

愛媛県における先天性代謝異常症マス・スクリーニング

永井雅子 市川高子 今西利花* 高見俊才 大瀬戸光明 井上博雄

Summary of Neonatal Mass Screening for inborn Errors of Metabolism in Ehime Prefecture

Masako NAGAI, Takako ICHIKAWA, Rika IMANISHI*
Shunsai TAKAMI, Mitsuaki OSETO, Hiroo INOUYE

Neonatal mass screening for inborn errors of metabolism has been doing nationally since October, 1977 for the purpose of preventing mental and physical disorder by early detection and early treatment.

A total of 463331 newborns were screened from November, 1977 to March, 2005 in Ehime Prefecture. As a result, 45, 31, 19 and 68 cases by screening for PKU, MSUD, HCU and GS became a positivity, respectively and 12 cases were diagnosed as GS as a result of the close examination.

In the patients of GS, one case was diagnosed as type I and four cases were diagnosed as type II. The rate of discovery of GS in Ehime Prefecture was 1:38610.

In the screening positivity cases of GS, there were Down's syndrome, congenital biliary atresia, neonatal hepatitis, etc, except patients.

Keywords : Neonatal Mass Screening, Phenylketonuria, Maple syrup urine disease, Homocystinuria, Galactosemia

はじめに

新生児を対象とした先天性代謝異常症のマス・スクリーニング(MS)は、早期発見・早期治療により心身障害を予防することを目的に、昭和52年10月より全国的に開始された。愛媛県においても、昭和52年11月よりフェニルケトン尿症(PKU)、メープルシロップ尿症(MSUD)、ホモシスチン尿症(HCU)、ヒスチジン血症、ガラクトース血症(GS)の5疾患を対象に開始された。その後、昭和55年10月から先天性甲状腺機能低下症、平成元年12月から先天性副腎過形成症が対象疾患に追加され、平成5年1月にヒスチジン血症が除外された。

今回は、内分泌疾患を除く4疾患について、実施状況および検査結果について検討を行ったので報告する。

材料と方法

1. 検査対象

昭和52年11月から平成17年3月までに、愛媛県下の医

療機関で出生し、生後5~7日目に先天性代謝異常用濾紙で採血した新生児463331人について検査を実施した。

2. 検査方法

図1に検査法の変遷を示す。アミノ酸代謝異常症であるPKU, MSUD, HCUについては、開始当初から平成11年9月までは、フェニルアラニン(Ph e)、ロイシン(L e u)、メチオニン(M e t)を肉眼半定量するBacterial Inhibition Assay(B I A法)により検査していたが、平成11年10月からは定量法であるマイクロプレート酵素法(酵素法)を導入した。糖質代謝異常症であるGSについては、開始当初は、緊急を要するgalactose-1-phosphate uridyltransferase(G a l-1-P U T)欠損症(I型)を検出するポイトラー法のみであったが、その後、galactokinase欠損症(II型)、uridine diphosphate galactose-4-epimerase欠損症(III型)も検出可能なガラクトース(G a l)の代謝産物の総和量を肉眼半定量するPaigen-phage法(ペイゲン法)、G a lとガラクトース-1-リン酸(G a l-1-P)の両方を定量できる酵素法を導入し、現在は酵素法とポイトラー法により検査を行っている。

愛媛県立衛生環境研究所 松山市三番町8丁目234番地

* 松山保健所

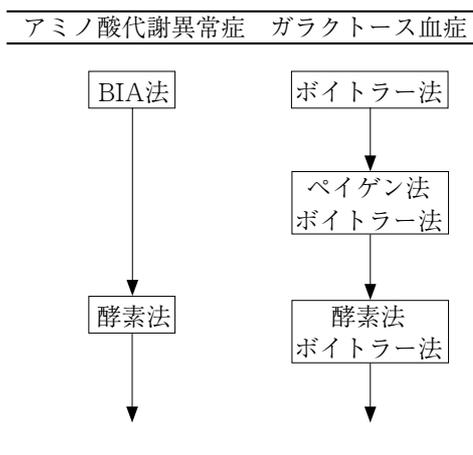


図1 検査方法

結 果

1. 実施状況

昭和52年11月から平成17年3月までに463331人について検査を実施した。受検率は開始当初85%程度であったが、昭和56年には100%を超え、現在は110%前後である。100%を超えているのは、県外からの里帰り出産のためである。

