

新生児における先天性代謝異常症のマス・スクリーニング 実施状況について（第20報）

好井 信子・森本 弘美・多田 真有美・藤田 登美子

Mass Screening for Inborn Error of Metabolism in Kagawa Prefecture(XX)

Nobuko YOSHII, Hiromi MORIMOTO, Mayumi TADA and Tomiko FUJITA

I 緒 言

出生率の低下、人口の高齢化など子供をとりまく社会環境は、大きく変化している。地域保健の総合的な見直しが、検討されている中、一昨年同様香川県においては、出生数は増加し、乳幼児死亡率の低さも全国でも上位であった。

昭和52年から厚生省心身障害児予防対策事業として心身ともに健やかな成人になることを目標として早期発見、早期治療のためのマス・スクリーニングが行われており、新生児のための予防医学に効果をあげている。当県でも「香川県先天性代謝異常検査等実施要綱¹⁹⁾」に基づき各医療機関、市町の協力を得て同様に実施している。

各年度のマス・スクリーニングの実施状況について前報^{1)~18)}において報告したので、ここでは平成10年、11年度のマス・スクリーニング実施状況について報告する。

II 方 法

1. 検査対象疾病

フェニールケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症、クレチン症及び先天性副腎過形成症

2. 検査対象者

新生児のうち、保護者の検査を希望するもの。

3. 検査材料

医療機関が「香川県先天性代謝異常検査等実施要綱¹⁹⁾」に基づき、定められたろ紙に採血した乾燥血

液ろ紙を、用いた。

4. 検査方法

アミノ酸代謝異常症の3種疾病についてはガスリ-法にて行った。このうち定められたCut-off値付近以上に菌発育の認められた検体、及び菌発育阻害を示した検体については、薄層クロマトグラフィ(以下TLC)を併用し判定の参考とした。

ガラクトース血症についてはBeutler法とPaigen法共に行い、TLCも併用した。

クレチン症及び先天性副腎過形成症検査はELISA法にて実施した。

以上、前年度同測定法による。

5. その他

検査結果及び検査検体等については、「香川県先天性代謝異常検査等実施要綱¹⁹⁾」に基づき所報第11号同様に処理した。

検査は今年度も例年同様、日曜、祭日を除いて受け付け当日に行った。

III 結果及び考察

1. 検査実施施設数

① 検査実施施設数

病院27施設、医院18施設、助産院2施設の計47施設が検査を実施している。

② 検査件数及び検査実施率

表1、表2、表3に、平成10、11年度の先天性代謝異常症、クレチン症並びに、先天性副腎過形成症検査の月別受付検体数を示した。検査件数は前年度と比較すると増加している。

表1 先天性代謝異常症検査月例受付検体数・再採血数・精度管理検体数・検査件数

平成10年度

月	平成10年										平成11年			合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
検査実施件数	770	803	887	917	842	908	813	748	875	779	832	887	10055	
再検検体 (検体不備)	9	14	16	11	9	12	13	14	15	10	8	23	154	
疑陽性陽性による再採血数	0	0	0	3	3	0	0	0	0	1	1	1	9	
疑陽性陽性による再採血数	4	6	1	3	9	5	2	3	2	4	2	3	44	
精度管理検体数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	120	
総検査実施件数	780	813	897	927	852	918	823	758	885	789	842	891	10175	
検査実人員数(受付月日による)	757	783	870	900	821	891	798	731	858	764	821	854	9848	

平成11年度

月	平成11年										平成12年			合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
検査実施件数	779	887	912	846	940	939	791	850	884	862	870	837	10263	
再検検体 (検体不備)	9	14	16	11	9	12	13	14	15	10	8	23	154	
疑陽性陽性による再採血数	0	0	0	3	3	0	0	0	0	1	1	1	9	
疑陽性陽性による再採血数	4	6	1	3	9	5	2	3	2	4	2	4	44	
精度管理検体数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	120	
総検査実施件数	835	897	922	857	850	816	801	860	894	872	880	847	10431	
検査実人員数(受付月日による)	750	866	890	826	913	784	770	827	854	836	836	817	9969	

