

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24報)

Mass Screening for Inborn Metabolism Defects in Kagawa Prefecture(XXIV)

野田陽子 土取みゆき 西内尚子
Yoko NODA Miyuki TUTITORI Naoko NISIUTI

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心身ともに健やかな成人になることを目標にフェニールケトン尿症他5疾患の早期発見, 早期治療のためのマス・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「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。

平成15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, メープルシロップ尿症, ホモシスチン尿症, ガラクトース血症, クレチン症及び先天性副腎過形成症。

2 検査対象者

新生児のうち保護者が検査を希望する者。

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」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

アミノ酸代謝異常症の3種疾病についてはガスリ一法にて行った。このうち定められたカットオフ値以上に菌発育の認められた検体および菌発育阻害を示した検体については, 高速液体クロマトグラフ(以

下 HPLC)にて判定した。フェニールケトン尿症については, 酵素法も併用した。ガラクトース血症については Beutler 法, Paigen 法と酵素法を行った。

クレチン症検査は TSH, FT4 を, 先天性副腎過形成症検査は 17 OHP を ELISA 法にて実施した。以上 前年度と同じ測定法による。

5 その他

検査実施施設数は, 病院25施設 医院10施設 助産院4施設の計39施設である。

III 結果及び考察

1 受検率

出生数と受検率を表1に示した。今年度は, 出生数9106名, 受検率103.8%で例年同様里帰り分娩により, 出生数を超えている。また月別受付数では若干7月から10月が多かった(表2)。

表1 受検率

年度	出生数	実人員数	受検率
平成5年	9048	9181	101.5
平成6年	9555	9936	104.0
平成7年	9301	9330	100.3
平成8年	9311	9257	99.4
平成9年	9511	9559	100.5
平成10年	9664	9848	101.9
平成11年	9651	9969	103.3
平成12年	9808	10088	102.9
平成13年	9472	9575	101.1
平成14年	9561	9622	100.6
平成15年	9106	9455	103.8

表2 受付検体数

月	平成15年				平成16年								合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
出生数	729	740	717	803	781	776	811	687	734	821	711	796	9106
検査実人員数(受付月日による)	772	769	729	846	794	832	795	720	817	801	738	842	9455
再検検体(検体不備)	33	24	30	35	32(1)	36	23(1)	27	32(2)	21(2)	41(1)	43(1)	377(8)
疑陽性・陽性による再採血数	13	10	12	12	23	15	25	24	18	21	21	31	225
受付検体数	818	803	771	893	849	883	843	771	867	843	800	916	10057

表3 採血から受付までの日数

月	平成15年				平成16年								合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
3日以内	751	733	736	815	789	775	765	648	783	677	756	848	9076
4～7日	66	66	34	75	58	104	78	123	84	142	42	67	939
8～10日		4		1	2	2				24	1	1	35
11～14日	1		1	2		1					1		6
15日以上						1							1

表4 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15年				平成16年								合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
検査実施件数	812	795	765	884	836	871	824	752	855	828	786	893	9901
疑陽性・陽性による再採血数	7	2	6	3	10	3	6	5	6	6	7	8	69
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	822	805	775	894	846	881	834	762	865	838	796	903	10021

表5 先天性代謝異常症 要精検数・要精検率

年度	実人員数	PKU		Leu		Met		Gal	
		要精検者数	要精検率	要精検者数	要精検率	要精検者数	要精検率	要精検者数	要精検率
平成1年	10964	0	0/10964	0	0/10964	0	0/10964	0	0/10964
平成2年	10254	0	0/21218	0	0/21218	0	0/21218	0	0/21218
平成3年	9664	0	0/30882	0	0/30882	0	0/30882	0	0/30882
平成4年	9689	0	0/40571	0	0/40571	1	1/40571	0	0/40571
平成5年	9181	0	0/49752	0	0/49752	0	1/49752	0	0/49752
平成6年	9936	0	0/59688	0	0/59688	0	1/59688	0	0/59688
平成7年	9330	0	0/69018	0	0/69018	0	1/69018	1	1/69018
平成8年	9257	0	0/78275	0	0/78275	0	1/78275	0	1/78275
平成9年	9559	1	1/87834	0	0/87834	0	1/87834	0	1/87834
平成10年	9848	0	1/97682	0	0/97682	0	1/97682	0	1/97682
平成11年	9969	0	1/107651	0	0/107651	0	1/107651	0	1/107651
平成12年	10088	0	1/117739	1	1/117739	0	1/117739	1	1/58870
平成13年	9575	0	1/127314	0	1/127314	0	1/127314	1	1/42438
平成14年	9622	0	1/136936	0	1/136936	0	1/136936	2	1/27387
平成15年	9455	1	1/73196	0	1/146391	0	1/146391	0	1/29278

