

シルカルニチンの軽度上昇を認め(C16 0.62 μ M, C18.1 0.93 μ M)、CPT2 欠損症が疑われた。非発作時にはCKは正常値で、アシルカルニチン分析でも長鎖アシルカルニチンの上昇は認めなかった。現在は生活指導のみで外来フォロー中である。

2) 方法

遺伝関連学会による「遺伝子検査のガイドライン」にもとづき、親権者(両親)より文面にてインフォームドコンセントを得た。

患児および両親の末梢血よりゲノムDNAを分離し、CPT1A、CPT2のそれぞれの翻訳領域に近接するイントロンに接合するようなプライマーを設計し、PCR法にて増幅した。PCR産物よりダイレクトシーケンシングをおこなった。

C. 研究結果

<症例1> CPT1Aのエクソン11において1139番目の塩基であるCからTへの置換が患児、母にヘテロ接合のパターンで認められた。これによりアミノ酸にして446番目のアラニンコドンが終止コドンとなる(c.1339 C>T, p.R446X)また、エクソン18で2156番目のGからAへの置換が患児、父にヘテロ接合のパターンで認められた。これによりアミノ酸にして719番目のグリシンコドンがアスパラギン酸となる(c.2156 G>A, p.G719D)。

<症例2> CPT2のエクソン3で338番目のCからTへの置換が患児および母にヘテロ接合のパターンで認められた。これによりアミノ酸にして113番目のセリンコドンがロイシンとなる(c.338 C>T, p.S113L)。またエクソン4で1333番目のTからCへの置換が患児および父にヘテロ接合のパターンで認められた。これによりアミノ酸にして445番目のシステインコドンがアルギニンに変化する(c.1333 T>C, p.C445R)。

D. 考察と結論

CPT1A欠損症に関し、既報の脳症発症例の酵素活性は1-5%に低下していた。臨床的に筋症を呈している報告が一例あり(イヌイット由来)、その

残存活性は15-25%の低下であった。イヌイット由来の患者で見られるこの比較的高い残存活性・筋症という軽症の臨床型はp.P479L変異とリンクしているとされる。今回の症例1はマス・スクリーニングにて無症状で発見された症例であり、比較的高い残存活性を認めている。しかしながらその遺伝子型はp.R446X/p.G719Dであり、イヌイット症例とは異なる。今後、マス・スクリーニングの普及とともにCPT1A欠損症でも軽症型の発見が増えてくる可能性が考えられる。

症例2は発症後の診断例である。タンデムマスによりアシルカルニチン分析において、長鎖アシルカルニチンが軽度の上昇程度であり、遺伝子診断による確定を実施した。特に軽症例においては遺伝子診断が有用である。また今回検索した変異の一つはp.S113Lである。p.S113Lは欧米人筋型CPT2欠損症におけるコモン変異であるが、これまで日本人症例では見出されていない。今回の研究により、日本人筋型症例にもp.S113L変異をもつ症例があることが判明した。このことは本邦においてp.S113L変異をもつ筋型症例が見落とされている可能性を示唆するものである。

CPT1活性を測定していただきました千葉こども病院 高柳正樹先生に深謝いたします。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Rie TSUBURAYA, Osamu SAKAMOTO, Natsuko ARAI, Hironori KOBAYASHI, Yuki HASEGAWA, Seiji YAMAGUCHI, Yosuke SHIGEMATSU, Masaki TAKAYANAGI, Toshihiro OHURA, Shigeru TSUCHIYA: Molecular analysis of a presymptomatic case of carnitine palmitoyl transferase I (CPT I) deficiency detected by tandem mass spectrometry newborn screening in Japan. 投稿中
- 2) 松本幸子、荒井那津子、鈴木景子、一戸明子、大橋 芳之、貴田岡節子、田澤雄作、坂本修、大浦 敏博、土屋滋: 筋痛を反復し、遺伝子診

断で新規の変異と認めたカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ欠損症(CPTⅡ欠損症)の1例. 投稿中

- 3) 大浦敏博、坂本修：宮城県でのタンデムマススクリーニング試験研究の成果と浮かび上がってきた問題点. 特殊ミルク情報 印刷中

2. 学会発表

- 1) 坂本修、大浦敏博、土屋滋、島田美香、斉藤

郁磨、名古屋裕子、一條敦子、針生敬子、山本俊夫、遠藤善宏、秋山和夫、白石廣行、虫本雄一、遠藤充、小林弘典、長谷川有紀、山口清次：タンデムマス新生児スクリーニングでの C3、C3/C2 の高値例の検討. 第 35 回マス・スクリーニング学会. 松江, 2008.

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

分担研究課題：新しい新生児マススクリーニング体制の検討

新生児マス・スクリーニング対象疾患患児の保険加入
—保険会社の見解について—

研究要旨

平成 18 年～19 年度にかけて社団法人生命保険協会加盟の保険会社（2006 年開始時 38 社）を対象に、新生児マス・スクリーニング対象疾患患児が学資、養老、生命保険などの締結、入院やけが等に対する特約保障の付加が可能かどうかについて、アンケート調査を実施してきた。この調査で商品の有無や加入可否、加入基準について情報を得た 20 社に対し、その内容について確認及び患者家族や養育関係者などに公開することへの同意を文書にて求め、修正がある場合に返信を依頼した。内訳として 14 社は公開可能（4 社は一部修正のため返信あり、10 社は返信がないため公開に同意か）であり、2 社は前回の内容を一般化したものに変更した。残り 4 社からは公開差し控えの申し入れを受けた。生命保険や医療保障では、希望の商品に加入できるよう家族が担当者に患児の状態について説明し、交渉することが必要である。学資保険は、公開に同意の 1 社を含む 3 社が制限なく加入できる。

研究協力者

小松祥子（大手前栄養学院）
新宅治夫（大阪市立大学大学院発達小児医学）
平田陽一（PKU 親の会連絡協議会）
松原洋一（東北大学大学院遺伝病学）
原田正平（国立成育医療センター研究所）

A. 研究目的

平成 18～19 年度の班研究において順次、保険会社に対して学資保険、生命保険への新生児マス・スクリーニング疾患患児の加入可否についてアンケート調査を実施してきた。これまでの調査で集約された加入条件の患者家族および医療関係者への公開可否について、保険会社の見解を調査した。

B. 研究方法

平成 18 年度の「新生児マス・スクリーニングのあり方に関する研究」時の学資保険に関する調査、平成 19 年度の生命保険に関する調査の両方またはいずれかにおいて、新生児マス・スクリー

ニング対象患児の加入可否について回答のあった 20 社（平成 18 年当時生命保険協会加盟 38 社およびかんぽ生命保険）に対し、これまでの回答内容の確認および患者家族や医療関係者への内容（可否や加入条件）の公開について同意や見解を求めた。各社へは個別にこれまでの回答内容をまとめた文書を送付し、変更・修正事項がある、または公開に同意しない場合のみ返送を依頼した。

C. 研究結果

保険商品を総合して 14 社は公開可能（4 社は一部修正のため返信あり、10 社は返信がないため公開に同意か）であり、2 社は前回の回答内容を一般化したものに変更した。残り 4 社からは公開差し控えの申し入れを受けた。

