

新生児における先天性代謝異常症等のマス・スクリーニング 実施状況について (第25報)

Mass-Screening for Inborn Metabolism Defects in Kagawa Prefecture(XXV)

土取みゆき
Miyuki TSUCHITORI

*野田陽子
Yoko NODA

西内尚子
Naoko NISHIUCHI

I はじめに

昭和52年から厚生省心身障害児予防対策事業としてフェニールケトン尿症等の早期発見、早期治療のために新生児マス・スクリーニングが行われており、新生児のための予防医学に効果をあげている。当県でも昭和53年1月から「香川県先天性代謝異常検査等実施要綱」に基づき各医療機関、市町の協力を得て実施している。本報では平成16年度の実施状況について報告する。

検体数が10000件を下回った。月別受付検体数は2月が少なく3月と6月から8月に多かった。

表1 検査方法

疾患名	測定物質	検査方法
フェニールケトン尿症	Phe	BIA法 HPLC法
楓糖尿症	Leu	
ホモシスチン尿症	Met	
ガラクトース血症	Gal, Gal-1-P Transferase 活性	酵素法 Beutler法
先天性副腎過形成症	17OHP	ELISA法
先天性甲状腺機能低下症	TSH, FT4	ELISA法

II 方法

1 対象疾患

スクリーニング対象疾患はフェニールケトン尿症、楓糖尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症、先天性副腎過形成症、先天性甲状腺機能低下症の6疾患である。

2 検査対象者

検査対象者は新生児のうち保護者が希望する者とした。

3 検査材料

新生児の出生又は来診した医療機関（以下採血機関という。）が「香川県先天性代謝異常検査等実施要綱」に基づき、定められたろ紙に採血した乾燥血液を用いた。

4 検査方法

検査方法を表1に示した。

5 採血機関

採血機関は、病院24施設、医院10施設、助産院4施設の計38施設である。

表2 受検率

年度	出生数	実人員数	受検率
平成12年度	9808	10088	102.9
平成13年度	9472	9575	101.1
平成14年度	9438	9622	101.9
平成15年度	9123	9455	103.6
平成16年度	9071 (概数)	9276	102.3

2 検査検体について

(1) 採血から受付までの日数

表4に採血から受付までの日数を示した。3日以内に受付けた検体数は全体の90.2%、4日～7日は9.5%であり、7日以内に99.7%が受け付けられていた。しかし、一方で検体の送付忘れなどにより15日以上もかかっている場合もある。こういう場合は新生児には負担がかかるが再採血を依頼するとともに、すみやかに検体を送付するように採血機関に連絡している。

III 結果および考察

1 受検率

過去5年間の受検率を表2に示した。平成16年度は出生数9071人、実人員数9276人で受検率は102.3%である。例年同様里帰り分娩により受検率は100%を超えている。また、表3に受付検体数を示した。今年度は受付

*香川県立中央病院中央検査部

表3 受付検体数

月	平成16年						平成17年						合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
出生数	730	796	745	825	744	736	765	728	790	780	637	789	9065
検査実人員数(受付月日による)	746	778	807	796	805	757	758	758	787	752	693	839	9276
再検検体(検体不備)	30	28 ⁽⁴⁾	29 ⁽²⁾	32 ⁽¹⁾	32 ⁽¹⁾	25	18 ⁽¹⁾	21 ⁽¹⁾	34 ⁽¹⁾	25	22 ⁽¹⁾	16	312 ⁽¹²⁾
疑陽性・陽性による再採血数	23	16	14	21	20	21	20	16	22	15	20	37	245
受付検体数	799	822	850	849	857	803	796	795	843	792	735	892	9833

表4 採血から受付までの日数

月	平成16年						平成17年						合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
3日以内	746	679	792	782	818	701	723	735	776	673	644	802	8871
4～7日	50	138	57	67	37	102	72	55	66	117	80	89	930
8～10日	3	3	1		2			5	1	2	11	1	29
11～14日													
15日以上		2					1						3

表5 先天性代謝異常症月別受付検体数・再採血数・精度管理検体数・検査件数

月	平成16年						平成17年						合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
検査実施件数	782	810	844	830	842	792	782	786	826	783	720	863	9660
疑陽性・陽性による再採血数	6	4	8	2	5	10	6	7	5	6	5	8	72
精度管理検体数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	120
総検査実施件数	792	820	854	840	852	802	792	796	836	793	730	873	9780

