

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22報)

Mass Screening for Genetic Metabolic Disorders in Kagawa Prefecture (XXII)

好井 信子 森本 弘美 植田 晶子 十川 聖三
Nobuko YOSHII Hiromi MORIMOTO Akiko UEDA Seizou SOGAWA

はじめに

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、検討されているなか、香川県においては、ここ数年出生数は増加し、乳幼児死亡率の低さも全国で上位である。

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²⁰」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13年度のマス・スクリーニング実施状況について報告する。

方 法

1. 検査対象疾病

フェニルケトン尿症、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²¹」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、及び菌発育障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)及び高速液体クロマトグラフィ(以下HPLC)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法ともに行い、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症検査等実施要綱²¹」に基づき所報第12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。

結果及び考察

1. 検査実施施設数

(1) 検査実施施設数

病院26施設、医院14施設、助産院4施設の計44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13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。検査受診率は、図1のように里帰り分娩により、出生数を超えている。

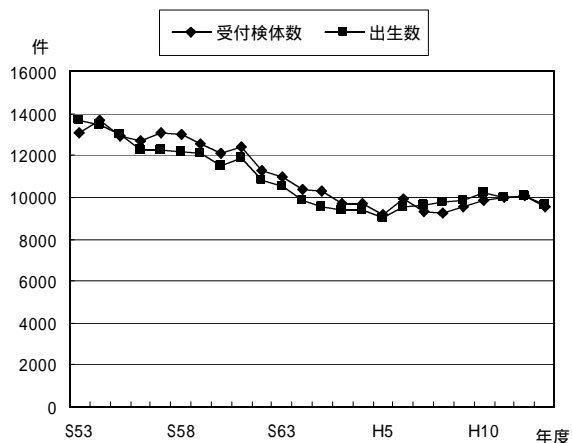


図1 マス・スクリーニング実施状況

表1 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

平成13年度

月	平成13年												平成14年			合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3				
検査実施件数	781	947	737	814	821	797	910	833	803	873	803	784	9903			
再検検体(検体不備)	20	22	22	27	18	14	27	26(1)	36	30	27	25	294(1)			
疑陽性・陽性による再採血数	1	3	0	2	2	2	6	4	1	5	4	4	34			
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	791	957	747	824	831	807	920	843	813	883	813	794	10023			
検査実人員数(受付月日による)	760	922	715	785	801	781	877	803	766	838	772	755	9575			

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13年度

月	平成13年												平成14年			合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3				
検査実施件数	792	957	743	829	828	807	911	842	821	889	816	798	10033			
疑陽性・陽性による再採血数	12	13	6	17	9	12	7	13	19	21	17	18	164			
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	802	967	753	839	838	817	921	852	831	899	826	808	10153			

表3 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

平成13年度

月	平成13年												平成14年			合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3				
検査実施件数	785	952	743	824	826	799	911	838	812	883	803	783	9959			
疑陽性・陽性による再採血数	5	8	6	12	7	4	7	9	10	15	4	3	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	795	962	753	834	836	809	921	848	822	893	813	793	10079			

表4 採血から受付までの日数

平成13年度

月	平成13年												平成14年			合計
	4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3				
3日以内	758	857	716	786	783	758	841	798	762	785	760	740	9344			
4日～7日	40	105	32	56	53	48	80	56	70	109	62	64	775			
8日～10日		6	1	1	1	4	2			13	2	1	31			
11日～14日						2	1			2			5			
15日以上						1			1				2			

表5 月別BIA法, Beutler法, Paigen-fhage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13年度												合計
		平成13年						平成14年						
月		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
B I A 法	フェニルアラニン	12	20	17	21	9	18	31	34	24	23	24	18	251
	ロイシン	12	13	11	18	10	11	13	13	16	15	11	17	160
	メチオニン	23	48	29	30	32	38	40	41	27	24	27	33	392
B e u t l e r 法		4	13	9	19	4	14	5	4	3	4	1	3	83
P a i g e n - f h a g e 法		40	43	28	40	28	25	52	33	34	53	43	42	461
副腎過形成症(ELISA法)		78	68	56	58	45	39	49	74	83	73	63	65	751
クレチン症(ELISA法)		85	75	55	86	77	71	68	70	87	82	83	78	917

