

# 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27報)

## Mass Screening for Inborn Metabolism Defects in Kagawa Prefecture (X X VII)

土取みゆき  
Miyuki TSUCHITORI

多田千鶴子  
Chizuko TADA

植田 晶子  
Akiko UEDA

### I はじめに

昭和52年から厚生省心身障害児予防対策事業としてフェニルケトン尿症等の早期発見，早期治療のために新生児マス・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」に基づき各医療機関，市町の協力を得て実施している。本報では平成18年度の実施状況について報告する。

また，現行の先天性代謝異常症等マス・スクリーニングで生じている問題点についても報告する。

### II 方法

#### 1 対象疾患

対象疾患はアミノ酸代謝異常症のフェニルケトン尿症と楓糖尿症とホモシスチン尿症，糖代謝異常症のガラクトース血症，内分泌疾患の先天性副腎過形成症と先天性甲状腺機能低下症の合計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(以下採血医療機関という。)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ポイトラー法を行った。先天性副腎過形成症は17OHPをELISA法で測定した。また，先天性甲状腺機能低下症はTSHとF-T4をELISA法で測定した。検査法は前年度と同じである。それぞれのカットオフ値を表1に示した。

#### 5 採血医療機関

採血医療機関は，病院20施設，医院9施設，助産院5施設の計34施設である。平成17年度より病院2施設，医院1施設，合計3施設減少した。年々総合

病院の産科が閉鎖する傾向がみられる。

表1 測定物質とカットオフ値

| 疾患名         | 測定物質       | カットオフ値        |
|-------------|------------|---------------|
| フェニルケトン尿症   | Phe BIA 法  | 4 mg/dl       |
|             | Phe HPLC 法 | 2 mg/dl       |
| 楓糖尿症        | Leu BIA 法  | 4 mg/dl       |
|             | Leu HPLC 法 | 3 mg/dl       |
| ホモシスチン尿症    | Met BIA 法  | 2 mg/dl       |
|             | Met HPLC 法 | 1 mg/dl       |
| ガラクトース血症    | Gal        | 3 mg/dl       |
|             | Gal-1-P    | 10mg/dl       |
| 先天性副腎過形成症   | 17OHP 抽出法  | 3 ng/ml       |
| 先天性甲状腺機能低下症 | TSH        | 10 $\mu$ U/ml |
|             | F-T4       | 1 ng/dl       |

表2 受検率

| 年度     | 出生数  | 実人員数 | 受検率   |
|--------|------|------|-------|
| 平成14年度 | 9438 | 9622 | 101.9 |
| 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 | 8664 | 8871 | 102.4 |

### III 結果および考察

#### 1 受検率

過去5年間の受検率を表2に示した。平成18年度は出生数8664人，実人員数8871人で受検率は102.4%であった。例年同様里帰り分娩により100%を超えていた。また，表3に受付検体数を示した。平成18年度の受付検体数は前年度より148件減少し9424件だった。疑陽性・陽性による再採血数は15件増加し297件であった。月別受付検体数は4月と9月が少なく5月と8月が多かった。

表3 受付検体数

| 月               | 平成18年 |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 平成19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) | 634   | 829 | 725 | 732 | 830 | 687 | 781 | 734 | 724 | 756 | 736   | 703 | 8871 |    |
| 低体重等による再検検体数    | 20    | 25  | 17  | 21  | 30  | 21  | 15  | 20  | 20  | 35  | 15    | 17  | 256  |    |
| (検体不備による再採血数)   | (0)   | (3) | (1) | (1) | (0) | (0) | (1) | (0) | (0) | (1) | (0)   | (0) | (7)  |    |
| 疑陽性・陽性による再採血数   | 25    | 32  | 26  | 27  | 23  | 28  | 25  | 21  | 25  | 22  | 18    | 25  | 297  |    |
| 受付検体数           | 679   | 886 | 768 | 780 | 883 | 736 | 821 | 775 | 769 | 813 | 769   | 745 | 9424 |    |

表4 採血から受付までの日数

| 月      | 平成18年 |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 平成19年 |     |      | 合計 |
|--------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|------|----|
|        | 4     | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  | 11  | 12  | 1   | 2     | 3   |      |    |
| 3日以内   | 637   | 722 | 715 | 678 | 834 | 664 | 719 | 683 | 730 | 644 | 680   | 701 | 8407 |    |
| 4～7日   | 42    | 161 | 52  | 102 | 48  | 70  | 101 | 90  | 39  | 166 | 89    | 43  | 1003 |    |
| 8～10日  |       | 2   |     |     | 1   | 2   | 1   | 2   |     | 3   |       | 1   | 12   |    |
| 11～14日 |       | 1   |     |     |     |     |     |     |     |     |       |     | 1    |    |
| 15日以上  |       |     | 1   |     |     |     |     |     |     |     |       |     | 1    |    |

