

ノート

2002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 2002

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、2002年度は県内の新生児のうち保護者が希望した18,069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延べ2,636件であり、精密検査依頼数は先天性副腎過形成症22件、先天性甲状腺機能低下症41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9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¹⁴⁾。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⁶⁾。

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、枯草菌と阻害剤を用いるGuthrie法²⁾で行った(表1)。

Guthrie法で判定不能であった検体については、アミノスクリーン(AminoScreen)アミノ酸分析キット(島津製作所)を用いてHPLC(高速液体クロマトグラフ)分析法^{4),8),10),13)}により行った(表2)。

ガラクトース血症については、表3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⁹⁾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

表2. HPLC法

装置	LC-10A
分離カラム	アミノスクリーン LS-Cs (75mm x 4.6mm I.D.)
温度	35
移動相	アミノスクリーン LS-As (アセトニトリル, ペアードイオン試薬を含む酸性溶液)
流量	1.4mL/min
検出器	RF-10A (励起波長 350nm, 検出波長 450nm)
注入量	5μL

表3. 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. 表4にその検査法を示した.

表4. ELISA法

測定項目	対象疾患	判定基準
17-OHP	先天性副腎過形成症	5ng/ml以上(抽出法)
TSH	先天性甲状腺機能低下症	12μU/ml以上

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5に示した. 今年度(2002年度)の先天性代謝異常等検査依頼数は18,069件であった. この件数は昨年度(2001年度)¹²⁾よりも67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⁾.

表5. 検体数

依頼数	18,069
検査数	54,815
再検査数	2,636
再疑陽性による再採血依頼数	528
検体不備による再採血依頼数	57
同上検査数	55

1回目の検査で疑陽性を示した事例は, 4.8%にあたる2,636件であった. そのうち2回目も疑陽性となった528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1.0%の再検査率であった.

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6に示した.

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368件で最も多かった. 次いで先天性副腎過形成症が156件, ガラクトース血症が4件であった. 先天性代謝異常等検査全体に対する再検査率は3疾患で2.9%であ

表6. 再疑陽性による再採血検体

疾患名	再採血依頼数	再採血検査数	再検査率(%)	精密検査依頼数	患者数
フェニルケトン尿症	0	0	0.00	0	0
ホモシチン尿症	0	0	0.00	0	0
メーブルシロップ尿症	0	0	0.00	0	0
ガラクトース血症	4	4	0.02	0	0
甲状腺機能低下症	368	368	2.04	41	9
副腎皮質過形成症	156	156	0.86	22	2
計	528	528	2.92	63	11

った. さらに精密検査を依頼したのは2疾患において63件で先天性甲状腺機能低下症が41件で最も多く, 次いで先天性副腎過形成症22件であった.

精密検査を受けた63人のうち患者と診断されたのは先天性副腎過形成症が2人(検査依頼数の0.01%), 先天性甲状腺機能低下症9人(同0.05%)であった.

表7は確定患者の検査状況である.

表7. 確定患者

疾病名	症例	性別	日令	出生体重	検査成績
先天性副腎過形成症	1	F	4	3616	17-OHP 100ng/ml<
	2	F	5	2500	17-OHP 2.5ng/ml
			22		17-OHP 7.3ng/ml
先天性甲状腺機能低下症	1		4	2610	TSH 37.6μU/ml
	2	F	4	2882	TSH 15.1μU/ml
			18		TSH 14.1μU/ml
	3	M	5	2996	TSH 14.3μU/ml
			18		TSH 52.8μU/ml
	4	M	4	3138	TSH 31.8μU/ml
	5	F	4	3320	TSH 100μU/ml<
	6	F	4	2912	TSH 36.1μU/ml
	7	M	5	2554	TSH 19.1μU/ml
		21		TSH 28.3μU/ml	
8	F	5	3264	TSH 14.6μU/ml	
		21		TSH 13.6μU/ml	
9	M	27	1270	TSH 100μU/ml<	

表8に検体不備の内訳を示した.

表8. 検体不備

理由	件数
抗生剤使用による判定不能	24
哺乳不良・絶食	15
郵送の遅延	10
採血が早い(哺乳開始4日未満)	5
採血量不足	3
計	57

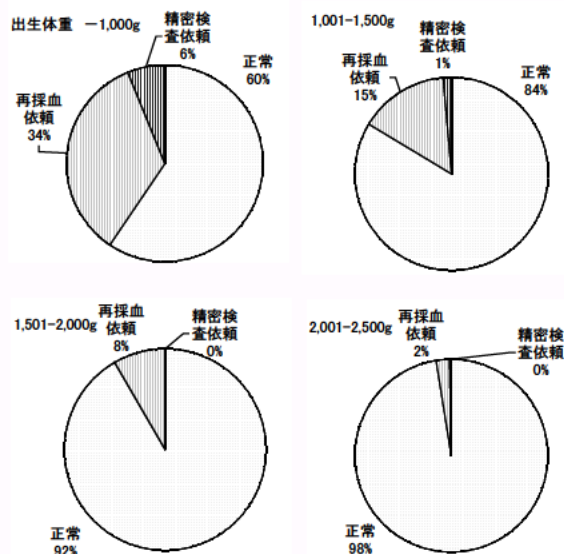
抗生剤を使用していて判定ができなかった検体が24件と最も多かった. 抗生剤を使用しているとぬけ状態となり判定ができないことがあるが, HPLC法を行うことでアミノ酸(フェニルアラニン, メチオニン, ロイシン)は判定が可能であった. HPLC法は抗生剤の影響が少ないが, ガラクトースの公定法はまだなく, その検討は今後の課題である. 他に昨年度には無かった哺乳不良・絶食が15件と大幅に増加した. 郵送の遅延10件, 採血が哺乳開始4日未満5件, 採血量不足3件の合計57件でこれは昨年度の112%であった.

