

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28報)

Mass—Screening for Inborn Metabolism Defects in Kagawa Prefecture (X X VIII)

土取 みゆき
Miyuki TSUCHITORI

安藤 真由美
Mayumi ANDOU

植田 晶子
Akiko UEDA

要 旨

平成19年度の先天性代謝異常症等検査6疾患のマス・スクリーニング実施状況についてまとめた。その結果、実人員数は9038人であり、検査実施件数は先天性代謝異常症9385件、先天性副腎過形成症9342件、先天性甲状腺機能低下症9430件であった。各疾患の要精密検査者数は、フェニルケトン尿症1名、楓糖尿症1名、ホモシスチン尿症1名、ガラクトース血症2名、先天性副腎過形成症4名、先天性甲状腺機能低下症14名であった。陽性者数はガラクトース血症2名、先天性副腎過形成症3名、先天性甲状腺機能低下症9名であった。

また、平成17～19年度のFT4結果を解析した。FT4測定の課題として低出生体重児の低FT4血症があり、この対応については、採血時期を含め、主治医の判断に任すことが最もよいと考えられた。FT4同時測定による要精密検査者が年間2名程度発見されたが、現在のシステムでは精密医療機関からのフィードバックがないため検査結果が十分に生かされていない。今後、各機関の連携が十分に図れるシステムを構築することが望まれる。

キーワード：先天性代謝異常症 新生児マス・スクリーニング FT4

I はじめに

香川県では昭和53年1月から「香川県先天性代謝異常検査等実施要綱」に基づき新生児マス・スクリーニングが実施されており、予防医学に効果をあげている。

本報では平成19年度の実施状況と、先天性甲状腺機能低下症スクリーニングにおけるTSH、FT4同時測定の有効性と課題について報告する。

II 方法

1 対象疾患

対象疾患は、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、先天性副腎過形成症、先天性甲状腺機能低下症の6疾患である。

2 検査対象者

保護者が希望する者とした。

3 検査材料

新生児の出生又は来診した医療機関が「香川県先天性代謝異常検査等実施要綱」に基づき、定められたろ紙に採血した乾燥血液を用いた。

4 検査方法

フェニルケトン尿症、楓糖尿症、ホモシスチン尿症は一次検査でBIA法を、二次検査でHPLC法を行った。ガラ

クトース血症は酵素法とボイトラー法を行った。先天性副腎過形成症は17OHPをELISA法で測定し、4ng/ml以上は抽出法を実施した。また、先天性甲状腺機能低下症はTSHとFT4をELISA法で測定した。

5 採血医療機関

採血医療機関は、病院18施設、医院9施設、助産院4施設の計31施設である。平成18年度より病院2施設、助産院1施設、合計3施設が減少した。

6 FT4の解析

平成17～19年度に依頼のあった検体28470件を対象とし、出生体重、在胎週数とFT4値との関係、スクリーニング陽性者の頻度を求めた。

表1 受検率

年度	出生数	実人員数	受検率
平成15年度	9123	9455	103.6
平成16年度	9068	9276	102.3
平成17年度	8686	8990	103.5
平成18年度	8663	8871	102.4
平成19年度	8701 (概数)	9038	103.8

表2 受付検体数

月	平成19年						平成20年						合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
検査実人員数(受付月日による)	701	839	712	836	762	690	836	761	715	783	695	708	9038
低体重等による再検検体数	19	30	18	12	27	14	18	17	26	21	30	25	257
(検体不備による再採血数)	(1)	(1)	(3)				(1)	(1)		(2)		(2)	(11)
疑陽性・陽性による再採血数	29	27	26	19	17	11	27	19	24	25	21	27	272
受付検体数	749	896	756	867	806	715	881	797	765	829	746	760	9567

表3 採血から受付までの日数

月	平成19年						平成20年						合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
3日以内	703	720	706	759	752	606	772	711	680	649	663	678	8399
4～7日	46	168	50	107	54	109	103	86	84	170	81	82	1140
8～10日		8		1			6		1	10			26
11～14日													0
15日以上											2		2

