

資料

2017年度の先天性代謝異常等検査の概要

内山信樹, 小林章人, 中野陽子, 赤地重宏,
山寺基子

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が, 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)は, いずれも重松ら³⁾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.

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, 基準値を表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」)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 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	
代謝異常症	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		
内分泌疾患	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

2017年度の検査総数は初回受付数 13,595 件と再検査受付数 512 件の合計 14,107 件であった。2017年度の確定患者数は、フェニルケトン尿症 3 件、先天性甲状腺機能低下症 5 件、プロピオン酸血症 2 件、MCAD 欠損症 1 件であった。過去 10 年間での先天性代謝異常等疾患の確定患

者数は 74 人で、先天性甲状腺機能低下症が 62 人と最も多く、次いでフェニルケトン尿症 5 人、プロピオン酸血症 4 人、先天性副腎過形成症 2 人、MCAD 欠損症 1 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等検査実施状況

年度	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	計
初回検査受付件数	17,033	16,690	16,376	16,148	15,764	15,298	14,927	14,827	14,276	13,595	154,934
再検査受付件数	539	503	544	504	444	609	590	566	555	512	5,366
再採血依頼件数	491	478	504	465	444	467	468	441	424	408	4,590
精密検査依頼件数											
フェニルケトン尿症	0	0	0	0	0	3	1	3	2	4	13
メーブルシロップ尿症	0	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	0
ガラクトース血症	3	0	0	1	1	0	0	0	0	5	10
先天性副腎過形成症	35	34	22	33	33	39	14	32	25	26	293
先天性甲状腺機能低下症	14	23	9	18	17	16	18	10	10	8	143
その他代謝異常症	/	/	/	/	1	16	14	17	19	9	76
計	52	57	31	52	52	74	47	62	56	52	535
確定患者数											
フェニルケトン尿症	0	0	0	0	0	1	1	0	0	3	5
メーブルシロップ尿症	0	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	0
ガラクトース血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
先天性副腎過形成症	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	2
先天性甲状腺機能低下症	7	10	8	6	4	7	9	6	0	5	62
その他代謝異常症	/	/	/	/	0	1	0	0	1	3	5
計	7	10	8	6	4	10	10	6	2	11	74
検体不備	69	64	58	40	45	67	24	51	14	25	457

2. 初回採血による検査結果

2017年度の県内の出生数は 13,039 人⁷⁾であり、初回検体数 13,595 人から計算すると受検率は約 104.3%となった。100%を超えているのは、県外者が「里帰り出産」のため県内で受検するためだと考えられる。また、県民が「里帰り出産」のため県外で受検することも考えられることから、正確な受検率は算出できないが、県内で出生した新生児は、ほぼ全員が受検していると推測される。検査を行った結果、正常と判

定されたのは 13,151 件、再採血依頼となったのは 408 件、精密検査依頼となったのは 21 件、検体不備(再採血依頼件数)となったのは 25 件であった。また、2 疾患以上が重複して再検査依頼となった例は 3 件あり、いずれも、先天性副腎過形成症と他の疾患であった。検体不備で、先天性副腎過形成症の疑いで再検査依頼もしくは精密検査依頼となった例が 7 件あった。内訳を表 3 に示す。

表3 2017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				検体不備 (再採血 依頼件数)
		正常	再採血 依頼件数	再採血 依頼率 (%)	精密検査 依頼件数	
フェニルケトン尿症			6	0.04	0	0.00
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	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			29	0.21	1	0.01
プロピオン酸血症			7	0.05	0	0.00
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			2	0.01	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			1	0.01	0	0.00
MCAD欠損症			0	0.00	1	0.01
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			8	0.06	0	0.00
先天性甲状腺機能低下症			155	1.14	3	0.02
先天性副腎過形成症			200	1.47	16	0.12
計	13595	13151	408 ^{注1}		21 ^{注2}	25 ^{注3}

