

徳島県における先天性代謝異常症等のマス・スクリーニング 検査報告 (第24報)

徳島県保健環境センター

新居延靖代・横山 敬一・内田 圭二*

近藤知恵子

A Survey Report on the Mass-Screening for Inborn Errors of Metabolism,
Congenital Hypothyroidism and Congenital Adrenal Hyperplasia
in Tokushima Prefecture (XXIV)

Yasuyo NIINOBU, Keiichi YOKOYAMA, Keiji UCHIDA and Chieko KONDOU

Tokushima Prefectural Institute of Public Health and Environmental Sciences

Abstract

The prevention of mental and physical disorders and blockages in newborn babies, using the mass-screening, has made possible the early detection and treatment against these diseases.

In 2001, at Tokushima Prefecture, we made a test in 7495 babies and 20 of them showed some abnormalities. In these 20 babies we made more precise tests and we found 3 babies with problems, one with phenylketonuria and two with congenital hypothyroidism.

Key Words : マス・スクリーニング mass-screening, 先天性代謝異常症 inborn errors of metabolism, 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, フェニルケトン尿症 phenylketonuria

I はじめに

先天性代謝異常症は、遺伝子変異の結果生体内の代謝経路の一部が先天的に酵素欠損などにより障害され、その代謝異常産物が蓄積するか生体内に必須な物質の生成が阻害され、その結果、知能障害など生体内の各種機能に異常が生じる疾患である。又、先天性甲状腺機能低下症は、甲状腺機能の欠損あるいは低下により甲状腺ホルモンが十分に分泌されないために心身に異常を呈する疾患である¹⁾。又、先天性副腎過形成症は、副腎皮質におけるステロイドホルモンの産生過程に必要な酵素が先天的に欠損しているために起こる疾患であり、副腎皮質は病理組織学的に過形成を起こしており、数種類の病型のなかで頻度をもっとも高く、出生後に病状が急速に進展する塩喪失型を含む21-水酸化酵素欠損を対象として

いる²⁾。

これらの早期発見・早期治療により心身の障害発現を防止することができる疾患に対し、厚生省(現厚生労働省)母子保健事業の一環として昭和52年10月から公費負担により新生児マススクリーニングが全国的に開始された。

本県においても、昭和53年7月から先天性代謝異常症、昭和56年4月から先天性甲状腺機能低下症、更に平成元年9月から先天性副腎過形成症を加え、現在6疾患について実施している。

本報では、平成13年度の実施状況及び結果について報告する。

*現 健康保険鳴門病院

Ⅱ 方 法

1 検 体

本県で出生し、保護者が希望した新生児について「徳島県先天性代謝異常検査等採血要領」に従い、採血機関において採血された乾燥濾紙血液で、平成13年度に受理したもの。

2 対象疾患及び方法

(1) アミノ酸代謝異常

フェニルケトン尿症、メイプルシロップ尿症、ホモシスチン尿症

(一次検査：ガスリー法、確認検査：マイクロプレート酵素法)

(2) 糖質代謝異常

ガラクトース血症

(一次検査：ペイゲン法・ポイトラー法、確認検査：マイクロプレート酵素法)

(3) 内分泌代謝異常

先天性甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成症

ELISA法（一次検査：TSH・17-OHP直接法、確認検査：FT₄・17-OHP抽出法）

先天性甲状腺機能低下症は、(株)四国中検徳島検査所に委託し実施した。

Ⅲ 結果及び考察

1 実施状況

県内34採血機関より里帰り分娩を含む7,495人の検査依頼があり、前年度の7,580人に比べて85人減少していた。

検査上問題となる不備については、採血後1週間を超えた古い検体（郵送遅延も含む）が16件、採血濾紙に血液が十分に浸み込んでいない血液量不足の検体が2件、血液重ねづけの検体が1件、哺乳不良によるものが5件、哺乳開始から採血日までの日数不足によるものが9件の計33件あり、全体の0.44%を占めていた。なお、前年度は28件（0.37%）であった。

又、濾紙に必要な記載がない検体は292人（359件）（3.90%）あり、昨年311人（355件）（4.10%）に比べ人

数ではわずかに減少していた。その内訳については表-1に示したが、項目では性別、哺乳状況、採血月日、抗生剤有無の記入漏れが目立ち、記載漏れ件数2件以上のものは58人であった。

疾患別検査状況を表-2に示した。再採血検査をした低出生体重児77人（1.03%）を含む7,495人のうち、372人（4.96%）に再検査を実施した。ガラクトース血症149人（1.99%）、先天性甲状腺機能低下症128人（1.71%）に次いで先天性副腎過形成症70人（0.93%）の3疾患の再検査数が昨年同様多かった。

