

# 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23報)

徳島県保健環境センター

新居延靖代・横山 敬一・高口 智江<sup>1)</sup>

内田 圭二

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

Yasuyo NIINOBU, Keiichi YOKOYAMA, Chie TAKAGUCHI and Keiji UCHIDA

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, make possible the early detection and treatment against these diseases.

In 2000, at Tokushima Prefecture, we made a test in 7580 babies and 16 of them showed some abnormalities. In these 16 babies we made more precise tests and we detected 2 babies with problems, one with congenital hypothyroidism and another one with congenital adrenal hyperplasia.

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

## I はじめに

先天性代謝異常症は、生体内の代謝経路の一部が酵素欠損などにより先天的に障害され、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。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が高くなる。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。

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実施している。

本報では、平成12年度の実施状況及び結果について報告する。

## 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12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)

1) 現 徳島県立中央病院

(2) 糖質代謝異常

ガラクトース血症

(一次検査：パイゲン法・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：FT<sub>4</sub>・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35採血機関より里帰り分娩を含む7,580人の検査依頼があり，前年度の7,538人に比べて42人増加していた。

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5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5件，血液重ねづけの検体が3件，血液濾紙の汚染が2件，哺乳不良によるものが12件，哺乳開始から採血日までの日数不足によるものが1件の計28件あり，全体の0.37%を占めていた。なお，前年度は29件（0.38%）であった。

又，濾紙に必要な記載がない検体は311人（355件）

表-1 濾紙記載漏れ状況

項目	件数 (%)
性別	79(22.25)
出生日	4(1.13)
出生時体重	1(0.28)
ほ乳開始日	41(11.55)
ほ乳状況	66(18.59)
採血月日	63(17.75)
採血時体重	45(12.68)
抗生剤有無	52(14.65)
在胎週数	4(1.13)
計	355(311人)

(4.10%)あり，昨年の262人（294件）(3.48%)に比べ増加していた。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，採血月日の記入漏れが目立ち，記載漏れ件数2件以上のものは38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86人（1.13%）を含む7,580人のうち，354人

(4.67%)に再検査を実施した。ガラクトース血症144人（1.90%），先天性甲状腺機能低下症143人（1.89%）に次いで先天性副腎過形成症54人（0.71%）の3疾患の再検査数が昨年同様多かった。

#### 2 検査結果

表-3に精密検査受診者16人の結果を示した。アミノ酸代謝異常関係で1人，ガラクトース血症関係で3人，先天性副腎過形成症関係で5人，先天性甲状腺機能低下症関係で7人が受診し，先天性副腎過形成症（塩喪失型）と先天性甲状腺機能低下症各1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・病態として成人発症Ⅱ型シトルリン血症，持続性高ガラクトース血症各1人が発見された。その他は，一過性によるもの5人，極低出生体重児4人（うち2人は一過性によるものと診断），その後正常と診断された5人であった。

症例2は，精密検査受診時の9月19日 Gal 9.9mg/dl, Gal-1-P 1.8mg/dl, ポイトラー法微弱，メチオニンは1mg/dlに近い値を示した。9月28日には Gal 2.0mg/dl, Gal-1-P 1.5mg/dl と低下していたが，10月12日には Gal 6.5mg/dl, 11月16日にも Gal 6.6mg/dl と Gal が再び増加の傾向を示したため乳糖除去食事療法を開始した。その後，翌年3日間普通食に戻した2月8日には再び Gal 6.3mg/dl と高値を示した。この間，総胆汁酸高値，軽度の肝機能障害を認め，肝機能障害による持続性高ガラクトース血症と診断された。

