

徳島県における新生児マス・スクリーニングについて (昭和53年の開始から平成15年までの総括編)

徳島県保健環境センター

新居延靖代・横山 敬一・久岡 知子

伊澤 茂樹

Neonatal Mass-Screening in Tokushima Prefecture (A Summary from 1978 to 2003)

Yasuyo NIINOBU, Keiichi YOKOYAMA, Tomoko HISAOKA and Shigeki ISAWA

Tokushima Prefectural Institute of Public Health and Environmental Sciences

Abstract

徳島県では、昭和53年7月から平成15年6月までの25年間に約22万人について新生児マス・スクリーニングを実施し、フェニルケトン尿症4人、メイプルシロップ尿症1人、ガラクトース血症2人、先天性甲状腺機能低下症42人、先天性副腎過形成症11人の患者が発見された。

これらの患者については医療機関に連絡し適切な治療と指導が行われている。

Key words : マス・スクリーニング mass-screening, 新生児 newborn, フェニルケトン尿症 phenylketonuria, ホモシスチン尿症 homocystinuria, メイプルシロップ尿症 maple syrup urine disease, ガラクトース血症 galactosemia, 先天性甲状腺機能低下症 congenital hypothyroidism, 先天性副腎過形成症 congenital adrenal hyperplasia

I はじめに

新生児を対象とした先天性代謝異常症等のマス・スクリーニングは、厚生省（現 厚生労働省）母子保健事業の一環として、早期発見・早期治療により心身の障害発生を予防することを目的に昭和52年から全国的に開始された。

本県では、昭和53年7月からフェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、メイプルシロップ尿症、ヒスチジン血症、ガラクトース血症の5疾患を対象にスクリーニングを開始し、昭和56年4月から先天性甲状腺機能低下症、さらに平成元年9月からは先天性副腎過形成症を追加してスクリーニングを実施してきた。

なお、ヒスチジン血症については、検査対象疾病から除外されたことに伴い、平成4年9月1日から「徳島県先天性代謝異常検査等実施要綱」から削除され、検査を中止した。

平成15年7月より本事業が当センターから（財）徳島県総合健診センターに業務移管されたので、本報において、昭

和53年7月から平成15年6月までの25年間の、ヒスチジン血症を除く6疾患の検査結果等のデータの整理・解析を行ったので報告する。

II 方法

本県で出生し保護者が希望した新生児について、採血機関において「徳島県先天性代謝異常検査等採血要領」に従って、所定の濾紙に採血された乾燥濾紙血液を用いた。

対象代謝異常症の概要を表-1²⁾に示した。

図-1に検査方法の変遷を示した。アミノ酸代謝異常症については、開始当初からBIA法（細菌生長阻止法）で検査を行ってきた。

ガラクトース血症は、開始当初のポイトラー法単独から昭和55年にガラクトースを半定量するペイゲン法が追加され、さらに平成8年度からは、定量法であるマイクロプレート酵素法が導入された。

表-1 対象代謝異常症の概要

病名	主な症状	スクリーニングの測定物質	治療
フェニルケトン尿症	知的障害, けいれん, 赤毛, 色白	血中フェニルアラニン	低フェニルアラニン食事療法
メイプルシロップ尿症 (楓糖尿症)	ほ乳困難, こんすい, けいれん, 早期死亡	血中ロイシン	低ロイシン, 低イソロイシン, 低バリン食事療法
ホモシスチン尿症	知的障害, けいれん, 水晶体脱臼	血中メチオニン	低メチオニン, 高シスチン食事療法
ガラクトース血症	嘔吐, ほ乳困難, 肝障害, 白内障, 早期死亡	血中ガラクトース	乳糖除去食事療法
先天性副腎皮質過形成症	ほ乳力低下, 嘔吐, 色素沈着, 男性化 (半陰陽), 早期死亡	血中17 α -ヒドロキシプロゲステロン	糖質コルチコイド 鉱質コルチコイドの投与
先天性甲状腺機能低下症 (クレチン症)	不活発, ほ乳力低下, 便秘, 嘔吐, 呼吸障害, 知的障害, 小児症	血中甲状腺刺激ホルモン	甲状腺ホルモンの投与

