

## 香川県における先天性代謝異常症要精密検査者の解析 (H6年度～H16年度)

## Analysis of Check-ups Taken on Infants for Inborn Metabolism Defects in Kagawa

西内尚子  
Naoko NSHIUCHI土取みゆき  
Miyuki TSUCHITORI\*野田陽子  
Yoko NODA

## 要 旨

新生児を対象とした先天性代謝異常等のマススクリーニングは、疾患の早期発見、早期治療により心身の障害発生を防止することを目的として全国的に実施されている。当県でも「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。今回、平成6年度から16年度にマススクリーニングを行い要精密検査(陽性)と判定した176名について解析を行った。11年間の検査件数は112,985件であり、先天性甲状腺機能低下症(以下、「クレチン症」と略す。)135名、先天性副腎過形成症(以下、「CAH」と略す。)24名、ガラクトース血症10名、フェニールケトン尿症3名、楓糖尿症3名、ホモシスチン尿症1名、の要精密検査者が発見された。そのうち要精密検査者の最も多いクレチン症についてその指標の一つである遊離サイロキシン(以下「F-T4」と略す。)を主に解析した。要精密検査者ではF-T4値初回と再採血では有意な低下が見られた。初回疑陽性で再採血で正常と判定された群は、初回と再採血のF-T4値に有意差は見られなかった。

キーワード：先天性代謝異常 要精密検査者 低出生体重児 F T - 4

## I はじめに

新生児を対象とした先天性代謝異常のマススクリーニングは、疾患の早期発見、早期治療により心身の障害発生を防止することを目的として全国的に実施されている。香川県でも「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。平成6年度から16年度の検査件数は112,985件であり、そのうち要精密検査者は176名であった。最も多く見られた疾患は、クレチン症135名であり、ついでCAH24名、ガラクトース血症10名、フェニールケトン尿症3名、楓糖尿症3名、ホモシスチン尿症1名であった。過去11年間の要精密検査者(主にクレチン症とCAH)の解析を行い、今後のマススクリーニング検査にフィードバックさせ、さらに精度をあげることを目的としたので報告する。

## II 方法

## 1 検査対象疾病

クレチン症、CAH、ガラクトース血症、フェニールケトン尿症、楓糖尿症、ホモシスチン尿症

## 2 検査対象者

平成6年度から16年度にマススクリーニング検査を行い、要精密検査と判定された者と平成16年度に初回検

査で疑陽性、再採血で正常と判定された者。

## 3 検査材料

医療機関が「香川県先天性代謝異常等実施要綱」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

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カットオフ値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、高速液体クロマトグラフ(以下「HPLC法」と略す。)にて判定した。平成14年度までは主に薄層クロマトグラフィー法にて検査し、要精密判定はHPLC法を行った。ガラクトースについてはBeutlerとPaigen法(H15まで)酵素法をおこなった。

クレチン症検査はTSH、F-T4を、CAHは17-OHPをELISA法にて実施した。

## III 結果

## 1 疾患発生頻度と疾患別の平均出生体重、在胎週数

11年間に要精密検査と判定されたのは176名であった。発生頻度は各疾患とも全国に比し高いように思われるが、確定診断の結果とは異なっており、この頻度よりは低下すると思われる。また確定診断されている症例は少ない。

\*香川県立中央病院中央検査科

表1 疾患別発生頻度と平均出生体重・在胎週数

疾患名	要精査者数	香川県発生頻度	全国	平均出生体重	平均在胎週数	検査実施件数
クレチン症	135人	1/837	1/4200	2675 g	37.4	112,985
副腎過形成症	24人	1/4708	1/15000	2308 g	34.8	
ガラクトース血症	10人	1/11299	1/35300	3042 g	39.4	
フェニールケトン尿症	3人	1/37662	1/77400	2929 g	38.7	
楓糖尿症	3人	1/37662	1/502700			
ホモシスチン尿症	1人	1/112985	1/180800			

平均出生体重は、CAH 患児が最も低く 2308g である。低出生体重児のマススクリーニングにおける問題点が指摘されている<sup>1)</sup>。香川県でも低出生体重児について出生体重別のカットオフ値を検討済みであり<sup>2)</sup>、再採血を医療機関に依頼する場合、採血時期の判断材料として用いている。図1にクレチン症とCAH 要精査者の出生体重別の内訳を示す。CAH ではクレチン症の121例に比し22例と少ないが、2000g 未満の低出生体重児の割合が多い。平均在胎週数もCAH 患児が最も短く平均34.8週である。

