

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6報)

吉岡 淑子・大森 節子・横井 博信

I 緒 言

先天性代謝異常症は、ある酵素の異常により精神的、身体的障害を来す疾病であるが、早期治療によりこれを防止することができる。

Guthrie, R が、1961年¹⁾に採血する新生児のPKUスクリーニングを、次いで、1963年細菌抑制試験 (Bacterial Inhibition Assay, 以下BIA法と略す) を発表して以来、「ガスリー法」として先天性代謝異常症のマススクリーニング法に広く用いられ、種々疾病の早期発見、早期治療に多大な成果をあげて来た。今後もお、ガスリー法の応用、ならびに他検査法等の研究開発が進められ、マススクリーニング対象疾病の増加が予想され、ガスリー法を中心としたマス・スクリーニングはより多くの疾病の防止に役立つものと考えられる。

昭和52年10月から、ガスリー法等にて全国的にPKUを含む5種疾病の先天性代謝異常症マススクリーニングを、さらに、昭和54年10月からはラジオイムノアッセイ法 (以下RIA法と略す) によるクレチン症検査が実施され、実施率も昭和58年度全国平均98.4% (昭和59年7月厚生省統計による) と高い実施率を示し世界でも高く評価されている。

当県においても、先天性代謝異常症検査は昭和53年1月から、クレチン症は昭和56年3月16日から実施し、昭和54年度からは100%を越える高い実施率を示している。

各年度のマススクリーニング実施状況については、所報第7号から第11号^{1)~4)}にて報告したので、ここでは昭和58年度のマススクリーニング実施状況について報告する。

II 方 法

1 検査対象疾病

フェニールケトン尿症、楓糖尿症、ヒスチジン血症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症、及びクレチン症の6種疾病とした。

2 検査対象者

新生児のうち、保護者が検査を希望するものとした。

3 検査材料

医療機関が「香川県先天性代謝異常検査等実施要綱」⁵⁾に基づき、定められた¹⁾に採血した乾燥血液²⁾に用いた。

4 検査法

アミノ酸代謝異常症の4種疾病 (フェニールケトン尿症、楓糖尿症、ヒスチジン血症、ホモシスチン尿症) については、ガスリー法をおこなった。このうち、Cut off point 付近以上菌発育の認められた検体、及び菌発育阻害を示した検体については前年度同様、薄層クロマトグラフィー法を併用し、ヒスチジン血症についてはウロカニン酸の有無を検出し判定の参考とした。

ガラクトース血症については、Beutler法とPaigen法にておこない、前年度同様薄層クロマトグラフィー法も併用した。

尚、薄層クロマトグラフィー法は糖、アミノ酸ともに前報と同測定法による。又、Beutler法は全検体検査をガラクトセミアキットの使用説明書どおりに改めた。

クレチン症検査は今年度からクレチンTSH³⁾栄研Kitを用い、Protein A法にて、TSH測定を4日法でおこなった。

1) クレチンTSH測定法 (Protein A法)

本法は²⁵I をトレーサーとし、またB・F分離剤としてProtein A を用いるラジオイムノアッセイ法である。

まず標準及び検体¹⁾血液3mmデスクにTSH抗血清及び¹²⁵I標識TSHを加えてインキュベートし、¹²⁵I標識TSHと非標識TSHを抗体に対して競合反応させたのち、更にProtein Aを加えてインキュベートする。反応が平衡に達したのち遠心分離して、上清を吸引除去することによりB・F分離をおこない、沈殿部分の放射エネルギーをウェル型シンチレーションカウンターで測定する。はじめに加えた¹²⁵I標識TSH量に対する結合パーセントを算出し、同時に作成した標準曲線から検体中のTSH濃度を求める。操作及び結果の計算その他詳しくは同所報クレチンTSH³⁾栄研キット、Protein A法の検討に記す。

5 その他

検査結果及び検査検体等については「香川県先天性代謝異常検査等実施要綱」⁵⁾に基づき、所報第7号¹⁾と同

様に処理した。

検査は今年度も例年同様、土、日曜日、祭日を除いては受付当日おこなった。ただし、クレチン症検査は週2回とし、火曜日及び金曜日を検査第1日目とした。薄層クロマトグラフィー法も週2回実施した。