表5 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18年 |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 平成19年 |     |      | 合計 |
|---------------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|------|----|
|               | 4     | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  | 11  | 12  | 1   | 2     | 3   |      |    |
| 検査実施件数        | 662   | 862 | 749 | 760 | 869 | 716 | 806 | 759 | 755 | 803 | 759   | 733 | 9233 |    |
| 疑陽性・陽性による再採血数 | 8     | 8   | 6   | 7   | 9   | 8   | 10  | 5   | 11  | 12  | 8     | 13  | 105  |    |
| 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       | 672   | 872 | 759 | 770 | 879 | 726 | 816 | 769 | 765 | 813 | 769   | 743 | 9353 |    |

表6 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18年 |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 平成19年 |     |      | 合計 |
|---------------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|------|----|
|               | 4     | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  | 11  | 12  | 1   | 2     | 3   |      |    |
| 検査実施件数        | 660   | 857 | 746 | 759 | 865 | 712 | 802 | 757 | 746 | 795 | 754   | 720 | 9173 |    |
| 疑陽性・陽性による再採血数 | 6     | 3   | 4   | 6   | 5   | 4   | 6   | 3   | 2   | 4   | 3     | 0   | 46   |    |
| 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       | 670   | 867 | 756 | 769 | 875 | 722 | 812 | 767 | 756 | 805 | 764   | 730 | 9293 |    |

表7 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18年 |     |     |     |     |     |     |     |     |     | 平成19年 |     |      | 合計 |
|---------------|-------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-------|-----|------|----|
|               | 4     | 5   | 6   | 7   | 8   | 9   | 10  | 11  | 12  | 1   | 2     | 3   |      |    |
| 検査実施件数        | 665   | 875 | 758 | 767 | 869 | 724 | 805 | 767 | 756 | 797 | 758   | 732 | 9273 |    |
| 疑陽性・陽性による再採血数 | 11    | 21  | 16  | 14  | 9   | 6   | 9   | 13  | 12  | 6   | 7     | 12  | 146  |    |
| 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       | 675   | 885 | 768 | 777 | 879 | 734 | 815 | 777 | 766 | 807 | 768   | 742 | 9393 |    |

表8 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   | 8871 | 2      | 0.023   | 1    | 0.011   |
| 楓糖尿症        | 8871 | 5      | 0.056   | 0    | 0       |
| ホモシスチン尿症    | 8871 | 2      | 0.023   | 2    | 0.023   |
| ガラクトース血症    | 8871 | 93     | 1.05    | 3    | 0.034   |
| 先天性副腎過形成症   | 8871 | 40     | 0.45    | 0    | 0       |
| 先天性甲状腺機能低下症 | 8871 | 152    | 1.71    | 16   | 0.180   |

表9 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 | 他の疾患 | 異常なし | 県外転出 |
|-------------|------|-----|------|------|------|------|
| フェニルケトン尿症   | 1    | —   | 1    | —    | —    | —    |
| 楓糖尿症        | 0    | —   | —    | —    | —    | —    |
| ホモシスチン尿症    | 2    | —   | 1    | —    | 1    | —    |
| ガラクトース血症    | 3    | —   | 3    | —    | —    | —    |
| 先天性副腎過形成症   | 0    | —   | —    | —    | —    | —    |
| 先天性甲状腺機能低下症 | 16   | 10  | 3    | —    | 2    | 1    |

## 2 検査検体について

### (1) 採血から受付までの日数

表4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89.2%、4日～7日は10.6%であり、7日以内に99.8%が受け付けられていた。

### (2) 再検検体について

再検検体256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7検体であった。その他は、低出生体重児、哺乳不良、採血日齢の不適切、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154人に対し148人であり96%であった。前年度より上昇し、高い実施率といえる。

## 3 検査結果について

### (1) 先天性代謝異常症

月別件数を表5に示した。検査実施件数は昨年度より145件減少し9233件だった。また、各疾患における再採血数と要精査数を表8に、子育て支援課による要精査の追跡調査結果を表9に示した。

フェニルケトン尿症精査は1例あり経過観察中である。日齢60日でフォローアップ検査依頼があり、その結果、フェニルアラニン濃度はカットオフ値以下であった。平成18年度は楓糖尿症の要精査例はなかった。

