

保健師における新生児マス・スクリーニングの認知度と陽性例への支援について

松本裕子¹⁾, 但馬 剛²⁾, 阪本直美³⁾, 森岡千代美³⁾, 吉井千代子³⁾, 原 圭一⁴⁾, 佐倉伸夫⁵⁾

1) 広島大学大学院医歯薬保健学研究院精神保健看護開発学, 2) 広島大学大学院医歯薬保健学研究院小児科学, 3) 広島市医師会臨床検査センター, 4) 国立病院機構呉医療センター小児科, 5) 重症児者福祉医療施設鈴が峰

【要 旨】

広島県では1999年度からタンデムマス新生児スクリーニング(以下, 新NBS)試験研究を開始したが, 2013年2月1日からは新NBSを母子保健事業として実施している. 自治体事業への移行に先立って, 実施主体である自治体に所属する保健師における従来の新生児マス・スクリーニング(以下, 旧NBS)と新NBSの認知度と陽性児および家族への支援について調査した.

調査①新旧NBSの認知度について: 旧NBSで母子に関わった経験がある保健師は, 経験のない保健師よりも新旧NBSの認知度が高い傾向がみられた.

調査②新NBS陽性児と家族への支援について: 保健師は, 医療機関が家族に専門的な医療の情報を提供して児と家族をフォローする役割を担い, 保健師が児の成長・発達や児と家族の生活を見守る役割を担うと認識していた. しかしながら, 新NBS陽性児と家族への支援については, 半数以上の保健師が「困難である」と回答した.

今後の新生児マス・スクリーニング検査事業において, さらなる医療機関と自治体の情報共有, 新旧NBS事業に関する知識や陽性児と家族への支援に関する認識の向上が求められる.

日本マス・スクリーニング学会誌 24(1): 57-66, 2014

【キーワード】

新生児マス・スクリーニング, タンデムマス, 認知度, 保健師

【緒 言】

わが国では, 1977年から全国で新生児マス・スクリーニング(以下, NBS)が開始された(以下, このNBSを旧NBSと称す). 1997年から福井大学にてタンデムマス新生児スクリーニング(以下, 新NBS)の試験研究が開始され, 広島県は1999年度からこれに参加し, 開始から3

年目には県内の新NBS受検率が8~9割を占めた. 一方, 2001年度から旧NBSの実施が国から県・政令指定都市へ移行され, 新旧NBSの実施方法, 陽性児とその家族への支援は各自治体へ委ねられた. 新NBSの試験研究は, 2005年度より厚生労働科学研究に採択され, 実施地域が徐々に拡大し, 2011年3月には厚生労働省より県・政令指定都市の母子保健課長あてに新NBSの積極的な導入を促す通知¹⁾が発令された. これを受けて, 広島県では, 2013年2月1日から自治体の母子保健事業として県内全域で新NBSを実施することになった.

迫田ら²⁾によれば, NBS陽性児の家族は精神的な負担を感じるとされていることから, NBSの実施主体である自治体に所属し, 地域で母子

受付日:平成26年2月27日 受理日:平成26年5月8日

<連絡先> 松本 裕子

〒734-8553 広島市南区霞1-2-3

広島大学大学院医歯薬保健学研究院

精神保健看護開発学

Tel:082-257-5377 Fax:082-257-5377

E-mail:my0923@hiroshima-u.ac.jp

を支える保健師の役割はさらに重要になると考えられる。

そこで我々は、母子保健事業として新NBSを開始するに先立って、自治体に所属する保健師の新旧NBSに関する認知度と旧NBSにおける経験の実態を明らかにし、NBS陽性児と家族への支援における保健師の役割を検討する目的にて本研究を実施した。

【方法】

1. 調査対象者

広島県内の母子保健事業に携わる常勤およびそれに準ずる業務を担う契約保健師290名。

2. 調査期間

2012年12月下旬から2013年1月中旬までの約1か月間。

3. 調査方法

2013年2月の新NBS事業開始に先立って行われる2013年1月中旬の研修会以前に、無記名自記式質問用紙による調査を行った。広島県内の行政機関を通じて母子保健を担当している保健師に、調査依頼書、質問用紙、および返信用封筒を配布した。回収は、郵送または1月中旬に行われる研修会会場に設置した回収容器への提出とした。

4. 質問用紙の内容

質問用紙は、古城らの質問用紙³⁾を基に、保健師への事前インタビューにより選択肢を追加・修正した。

5. 分析方法

調査①：

新旧NBSのそれぞれについて、「かなり知っている」、「多少知っている」と回答したNBSを認知している群、「名前は知っているが内容は知らない」、「知らない」と回答したNBSを認知していない群に2分し、両群における対象者の所属、旧NBSの経験の差についてカイ2乗検定、Fisherの直接法を用いて分析した（有意水準： $p < 0.05$ ）。新旧NBSについて認知している内容の記述は、内容分析を行い、竹原らの研究⁴⁾を参考としてカテゴリーに分類した。

調査②：

新NBS導入後における支援の困難感に関しては単純集計、可能である支援や必要な情報は自由記述の内容分析を行った。

6. 倫理的配慮

本研究は、広島大学疫学研究倫理審査委員会による審査を受け、広島大学長の承認を得て実施した（許可番号：疫-688号）。

【結果】

調査①：

1. 分析対象者の背景

質問用紙の回収は、216名（回収率74.5%）であった。新旧NBSの認知度については、新旧NBSそれぞれの認知度に関する質問項目と旧NBSの経験に関する質問項目において欠損値のない旧NBS188名（87.0%）、新NBS202名（93.5%）の回答を有効回答とした。新NBSの試験研究と自治体事業導入についての認知度は、不備が多い回答を除外し213名（98.6%）を分析対象とした。

2. 新旧NBSの認知度

旧NBSの認知度は61.2%、新NBSの認知度は14.9%であり、保健師の所属による有意差はなかった（表1）。

旧NBSにおいて「広報・普及活動」、「保護者への検査説明」、「検査後の家族への対応」といった児や家族と直接的な関わりをもった経験と旧NBSの認知度、「検査後の家族への対応」の1項目のみ新NBSの認知度と有意な差が認められた（表1）。「保護者への検査説明」では、母子手帳交付時に実施したとの記述もみられた。一方、35.6%の保健師は旧NBS業務について経験したと回答した項目がなかった。

旧NBSを知ったきっかけは、教育機関での講義、保健関係雑誌、国家試験の勉強の順に多く（図1）、旧NBSを認知している約67%の保健師は就職前に旧NBSを認知していた。一方、新NBSを知ったきっかけは、講演会や説明会を含む研修会、保健関係雑誌の順に多く、約半数が教育機関での学習ではなく研修会を選択した（図1）。

表1. 旧新生児マス・スクリーニングとタンデムマス新生児スクリーニングの認知度

	旧新生児マス・スクリーニング				タンデムマス新生児スクリーニング			
	知っている (%)	知らない (%)	合計	検定	知っている (%)	知らない (%)	合計	検定
保健師の所属								
県保健所	7 (77.8)	2 (22.2)	9		3 (33.3)	6 (66.7)	9	
保健所設置市	53 (59.6)	36 (40.4)	89	.565	14 (14.4)	83 (85.6)	97	.276
その他の市町	55 (61.1)	35 (38.9)	90		13 (13.5)	83 (86.5)	96	
計	115 (61.2)	73 (38.8)	188		30 (14.9)	172 (85.1)	202	

旧新生児マス・スクリーニング業務における経験

業務	経験あり	経験なし	合計	検定	経験あり	経験なし	合計	検定
広報・普及活動	37 (78.7)	10 (21.3)	47	.005*	11 (22.0)	39 (78.0)	50	.112
経験なし	78 (55.3)	63 (44.7)	141		19 (12.5)	133 (87.5)	152	
保護者への検査説明	38 (88.4)	5 (11.6)	43	.000**	11 (23.4)	36 (76.6)	47	.098
経験なし	77 (53.1)	68 (46.9)	145		19 (12.3)	136 (87.7)	155	
検査後の家族への対応	38 (84.4)	7 (15.6)	45	.000**	12 (25.0)	36 (75.0)	48	.035*
経験なし	77 (53.8)	66 (46.2)	143		18 (11.7)	136 (88.3)	154	
精密検査後の家族への対応	16 (69.6)	7 (30.4)	23	.495	5 (20.0)	20 (80.0)	25	.546
経験なし	99 (60.0)	66 (40.0)	165		25 (14.1)	152 (85.9)	177	
資材の管理・供給	8 (66.7)	4 (33.3)	12	.769	3 (25.0)	9 (75.0)	12	.393
経験なし	107 (60.8)	69 (39.2)	176		27 (14.2)	163 (85.8)	190	
申込書の徴収	1 (100.0)	0 (0.0)	1	1	0 (0.0)	1 (100.0)	1	1
経験なし	114 (61.0)	73 (39.0)	187		30 (14.9)	171 (85.1)	201	
患者登録・追跡調査	1 (50.0)	1 (50.0)	2	1	0 (0.0)	2 (100.0)	2	1
経験なし	114 (61.3)	72 (38.7)	186		30 (15.0)	170 (85.0)	200	
関連施設との連携	5 (71.4)	2 (28.6)	7	.708	2 (28.6)	5 (71.4)	7	.278
経験なし	110 (60.8)	71 (39.2)	181		28 (14.4)	167 (85.6)	195	
スタッフへの支援	3 (75.0)	1 (25.0)	4	1	1 (25.0)	3 (75.0)	4	.477
経験なし	112 (60.9)	72 (39.1)	184		29 (14.6)	169 (85.4)	198	

