

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

日本人イソ吉草酸尿症の遺伝子診断

研究要旨

イソ吉草酸尿症 (IVA) はGC/MSにより診断された最初の先天性有機酸代謝異常症として記念碑的な疾患である。C5を指標としてタンデムマスでのスクリーニングが可能である。欧米ではスクリーニング例において軽症型のコモン変異が報告されている。本邦でのIVAの正確な頻度は現在のところ不明である。今回、我々は日本人症例3例について遺伝子解析を実施した。3例とも両アレルに変異検出できた。3例で共通する変異は見出せなかった。

研究協力者

坂本 修 (東北大学病院小児科講師)

大浦 敏博 (仙台市立病院小児科科長)

A. 研究目的

イソ吉草酸尿症 (IVA) はGC/MSにより診断された最初の先天性有機酸代謝異常症として記念碑的な疾患である。分岐鎖アミノ酸であるロイシンの第3段階の酵素であり、イソバレリル-CoAを3-メチルクロトニル-CoAに変換するイソバレリル-CoA脱水素酵素 (IVD) の先天性異常によって生じる。C5を指標としてタンデムマスでのスクリーニングが可能であり、欧米ではスクリーニング例において軽症型のコモン変異が報告されている (Am J Hum Genet 75: 1136, 2004)。

しかしながら本邦でのIVAの正確な頻度は現在のところ不明である。今回、我々は日本人症例における遺伝子解析を実施した。

B. 対象と研究方法

1) 対象

文献から検索された国内患者数は8件であった。これらより3例において主治医と連絡がとれ、両親から遺伝子解析の同意が得られた。

症例1：新生児タンデムマス診断例。未発症 (日本先天代謝異常学会雑誌 23: 89, 2007)

症例2：生後1ヵ月で原因不明の貧血、血小板減少あり。3歳時に言語発達の遅滞の指摘あり。4歳より頻回の嘔吐を認め、5歳時に代謝性アシドーシスを指摘され、タンデムマス、GC/MSにて診断。 (日本先天代謝異常学会雑誌 25: 154, 2009)

症例3：日齢10に体重減少、不活発にて発症。高アンモニア血症 (1,356 $\mu$ g/dL) を呈し、血液浄化療法を施行。GC/MSにて診断。 (日本先天代謝異常学会雑誌 25: 153, 2009)

2) 方法

IVD遺伝子の翻訳領域をダイレクトシーケンシング法で解析した。

C. 研究結果

全例で二つの塩基置換で検出された。

症例1：

c. 337G>A (p. E84K) / c. 491T>C (p. M135T)

症例2：

c. 1199A>G (p. Y371C) / c. 1222G>A (p. E379K)

症例3：

c. 149G>C (p. R21P) / c. 728T>C (p. L214P)

D. 考察と結論

3例において6種の変異を検出した。このうち

c.1199A>G (p.Y371C)、c.149G>C(p.R21P)は既報の変異であり、特にc.1199A>G (p.Y371C)は台湾 (Mol Genet Metab 90: 134, 2007)、タイ (自験例) の患者で認められている。また韓国 (Mol Genet Metab 92: 71, 2007)、タイ (自験例) 患者で比較的高頻度に認められる変異であるc.457-3\_2CA>GGは今回の検索では認められなかった。

今後、症例を増やし、日本人患者における表現型・遺伝子型の関連の有無の検討、アジア諸国の患者間での変異の異同の検討を予定している。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 坂本 修, 大浦敏博, 土屋 滋, 島田美香, 斎藤郁磨, 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, 小林弘典, 長谷川有紀, 山口清次: 新生児タンデムマススクリーニングで発見されるC3, C3/C2高値例の検討. 日本マス・スクリーニング学会雑誌 19: 63-68, 2009
- 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: 筋痛を反復し新規の遺伝子変異を認めたカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII欠損症の1例. 日本小児科学会雑誌 113: 1409-1412, 2009
- 3) 虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, 坂本 修, 大浦敏博, 山口清次: 経過中血液ろ紙分析で異常を認めなくなった極長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症2症例: 血清分析の必要性. 日本マス・スクリーニング学会誌 19: 255-259, 2009
- 4) 大浦敏博: シトリン欠損症研究の進歩~発症予防・治療法の開発に向けて. 日本小児科学会雑誌 113: 1649-53, 2009
- 5) Tsuburaya R, Sakamoto O, Arai N, Kobayashi H, Hasegawa Y, Yamaguchi S, Shigematsu Y, Takayanagi M, Ohura T, Tsuchiya S: Molecular analysis of a presymptomatic case

of carnitine palmitoyl transferase I (CPT I) deficiency discovered by tandem mass spectrometry newborn screening in Japan. Brain & Development. Available online, 2009

- 6) Nagasaka H, Okano Y, Tsukahara H, Shigematsu Y, Momoi T, Yorifuji J, Miida T, Ohura T, Kobayashi K, Saheki T, Hirano K, Takayanagi M, Yorifuji T: Sustaining hypercitrullinemia, hypercholesterolemia and augmented oxidative stress in Japanese children with aspartate/glutamate carrier isoform 2-citrin-deficiency even during the silent period. Mol Genet Metab. 97: 21-26, 2009
- 7) 坂本 修, 呉 繁夫, 大浦敏博: 小児期より軽度の知的発達障害, 水晶体亜脱臼が認められ, 21歳で脳梗塞をきたした症例. 症例から学ぶ先天代謝異常~日常診療からのアプローチ. 日本先天代謝異常学会編集, 診断と治療社, 64-66, 2009年7月
- 8) 坂本 修, 呉 繁夫, 大浦敏博: 生後数日より高アンモニア血症をきたした新生児例. 症例から学ぶ先天代謝異常~日常診療からのアプローチ. 日本先天代謝異常学会編集, 診断と治療社, 78-80, 2009年7月
- 9) 大浦敏博, 大浦敏博, 坂本 修, 虻川大樹, 小林圭子: 新生児肝内胆汁うっ滞の2症例. 症例から学ぶ先天代謝異常~日常診療からのアプローチ. 日本先天代謝異常学会編集, 診断と治療社, 83-86, 2009年7月

### 2. 学会発表

- 1) 大浦敏博: シトリン欠損症研究の進歩: 発症予防・治療法の開発に向けて. 第112回日本小児科学会, 奈良, 2008
- 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を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 (CPT II 欠損症) の1例. 第112回日本小児科学会, 奈

- 良, 2009
- 3) 圓谷理恵, 坂本 修, 大浦敏博, 高柳正樹, 土屋 滋: 新生児タンデムマススクリーニングで発見された無症候性CPT I欠損症の遺伝子解析. 第112回日本小児科学会, 奈良, 2008
- 4) 虫本雄一, 小林弘典, 長谷川有紀, 坂本 修, 大浦敏博, 山口清次: 経過中血液ろ紙分析で異常を認めなくなった極長鎖アシル-CoA脱水素酵素欠損症2症例: 血清分析の必要性. 第36回日本マス・スクリーニング学会, 札幌, 2009
- 5) 大浦敏博, 坂本 修, 阿部 裕, 大竹 明, 村山 圭, 原嶋宏子, 呉 繁夫, 宮林重明: SUCLG1遺伝子異常が検出されたメチルマロン酸尿を伴う新生児期発症高乳酸血症の一例. 第51回日本先天代謝異常学会, 東京, 2009
- 6) 大浦敏博, 坂本 修, 阿部 裕, 大竹 明, 村山 圭, 原嶋宏子, 呉 繁夫, 宮林重明: SUCLG1遺伝子異常が検出されたメチルマロン酸尿を伴う新生児期発症高乳酸血症の一例. 第54回日本人類遺伝学会, 東京, 2009
- 7) Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, Abukawa D, Yanagawa Y, Sakamoto O, Saheki T: Clinical presentations of patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD): The AASPP-Seminar on Citrin Deficiency in Shenyang, 2009
- F. 知的所有権の取得状況  
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

