

資料

2012年度の先天性代謝異常等検査の概要

小林章人, 前田千恵, 楠原 一, 永井佑樹, 小林隆司

Report of Neonatal Mass-Screening in 2012 Fiscal Year

Akihito KOBAYASHI, Chie MAEDA, Hajime KUSUHARA, Yuhki NAGAI and Takashi KOBAYASHI

三重県における先天性代謝異常等検査事業は三重県先天性代謝異常等検査実施要綱に基づき, アミノ酸代謝異常症3疾患, ガラクトース血症, 先天性副腎過形成症および甲状腺機能低下症の6疾患を対象に実施している. 2012年度は県内の新生児のうち保護者が希望した16,208件について検査を実施した. そのうち疑陽性と判定し再採血を依頼した検体は計415件であり, 精密検査を依頼した検体はガラクトース血症1件, 先天性副腎過形成症33件, 先天性甲状腺機能低下症17件, 有機酸代謝異常症1件の計52件であった. また確定患者数は, 先天性甲状腺機能低下症の4人であった.

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⁾.

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, CAH) 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 (Phenylketonuria, PKU), メープルシロップ尿症 (Maple syrup urine disease, MSUD), ホモシスチン尿症 (Homocystinuria, HCU), ヒスチジン血症 (Histidinemia) およびガラクトース血症 (Galactosemia) は中間代謝産物の蓄積に起因する疾患である. 先天性代謝異常等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, 機能障害などに陥ることを予防できる.

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, 1989年から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

検査対象の疾患であるPKU, MSUD, HCUの3疾患については, アミノ酸の代謝過程における酵素または補酵素の欠損によりPKUではフェニルアラニン, MSUDではロイシン, イソロイシンおよびバリン, HCUではメチオニンの血中濃度がそれぞれ高値となることから, 検査ではそれぞれのアミノ酸 (MSUDではロイシン) を指標とするBIA法 (Bacterial inhibition assay)³⁾を用いて検査を実施した (表1).

ガラクトース血症については, 表2に示すようにPaigen (吉田) 法⁴⁾により検査を実施し, BIA法と同様に寒天プレート上で判定した.

表1 BIA法 (Bacterial inhibition assay)

測定項目	対象疾患	試薬等		カットオフ値 アミノ酸濃度 (mg/dL)
		枯草菌 (ATCC)	代謝拮抗阻害剤	
Phenylalanine	フェニルケトン尿症	6633	β -2-thienyl-alanine	4
Methionine	ホモシスチン尿症	6633	L-methionine-DL-sulfoximine	2
Leucine	メーブルシロップ尿症	6015	4-aza-DL-leucine	4

表2 Paigen法

測定項目	対象疾患	試薬等	カットオフ値 濃度 (mg/dL)
Galactose	ガラクトース血症	吉田法	8

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法によりそれぞれ甲状腺刺激ホルモン (Thyroid stimulating hormone, TSH), 17α -水酸化プロゲステロン (17-OHP) の濃度を測定した. (この2疾患については検査を三重大学医学部小児科に委託). 先天性有機酸代謝異常症と先天性脂肪酸代謝異常症については「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」の通知による16疾患⁵⁾についてタンデムマス法にて実施した.

2. 材料

検体は生後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^{6,7)}, 涼風乾燥後, 当研究所に郵送されたものを検査材料とした. 検査に

は乾燥した濾紙血液を直径3mmに打ち抜いたディスクを使用した.

結果

1. 検査実施状況

2003年度から2012年度までの10年間の検査実施状況を表3に示した. 2012年度の検査総数は16,208件であり, 少子化を反映して, 2008年度以降減少傾向にある.

10年間の総検査受付数は171,499件, 再検査依頼数は4,589件であった. 検査の結果, 精密検査を依頼した件数は519件であり, 先天性副腎過形成症が318件, 先天性甲状腺機能低下症が190件と多く, ガラクトース血症が9件, フェニルケトン尿症が1件, 先天性有機酸代謝異常症が1件であった.

また確定患者数は63名で, 先天性甲状腺機能低下症が55名と最も多く, 次いで先天性副腎過形成症が6名, フェニルケトン尿症とガラクトース血症が各1名であった⁸⁻¹⁾.