表6 先天性副腎過形成症検査月別受付検体数・再採血数・精度管理検体数

月	平成16年						平成17年						合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
検査実施件数	779	809	837	838	847	786	779	781	828	780	721	869	9654
疑陽性・陽性による再採血数	3	3	1	10	10	4	3	2	7	3	6	14	66
精度管理検体数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	120
総検査実施件数	789	819	847	848	857	796	789	791	838	790	731	879	9774

表7 先天性甲状腺機能低下症月別受付検体数・再採血数・精度管理検体数

月	平成16年						平成17年						合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
検査実施件数	790	815	841	837	842	789	787	786	831	783	724	870	9695
疑陽性・陽性による再採血数	14	9	5	9	5	7	11	7	10	6	9	15	107
精度管理検体数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	120
総検査実施件数	800	825	851	847	852	799	797	796	841	793	734	880	9815

表8 各疾患における再採血数と要精査数

	実人員数	再採血数	再採血率 (%)	要精査数	要精査率 (%)
フェニールケトン尿症	9276	2	0.02	1	0.011
楓糖尿症	9276	5	0.05	2	0.022
ホモシスチン尿症	9276	2	0.02	1	0.011
ガラクトース血症	9276	63	0.68	4	0.043
先天性副腎過形成症	9276	66	0.71	2	0.022
先天性甲状腺機能低下症	9276	107	1.15	15	0.162

表9 要精査者の追跡調査(子育て支援課)

	要精査数	陽性者	経過観察	他の疾患	異常なし	不明
フェニールケトン尿症	1	-	-	1	-	-
楓糖尿症	2	-	1	-	-	1
ホモシスチン尿症	1	-	-	-	1	-
ガラクトース血症	4	-	-	1	2	1
先天性副腎過形成症	2	1	-	-	-	1
先天性甲状腺機能低下症	15	8	1	-	5	1

(2) 再検検体について

再検検体 312 検体のうち発送遅延, 血液量不足, 血液ろ紙の乾燥不良などの検体不備によるものは 12 検体であった。また低出生体重児の 2 回目採血は 169 検体であった。初回採血での低出生体重児は 174 検体だったので実施率は 97% であり高いといえる。その他は, 哺乳不良や採血が早すぎる場合の再検, 抗生剤中止後に採血機能が自主的に再採血する場合などである。

(3) 乾燥条件による変化

乾燥不良の検体はアミノ酸が高値を示す場合がある。そこで成人の血液 2 検体を用い自然乾燥後冷蔵保存, 未乾燥で 25°C 保存, 未乾燥で 37°C 保存の 3 つの条件設定をし, ロイシン (Leu), メチオニン (Met), フェニールアラニン (Phe) の測定を行った。その結果を図 1 に示した。未乾燥であるとどのアミノ酸も高値になる。また保存温度が高いほどその傾向は強くなる。特に Leu と Phe は正常検体がカットオフ値にまで高くなる。これは未乾燥のまま保存することで溶血したのではないと思われる。

また同じ検体で Beutler 法も行った。その結果自然乾燥では蛍光が認められたが, 未乾燥で 37°C 保存では 2 検体とも蛍光が認められなかった。乾燥不良で酵素活性が失われるとの報告がある¹⁾ がそのためと考えられる。

このように乾燥不良の検体では正常検体にもかかわら

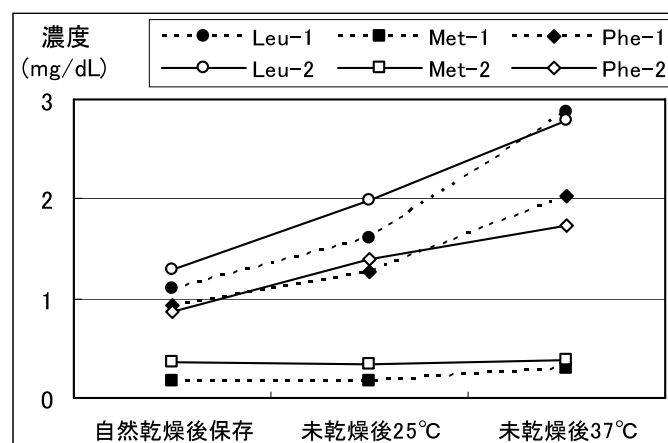


図1 乾燥条件によるアミノ酸の変化

ず、測定値に異常が出ることもあるので、採血後は十分に乾燥してから送付するよう採血機関に注意を促したい。

3 検査結果について

(1) 先天性代謝異常症

月別件数を表 5 に示した。検査実施件数は昨年度より 241 件減少し 9660 件だった。また, 各疾患における再採血数と要精査数を表 8 に示した。子育て支援課による要精査の追跡調査結果を表 9 に示した。

