

新生児における先天性代謝異常症等の マス・スクリーニング実施状況について (第12報)

好井 信子・久保 裕子・白石名伊子

I 諸 言

治療困難なものの多い新生児疾患の中で、可及的早期に治療を開始すれば、知能障害等に陥るのを防ぎうる疾患が漸時、増加しつつある。これら疾患に対して、厚生省の指導により1977年10月から全国的にマス・スクリーニングとして開始された。さらに、1989年から先天性副腎過形成症を加え、7疾患を対象に実施されている。

当県でも、同様に「香川県先天性代謝異常検査等実施要綱」¹⁾に基づき実施し、7種の疾病予防に務めてきた。

各年度のマス・スクリーニングの実施状況については所報第7号から第17号^{1)~10)}において報告。早期発見、早期治療のためマス・スクリーニングの果たす効果は大なるものがあり十分発揮していると考えられる。ここでは平成2年度のマス・スクリーニングの実施状況について報告をする。

II 方 法

1. 検査対象疾病

フェニールケトン尿症、楓糖尿症、ヒスチジン血症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症(以下Gal)、クレチン症及び副腎過形成症(以下CAH)。

2. 検査対象者

新生児のうち、保護者が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」¹⁾に基づき、定められた紙に採血し、乾燥血液ろ液を用いた。

4. 検査方法

アミノ酸代謝異常症の4種疾病についてはガスリー法にて行った。このうち定められたCut-off値は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ー法(以下TLC)を併用し、ヒスチジン血症については、ウロカニン酸の有無を検出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法共に行ない、TLCも併用した。

以上、前年度同測定法による。

クレチン症及びCAH検査は、ELISA法にて実施した。

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」¹⁾に基づき、所報第11号と同様に処理した。

検査は今年度も例年同様、日曜、祭日を除いては、受付当日行なった。

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

病院25施設、医院29施設、助産院1施設の計54施設が検査を実施しており、前年度より11施設減少しているが閉院による変動である。

2) 検査件数及び検査実施率

表1、表2、表3に、平成3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等を示した。検査件数は前年度と比較すると減少しているが、これは出生児数の減少によるものである。

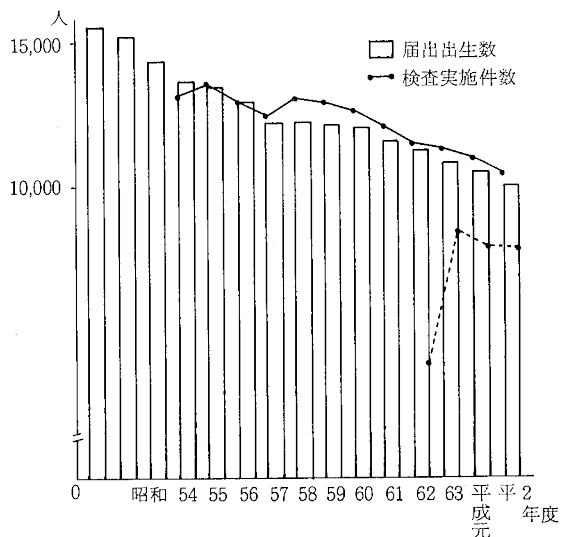


図1. 年度別マス・スクリーニング実施状況

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

	平成2年												平成3年			計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3				
検査実施件数	778	929	829	881	879	864	920	814	854	871	809	863	10,291			
検体不備による再採血数	13	3	7	10	20	10	11	3	16	14	10	12	129			
疑陽性・陽性による再採血数	4	3	2	12	5	2	0	1	7	0	0	1	37			
精度管理検体数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	240			
総検査実施件数	798	949	849	901	899	884	940	834	874	891	829	883	10,531			
検査実人員数(受付月日による)	774	926	827	869	874	862	920	813	847	871	809	862	10,254			

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2年												平成3年			計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3				
検査実施件数	783	930	829	885	883	865	928	820	850	875	814	873	10,335			
疑陽性・陽性による再採血数	9	4	2	16	9	3	8	7	3	4	5	11	81			
精度管理検体数	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	20	240			
総検査実施件数	803	950	849	905	903	885	948	840	870	895	834	893	10,575			

