

資料

2001年度の先天性代謝異常等検査の概要

山中葉子, 長谷川圭司, 橋爪清

The Results of Neonatal Screening in 2001

Yoko YAMANAKA, Keishi HASEGAWA and Kiyoshi HASHIZUME

先天性代謝異常等検査は県を実施主体としており,2001年度は県内の新生児のうち保護者が希望した18,316件について検査を行った。疑陽性と判定し再検査を行った検体は616件であり,精密検査依頼数はガラクトース血症1件,先天性副腎過形成症4件,先天性甲状腺機能低下症32件であった。確定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11名であった。

キーワード: 先天性代謝異常等検査, 先天性副腎過形成症, 先天性甲状腺機能低下症

はじめに

先天性代謝異常症とは遺伝子変異の結果,特定の蛋白質が合成されないために発症する疾患,ある種の酵素の異常や到達経路の異常により代謝されるべき物質の貯留によって発症する疾患であると定義されている¹⁾。現在では,酵素化学的研究及び分子遺伝学的研究の進展に伴い遺伝子異常の本態が明らかになりつつあるが,その病態に関しては不明な部分が多く,病因解明に比し治療法の遅れが指摘されている⁵⁾。

先天性代謝異常症のなかで先天性甲状腺機能低下症と先天性副腎過形成症は特定物質の合成障害に起因する疾患である。一方,フェニルケトン尿症,メープルシロップ尿症,ホモシスチン尿症,ヒスチジン尿症及びガラクトース血症は中間代謝産物の蓄積に起因する疾患である。先天性代謝異常症は治療困難なものが多いが,上記7疾患は可及的早期に診断,治療を開始すれば,知能障害などに陥るのを防衛で

きる。

先天性代謝異常症マス・スクリーニング事業は,1977年11月より県内で出生した新生児を対象に5疾患(フェニルケトン尿症,メープルシロップ尿症,ホモシスチン尿症,ヒスチジン尿症及びガラクトース血症)について検査が開始された。次いで1979年より先天性甲状腺機能低下症,1989年より先天性副腎過形成症がその対象疾患に追加された。しかし,ヒスチジン血症は,1994年に中止され,現在は上記6疾患についてマス・スクリーニングを行い早期発見に努めている。

検査方法と材料

1. 検査方法

フェニルケトン尿症,メープルシロップ尿症,ホモシスチン尿症の3疾患については,枯草菌と阻害剤を用いるGuthrie法²⁾で行った(表1)。

Guthrie法で判定不能であった検体については,アミノスクリーン(AminoScreen)アミノ酸分析キット(島津製作所)

表1. BIA法(Guthrie法)

測定項目	対象疾患	試薬等		判定基準	
		枯草菌(ATCC)	代謝拮抗阻害剤	アミノ酸濃度(mg/dL)	
				疑陽性	陽性
フェニルアラニン	フェニルケトン尿症	6633	-2-フェニルアラニン	4~10	>10
メチオニン	ホモシスチン尿症	6633	L-メチオニン-DLメチルフォキサミン	2~8	>8
ロイシン	メープルシロップ尿症	6015	4-アザロイシン	4~8	>8

を用いて HPLC(高速液体クロマトグラフ)分析法^{4),6),8),10)}により行った(表2)。

表2. HPLC法

装置	LC-10A
分離カラム	アミノスクリーン LS-Cs (75mm x 4.6mm I.D.)
温度	35
移動相	アミノスクリーン LS-As (アセトニトリル、ペアードイオン試薬を含む酸性溶液)
流量	1.4mL/min
検出器	RF-10A (励起波長 350nm, 検出波長 450nm)
注入量	5μL

ガラクトース血症については、表3に示すように2つの検査方法を用いた。すなわち、Paigen(吉田)法⁷⁾により全検体を検査し、判定基準である 8mg/dL(陽性)を示した場合は Beutler 法¹⁾による検査を行った。

先天性甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成症の検査は、三重大学医学部小児科に依頼した。

2. 材料

表3. Paigen法・Beutler法

検査法	試薬等	判定基準	
		陰性	陽性
Paigen法	吉田法 (栄研化学)	< 8mg/dL	8mg/dL
Beutler法	ガラクトセミアキット (ロシュ)	蛍光あり	蛍光なし

