

資料

2018年度の先天性代謝異常等検査の概要

小林章人, 内山信樹[※], 山寺基子, 赤地重宏

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
先天性アミノ酸代謝異常症, 先天性有機酸代謝異常症, 先天性脂肪酸代謝異常症

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と定義されている¹⁾. 現在では, 酵素化学的研究およ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²⁾.

アミノ酸代謝異常症, 有機酸代謝異常症, 脂肪酸代謝異常症はそれぞれアミノ酸, 有機酸, 脂肪酸などの中間代謝産物の蓄積に起因する疾患である. 一方, 内分泌疾患である先天性甲状腺機能低下症(Congenital hypothyroidism)と先天性副腎過形成症(Congenital adrenal hyperplasia)は特定物質の合成障害に起因する疾患である. 先天性代謝異常等症は治療困難なものが多いが, 可及的早期に診断, 治療を開始すれば, 機能障がいなどに陥ることを予防できる疾患もある.

新生児を対象とした先天性代謝異常症マス・スクリーニング事業は, 1977年10月から全国的に開始され, 三重県においても1977年11月から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, ヒスチジン血症およ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年から先天性甲状腺機能低下症が, 1989年から先天性副腎過形成症が追加され, 1994年にはヒスチジン血症が中止となっている. 2013年3月にはアミノ酸代謝異常症2疾患(シトルリン血症I型, アルギニノコハク酸尿症), 有機酸代謝異常症7疾患(メチルマロン酸血症, プロピオン酸血症, イソ吉草酸血症, メチルクロトニルグリシン尿症, ヒドロキシメチルグルタル酸血症, 複合カルボキシラーゼ欠損症, グルタル酸血症I型), 脂肪酸代謝異常症4疾患(MCAD欠損症, VLCAD欠損症, 三頭酵素欠損症, CPT I欠損症)の計16疾患を対象疾患に追加し19疾患³⁾となり, さらに

2018年4月よりCPT II欠損症が加わり, 現在は上記20疾患⁴⁾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. なお, 当所および三重大学における先天性代謝異常等検査については2019年3月25日受付の検体までとなり, 以後は岐阜県公衆衛生検査センターにて実施している.

検査方法と材料

1. 検体

三重県内で出生した新生児のうち, 保護者が検査を希望する児について採血された検体を使用した. 検体は生後4~7日目(哺乳開始後4日以降)の新生児血液を規定のろ紙に径1cm位まで充分染み込ませて採血し⁵⁾, 涼風乾燥後, 当所に郵送されたものを検査材料とした. 検査には乾燥したろ紙血液を直径3mmに打ち抜いた血液ろ紙ディスクを使用した.

2. 検査方法

検査対象疾患名とその検査項目, 基準値を表1に示す.

アミノ酸代謝異常症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, シトルリン血症I型, アルギニノコハク酸尿症), 有機酸代謝異常症7疾患(メチルマロン酸血症, プロピオン酸血症, イソ吉草酸血症, メチルクロトニルグリシン尿症, ヒドロキシメチルグルタル酸血症, 複合カルボキシラーゼ欠損症, グルタル酸血症I型), 脂肪酸代謝異常症5疾患(MCAD欠損症, VLCAD欠損症, 三頭酵素欠損症, CPT I欠損症, CPT II欠損症)は, いずれも重松ら⁶⁾の方法を用いて抽出を行い, LC/MS/MS(HPLC部:(株)島津製作所製, MS部:(株)AB SCIEX製API3200)を用いて測定した.

ガラクトース血症は, マイクロプレート酵素法(シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティックス社製キット「エンザプレート GAL」使用)にて測定した.

※三重県鈴鹿保健所

先天性甲状腺機能低下症, 先天性副腎過形成症の2疾患については, ELISA 法(栄研化学社製キット「クレチン TSH ELISA II ‘栄研’」および「17-OHP D-ELISA ‘栄研’ II」使用)によりそれぞれ甲状腺刺激ホルモン (Thyroid stimulating

hormone, TSH), 17 α -水酸化プロゲステロン (17-OHP) の濃度を測定した。(この2疾患の検査については, 国立大学法人三重大学医学部小児科に委託)