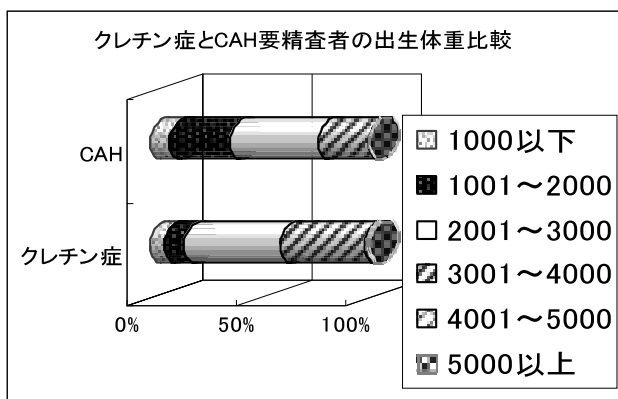


図1 クレチン症とCAH 要精査者の出生体重比較

2 要精査判定までの採血回数と日数（クレチン症とCAH）

クレチン症もCAHも出生体重2000g 未満の場合要精査までの日数が延長している。またどちらも3回目採血までにほとんどの症例で要精査判定となっているが、クレチン症の1例は、図3に示すとおり低出生体重児でもあり、初回で17-OHP が高く、おくてTSH の上昇とF-T4 の低下が見られた症例である。図4は、CAH の要精査者で3例とも3回目採血でカットオフ値以内とならず4回目採血に要精査となった。

3 CAH 塩喪失型の1例

図5にCAH 要精査者のうち塩喪失型と診断が確定された症例の17-OHP 直接法と抽出法の時系列データをしめす。再採血でいったん17-OHP の低下が見られるが3回

目採血の17-OHP は上昇している。初回から要精査判定までの日数が比較的短期間で行われていた。今後とも出生体重等を考慮しながら再採血時期を慎重に判断すべきと思われる。

4 クレチン症の指標F-T4の解析

香川県では、クレチン症の指標としてTSH とF-T4 を計測している。このF-T4 をクレチン症の要精査者について初回と再採血のデータ比較としてt検定を行った

(1) 要精査者115例のF-T4 初回と再採血

再採血F-T4 に有意な低下が見られた。(p=0.05) 図6  
(2) 疑陽性から正常判定の99例

比較対照として平成16年度にクレチン症疑陽性となり、再採血で正常と判定された99例については、F-T4 に有意な低下は見られなかった。図6

(3) クレチン症と診断が確定している群(13例)

F-T4 の再採血に有意な低下が見られた。(p=0.05)

(4) 一過性甲状腺機能低下症・乳児一過性高TSH 血症と診断確定している群(9例)

9例については有意な低下は見られなかった。

5 クレチン症(欠損性・低形成)の3例

表2に示すとおり低形成の2例と欠損性を1例認めた。欠損性の初回TSHは190.0μU/ml と要精査者135例の中で最も高値であった。

表2 原発性クレチン症3例

診断名	出生体重	在胎週数	初回TSH	初回F-T4	(再)TSH	(再)F-T4
低形成	3148	40	13.4	2.19	54.2	1.29
低形成	3260	39	119.4	0.55	123	0.88
欠損性	2690	38	190	0.96	218.9	0.93

6 クレチン症(中枢性を疑う3例)

