

# 新生児における先天性代謝異常症等のマス・スクリーニングの実施状況について(第4報)

吉岡 淑子・中内 里美・大森 節子

## I 緒 言

先天性代謝異常症の多くは不可逆的な脳障害を来す疾病であるが、早期に治療することによりこれを予防することが出来る。

昭和52年10月より、全国的に先天性代謝異常症5種疾病のマス・スクリーニングがBacterial Inhibition Assay(以下B I Aと略)法、及びBeutler法にて開始された。又、昭和54年7月7日厚生省通知、昭和54年4月1日適要による甲状腺刺激ホルモン(以下TSHと略)測定が、Radioimmunoassay(以下R I Aと略)法にてクレチン症マス・スクリーニングとして加えられた。これによりマルチプル・マス・スクリーニングは6疾病となり予防の範囲を広げた。

本県においても、昭和53年より先天性代謝異常症5種疾病のマス・スクリーニングを実施しており、クレチン症マス・スクリーニングも昭和55年3月16日から「香川県先天性代謝異常検査等実施要綱」に基づき実施し、6種の先天性代謝異常症の予防に務めて来た。早期発見、早期治療上果たすマス・スクリーニングの効果は大で、経過報告の発表等により十分その目的を達していると言える。所報7号から9号にてスクリーニング開始から昭和56年3月末までの実施状況については既に報告したので、ここでは昭和56年4月1日から57年3月末までの実施状況について報告する。

## II マス・スクリーニング実施方法

### 1. 検査対象疾病

フェニールケトン尿症、ヒスチジン血症、ホモシスチン尿症、楓糖尿症、ガラクトース血症、クレチン症の6種疾病とした。

### 2. 検査対象者

香川県内の新生児のうち、保護者が本検査を希望するものとした。

### 3. 検査材料

医療機関が「香川県先天性代謝異常等検査要綱」に基づき、定められた用紙に採血した検体について検査を実施した。

### 4. 検査方法

5種疾病(フェニールケトン尿症、ヒスチジン血症、ホモシスチン尿症、楓糖尿症、ガラクトース血症)については所報第7号<sup>5)</sup>と同方法で実施した。クレチン症については、R I A法によるTSH測定<sup>2)</sup>をフェデバズドライスポットTSHテストを用いて実施した<sup>7)</sup>。

尚、ガラクトース血症のスクリーニングはPaigen-Phage法の改良法であるPaigen-吉田法<sup>8)</sup>を併せて実施した。又、Beutler試薬の調整を次の方法で行い使用した。

#### 1) Beutler 希釈調整試薬

##### (1) 希釈原液

市販のガラクトセミアキットを使用説明書どおり調整する。(固体粉末入試薬Iに溶液IIを線まで加え内容を溶解する)

##### (2) 希釈液

トリス酢酸緩衝液(0.75M PH8.0)	2.0 ml
EDTA溶液(27 mM)	0.03 ml
サポニン溶液(1%)	0.8 ml
蒸留水	4.8 ml

##### (3) 希釈調整試薬(使用試薬)

(1)を2、(2)を1、蒸留水を1の割合に混合して使用する。(一週間以内に使用)

### 5. その他

検査の結果、陽性、疑陽性を検出した場合、及び不備検体の送付があった場合等は、所報第7号<sup>3)</sup>と同様に処理した。

## III 結果及び考察

### 1. 検査実施状況について

#### 1) 検査実施施設数

病院27施設、医院41施設、助産院1施設の計69施設が検査を実施しており、前報<sup>7)</sup>と比較すると1施設増加しているが、小児科医院よりの依頼があった以外は新設病院等もなく全く変動がなかった。

#### 2) 検査件数及び検査実施率

56年度の先天性代謝異常症、及びクレチン症検査の受付検体数、再採血数等は表1、表2に示した。受付検体数は、先天性代謝異常症12,446件、クレチン症12,440件