表1 検査対象疾患

検査対象疾患名		検査項目	基準値		
			要再検査	要精密検査	単位
アミノ酸代謝異常	フェニルケトン尿症	Phe	100	510	nmol/ml
	メープルシロップ尿症	Leu+Ilu	350	600	nmol/ml
		Val	250		nmol/ml
	ホモシスチン尿症	Met	80		nmol/ml
	シトルリン血症 I 型	Cit	85	255	nmol/ml
アルギニノコハク酸尿症	Cit	85	255	nmol/ml	
有機酸代謝異常	メチルマロン酸血症	C3	3.6	8	nmol/ml
		C3/C2	0.25	0.25	
	プロピオン酸血症	C3	3.6	8	nmol/ml
		C3/C2	0.25	0.25	
	イソ吉草酸血症	C5	1.0	5	nmol/ml
	メチルクロトニルグリシン酸尿症	C5-OH	1.0	2	nmol/ml
	ヒドロキシメチルグルタル酸血症	C5-OH	1.0	2	nmol/ml
	複合カルボキシラーゼ欠損症	C5-OH	1.0	2	nmol/ml
グルタル酸血症 I 型	C5-DC	0.30		nmol/ml	
脂肪酸代謝異常	MCAD欠損症	C8		0.3	nmol/ml
		C8/C10		1.0	
	VLCAD欠損症	C14:1		0.4	nmol/ml
		C14:1/C2		0.011	
	三頭酵素欠損症	C16-OH		0.05	nmol/ml
		C18:1-OH		0.05	nmol/ml
	CPT I 欠損症	C0/(C16+C18)		80	
	CPT II 欠損症	C14/C3		0.40	
C16+C18:1/C2			0.44		
ガラクトース血症	ガラクトース	6		mg/dl	
	ガラクトース-1-P	20		mg/dl	
先天性甲状腺機能低下症	TSH	12	30	μ U/ml	
先天性副腎過形成症	17-OHP(抽出法)	5	10	ng/ml	
	17-OHP(直接法)		50	ng/ml	

結果

1. 検査実施状況

2018 年度の検査実施状況について, 内訳を表 2 に示す。

検査総数は初回受付数 13,134 件と再検査受付数 550 件の合計 13,684 件であった。確定患者数は, フェニルケトン尿症 1 人, ガラクトース血症 1 人, 先天性甲状腺機能低下症 5 人, 先天性副腎過形成症 4 人, メチルクロトニルグリシン尿症

1 人, VLCAD 欠損症 1 人であった。過去 10 年間での先天性代謝異常等疾患の確定患者数は 79 人で, 先天性甲状腺機能低下症が 60 人と最も多く, 次いでフェニルケトン尿症 6 人, 先天性副腎過形成症 6 人, プロピオン酸血症 4 人, ガラクトース血症 1 人, メチルクロトニルグリシン尿症 1 人, MCAD 欠損症 1 人, VLCAD 欠損症 1 人であった⁷⁾。

表2 10年間の先天性代謝異常症等検査実施状況

年度	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	計	
初回検査受付数	16,690	16,376	16,148	15,764	15,298	14,927	14,827	14,276	13,595	13,134	151,035	
再検査受付数	503	544	504	444	609	590	566	555	512	550	5,377	
再採血依頼数	478	504	465	444	467	468	441	424	408	429	4,528	
精密検査依頼数	フェニルケトン尿症	0	0	0	0	3	1	3	2	4	1	14
	メーブルシロップ尿症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ホモシスチン尿症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ガラクトース血症	0	0	1	1	0	0	0	0	5	5	12
	先天性副腎過形成症	34	22	33	33	39	14	32	25	26	28	286
	先天性甲状腺機能低下症	23	9	18	17	16	18	10	10	8	16	145
その他代謝異常症				1	16	14	17	19	9	11	87	
計	57	31	52	52	74	47	62	56	52	61	544	
確定患者数	フェニルケトン尿症	0	0	0	0	1	1	0	0	3	1	6
	メーブルシロップ尿症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ホモシスチン尿症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	ガラクトース血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	先天性副腎過形成症	0	0	0	0	1	0	0	1	0	4	6
	先天性甲状腺機能低下症	10	8	6	4	7	9	6	0	5	5	60
その他代謝異常症				0	1	0	0	0	3	2	6	
計	10	8	6	4	10	10	6	1	11	13	79	
検体不備	64	58	40	45	67	24	51	14	25	16	404	

