

新生児における先天性代謝異常性のマス・スクリーニング実施状況について（第15報）

好井 信子・牛野 照子・平松 智佳

I 緒 言

我国では社会環境の変化と医療技術の急激な進歩により死亡率が低下し、世界屈指の長寿国になってきた。しかしこうした中で出生率は低下し、子供の割合は減少し続けている。

昭和52年から厚生省心身障害児予防対策事業として、先天性代謝異常症患者が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る。当県でも「香川県先天性代謝異常検査等実施要綱」¹⁴⁾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)~20)}において報告したので、ここでは平成5年度のマス・スクリーニング実施状況について報告をする。

II 方 法

1. 検査対象疾病

フェニルケトン尿症、楓糖尿症、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、保護者が検査を希望する者。

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」¹⁴⁾に基づき定められたる紙に採血し、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、ガスリー

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ー法（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」¹⁴⁾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、受付当日に行った。

III 結果及び考察

1. 検査実施状況について

1) 検査実施施設数

病院24施設、医院29施設、助産院2施設の計55施設が検査を実施しており、前年度より2施設増加している。（医院1、助産院1開設）

2) 検査件数及び検査実施率

表1、表2、表3に、平成5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。

検査受診率は、里帰り分娩により出生数を越えている。

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5年										平成6年			合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
検査施設数	744	802	796	810	867	781	736	725	754	776	735	846	9,362	
再検査検体（検体不備）	8	9	8	16	12	6	23	9	14(4)	17(2)	11	10	143	
疑陽性・陽性による再採血数	5	7	3	0	4	4	1	3	1	2	3	5	38	
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	764	822	816	830	887	801	756	745	774	786	755	866	9,602	
検査実人員数（受付月日による）	731	786	785	794	851	771	712	713	739	747	721	831	9,181	

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5年										平成6年			計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
検査実施件数	749	800	795	818	872	783	741	731	769	772	738	849	9,417	
疑陽性・陽性による再採血数	10	5	2	8	9	6	6	9	16	8	6	8	93	
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	769	820	815	838	892	803	761	751	789	792	758	869	9,657	

表3 副腎過形成症検査月別受付検体数・再採血数

	平成5年										平成6年			計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
検査実施件数	740	804	794	810	868	780	738	725	754	769	732	846	9,360	
疑陽性・陽性による再採血数	1	9	1	0	5	3	3	3	1	5	0	5	36	

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90.8%, 4~7日で受付けた検体は8.96%であり7日以内に99.8%が受け付けられている。0.2%は年末・年始, また5月の連休によるものである。平成2年より検体受付を依頼し行っているため改善されてきている。

2) 検体不備とその内容

表1の通り, 検体不備数143件であり, 回収率は100%である。そのほとんどが, 未熟児(1,500g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再検数, 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, 見逃しをさけるため3~5%以上, 10μU/ml Blood以上について行っているため, 厚生省が定めている3%以上を上廻っている。

