

## 資 料

# 2014 年度の先天性代謝異常等検査の概要

前田千恵, 小林章人, 楠原 一, 永井佑樹, 小林隆司

## Report of Neonatal Mass-Screening in 2014 Fiscal Year

Chie MAEDA, Akihito KOBAYASHI, 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 5 疾患, 有機酸代謝異常症 7 疾患, 脂肪酸代謝異常症 4 疾患, ガラクトース血症, 先天性副腎過形成症および先天性甲状腺機能低下症の 19 疾患を対象に実施している. 2014 年度は県内の新生児のうち保護者が希望した 14,927 人について検査を実施した. そのうち再採血を依頼した検体は計 468 件, 精密検査を依頼した検体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, イソ吉草酸血症 12 件, 先天性副腎過形成症 14 件, 先天性甲状腺機能低下症 18 件の計 47 件であった. また確定患者数は, フェニルケトン尿症 1 人, 先天性甲状腺機能低下症 9 人の計 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  
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>.

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, 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, 現在は上記 19 疾患<sup>3)</sup>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5～7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<sup>4)</sup>、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、基準値は表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4疾患（MCAD欠損症、VLCAD欠損症、三頭酵素欠損症、CPT I欠損症）は、重松ら<sup>5)</sup>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にて測定した。

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-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されている）

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	
代謝異常症 アミノ酸	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
有機酸代謝異常症	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	
代謝異常症 脂肪酸	MCAD欠損症	C8	0.3	0.6	nmol/ml
		C8/C10	1.0		
	VLCAD欠損症	C14:1	0.4	1.0	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			
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	$\mu$ 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

2014年度の検査総数は初回受付数14,927件と再検査受付数590件の合計15,517件であった。2014年度の確定患者数は、フェニルケトン症1人、先天性甲状腺機能低下症9人の計10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63名で、先天性甲状腺機能低下症が57名と最も多く、次いでフェニルケトン尿症3名、先天性副腎過形成症が2名、プロピオン酸血症1名であった<sup>6)</sup>。内訳を表2に示す。

表2 10年間の先天性代謝異常等検査実施状況

	年度										計	
	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014		
初回検査受付数	16,947	17,625	17,649	17,572	17,193	16,920	16,652	16,208	15,907	14,927	167,600	
再採血依頼数	398	425	490	491	478	544	504	444	467	468	4,709	
精密検査依頼数	フェニルケトン尿症	0	0	1	0	0	0	0	3	1	5	
	メープルシロップ尿症	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	
	ガラクトース血症	0	1	1	3	0	0	1	1	0	7	
	先天性副腎過形成症	32	32	51	35	34	22	33	33	39	325	
	先天性甲状腺機能低下症	12	11	22	14	23	9	18	17	16	180	
	その他代謝異常症								1	16	14	31
	確定患者数			1	0	0	0	0	0	1	1	3
			0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			0	0	0	0	0	0	0	0	0	
			1	0	0	0	0	0	1	0	2	
			6	7	10	8	6	4	7	9	57	
								0	1	0	1	
検体不備	54	83	69	64	58	40	45	67	24	51	555	

2. 初回採血による検査結果

三重県内で出生された新生児のうち、保護者の希望のあった14,927人の検査を行った結果、正常となったのは14,396件、再採血依

頼となったのは468件、精密検査依頼となったのは27件、検体不備であったのは51件であった。内訳を表3に示す。

表3 初回受付分の先天性代謝異常等検査結果

初回受付件数	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	1	0.01	
メープルシロップ尿症		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		0.00	
アルギニノコハク酸尿症		0	0.00		0.00	
メチルマロン酸血症		40	0.27	1	0.01	
プロピオン酸血症						
イノ吉草酸血症		45	0.30	11	0.07	
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		0	0.00	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		5	0.03	0	0.00	
MCAD欠損症		0	0.00	0	0.00	
VLCAD欠損症		0	0.00	0	0.00	
三頭酵素欠損症		0	0.00	0	0.00	
CPT I欠損症		0	0.00	0	0.00	
ガラクトース血症		0	0.00	0	0.00	
先天性甲状腺機能低下症		187	1.25	8	0.05	
先天性副腎過形成症		190	1.27	6	0.04	
計	14927	14396	468*	27		51

\*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 40 件、イソ吉草酸血症 45 件、グルタル酸血症 I 型 5 件、先天性甲状腺機能低下症 187 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、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 1 件、イソ吉草酸血症 11 件、先天性甲状腺機能低下症 8 件、先天性副腎過形成症 6 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 41 件 (22%) のみで、5% タイルによる再採血依頼が 149 件と 78% 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 56 件 (29%) および精密検査依頼となった 6 件すべては出生体重 2,000g 以下の低出生体重児であった。

検体不備は 51 件であった。不備の理由は表 4 のとおりであった。

表 4 検体不備内訳

	件数	(%)	うち、未熟児
郵送の遅延	35	68.6	1
哺乳不良	9	10.0	7
採血が早い	3	5.9	2
染み込み不足	3	5.9	0
乾燥不十分	1	2.0	0
計	51		10

### 3. 再採血による再検査結果

再採血依頼となった児、検体不備および出生体重 2,000g 以下の低出生体重児の再検査依頼などを含め、計 590 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 20 件であった。内訳は表 5 に示すとおり、プロピオン酸血症/メチルマロン酸血症 1 件、イソ吉草酸血症 1 件、先天性甲状腺機能低下症 10 件、先天性副腎過形成症 8 件であった。

なお、再検査により精密検査依頼となった先天性副腎過形成症による 8 件のうち、7 件は出生体重 2,000g 以下の低出生体重児であり、医師の判断により再々検査を行ったところ、4 件は正常であった。

表 5 再検査受付による検査結果

	再検査 受付件数	結果	
		正常	精密検査依頼
フェニルケトン尿症	179	179	0
メーブルシロップ尿症	178	178	0
ホモシスチン尿症	178	178	0
シトルリン血症 I 型	283	283	0
アルギニノコハク酸尿症	283	283	0
メチルマロン酸血症	283	282	1
プロピオン酸血症	283	282	1
イソ吉草酸血症	283	282	1
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	283	283	0
複合カルボキシラーゼ欠損症			
グルタル酸血症 I 型	283	283	0
MCAD 欠損症	283	283	0
VLCAD 欠損症	283	283	0
三頭酵素欠損症	283	283	0
CPT I 欠損症	283	283	0
ガラクトース血症	178	178	0
先天性甲状腺機能低下症	356	346	10
先天性副腎過形成症	312	304	8
計	590	571	19*

\*精密検査依頼の重複有り

また、初回検査でイソ吉草酸血症により再採血依頼となった 45 件、および精密検査依頼となった 11 件についても医師からの依頼により当所で再検査を行ったところ、すべて正常であり、抗生剤の影響が強く疑われた<sup>7)</sup>。

### まとめ

2014 年度における先天性代謝異常等検査は、15,517 件の検査を行い、再採血依頼 468 件、検体不備 51 件、精密検査依頼 47 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、イソ吉草酸血症 12 件、先天性甲状腺機能低下症 18 件、先天性副腎過形成症 14 件であった。そのうち確定診断がついたのは、フェニルケトン症 1 人、先天性甲状腺機能低下症 9 人の計 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) 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) 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).
- 5) 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).
- 6) 前田千恵，小林章人，楠原 一，永井佑樹，小林隆司：2013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.16，91-95 (2013).
- 7) 重松陽介：ESI-MS/MS 新生児マススクリーニング事業の再検討，平成10年度厚生科学研究費補助金（子ども家庭総合研究事業）分担研究報告書，74-76.