で先天性代謝異常症が6件多く再採血件数の差を示している。しかし、先天性代謝異常症は前報より480件<sup>7)</sup>少なく3.7%の減少を示した。これはただ単に検査希望者の減少を意味するだけではなく、出生児数の減少との関係が深いものと思われる。陽性、疑陽性による再採血数は34件で、昭和55年度より16件増加したが、これはBeutler法では正常であるが、Paigen-吉田法<sup>8)</sup>を併用したためガラクトースを8mg/dl前後検出する検体が比較的多く、ガラクトース血症の再検が増加したためである。Paigen-吉田法<sup>8)</sup>では、Cut off pointは菌発育円の明瞭な場合を6mg/dl、不明瞭な場合を8mg/dlとし再採血要求をおこなった。ただし、菌発育円不明瞭な場合でもBeutler法で蛍光の弱い検体については、6~8mg/dlで再採血を要求した。ただし、希釈調整試薬にて検査を行っているBeutler法では、<sup>8)</sup>蛍光の弱い検体、蛍光のない検体、及びPaigen-吉田法でCut off point付近以上菌発育を示した検体については希釈原液にて再検査した。尚、希釈調整試薬については、スクリーニング検査に使用前5日間、1日約30検体と陽性者検体1件を希釈原液と同条件で同時測定し、蛍光反応を比較検討し一致したことを確認している。一方、クレチン症のRIA法によるTSH測定は、55年度は約半月程度の実施であったため比較出来なかったが、56年度の再チェック率は4.6%であり厚生省が定めた3%tilを上廻った。当所ではキットの季節変動、アッセイ間変動、ロット間変動等を考慮し3%til、及び10μU/ml blood以上は再チェックした。疑陽性、陽性による再採血数は22件で0.18%であった。月別実施状況を図1に、検査実施率の推移を図2に示した。出生児数は届出地別で13,094人と前年度より485人<sup>7)</sup>少なく3.6%の減少となり、検査検体数と同じ減少傾向を示した。検査実施率は対届出地別で平均93.7%、対住所地別(昭和56年4月から12月までの統計、以下同じ)で平均100.9%と前年度とほぼ同じ実施率を示した。

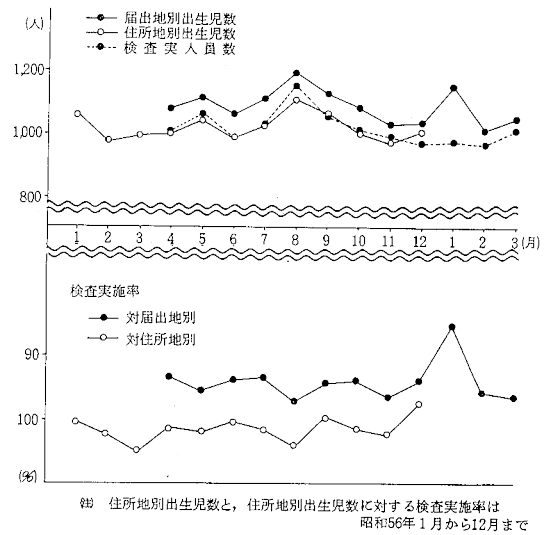


図1 月別検査実施状況 (昭和56年1月から昭和57年3月まで)

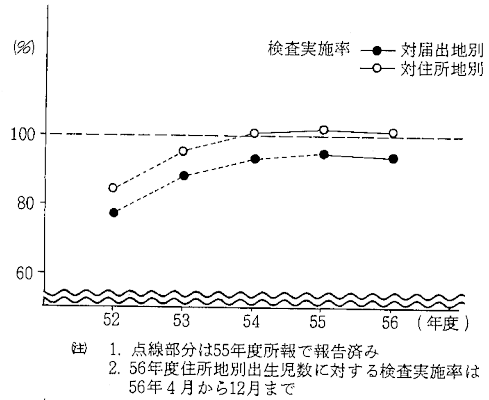


図2 検査実施率の推移 (昭和52年度~56年度)

表1 代謝異常 月別受付検体数, 再採血数, 精度管理検体数, 検査件数 (昭和56年度)

数, 率	S56年												計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	S57年			
月	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
受付検体数 (1紙1枚1件)	970	1,083	1,028	1,031	1,087	1,092	1,109	931	930	1,106	1,003	1,076	12,446
再採血数(%)	1 (0.1)	6 (0.6)	6 (0.6)	4 (0.4)	3 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.5)	4 (0.4)	6 (0.6)	47 (0.4)
疑陽性, 陽性 再採血数(%)	1 (0.1)	2 (0.2)	3 (0.3)	4 (0.4)	2 (0.2)	1 (0.1)	2 (0.2)	4 (0.4)	3 (0.3)	4 (0.4)	3 (0.3)	5 (0.5)	34 (0.3)
精度管理検体数	40	40	40	50	40	40	50	40	40	30	40	50	500
総検査件数	1,010	1,123	1,068	1,081	1,127	1,132	1,159	971	970	1,136	1,043	1,126	12,946

