

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15年度)

玉柿 励治・川畑 光政^{*1}・松井 利夫

Mass Screenig for Inborn Errors of Metabolism, Cretinism and Congenital Adrenal Hyperplasia in Fukui Prefecture (2003)

Reiji TAMAGAKI, Mitsumasa KAWABATA, Toshio MATSUI

1 はじめに

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で実施されている。

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月よりマススクリーニングが開始され、現在はフェニルケトン尿症等代謝異常症4疾患、先天性甲状腺機能低下症 (以下、クレチン症)、先天性副腎過形成症 (以下、副腎過形成症) の6疾患について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、ヒスチジン血症の14名を含む23名の代謝異常症患者、43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た。

本県のマススクリーニングは平成15年6月18日から外部検査機関に委託されることとなったので、ここでは約3ヶ月間の検査成績について報告する。

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、ホモシスチン尿症、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

平成15年4月1日から平成15年6月18日までの期間中、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、ホモシスチン尿症については、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。また、上記方法でカットオフ値を超えた検体に対しては、HPLCによる確認検査²⁾を行った。カットオフ値はPhe 3 mg/dl、Leu 4 mg/dl、Met 2 mg/dlとした。

(2) ガラクトース血症

Beutler法³⁾ 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。上記方法で異常を示した検体については酵素反応を利用した定量的な全血中ガラクトース測定用キット (パイエルメディカル: エンザプレートGAL-R) を用いた確認検査⁴⁾を行った。カットオフ値は8 mg/dl (AP-) とした。

(3) クレチン症⁵⁾

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⁶⁾ は9.5 μ U/mlとした。実際の検査では、初回検査で7 μ U/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 μ U/ml以上の高値を示した者、および2次検査に

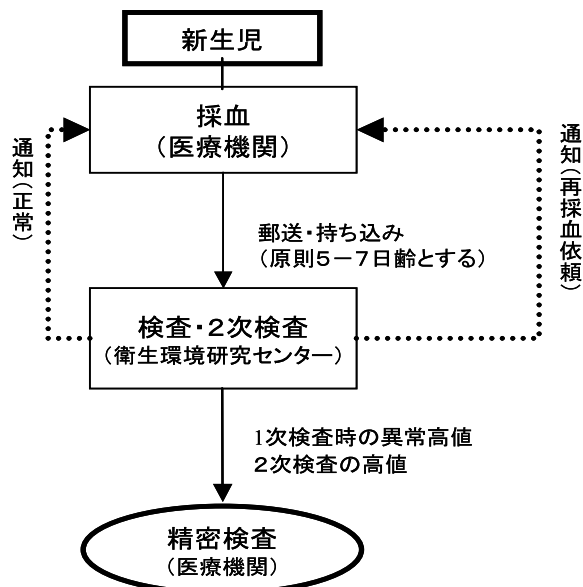


図1 先天性代謝異常症等のマススクリーニングの流れ

^{*1} 健康増進課

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。

2. 5 マ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。

表1 平成15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

		H15. 4	5	6	合計
1次検査	検体数	672	668	429	1,769
	結果				
	正常	660	660	420	1,740
	要再採血	12	8	9	29
2次検査	要精検	0	0	0	0
	検体数	9	17	7	33
	結果				
	正常	9	14	6	29
	要精検	0	0	0	0
	その他	0	3	1	4
追跡調査*		0	1	0	1
精度管理		10	10	10	30
合計		691	695	446	1,832

B クレチン症検査

		H15. 4	5	6	合計
1次検査	検体数	672	668	429	1,769
	結果				
	正常	657	657	421	1,735
	要再採血	15	11	8	34
2次検査	要精検	0	0	0	0
	検体数	13	17	5	35
	結果				
	正常	12	15	4	31
	要精検	1	0	0	1
	その他	0	2	1	3
追跡調査*		1	0	0	1
精度管理		10	10	10	30
合計		695	695	444	1,834

C 先天性副腎過形成症検査

		H15. 4	5	6	合計
1次検査	検体数	672	668	429	1,769
	結果				
	正常	660	656	422	1,738
	要再採血	12	11	7	30
2次検査	要精検	0	1	0	1
	検体数	9	17	5	31
	結果				
	正常	9	16	4	29
	要精検	0	0	0	0
	その他	0	1	1	2
追跡調査*		0	0	0	0
精度管理		10	10	10	30
合計		691	695	444	1,830

※: 内数

3 結果および考察

3. 1 検査状況および結果

本年度の受付数は、1,810検体であり、このうち1次は1,769検体、2次以上（追跡検査含む）は41検体であった。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30検体について検査を行った。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。代謝異常症検査は1,832検体、クレチン症検査は1,834検体、副腎過形成症検査は1,830検体について実施した。これら検査により99%以上の検体が正常と判定された。一方、クレチン症1検体、副腎過形成症1検体に対してそれぞれ精密検査を要請した。