表1に平成9年度から平成16年度の実施状況を示す。初回検査数はMS開始当初23000人を超えていたが徐々に減少し、平成16年度は13051人であった。検査結果は、BIA法から酵素法への変更で、Phe、Leuは疑陽性率、陽性率ともに上がっているが、Metは疑陽率は上がり、陽性率は変わっていない。Galはペイゲン法から酵素法への変更当初は疑陽性率は下がっていたが、カットオフ値の見直しにより平成14年度から上がり、陽

性率は変わっていない。ポイトラー法は試薬の変更により、平成16年度から疑陽性率が上がっている。哺乳不良による判定不能検体は、毎年1%前後であった。2000g以下の低出生体重児は、平成13年度から載せているが徐々に増加している。

2. スクリーニング陽性者および患者

昭和52年11月から平成17年3月までの陽性者数について表2に示す。平成11年10月の酵素法導入以降、陽性者数が増加している。PKU45名、MSUD31名、HCU19名、GS68名がスクリーニング陽性となり、精密検査の結果12名がGSと診断された。

表3に愛媛県と全国¹⁾の患者発見状況について示す。愛媛県においては、PKU、MSUD、HCUの3疾患は発見されていない。GSの発見率は1/38610で、全国の1/36300と同程度であるが、近年、全国的に発見率が低下している。

GS患者について表4に示す。検査値はペイゲン法により、初回検査、再検査ともGal高値となっている。1名がI型、4名がII型と診断され、II型の患者のうち3名(No6, 7, 9)は同胞例である。

表5にスクリーニング陽性者のうち、患者とは診断されなかったが疾患や症状のあったものを示す。Phe、Metについては、ほとんどが予後良好な一過性高Phe血症、一過性高Met血症である。Galについてはダウン症候群、一過性Gal血症が多く、その他にも肝機能障害、新生児肝炎、先天性胆道閉鎖症などがある。また、No35, 36の次々と違った項目が陽性になっている例では、臍胆管合流異常、軽度黄疸があった。

表1 先天性代謝異常症マス・スクリーニング実施状況

	H9年度	H10年度	H11年度	H12年度	H13年度	H14年度	H15年度	H16年度	
初回検査数	14912	14766	14287	14166	14005	13686	13749	13051	
再検査数	977	1112	1064	1051	1189	978	964	1071	
疑陽性数 (%)	Phe	12 (0.08)	20 (0.13)	28 (0.18)	55 (0.36)	100 (0.66)	62 (0.42)	26 (0.18)	11 (0.08)
	Leu	33 (0.21)	47 (0.30)	56 (0.36)	48 (0.32)	88 (0.58)	88 (0.60)	54 (0.37)	32 (0.23)
	Met	5 (0.03)	5 (0.03)	35 (0.23)	41 (0.27)	7 (0.05)	23 (0.16)	17 (0.12)	6 (0.04)
	Gal	34 (0.21)	39 (0.25)	26(ペイゲン法)	3 (0.02)	4 (0.03)	42 (0.29)	56 (0.38)	67 (0.47)
	Gal-1-P			5(G1P) (0.20)	18 (0.12)	14 (0.09)	7 (0.05)	14 (0.10)	18 (0.13)
	ポイトラー	48 (0.30)	34 (0.21)	22 (0.14)	24 (0.16)	2 (0.01)	16 (0.10)	14 (0.10)	102 (0.72)
陽性数 (%)	Phe	0	0	2 (0.01)	11 (0.07)	14 (0.09)	7 (0.05)	5 (0.03)	4 (0.03)
	Leu	1 (0.01)	2 (0.01)	2 (0.01)	3 (0.02)	10 (0.07)	11 (0.08)	2 (0.01)	0
	Met	0	1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)	1 (0.01)	0	0
	Gal	3 (0.02)	3 (0.02)	1 (0.01)	0	1 (0.01)	1 (0.01)	3 (0.02)	11 (0.08)
	Gal-1-P			0	0	0	2 (0.01)	1 (0.01)	
	ポイトラー	0	2 (0.01)	0	0	0	0	0	0
判定不能数 (%)	88 (0.55)	135 (0.85)	127 (0.83)	135 (0.89)	165 (1.09)	147 (1.00)	104 (0.71)	164 (1.16)	
低出生体重児数 (%)					208 (1.49)	215 (1.57)	231 (1.68)	237 (1.82)	