* $p < 0.05$
** $p < 0.01$

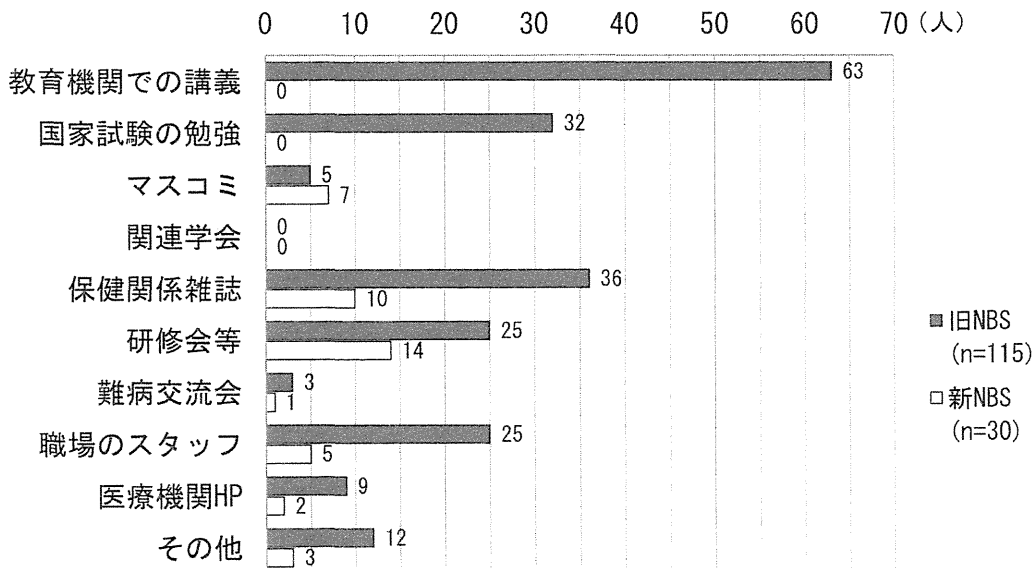


図1. 旧新生児マス・スクリーニングとタンデムマス新生児スクリーニングにおける認知のきっかけ (複数回答)

表2. 旧新生児マス・スクリーニングにおける認知の内容 (n=115)

コアカテゴリー	カテゴリー	人数	サブカテゴリー	記録 単位数
検査の手続きと 実施状況	資材の購入・供給	2	県による資材の購入・配布	2
	検査の依頼・申請	9	検査の依頼・申請書の提出	9
	検査時期	58	出生直後, 出生後 4日目以前を含む期間	9 20
			生後5日目~7日目	13
			退院前までの期間	15
			退院後を含む期間	1
	留意事項	1	食品摂取による偽陽性	1
再採血への対応	4	再検査の実施 経過観察	3 1	
検査方法や 対象疾患	検体採取	97	検体	97
			採血部位	63
			資材	23
	対象疾患	88	疾患数	20
			疾患名	165
			代謝異常等の疾患	9
			代謝異常症	47
			内分泌疾患	1
			先天性の疾患	2
			心身障がいの原因疾患	1
	発生頻度が高い疾患	1		
	検査の費用	50	採血料のみ自己負担	27
			検査料のみ自己負担	1
実費			1	
県費, 公費			21	
検体の保管	7	濾紙の乾燥	4	
		冷所保存	1	
		検体は2年間保管	2	
検査結果の通知	8	1か月健診で保護者へ通知する	6	
		再検時は, 保護者へ連絡する	2	
		保健センターに連絡がある	1	
異常時の対応	5	精密検査の実施	2	
		保健師による要精査児のフォロー	2	
		治療	1	
指導・治療の内容	8	食事療法の実施	7	
		酵素の補充	1	
事業の概要と 関連する制度	目的	76	発症前からの障がい予防	23
			疾患の治療	23
			疾患の発見	30
	実施主体	5	県	4
			国	1
	実施規模	1	全国で実施	1
	関連施設	15	検査機関 (検査センターなど)	12
精密検査実施施設 (大学病院, 市民病院など)			2	
関連施設 (産科, 小児科)			1	
治療機関 (大学病院)			1	
治療の費用	3	医療費の助成	2	
		治療費は自己負担	1	

旧NBSにおいて認知している内容について、内容分析を行い、15カテゴリーから【検査の手続きと実施状況】、【検査方法や対象疾患】、【事業の概要と関連する制度】のコアカテゴリーを抽出した(表2)。「検査方法や対象疾患」に分類された<検体採取>について、最も多くの保健師が記述し、その多くは正確に記載していたが、「検体」では尿、「資材」ではガラス管との記述もみられた。次いで<対象疾患>について記述した保健師が多かった。中でも「疾患名」の記録単位数が最も多かった(フェニルケトン尿症(以下、PKU)>甲状腺機能低下症・クレチン症>ガラクトース血症>メープルシロップ尿症(以下、MSUD)>ホモシスチン尿症(以下、HCU)>先天性副腎過形成症>神経芽細胞腫)。また、<検査費用>では、自己負担が必要であ

り金額は1,000円~4,000円としていた。

新NBSにおいて認知している内容について、内容分析を行い、11カテゴリーから【検査の手続きと実施状況】、【検査方法や対象疾患】、【事業の概要と関連する制度】のコアカテゴリーを抽出した(表3)。「検査方法や対象疾患」に分類された<対象疾患>について最も多くの保健師が記述し、中でも対象疾患が19~20疾患に増えるなど「対象疾患の増加」の記録単位数が最も多かった。また、<検査費用>について、検査に要する費用は高くなるが、3,000円~5,000円の採血料のみ自己負担になるとしていた。

3. 新NBSの試験研究と自治体事業への導入の認知度

広島県では、新NBSの試験研究に取り組んできたが、それを知っている保健師の割合は11.9

表3. タンデムマス新生児スクリーニングにおける認知の内容 (n=30)

コアカテゴリー	カテゴリー	人数	サブカテゴリー	記録単位数
検査の手続きと実施状況	検査の依頼・申請	9	出産を扱う医療機関に申請	9
	検査時期	6	出生後	1
			生後4日目以前を含む期間	1
			生後5日目~7日目	2
退院前までの期間			2	
再採血への対応	1	再検査の実施	1	
検査方法や対象疾患	検体採取	15	検体	13
			採血部位	8
			資材	4
	検査の特徴	9	旧新生児マス・スクリーニング以上に病気を判別できる	4
			アミノ酸, アルカルニチンの分析	1
			PKU, HCU, MSUDを検査できる	1
			検査効率の向上	3
			検査精度がよい	2
	対象疾患	20	対象疾患の増加	18
			脂肪酸代謝異常, 有機酸代謝異常, アミノ酸代謝異常	1
アミノ酸代謝異常, 有機酸・脂肪酸代謝異常, ホルモン分泌異常			1	
ガスリー法でしか判別できない疾患もある			2	
ダウン症			1	
検査の費用	13	採血料のみ自己負担	7	
		公費	6	
検体の保管	1	濾紙の乾燥	1	
事業の概要と関連する制度	目的	5	発症前からの障がい予防	2
			疾患の治療	1
			疾患の発見	2
	実施規模	1	医師による研究事業(医師の努力)	1
関連施設	5	検査実施機関(検査センター, 福井県, 島根大学病院, 広島大学病院)	4	
		医療機関(全国の専門医)	1	

% (県保健所 22.2%, 保健所設置市 12.4%, その他の市町 10.4%) と低かった。

新NBSの自治体事業導入についても、保健師の32.7% (県保健所 66.7%, 保健所設置市 34.0%, その他の市町 28.1%) と特に県保健所以外に所属する保健師の認知度が低かった。

調査②:

1. 分析対象者の背景

調査①に関する質問項目に不備が多かった回答を除外した213名のうち、今後の支援について記述した115名、支援のために必要な知識・情報について記述した98名の記述内容をそれぞれ分析した。

2. 今後の支援における保健師の困難感

約80%の保健師が、精密検査中の児、確定診

断された児、偽陽性児とも支援は難しいと回答した(表4)。

支援が困難である理由として、県保健所の保健師の約半数が偽陽性児において「支援の優先度が低い」と回答し、保健所設置市、その他の市町に所属する保健師の約40%が精密検査中の児と確定診断された児において「支援体制が不十分」、「スタッフの人員不足」と回答した(図2)。

3. 児と家族への支援

可能であると考えられるNBS陽性児と家族への今後の支援に関する記述を分析し、8カテゴリーから【保健師の支援】、【医療機関の支援】、【支援における条件】のコアカテゴリーを抽出した(表5)。【保健師の支援】は、児や家族へ検査等について説明を行い、医療機関につなぐ

表4. 新生児マス・スクリーニング陽性児と家族への今後の支援に対する保健師の認識 (n=213)

