

資料

福井県における先天性代謝異常症等の新生児マススクリーニングの実施状況について (平成14年度)

丸山 励治・川畑 光政・松井 利夫

Mass Screenig for Inborn Errors of Metabolism, Cretinism and Congenital Adrenal Hyperplasia
in Fukui Prefecture (2002)

Reiji MARUYAMA, Mitsumasa KAWABATA, Toshio MATSUI

1 緒 言

先天性代謝異常症等の新生児マススクリーニング (以下、マススクリーニング) は、疾病の早期発見、早期治療により心身の障害発生を防止することを目的として全国的に実施されている。

本県においても、「先天性代謝異常検査等実施要綱」¹⁾ (以下、実施要綱) に基づき、昭和52年12月よりフェニルケトン尿症等5疾患のスクリーニングが開始された。その後、昭和55年4月からは先天性甲状腺機能低下症 (以下、クレチン症) のスクリーニングが追加され、さらに、平成元年度からは先天性副腎過形成症 (以下、副腎過形成症) のマススクリーニングも追加実施されている。しかし、平成4年9月からはヒスチジン血症が検査対象疾患から除外され、現在は6疾患のマススクリーニングを行っている。昭和52年12月から平成15年3月までに約24.4万人の新生児がこのスクリーニングを受検しており、これまでにヒスチジン血症の14名を含む23名の代謝異常症患者、40名のクレチン症患者および6名の副腎過形成症患者が発見され、医療機関において治療が行われている。

2 スクリーニング方法

2.1 対象疾患

フェニルケトン尿症、メイプルシロップ尿症、ホモシチン尿症、ガラクトース血症、クレチン症および副腎過形成症の6疾患を対象とした。

2.2 対象者

県内で出生した新生児で保護者が検査を希望するもの、および医療機関より依頼のあった新生児とした。

2.3 検査検体

新生児 (生後5~7日) の血液を代謝異常検査用濾紙にしみこませ、乾燥させたものを検体とした。なお、検体は各医療機関にて採血、乾燥され、当所に郵送される。

2.4 検査方法

(1) アミノ酸代謝異常症

フェニルケトン尿症、メイプルシロップ尿症、ホモシチン尿症の3疾患については、枯草菌を利用するBIA (Guthrie法²⁾) を用いた。カットオフ値はPhe 4 mg/dl、Leu 4 mg/dl、Met 2 mg/dlとした。

(2) ガラクトース血症

Beutler法²⁾ とPaigen-Phage (吉田) 法³⁾ を併用した。Paigen-Phage (吉田) 法のカットオフ値は8 mg/dlとし、Beutler法は蛍光の無いものを異常とした。

(3) クレチン症

甲状腺刺激ホルモン (以下、TSH) を測定するELISAキット (栄研化学: クレチンTSH ELISA II) を用いた。カットオフ値³⁾ は9.5 μU/mlとした。実際の検査では、初回検査で7 μU/ml以上を示した検体について確認検査を行い、カットオフ値以上の検体に対して再採血を要求した。また、1次検査で30 μU/ml以上の高値を示した者、および2次検査においてもカットオフ値以上を示した者については直ちに精密検査の受診を勧奨した。

(4) 副腎過形成症

17-Hydroxyprogesteron (以下、17-OHP) を測定するELISAキット (栄研化学: 17-OHP D-ELISA II) を用いた。カットオフ値⁴⁾ は3.0 ng/mlとした。判定は直接法による測定値が5.0 ng/ml以上を示した検体について、抽出法による検査を行い、カットオフ値以上の検体については再採血を要求した。また、直接法により30 ng/ml以上の高値を示した検体、および2次検査においてもカットオフ値以上を示した検体については直ちに精密検査の受診を勧奨した。

2.5 マススクリーニングの流れ

採血から検査および精密検査に至るマススクリーニングの流れは、図1のとおりである。なお、医療機関に対する再採血および精密検査要求については、迅速化を図るため、結果判定後まず電話連絡を行い、一週間毎に、実施要綱に基づいて通知した。