表2 クレチン症月別受付検体数・再採血数・精度管理検体数

平成10年度

月	平成10年										平成11年			合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
検査実施件数	790	812	895	927	852	919	827	758	893	792	839	877	10181	
疑陽性者による再採血数	24	15	19	13	19	16	16	13	20	17	9	23	201	
精度管理検体数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	120	
総検査実施件数	800	822	905	937	862	929	837	768	903	802	849	887	10301	

平成11年度

月	平成11年										平成12年			合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
検査実施件数	788	891	920	855	946	810	795	852	891	882	876	854	10360	
疑陽性者による再採血数	12	6	10	9	10	6	6	5	9	21	7	19	120	
精度管理検体数	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	120	
総検査実施件数	846	902	930	866	957	820	805	862	901	892	886	864	10531	

表3 副腎過形成症検査月別受付検体数・再採血数

		平成10年度										平成11年度			合 計
		平成10年										平成11年			
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
検 査 実 施 件 数		778	803	891	924	839	905	818	795	884	783	837	880	10101	
疑 陽 性 者 による再採血		12	6	5	10	6	2	7	14	11	8	7	16	104	

		平成11年度										平成12年度			合 計
		平成11年										平成12年			
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
検 査 実 施 件 数		786	895	915	854	943	805	791	847	893	866	880	841	10316	
疑 陽 性 者 による再採血		11	9	5	8	7	1	2	0	11	5	11	6	76	

表4 採血から受付までの日数

		平成10年度										平成11年度			合 計
		平成10年										平成11年			
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
3 日 以 内		769	756	874	893	818	857	792	742	842	728	821	850	9742	
4 ~ 7 日		55	96	59	73	73	92	66	61	82	93	45	60	855	
8 ~ 10 日		0	0	0	2	0	1	4	0	12	2	0	0	21	
11 ~ 14 日		0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0	0	3	
15 日 以 上		0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	

		平成11年度										平成12年度			合 計
		平成11年										平成12年			
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
3 日 以 内		792	782	881	819	902	744	735	789	838	782	828	823	9715	
4 ~ 7 日		49	110	46	44	54	67	63	63	65	102	60	39	762	
8 ~ 10 日		4	7	0	0	0	2	1	2	1	4	0	0	21	
11 ~ 14 日		3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	3	
15 日 以 上		0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	2	

表5 月別BIA法, Beutier法, Paigen-phage法, 副腎過形成症(ELISA法)及びクレチン症(ELISA法)による再チェック
平成10年度

		平成10年度										平成11年度			合 計
		平成10年										平成11年			
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
B I A 法	フェニルアラニン	33	30	28	39	30	32	33	16	15	9	20	17	302	
	ロイシンメ	10	13	12	24	5	18	15	14	19	8	10	11	159	
	チオニン	21	27	39	15	18	33	29	30	29	43	37	48	379	
B e u t l e r 法		6	10	16	7	8	15	13	1	8	3	4	10	101	
P a i g e n - p h a g e 法		55	44	40	60	58	45	40	44	50	48	56	50	590	
副腎過形成症(ELISA法)		67	74	57	86	64	73	77	93	111	103	108	94	1007	
クレチン症(ELISA法)		93	84	88	100	92	103	94	94	103	111	83	86	1131	

平成11年度

		平成11年										平成12年			合 計
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
B I A法	フェニルアラニン	8	13	19	29	23	10	27	19	14	14	17	22	215	
	ロ イ シ ン メ	10	9	8	8	15	16	19	13	27	22	19	19	185	
	チ オ ニ ン	35	42	48	31	21	20	17	15	15	14	29	21	308	
B e u t l e r 法		8	12	11	19	19	8	14	18	3	0	0	6	118	
P a i g e n - p h a g e 法		43	47	44	37	46	31	34	44	47	47	58	43	521	
副腎過形成症 (ELISA法)		86	75	73	76	63	47	46	73	92	77	106	85	899	
クレチン症 (ELISA法)		97	80	81	94	92	70	72	70	85	87	80	98	1006	

