4月~3月)	17,212	207 (1.2%)	145 (70%)	15 (10%)	15 (0%)
97年度 (4月~3月)	17,552	215 (1.7%)	181 (85%)	17 (9.0%)	17 (0%)
98年度 (4月~12月)	12,390	197 (1.6%)	135 (69%)	8 (6.0%)	8 (0%)
総 数	90,741	1,524 (1.7%)	1,198(79%)	70 (5.8%)	70 (0%)

表3 1歳未満で診断されたムコ多糖症の尿中MPS/Cre(DMB法)とUA/Cre

亜型	氏名	年齢	MPS/Cre(mg/g)	UA/Cre(mg/g)
I	U.A.	3カ月	1464	705
I	T.M.	9カ月	1024	307
I	M.H.	9カ月	1027	266
II	J.S.	15日	958	176
II	M.I.	26日	758	339
II	T.Y.	1カ月	1038	216
II	T.M.	10カ月	880	276
II	T.F.	11カ月	1538	392
II	K.O.	11カ月	563	200
II	T.S.	11カ月	1481	393
III	Y.F.	1カ月	782	246
VII	D.O.	1カ月	2037	707

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早期発見

研究要旨

1995年より1998年まで大阪市立大学小児科で行った先天性ムコ多糖症のスクリーニング結果をまとめた。さらに、マス・スクリーニング法以外で患者の早期発見に重要なことがらを考察した。1995年7月～1998年12月の検体数は4,501検体で、1次スクリーニング陽性検体は2.9%、2次スクリーニング陽性検体は0.044%であり、まだ患者は発見されていない。現在までに当科で診断されたムコ多糖症患者28名について初期症状を検討したところ、骨・関節変形（15/28）、鼠径ヘルニア（9/28）、知的障害（7/28）、低身長（7/28）が主であった。

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

先天性ムコ多糖症は、大きく6つの病型に分けられ、日本における患者頻度は約3～4万人に1人と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ており、普及しつつある。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、日本においてもその準備が整えられてきている。こういった背景から、早期に患者を診断することが、いままでにも増して求められるようになった。我々は、1992年より、先天性ムコ多糖症のマス・スクリーニングの方法を検討してきた。今回、これをさらに押し進めるとともに、マス・スクリーニング以外では、どのようなことが早期診断につながるかを考察した。

研究方法

【マス・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カ月児を対象とした。まず、新生児病棟を退院時に検査の説明をして検体採取用のろ紙を手渡し、1カ月健診のときに、このろ紙に児の尿を染み込ませて小児科外来まで持ってきてもらった。尿ろ紙をパンチで打ち抜いたものをバッファーに浸してムコ多糖を抽出した。96-穴マイクロプレート上でジメチルメチレンブルーの呈色反応により尿ろ紙抽出液中のムコ多糖を定量した。1次スクリーニング陽性検体について、2次スクリーニングとしてコンドロイチナーゼA/C消化を行い、非消化のムコ多糖を同様にして定量し、非消化分画の多いものを要精検とした。

【リスク児・スクリーニング】

現在までに当科で診断されたムコ多糖症患者28名（I型3名、II型15名、III型4名、IV型4名、VI型1名、VII型1名）について初期症状を検討し、どのような症状が早期発見のために重要かを検討した。

研究結果

【マス・スクリーニング】

1995年度～1998年度の総検体数は4,501検体で、1次スクリーニング陽性検体は132（2.9%）、2次スクリーニング陽性検体は2（0.044%）であり、まだ患者は発見されていない。

【リスク児・スクリーニング】

診断に至る以前にあった初期症状としては、骨・関節変形（15/28）、鼠径ヘルニア（9/28）、知的障害（7/28）、低身長（7/28）が主であった。その他には、中耳炎（4/28）、心雑音（2/28）、肝腫大（1/28）があった。角膜混濁はなかった。家族あるいは医療関係者が気付いていたが、診断のきっかけにはならなかった症状には、鼠径ヘルニア、知的障害が多かった。診断に直接結びついた症状は、骨・関節変形のみであった。骨・関節変形は、IV型およびII型軽症型の知能障害が少ない患者で多く、知的障害はIII型およびII型重症型が多かった。鼠径ヘルニアは、II型の重症型で特に多かった。

考察

ジメチルメチレンブルーの呈色反応によるスクリーニングの問題点は、ジメチルメチレンブルーが全てのムコ多糖と反応して呈色することにある。呈色の度合いはムコ多糖の種類によって多少異なるため、一部のムコ多糖症では偽陰性となる危険がある一方、コンドロイチン硫酸A、Cが濃くなった正常者の濃縮尿は、偽陽性を示す。そこで1次スクリーニング陽性者に対して2次スクリーニングとしてコンドロイチナーゼA/C消化を行ったところ、精密検査を要す

る検体数を2.9%から0.044%に減らすことができ、能率化を図ることができた。日本人におけるムコ多糖症各型の頻度は、II型が最も多く（53.8%）、次いでIII型であった（17.6%）。I型、IV型がそれに次いで多く（11.0%）、VI型（4.4%）、VII型