注 依頼検査項目の重複あり

- 1) フェニルケトン尿症と先天性副腎過形成症の疑い 1件
 1) 甲状腺機能低下症と先天性副腎過形成症の疑い 2件
 1), 3) 検体不備と先天性副腎過形成症の疑いで再採血 6件
 2), 3) 検体不備と先天性副腎過形成症の疑いで精密検査 1件

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 6 件、プロピオン酸血症/メチルマロン酸血症 29 件、イソ吉草酸血症 7 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、グルタル酸血症 I 型 1 件、ガラクトース血症 8 件、先天性甲状腺機能低下症 155 件、先天性副腎過形成症 200 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、MCAD欠損症 1 件、先天性甲状腺機能低下症 3 件、先天性副腎過形成症 16 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 200 件のうち、基準値を超えたのは 62 件(31.0%)で、95%タイルによる再採血依頼が 138 件(69.0%)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 58 件 (29.0%) および精密検査依頼となったうちの 13 件 (81.3%) は出生体重 2,000g 未満の低出生体重児(以下、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 2017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 依頼件数	200	58	29.0	基準値超え	62	31.0
				上位5% マイル	138	69.0
精密検査 依頼件数	16	13	81.3			

初回検査における検体不備(再採血依頼件数)は25件であった。そのうち、6件が先天性副腎過形成症の疑いで再検査依頼、先天性副腎過形成症の疑いで精密検査依頼となった。その内訳は表5のとおりであった。

表5 検体不備内訳

	件数	(%)	うち、 低出生 体重児
郵送の遅延	13	52.0	0
哺乳不能	8	32.0	6
採血が早い	4	16.0	2
計	25 ^{注1}		8

注 重複検査項目あり

- 1) 先天性副腎過形成症の疑いで再採血 6件
- 1) 先天性副腎過形成症の疑いで精密検査 1件

3. 再採血による再検査結果

再採血依頼となった新生児、検体不備および低出生体重児の再検査依頼などを含め、計512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31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4件、プロピオン酸血症/メチルマロン酸血症4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3件、ガラクトース血症5件、先天性甲状腺機能低下症5件、先天性副腎過形成症10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26件のうち22件は低出生体重児であり、医師の判断により、22件の再検査を行ったところ、21件は正常であった。

また、イソ吉草酸血症により再採血依頼となった7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、7件すべてが正常であり、ピボキシル基を有する抗生剤の影響が強く疑われた⁸⁾。

表6 再採血による検査結果

	再採血 受付	結果	
		正常	精密 検査
フェニルケトン尿症	172	168	4
メープルシロップ尿症	167	167	0
ホモシスチン尿症	167	167	0
シトルリン血症I型	167	167	0
アルギニノコハク酸尿症	167	167	0
メチルマロン酸血症	195	191	4
プロピオン酸血症			
イソ吉草酸血症	174	174	0
メチルクロトニルグリシン尿症	168	165	3
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	168	168	0
MCAD欠損症	167	167	0
VLCAD欠損症	167	167	0
三頭酵素欠損症	167	167	0
CPT I欠損症	167	167	0
ガラクトース血症	181	176	5
先天性甲状腺機能低下症	318	313	5
先天性副腎過形成症	307	297	10
計	512	481	31

まとめ

2017年度における先天性代謝異常等検査は、14,107件の検査を行い、再採血依頼408件、検体不備25件、精密検査依頼52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4件、プロピオン酸血症/メチルマロン酸血症5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3件、MCAD欠損症1件、ガラクトース血症5件、先天性甲状腺機能低下症8件、先天性副腎過形成症26件であった。そのうち確定診断がついたのは、フェニルケトン尿症3人、先天性甲状腺機能低下症5人、プロピオン酸血症2人、MCAD欠損症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，中野陽子，内山信樹，楠原一，永井佑樹，赤地重宏，前田千恵：2016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. 19, 72-76 (2017).
- 7) 三重県：みえ DATABOX，人口・世帯の動き 平成30年4月1日現在，
<http://ss140094/DATABOX/000213994.htm>
- 8) 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.