クレチン症要精査者135例のうち初回F-T4 の低下の

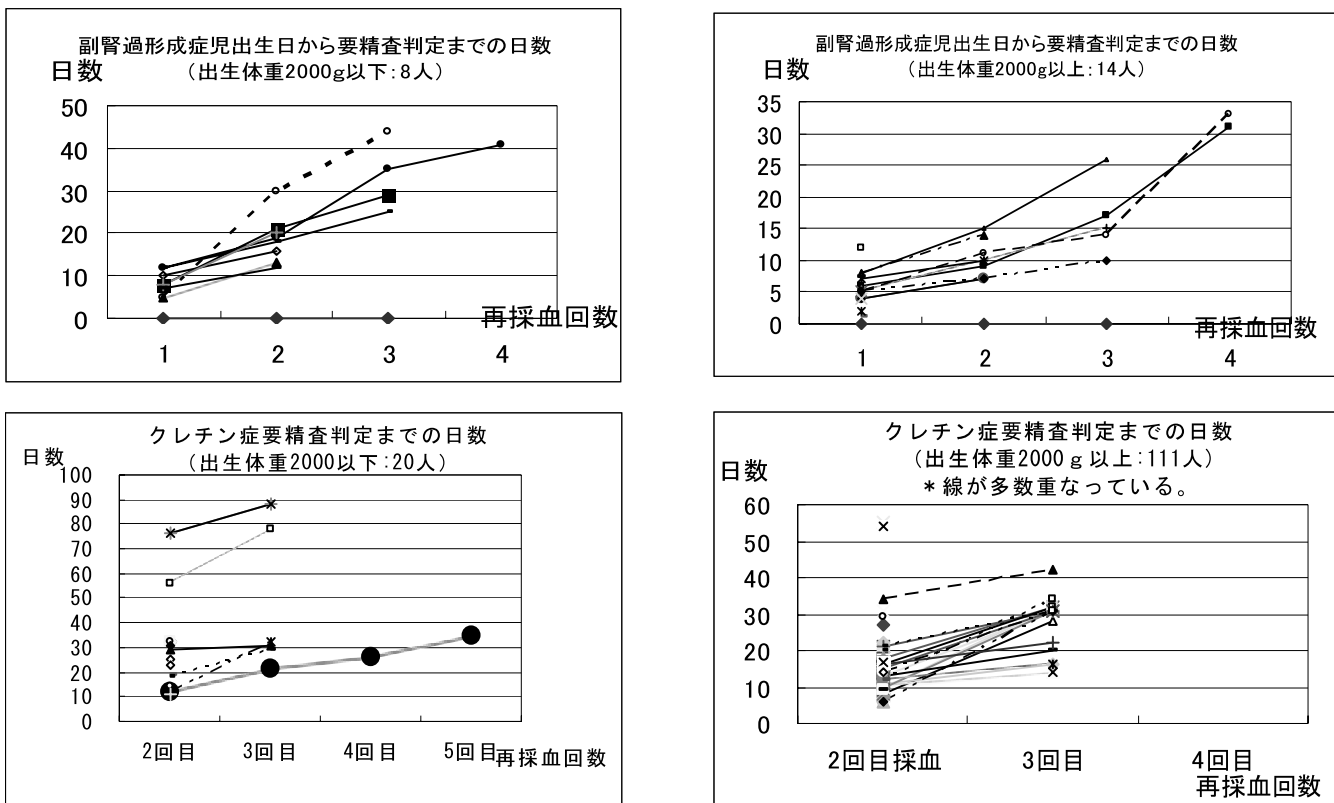


図2 クレチン症とCAH要精査判定までの日数と採血回数

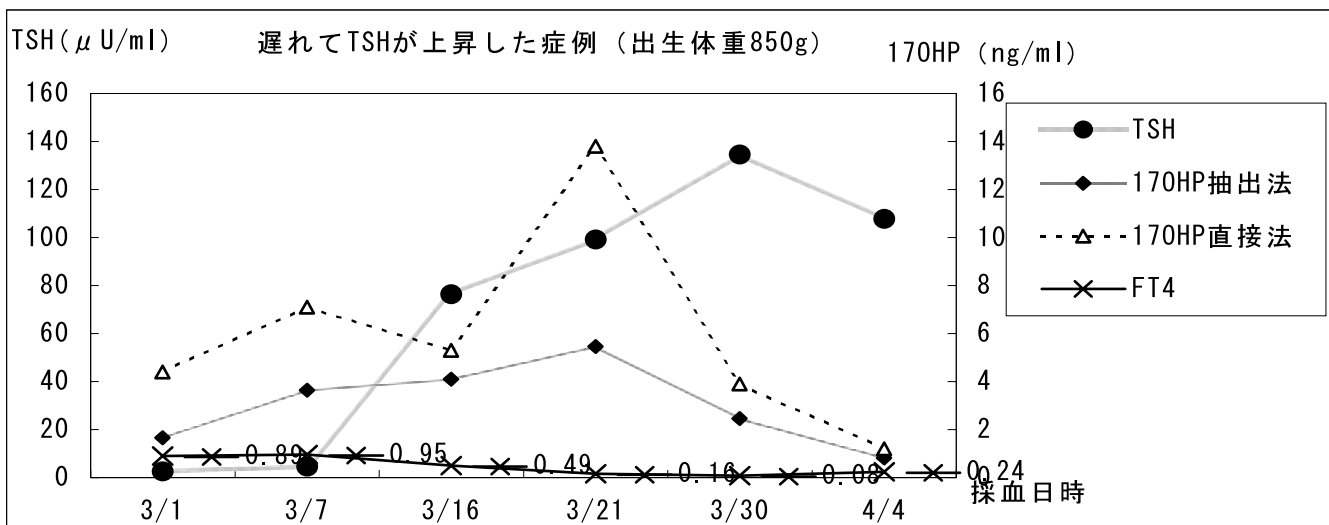


図3 TSH遅発上昇例