（2.2%）はまれであった。早期診断のためは、初期症状に留意することが重要であるが、骨・関節変形以外の症状からはムコ多糖症が疑われていない。特に本邦ではII型患者が多く、鼠径ヘルニアは留意すべき症状の一つであると思われた。

## 結論

先天性ムコ多糖症の全国レベルのマス・スクリー

ニングは、まだ行われていない。方法としては、現在のところ、ジメチルメチレンブルー呈色反応が価格および簡便性において最もマス・スクリーニングに適切な方法であると考えられているが、精度においてまだ問題が多い。今後さらに検討が必要である。また、今までにスクリーニングされた検体数もまだ少なく、患者発見に至っていないので、この方法が実用的であるのかどうかの評価も難しい。さらに検体数を増やす努力が必要であると思われる。他方、先天性ムコ多糖症に特異的な初期症状というものはなく、骨や関節の変形に気づいてからでないと診断に至っていないのが現状であり、早期診断のためには、スクリーニングにたよらざるをえないであろう。

分担研究：効果的なマスキリング事業の実施に関する研究

便色調カラーカード法による胆道閉鎖症のマスキリング  
－栃木県および茨城県方式－

**研究要旨**

栃木県では便色調カラーカードを使って、胆道閉鎖症の早期発見・早期手術を目的とした生後1か月乳児のマスキリングを行った。この方法は、親にカラーカードを配布し、1か月健診時に児の便色調に該当する番号を記入して持参させるもので、産院および1か月健診で本症に特有の淡黄色便を発見し、本症と診断された患児に対して生後60日以内に肝門部空腸吻合術を施行することを企図した。栃木県で94年8月1日から98年7月31日までの4年間に出生した77,697名のうち、67,494名（86.9%）がこの検査を受けた。この間に発生した胆道閉鎖症の患児10名のうち8名が生後1か月までに便色調異常を申告しており、検査の感度は80.0%であった。この8名のうち7名は生後60日以内に肝門部空腸吻合術を受け、6名で黄疸が消失した。検査の陽性適中率は21.1%、特異度、陰性適中率はともに約100%であった。以上から栃木県における便色調カラーカード法は、胆道閉鎖症の早期発見に有効なマスキリング法と結論した。なお、感度を100%に近づけることが望ましいが、生後1か月以降に淡黄色便を呈する遅発例が存在することから、1か月健診時での感度をこれ以上に上げることは困難である。茨城県では、生後1か月の他に遅発例発見のため生後2か月時にも再検する方式で、98年からこのマスキリングを開始した。

**研究協力者**

松井 陽、須磨崎 亮、大崎 牧  
（筑波大学臨床医学系小児科）  
牧 たか子 （石岡市医師会病院小児科）  
桃谷 孝之 （自治医科大学小児科）

**研究目的**

便色調カラーカードを用いた胆道閉鎖症のマスキリングによって、胆道閉鎖症患児の手術成績および長期予後を改善できるか否かを推定する。

**研究対象および方法**

1. 栃木県方式

1) 便色調カラーカード1) (以下カード) : カードは前年度と同じものを用いた。生後約1か月の胆道閉鎖症患児および同月齢対照健康乳児の便カラー写真のうち、患児のものを1～3番、健康児のものを4～7番と番号をつけ、親が児の便色調に最も近いと思う色調番号を記入する欄を設けた。

2) スクリーニング・システム : 各市町村で母子手帳交付時に手帳にカードを挟んで配布し、検査に対する親の同意が文書で得られた場合に検査を受け付けた。親は、1か月健診時に児の便とカードの写真を比色して該当する便色調番号および必要事項をカードに記入し、健診担当医に提出した。親の判定が1～3番の場合は、担当医が視診で便色調を確認し、

それでも異常ならただちに自治医科大学小児科マスキリング部へ電話連絡し、親と相談の上患児を紹介すべき専門医を決定した。4～7番は正常と判定した。カードは、週末にまとめて各健診担当医療機関から栃木県保健衛生事業団へ郵送され、回収された。

3) 対象 : 栃木県で94年8月1日から98年7月31日までに出生し、カードを回収できた児を対象とした。検査期間中の出生児総数は、同時期に先天性代謝異常症等のマスキリングを受けた児の数とした。また、胆道閉鎖症患児の発生総数は、栃木県への小児育成医療申請数によって確認した。

2. 茨城県方式

茨城県では、栃木県と同様のカードを、一部市町村を除き出生届提出時に1か月用と2か月用の2枚配布した。親は、1か月健診前および2か月時、または淡黄色便が3日以上続いた場合に、記入したカードを茨城県胆道閉鎖症マスキリング委員会宛に郵送した。親が判定した色調番号が1～3番の場合は、委員会からの連絡をうけた所轄保健所の保健婦が家庭訪問を行い便色調を確認し、それでも異常なら、ただちに親と相談の上、患児を紹介すべき専門医を決定した。