表4 先天性代謝異常症月別受付検体数・再採血数・精度管理検体数・検査件数

月	平成19年						平成20年						合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
検査実施件数	728	875	739	853	794	708	863	784	758	811	733	739	9385
疑陽性・陽性による再採血数	8	6	9	5	5	4	9	6	17	7	8	6	90
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	738	885	749	863	804	718	873	794	768	821	743	749	9505

表5 先天性副腎過形成症検査月別受付検体数・再採血数・精度管理検体数

月	平成19年						平成20年						合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
検査実施件数	720	871	738	851	793	705	859	781	745	811	731	737	9342
疑陽性・陽性による再採血数	0	2	8	3	4	1	5	3	4	7	6	4	47
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	730	881	748	861	803	715	869	791	755	821	741	747	9462

表6 先天性甲状腺機能低下症月別受付検体数・再採血数・精度管理検体数

月	平成19年						平成20年						合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
検査実施件数	741	888	739	859	797	710	867	788	744	815	732	750	9430
疑陽性・陽性による再採血数	21	19	9	11	8	6	13	10	3	11	7	17	135
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	751	898	749	869	807	720	877	798	754	825	742	760	9550

表7 各疾患における再採血要求数と要精査数

	実人員数	再採血要求数	再採血率 (%)	要精査数	要精査率 (%)
フェニルケトン尿症	9038	2	0.022	1	0.011
楓糖尿症	9038	2	0.022	1	0.011
ホモシスチン尿症	9038	1	0.011	1	0.011
ガラクトース血症	9038	86	0.95	2	0.022
先天性副腎過形成症	9038	48	0.53	4	0.044
先天性甲状腺機能低下症	9038	136	1.50	14	0.155

表8 要精査者の追跡調査 (子育て支援課)

	要精査数	陽性者	経過観察	異常なし	不明
フェニルケトン尿症	1		1		
楓糖尿症	1			1	
ホモシスチン尿症	1			1	
ガラクトース血症	2	2			
先天性副腎過形成症	4	3			1 (県外転出)
先天性甲状腺機能低下症	14	9	1	2	2 (1名は県外転出)

Ⅲ 結果および考察

1 受検率

過去5年間の受検率を表1に示した。平成19年度は出生数8701人、実人員数9038人で受検率は103.8%であった。前年度より出生数は38人、実人員数は167人の増加となった。受検率は例年同様里帰り分娩により100%を超えていた。また、表2に受付検体数を示した。平成19年度の受付検体数は前年度より143件増加し9567件だった。疑陽性・陽性による再採血数は25件減少し272件であった。

2 検査検体

(1) 採血から受付までの日数・採血日齢

表3に採血から受付までの日数を示した。3日以内に受付けた検体数は全体の87.8%、4日～7日は11.9%であり、7日以内に99.7%が受け付けられていた。しかし、一方で発送忘れにより20日以上経過しているものが2検体あった。再採血を依頼するとともに採血したその日に発送するようにお願いした。

また、採血日は香川県先天性代謝異常検査等実施要綱で生後5日から7日と決められているが、それ以前に採血しているのが26.8%あった。早期退院による影響と思われる。

(2) 再検検体について

再検検体257検体のうち発送遅延、血液量不足、血液ろ紙の乾燥不良などの検体不備によるものは11検体であった。その他は、低出生体重児、哺乳不良、抗生剤中止後に採血医療機関が自主的に再採血した場合などである。また、低出生体重児の2回目採血の実施率は、対象となる低出生体重児166人に対し159人であり96%であった。前年度同様、高い実施率といえる。

3 検査結果

(1) 先天性代謝異常症

月別件数を表4に示した。検査実施件数は昨年度より152件増加し9385件だった。また、各疾患における再採血要求数と要精査数を表7に、子育て支援課による要精査者の追跡調査結果を表8に示した。

フェニルケトン尿症要精査数は1例あった。受診した精査医療機関より検査依頼があり、2ヵ月後にはフェニルアラニン濃度はカットオフ値以下になった。現在は経過観察中である。楓糖尿症精査数、ホモシスチン尿症要精査数はそれぞれ1例あったが、追跡調査結果は異常なしだった。