## タンデムマスによる新生児マススクリーニング体制の検討

ータンデムマスによる新生児マススクリーニングの検査費用の低減化と体制整備に向けてー

### 研究要旨

タンデムマスによる新生児マススクリーニングを導入する場合、現行のマススクリーニングシステム体制に悪影響を及ぼすことがないようにするために、全額公費負担または一部受益者負担のいずれの場合でも、原則として都道府県・政令指定都市が行政の母子保健サービスとして実施すべきである。我々の試算によると、現行スクリーニングと同時に同一施設で年間5万検体の検査を実施すれば、現行の標準検査単価2,220円／1検体と比較して100円強の追加費用で実施可能であると推定された。従ってタンデムマススクリーニングをできるだけ低コストで実施するためには、検査機関の集約化が重要となる。一方、現行マススクリーニング検査実施施設でタンデムマスによる検査ができないためにタンデムマススクリーニングだけを外部の検査施設に依頼する場合でも、タンデムマス検査施設で年間検査数が年間5万検体以上検査するならば、1検体あたり約600円の増額で実施可能である。この場合は検査結果の迅速な提供のため採血用ろ紙の様式の変更とろ紙血液検体の送付システムの変更が必要となる。

### 研究協力者

福士 勝（札幌市衛生研究所）

山口 清次（島根大学小児科）

### A. 研究目的

タンデムマスによる新生児マススクリーニングのパイロットスタディによりその有効性が明らかになってきたことから、現行6疾患対象の新生児マススクリーニングへの早期導入が望まれている。そこで、現行のマススクリーニングシステム体制に悪影響を及ぼさず、かつ可能な限り低コストでタンデムマススクリーニングを導入するためにどのようにしていくべきかを検討した。

### B. 研究方法

- 1) 現行の新生児マススクリーニングシステム体制に悪影響を及ぼさないシステムのあり方  
現行システムの流れ、実施主体の都道府県・政

令指定都市（以下、自治体）の状況を検討した。

#### 2) 検査コスト試算方法

現行6疾患対象マススクリーニング検査コストとタンデムマススクリーニングの検査コストを試算し、タンデムマススクリーニングの導入形態の相違による検査コストの相違を検討した。

検査コストの試算では、1年間の新生児検査数と1日あたりの検査数は、1万人で40人、3万人で120人、5万人で200人とした（1週間5回検査、年間50週として試算）。コストの内訳は下記のとおりとした。

- i) 共通維持運営費：施設維持管理、共通機器備品、連絡通信費、消耗品（パンフレット・申込書、採血用ろ紙、成績書用紙）、人件費（検査業務統括・精度保障業務、受付・成績発行・フォローアップ業務は各0.5人の正職員：平均賃金；500万円×1.3、事務業務補助：パート職員250万円）、教育研修費、コンサルタント医師委託、

外部精度管理、受付成績発行データベースシステム開発製作

- ii) 各対象疾患検査費：アミノ酸3疾患・ガラクトース血症・先天性甲状腺機能低下症・先天性副腎過形成症・タンデムマススクリーニングの各検査に必要な機器とその保守管理、検査用試薬・器具、人件費（各検査に要する人件費は表1に示した年間検査数毎の人員数と正職員の人件費（平均賃金；500万円×1.3）から算出、表2、3）。

### C. 研究結果と考察

- i) 保護者への説明と産科医療機関における対応  
 新生児スクリーニングの一部が行政の事業、一部が検査機関等の事業となった場合、産婦人科医療機関での採血時のインフォームドコンセントが煩雑で、保護者への正確で必要な情報の提供が難

しくなり、採血医療機関と保護者に混乱を招く恐れがある。

- ii) 自治体行政機関、検査機関、精密検査・治療医療機関の連携

要精密検査対象児の専門医療機関受診の勧奨、指導は、現行スクリーニングでは採血医療機関の主治医、自治体の保健所・保健センターなどの職員が行っているが、タンデムマススクリーニングを自治体以外の機関が実施する場合、誰が責任を持って行うのか。また、タンデムマススクリーニングの評価に必要な短期・長期フォローアップシステムと現行スクリーニングシステムとの整合性をどのように図るのが難しい。

- iii) 検査コスト

新生児スクリーニングの一部が行政の事業、一部が検査機関等の事業となった場合、検体の受付、検査、成績発行システムが複雑になり、総費用

表1. 1年間の検査数と各検査での必要人員

年間検査数	検査担当者数				備考
	1万人	2万	3万	5万	
AA	0.5	0.7-1.0	0.8-1.5	1.0-2.0	検査法で異なる
GAL	0.7	0.8	1.2	1.2	ペイゲンor酵素法+ポイトラー法
CH	0.5	0.6	0.8	1.0	
CAH	0.5	0.6	0.8	1.0	
MS/MS	0.5	0.6	0.8	1.0	

AA：アミノ酸3疾患、GAL：ガラクトース血症、CH：先天性甲状腺機能低下症、CAH：先天性副腎過形成症、MS/MS：タンデムマススクリーニング

表2. 現行6疾患の新生児マススクリーニングの検査コスト試算

項目	費用項目	年間検体数別検査コスト(円/新生児)			
		1万	2万	3万	5万
共通維持 運営費	共通施設維持管理・備品 連絡通信費、人件費、...	1,296	804	705	572
AA 3疾患 (検査法平均値)	検査機器・検査試薬費、 人件費	677	589	547	487
GAL(酵素法+ポ イトラー法)	検査機器・検査試薬費、 人件費	612	439	386	292
CH	検査機器・検査試薬費、 人件費	694	513	466	409
CAH	検査機器・検査試薬費、 人件費	744	578	533	499
現行6疾患合計		4,023	2,923	2,637	2,259
標準単価 (平成12年度厚生労働省母子保健関連補助金単価)		2,220			

表3. タンデムマススクリーニング導入時の新生児マススクリーニングの検査コスト試算  
 - 現行スクリーニングからの増加コストと実施形態による相違 -

項目	費用項目	年間検体数別検査コスト(円/新生児)			
		1万	2万	3万	5万
現行6疾患検査	共通施設維持管理・備品費、連絡通信費、人件費、検査機器・試薬費	4,023	2,923	2,637	2,259
アミノ酸3疾患検査	検査機器・試薬費、人件費	677	589	547	487
タンデムマス検査 (アミノ酸3疾患含む22疾患)	検査機器・試薬費、人件費	1,534	884	695	605
タンデムマス導入時のコスト増分 (タンデムマス検査費-アミノ酸3疾患検査費)		851	295	148	118
現行3疾患とMS/MS対象疾患スクリーニングを同一の検査施設で実施 (標準検査単価からの増分)*		4,853 (2,633)	3,181 (961)	2,745 (525)	2,334 (114)
現行3疾患とMS/MS対象疾患スクリーニングを異なる検査施設で実施 (標準検査単価からの増分)*		5,852 (3,632)	3,821 (1,601)	3,314 (1,094)	2,806 (586)
内訳	甲状腺機能低下症+先天性副腎過形成症+ガラクトース血症	3,346	2,334	2,090	1,772
	タンデムマス検査(アミノ酸3疾患含む22疾患)	2,506	1,487	1,224	1,034