表6 月別検査成績

平成10年度

		平成10年										平成11年			合 計
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
疑 陽 性 数	代 謝 異 常 症	4	6	1	3	9	5	2	3	2	4	2	3	44	
	副 腎 過 形 成 症	12	6	5	10	6	2	7	14	11	8	7	16	104	
	ク レ チ ン 症	24	15	9	13	19	16	16	13	20	17	9	15	186	
	計	40	27	15	26	34	23	25	30	33	29	18	34	334	
陽 性 件 数	フェニールケトン尿症							1						1	
	メープルシロップ尿症														
	ホモシスチン尿症														
	ガラクトース血症														
	副 腎 過 形 成 症									1				1	
	ク レ チ ン 症	1	1	2	1	2	1	2	1		1		1	13	
計	1	1	2	1	2	1	2	2	0	1	0	1	14		

平成11年度

		平成11年										平成12年			合 計
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
疑 陽 性 数	代 謝 異 常 症	1	1	2	0	3	2	2	3	2	1	1	2	20	
	副 腎 過 形 成 症	11	9	5	8	7	1	2	0	11	5	11	6	76	
	ク レ チ ン 症	12	6	10	9	10	6	6	5	9	21	7	19	120	
	計	24	16	17	17	20	9	10	8	22	27	19	27	216	
陽 性 件 数	フェニールケトン尿症														
	メープルシロップ尿症														
	ホモシスチン尿症														
	ガラクトース血症														
	副 腎 過 形 成 症	1										1	1	3	
	ク レ チ ン 症	3			1	2	1	1	2	2	2		3	17	
計	4	0	0	1	2	1	1	2	2	2	1	4	20		

IV その他

検査受診率は、図1に示すように里帰り分娩により、出生数を越えている。

2. 検査検体について

① 採血から受付までの日数

表4に示すように採血してから3日以内に受け付けた検体は平成10年度は91.9%、平成11年度は92.5%、4～7日で受け付けた検体は平成10年度は8.1%、平成11年度は7.2%、7日以内は平成10年度は99.9%、平成11年度は99.7%受け付けられている。

② 検体不備とその内容

表1に示すように再検査検体は平成10年度は163件、平成11年度は271件であるが回収率は100%である。そのほとんどが未熟児（1500g未満、胎児週数不足）であり、先天性副腎過形成症疾患の問題点を考慮した医療機関の協力によるものである。

③ 検査結果について

先天性代謝異常症、クレチン症、副腎過形成症の月別件数、月別検査成績を表5、表6に示した。クレチン症、副腎過形成症の再チェックはキットの季節変動、アッセイ、ロット間変動等を考慮し、見逃しを避けるため3～5%以上、 $10\mu\text{U}/\text{ml}$ Blood以上、 $10\text{ng}/\text{ml}$ B100d以上について行っている。厚生省が定めている3%以上を上回っている。平成10年度のマス・スクリーニングによる陽性者は、副腎過形成症1名、クレチン症13、平成11年度は、副腎過形成症1名、クレチン症17名、であった。

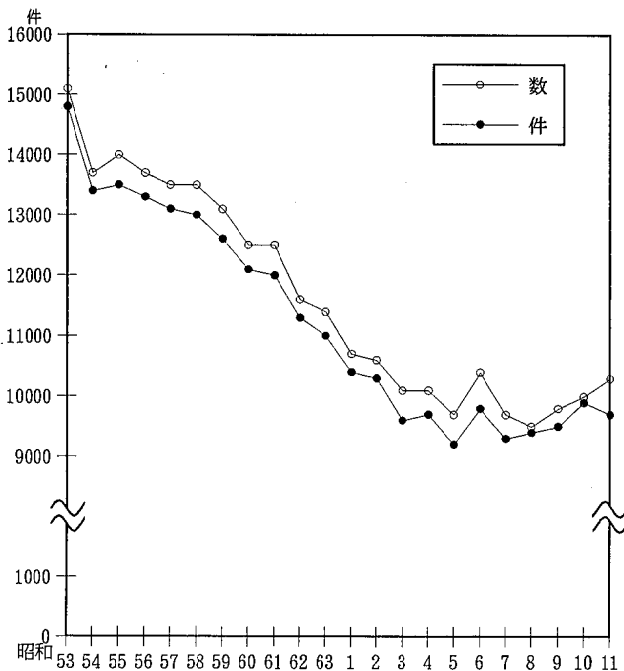


図1 マス・スクリーニング実施状況

1. クレチン症マス・スクリーニングには、発生頻度、臨床症状、感度等から T_4 ではなくTSHが指標に行われていてその後測定技術の進歩からF- T_4 が直接測定可能になってきた。平成10年度、平成11年度の検体についてF- T_4 を同時に測定したので報告する。

