

新生児スクリーニング検査

■検査を指導した先生

大和田 操
東京都予防医学協会代謝病研究部長

落合和彦
東京産婦人科医会会長

鹿島田健一
東京医科歯科大学助教

北川照男
日本大学名誉教授

杉原茂孝
東京女子医科大学東医療センター教授

中井章人
東京産婦人科医会常務理事

中林正雄
東京産婦人科医会副会長

村田光範
東京女子医科大学名誉教授

(協力)
東京都
東京産婦人科医会
都内精密検査・治療機関

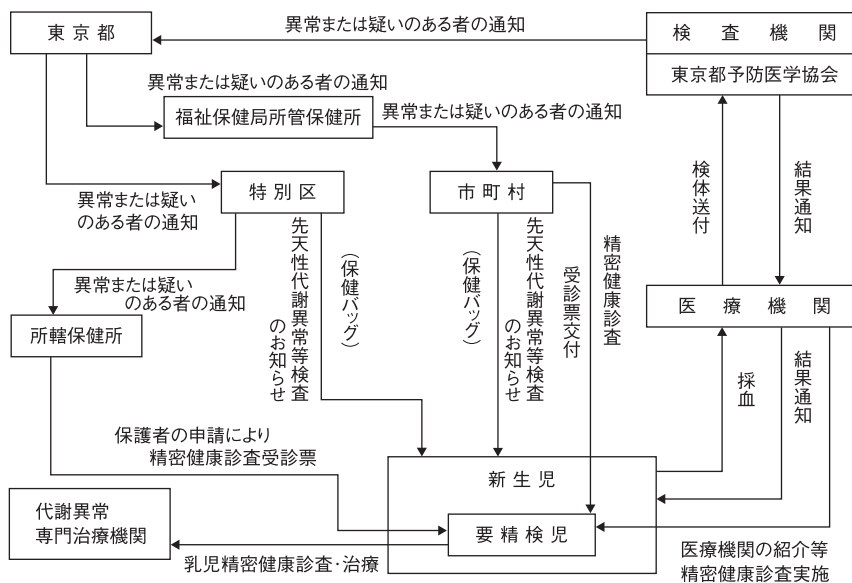
■検査の方法とシステム

検査は、東京都内の新生児を対象に、1974(昭和49)年9月から開始された。その後、検査料が公費化され、1977年より国、東京都による公費検査として、下図のシステムで実施されている。

検査の対象疾患は、1974年度はガスリー法によるフェニルケトン尿症とホモシスチン尿症を実施していたが、1976年度から前記2疾患に加えてメープルシロップ尿症、ガラクトース血症(パイゲン法、ポイトラー法)を追加、そして1977年度からヒスチジン血症を含めた5疾患のスクリーニングを行っている。また、1980年3月からはクレチン症(先天性甲状腺機能低下症)、そして1989(平成元)年1月からは副腎過形成症のスクリーニングも公費化され、実施されている。なお、1993年度より、ヒスチジン血症がスクリーニングから除外された。

検査で異常が発見された新生児は、駿河台日本大学病院小児科などで確定診断され、治療と指導が行われている。

検査システム



新生児の先天性代謝異常症のスクリーニング成績

東京都予防医学協会母子保健検査部

はじめに

東京都予防医学協会(以下、本会)は、1974年(昭和49年)から東京産婦人科医会(旧東京母性保護医協会、以下、医会)の協力を得て、新生児のろ紙血液を用いた本スクリーニングを検査費受検者負担で開始した。当初はフェニルケトン尿症とホモシスチン尿症の2疾患についてスクリーニングを行っていたが、その後メープルシロップ尿症、ガラクトース血症およびヒスチジン血症の3疾患についても実施することになった。

1977年にはこの新生児スクリーニング費用が公費化され、都道府県、政令市を実施主体として全国的に実施されるようになったが、1993(平成5)年からヒスチジン血症がスクリーニング対象疾患から除かれた。

本会は東京都衛生局(現福祉保健局)の委託を受け、はじめは都立病産院以外の都内の病産院で出生した新生児(都内全出生児のおよそ90%)について本症のスクリーニングを実施してきたが、2000年からは都立病産院で出生した新生児についても都の委託を受けてスクリーニングを実施することになり、現在に至っている。

本稿では、2011年度の本症スクリーニングの実施状況とその成績等について報告する。

スクリーニング方法

現在、本会で実施している先天性代謝異常症のスクリーニング対象疾患はフェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、メープルシロップ尿症およびガラク

トース血症の4疾患で、その主な症状を表1に示した。

スクリーニング対象は都内の病産院で出生した新生児である。生後5日~7日(生まれた日を1日とした場合)の間に踵から採血して得られた乾燥ろ紙血液を検体とし、各病産院から本会代謝異常検査センター宛に郵送された検体の採血状態、生まれてから採血日までの日数などを確認してから検査を行っている。

検査方法は2010年度と同様で、初回採血検体の検査方法と陽性基準値(カットオフ値)をそれぞれ表2、表3に示した。アミノ酸代謝異常症の検査では3種類のアミノ酸を測定しており、初回検査、同一検体による確認検査、再採血検査のいずれの場合も高速液体クロマトグラフ(HPLC)を用いた方法で測定している。

ガラクトース血症の検査においては、初回検査としてガラクトースとガラクトース-1-リン酸を酵素法(Gal-R法)で測定し、さらにガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ活性の有無をポイトラー法で確認している。

表1 先天性代謝異常症の対象疾患と症状

疾患名	症状
フェニルケトン尿症	知能障害、痙攣、赤毛
ホモシスチン尿症	知能障害、痙攣、水晶体脱臼 マルファン様骨格異常
メープルシロップ尿症	昏睡、発育障害、知能障害
ガラクトース血症	I型 知能障害、肝障害、白内障 II型 白内障 III型 無症状

初回検査で陽性を示した検体の確認検査においては、酵素法とポイトラー法による検査のほかにガラクトースとガラクトース-1-リン酸を別な酵素法(藤村法:自家調整試薬を用いた方法)を用いて測定し、さらにUDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ活性の有無を確認している。

再採血検査、再々採血検査においては、ガラクトース血症の場合、確認検査と同様な検査を行っている。

2011年度のスクリーニング成績

[1] スクリーニング成績

2011年度の採血医療機関としての登録数は397病産院で、2011年度はこのうちの315病産院(79.3%)からスクリーニング検体が送付されてきて、本スクリーニングにおける新生児の受検率は92.6%であった。

検体受付時の確認において、検査に不相当と判断された検体数は29件で、その内訳は所定の日数より早く採血された検体(早すぎ)7件、採血量不足18件、採血から受付までの日数超過(古すぎ)4件であった。

2011年度のスクリーニング成績を表4に示した。初回検査数は98,593件で、この中の1,010件(1.02%)について確認検査を行った。その結果、異常値を示して再採血を依頼した数はアミノ酸代謝異常検査81件(0.082%)、ガラクトース血症検査35件(0.036%)であった。再採血検査および再々採血検査の結果、13例が精密検査対象となった。

精密検査対象となった13例の内訳はフェニルケトン尿症9例、ホモシスチン尿症2例、メープルシロップ尿症2例であった。

これら13例はいずれも精密検査を受診しており、最終的に異常と診断された症例はフェニルケトン尿症4例、メープルシロップ尿症1例の計5例であった。他の診断結果は6例が正常で、残りの2例についてはいずれも一過性高フェニルアラニン血症の疑いにより経過観察が行われている。

表2 初回採血検体の検査方法

対象疾患	異常を示す物質	初回検査	確認検査
フェニルケトン尿症	フェニルアラニン	HPLC法 ¹⁾	HPLC法 ²⁾
ホモシスチン尿症	メチオニン	HPLC法 ¹⁾	HPLC法 ²⁾
メープルシロップ尿症	ロイシン	HPLC法 ¹⁾	HPLC法 ²⁾
ガラクトース血症	I型	酵素法	酵素法
	II型	ポイトラー法	ポイトラー法
	III型	ポイトラー法	エピメラーゼ測定

(注) HPLC: 高速液体クロマトグラフィー
¹⁾はイオン交換カラムを使用して分析。移動相はクエン酸緩衝液
²⁾は逆相カラムを併用して分析。移動相はアセトニトリル・イオンペア緩衝液

表3 先天性代謝異常症の陽性基準

対象疾患	検査項目	陽性基準
フェニルケトン尿症 ¹⁾	フェニルアラニン	3.0 mg/dl 以上
メープルシロップ尿症 ¹⁾	ロイシン	3.5 mg/dl 以上
ホモシスチン尿症 ¹⁾	メチオニン	1.5 mg/dl 以上
ガラクトース血症 ²⁾	ガラクトース	8.0 mg/dl 以上
	ガラクトース-1-リン酸	
	ウリジルトランスフェラーゼ活性(ポイトラー法で検査)	蛍光発色なし