生後4~6日目(哺乳開始後4日以降)の新生児血液を規定の濾紙に径1cm位まで充分しみ込ませて採血し³⁾、涼風乾燥後、三重県科学技術振興センター保健環境研究部に送付されたものを検査材料とした。

成績と考察

検体数の詳細を表4に示した。今年度(2001年度)の先天性代謝異常等検査依頼数は18,136件であった。この件数は昨年度(2000年度)⁹⁾よりも508件減少しており出生数の低下と共に1983年度の23,308件をピークとして微減傾向が続いている。

1回目の検査で疑陽性を示した事例は、およそ15%に

表4. 検体数

依頼数	18,136
検査数	18,817
再検査数	2,862
再疑陽性による再採血依頼数	616
■	51
同上検査数	51

あたる2,862件であった。そのうち2回目も疑陽性となった616件については再採血を依頼した。これは、総検査数に対して3.4%の再検査率であった。

再疑陽性を示した事例について疾患別に再検査の成績を表5に示した。

疾患名	再採血依頼数	再採血検査数	再検査率(%)	精密検査依頼数	患者数
フェニルケトン尿症	0	0	0.00	0	0
ホモシチン尿症	0	0	0.00	0	0
メ-ブリンシロップ尿症	0	0	0.00	0	0
ガラクトース血症	9	9	0.05	1	0
先天性甲状腺機能低下症	447	447	2.46	32	3
先天性副腎過形成症	160	160	0.88	4	1
計	616	616	3.40	37	4

再疑陽性による再採血検査数は、先天性甲状腺機能低下症が447件で最も多かった。次いで先天性副腎過形成症が160件、ガラクトース血症が9件であった。先天性代謝異常等検査全体に対する再検査率は3疾患で3.4%であった。さらに精密検査を依頼したのは3疾患において37件で先天性甲状腺機能低下症が32件で最も多く、次いで先天性副腎過形成症4件、ガラクトース血症1件であった。

表6に検体不備の内訳を示した。

表6. 検体不備

理由	件数
抗生剤使用による判定不能	31
採血量不足	12
郵送の遅延	8
計	51

抗生剤を使用していて判定ができなかった検体が31件と最も多かった。抗生剤を使用していると'ぬけ'状態となり判定ができないことがあるが、HPLC法を行うことでアミノ酸(フェニルアラニン、メチオニン、ロイシン)は判定が可能であった。HPLC法は抗生剤の影響が少ないが、ガラクトースの公定法はまだなく、その検討は今後の課題である。他に採血量不足12件、郵送の遅延が8件の合計51件でこれは昨年度の84%であった。

表7に精密検査依頼者の検査状況を示した。精密検査を受けた37名のうち患者と診断されたのは先天性甲状腺機能低下症が3名(検査依頼数の0.02%)、先天性副腎過形成症1名(同0.006%)であった。

まとめ

今年度における先天性代謝異常等検査は、18,136件、再採血依頼616件、再採血検査616件、検体不備51件であった。精密検査は、ガラクトース血症1名、先天性甲状腺機能低下症32名、先天性副腎過形成症4名の計37名に依頼し、そのうち先天性甲状腺機能低下症3名、先天性副腎過形成症1名が患者と確定診断された。