ガラクトース血症が他の項目に比較して再検査率が高くなる傾向があるのは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³⁾。

又、先天性甲状腺機能低下症の場合は周産期におけるヨード含有消毒剤使用の問題があり、10年以上前に既に議論されているが⁴⁾、MRSA感染症をはじめとする感染症対策からこのヨード剤使用が一部には影響していると思われる。

2 検査結果

表-3に精密検査受診者20人の結果を示した。アミノ酸代謝異常関係で2人、ガラクトース血症関係で4人、先天性副腎過形成症関係で3人、先天性甲状腺機能低下症関係で11人が受診し、フェニルケトン尿症1人と先天性甲状腺機能低下

表-1 濾紙記載漏れ状況

項 目	件数 (%)
性 別	87 (24.23)
出 生 日	1 (0.28)
出 生 時 体 重	1 (0.28)
ほ 乳 開 始 日	20 (5.57)
ほ 乳 状 況	75 (20.89)
採 血 月 日	64 (17.83)
採 血 時 体 重	44 (12.26)
抗 生 剤 有 無	62 (17.27)
在 胎 週 数	5 (1.39)
計	359 (292人)

表-2 疾患別検査状況（平成13年度）

疾患名	初回検査数	低出生体重児数	再採血検査数	精密検査数	患者数	累積患者数	患者発見率	
							徳島県	全国
フェニルケトン尿症	7,495	77	2	1	1	4	1/53,300 (213,132)	1/78,400
メイプルシロップ尿症	7,495	77	12	0	0	1	1/213,100 (213,132)	1/514,900
ホモシスチン尿症	7,495	77	11	1	0	0	0 (213,132)	1/183,900
ガラクトース血症	7,495	77	149	4	0	2	1/106,600 (213,132)	1/35,400
先天性副腎過形成症	7,495	77	70	3	0	11	1/9,400 (102,917)	1/15,200
先天性甲状腺機能低下症	7,495	77	128	11	2	39	1/4,700 (184,994)	1/4,100

全国発見率 開始時～平成12年度⁵⁾

症2人が発見された。又、本来目的としたスクリーニング対象以外の疾患・病態として門脈低形成症1人が発見された。その他は、乳児肝炎1人、保因者と思われるもの3人、TBG減少症1人、一過性によるもの3人、低出生体重児3人（うち1人は一過性によるものと診断）、経過観察中3人、その後正常と診断された4人であった。

症例1は、初回検査でPhe高値を示し精密検査を受診する事となったが、確認のため、受診前に再検査を実施しPhe値は更に上昇していた。BH₄負荷試験による血中Phe値の

低下を認めず、古典型のフェニルケトン尿症と診断され、入院し、低フェニルアラニン食事療法による治療の結果、現在の発達は正常である。

症例3は、Galやや高値が続いたため要請密検査となり、持続性高ガラクトース血症、持続性高胆汁酸血症、軽度の肝機能障害があり、腹部エコー検査により門脈低形成が認められた⁶⁾。

