

資料

2004年度の先天性代謝異常等検査の概要

山中葉子, 橋爪 清

The Results of Neonatal Screening in 2004

Yoko YAMANAKA 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, 2004年度は県内の新生児のうち保護者が希望した 17,239 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 386 件であり, 精密検査依頼数は先天性副腎過形成症 27 件, 先天性甲状腺機能低下症 24 件であった。確定患者数は先天性副腎過形成症 2 人, 先天性甲状腺機能低下症 8 人であった。出生体重 2,000g 以下の未熟児は 282 件で, 17-OHP については精密検査依頼数が 22 件, 再採血依頼数が 37 件であった。

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⁹⁾。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⁴⁾。

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

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スルフォキサミン	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

と阻害剤を用いる Guthrie 法²⁾で行った(表1)。

ガラクトース血症については、表2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⁶⁾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。

表2 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

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

生後5～7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3に示した。今年度(2004年度)の先天性代謝異常等検査依頼数は17,239件であった。この件数は昨年度(2003年度)⁸⁾よりも255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。

表3 検査依頼数

	2004年度	2003年度
依頼者数	17,239	17,494
検査数	106,208	106,023
再採血依頼数	386	429
検体不備数	92	138

1回目の検査で疑陽性を示した事例は再度検査しそのうち、2回目も疑陽性となった386件については再採血を依頼した。これは、総検査数に対して再検査率は0.36%(昨年度0.40%)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4に示した。

表4 疾患別再検査成績

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	患者数
フェニルケトン尿症	0	0	0.00	0	0
ホモシスチン尿症	0	0	0.00	0	0
メープルシロップ尿症	1	1	0.01	0	0
ガラクトース血症	9	9	0.05	0	0
先天性副腎過形成症	172	168	1.00	27	2
先天性甲状腺機能低下症	204	202	1.18	24	8
計	386	380		51	9

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204件(再検査率1.18%)で最も多かった。次いで先天性副腎過形成症が172件(同1.00%)、ガラクトース血症が9件(同0.05%)、メープルシロップ尿症が1件(同0.01%)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4疾患で0.36%であった。さらに精密検査を依頼したのは2疾患において51件で先天性副腎過形成症27件で最も多く、次いで先天性甲状腺機能低下症が24件であった。

表5に検体不備の内訳を示した。

表5 検体不備

理由	件数	(%)	うち未熟児	(%)
抗生剤による判定不能	39	42.4	5	13.0
その他の判定不能	1	1.1	0	0.0
哺乳不良・絶食	15	16.3	9	60.0
郵送の遅延	16	17.4	1	6.3
採血が早い	10	10.9	3	30.0
採血量不足	11	12.0	0	0.0
計	92	100.0	18	

抗生剤を使用していて判定ができなかった検体が39件と最も多かった。他に郵送の遅延16件、哺乳不良・絶食15件、採血量不足11件、採血が哺乳開始4日未満10件の合計92件でこれは昨年度の138件に比べかなり減少している。

検体不備のうち、出生体重2,000g以下の未熟児は18件で哺乳不良・絶食による9件がもっとも多く、この事由による不備のうちの60%をしめていた。

表6に出生体重2,000g以下の未熟児の検査成績を示した。

出生体重2,000g以下の未熟児は282人で依頼者数の1.64%を占めていた。

表6 未熟児（出生体重2,000g以下）の検査成績

	出生体重(g)						合計
	-1,000	-1,200	-1,400	-1,600	-1,800	-2,000	
総検査数	61	34	28	70	88	138	419
初回検体	36	21	21	41	60	103	282
初回正常	8	10	15	37	52	89	211
17-OHP							
再採血依頼	8	8	3	4	7	7	37
17-OHP精密依頼	14	4	2	1	1	0	22
TSH再採血依頼	4	0	0	0	0	2	6
TSH精密依頼	1	2	0	0	0	0	3
哺乳不良・絶食	5	3	0	0	1	2	11
薬剤	3	2	1	0	1	1	8
採血が早い	0	1	0	0	0	2	3
郵送の遅延	0	0	0	0	1	0	1