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,検査件数(昭和56年度)

数,率	月												計
	S56年						S57年						
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
受付検体数 (滷紙1枚1件)	970	1,083	1,027	1,029	1,087	1,092	1,110	932	930	1,104	1,004	1,072	12,440
再採血数(%)	1 (0.1)	6 (0.6)	5 (0.5)	2 (0.2)	3 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.3)	5 (0.5)	3 (0.3)	3 (0.3)	5 (0.5)	2 (0.2)	41 (0.3)
疑陽性,陽性 再採血数(%)	0	0	1 (0.1)	2 (0.2)	2 (0.2)	1 (0.1)	3 (0.3)	3 (0.3)	3 (0.3)	2 (0.2)	4 (0.4)	1 (0.1)	22 (0.2)
精度管理検体数	0	2	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0	4
総検査件数	970	1,085	1,027	1,029	1,087	1,092	1,112	932	930	1,104	1,004	1,072	12,444

2. 検査検体について

1) 採血から受付までの日数

前報と比較すると、採血から受付までの日数は3日以内が90.9%で1.4%増加し、4日から7日までは8.5%で1.5%減少した。又、11日から14日までは0.03%で0.07%減少した。これらの結果は年々小幅ながら減少傾向を示し良好な経過をたどっている。ただ今年度は15日以上経過した血液滷紙が5件あった。しかし、保管状態が良かったのかBentler法判定には影響が見られず蛍光反応がはっきり認められたが、他のアミノ酸の劣化を考慮

して再採血を依頼した。このように、2週間以上経過した血液滷紙のうち、10月の1枚は採血機関で送付を忘れていたものであるが、12月については年末、年始を挟んでの検体送付に問題があり、特に、12月20日頃以後に採取された血液滷紙送付については、採取した血液滷紙は採血乾燥後直ちに送付してもらえよう注意を払いたい。表3に昭和56年度の採血から受付までの日数を示した。尚、前報同様に検査は土曜、日曜、祭日を除いては受付当日行った。

表3 採血から受付までの日数(昭和56年度)

日数率	月												計
	S56年						S57年						
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
3日以内(%)	887 (91.4)	939 (86.7)	987 (96.0)	969 (94.0)	994 (91.4)	1,000 (91.6)	1,019 (91.6)	838 (89.6)	849 (91.0)	908 (81.9)	940 (93.3)	1,000 (92.8)	11,330 (90.9)
4~7日(%)	81 (8.4)	134 (12.4)	40 (3.9)	59 (5.7)	90 (8.3)	91 (8.3)	91 (8.2)	96 (10.3)	82 (8.8)	154 (13.9)	66 (6.6)	78 (7.2)	1,062 (8.5)
8~10日(%)	1 (0.1)	10 (0.9)	1 (0.1)	3 (0.3)	3 (0.3)	1 (0.1)	1 (0.1)	0	2 (0.2)	41 (3.7)	1 (0.1)	0	64 (0.5)
11~14日(%)	1 (0.1)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0	0	4 (0.03)
15日以上(%)	0	0	0	0	0	0	1 (0.1)	0	0	4 (0.4)	0	0	5 (0.04)
計	970	1,083	1,028	1,031	1,087	1,092	1,112	935	933	1,109	1,007	1,078	12,465

2) 検体不備とその内容

再採血依頼検体について表4に内容別に表わした。やはり前年度同様生後4日以前に採血した検体数が目立ったが、血液量不足、滷紙汚染検体数は減少した。回収率は、昭和55年度までは75%を維持していたが56年度は71%となり4%低下した。これは昭和56年6月から検体の増加した医療機関があり、そこでの再採血検体の回収が

ほとんど出来なかったのが回収率の低下に影響を与えたものと思われる。例年ではあるが、陽性、疑陽性時以外の再採血依頼検体回収の難しさがうかがえる。今後とも採血機関の協力を得て、回収率の向上を期すと共に再採血の防止に力点を置き、マス・スクリーニングの向上を計りたい。

表4 検体不備とその内容(昭和56年度)

内 容	件 数
血液量不足	5
生後4日以前に採血	10
汚紙汚染	6
血液が古い	0
郵送遅延	4
哺乳が極めて不良	5
その他	1 (阻害による判定不能)
合計件数(%)	31 (0.2)
回収件数(%)	22(71.0)