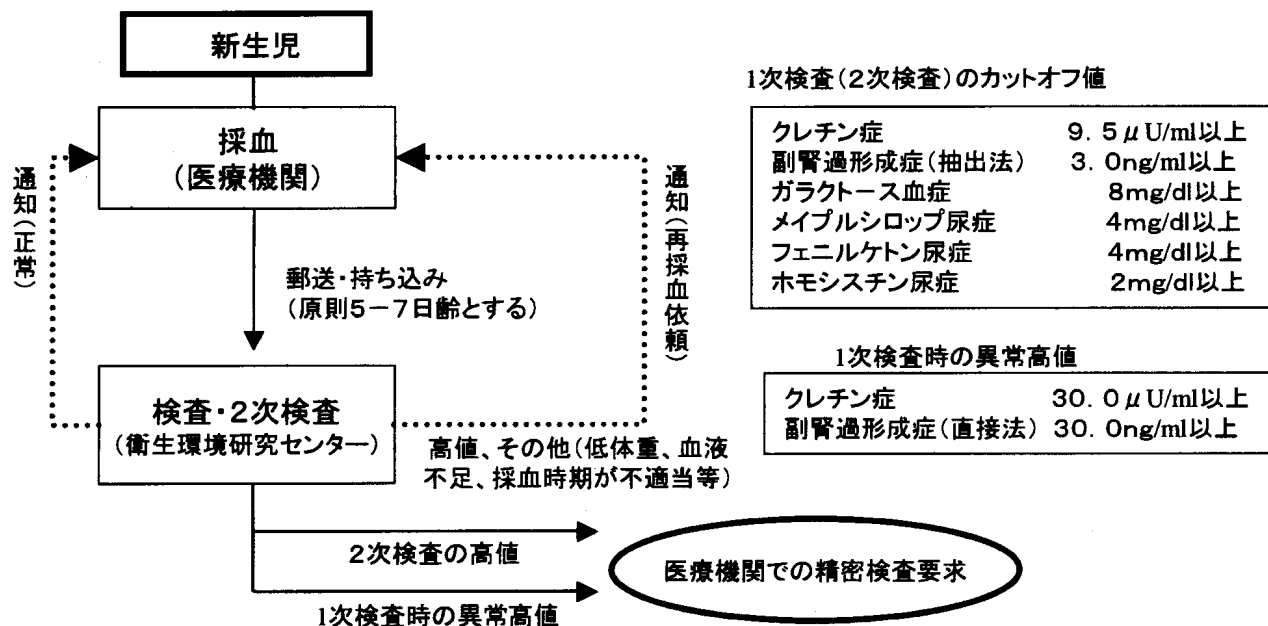


図1 先天性代謝異常症等のマススクリーニングの流れ図(概略)

3 結果および考察

3.1 検体の状況

平成14年度の受付検体総数は、8,486件であり、このうち1次検体数は8,207件、2次検査以上(追跡検体含む)の検体数は279件であった。また、外部精度管理として精度管理センターから送付される120検体について検査を行った。平成14年度に受付した1次検体の状況を表1に示す。

代謝異常症等の検査は血中の各アミノ酸あるいは糖の濃度を測定するため、対象児の哺乳状態⁶⁾が検査結果に影響を及ぼす。1次検体のうち7,987件は哺乳状態が良好であったが、29件は哺乳不能であり、再採血を依頼した。また157件(約2%)については哺乳状態の記載がなかった。

このため、各医療機関に対して哺乳状態の確認とその記載の徹底を求めるなどの改善が必要である。

採血時体重が2,000g以上を適合検体として取り扱っており、代謝異常マススクリーニング研究会の勧告⁶⁾により2,000g未満の未熟児に対しては不適検体として再採血を要求している。1次検体の内2,000g以上が7,967件、1,999g以下は81件であり、記載のない検体が159件であった。採血時体重の記載のない検体に対しては、出生体重(全体で記入されていた)から未熟児と推測された児に対してのみ医療機関へ電話で確認した。なお、低体重により再採血を要求した検体はすべて再検査を受検したが、表2に示したとおり9件が再々採血となっており、未熟児に対する適切な採血実施が望まれる。上瀧ら⁷⁾は未熟児に対する