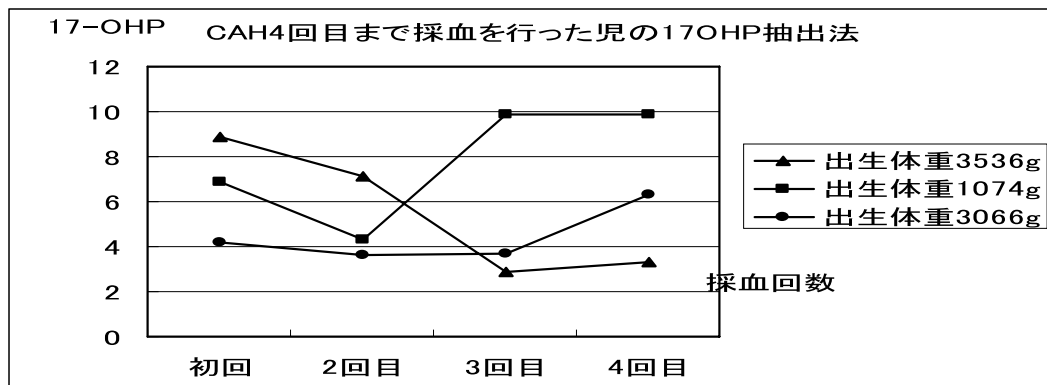


図4 要精査判定までに4回採血を行ったCAH3例の17-OHP抽出法

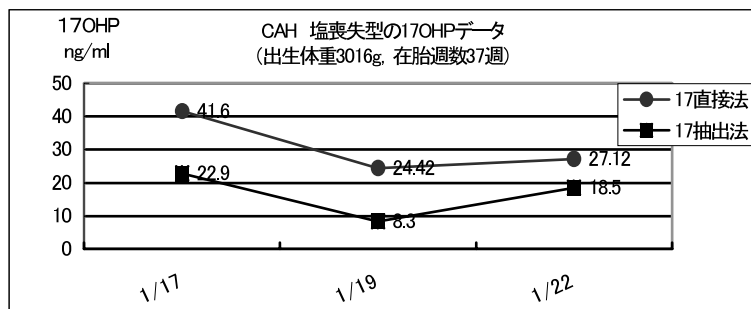


図5 CAH 塩喪失型

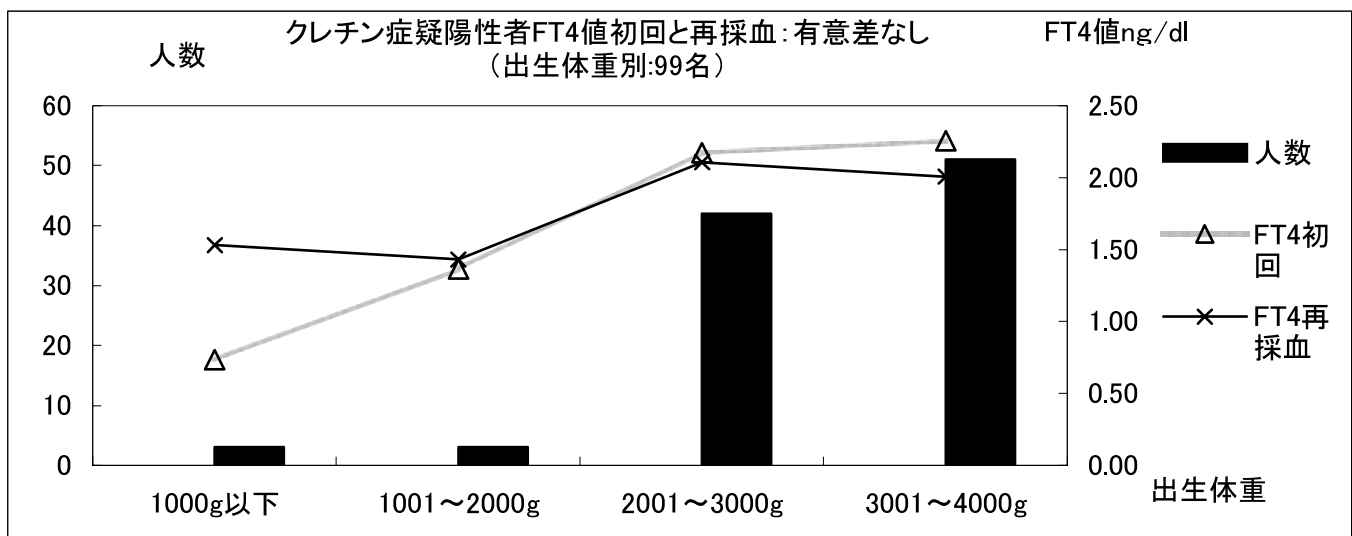