表6 月別検査成績

		平成13年度												合計
		平成13年						平成14年						
月		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
疑陽性数	代謝異常症	1	3	0	2	2	2	6	4	1	5	4	4	34
	副腎過形成症	5	8	6	12	7	4	7	9	10	15	4	3	90
	クレチン症	12	13	6	17	9	12	7	13	19	21	17	18	164
	計	18	24	12	31	18	18	20	26	30	41	25	25	288
陽性件数	フェニルケトン尿症													0
	メープルシロップ尿症													0
	ホモシスチン尿症													0
	ガラクトース血症	1												1
	副腎過形成症	1			2			1						4
	クレチン症	2	1	1		1	1		2		1	1	2	12
計	2	2	1	0	4	1	0	3	0	1	1	2	17	

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全体の92.0%, 4~7日で受付けた検体は7.63%, 7日以内には99.63%受付られている。年末年始や5月等の連休による影響は、平成2年より検体送付を委託し、行っているため、マス・スクリーニングとして効果的に改善されてきている。しかし、0.37%は病院等の週休によるものでその点の見直しが必要と思われる。

(2) 検体不備とその内容

表1に示すように再検査検体は294件で、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 μ U/mlBlood以上, 10ng/mlBlood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13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4名, クレチン症12名, 代謝異常症1名であった。

その他

1. 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13年度 9575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5mg/dl以下の検体109件については、高速液体クロマトグラフィにより、アミノ酸分析を行ない行ない判定の参考とした。低値を示した1名については経過観察中である。現在、香川県において4名のウイルスン病患児についてフォローしている。図2)

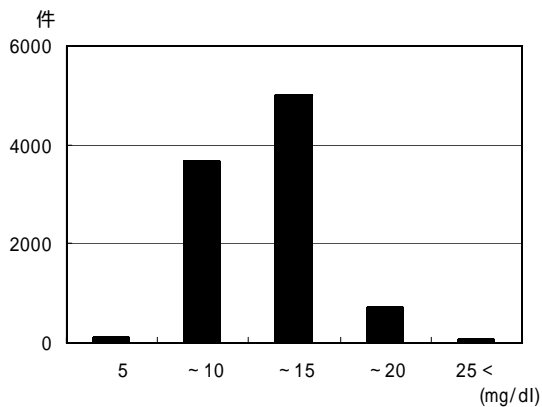


図2 ホロセルロプラスミン値の分布

2. 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社により開発された。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13年度 9575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

	判定(条件)	再チェック件数(%)
Beutler法	陰性(±)	82(0.86)
Paigen-phage法	6mg/dl	191(1.99)
蛍光法	6mg/dl or 3%以上	108(1.13)

3. 平成9年度出生のフェニルケトン尿症患者を定期的にフェニルアラニン値の測定を行っている。現在、経過保護者・医師の努力により経過良好である。平成13年にも月1回ごとに検査を行っている。図3)

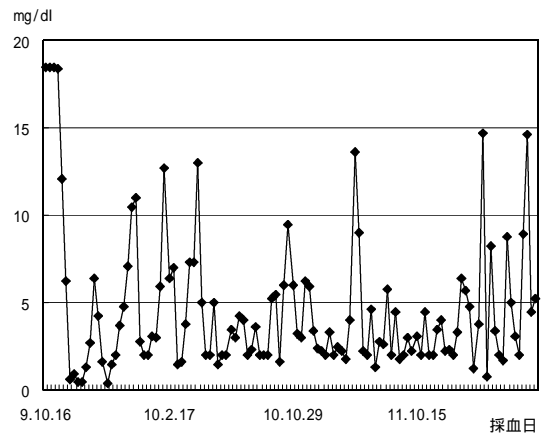


図3 PKU患児のフェニルアラニン値の変動

4. 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T₄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-T₄が直接測定可能になってきた。平成13年度の9575検体についてF-T₄を同時に測定したので報告する。図4-a, 図4-b)