ガラクトース血症要精査数は2例あった。追跡調査結果は陽性であった。しかしながら、精査医療機関からの

検査依頼結果は2例ともカットオフ値以下であった。子育て支援課の追跡調査方法は保護者への聞き取り調査で行われており、精査医療機関からの報告ではないので十分とはいえない。検査施設のあり方として「新生児マス・スクリーニングに関与する全ての部門からなる協議会・連絡会議などを設置していること」とされている¹⁾が、現在このような協議会・連絡会議はない。検査結果を出すだけで、精査医療機関からのフィードバックがない現状では結果が十分に生かされているとは言い切れない。

(2) 先天性副腎過形成症

月別件数を表5に示した。検査実施件数は昨年度より169件増加し9342件であった。再採血要求数は48件で0.53%、そのうちの21件である43.8%は2000g未満の低出生体重児であった。要精査数は4例で0.044%であった。追跡調査結果は、県外転出で不明1例、陽性3例であった。陽性者のうち1例は初回採血で要精査となった児である。日齢7日で検体を受付け、翌日に産科機関に結果報告した。すでに退院した後だったが、保護者との連絡もすぐに取り、その日のうちに精査機関を受診できた。この例は検査機関、産科機関、保護者、精査機関の連携が最もスムーズに行われた例と思われる。

(3) 先天性甲状腺機能低下症 (クレチン症)

月別件数を表6に示した。検査実施件数は昨年度より157件増加し9430件であった。再採血要求数は136件で1.50%、要精査数は14例で0.155%であった。追跡調査結果は陽性9例、経過観察1例、異常なし2例、不明2例であった。

要精査としたときのTSH, FT4の結果と追跡調査結果を図1に示した。要精査とした14検体のうちTSH高値FT4正常であったのは6検体、TSH高値FT4低値であったのは6検体、TSH正常FT4低値であったのは2検体であった。FT4低値だけで精査となった2例はクレチン症と診断さ

れた。

4 FT4の解析

香川県のクレチン症のマス・スクリーニングは原発性クレチン症と中枢性クレチン症の発見を目的にTSH・FT4の同時測定を実施しており、その結果について報告する。

(1) 測定結果について

日齢7日以内の26419検体を対象に、出生体重別の測定結果を表9に示した。2000g未満の低出生体重児は2500g以上の児と比べて明らかにFT4が低値であった。FT4のカットオフ値は血清値1.0ng/dlであるが、カットオフ値以下である割合は1000g未満で79.6%、1000~1500gで38.3%、1500~2000gで11.7%、2000~2500gで1.18%、2500g以上で0.47%であった。

また、日齢7日以内の26414名(5名は在胎週数が不明)を対象に在胎週数別の測定結果を図10に示した。カットオフ値以下である割合は29週以下で80.3%、30~31週で28.1%、32~33週で21.6%、34~35週で3.82%、36~37週で1.03%、38週以上で0.43%であった。これらのことより低出生体重児に正常体重児のカットオフ値を採用すると再採血が異常に多くなることが推察された。

そこで、採血日齢によるFT4値の平均値を図2に示した。低出生体重児のFT4は日齢が7日以内、8~14日で正常体重児に比べて低値があるが、15日以降では出生体重に関係なくFT4は1.5ng/dl程度に収束していた。しかし、15日以降でも1000g未満の低出生体重児の25.0%が、28日以降では18.9%がカットオフ値未満であり、これらにはTSHの上昇は見られなかった。

横田らは在胎週数28週未満、出生体重800g未満ではTSHの上昇を伴わない著明なFT4低値を示し、生後4~7週の再検査でも成熟児のレベルに達していないと報告しており²⁾、今回の結果とほぼ同様であった。この低FT4

表9 出生体重別FT4値(日齢7日以内)

出生体重	人数	在胎週数 (平均値)	FT4(平均値 ±標準偏差)
1000g未満	49	27.1	0.67±0.48
1000~1500g	94	31.3	1.24±0.60
1500~2000g	249	34.5	1.60±0.54
2000~2500g	1787	37.4	1.94±0.55
2500g以上	24240	39.1	2.05±0.50
全 体	26419	38.9	2.04±0.52