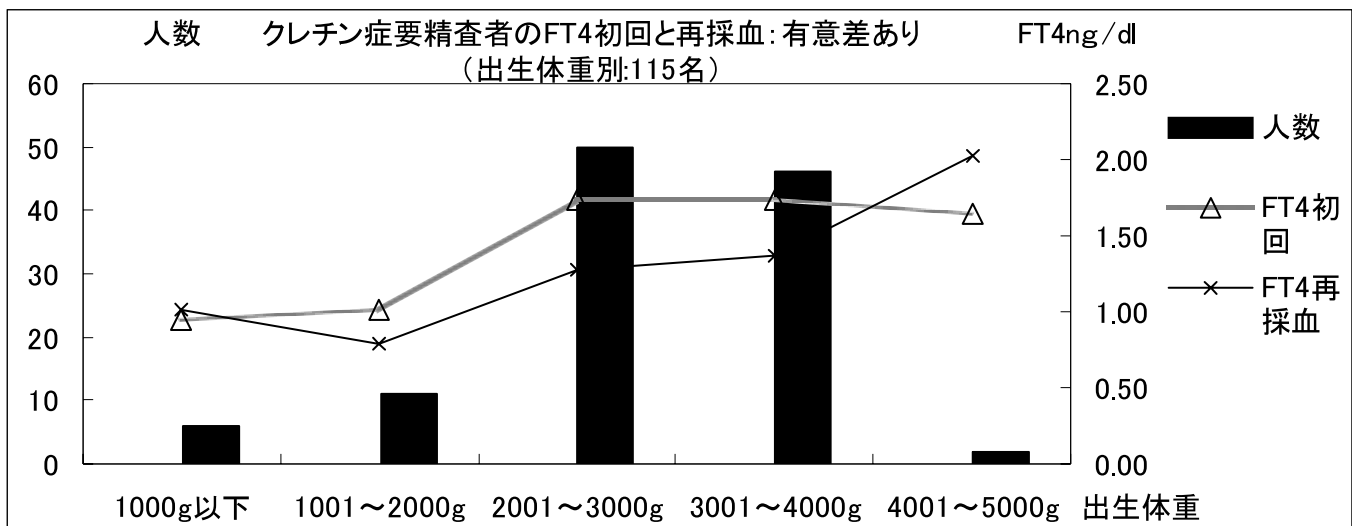


図6 クレチン症要精査者と疑陽性F-T4 (初回と再採血)

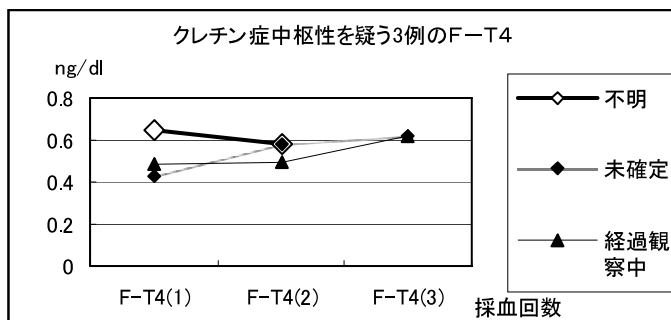
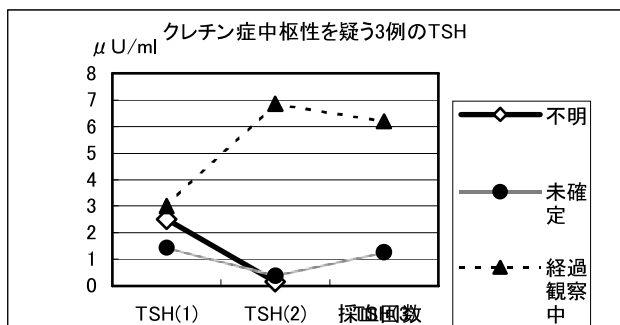


