資　料

平成19年度先天性代謝異常等のマス・スクリーニング

阿部　恵子，鈴木　道子，岩瀬　仁子，會田　健，安部　悦子
大泉　直子，深瀬　友紀子，高橋　裕一，佐藤　佳奈江[1)]

Mass Screening for Inborn Errors of Metabolism in Yamagata Prefecture（2007）

by Keiko ABE, Michiko SUZUKI, Jinko IWASE, Takeshi AITA, Etsuko ABE
Naoko OIZUMI, Yukiko FUKASE, Yuichi TAKAHASHI and Kanae SATOH

平成19年度（平成19年4月～20年3月）は10,367人について先天性代謝異常等6疾患の検査を実施した．スクリーニング検査陽性者29人が，山形大学医学部附属病院等で精密検査を受診した結果，先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）10人，フェニルケトン尿症1人の合計11人の患者が発見された．

KEY WORDS：マス・スクリーニング，先天性代謝異常症，先天性甲状腺機能低下症，先天性副腎過形成症

Ⅰ　はじめに

本県の先天性代謝異常等スクリーニング事業は，昭和52年10月より山形県先天性代謝異常検査等実施要綱に基づき，新生児のろ紙血によるマス・スクリーニング検査を行い，疾患を早期に発見することにより，後の治療とあいまって障害を予防することを目的として実施している．検査対象は，県内で出生したすべての新生児である．

現在，アミノ酸代謝異常症（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），糖代謝異常症（ガラクトース血症）および内分泌代謝異常症（クレチン症，先天性副腎過形成症）の6疾患について検査を行っている．

本報では平成19年度の検査実施状況について報告する．

Ⅱ　検査実施方法および判定基準

6疾患の判定基準および検査方法を表1に示した．

検査方法は，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及びガラクトース血症は酵素法，クレチン症，先天性副腎過形成症はELISA法（4時間法）を用いた．クレチン症では甲状腺刺激ホルモン（TSH）と遊離サイロキシン（FT4）を同時に測定した．

TSHは栄研化学株式会社のキットを，それ以外はシーメンスメディカルソリューションズ・ダイアグノスティクス株式会社のキットを用いて測定した．

検査は，一次検査で判定基準値を超えたものについて二次検査を行い，二次検査の判定基準値を超えたものを再採取検査該当，あるいは即精密検査該当と判定した．

再採取検査は，判定基準値を超えたものについて，精密検査該当とした．なお，クレチン症，副腎過形成症の低出生体重児（以下低体重児）については，再々採血検査，精密検査のいずれかを主治医に相談した．即精密検査と精密検査に該当した児は，山形大学医学部附属病院等で精密検査を受診した．

Ⅲ　結　　果

1　平成19年度の検査実施状況

平成19年度の検査実施状況を表2に示した．初回検査の10,367人（低体重児：181人，1.7%）について一次検査を行った．その結果，一次検査の判定基準値を超えた3,067人（一次検査数の30%）について二次検査を行い，386人（一次検査数の3.7%）（低体重児：109人，28%）が疑陽性となった．

疑陽性のうち6人が即精密検査該当（一次検査数の0.06%，疑陽性数の1.6%）（低体重児：1人，17%）となり，4人（一次検査数の0.04%，疑陽性数の1.0%，即精密検査数の67%）（低体重児：0）が患者と診断された．

再採取検査は380人について行い，その他に低体重児，哺

1）山形県健康福祉部児童家庭課

乳不良，不備な検体（血液不足等）の 167 人についても，再採取検査を行った．その結果，精密検査該当者は 23 人（一次検査数の 0.22%，疑陽性数の 6.1%）（低体重児：14 人，61%）で，うち 7 人（一次検査数の 0.07%，疑陽性数の 1.8%，精密検査数の 30%）（低体重児：3 人，43%）が患者と診断された．従って，即精密検査と精密検査該当の総数は 29 人（一次検査数の 0.28%，疑陽性数の 7.5%）（低体重児：15 人，52%）で，うち患者と診断された者は 11 人（一次検査数の 0.11%，疑陽性数の 2.8%，精密検査数の 38%）（低体重児：3 人，27%）であった．その患者の内訳はクレチン症が 10 人，フェニルケトン尿症が 1 人であった．

それぞれの疾患別では，疑陽性数と精密検査数は，クレチン症と先天性副腎過形成症が，患者数は，クレチン症が多かった．また，低体重児の占める割合も，クレチン症及び先天性副腎過形成症が大きかった．低体重児数の一次検査数，疑陽性数，精密検査数，患者数に対する割合について，平成 17 年度，18 年度，19 年度の結果を，表3に示した．その割合は，17 年度，18 年度に比べ，19 年度が大きかった．（なお，二次検査数，疑陽性数（低体重児数）は複数疾患に該当している者がいるため，延べ数である．）