図2-a, 図2-b)

① 測定項目 TSH及びF- T_4 測定

② 対象 香川県下で出生した新生児

平成10年度 9848件

平成11年度 9969件

③ 結果 TSH値がCut・Off以上が平成10年度は1131件、平成11年度は1020件、F- T_4 $1\text{mg}/\text{dl}$ 以下は平成10年度は23件、平成11年度は20件であり、すべて経過観察中である。

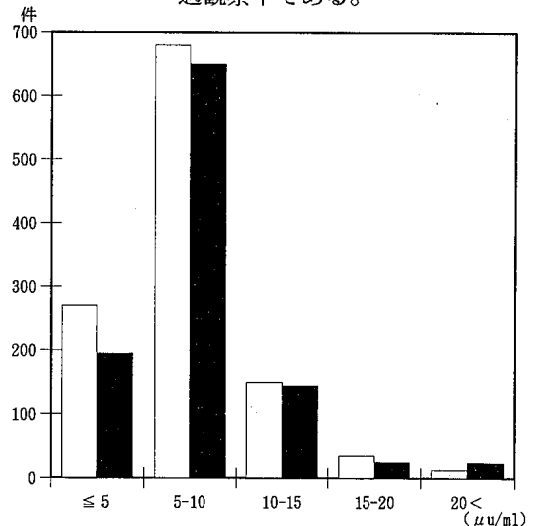


図2-a) TSH測定値の分布

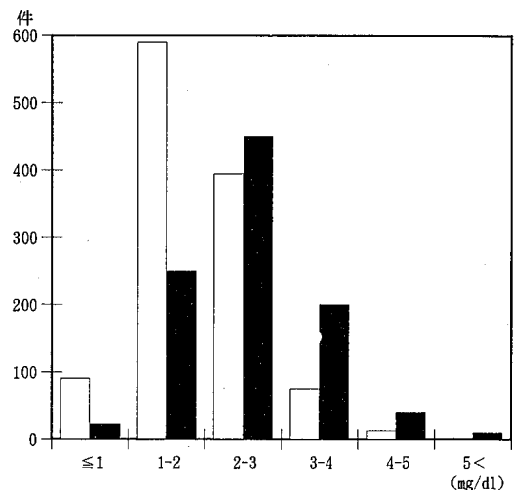


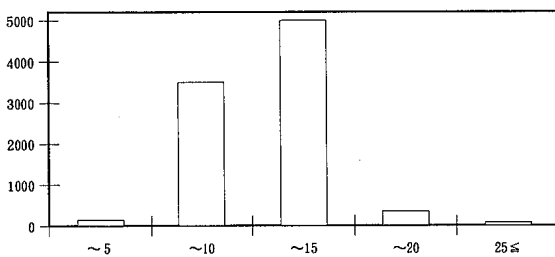
図2-b) F- T_4 測定値の分布

2. マス・スクリーニングに導入される可能性がある疾患にウイルソン病がある。

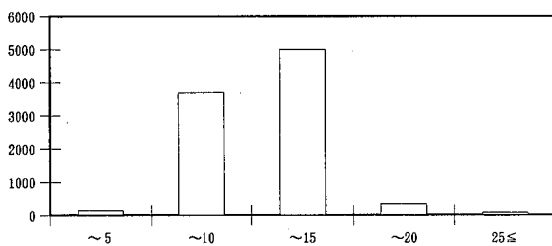
本年度も、新生児血液ろ紙中のホロセルロプラスミン値をELISA法検査により測定したので報告する。