(1) 測定項目
 TSH及びF-T₄

(2) 対象
 香川県下で出生した新生児
 平成13年度 9575件

(3) 結果
 TSH値がCut-off以上766件、F-T₄ 1mg/dl以下は16件、すべて経過観察中である。

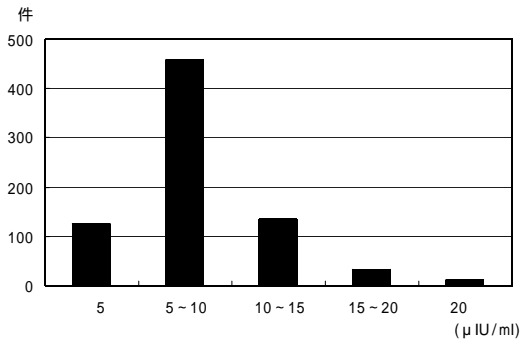


図4 - a 再チェック検体のTSH測定値の分布

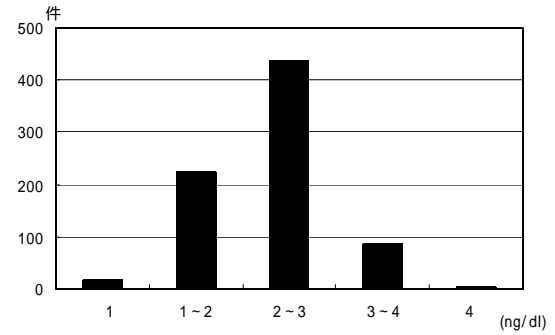


図4 - b 再チェック検体のF-T4測定値の分布

5. クレチン症マス・スクリーニングが開始され今年で25年が経過した。要精検児も平成6年より、年間10名以上発見され、スクリーニング当初より約3倍にもなっている。

環境中には、健康に障害を与える化学物質が放出されていて社会問題となっている。加えて今までは安全と考えられ環境中に放出されてきた物質の中にホルモン様の作用をする物質があることがわかってきた。これらの物質の標的組織の1つが甲状腺であるとも言われている。そこで香川県にて過去25年間のマス・スクリーニングで発見された139名の背景を調査した。

出生数は昭和53年の14386人をピークに年々減少しているが、未熟児の占める割合は昭和52年の5.65%から平成10年の7.65%にまで年々増加している。(図5 - a)

検査実施施設44施設(病院26施設, 医院14施設, 助産院4施設)の分布と過去25年間で発見された要精検児139名の分布を示す。(図5 - b, 図5 - c)

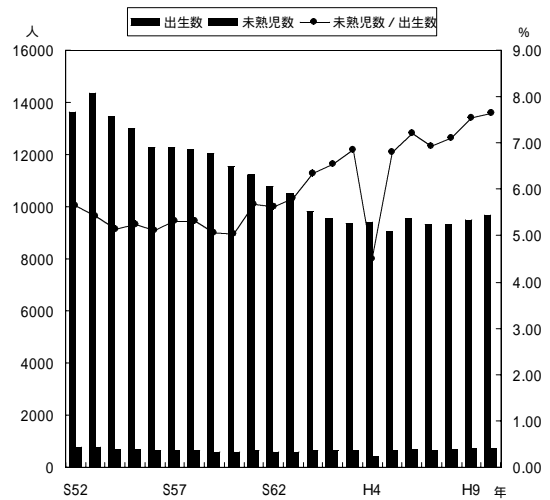


図5 - a 出生数と未熟児数

市町名	件数
高松市	21
丸亀市	7
坂出市	2
善通寺市	5
観音寺市	2
引田町	1
白鳥町	1
大内町	1
津田町	1
大川町	1
志度町	1
琴川町	1
長尾町	1
内海町	1
土庄町	1
三木町	1
牟礼町	1
庵治町	1
塩江町	1
善川町	1
善南町	1
直島町	1
綾上町	1
綾南町	1
園分寺町	1
綾歌町	1
鳳山町	1
宇多津町	1
琴南町	1
琴平町	2
多度津町	1
仲南町	1
高瀬町	1
山本町	1
三野町	1
大野原町	1
豊中町	1
詫間町	1
仁尾町	1
豊浜町	1
財田町	1