(注) ¹⁾アミノ酸代謝異常症, ²⁾は糖代謝異常症

表4 先天性代謝異常症のスクリーニング成績

項目	(2011年度)				
	初回検査数	初回確認検査数	再採血依頼数	精密検査依頼数	精密検査依頼率(%)
フェニルアラニン	98,593	208	41 (0.042)	9 (0.009)	
ロイシン	98,593	456	34 (0.034)	2 (0.002)	
メチオニン	98,593	33	6 (0.006)	2 (0.002)	
ガラクトース(ポイトラー法含む)	98,593	313	35 (0.036)	0 (0.000)	
合計	98,593	1,010	116 (0.118)	13 (0.013)	

本会が1974年にスクリーニングを開始してから2011年度までの年度別スクリーニング成績を表5に示した。これまでに発見されたのはフェニルケトン尿症33例、高フェニルアラニン血症27例、ビオプテリン欠乏症(悪性フェニルケトン尿症)1例、ホモシスチン尿症2例、メープルシロップ尿症6例、ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症(ガラ

表5 先天性代謝異常症の年度別スクリーニング成績

(1974～2011年度)

年度	検体数	再採血数	精密検査数	確認疾患数
1974～80	415,861	1,790	108	HIS 54 ; PKU 5 ; DEATH 1
1981	114,335	463	41	HIS 18 ; H-PH 1 ; T-MET 5 ; T-CIT 1
1982	114,421	363	37	HIS 13 ; H-PH 1 ; H-MET 1
1983	112,860	200	29	HIS 11 ; EP 1
1984	110,648	159	34	HIS 17 ; EP 4 ; H-MET 1 ; T-CIT 1 ; T-GAL 1
1985	106,874	172	33	HIS 14 ; PKU 2 ; H-PH 1 ; EP 3 ; ARG 1
1986	103,531	170	22	HIS 10 ; PKU 1 ; BH4 1 ; EP 1 ; CIT 1 ; H-MET 1
1987	102,373	210	26	HIS 11 ; PKU 2 ; H-PH 2 ; EP- 1 ; T-CIT 1 ; T-GAL 1
1988	101,487	181	34	HIS 12 ; H-PH 1 ; MSUD 1 ; EP 4
1989	96,220	171	25	HIS 12 ; PKU 1 ; H-PH 1 ; EP 2
1990	83,874	172	30	HIS 14 ; PKU 1 ; EP 2 ; GALACTOKINASE 1
1991	93,894	182	23	HIS 11 ; PKU 2 ; H-MET 1
1992	92,324	196	27	HIS 10 ; PKU 3 ; H-PH 2 ; EP 2
1993	91,885	114	6	PKU 1 ; H-PH 1 ; EP 2
1994	95,512	83	12	PKU 2 ; EP 2
1995	90,104	92	11	PKU 1 ; H-PH 3 ; EP 1
1996	91,678	75	8	H-PH 1
1997	90,793	80	10	PKU 1 ; H-PH 1 ; EP 1
1998	91,756	111	18	PKU 2 ; H-PH 2 ; EP 2
1999	90,759	136	8	PKU 1 ; EP 1 ; H-MET 1
2000	98,101	120	8	H-PH 1 ; EP 2
2001	96,027	117	8	PKU 1 ; MSUD 1 ; GALACTOKINASE 1 ; EP 1
2002	95,631	161	17	H-PH 2 ; EP 4
2003	94,977	188	17	H-PH 1 ; EP 2
2004	92,897	228	18	H-PH 2 ; EP 2
2005	90,784	199	7	H-PH 1 ; MSUD 1 ; T-MET 1
2006	95,321	177	12	PKU 1 ; GALACTOKINASE 1 ; EP 2
2007	97,295	198	21	TRANSFERASE 1 ; GALACTOKINASE 1
2008	98,964	187	23	H-PH 2 ; MSUD 2
2009	99,929	137	13	PKU 1 ; H-PH 1
2010	100,409	95	12	PKU 1 ; H-PH 1 ; EP 1
2011	98,593	94	13	PKU 4 ; MSUD 1
	3,450,117	7,021	711	HIS 207 ; PKU 33 ; H-PH 27 ; BH4 1 ; HCU 2 ; MSUD 6 ; TRANSFERASE 1 ; GALACTOKINASE 9 ; EP 43 ; TYR 3 ; CIT 1 ; ARG 1 ; H-TYR 3 ; T-TYR 5 ; T-CIT 3 H-MET5 ; T-MET8 ; T-GAL2 ; DEATH3 ; NOT CREAR270

PKU=フェニルケトン尿症；H-PH=高フェニルアラニン血症；BH4=ピオプテリン欠乏症；HIS=ヒスチジン血症；CIT=シトルリン血症；MSUD=メーブルシロップ尿症；HCU=ホモシスチン尿症；TRANSFERASE=ガラクトース1リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症；GALACTOKINASE=ガラクトキナーゼ欠損症；EP=UDPガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症；ARG=アルギニン血症；H=高；T=一過性

<検査項目>

1974～1975 フェニルケトン尿症,ホモシスチン尿症
 1976 フェニルケトン尿症,ホモシスチン尿症,メーブルシロップ尿症,ガラクトース血症
 1977～1993 フェニルケトン尿症,ホモシスチン尿症,メーブルシロップ尿症,ガラクトース血症,ヒスチジン血症
 1993～現在 フェニルケトン尿症,ホモシスチン尿症,メーブルシロップ尿症,ガラクトース血症

クトース血症Ⅰ型)1例, ガラクトキナーゼ欠損症(ガラクトース血症Ⅱ型)9例, UDP-ガラクトース4-エピメラーゼ欠損症(ガラクトース血症Ⅲ型)44例であった。これらの発見率を表6に示した。また, HPLCなどの分析手段によりスクリーニング対象疾患以外の代謝異常症であるシトルリン血症1例, 高アルギニン血症1例が発見されている。

[2]スクリーニングの受検率について

東京都における過去5年間(2007年度～2011年度)の受検率は93.1%, 93.3%, 94.3%, 92.9%, 92.6%とほぼ横ばい状態にあるが, 2011年度の受検者数(初回検査数)は2010年度に比べて1,816人減少した。

表6 先天性代謝異常症の発見率

(1974～2011年度)

疾患	初回検査数	発見数	発見率
フェニルケトン尿症	3,450,117	33	1/104,549
高フェニルアラニン血症	3,450,117	27	1/127,782
ピオプテリン欠乏症		1	-
ホモシスチン尿症	3,450,117	2	1/1,725,059
メーブルシロップ尿症	3,433,911	6	1/572,319
ガラクトース血症	I型	1	1/3,433,911
	II型	9	1/381,546
	III型	44	1/63,989
合計		123	1/26,139

精度管理について

本会では正しいスクリーニングを行うために次のような精度管理を行っている。

(1) 内部精度管理

1. 異なる検査法による確認検査の実施

アミノ酸の測定においては、イオン交換カラムを用いたHPLC法(イオン交換型HPLC法)で異常を示した検体について、異なった分析法である逆相分配カラムを用いたHPLC法(逆相分配型HPLC法)で確認検査を行っている。

ガラクトースとガラクトース-1-リン酸の測定では、Gal-R法で異常を示した検体について、異なった測定法である藤村法で確認検査を行っている。

2. HPLC法における内部標準物質を用いた精度管理

アミノ酸の測定におけるイオン交換型HPLC法と逆相分配型HPLC法では、内部標準物質としてそれぞれグリシルノルバリン、ノルロイシンを用いて精度管理を行っている。

3. 患者検体による精度管理

駿河台日本大学医学部小児科と本会代謝外来から供与された患者の血清とろ紙血液(同時に採取された検体)を用いて、アミノ酸自動分析計で測定した血清アミノ酸値とHPLC法およびガスリー法を用いて測定したろ紙血液中アミノ酸値を比較して、HPLC法やガスリー法の精度管理を行っている。

(2) 外部精度管理

日本公衆衛生協会新生児スクリーニング研究開発センターとドイツの精度管理機関が実施している外部精度管理に参加している。前者は月1回の割合で実施され、後者は隔月で実施されている。両者の精度管理において、本年も優良な検査機関としての高い評価を受けた。

おわりに

2011年度の本スクリーニングでは、フェニルケトン尿症4例とメープルシロップ尿症1例の計5例の患児が発見されている。フェニルケトン尿症とメープルシロップ尿症は稀少疾患であり、日本における頻

度がそれぞれおよそ1:6万、1:50万であることを考えると、2011年度は例年以上に効率のよいスクリーニングができた年と言える。幸い、発見された5人の患児はいずれも適切な治療と管理を受けて、予後良好との報告を受けている。これはたいへん喜ばしいことであり、すべての本スクリーニング関係者に感謝の意を表したい。

東京都における近年の新生児スクリーニングの初回検査数の推移をみると、2006年度からの連続的な増加により2010年度には20数年ぶりに10万件の大台に復帰した。これは出生数の増加に伴うもので、少子化対策が功を奏しているとの声も耳にする。ところが、2011年度は再び10万件を割込む結果となった。2011年3月11日の東日本大震災の影響による一時的な減少とも考えられるが、少子化は大きな社会問題であるため、出生数を反映する初回検査数の推移については引き続き注目していきたい。

