

## 資料

# 2009年度の先天性代謝異常等検査の概要

楠原 一, 永井佑樹, 田沼正路

## The Results of Neonatal Mass-Screening in 2009 Fiscal Year

Hajime KUSUHARA, Yuhki NAGAI, and Masamichi TANUMA

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. 2009 年度は県内の新生児のうち保護者が希望した 17,193 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をした検体は計 478 件であり, 精密検査を依頼した検体は先天性副腎過形成症 34 件と先天性甲状腺機能低下症 23 件の計 57 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 10 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<sup>1)</sup>. 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<sup>2)</sup>.

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のを予防できる.

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, HUC 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 (Phe), MSUD ではロイシン (Leu), イソロイシンおよびバリン, HUC ではメチオニン (Met) 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

表 1. B I A 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 (Phe)	フェニルケトン尿症	6633	$\beta$ -2-thienyl-alanine	4
Methionine (Met)	ホモシスチン尿症	6633	L-methionine-DL-sulfoximine	2
Leucine (Leu)	メープルシロップ尿症	6015	4-aza-DL-leucine	4

は Leu) を指標とする BIA 法 (Bacterial inhibition assay) <sup>3)</sup>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 <sup>9)</sup>により全検体を検査し、BIA 法と同様に寒天プレート上で判定した。

表 2. P a i g e n 法

測定項目	対象疾患	試薬等	カットオフ値 濃度 (mg/dL)
Galactose (Gal)	ガラクトース血症	吉田法 (栄研化学)	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)、 $17\alpha$ -水酸化プロゲステロン ( $17\text{-OHP}$ ) 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)

## 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 <sup>5,6)</sup>、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

2000 年度から 2009 年度までの 10 年間の検査実施状況を表 3 に示した。2009 年度の検査受付数は 17,193 件であり、昨年度に続いて減少する結果となった。

10 年間の総検査受付数は 176,791 件、再検査依頼数は 4,753 件であった。精密検査依頼数は合計で 520 件であり、先天性副腎過形成症と先天性甲状腺機能低下症がそれぞれ 271 件、238 件と多く、ガラクトース血症が 10 件、フェニルケトン尿症が 1 件であった。また確定患者数は、合計で 77 名であり先天性甲状腺機能低下症が 65 名と最も多く、次いで先天性副腎過形成症が 9 名、ガラクトース血症が 2 名、フェニルケトン尿症が 1 名であった <sup>7-11)</sup>。

### 2. 検査結果

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 回目も疑陽性を示した 478 件については再採血を依頼した。検査受付数に対する再採血依頼数の割合 (再採血率) は 0.47% で、昨年度と同程度であった。擬陽性により再採血を依頼した事例について、疾患別の成績を表 4 に示した。

表 3. 検査実施状況

年度	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009*	計
検査受付数	18,867	18,136	18,069	17,494	17,239	16,947	17,625	17,649	17,572	17,193	176,791
再検査依頼数	512	616	528	429	386	398	425	490	491	478	4,753
精密検査依頼数											
フェニルケトン尿症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
メープルシロップ尿症	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	1	0	2	0	0	1	1	3	0	10
先天性副腎過形成症	15	4	22	19	27	32	32	51	35	34	271
先天性甲状腺機能低下症	19	32	41	40	24	12	11	22	14	23	238
確定患者数											
フェニルケトン尿症	0	0	0	0	0			1	0	0	1
メープルシロップ尿症	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	1	0			0	0	0	2
先天性副腎過形成症	0	1	2	3	2			1	0	0	9
先天性甲状腺機能低下症	4	11	9	10	8			6	7	10	65
検体不備	61	51	57	138	92	54	83	69	64	58	727

\* 2009 年度の検査受付数に精度管理検体 (120 検体/年) は含まれていない。

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(%)
フェニル ケトン尿症	0	0	0
ホモ シスチン尿症	0	0	0
メープル シロップ尿症	0	0	0
ガラクトース 血症	4	4	0.02
先天性 副腎過形成症	152	151	0.90
先天性甲状腺 機能低下症	322	321	1.89
計	478	476	

擬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 322 件（再検査率 1.89%）で最も多かった。次いで先天性副腎過形成症が 152 件（同 0.90%）、ガラクトース血症が 4 件（同 0.02%）であった。一方、当施設と同じ検査方法を採用している全国の施設における再検査率の平均は、先天性甲状腺機能低下症で 1.33%、先天性副腎過形成症で 0.87%、ガラクトース血症で 0.22% であった。

再採血依頼数に対して再採血検査数は、先天性副腎過形成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。これは新生児の死亡による事例と保護者の都合による事例であった。