グラフ1に出生体重2,500g以下における17-OHPの検

査結果を示した。出生体重 1,000g 以下では依頼数 32 件のうち再採血依頼 34%(11 件), 精密検査依頼が 6%(2 件), 1,001 ~ 1,500g では依頼数 73 件のうち再採血依頼 15% (11 件), 精密検査依頼 1%(1 件), 1,500 ~ 2,000g では依頼数 169 件のうち再採血依頼 8 % (14 件), 2,000 ~ 2,500g では依頼数 1,235 件のうち再採血依頼 2 % (28 件)であった。出生体重が少ない新生児の方が再採血依頼となる割合が高かった。再採血依頼を出しても医師が管理し, ある程度体重が増加した後に再採血し, 検査するためか, 精密依頼になる新生児は 1 人のみであった。しかし, この 1 人も精密検査では患者と確定診断はされていない。今年度先天性副腎過形成症と確定診断された 2 人の新生児は 2,500g の正常出生体重児であった。

未熟児は胎児性副腎が残存するために先天性副腎過形成症の検査項目である 17-OHP の値が高くなるといわれている⁵⁾。未熟児については病院(大抵総合病院)の NICU で管理されており, 正常児と同じ判断基準で再採血依頼や精密検査依頼を出すのではなく, 主治医の判断に任せてもいいのかもしれない。

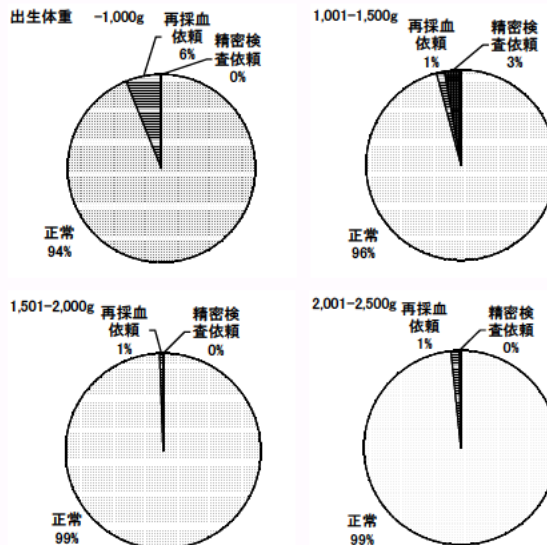
グラフ. 1 17-OHP



グラフ2に出生体重2,500g以下におけるTSHの検査結果を示した。出生体重1,000g以下では依頼数32件のうち再採血依頼6%(2件), 1,001~1,500gでは依頼数73件のうち再採血依頼1%(1件), 精密検査依頼3%(2件), 1,500~2,000gでは依頼数169件のうち再採血依頼1%(14), 2,000 ~ 2,500gでは依頼数1,235件のうち再採血依頼1%(17件), 精密検査依頼0.2%(2件)であった。未熟児の程度による再採血・精密検査依頼数の傾向はなかった。

医療技術の進歩により未熟児の割合が高くなってきている。未熟児では TSH のフィードバック機能の未発達ゆえに先天性甲状腺機能低下症の検査項目である TSH の

グラフ. 2 TSH



値が低くなり, 反対に成熟児であっても生後 2, 3 日目では TSH が高くなる。哺乳状態が不良である場合はアミノ酸・ガラクトースの検査に影響を及ぼす。マス・スクリーニング検査を効果的に行うためにも未熟児の場合だけでなく, すべての検体について適切に受付をし⁷⁾, 医療機関に結果を報告することが重要である。

まとめ

今年度における先天性代謝異常等検査は, 18,069 件, 再採血依頼 528 件, 再採血検査 528 件, 検体不備 57 件であった。精密検査は, 先天性副腎過形成症 22 人, 先天性甲状腺機能低下症 41 人の計 63 人に依頼し, そのうち先天性副腎過形成症 2 人, 先天性甲状腺機能低下症 9 人が患者と確定診断された。

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) Guthrie, G.: Blood screening for phenylketonuria, *J.A.M.A.*, **178**, 863 (1961).
- 3) 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).
- 4) 岩松明彦: 機器分析のてびき(第2版), 81-93, 京都, (株)化学同人(1998).
- 5) 基礎知識講座II(内分泌検査), 日本マス・スクリーニング学会技術部会第21回研修会資料集(2002.2.15 ~ 16)

- 6)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) .
- 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未熟児の採血について』(昭和62年3月9日児母衛第11号)
- 8)厚生省児童家庭局長発『先天性代謝異常検査等の実施について』(第10次改正 平成12年4月5日児発第414号)
- 9)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) .
- 10)田中 稔，矢坂裕太：機器分析のてびき(第2版)，41-59，京都，(株)化学同人 (1998) .
- 11)山中葉子，長谷川圭司，橋爪 清：2000年度の先天性代謝異常検査の概要，三重県保健環境研究部年報，No.3，115-117 (2001) .
- 12)山中葉子，長谷川圭司，橋爪 清：2001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.4，177-180 (2002) .
- 13)山野公明，寺井 格，新井純理，他：蛍光法によるガラクトース血症,フェニルケトン尿症,メイプルシロップ尿症スクリーニングに対する抗生物質の影響．日本マス・スクリーニング学会誌，10，65-72．(2000) .
- 14)藪内百治：先天性代謝異常，日本医事新報，No.3279，23-28 (1987) .