表6 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15年					平成16年							合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
検査実施件数	805	793	759	884	828	870	823	757	850	826	785	891	9871
疑陽性・陽性による再採血数	0	0	0	3	2	2	5	10	1	4	6	6	39
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	815	803	769	894	838	880	833	767	860	836	795	901	9991

表7 副腎過形成症要精検数・累計要精検率

年度	実人員数	要精検者数	累計要精検率
平成1年	10964	1	1/10964
平成2年	10254	2	1/7073
平成3年	9664	2	1/6176
平成4年	9689	2	1/5796
平成5年	9181	1	1/6219
平成6年	9936	3	1/5426
平成7年	9330	3	1/4930
平成8年	9257	3	1/4604
平成9年	9559	4	1/4183
平成10年	9848	1	1/4440
平成11年	9969	3	1/4306
平成12年	10088	2	1/4361
平成13年	9575	4	1/4107
平成14年	9622	2	1/4150
平成15年	9455	0	1/4436

表9 クレチン症要精検数 要精検率

年度	実人員数	要精検者数	累計要精検率
平成1年	10964	2	1/5482
平成2年	10254	1	1/7073
平成3年	9664	7	1/3088
平成4年	9689	7	1/2387
平成5年	9181	4	1/2369
平成6年	9936	14	1/1705
平成7年	9330	12	1/1469
平成8年	9257	12	1/1327
平成9年	9559	12	1/1237
平成10年	9848	13	1/1163
平成11年	9969	17	1/1065
平成12年	10088	11	1/1051
平成13年	9575	12	1/1027
平成14年	9622	6	1/1053
平成15年	9455	13	1/1024

表8 クレチン症月別受付検体数・再採血数・精度管理検体数

月	平成15年					平成16年							合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
検査実施件数	811	801	765	887	837	878	832	756	860	833	787	902	9949
疑陽性・陽性による再採血数	6	8	6	6	11	10	14	9	11	11	8	17	117
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	821	811	775	897	847	888	842	766	870	843	797	912	10069

表10 月別ガスリー法, Beutler法, Paigen-fhage法, 副腎過形成症(ELISA法)及びクレチン症(ELISA法)による再チェック数

月	平成15年					平成16年							合計	
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
ガスリー法	フェニールアラニン	38	24	20	19	20	21	15	8	11	6	15	17	214
	ロイシン	25	34	26	38	31	28	19	10	18	42	28	31	330
	メチオニン	27	47	21	27	29	26	23	17	24	20	29	32	322
Beutler法		10	1	7	0	6	2	1	4	2	1	4	6	44
Paigen-fhage法		41	34	21	29	32	35	35	37	33	23	27	48	395
副腎過形成症(ELISA法)		57	61	49	79	55	74	97	80	109	66	65	53	845
クレチン症(ELISA法)		78	62	56	60	61	60	67	49	63	63	63	77	759

2 検査検体について

(1) 採血から受付までの日数

表3に示すように採血してから3日以内に受付けた検体は全体の90.2%、4~7日で受付けた検体は9.3%と、7日以内には99.6%受け付けられているが、0.4%は7日以上経過していた。今後、7日以内に全検体を受け付けられるよう努力が必要と思われる。

(2) 検体不備とその内容

再検検体は、表2に示すように377件で低体重児(2000g未満)と哺乳不良による再採血依頼検体は249件、ろ紙血乾燥不良や血液量不足、古い検体の受付によるものは8件であった。回収率は91.4%である。その他は各施設自ら送られてきたものである。