フェニールケトン尿症の精査になった児は初回検体ではガラクトース, チロシンも高値でありシトリン欠損症の可能性も考えられたが他の疾患であった。楓糖尿症の 1

例は経過観察中、1例は県外に転居したため不明である。ホモシスチン尿症は異常なしであった。ガラクトース血症精査例は、4例であった。新生児肝炎などの肝障害時は肝臓でのガラクトース代謝も障害され血中ガラクトースが一過性に高値となることが知られている¹⁾。またマススクリーニング検査で高ガラクトース血症として精密検査となる新生児において多くの対象外疾患が見出されており、その鑑別診断プロトコールの報告もされている²⁾。このようにガラクトース血症精査例では対象疾患以外のことが多く、今年度は他の疾患が1例、異常なしが2例、不明が1例でありすべてガラクトース血症ではなかった。

(2) 先天性副腎過形成症

月別件数を表6に示した。検査実施件数は昨年度より217件減少し9654件だった。また、再採血数と要精査数を表8に示した。再採血率は0.71%、要精査率は0.022%であった。子育て支援課による要精査の追跡調査結果を表9に示した。精査2例中陽性が1例、県外転居により不明が1例であった。陽性例の型は不明である。

(3) 先天性甲状腺機能低下症

月別件数を表6に示した。検査実施件数は昨年度より254件減少し9695件だった。また、再採血数と要精査数を表8に示した。再採血率は1.2%、要精査率は0.16%であった。札幌市の報告では要再採血率は1.2%、要精査率は0.11%である³⁾。要精査率は少し高いが再採血率は同じであった。しかし、特定の採血機関の再採血率が高い傾向にあった。ヨード系消毒剤により一過性の甲状腺機能低下症を起こすことが知られている⁴⁾ので今後その原因を検討する必要があると思われた。

子育て支援課による要精査の追跡調査結果を表9に示した。精査15例中陽性が8例(1:1160)、経過観察が1例、異常なしが5例、県外転居により不明が1例であった。平成15年度の全国の患者発見率は1:2500であり⁵⁾それと比べると2倍の頻度になっている。精査とした15例のうちTSH高値により精査になったのは13例、FT4低値により精査になったのは2例であった。このFT4低値の2例は低出生体重児ではなく、TSH値は正常であったが、FT4がカットオフ値より少し低値の結果が続いた。FT4低値、TSH正常には中枢性甲状腺機能低下症やTSH遅発上昇型クレチン症、軽症クレチン症等の可能性もある⁶⁾ので精査とした。しかし2例とも異常なしの結果だったので、今後カットオフ値の見直しを含めた検討が必