\*標準検査単価：平成12年度厚生労働省母子保健関連補助金単価2,220円とした

(事務的経費、人件費など)が増加する。また、タンデムマススクリーニングを行政が行う従来の新生児スクリーニングの一環として同一検査施設で実施すれば、現行のアミノ酸代謝異常3疾患を含むアミノ酸・有機酸・脂肪酸代謝異常スクリーニングとなり、従来のアミノ酸3疾患の検査費用をタンデムマススクリーニングに充当できることから、年間3万から5万検体の検査で100円から150円の費用増加で検査が可能となる(表3)。

また、現行マススクリーニング検査実施施設でタンデムマスによる検査ができない場合、タンデムマススクリーニングを年間検査数が年間5万検体以上実施可能な検査施設に委託することで、1検体で600円程度の増額で可能であるが、この場合には検査結果を迅速に提供するため採血用紙の様式の変更とろ紙血液検体の送付システムの変更が必要である。

以上の結果から、タンデムマスによる新生児マススクリーニングは、現行の新生児マススクリーニングシステム体制に悪影響を及ぼさず、かつ大きなコストの増加を招かないようにするために、従来どおり自治体が行政の母子保健サービスとして実施すべきと考える。

#### D. 結論

タンデムマスによる新生児スクリーニングを可能な限り低コストで実施するには、1施設で年間5万検体程度の検査を実施することにより、現行の標準検査単価2,220円/1検体と比較して、現行スクリーニングと同一施設で実施した場合100円強の増額、タンデムマスのみ異なる施設で実施した場合でも600円弱の増額で実施可能となる。タンデムマス導入にともなう増額が発生するが、タンデムマスによって1回の検査で現行のアミノ酸代謝異常3疾患を含む20種類以上の疾患を発見できることを考えれば、タンデムマス導入のコストパフォーマンスは優れているといえる。タンデムマススクリーニングの効率的な実施にあたっては、検査機関の集約化も重要な課題である。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

特になし

##### 2. 学会発表

特になし

#### F. 知的所有権の取得状況

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

## 食事調査からみたBH4反応性高フェニルアラニン血症患者の食事・栄養素摂取の状況

### 研究要旨

BH4服用により食事療法を軽減あるいは実施せずに血中Phe濃度のコントロールが可能なBH4反応性高フェニルアラニン血症（以下HPA）について、食事の記録調査を行い、食事療法を要するフェニルケトン尿症（PKU）を対照として食品使用数や栄養素摂取量の状況を分析した。1日に摂取する平均総食品数はPKU群で18.2品、HPA群で34.2品、普通食品のうちたんぱく食品を除く平均食品数はそれぞれ13.0品、23.8品と、HPA群が多く有意差が認められた（ $p=0.001, 0.003$ ）。また、1日の栄養素摂取量については、PKU患者で水溶性ビタミンの不足が懸念される一方で、HPA群では調査項目中カルシウムのみ不足の可能性がみとめられ、他の栄養素は基準程度もしくは上回る摂取量であった。BH4反応性高フェニルアラニン血症児は、新生児マススクリーニングによる早期発見・治療開始、さらにBH4服用によって食品選択の自由度が増し、保護者・患児ともに食事のQOLが向上する一方で、過剰摂取を防ぐため栄養素の摂取バランスを維持していく必要がある。

### 研究協力者

小松 祥子（大手前栄養学院専門学校 講師）  
山口 清次（島根大学医学部小児科学教室）  
新宅 治夫（大阪市立大学医学部小児科学教室）

### A. 研究目的

BH4（テトラヒドロbiopterin）反応性高フェニルアラニン血症は、新生児マススクリーニングで血中フェニルアラニン（Phe）値の上昇が認められる症例のうち、フェニルアラニン水酸化酵素（PAH）欠損症の一部にみられる。従来、PAH欠損症では、PAHの補酵素であるBH4には反応しないと考えられてきたが、呉らはBH4の投与により血中Phe値の低下が徐々に認められる症例を明らかにし、その割合は全PAH欠損症の約50%前後と考えられている<sup>1)</sup>。BH4反応性高Phe血症において、BH4投与がPAH活性を上昇させる機序は明らかではないが、患者の日常生活においては食事療法を軽減、あるいは普通食の摂取が可能になる。

BH4に反応しないPAH欠損症であれば、血中Phe値上昇を抑制して知的障害を予防するため、診断後早期に食事療法（普通食からのたんぱく質摂取を制限し、Pheを除いた特殊ミルクでたんぱく質源を摂取）を開始し、生涯継続する必要がある。従って、たんぱく質を含む肉、魚、大豆食品の利用は著しく限られる。一方、食事療法が軽減もしくは不要となるBH4反応性高Phe血症では、たんぱく質も普通食品から摂取でき、食事に関するQOLは大きく向上すると考えられる<sup>2)</sup>。

今回はパイロットスタディとして、BH4反応性高Phe血症患者の食生活・栄養素摂取の状況把握を目的に、BH4に反応しないフェニルケトン尿症（PKU）患者を対照として摂取食品数や栄養素摂取量を調査し、食生活におけるQOLの向上とこれからの課題について考察した。

### B. 対象と研究方法

#### 1) 対象

BH4反応性HPA血症患者4名、対照として食

事制限を行っているPKU患者3名である。

## 2) 方法

対象者7名本人または保護者に2日分の食事調査を依頼した。記録は秤量記録(秤や計量スプーン、カップで重量・容量を計測)を基本とし、計測できない場合は目安量を記録用紙に記入することとした。食事の写真も添付してもらった。

提出された記録から使用食品の種別および重量を確定し、栄養価計算ソフトエクセル栄養君を用いて栄養価計算を行った。各食品の栄養価は文部科学省報告の五訂増補日本食品成分表に基づくが、掲載のない食品の栄養素量は、特殊ミルク情報掲載の栄養素量の参照、メーカーへの問い合わせ、類似食品からの推定により決定した。対象者ごとの栄養価1日合計分を用いて、①タンパク質、

Phe摂取量、②摂取食品数、③PFC比、④各栄養素の摂取量の評価を行った。

## C. 研究結果

① PKU群、HPA群ともに血中Phe値は維持範囲<sup>3)</sup>程度であった(表1)。1日のタンパク質摂取量はPKU群0.5~1.7g/kg (Ave1.2±0.52)、HPA群1.8~6.4g/kg (3.3±1.69)、1日Phe摂取量はそれぞれ3.3~29.3mg/kg (14.3±13.3)、67.9~209.6mg/kg (115.5±49.3)であった(表2)。PKU群のPhe摂取量は目安<sup>3)</sup>の範囲以下~内、またHPA群のPhe摂取量はPKU群の10倍であった。