- ① 測定項目 ウイルソン病(ホロセルロプラスミン)
- ② 対象 香川県下で出生した新生児
平成10年度9848件
平成11年度9969件
- ③ 結果 マイクロプレート法により96件が一度に測定可能で発色後も安定で操作も簡単である。このキットの測定範囲は0~50mg/dl であり測定値を図3に示す。血中ホロセルロプラスミン値4mg/dl以下の検体 平成10年度173件、平成11年度168件については、高速液体クロマトグラフィにより、アミノ酸分析を行い判定の参考とした。

年 度	平成10年	平成11年
初 回 検 査 数	9848	9969
初回検査疑陽性数	173	168
再 採 血 検 査 数	45	39
再々採血検査数	42	36
再々採血疑陽性数	4	4
C u t ・ o f f 値	4mg/dl	



ろ紙血液ホロセルロプラスミン値(mg/dl)
n=9848 14.04 ± 3.4mg/dl ろ紙(0~20)



ろ紙血液ホロセルロプラスミン値(mg/dl)
n=9969 13.98 ± 4.2mg/dl ろ紙(0~20)

図3 香川県下出生新生児のろ紙血液ホロセルロプラスミン値の分布

3. ガラクトース血症のマス・スクリーニングは、ポイトラー法とPaigen-Phage法を用いて検出をしているがマイクロプレート法がバイエル(株)により開発された。今年度も、新生児血液ろ紙を用いてガラクトースの判定をしたので報告する

- ① 測定項目 ガラクトース血症
- ② 対象 香川県下で出生した新生児
平成10年度 9848件
平成11年度 9969件
- ③ 結果 マイクロプレートを用いた蛍光法によるガラクトース検査は、他の先天性副腎過形成症、クレチン症と同様に一度に70件が測定可能で非常に安定であるこのキットの測定範囲は0~18.8mg/dlであり測定値を表7に示す。

表7 ガラクトース血症

年 度	判定(条件)	再チェック件数(%)	
		平成10年	平成11年
Beutler法	陰性	101(1.03)	118(1.18)
	6mg/dl以上	590(5.99)	521(5.22)
蛍光法	6mg/dl以上or3%tit11以上	133(1.35)	108(1.08)

4. 平成9年度のフェニールケトン尿症患者を経日的にフェニールアラニン値の測定を行っている。現在、経過良好であり早期発見に努めなければならないと思われる。(図5)

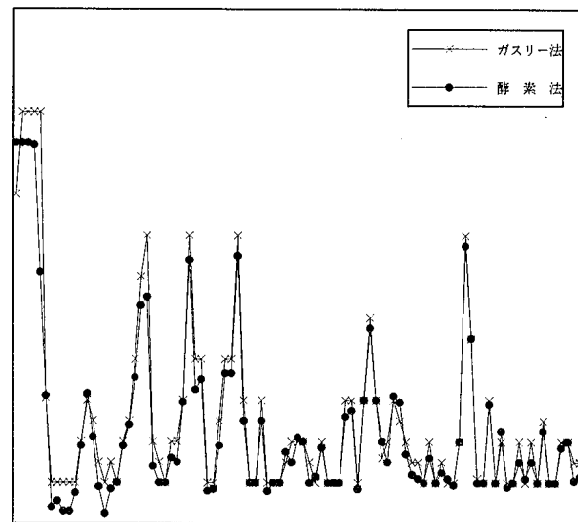


図5 フェニールケトン尿症患者のフェニールアラニン値の変動

V 結 論

平成10年、11年度の先天性代謝異常症等検査6疾患のマス・スクリーニングの実施状況をまとめた。

1. 受付検体数は、先天性代謝異常症検査、平成10年度10055件、平成11年度10263件、クレチン症検査、平成10年度10181件、平成11年度10360件、先天性副腎過形成症検査、平成10年度10101件、平成11年度10316件であった。
2. 検体不備血液ろ紙は平成10年度163件、平成11年度271件であり、このほとんどが未熟児であり医療機関による自主的再採血である。
3. 異常値を示した患者数は、先天性副腎過形成症は、平成10年度1名、平成11年度1名、クレチン症は、平成10年度13名、平成11年度17名であった。
4. 精検児については生後1週間内の判定であり、生後10日以内に精密医療機関に受診している。