2010年度実績報告(2012年版年報)において、2011年3月31日付で各都道府県・指定都市の母子保健主管部(局)長宛に、「先天性代謝異常の新しい検査法(タンデムマス法)について」の厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知が出されたことを記した。この通知を契機として、タンデムマス法の導入に向けた検討が全国的に行われるようになった。東京都では、2012年4月より先天性代謝異常のスクリーニング検査にタンデムマス法を正式導入することが決定された。これを受けて、本会は検査資材の見直し、検査機器の整備と事務処理ソフトの開発などに着手した。スケジュール的に厳しい部分もあったが、何とか2011年度中に新しいスクリーニング体制を整えることができた。

先天性代謝異常のスクリーニング検査にタンデムマス法が正式に導入されると、東京都における新生児スクリーニングの対象疾患は、13増えて19疾患となる。これまでの対象疾患数が6疾患(アミノ酸代謝異常3疾患、糖質代謝異常1疾患、内分泌疾患2疾患)であることを考えると、劇的な疾患数の拡大と言える。増える13疾患の内訳はアミノ酸代

謝異常2疾患, 有機酸代謝異常7疾患, 脂肪酸代謝異常4疾患であるが, この13疾患に従来のアミノ酸代謝異常3疾患を加えた16疾患の検査をタンデムマス法で行うことになる。残る3疾患(糖質代謝異常1疾患, 内分泌疾患2疾患)については, 従来の検査法(酵素法, ELISA法など)が適用される。タンデムマス法は非常に優れたスクリーニング検査法であるが, スクリーニングの精度を高めるためには, HPLC法によるアミノ酸の確認検査, ガスクロマト

グラフ質量分析計(GC/MS)による有機酸などの確認検査ができる体制を整えることが望ましいとされている。そのため, 本会はタンデムマス法を導入した先天性代謝異常の公的スクリーニングを実施するにあたり, 検査機器として, タンデムマスのほかにHPLCとGC/MSを配備した。2012年度から新システムとなる本スクリーニングの成果に期待しつつ本稿を終える。

(文責 穴澤 昭, 鈴木 健)

先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）の 新生児スクリーニング実施成績

杉原茂孝

東京女子医科大学東医療センター教授

はじめに

1979（昭和54）年から公費による先天性甲状腺機能低下症の新生児マス・スクリーニングが開始され、33年経過している。早期発見、治療開始によって、先天性甲状腺機能低下症の知能予後は、マス・スクリーニング開始以前に比し飛躍的に改善している。

東京都予防医学協会（以下、本会）における先天性甲状腺機能低下症スクリーニングは順調に進められているが、時代の変化とともに新たな問題も生じており、本会小児スクリーニング・分析検査科では、スクリーニングシステムの改善のために検討と対応を進めてきている。

本稿では、2011年（平成23年）度のスクリーニング成績のまとめを最初に示すとともに、2000年度から2011年度にかけて、都内の一部の病院について中枢性先天性甲状腺機能低下症発見のためにTSHとFT₄の同時測定が行われていたのを整理して、これをまとめ、その成績を合わせて報告する。なお、後者の成績は、2012年8月に東京で行われた日本マススクリーニング学会で著者と本会職員が報告したものを一部を引用した。

2011年度のスクリーニング成績

本会における2011年度の先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング成績は以下のようであった。

[1] スクリーニング方法

前年度までと同様に乾燥ろ紙血中TSHを測定した。TSHは、ELISA法（エンザプレートNeo-TSH、

シーメンスメディカル社）で測定し、初回測定値が上位3パーセント以内の検体について再測定を行い、血清表示で40 μ U/ml以上を示した場合には即精密検査、15～40 μ U/mlの場合には再採血とした。再採血および再々採血検体についての判定基準は、表1に示す。TSH濃度表示は、すべて全血値を1.6倍して血清濃度単位に換算して表示している。また、初回測定値が上位3パーセント以内の検体については、フリーT₄（FT₄）をELISA法（エンザプレートN-Free T₄、シーメンスメディカル社）で測定し、参考値とした。都内の一部の病院の検体は、TSHとFT₄の両者を測定し、精査となった症例は、TSH値ばかりでなくFT₄値も精査機関に報告している。

新生児のFT₄基準値は、従来1.0～3.0ng/dlとしてきたが、現在は表2の在胎週数別採血日齢別FT₄値を参考にして対応し¹⁾、FT₄<1.00ng/dlの場合は再採血の対象としている。

[2] スクリーニング成績

年度別のスクリーニング成績を表3に示す。2011

表1 先天性甲状腺機能低下症スクリーニング判定基準

	初回検体	再採血検体	再々採血検体
TSH	> 40：即精密検査	> 20：精密検査	> 8：精密検査
(μ U/mL)	15 - 40：再採血	10 - 20：再々採血	
	< 15：正常	< 10：正常	< 8：正常

(注) ① TSH濃度表示は、全て血清濃度単位に換算して表している
② TSH上位3パーセントのものについては、遊離サイロキシン（FT₄）を測定し、表2の在胎週数別・採血日齢別の値を参考にしてFT₄<1.00ng/dlを再採血の対象とすることを考慮して対応する
③ 再採血が生後3週以上経過している場合は、>8を精密検査とする

年度の月別スクリーニング成績を表4に示す。

2011年度のスクリーニングの総検査数は98,593人で、初回検査で即精査となったのが38人(0.039%)であった(表3, 4)。この中にはTSH>100μU/mLで至急精査が必要と考えられたケースが22例(0.022%)含まれていた(表3)。再採血依頼数は665人(0.67%)であった(表4)。

2000年度から都立病院で出生した新生児が加わったため、2000年度の総検査数(98,101人)が1999年度に比し7,342人増加した。2001年度は2000年度に比し2,074人減少し、2002年度～2005年度はさらに減少している。しかし、東京都の出生数は2006年度以降は増加傾向となり10万人を超え、その結果、2011年度の総検査数(98,593人)は2005年度に比し

7,809人増加している(表3)。

2011年度のTSH15μU/mL以上の合計は、703人(0.713%)であり、再採血依頼数(TSH15～40μU/mLの例)がやや減少した。即精査となった(TSH40μU/mL以上)数は、年度により若干の増減

表2 遊離サイロキシン (FT₄) の在胎週数別・採血日齢別における平均値と-2.5SD値

在胎週数 (週)	採血 日齢					
	4～7日		8～14日		15日以降	
	M-2.5SD (ng/dL)	M (ng/dL)	M-2.5SD (ng/dL)	M (ng/dL)	M-2.5SD (ng/dL)	M (ng/dL)
～25	<0.2	0.58	0.36	0.74	0.41	1.31
26～31	0.39	1.17	0.67	1.68	0.72	1.59
32～35	0.77	1.72				
36～37	1.26	2.27	1.20	2.22	0.86	1.88
38～	1.43	2.43				

表3 年度別先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング成績

(1980～2011年度)