1) 学資保険では、これまでの調査で商品があると回答した会社は 12 社で、このうちマススクリーニング対象疾患患児が加入できないのは 1 社であった。この 1 社を含む 8 社が加入可否、またその条件などの情報公開が可能と思われる。加入条

件は各社ごとに異なっており、基本契約では保護者の健康状態を審査する（1社）、年齢以外の条件で総合判断する（3社）、年齢も含めて総合判断する（4社）となっている。

2）養老保険では、これまでの調査で商品があると回答した4社すべてが条件の公開が可能と思われる。3社はそれぞれの会社の条件により総合判断の上、満期年齢をそれぞれ65歳、80歳までとしている。1社も総合判断としているが、満期年齢は示されなかった。

3）生命保険では、これまでの調査で商品があると回答した会社は11社であった。このうち6社が加入条件の公開が可能と思われる。この6社中1社はマス・スクリーニング対象疾患児が加入できないとしている。4社は総合判断とし、のこり1社は対象疾患ごとの条件を示している。11社中5社は公開には難色を示し、このうち3社は前回調査の回答文書の変更を行った。

学資・生命保険の内容について表1にまとめた。

D. 考察と結論

新生児マス・スクリーニング対象疾患児が学資

保険や生命保険に加入する際には、健康に成育しているにもかかわらず、告知を行っても加入ができない場合や、加入が可能であっても種々の条件により保険料が高く設定されたり、また保障内容が制限されたりする場合がある。今回、対象疾患児の保険加入が円滑になるよう、条件付きも含めて加入可能な商品を提供している会社の情報を患者家族や医療関係者へ広く公開することについて保険会社に見解を求めた。公開への同意については各社の判断は異なり、生命保険では10社が総合判断により加入可否を決定するが、うち5社が公開可能と考えられる。学資保険の基本契約では、公開に同意の1社を含む3社が制限なく加入できる。

E. 研究発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

表1 20社について学資保険と生命保険の回答内容のまとめ（表中「—」は回答なし）

学資保険			公開	生命保険			公開
1	○ 4疾患	年齢などの条件により判断	○	○6疾患	総合判断	×	不公表
2	○ 6疾患	基本契約で保護者の健康状態	○	○6疾患	個別に条件あり	○	
3	○ 加入できない		○	—	—	—	
4	×	商品なし	×	—	—	—	
5	○ 6疾患?		×	×一般化	○6疾患	総合判断	×
6	—		—	—	○6疾患	総合判断	○
7	○ 6疾患	基本契約では制限なし	×	○6疾患	総合判断	×	
8	○ 6疾患	基本契約では制限なし	×	×留意	○6疾患	総合判断	×
9	—		—	—	○6疾患	総合判断	○
10	○ 6疾患	総合判断	×	○6疾患	総合判断	×	
11	—		—	○ 加入できない			?
12	×	商品なし	?	—	—	—	
13	—		—	×	商品なし		?
14	×	商品なし	?	×	商品なし		?
15	○ 4疾患	総合判断	?	○6疾患	総合判断		?
16	○ 4疾患	年齢以外の条件で総合判断	?	—	—		?
17	○ 4疾患	2歳以上で多くが加入可	?	—	—		—
18	○ 4疾患	総合判断	?	○6疾患	総合判断		?
19	○ 4疾患	年齢以外の条件で総合判断	?	—	—		—
20	×	商品なし	—	—	—		—

分担研究報課題：新しい新生児マススクリーニング体制の検討

新生児スクリーニングで発見されたフェニルケトン尿症 25 例の長期予後（第 2 報）
—食事調査からの成績—

研究要旨

新生児マス・スクリーニングで発見され、3～27 年間フェニルアラニン（Phe）摂取制限食治療を継続し、発達・発育に異常を求めないフェニルケトン尿症および高フェニルアラニン血症 25 例を対象に、郵送法によるアンケートで栄養状態を評価した。PKU で知的発達を正常に保つためには、血中 Phe を各年齢の許容域に保つ必要があり、そのためには、食事からの Phe 摂取制限が必要で、自然たんぱく質摂取を厳しく制限しなければならない。今回対象とした 25 例では、治療乳に由来するたんぱく質代替物摂取が、窒素分摂取の 60～80% を占めるような、健常児とは全く異なる食事を摂取しているが、それを受容し、身体発育のみでなく精神的、心理的発達にも異常は見られない。PKU 児が長期に亘って厳しい食事療法を遵守できるのは乳児期早期から治療を開始したためであり、新生児スクリーニングの役割が果す役割は大きいと結論される。

研究協力者

大和田 操（女子栄養大学大学院 小児栄養学）

A. 研究目的

新生時期にマス・スクリーニング（MS）で発見されるフェニルケトン尿症（PKU）には Phe 摂取制限食治療が必要であるが、今日なお適切な食事療法が行われず、発達遅滞を生ずる例も散見される。知的発達、身体発育のために必要な栄養を考える目的で以下の研究を行った。

B. 研究方法

MS で発見され 3～25 年間食事療法を継続している PKU 16 例、non-PKU HPA 9 例を対象として、郵送法による栄養調査を行い、3 日間の食事記録から得られたデータを分析した。対象の年間平均血中 Phe 濃度は、昨年度の研究報告書に記載したように全例で治療域に保たれている。検討項目は、エネルギー摂取量と三大栄養素の摂取比率、自然蛋白およびたんぱく質代替物の摂取量と摂取比率、カルシウム、鉄などのミネラル摂取量、各種

ビタミン摂取量の平均を算出するとともに、「日本人の食事摂取基準 2005 年度版」および国民栄養調査における同年代の健常児の摂取状況と比較した。

C. 研究結果

1) エネルギー、たんぱく質摂取量および三大栄養素摂取量と摂取比率

表 1 に示すように、エネルギー摂取量は全例で同年齢における生活活動強度 II（ふつう）における推定平均必要量を満たしており、たんぱく質摂取量も全例で推定平均必要量を満たし、7 例では推奨量を上回っていた。また、三大栄養素の摂取比率は、図 1 のようであり、糖質摂取比率は約 60～70%、脂質が 25～28%、たんぱく質の比率は 10% 前後であった。患児の診断時の血中 Phe 濃度、たんぱく質摂取量と自然蛋白摂取比率は表 2 のようであり診断時の Phe 濃度が低い例で自然たんぱく質摂取比率が高い傾向にあった。

2) ミネラル摂取状況

図 2、図 3 にカルシウム、鉄の摂取量を示す。

カルシウム摂取量は3例で日本人の目安量よりも僅かに低かったが、22例では目安量よりも高く、14例では目標量を上回っていた。鉄摂取量は全例で推定平均必要量に達し多くで推奨量を上回っていた。

3) ビタミン摂取量

一日平均のビタミン類摂取量を計算したところ、治療乳への添加量が他のビタミンよりも低く、また、ビタミン B₁ を多く含む動物性たんぱく質や穀類の摂取が極端に制限されるため、患児のビタミン B₁ 摂取量はやや低かった。然し、それ以外のビタミン類は全て摂取目安量に達しており、特に、ビタミン A、ビタミン D、ビタミン C は各年齢の推奨量を上回っていた。