② 食品数については表3に示すように、総食品数(PKU群Ave18.2品、HPA群Ave34.2品)、

表1. 基礎データ

	年齢(y)	身長(cm)	体重(kg)	血中Phe値(mg/dl)	BH4(mg/kg)
PKU	1	38	146.6	53.0	9.53
	2	13	150.4	47.7	16.71
	3	9	133.3	28.0	2.81
HPA	1	14	155.3	44.5	7.66
	2	11	132.9	28.1	5.90
	3	11	148.8	36.0	4.54
	4	10	141.9	36.5	5.79

表2. たんぱく質, Phe摂取量(1日)

	たんぱく質(g)	(g/kg)	Phe(mg)	(mg/kg)
PKU	1	63.2	1.2	274
	2	25.2	0.5	252
	3	38.9	0.8	158
HPA	3	48.5	1.7	821
		46.7	1.7	798
	1	117.9	2.6	3804
	2	118.2	2.7	3951
HPA	2	83.8	4.9	2614
	3	108.8	6.4	3585
	3	78.6	2.2	3459
4 <sup>*1</sup>		85.1	2.4	3882
		66.4	1.8	2479

\*1 2日分の平均

表3. 食品数と使用回数(1日)

	総食品数(A) (のべ使用回数(B))	[B]/[A]	治療ミルク量 <sup>*1</sup> (g)	タンパク調整食品数 <sup>*3</sup> (のべ使用回数)	普通食品数(E) (のべ使用回数(F))	[F]/[E]	普通食品中の たんぱく質食品数	たんぱく質食品を 除いた食品数	
PKU	1	12(20)	1.67	150 <sup>*2</sup>	1(3)	9(10)	1.11	0	9
	2	24(35)	1.46	120	2(2)	21(31)	1.48	3	18
	3	11(13)	1.18	180	2(2)	8(8)	1.00	0	8
HPA	3	26(35)	1.35	—	2(2)	23(30)	1.30	4	19
		18(23)	1.28	—	2(3)	15(17)	1.13	4	11
	平均	18.2(25.2)	1.39	—	—	15.2(19.2)	1.20	2.2	13.0
	1	39(43)	1.10	84	1(2)	38(41)	1.08	13	25
HPA		35(41)	1.17	66	1(2)	34(39)	1.15	7	27
	2	32(35)	1.09	N.S.	1(2)	31(33)	1.06	10	21
	3	35(41)	1.17	—	1(2)	34(39)	1.15	7	27
4 <sup>*4</sup>		37(45)	1.22	—	—	37(45)	1.22	11	26
		27(37)	1.37	—	—	27(37)	1.37	10	17
平均 <sup>*5</sup>	34.2(40.3)	1.19	—	—	33.5(39.0)	1.17	9.7	23.8	

\*1 雪印新フェニルアラニン除去ミルク

\*3 特殊ミルクを除く

\*4 2日分

\*5 HPA1~3

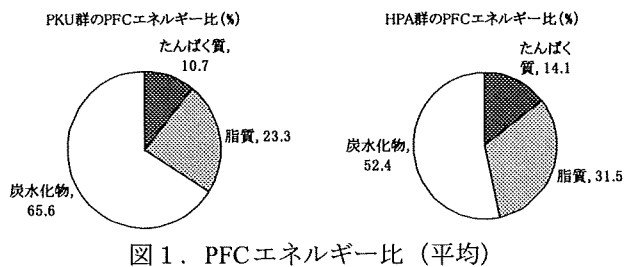
\*2 雪印新フェニルアラニン除去ミルク+低フェニルアラニンペプチド粉末

有意確率(p) \*\*\* : <0.01



特殊ミルク・食品を除いた普通食品数（15.2品、33.5品）、普通たんぱく食品を除く食品数（13.0品、23.8品）いずれもHPA群が多く有意差が認められた（ $p=0.001$ 、 $0.000$ 、 $0.003$ ）。一方、1日に同食品を繰り返し使用することを示す食品数／のべ使用数比では、両群に差は認められなかった。

③ たんぱく質（P）、脂質（F）、炭水化物（C）の総エネルギーに占める比率（PFC比）はそれぞれ15～20%、20～30%、50～70%程度が適正であるが、PKU群でタンパク質（10.7%）が少なかった（図1）。



④ 栄養素摂取量については主要な栄養素を選び、評価を行った。評価の指標には日本人の食事摂取基準（2005年版）<sup>4)</sup>を用い、摂取量／基準量比で表した（表4）。PKU群では、摂取不足傾向の栄養素は食塩相当量（0.49）、水溶性ビタミンであるビタミンB<sub>1</sub>（0.62）、B<sub>2</sub>（0.83）、ナイアシン（0.81）、葉酸（0.51）、パントテン酸（0.74）であり、摂取過剰傾向の栄養素はみとめられなかった。一方、HPA群では選択した栄養素中カルシウム（0.72）のみ摂取量が最も低かった。さらに、たんぱく質（1.78）、カリウム（1.80）、ナイアシン（1.71）で基準を大

きく上回る摂取量であった。PKU群、HPA群の間では、たんぱく質（ $p=0.002$ ）、食塩相当量（ $p=0.004$ ）、ビタミンB<sub>1</sub>（ $p=0.005$ ）、ナイアシン（ $p=0.013$ ）、葉酸（ $p=0.000$ ）、パントテン酸（ $p=0.007$ ）の摂取量に有意な差がみとめられた（図2）。

#### D. 考察と結論

PKU群での血中Phe濃度の良好な維持は、厳格な食事療法による。しかし、本調査の対象者は食品数が少なく、このことは特殊ミルクに十分に含まれるたんぱく質とは異なり水溶性ビタミンの不足に影響していると考えられる。普通食品数を増やしてこれらの栄養素を積極的に摂取する必要がある。特に今回基準量の半分であった葉酸は、一般的にも野菜の摂取が少ないことから不足が懸念されている。

一方、HPA群では、使用可能食品数が増え、多様性のある食事内容であった。また、普通食品に特殊ミルクが加わるためPKU群に比べて栄養素摂取状況も概ね良好である。このことから食生活・栄養素摂取両面において患者のQOLは向上していることが確認できた。しかし、食品数が十分であるにもかかわらずカルシウムの摂取量が少なく、今後は将来的な生活習慣病予防のためバランスのよい食事の管理が必要になると考えられる。

栄養素量の適否は、確率論に基づき個人または集団の習慣的摂取量から判断するのが妥当であり、また、対象者の活動量や家庭の食事習慣による食品数のばらつきも影響する。今後の調査の展望としては、対象者数を増やした上で、長期間に亘り

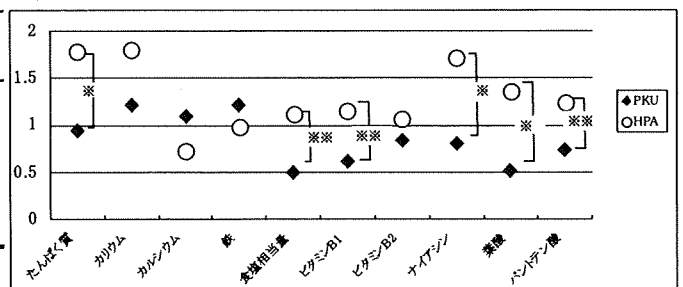
表4／図2. 栄養素摂取量と基準量との比較

(表4)