3) 検査結果について

昭和56年度の月別B I A法<sup>1)</sup>、Beutler法<sup>1)</sup>、Paigen-吉田法<sup>2)</sup>、及びクレチン症R I A法<sup>2)</sup>に於ける再チェック数を表5に、月別検査成績を表6に示した。フェニールアラニン、メチオニン、ロイシンは前年度とほぼ同率の再チェック率を示したが、ヒスチジンは前年度より365件減少し2.5%と低率を示した。又、Beutler法もチェック率は約半分に低下した。これらは採血から検査までの日数が短く保管状態の良好な検体の増加を示すものであるが、ヒスチジンについては培地の条件に左右されたものと思われる。

Paigen-吉田法では、菌発育円が明瞭な場合と不明瞭な場合の2通りの生え方をするが、ガラクトースとガラクトース・1・Pで菌発育状態が異なるものなのか、今後は糖分類可能な薄層クロマトグラフィー法を併用し検

討したい。そして、Beutler法、Paigen-吉田法の判定の一助とし、トランスフェレース欠損症、ガラクトキナーゼ欠損症、及びエピメレース欠損症等ガラクトース血症の鑑別に役立てたい。表6に昭和56年度の陽性者数を示した。フェニールケトン尿症1名、ヒスチジン血症6名(高ヒスチジン血症1名を含む)、クレチン症1名の計8名を発見した。当所で発見したフェニールケトン尿症患児は、ガスリー法にて第一回目検査(生後6日目採血)で14mg/dlであり第2回目検査(生後16日目採血)で20mg/dl以上と高値を示し、国立療養所香川小児病院で精査の結果古典的フェニールケトン尿症と診断された。又、クレチン症患児も第一回目のスクリーニング検査(生後6日目採血)で100 μU/ml blood以上の高値を示したので、直ちに同病院に精査を依頼した。精査の結果は、T<sub>4</sub> 1.2 μg/dl、TSH 200 μU/ml以上で無甲状腺症と診断された。その後はいずれの患児共に治療中であり良好な経過をたどっている。これらの発生率を厚生省発表昭和56年度の全国平均と比較すると、クレチン症の発生頻度は全国平均1人/7,900人、本県1人/12,399人と低率を示した。しかし、本県でのクレチン症マス・スクリーニング期間はまだ約1年であり、今後この頻度は変わるものと思われる。フェニールケトン尿症については全国平均1人/59,100人<sup>9)</sup>、本県では1人/12,399人であり、スクリーニング開始当初より現在まででは2人/41,959人(1人/20,979人)で、約2万人に1人の高い発生頻度を示した。又、ヒスチジン血症も全国平均1人/7,100人<sup>9)</sup>、本県では1人/2,480人とあい変わらず高い発生頻度を示した。

尚、所報第7号にて、ホモシスチン尿症患児1名を発見(昭和54年2月)したと報告したが、その後の厚生省

表5 月別 B I A法、ポイトラー法、ペイゲン法  
及びクレチン症R I A法における再チェック数(率)(昭和56年度)

検査法	月	S56年										S57年			計
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
B I A法	Phe	13 (1.3)	19 (1.8)	14 (1.4)	17 (1.6)	15 (1.4)	14 (1.3)	21 (1.9)	14 (1.5)	7 (0.8)	20 (1.8)	14 (1.4)	18 (1.7)	186 (1.5)	
	Leu	16 (1.6)	20 (1.8)	16 (1.6)	16 (1.6)	16 (1.5)	18 (1.6)	24 (2.2)	16 (1.7)	11 (1.2)	20 (1.8)	14 (1.4)	22 (2.0)	209 (1.7)	
	Met	17 (1.8)	26 (2.4)	16 (1.6)	17 (1.6)	20 (1.8)	14 (1.3)	28 (2.5)	13 (1.4)	8 (0.9)	21 (1.9)	17 (1.7)	19 (1.8)	216 (1.7)	
	His	116 (12.0)	113 (10.4)	115 (11.2)	73 (7.1)	96 (8.8)	109 (10.0)	113 (10.2)	69 (7.4)	105 (11.3)	130 (11.8)	118 (11.8)	127 (11.8)	1,284 (10.3)	
ポイトラー法		0	0	2 (0.2)	0	0	2 (0.2)	0	0	0	0	0	4 (0.03)		
ペイゲン法		0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	2 (0.2)	1 (0.1)	0	2 (0.2)	0	1 (0.1)	1 (0.1)	1 (0.1)	11 (0.1)	
クレチン症R I A法		44 (4.5)	34 (3.1)	43 (4.2)	45 (4.4)	52 (4.8)	47 (4.3)	52 (4.7)	47 (5.0)	47 (5.1)	59 (5.3)	50 (5.0)	50 (4.7)	570 (4.6)	
再チェック数計		206 (21.2)	213 (20.0)	207 (20.1)	169 (16.4)	201 (18.5)	205 (18.8)	238 (21.4)	161 (17.2)	178 (19.1)	251 (22.6)	214 (21.2)	237 (22.0)	2,480 (19.9)	

