

資料

2005年度の先天性代謝異常等検査の概要

永井佑樹, 山中葉子, 橋爪清

The Results of Neonatal Screening in 2005

Yuhki Nagai, 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, 2005年度は県内の新生児のうち保護者が希望した 16,947 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 398 件であり, 精密検査依頼数は先天性副腎過形成症 32 件, 先天性甲状腺機能低下症 12 件であった。出生体重 2,000g 以下の低出生体重児は 217 件で, 17-OHP については精密検査依頼数が 13 件, 再採血依頼数が 36 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¹⁰⁾。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⁾。

内分泌疾患である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, 軽減できる。

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

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。

方法

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³⁾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⁸⁾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	ポイトラー試薬 (自家調整)	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⁴⁾、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。

結果とまとめ

検体数の詳細を表 3 に示した。今年度(2005 年度)の先天性代謝異常等検査依頼数は 16,947 件であった。この件数は昨年度(2004 年度)¹³⁾よりも 292 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^{11), 12)}。

表 3 検査依頼数

	2005年度	2004年度	2003年度
依頼者数	16,947	17,239	17,494
検査数	101,302	106,208	106,023
再採血依頼数	398	386	429
検体不備数	54	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 398 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 0.39%(昨年度 0.36%)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
フェニル ケトン尿症	0	0	0.00	0
ホモ シスチン尿症	0	0	0.00	0
メープル シロップ尿症	0	0	0.00	0
ガラクトース 血症	10	10	0.06	1
先天性 副腎過形成症	178	171	1.02	32
先天性甲状腺 機能低下症	210	206	1.23	12
計	398	387		45

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 210 件(再検査率 1.23%)で最も多かった。次いで先天性副腎過形成症が 178 件(同 1.02%)、ガラクトース血症が 10 件(同 0.05%)であった。(再検査率の全国平均は先天性甲状腺機能低下症で 1.33%、先天性副腎過形成症で 0.845%、ガラクトース血症で 0.237%)

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 0.39%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 45 件で先天性副腎過形成症 32 件で最も多く、次いで先天性甲状腺機能低下症が 12 件、ガラクトース血症が 1 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	33	61.1	9	27.3
その他の判定不能	2	3.7	0	0.0
哺乳不良・絶食	12	22.2	4	33.3
郵送の遅延	2	3.7	0	0.0
採血が早い	4	7.4	0	0.0
採血量不足	1	1.9	0	0.0
計	54	100.0	13	

抗生剤を使用していて判定ができなかった検体が 33 件と最も多かった。他に哺乳不良・絶食 12 件、採血が哺乳開始 4 日未満 4 件、郵送の遅延 2 件、その他判定不能 2 件、採血量不足 1 件の合計 54 件でこれは昨年度の 92 件に比べかなり減少している。採血要領を各採血医療機関に

再配布することで採血方法等を徹底させた事が功を奏したと思われる。

検体不備のうち、出生体重 2,000g 以下の低出生体重児は 13 件で抗生剤による判定不能 9 件がもっとも多く、この事由による不備のうちの 27.3%をしめていた。次いで哺乳不良・絶食が 4 件であった。

表 6 に出生体重 2,000g 以下の低出生体重児の検査成績を示した。

出生体重 2,000g 以下の低出生体重児は 217 人で依頼者数の 1.28%を占めており、昨年度の 282 人 (1.64%) より減少していた。

表 6 低出生体重児 (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	68	33	18	40	69	99	327
初回検体	34	18	12	30	46	77	217
初回正常	8	9	10	23	37	69	156
17-OHP							
再採血依頼	13	4	1	5	7	6	36
17-OHP精密依頼	9	3	0	0	0	0	12
TSH再採血依頼	2	2	0	0	1	3	8
TSH精密依頼	0	0	0	0	0	0	0
哺乳不良・絶食	1	0	1	0	0	0	2
薬剤	4	0	0	1	2	1	8
採血が早い	0	0	0	0	0	0	0
郵送の遅延	0	0	0	0	0	0	0