図7 クレチン症中枢性を疑う3例のTSHとF-T4

みでクレチン症マスキングが再採血となったのは11例であった。このうち6例に経過中TSHの遅発上昇が見られた。6例中2例は一過性甲状腺機能低下症と診断されており、1例は、母がバセドウ病であり、F-T4の低値にもかかわらず、TSHの低値も持続していた。この6例はいずれも体重1500g未満と低出生体重児であった。TSHの遅発上昇などが見られた6例をのぞいた5例のうち2例は異常なしと診断されており、3例が経過観察中と未確定などであった。図7に3例のTSHとF-T4の経過を示す。2例は再採血でTSHが $1\mu\text{U/ml}$ 以下と低下している。

#### IV 考察

今回解析を行った要精査者176名の内クレチン症が135名と最も多く、ついでCAH24名、ガラクトース血症10名、フェニルケトン尿症3名、楓糖尿症3名、ホモシスチン尿症1名であった。このうち確定診断されているものは、それぞれクレチン症35名、CAH8名、ガラクトース血症9名、フェニルケトン尿症2名、楓糖尿症1名と少なく、未回答やクレチン症では、未確定も多く、また型についても不明なものが多い。

CAH要精査で出生体重2000g以上の群では出生から初回採血までが1日から2日しか経っていない症例が2例見られた。通常は5から7日で採血を行うのが望ましいといわれているが、2例とも17-OHPデータが極端な高値であり、何らかの症状があったものと思われた。2000g未満の群では、初回採血が出生から平均8日とやや延長していた。

2000g未満の低出生体重児は厚生労働省の通知により生後1ヶ月か体重が2500gに達した時期のどちらか早い時点で再採血をすることが望ましいとされているが、2000g未満の(判定保留)群は、再採血が平均19日と生後1ヶ月よりは早い。このことが3回目採血を増加させている可能性もある。また図1に示すように出生体重2000g未満の低出生体重児が8名要精査と判定されている。

低出生体重児の17-OHPがストレスなどにより高値を呈しやすく、偽陽性となりやすい<sup>1) 3)</sup>。今後、低出生体重児の要精査率を減少させるため、出生体重、体重別カットオフ値を参考にし、判定保留とするだけでなく臨床側へのデータ報告も行うことが必要である。さらに低出生体重児では $3\beta\text{-OH-}\Delta^5$ ステロイドやその硫酸抱合体などの分泌量が多いことから、17-OHPの直接法・抽出法

ともに高値となりやすい<sup>3)</sup>。これを解決するために内因性ステロイドであるコルチゾールを測定し、17-OHP/cortisol比も検討すべきと思われる。図4は17-OHPが正常上限を推移した非古典型症例<sup>5)</sup>の様な3例、図5は、CAH塩喪失型と確定診断された1例である。

クレチン症の指標としてTSHのみでは下垂体性や視床下部性はTSHが低値のため見落とされることになる。香川県では以前からクレチン症の指標としてTSHとF-T4の両方を計測している。今回、F-T4の初回と再採血データを要精査者と疑陽性判定者についてt検定を行った。図6。低出生体重児はF-T4が低い傾向があり、要精査者では再採血のF-T4値に有意な低下が見られた。(P=0.05)要精査群の内クレチン症と診断が確定している群も同様な結果であった。疑陽性群には有意な低下は認められなかった。このことにより初回に比べ再採血のF-T4の低下は、要精査判定に有用であると思われる。

クレチン症については図2に示すように体重にかかわらずほとんどの症例が40日以内に要精査判定となっている。重症例の場合治療開始の遅れや不十分な治療量が予後をやや悪くする恐れもあることから<sup>4)</sup>、さらに要精査判定を迅速正確に行う必要がある。