表1 平成14年度先天性代謝異常症等検査一次検体内訳

検体数	合計 8,207 検体									
	男性	女性	記載なし							
性別	4,058	3,802	347							
哺乳状態	良	不良	不能	記載なし						
	7,987	33	29	158						
採血時体重	~1499g	~1999g	~2499g	~2999g	~3499g	~3999g	~4499g	~4500g	記載なし	
	22	59	517	3,291	3,204	870	81	4	159	
経過日数 (出生から採血まで)	~3	4~5	6~7	8~9	10~11	12~13	14~			
	10	6,707	1,026	139	95	54	43			
経過日数 (採血から受付まで)	0	1	2	3	4	5	6	7	8~	
	312	3,156	2,178	1,376	656	269	137	56	67	

表2 平成14年度先天性代謝異常症等検査月別検査数

A 代謝異常症検査

		H14. 4	5	6	7	8	9	10	11	12	H15. 1	2	3	合計	
1次検査	検体数	671	702	598	751	702	703	784	664	649	742	602	639	8,207	
	結果	正常	664	695	589	737	689	683	775	651	632	732	593	627	8,067
		要再採血	7	7	9	14	13	20	9	13	17	10	9	12	140
		要精検	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2次検査	検体数	14	12	11	14	21	13	20	15	13	21	5	11	170	
	結果	正常	13	12	10	14	21	12	20	13	12	20	5	9	161
		要精検	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
		その他	1	0	1	0	0	1	0	2	1	0	0	2	8
追跡調査*	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	4		
精度管理		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	120	
合計		695	724	619	775	733	726	814	689	672	773	617	660	8,497	

B クレチン症検査

		H14. 4	5	6	7	8	9	10	11	12	H15. 1	2	3	合計	
1次検査	検体数	671	702	598	751	702	703	784	664	649	742	602	639	8,207	
	結果	正常	656	691	590	739	689	680	765	647	624	718	586	613	7,998
		要再採血	15	11	8	12	13	22	17	17	25	24	16	25	205
		要精検	0	0	0	0	0	1	2	0	0	0	0	1	4
2次検査	検体数	23	16	13	12	22	15	23	26	17	36	6	20	229	
	結果	正常	21	16	12	12	22	14	23	20	16	35	6	19	216
		要精検	1	0	0	0	0	0	0	3	0	1	0	1	6
		その他	1	0	1	0	0	1	0	3	1	0	0	0	7
追跡調査*	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	0	2		
精度管理		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	120	
合計		704	728	621	773	734	728	817	700	676	788	618	669	8,556	

C 先天性副腎過形成症検査

		H14. 4	5	6	7	8	9	10	11	12	H15. 1	2	3	合計	
1次検査	検体数	671	702	598	751	702	703	784	664	649	742	602	639	8,207	
	結果	正常	661	684	590	738	692	681	774	651	631	730	591	626	8,049
		要再採血	10	18	8	13	10	22	10	12	18	12	11	13	157
		要精検	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
2次検査	検体数	18	18	14	14	18	14	22	16	13	21	5	11	184	
	結果	正常	17	18	13	14	18	12	22	14	12	21	5	9	175
		要精検	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	2	3
		その他	1	0	1	0	0	1	0	2	1	0	0	0	6
追跡調査*	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1		
精度管理		10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	120	
合計		699	730	622	775	730	727	816	690	672	773	617	660	8,511	

*:内数

2回採血の実施により約13年間で50名を超える患児が全国で発見されたことを報告した。また、本県では真性患者ではないものの、1次検査では17-OHP高値で、再採血時にはMet高値となった例を経験した。未熟児については適切な2回採血を実施し、高い検査受検率が維持されることが望ましい。