症例3は，哺乳力不良・体重増加不良があり生後25日の退院時に初回採血が行われた。ガラクトース異常高値を示し，当初，高ガラクトース血症として精密検査となり，入院後直ちに乳糖除去食事療法が開始された。入院時，肝機能障害，総胆汁酸高値等が認められたが，赤血球中ガラクトース代謝関連酵素活性は正常であった。又，門脈-大循環シャントは認められなかった。血清アミノ酸分析では，スレオニン，セリン，シトルリン，メチオニン，チロジン，フェニルアラニン，オルニチン等が高値であった。特に，シトルリンは1,354μmol/l と著明に増加していた。又，タ

表-2 疾患別検査状況（平成12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	7,580	86	1	0	0	3	1/68,500(205,637)	1/77,400
メイプルシロップ尿症	7,580	86	7	1	0	1	1/205,600(205,637)	1/502,700
ホモシスチン尿症	7,580	86	5	0	0	0	0(205,637)	1/180,800
ガラクトース血症	7,580	86	144	3	0	2	1/102,800(205,637)	1/35,300
先天性副腎過形成症	7,580	86	54	5	1	11	1/8,700(95,422)	1/15,000
先天性甲状腺機能低下症	7,580	86	143	7	1	37	1/4,800(177,499)	1/4,200

全国発見率 開始時～平成11年度

表-3 精密検査受診者結果

No	性別	生年月日	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	男	00/8/15	2850 2708	37	6	トランスフェラーゼ 有 Gal 2.8 Gal-1-P 8.4	13, 64	トランスフェラーゼ 有, 微弱 Gal 5.4, 6.0 Gal-1-P 6.3, 2.9	一過性高ガラクトース血症 21-トリソミー (ダウン症候群)
2	男	00/8/19	3450 3600	40	5	Gal 4.0 Gal-1-P 4.8	11, 23	Gal 4.5, 7.6 Gal-1-P 2.4, 0	持続性高ガラクトース血症
3	女	00/9/4	2192 2550	37	25	トランスフェラーゼ 微弱 Gal 134.0 Gal-1-P (-) Met 4~5	28	トランスフェラーゼ 微弱 Gal 96.4 Gal-1-P 17.1 Met 2~3	成人発症II型シトルリン血症
4	男	01/2/7	3766 3740	41	4	Met 1 Leu 2 Gal 0.9 Gal-1-P 7.7 Leu(MP法) 6.1	13	Met 0.8 Leu 3 Gal 1.6 Gal-1-P 6.4 Leu(MP法) 8.4	正常
5	女	00/9/2	1245 1186	27	11	17-OHP(D)217.33 (E) 58.93			極低出生体重児
6	男	00/9/29	3050 2850	37	4	17-OHP(D) 25.63 (E) 6.89	7, 11	17-OHP(D)46.17, 31.48 (E)18.78, 10.45	正常
7	女	01/1/6	2620 2536	37	4	17-OHP(D) 7.83 (E) 3.55	9, 12	17-OHP(D)17.04, 9.33 (E) 4.19, 1.37	正常
8	女	01/2/12	2974 2778	38	3	17-OHP(D)685.0 (E)201.0			副腎皮質過形成症 (塩喪失型)
9	男	01/3/8	768 880	25	20	17-OHP(D) 17.08 (E) 6.27			副腎皮質過形成症の疑い
10	男	00/6/23	3458 3450	42	5	TSH 10.5 FT <sub>4</sub> 1.16	13	TSH 50.7 FT <sub>4</sub> 0.85	新生児一過性高 TSH 血症
11	女	00/6/30	550 883	26	136	TSH 1.1 FT <sub>4</sub> /	166, 213	TSH 1.6, 0.9 FT <sub>4</sub> 0.59, 0.42	一過性甲状腺機能低下症
12	女	00/8/16	2720 2780	39	5	TSH 54.9 FT <sub>4</sub> 0.94			先天性甲状腺機能低下症
13	男	00/10/5	951 918	26	20	TSH 38.6 FT <sub>4</sub> 0.36			一過性甲状腺機能低下症
14	女	00/10/17	3030 2804	38	5	TSH 12.2 FT <sub>4</sub> 2.03	15	TSH 16.9 FT <sub>4</sub> 1.38	正常
15	男	01/2/10	3504 3398	40	5	TSH 25.0 FT <sub>4</sub> 2.02	8	TSH 25.0 FT <sub>4</sub> 1.83	正常
16	女	01/2/20	2960 2844	41	4	TSH 55.8 FT <sub>4</sub> 1.62			一過性高 TSH 血症