Ⅲ 実施結果及び考察

1 検査実施状況について

1) 検査実施施設数

病院25, 産婦人科医院39, 助産院1施設の計65施設から検査依頼があった。今年度は前年度より6施設少なくなったが、香川医科大学附属病院が開設され、ここからの検査依頼が加わった。

2) 検査件数及び検査実施率

表1, 2に昭和58年度の先天性代謝異常症検査並びに

クレチン症検査の月別受付検体数等を示した。受付検体数は先天性代謝異常症検査13,030件で前年度と比較すると146件の減少、クレチン症検査は13,092件で31件の減少を示し、検査実人員数においても12,958人で109人の減少を示した。今年度は出生児数(住所地別出生児数は県衛生統計年報による。以下同じ)が未発表であったため4月から12月までの届出地別出生児数(概数, 県医務課調べ。以下同じ)となり、前年度との比較は難しいがこれは出生児数の減少にともなうものと思われる。

再採血数では、前年度より検体不備による検体が5件(0.1%), 疑陽性, 陽性による検体がクレチン症で81件(0.6%)それぞれ増加した。しかし, 先天性代謝異常症では疑陽性, 陽性による検査は19件(0.2%)減少した。

表1 先天性代謝異常症検査 月別受付検体数, 再採血数, 精度管理検体数, 検査件数(昭和58年度)

数率	月												計
	S. 58 4	5	6	7	8	9	10	11	12	S. 59 1	2	3	
受付検体数 (沪紙1枚1件)	948	1,069	1,060	1,159	1,208	1,153	1,020	1,074	1,052	1,066	1,080	1,141	13,030
検体不備による 再採血数(%)	3 (0.3)	1 (0.1)	3 (0.3)	4 (0.3)	0	4 (0.3)	2 (0.2)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	24 (0.2)
疑陽性・陽性に よる再採血数(%)	5 (0.5)	3 (0.3)	5 (0.5)	10 (0.9)	9 (0.7)	9 (0.8)	6 (0.6)	0	8 (0.8)	3 (0.3)	3 (0.3)	10 (0.9)	71 (0.5)
精度管理検体数	40	40	50	40	40	50	40	40	40	30	40	40	490
総検査件数	988	1,109	1,110	1,199	1,248	1,203	1,060	1,114	1,092	1,096	1,120	1,181	13,520
検査実人員数 (受付年月日による)	940	1,066	1,053	1,149	1,199	1,148	1,015	1,073	1,046	1,062	1,076	1,131	12,958

表2 クレチン症 月別受付検体数, 再採血数, 精度管理検体数, 検査件数(昭和58年度)

数率	月												計
	S. 58 4	5	6	7	8	9	10	11	12	S. 59 1	2	3	
受付検体数 (沪紙1枚1件)	946	1,081	1,069	1,158	1,208	1,162	1,027	1,084	1,056	1,072	1,087	1,142	13,092
疑陽性・陽性に よる再採血数(%)	1 (0.1)	15 (1.4)	12 (1.1)	7 (0.6)	8 (0.7)	12 (1.0)	12 (1.2)	10 (0.9)	11 (1.0)	9 (0.8)	12 (1.1)	9 (0.7)	118 (0.9)
精度管理検体数	0	0	0	12	12	0	12	0	12	0	0	0	48
総検査件数	947	1,096	1,081	1,177	1,228	1,174	1,051	1,094	1,079	1,081	1,099	1,151	13,258

- (注) 1. 検体不備及び検査実人員数は、先天性代謝異常症検査と同数。
2. クレチン症精度管理は自治医大よりのもの。

検査実施率は図Iのように今年度は4月から12月までの届出地別出生児数に対する検査実施率となり98.7%であった。尚, 出生児数について県衛生統計年報が1年遅れの発行であるため住所地別出生児数と住所地別出生児数に対する検査実施率(対住所地別検査実施率, 以下同じ)は昭和57年度の統計となり図Iに同記載した。これによると対住所地別検査実施率は昭和57年度も106.7%