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	(%)
抗生剤等による判定不能	46	79.3	26	56.5
採血が早い	5(2)	8.6	1	20.0
絶食中	3(2)	5.2	1	33.3
染みこみ不足	3(1)	5.2	1	33.3
郵送の遅延	1	1.7	0	0.0
計	58	100.0	29	

( )内の数値は、それぞれの件数のうち抗生剤による判定不能と理由が重複した検体数を示す。

検体不備により再採血を依頼した数は 53 件であった。不備となった理由の合計件数（延べ数）は 58 件で、その内訳は、抗生剤等を使用していて判定ができなかった検体が 46 件と最も多く、全体の 79.3% を占めた。他に採血が早い（採血が哺乳開始 4 日未満）が 5 件、絶食中が 3 件、染みこみ不足が 3 件、郵送の遅延が 1 件であった。

検体不備と判定した検体で出生体重 2,000g 以下の未熟児は 29 件で、そのうち抗生剤等による判定不能に該当する検体が 26 件で最も多く、次いで採血が早い、絶食中、染みこみ不足が各 1 件であった。抗生剤等による判定不能のうち、未熟児の占める割合は 56.5% であった。

表 6-1~2 に再検査で受付した検体の検査結果を示した。

表6-1 . 先天性代謝異常症の再検査結果

疾患別	件数	結果			
		正常	疑陽性 (再採血依頼)	精密依頼	検体不備 (再採血依頼)
疑陽性	4	4	0	0	0
フェニルケトン尿症	0	0	0	0	0
メイプルシロップ尿症	0	0	0	0	0
ホモシスチン尿症	0	0	0	0	0
ガラクトース血症	4	4	0	0	0
検体不備	41	39	0	0	2

表6-2 . 先天性副腎過形成症・先天性甲状腺機能低下症の再検査結果

	件数	結果			
		正常	疑陽性 (再採血依頼)	精密依頼	検体不備 (再採血依頼)
先天性副腎過形成症	144	137	0	7	0
先天性甲状腺機能低下症	315	305	0	10	0
検体不備	41	37	0	3	2

先天性代謝異常症の再検査で受付した検体は4件で、いずれもガラクトース血症であった。また先天性副腎過形成症の再検査で受付した検体は144件で、そのうち精密依頼となったのが7件、先天性甲状腺機能低下症の再検査で受付した検体は315件で、そのうち精密依頼となったのが10件であった。

検体不備で受付した検体は41件で、そのうち3件が先天性副腎過形成症の精密依頼となり、2件は再び検体不備となった。

表7に初回で受付した検体の検査結果を示した。

表7. 初回受付分の先天性代謝異常症等検査結果

	件数	結果			
		正常	疑陽性 (再採血依頼)	精密依頼	検体不備 (再採血依頼)
先天性代謝異常					
疾患別					
フェニールケトン尿症			0	0	-
メイプルシロップ尿症			0	0	-
ホモシスチン尿症			0	0	-
ガラクトース血症			4	0	-
先天性副腎過形成症			152*	24**	-
先天性甲状腺機能低下症			322*	13	-
計	16,690	16,129	478	37	51**

\* 先天性副腎過形成症と先天性甲状腺機能低下症の擬陽性が重複する検体が1件あった。

\*\* 先天性副腎過形成症の精密依頼と検体不備が重複する検体が4件あった。

初回受付した検体は、16,690件でそのうち疑陽性で再採血依頼となったのが478件、精密依頼が37件、検体不備での再採血依頼が51件であった。疑陽性で再採血依頼した478件のうち先天性甲状腺機能低下症が322件と最も多く、次いで先天性副腎過形成症152件、ガラクトース血症4件であった。また精密検査を依頼した37件のうち最も多かったのは先天性副腎過形成症で24件、次いで先天性甲状腺機能低下症の13件であった。

### まとめ

2009年度における先天性代謝異常等検査は、検査受付数17,193件のうち擬陽性による再採血依頼が478件、検体不備による再採血依頼が53件(不備の理由は58件)、精密検査依頼は先天性副腎過形成症が34件、先天性甲状腺機能低下症が23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10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.：Bloodscreeningforphenylketonuria,

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) Guthrie, G. and Susi, A.：Blood screening for phenylalanine method fordetecting phenylketonuria in largepopulation of new-born infants, Pediatrics, 32, 338-343(1963)。
- 6) 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)。
- 7) 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，No7, 95-98(2005)。
- 8) 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，No8, 116-119 (2006)。
- 9) 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，No9, 83-86 (2007)。
- 10) 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，No10, 95-98 (2008)。
- 11) 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，No11, 143-147 (2009)。