症例4,5は共に、ポイトラー法で蛍光弱が続いたため要精密検査となり、酵素活性測定により、トランスフェラーゼ

表-3 精密検査受診者結果

No.	性別	出生時体重 採血時体重	在胎 週数	一 次 検 査		再 採 取 検 査		精密検査結果
				採血日齢	結 果	採血日齢	結 果	
1	女	2870 2800	39	4	Phe (MP法) 15.3	8	Phe (MP法) 41.3	フェニルケトン尿症
2	男	3411 3440	41	5	Met 1.3	19, 30	Met 1.3, 2	乳児肝炎
3	男	3278 3036	38	5	トランスフェラーゼ 有り Gal 7.0 Gal-1-P 3.2	10, 36	トランスフェラーゼ 有り, 微弱 Gal 4.2, 9.5 Gal-1-P 2.5, 1.5	門脈低形成症
4	女	2910 2794	40	5	トランスフェラーゼ 弱 Gal 1.0 Gal-1-P 9.7	11, 21	トランスフェラーゼ 弱, 弱 Gal 0.7, 0.8 Gal-1-P 5.6, 5.5	トランスフェラーゼ欠損症保因者
5	男	3928 3964	41	5	トランスフェラーゼ 弱 Gal 0.3 Gal-1-P 4.9	12, 22	トランスフェラーゼ 弱, 弱 Gal 0.5, 1.1 Gal-1-P 7.1, 3.2	トランスフェラーゼ欠損症保因者
6	女	3570 3328	39	4	トランスフェラーゼ 有り Gal 0.7 Gal-1-P 9.7 UDP-Gal (-)	11, 20, 29	トランスフェラーゼ 有り, 微弱, 微弱 Gal 0.6, 0.6, 1.1 Gal-1-P 11.2, 9.5, 10.0 UDP-Gal (-), (-), (-)	高ガラクトース血症 (トランスフェラーゼ欠損症保因者疑い)
7	女	2223 2400	35	18	17-OHP (D) 22.00 (E) 6.74	22	17-OHP (D) 16.89 (E) 5.64	正常
8	男	1922 2060	39	9	17-OHP (D) 29.46 (E) 13.15			低出生体重児
9	女	2716 2626	38	5	17-OHP (D) 23.52 (E) 10.03	7	17-OHP (D) 22.20 (E) 7.78	経過観察中
10	男	2856 2812	39	5	TSH 22.5 FT ₄ 1.42	12	TSH 35.4 FT ₄ 1.07	正常
11	女	2780 2502	40	4	TSH 256.8 FT ₄ 0.87			先天性甲状腺機能低下症
12	男	2580 2624	39	4	TSH 1.9 FT ₄ 0.51	21	TSH 1.5 FT ₄ 0.51	TBG減少症
13	男	3644 3582	39	4	TSH 42.7 FT ₄ 1.18			一過性甲状腺機能低下症
14	女	582 628	24	24	TSH 3.6 FT ₄ 0.74	35	TSH 11.5 FT ₄ 0.51	一過性甲状腺機能低下症
15	男	3178 3104	38	4	TSH 10.0 FT ₄ 1.81	37	TSH 151.4 FT ₄ 0.12	一過性甲状腺機能低下症か軽症クレチン症
16	男	2864 2868	39	5	TSH 15.1 FT ₄ 2.28	13	TSH 25.3 FT ₄ 1.83	先天性甲状腺機能低下症疑い
17	女	1102 1062	31	14	TSH 2.2 FT ₄ 1.14	36, 54, 62	TSH 1.6, 2.1, 3.4 FT ₄ 0.49, 0.59, 0.56	正常
18	女	2932 2826	37	10	TSH 29.8 FT ₄ 1.44			先天性甲状腺機能低下症
19	女	3480 3390	41	5	TSH 164.4 FT ₄ 0.67			一過性甲状腺機能低下症
20	男	2336 2544	39	5	TSH 25.0 FT ₄ 1.95	11	TSH 21.1 FT ₄ 1.64	正常

表-4 症例15の甲状腺機能検査の結果

	01/10/06 (day4)	01/11/08 (day37)	01/11/14 (day43)	01/11/29 (day58)	01/12/13 (day72)	02/01/10 (day100)	02/02/07 (day128)	02/04/25 (day205)
濾紙血 TSH [uIU/ml]	10.0	151.4		17.6	17.9	3.5	4.3	
血清 TSH [uIU/ml]			6.3	24.9	23.8	4.8	6.7	6.1
濾紙血 FreeT ₄ [ng/dl]	1.81	0.12		1.19	1.50	1.55	2.01	
血清 FreeT ₄ [ng/dl]			1.34	0.92	1.14	0.87	1.06	1.21
血清 FreeT ₃ [pg/ml]			6.68	5.60	5.72	4.35	5.36	5.03
血清 TBG [ug/ml]			24					

活性がやや低く（他の活性は正常）トランスフェラーゼ欠損症保因者と診断された。

症例8は、在胎週数39週にしては出生時体重が低く、心配されたが、精密検査では電解質異常はなく、無治療で、17-OHPの値もその後下がり2ヶ月後には正常化した。

症例11は、TSH異常高値、FT₄低値のため即精密検査となったが、里帰り分娩のため、転院し県外の病院でチラージンS内服による通院治療が行われており、発達は正常である。

症例18は、TSHがやや高値であったが、陽性値（TSH 25以上）のため即精密検査となった。兄の兄も同疾患で通院治療しており、この兄も精密検査後のTSHがやや高値が続いたためチラージンSによる通院治療が行われている。