保健師の所属	精密検査児の支援			確定診断された児の支援			偽陽性児の支援			計
	可能 (%)	困難 (%)	不明 (%)	可能 (%)	困難 (%)	不明 (%)	可能 (%)	困難 (%)	不明 (%)	
県保健所	4 (40.0)	6 (60.0)	0 (0.0)	3 (30.0)	7 (70.0)	0 (0.0)	4 (40.0)	6 (60.0)	0 (0.0)	10
保健所設置市	21 (20.5)	76 (74.5)	5 (4.9)	16 (15.7)	78 (76.5)	8 (7.8)	15 (14.7)	81 (79.4)	6 (5.9)	102
その他の市町	14 (13.9)	80 (79.2)	7 (6.9)	10 (9.9)	85 (84.2)	6 (5.9)	8 (7.9)	87 (86.1)	6 (5.9)	101
計	39 (18.3)	162 (76.1)	12 (5.6)	29 (13.6)	170 (79.8)	14 (6.6)	27 (12.7)	174 (81.7)	12 (5.6)	213

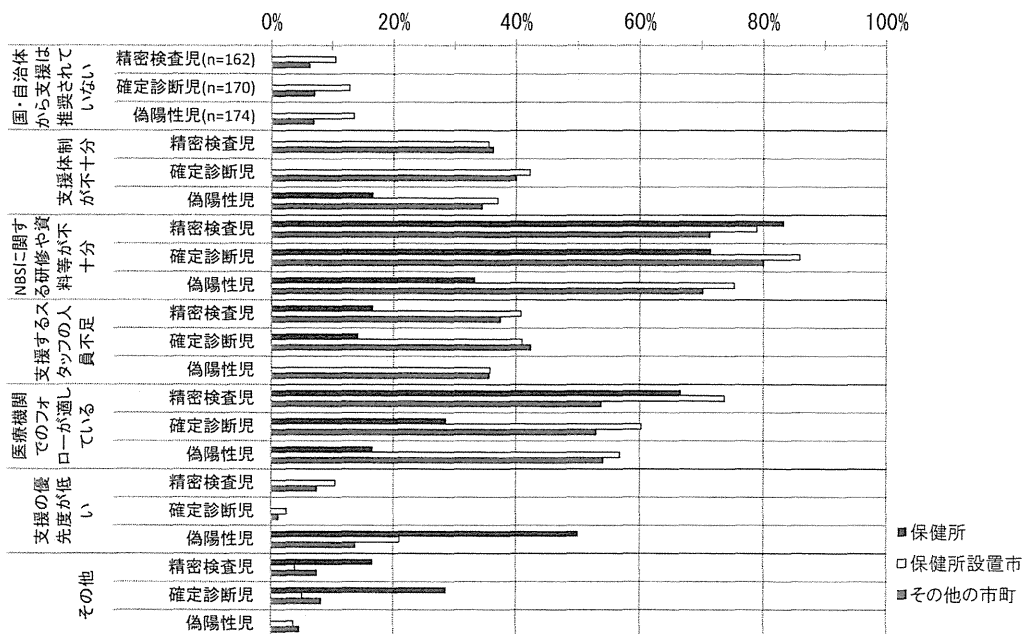


図2. 新生児マス・スクリーニング陽性児と家族への支援が困難な要因 (複数回答)

表5. 新生児マス・スクリーニング陽性児と家族に対する今後の支援 (n=115)

コアカテゴリー	カテゴリー	サブカテゴリー
保健師の支援	NBSの普及・浸透	陽性児・確定診断された児と家族への介入
		家族への疾患・検査の説明
		医療機関へつなぐ
	自治体事業の充実	自治体事業を通じた介入
	専門援助技術の提供	保健センター保健師の直接的なアプローチ
		保健センター保健師は情報提供を受けて支援する
家族への精神的なケア		
母子愛着形成の促進		
児や家族の生活に寄り添う		
生活を支える社会資源の紹介	家族と社会資源をつなぐ	
	資源を活用し, 児の成長・発達を見守る	
	関係機関との連携	
医療機関の支援	医療の提供	医療機関が, 家族に説明しフォローする
支援における条件	NBSを理解して関わる	保健師にも検査や疾患を理解できる研修が必要
	児・家族を理解する	保健師にも支援を理解できる研修が必要
		保健師が陽性児・家族を支援する機会をもつ
	実施・支援体制の整備	家族にできる対応を伝える支援が必要
実施体制, 支援体制の充実が必要		

<NBSの普及・浸透>, 母子保健事業や小児慢性疾患事業を充実させ, その中でNBS陽性児や家族も包括的に支援する<自治体の事業の充実>, 保健所や医療機関から情報を得て保健センター保健師が児や家族と関わる<専門援助技術の提供>, 児の成長・発達など家族の状況に合わせて社会資源へとつなぐ<生活を支える社会資源の紹介>のカテゴリーから構成された。【医療機関の支援】は, 家族への説明や支援も含んだ<医療の提供>のカテゴリーから形成された。【支援における条件】は, 保健師が陽性児や家族をケアするために<NBSを理解して関わる>, <児・家族を理解する>に加え, NBS事業における<実施・支援体制の整備>を含む3カテゴリーから構成された。

4. 支援のために必要な知識・情報

NBS陽性児と家族を支援するために必要な知識・情報に関する記述を分析し, 9カテゴリーから【NBSに関する知識】、【保健師の支援に関する情報】、【NBSや支援の理解を深める資源に関する情報】のコアカテゴリーが形成された(表6)。【NBSに関する知識】において, <検査の方法や対象疾患>は, 日常生活での注意点などを含めた「対象疾患, 予後」や「陽性児の経過と対応」から構成された。<事業概要と関連

する制度>は, 家族会や相談窓口などの「社会資源」等から構成された。【保健師の支援に関する情報】は, 検査結果や医師の説明内容, 支援を要する家族の情報を得たいとする<陽性児や家族の個人情報>などから構成された。【NBSや支援の理解を深める資源に関する情報】は, 支援方法などをまとめた<支援者用のマニュアル, 資料>, 家族への説明に使用できる<患児・家族への資料>, 研修など<知識獲得の機会に関する情報>のカテゴリーから形成された。

【考察】

本研究全体を通して, 保健所設置市においては, 保健所ではなく保健センターに所属する保健師が多く, 本研究結果はその特徴を反映した可能性がある。また, 新旧NBSの認知の内容を自由記述としたため, 内容ごとの認知度を判断するには限界がある。これらの点を考慮しつつ, 得られた結果について考察した。

1. 新旧NBSの認知度と経験の実態

母子保健事業を通して日常的に母子との接点があるにも関わらず, 約40%の保健師が旧NBSを認知しておらず, 35.6%の保健師は旧NBSに携わった経験がなかった。また, 広島では長期に渡り新NBSの試験研究に参加してきたが, 新

表6. 新生児マス・スクリーニング陽性児と家族への今後の支援に必要な知識・情報 (n=98)

コアカテゴリー	カテゴリー	サブカテゴリー
NBSに関する知識	検査の方法や対象疾患	検査の方法・内容
		検査の費用
		対象疾患, 予後
		治療
		陽性児の経過と対応
	事業概要と関連する制度	検査の精度, 偽陽性率
		検査の目的
		検査の対象
		関連施設と支援体制
		医療機関の情報
保健師の支援に関する情報	支援のニーズ	社会資源
		児や家族の支援のニーズ
	支援の方法, 内容	要精査児の体験談
		児や家族への介入方法や支援方法
	児や家族の個人情報	検査→再検→要精査ごとの指導ポイント
検査の結果や医師からの説明の内容		
生活への注意, 保育所への注意		
活動の実践例	自治体の支援が必要な家族	
NBSや支援の理解を深める資源に関する情報	支援者用のマニュアル, 資料	個人情報の問題についての情報
		治療例や地域でのフォロー例
	知識獲得の機会に関する情報	疾病・医療の情報, 支援の支援者用ガイドブック
	関係機関の役割分担を記載したマニュアル	
	患児・家族への資料	児の対応, サービス, 注意事項のパンフレットや本
		検査, 支援についての研修の情報

NBSの認知度やその試験研究参加の認知度は産婦人科医, 周産期センター看護師の認知度^{3), 5)}よりも低い現状が明らかになった。

新NBSの認知度が低い要因は知識や情報の獲得や共有の困難さである。産婦人科医を対象とした調査において, 職場内の情報共有が知識普及に貢献するとされている⁵⁾。しかし, 保健師においては, 自治体事業として実施される1~2か月前であっても保健師全体の新NBSの認知度が極めて低い現状であり, 職場のスタッフから知る機会も持てないため, 日々の業務や支援の中で知識や情報を共有するには限界がある。保健師の新NBSを知る第一のきっかけは研修であり, 正しい認知のために最も有効な手段であると考えられる。しかし, 一部の保健師が研修に参加し, 他の保健師への伝達を行っている場合も多く, その方法や周知の状況は施設によって異なる可能性がある。そのため全ての保健師への確実な周知が課題である。

旧NBSの説明や検査後の対応など児と家族

に直接関わった経験がある保健師の方が新旧NBSを認知しており, 出生数が少ないなど旧NBSにおいて直接的な児や家族との関わりが少ない市町に所属する保健師は新旧NBSの認知度が低い傾向があると考えられる。そのため, 保健所保健師は, 陽性児の情報だけでなく各地域の状況に合わせて新旧NBSの基本的な知識・情報の提供など市や町に所属する保健師を支援する必要がある。また, 陽性児が発見された時だけでなく, 現行の自治体事業の場を通して検査前からNBSの普及・浸透に関わる経験を持つことが, さらに新旧NBSの認知への一助になるといえる。

2. 保健師による支援

新NBSにおいて保健師が行う支援は, NBSの普及・浸透, 専門援助技術の提供, 社会資源の紹介だけでなく, 児と家族を支援するために現行の自治体事業の拡充も含まれる。