稿を終えるにあたり、判定、分析等ご指導戴きました徳島大学医学部小児科、黒田泰弘先生、伊藤道徳先生、高松赤十字病院、幸山洋子先生、国立香川小児病院 西庄かほる先生、徳島県保健環境センター松原育美先生に心より深謝いたします。また、検討のための試薬を提供して下さいました(株)栄研化学、(株)バイエル、(株)富士レビオ、(株)ニッショーの各社に御礼申し上げます。

文献

- 1) 吉岡倭子、藤田登美子：新生児における先天性代謝異常症のマス・スクリーニング実施状況について、香川県衛生研究所報、7, 34~37, 1978
- 2) 吉岡倭子、十川みさ子：新生児における先天性代謝異常症のマス・スクリーニング実施状況について(第2報)、香川県衛生研究所報、8, 51~54, 1979
- 3) 吉岡倭子、大森節子、中内里美：新生児における先天性代謝異常症のマス・スクリーニング実施状況について(第3報)、香川県衛生研究所報、9, 53~56, 1980

- 4) 吉岡倭子、大森節子、中内里美：新生児における先天性代謝異常症のマス・スクリーニング実施状況について(第4~5報)、香川県衛生研究所報、10, 76~80, 1981, 11, 94~98, 1982
- 5) 吉岡倭子、大森節子、横井博信：新生児における先天性代謝異常症のマス・スクリーニング実施状況について(第6報)香川県衛生研究所報、12, 89~92, 1983
- 6) 好井信子、今田和子、山階裕子：新生児における先天性代謝異常症のマス・スクリーニング実施状況について(第7報)香川県衛生研究所報、13, 73~79, 1984
- 7) 渡辺路子、好井信子、関 和美：新生児における先天性代謝異常症のマス・スクリーニング実施状況について(第8報)香川県衛生研究所報、14, 61~64, 1985
- 8) 渡辺路子、好井信子、白石名伊子：新生児における先天性代謝異常症のマス・スクリーニング実施状況について(第9報)、香川県衛生研究所報、15, 73~75, 1986
- 9) 好井信子、久保由美子、白石名伊子：新生児における先天性代謝異常症のマス・スクリーニング実施状況について(第10報)、香川県衛生研究所報、16, 3~66, 1987
- 10) 好井信子、久保由美子、白石名伊子：新生児における先天性代謝異常症のマス・スクリーニング実施状況について(第11報)、香川県衛生研究所報、17, 89~94, 1989
- 11) 好井信子、久保由美子、白石名伊子：新生児における先天性代謝異常症のマス・スクリーニング実施状況について(第12報)、香川県衛生研究所報、18, 85~90, 1990
- 12) 好井信子、砂原千寿子：新生児における先天性代謝異常症のマス・スクリーニング実施状況について(第13報)、香川県衛生研究所報、19, 67~61, 1991
- 13) 好井信子、牛野照子、平松智佳：新生児における先天性代謝異常症のマス・スクリーニング実施状況について(第14報)香川県衛生研究所報、20, 84~88, 1992
- 14) 好井信子、牛野照子、小山真有美：新生児における先天性代謝異常症のマス・スクリーニング実施状況について(第15報)、香川県衛生研究所報、21, 69~72, 1993
- 15) 好井信子、牛野照子、小山真有美：新生児における先天性代謝異常症のマス・スクリーニング実施状況について(第16報)、香川県衛生研究所報、22, 68~74, 1994
- 16) 好井信子、小山真有美：新生児における先天性代謝異常症のマス・スクリーニング実施状況について(第17報)、香川県衛生研究所報、23, 45~49, 1995
- 17) 好井信子、森本弘美、小山真有美：新生児における先天性代謝異常症のマス・スクリーニング実施状況について(第18報)、香川県衛生研究所報、24, 50~54, 1996
- 18) 好井信子、森本弘美、小山真有美、藤田登美子：新生児における先天性代謝異常症のマス・スクリーニング実施状況について(第19報)、香川県衛生研究所報、25, 49~53, 1997
- 19) 香川県環境保健部：香川県先天性代謝異常等実施要綱