年度	東京都の 出生数	本 検 査 セ ン タ ー での検査数	TSH 上位3 パーセンタイル の件数 (%) ^c	TSH μU/mL (%) ^{a, b, c}			TSH 15μU/mL 以上の合計 (%) ^c
				15～40	40～100	100<	
1980	139,953	112,453	3,539 (3.15)	85 (0.075)	8 (0.007)	13 (0.012)	106 (0.094)
1981	136,756	114,335	3,722 (3.26)	126 (0.110)	12 (0.010)	6 (0.005)	144 (0.126)
1982	133,776	114,421	3,587 (3.13)	143 (0.125)	8 (0.007)	16 (0.014)	167 (0.146)
1983	132,050	112,860	3,701 (3.28)	189 (0.167)	9 (0.008)	8 (0.007)	206 (0.183)
1984	131,151	110,648	3,593 (3.25)	141 (0.127)	9 (0.008)	16 (0.014)	166 (0.150)
1985	126,178	106,874	3,581 (3.35)	154 (0.144)	12 (0.011)	9 (0.008)	175 (0.163)
1986	121,745	103,531	3,278 (3.17)	241 (0.233)	7 (0.007)	13 (0.013)	261 (0.252)
1987	118,509	102,268	3,352 (3.28)	233 (0.228)	12 (0.012)	7 (0.007)	252 (0.246)
1988	114,422	101,489	3,288 (3.24)	300 (0.296)	10 (0.010)	9 (0.009)	319 (0.314)
1989	106,480	96,220	3,296 (3.43)	286 (0.296)	17 (0.018)	4 (0.004)	307 (0.319)
1990	103,983	93,902	2,993 (3.19)	412 (0.439)	16 (0.017)	10 (0.010)	438 (0.466)
1991	103,226	93,894	2,991 (3.19)	490 (0.522)	18 (0.019)	10 (0.010)	518 (0.522)
1992	100,965	92,324	3,069 (3.32)	460 (0.498)	14 (0.015)	15 (0.016)	489 (0.529)
1993	98,291	91,882	3,197 (3.48)	496 (0.540)	21 (0.023)	10 (0.011)	527 (0.574)
1994	101,998	95,435	3,225 (3.38)	601 (0.630)	16 (0.017)	7 (0.007)	624 (0.654)
1995	96,823	90,219	3,012 (3.34)	446 (0.494)	11 (0.012)	6 (0.007)	463 (0.513)
1996	97,954	91,678	3,011 (3.28)	513 (0.560)	18 (0.020)	14 (0.015)	545 (0.594)
1997	97,906	90,793	3,032 (3.34)	630 (0.694)	22 (0.024)	12 (0.013)	664 (0.731)
1998	98,960	91,756	3,071 (3.35)	619 (0.675)	19 (0.021)	13 (0.014)	651 (0.709)
1999	97,959	90,759	3,025 (3.33)	727 (0.801)	24 (0.026)	15 (0.017)	766 (0.844)
2000	100,209	98,101	3,590 (3.66)	871 (0.888)	30 (0.031)	20 (0.020)	921 (0.939)
2001	98,421	96,027	3,479 (3.62)	707 (0.736)	21 (0.022)	18 (0.019)	746 (0.777)
2002	100,117	95,631	3,229 (3.38)	654 (0.684)	22 (0.023)	14 (0.015)	690 (0.722)
2003	98,540	94,977	3,236 (3.41)	634 (0.668)	12 (0.013)	15 (0.016)	661 (0.696)
2004	99,284	92,897	3,080 (3.32)	603 (0.649)	26 (0.028)	18 (0.019)	647 (0.696)
2005	96,553	90,784	2,980 (3.28)	643 (0.710)	26 (0.029)	15 (0.017)	684 (0.753)
2006	101,671	95,321	3,190 (3.36)	719 (0.750)	25 (0.026)	16 (0.017)	760 (0.797)
2007	104,527	97,295	3,201 (3.29)	652 (0.670)	14 (0.014)	16 (0.016)	682 (0.701)
2008	106,018	98,964	3,320 (3.35)	681 (0.688)	15 (0.015)	14 (0.014)	710 (0.717)
2009	106,015	99,929	3,296 (3.30)	808 (0.810)	18 (0.018)	15 (0.015)	841 (0.842)
2010	108,692	100,409	3,244 (3.23)	739 (0.736)	22 (0.022)	17 (0.017)	778 (0.775)
2011	106,500	98,593	3,160 (3.21)	665 (0.674)	16 (0.016)	22 (0.022)	703 (0.713)
計	3,485,038	3,156,669	104,577 (3.31)	15,668 (0.496)	530 (0.017)	413 (0.013)	16,611 (0.526)

(注) ^a 1985年度までTSHのcut-off値は、20μU/mL。1986年度以降は、15μU/mL

^b TSH測定は、1987年度まではRIA競合法、1988～1989年度はRIAサンドイッチ法、1990年度よりELISA法

^c () 内は、本検査センターでの検査数に対する%

表4 月別先天性甲状腺機能低下症スクリーニング成績

(2011年度)

月	初 検 検査数	低体重 2回目	保 留 検査数	再検査 依頼数	精密検査依頼数			
					初検時	再検時	他項目より	計
2011.4	7,707	150	243	59 (0.77)	2	6	1	9
5	8,319	151	263	70 (0.84)	3	6		9
6	8,263	182	256	40 (0.48)	2	6		8
7	7,512	157	236	38 (0.51)	5	5		10
8	8,802	190	277	53 (0.60)	5	7		12
9	8,173	167	261	35 (0.43)	3	3		6
10	8,994	150	279	43 (0.48)	1	2		3
11	8,361	145	268	61 (0.73)	3	3	1	7
12	7,141	146	232	49 (0.69)	6	3		9
2012.1	8,604	167	285	60 (0.70)	5	9	1	15
2	7,892	148	248	58 (0.73)	1	5	2	8
3	8,825	197	312	99 (1.12)	2	6	1	9
計	98,593	1,950	3,160	665	38	61	6	105
(%)		(1.98)	(3.21)	(0.67)	(0.039)	(3.128)	(0.006)	(0.106)

がみられるものの、30～40人程度で大きな変化はない(表3)。

精密検査依頼数月別の変動をみると、1月、7月、8月に10人以上と多かった(表4)。2004年から2011年の変動をみると、夏(6月～9月)に少なく、冬(12月～1月)に多い傾向がみられる(図)。

東京都における中枢性先天性甲状腺機能低下症発見のためのTSHとFT₄同時測定の結果

東京都の先天性甲状腺機能低下症のスクリーニン

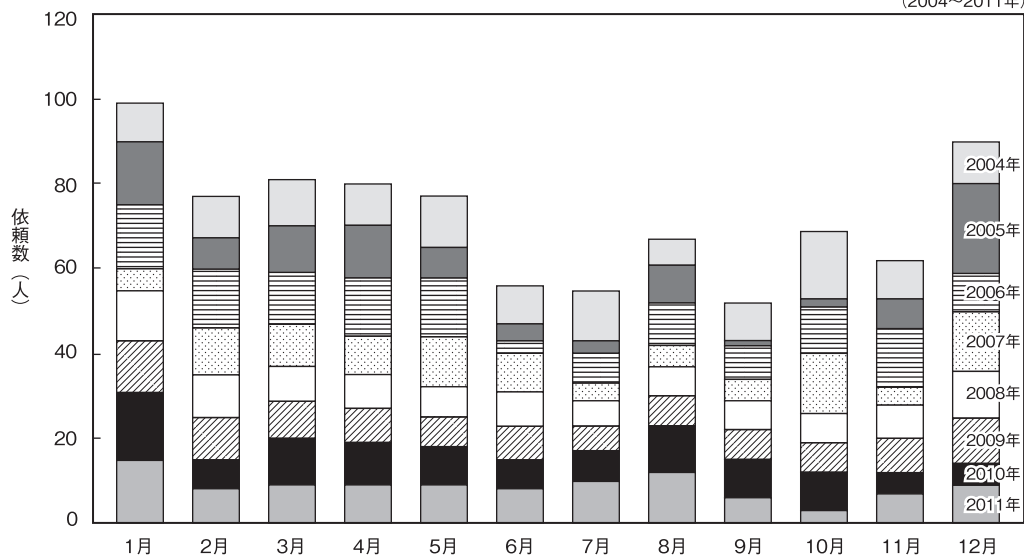
グでは、初回検査でTSHを測定し、その上位3パーセントイルについてTSHとFT₄を測定しているが、これまでも一部の病院を対象として初回検査でTSHとFT₄の両方を測定し、中枢性先天性甲状腺機能低下症のスクリーニングが試みられてきたので、その成績をまとめて報告する。

[1]対象と方法

2000年度から2011年度までの12年間に新生児スクリーニングを受検した67,577件を対象として、初回検査においてTSHとFT₄が同時に測定されてい

図 月別の精密検査依頼数の比較

(2004～2011年)



た。67,577件の中でTSH値が基準値以下でFT₄値が低値を示して精査対象となった15例についてその症例を調査・検討したので報告する。

(2) 結果と考察

67,577件のうち15例(0.02%)が精密検査対象となった。そのうち出生体重が2328gから3454gの13例中7例について診断結果が把握できた。その中の4例が中枢性先天性甲状腺機能低下症が強く疑われたが、7例の症例を簡単に報告する。

症例1は女児で出生体重2958 g, 在胎週数41週, 哺乳状況不良, 採血日齢16日, TSH 2.3μU/ml, FT₄ 0.10ng/dl未滿で精査対象となった。この症例は高アンモニア血症と診断され, 生後36日で死亡した。

症例2は男児で出生体重3478g, 在胎週数37週, 哺乳状況良好, 採血日齢30日, TSH 1.1μU/ml, FT₄ 0.72ng/dl, 中枢性先天性甲状腺機能低下症の疑いでL-T₄治療が開始されていた。

症例3は男児で出生体重2874g, 在胎週数40週, 哺乳状況は良かったが, 採血日齢28日, TSH 0.2μU/ml, FT₄ 0.22ng/dl。全前脳胞症に伴う汎下垂体機能低下で, 約1歳で死亡した。

症例4は男児で出生体重3020g, 在胎週数41週, 哺乳状況は極めて不良, 採血日齢37日, TSH 1.4μU/ml, FT₄ 0.62ng/dl。低酸素性虚血性脳症に伴う二次的な中枢性甲状腺機能低下症と診断されていた。

症例5は男児で出生体重3136g, 在胎週数38週, 哺乳状況良好, 採血日齢164日, TSH 1.2μU/ml, FT₄ 0.37ng/dl。体重増加不良後に急激な体重増加を伴っていた。

症例6は男児で出生体重3098g, 在胎週数37週, 哺乳状況良好, 採血日齢19日, TSH 1.6μU/ml, FT₄ 0.86ng/dlで中枢性先天性甲状腺機能低下症と診断された。

症例7は女児で出生体重3240g, 在胎週数32週, 哺乳状況極めて不良, 採血日齢57日の甲状腺機能は, TSH 0.1μU/ml, FT₄ 0.48ng/dlで死亡退院していた。