具体的には, 家族が検査の概要を理解しないままNBSを受検し, 予期せず疾患の可能性を告

げられ衝撃を受けることを防ぐために、母子手帳配布や母親教室などの母子保健事業を通して、検査前からNBSの普及・浸透を図る支援が可能である。陽性児と家族に対しては、新生児訪問や電話相談などにより保健師の専門援助技術を駆使して家族のメンタルケアや家族関係への支援を行い、児の成長・発達や家族の生活に合わせて社会資源を紹介し、医療的な知識を要する支援は関連機関へ家族をつなぐ役割を担うと認識している。

つまり、保健師は「家族に専門的な医療の情報を提供して児と家族をフォローする役割を医療機関が担い、児の成長・発達や生活を見守る役割を保健師が担う」と認識しているといえる。

3. 支援における課題

保健師が陽性児と家族の支援に困難を感じる要因の1つは、情報不足である。医療機関での検査結果や説明内容の情報を持っていない場合、保健師は陽性児や家族への対応に苦慮することが示唆され、個人情報取り扱いに関する課題は大きいものの、改めて医療機関と自治体がそれぞれの役割を果たせる連携体制を構築する必要があるといえる。

支援に困難を感じるもう1つの要因は、新旧NBSに関する研修や資料等が不十分なことである。新NBSに限らず社会資源も含む新旧NBS事業全般の正確な知識を獲得できる資料や研修体制の充実と共に、全ての保健師が検査前の家族(妊婦)や陽性児の家族へ正しい情報を伝えられるパンフレットなどのさらなる整備も必要である。

また、保健師にとって、偽陽性児と家族の支援の必要性は認識されづらいことが明らかとなった。しかし、偽陽性であったと診断されるまでにかかなりの期間を要することがあり、その家族は長期間に渡って心理社会的負担を抱える。偽

陽性であっても親子関係に影響する²⁾とされており、偽陽性と判明した後も疾患に関連した不安や悩みに対応できる支援は欠くことができない。そのため今後のNBSでは、地域において医療・看護の専門的な援助を提供する保健師には、児や家族の生活を中心とした支援に加えてより専門的な支援の一端を担う必要があり、さらなる医療機関との情報共有、新旧NBS事業に関する知識や陽性児と家族への支援に関する認識の向上に努めていくことが求められる。

【文献】

- 1) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知：先天性代謝異常の新しい検査法(タンデムマス法)について、雇児母発0331第1号, 2011.3.31
- 2) 迫田麻莉, 四元淳子, 山本佳世乃, 川目裕: 新生児スクリーニング陽性・偽陽性という結果が親の心理社会面に与える影響に関する文献的検討, 日本遺伝カウンセリング学会誌32: 157-167, 2011.
- 3) 古城真秀子, 久保俊英, 飯田仁美, 他: 岡山県における新生児タンデムマス・スクリーニング検査法の認知・浸透に関する調査. 日本マス・スクリーニング学会誌22(2): 73, 2012.
- 4) 竹原健二, 原田正平, 渡辺倫子, 鈴木恵美子, 顧 艶紅, 加藤忠明: 各自自治体における先天性代謝異常等検査実施要綱の記載内容に関する研究. 日本マス・スクリーニング学会誌20(3): 43-48, 2010.
- 5) 山口瑞穂, 尾堀佐知子, 浜之上はるか, 他. 産婦人科医における新生児タンデム・マススクリーニング検査法の認知・浸透状況に関する調査. 日本マス・スクリーニング学会誌22(1): 39-44, 2012.

The role and recognition of the public-health nurse in newborn mass screening

Yuko Matsumoto¹⁾, Go Tajima²⁾, Naomi Sakamoto³⁾, Chiyomi Morioka³⁾, Chiyoko Yoshii³⁾,
Keiichi Hara⁴⁾, Nobuo Sakura⁵⁾

1) Division of Nursing Science, Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University, 2) Department of Pediatrics, Graduate School of Biomedical & Health Sciences, Hiroshima University, 3) Hiroshima City Medical Association Clinical laboratory, 4) Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kure Medical Center, 5) Nursing House for Severe Motor and Intellectual Disabilities SUZUGAMINE

Summary

Tandem mass spectrometry (MS/MS)-based newborn screening (NBS) in Hiroshima area of Japan, which started as a pilot study in 1999, has been performed as a public health care service for mothers and children since February 2013. Prior to this transition, we investigated current status of public-health nurses in the area concerning conventional and MS/MS-based NBS.

Survey 1: Recognition of NBS

The rate of recognition of conventional NBS was higher among public-health nurses who had experienced related services than those who had not. In both groups, MS/MS-NBS was recognized by quite limited members.

Survey 2: Attitude toward support for NBS-positive cases

It turned out that more than a half of the nurses felt difficulties in offering support to NBS-positive children and their families.

Professional training system is required to encourage them to meet the needs in this field.

J Jap Soc Mass-screening 24: 57-66, 2014

CPT II 欠損症の新生児スクリーニング. 見逃し例経験後の指標変更の影響

原 圭一^{1,2)}, 但馬 剛¹⁾, 小野浩明³⁾, 津村弥来¹⁾, 岡田 賢¹⁾, 佐倉伸夫⁴⁾, 畑 郁江⁵⁾, 重松陽介⁶⁾

1) 国立病院機構呉医療センター小児科, 2) 広島大学大学院医歯薬保健学研究院統合健康科学部門小児科, 3) 県立広島病院小児科, 4) 重症児(者)福祉医療施設 鈴が峰, 5) 福井大学医学部小児科, 6) 福井大学医学部健康科学

【要 旨】

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII (CPT II) 欠損症は, 現時点ではタンデムマス・スクリーニング一次対象疾患となっていない. 広島県では試験研究以来スクリーニングを試みてきたが, 新生児期に陽性と判断できず急性発症した乳児例が出現したため, 以後スクリーニング指標の変更を行った.

スクリーニングを開始した1999年から指標変更を行うまでの約11年間に陽性者は皆無であったが, 2011年1月の指標変更から2014年7月までの約3年半には81,466新生児中13例が陽性となった. 精査段階では6例に血清長鎖アシルカルニチン高値を, 5例に脂肪酸代謝能の軽度低下を認め, うち2例にCPT II遺伝子の塩基置換を認めた. 今回の指標変更により, 非罹患と断定することの難しい症例が多数出現する結果となった. 引き続きさらなるスクリーニングおよび診断精度向上のための方策が求められる.

日本マス・スクリーニング学会誌 24(3): 49-54, 2014

【背 景】

空腹時, 脂肪酸β酸化はエネルギー産生の大きな割合を占める. 長鎖脂肪酸が細胞質からβ酸化の場であるミトコンドリア内へ取り込まれるためには, アシルCoAから一旦アシルカルニチン (AC) に変換され, ミトコンドリア内膜に存在するカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII (CPT II) によって再びアシルCoAに変換される必要がある¹⁾.

CPT II 欠損症は思春期以降に骨格筋症状で発症する遅発型が多いが, より重症型である新生児期発症型や乳幼児期発症型も知られている.

乳幼児期発症型は生後6-24ヶ月頃に感染/発熱/飢餓時間の遷延を契機に発症し, 低ケトン性低血糖症とそれに伴う意識障害/痙攣/Reye様症候群などを呈し, 死亡したり, 重度の神経学的後遺症を遺したりする. 心肥大や不整脈を伴うこともある¹⁾.

従って, 本疾患も乳幼児期発症型を中心に新生児スクリーニングで発見する意義は大きく, 広島県では1999年の試験研究開始以来, 本疾患の発見に努めてきた. しかしながら, 陽性例を全く経験しないまま, 2010年に急性発症例が県内で診断され²⁾, 新生児スクリーニングで正常と判定されていたことが判明した.

【症例呈示】

見逃し例の詳細を示す. 生後7か月時に発熱し, その後3時間で嘔吐, 7時間でけいれんが出現した. 救急搬送され, 血液検査により代謝性アシドーシス, 低ケトン性低血糖症, アンモニアおよびクレアチンキナーゼの高値を認めた.