栄養素 (用いた基準 <sup>※1</sup> )	基準との比(平均)		栄養素 (用いた基準 <sup>※1</sup> )	基準との比(平均)	
	PKU	HPA		PKU	HPA
たんぱく質(RDA) <sup>***</sup>	0.94	1.78	ビタミンB <sub>1</sub> (RDA) <sup>***</sup>	0.62	1.15
カリウム(AI)	1.22	1.80	ビタミンB <sub>2</sub> (RDA)	0.83	1.06
カルシウム(DG)	1.09	0.72	ナイアシン(RDA) <sup>*</sup>	0.81	1.71
鉄(RDA)	1.22	0.98	葉酸(RDA) <sup>***</sup>	0.51	1.36
食塩相当量(DG) <sup>***</sup>	0.49	1.12	パントテン酸(AI) <sup>***</sup>	0.74	1.23

<sup>※1</sup> 日本人の食事摂取基準2005年版(RDA:推奨量、AI:目安量、DG:目標量)  
有意確率(p) \* : <0.05 \*\*\* : <0.01

(図2)



定期的なデータ収集とより詳細な分析を行いたい。

#### E. 文献

- 1) 呉 繁夫：BH4反応性フェニルアラニン水酸化酵素欠損症－疾患概念の確立から治療まで－. 特殊ミルク情報 第43号 (2007年11月), pp.8-10
- 2) 新宅治夫：BH4反応性高フェニルアラニン血症, 小児内科, 第36巻第12号 (2004年12月), pp. 1873-79

- 3) 特殊ミルク共同安全開発委員会, 改訂2008食事療法ガイドブック アミノ酸代謝異常症・有機酸代謝異常症のために, 2008年3月, p.116
- 4) 厚生労働省, 日本人のための食事摂取基準 (2005年版)

#### F. 知的所有権の取得状況

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・スクリーニングで発見されたフェニルケトン尿症25例の長期予後（第3報）  
—たんぱく質代替物の役割—

研究要旨

早期発見されたフェニルケトン尿症（PKU）、高フェニルアラニン血症（HPA）患児が障害を伴わずに成人するためには血中フェニルアラニン（Phe）濃度を治療域に保つことが必須であり、現時点では、食事療法が唯一の有効な治療法である。新生児スクリーニングで発見され継続治療を行っているPKU、HPA25例を対象に、PKU治療乳を中心とするたんぱく質代替物並びに市販の低蛋白食品の十分な使用が必要なことを明らかにした。

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

フェニルケトン尿症（PKU）に対する食事療法の基本はフェニルアラニン（Phe）摂取制限であるが、それとともにたんぱく質代替物としてPheを含有しないアミノ酸混合物を自然蛋白の代わりに充分与えることが必須である。PKU治療におけるたんぱく質代替物および低蛋白調整食品の役割を研究する目的で以下の検討を行った。

B. 研究方法

一昨年度から本研究班における協力研究として、PKU16例、non-PKU HPA（HPA）9例を対象に食事療法に関する研究を行い、昨年度は栄養評価について報告したが、本年度は25例の最近一年

間の平均血中Phe濃度、Phe摂取量、治療乳および低Pheペプチドなどたんぱく質代替物摂取量、市販の低蛋白食品即ち、「たんぱく質調整食品」摂取量の調査を行って、それらの役割について検討した。

C. 研究結果

1. 血中Phe濃度、Phe摂取量、たんぱく質代替物摂取量

各年齢の患者における年間平均血中Phe濃度と1995年改定の年齢別Phe維持濃度との比較、Phe摂取量およびたんぱく質摂取における代替物摂取比率を表に示す。

1) 血中Phe濃度

16歳以上の患者の一例（27歳、診断時の血中Phe濃度38mg/dl）では、PKU治療乳、低Pheペプチドを継続使用しているにも拘らず平均Phe濃度

表・PKU、HPA25例のPheおよびたんぱく質代替物摂取状況

年齢	4歳以下	4～8歳	9～12歳	13～15歳	16歳以上
治療基準Phe血中濃度 mg/dl	2～4	3～6	3～8	3～10	3～15
症例数	3	6	3	4	9
維持範囲を保っている例	3	6	3	4	8
Phe摂取量 (mg/日)	197-599	385-410	269-394	528-592	500-2,236
たんぱく質代替物比率%	66～86	63～83	77～85	75～81	29～72
低Pheペプチド摂取量 g/日	0～9	0～15	0～32	20～40	0～45

が18.5mg/dlと維持範囲よりも高かったが、それ以外の24例では何れも各年齢の維持範囲の濃度を保っていた。

## 2) Phe摂取量

PKU、HPAにおけるPhe摂取量は、健常児の摂取量の約1/5～1/4と有意に低く、重症型のPKUでより少ない。今回の対象でも、年長で軽症のHPA(20歳、診断時血中Phe濃度12.5mg/dl)の一例で2,200mg/日を摂取していたが、それ以外の例では表のように著しく低かった(因みに、50gのたんぱく質には約2,500mgのPheが含まれる)。

## 3) たんぱく質代替物の摂取比率

昨年度の報告書に記載したように、PKU、HPA患者におけるたんぱく質摂取量は2005年策定の日本人の食事摂取基準」を充たしているが、その大部分がPhe除去アミノ酸末あるいは低Pheペプチドに由来する。実際のたんぱく質代替物摂取比率は表のようであり、たんぱく質摂取量の63～83%を占めており、Phe除去アミノ酸末を窒素源とする治療乳(雪印乳業)が使用され、学童期以降では低Pheペプチド(MP-11、森永乳業)を併用する例が増加している。

## 2. たんぱく質調整食品の使用

穀類、イモ類、野菜など植物性食品にもたんぱく質が含まれており、PKU患者にとって、特に穀類の使用には注意が必要である。現在では、種々の低蛋白米や麺類がPKU患者のエネルギー供給源として重要な役割を果たしており、一部の軽症HPAや成人例を除いてそれが主食として使用され、市販の低蛋白冷凍食品などが広く使われている。

## D. 考察および結論

以上述べたように、PKU食事療法においては、各症例に許容されたPhe摂取量を遵守することは勿論であるが、窒素分の供給が不十分な場合には体蛋白の崩壊を招き血中Phe値が上昇するとともに発育、発達も障害されるため、たんぱく質代替物を十分に摂取する必要がある。そのため、PKU治療乳摂取が必須で、年長例では、たんぱく質代

替物含有量が高いMP-11の併用が有用である。治療乳は薬価収載品であり、小児慢性特定疾患の対象であるPKU、HPAでは20歳までは無償で供給されるが、それ以降の医療費は3割負担となるため、かなりの出費となる。また、エネルギーを確保するためにはたんぱく質調整食品の役割が大きいがこれらの費用は医療費ではないため、年少児で月額5,000円から10,000円、年長児になると15,000円から30,000円が使用されている。

PKUに対する適切な食事療法はPKUの長期予後改善に必須であるが、乳児期からこれを継続しているマス・スクリーニングで発見されたPKU児にとっては問題なく受容されている。しかし、成人後の医療費並びに生命維持に不可欠な食費に関する経済的な問題が、食事療法の継続に障害を与えることが既に指摘されている。今後、PKUの長期予後改善には、このような社会的な問題を解決する必要が重要な課題となることを医療従事者も考えることが必要である。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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予後—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): 81-86, 2008
- 2) 大和田 操: 新生児マス・スクリーニングで発見された先天性アミノ酸代謝異常症の長期予後. 日本マス・スクリーニング学会誌19(1): 19-25, 2009