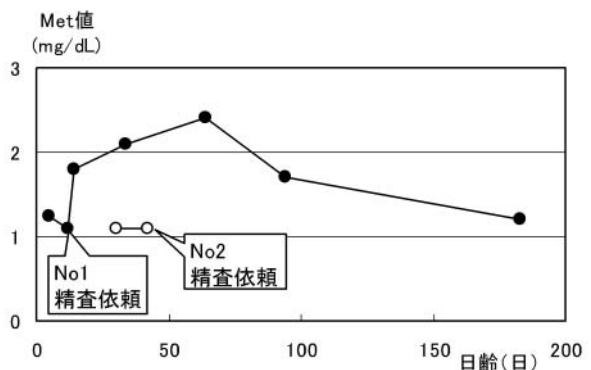


図1 ホモシスチン尿症精査例

ホモシスチン尿症精査は2例あり、1例は異常なしと診断された。この例は生後6ヶ月までフォローアップ検査依頼があり、その結果を図1に示した。No1がそれである。この期間中ではメチオニン濃度はカットオフ値以下にはならなかった。No2は低出生体重児であり、経過観察中である。

ガラクトース血症精査は3例であった。3例ともフォローアップ検査依頼があったのでその結果を図2に示した。No1はガラクトース1リン酸が高値で精査になった例で日齢23日にはカットオフ値以下となった。No2はガラクトースが高値で精査となった例で、日齢45日にはカットオフ値以下となったものの再び高値となった。No3もガラクトースが高値で精査となった例で日齢20日にはカットオフ値

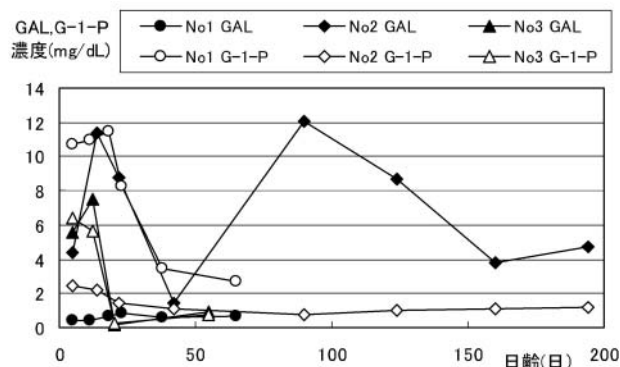


図2 ガラクトース血症精査例

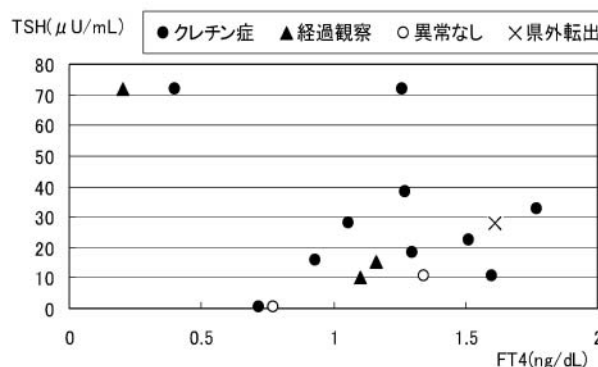


図3 TSH, FT4測定値と追跡調査結果

以下となった。3例ともポイトラー法は正常であり、現在経過観察中である。

(2) 先天性副腎過形成症

月別件数を表6に示した。検査実施件数は昨年度より164件減少し9173件だった。また、再採血要求数と要精査数を表8に示した。再採血率は0.45%、要精査者はいなかった。再採血要求者の35%は2000g未満の低出生体重児であった。

(3) 先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)

月別件数を表7に示した。検査実施件数は昨年度より164件減少し9273件だった。また、再採血要求数と要精査数を表8に示した。再採血率は1.71%、要精査率は0.180%であった。初回採血で直接精査となった例は3例あった。子育て支援課による要精査の追跡調査結果を表9に示した。精査16例中陽性が10例、経過観察が3例、異常なしが2例、県外転居により不明が1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3に示した。要精査とした16検体のうちTSH高値FT4正常であったのは9検体、TSH高値FT4低値であったのは3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例のうち1例はクレチン症と診断された。この症例はTSH測定だけでは見逃されていた可能性がある。全クレチン症の10~15%近くに中枢性甲状腺機能低下症が発見されるという報告もあり<sup>1)</sup>、FT4測定の有用性が示唆された。