表3 10年間の先天性代謝異常症等検査実施状況

年度	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	計
検査受付数	17,494	17,239	16,947	17,625	17,649	17,572	17,193	16,920	16,652	16,208	171,499
再検査依頼数	429	386	398	425	490	491	478	544	504	444	4,589
精密検査依頼数											
フェニルケトン尿症	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1
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	2	0	0	1	1	3	0	0	1	1	9
先天性副腎過形成症	19	27	32	32	51	35	34	22	33	33	318
先天性甲状腺機能低下症	40	24	12	11	22	14	23	9	18	17	190
先天性有機酸代謝異常症*										1	1
確定患者数											
フェニルケトン尿症	0	0			1	0	0	0	0	0	1
メーブルシロップ尿症	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
ガラクトース血症	1	0			0	0	0	0	0	0	1
先天性副腎過形成症	3	2			1	0	0	0	0	0	6
先天性甲状腺機能低下症	10	8			6	7	10	8	6	4	55
検体不備	138	92	54	83	69	64	58	40	45	67	710

*2013年3月よりタンデムマス法により実施

2. 検査結果

表4に初回で受付した検体（検査受付数－再検査依頼数）の検査結果を示した。初回受付した検体は、15,764件でそのうち疑陽性で再採血依頼となったのが415件、精密検査依頼となったのが30件、検体不備で再採血依頼となったのが67件であった。疑陽性で再採血依頼となった415件の内訳は先天性甲状腺機能低下症が222件と最も多く、次いで先天性副腎過形成症184件、ガラクトース血症4件、先天性有機酸代謝異常症が3件、先天性脂肪酸代謝異常症が1件であった。また、精密検査依頼となった30件のうち最も多かったのは先天性副腎過形成症で22件、先天性甲状腺機能低下症が7件、先天性有機酸代謝異常症が1件であった。

表4 初回受付分の先天性代謝異常等検査結果

受付 件数	結果			
	正常	疑陽性 (再採血 依頼)	精密 検査 依頼	検体不備 (再採血 依頼)
フェニルケトン尿症		0	0	0
メープルシロップ尿症		1	0	0
ホモシスチン尿症		0	0	0
ガラクトース血症		4	0	0
先天性副腎過形成症		184	22	0
先天性甲状腺機能低下症		222	7	0
先天性有機酸代謝異常症*		3	1	0
先天性脂肪酸代謝異常症**		1	0	0
計	15,764	15,252	415	30

*, **2013年3月よりタンデムマス法により実施

表5に疑陽性により再採血を依頼した事例について、疾患別の割合を示した。検査受付数に対する再採血依頼数の割合（再採血率）は2.63%で、昨年度と同程度であった。疑陽性による再採血の依頼数は、先天性甲状腺機能低下症が222件（再採血依頼率1.41%）で最も多く、次いで先天性副腎過形成症が184件（同1.17%）、ガラクトース血症が4件（同0.03%）、先天性有機酸代謝異常症が3件（同0.02%）、メープルシロップ尿症および先天性脂肪酸代謝異常症が1件（同0.01%）であった。

再採血依頼数に対して再検査依頼数は、メープルシロップ尿症と先天性甲状腺機能低下症でそれぞれ1件少なかった。これは、精密検査を実施せず治療を開始した事例が1件、死亡による事例が1件であった。

表6に検体不備の内訳を示した。

検体不備により再採血を依頼した数は67件であった。不備となった理由の内訳は、抗生剤等を使用していて判定ができなかった検体が52件と最も多く、全体の77.6%を占めた。他に採血が早い（採血が哺乳開始4日未満）が7件、

ほとんど哺乳不能が5件、染みこみ不足が2件、ろ紙の汚染が1件であった。

検体不備と判定した検体のうち、出生体重2,000g以下の未熟児は20件で、その内訳は抗生剤等による判定不能が19件、ほとんど哺乳不能が1件であった。抗生剤等の使用による判定不能の検体で未熟児の占める割合は36.5%でほとんど哺乳不能の検体で未熟児の占める割合は20.0%であった。