図3に示すように5回採血を行っているのは、850gの低出生体重児で最初17-OHP高値で再採血を行い、F-T4の低下とTSHの遅発上昇が見られた症例である。このようなTSHの遅発上昇が見られる症例は6例であった。6例すべてが1500g未満の低出生体重児であり、フィードバック機構が不十分なためと思われた<sup>5)</sup>。そのうち2例は、一過性甲状腺機能低下症と診断されていた。もう1例は母がバセドウ病であり、診断については未回答であったが、TSHとF-T4の低下が持続していた。

確定診断の得られているものが30例と少なく、型も不明な例が多いが、低形成2例と欠損性1例の原発性クレチン症の経過を表2に示す。また図7は、F-T4の低値が持続しているにもかかわらず、TSHの上昇が見られない中枢性を疑う3例である。確定診断されているわけではないが、TSHの計測のみではこのような症例は見逃すことになる<sup>6)</sup>。

TSHとF-T4計測の併用は、再検率を下げることは困難であるが、見逃しの防止やより確実な結果判定に有用である。

今回、我々検査実施機関の判断の正否を確かめ、今後の検査にフィードバックし、さらに検査技術のレベルア

ップを目的に要精査者の解析を行った。しかしクレチン症は、3~6歳に達してから確定診断を行うほうが良く、診断の得られていない症例が多い。また個人情報保護法の施行もあり確定診断が検査機関では得られにくい。実施主体の行政関係者、検査機関、採血を行う医師の代表、診断治療にかかわる医師グループ、地域保健に関わる人々を構成員とした地域協議会を組織し、絶えず問題点を改善しつつ、スクリーニングを行わなければならない<sup>7)</sup>。また精密検査を行う場合、マススクリーニング実施機関にも検体送付することが望ましい。

## V まとめ

1 平成6年度から16年度にマススクリーニングを行った検体の内、要精密検査と判定された176件の主にクレチン症とCAHについて解析を行った。

2 CAH要精査者は24名であり、内出生体重2000g未満の低出生体重児が8名であった。低出生体重児の疑陽性を減少させるため、判定保留とするだけでなく臨床側へのデータ報告を行い、出生体重別カットオフ値を導入すべきである。また、17-OHP/コルチゾール比も検討すべきである。

3 クレチン症要精査者の内2000g未満の低出生体重児は20名であり、F-T4の低値やTSHの遅発上昇する例が見られた。クレチン症の指標としてTSHの測定のみでは、中枢性クレチン症やTSH遅発上昇する例は見逃すことになる。TSHとF-T4を併用し、さらにF-T4の再採血データの低下を指標とすることがクレチン症の要精査判定に有用である。

4 マスクリーニングの精度を向上するには、絶えず問題点を改善していくことが重要である。そのためにも診断治療の結果については、専門医から通知を受け検査体制にフィードバックする必要がある。今後、地域連絡協議会の設立と精密検査時に検査機関にも検体の送付が望まれる。

## 文献

- 1) 立花克彦, 山上祐次: 先天性副腎皮質過形成マススクリーニングにおける低出生体重児の問題点, 日本マススクリーニング学会誌, 15 (1), 19-22, (2005)
- 2) 土取みゆき, 野田陽子, 西内尚子: 香川県における低出生体重児の副腎過形成症カットオフ値の設定に関する検討-中間報告-, 香川県環境保健研究センター所報, 第3号, 200-204, (2004)
- 3) 藤枝憲二: 先天性副腎過形成症のマススクリーニン

グ, 小児内科, 30, 増刊号, 589-595, (1998)

- 4) 原田正平, 松浦信夫: 先天性甲状腺機能低下症, 周産期医学, 31, 増刊号, 552-553, (2001)
- 5) クレチン症: 日本マス・スクリーニング学会誌, 8, supplement2, 82-89, (1998)
- 6) 上田千春, 井上豊治, 小野質, 森忠繁, 市場洋三: クレチン症のスクリーニングにおけるTSH高値検体のF-T4値に関する検討, ホルモンと臨床, 40 (7), 739-743, (1992)
- 7) 各地方自治体における新生児スクリーニング実施のための各地域での責任分担と相互連携のためのシステム: 日本マス・スクリーニング学会誌, 8 supplement2, 6-10, (1998)