受付日:平成26年9月1日 受理日:平成26年11月13日

<連絡先> 原 圭一

〒737-0023 広島県呉市青山町3番1号

独立行政法人国立病院機構呉医療センター 小児科

同上 臨床研究部

Tel:0823-22-3111 Fax:0823-21-0478

E-mail: keiichih@kure-nh.go.jp

ブドウ糖輸液によりアシドーシスおよび低血糖は速やかに改善したが、HHV-6による脳症の関与もあり、けいれんの抑制に難渋し、救命できたが重度の神経学的後遺症を残した。急性期の血清を用いたAC分析では長鎖ACが高値であり、患者培養リンパ球を用いた脂肪酸酸化能測定では低下を認めた。またCPT II遺伝子に複合ヘテロ接合性変異を同定した²⁾。本症例は新生児期にタンデムマス・スクリーニングを受検しているが、異常は指摘されていなかった。このような症例の再度の出現を防ぐべく、スクリーニング指標の改訂を行った。

【方法】

2010年12月までの初回濾紙血スクリーニング基準は「C16-AC 6.3nmol/mL以上かつC18:1-AC 3.0nmol/mL」としていた。見逃し症例出現後、2011年1月からはスクリーニング基準を「C16-AC 3.0nmol/mL以上かつ(C16+C18:1)/C2 0.62以上」に変更した(表1)。濾紙血AC分析は試験研究以来福井大学で行っていたが、タンデムマス・スクリーニングが自治体事業化された2013年2月以降は先ず広島市医師会臨床検査センターで濾紙血AC分析を行い、同施設でのスクリーニング基準値「C16-AC 2.5nmol/mL以上かつ(C16+C18:1)/C2 0.40以上」で陽性となった濾紙血を福井大学で分析している。

見逃し例出現後のスクリーニング基準変更以降、2014年7月末現在までの約3年半に81,466件のスクリーニングを施行した。13例を精査対象と判断した(表2)。症例1は指標変更後最初のケースで、新たな基準のうちC16-ACしか基準を満たしていないが、従来の基準を満たしていたため精査対象とした。症例7および11は広島市医師会臨床検査センターの基準で陽性と判

断され、福井大学での同一濾紙血検体を用いた検査では基準値を下回っていた。症例13はやはり広島市医師会臨床検査センターの基準で陽性と判断され、福井大学での血清AC分析は実施しているが、濾紙血検査を実施していない。症例8はC0-AC低値で精査となった症例で、精査時の血清AC分析でC16-AC >0.10nmol/mL, C18:1-AC >0.10nmol/mLを繰り返したため、CPT II欠損症の精査を実施している。

今回の検討で得られた濾紙血AC分析結果について、これまでに他府県で確定診断された7症例(急性発症例の急性期検体3例、スクリーニングによる診断4例)との比較検討も行った。

精査では血清AC分析を行い、「C16-ACおよびC18:1がいずれも0.10nmol/mL以上」を異常と判断し、参考所見として(C16+C18:1)/C2も評価している(0.09以上を高値)。保護者の同意が得られた場合は、培養リンパ球による脂肪酸酸化能測定およびダイレクトシーケンス法によるCPT II遺伝子解析を実施した。

【結果】

濾紙血スクリーニング基準変更以降に陽性となった症例のC16-ACおよび(C16+C18:1)/C2値は、見逃し症例に比し両指標とも高値のものが3例、片方のみ高値のものが6例、いずれの指標とも低値のものが3例であった(図1)。これまでに他府県でCPT II欠損症と確定診断された7症例の濾紙血データを(図1)に加えたものを(図2)として再掲する。変更した濾紙血スクリーニング基準が、これら7症例を漏れなく検出できることがわかる。同時に我々の経験した見逃し例が、極めて発見の難しいケースであったこともわかる。

濾紙血によるスクリーニングで精査対象となった症例に対する血清AC分析では6例が基準を上回っていた(表2)。うち症例5は重症新生児仮死で出生し、重篤な神経学的後遺症を残している。ほかの5例は現在まで何ら症状を認めていない。これら6例の血清AC指標は、いずれも見逃し例急性期検体と比較すると両指標とも1/10以下の、軽度の上昇にとどまっている(表2)。

表1. スクリーニング基準の変更

スクリーニング指標	Cutoff 値	
	~2010	2011.1~
C16-AC (nmol/mL)	>6.3	>3.0
C18:1-AC (nmol/mL)	>3.0	
(C16+C18:1)/C2		>0.62

表2. 見逃し症例とその後の県内精査対象者 (スクリーニング総数81,466件)

Case	Year of birth	Day of DBS collection	AC-profile (DBS)		AC-profile (serum)			capacity of beta-oxidation	Gene analysis of <i>CPT II</i>
			C16 (nmol/mL) cutoff 3.0	(C16+C18:1) / C2 cutoff 0.62	C16 (nmol/mL) cutoff 0.10	C18:1 cutoff 0.10	(C16+C18:1) / C2 (cutoff 0.09)		
見逃し例	2010	Day 5	3.45	0.75	3.01	3.92	7.93	↓↓	R161W, F383Y
1	2011	Day 5	9.67	0.46 *	0.11	0.1	0.032	→	WT
2	2011	Day 4	5.18	0.84	0.09	0.07	0.027	→	WT
3	2011	Day 5	3.12	0.94	0.08	0.07	0.021	N.A.	N.A.
4	2012	Day 4	5.33	0.64	0.09	0.11	0.025	→	N.A.
5	2012	Day 4	3.51	0.77	0.29	0.15	0.062	↓	WT
6	2013	Day 4	3.41	0.64	0.17	0.24	0.057	↓	WT
7	2013	Day 6	2.98 *	0.59 *	N.A.	N.A.	N.A.	→	
8	2013	Day 4	3.58	0.51 *	0.12	0.1	0.035	↓	T509A hetero
9	2013	Day 4	3.11	0.83	0.09	0.12	0.026	N.A.	N.A.
10	2013	Day 6	4.21	0.86	0.1	0.1	0.025	N.A.	N.A.
11	2013	Day 5	2.74 *	0.66	0.09	0.06	0.021	↓	N.A.
12	2013	Day 5	4.44	0.65	0.09	0.09	0.02	→	V368I (SNP) homo, F352C (SNP) hetero
13	2014	Day 5	N.A.	N.A.	0.13	0.18	0.035	↓	N.A.

W.T.; wild type, N.A.; not analyzed

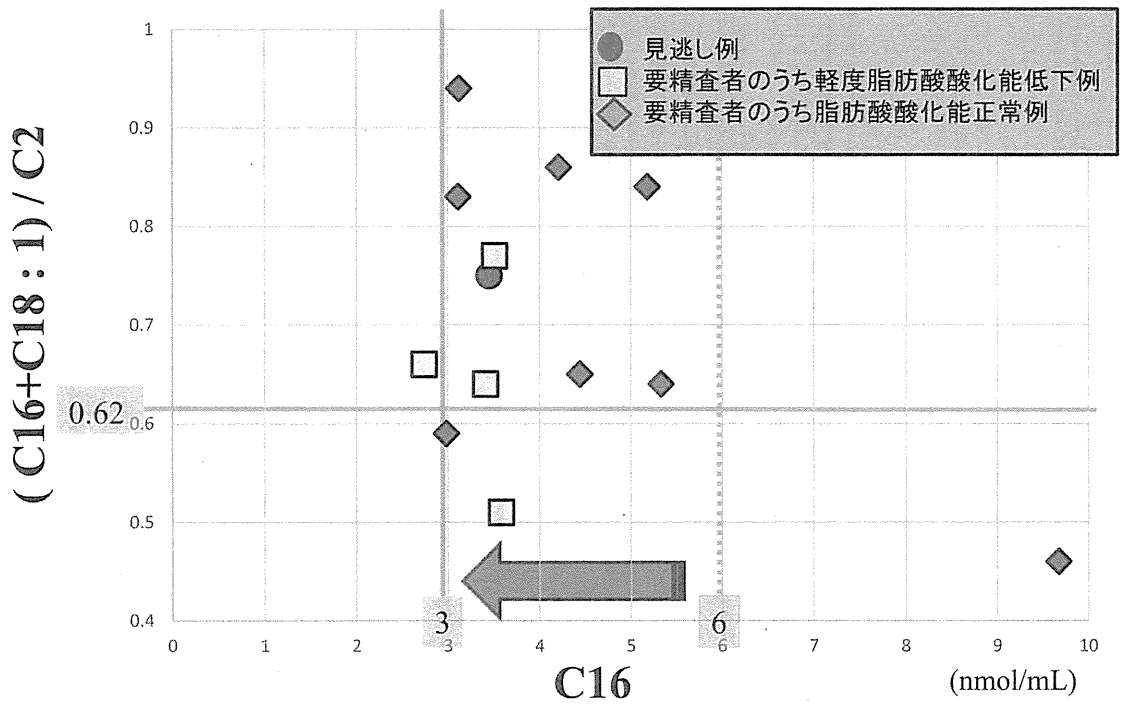


図1. 初回濾紙血AC指標の分布

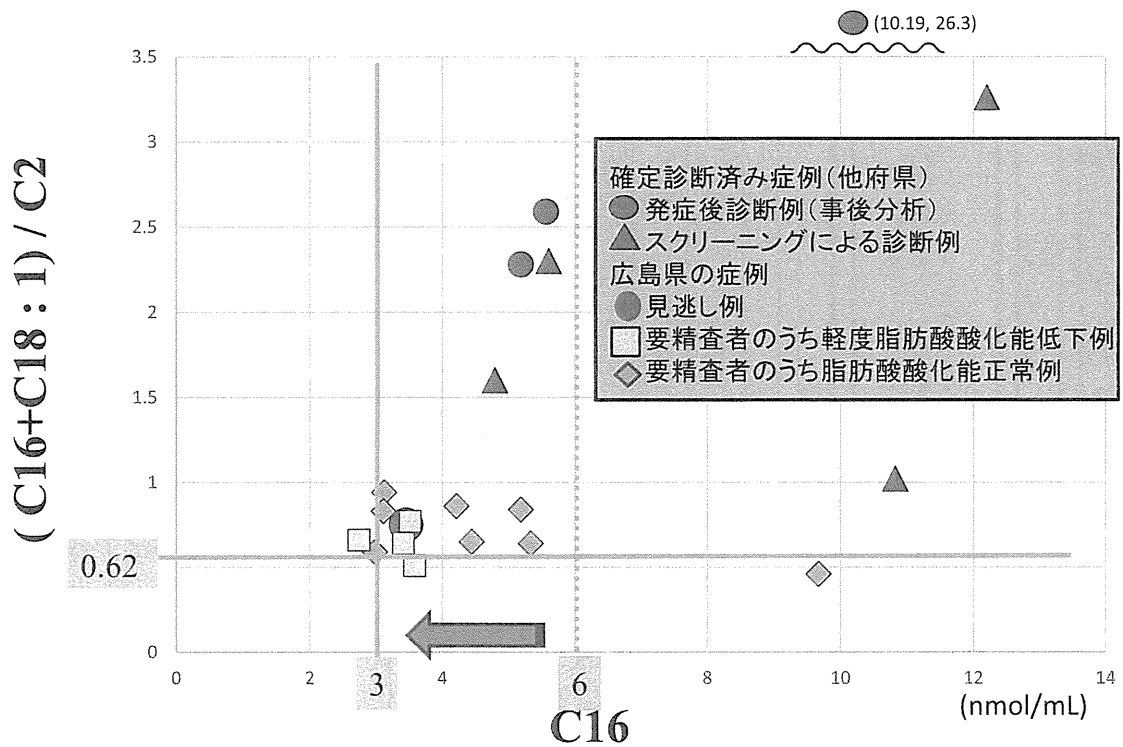


図2. 初回濾紙血AC指標の分布 (他府県で確定診断された症例のデータを加えたもの)