*初回正常以外の項目は重複する

1,000g以下では初回検体36件のうち初回正常児は8人(22.2%)のみで、特に17-OHP精密依頼が14件(38.9%)でもっとも多く、17-OHP再採血依頼が8件(22.2%)、哺乳不良・絶食5件(13.9%)、TSH再採血依頼4件(11.1%)であった。1,000g～1,200gでは依頼数21件のうち正常10件(47.6%)、17-OHP再採血依頼8件(38.1%)、17-OHP精密依頼4件(19.0%)、哺乳不良・絶食3件(14.3%)であった。1,200g～1,400gでは依頼数21件のうち正常15件(71.4%)、17-OHP再採血依頼3件(14.3%)、17-OHP精密依頼2件(9.5%)であった。1,400g～1,600gでは依頼数41件のうち正常37件(90.2%)、17-OHP再採血依頼4件(9.8%)、17-OHP精密依頼1件(2.4%)であった。1,600g～1,800gでは依頼数60件のうち正常52件(86.7%)、17-OHP再採血依頼7件(11.71%)、17-OHP精密依頼1件(1.7%)、哺乳不良・絶食1件(1.7%)であった。1,800g～2,000gでは依頼数103件のうち正常89件(86.4%)、17-OHP再採血依頼7件(6.8%)、TSH再採血依頼2件(1.9%)、哺乳不良・絶食2件(1.9%)であった。未熟児全体をみても、17-OHP再採血依頼が37件、17-OHP精密依頼22件、哺乳不良・絶食11件であった。

表7 確定患者のスクリーニング成績

症例	性別	出生体重(g)	日令	検査成績	診断名
1		3,440	7	17-OHP 19.4ng/ml	先天性副腎過形成症
2	M	546	9	17-OHP 2.7ng/ml TSH 13.0 μU/ml	先天性副腎過形成症 先天性甲状腺機能低下症
			22	17-OHP 39.0ng/ml TSH 19.9 μU/ml	
3	F	2,740	6	TSH 20.3 μU/ml	先天性甲状腺機能低下症
			15	TSH 31.2 μU/ml	
4	M	3,202	6	TSH 68.6 μU/ml	先天性甲状腺機能低下症
5	M	2,448	6	TSH 63.2 μU/ml	先天性甲状腺機能低下症
6	M	3,610	6	TSH 64.3 μU/ml	先天性甲状腺機能低下症
7	F	2,476	6	TSH 16.5 μU/ml	先天性甲状腺機能低下症
			19	TSH 34.1 μU/ml	
8	F	3,218	5	TSH 43.4 μU/ml	先天性甲状腺機能低下症
9	M	3,085	4	TSH 21.3 μU/ml	先天性甲状腺機能低下症
			11	TSH 22.4 μU/ml	

先天性副腎過形成症の再採血依頼者の21.5%、精密検査依頼の81.5%を未熟児がしめていた⁷⁾。

表7に精密検査を依頼した51人のうち患者と確定診断された症例を示した。先天性副腎過形成症2人(検査依頼数の0.01%)、先天性甲状腺機能低下症8人(同0.04%)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、17,239件、再採血依頼386件、再採血検査380件、検体不備92件であった。精密検査は、先天性副腎過形成症27人、先天性甲状腺機能低下症24人の計51人に依頼し、そのうち先天性甲状腺機能低下症8人、先天性副腎過形成症2人と確定診断された。

出生体重2,000g以下の未熟児は282件でそのうち何らかの異常・問題があったのは71件(25.1%)であった。特に17-OHPが高値であるため、再採血あるいは精密依頼となる件数が多くみられた。未熟児は胎児性副腎が残存していて、そこから産出されるステロイドが交差反応を生じるため疑陽性を示すことが多いといわれている。しかし、本年度は未熟児で先天性副腎過形成症と確定診断された事例が1例あった。この事例は同時に先天性甲状腺機能低下症とも診断されている。他県でも未熟児で患児であった事例が報告されている。見逃しを防ぐためには『未熟児＝疑陽性』であるという先入観を持たず、担当医と臨機応変に対応しつつ、未熟児の2回目採血を徹底し⁵⁾、フォローしていく事が重要と考える。

文 献

- 1) Beutlar , E. and Baluda , M.C. : A simpleapopt 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 fordetecting phenylketonuria in largepopulation of new-born infants , Pediatrics, 32 , 338-343 (1963) .
- 4) 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) .
- 5) 厚生省児童家庭局母子衛生課長通知 『先天性代謝異常検査における未熟児の採血について』(昭和 62 年 3 月 9 日児母衛第 11 号) .
- 6) 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) .
- 7) 山中葉子 , 橋爪 清 : 2002 年度の先天性代謝異常等検査の概要 , 三重県保健環境研究部年報 , No.5 , 79-82 (2003) .
- 8) 山中葉子 , 橋爪 清 : 2003 年度の先天性代謝異常等検査の概要 , 三重県保健環境研究部年報 , No.6 , 92-94 (2004) .
- 9) 藪内百治 : 先天性代謝異常 , 日本医事新報 , No.3279 , 23-28 (1987) .