3 検査結果について

(1) 先天性代謝異常症

月別件数を表4に示した。今年度の要精検者はフェニールケトン尿症1名であった。この1名は出生体重2978g(在胎39w)の女児でBH4反応性高フェニールアラニン血症^{1,2)}と診断され現在治療中である(表11)。

香川県での平成元年度からの累計要精検率はフェニールケトン尿症1/73196、メープルシロップ尿症1/146391、ホモシチン尿症1/146391、ガラクトース血症1/29278となった(表5)。

(2) 副腎過形成症

月別件数を表6に示した。今年度の要精検者は0名であった。香川県での平成元年度からの累計要精検率は1/4436となった(表7)。

(3) クレチン症

月別件数を表8に示した。今年度の要精検者は13名であった。そのうち9名はクレチン症、1名は経過観察中、2名は未報告、1名は里帰り分娩であったため県外転出で不明である(平成16年8月1日現在)。香川県での平成元年度からの累計要精検率は1/1024となった。また、アッセイ、ロット間変動等を考慮し見逃しや疑陽性を避けるための再チェック数(表10)も759件、疑陽性を疑われての再採血も117件と昨年より減少したものの、まだ高率であった。

クレチン症疑陽性による再採血を減らす目的で昨年度調べた結果に誤りがあったのでここで訂正する^{3,4,5)}。

対象は、平成14年から15年度クレチン症疑陽性で再採血により正常となった153検体(出生体重2001g以上でTSH高値により疑陽性になった者のみ)の正常者群と平成12年から15年度までのTSH高値により要精査検体となった45検体の要精査群の初回採血時のTSHとFT4の値を用いた。TSH×FT4, TSH/(FT4×FT4), (TSH×TSH)/(FT4×FT4), TSH/FT4, のROC曲線を比べた(図1)。正常者群と要精査群の間で有意差(p=0.05)が認められたのは、TSH/FT4, TSH/(FT4×FT4), TSH×FT4であった。FT4が1.0以上でなおかつTSH/FT4の値が3.5以下か、TSH/(FT4×FT4)の値が1.5未満では再採血が不要と思われた。しかしTSH/(FT4×FT4)の値が1.5未満の検体は再採血依頼検体の6.5%である。また、要精検者群のうちでも上記の値以内であった1検体は、ガラクトース疑陽性(出生体重2170g 初回採血 生後4日目)による再々採血 生

表11 フェニールケトン尿症要精査児における血中Phe値の推移 HPLC法

	生後日数	Phe(mg/dl)
初回検体	5日	2.5
再採血検体	9日	4.0
精査病院より	11日	3.9
精査病院より	16日	4.5
BH4 負荷前	29日 (負荷後血中 Phe 値低下率 43.1%)	5.1
BH4 負荷 1h 後		4.3
BH4 負荷 2h 後		3.4
BH4 負荷 3h 後		2.8
BH4 負荷 4h 後		2.8
BH4 負荷 8h 後		2.2
BH4 負荷 24h 後		2.2
低 Phe 食開始 2日後	32日	0.4
低 Phe 食開始 5日後	35日	1.0
BH4のみ投与 3日後	39日	2.4
BH4のみ投与 6日後	42日	1.8