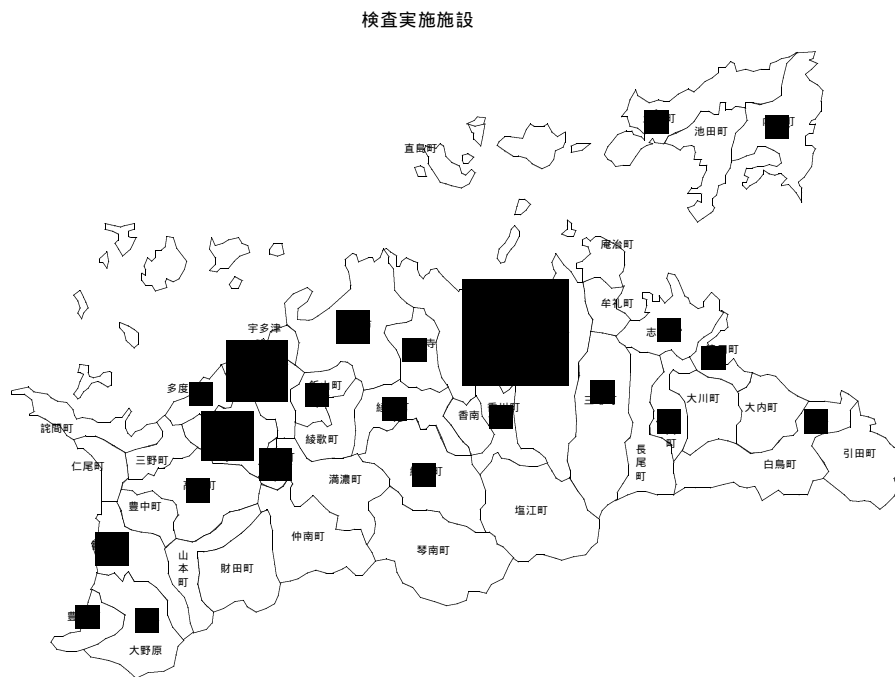


図5 - b 検査実施施設



図5 - c 発見された要精検児の分布

香川県の平均気温は昭和56年の14.9 から平成13年の16.45 にまで上昇している。要精検児は平成6年から年間10名以上発見されている。

図5 - d)

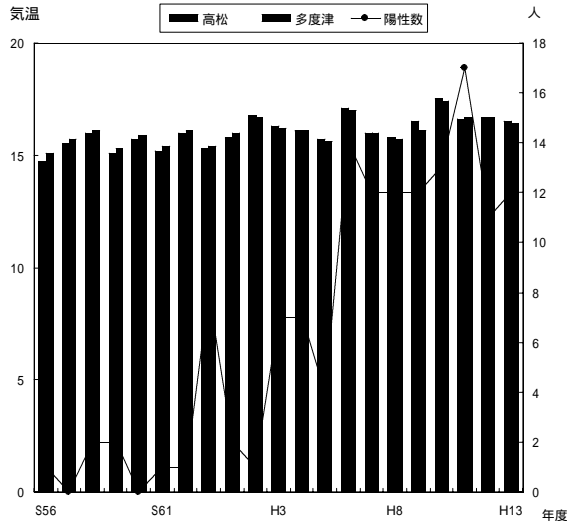


図5 - d 要精検児数と平均気温

今後も環境の変化とクレチン症について、調査を続けていきたい。

まとめ

平成13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をまとめた。

1. 検体数は、先天性代謝異常症検査9903件クレチン症検査10033件、先天性副腎過形成症検査9959件であった。
2. 検体不備血液ろ紙は293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、先天性代謝異常症は1名、クレチン症は12名、先天性副腎過形成症は4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、伊藤道德先生、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、香川医科大学、伊藤進先生、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)富士レピオ、(株)ニッショー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4～5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，19，61～67，1991
- 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) 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20報)，香川県衛生研究所報，27，62～68，1999
- 20) 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21報)，香川県衛生研究所報，11～12，54～58，2000
- 21) 香川県環境保健部：香川県先天性代謝異常等実施要綱