2 疾患別患者発見状況

これまでの疾患別患者発見状況を，表 4 に示した．本県において昭和 52 年 10 月から平成 20 年 3 月までに実施した代謝異常等の検査実人員数は 421,799 人，クレチン症は 385,487 人，先天性副腎過形成症は 217,190 人であった．患者と診断された者は，フェニルケトン尿症 8 人，ホモシスチン尿症1人，ガラクトース血症 19 人，クレチン症 144 人，先天性副腎過形成症11人であった．発見率の高い疾患は，全国と同様クレチン症であった．メイプルシロップ尿症については，全国でも発見率は約50万人に1人と低く，県内では患者は発見されていない．

なお，ヒスチジン血症については，無治療で正常な発育を示す事が明らかにされたことから，国の「先天性代謝異常検査等実施要綱」の検査対象疾病から削除され（平成 4 年 8 月 26 日児発第 764 号厚生省児童家庭局長通知），本県においても平成 4 年 9 月より検査対象疾病より除かれた．

3 精密検査の結果

スクリーニング検査後に精密検査該当となった 29 人は，山形大学医学部附属病院等で精密検査を受診した．精密検査該当者のスクリーニング検査結果及び精密検査結果を表 5 にまとめた．

精密検査結果では，クレチン症10人，フェニルケトン尿症1人，一過性あるいは疑いのもの 11 人，正常 6 人，死亡のため不明 1 人であった．患者数は，クレチン症が多かった．

なお，精密検査該当者については，医療機関及び該当保健所により精密検査の受診勧奨が行われ，受診後の追跡調査等を実施し，先天性代謝異常等検査技術検討会において事業の評価を行っている．

Ⅳ まとめ

1 平成 19 年度先天性代謝異常等検査実施件数は，10,367 人，そのうち疑陽性は386人であった．また，精密検査該当者は29人，そのうち患者と診断されたものが11人であった．
2 疑陽性数，精密検査該当数，患者数はクレチン症が多かった．
3 一次検査数，疑陽性数，精密検査数，患者数に対する低体重児の割合が大きかった．
4 本県における昭和 52 年の本事業の開始から平成 19 年度までのスクリーニング検査では，フェニルケトン尿症 8 人，ホモシスチン尿症 1 人，ガラクトース血症 19 人，クレチン症 144 人，先天性副腎過形成症 11 人，ヒスチジン血症 21 人の患者が発見された．

謝　　辞

精密検査結果等についてご教示下さった山形大学医学部早坂清教授，並びに精密検査実施医療機関の山形大学医学部附属病院，山形県立中央病院，米沢市立病院，山形県立日本海病院の諸先生方，採血に御協力下さった県内各医療機関の方々，また追跡調査に御協力下さった村山，最上，置賜，庄内の各保健所の関係職員に深謝します．

表1　各種疾患の検査法と判定基準

疾患名	初回検査				再採取検査
	一次検査		二次検査		検査法と判定基準
	検査法	判定基準	検査法	判定基準	
フェニルケトン尿症	酵素法	Phe 2.5 mg/dl以上：二次検査	HPLC法	Phe 3.0 mg/dl以上：再採血 6.0 mg/dl以上：即精検	初回検査に同じ
ホモシスチン尿症		Met 2.0 mg/dl以上：二次検査		Met 1.0 mg/dl以上：再採血 4.0 mg/dl以上：即精検	
メイプルシロップ尿症		Leu 8.0 mg/dl以上：二次検査		Leu 3.0 mg/dl以上：再採血 6.0 mg/dl以上：即精検	
ガラクトース血症		Gal + Gal-1-P 6 mg/dl以上：二次検査	酵素法	Gal-1-P 14 mg/dl以上：再採血 Gal 6 mg/dl以上：再採血 20 mg/dl以上：即精検	
			ボイトラー法	ウリジルトランスフェラーゼの有無	
クレチン症	ELISA法	TSH 8 μU/ml以上または 上位5%タイル：二次検査	ELISA法	ELISA法による二重測定 TSH 10 μU/ml以上：再採血 30 μU/ml以上：即精検	
		FT_4 1.0 ng/dl未満または 下位5%タイル及び 4.0 ng/dl以上：二次検査		ELISA法による二重測定 FT_4 1.0 ng/dl未満または 4.0 ng/dl以上：再採血 0.5 ng/dl未満または 5.0 ng/dl以上：即精検	
先天性副腎過形成症		17α-OHP(直接法) 3.5 ng/ml以上または 上位5%タイル：二次検査		17α-OHP(抽出法) 3.5ng/ml以上10ng/ml未満：再採血 10 ng/ml以上 成熟児　：即精検 低体重児：再採血または即精検 (主治医に相談)	