表2に再採血要求検体の内訳を示した。疑陽性による再採血要求数は20件であり、TSH高値が10件（再採血率：0.57%）と最も多かった。その他、17-OHP高値が6検体、Phe高値が1検体、Gal高値が3検体であった。

不適検体の内訳は、「低体重」17検体、「哺乳不能」7検体、「血液古い（8日以上）」3検体、「血液不足」が1検体、「採血早い（3日以内）」3検体となっている。「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き続き改善を求めている必要がある。判定不能は主に、投薬され、血液中に残存した抗生物質によりBIAによる測定が阻害されることによって生じていた。しかし、本年度からアミノ酸分析にHPLC法、ガラクトース測定法にELISA法を導入したため、このことによる再採血要求はなくなった。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貢献している。

表2 平成15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	10	1	11	低体重	15	2	17
17-OHP	6	0	6	哺乳不能	7	0	7
Phe	1	0	1	血液古い	3	0	3
Met	0	2	2	血液不足	1	0	1
Leu	0	0	0	採血早い	3	0	3
Gal	3	0	3	判定不能	0	1	1
合計*	20	3	23	合計*	29	3	32

* 複数項目による要再採血数を重複して算出している

3. 2 精密検査受診者の状況

本期間中、精密検査を2名に勧奨し、1名が副腎過形成症と診断された。表3にその結果を示した。副腎過形成症と診断された1検体は1次検査で定量可能範囲を超える異常高値を示したため、検査後直ちに精密検査を依頼した。また、クレチン症疑いの1検体は、1次検査時と比較して2次検査時のTSHが増加していたが、精密検査の結果「異常無し」と診断された。一般にTSH⁸⁾は生後経時的に減少することから、この児は一過性異常であったことが推察された。

3. 3 患者発見状況

福井県および全国の患者発見状況⁹⁾について、表4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1/3,800、次に副腎過形成症の1/15,800で、また、最も低いのはメイプルシロップ尿症の1/504,700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。

4 結 語

平成15年4月から平成15年6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1,832件、クレチン症1,834件、副腎

過形成症1,830件であった。このうち、2名について精密検査を依頼し、1名の副腎過形成症患者が確認された。福井県のマススクリーニングは平成15年6月18日から、外部機関にて委託検査として実施される。より効果的、効率的なマススクリーニングを実施するために、検査機関同士のみならず、行政機関、医療機関とも検査の状況や問題点などの情報を共有し、各機関の連携を密にすることが重要である。

5 引 用 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) 丸山励治、川畑光政、松井利夫：新生児マススクリーニングにおけるOPAポストカラムHPLC法による血液濾紙中アミノ酸の定量、福井県衛生環境研究センター年報、1、63-67(2002)
- 3) 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）
- 4) 丸山励治、川畑光政、松井利夫：ガラクトース血症マススクリーニングにおけるマイクロプレート酵素法導入のための基礎的検討、福井県衛生環境研究センター年報、1、106-109(2002)

表3 平成15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	39	女	3,002	5	2	9	TSH: 11.0	34	1	9	TSH: 23.3	異常なし
2	971	男	2,550	4	0	9	17-OHP: 1200 (480)					副腎過形成症

*1 単位: TSH(μU/ml), 17-OHP(ng/ml)

*2 17-OHP ()内は抽出法による測定値

表4 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～H15.3		S52.12～H15.3		S52.12～H15.6	
	実施件数	33,313,090		244,244		246,013	
	患者数・発見率						
	フェニルケトン尿症	424	1/78,600	4	1/61,100	4	1/61,500
	ホモシスチン尿症	173	1/192,600	2	1/122,100	2	1/123,000
クレチン症	メイプルシロップ尿症	66	1/504,700	1	1/244,200	1	1/246,000
	ガラクトース血症	934	1/35,700	2	1/122,100	2	1/123,000
	実施期間	S54.4～H15.3		S55.4～H15.3		S55.4～H15.6	
副腎過形成症	実施件数	29,985,830		219,362		221,131	
	患者数・発見率	7,869	1/3,800	43	1/5,100	43	1/5,100
	実施期間	H1.4～H15.3		H1.4～H15.3		H1.4～H15.6	
副腎過形成症	実施件数	17,317,113		123,131		124,900	
	患者数・発見率	1,098	1/15,800	6	1/20,500	7	1/17,800
	実施期間	H1.4～H15.3		H1.4～H15.3		H1.4～H15.6	

- 5) 丸山励治、松井利夫、重松陽介：福井県におけるクレチン症マススクリーニングの実施状況、日本マス・スクリーニング学会誌, 13(3), 33-40(2003)
- 6) 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ライン, 日本マス・スクリーニング学会誌, 9(3), 15-18 (1999)
- 7) 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)
- 8) Klein AH, Fisher DA : Congenital Hypothyroidism, Marcel Dekker New York, 127(1983)
- 9) 特殊ミルク情報, 39, 127-128 (2003)