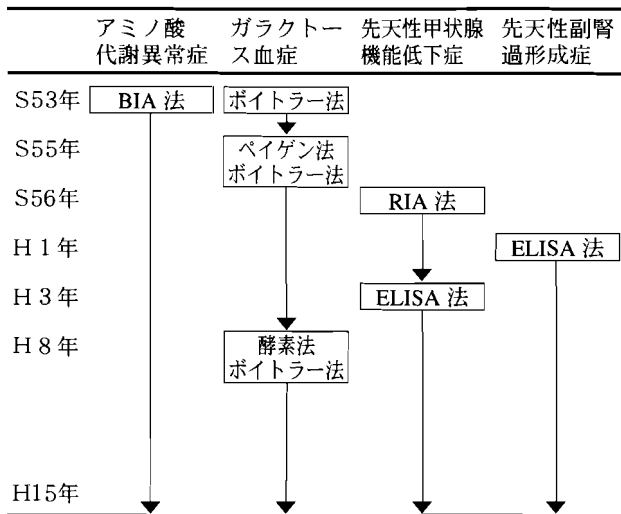


図-1 検査方法の変遷

※ 二次検査としてS58年度からアミノ酸, ガラクトース等の薄層クロマトグラフィーを併用, H8年度以降はアミノ酸の酵素法も実施した。

※ 先天性甲状腺機能低下症は, S56年度の開始時は大阪血清微生物研究所に, H4年度からは弘和薬品(株)臨床検査部(現(株)四国中検 徳島検査所)に外部委託し, 実施した。

先天性甲状腺機能低下症は, 外部委託であるが昭和56年開始時のRIA法(ラジオイムノアッセイ法)から平成3年4月にはELISA法(酵素免疫測定法)で実施されるようになった。

先天性副腎過形成症は, 平成元年の開始当初よりELISA法で濾紙血中の17-OHP(17 α -ヒドロキシプロゲステロン)の測定を実施してきた。

III 結果及び考察

1 実施状況

昭和53年7月から平成15年6月までに新生児222,118人について検査を実施した。

図-2に示したように出生数は年々減少傾向にあり, 受検率については里帰り分娩も含まれるが, 開始当初の96.2%から順調に上昇し, 昭和56年度以降は100%を超えており平均の受検率は105.5%であった。