D. 考察

食事療法によって血中 Phe 濃度が治療域に保たれている 25 例の PKU、non-PKU HPA 患児の栄養調査を行った結果は、以下のように要約される。

- 1) エネルギー摂取量は生活活動強度 II、即ちふつうの生活の子どもの摂取基準を満たしていた。
- 2) たんぱく質摂取比率は平均 10% であり、国民栄養調査における最近の子どもの摂取比率である平均 15% には達していなかったが、「日本人の食事摂取基準 2005」におけるたんぱく質摂取基準は満たしていた。また、自然蛋白の摂取比率は PKU で 13~30%、HPA では 30~60% であり、PKU でより厳しい自然蛋白摂取制限を要したが、たんぱく質代替物を十分に与えることによって PKU 児の発育・発達は正常に保たれていた。
- 3) 治療乳に添加されているミネラル、ビタミンによって、それらの摂取量は基準域に達しており、最近の子どもで指摘されているミネラル、ビタミン摂取不足を免れていた。

E. 結論

食事療法が遵守されている PKU 患児における身体発育および知的発達は、良好に保たれていた。PKU の各症例に適した食事基準を医療従事者が作成し、患児・保護者にこれを理解してもらう努

力が PKU の長期予後の改善に必須である。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大和田操、青木菊麿：先天性代謝異常症の新生児マススクリーニング—30 年のかかわり—、東京都予防医学協会年報 2006 年版、pp157-161、2006
- 2) 大和田操、青木菊麿：新生児スクリーニング、
 - 1) 遺伝性高フェニルアラニン血症、小児科臨床 59：593-601、2006
- 3) 大和田操、他：新生児マススクリーニング対象アミノ酸代謝異常症と「日本人の食事摂取基準 (2005)」の関わりについて、特殊ミルク情報第 42 号、54-64、2006 年 11 月
- 4) 大和田操、他：テトラヒドロピオブテリン (BH4) 反応性高フェニルアラニン血症に対する薬物療法の選択—薬物療法、食事療法の併用を要した一例—、特殊ミルク情報 第 43 号、22-25、2007 年 11 月
- 5) 大和田操、他：メープルシロップ尿症の食事管理に関する研究—5 例の栄養学的評価—、特殊ミルク情報 第 43 号、51-54、2007 年 11 月
- 6) 碓井ひろみ、佐藤智英、大和田操：フェニルケトン尿症の長期追跡—食事療法の重要性の検討—、日本マス・スクリーニング学会誌 18(1)：21-86、2008
- 7) 大和田操、石毛信之、鈴木健、北川照男：東京でのタンデムマススクリーニング試験研究の成果と浮かび上がってきた問題、特殊ミルク情報第 44 号、47-51、2008 年 11 月
- 8) 水戸節子、堀内幸子、小沼敏二、佐藤洋子、青木菊麿、木下和子、大和田操：先天性アミノ酸代謝異常症の食事療法におけるたんぱく質代替物の役割、特殊ミルク情報 第 44 号、60-63、2008 年 11 月

2. 学会報告

- 1) 阿部紀子、大和田操、鈴木健、中林啓記：新

生児マス・スクリーニングで発見されたフェニルケトン尿症の長期予後に関する研究, 第 110 回日本小児科学会学術集会, 2007 年 4 月 20 日～22 日、京都

- 2) 碓井ひろみ、中林啓記、佐藤智英、大和田操：フェニルケトン尿症の長期追跡—食事療法の重要性の検討—, 第 34 回日本マス・スクリーニング学会, 2007 年 9 月 8～9 日、千葉

3) 大和田操：新生児マス・スクリーニングで発見されたアミノ酸代謝異常症の長期予後, 第 35 回日本マス・スクリーニング学会、シンポジウム, 2008 年 8 月 29～30 日、松江市

- 4) 阿部紀子、碓井ひろみ、大和田操：メープルシロップ尿症の食事療法に関する研究—5 例の長期追跡結果—, 第 50 回日本先天代謝異常学会総会, 2008 年 11 月 6 日～8 日、米子市

表 1. エネルギー、および三大栄養素摂取量

食事調査結果 1

エネルギー、糖質、脂質

No.	年齢 才	エネルギー		同年齢の摂取基準		糖質		脂質	
		kcal	kcal/kg	kcal	kcal/kg	g/day	%	g/day	%

男

PKU

1	4	1434	102.4	1400	83.8	227.7	64.3	41.0	25.8
2	4	1345	74.7	1400	83.8	215.5	63.6	39.6	26.5
3	9	1989	60.3	1950	69.6	355.6	69.2	45.1	20.4
4	10	2136	61.0	2300	64.8	353.9	66.0	57.6	24.3
5	14	2712	51.2	2650	53.0	465.1	66.7	74.5	24.7
6	14	2768	58.9	2650	53.0	444.7	62.4	80.9	26.3
7	16	2711	43.7	2750	47.2	438.1	63.8	83.0	27.6
8	19	2087	27.8	2650	41.7	328.0	62.6	60.0	25.9
9	27	2255	40.3	2650	41.7	374.6	67.6	55.7	22.2

HPA

10	4	1333	74.0	1400	83.8	221.5	66.1	35.9	24.2
11	7	1573	62.9	1650	71.7	254.0	62.2	51.9	29.7
12	21	2479	45.0	2650	41.7	380.1	62.5	72.2	26.2

女

PKU

13	5	1529	95.6	1250	78.1	260.6	66.8	45.1	26.5
14	7	1791	70.2	1450	67.1	303.7	66.3	48.4	24.3
15	7	1468	89.0	1450	67.1	234.1	63.3	45	27.6
16	12	2289	61.8	2300	50.4	367.9	63.2	71.2	28
17	13	2071	54.5	2300	50.4	347.6	66.0	55.6	24.2
18	18	2082	42.3	2050	41.0	353.1	68.1	47.5	20.5
19	20	1432	28.1	2050	41.0	226.7	62.0	38.2	24

HPA

20	3	889	57.4	1250	78.1	133.0	59.1	24.9	25.2
21	5	1166	65.5	1250	78.1	195.4	66.4	31.9	24.6
22	14	2561	51.2	2300	50.4	441.0	67.6	62.8	22.1
23	18	1783	35.7	2050	41.0	237.1	53.1	73.1	36.9
24	20	1959	39.2	2050	41.0	317.0	64.9	55.8	25.6
25	21	1839	42.8	2050	41.0	223.1	49.0	76.5	37.4

表 2. PKU・HPA 25 例における蛋白質摂取量(2007)

男子					女子				
Nc.	年齢 (歳)	診断時の血中 Phe (mg/dl)	蛋白質摂取量 (g/日)*	自然蛋白の 比率 (%)	Nc.	年齢 (歳)	診断時の血中 Phe (mg/dl)	蛋白質摂取量 (g/日)*	自然蛋白の 比率 (%)
1	4	12.8	32.2	31.4	1	3	18.6	35.0	13.4
2	4	38.6	35.7	33.9	2	5	31.0	25.5	26.3
3	4	38.5	33.2	16.9	3	5	19.4	26.2	37.4
4	7	10.9	31.9	37.9	4	7	40.0	42.1	16.9
5	10	35.5	51.8	17.8	5	7	38.4	33.3	14.7
6	10	39.2	51.8	18.5	6	12	50.0	50.5	22.3
7	14	32.9	57.9	28.0	7	13	51.8	50.9	18.1
8	14	50.5	77.9	16.0	8	14	17.3	66.1	18.8
9	16	38.4	60.0	17.3	9	19	42.5	59.0	27.1
10	19	35.7	60.2	16.9	10	19	10.9	44.6	62.3
11	21	12.5	70.0	69.0	11	20	21.6	46.2	54.5
12	27	38.0	57.2	52.6	12	20	44.2	50.0	13.2
					13	21	18.9	62.2	72.2