表5 疾患別再採血依頼数

疾患名	再採血 依頼数	再採血 依頼率 (%)	精密 検査 依頼数	再検査 依頼数
フェニルケトン尿症	0	0	0	0
メープルシロップ尿症	1	0.01	0	0
ホモシスチン尿症	0	0	0	0
ガラクトース血症	4	0.03	1	4
先天性副腎過形成症	184	1.17	33	184
先天性甲状腺機能低下症	222	1.41	17	221
先天性有機酸代謝異常症*	3	0.02	1	3
先天性脂肪酸代謝異常症**	1	0.01	0	1
計	415		52	413

*, **2013年3月よりタンデムマス法により実施

表6 検体不備

理由	件数	(%)	うち 未熟児	
			件数	(%)
抗生剤等による判定不能	52	77.6	19	36.5
採血が早い	7	10.4	0	0
ほとんど哺乳不能	5	7.5	1	20.0
染みこみ不足	2	3.0	0	0
ろ紙の汚染	1	1.5	0	0
計	67	100	20	

表7に再検査依頼で受付した検体の検査結果を示した。

アミノ酸代謝異常の3疾患による再検査は0件であった。ガラクトース血症による再検査で受付した検体は4件であり、1件が精密検査依頼となった。先天性副腎過形成症による再検査で受付した検体は184件で、10件が精密検査依頼となった。先天性甲状腺機能低下症の再検査で受付した検体は221件で、9件が精密検査依頼となった。先天性有機酸代謝異常症および先天性脂肪酸代謝異常症の再検査で受付した検体はそれぞれ3件、1件であったが、精密検査依頼はなかった。また、検体不備で受付した検体は67件のうち、1件が先天性副腎過形成症および先天性甲状腺機能低下症の精密検査依頼、1件が

先天性副腎過形成症の精密検査依頼となった。

表 7 先天性代謝異常等症の再検査依頼結果

	件数	結果			
		正常	疑陽性 (再々採 血依頼)	精密 検査 依頼	検体不備 (再々採 血依頼)
フェニルケトン尿症	0				
メーブルシロップ尿症	0				
ホモシスチン尿症	0				
ガラクトース血症	4	3	0	1	0
先天性副腎過形成症	184	174	0	10	0
先天性甲状腺機能低下症	221	212	0	9	0
先天性有機酸代謝異常症*	3	3	0	0	0
先天性脂肪酸代謝異常症**	1	1	0	0	0
検体不備	67	65	0	3***	0

***2013年3月よりタンデムマス法により実施

***先天性副腎過形成症と先天性甲状腺機能低下症の精密検査が重複する検体が1件あった

まとめ

2012 年度における先天性代謝異常等検査は、検査受付数 16,208 件のうち疑陽性による再採血依頼が 415 件、検体不備による再採血依頼が 67 件、精密検査依頼は先天性副腎過形成症が 33 件、先天性甲状腺機能低下症が 17 件、ガラクトース血症が 1 件、先天性有機酸代謝異常症が 1 件であった。また、確定患者数は先天性甲状腺機能低下症が 4 人であった。

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) Guthrie, G. : Blood screening for phenylketonuria, J.A.M.A., 178, 863 (1961).
- 4) 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).
- 5) 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」。

- 6) 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).
- 7) 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，Vol.8，Supplement2，24-27 (1998).
- 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) 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).
- 10) 永井佑樹，山中葉子，橋爪 清：2005 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.8，116-119 (2006).
- 11) 永井佑樹，山内昭則，矢野拓弥，永田克行：2006 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.9，83-86 (2007).
- 12) 永井佑樹，前田千恵，永田克行：2007 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.10，95-98 (2008).
- 13) 永井佑樹，前田千恵，田沼正路：2008 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.11，143-147 (2009).
- 14) 楠原 一，永井佑樹，田沼正路：2009 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.12，122-125 (2010).
- 15) 大久保和洋，楠原 一，片山正彦：2010 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.13，88-91 (2011).
- 16) 前田千恵，楠原 一，永井佑樹，片山正彦：2011 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.14，119-122 (2012).