HPLC法：高速液体クロマトグラフ法

即精検：即精密検査(再採取検査せず)

表2　平成19年度先天性代謝異常等検査実施状況

疾患名		初回検査					再採取検査			患者数合計
		一次検査数	二次検査数	疑陽性数 (内低体重児数)	即精密検査数	患者数 ①	検査数	精密検査数	患者数 ②	①+②
フェニルケトン尿症		10,367(181)	3	1	1	1	0	0	0	1
ホモシスチン尿症			46	2	0	0	2	0	0	0
メイプルシロップ尿症			22	5	0	0	5	0	0	0
ガラクトース血症			637	27	0	0	27	1	0	0
クレチン症	TSH		713	129 (1)	5(1) TSH 2(0) FT_4 2(1) 両方 1(0)	3(0) TSH 2(0) FT_4 0 両方 1(0)	126 (1)	18(12) TSH 3(1) FT_4 14(11) 両方 1(0)	7(3) TSH 2(0) FT_4 4(3) 両方 1(0)	10(3) TSH 4(0) FT_4 4(3) 両方 2(0)
	FT_4		708	109 (56)			107 (55)			
先天性副腎過形成症			938	113 (52)	0	0	113 (52)	4(2)	0	0
計		10,367(181)	3,067	386 (109)	6(1)	4(0)	380 (108)	23(14)	7(3)	11(3)

(　)は2000g未満の低体重児数

表3 低出生体重児の割合

検査年度	一次検査数(%)	疑陽性数(%)			精密検査数(%)			患者数(%)		
		疑陽性総数	ｸﾚﾁﾝ症	副腎過形成症	精密検査総数	ｸﾚﾁﾝ症	副腎過形成症	患者総数	ｸﾚﾁﾝ症	副腎過形成症
１７年度	1.6	16	13	30	14	25	0	7	9	0
１８年度	1.6	19	16	37	18	22	0	15	17	0
１９年度	1.7	28	24	46	52	57	50	27	30	0

表4 疾患別患者発見状況

疾患名		山形県 1)			全国 2)	
		検査実人員数	患者発見数	発見率	患者発見数	発見率
(A) 代謝異常	フェニルケトン尿症	421,799	8	1/52,700	498	1/ 76,200
	ホモシスチン尿症		1	1/421,800	189	1/200,700
	メイプルシロップ尿症		0	0	76	1/499,100
	ガラクトース血症		19	1/22,200	1,043	1/ 36,400
(B) クレチン症		385,487	144	1/2,700	10,064	1/ 3,400
(C) 先天性副腎過形成症		217,190	11	1/19,700	1,328	1/ 16,500

注 1）山形県　(A) 昭和52年10月から平成20年3月まで,
(B) 昭和54年12月から平成20年3月まで,
(C) 平成2年1月から平成20年3月までの累計.

2）全国　(A) 昭和52年4月から平成19年3月まで,
(B) 昭和54年4月から平成19年3月まで,
(C) 昭和63年4月から平成19年3月までの累計.
（厚生労働省資料より抜粋）