2. 初回採血による検査結果

初回検査による検査結果の内訳を表3に示す。2018年度の県内の出生数は12,885人⁸⁾であり、当所での初回検体数13,134人から計算すると受検率は約101.9%となった。県外者および県民の「里帰り出産」を考慮しても、県内で出生した新生児は、ほぼ全員が受検していると推測される。検査を行った結果、正常と判定されたのは12,658件、再採血依頼となったのは429件、精密検査依頼と

なったのは35件、検体不備(再採血依頼件数)となったのは16件であった。また、2疾患以上が重複して再検査依頼となった例は3件あり、いずれも、先天性甲状腺機能低下症と先天性副腎過形成症であった。検体不備となった検体が先天性甲状腺機能低下症の疑いで再検査依頼となった例が1件あった。

表3 2018年度の初回受付分の先天性代謝異常等検査結果

受付検査件数	結果					
	正常	再採血依頼数	再採血依頼率(%)	精密検査依頼数	精密検査依頼率(%)	検体不備(再採血依頼)
フェニルケトン尿症		1	0.01	0	0.00	
メーブルシロップ尿症		0	0.00	0	0.00	
ホモシスチン尿症		0	0.00	0	0.00	
シトルリン血症I型		0	0.00	0	0.00	
アルギニノコハク酸尿症		0	0.00	0	0.00	
メチルマロン酸血症		7	0.05	0	0.00	
プロピオン酸血症						
イソ吉草酸血症		6	0.05	0	0.00	
メチルクロニルグリシン尿症						
ヒドロキシメチルグルタル酸血症		2	0.02	0	0.00	
複合カルボキシラーゼ欠損症						
グルタル酸血症I型		0	0.00	0	0.00	
MCAD欠損症		0	0.00	0	0.00	
VLCAD欠損症		0	0.00	1	0.01	
三頭酵素欠損症		0	0.00	0	0.00	
CPT I欠損症		0	0.00	0	0.00	
CPT II欠損症		0	0.00	2	0.02	
ガラクトース血症		7	0.05	0	0.00	
先天性甲状腺機能低下症		216	1.64	13	0.10	
先天性副腎過形成症		190	1.45	19	0.14	
計	13134	12658	429*	35		16

*再採血依頼項目の重複あり

初回検査で再採血依頼となった内訳は、フェニルケトン尿症 1 件、プロピオン酸血症/メチルマロン酸血症 7 件、イソ吉草酸血症 6 件、メチルクロトニルグリシン尿症/ヒドロキシメチルグルタル酸血症/複合カルボキシラーゼ欠損症 2 件、ガラクトース血症 7 件、先天性甲状腺機能低下症 216 件、先天性副腎過形成症 190 件であった。

精密検査依頼となった内訳は、VLCAD 欠損症 1 件、CPT II 欠損症 2 件、先天性甲状腺機能低下症 13 件、先天性副腎過形成症 19 件であった。

先天性副腎過形成症により再採血依頼となった 190 件のうち、基準値を超えたのは 46 件 (24.2%) で、上位 5% タイルによる再採血依頼が 144 件 (75.8%) を占めた。また、先天性副腎過形成症により再採血依頼となったうちの 41 件 (21.6%) および精密検査依頼となったうちの 12 件 (63.2%) は出生体重 2,000g 未満の低出生体重児 (以下、低出生体重児) であった。先天性副腎過形成症で再採血依頼および精密検査依頼になった検体の内訳を表 4 に示す。

表4 2018年度の先天性副腎過形成症で再採血依頼および精密検査依頼になった検体の内訳

	うち、 低出生 体重児			判定理由	件数 (%)	
	件数	低出生 体重児	(%)		件数	(%)
再採血 依頼件数	190	41	21.6	基準値超え 上位5% タイル	46	24.2
精密検査 依頼件数	19	12	63.2		144	75.8

初回検査における検体不備 (再採血依頼件数) は 16 件であった。そのうち、1 件が先天性甲状腺機能低下症の疑いで再検査依頼となった。その内訳は表 5 のとおりであった。

表5 検体不備内訳

	件数	(%)	うち、低出生体重児
郵送の遅延	8	50.0	0
哺乳不能	3	18.8	0
未哺乳	3	18.8	0
採血が早い	2 *	12.5	1
計	16		0