わが国では, 初回検査においてTSHとFT₄を同時測定している地域は少ない。今回東京都でこの12年間に, TSHとFT₄を同時に測定して約5,200人に1人の割合(67,577人中13人)で中枢性先天性甲状腺機能低下症疑いで精査対象となった症例が発見された。そして精査後, 少なくとも約17,000人に1人の割合で中枢性先天性甲状腺機能低下症が強く疑われる症例が発見され, この結果から, 原発性甲状腺機能低下症のマス・スクリーニングよりも効率はやや低いが, TSHとFT₄の同時測定によるマス・スクリーニングも検討されるべき方法ではないかと思われた。

おわりに

先天性甲状腺機能低下症の新生児マス・スクリーニングは, わが国で多くの成果をあげている。新生児スクリーニングを受けた児にとって, より有効でより有益なスクリーニングシステムを構築することが, 最大の目的である。この基本精神に則って, 今後も関係諸機関との連携と協力によって, 1つ1つ問題点を改善していく必要があると考える。

参考文献

- 1) 杉原茂孝, 原淳, 桜井恭子, 穴澤昭, 鈴木建, 村田光範: 早産児の甲状腺機能 周産期医学, 35: 1623-1627, 2005
- 2) 長谷川智美, 小西薫, 桜井恭子, 穴澤昭, 杉原茂孝: 東京都における中枢性先天性甲状腺機能低下症発見のためのTSHとFT₄同時測定の試み, 日本マススクリーニング学会誌 抄録号22: 179, 2012

先天性副腎過形成の 新生児マス・スクリーニング実施成績

鹿島田 健一

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

はじめに

先天性副腎過形成(21-水酸化酵素欠損症, 以下CAH)新生児マス・スクリーニングは1989年(昭和64)年1月より全国的に施行され, 今年で23年が経過する。

2011年(平成23)年度の成績として, (1)これまでのスクリーニング成績, (2)2011年度のスクリーニング実施状況とその成績, (3)2011年度の精密検査者の概要(4)2011年度のスクリーニングを振り返っていくつかの問題点について以下に述べる。

これまでのスクリーニング成績

表1に東京都予防医学協会(以下, 本会)における各年度の受付検体数, 再採血件数と精密検査件数, および受付検体数に対するこれらの率, 同定された患児数とその率, 精密検査数に対する患児数を示した。

2005~2009年は最終診断不明例が多いが, これは個人情報保護法を受けて, 本会で行っていた要精密検査症例の追跡調査が一時中断したためである。

表1 先天性副腎過形成症の年度別スクリーニング成績

年 度	(1984~2011年度)				
	本会での 検査数	再採血数 (%)	精密検査数 (%)	患児数 (%)	精密検査に対する 患児の割合 (%)
Pilot study (1984. 1~1987. 12)	132,289	748 (0.57)	42 (0.032)	6 (0.005)	14
1988	22,199	31 (0.14)	6 (0.027)	2 (0.009)	33
1989	96,220	115 (0.12)	32 (0.033)	5 (0.005)	16
1990	93,812	213 (0.23)	30 (0.032)	7 (0.007)	23
1991	93,894	173 (0.18)	14 (0.015)	2 (0.002)	14
1992	92,324	247 (0.27)	25 (0.027)	3 (0.003)	12
1993	91,822	223 (0.24)	24 (0.026)	8 (0.009)	33
1994	95,435	274 (0.29)	20 (0.021)	6 (0.006)	30
1995	90,219	276 (0.31)	17 (0.019)	5 (0.006)	29
1996	91,678	271 (0.30)	23 (0.025)	6 (0.007)	26
1997	90,793	273 (0.30)	17 (0.019)	4 (0.004)	24
1998	91,756	246 (0.27)	19 (0.021)	7 (0.008)	37
1999	90,759	311 (0.34)	15 (0.017)	3 (0.003)	20
2000	98,101	404 (0.41)	28 (0.029)	1 (0.001)	4
2001	96,027	428 (0.45)	13 (0.014)	5 (0.005)	38
2002	95,631	456 (0.48)	13 (0.014)	1 (0.001)	8
2003	94,977	381 (0.40)	15 (0.016)	4 (0.004)	27
2004	92,897	461 (0.50)	11 (0.012)	1 (0.001)	9
2005	90,784	510 (0.56)	16 (0.018)	?	?
2006	95,321	530 (0.56)	20 (0.021)	3+?	15+?
2007	97,295	571 (0.59)	20 (0.021)	5+?	25+?
2008	98,964	570 (0.58)	15 (0.015)	4+?	25+?
2009	99,929	494 (0.49)	14 (0.014)	9+?	64+?
2010	100,409	476 (0.47)	17 (0.017)	12 (0.012)	71
2011	98,593	456 (0.46)	6 (0.006)	3 (0.003)	50
総 数	2,332,128	9,138 (0.39)	472 (0.020)	112+? 91*	24 24*

(注)「?」は最終診断不明例

*は2006~2009年度の患児数を除いた数

このため要精密検査症例が医療機関において精密検査を受けた結果、どのような診断であったかを正確に把握することが困難となってしまった。本会としても、この間なるべく受診先の医療機関とは密に連絡をとるようにし、診断結果について集積すべく可能な限り努力をしたものの、全ての症例において確認ができたわけではない。その後、追跡調査は個人情報保護法を勘案の上、2009年度より再開され、要精密検査症例から実際の患者数を把握することが可能となった。東京都パイロットスタディ開始時からチェックリストによる最終診断の把握がなされていた2004年度までの患者発見数および2010年度に発

見された患者数は2005～2009年の追跡調査ができなかった期間を除いた場合、CAHと診断された患者数は91人で、その頻度は1/20,106 (92/1,849,835)、全てを含めるとCAH患者数は112人で、その頻度は1/20,822 (112/2,332,128)であった。

2011年度のスクリーニング成績

〔1〕検査方法

先天性副腎過形成症の新生児スクリーニングにおける、ろ紙血17-OHPの測定方法、初回採血陽性基準、再採血基準、精密検査基準などは今までどおり直接法(シーメンスヘルスケア・ダイアグノ

表2 月別副腎過形成症検査数

月	初 検 検査数	低出生体重時 2 回 目	保 留 検査数	再 検 査		精密検査依頼数		C A H 患児数
				再 検 査 依頼数 (%)	初検時	再検時		
4	7,707	150	265	37 (0.48)	0	1	0	
5	8,319	151	285	34 (0.41)	0	0	0	
6	8,263	182	272	20 (0.24)	0	0	0	
7	7,512	157	255	21 (0.28)	0	0	0	
8	8,802	190	283	23 (0.26)	0	0	1*	
9	8,173	167	250	28 (0.34)	0	0	0	
10	8,994	150	287	45 (0.50)	0	1	0	
11	8,361	145	292	51 (0.61)	0	0	0	
12	7,141	146	271	36 (0.50)	1	0	1	
1	8,604	167	345	65 (0.76)	0	2	2	
2	7,892	148	291	51 (0.65)	0	1	0	
3	8,825	197	348	45 (0.51)	0	0	0	
計	98,593	1,950	3,444	456 (0.46)	1	5	3 (+1)	
%			3.49		0.001	0.005	0.004	

(注) 出生児外生殖器異常あり、日齢0での採血依頼

表3 先天性副腎過形成症 (21-OHD) マス・スクリーニング陽性基準

対象者全員に17-OHP直接法の測定を行い、測定結果の95～97パーセンタイルに対して17-OHP抽出法を実施し、以下の区分により判定する
在胎週数区分と体重区分が異なる場合は低いCut-off値により判定する

使用キット『17-OHP D-ELISA ‘栄研’』		(1989年10月から)			
採血時修正在胎週数 (週)	～31	32～35	36～37	38～	
出生時在胎週数 (週)*1	～29	30～34	35～36	37～	
体 重 (g)*2	～999	1,000～1,999	2,000～2,499	2,500～	
Cut-off 値	再採血	15	8	5	
17-OHP 抽出法 (ng/mL 血清)	精 密 検 査	20	20	20	20

(注) *1 採血日齢が遅いときは参考値

*2 初回採血は出生体重、初回採血および再採血時の採血日齢が遅いときは採血時修正体重

採血時修正体重 (g) = 出生体重 (g) + (採血日齢 - 7) × 20 (g)

低体重児の体重増加: 15～25g/day

(～999gは約1ヵ月で1,000～2,499gは約1週間で出生時体重)

SFD(不当軽量体重児)、LFD(不当重量体重児)では、必ずしもこの基準値に当てはまらないことがあり、適宜判断する

スティクス社製キット)で測定を行い、上位3パーセンタイル値をとった検体はさらに抽出法によって測定を行う。抽出法は7位抗体を用いた17-OHP D-ELISA '栄研'による測定である。