表10にクレチン症の発見頻度を示した。過去5年間の平均発見頻度は1/1000人である。平成17年度の全国平均は1/2000人<sup>2)</sup>なので、約2倍の発見頻度であった。

表10クレチン症の発見頻度

| 年度  | 実人員数  | 患者数 | 頻度     |
|-----|-------|-----|--------|
| H14 | 9622  | 5   | 1/1924 |
| H15 | 9455  | 10  | 1/946  |
| H16 | 9276  | 8   | 1/1160 |
| H17 | 8990  | 12  | 1/749  |
| H18 | 8871  | 10  | 1/887  |
| 合計  | 46214 | 45  | 1/1027 |

4 現行スクリーニングの問題点について

マススクリーニングが開始されて30年近くが過ぎ、マススクリーニングをとりまく環境も大きく変わりつつある。その環境の変化に対応するために、現行スクリーニングの問題点を探った。

一番の問題点は判断に迷ったときに相談できる専門医がないことである。平成15年度のアンケート調査結果では専門医との公式の連携がまったくない施設が32.6%あったと報告されている<sup>3)</sup>。対象疾患が代謝異常症、内分泌疾患という特殊な疾患なので専門医に相談できる体制をつくることは必須である。

クレチン症の再採血率、発見頻度が高いことも問題点として挙げられる。この原因としてヨード消毒剤の影響、食事性ヨード<sup>4)</sup>の影響が考えられる。ヨード消毒剤はアンケート調査結果から多くの施設で使用されていることがわかった<sup>3)</sup>。しかしながら検査機関では、そのアンケート結果を各産科機関に送付し、情報提供をする事しかできない。ヨード消毒剤の使用中止をお願いするには連絡協議会のような場で検査機関、産科機関、精密医療機関、行政が十分な話し合いを持つ必要があると考える。スクリ

ーニング上の問題点は地域での専門医らとの話し合い、連携によって把握改善されることが期待されている<sup>3)</sup>。しかしながら、現在、このような連絡協議会はなく、問題が見つかって解決されることなく残された状態のままである。

また、追跡調査も現在の方法では十分とは言えない。保健師の保護者への聞き取り調査結果で終わっており、経過観察となった児のその後の結果となる最終診断までは把握できていない。クレチン症に関していえば、発見頻度が高いことの原因の一つとしても追跡調査の不十分さが挙げられる。マススクリーニングが発展する一方で従来では確認されなかったクレチン症の周辺疾患の存在が明らかになってきている<sup>6)</sup>。このような状況に対応するには追跡調査は主治医を対象に行うことが望ましいと考える。

このように香川県での現行スクリーニングは検査機関、行政、産科医療機関、精密医療機関の連携が不十分であると思われた。その改善のための一歩としてコンサルタント医師の任命、地域連絡協議会の設置が早急に望まれる。

#### IV まとめ

- 1 平成18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。
- 2 実人員数は8871人であり、検査実施件数は先天性代謝異常症9233件、先天性副腎過形成症9173件、先天性甲状腺機能低下症9273件であった。
- 3 再検検体は256件である。また、低出生体重児の2回目採血の実施率は96%である。
- 4 各疾患の再採血率は先天性代謝異常症1.15%、先天性副腎過形成症0.45%、先天性甲状腺機能低下症1.71%であった。
- 5 要精密検査者数は先天性代謝異常症6名、先天性甲状腺機能低下症16名であった。患者数は、先天性甲状腺機能低下症10名であった。
- 6 現行スクリーニングでは検査機関、行政、産科医療機関、精密医療機関の連携が不十分である。その改善のためにはコンサルタント医師の任命、地域連絡協議会の設置が望まれる。

#### 文献

- 1) 松浦信夫, 柴山啓子; 新生児 TSH, F-T4 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)

- 2) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課; 先天性代謝異常等検査実施状況 (平成17年度), 特殊ミルク情報, 42, 85-87, (2006)
- 3) 山口清次; わが国の21世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究, 平成16年度厚生労働省科学研究費補助金 (子ども家庭総合研究事業) 平成16年度総括・分担研究報告書, 119-121, (2005)
- 4) 安永恵, 千葉貴子, 西岡千鶴, 山下みよ子; 香川県における日常食品中のヨウ素の摂取量について, 四国公衆衛生学会雑誌, 51(1), 77-78
- 5) 土取みゆき, 植田晶子, 多田千鶴子; 香川県における周産期使用消毒剤の現状とクレチン症マス・スクリーニングへの影響, 第32回香川県医学検査学会, 22 (1), 25, (2007)
- 6) 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)
- 7) 原田正平; 先天性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, 12-24