### 2. 学会報告

- 1) 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日-30日, 松江
- 2) 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6-8日, 米子

3) 碓井ひろみ他：食事療法下におけるPKUの血清アミノ酸パターンに関する研究. 第36回日

本マス・スクリーニング学会総会. 2009年8月21-22日, 札幌

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

## 新生児ろ紙血液のグリコサミノグリカンの測定と新生児スクリーニングの可能性

### 研究要旨

我々は、MS/MSを用いて新生児ろ紙血中のGAG量測定を試みている。KS、HS、DSのそれぞれについて測定した結果を報告する。出生体重別での比較ではGAG量にはっきりとした差はなかった。患者ろ紙血とも比較し、明らかな差がみられたが、新生児期の患者検体との更なる比較は必要である。しかし、検体採取法、処理等についてなお検討すべき点があり、これらも併せて報告する。

### 研究協力者

木田 和宏（北海道大学大学院小児科学分野）  
窪田 満（手稲溪仁会病院小児科）  
藤井 正（札幌イムノダイアグノスティック  
ラボラトリー）  
小熊 敏弘（第一三共株式会社薬物動態研究所）  
野町 祥介（札幌市衛生研究所保健科学課）  
花井 潤師（札幌市衛生研究所保健科学課）  
福士 勝（札幌市衛生研究所保健科学課長）

### A. 研究目的

ムコ多糖症（mucopolysaccharidosis、MPS）は、ライソゾーム病の一群である。その病態は、主に細胞骨格成分として体内に存在するグリコサミノグリカン（GAG）分解酵素の欠損、活性低下である。MPSは、現在I～IX型の病型に大別されている。通常出生時には異常を示さず、出生後徐々に全身の組織にGAGの沈着が進行して症状が顕在化する。同一病型であっても軽症者と重症者が存在し、症状発現前には重症度を予見することは難しい。その治療については、近年では酵素補充療法が開発されて一定の効果をあげており、あるものは骨髄移植が有効である。いずれも症状顕在化前に治療を開始し、その後のGAGの蓄積を防いだ方がより有効と考えられるが従来早期発見は困難であった。他の先天代謝異常症と比べても発

症頻度の高い疾患であるMPSの早期発見の意義は高く、著者らは、この目的に適する測定法として、新生児ろ紙血中のGAGを抽出し、高速液体クロマトグラフィー／タンデムマス質量分析計（LC/MS/MS）を用いて定量する手法を検討してきた。新生児ろ紙血を使用するメリットは、検体が従来から行われてきた新生児マス・スクリーニング検査と同一であるという点である。著者らはデルマタン硫酸（DS）、ヘパラン硫酸（HS）、ケラタン硫酸（KS）の3種のGAGをMS/MSで測定できればほとんどの病型を推定できると考えた。これまでに、同法を用いて多数の新生児ろ紙血中のGAGを測定した報告は国内にはない。

### B. 対象

札幌市衛生研究所に新生児マス・スクリーニング目的で2008年4月1日から1年の間に送付された新生児ろ紙血のうち、研究目的の使用に同意が得られているもので日齢4から6の間に採血されたものを用いた。体重別に6群に分け、各23検体ずつ計138検体を正常検体として用いた。但し予備実験として、ヘパリン化毛細管を用いて吸収させたろ紙血では明らかにHSが高値になった為、ヘパリン化毛細管を用いている施設からの検体は除外した。将来的には、正しい採血方法を周知すべきと考えた。

また手稲溪仁会病院小児科でフォローされているMPS患者のろ紙血で、予め同意を得られているものを患者検体として使用した。今回はMPS I型患者2名(うち1名は日齢5の検体と1歳時の検体があり、計3検体)、MPS II型患者1名(酵素補充療法開始前とイデュルスルファターゼによる酵素補充療法開始3週間後の計2検体)の合計5検体を使用した。

## C. 方法

### 1. 概要

ろ紙血検体中に含まれるGAGであるDS、HS、KSを抽出し、フィルター付遠心管を用いてまず不要な低分子成分を除いた後、フィルター上に残るGAGを酵素処理により二糖に分解して低分子化した。これを再度遠心することで、不要な高分子成分はフィルター上に残り、除く。ろ過液中に二糖として得られたGAGをLC/MS/MSで定量した。

### 2. ろ紙血検体の前処理方法

新生児ろ紙血を3mmで1枚打ち抜き検体とし、これをMicrocon Ultracel YM-10のフィルター上に入れ1%BSA溶液100 $\mu$ lを加えて25 $^{\circ}$ C、2時間で抽出した。これを8,000rpm、15分間の条件で遠心しコレクションチューブを新規のものに交換した。コンドロシンの50 $\mu$ g/ml水溶液10 $\mu$ lと50mmol/l Tris-HCl緩衝液(pH7)20 $\mu$ l、さらにケラタナーゼII、ヘパリチナーゼ、コンドロイチナーゼBを各1mU/30 $\mu$ lとなるよう予め調整した酵素混合水溶液30 $\mu$ lをフィルター上に添加した。約10秒間ボルテックミキサーにより混合した後に37 $^{\circ}$ Cで12.5時間加温した。これを16,000rpm、15分間の条件で遠心し得られたろ過液をオートサンプラー用注入バイアルへ移し、検体とした。

### 3. 検量線試料の前処理方法

KS標準溶液はケラタン硫酸(ウシ角膜由来)を用い、HS標準溶液として、不飽和ヘパラン/ヘパリン-二糖キット(Hキット)を使用し、 $\Delta$ DiHS-0S、 $\Delta$ DiHS-6S及び $\Delta$ DiHS-NSを含む水溶液を作成した。Microcon Ultracel YM-10へ各濃

度10 $\mu$ lのKS及びHS標準溶液を添加した。以降は2と同様にコンドロシンを添加及び酵素処理し、検量線試料とした。

## 4. 機器条件

LC/MS/MS装置として質量分析計にはAPI4000を使用した。また高速液体クロマトグラフィー装置としてHP1100systemを、オートサンプラーとしてHTC PALを使用した。カラムはHypercarb 2.0mm i.d.  $\times$  100mm、5 $\mu$ mを使用した。イオン化法はTurbo ionspray法、検出モードはMultiple reaction monitoring (MRM) negative modeとした。KS、HS、DSを酵素分解して得られる二糖、それぞれの質量/イオン比(m/z)(断片化前/断片化後)と断片化のエネルギー(CID)であるが、KSをケラタナーゼIIで分解すると、Gal  $\beta$ <sup>1-4</sup>GlcNAc(6S)(MSD)とGal(6S)  $\beta$ <sup>1-4</sup>GlcNAc(6S)(DSD)の二種類の二糖が得られ、これらのm/zは462.1/97.0(CID: -80 eV)と同じであることから今回併せてKSとして測定した。HSをヘパリチナーゼで分解すると、 $\Delta$ DiHS-0S [378.1/174.9 (-22eV)]と $\Delta$ DiHS-NS [416.0/137.9 (-34 eV)]、 $\Delta$ DiHS-6S [458.2/97.1 (-52 eV)]の3種類の二糖が得られた。また、DSをコンドロイチナーゼBで分解すると、二糖である $\Delta$ DiDS-4Sが得られるが、 $\Delta$ DiHS-6Sと $\Delta$ DiDS-4Sは同位体であり、m/zとCIDが同じで、ピークも分離出来ない。人体からは $\Delta$ DiHS-6Sがほとんど産生されない為、本検討では $\Delta$ DiHS-6Sで検量線を作成し、ろ紙血検体から得られたピークをDS由来の $\Delta$ DiDS-4Sとして測定した。

