

資料

2016 年度の先天性代謝異常等検査の概要

小林章人, 中野陽子, 内山信樹, 楠原 一,
永井佑樹, 赤地重宏, 前田千恵*

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¹⁾. 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²⁾.

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³⁾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 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⁴⁾, 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⁵⁾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

*松阪保健所

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 α -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
	メーブルシロップ尿症	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	μ 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

2016 年度の検査総数は初回受付数 14,276 件と再検査受付数 555 件の合計 14,831 件であった。2016 年度の確定患者数は、先天性甲状腺機能低下症 5 人、先天性副腎過形成症が 1 人、プロピオン酸血症 1 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 75 人で、先天性甲状腺機能低下症が 67 人と最も多く、次いでフェニルケトン尿症および先天性副腎過形成症がそれぞれ 3 人、プロピオン酸血症 2 人であった⁶⁾。内訳を表 2 に示す。

表2 10年間の先天性代謝異常症等検査実施状況

年度	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	計
初回検査受付数	17,101	17,033	16,690	16,376	16,148	15,764	15,298	14,927	14,827	14,276	158,440
再検査受付数	548	539	503	544	504	444	609	590	566	555	5,402
再採血依頼数	490	491	478	544	504	444	467	468	441	424	4,751
精密検査依頼数	フェニルケトン尿症	1	0	0	0	0	3	1	3	2	10
	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	3	0	0	1	1	0	0	0	6
	先天性副腎過形成症	51	35	34	22	33	33	39	14	32	318
	先天性甲状腺機能低下症	22	14	23	9	18	17	16	18	10	157
	その他代謝異常症	/	/	/	/	/	1	16	14	17	19
計	75	52	57	31	52	52	74	47	62	56	558
確定患者数	フェニルケトン尿症	1	0	0	0	0	1	1	0	0	3
	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	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	先天性副腎過形成症	1	0	0	0	0	1	0	0	1	3
	先天性甲状腺機能低下症	6	7	10	8	6	4	7	9	6	68
	その他代謝異常症	/	/	/	/	/	0	1	0	0	1
計	8	7	10	8	6	4	10	10	6	7	76
検体不備	83	69	64	58	40	45	67	24	51	14	515

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14,276人の検査を行った結果、正常となったのは13,811件、再採血依

頼となったのは424件、精密検査依頼となったのは36件、検体不備であったのは13件であった。内訳を表3に示す。

表3 2016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		3	0.02	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	0.00	
アルギニノコハク酸尿症		0	0.00	0	0.00	
メチルマロン酸血症		16	0.11	1	0.01	
プロピオン酸血症		17	0.12	12	0.08	
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	
複合カルボキシルラーゼ欠損症						
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		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		183	1.28	5	0.04	
先天性副腎過形成症		205	1.44	18	0.13	
計	14276	13811	424*	36		13

*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 3 件、プロピオン酸血症/メチルマロン酸血症 16 件、イソ吉草酸血症 17 件、先天性甲状腺機能低下症 183 件、先天性副腎過形成症 205 件であった。

精密検査依頼となった内訳は、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 12 件、先天性甲状腺機能低下症 5 件、先天性副腎過形成症 18 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 205 件のうち、基準値を超えたのは 59 件 (28.8%) で、95% タイルによる再採血依頼が 146 件と 71.2% 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 42 件 (20.5%) および精密検査依頼となったうちの 16 件 (64.0%) 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 2016年度の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

	件数	うち、 低出生 体重児		判定理由	件数	(%)
		件数	(%)			
再採血依頼	205	42	20.5	基準値超え	59	28.8
				上位5%タイル	146	71.2
精密検査依頼	25	16	64.0			

初回検査および再採血検査における検体不備は 14 件であった。不備の理由は表 5 のとおりであった。

表5 2016年度の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、未熟児
郵送の遅延	5*	35.7	0
哺乳不能	4	28.6	0
採血が早い	5	35.7	0
計	14		0

*再採血検体を含む

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 555 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 6 に示すとおり、フェニルケトン尿症 2 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 3 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

表6 2016年度の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	検体不備
フェニルケトン尿症	169	166	2	1
メーブルシロップ尿症	166	165	0	1
ホモシチン尿症	166	165	0	1
シトルリン血症 I 型	213	212	0	1
アルギニノコハク酸尿症	213	212	0	1
メチルマロン酸血症	213	211	1	1
プロピオン酸血症	213	209	3	1
イソ吉草酸血症	213	209	3	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	213	212	2	1
複合カルボキシラーゼ欠損症				
グルタル酸血症 I 型	213	212	0	1
MCAD欠損症	213	212	0	1
VLCAD欠損症	213	212	0	1
三頭酵素欠損症	213	212	0	1
CPT I 欠損症	213	212	0	1
ガラクトース血症	169	168	0	1
先天性甲状腺機能低下症	344	338	5	1
先天性副腎過形成症	328	321	7	0
計	555	534	20*	2

*精密検査依頼項目に重複あり

過形成症 7 件であった。

なお、先天性副腎過形成症により初回検査および再検査が精密検査依頼となった 21 人 (25 件) のうち 18 人は出生体重 2,000g 以下の低出生体重児であり、医師の判断により、19 人の再検査を行ったところ、17 人は正常であった。

また、イソ吉草酸血症により再採血依頼および精密検査依頼となった 30 人 (32 件) 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、29 人が正常であり、ピボキシル基を有する抗生剤の影響が強く疑われた⁷⁾。残りの 1 人についても、精密検査実施医療機関にて正常が確認されている。

まとめ

2016 年度における先天性代謝異常等検査は、14,831 件の検査を行い、再採血依頼 555 件、検体不備 14 件、精密検査依頼 56 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 2 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 15 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 25 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 5 人、および先天性副

腎過形成症 1 人, プロピオン酸血症 1 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) 小林章人, 前田千恵, 楠原一, 小林隆司: 2015 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.18, 94-98 (2015) .
- 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 .