平成5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4名であった。

受診率

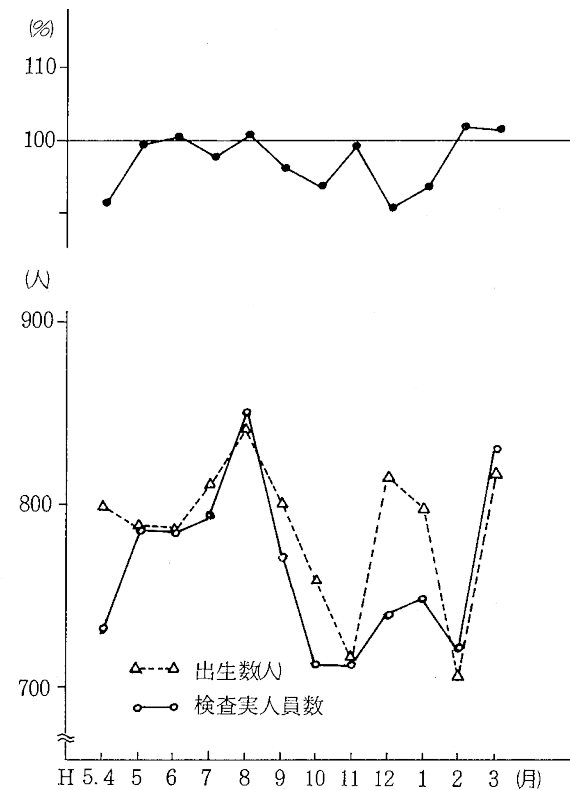


表4 採血から受付までの日数

	平成5年										平成6年			計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
3日以内	711	760	762	797	835	744	737	680	725	687	725	791	8,884	
4~7日	60	144	48	52	68	58	54	2	72	122	38	88	876	
8~10日	0	0	4	1	2	0	0	1	2	4	0	0	14	
11~14日	0	0	1	0	0	0	0	2	0	0	0	0	3	
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5年										平成6年			
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
BIA法	フェニルアラニン	5	24	8	2	8	4	10	7	4	13	4	13	102(1.1)	
	ロイシン	5	15	7	2	4	3	6	5	4	7	6	11	75(0.8)	
	メチオニン	0	22	13	6	9	4	10	6	17	23	6	11	137(1.5)	
Beutler法		7	9	13	3	12	4	9	20	13	5	1	1	97(1.1)	
Paigen-phage法		43	40	35	33	46	41	28	33	12	28	46	38	423(4.6)	
副腎過形成症(ELISA法)		64	108	73	76	81	73	87	84	95	97	89	104	1,031(11.2)	
クレチン症(ELISA法)		57	50	36	53	57	61	62	64	65	53	62	59	679(7.4)	

表6 月別検査成績

		平成5年										平成6年			計
		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
疑陽性件数	代謝異常症	5	7	3	0	4	4	1	3	1	2	3	5	38	
	副腎過形成症	1	9	1	0	5	3	3	3	1	5	0	5	36	
	クレチン症	10	5	2	8	9	6	6	9	16	8	6	8	93	
	計	16	21	6	8	18	13	10	15	18	15	9	18	167	
陽性件数	フェニールケトン尿症														
	楓糖尿症														
	ホモシスチン尿症														
	ヒスチジン血症														
	ガラクトース血症														
	副腎過形成症						1							1	
クレチン症						2	1				1		4		
計						3	1				1		5		

IV その他

(1) 先天性副腎過形成症は先天性代謝異常マス・スクリーニングの中でも最も緊急を要する疾患である。

現在使用中のキットは2日法で改良された短時間法キットの検討する機会を得たので報告する。

①測定項目 先天性副腎過形成症

②対象 香川県下で出生した新生児1,000件

N-17αOHP

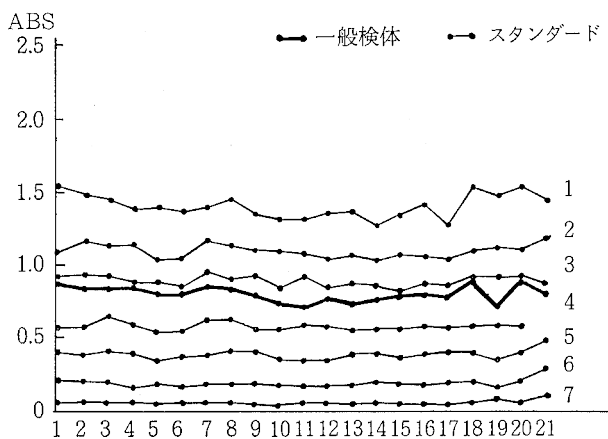


図2 標準曲線管理図

③結果 測定方法は従来と同様であり、反応時間が16時間から3時間に短縮出来、測定感度、再現性も良く、発色後も安定していて操作も簡単である。このキットの測定範囲は1~120であり1,000件についての測定結果は、図2~6及び表7の通りである。以上のことから今後、土曜閉庁、労働時間等の問題も含め、マス・スクリーニングに有用と考えられる。