見逃し例は急性発症後の安定期にC16-AC 0.76 nmol/mL, C18:1-AC 0.76 nmol/mLという結果が得られており、これと比較しても6例ともかなり低い値となった。今回詳細を提示していないが、本邦における10例程度の発症後診断例は、両指標とも無症状期0.4以上、急性期2-10程度である。

精査対象となった症例に対する脂肪酸酸化能測定は10例に実施でき、5例に軽度低下を認めた。見逃し症例では明らかな低下を認めている。濾紙血におけるスクリーニング指標値と、精査における脂肪酸酸化能測定結果には、特に相関は認められない(図1)。

精査対象となった症例のうち7例にCPT II遺伝子検索を行った。C0-AC低値から疑った症例8に新規変異c.1525A>G(p.T509A)をヘテロ接合性に同定した。症例12には1塩基置換を2種類認めたが、いずれもSNPとして記載のあるものであった。見逃し症例には日本人患者における好発変異F383Y^{3,4)}を含む複合ヘテロ接合性変異を同定している。脂肪酸酸化能の軽度低下を認めた5例については、同様のAC分析結果を呈しうるカルニチン/アシルカルニチントランスロカーゼ(CACT)欠損症を鑑別するため、遺伝子解析の追加実施を検討している。

【考 察】

基準変更によっても濾紙血データから罹患/非罹患や罹患であった場合の重症度を推測することは困難であった。のみならず、基準変更により出現した要精査者からは、血清AC分析でも判断に苦慮する症例が多発している。de Sain-van der Velden MGらはCPT II欠損症患者4名の検体を用いた検討で、血漿での検査は濾紙血よりC16-ACおよびC18-AC高値がはっきりし、診断に、より望ましいとしている⁵⁾が、我々の検討ではそのような印象は得られなかった。やはりCPT II欠損症のスクリーニングは現状ではまだまだ困難である。タンデムマスの先進地域である欧州においてもCPT IIを対象疾患としているのは37の新生児スクリーニングプログラムのうち7つに過ぎない⁶⁾。

久保田らはCPT II欠損症児の濾紙血および血清AC profileを生後継時的に検討した結果、濾紙血長鎖アシルカルニチンは日齢3にピークを示し、その後漸減することを示し、出生後より早期に濾紙血を採取することがスクリーニング精度向上に有用と提案している⁷⁾。しかし他疾患のスクリーニングとの兼ね合いもあり、国内での実現は難しいと思われる。

効率的なCPT II欠損症スクリーニングのためには新たに明快な確定検査法を確立することが不可欠である。今般、陽性者リンパ球を用いた、より簡便なCPT II酵素活性測定法の条件設定が完了したので、今後実際の症例への応用を進める予定である。

【文 献】

- 1) Longo N, Amat di San Filippo C, Pasquali M: Disorders of carnitine transport and the carnitine cycle. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 15: 77-85, 2006.
- 2) Kobayashi Y, Ishikawa N, Tsumura M et al: Acute severe encephalopathy related to human herpesvirus-6 infection in a patient with carnitine palmitoyltransferase 2 deficiency carrying thermolabile variants. *Brain & Development* 35:449-53, 2013
- 3) Yamamoto S, Abe H, Kohgo T et al: Two novel gene mutations (Glu174>Lys, Phe383>Tyr) causing the "hepatic" form of carnitine palmitoyltransferase II deficiency. *Hum Genet* 98(1): 116-8, 1996.
- 4) Aoki J, Yasuno T, Sugie H et al: A Japanese adult form of CPT II deficiency associated with a homozygous F383Y mutation. *Neurology* 69: 804-805, 2007.
- 5) De Sain-van der Velden MG, Diekman EF, Lans JJ, et al: Difference between acylcarnitine profiles in plasma and blood-spots. *Mol genet Metab* 110(1-2): 116-121, 2013.
- 6) McHugh D, Cameron CA, Abdenur JE, et al: Clinical validation of cutoff target ranges

in newborn screening of metabolic disorders by tandem mass spectrometry: a world wide collaborative project. *Genet Med* 13(3): 230-254, 2011.

7) 久保田一生, 深尾敏幸, 堀 友博: カルニ

チンパルミトイルトランスフェラーゼ2欠損症のろ紙血血清のアシルカルニチンプロファイルの経時的変化. *日本小児科学会雑誌* 115(5): 956-960, 2011.

Newborn screening of CPT II deficiency: impact of the revised screening indexes applied after the experience of an overlooked symptomatic infant.

Keiichi Hara^{1,2)}, Go Tajima¹⁾, Hiroaki Ono³⁾, Miyuki Tsumura¹⁾, Satoshi Okada¹⁾, Nobuo Sakura⁴⁾, Ikue Hata⁵⁾, Yosuke Shigematsu⁵⁾

1) Department of Pediatrics, National Hospital Organization Kure Medical Center, 2) Department of Pediatrics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical & Health Sciences, 3) Department of Pediatrics, Hiroshima Prefectural Hospital, 4) Nursing House for Severe Motor and Intellectual Disabilities SUZUGAMINE, 5) Department of Pediatrics, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, 6) Department of Health Science, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

Jpn J Mass Screening 24: 49-54, 2014



- 3 Lang GH, Kagiya Y, Ohnishi-Kameyama M, Kitta K. Evaluation of extraction solutions for biochemical analyses of the proteins in rice grains. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2013; **77**: 126–31.
- 4 Urisu A, Yamada K, Masuda S *et al.* 16-kilodalton rice protein is one of the major allergens in rice grain extract and responsible for cross-allergenicity between cereal grains in the Poaceae family. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1991; **96**: 244–52.
- 5 Usui Y, Nakase M, Hotta H *et al.* A 33-kDa allergen from rice (*Oryza sativa* L. Japonica). cDNA cloning, expression, and identification as a novel glyoxalase I. *J. Biol. Chem.* 2001; **276**: 11376–81.
- 6 Asero R, Amato S, Alfieri B, Folloni S, Mistrello G. Rice: Another potential cause of food allergy in patients sensitized to lipid transfer protein. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2007; **143**: 69–74.
- 7 Ikezawa Z, Tsubaki K, Osuna H *et al.* [Usefulness of hypoallergenic rice (AFT-R 1) and analysis of the salt insoluble rice allergen molecule]. *Alerugi* 1999; **48**: 40–9.
- 8 Kilshaw PJ, Heppell LM, Ford JE. Effects of heat treatment of cow's milk and whey on the nutritional quality and antigenic properties. *Arch. Dis. Child.* 1982; **57**: 842–7.
- 9 Sasagawa A, Yamazaki A. Development of food products using high-pressure induced transformation (Hi-pit). *Rev. High Pressure Sci. Technol.* 2008; **18**: 139–46.

Neonatal case of classic maple syrup urine disease: Usefulness of ¹H-MRS in early diagnosis

Takeshi Sato,^{1,5} Koji Muroya,¹ Junko Hanakawa,¹ Yumi Asakura,¹ Noriko Aida,² Moyoko Tomiyasu,³ Go Tajima,⁴ Tomonobu Hasegawa⁵ and Masanori Adachi¹

Departments of ¹Endocrinology and Metabolism and ²Radiology, Kanagawa Children's Medical Center, Yokohama, ³Research Center for Charged Particle Therapy, National Institute of Radiological Sciences, Chiba, ⁴Department of Pediatrics, Hiroshima University Graduate School of Biomedical and Health Sciences, Hiroshima and ⁵Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Abstract We describe a male neonate with classic maple syrup urine disease (MSUD) in metabolic crisis. On day 7 of life, he was referred to hospital because of coma and metabolic acidosis with maple syrup odor. On day 4 after admission, brain magnetic resonance imaging findings were consistent with encephalopathy due to MSUD. Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) showed a large methyl resonance peak at 0.9 p.p.m. The diagnosis of MSUD was confirmed on low branched-chain α -keto acid dehydrogenase complex activity in lymphocyte. ¹H-MR spectra were obtained in 10 min, while it took at least several days to obtain the results of other diagnostic examinations. In convalescence, the peak at 0.9 p.p.m. decreased. The large methyl resonance peak at 0.9 p.p.m. in brain ¹H-MRS would be one of the earliest clues to the diagnosis of classic MSUD in the neonatal period, especially in metabolic crisis.