図1. エネルギー摂取比率

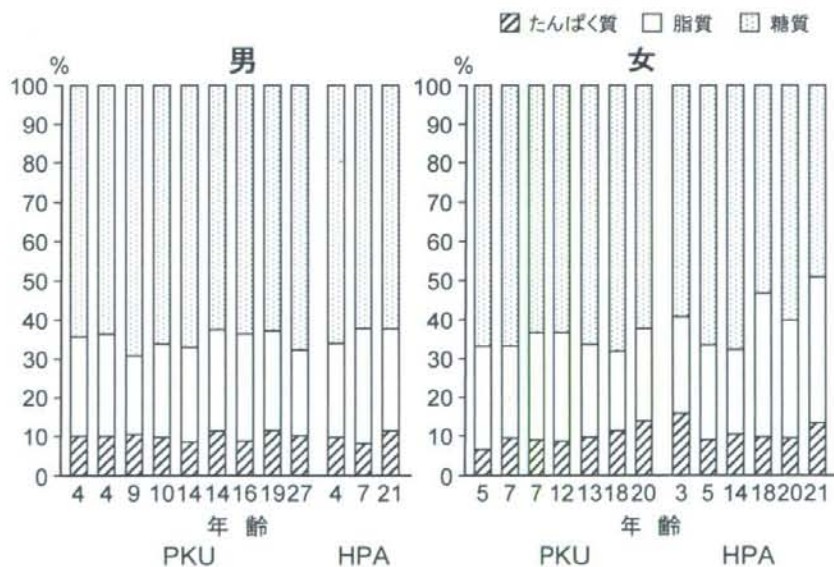


図2. PKU-HPA 25例におけるカルシウム摂取量

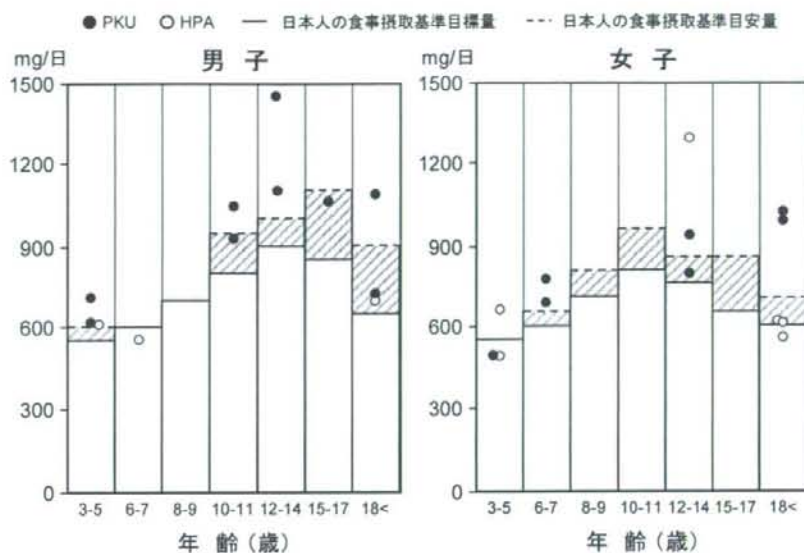
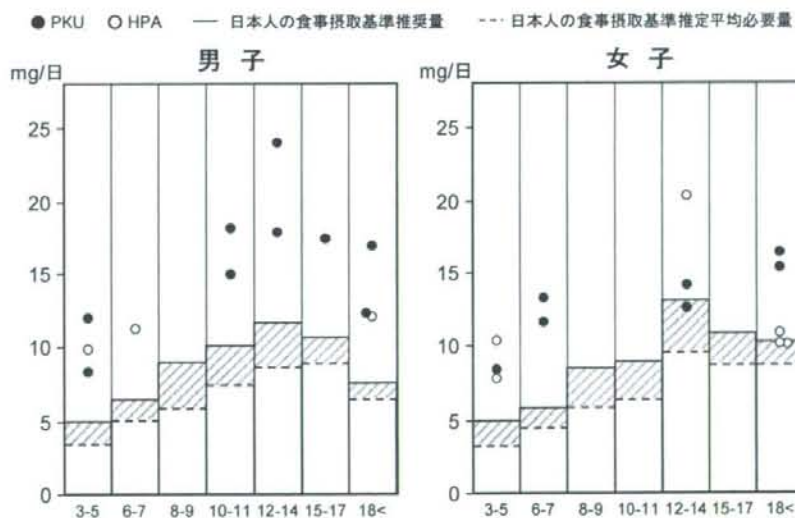


図3. PKU-HPA 25例における鉄摂取量



分担研究課題：新しい新生児マススクリーニング体制の検討

ムコ多糖症のマス・スクリーニング

研究要旨

ムコ多糖症のマス・スクリーニングの実現に向け、ハード面での整備に加え何が必要かを検討した。スクリーニングを進めていくためには、検査前の十分なインフォームドコンセントの取得と診断を受けた後の心理的サポート体制の充実が必要であると結論した。

研究協力者

田中あけみ

（大阪市立大学大学院医学研究科・准教授）

坂口知子（同上・技術職員）

藤本昭栄（同上・臨時職員）

A. 研究目的

一部の病型のムコ多糖症に対して酵素補充療法が保険診療により行われるようになったことがきっかけとなり、ムコ多糖症について新生児マス・スクリーニングを始めようという動きが出てきた。ムコ多糖症のマス・スクリーニングは、20年以上まえからすでに議論されてきているが、効果的且つ危険が少ない治療法がないということから、今まで大きな議論には至らなかった。酵素補充療法は、すべての症状を改善できる方法ではないものの、大きな副作用がなく且つ早期に治療を開始したほうが効果は大きいことから、マス・スクリーニングの導入を検討せざるを得ない時期に来ていると思われる。ムコ多糖症のマス・スクリーニングの実現に向けて、何が必要かを検討した。

B. 研究方法

1) 早期治療のメリットはあるか

ムコ多糖症においては、新生児期に顕微鏡レベルの蓄積はすでに起こっている。これが症状として現われて後に治療を始めることは手遅れであるのかである。症状が現れた時点ですでに不可逆的な組織変化を来しているのであれば、発症

前に治療を始めることが必要である。心臓や骨は早期に不可逆的な変化を来すと想像されることから、早期治療は進められるべきで、スクリーニングの意義はあると思われる。

2) 個人的メリットはあるか

発症以前に診断を受けることは、大きなショックである。しかしながら、長期経過のなかで、早期治療は患者に良い QOL をもたらしていると認識できたならば、意義がある。さらに、前向きに家族計画を考えることができれば、家族の良い関係を築くことができるだろう。