ンデム型質量分析法によるスクリーニング検査でも初回、再採血検査とも高シトルリン血症が認められていた。これらの結果から、SLC25A13遺伝子異常症が疑われ、同遺伝子変異解析が行われ、患児はIVS11+1G→Aのホモ接合体であり、成人発症II型高シトルリン血症の病因遺伝子SLC25A13遺伝子異常に基づく高ガラクトース血症と診断された。患児の経過は、初回検査の結果判明後直ちに乳糖除去ミルクによる治療が開始され、その後、肝機能をはじめすべての検査結果は改善してきたが、日齢58から3日間普通ミルクに変更したところ血中ガラクトースの増加、GOTの上昇、血清シトルリン値の増加、総胆汁酸値の増加など検査結果が再び悪化したため乳糖除去ミルクでの治

療が再開され、2月4日まで同ミルクで治療し、検査結果はすべて正常化しており、2月5日より普通ミルクに変更、入院は昨年11月15日までであるが、その後も定期的検査が必要であるとされている。

症例8は、初回17-OHPが異常高値のため即精密検査となり翌日から入院、治療が開始された。精密検査受診時、性器異常、電解質異常が認められた。内服薬コートリル等の投与量の目安にするため、治療開始後1ヶ月半、1週間毎に17-OHPの測定依頼があった。

症例12は、TSH高値、FT<sub>4</sub>低値のため即精密検査となり、1-T<sub>4</sub>内服による通院治療が行われている。

症例5, 9, 11, 13は極低出生体重児であり、うち2人

は17-OHP 高値, 1人はTSH 高値, FT<sub>4</sub>低値, 残りの1人はFT<sub>4</sub>低値のため精密検査受診となった。症例5に対しては, 17-OHP 高値にもかかわらず経過観察の結果, 副腎過形成症としての治療は行われなかった。症例9は17-OHP 高値とFT<sub>4</sub>低値(0.84ng/dl)を示し, 副腎過形成症の疑いでデキサメサゾン及びコルチゾールのステロイド補充療法が施行されたが確定には至っていない。症例11はFT<sub>4</sub>低値が長期間続き, 一時期チラージン投与も行われたが, 成長に従って正常化し, 一過性甲状腺機能低下症と診断された。症例13は, 双子の第2子で治療されたがその後改善し, 同様の診断であった。

#### IV まとめ

平成12年度の新生児マス・スクリーニング受検者7,580人のうち16人が精密検査を受診し, 先天性副腎過形成症(塩喪失型)と先天性甲状腺機能低下症各1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・病態として成人発症Ⅱ型シトルリン血症, 持続性高ガラクトース血症各1人が発見された。

稿を終えるにあたり, 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, 阿南共栄病院の小児科の各先生方, 香川県衛生研究所の好井信子先生, 採血機関の諸先生方に深謝いたします。

#### 文 献

- 1) 松原育美他: 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22報) 徳島県保健環境センター年報, No.18, 1-3 (2000)
- 2) 津田京子他: 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7報) 徳島県保健環境センター年報, No. 3, 29 (1985)
- 3) 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)
- 4) 黒田泰弘他: 新生児マススクリーニングで高ガラクトース血症として発見されたSLC25A13異常症(成人発症Ⅱ型高シトルリン血症)の一例, 厚生科学研究平成12年度研究報告書, 500-502 (2001)
- 5) 特殊ミルク共同安全開発委員会: 特殊ミルク情報, No. 36, 107-108 (2000)