

資料

2003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 2003

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,2003年度は県内の新生児のうち保護者が希望した17,494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429件であり,精密検査依頼数は先天性副腎過形成症19件,先天性甲状腺機能低下症40件,ガラクトース血症2件であった。確定患者数は先天性副腎過形成症3人,先天性甲状腺機能低下症10人,ガラクトース血症1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⁾。

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)

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

を用いて HPLC(高速液体クロマトグラフ)分析法^{4),6),8),10)}により行った(表2)。

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、ペアーディオソ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

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⁷⁾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。

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

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

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4に示した。今年度(2003年度)の先天性代謝異常等検査依頼数は17,494件であった。この件数は昨年度(2002年度)⁹⁾よりも575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。

依頼数	17,494
検査数	53,115
再検査数	2,149
再疑陽性による再採血依頼数	429
検体不備による再採血依頼数	138
同上検査数	137

1回目の検査で疑陽性を示した事例は、4.0%にあたる2,149件であった。そのうち2回目も疑陽性となった429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0.8%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5に示した。

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	2	1
甲状腺機能低下症	276	276	1.58	40	10
副腎皮質過形成症	149	148	0.85	19	3
計	429	428	0.81	61	14

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276件で最も多かった。次いで先天性副腎過形成症が148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0.81%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61件で先天性甲状腺機能低下症が40件で最も多く、次いで先天性副腎過形成症19件、ガラクトース血症2件であった。

表6に検体不備の内訳を示した。

理由	件数
抗生剤使用による判定不能	69
哺乳不良・絶食	24
郵送の遅延	32
採血が早い	11
採血量不足	2
計	138

抗生剤を使用していて判定ができなかった検体が69件と最も多かった。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。他に郵送の遅延32件、哺乳不良・絶食24件、採血が哺乳開始4日未満11件、採血量不足2件の合計138件でこれは昨年度に比べかなり増加している。

表7に精密検査を受けた61名のうち患者と確定診断された症例を示した。先天性甲状腺機能低下症10人(検査依頼数の0.06%)、先天性副腎過形成症3人(同0.017%)、ガラクトース血症が1人(同0.006%)であった。

まとめ

今年度における先天性代謝異常等検査は、17,494件、再採血依頼429件、再採血検査428件、検体不備138件であった。精密検査は、先天性甲状腺機能低下症40人、先天性副腎過形成症19人、ガラクトース血症2人の計61人に依頼し、そのうち先天性甲状腺機能低下症10人、先天性副腎過形成症3人、ガラクトース血症1人が患者と確定診断された。

表7 確定患者						
疾病名	症例	性別	日令	出生体重	検査成績	診断名
先天性副腎過形成症	1	F	8	2976	17-OHP 100ng/ml<	先天性副腎過形成症
	2	M	4	3676	17-OHP 100ng/ml<	先天性副腎過形成症
	3	M	5	2654	17-OHP 49.1ng/ml	先天性副腎過形成症
先天性甲状腺機能低下症	1	F	4	2940	TSH 30.2 μU/ml	一過性高TSH血症
	2	M	5	2512	TSH 20.0 μU/ml	先天性甲状腺機能低下症
			16		TSH 14.0 μU/ml	
	3	F	4	3410	TSH 12.4 μU/ml	先天性甲状腺機能低下症
			16		TSH 34.8 μU/ml	
	4	M	4	3134	TSH 14.0 μU/ml	軽症クレチン症
			13		TSH 15.9 μU/ml	
	5	M	5	926	正常値	先天性甲状腺機能低下症
			19		TSH 18.8 μU/ml	
			34		TSH 100 μU/ml<	
6	F	4	2780	TSH 18.0 μU/ml	先天性甲状腺機能低下症 *1	
		7		TSH 100 μU/ml<		
8	M	4	2540	TSH 13.3 μU/ml	先天性甲状腺機能低下症	
		14		TSH 15.3 μU/ml		
9	M	5	3258	TSH 13.7 μU/ml	先天性甲状腺機能低下症	
		13		TSH 15.6 μU/ml		
10	F	5	2620	TSH 100 μU/ml<	先天性甲状腺機能低下症	
ガラクトース血症	1	M	5	3480	Gla 8mg/ml Beutler法正常	ガラクトース血症
			16		Gla 8mg/ml Beutler法正常	

*1:再採血依頼分 病院で再検査し確定

文 献

- 1)Beutlar, E. and Baluda, M.C.: A simpleapopt 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 fordetecting phenylketonuria in largepopulation 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)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)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)
- 7)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).
- 8)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).
- 9)山中葉子, 橋爪 清: 2002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.5, 79-82 (2003).
- 10)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).
- 11)藪内百治: 先天性代謝異常, 日本医事新報, No.3279, 23-28 (1987).