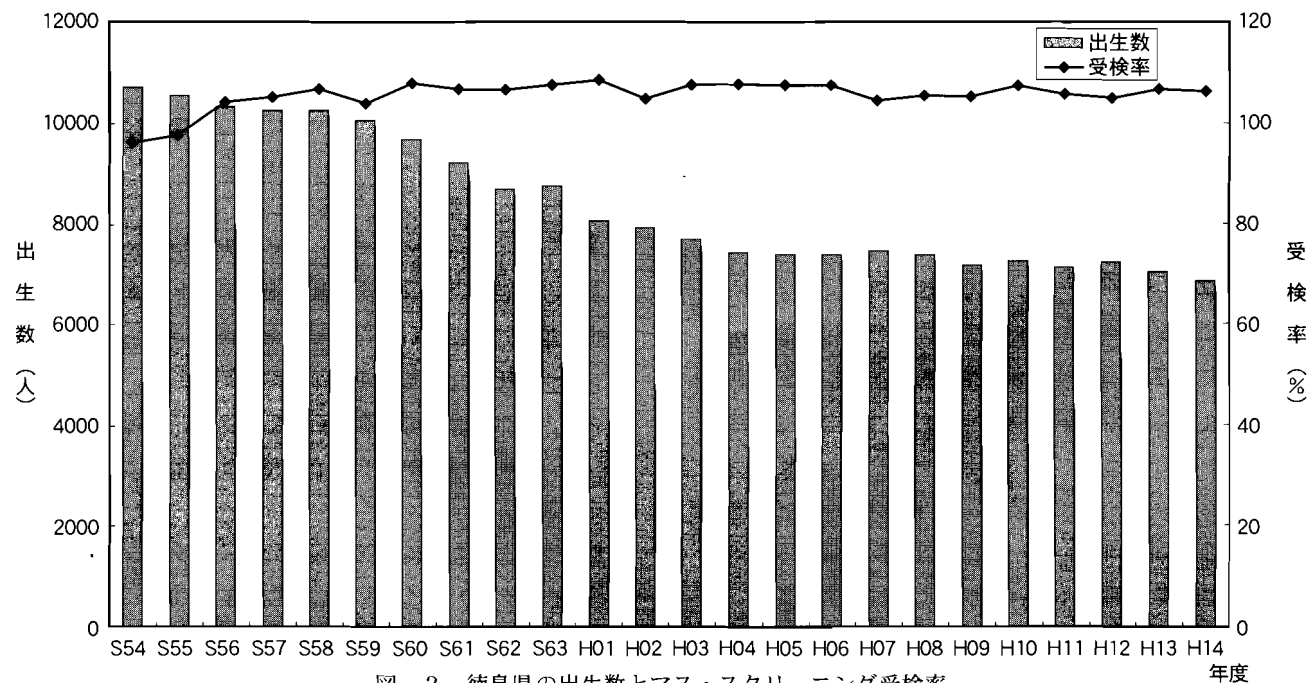


図-2 徳島県の出生数とマス・スクリーニング受検率

2 検査結果

各疾患の年度別精密検査数と患者発見数を表-2に、全国データと比較した患者発見状況を表-3に示した。

先天性甲状腺機能低下症と先天性副腎過形成症については精密検査となるものがほぼ毎年確認されており、患者も発見されているが、アミノ酸代謝異常症3疾患については、精密検査数が少なく患者数も少ない。ガラクトース血症については精密検査数が多いにもかかわらず患者数は少ない。

ガラクトース血症は他の項目に比較して再採血率、要精密検査率が高くなる傾向があるといわれているが、これは当疾

患が酵素欠損以外の疾患（肝機能障害・肝未熟性・胆道閉鎖・先天性門脈異常・先天性心疾患等）で容易にガラクトースが上昇するためと考えられる⁴⁾。当所でも平成12年度にガラクトース異常高値を示した新生児で、精密検査の結果、成人発症Ⅱ型シトルリン血症の患者が発見された例がある。その他の疾患として、門脈低形成症、門脈大循環シャント、静脈管開存の患者が発見された。

代謝異常症等の患者については、フェニルケトン尿症4人、メイプルシロップ尿症1人、ガラクトース血症2人、先天性甲状腺機能低下症42人、先天性副腎過形成症11人が発見された。

表-2 年度別精密検査数と患者発見数

項目 年度	フェニルケトン 尿 症	ホモシスチン 尿 症	メイプルシロップ 尿 症	ガラクトース 血 症	先天性甲状腺 機能低下症	先天性副腎 過形成症
S 53	1			1		
S 54	1	2				
S 55	1(1)	1				
S 56				1	1(1)	
S 57	1	1	1		2(1)	
S 58	1			1	1(1)	
S 59			1(1)	5	4(2)	
S 60				1(1)	7	
S 61				18	3	
S 62				9	2	
S 63				3	8(4)	
H 1	1(1)			8	6(1)	1(1)
H 2			1	1	4(1)	3
H 3				2	6(3)	5(4)
H 4		1	1	2	15(7)	4(1)
H 5				5	5(1)	1(1)
H 6				3	3(1)	3(1)
H 7	1(1)	1		4	18(5)	3(2)
H 8		1		4(1)	17	3
H 9			2	3	14(4)	5
H 10				4	14(2)	2
H 11				6	6(2)	1
H 12			1	3	7(1)	5(1)
H 13	1(1)	1		4	11(2)	3
H 14				2	11(3)	2
H 15				1	2	
計	8(4)	8(0)	7(1)	91(2)	167(42)	41(11)

※ ()内は患者数

表-3 先天性代謝異常等検査の患者発見状況

患者名		全 国	徳 島 県
		(S 52~H 13年度)	(S 53~H 14年度)
フェニルケトン尿症	発見数	409	4
	発見率	1/78,500	1/55,100
ホモシスチン尿症	発見数	171	0
	発見率	1/187,800	0
メイプルシロップ尿症	発見数	63	1
	発見率	1/509,700	1/220,400
ガラクトース血症	発見数	907	2
	発見率	1/35,400	1/110,200
先天性甲状腺機能低下症	発見数	7,283	42
	発見率	1/4,000	1/4,600
先天性副腎過形成症	発見数	1,045	11
	発見率	1/15,400	1/10,000

※ 全 国³⁾ 先天性甲状腺機能低下症：
S 54年度から
先天性副腎過形成症：
S 63年度から
※ 徳島県 先天性甲状腺機能低下症：
S 56年度から
先天性副腎過形成症：
H 1年度から

患者発見率については表-3のとおりであるが、フェニルケトン尿症と先天性副腎過形成症は全国より高く、先天性甲状腺機能低下症は全国よりやや低かった。メイプルシロップ尿症とガラクトース血症については患者数が少なかった。

図-3に患者発見状況を示す。先天性甲状腺機能低下症については、22年間のうち4年を除いて毎年1~7人の患者が確認されており、年間平均発見数は1.9人であった。先天性