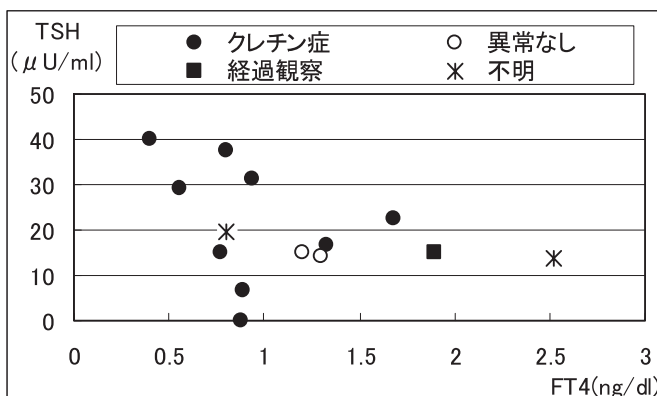


図1 TSH, FT4測定値と追跡調査結果

表10 在胎週数別 FT4 値 (日齢7日以内)

在胎週数	人数	出生体重 (平均値)	FT4(平均値 ±標準偏差)
29週以下	71	979	0.71±0.46
30～31週	64	1499	1.23±0.50
32～33週	111	1778	1.46±0.56
34～35週	314	2226	1.76±0.60
36～37週	3003	2713	1.93±0.52
38週以上	22851	3101	2.06±0.50
全 体	26414	3031	2.04±0.52

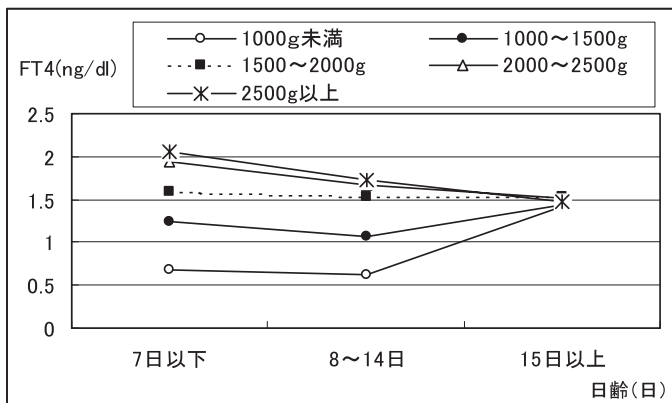


図2 出生体重別採血日齢による FT4 値

血症が持続する例に対しては一律に治療するかどうかについて結論はでていないらしく³⁾、現在、新生児集中治療の専門医の間で診断・治療に関する共同研究が行われているようである⁴⁾。

検査機関として低出生体重児の低 FT4 血症にどのように対応するかが一つの課題となっている。日本マス・スクリーニング学会から新生児マス・スクリーニングにおける低出生体重児の採血時期に関する指針⁵⁾が出されており、その内容は2000g未満の低出生体重児は①生後1ヵ月、②体重が2500gに達した時期、③医療施設を退院する時期のいずれか早い時期に1回目の検査結果にかかわらず、再採血を実施することが望ましいとしている。香川県での再採血率は96%と高い。このように再採血が完全に実施されているのなら、たとえ初回採血で FT4 が低値であっても TSH が高値でなければ2回目採血を待つて判断してもよいのではないかと思われる。しかしながら、検査機関だけの判断は危険なので、主治医への報告を行い、主治医の判断に任ずるのが最もよいと思われる。

(2) スクリーニング結果

平成17年度～19年度の FT4 スクリーニング結果を表

11に示した。3年間で FT4 低値による精査者数は6名、保護者からの聞き取りによる陽性者は5名であった。この中には低出生体重児が1名含まれている。頻度は1/5380人になるが、これらが中枢性クレチン症であるという根拠は全くない。札幌市では1986年から TSH-FT4 の同時測定を行っており、1986～2000年度の中枢性クレチン症の頻度は1/36119人であると報告されている⁶⁾。これに比べるとかなり高い頻度となる。追跡調査が不十分であるため頻度が高い原因が何であるかわからないが、低出生体重児であれば一過性低 FT4 血症の可能性があり、TBG 異常、TSH 遅発上昇型クレチン症の可能性も考えられる。

