

新生児マス・スクリーニングで発見された メープルシロップ尿症の追跡調査報告

研究協力者：青木菊麿（母子愛育会総合母子保健センター研究開発部）
主任研究者：加藤忠明（国立成育医療センター研究所成育政策科学研究部長）
分担研究者：原田正平（国立成育医療センター研究所成育医療政策科学研究室長）
研究協力者：木下和子（母子愛育会総合母子保健センター特殊ミルク事務局）
研究協力者：大和田操（女子栄養大学大学院教授）

【研究要旨】

新生児マス・スクリーニングで発見された症例は、早期治療開始により健全育成されることが求められている。しかしこれまでの追跡調査によると、メープルシロップ尿症はスクリーニングで早期発見されても、経過中の死亡率が高く、また、急性増悪を繰り返すことにより発達遅滞をともなっていく症例が多く、治療成績は必ずしもよいものではなかった。今回改めてアンケート調査を実施してメープルシロップ尿症の治療成績を検討したところ、以前よりは著しく治療成績が向上していることが確認された。本症であっても、特に重症の古典型においても、正しく治療が行われることにより、発達遅滞を伴うことなく、健全育成されている症例が最近増加していることが確認された。

見出し語：先天性代謝異常症、新生児マス・スクリーニング、追跡調査、医療意見書

I. 研究目的

わが国で 1977 年から全国規模で新生児マス・スクリーニングが実施されて以来、近く 30 年になろうとしている。その間にスクリーニング対象疾患に対する治療成績は次第に向上していることが、フェニルケトン尿症などの調査において明らかにされている¹⁾。

新生児マス・スクリーニングで発見されたメープルシロップ尿症に対してもスクリーニング開始当初から追跡調査を実施してきたが、1990 年度までの調査では死亡率はおよそ 21% (33 例中 7 例) であった。しかし、それ以降現在までは 1993 年出生の 1 例 (19 例中 1 例) のみである (表)。その

他、1990 年までに報告された症例の知能指数を調査したところ、フェニルケトン尿症 103±13 (n=36) に対して、メープルシロップ尿症は 71±23 (n=10) という結果が得られており、スクリーニング開始当初に予想されていたメープルシロップ尿症の治療成績は 1990 年頃までは極めて不十分な結果であった²⁾。そこで、メープルシロップ尿症について、これまでの 20 年をこえる新生児マス・スクリーニング実施期間を前半 (1977 年～1989 年) と後半 (1990 年～2001 年) に分けて、それぞれの治療成績について比較検討することを、今回の研究目的とした。

II. 研究方法

1977年から2001年にかけて新生児マス・スクリーニングで発見され、母子愛育会で定期的に追跡調査されているメープルシロップ尿症26例に対して、担当医宛にアンケート調査を実施し、その内容を検討した。質問紙の項目は、スクリーニングの年度、性別、病型、診断時の血中ロイシン値、経過中の急性増悪の有無とその内容、発達遅滞の有無、最近の血中ロイシン値と治療の状況である。その他に、医療意見書などを参考にし、また過去に母子愛育会での継続した追跡調査から漏れてしまった症例も含めて、2001年度までに新生児マス・スクリーニングで発見された52例について検討した。

III. 結果

アンケート調査を実施したところ、26例中19例(男子6例、女子13例)の回答(回答率61.5%)が得られた。病型別には古典型10例、中間型2例、軽症型4例、間欠型1例、不明2例であり、病型分類は何れも担当医の報告によった。従来の52例の追跡調査によると、死亡例に関しては1989年の時点でそれまで発見された32例中7例(22%)であったが、それ以後は1993年出生の1例のみ(19例中1例、5%)であった。アンケート調査による発達遅滞の有無に関しては、「あり9例」、「なし10例」であったが、発達遅滞「あり」はスクリーニング前半は6例、後半は3例であり、1989年以降は最も重症型である古典型においても現在まで発達遅滞は認められていない。

感染症などに伴う急性増悪は全例が経験しており、最も重症である意識障害は古典型1例、中間型1例、軽症型2例にみられており、必ずしも古典型に限定されているものではなかった。むしろ軽症型においても急性増悪は極めて重篤な合併症であり、

全体として増悪期の血中ロイシン値の上昇と重症度とは相関していた。しかしこのような急性増悪は、年長になるに伴い次第に減少傾向が見られるので、幼少児期の十分な対応が求められている。

以上のことから、メープルシロップ尿症のスクリーニングは今後も引き続き継続すべきであり、今後治療方針についても十分に検討していくべきであると考えられた。古典型であっても、早期治療開始により、また経過中の慎重な食事管理、急性増悪期の徹底した医療的管理により、発達遅滞の発生などは十分に予防可能であると考えられた。このことは軽症型においても同様であり、本症に関して専門的な知識を持つ医師、検査技師、および栄養士によるチーム医療が必要であり、さらに急性増悪期において手遅れにならないような、十分な対応が可能な医療機関との連携が求められるべきである。感染症などに伴う急性増悪期には、血中ロイシン値の測定とともに直ちに糖質含有量の多い輸液療法により、体内の異化作用を防止し、必要があれば腹膜透析や血液浄化療法により体液中のロイシン・イソロイシン・パリン、およびそれらの代謝産物である有機酸を除去することの重要性が、担当医により強調されていた。

今回のアンケート調査対象以外の症例も含めて、全体の52例についての概略をまとめると、表に示す如く、スクリーニングの前半と後半を比較すると、治療成績は明らかに向上していることが明らかであった。後半においては、就学児童は全員通常学級に進学しており、発達遅滞を伴う児は存在しないと考えられた。

IV. 考察

メープルシロップ尿症の中でも古典型は新生児マス・スクリーニングで発見された当初から特に慎重な対応が求められている

疾患である。生後 4～5 日にスクリーニングの採血が行われるが、結果が判明するのは生後 10 日前後であり、この時点で大部分の古典型の症例は既に発症している。これに対して初期治療として直ちに上述のような適切な治療を施すことが極めて大切である。この時期を乗り越えて、それ以後はロイシン・イソロイシン・バリン除去治療乳を中心とした日常の食事療法により、これらの血中アミノ酸値を治療基準内に維持することが治療の基本である。それ以外は主として感染症などに伴う急性増悪期に同様の適切な対応が正しくなされていれば、発達遅滞を伴うことなく、健全育成が可能である。

新生児マス・スクリーニング開始当初は、メープルシロップ尿症も含めて大部分が手探りの状態で治療を行ってきたが、最近ではメープルシロップ尿症に対する小児科医の

認識が徐々にではあるが高まってきており、古典型に対しても適切な対応が施されているのが実情であると思われる。急性増悪の緊急時に時期を失することなく適切に対応することが可能な医療機関に受診することが、本症にとっては極めて重要なことであると考えられる。また、このようなデータを得るためにも追跡調査はきわめて重要であり、可能な限りスクリーニングで発見された症例はすべて追跡されるべきである。

参考文献

1. 青木菊麿. アミノ酸・ガラクトース代謝異常と追跡調査、日本小児科学会誌 2001；105：1185－1190.
2. 青木菊麿、他. スクリーニングで発見された症例の就学状況の調査、特種ミルク情報 第 24 号（1992）：25－31

表 スクリーニングで発見されたメープルシロップ尿症の概略

年度	発見された症例数	死亡例	死亡率	発達遅滞あり
1977年～1989年	33	7	21%	9例
1990年～2001年	19	1	5%	0