＊ヒスチジン血症は，山形県では昭和52年10月から平成4年8月31日まで，240,527人検査を実施し21人の患者を発見.
（発見率　1/11,500）

表5 精密検査等の結果

症例	検体番号	性別	出生体重（g）	管轄保健所	採血日およびスクリーニング検査結果 初回検査	採血日およびスクリーニング検査結果 再採取検査	疾患
1	1487	男	3632	庄内	19・5・18 TSH 33.6 FT4 3.15	即精検	クレチン症
2	1615	女	3130	庄内	19・5・22 TSH 64.1 FT4 1.15	即精検	クレチン症
3	1143	男	3210	村山	19・5・8 TSH 2.1 FT4 0.66	19・5・22 (2回目) TSH 3.1 FT4 0.67	クレチン症(軽症)
4	1343	男	2980	村山	19・5・15 TSH 15.8 FT4 1.71	19・5・25 (3回目) TSH 14.0 FT4 0.98	クレチン症(軽症)
5	663	女	1924	村山	19・4・23 TSH 1.3 FT4 1.11	19・5・29 (2回目) TSH 3.6 FT4 0.86	正常
6	2008	男	3085	村山	19・6・6 TSH 0.5 FT4 0.79	19・6・12 (2回目) TSH 1.2 FT4 0.82	一過性甲状腺機能低下症
7	2532	男	3060	庄内	19・6・23 Gal-1-P 18.49 Gal 0.74	19・6・30 (2回目) Gal-1-P 16.20 Gal 0.82	エピメラーゼ欠損症疑い
8	2913	男	1199	最上	19・7・9 TSH 1.2 FT4 0.79	19・7・17 (2回目) TSH 1.6 FT4 0.74	正常
9	1748	男	1588	置賜	19・5・27 TSH 3.1 FT4 1.28	19・8・21 (4回目) TSH 1.1 FT4 0.73	一過性甲状腺機能低下症
10	3750	男	1254	置賜	19・8・6 TSH 2.5 FT4 0.58	19・8・21 (3回目) TSH 0.8 FT4 0.46	甲状腺機能低下症疑い
11	4191	男	2114	村山	19・8・23 TSH 80以上 FT4 0.2未満	即精検	クレチン症
12	4286	男	1676	村山	19・8・27 TSH 3.3 FT4 0.20	即精検	
13	4353	女	2475	最上	19・8・27 17α-OHP 直6.0 抽4.1	19・9・12 (3回目) 17α-OHP 直9.8 抽5.6	一過性高17OHP血症
14	6394	男	2584	置賜	19・11・7 TSH 1.2 FT4 0.76	19・11・14 (2回目) TSH 1.2 FT4 0.81	正常
15	5348	女	1349	置賜	19・10・1 TSH 1.9 FT4 1.22	19・11・19 (2回目) TSH 1.1 FT4 0.74	一過性甲状腺機能低下症
16	6243	女	1758	村山	19・11・2 TSH 1.4 FT4 0.75	19・11・29 (4回目) TSH 0.04 FT4 0.82	クレチン症
17	7466	女	1864	置賜	19・12・17 17α-OHP 直7.0 抽4.5	19・12・31 (3回目) 17α-OHP 直6.8 抽3.7	一過性高17OHP血症
18	6673	男	1457	村山	19・11・19 TSH 0.7 FT4 0.60 17α-OHP 直14.0 抽4.4	20・1・15 (2回目) TSH 0.5未満 FT4 0.81	正常
19	8289	女	2800	村山	20・1・16 フエニルアラニン 13.2	即精検	フエニルケトン尿症
20	7014	女	691	村山	19・11・30 TSH 1.0 FT4 0.66	20・1・21 (2回目) TSH 10.7 FT4 1.28	正常
21	7248	女	1272	村山	19・12・10 TSH 2.9 FT4 0.57	20・1・29 (4回目) TSH 2.9 FT4 0.81	中枢性甲状腺機能低下症
22	6523	男	820	置賜	19・11・13 17α-OHP 直64.0 抽46.8 TSH 3.4 FT4 0.50	20・1・29 (4回目) 17α-OHP 直6.5 抽4.2	正常
23	8187	女	1028	置賜	20・1・12 TSH 2.5 FT4 0.58 17α-OHP 直38.6 抽26.1	20・2・19 (4回目) TSH 2.0 FT4 0.88	クレチン症
24	9026	男	1680	庄内	20・2・12 TSH 1.3 FT4 0.66	20・2・20 (2回目) TSH 2.0 FT4 0.54	一過性甲状腺機能低下症
25	9291	女	3110	置賜	20・2・23 TSH 10.5 FT4 2.16	20・3・5 (3回目) TSH 10.7 FT4 1.27	クレチン症(軽症)
26	9637	男	4260	村山	20・3・2 17α-OHP 直10.2 抽7.4	20・3・10 (2回目) 17α-OHP 直6.9 抽4.7	高17OHP血症 精査中
27	9800	男	3226	村山	20・3・11 TSH 26.2 FT4 1.47	20・3・18 (2回目) TSH 25.3 FT4 1.34	クレチン症(軽症)
28	10197	男	2440	置賜	20・3・24 TSH 0.5 FT4 5.25	即精検	一過性甲状腺機能亢進症
29	9724	男	1865	庄内	20・3・7 TSH 2.7 FT4 0.73	20・4・5 (3回目) TSH 3.4 FT4 0.76	乳児一過性高TSH血症

TSH μU/ml　FT4 ng/dl　17α-OHP ng/ml　G-1-P mg/dl　Gal mg/dl