表 3. 副腎過形成症検査月別受付検体数・再採血数

	平成2年												平成3年			計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3				
検査実施件数	776	929	827	884	881	867	920	814	848	873	810	862	10,291			
疑陽性・陽性による再採血数	2	3	0	15	7	5	0	1	1	2	1	0	37			

表 4. 採血から受付までの日数

	平成2年												平成3年			計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3				
3日以内	760	762	800	858	846	796	880	749	814	732	744	835	9,576			
4～7日	29	163	30	52	48	75	45	73	44	131	70	38	798			
8～10日	0	11	1	2	1	0	3	0	0	11	1	1	31			
11～14日	0	0	0	0	0	1	0	0	0	3	0	0	4			
15日以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0			

表 5. 月別BIA法, Beutler法, Paigen-phage法副腎過形成症(ELISA法)及びクレチン症(ELISA法)による再チェック数

		平成2年												平成3年			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	3	1	2	9	6	7	6	5	10	5	3	2	59 (0.6)			
	ロイシン	4	3	3	13	5	8	6	7	10	5	6	6	76 (0.7)			
	メチオニン	3	1	2	10	4	8	6	8	10	12	5	3	72 (0.7)			
	ロスチジン	88	100	124	107	116	90	120	92	119	117	104	139	1,316(12.8)			
Beutler法		2	0	16	7	6	3	1	3	0	0	0	2	40 (0.4)			
Paigen-phage法		20	18	64	21	34	20	20	17	22	30	16	30	312 (3.0)			
副腎過形成症 E L I S A 法		45	57	64	83	75	59	62	63	73	78	73	62	794 (7.7)			
クレチン症 E L I S A 法		34	53	37	68	53	41	58	47	61	52	49	49	602 (5.9)			

検査受診率は、図1のように届出生児数に対して、100%を大きく越えているのは、里帰り分娩等が考えられる。

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日以内に受付けた検体は92.1%、4～7日で受付けた検体は7.7%であり

7日以内に99.8%が受け付けられている。CAH検査等により、さらに100%の徹底が必要と考えられる。

2) 検体不備とその内容

表表1の通り、検体不備数129件であり、回収率は100%である。そのほとんどが、未熟児(2,000g未満、胎児週数不足等)であり、CAH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。

表 6. 月別検査成績

		平成2年											計	
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
疑陽性件数	代謝異常症	4	3	2	12	5	2	0	1	7	0	0	1	37
	副腎過形成症	2	3	0	15	7	5	0	1	1	2	1	0	37
	クレチン症	9	4	2	16	9	3	8	7	3	4	5	11	81
	計	15	10	4	43	21	10	8	9	11	6	6	12	155
陽性件数	フェニルケトン尿症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	楓糖尿症	0	0	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	0	0
	ヒスチジン血症	0	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	3
	ガラクトース血症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	副腎過形成症	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	2
	クレチン症	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	計	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1	1	6

表 7. CAN 患児症例及び再々採血で正常にもどった症例

症例	受付月日	患児生年月日	性別	採血月日	測定値	抽出法	判定
I	平成2年 5月8日	平成2年5月1日生	♂	5.7	176.68	34.43	塩喪失型 HPLC分析①
				5.11	277.85	73.03	
II	平成3年 2月5日	平成3年1月29日生	♀	2.6	100 <	90.84	塩喪失症 HPLC分析②
				2.9	91.02	199.36	
III	平成3年 1月9日	平成3年1月7日	♂	1.12	63.57	19.04	HPLC分析③
				1.15	61.55	4.47	
				1.24	19.88	1.21	

3) 検査結果について

先天性代謝異常症、クレチン症の月別再検査数、月別検査成績を表5、表6に示した。

クレチン症、CHA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さけるため3~5%以上10μU/mlBlood以上を行なっているの厚生省が定めている3%tile以上を上廻っている。

平成2年度の先天性代謝異常症の陽性者は、ヒスチジン3名、副腎過形成症2名、クレチン症1名であった。

IV その他

〔1〕 ELISA法によるマス・スクリーニングの導入で検査は、簡便で、迅速に行えるようになった。それについての検討は前年度行い、各社とも良好な成績を示すことが理解出来たが、今年度は、我々検査側の要望でさらに短時間法が各社(3社)より開発された。それらのキットにより、検討を行ったのでその結果を報告する。