Key words early diagnosis, maple syrup urine disease, metabolic crisis, neonate, proton magnetic resonance spectroscopy.

Maple syrup urine disease (MSUD; OMIM 248600) is a rare autosomal recessive inborn error of branched-chain amino acid (BCAA) metabolism.¹ The defect of the branched-chain α -keto acid dehydrogenase complex leads to the accumulation of BCAA, including leucine, valine and isoleucine, and their α -keto acids in tissues. Clinical manifestations include a maple syrup odor, mental and motor retardation, feeding problems, and convulsion. Laboratory findings include metabolic ketoacidosis, elevated plasma leucine, valine and isoleucine, sometimes

hypoglycemia, hyperlactatemia and hyperammonemia. In metabolic crisis, fatal brain edema sometimes occurs. MSUD is divided into five different forms: classic; intermittent; intermediate; thiamine responsive; and dihydrolipoyl dehydrogenase (E3) deficient.

Some neonates with classic MSUD suffer from metabolic crisis within 1 week after birth,¹ before neonatal screening results are obtained. Although early diagnosis and specific treatment improve the outcome in neonates with classic MSUD,² it is challenging to diagnose MSUD early for two reasons. First, it is difficult for pediatricians to distinguish MSUD from common fatal diseases in the neonatal period, because patients with MSUD do not show any specific clinical manifestations except a maple syrup odor, nor specific routine laboratory findings. Second, it takes at least several days to obtain the results of diagnostic examinations, because most pediatricians cannot perform diagnostic examinations in their own laboratories.

Correspondence: Koji Muroya, MD PhD, Department of Endocrinology and Metabolism, Kanagawa Children's Medical Center, 2-138-4 Mutsukawa, Minami-ku, Yokohama-shi, Kanagawa 232-8555, Japan. Email: kmuroya@kcmc.jp

Received 5 April 2013; revised 22 July 2013; accepted 9 August 2013.

doi: 10.1111/ped.12211

© 2014 The Authors

Pediatrics International © 2014 Japan Pediatric Society

Proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) directly and non-invasively measures regional metabolite levels *in vivo*. One ¹H-MRS datum can be obtained within 10 min, in addition to routine magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. ¹H-MRS has been applied to provide additional information for radiological diagnosis of neurodegenerative disorders, brain tumors and metabolic diseases.^{3,4} In previous studies, ¹H-MR spectra in older children with MSUD had a methyl resonance peak at 0.9 p.p.m. that increased remarkably in metabolic decompensation.⁵⁻⁷ Although there is one report on ¹H-MRS in neonates with classic MSUD in metabolic crisis,⁵ the potential benefit of ¹H-MRS in early diagnosis of classic MSUD has not been discussed.

Here, we focus on the usefulness of ¹H-MRS in early diagnosis of classic MSUD in the neonatal period, especially in metabolic crisis.

Case report

The proband, a male neonate, was the fourth child of healthy, non-consanguineous Filipino parents. An elder sister died due to metabolic crisis of MSUD at 9 years of age. The proband was delivered vaginally at term. His birthweight was 3724 g (+1.7 SD), length, 50.0 cm (+0.4 SD), and head circumference,

36.0 cm (+2.0 SD). He had been breastfed. He left the hospital on day 4 of life with his mother.

His parents noticed poor feeding and a maple syrup odor on day 6 of life. The previous doctor referred him to hospital due to metabolic acidosis on day 7 of life. On clinical examination he was in a comatose state with a bulging anterior fontanelle. Blood tests indicated normal ammonia level (72 μmol/L; reference, <110 μmol/L). Computed tomography indicated brain edema. We suspected that he suffered from metabolic crisis of MSUD based on family history and the maple syrup odor. On day 2 after admission, we started a BCAA-free formula. On day 4 after admission, MRI of the brain at 3 T showed marked restriction of proton diffusion in the thalami, the posterior limb of the internal capsule and the globus pallidus (Fig. 1a,b). In addition, ¹H-MR spectra showed a large methyl peak at 0.9 p.p.m., at the left centrum-*semiovale* and the left basal ganglia that were obtained in 5 min each (Fig. 1c,d). A decreased *N*-acetyl aspartate (NAA) peak was also observed (Fig. 1c,d). These findings were consistent with MSUD encephalopathy. We obtained the results of neonatal screening the next day and other diagnostic examinations the next week (Table 1). The diagnosis of MSUD was confirmed by low branched-chain α-keto acid dehydrogenase complex

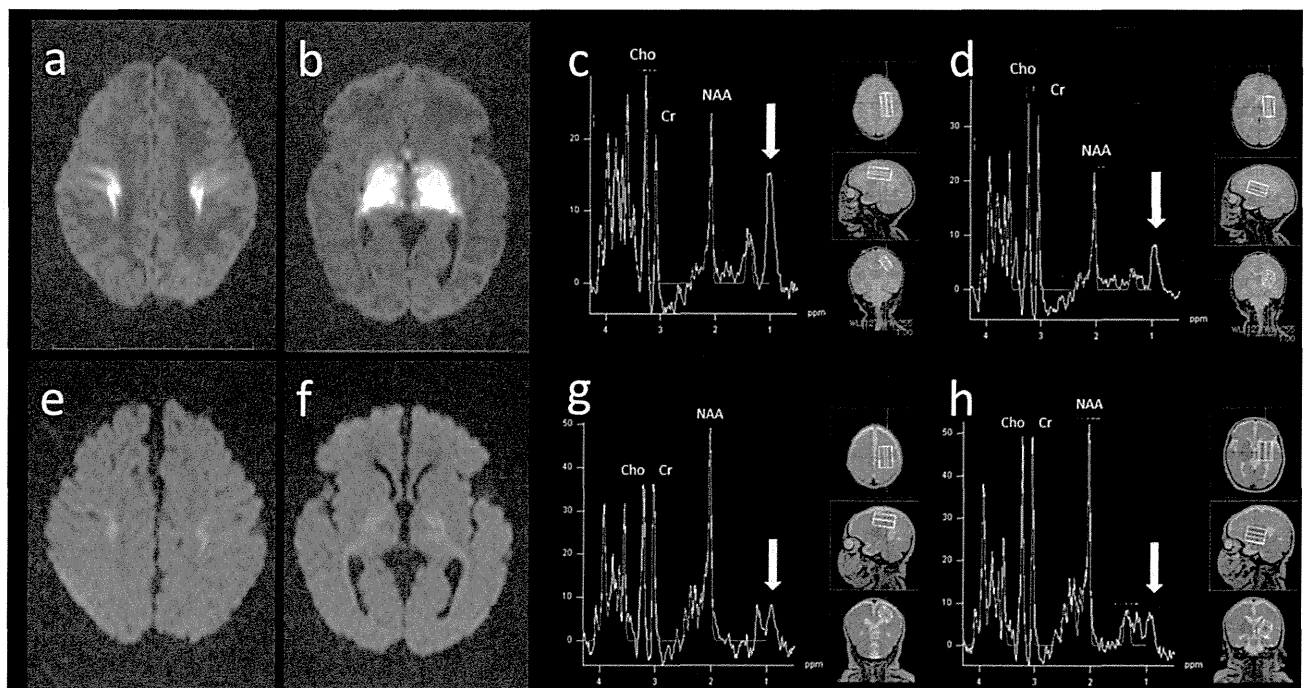


Fig. 1 Magnetic resonance imaging and proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) findings at (a–d) onset and in (e–h) convalescence. (a,b) Axial diffusion-weighted images (TR/TE, 6700/123 ms; section thickness, 3.0 mm; b value, 1500 s/mm²) at (a) centrum-*semiovale* and (b) internal capsule. Note marked restriction of proton diffusion in the thalami, the posterior limb of the internal capsule and the globus pallidus. (c,d) ¹H-MRS (TR/TE/NEX, 5000 ms/30 ms/6) at (c) the left centrum-*semiovale* and (d) the left basal ganglia. Note the large peak at 0.9 p.p.m. (arrows) and the decreased NAA peak. (e,f) Axial diffusion-weighted images (TR/TE, 7200/120 ms; section thickness, 3.0 mm; b value, 1500 s/mm²) at (e) centrum-*semiovale* and (f) internal capsule. Note the significant resolution of the hyperintense lesions. (g,h) ¹H-MRS (TR/TE/NEX, 5000 ms/30 ms/6) at (g) the left centrum-*semiovale* and (h) the left basal ganglia. Note the decreased peak at 0.9 p.p.m. (arrows) and the increased NAA peak. The Cr level in convalescence was higher than the one at the onset. Cho, choline; Cr, creatine; NAA, *N*-acetyl aspartate; NEX, no. excitations; TE, echo time; TR, repetition time.