出生日から採血日までの日数⁸⁾については、出生4日目から7日目までに採血したものを適合検体として取り扱っており、1次検体の内7,733件が適切に採血されていた。しかし、8日目以後に採血された検体が464件あり、中でも50日を越える検体ではそのほとんどが出生体重1,500g未満の未熟児であった。未熟児の多くが設備の整った総合病院で出生しており、医師の判断により採血時期が調整されているものと思われる。一方、生後3日で採血された検体が10件あり、「採血早い」の不適合検体として再採血を依頼した。

血液の劣化による影響を考慮して、採血日から受付日までの日数について8日以内を適合検体として扱っている。本年度は8,140件が適切に送付された。しかし、67件が8日以上経過しており、この内41件は5月や正月の連休期間中の遅れであり、当センターの指導により検体が適切に保管されたことから適合検体として扱えたが、残りの26件については不適合検体として再採血を要求した。検体の到着が遅れる原因の多くは医療機関の発送ミスであり、不必要な再採血を減らすために改善を求めている。

3.2 検査状況および結果

表3に代謝異常症(A)、クレチン症(B)、および副腎過形成症(C)の月別検査状況を示した。疑陽性による再採血要求数は136件、検体不適による再採血要求数は159件であった。疑陽性による再採血要求数が最も多かったのはTSH高値の82件であり、再採血率は1.0%であった。また、17-OHP高値による要求数は37件、再採血率は0.45%であった。代謝異常症の検査ではPhe高値による要求が5件、Met高値による要求が3件、Leu高値による要求が7件、Gal高値による要求が2件であった。これらの結果はいずれもカットオフ値と同値であり、異常高値を示す検体はなかった。なお、ガラクトース血症診断のポイトラー法「活性無し」による疑陽性はなかった。内分泌系(クレチン症、副腎過形成症)の検査では2000年、2001年と比較して再採血の要求数が減少したが、分光光度計等測定機器の更新による影響が考えられる。代謝異常系の検査では0.02-0.09%の再採血率であり、全国的な値⁹⁾とほぼ一致し、適切に検査が行われていると考えられる。不適合検体の内訳は、「低体重」90件、「哺乳不能」31件、「血液古い(8日以上)」26件、「採血早い(3日以内)」10件、「判定不能」が3件となっている。「血液古い」や「採血早い」といった不適

検体は依然として送付されており、該当医療機関に対して不要な再採血を減らすために引続き改善を求めていく必要がある。「判定不能」の3件は、治療のために投薬された抗生物質が濾紙血液に残存しているため、BIAによる測定が阻害されたものであった。この問題に対しては、アミノ酸分析にHPLC法、ガラクトース測定法にELISA法を導入することで、6ヶ月間で「判定不能」による再採血を10例減少させることができた。また、HPLC法では1枚の血液濾紙ディスクで3項目(Phe、Leu、Met)の測定が可能であり、血液不足による再採血要求の減少にも寄与し、本年度は血液不足による再採血要求はなかった。万が一、血液付着量の少ない検体が患児の場合には、実際の濃度が高くなっていることが予想されるので、適切な採血の実施が望まれる。

表3 平成14年度再採血要求検体の内訳

	疑陽性による要求			検体不適による要求			
	1次	2次	計	1次	2次	計	
TSH	82	0	82	低体重	81	9	90
17-OHP	37	0	37	哺乳不能	29	2	31
Phe	5	0	5	血液古い	26	0	26
Met	2	1	3	血液不足	0	0	0
Leu	7	0	7	採血早い	10	0	10
Gal	2	0	2	判定不能	3	0	3
合計*	134	1	135	合計*	149	11	160

* 複数項目による要再採血数を重複して算出している

3.3 精密検査受診者の状況

表4に精密検査を勧奨した受診者の検査結果を示した。1次検査および2次検査の結果、精密検査の要求は、フェニルケトン尿症1件、クレチン症10件、副腎過形成症4件の合わせて15件であった。このうち、クレチン症4件、副腎過形成症1件については、1次検査で異常高値を示したため直ちに精密検査を要求した。