3) 社会的メリットはあるか

治療費の増加が予測され、また、遺伝カウンセリングの人材養成の費用が必要となることから、経済的にはデメリットとなるであろう。

C. 考察と結論

ムコ多糖症のスクリーニングを施行するにあたり、最も問題であるのは、治療を行っても健常者と同じ状態は望めないということである。この問題を克服してスクリーニングを進めるためには、検査前の十分なインフォームドコンセントの取得と診断を受けた後の心理的サポート体制の充実が必要である。また、この疾患に関する知識の普及や啓蒙にも力を注ぐべきであろう。

D. 研究発表 なし

E. 知的財産権の出願・登録状況 なし

分担研究報課題：新しい新生児マススクリーニング体制の検討

ムコ多糖症患者・家族の意識調査

研究要旨

ムコ多糖症は酵素補充療法などの新しい治療法が確立されつつある疾患群で、早期発見すれば、予後の大幅な改善が期待されることから、新生児マス・スクリーニングの有望な対象疾患となっている。今後、マススクリーニングを検討する上で、患者家族が抱える問題点と意識を明らかにすることは重要であることから、今回、日本ムコ多糖症親の会会員の協力を得て、医療上、生活上、心理上の問題点を明らかにした。

研究協力者

鈴木康之（岐阜大学教授）

倉坪和泉（多治見市民病院小児科）

7名、患者0名）、治療と介護（親18名、患者2名）、教育（親4名、患者0名）、看取り（親5名、患者0名）、精神的ケア（親3名、患者0名）。（表1参照）

A. 研究目的

ムコ多糖症 I 型・II 型は造血幹細胞移植、酵素補充療法などの開発により、早期発見・早期治療を行えば、予後の大幅な改善が期待されるようになり、新生児マス・スクリーニングの有望な対象疾患となっている。今回、日本ムコ多糖症親の会会員の協力を得て、医療上、生活上、心理上の問題点を明らかにしたので報告する。

B. 研究方法

日本ムコ多糖症親の会会員（88 家族 150 名、父 54 名、母 70 名、患者 21 名）（I 型 4 名、II 型 74 名、III 型 20 名、IV 型 13 名、ML 11 名ほか）の協力を得て調査を行った。

（倫理面への配慮）

岐阜大学倫理委員会の承認を得て実施した。患者の個人情報には含まず、連結不可能匿名化調査とした。

C. 研究結果

親124名のうち、30名が身体的疲労、62名が精神的疲労、19名が疾病罹患、22名が人間関係の問題、37名が仕事の問題を抱えていた。現在不安に感じていることは以下のとおりであった。親の高齢化（親22名、患者1名）、将来に対する不安（親23名、患者9名）、病気の進行（親37名、患者5名）、兄弟と遺伝（親12名、患者0名）、経済的不安（親

D. 考 察

家族の不安としては、親が高齢化することによって、将来子どもの治療や介護に支障が出ることが最も多かった。II 型では兄弟への遺伝を心配する例が多かった。自分の病気を理解できる II 型軽症患者と IV 型患者では、自分の将来に対する不安が多く認められた。早期診断・治療によって障害が軽減し、患者の自立が可能となれば不安の多くが軽減されると考えられるが、自立が困難な場合、親の高齢化による不安は永続すると推測された。

E. 結 論

患者・家族調査により、ムコ多糖症患者と家族が多く不安を抱えていることが明らかとなった。スクリーニングがこれらの不安にどのように影響するかを今後検討する予定である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kato T, Kato Z, Kuratsubo I, Ota T, Orii T, Kondo N, Suzuki Y: Evaluation of ADL in patients with

- 2) Kuratsubo I, Suzuki Y, Orii KO, Kato T, Orii T, Kondo N: Psychological Status of Patients with Mucopolysaccharidosis Type II and their Parents. Pediatrics International (in press)

表1 ムコ多糖症患者・家族の意識調査 (不安)

病型	回答数	親の高齢化	将来	病気の進行	兄弟遺伝	経済不安	治療介護	教育学校	看取り	精神的ケア
I型	4名	3					1			
II型重症	38名	5	5	14	7	2	4	1	2	
II型軽症	36名	3	10	6	3	3	8	3		2
III型	20名	4	2	6	1	1	2		1	1
IV型	13名	3	5	2			2			
VI型	3名	1	1		1					
ML	11名	3		5			1		1	
その他	4名			4		1			1	
患者	21名	1	9	5			2			

分担研究課題：新しい新生児マススクリーニング体制の検討

新しい MPS 症の血液ろ紙とタンデムマスによるスクリーニング法の研究

研究要旨

ムコ多糖代謝異常症は、細胞外マトリックス成分であるムコ多糖(GAG)の分解酵素異常症であり、発症により GAG が生体内に蓄積する。現在までに、LC/MS を用いた臨床スクリーニング法を開発し、本法がヒト乾燥血液濾紙(DBS)中 GAG 分析へ応用可能であることを示している。現在、本法を用いた臨床スクリーニング法のパイロット試験が計画されており、本試験における検体測定予定施設への本定量系の技術移管を実施した。その結果、測定施設(苫小牧臨床検査センター)の LC-MS/MS 装置 (API-4000) を使用することで、血漿、尿および血液ろ紙中の GAG が測定可能であった。今後の課題として、スクリーニング法手順書作成、前処理法のキット化の検討、分析時間の短縮化が今後必要と考えられた。

研究協力者

小熊敏弘 (第一三共・薬物動態研究所)
戸松俊治 (セントルイス大学・小児科)
富士 勝 (札幌衛生研究所)
木田和宏 (北海道大学・小児科)
窪田 満 (手稲溪仁会病院)

A. 研究目的

ムコ多糖代謝異常症は、細胞外マトリックス成分であるムコ多糖(GAG)の分解酵素異常症であり、発症により GAG が生体内に蓄積する。その分析法に関し、近年、LC/MS/MS による血清、血漿中 GAG の高感度分析法の確立により、ムコ多糖症の特定の疾病型における血漿中のヘパラン硫酸(HS)あるいはデルマタン硫酸(DS)の高値が示されている^{1,2)}。さらにヒト乾燥血液濾紙(DBS)中の GAG 分析法へ応用した結果、同様にムコ多糖症の特定の疾病型における血漿中 HS あるいは DS の高値が示されている。現在、LC/MS/MS によるムコ多糖症の臨床マススクリーニング法は実用化段階まで到達しており、今後の実施が予定されているパイロットスタディへ向けての検討を開始した。

B. 研究方法

1. 試験材料

1.1. 装置

三連四重極型質量分析計 API-4000 (Applied Biosystems Inc.)、高速液体クロマトグラフ Prominence (Shimadzu Corp.)。

1.2. 標準二糖

ウシ角膜由来 Keratan sulfate、 Δ DiHS-0S、 Δ DiHS-6S、 Δ DiHS-NS (Unsaturated Heparan/Heparin-disaccharide H kit)、コンドロシン。以上、生化学工業より購入。

2. 実験

LC/MS/MS によるヒト血漿中 KS、HS および DS の一斉定量法に関し、臨床検体測定が可能な苫小牧臨床検査センターへ技術移管を実施した。分析方法は既に報告されている分析条件²⁾に従い実施した。すなわち、KS、HS および DS の定量に関し、各 GAG をケラタナーゼ II、ヘパリチナーゼ、コンドロイチナーゼ B (全て生化学工業より購入)によりそれぞれ二糖レベルまで酵素消化した後に、LC/MS/MS へ注入し分析した。質量分析計はイオン化法 エレクトロスプレー、MS 検出負イオンモード。