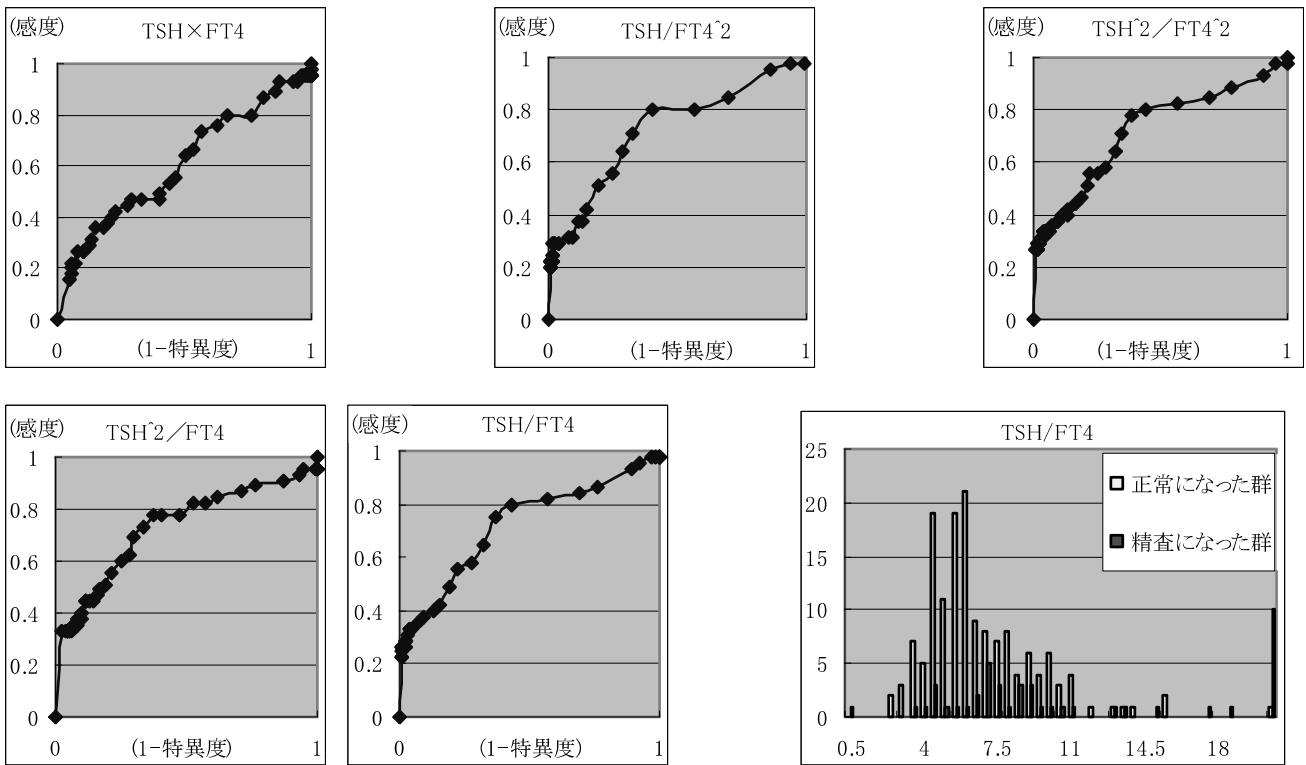


図1 ROC 曲線とヒストグラム

後31日目に、クレチン症陽性になった。見逃しをなくするため、今後とも検討が必要である。

IV まとめ

平成15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。

検体数は、先天性代謝異常症検査 9901件 先天性副腎過形成症検査 9871件 クレチン症検査9949件であった。

検体不備は377件で、このほとんどが低体重児であり今年も低体重児は増加した。

要精検者数は、先天性代謝異常症は 1 名、クレチン症が13名であった。

最後に、ご協力いただいた香川小児病院 伊藤道徳先生に感謝いたします。

- 73 , (2001)

2) BH 4 反応性高 Phe 血症の治療基準設定のための専門委員会：BH 4 反応性高 Phe 血症に関する治療基準設定専門委員会の研究報告，特殊ミルク情報，38，44 - 59，(2002)

3) 福士勝，藤枝憲二他：エンザプレート N FT 4 の基礎的検討と新生児マススクリーニングへの応用，ホルモンと臨床，38 (10)，1039 - 1042，(1900)

4) 上田千春，市場洋三 他：クレチン症のスクリーニングにおける TSH 高値検体の FT 4 値に関する検討，ホルモンと臨床，40 (7)，739 - 743，(1992)

5) クレチン症マススクリーニング・ガイドライン作成委員会：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 (1998 年版)，日児誌，102，817 - 819，(1998)

文 献

1) BH 4 反応性高 Phe 血症の治療基準設定のための専門委員会：BH 4 反応性高 Phe 血症に関する治療基準設定専門委員会の研究報告，特殊ミルク情報，37，71