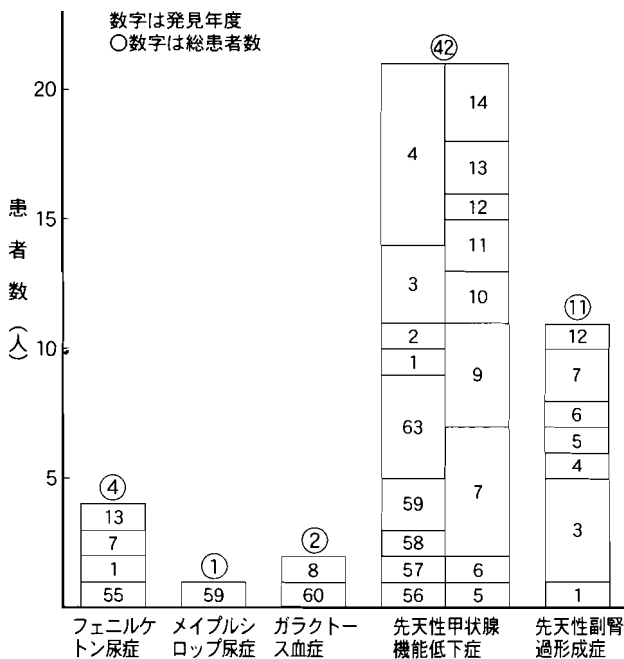


図-3 患者発見状況

副腎過形成症については、バラツキがあり、毎年0~4人で年間平均発見数は0.8人であった。他の疾患については患者数は少なかった。

表-4に14年間に発見された先天性副腎過形成症患者の検査結果を示した。性別は男:女=1.2:1で、型別は塩喪失型:単純男性型=2.7:1の比であった。初回検査の17-OHPの値は直接法6.7~685.0 ng/ml、抽出法4.8~242.3 ng/mlと幅があった。なお、症例5と症例8は同胞である。

低出生体重児では17-OHPの値が高くなる傾向があるといわれているので、在胎週数と出生時体重について検討したところ、図-4に示したとおり、11人の患者はすべて在胎週数37週以上で1548gと2380gの2人を除き2500g以上の出生時体重であった。

先天性甲状腺機能低下症の患者については、性別は男:女=1:2.2の比であった。当疾患についても低出生体重児の場合、遊離型サイロキシシン (FT₄) 低値を示すことがあるので、同様に検討したところ、図-5に示したとおり、患者については在胎週数32週の1人を除き在胎週数37週以上であった。また、出生時体重では2114gと2434gの2人を除き2500g以上であった。(ただし不明を含む)

また、図-6に患者の初回TSH値(甲状腺刺激ホルモン)の分布を示した。TSH 80 uU/ml以上が15人で35.7%を占めるがTSH 15 uU/ml未満が3人いた。

先天性甲状腺機能低下症は患者発見率が高く、マス・スク

表-4 先天性副腎皮質過形成症患者の検査結果

No.	性別	出生時体重		在胎週数	一次検査		再採取検査		精密検査結果
		採血時	採血時		採血日齢	結果	採血日齢	結果	
1	男	3340	3100	40	7	17-OHP (D) 6.7ng/ml (E) 4.8ng/ml			副腎皮質過形成症 (単純男性型)
2	女	2780	2670	41	3	17-OHP (D) 100.6ng/ml (E) 33.3ng/ml			副腎皮質過形成症 (塩喪失型)
3	女	3094	2904	39	5	17-OHP (D) 53.9ng/ml (E) 35.3ng/ml			副腎皮質過形成症 (塩喪失型)
4	男	3754	3432	40	6	17-OHP (D) 327.6ng/ml (E) 242.3ng/ml			副腎皮質過形成症 (塩喪失型)
5	女	3242	3094	38	7	17-OHP (D) 70.1ng/ml (E) 28.9ng/ml			副腎皮質過形成症 (単純男性型)
6	男	3028	2838	40	5	17-OHP (D) 210.9ng/ml (E) 208.4ng/ml			副腎皮質過形成症 (塩喪失型)
7	男	2380	2488	39	9	17-OHP (D) 70.3ng/ml (E) 70.0ng/ml			副腎皮質過形成症 (塩喪失型)
8	男	3646	3592	39	6	17-OHP (D) 15.0ng/ml (E) 6.7ng/ml			副腎皮質過形成症 (単純男性型)
9	男	3795	3620	40	9	17-OHP (D) 115.7ng/ml (E) 95.9ng/ml			副腎皮質過形成症 (塩喪失型)
10	女	1548	1560	37	3	17-OHP (D) 16.7ng/ml (E) 8.7ng/ml	13	17-OHP (D) 104.3ng/ml (E) 90.3ng/ml	副腎皮質過形成症 (塩喪失型)
11	女	2974	2778	38	3	17-OHP (D) 685.0ng/ml (E) 201.0ng/ml			副腎皮質過形成症 (塩喪失型)