Table 1 Diagnostic examinations

Diagnostic examinations		Results (local references)		Time required for results
Neonatal screening by high performance liquid chromatography	Leucine	21.1 (<3.5)	mg/dL	7 days
Plasma amino acid analysis by liquid chromatography mass spectrometry	Leucine	3218.6 (76.6–171.3)	nmol/mL	12 days
	Valine	1076.1 (147.8–307.0)	nmol/mL	
	Isoleucine	1000.4 (43.0–112.8)	nmol/mL	
Urine organic acid analysis	High levels of α -keto and hydroxyl acids			13 days
Branched-chain α -keto acid dehydrogenase complex activity in lymphocyte	0.14 (3.89–7.43)	pmol isovaleryl-CoA/min/10 ⁶ lymphocytes		3 days

activity in lymphocyte (Table 1). In spite of intensive treatment with BCAA-free formula through the nasogastric tube and parenteral high-caloric nutrition with insulin, he developed a high ammonia level (218 μ mol/L) and needed continuous arteriovenous hemofiltration on day 24 after admission. He then made satisfactory progress. In convalescence at 2 months of age, MRI indicated significant resolution of the hyperintense lesions (Fig. 1e,f). On ¹H-MRS the peak at 0.9 p.p.m. had decreased and the NAA peak had increased (Fig. 1g,h; Table 2). The creatine (Cr) level in convalescence was higher than that at onset (Fig. 1; Table 2). On day 157 after admission, he left hospital, using the nasogastric tube. He managed to drink milk from a bottle at 6 months of age. He started babbling and pulling himself up at 16 months of age.

Discussion

We have described a male neonate with classic MSUD in metabolic crisis. Based on his family history and the maple syrup odor, we started BCAA-free formula, before we obtained the results of other diagnostic examinations. Brain ¹H-MRS showed a large methyl resonance peak at 0.9 p.p.m. characteristic for MSUD, at the left centrum-semicolonale and the left basal ganglia in 5 min each. In contrast, it took at least several days to obtain the results of other diagnostic examinations, including neonatal screening, plasma amino acid analysis, urine organic acid analysis and enzymatic activity. Retrospectively, we believe that the large methyl resonance peak at 0.9 p.p.m. on brain ¹H-MRS would be one of the earliest clues to the diagnosis of classic MSUD in the neonatal period, especially in metabolic crisis.

In MSUD the peak at 0.9 p.p.m. is larger than the one at 1.3 p.p.m. on ¹H-MRS of the brain. In MSUD patients, the large peak at 0.9 p.p.m. is thought to originate from BCAA and/or their derivatives, which have more methyl groups (-CH₃ at 0.9 p.p.m.) than methylene groups (-CH₂- at 1.3 p.p.m.).⁷ We must interpret

the peaks at 0.9 p.p.m. and 1.3 p.p.m. with caution, because the resonance at 0.9 p.p.m. and 1.3 p.p.m. is not specific to MSUD. Several disorders, such as Sjögren–Larsson syndrome, have prominent lipid peaks at both 0.9 p.p.m. and 1.3 p.p.m.⁸ Hyperlactatemia, which often occurs in metabolic crisis of MSUD, can also be confused with the peak at 1.3 p.p.m. Fortunately, it is not difficult to exclude other diseases based on medical history, physical examinations and routine laboratory examinations.

We could not determine whether the NAA and Cr levels increased in convalescence due to therapeutic response or to age-dependent changes (Table 2). NAA is considered to be a marker of neuronal density or mitochondrial metabolic function.⁹ A decreased NAA peak could be observed in metabolic disorders.⁴ It is also well known, however, that NAA concentration increases with development.¹⁰ Cr level is reported to be relatively stable, but may change with development or tissue damage.⁴ We observed that the choline (Cho) level remained almost unchanged (Table 2). Although Cho is known to be involved in cell membrane metabolism and myelination,⁴ the significance of the Cho level remained unknown in MSUD. In contrast, the decreased peak at 0.9 p.p.m. might have reflected decreased BCAA and/or their α -keto acids directly. ¹H-MRS in the present neonatal patient showed a decreased peak at 0.9 p.p.m. in convalescence at 2 months of age, compared with the one at onset (Fig. 1; Table 2). Previous studies showed that the peak at 0.9 p.p.m. decreased in convalescence in older children.⁵ Thus, among the peaks of the major metabolites, such as NAA, Cr and Cho, the peak at 0.9 p.p.m. would be the most useful to estimate the efficacy of treatment regardless of patient age.

Conclusion

We have demonstrated the usefulness of ¹H-MRS at the centrum-semicolonale and the basal ganglia in early diagnosis of classic

Table 2 Metabolite concentrations

	-CH ₃ (at 0.9 p.p.m.) [†]		N-acetyl aspartate		Choline		Creatine	
	CS	BG	CS	BG	CS	BG	CS	BG
Onset (mmol/L)	11.3	6.3	2.7	2.7	1.3	1.9	3.4	5.1
Convalescence (mmol/L)	6.0	4.9	4.8	5.1	1.5	1.8	5.5	6.8

Quantification of metabolite concentrations were derived using LCMModel software. [†]mmol/L of CH₃ groups. BG, basal ganglia; CS, centrum-semicolonale.

MSUD in the neonatal period, especially in metabolic crisis. Classic MSUD may be able to be distinguished from other serious illnesses and specific treatment initiated immediately, when ¹H-MRS findings are interpreted in combination with the clinical course, physical examinations, routine laboratory findings and routine MRI findings.

Acknowledgments

We thank the family for participating in this study. We also thank Drs Takahiro Murata and Akira Ishiguro for providing us with clinical information, and Dr Satoshi Narumi for fruitful discussion and critical reading of the manuscript.

References

- 1 Morton DH, Strauss KA, Robinson DL, Puffenberger EG, Kelley RI. Diagnosis and treatment of maple syrup disease: A study of 36 patients. *Pediatrics* 2002; **109**: 999–1008.
- 2 Naughten ER, Jenkins J, Francis DE, Leonard JV. Outcome of maple syrup urine disease. *Arch. Dis. Child.* 1982; **57**: 918–21.
- 3 Wang Z, Zimmerman RA, Sauter R. Proton MR spectroscopy of the brain: Clinically useful information obtained in assessing CNS diseases in children. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1996; **167**: 191–9.
- 4 Wang ZJ, Zimmerman RA. Proton MR spectroscopy of pediatric brain metabolic disorders. *Neuroimaging Clin. N. Am.* 1998; **8**: 781–807.
- 5 Jan W, Zimmerman RA, Wang ZJ, Berry GT, Kaplan PB, Kaye EM. MR diffusion imaging and MR spectroscopy of maple syrup urine disease during acute metabolic decompensation. *Neuroradiology* 2003; **45**: 393–9.
- 6 Felber SR, Sperl W, Chemelli A, Murr C, Wendel U. Maple syrup urine disease: Metabolic decompensation monitored by proton magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Ann. Neurol.* 1993; **33**: 396–401.
- 7 Heindel W, Kugel H, Wendel U, Roth B, Benz-Bohm G. Proton magnetic resonance spectroscopy reflects metabolic decompensation in maple syrup urine disease. *Pediatr. Radiol.* 1995; **25**: 296–9.
- 8 Tachibana Y, Aida N, Enomoto K, Iai M, Kurosawa K. A case of Sjögren-Larsson syndrome with minimal MR imaging findings facilitated by proton spectroscopy. *Pediatr. Radiol.* 2012; **42**: 380–82.
- 9 Govindaraju V, Young K, Maudsley AA. Proton NMR chemical shifts and coupling constants for brain metabolites. *NMR Biomed.* 2000; **13**: 129–53.
- 10 Kreis R, Hofmann L, Kuhlmann B, Boesch C, Bossi E, Hüppi PS. Brain metabolite composition during early human brain development as measured by quantitative in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Magn. Reson. Med.* 2002; **48**: 949–58.

Two children with obesity-related glomerulopathy identified in a school urinary screening program

Yukihiko Kawasaki, Masato Isome, Atsushi Ono, Yuichi Suzuki, Kei Takano, Kazuhide Suyama and Mitsuaki Hosoya
Department of Pediatrics, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima, Japan

Abstract The incidence of obesity-related glomerulopathy (ORG) has increased over the last decade, but there have been few reports on ORG in Japanese children. Reported herein are two children with ORG identified on school urinary screening (SUS). Patient 1 was a 12-year-old boy in whom proteinuria was first detected on SUS. His body mass index (BMI) was 33.8 kg/m² and he had hypertension and hyperuricemia. Patient 2, a 10-year-old boy, also had proteinuria identified on SUS. His BMI was 34.8 kg/m², and he had fatty liver, hyperuricemia, and hypercholesterolemia. Both were diagnosed with ORG based on obesity, proteinuria, and renal pathological findings. After treatment, including candesartan, food restriction and physical exercise, urinary protein excretion was decreased in both cases. We believe that such school urinary screening programs may be effective for the early identification and treatment of children with ORG.

Key words angiotensin II receptor blocker child, focal segmental glomerulosclerosis, obesity-related glomerulopathy, school urinary screening.

Obesity is a major health problem, and its incidence is increasing worldwide.¹ In Japan, the prevalence of obesity has been consistently increasing in men, whereas it has been stable over the last

10 years in women: according to the annual report of the National Nutrition Survey, Japan, currently, the prevalence of overweight is 30.9% in men and 22.7% in women aged ≥20 years.² Mitsuhashi *et al.* observed that the prevalence of overweight was 3.12% among children aged 6 years in 1985, and it steadily increased to 4.68% in 2005.³

A particular form of kidney disease, so-called obesity-related glomerulopathy (ORG), is characterized by glomerulomegaly with or without focal segmental glomerulosclerosis (FSGS), and the incidence of ORG has increased during the last decade with

Correspondence: Yukihiko Kawasaki, MD PhD, Department of Pediatrics, Fukushima Medical University School of Medicine, 1 Hikarigaoka, Fukushima City, Fukushima 960-1295, Japan. Email: kyuki@fmu.ac.jp

Received 4 March 2013; revised 19 May 2013; accepted 23 August 2013.

doi: 10.1111/ped.12213