

## 資料

# 2015 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, 赤地重宏

## Report of Neonatal Mass-Screening in 2015 Fiscal Year

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

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. 2015 年度は県内の新生児のうち保護者が希望した 14,827 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 441 件, 精密検査を依頼した検体はフェニルケトン尿症 3 件, メチルマロン酸血症/プロピオン酸血症 4 件, イソ吉草酸血症 11 件, 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 2 件, 先天性副腎過形成症 32 件, 先天性甲状腺機能低下症 10 件の計 62 件であった. また確定患者数は, 先天性甲状腺機能低下症 6 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.

以下に 2015 年度の検査結果を報告する.

## 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4～7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、いずれも重松ら<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（シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティックス社製キット「エンザプレート GAL」使用）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（栄研化学社製キット「クレチン TSH ELISA II ‘栄研’」および「17-OHP D-ELISA ‘栄研’ II」使用）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
アミノ酸代謝異常	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	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酸尿症	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	
脂肪酸代謝異常	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

2015年度の検査総数は初回受付数 14,827

件と再検査受付数 566 件の合計 15,393 件であった。2015年度の確定患者数は、先天性甲状

腺機能低下症 6 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	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	計	
初回検査受付数	17,625	17,649	17,572	17,193	16,920	16,652	16,208	15,907	14,927	14,827	165,480	
再検査受付数	622	655	660	669	660	591	550	609	590	566	6,172	
再採血依頼数	425	490	491	478	544	504	444	467	468	441	4,752	
精密検査依頼数	フェニルケトン尿症	0	1	0	0	0	0	3	1	3	8	
	メーブルシロップ尿症	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	1	1	3	0	0	1	1	0	0	7	
	先天性副腎過形成症	32	51	35	34	22	33	33	39	14	32	325
	先天性甲状腺機能低下症	11	22	14	23	9	18	17	16	18	10	158
	その他代謝異常症							1	16	14	17	48
	計	44	75	52	57	31	52	52	74	47	62	546
確定患者数	フェニルケトン尿症		1	0	0	0	0	1	1	0	3	
	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		0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	先天性副腎過形成症		1	0	0	0	0	0	1	0	2	
	先天性甲状腺機能低下症		6	7	10	8	6	4	7	9	6	57
	その他代謝異常症							0	1	0	0	1
計		8	7	10	8	6	4	10	10	6	63	
検体不備	83	69	64	58	40	45	67	24	51	20	521	

## 2. 初回採血による検査結果

2015 年度に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 14,827 人を受け付け、検査を行った結果、正常となったのは

14,338 件、再採血依頼となったのは 441 件、精密検査依頼となったのは 41 件、検体不備であったのは 19 件であった。内訳を表 3 に示す。

表 3 2015年度の初回受付分の先天性代謝異常等検査結果

受付検査件数	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		4	0.03	0	0.00	
メーブルシロップ尿症		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						
プロピオン酸血症		47	0.32	2	0.01	
イソ吉草酸血症		39	0.26	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		0	0.00	0	0.00	
MCAD欠損症		0	0.00	0	0.00	
VLCAD欠損症		1	0.01	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		155	1.05	5	0.03	
先天性副腎過形成症		195	1.32	23	0.16	
計	14827	14338	441*	41		19

\*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441件の内訳は、フェニルケトン尿症4件、プロピオン酸血症/メチルマロン酸血症47件、イソ吉草酸血症39件、VLCAD欠損症1件、先天性甲状腺機能低下症155件、先天性副腎過形成症195件であった。

精密検査依頼となった41件の内訳は、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11件、先天性甲状腺機能低下症5件、先天性副腎過形成症23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195件のうち、基準値を超えたのは48件(25%)のみで、上位5%タイルによる再採血依頼が147件と75%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195件中の47件(24%)および精密検査依頼となった23件中の21件(91%)は出生体重2,000g以下の低出生体重児であった。先天性副腎過形成症で再採血依頼および精密検査依頼になった検体の内訳を表4に示す。

表4 先天性副腎過形成症で再採血依頼および精密検査依頼になった検体の内訳

	うち、 低出生 体重児			判定理由		
	件数	(%)			件数	(%)
再採血依頼	195	47	24	基準値超え	48	25
				上位5%タイル	147	75
精密検査依頼	23	21	91			

初回検査および再採血検査における検体不備は20件であった。不備の理由は表5のとおりであった。

表5 初回検査および再採血検査における検体不備内訳

	件数	(%)	うち、低出生体重児
郵送の遅延	3	15.0	0
哺乳不能	12	60.0	9
採血が早い	4	20.0	0
ろ紙の汚染	1*	5.0	0
計	20		9

\*再採血検体によるもの

### 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566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21件であった。内訳は表6に示すとおり、フェニルケトン尿症3件、プロピオン酸血症/メチルマロン酸血症2件、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2件、先天性甲状腺機能低下症5件、先天性副腎過形成症9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9件はすべて出生体重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、すべて正常であった。

表6 再採血の受付による検査結果

	再採血 受付件数	結果	
		正常	精密検査依頼
フェニルケトン尿症	171	168	3
メープルシロップ尿症	168	168	0
ホモシスチン尿症	168	168	0
シトルリン血症I型	264	264	0
アルギニノコハク酸尿症	264	264	0
メチルマロン酸血症	264	262	2
プロピオン酸血症	264	264	0
イソ吉草酸血症	264	264	0
メチルクロトニルグリシン尿症	264	262	2
ヒドロキシメチルグルタル酸血症	264	262	2
複合カルボキシラーゼ欠損症			
グルタル酸血症I型	264	264	0
MCAD欠損症	264	264	0
VLCAD欠損症	264	264	0
三頭酵素欠損症	264	264	0
CPT I欠損症	264	264	0
ガラクトース血症	168	168	0
先天性甲状腺機能低下症	327	322	5
先天性副腎過形成症	313	304	9
計	566*	544	21

\*再採血受付件数に検体不備1件を含む

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39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、ピボキシル基を有する抗生剤を服用すると生ずるピバロイルカルニチンによる偽陽性が強く疑われた<sup>7)</sup>。タンデムマス法導入後の2013年以降、イソ吉草酸血症により再採血および精密検査を依頼する医療機関数は増加している。(2013年度:5医療機関, 2014年度:9医療機関, 2015年度:11医療機関)。これらの抗生剤の小児(特に乳幼児)への投与については、血中カルニチンの低下に伴う低血糖症状をきたすことが知られている<sup>8)</sup>。使用に当たっては注意が必要であり、今後は医療機関に対して、情報提供などのアプローチが課題となる。

### まとめ

2015年度における先天性代謝異常等検査は、15,393件の検査を行い、再採血依頼441件、検体不備20件、精密検査依頼62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 3 件, プロピオン酸血症/メチルマロン酸血症 4 件, イソ吉草酸血症 11 件, 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 2 件, 先天性甲状腺機能低下症 10 件, 先天性副腎過形成症 32 件であった。そのうち確定診断がついたのは, 先天性甲状腺機能低下症 6 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，稲岡一考：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，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.
- 8) 医薬品医療機器総合機構 PDMA からの医薬品適正使用のお願い，No.8，2012 年 4 月.