N-17αOHP

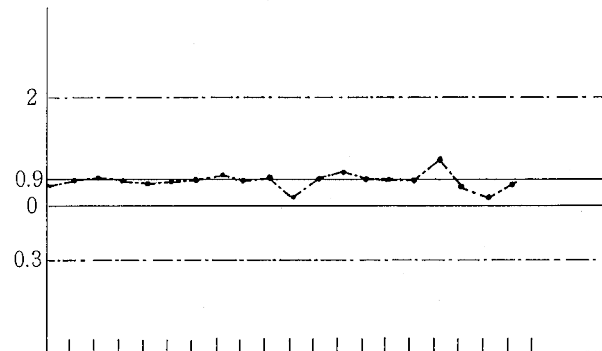


図3 濃度平均

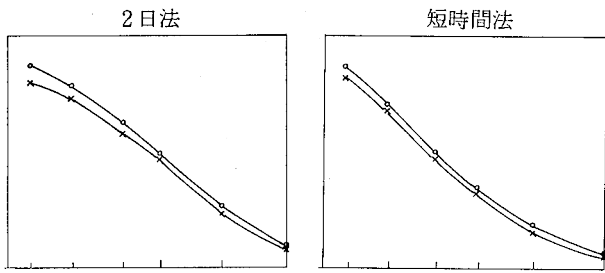


図4-a 測定感度

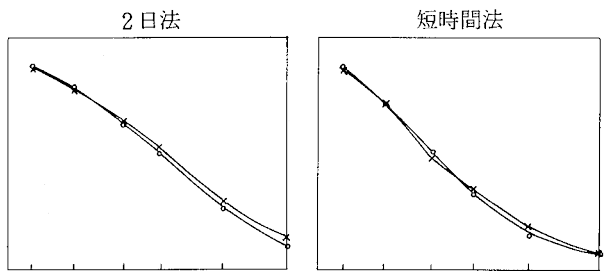
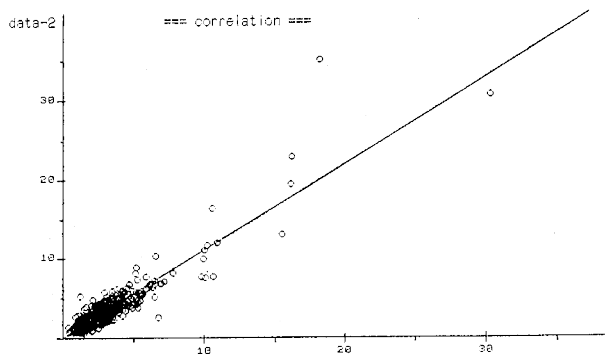


図4-b 呈色後の安定性



=== AVERAGE ===					
N	1000				
AVG.	2.467	MAX.	30.240	AVG.	2.683
SD.	1.799	MIN.	0.400	SD.	2.165
CV.	72.936	RANG	29.840	CV.	80.676
				MAX.	35.100
				MIN.	0.400
				RANG	34.700

図6 2日法と短時間法測定値の相関

(2) クレチン症マス・スクリーニングには、我国では、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る。

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。

TSHマス・スクリーニング導入から15年、種々の問題が提起されてきた。F- T_4 を併用することにより、原発性、中枢性のいずれも検出が可能になり、地域性によるTSH欠損症において有用とも言われてきている。

再チェック検体についてF- T_4 を同時に測定したので報告をする。

- ①測定項目 TSH測定
- ②対象 香川県下で出生した新生児679件
- ③結果 TSH値が $15\mu\text{U}/\text{ml}$ 以上が27件、F- T_4 値