専門医療機関における精密検査の結果、3名がクレチン症と診断された。一方、Met、Galがカットオフ値よりやや低い値を示した検体が、高シトルリン血症の患児のものであったことがタンデムマスによるマススクリーニング¹⁰⁾により確認された。さらに、Pheが比較的高い値(2mg前後)を示した児について、検査結果を担当医師に報告したところ、フェニルアラニン代謝に異常を持った児であり、現在も医師の依頼により追跡検査を行っている。このように血液成分のわずかな異常についても医療機関に還元していくことは患者発見に有用な知見を与えると考える。

3.4 患者発見状況

福井県および全国の患者発見状況¹¹⁾について、表5にまとめた。全国的にみた患者発見率はクレチン症が最も高く1/3,900、次に副腎過形成症の1/15,400で、また、最も低

表4 平成14年度精密検査受診者の検査結果

受付番号	性別	出生体重 (g)	1次検査				2次検査				診断結果	
			採血日齢	受付日齢	報告日齢	検査結果*1*2	採血日齢	受付日齢	報告日齢	検査結果*1*2		
1	518	女	2530	4	7	11	TSH: 11.5	11	15	17	TSH: 42.8	クレチン症
2	3992	男	3150	5	6	9	TSH: 42.0					クレチン症
3	4856	男	3386	5	6	9	TSH: 582					クレチン症
4	6919	女	2945	3	8	15	Phe: 4	18	20	29	Phe: 4	異常なし
5	5027	女	2542	5	8	11	TSH: 32.0					異常なし
6	8041	男	3026	34	37	44	TSH: 340					異常なし
7	8317	女	2390	5	7	16	TSH: 12.6	13	14	22	TSH: 14.9	異常なし
8	5112	男	2852	4	5	13	TSH: 9.6	13	16	18	TSH: 12.7	異常なし
9	5117	女	2735	5	6	14	TSH: 9.8	32	34	41	TSH: 9.7	異常なし
10	4909	男	2432	7	8	17	TSH: 13.3	18	23	29	TSH: 11.6	異常なし
11	6709	男	2950	5	6	14	TSH: 10.5	15	18	21	TSH: 13.4	異常なし
12	5715	男	1964	5	9	12	17OHP: 34.7					異常なし
13	3736	女	2215	7	8	14	17OHP: 12.1 (4.6)	16	20	23	17OHP: 8.0 (4.6)	異常なし
14	7700	男	3280	5	6	15	17OHP: 15.2 (3.9)	16	19	21	17OHP: 19.9 (4.8)	異常なし
15	8015	男	2788	8	0	16	17OHP: 12.6 (3.4)	17	17	22	17OHP: 11.3 (3.4)	異常なし

*1 単位:Phe (mg/dl), TSH(μU/ml), 17OHP (ng/ml)

*2 17OHP ()内は抽出法による測定値

表5 代謝異常症等検査実施件数と患者発見状況

		全国		福井県				
		患者数	発見率	患者数	発見率	患者数	発見率	
代謝異常症	実施期間	S52.4~H14.3		S52.12~H14.3		S52.12~H15.3		
	実施件数	32,114,038		236,037		244,244		
	患者数・発見率	フェニルケトン尿症	409	1/78,500	4	1/59,000	4	1/61,100
		ホモシスチン尿症	171	1/187,800	2	1/118,000	2	1/122,100
		メイプルシロップ尿症	63	1/509,700	1	1/236,000	1	1/244,200
ガラクトース血症		907	1/35,400	2	1/118,000	2	1/122,100	
クレチン症	実施期間	S54.4~H14.3		S55.4~H14.3		S55.4~H15.3		
	実施件数	28,728,520		211,155		219,362		
	患者数・発見率	7,285	1/3,900	40	1/5,300	43	1/5,100	
副腎過形成症	実施期間	H1.4~H14.3		H1.4~H14.3		H1.4~H15.3		
	実施件数	16,118,061		114,924		123,131		
	患者数・発見率	1,045	1/15,400	6	1/19,200	6	1/20,500	