1) 測定項目

副腎過形成症及びクレチン症検査用試薬の検討

2) 対象

香川県下で出生した新生児 240件

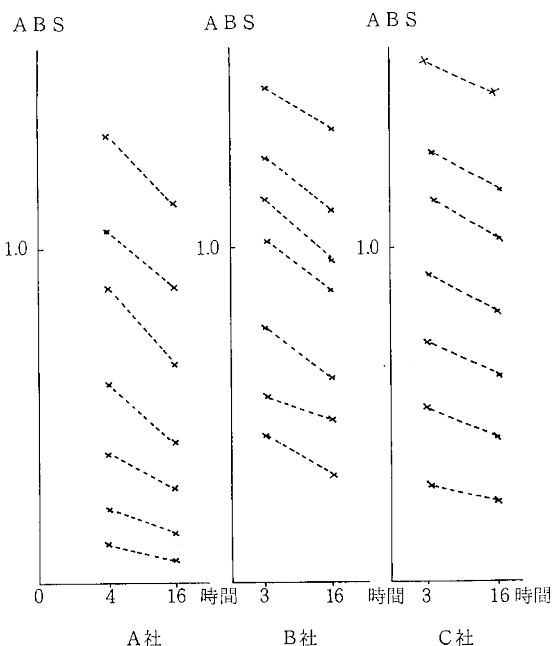


図 2. 抗原抗体反応時間の検討

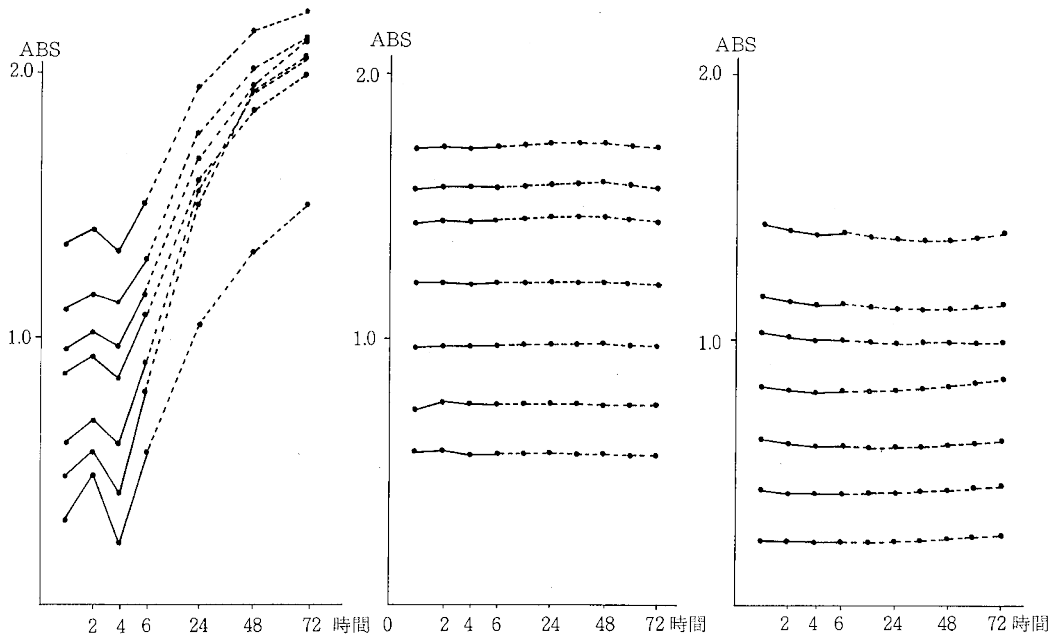


図3. 呈色後の安定性

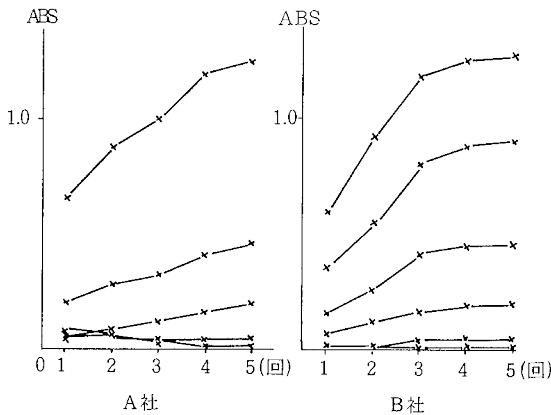


図4. プレート洗浄回数検討

3) 結果

1. 第1反応の検討

反応時間を1, 2, 3, 4, 16時間と変えて測定を行ったところ、3時間以上ではほぼ安定した測定値が得られた。(16時間は従来通りの方法で測定)