C. 研究結果

Applied Biosystems のLC-MS装置API-4000を使用して、苫小牧臨床検査センターで検討した。LC-MSの各種最適化を実施した結果、血漿試料の測定が可能となった。また血液ろ紙に関しても、各種クロマトグラムを得ることが可能であり、前処理法には問題ないことが確認された。

D. 考察

ヒト血漿、血液ろ紙中の GAG 由来の二糖を分析する場合、イオン化効率と使用生体試料量の制限から、測定する分析機器の感度が大きな影響を与える。測定機器の性能維持が大切であると考えられた。また測定対象化合物が高分子多糖体という特殊性のため、今後の測定には詳細な分析方法が記載された文書が必須であり、さらにキット化も有用であると考えられる。さらに、施設での質量分析装置の効率的な稼働を考慮すると、分析時間のさらなる短縮化が重要と考えられた。

E. 結論

タンデムマスによる MPS スクリーニング法の基本系は確立済みである。施設および今後の展開を視野に入れた本法の最適化は重要であり、今後の課題として、手順書の作成、前処理法のキット化、分析時間の短縮化が考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) T. Oguma, S. Tomatsu, O. Okazaki: Analytical method for disaccharides derived from keratan sulfates in human serum and plasma by high-performance liquid chromatography / turbo-ionspray ionization tandem mass spectrometry, Biomed. Chromatogr. 21, 356-362 (2007).
- 2) T. Oguma, S. Tomatsu, O. Okazaki: Analytical method for disaccharides derived from keratan, heparan and dermatan sulfates in human serum and plasma by high-performance liquid chromatography / turbo-ionspray ionization tandem mass spectrometry, Anal. Biochem. 368, 79-86 (2007).

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

出願済み (特願2006-255869)

分担研究課題：新しい新生児マススクリーニング体制の検討

ライソゾーム病のスクリーニング法について—MPS II のスクリーニングを中心として—

研究要旨

ライソゾーム病に分類される GSD II (Pompe 病)、MPS I 型 (Hurler・Scheie 症候群)、および MPS II 型 (Hunter 症候群) は、酵素補充療法(ERT)が確立されたことによって何れも早期に発見し治療を開始すれば予後の改善、QOL の向上が期待される疾患である。従って、新生児あるいは症状や家族歴から上記の疾患が疑われるハイリスク患者の乾燥濾紙血液を対象に行うスクリーニングは有効であり、その意義は高いと考える。そのため、我々はこれまで報告してきた GSD II 型および MPS I 型のスクリーニング法である Chamoles らの方法に加えて、MPS II 型のスクリーニング法である Dean らの方法についても検討を加え、これらの方法によって正常新生児、ハイリスク対象者および GSD II 型、MPS I 型、MPS II 型患者の濾紙血液中の酵素活性および酵素蛋白を測定したところ、何れの方法も 3 疾患の早期発見法に有用であったので、それらの成績を報告する。

研究協力者

北川照男（東京都予防医学協会理事長）
鈴木 健（東京都予防医学協会参与）
石毛信之（東京都予防医学協会主査）
穴澤 昭（東京都予防医学協会科長）
田中あけみ（大阪市大医学部小児科助教授）
大和田操（女子栄養大学大学院教授）

A. 研究目的

新生児およびハイリスク対象者の濾紙血液を用いて、lysosomal acid- α -glucosidase および α -iduronidase の活性を 4-methyl-umbelliferyl 誘導体の蛍光基質を用いて測定し、GSD II と MPS I のスクリーニングを行った。更に本年度は、新たに iduronate-2-sulfatase (IDS) に対するポリクローナル抗体を固相化したマイクロプレートを用いて、蛍光基質 4 MU による IDS 活性の測定を試みると共に、この固相化プレートを利用して IDS 蛋白を測定する DELFIA 法を確立し、MPS II のスクリーニングも行い、その有用性について検討した。

B. 対象および研究方法

1. 対象

(1) MPS II 型重症患者 1 名、軽症患者 1 名、(2) GSD II 型患者 6 名、GSD II 型ハイリスク対象者 4 名、(3) MPS I 型患者 7 名、MPS I 型ハイリスク対象者 1 名、(4) 新生児対照 268 名を対象とし、すべての検体を 2 重測定した。

2. MPS II 型スクリーニング法

1) IDS 酵素活性の測定 (図 1)

本法の測定手順を以下に示す。

(1) iduronate-2-sulfatase (IDS) に対するウサギ抗 IDS ポリクローナル抗体を作成し、これを 25mM carbonate buffer, pH 9.6 溶液に 20 μ g/mL 濃度に溶解したものを 100 μ L マイクロプレート各 well に固相化した。

(2) 濾紙血液 3mm ディスク 2 枚を各 well に入れ、それに 100 μ L の assay buffer : 25mM phosphate buffer saline (PBS), pH 7.2 を加え、1 時間室温でゆっくり震盪した後、4 $^{\circ}$ C で 20 時間反応させ、試料中の IDS をマイクロプレート well に捕捉した。

(3) 血液ディスクを吸引して取り除き、洗浄 buffer : 20mM Tris HCl, 250mM NaCl : (pH7.0) で 5 回洗浄した後、5mM 4MU-sulfate : 0.1M acetic acid

buffer (pH 5.6) を 75 μ L 各 well に加え、1 分間室温で震盪した後、37 $^{\circ}$ C で 20 時間反応させた。

(4) 反応停止 buffer : 0.2M glycine, 0.125M Na₂CO₃, 0.16M NaOH (pH10.7) を 100 μ L 各 well に加え、反応を停止させた後、蛍光光度計で IDS 活性を測定した。

2) 酵素蛋白の測定 (DELFI A 法) (図 2)

本法の測定手順を下記に示す。

(1) 前述したウサギ抗 IDS ポリクローナル抗体を固相化したマイクロプレートに、濾紙血液 3mm ディスク 2 枚を各 well に入れ、それに assay buffer 50mM Tris HCl, 0.15M NaCl, 20 μ M ジエチレントリアミン-5-酢酸, 0.1M Tween 40, 5g/L 牛アルブミン、および 0.5g/L チッ化ソーダ (pH 7.8) 100 μ L を加え、1 時間室温でゆっくり震盪した後、4 $^{\circ}$ C で 20 時間反応させた。

(2) 血液ディスクを吸引して取り除き、洗浄 buffer で 5 回洗浄した後、ビオチン標識 IDS ポリクローナル抗体を assay buffer で溶解(最終濃度 200 μ g/L) し、100 μ L を各 well に加え、4 $^{\circ}$ C 20 時間反応させた。

(3) buffer で 5 回洗浄した後、ユーロピウム標識 streptavidin(最終濃度 100ng/mL) を 100 μ L 加え、30 分間室温で、ゆっくり震盪しながら反応させた。

(4) buffer で 5 回洗浄した後、DELFI A 増幅 buffer (Perkinermer) 200 μ L を加え、震盪しながら 10 分間室温で反応させ、生じた蛍光を光度計 ARVOTM X4 (Perkin-ermer) で測定した。