となり, 昭和54年度以降は100%を越える高い実施率を示している。

2 検査検体について

1) 採血から受付までの日数

表3に示す。これを前年度と比較すると, 採血してから3日以内に受付した検体は11,863件で320件(1.5%)減少し, 4日から7日で受付した検体は1,257件で258件

(2.0%)増加した。しかし、今年度は2週間以上経過して受け付けた検体はまったくなかったが、5月と1月に採血後11日から14日で受け付けた検体がそれぞれ5件ずつあった。これは連休の影響によるものと思われる。

2) 検体不備とその内容

表4のとおり検体不備件数は前年度とほぼ同件数であったが、回収件数は16件で回収率が66.7%と低く過去最低を示し、前年度回収率との差は19.7%となった。検査開始から今年度までの回収率の平均値は73.9%であり不備検体回収の困難さがうかがえる。今後とも、回収率80%以上を目標に努力したい。

検体不備の内容では血液量不足が減少した。しかし、その他の項目が増加し、中でも汚紙血液塗布面に血液凝固塊の付着した検体、保存状態の悪い検体が増えた。

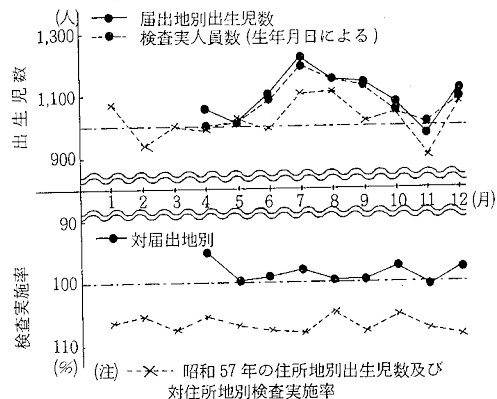


図1 月別検査実施状況(昭和58年4月~12月)

表3 採血から受付までの日数(昭和58年度)

日数(%)	月												計
	S.58 4	5	6	7	8	9	10	11	12	S.59 1	2	3	
3日以内 (%)	900 (94.9)	960 (88.8)	1,040 (97.3)	1,108 (95.6)	1,119 (92.6)	1,067 (91.8)	948 (92.3)	1,013 (93.5)	1,024 (97.0)	840 (78.4)	975 (89.7)	889 (76.1)	11,863 (90.6)
4~7日 (%)	54 (5.7)	111 (10.3)	35 (3.3)	60 (5.2)	98 (8.1)	99 (8.5)	83 (8.1)	72 (6.6)	37 (3.5)	216 (20.1)	114 (10.5)	278 (24.3)	1,257 (9.6)
8~10日 (%)	1 (0.1)	8 (0.7)	1 (0.1)			1 (0.1)	1 (0.1)		1 (0.1)	15 (1.4)	2 (0.2)	5 (0.4)	35 (0.3)
11~14日 (%)		5 (0.5)								5 (0.5)			10 (0.1)
15日以上 (%)													0
計	955	1,084	1,076	1,168	1,217	1,167	1,032	1,085	1,062	1,076	1,091	1,152	13,165

表4 検体不備とその内容(昭和58年度)

内 容	件 数
生後4日以前	5
汚紙汚染	5
郵送遅延	2
哺乳が極めて不良	5
その他	7
合計件数 (%)	24 (0.2)
回収件数 (%)	16 (66.7)

3 検査結果について

先天性代謝異常症とクレチン症検査の月別再チェック数(率)を表5に、月別検査成績を表6に示した。再チェック率は29.6%で前年度より5.7%増加した。又、個々の検査についてはPaigen法を除きすべて増加し、中でもクレチン症RIA法によるTSH測定は7.4%で2.8%の増加、Beutler法では3.2%で1.6%の増加を示し

た。これはクレチン症についてはTSH測定を従来実施して来た固相法(Phadebas Dry Spot TSH Test Kit)からProtein A法(クレチンTSH栄研Kit)に変えたためと、Paigen法で6mg/dl以上の菌発育が認められた検体、及びBeutler法で蛍光微弱、あるいは蛍光陰性でPaigen培地上で少しでも菌発育環を認めた検体について再度Beutler法を実施したためである。

今年度の先天性代謝異常症等の陽性者はヒスタジン血症3名、ホモシチン尿症1名、クレチン症2名、その他としてエピメラゼ欠損症2名、高メチオニン血症1名の計9名で前年度より5名多い発見となった。