*初回正常以外の項目は重複する

* 17-OHP : 17ヒドロキシprogesteron
TSH : 甲状腺刺激ホルモン

1,000g 以下では初回検体 34 件のうち初回正常児は 8 人 (23.5%) のみで、特に 17-OHP 再採血依頼が 13 件 (38.2%) でもっとも多く、17-OHP 精密依頼が 9 件 (26.5%)、薬剤 4 件 (11.8%)、TSH 再採血依頼 2 件 (5.9%)、哺乳不良・絶食が 1 件であった。1,000g ~ 1,200g では依頼数 18 件のうち正常 9 件 (50.0%)、17-OHP 再採血依頼 4 件 (22.2%)、17-OHP 精密依頼 3 件 (16.6%)、TSH 再採血依頼が 2 件 (11.1%) であった。1,200g ~ 1,400g では依頼数 12 件のうち正常 10 件 (83.3%)、17-OHP 再採血依頼 1 件 (8.3%)、哺乳不良・絶食 1 件 (8.3%) であった。1,400g ~ 1,600g では依頼数 30 件のうち正常 23 件 (76.6%)、17-OHP 再採血依頼 5 件 (16.6%)、薬剤 1 件 (3.3%) であった。1,600g ~ 1,800g では依頼数 46 件のうち正常 37 件 (80.4%)、17-OHP 再採血依頼 7 件 (15.2%)、薬剤 2 件 (4.3%)、TSH 再採血依頼 1 件 (2.1%) であった。1,800g ~ 2,000g では依頼数 77 件のうち正常 69 件 (89.6%)、17-OHP 再採血依頼 6 件 (7.8%)、TSH 再採血依頼 3 件 (3.9%)、薬剤 1 件 (1.3%) であった。低出生体重

児全体をみても、17-OHP 再採血依頼が 36 件、17-OHP 精密依頼 12 件、TSH 再採血依頼 8 件、薬剤 8 件、哺乳不良・絶食 2 件であった。

先天性副腎過形成症の再採血依頼者の 20.2%、精密検査依頼の 37.5%を低出生体重児がしめていた。

今年度における先天性代謝異常等検査は、16,947 件、再採血依頼 398 件、再採血検査 387 件、検体不備 54 件であった。精密検査は、先天性副腎過形成症 32 人、先天性甲状腺機能低下症 12 人、ガラクトース血症 1 件の計 45 人に依頼した。

出生体重 2,000g 以下の低出生体重児は 217 件で、そのうち何らかの異常・問題があったのは 61 件 (28.1%) 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。低出生体重児は胎児性副腎が残存して、そこから産出される様々のステロイドにより交差反応を生じ偽陽性を示すことが多いといわれている。また、低出生体重児はストレスの強い環境下において糖質コルチコイドの産生が亢進した状態にあるために実際 17-OHP が高値である可能性もある⁹⁾。しかし昨年度に低出生体重児で先天性副腎過形成症と診断された事例が 1 例あり、また他県でも低出生体重の先天性副腎過形成症児が報告されている^{2) 6)}。『低出生体重児 = 偽陽性』という先入観を持たず、2 回目採血⁷⁾を徹底し、担当医と連携し臨機応変にフォローしていく事が重要である。

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) 藤原幾磨, 小島加奈子 : 精検の遅れにより重篤な副腎不全を来した 21 水酸化酵素欠損症の一例, *日本マス・スクリーニング学会誌*, Vol.14, No2, 73 (2002).
- 3) Guthrie, G. : Blood screening for phenylketonuria, *J.A.M.A.*, 178, 863 (1961).
- 4) Guthrie, G. and Susi, A. : Blood screening for phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large population of newborn infants, *Pediatrics*, 32, 338-343 (1963).
- 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) 小西薫, 原 淳: 低出生体重児における濾紙血 17 α -hydroxyprogesterone 濃度の継時的変化の検討, 日本マス・スクリーニング学会誌, Vol.15, No3, 63-68 (2005) .
- 7) 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低出生体重児の採血について』(昭和 62 年 3 月 9 日児母衛第 11 号) .
- 8) 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) .
- 9) 立花克彦: CAH 検査において体重別カットオフ値は必要か, 日本マス・スクリーニング学会誌, Vol.14, No.2, 91 (2004) .
- 10) 藪内百治: 先天性代謝異常, 日本医事新報, No.3279, 23-28 (1987) .
- 11) 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) .
- 12) 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) .
- 13) 山中葉子, 橋爪 清: 2004 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.7, 95-98 (2005) .