### (倫理面への配慮)

本研究では新生児濾紙血液及び患者血液などを対象とするため、札幌市衛生研究所倫理審査委員会及び北海道大学病院倫理審査委員会の承認を受けて実施した。

## D. 結果及び考察

新生児ろ紙血のGAGをAPI4000で測定した結果、 $\Delta$ DiHS-0Sの平均は87.57 $\pm$ 28.53ng/ml、 $\Delta$ DiHS-6Sの平均は205.58 $\pm$ 73.76ng/ml、KSの

平均は357.07±102.96ng/mlとなった。ΔDiHS-NSについては今回十分な感度が得られないものが多かった。これに先立ち予備実験を行っていたが、予備実験の段階ではΔDiHS-NSのピークも得られ、各二糖の相関としては、HSのΔDiHS-0Sと同じくHS由来のΔDiHS-NSは良好に相関し(R=0.79)、ΔDiHS-0SとDSを反映するΔDiHS-6Sは弱い相関(R=0.56)、KSと他の二糖の相関は弱かった(R=0.11~0.2)であった。検体抽出中に4℃の条件にすると、GAGの検出が著明に低下する傾向があり、方法の検討がまだ必要である。なお現在に至るまで、この期間に新生児マス・スクリーニング検査を受けた児がMPSを発症したという事実はない。またMPS患者と正常新生児ろ紙血での測定の比較を行ったところ、明らかな差が認められ、これはMPS I型患者の日齢5のろ紙血においても同様であった。MPS II型患者の治療開始前と酵素補充療法開始後3週間後の検体を比較すると、治療開始後、KSを除くろ紙血中のGAGが低下していた。

測定時間の長さは今後の検討課題である。本法の測定時間は約10分/検体であり、現行のスクリーニング数程度を測定するには更なる測定時間の短縮を図らねばならない。

本法は被験者に対する侵襲も少なく、これまでと同様の方法で検体を収集できるという点において優れており、これまで困難であったMPSの早期発見の一助となる可能性が示唆された。また、早期発見のみならず、その後の治療効果判定などにも使用できる可能性があり、大きなメリットと思われた。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

1) 木田和宏：新生児ろ紙血中グリコサミノグリカン量の検討：北海道医学雑誌投稿中

### 2. 学会発表

1) 木田和宏, 竹田優子, 窪田 満, 野町祥介, 福士 勝, 小熊敏弘, 藤井 正, 伊藤禎司：タ

ンデムマス質量分析計を用いた新生児ろ紙血中グリコサミノグリカン量の検討. 第36回マス・スクリーニング学会. 札幌, 2009.

2) 木田和宏, 竹田優子, 窪田 満, 野町祥介, 福士 勝, 小熊敏弘：新生児ろ紙血中のグリコサミノグリカン量の検討. 第51回日本先天代謝異常学会. 東京, 2009.

## F. 知的所有権の取得状況

特になし

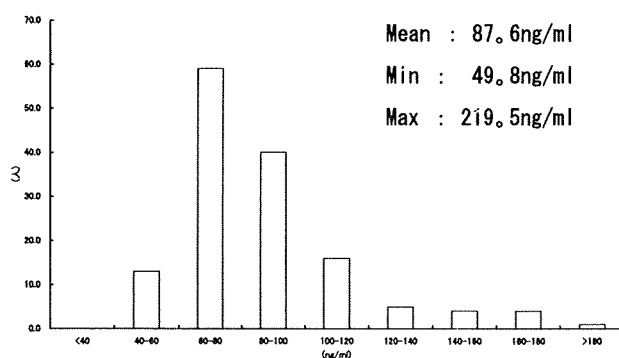


図1. 新生児ろ紙血138検体におけるΔDiHS-0Sの分布

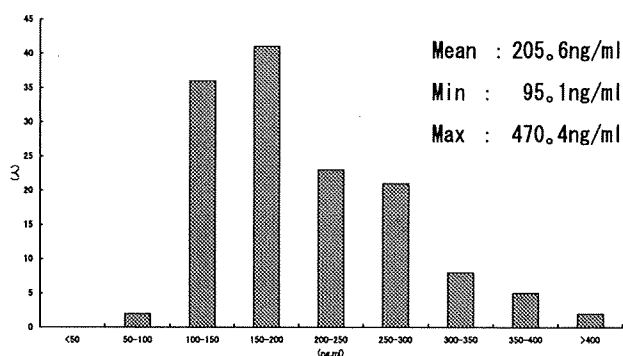


図2. 新生児ろ紙血138検体におけるΔDiHS-6Sの分布

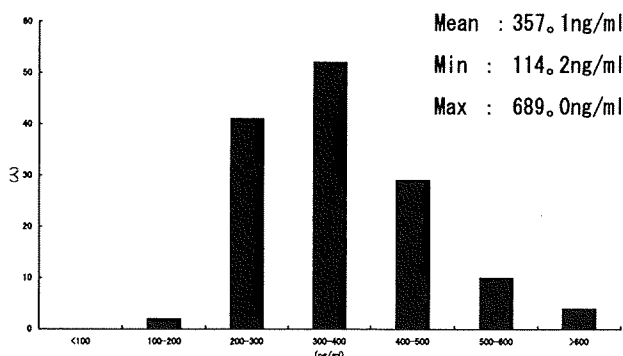


図3. 新生児ろ紙血138検体におけるKSの分布



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Ⅱ型の乳児期早期の身体発育について

研究要旨

ムコ多糖症Ⅱ型は酵素補充療法が開発され、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。ムコ多糖症Ⅱ型は従来から過成長が指摘されているが、客観的なデータは乏しい。今回、乳幼児期の成長パターンを検討したところ、身長は1歳をピークに過成長となり、体重は幼児期を通じて過成長が進行した。これらのデータは生後早期からムコ多糖症Ⅱ型の病態が進行することを示す所見であり、マス・スクリーニングの意義を検討する上で重要な基礎データである。

研究協力者

鈴木 康之（岐阜大学教授）

戸松 俊治（セントルイス大学）

アドリアナ・モンタノ（セントルイス大学）

したので報告する。

A. 研究目的

ムコ多糖症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、乳幼児期の成長パターンを明らかに

B. 研究方法

日本ムコ多糖症親の会会員の協力を得て、母子手帳に記録された乳幼児期の身長、体重を調査した。

C. 研究結果

患者46名（重症型29名、軽症型17名）から228データを収集した。表1に出生時から6歳までの身長、体重の平均とSDを示す。対照値は2000年における厚生労働省の調査結果である。身長は出