2. 呈色後の安定性

経済的にA社のみ吸光度の大きな上昇に変化がみられたが、直ぐに測定すれば、安定した値が得られた。

3. 反応後のプレートの洗浄回数による変動

クレチン症の検査用試薬に限り、A・B社は5回である。5回洗浄することにより、さらに低値部分の安定が得られた。

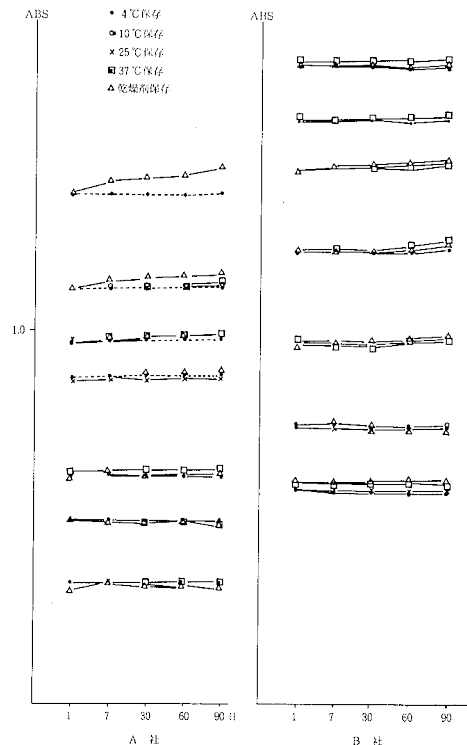


図5. 血液ろ紙の安定性

4. 血液ろ紙の安定性

4°C, 10°C, 25°C, 37°C, 乾燥剤保存とし、3ヶ月後まで測定を行ったところ、いずれも安定した値を得た。

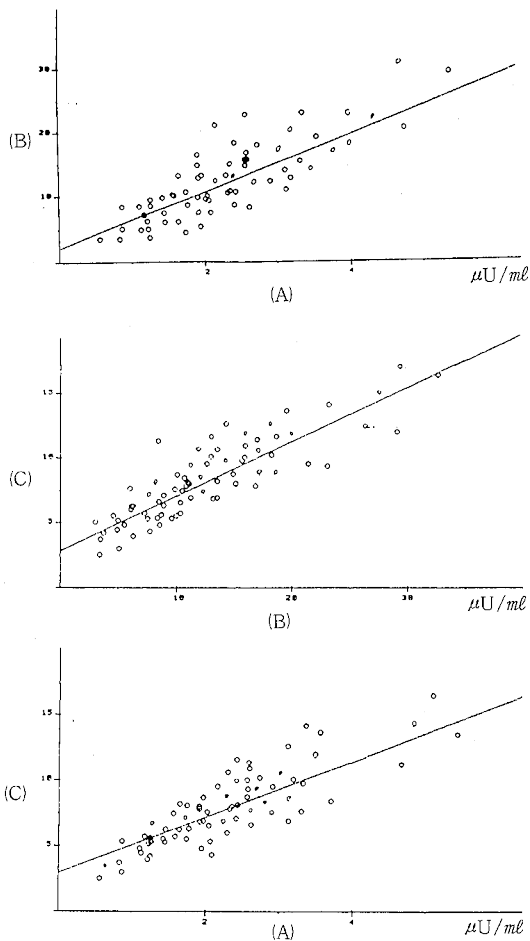


図 6. 各社の相関

5. 一般検体の測定値について

各社共、それぞれ良い相関を示した。3% till については、おおむね合致していた。

4) 考 察

今回用いた3社のキットにおいて、副腎過形成症キットについては抗原抗体反応は、25℃で3時間以上で安定した良い結果が術られた。呈色後の安定は、いづれも直後なら最良であると考えられる。