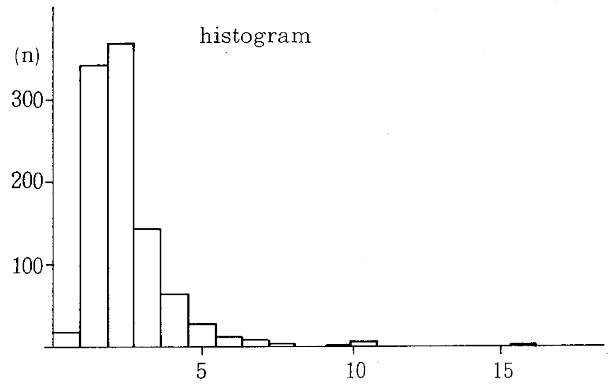


図5 短時間法による

表7 測定間再現性

=== AVERAGE ===			
N	34		
AVG.	4.259	MAX	5.400
SD.	0.516	MIN	4.100
CV.	2.113	RANG	1.300

=== AVERAGE ===			
N	34		
AVG.	9.847	MAX	12.100
SD.	1.026	MIN	10.700
CV.	2.420	RANG	1.400

=== AVERAGE ===			
N	34		
AVG.	28.718	MAX	38.200
SD.	1.364	MIN	36.600
CV.	2.713	RANG	11.600

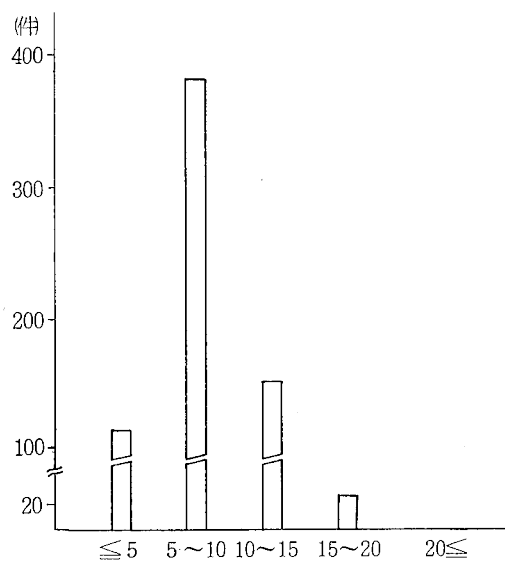


図7 再チェック検体のTSH測定値の分布

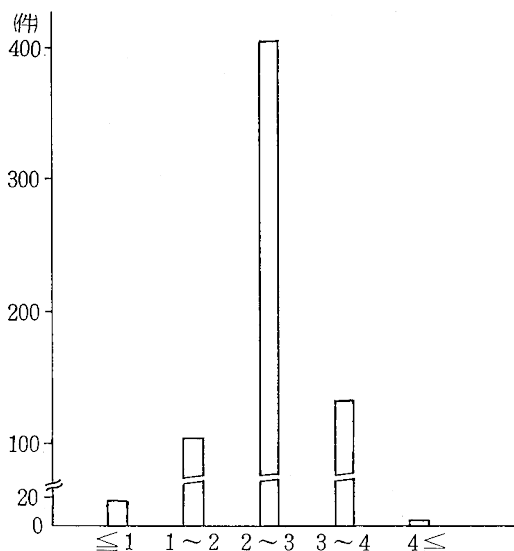


図8 再チェック検体のFree-T₄測定値の分布

1 mg/dl以下は18件であり、現在4件については要精検。その他については経過観察中。

(3) 近い将来我国において、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ィルソン病がある。

今回我々は、新生児血液ろ紙中のホロセルプラスミン値をELISA法検査により検討する機会を得たので報告する。

- ①測定項目 ウィルソン病
- ②対象 香川県下で出生した新生児4,103件
- ③結果 マイクロプレート法のため56件が一度に測定可能。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0~50であり4,103件についての測定値は、図9~11の通りである。