[2] 再採血率, 要精密検査率

2011年度の受付検体数は98,593件で、前年度よりも1816人検査数が減少した。再採血数は456件(0.46%)と前年度(0.47%)を下回り、精密検査数は6件(0.006%)であった(表2)。1988年施行以来全体では再採血が0.39%, 精密検査数が0.020%であり、比較すると再採血では平均を上回り、精密検査数は平均を下回る値であった。1998年から増加傾向にあった再採血例はその多くが早産児によるものと思われるが、2007年の0.59%を境に減少傾向に転じている。早産児では一般に17-OHPが高値をとることが知られており、これらの増減の多くは早産児による影響が高いと考えられる。こうした早産児における17-OHPの判定法に関してはさまざまな方法により偽陽性率を減らすことが試みられているが、本会では1989年度より早期産あるいは低出生体重児には成熟時とは異なる基準を用いることで偽陽性率を減らすよう努めており(表3)、その結果要精密検査症例の割合は周産期医療が発達し早産児が増える以前と比較しても同じ割合で推移している。

2011年度の要精密検査者について

先ほど述べたように2011年度の要精密検査者は6人であった(表4)。診断は古典型CAH 2例(塩喪

失型2例)、病型不明のCAH1例、偽陽性3例であった。スクリーニング以外に出生時に外性器異常を認め21-OHDが疑われ、スクリーニングとは別に日齢0で採血され高17-OHP血症を認め古典型と診断に至った例が1例あった(No. 473)。また病型が不明なCAH例(No. 470)は、外性器異常を認め都外から都内の高次医療機関へ搬送され、日齢1でスクリーニングの採血をされ診断に至っている。まとめると要精密検査患者のうち実際の患者が占めた割合50%であったが、純粋にスクリーニングの流れによって発見、診断された例は2例であり、No. 470, No. 473を除くと要精密検査例に対する患者数は40%であった。古典型と診断された全4例のうち純粋にスクリーニングで発見された2例(No. 469, No. 471)と偽陽性例を合わせると、精査受診時の平均日齢は16.5日であった。

No.470を含めた3例の古典型CAHのうち、全例でなんらかの副腎不全症状および男性化症状を認めたが、初診時にNaが130mEq/l未満の例は1例も認めなかった。

以上これらの調査結果は、CAHのスクリーニング目的である塩喪失によるadrenal crisisの予防、および性別誤認の予防という観点に沿って十分にその役割を果たしていると考えられる結果であった。

2011度のCAHスクリーニングを振り返って

[1] 低出生体重児(出生体重2000g未満)の扱いについて

(2011年度)														
No.	体重	週数	採血日齢	17OHP(D)	17OHP(E)	性別	精査時日齢	17-OHP (ng/ml)	Na (mEq/l)	K (mEq/l)	Cl (mEq/l)	副腎不全症状	男性化症状	診断
467	3,298	39	24	18.3	5.9	男	26	18.5	140	5.6	104	1	1	偽陽性
468	2,400	30	38	12.9	6.7	男	56	10.1	137	4.9	103	1	1	偽陽性
469	3,752	41	5	200 <	87.2	男	7	243.6	132	6.0	100	2	2	CAH[21OHD](SL)
470	3,110	41	16	200 <	96.4	不明	1	26	141	4.8	109	2	2	CAH(不明)
471	2,704	37	21	86	80.6	男	26	72.8	139	5.3	103	2	2	CAH[21OHD](SL)
472	2,684	38	51	23.4	7	男	43	6.7	135	4.3	107	1	1	偽陽性
473	3,042	40	0	200 <	307.2	女	0							CAH

(注) 副腎不全症状, 男性化症状 1: なし, 2: あり
病型 21-OHD: 21水酸化酵素欠損症, SV: 単純男性化型, SW: 塩喪失型, NC: 非古典型

以前より新生児スクリーニング検査において、低出生体重児を2回採血、検査することの有用性について報告されており、その指針については日本マス・スクリーニング学会から出されていたが、2004年には現状の医療を鑑みた形で若干の修整が加えられたものが日本未熟児新生児学会から発表された。簡略に述べれば、出生体重が2000g未満の児は通常のスクリーニングの採血を行った後に、①生後1ヵ月、②体重が2500gに達した時、③医療施設を退院する時、のいずれか早いところで2回目の採血を行うというものである¹⁾。

本会でもその方針に沿って出生体重が2000g未満の児には再採血を施行するよう医療機関に依頼してきた。これを踏まえ今回は2000g未満で出生した児における2回目検査の検体数を資料に加えた(表2)。2011年度は1,950件で全体の初回検体数に占める割合は2.0%であった。厚生労働省の2009年の統計をみると2000g未満で出生した児の割合は男児2.0%、女児2.1%であり(<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/suii09/brth7.html>)、その割合からみれば本会においては概ね2回目の検査が履行されていることがわかった。

[2] RIA法17-OHP測定中止の問題

2012年版の年報でも述べたように、2010年11月からSRLや三菱などで受託していたRIA法を用いた17-OHPの測定が、試薬(抗体)の問題に伴いできない状態が続いている。現在は代替として一部の検査会社においてELISA法を用いた測定を行って

いるが、検査法が未承認であるため保険収載されていないという問題点が残っている。小児内分泌学会なども抗体変更後のキットを用いた測定法の保険収載に向けて動いているところであるが、現在(2012年11月30日)の時点ではまだ保険収載についての情報はない。このような状況を踏まえ、小児内分泌学会では日本マス・スクリーニング学会の協力のもと、全国のスクリーニング施設に17-OHPの測定の協力を求める依頼を出しているところであるが、本会でもそれを受けてスクリーニング以外のろ紙血検査について医療機関より要請があれば随時受け付けている。2011年度スクリーニング以外で依頼された17-OHPの検体数は334件であった。近い将来、新しい17-OHP測定法の保険収載がなされるものと期待するが、それまでの間、都内の施設でCAHを疑う患者の診療、あるいは治療効果判定などのために17-OHPの測定が必要である場合には、依頼方法なども含め本会とご相談いただきたい(電話 03-3269-7058 東京都予防医学協会小児スクリーニング・分析検査科)。

以上、簡単ではあるが2011年度先天性副腎過形成(CAH)の新生児マス・スクリーニングについて報告した。

参考文献

- 1) 日本マス・スクリーニング学会誌 第16巻3号 2006年6-7頁 「新生児マス・スクリーニングにおける低出生体重児の採血時期に関する指針」

新生児マス・スクリーニングで発見された フェニルケトン尿症の長期追跡

大和田操 確井ひろみ

東京都予防医学協会代謝病研究部長 日本大学医学部小児科

阿部紀子

阿部クリニック

はじめに

わが国では1977年(昭和52)年からすべての新生児を対象に、「先天性代謝異常症等の新生児マス・スクリーニング(MS)」検査を開始した。開始時には、その検査を東京都では都立衛生研究所と東京都予防医学協会(以下、本会)とが担当したが、2000(平成12)年からは東京都で出生したすべての検査を本会が実施して現在に至っている。2011年度までは、食事療法が有効な4疾患、すなわち、先天性アミノ酸代謝異常症である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)、先天性糖質代謝異常症としてガラクトース血症および薬物療法が有効な内分泌疾患である先天性甲状腺機能低下症と先天性副腎過形成症の合計6疾患がMSの対象とされてきた。また、2012年度からは、検査法として「タンデム・マス法」が導入されて対象疾患が大幅に増加している。筆者はMS開始当初から本会においてアミノ酸代謝異常症および糖質代謝異常症の指導医として関り、2006年度の年報では、30年の経過で得られたMS成績、適切な治療の重要性、および東京都のMSを担当している本会の役割などについて報告した¹⁾。

本年度は、食事療法が有効なMS対象4疾患の中で最も頻度が高いフェニルケトン尿症を取り上げて、本症の予後改善にMSが果たした役割を紹介したい。

わが国における新生児MS成績と長期追跡成績

MS対象疾患のうち食事療法が必要なアミノ酸代

謝異常症と糖質代謝異常症については、MSが開始された1977年から厚生省治療研究班が、また1985年からは特殊ミルク事務局が年1回の追跡調査を実施しており、発見された患者の大部分が把握されてきた。2002年までの25年間に事務局に報告された各疾患の患者数および報告数をMS受検新生児総数(1977～2002)で除した見かけの発見頻度は表1に示すようであり²⁾、フェニルアラニン水酸化酵素の異常に起因する、古典的フェニルケトン尿症(PKU)および高フェニルアラニン血症(HPA)の発見頻度は、約58,000人に1人であった。その後、2003年度から「個人情報保護」に関する法律が施行され、MS発見数の報告を地方自治体が拒否するようになり、特殊ミルク事務局の母体である愛育会の意向で追跡調査が行われなくなったが、それまでの25年間にわたる全国調査によ

表1 先天性代謝異常症等の新生児スクリーニングで発見された先天性アミノ酸代謝異常症²⁾
— 特殊ミルク事務局における追跡調査報告(1977～2002) —

疾患	報告数	見かけの発見頻度*
フェニルケトン尿症(PKU)	319	1/92,345
高フェニルアラニン血症(HPA)	187	1/157,529
(PKUとHPAの総計)	506	1/58,217
BH4欠乏症	17	1/1,743,825
メープルシロップ尿症	40	1/670,702
ホモシスチン尿症	37	1/796,161