クレチン症キットについては洗浄を5回行なうことにより、固相について残った遊離の酵素標識抗体が除去でき安定した結果が得られると考えられる。

ろ紙に作製された標準についても安定していると考えられる。

3社各2種類のキットは、いづれも特徴がありそれらを十分理解した上で、マス・スクリーニングに使用する必要がある、仕様通り行えば、安定した測定結果が得られ

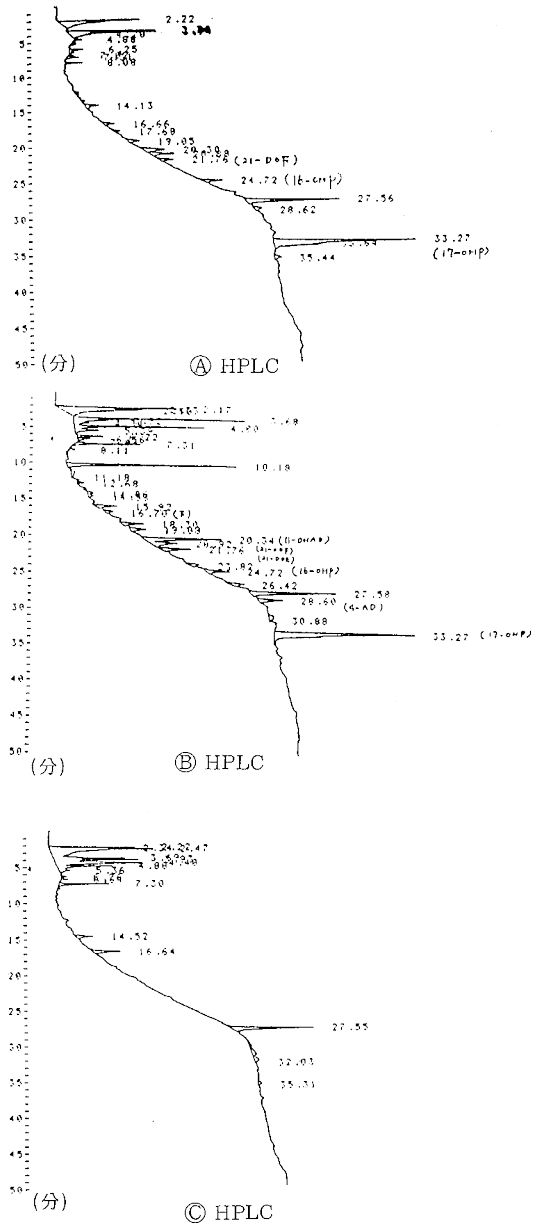


図 7. 副腎過形成症を疑われた児のHPLC分析

マス・スクリーニングに十分利用出来ると考えられる。

〔2〕 マス・スクリーニングで発見されたCAH 2患児の症例と、初回採血が高いが、再々採血後低くなった1症例のHPLCによる分析結果を報告する。

V 結 論

平成2年度光天性代謝異常症等検査7疾患のマス・スクリーニング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 1,0531件

クレチン症検査 1,0575 件，先天性副腎過形成症検査 1,0291 件であった。

2. 検体不備血液ろ紙は，129 件で多いが，これらのほとんど未熟児で，副腎過形成症検査項目のための医療機関の協力によるものである。

3. 発見患者数は，ヒスチジン血症 3 名，副腎過形成症 2 名，クレチン症 1 名であった。

4. 塩喪失型の副腎過形成患児 2 名を発見した。

稿を終えるにあたり，判定・分析等ご指導戴いた神奈川県子ども医療センターの諏訪城三先生，札幌市衛生研究所・福士勝先生，高知県衛生研究所・森山ゆり先生，徳島県保健環境センター・松原育美先生はじめ諸先生方に心より深謝いたします。

また，検討のため，試薬を提供下さいました(株)栄研化学，(株)チバ・コーニング，(株)富士レビオに御礼申し上げます。

文 献

- 1) 吉岡淑子，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告，7，34～37，1978.
- 2) 吉岡 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) 吉岡淑子，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) 吉岡淑子，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，10，76～80，1981，11，94～94，1982.
- 5) 吉岡淑子，大森節子，横井博信：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等のマス・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等のマス・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等のマス・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等のマス・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，16，63～66，1987.
- 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等のマス・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) 香川県環境保健部：香川県先天性代謝異常検査実施要綱