H11年度：4月～9月 (BIA法・ペイゲン法)
10月～3月 (酵素法)

表2 代謝異常症マス・スクリーニング陽性者数

年 度	初回検査数	PKU	MSUD	HCU	G S
S52年度	7849				
S53年度	21636				
S54年度	21295				
S55年度	20332				1
S56年度	21056			2	3
S57年度	20746			2	1
S58年度	20520			2	3
S59年度	19893	1		2	1
S60年度	18991				5 (2)
S61年度	18532				1 (1)
S62年度	18049				3 (1)
S63年度	17221				2 (2)
H 1 年度	16467				6 (1)
H 2 年度	15960			1	
H 3 年度	15750			2	1
H 4 年度	15705			1	3
H 5 年度	15290			1	2 (1)
H 6 年度	15643				1
H 7 年度	14773	1		1	3
H 8 年度	15001				4 (1)
H 9 年度	14912		1		3 (1)
H10年度	14766		2	1	5 (1)
H11年度	14287	2	2	1	1 (1)
H12年度	14166	11	3	1	
H13年度	14005	14	10	1	1
H14年度	13686	7	11	1	1
H15年度	13749	5	2		5
H16年度	13051	4			12
計	463331	45	31	19	68 (12)

() 患者

表3 先天性代謝異常症患者発見状況

疾患名	愛媛県 (S52~H16年度)		全国 (S52~H15年度)	
	発見患者数 (人)	発見率	発見患者数 (人)	発見率
フェニルケトン尿症	0	-	445	1/77,500
メープルシロップ尿症	0	-	67	1/514,900
ホモシスチン尿症	0	-	177	1/194,900
ガラクトース血症	12	1/38,600	951	1/36,300

表4 ガラクトース血症患者一覧

(S61~H16年度)

No	性別	初回採血日	初回検査値 (mg/dl)	再採血日	再検査値 (mg/dl)	診 断 名
1	M	S61.4.19	12	S61.4.26	16	ガラクトース血症
2	M	S62.3.23	8	S62.3.31	10	ガラクトース血症
3	M	S63.4.23	8	S63.5.1	8	ガラクトース血症
4	F	S63.5.2	8	S63.5.13 S63.5.24	6~8 20	ガラクトース血症
5	M	H2.3.13	10~16	H2.3.20	10	ガラクトース血症
6	F	H6.2.8	8~10	H6.2.17	20	ガラクトース血症Ⅱ型
7	M	H8.4.23	20	H8.5.7	20	ガラクトース血症Ⅱ型
8	M	H9.10.10	16↑	H9.10.21	16↑	ガラクトース血症Ⅰ型
9	M	H10.6.16	16↑	H10.6.25	16↑	ガラクトース血症Ⅱ型
10	F	H11.5.23	20↑			ガラクトース血症Ⅱ型

表5 先天性代謝異常症マス・スクリーニング陽性者の状況

(ガラクトース血症患者は除く)