現在、TSH-FT4 同時測定を行っている地域は少ない。松浦らは同時測定を行う地域が増えることが望ましいとしているが、その条件として、①適切な FT4 スクリーニングのカットオフ値の設定、②精査施設の特定、③精査施設と検査機関との連携、④低出生体重児の問題をあげている⁷⁾。現在、この条件が満たされているかという点と満たされていない。まず、精査機関は決まっていない。どの疾患であれ、スクリーニングで精査になれば、保護者が医療機関を決めて受診しているようである。一応、産科機関にはどこの医療機関を受診するのかを聞くようにはしているが、精査機関を受診後の情報はわからない状態である。したがって、精査機関と検査機関との連携は皆無である。ただ、低出生体重児はNICUに入院していることがほとんどなので、比較的主治医とは連絡が取りやすく、相談しやすい状況である。

FT4 低値で年間2名程度が精査依頼となっているが、その後の情報として検査機関へ入ってくるのは子育て支援課からの保護者への聞き取り調査結果だけである。検査機関としては精査機関からのフィードバックがあれば今後の検査に活用できると思うが、現在のシステムでは検査結果を出すだけにとどまっている。今後、行政機関、検査機関、産科機関、保護者、精査機関の連携が十分に図れるシステムを構築することが望まれる。

表11 FT4 スクリーニング結果

	実人員 数(人)	精査者 数(人)	陽性者 数(人)	頻度
平成17年度	8990	2	2	1/4495
平成18年度	8871	2	1	1/8871
平成19年度	9038	2	2	1/4519
合計	26899	6	5	1/5380

IV まとめ

平成19年度の先天性代謝異常症等検査6疾患のマス・スクリーニング実施状況と先天性甲状腺機能低下症スクリーニングにおける TSH - FT4 同時測定の有効性と課題についてまとめた。

- 1 実人員数は9038人であり、検査実施件数は先天性代謝異常症9385件、先天性副腎過形成症9342件、先天性甲状腺機能低下症9430件であった。
- 2 再検検体数は257件であった。また、低出生体重児の2回目採血の実施率は96%であった。
- 3 各疾患の再採血率は、フェニルケトン尿症0.022%、楓糖尿症0.022%、ホモシスチン尿症0.011%、ガラクトース血症0.95%、先天性副腎過形成症0.53%、先天性甲状腺機能低下症1.50%であった。
- 4 要精密検査者数は、フェニルケトン尿症1名、楓糖尿症1名、ホモシスチン尿症1名、ガラクトース血症2名、先天性副腎過形成症4名、先天性甲状腺機能低下症14名であった。また、陽性者数はガラクトース血症2名、先天性副腎過形成症3名、先天性甲状腺機能低下症9名であった。
- 5 FT4測定時の課題として低出生体重児の低FT4血症がある。この対応については、採血時期を含め、主治医の判断に任すことが最もよいと考えられた。
- 6 FT4測定により年間2名程度の要精査者が発見された。しかし、現在のシステムでは検査結果を出すだけにとどまっており、精査機関からのフィードバックがない。今後、行政機関、検査機関、産科機関、保護者、精査機関の連携が十分に図れるシステムを構築することが望まれる。

文献

- 1) 富士勝：マス・スクリーニングで結ぶ医師、行政、検査、患者家族の連携，第35回日本マス・スクリーニング学会誌，18(2)，38(2008)
- 2) 横田行史他：低出生体重児におけるクレチン症 TSH/FT4 同時測定マススクリーニングで認められる低 FT4 血症について，第33回日本マス・スクリーニング学会誌，15(2)72(2005)
- 3) 安達昌功：先天性甲状腺機能低下症(CH)のマススクリーニング—現在までの実績およびCH周辺疾患，日本マス・スクリーニング学会誌，16(1)，27-38(2006)

- 4) 原田正平：先天性甲状腺機能低下症の基礎と臨床，平成18年度先天性代謝異常症等検査技術者研修会資料，12-24(2006)
- 5) 俣弘明他：新生児マス・スクリーニングにおける低出生体重児の採血時期に関する指針，日本マス・スクリーニング学会誌，16(3)，6-7(2006)
- 6) 三上篤：TSH-FT4 全検体測定によるクレチン症スクリーニングの再評価，日本マス・スクリーニング学会誌，10(2)，59(2000)
- 7) 松浦信夫他：新生児 TSH, FT4 スクリーニングの意義 - 発見される中枢性甲状腺機能低下症の病態 - ，日本マス・スクリーニング学会誌，16(3)，33-42(2006)