表1. ムコ多糖症Ⅱ型患者の身長

	Hunter (cm)		(n)	対照(日本人男児)*	
	Mean	SD		Mean	90 percentile
Birth	50.9	2.1	39	49.0	51.0
1M	56.8	2.0	17	54.0	56.5
3M	65.7	3.5	19	62.9	65.6
6M	72.1	2.9	16	68.5	71.3
9M	76.8	3.5	8	72.0	75.0
12M	80.5	3.6	21	75.4	78.5
18M	85.5	3.4	22	81.1	84.5
24M	90.9	5.1	14	87.1	90.9
36M	98.0	4.4	24	94.6	99.2
4Y	102.2	5.3	15	101.6	107.2
5Y	108.4	6.7	16	108.1	114.4
6Y	112.1	5.9	17	114.9	121.8

表2. ムコ多糖症Ⅱ型患者の体重

	Hunter (kg)			対照(日本人男児)*	
	Mean	SD	(n)	Mean	90 percentile
Birth	3.4	0.5	42	3.0	3.51
1M	5.1	0.6	18	4.24	4.92
3M	7.8	1.3	19	6.78	7.85
6M	9.2	1.1	13	8.16	9.39
9M	10.6	1.4	8	8.93	10.15
12M	12.8	2.4	22	9.51	10.77
18M	14.2	3.1	21	10.59	12.04
24M	17.2	4.7	15	12.07	13.81
36M	20.1	4.7	23	13.97	16.14
4Y	22.4	5.9	17	15.90	18.60
5Y	25.1	6.8	11	17.96	21.38
6Y	28.4	8.7	18	19.87	24.67

\*厚生労働省データ(2000年)

生時には対照より約2 cm大きく、1歳時には約5 cm高値を示した(表1)。しかし1歳以降は対照との差が徐々に縮まり、6歳時には逆転した。体重は出生時には対照より約0.4kg大きく、1歳時には約3 kg、3歳時には約6 kg、6歳時には約8 kgと一貫して重たい値を示した(表2)。

#### D. 考察

ムコ多糖症で乳幼児期に過成長を示すことは従来から指摘されてきたが、具体的なデータをはじめて示すことができた。このデータはムコ多糖症の病態が乳児期から進行を示す1つの所見であり、早期診断・治療の必要性を示す根拠の1つである。過成長の病態は不明であり、今後更に検討する必要がある。

#### E. 結論

ムコ多糖症Ⅱ型における乳幼児期の過成長を明らかにした。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Kuratsubo I, Suzuki Y, Krii KO, Kato T, Orii T, Kondo N: Psychological status of patients with mucopolysaccharidosis type II and their parents. *Pediatr Intl* 50: 41-47, 2009
- 2) Suzuki Y, Aoyama A, Kato T, Shimozawa N: Retinitis pigmentosa and mucopolysaccharidosis type II: an extremely attenuated phenotype. *J Inher Metab Dis* 32: 582-583, 2009
- 3) 鈴木康之: 発語の遅れと特有の顔貌を指摘された2歳6ヶ月男児. 症例から学ぶ先天代謝異常症. 診断と治療社, 東京, 168-171, 2009

#### H. 知的所有権の取得状況

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

ライソゾーム病のマススクリーニング体制の確立に向けての試行的研究

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、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考えられる。このたび、酵素補充療法が可能になったライソゾーム病3疾患（ムコ多糖症Ⅰ型、Ⅱ型、ポンペ病）について、新生児マススクリーニングのパイロットスタディを開始した。検体の匿名化の方法、陽性患者の再検の呼び出し方法と再検検体の採取方法に留意してパイロットスタディを行った。

研究協力者

坂口 知子（大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学技術職員）  
斉藤 三佳（大阪市立大学医学部附属病院講師）  
田中あけみ（大阪市立大学大学院医学研究科発達小児医学准教授）  
鈴木 健（東京都予防医学研究所）  
北川 照夫（東京都予防医学研究所）  
奥山 虎之（国立成育医療センター）

A. 研究目的

一部のライソゾーム病に対して酵素補充療法の保険診療が行われるようになった。このことから、早期治療のための早期診断とし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。しかし、完治が望める治療法ではないことから、スクリーニング検査についてのインフォームドコンセントの取得と陽性患者に対する医療的のみならず心理的なフォローアップ体制の整備が重要である。

このことを踏まえて、小規模のパイロットスタディを行い、体制整備に向けての問題点を洗い出すことを目的に研究を始めた。

B. 対象と研究方法

1) 対象

大阪市立大学医学部附属病院にて出生した新生児を対象とした。1か月に約30～50人の新生児が対象で、期間は2年間とした。対象疾患は、ムコ多糖症Ⅰ型、Ⅱ型、およびポンペ病の3疾患である。

2) 方法

書面にて保護者の同意が得られた新生児について濾紙血を採取した。濾紙は連結可能な匿名化を行い、血液付着部分のみを切り離して東京都予防医学協会に郵送した。ここで3疾患のスクリーニングが行われ、結果はpdfファイルにて大阪市立大学にメールで送られた。検体の郵送は月末にまとめて行い、結果は翌月の10日前後に送ることとした。

陽性者は電話にて連絡し、代謝専門外来を受診させて再検検体濾紙を採取した。確定診断がついた際には、遺伝相談外来にてカウリセリングを行うこととした。すべてが正常であった新生児については、結果を郵送した。

精度管理のために、実際の患者の濾紙検体をブラインドで混ぜた。

C. 研究結果

平成20年10月～11月の2ヶ月間の結果は、検体

数が67、うち陽性検体数はムコ多糖症Ⅰ型0検体、Ⅱ型0検体、ポンペ病3検体であった。ブラインド患者検体としてムコ多糖症Ⅱ型1検体を加えたが、正しい結果が得られた。

ポンペ病は、日本人集団にはpseudodeficiencyが高頻度にあり、これに対する遺伝子変異が明らかにされている。再検として血液濾紙2枚を採取し、1枚を酵素活性再検のために東京都予防医学協会へ、1枚をpseudodeficiencyの遺伝子変異のスクリーニングのために国立成育医療センター臨床検査部へ各々郵送した。

3名のポンペ病陽性患者は、電話にて呼び出しを行った。1名は電話連絡ができたが、2名は不在であったため、郵送とした。しかし、うち1名は返事がなかった。2名については代謝専門外来受診が行われた。両名とも2か月齢を過ぎていたが、筋緊張異常等なく、乳児型ポンペ病は否定的であった。この2名について濾紙検体を採取し各施設に郵送した。結果待ちである。

#### D. 考察

検体の郵送と結果の返信は、遅れ気味になってしまった。今後、慣れてくればスムーズに行うことができると思われる。

再検者の呼び出しの電話連絡に対して、母親の動揺はあまり見受けられなかった。連絡がつかない人が多かったのは、時期が年末からお正月にかかっていたので、里帰りなどで不在が多かったためと想像される。

本研究は、新規治療法ができた疾患のマススクリーニングの手順を探る意味で有意義なものと考ええる。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

特になし。

##### 2. 学会発表

- 1) Akemi Tanaka: WS-Screening “Do you want to know everything?” The 2<sup>nd</sup> International LSD symposium. Sep 26-27, 2009, Nagoya
- 2) 田中あけみ：(シンポジウム) 先天性代謝異常症の遺伝カウンセリング「先天性代謝異常症の遺伝カウンセリングを始める前に」第51回日本先天代謝異常学会. 2009.11.5-7, 東京

#### F. 知的所有権の取得状況

特になし。