症例15は、初回検査でTSH 10.0uU/ml（日齢4）とカットオフ値すれすれであったにもかかわらず、再採取検査（日齢37）でTSH 151.4uU/ml、FT₄ 0.12ng/dl（検出限界以下）と大きく変化したこと、又、精密検査受診時（日齢43）の兄の甲状腺機能低下症状のチェックリストでは問題がなく、同病院でのTSH等の値（血清値）がTSH 6.3uU/ml、FT₄ 1.34ng/dlと正常であったため、当初は検体間違いではないかとの指摘を受け、TSH異常高値を示した再採取検体の全スポットの検査を委託先である（株）四国中検徳島検査所に依頼すると共に、同検査所を通じて他の2県にも測定を依頼したところ、同様の結果であった。このことから、精密検査結果の報告は、検査値の誤報告及び検体の取り違え等の問題はなかったとの結論に達した。以後は兄のフォローの必要性から、主治医の意向で病院受診時の採血の時には当所にも濾紙検体が送付され、病院と当所の2ヶ所で検査することとなった。その経過は表-4⁷⁾のとおり、日齢58,72では両施設のTSHは共に少し高めの横ばい状態が続き、日齢100以降日齢205までは正常値を示している。この兄の場合、兄の甲状腺機能が一過性に低下した期間と、母親が根昆布による母体のヨード過剰摂取時期とが一致している。文献⁸⁾によると、これが原因で発症した新生児一過性甲状腺機能低下症の報告が

ある。本例は、無治療で甲状腺機能は正常だがTSHは少し高めである。TRH負荷試験でもTSH値は境界レベルまで上がっている。甲状腺のヨード有機化障害による軽症クレチン症が最も疑われる。しかし、甲状腺機能が正常なので、定期的に検査を繰り返しながら、治療せずに経過観察中である。

症例13,19は共に母親の甲状腺機能亢進症の治療薬に伴う一過性甲状腺機能低下症であったため、治療せずに、症例13は2ヶ月後に、症例19は17日後にはTSH、FT₄共に正常値を示し正常へ回復した。

症例14は、超低出生体重児で、FT₄低値のため要精密検査となり、直ちにチラージンS内服による通院治療が行われたが、その後、一過性甲状腺機能低下症と診断され、治療は中止された。

症例17も、低出生体重児（双生児の第Ⅱ児）で、FT₄低値が続いたが、治療なしで日齢67で正常値となった。

症例10,20は採血機関が同じで、TSH値が2回続けて高かったため精検になったが、治療なしでその後正常値になった。この採血機関は以前の調査⁹⁾ではヨード消毒剤を使用していた。

IV まとめ

平成13年度の新生児マス・スクリーニング受検者7,495人のうち20人が精密検査を受診し、フェニルケトン尿症1人と先天性甲状腺機能低下症2人が発見された。

又、目的としたスクリーニング対象以外の疾患・病態として門脈低形成症1人が発見された。

又、再採取検査でTSH値が急上昇した1症例では、未だ経過観察中であるが、細心の注意で検査にあたらなければならないこと、兄の背景を詳しく調べることの大切さ、甲状腺機能低下症の診断には、軽症クレチン症の場合もあるが、専門医が適切な観察と間隔で注意深くフォローされることの重要性が喚起された。

稿を終るにあたり、御協力、御助言をいただいた徳島大

学附属病院, 徳島市民病院, 阿南共栄病院, 高松赤十字病院, 香川小児病院, 半田病院, 麻植協同病院の小児科の各先生方, 香川県衛生研究所(現 香川県環境保健研究センター)の好井信子先生, 採血機関の諸先生方に深謝いたします。

文 献

- 1) 津田京子他: 徳島県保健環境センター年報, No.3, 29 (1985)
- 2) 成瀬 浩他: 新生児マススクリーニングハンドブック, 南光堂 (1989)
- 3) 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)
- 4) 杉原茂孝他: 東京都予防医学協会年報, 30, 188-191 (2001)
- 5) 特殊ミルク共同安全開発委員会: 特殊ミルク情報, No. 37, 99-100 (2001)
- 6) 黒田泰弘他: 厚生科学研究平成13年度研究報告書, 128-129 (2002)
- 7) 吉村栄子, 上田 隆: 小児四国内分泌研究会 (2002, 2, 23)
- 8) 坂口千晃他: ホルモンと臨床, 37増刊号, 103-104 (1989)
- 9) 岡本和子他: 徳島県保健環境センター年報, No.14, 7-9 (1996)
- 10) 猪股弘明: ホルモンと臨床, 49 No.10, 3-7 (2001)
- 11) 松原育美他: 徳島県保健環境センター年報, No.18, 1-3 (2000)
- 12) 新居延靖代他: 徳島県保健環境センター年報, No.19, 5-8 (2001)