NO	年度	陽性項目	初回検査	再検査	再々検査	再々再検査	診断名・症状
			(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	(mg/dl)	
1	H12	Phe	2.10	<u>2.50</u>	1.20	1.40	肝機能障害
2	H13	Phe	2.06	<u>2.29</u>	2.03		発熱, 黄疸 体重増加不良 母 (HCV+ ATLA+)
3	H13	Phe	2.30	<u>2.85</u>	2.59	3.30	哺乳力弱
4	H15	Phe	1.80	2.61	<u>2.34</u>	1.55	一過性高フェニルアラニン血症
5	H16	Phe	2.53	<u>2.15</u>			一過性高フェニルアラニン血症
6	H16	Phe	1.57	2.02	<u>2.42</u>		一過性高フェニルアラニン血症
7	H11	Leu	8.30	<u>8.60</u>			嘔吐
8	S56	Met	1~2	<u>2</u>			一過性高メチオニン血症
9	S57	Met	1~2	<u>2</u>	1~2		一過性高メチオニン血症
10	H2	Met	1~2	<u>1~2</u>			一過性高メチオニン血症
11	S56	Gal	8~10	10~16	<u>20</u>		肝機能障害
12	S57	Gal	10	<u>10</u>			ダウン症候群 動脈管開存症
13	S58	Gal	8↓	<u>20~24</u>	6~8		ダウン症候群 心拡大 右室肥大 右軸偏位
14	S58	Gal	6	<u>8</u>	10		新生児一過性肝炎
15	H1	Gal	6~8	<u>8</u>			新生児肝炎
16	H5	Gal	10	<u>8~10</u>			一過性高ガラクトース血症
17	H6	Gal	8↓	<u>8~10</u>	<u>8~10</u>	6~8	軽度肝機能障害 ガラクトキナーゼ活性若干低値
18	H7	ポイトラー	蛍光±	<u>蛍光±</u>			一過性ガラクトース血症
19	H7	Gal	16	<u>10</u>			ダウン症候群 心内膜欠損症
20	H8	Gal	8	<u>8</u>			一過性ガラクトース血症
21	H8	Gal	8	<u>8~10</u>			ダウン症候群 心室中隔欠損症 肺動脈狭窄(低形成)
22	H8	Gal	8	<u>8</u>	2		先天性胆道閉鎖症
23	H9	Gal	6~8	<u>8</u>			一過性ガラクトース血症
24	H9	Gal	6~8	<u>8</u>			ダウン症候群 心内膜欠損症 (死亡)
25	H10	Gal	6~8	<u>8</u>			一過性ガラクトース血症
26	H13	Gal	6.11	<u>6</u>			18トリソミー (死亡)
27	H15	Gal	4.56	<u>10.32</u>	1.90	0.28	未熟児貧血 黄疸強く交換輸血施行 肝機能正常
28	H16	Gal	3.93	<u>11.78</u>	4.04	0.47	ダウン症候群
29	H16	Gal	3.45	<u>9.72</u>	0.67	0.60	ダウン症候群 心室中隔欠損症 心不全 肺高血圧症
30	H16	Gal	4.39	<u>3.23</u>	0.65		一過性ガラクトース血症
31	H16	Gal	4.67	<u>6.68</u>	1.72	0.76	一過性ガラクトース血症
32	H16	Gal	3.35	<u>6.41</u>	4.32		一過性ガラクトース血症
33	H16	Gal	3.49	<u>3.24</u>	2.55		門脈拡張
34	H16	Gal	4.00	<u>3.37</u>	1.72		胆汁酸軽度高値
35	H7	Phe	2~4	<u>2~4</u>	2↓	2↓	臍胆管合流異常 (死亡)
		Met		4	<u>2~4</u>	8	
		Gal			20	<u>20</u>	
36	H12	Phe	3.91	<u>2.42</u>	1.90		軽度黄疸
		Met	1.40	3.41	<u>2.00</u>		

下線は陽性時の値

3. 低出生体重児, 哺乳不良検体

表6は平成16年度の2000g以下の低出生体重児と哺乳不良検体の検査値を示す。低出生体重児ではLeuとGal-1-Pが初回検査より再検査で高値(p<0.001)になっている。哺乳不良検体は判定不能ではあるが、Leu, Gal, Gal-1-Pが初回検査より再検査で高値(p<0.001)になっている。

図2は出生体重別検査値を示す。Phe, Galは全体重でほぼ一定であるが、Leu, Met, Gal-1-Pは出生体重2500g以下では体重増加に伴い高値になり、2500gを超えるとほぼ一定である。