3. MPS I のスクリーニング法

α -L-iduronidase (ID) 活性の測定法は、基質に 4-Methylumbelliferyl- α -L-ido-pyranosiduronic acid (4MU) を使用し、ID の類似酵素である β -glucuronidase 活性を阻害するために、3mM saccharolactone を添加して反応させた。試料は濾紙血液 3mm ディスク 2 枚を用い、これに 200mM ギ酸緩衝液を加え、37 $^{\circ}$ C、20 時間 incubate し、反応後に 0.5M EDTA (pH11.5) 停止液を加え、EX355 nm、EM460 nm で蛍光強度を測り、その活性を測定した。

4. GSD II 型のスクリーニング法

測定方法は、新生児代謝異常等スクリーニングで使用されている血液濾紙ディスク 1 枚と α -glu に対する人工基質である 4-methylumbelliferyl- α -D-glucopyrano-side 溶液、ならびに α -glu と類似の活性を示す maltose-glucoamylase を阻害する目的で acarbose (もしくは maltose) を添加し、ライソソマル酸性 α -glu を測定することを試みた。すなわち 40 mM リン酸緩衝液 pH 3.75 および 7.0 の 2 系列を準備した後、37 $^{\circ}$ C で incubate し、20 時間反応させて、酸性および中性 α -glu 活性をコロナ MPT-600F 蛍光光度計で測定し、4MU 0~625 pmol/mL からなる検量線を用いて、反応時間当りの濾紙血液ディスク 1 枚の酸性 α -glu 活性量を算出した。

(倫理面への配慮)

血液の採取には、その用途、研究目的を事前に文書にて十分に説明した後、承諾書(検査申込書)に署名を得て行った。

C. 研究結果

1. MPS II スクリーニング成績

1) IDS 活性測定による成績

IDS 活性測定値は、新生児対照群 32 例で mean \pm SD 83.0 \pm 38.5 pmol/hr/disk (range 24.5-172.0 pmol/hr/disk) であるのに対して、ERT 開始前の重症型 1 例、軽症型 1 例の測定値はいずれも 0 で、感度以下であった(図 3)。

2) 酵素蛋白測定による成績

図 4 に示すように、IDS 酵素蛋白測定値は正常新生児対照群で mean \pm SD 83.0 \pm 38.5 pmol/hr/disk (range 37.0-237.5 pmol/hr/disk) であるのに対して、患者では IDS 活性値と同様に IDS 蛋白量は重症型、軽症型共に 0 であり、感度以下であった。

2. MPS I スクリーニング成績

MPS I スクリーニング成績は、ID 活性が正常対照群 42 例では mean \pm SD 139.2 \pm 34.1 pmol/hr/disk (range 72.4-233.5 pmol/hr/disk) の範囲にあるのに対して、患者群 7 例では mean \pm SD 7.9 \pm 3.8 pmol/hr/disk (range 3.3-14.0 pmol/hr/disk) と著しく低値を示しており患者の判定は容易であ

った。また、ERTを開始した患者ではERT開始前と開始後の測定値はいずれも低値であり、両者の測定値に差はみられなかった。

丸形(紫色)で示した本症患者の出産歴を持つ母親の第二子(女子)のIDS活性は正常であった。その母親は一度羊水診断の結果から人工中絶を行っており、今回の結果を喜んでいるとの報告を得た(図5)。

3. GSD IIスクリーニング成績

GSD IIスクリーニング成績は、正常対照群で異常値を示し、再採血検査の結果正常となったものが1例みられたが、その他はいずれの判定基準の場合でも、GSD II患者6例と正常対照群との区別は明確で、患者を検出することは容易であった。また、GSD IIが疑われる何らかの症状を有した4例のハイリスク対象者の測定結果は、いずれも正常範囲にあった(図6)。

D. 考察

MPS I型およびMPS II型は、これまで造血幹細胞移植が唯一の治療法であったが、わが国でもこれらの疾患のERTが承認され、幾つかの施設で治療が開始されており、本症を早期診断するスクリーニング法の確立が求められている。そこで、我々はMPS I型、MPS II型およびGSD II型について新生児濾紙血液を用いたスクリーニング法を検討し、いずれの方法でも患者群の活性値は正常対照群と比較して明らかな低値を示しており、患者の判定は容易なことを確認した。また、MPS II型のスクリーニング法については、欠損酵素の抗体をマイクロプレートに固相化し、試料中の酵素を補足し、それを利用した酵素活性測定、さらにDELFI A法による酵素蛋白を測定する方法を確立した。

E. 結論

ERTが有効とされているMPS I型、MPS II型およびGSD II型について、蛍光基質4MUを用いた活性測定と、DELFI A法を利用した方法で酵素蛋白を同時に測定すれば、より精度の高いスクリーニングが可能である。これらの方法を用いたハイ

リスク患者を対象とした3疾患のマルチスクリーニングは、患者の発見と診断に有効と考えている。

F. 謝辞

本研究に協力して、貴重な患者濾紙血液を提供して頂いた名古屋セントラル病院坪井一哉先生、手稲溪仁会病院小児科窪田満先生に深謝する。

G. 参考文献

1. C. J. Dean, et al. Detection of Mucopolysaccharidosis Type II by Measurement of Iduronate-2-Sulfate in Dried Blood Spots and Plasma Samples. *Clinical Chemistry* 52:4 643-649, 2006
2. N. A. Chamoles, et al. Hurler-like Phenotype: Enzymatic Diagnosis in Blood Spots on Filter Paper. *Clinical Chemistry* 47:12 2098-2102, 2002
3. N. A. Chamoles, et al. Glycogen storage Disease Type II: Enzymatic Screening in Dried Blood Spots on Filter Paper. *Clinica Chimica Acta* 347 (2004) 97-102

H. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kitagawa T, et al. Non-invasive high-risk screening for Fabry disease hemizygotes and heterozygotes. *Pediatr Nephrol*, 23: 1461-1471, 2008.
- 2) 石毛信之 他. タンデム質量分析計を用いたファブリー病の尿中グロトリアオシルセラムの測定について. *日本マス・スクリーニング学会誌*, 18(1): 31-40, 2008.

2. 学会発表

- 1) 鈴木 健 他. 新生児濾紙血液を用いたムコ多糖症I型スクリーニング法の研究. *日本マス・スクリーニング学会誌*, 18(2): 87 (183), 2008
- 2) 鈴木 健 他. 新生児濾紙血液を用いた4-methylumbelliferyl- α D-glucopyranoside法によるグリコゲン蓄積症II型(ボンベ病)スクリーニング法の検討. *日本マス・スクリーニング学会誌*, 17(2): 61, 2008

分担研究課題：新しい新生児マススクリーニング体制の検討

ムコ多糖症Ⅰ型酵素補充療法の長期効果の検討

研究要旨

2006年のムコ多糖症Ⅰ型酵素製剤ラロニダーゼ、2007年のムコ多糖症Ⅱ型酵素製剤イデュルスルファーゼに続き、2008年4月にムコ多糖症Ⅵ型酵素製剤ガルスルファーゼが承認・販売されたことにより、ライソゾーム病酵素製剤の承認状況は欧米と同じ6疾患7種類となった。早期治療の有用性が考えられており、そのため現在までに投与されている患者の治療効果を検討する必要がある。われわれはムコ多糖症Ⅰ型の酵素補充療法を最長で約3年6ヶ月間行っており、長期効果の中でも特に聴力および閉塞性呼吸障害についての検討を行った。その結果、酵素補充療法と平行して中耳炎治療や睡眠時無呼吸治療などを組み合わせることにより、症状およびQOLの改善が認められたので報告する。