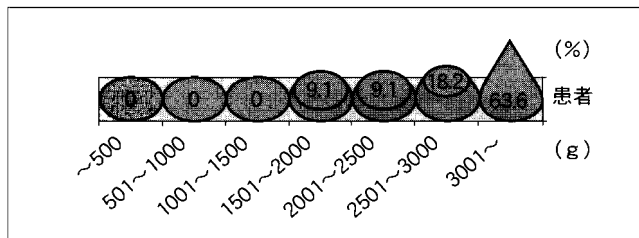
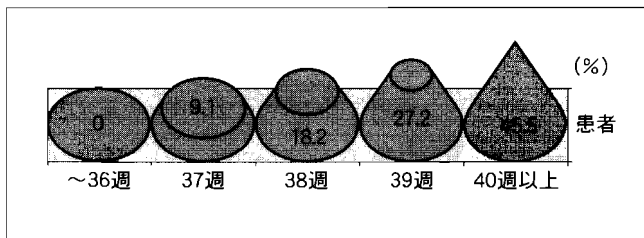


図-4 先天性副腎過形成症患者の在胎週数別・出生時体重別内訳

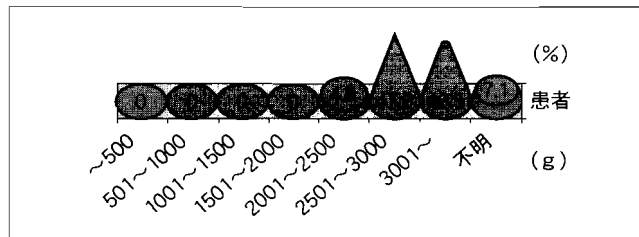
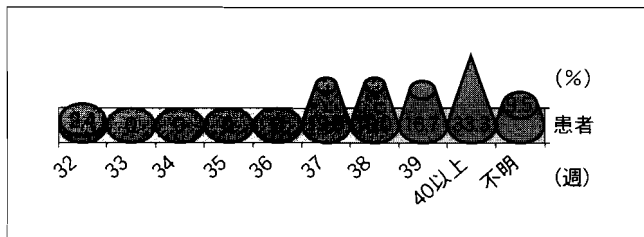


図-5 先天性甲状腺機能低下症患者の在胎週数別・出生時体重別内訳

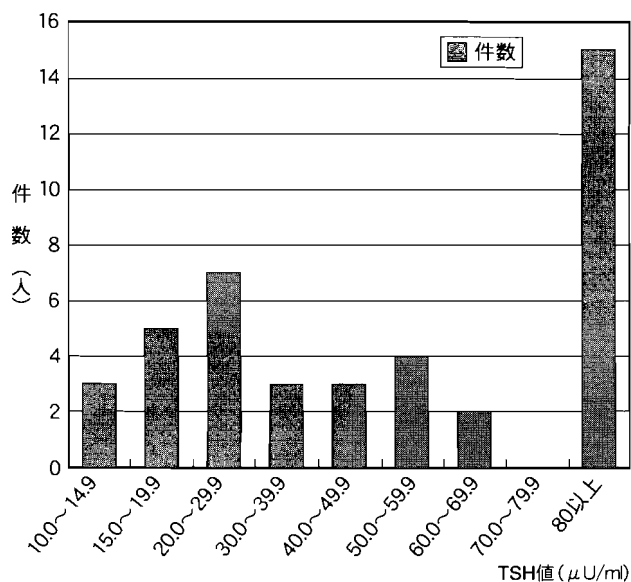


図-6 先天性甲状腺機能低下症状患者の初回 TSH 値の分布

リーニングの効果が大きいですが、ヨード消毒剤の影響による疑陽性率の増加、TSH 遅発上昇型甲状腺機能低下症の見逃しの危険性が指摘されている⁵⁾。

フェニルケトン尿症では、マターナル PKU (母性フェニルケ

トン尿症)の問題があり、患者の自覚とフォローが大切である。

また、低出生体重児では、様々な項目で、各臓器の未熟性などに起因する一過性の異常を示す場合が多いので、経時的な追跡を行う必要がある⁶⁾。

その他に、先天性銅代謝異常症であるウィルソン病マス・スクリーニング検査のパイロットスタディとして、血液中のホロセルロプラスミンの測定を平成5年8月から実施した⁷⁾。当初の新生児対象から平成10年1月には1~3歳児対象の幼児期ウィルソン病マス・スクリーニング検査に変わり、平成11年度末まで当所で実施した。