(注) *スクリーニング受検新生児数(1977～2002年の受検者総数)で報告数を除した見かけの発見頻度

て発見患者のおよそ95%から得られた表1のデータは、わが国におけるMS該当疾患の発生頻度であると考えてよい。また、特殊ミルク事務局の青木らは、厚生労働省・厚生科学研究(子ども家庭総合研究事業)、マス・スクリーニング研究班において、1977～1993年に発見され、特殊ミルク事務局に登録されている3種のアミノ酸代謝異常症、すなわちPKU、MSUDおよびHCU、合計350例の治療担当医に対して、発見された年長患者についてのアンケート調査を行った³⁾。その結果の要約は表2のようであり、3疾患の中で治療から中途脱落し、追跡不可能との回答が得られた症例が最も多かったのはPKUであるが、継続治療が行われている107症例では全例が通常学級に就学し、すでに学業を終えて就職している例が報告され、MSが本症の長期予後改善に役立っていることが確認された。また、わが国における発生頻度が低く、治療が困難とされているMSUD、HCUの多くは先天性代謝異常症の治療に経験のある施設で継続治療が行われており、脱落例が少なく、これら2疾患でもMS以前の症例に比べてその予後が改善していることが示されている。

フェニルケトン尿症の治療経験—MS30年で得られたこと

[1] フェニルケトン尿症とは？

フェニルケトン尿症(phenylketonuria,PKU)は1934

年に初めて報告された知的障害とメラニン色素の欠乏を主症状とする遺伝的な疾患で、患者の血液では必須アミノ酸の一つであるフェニルアラニン(Phe)濃度が健康者の十倍から数十倍に増加している。新生児期には症状は見られないが、乳児期後半から次第に発達障害が進行し、放置すれば重度の心身障害となる難病であり、肝臓でPheをチロシン(Tyr)に変換する酵素であるPhe水酸化酵素(phenylalanine hydroxylase)の障害に基づく先天性アミノ酸代謝異常症である。健常人の血中Phe濃度は1～2mg/dlであるが、それが正常域を超えて上昇しており、最近の分類でも20mg/dl以上の場合をPKU、20mg/dl未満の場合を高フェニルアラニン血症(non-PKU hyperphenylalaninemia,HPA)に分類しており⁴⁾、PKUの方がより重症型である。本症は新生児期に発見し、適切な食事療法を早期から行えば症状が予防できるため、欧米では1960年代からPKUの新生児期のスクリーニングが行われるようになり、わが国でも1977年から全出生児を対象としたPKUスクリーニングが行われるようになった。

[2] PKUの治療

① 食事療法の基本

PKU治療の基本は血中Phe濃度を低下させるとともに、正常な発育・発達を保つことにあり、Phe濃度を低下させるには、食事から摂取するPhe量を制限するが、Pheは必須アミノ酸であり、これを全く摂取

表2 新生児スクリーニング発見されたアミノ酸代謝異常症年長例の担当医に対するアンケート調査³⁾

疾患	調査対象と回収率			就学・就職に対する調査	
	用紙配布数	回答数	回収率(%)	回答数	状況報告
PKU・HPA	301	132	43.9	107	<ul style="list-style-type: none"> ・全例通常学級に就学 ・専門学校在学中 6例 ・大学在学中 11例 ・就職 20例
MSUD	27	19	70.4	19	<ul style="list-style-type: none"> ・通常学級就学・終了 10例 ・障害者学級就学・終了 7例 ・就学せず 1例 ・不明 1例
HCU	22	15	68.2	15	<ul style="list-style-type: none"> ・通常学級就学・終了 11例 ・詳細不明例 4例

しないと生命維持が困難なため、許容量のPheを食物に含まれるたんぱく質(自然蛋白)から摂取する必要がある。自然蛋白には、平均5%のPheが含まれており、PKU児の食事は、実際には「たんぱく質制限食」であり、このような食事では、必要量のたんぱく質を摂取することが不可能なため、たんぱく質を構成しているPhe以外の全てのアミノ酸を混合した「たんぱく質代替物」に糖質、脂質、ミネラル、ビタミンを配合した治療乳を使用する。患児のたんぱく質代替物の摂取比率は全たんぱく質摂取量の60~80%に達しており、この治療乳は(株)雪印メグミルクが作製し、薬品として薬価収載されており、20歳まではPKUが小児慢性特定疾患であるため無償で供給されるが、それ以後の費用は健康保険における薬代として扱われる。エネルギー摂取量および脂肪エネルギー比は、食事摂取基準(2010年度版)の各年齢の基準に従うが、代替物を含めてもたんぱく質摂取量は摂取基準を満たす程度であり、自然蛋白の摂取量は、国民栄養調査に記載されている同年齢の子ども達の摂取量の1/4~1/5にとどまり、穀類に含まれるたんぱく質でさえも制限を必要するため、低たんぱく米、低たんぱく小麦粉、芋類などが主食となる。

② 血中Phe濃度の維持範囲

前述のように健常者の血中Phe濃度は1~2mg/dlであるのに対して、PKUでは20mg/dl以上に上昇しており、1953年にPhe摂取を制限した食事を与えて血中Phe濃度を低くしたところ症状が改善したことが報告されて以来、Phe摂取制限食治療が広く行われるようになった。日本ではMSが開始された1977年に、厚生省先天代謝異常治療研究班が組織され、表3上段のようにPKUにおける血中Phe濃度の維持範囲が示されたが⁵⁾、日本よりも10年早くPKUスクリーニングが開始されていた欧米では、1980年代から治療基準をより厳しくするべきとの見解が示され、日本でも1995年に治療基準が表3中段のように改定された。また、1990年代に入ると治療を中断した年長例や成人例で中枢神経系の異常が見られることが明らかにされ、最近では、食事療法は終世必要と考え

表3 PKU治療指針における血中Phe維持濃度

1. 厚生省先天代謝異常治療研究班(1977)	
乳児期	4~8mg%
幼児期	4~12mg%
2. PKU治療指針改定委員会(1995)	
乳児期~幼児期前半	2~4mg/dl
幼児期後半~小学生前半	3~6mg/dl
小学生後半	3~8mg/dl
中学生	3~10mg/dl
それ以降	3~15mg/dl
3. 第2次改定勧告治療指針(平成24年)	
乳児期~幼児期前半	2~4mg/dl (120~240 μmol/L)
幼児期後半~小学生前半	2~6mg/dl (120~360 μmol/L)
小学生後半	2~8mg/dl (120~480 μmol/L)
中学生以降	2~10mg/dl (120~600 μmol/L)

られるようになり、わが国のPKU治療指針改定委員会でも2012年にPKU治療基準のさらなる改定を行い、表3下段のように15歳以降の血中Phe値の上限を10mg/dlとした⁷⁾。

[3] PKU・HPAの治療経験

新生児スクリーニングが開始されてから現在まで、東京都で発見された患者を中心に、筆者らが治療を行ってきたPKU・HPA患者は60人を超えており⁸⁾⁻¹⁶⁾、2012年現在20歳を超えている例が24例であるが、残念ながら「小児慢性特定疾患」としての医療補助が打ち切られた後に受診しなくなった例が6例あり、18例を駿河台日本大学病院小児科および本会保健会館クリニック代謝外来で経過を追跡している。18例のうち10例は、診断時の血中Phe値が20mg/dl以上であり古典的PKUに分類され、8例は20mg/dl未満でnon-PKU HPに分類された。

われわれの施設では、MSで発見されたPKU・HPAを初めて経験したのは1979年であり、血中Phe維持濃度を治療開始時から表4のように設定し、1995年からは改定治療指針を使用して治療を行ってきた。成人患者18人の2012年度における要約を表5に示すが¹⁶⁾、PKUの全例、HPAの7例が現在も治療乳な

表4 駿河台日本大学病院小児科における
PKU治療の血中Phe値維持範囲

(1977~1994)	
乳児～幼児期前半	2~4mg/dl
幼児期後半～小学校前半	4~6mg/dl
小学校後半	6~8mg/dl
中学生	8~10mg/dl
それ以降	10~15mg/dl

どのたんぱく質代替物を摂取し、自然蛋白摂取制限を行って平均血中Phe値は16歳以上の年齢における1995年の維持範囲に保たれている。PKUとHPAを比較すると、診断時の血中Phe濃度が低いHPAの自然蛋白摂取量が多く、軽症であることが示されたが、PKUであっても食事制限を遵守して血中Phe値を維持範囲に保っている。18例のすべてが高校を卒業し、専門学校、大学に進んでいる例が多く、すでに社会人になっている例が10例におよんでいる(詳細は文献16を参照)。