本県の昭和58年度の発生頻度は先天性代謝異常症で1/3,240人で全国平均(厚生省統計、以下同じ)1/6,700人の約2倍も高く、又、疾患別ではヒスタジン血症1/4,320人で全国平均1/9,100人の約2倍で、この疾患では毎年全国平均を上廻る高い発生頻度を示している。ホモシチン尿症は1/12,958人で、全国平均は1/248,000人であった。しかしこの疾病での陽性者の発見は検査開始以来初めてで昭和58年度で80,863人に1

人となったが検査件数少数につき比較しがたい。

表5 月別 BIA法 Beutler法, Paigen-Phage法及びクレチン症 RIA法における再チェック数率(昭和58年度)

検査法		月										計				
		S.58	4	5	6	7	8	9	10	11	12	S.59	1	2	3	
B	Phe (%)	16	25	18	18	18	11	13	38	21	12	32	23	245		
	(%)	(1.7)	(2.3)	(1.7)	(1.6)	(1.5)	(1.0)	(1.3)	(3.5)	(2.0)	(1.1)	(3.0)	(2.0)	(1.9)		
I	Leu (%)	16	25	16	19	22	11	15	34	23	13	30	24	248		
	(%)	(1.7)	(2.3)	(1.5)	(1.6)	(1.8)	(1.0)	(1.5)	(3.2)	(2.1)	(1.2)	(2.8)	(2.1)	(1.9)		
A	Met (%)	17	27	18	18	20	11	13	35	26	14	30	24	253		
	(%)	(1.8)	(2.5)	(1.7)	(1.6)	(1.7)	(1.0)	(1.3)	(3.3)	(2.5)	(1.3)	(2.8)	(2.1)	(1.9)		
法	His (%)	89	114	104	99	143	119	101	135	113	97	119	119	1,352		
	(%)	(9.4)	(10.7)	(9.8)	(8.6)	(11.8)	(10.3)	(9.9)	(12.6)	(10.7)	(9.1)	(11.0)	(10.4)	(10.4)		
Beutler法 (%)		42	35	43	34	45	36	17	12	36	24	36	54	414		
		(4.4)	(3.3)	(4.1)	(2.9)	(3.7)	(3.1)	(1.7)	(1.1)	(3.4)	(2.3)	(3.3)	(4.7)	(3.2)		
Paigen-Phage法 (%)		40	28	27	39	44	37	17	12	35	16	36	54	385		
		(4.2)	(2.6)	(2.5)	(3.3)	(3.6)	(3.2)	(1.7)	(1.1)	(3.3)	(1.5)	(3.3)	(4.7)	(3.0)		
クレチン症RIA法 (%)		59	116	104	67	72	58	69	86	108	79	61	93	972		
		(6.2)	(10.7)	(9.7)	(5.8)	(6.0)	(5.0)	(6.7)	(7.9)	(10.2)	(7.4)	(5.6)	(8.1)	(7.4)		
再チェック数計 (%)		279	370	330	294	364	283	245	362	362	255	344	391	3,879		
		(29.5)	(34.2)	(30.9)	(25.4)	(30.1)	(24.4)	(23.9)	(33.4)	(34.3)	(23.8)	(31.6)	(34.2)	(29.6)		

表6 月別検査成績(昭和58年度)