また、有機酸代謝異常症等マス・スクリーニングのパイロットスタディへの協力として、福井医科大学小児科へ保護者の同意を得た検査済みの濾紙を平成11年11月より送付しているが、表-5のとおり今までに25,132人から計5人の患者が発見された。

なお、先天性代謝異常等検査関係者会議が平成5年から毎年1回開催され、会議では、検査実施状況の報告、今までに発見された患者の追跡調査の報告、問題点等関係者相互の意見交換が行われている。

表-5 有機酸代謝異常等マス・スクリーニング実施状況

年度	受付検体数			再検査数	精密検査数	患者数
	初回	低出生体重児	再採血			
H 11 (11~3月)	2,882	6	6	2	0	0
H 12	7,307	8	49	13	6	2
H 13	6,438	6	40	4	0	1
H 14	6,801	7	34	2	3	1
H 15 (4~6月)	1,704	0	8	2	2	1
計	25,132	27	137	23	11	5

※ 患者内訳

- H 12 年度 プロピオン酸血症, 成人発症Ⅱ型シトルリン血症 各 1
- H 13 年度 フェニルケトン尿症 1
- H 14 年度 グルタル酸尿症Ⅰ型 1
- H 15 年度 グルタル酸尿症Ⅰ型 1

IV まとめ

1. 昭和53年7月から平成15年6月までの25年間に222,118人について新生児マス・スクリーニングを実施し、平均受検率は105.5%であった。
2. 当センターの新生児マス・スクリーニングにおいて、フェニルケトン尿症4人、メイプルシロップ尿症1人、ガラクトース血症2人、先天性甲状腺機能低下症42人、先天性副腎過形成症11人の患者が発見された。
3. 年間平均患者発見数は、先天性甲状腺機能低下症1.9人、先天性副腎過形成症0.8人であった。他の疾患は少なかった。
4. 先天性副腎過形成症の患者は、すべて在胎週数37週以上、81.8%が出生時体重2500g以上であった。
5. 先天性甲状腺機能低下症の患者のうち各88.1%が在胎週数37週以上、出生時体重2500g以上であった。
6. ガラクトース異常高値の1人から成人発症Ⅱ型シトルリン血症の患者が発見された。
7. 濾紙血によるウィルソン病マス・スクリーニング検査を平成5年8月から平成11年度末まで実施した。
8. 有機酸代謝異常症等マス・スクリーニングのパイロットスタディへの協力が平成11年11月から実施され、平成15年6月までに4種症5人（プロピオン酸血症、成人発症Ⅱ型シトルリン血症、フェニルケトン尿症各1人、グルタル酸尿症Ⅰ型2人）の患者が発見された。
9. 平成5年度より先天性代謝異常等検査関係者会議が毎年定例的に開かれ、発見された患者の追跡調査の報告等が行われ、大学、医療機関、行政機関、検査機関相互の連携強化がはかられている。

なお、発見された患者については、迅速で適正な治療と指導が行われており、追跡調査については、個人のプライバシーに配慮しながらより確実なフォローアップ体制の確立が今後必要であると思われる。

終わりに臨み、本県におけるマス・スクリーニング開始より今日までこの事業に携わってこられた関係各機関の方々へ深謝いたします。

文 献

- 1) 桑原広子他：愛媛県立衛生環境研究所年報，No.2，21－24（1999）
- 2) 徳島県保健福祉部：先天性代謝異常検査等実施要綱，12（平成13年2月1日改正）
- 3) 特殊ミルク共同安全開発委員会：特殊ミルク情報，No.38，96－97（2002）
- 4) 藤本昭栄：（社）恩賜財団母子愛育会 ガラクトース血症スクリーニング，35（2002）
- 5) 杉原茂孝他：東京都予防医学協会年報，No.32，169－172（2003）
- 6) 大和田 操：東京都予防医学協会年報，No.32，160－163（2003）
- 7) 松原育美他：徳島県保健環境センター年報，No.15，5－7（1997）
- 8) 新居延靖代他：徳島県保健環境センター年報，No.11，87－91（1993）