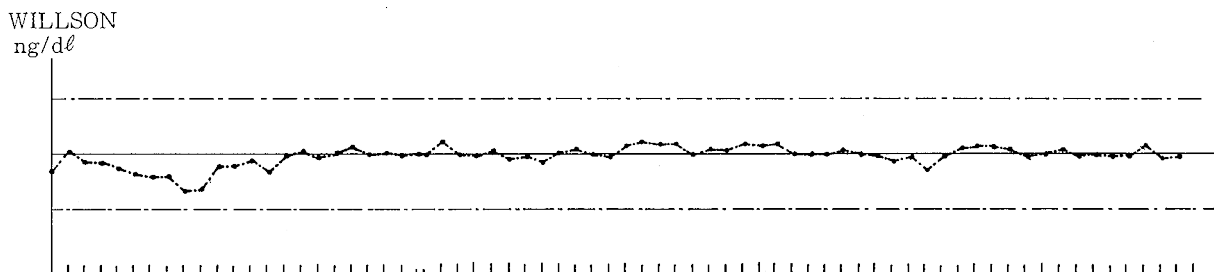


図9 濃度平均

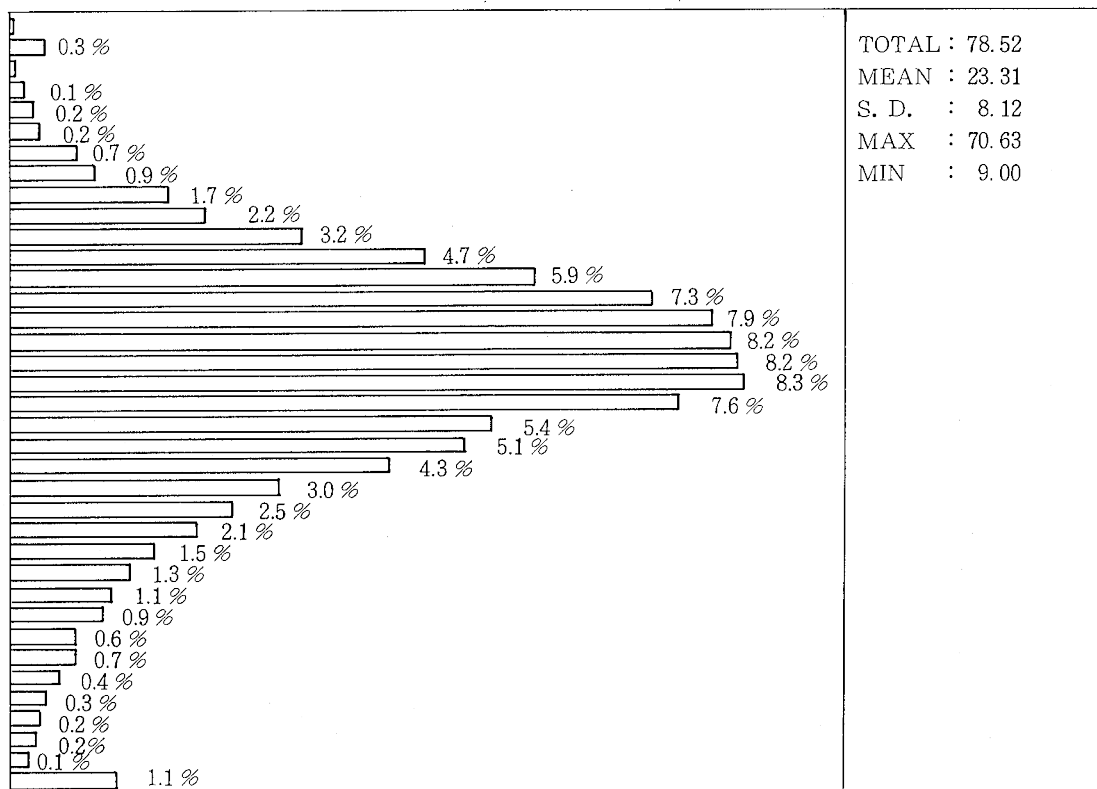


図10 ろ紙血ホロセルプラスミン測定値の分布

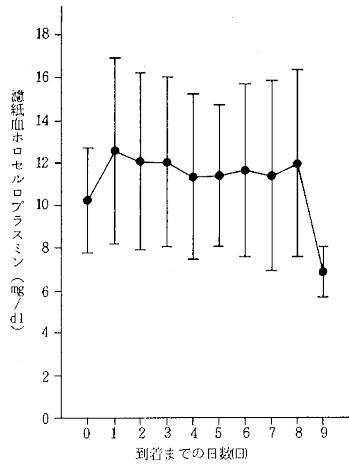


図 11 検体到着日数とろ紙血ホロセルロプラスミン濃度との関係

表 8 LIS

TOTAL samples	1000
3% samples	30
LIMIT DOSE VALUE	8.000
LIMIT OVER NUMBER	13

sn	UNK	Result	LIMIT	3%
1	986	30.240	H	H
2	158	18.180	H	H
3	8	16.180	H	H
4	741	16.150	H	H
5	779	15.520	H	H
6	863	10.940	H	H
7	618	10.630	H	H
8	120	10.550	H	H
9	765	10.240	H	H
10	503	10.120	H	H
11	645	10.020	H	H
12	886	9.930	H	H
13	880	9.820	H	H
14	331	7.850	H	H
15	759	7.240	H	H
16	228	7.030	H	H
17	609	6.960	H	H
18	928	6.800	H	H
19	138	6.600	H	H
20	573	6.540	H	H
21	204	6.510	H	H
22	832	6.500	H	H
23	842	6.370	H	H
24	355	6.180	H	H
25	972	6.110	H	H
26	909	5.990	H	H
27	258	5.940	H	H
28	952	5.920	H	H
29	178	5.870	H	H
30	596	5.710	H	H

IV 結 論

平成5年度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9,362件、クレチン症検査9,417件、先天性副腎過形成症検査9,360件であった。
2. 検体不備血液ろ紙は、143件で100%が未熟児であ

り、このほとんどが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1名、クレチン症4名であった。

4. 塩喪失型の副腎過形成症患者1名を発見した。生後1週間の判定であり、生後10日後の早期に治療を開始することができた。

稿を終えるにあたり、判定、分析等ご指導戴きました。高松赤十字病院 幸山洋子先生、大阪市環境保健協会 藤本昭栄先生、徳島県保健環境センター 松原育美先生を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)富士レビオの各社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, 7, 34~37, 1978
- 2) 吉岡淑子, 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報~5報), 香川県衛生研究所報, 10, 76~80, 1981, 11, 94~98, 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), 14, 16~64, 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) 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, 67~71, 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等のマス・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) 香川県環境保健部: 香川県先天性代謝異常検査実施要綱