**研究結果**

1. 栃木県方式

1) 受検者：上述の検査期間中に栃木県で出生した児77,697名のうち67,494名(86.9%)が、このマススクリーニング検査を受けた。

2) 検査結果(表1)：1か月健診時までには便色調異常を報告した児は38名で、このうち胆道閉鎖症と診断された児は8名であった。一方、同時期に栃木県で発生した胆道閉鎖症の患児はこの8名を含む10名で、2名は1か月健診時には便色調異常は認められなかった。したがって感度80.0%、陽性適中率21.1%、特異度、陰性適中率はほぼ100%であった。8名のうち7名は生後60日以内に肝門部空腸吻合術を受け、6名で黄疸が消失している。

3) 胆道閉鎖症患児：検査期間中に栃木県で発生した10名の胆道閉鎖症患児の概略を表2に示す。症例6、9は偽陰性であった。

## 2.茨城県方式

98年1月1日から12月31日までに、茨城県では1か月で7,079枚、2か月で4,833枚のカードが回収された。1か月で1名が便色調異常を報告したが、乳児下痢症に伴う淡黄色便であった。2か月で異常を報告した1名は胆道閉鎖症と診断されたが、1か月では検査を受けていなかった。同時期に茨城県で発生した胆道閉鎖症患児はこの1名を含む3名であった。1名は、1か月時には便色調異常は認められず、その後淡黄色便となったため2か月の検査より医療機関受診を優先した。もう1名は検査を受けておらず、生後43日に頭蓋内出血による嘔吐を主訴に医療機関に受診した。

## 考察

この4年間に栃木県で出生した児は77,697名、この間に発生した胆道閉鎖症患児は10名で、胆道閉鎖症は7,770人に1人の頻度で発生したことになる。栃木県では、この4年間に出生児の86.9%がマススクリーニングに参加した。昨年までの受検率は87.2%<sup>3)</sup>であった。受検率を上げる目的で、97年4月からカードの回収先を栃木県保健衛生事業団とし、先天性代謝異常等検査の乾燥ろ紙血液と郵送用封筒を共用するようにしたが効果はなかった。これは簡便な検査であるので、母親あるいは1か月健診担当医がカードを返送しなくて良いと判断している可能性も考えられる。将来、カードを母子手帳に挟むのではなく「綴じ込む」ようにしたとしても、

1か月健診担当医の協力が十分でなければ受検率を上げることは困難であろう。茨城県では、各保健所からのカード配布数の報告が遅れており正確な受検率は不明であるが、1か月で約30%、2か月で約20%にとどまっている。栃木県と同様にカード配布を母子手帳交付時に行うこと、カード回収も1か月時は1か月健診担当医が行うことなどを現在検討中である。

栃木県でのマススクリーニングの感度は、これまでの結果では80~83%<sup>2)~4)</sup>である。胆道閉鎖症には、生後1か月を過ぎてから淡黄色便を呈する遅発例が15%程度あるとされる。両県における生後1か月での偽陰性例3名の便色は、生後30日では黄色であったが生後60日までに淡黄色となった。茨城県では1か月での偽陰性患児を発見するために、2か月時にもカードを回収することにした。2か月時に患児1名が発見されたが、この児は1か月の検査を受けていなかった。

このほか茨城県では、カードを出生届提出時に配布する、回収を郵送とし親が郵送費を自己負担する、便色調異常を報告した児を保健婦がまず家庭訪問するなどの新しい方策をとった。この結果、受検率の低迷という問題が生じたが、保健所に協力を求めたことで胆道閉鎖症に対する保健所の理解が深まり、積極的に患児とその家族を支援する動きがみられるようになった。便色調カラーカード法による胆道閉鎖症のマススクリーニングは感度、特異度に優れているばかりでなく、費用便益効果にもおいてフェニルケトン尿症、クレチン症のマススクリーニングに勝るとも劣らない<sup>5)</sup>ことがすでに示されている。スクリーニング・システムをさらに改良し、1日も早い全国の実施を目指したい。

結論：便色調カラーカードを用いた胆道閉鎖症のマススクリーニングによって、胆道閉鎖症患児の手術成績および長期予後を改善できる。

## 文献

- 1) Matsui A et al. Lancet 1995,345:1181.
- 2) 松井 陽、他.平成9年度本報告書、p64-6.
- 3) 松井 陽、他.平成7年度本報告書、p76-8.
- 4) 松井 陽、他.平成8年度本報告書、p214-6.
- 5) 久繁哲徳、他.平成7年度本報告書、p103-6.



表1：栃木県方式での検査結果

		胆道閉鎖症		合計
		有	無	
便色異常	有	8	31	38
	無	2	67,454	67,456
合計		10	67,484	67,494

表2：胆道閉鎖症患者の概略

症例	生年月日	便色調番号	手術日齢	黄疸（転帰）
1	941210	3	45	消失
2	950207	3	58	消失
3	950307	3	42	消失
4	950711	3	56	消失
5	950718	3 or 4	64	持続→肝移植
6	950720	5	54	消失
7	951109	3	42	消失
8	960121	1	39	消失
9	960329	5	78	消失
10	961006	3	18	消失→再燃→死亡