いのはメイプルシロップ尿症の1/509,700となっている。この傾向は福井県においても同様であった。

発見されたクレチン症患者3名のうち、2名(受付番号: 3992、4856)は1次検査で異常高値を示し精密検査となった。他の1名(受付番号: 5813)は2次検査で高値となり精密検査となったが、このときの再採血日齢は11日であった。

全国的にはマススクリーニングで発見されなかった症例⁴⁾が報告されている。さらに、マススクリーニングの実施により対象疾患以外の疾患の発見例^{12), 13)}が報告される

ようになっており、検査技術者のスクリーニングに対する考え方も変わりつつある。このような背景をふまえ、カットオフ値は患者の発生状況等を考慮しながら慎重に決定されなければならない。そのためには、スクリーニングシステムを構成している各関係機関との連携を密にし、事業実施主体、検査受託施設が最終診断結果等の医療情報を共有できるような相互連携システム^{14), 15)}を構築し、精密検査の受検から治療経過を追跡調査するフォローアップシステムにより、検査の精度、妥当性を評価していく必要がある。

4 結 語

平成14年4月から平成15年3月までに県下で出生した新生児を対象に6疾患のマススクリーニングを実施した。検査総数は、代謝異常症8,497件、クレチン症8,556件、副腎過形成症8,511件であった。このうち、15名について精密検査を依頼し、医療機関での検査の結果、クレチン症患者が3名確認された。

参 考 文 献

- 1) 福井県福祉環境部：先天性代謝異常検査等実施要綱（平成14年改訂）
- 2) 成瀬浩、松田一郎：新生児マス・スクリーニングハンドブック、南江堂（1989）
- 3) 先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングのガイドライン、日本マス・スクリーニング学会誌、9（3）、15-18（1999）
- 4) 立花克彦他：新生児マス・スクリーニングで発見されなかった先天性副腎過形成症（21水酸化酵素欠損症）症例の検討（全国調査）及びスクリーニング17-OHPカットオフ値の検討、日本マス・スクリーニング学会誌、11（3）、47-52（2001）
- 5) 市原侃他：新生児の哺乳量評価に関する研究、日本マス・スクリーニング学会誌、10（1）、59-64（2000）
- 6) 代謝異常マススクリーニング研究会他：新生児マススクリーニングにおける未熟児の採血時期について、日児誌、90、2855（1986）
- 7) 上瀧邦雄他：新生児マス・スクリーニングにおける未熟児2回採血により診断の見逃しが防止できた症例に関する全国調査、日本マス・スクリーニング学会誌、12（3）、17-20（2002）
- 8) 濾紙血の採取法・採血時期・保存法、日本マス・スクリーニング学会誌、8（supplement 2）、24-27（1998）
- 9) 東京顕微鏡院マス・スクリーニング精度管理センター：先天性代謝異常スクリーニング精度管理の検査法とカットオフ値について（アンケート集計）、4月（2003）
- 10) 重松陽介他：タンデム質量分析計による新生児代謝異常症マススクリーニングの経験、日本マス・スクリーニング学会誌、12（2）、26（2002）
- 11) 母子保健の主なる統計—平成13年度刊行—：厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課監修、母子保健事業団、101（2001）
- 12) ガラクトース高値を示す疾患・病態、日本マス・スクリーニング学会誌、12（2）、26（2002）
- 13) 大浦敏博：新生児マススクリーニングを契機に発見されたCitricin欠損による新生児肝内胆汁うっ滞症、先天性代謝異常症等検査技術者研修会資料、48-53（2002）
- 14) 武田康久：日本における新生児マス・スクリーニング体制について—関係機関の相互連携システムとフォローアップ体制のあり方—、日本マス・スクリーニング学会誌、10（1）、19-29（2000）
- 15) 青木菊磨他：新生児マス・スクリーニングで発見された症例のフォローアップシステムの再検討、特殊ミルク情報、37、29-32（2001）