図3に在胎週数別検査値を示す。Phe, Galは全体重でほぼ一定であるが、Leu, Met, Gal-1-Pは在胎週数が多くなるにつれて検査値も高値になっている。

表6 項目別検査値

(H16, 4~H17, 3)

		Phe (mg/dl)	Leu (mg/dl)	Met (mg/dl)	Gal (mg/dl)	Gal-1-P (mg/dl)
全検体 (初回検査)		1.03	3.98	0.47	0.50	1.78
低出生体重児	初回検査	1.05	2.75	0.32	0.61	0.50
	再検査	0.91	3.11	0.28	0.64	0.67
哺乳不良検体	初回検査	1.04	2.61	0.39	0.38	0.47
	再検査	0.95	3.58	0.35	0.58	0.88

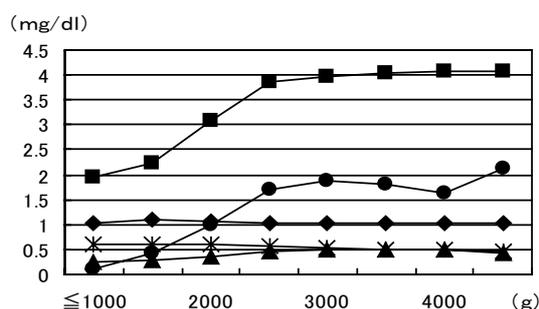


図2 出生体重別検査値

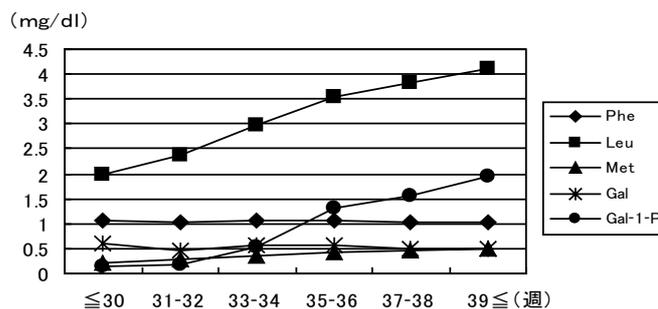


図3 在胎週数別検査値

考 察

PKU, MSUD, HCUの頻度は全国的に低く、愛媛県においてはBIA法から酵素法へ変更以後スクリーニング陽性数は増加しているが、MS開始後患者は確認されていない。今後も検査精度を向上し、早期発見に繋げていかななくてはならない。

Galのカットオフ値は、BIA法から酵素法への変更当初、Ⅲ型の大部分は身体発育、知的発達の正常な末梢型であり治療の必要がないことから、当所のM+2.5SD値と他施設のカットオフ値を考慮し、6mg/dlとしていた²⁾。しかし、日本では報告されていないが、Ⅲ型にはI型と同様な重篤な症状を伴う全身型もあり、平成14年度からはⅢ型も考慮し、患者の最低値3mg/dl³⁾からカットオフ値を3mg/dlに変更した。このため、平成14年度からGalの疑陽性率が上がっている。I型、II型に比べてⅢ型の発見率が高いとの報告^{4),5)}があるが、我々の施設ではⅢ型と診断された例はない。しかし、平成元年度以前のGS患者は型別が不明であるため、Ⅲ型の可能性はあると思われる。

MSで血中Galが高値を示す場合として、本来の目的であるGSの他に、持続性Gal血症では門脈大循環シャント、先天性胆道閉鎖症、成人発症II型シトルリン

血症、乳児肝炎など、一過性Gal血症では肝未熟性、肝機能障害、先天性心疾患など多岐に渡ることが知られている⁶⁾。当所でも、Phe、Leu、Metの陽性例では疾患や症状があるケースは少ないが、Galの陽性例ではGSの他に、先天性心疾患や動脈管開存を伴うダウン症候群、新生児肝炎、先天性胆道閉鎖症などが診断されている。MSでカットオフ値を超える検体については、対象外疾患も考慮に入れて対応する必要がある。