研究協力者

奥山虎之（国立成育医療センター・臨床検査部）
田中藤樹（国立成育医療センター・遺伝診療科）
小須賀基通（国立成育医療センター・臨床検査部）
小田絵里（国立成育医療センター・遺伝診療科）
岡田美智代（国立成育医療センター・臨床検査部）
守本倫子（国立成育医療センター・耳鼻咽喉科）

A. 研究目的

ムコ多糖症Ⅰ型酵素製剤ラロニダーゼは2006年に本邦で承認された。われわれはムコ多糖症Ⅰ型の酵素補充療法を最長で約3年6ヶ月間行っており、長期効果の中でも特に聴力および閉塞性呼吸障害についての検討を行った。

B. 研究方法

国立成育医療センターで治療、検査をしているムコ多糖症Ⅰ型の3症例（症例1：4歳11ヶ月ハーラー症候群男児、症例2：5歳4ヶ月ハーラー症候群女児、症例3：10歳8ヶ月ハーラー・シャイエ症候群女児）においてラロニダーゼ0.58mg/kg（100単位/kg）を毎週点滴投与した。ラロニダーゼ投与期間はそれぞれ症例1：3年4ヶ月、症例2：3年3ヶ月、症例3：2年6ヶ月である。

酵素補充療法の経過期間中に中耳炎治療、聴力

検査、睡眠時呼吸モニタリングなどを行い、その経過を観察した。

C. 研究結果

症例1：1歳7ヶ月からラロニダーゼを開始している。聴力は投与前で裸耳80dB、補聴器装用下65dBと高度難聴を呈し、慢性滲出性中耳炎が持続している状態である。酵素補充療法を継続しつつ、鼓膜チューブを留置した結果、中耳炎が軽快する時も認められるようになり現在裸耳70dB、補聴器装用下50dBと軽度の改善を認めている。睡眠時呼吸モニタリングでは投与前で、Desaturation Index(DI)値が5.0回/h、SaO₂90%以下が0.1%と呼吸状態に問題はなかったが、現在DI値24.0回/h、SaO₂90%以下15.6%と、重度の呼吸障害を呈している。この間にアデノイドと扁桃腺が肥大しており、原因のひとつと考えられている。

症例2：2歳1ヶ月からラロニダーゼを開始している。慢性滲出性中耳炎が持続し、鼓膜チューブを留置しているが、聴力は投与前で裸耳55dBと高度難聴を呈し、中耳炎悪化時には75dBにまで低下していた。酵素補充療法を開始してから、中耳炎は改善傾向を認め、現在裸耳45dB(R)/55dB(L)を維持している。睡眠時呼吸モニタリングでは投与前で、DI値6.0回/h、SaO₂90%

以下 0%と呼吸状態に問題はなかったが、投与開始2カ月目にはDI値24.0回/h、SaO₂90%以下11.2%と増悪しており、アデノイド・扁桃腺摘出術を行った。術後はDI値1.8回/h、SaO₂90%以下0%と改善し、その後も良好な状態を維持している。

症例3：8歳2ヵ月からラロニダーゼを開始している。鼓膜チューブを留置しており、中耳炎はコントロールされていた。聴力は投与前で裸耳55dB(R)/45dB(L)であったが、現在裸耳30dB(R)/30dB(L)と良好な状態を維持している。睡眠時呼吸モニタリングでは投与前にすでにDI値29.1回/h、SaO₂90%以下35.9%とかなり強い無呼吸を認めており、酵素補充療法を開始するとともに持続的陽圧換気：CPAPの装着とした。CPAP装着下ではDI値5.1回/h、SaO₂90%以下0.7%と有意な無呼吸は消失した。その後、酵素補充療法2年経過した時点でCPAP非装着でのDI値9.5回/h、SaO₂90%以下1.0%となり、CPAP療法を中止し現在も良好な呼吸状態を維持している。

D. 考察と結論

酵素補充療法を行うことにより尿中ウロン酸排泄の減少、肝脾腫の縮小、関節可動域の増大が認められるが、中枢神経系、角膜混濁、骨変化、弁膜症には効果が少ないとされている。耳鼻科領域に関する評価は不明な点が多い。高率に合併する難聴の原因として慢性滲出性中耳炎があり、以前から鼓膜チューブ留置で対処されていたが、その効果は限定的であった。酵素補充療法では中耳炎、鼻炎、上気道炎症の発症を減少させ得るため、酵素補充療法と鼓膜チューブ留置を組み合わせることにより、反復性の滲出性中耳炎を抑えることができ、結果として難聴の改善に役立つと考えられる。酵素補充療法を早期より開始することにより難聴を防ぐことができれば、言語を中心とした発達遅滞の進行を抑えることが可能であると考える。

また、睡眠時無呼吸に関しても酵素補充療法での有効性ははっきりしていない。症例2では酵素補充療法早期でもあり、呼吸障害について早急に改善の必要があったためアデノイド・扁桃腺摘出

術を選択した。その後、酵素補充療法により呼吸状態は維持されており、二次治療としての酵素補充療法の有効性が示唆される。症例3ではCPAPが装着可能な年齢であったことも加味し、保存的に治療を開始した。その結果、酵素補充療法を継続することにより、手術せずに睡眠時無呼吸が改善することができた。年齢的に生理的アデノイド肥大が縮小してくることもあり、自然経過なのか酵素補充療法の効果なのかははっきりしないが、一次治療としての酵素補充療法の有効性の可能性が示唆される一例である。症例1は酵素補充療法を3年4ヵ月間継続した経過中での呼吸増悪であり、乳児期早期から酵素補充療法を開始してもアデノイド、扁桃腺腫大や睡眠時無呼吸については慎重に経過を見ていかねばならない結果となっている。アデノイド、扁桃腺腫大の治療としては、手術療法、CPAPや酸素などの内科的保存療法、酵素補充療法などがあるが、症例に合わせて治療適応を選択しなければならない。また、手術に関しては心臓合併症や麻酔合併症などにも留意しなければならない。その適応は慎重になされなければならない。

酵素補充療法における耳鼻科領域の合併症への有効性に関して、難聴、難治性中耳炎については早期からの複合的な治療介入により発達遅滞の進行を防ぐことが可能であり、睡眠時無呼吸に関しては症例ごとに治療の選択、組み合わせを考慮する必要があるが、局所治療を考慮する前に全身状態の安定を図る上で酵素補充療法を早期から行っていくことは重要と考えられる。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田中藤樹：先天性糖代謝異常。肝胆膵56-1号 2008, 27-34.
- 2) 田中藤樹：アウドラザイム。メディクイック08 2008, 489-490.
- 3) 田中藤樹、奥山虎之：ムコ多糖症II型の酵素製剤の承認と治療の実際。在宅と難病 2008 Vol.14 No.3 49-52
- 4) 田中藤樹、奥山虎之：ムコ多糖症I型の最新