検査件数		月										計				
		S.58	4	5	6	7	8	9	10	11	12	S.59	1	2	3	
疑陽性件数 (%)	代謝異常症	2	2	4	9	9	5	3	0	5	3	2	7	51		
	(%)	(0.2)	(0.2)	(0.4)	(0.8)	(0.7)	(0.4)	(0.3)	0	(0.5)	(0.3)	(0.2)	(0.6)	(0.4)		
陽性件数 (%)	クレチン症	1	15	12	7	8	12	11	10	9	8	11	9	113		
	(%)	(0.1)	(1.4)	(1.1)	(0.6)	(0.7)	(1.0)	(1.1)	(0.9)	(0.8)	(0.7)	(1.0)	(0.8)	(0.9)		
項目別陽性件数 (%)	フェニールケトン尿症	2	1	1	0	0	0	2	0	3	0	0	0	9		
	(%)	(0.2)	(0.1)	(0.1)	0	0	0	(0.2)	0	(0.3)	0	0	0	(0.1)		
項目別陽性件数 (%)	楓糖尿症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
項目別陽性件数 (%)	ホモシスチン尿症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1		
	(%)	0	0	(0.1)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	(0.01)		
項目別陽性件数 (%)	ヒスチジン血症	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	3		
	(%)	(0.1)	(0.1)	0	0	0	0	(0.1)	0	0	0	0	0	(0.02)		
項目別陽性件数 (%)	ガラクトース血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
項目別陽性件数 (%)	クレチン症	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	2		
	(%)	0	0	0	0	0	0	(0.1)	0	(0.1)	0	0	0	(0.02)		
項目別陽性件数 (%)	その他	1	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	3		
	(%)	(0.1)	0	0	0	0	0	0	0	(0.02)	0	0	0	(0.02)		

(注) その他は12月に高メチオニン血症1名、他はエピメラゼ欠損症

尚、このホモシスチン尿症の症例は、生後10日で採血した涙紙血液からガスリー法でメチオニン8mg/dlを検出したため再採血及び尿の採取を依頼した。再検査で生後13日に採血した涙紙と生後15日目の採尿検体から血中メチオニンはガスリー法で8mg/dl強、尿中ホモシスチンはシアニドプルシッド反応で陰性の結果を得たため一応高メチオニン血症の判定をおこない精査を依頼したが、メチオニンの代謝過程を考えると現在尿反応陰性でも経過観察の必要があると判断し、精査経過に注目し連絡を取っていたところ生後3ヶ月後に尿中よりホモシスチン

が検出され、ホモシスチン尿症と診断されたまれな症例である。又、エピメラゼ欠損症は薄層クロマトグラフィ法を併用し、UDP-Galactoseの検出が可能となって初めての発見である。エピメラゼ欠損はエネルギー代謝の主経路でないため臨床症状がないと言われていたが、わが国の症例では軽度の知恵遅れを来たした例があった由、従ってこの疾病の検索も重要であり、今後、より検出率を高めるためにも川村、成瀬らにより開発されたエピメラゼ欠損症のマスキング法⁷⁾を検査に追加したいと考えている。

IV 結 論

昭和58年度の先天性代謝異常症5種疾病、及びクレチン症のマススクリーニング実施状況をまとめた。

1 受付検体数は先天性代謝異常症検査130,030件、クレチン症13,092件で、検査実人員数はともに12,958件であった。

2 検体不備汚紙血液の回収率が過去最低を示した。今後は尚いっそう医療機関との連絡を密にし協力を得て回収率の低下を防止すると共に向上を計りたい。

3 クレチン症RIA法によるTSH測定法をProtein A法に変更した。

4 発見患者数は、ヒスチジン血症3名、ホモシスチン尿症1名、クレチン症2名、その他3名(エビメラゼ欠損症、高メチオニン血症1名)の計9名で昭和57年度より5名多い。中でもヒスチジン血症は発生頻度が高く、毎年全国平均を上廻っている。

文 献

- 1) 吉岡倭子, 藤田登美子: 新生児における先天性代謝異常症のマススクリーニングの実施状況について, 香川県衛生研究所報, 7, 34~37, 1978.
- 2) 吉岡倭子, 十川みさ子: 新生児における先天性代謝異常症のマススクリーニングの実施状況について(第2報) 香川県衛生研究所報, 8, 51~54, 1979.
- 3) 吉岡倭子, 大森節子, 中内里美: 新生児における先天性代謝異常症のマススクリーニングの実施状況について(第3報), 香川県衛生研究所報, 9, 53~56, 1980.
- 4) 吉岡倭子, 大森節子, 中内里美: 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4, 5報), 香川県衛生研究所, 10, 76~80, 1981, 11, 94~99, 1982.
- 5) 香川県環境保健部: 香川県先天性代謝異常検査等実施要綱, 1981.
- 6) 香川県衛生統計年報, 1982.
- 7) 馬場一雄, 小林登, 松田一郎: 小児科MOOK, 小児のマススクリーニング, 9, 72, 1979.