ポイトラー法の試薬は、市販のガラクトセミアテスト(Roche)を使用していたが、平成15年6月に製造中止になったため、平成16年度からは自家調整試薬⁷⁾を使用している。ポイトラー法は高温多湿の条件下ではGal-1-P UT活性が低下するため、市販の試薬でも夏期には若干疑陽性数が増加していたが、自家調整試薬の使用を開始した平成16年度は例年に比べて疑陽性数が増加し、6月~9月には全体の79.4%を占めていた。今後の状況を見ながら試薬の検討が必要であると思われる。

未熟児では先天性甲状腺機能低下症におけるフィードバック機構の未熟性によるTSH上昇遅延や哺乳不足による先天性代謝異常検査におけるアミノ酸やGal上昇の遅延による偽陰性を防止するために、未熟児採血に関するガイドライン⁸⁾では「出生体重2000g以下の低出生

体重児は原則的には生後5～7日で採血し、さらに生後1ヶ月か体重が2500gに達した時期かのうち早い時点で再採血することが望ましい。」としている。また、出生体重2001g以上の新生児でも哺乳不良の場合、アミノ酸やGalが十分に上昇せずに偽陰性になる可能性があり、哺乳が良好になった時点での再採血が必要であるとされている⁹⁾。当所では2000g以下の低出生体重児や哺乳不良による判定不能検体について再採血を依頼している。これまで、TSHや17-OHPと出生体重との関係は多く報告されているが、アミノ酸やGalについての報告は少ない。今回、低出生体重児ではLeu, Gal-1-Pが初回検査に比べて再検査で高値になっていた。また、初回検査時に哺乳不良だった検体は、哺乳良好になった時点での再採血でLeu, Gal, Gal-1-Pが高値になっていた。このことから、低出生体重児や哺乳不良検体について再採血を行うことは、偽陰性を防止するために必要であると考えられた。

出生体重別の測定値は2500g以下ではLeu, Met, Gal-1-Pが体重増加に伴い上昇し、2500gを超えるとほぼ一定であったが、在胎週数別ではLeu, Met, Gal-1-Pが週数が多くなるにつれて検査値も上昇していた。従って低出生体重児の再採血の時期は体重2500gをめやすに行うと効果的であることが確認された。

今回、先天性代謝異常症のマス・スクリーニングを開始してからH16年度までの27年間の検査結果についてまとめたが、スクリーニング陽性者の追跡調査について把握できる体制を確立する必要があると感じた。今後、マス・スクリーニング事業を効率よく機能させるために、医療機関、検査機関、保健所等の連携を深め、患者情報の保護に留意しながら追跡調査を充実させることが必要だと思われる。

まとめ

1. 昭和52年11月から平成17年3月までに、463331人の新生児について先天性代謝異常症マス・スクリーニングを実施した。
2. PKU45人、MSUD31人、HCU19人、GS68人がスクリーニング陽性となり、GS患児12人（発見率1/38610）が発見された。
3. GS患児の型別は、I型1名、II型4名、型別不明7名だった。
4. GSスクリーニング陽性者では、GS以外にも種々の疾患が含まれていた。
5. 2000g以下の低出生体重児ではLeu, Gal-1-P、哺乳不良検体ではLeu, Gal, Gal-1-Pが初回検査に比べて再検査で高値になっていた。

文献

- 1) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課：特殊ミルク情報, 40, 114-116 (2004)
- 2) 青木里美ほか：愛媛衛環研年報, 3, 30-33 (2000)
- 3) 市原 侃ほか：日本マス・スクリーニング学会誌, 3, 2, 73-81 (1998)
- 4) 石毛信之ほか：日本マス・スクリーニング学会誌, 14, 1, 27-34 (2004)
- 5) 青木菊麿ほか：特殊ミルク情報, 39, 83-86 (2003)
- 6) 佐倉伸夫ほか：特殊ミルク情報, 34, 17-27 (1998)
- 7) 藤本昭栄：日本マス・スクリーニング学会 技術部会第22回資料集, 73-75 (2003)
- 8) 梅橋豊蔵：日本マス・スクリーニング学会誌, 8, 2, 24-27 (1998)
- 9) 成瀬 浩ほか：新生児マス・スクリーニングハンドブック, 177-184 (1989)