心身障害班調べ（1982年4月16日）により高メチオニン血症との報告があったので訂正する。従って、スクリーニング開始以来今年度までホモシスチン血症患児は発見されておらず、高メチオニン血症患児2名の発見となる。

こうした統計上の違いは、月報報告をスクリーニングの結果でおこない、精査後の結果報告による訂正が完全になされていない為であり、今後特に検討を要する事項であらう。

表6 月別検査成績（昭和56年度）

検査件数	月	S56年										S57年			計
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
正 常 数	代謝異常	969	1,081	1,025	1,027	1,085	1,091	1,107	927	927	1,102	1,000	1,071	12,412	
	クレチン症	970	1,083	1,026	1,027	1,085	1,091	1,107	929	927	1,102	1,000	1,071	12,418	
疑陽性件数	代謝異常	1	2	2	2	2	1	1	4	3	2	3	4	27	
	クレチン症	0	0	0	2	2	1	3	3	3	2	4	1	21	
陽 性 数		0	0	2	2	0	0	1	0	0	2	0	1	8	
項 目 別 陽 性 数	Phe	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	
	Leu	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	Met	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	His	0	0	1	1	0	0	1	0	1	0	0	1	5	
	Gal	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	クレチン症	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	そ の 他	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

## IV 結 論

昭和56年度先天性代謝異常症5種疾病、及びクレチン症の検査状況を調べた。

1) 先天性代謝異常症（5種疾病）検査の受付総検体数は12,446件、クレチン症は12,440件であった。

2) 出生児数は届出別で13,094人に対し、検査実人員数は12,399人であり、検査実施率は93.7%であった。

3) スクリーニングの結果、フェニルケトン尿症1名、クレチン症1名、ヒスチジン血症6名（高ヒスチジン血症1名を含む）の計8名を発見した。

4) ガラクトース血症スクリーニングを従来のBeutler法にPaigen-phage法の改良法（Paigen-吉田法<sup>8)</sup>）を併用し、ガラクトース測定が可能となった。

## 文 献

- 1) 日本公衆衛生協会：先天性代謝異常症マス・スクリーニングの理論と実際（1976）
- 2) 入江実，成瀬浩，中島博徳，大浦敏明，宮井潔，川村正彦，北川照男，松田一郎，山下文雄，諏訪戒三，齊藤

寿一，佐藤保：先天性甲状腺機能低下症の早期発見方法の確立について，厚生省心身障害研究費小児慢性疾患，先天性甲状腺機能低下症の早期発見に関する研究班，内分泌会誌，56，7，1000～1004（1980）

- 3) 香川県環境保健部：香川県先天性代謝異常検査等実施要綱（1981）
- 4) 久保信夫，古市正典，守屋罔昭：スクリーニングで発見した代謝異常児の追跡調査，第9回代謝異常スクリーニング研究会抄録，21，42（1981）
- 5) 吉岡倭子，藤田登美子：新生児に於ける先天性代謝異常症のマス・スクリーニングの実施状況について，香川県衛生研究所報，7，34～37（1978）
- 6) 吉岡倭子，十川みさ子：新生児に於ける先天性代謝異常症のマス・スクリーニングの実施状況について，香川県衛生研究所報，8，51～54（1979）
- 7) 吉岡倭子，大森節子，前田里美：新生児に於ける先天性代謝異常症等のマス・スクリーニングの実施状況について，香川県衛生研究所報，9，47～48，53～56（1980）
- 8) 吉田篤子，田所雄次，嶋恭子，大矢栄子，石井澄和：Paigen-Phage改良法，代謝異常スクリーニング研究会会報，4，121～123（1979）
- 9) 厚生省児童家庭局母子衛生課長通達：昭和56年度先天性代謝異常検査の実施状況について，75（1982.7.19）