表 7.精密検査依頼者の検査状況

疾病名	症例	性別	日令	検査成績	診断名
ガラクトース血症	1	M	4	Gla 6mg/ml Beutler法 正常	異常なし
			13	Gla 8mg/ml Beutler法 正常	
先天性甲状腺機能低下症	1	F	10	TSH 20.1 μ U/ml	一過性高TSH血症
			25	TSH 73.8 μ U/ml	
	2	F	5	TSH 24.4 μ U/ml	異常なし
			18	TSH 12.6 μ U/ml	
	3	F	5	TSH 17.7 μ U/ml	異常なし
			13	TSH 12.6 μ U/ml	
	4	M	4	TSH 31.5 μ U/ml	異常なし
	5	F	16	TSH 37.7 μ U/ml	異常なし
	6	M	4	TSH 13.2 μ U/ml	経過観察
			14	TSH 23.5 μ U/ml	
	7	F	5	TSH 36.0 μ U/ml	一過性高TSH血症
	8	M	88	TSH 44.9 μ U/ml	異常なし
	9	M	11	TSH 37.5 μ U/ml	甲状腺機能低下症
	10	M	5	TSH 12.2 μ U/ml	一過性高TSH血症
			14	TSH 13.7 μ U/ml	
	11	M	6	TSH 42.5 μ U/ml	異常なし
	12	M	5	TSH 18.8 μ U/ml	一過性高TSH血症
			15	TSH 24.4 μ U/ml	
	13	M	5	TSH 14.0 μ U/ml	他医療機関へ紹介
			16	TSH 17.5 μ U/ml	
	14	M	11	TSH 55.4 μ U/ml	異常なし
	15	F	4	TSH 45.6 μ U/ml	異常なし
	16	F	4	TSH 24.1 μ U/ml	経過観察
	17	F	5	TSH 34.8 μ U/ml	異常なし
	18	F	4	TSH 43.8 μ U/ml	経過観察
	19	M	4	TSH 15.0 μ U/ml	甲状腺機能低下症
			18	TSH 21.0 μ U/ml	
	20	M	5	TSH 19.6 μ U/ml	一過性高TSH血症
			15	TSH 24.1 μ U/ml	
	21	F	5	TSH 32.3 μ U/ml	異常なし
	22	M	5	TSH 12.0 μ U/ml	一過性高TSH血症
			16	TSH 20.2 μ U/ml	
23	M	5	TSH 32.9 μ U/ml	一過性高TSH血症	
24	F	5	TSH 21.4 μ U/ml	一過性高TSH血症	
		14	TSH 17.4 μ U/ml		
25	F	7	TSH 12.8 μ U/ml	他医療機関へ紹介	
		16	TSH 13.1 μ U/ml		
26	F	4	TSH 31.1 μ U/ml	異常なし	
27	M	15	TSH 19.0 μ U/ml	経過観察	
		28	TSH 14.3 μ U/ml		
28	M	5	TSH 35.4 μ U/ml	異常なし	
29	M	5	TSH 36.4 μ U/ml	異常なし	
30	F	5	TSH 27.2 μ U/ml	経過観察	
		18	TSH 36.0 μ U/ml		
31	F	4	TSH 100 μ U/ml<	甲状腺機能低下症	
32	F	5	TSH 60.7 μ U/ml	経過観察	
先天性副腎過形成症	1	F	4	17-OHP 100ng/ml	異常なし
	2	F	5	17-OHP 16.3ng/ml	異常なし
	3	M	5	17-OHP 100ng/ml<	他医療機関へ紹介
	4	M	5	17-OHP 100ng/ml<	先天性副腎過形成症

文 献

- 1) Beutlar, E. and Baluda, M.C.: A simple spot screening test for galactosemia, *J. Lab. Clin. Med.*, **68**, 137-141 (1966).
- 2) Guthrie, G.: Blood screening for phenylketonuria, *J.A.M.A.*, **178**, 863 (1961).
- 3) Guthrie, G. and Susi, A.: Blood screening for phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large population of new-born infants, *Pediatrics*, **32**, 338-343 (1963).
- 4) 岩松明彦: 機器分析のてびき(第2版), 81-93, 京都, (株)化学同人 (1998).
- 5) 北川昭雄: アミノ酸代謝異常症, 酵素障害の多様性と脳障害, 脳と発達, 438-500 (1972).
- 6) 厚生省児童家庭局長発 『先天性代謝異常検査等の実施について』(第10次改正 平成12年4月5日児発第414号)
- 7) 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, 233-239, 東京南江堂 (1989).
- 8) 田中稔, 矢坂裕太: 機器分析のてびき(第2版), 41-59, 京都, (株)化学同人 (1998).
- 9) 山中葉子, 長谷川圭司, 橋爪清: 2000年度の先天性代謝異常検査の概要, 三重県保健環境研究部年報, No.3, 115-117 (2001).
- 10) 山野公明, 寺井格, 新井純理, 他: 蛍光法によるガラクトース血症, フェニルケトン尿症, メイプルシロップ尿症スクリーニングに対する抗生物質の影響. 日本マススクリーニング学会誌, **10**, 65-72. (2000).
- 11) 藪内百治: 先天性代謝異常, 日本医事新報, No.3279, 23-28 (1987).