[4] 新生児スクリーニングにおける検査機関の役割

本会では、現在、都内で出生する年間約10万人の新生児のMSを、東京都の依頼によって、行っている。生後5日目の新生児の踵から採取したろ紙血液を検体として行う検査とその成績については、年報の別稿に毎年掲載されているが、本会の小児スクリーニング部門は、MSで発見された対象疾患患者の治療効果の評価に関する検体の分析についても協力してきた。PKUでは、Phe摂取量の調節のために、速やかな血中Pheの分析が必要なため、外来患者の血清およびろ紙血の分析を行うだけでなく、年長患者の自己採血や近医によるろ紙採血の郵送検体の分析を行って、治療の評価に関わり、新生児MSにおける検査センターの役割について報告してきた¹⁷⁾。中でも、ろ紙血Phe濃度と血清Phe濃度の相関については、多くの検体で分析を行い、両者の相関が極めて良好なため、郵送ろ紙検体の分析が適切なことを明らかにしているが、今回も表5の18例中16例における血清とろ紙の同時採血26検体の相関を検討した。その結

表5 20歳以上のPKU・HPA18例の状況
— 2012年現在—

	PKU (10例)	HPA (8例)
診断時の血中Phe濃度 (mg/dl)	20.5~44.2	11.8~18.9
2012年現在のPhe摂取量 (mg/day)	400~2,000 (平均983)	600~2,500 (平均1,563)
たんぱく質代替物摂取 PKU治療乳 (g/day)	100~180	50~100
低Pheペプチド (g/day)	20~50	0~20
ろ紙血Phe検査 (2012年)		
・平均濃度 (mg/dl)	6.8~16.9	5.9~9.3
・平均±SD	10.8±3.5	7.5±2.4
・測定回数	1~13回 (計46回)	1~5回 (計14回)
血清Phe検査 (2012年)	13.71±3.56	8.51±2.33

果は図のように良好であり、頻回の医療機関受診が困難な成人にとっては自己採血した検体を検査センターに郵送して分析を依頼するシステムはPKUの治療上極めて有用である。東京地区におけるこのような試みが他の検査機関においても行われることを希望する。

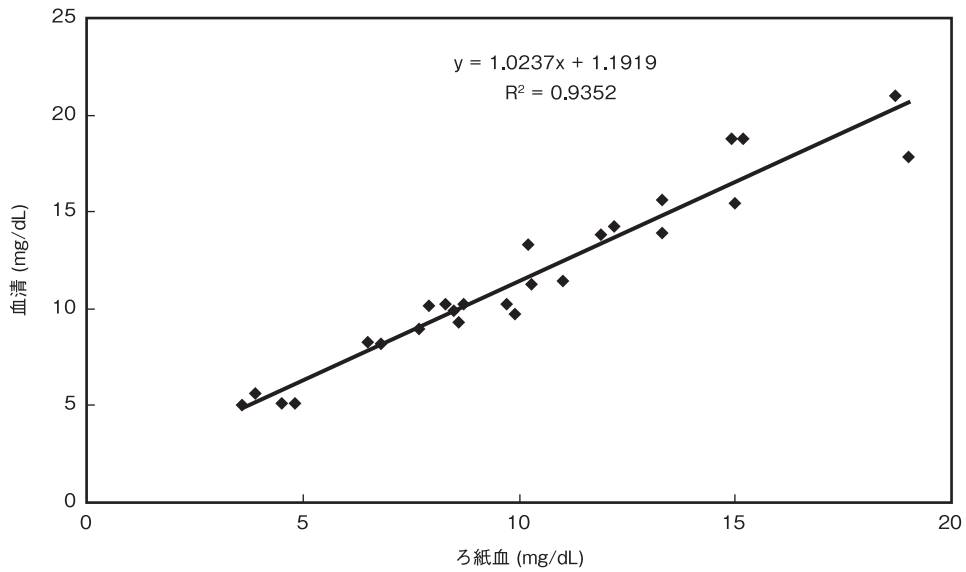
[5] 継続治療を成功させるための方策

表2に示したように、MS対象疾患の治療担当医へのアンケート調査では、PKUの追跡率がMSUD、HCUに比べて低いことが明らかにされている。われわれの施設でも残念なことに、20歳を超えた24例中6例が中途脱落している¹⁶⁾。これら、受診を中断した6例中5例は、1980年代前半に発見された例で、PKUの頻度が低い日本では、小児科医の認識も不十分であり、小児慢性特定疾患補助の打ち切りが18歳であった時期の例である(詳細は文献16を参照)。

そのような状況が、これらの治療中断に大きく影響したと考えられるが、その後、欧米からも、わが国からも厳しい治療が必要になることが明らかになり、PKU患者の発見数が多くなるにしたがって、治療担当医のみでなく、患者の保護者の認識が高まってきた。

これまでの経験から、われわれはPKUのよい管理の方策を表6のように要約した。

図 ろ紙血Phe値と血清Phe値の相関



むすび

現時点では食事療法に勝る適切なPKU治療法が報告されていない。しかし、この30年の間に「低蛋白食の質」は明らかに向上し、食事療法は以前に比べて容易になっている。食事療法に代るよりよい治療法が開発されるまでは、「食事以外の制限は何もなく、好きな道に進める」という前向きな姿勢でPKU児たちが強く生きてくれることを筆者らは強く望んでいる。

(共同研究 間下充子, 鈴木 健)

文献

- 1) 大和田操, 他: 先天性代謝異常症の新生児スクリーニング, 30年のかかわり: 東京都予防医学協会年報35号: 157-161 (2006)
- 2) 大和田操: マス・スクリーニング30年-何が変わりましたか?: 特殊ミルク情報 第41号: 7-10 (2005年11月)
- 3) 青木菊麿, 大和田操, 木下和子: 新生児マス・スクリーニング先天性代謝異常症に対する思春期以後のアンケート調査: 特殊ミルク情報第40号, 60-72, 2004年11月
- 4) Blau N, van Spronsen, FJ, Levy, HL. Phenylketonuria. Lancet: 376: 1417-27, 2010
- 5) 多田啓也, 大浦敏明, 北川照男, 他: 先天性代謝異常症の治療方針—新生児マス・スクリーニング対象疾患—日本小児科学会誌; 81: 840-845, 1977
- 6) 北川照男他 (PKU治療指針改定委員会): フェニルケトン尿症 (高フェニルアラニン血症の一部を含む) 治療指針改定の経緯と改訂勧告治療指針 (平成7年度) について: 日本小児科学会雑誌99: 1535-1539, 1995

表6 PKU 食事療法を成功させるための方策

1. 治療担当医, 栄養士の能力
① PKUについての正確な知識を持つこと
② 医師にも栄養学に関する知識が必要である
③ 患児・保護者への説明能力 (平易で, 適切な説明)
2. 食事療法の基本教育: 保護者に対して
① 治療乳の役割と理解
② 幼児期後半には患児に食べて良いもの駄目なものを理解させる
③ 集団生活での対応の理解
3. 自己管理の教育
年長児ではろ紙への自己採血を教える
4. スクリーニングセンターとの連携
学童期以後の自己採血によるろ紙検体の分析の依頼
5. PKU親の会との連携

- 7) 北川照男, 松田一郎, 青木菊麿, 他: フェニルケトン尿症(高フェニルアラニン血症の一部を含む)治療指針の第2次改定の経緯と改定勧告治療指針(平成24年度)について: 特殊ミルク情報第48号, 82~84, 2012年11月
- 8) Misao Owada et al: Dietary treatment of PKU using a low-phenylalanine peptide milk. : Acta Paediatr. Jpn. 30 : 405-409, 1988
- 9) M. Owada et al : Successful treatment of maternal phenylketonuria with a formula consisting of low phenylalanine peptide as a protein source. : J. Inherit. Metab. Dis. ; 11 341-344, 1988
- 10) 大和田操, 他: フェニルケトン尿症および良性高フェニルアラニン血症の治療に関する研究: 小児科33 : 867 - 875, 1992
- 11) 阿部紀子, 大和田操: ペプチドを蛋白原料とした低フェニルアラニンミルクによるPKUの長期治療に関する研究: 日本小児科学会雑誌96 : 31 - 41, 1992
- 12) Misao Owada, Kikumaro Aoki, Teruo Kitagawa : Taste preferences and feeding behaviour in children with phenylketonuria on a semisynthetic diet. Eur J Pediatr 159 : 846-850, 2000
- 13) 大和田操他: マターナルPKUの治療: 18年の経験: 特殊ミルク情報 第38号 : 17 - 20, 2002
- 14) 和泉美奈, 他: フェニルケトン尿症における脳波の検討: 日本小児科学会雑誌108 : 1366 - 1371, 2004
- 15) 碓井ひろみ, 佐藤智英, 大和田操: フェニルケトン尿症の長期追跡—食事療法の重要性の検討—: 日本マス・スクリーニング学会誌 : 1881 - 86, 2008
- 16) 大和田操, 阿部紀子, 横山美奈, 碓井ひろみ: 成人に達したフェニルケトン尿症の治療—20例の経験から—: 特殊ミルク情報第47号, 25~30, 2011年11月
- 17) 鈴木健, 穴澤昭, 加藤ゆかり, 大和田操: マターナルPKU管理における検査センターの役割: 日本マス・スクリーニング学会誌9(1) 33~38, 1999