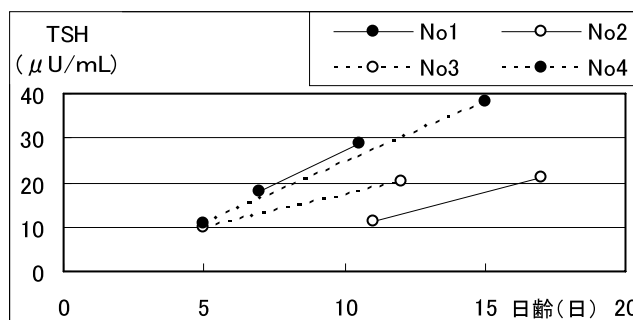


図2 クレチン症と診断された児の日齢とTSH値

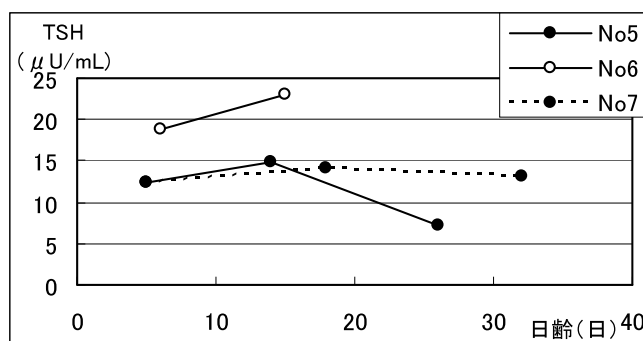


図3 異常なしと診断された児の日齢とTSH値

要と思われた。

図2にTSH高値により精査としたなかでクレチン症と診断された8例のうち再採血をした4例の日齢とTSH値を示した。残り4例は初回検査で直接精査となっている。そのTSH値は36.5~84以上 $\mu\text{U}/\text{mL}$ だった。TSH高値で精査のために医療機関を受診した症例がどのような場合に甲状腺機能低下症(クレチン症と一過性甲状腺機能低下症を含む)の可能性が高いか全国追跡調査成績より検討した報告がある⁷⁾。それによると可能性が高い条件は初回採血で精査になった場合はTSHが $30\mu\text{U}/\text{mL}$ 以上、再採血後に精査になった場合は再採血TSHが $20\mu\text{U}/\text{mL}$ 以上または、再採血TSHが $15\sim 20\mu\text{U}/\text{mL}$ で初回に比べ上昇してきている場合である。今回クレチン症と診断された8例はすべて当てはまっていた。

図3に異常なしと診断された3例の日齢とTSH値を示した。No5は再採血結果がカットオフ値以上だったので精査としたが、日齢26日の精査医療機関でのTSHの再検値が正常であった。また、No6の症例は再採血TSHが $20\mu\text{U}/\text{mL}$ 以上で可能性が高い条件にあてはまるが異常なしと診断されている。

再採血の場合、カットオフ値より軽度高値の検査結果ではもう一度再採血してもらおうのか、精査にするのか迷

うときがあるが、そのときは採血機関の主治医に相談するようにしている。他県ではコンサルタント医師が任命されており判断に迷うときは具体的な相談ができる体制が整えられている検査機関もある。平成16年3月末の調査によると全国44施設中29施設(68.2%)にコンサルタント医師が設置されている⁸⁾。今後、このような体制が整えられることが望まれる。

IV まとめ

1. 平成16年度の先天性代謝異常症等検査6疾患のマス・スクリーニング実施状況をまとめた。
2. 実人員数は9276人であり、検査実施件数は先天性代謝異常症9660件、先天性副腎過形成症9654件、先天性甲状腺機能低下症9695件であった。
3. 再検検体は312件である。そのうち低出生体重児の2回目採血は169件であり、実施率は97%である。
4. 各疾患の再採血率は先天性代謝異常症0.77%、先天性副腎過形成症0.71%、先天性甲状腺機能低下症1.2%であった。
5. 要精密検査者数は先天性代謝異常症8名、先天性副腎過形成症2名、先天性甲状腺機能低下症15名であった。把握できている患者数は、先天性副腎過形成症1名、先天性甲状腺機能低下症8名であった。

文 献

- 1) 大竹明：先天性マス・スクリーニングガラクトース血症 - ①, 小児科診療, 63 (9), 1339-1343 (2000)
- 2) 伊藤道徳他：新生児マス・スクリーニングで発見される対象外疾患に関する検討—高ガラクトース血症の鑑別診断プロトコール—, 日本マス・スクリーニング学会誌, 14 (2), 64 (2004)
- 3) 本間かおり他：札幌市におけるクレチン症マススクリーニングの10年間の検査成績, 日本マス・スクリーニング学会誌, 14 (2), 72 (2004)
- 4) 梅橋豊蔵：新生児マス・スクリーニング検査システムの手引き濾紙血の採取法・採血時間・保存法, 日本マス・スクリーニング学会誌, 8 (2), 24-27 (1998)
- 5) 恩賜財団母子愛育会：先天性代謝異常等検査実施状況, 特殊ミルク情報, (40), 114-116 (2004)
- 6) 原田正平：マススクリーニングで発見されない甲状腺機能異常症, 小児内科, 33 (12), 1651-1654 (2001)

- 7) 上瀧邦雄他：甲状腺刺激ホルモン (TSH) —未熟児を含めた陽性者の取り扱い, 小児内科, 36 (12), 1907-1912 (2004)
- 8) 福士勝：先天性副腎過形成症の新生児スクリーニングの現状—全国調査成績, 平成17年度先天性代謝異常症等検査技術者研修会資料, 39-48 (2005)