

## 資料

# 2008年度の先天性代謝異常等検査の概要

永井佑樹, 前田千恵, 田沼正路

## The Results of Neonatal Mass-Screening in 2008 Fiscal Year

Yuhki NAGAI, Chie MAEDA, and Masamichi TANUMA

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 3 疾患, ガラクトース血症, 先天性副腎過形成症および甲状腺機能低下症の 6 疾患を対象に実施している. 2008 年度は県内の新生児のうち保護者が希望した 17,452 件について検査を実施した. 疑陽性と判定し再検査を行った検体は 486 件であり, 精密検査依頼数は先天性副腎過形成症 35 件, 先天性甲状腺機能低下症 14 件, ガラクトース血症 3 件の計 52 件であった. 確定患者数は, 先天性甲状腺機能低下症の 7 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<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>.

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: CAH) 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 (Phenylketonuria: PKU), メープルシロップ尿症 (Maple syrup urine disease: MSUD), ホモシスチン尿症 (Homocystinuria: HCU), ヒスチジン血症 (Histidinemia) およびガラクトース血症 (Galactosemia) 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, 機能障害などに陥るのを防御できる.

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 月より全国的に開始され, 三重県においても 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, ヒスチジン血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

検査対象の疾患である PKU, MSUD, HUC の 3 疾患については, アミノ酸の代謝過程における酵素または補酵素の欠損により PKU ではフェニルアラニン (Phe) の, MSUD ではロイシン (Leu), イソロイシンおよびバリンの, HUC ではメチオニン (Met) の血中濃度がそれぞれ高値となることから, 検査ではそれぞれのアミノ酸 (MSUD

表 1 . B I A 法 ( B a c t e r i a l I n h i b i t i o n A s s a y )

測定項目	対象疾患	試薬等		カットオフ値 アミノ酸濃度 (mg/dL)
		枯草菌 (ATCC)	代謝拮抗阻害剤	
Phenylalanine (Phe)	フェニルケトン尿症	6633	-2-thienyl-alanine	4
Methionine (Met)	ホモシスチン尿症	6633	L-methionine-DL-sulfoximine	2
Leucine (Leu)	メーブルシロップ尿症	6015	4-aza-DL-leucine	4

では Leu) を指標とする BIA 法 ( B a c t e r i a l i n h i b i t i o n a s s a y )<sup>3)</sup>を用いて検査を実施した(表 1)。

ガラクトース血症については、表 2 に示すように Paigen ( 吉田 ) 法<sup>4)</sup>により全検体を検査し、BIA 法と同様に寒天プレート上で判定した。

表 2 . P a i g e n 法

測定項目	対象疾患	試薬等	カットオフ値 濃度(mg/dL)
Galactose (Gal)	ガラクトース血症	吉田法 (栄研化学)	8

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- 水酸化プロゲステロン ( 17-OHP ) の濃度を測定した。(上記 2 疾患は三重大学医学部小児科に委託)

## 2 . 材料

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濾紙に径 1cm 位まで充分しみ込ませて採血し<sup>5)</sup>、涼風乾燥後、三重県保健環境研究所に郵送されたものを検査材料とした。検査には乾燥した濾紙血液を直径 3mm に打ち抜いたディスクを使用した。

## 結果

### 1 . 実施状況

2000 年度からの検査の実施状況を表 3 に示した。2000 年からの 9 年間での総検査受付数は 159,598 件であり、再検査依頼数は 4,275 件であった。精密検査依頼数は合計で 463 件であり、先天性副腎過形成症、先天性甲状腺機能低下症がそれぞれ 237 件、215 件と多く、ガラクトース血症が 10 件、フェニルケトン尿症が 1 件であった。また確定患者数は合計で 67 名であり、先天性甲状腺機能低下症が 55 名と最も多く、次いで先天性副腎過形成症が 9 名、ガラクトース血症が 2 名、フェニルケトン尿症が 1 名であった。

### 2 . 検査結果

今年度 ( 2008 年度 ) の先天性代謝異常等検査受付数は 17,572 件であり、この件数は 2005 年度の 16,947 件から微増傾向が続いていたが、今年度は昨年度に比べ 77 件の減少となった<sup>6-9)</sup>。

1 回目の検査で疑陽性を示した事例は再度検査し、そのうち 2 回目も疑陽性となった 491 件については再採血を依頼した。総検査数に対してこの再検率は 0.47% ( 昨年度 0.46% ) であった。

表 3 . 検査実施状況

	2000年度	2001年度	2002年度	2003年度	2004年度	2005年度	2006年度	2007年度	2008年度	計
検査受付数	18,867	18,136	18,069	17,494	17,239	16,947	17,625	17,649	17,572	159,598
再検査依頼数	512	616	528	429	386	398	425	490	491	4,275
精密検査依頼数										
フェニルケトン尿症	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
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	2	1	0	2	0	0	1	1	3	10
先天性副腎過形成症	15	4	22	19	27	32	32	51	35	237
先天性甲状腺機能低下症	19	32	41	40	24	12	11	22	14	215
確定患者数										
フェニルケトン尿症	0	0	0	0	0	/	/	1	0	1
メーブルシロップ尿症	0	0	0	0	0	/	/	0	0	0
ホモシスチン尿症	0	0	0	0	0	/	/	0	0	0
ガラクトース血症	1	0	0	1	0	/	/	0	0	2
先天性副腎過形成症	0	1	2	3	2	/	/	1	0	9
先天性甲状腺機能低下症	4	11	9	10	8	/	/	6	7	55
検体不備	61	51	57	138	92	54	83	69	64	669