*先天性甲状腺機能低下症の疑いで再採血になったものを含む

3. 再採血による再検査結果

再採血依頼となった新生児、検体不備および低出生体重児の再検査依頼などを含め、計 550 件の再検査を行った。再検査の結果、精密検査依頼となったのは 26 件であった。内訳は表 6 に示すと

おり、フェニルケトン尿症 1 件、プロピオン酸血症/メチルマロン酸血症 2 件、メチルクロトニルグリシン尿症/ヒドロキシメチルグルタル酸血症/複合カルボキシラーゼ欠損 3 件、グルタル酸血症 I 型 1 件、MCAD 欠損症 1 件、CPT II 欠損症 1 件、ガラクトース血症 5 件、先天性甲状腺機能低下症 3 件、先天性副腎過形成症 9 件であった。

なお、先天性副腎過形成症により初回検査および再検査が精密検査依頼となった 28 件のうち 12 件は低出生体重児であり、医師の判断により、12 件の再検査を行ったところ、11 件は正常であった。

表6 再採血の受付による検査結果

	再採血 受付件数	結果	
		正常	精密検査依頼
フェニルケトン尿症	142	141	1
メーブルシロップ尿症	141	141	0
ホモシチン尿症	141	141	0
シトルリン血症 I 型	162	162	0
アルギニコハク酸尿症	162	162	0
メチルマロン酸血症	162	160	2
プロピオン酸血症	162	162	0
イソ吉草酸血症	162	162	0
メチルクロトニルグリシン尿症	162	159	3
ヒドロキシメチルグルタル酸血症			
複合カルボキシラーゼ欠損症			
グルタル酸血症 I 型	162	161	1
MCAD欠損症	162	161	1
VLCAD欠損症	162	162	0
三頭酵素欠損症	162	162	0
CPT I 欠損症	162	162	0
CPT II 欠損症	162	161	1
ガラクトース血症	162	157	5
先天性甲状腺機能低下症	357	354	3
先天性副腎過形成症	294	285	9
計	550	525	26*

*精密検査依頼項目に重複あり

まとめ

2018 年度における先天性代謝異常等検査は、13,684 件の検査を行い、再採血依頼 429 件、検体不備 16 件、精密検査依頼 61 件であった。

精密検査依頼となった内訳は、フェニルケトン尿症 1 件、プロピオン酸血症/メチルマロン酸血症 2 件、メチルクロトニルグリシン尿症/ヒドロキシメチルグルタル酸血症/複合カルボキシラーゼ欠損症 3 件、グルタル酸血症 I 型 1 件、MCAD 欠損症 1 件、VLCAD 欠損症 1 件、CPT II 欠損症 3 件、ガラクトース血症 5 件、先天性甲状腺機能低下症 16 件、先天性副腎過形成症 28 件であった。そのうち確定診断がついたのは、フェニルケトン尿症 1 件、ガラクトース血症 1 件、先天性甲状腺機能低下症 5 件、先天性副腎過形成症 4 件、メチルクロトニルグリシン尿症 1 件、VLCAD 欠損症 1 件であった。

文 献

- 1) 藪内百治：先天性代謝異常，日本医事新報，No. 3279，23-28 (1987).
- 2) 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，4，387-500 (1972).
- 3) 2011年3月31日付け雇児母発 0331 第1号厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知：「先天性代謝異常の新しい検査法（タンデムマス法）について」.
- 4) 平成29年7月7日付け雇児母発 0707 第2号厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知：「新生児マススクリーニング検査（タンデムマス法）の対象疾患の追加について」.
- 5) 梅橋豊蔵：濾紙血の採取法・採血時期・保存法，日本マス・スクリーニング学会誌，8，Supplement2，24-27 (1998).
- 6) 重松陽介，畑郁江，稲岡一孝：タンデムマス・スクリーニングにおける非誘導体化分析，日本マス・スクリーニング学会誌，21，213-218 (2011).
- 7) 内山信樹，小林章人，中野陽子，赤地重宏，山寺基子：2017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所年報，No. 20，89-94 (2018).
- 8) 三重県：みえ DATABOX，人口・世帯の動き 平成31年4月1日現在，<http://www.pref.mie.lg.jp/DATABOX/23355003425.htm>