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4に示した。

表4．疾患別再検査成績

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
フェニル ケトン尿症	0	0	0.00	0
ホモ シスチン尿症	0	0	0.00	0
メープル シロップ尿症	1	1	0.01	0
ガラクトース 血症	14	14	0.08	3
先天性 副腎過形成症	172	170	0.99	35
先天性甲状腺 機能低下症	304	301	1.73	14
計	491	486		52

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301件(再検査率1.73%)で最も多かった。次いで先天性副腎過形成症が170件(同0.99%)、ガラクトース血症が14件(同0.08%)、メープルシロップ尿症が1件(同0.01%)であった。

また先天性代謝異常等検査全体に対する再検査率は上記4疾患で0.46%(昨年度0.46%)であった。

なお再検査率の全国平均(検査法が同じ施設での平均値)は先天性甲状腺機能低下症1.35%、先天性副腎過形成症0.79%、ガラクトース血症0.24%、メープルシロップ尿症0.04%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52件で先天性副腎過形成症が35件で最も多く、次いで先天性甲状腺機能低下症が14件、ガラクトース血症が3件であった。検査全体に対する精検率は0.05%(昨年度0.07%)であった。

表5に検体不備の内訳を示した。

表5．検体不備

理由	件数	(%)	うち 未熟児	(%)
抗生剤による判定不能	56*	87.5	17	30.4
哺乳不良・絶食	1	1.6	1	100.0
採血が早い	2	3.1	0	0.0
測定不能	1	1.6	0	0.0
郵送の遅延	2	3.1	0	0.0
染みこみ不足	2	3.1	0	0.0
計	64	100.0	18	

\*重複あり

抗生剤を使用していて判定ができなかった検体が56件と最も多かった。他に哺乳不良・絶食1件、採血が哺乳開始4日未満(採血が早い)2件、測定不能1件、郵送の遅延2件、染みこみ不足2件の合計64件であった。検体不備と判定した検体のうち、出生体重2,000g以下の未熟児は18件で抗生剤による判定不能が17件に達し、もっとも多く、次いで哺乳不良・絶食が1件であった。抗生剤による判定不能のうち、未熟児の占める割合が30.4%であった。

表6-1~2に再検査で受付した検体の検査結果を示した。

表6-1．先天性代謝異常症の再検査結果

	件数	結果			
		正常	疑陽性 (再採血依頼)	精密依頼	検体不備 (再採血依頼)
疑陽性	15	-	-	-	-
疾患別					
フェニルケトン尿症	0	0	0	0	0
メープルシロップ尿症	1	1	0	0	0
ホモシスチン尿症	0	0	0	0	0
ガラクトース血症	14	11	0	3	0
検体不備	71	70	0	1	0

表6-2. 先天性副腎過形成症・先天性甲状腺機能低下症の再検査結果

	件数	結果			
		正常	疑陽性 (再採血依頼)	精密依頼	検体不備 (再採血依頼)
先天性副腎過形成症	162	151	0	10	1
先天性甲状腺機能低下症	299	292	0	6	1

先天性代謝異常症の再検査で受付した検体は、15件で、ガラクトース血症が14件と最も多く、メープルシロップ尿症が1件であった。

また先天性副腎過形成症の再検査で受付した検体は162件で、そのうち精密依頼となったのが10件、検体不備が1件であった。

先天性甲状腺機能低下症の再検査で受付した検体は299件で、そのうち6件が精密検査依頼となり、1件が検体不備となった。

表7に初回で受付した検体の検査結果を示した。

表7. 初回受付分の先天性代謝異常症等検査結果

	件数	結果			
		正常	疑陽性 (再採血依頼)	精密依頼	検体不備 (再採血依頼)
先天性代謝異常					
疾患別					
フェニールケトン尿症			0	0	-
メープルシロップ尿症			1	0	-
ホモシスチン尿症			0	0	-
ガラクトース血症			11	0	-
先天性副腎過形成症			172	25	-
先天性甲状腺機能低下症			304	8	-
計	17,033	16,450	488	33	62

初回受付した検体は、17,033件でそのうち疑陽性で再採血依頼となったのが488件、精密依頼が33件、検体不備での再採血依頼62件であった。疑陽性で再採血依頼した488件のうち先天性甲状腺機能低下症が304件と最も多く、次いで先天性副腎過形成症172件、ガラクトース血症11件、メープルシロップ尿症1件であった。また精密検査依頼した33件のうち最も多かったのは先天性副腎過形成症で25件、次いで先天性甲状腺機能低下症の8件であった。

### まとめ

2008年度における先天性代謝異常等検査は、17,572件で再採血依頼491件、再採血検査486件、検体不備64件であった。精密検査依頼は、先天性副腎過形成症35件、先天性甲状腺機能低下症14件、ガラクトース血症3件であった。また確定患者数は、先天性甲状腺機能低下症が7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巻第5号，387-400 (1972)。
- 3) Guthrie, G.: Blood screening for phenylketonuria, J.A.M.A., 178, 863 (1961)。
- 4) 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)。
- 5) 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)。
- 6) 山中葉子, 橋爪 清：2004年度の先天性代謝異常等検査の概要，三重県科学技術振興センター保健環境研究部年報，No7，95-98 (2005)。
- 7) 永井佑樹, 山中葉子, 橋爪 清：2005年度の先天性代謝異常等検査の概要，三重県科

学技術振興センター保健環境研究部年報，  
No8，116-119（2006）。

- 8) 永井佑樹，山内昭則，矢野拓弥，永田克行  
：2006年度の先天性代謝異常等検査の概  
要，三重県科学技術振興センター保健環境  
研究部年報，No9，83-86（2007）。
- 9) 永井佑樹，前田千恵，永田克行： 2007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，No10，95-98（2008）。