

# 新生児スクリーニング検査

## ■検診を指導した先生

- 大和田 操**  
東京都予防医学協会代謝病研究部長
- 落合和彦**  
東京産婦人科医学会会長
- 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**  
東京産婦人科医学会常務理事
- 中林正雄**  
東京産婦人科医学会副会長
- 村田光範**  
東京女子医科大学名誉教授
- (協力)  
東京都  
東京産婦人科医学会  
都内精密検査・治療機関  
(50音順)

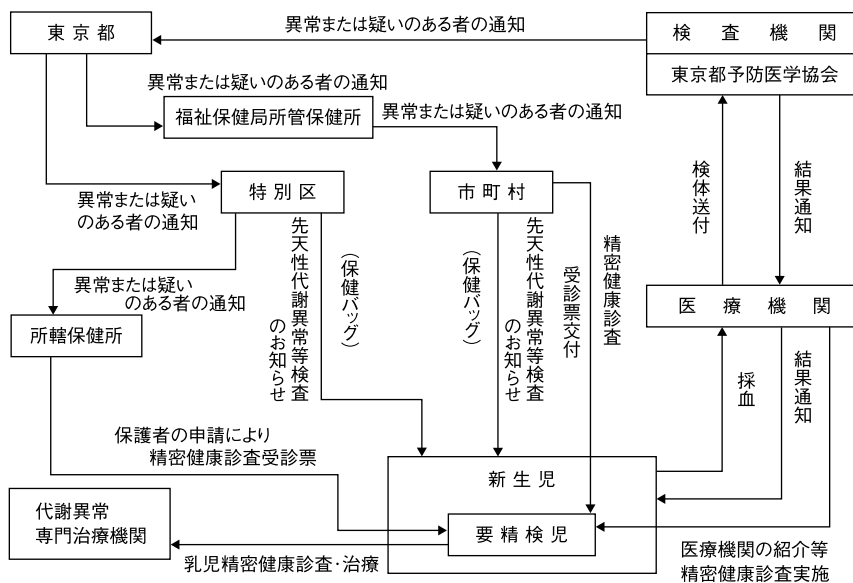
## ■検査の方法とシステム

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であったが、1976年度からメープルシロップ尿症、ガラクトース血症（ベイゲン法、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が行われてきた。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が公費化され、実施されている。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て対象疾患は6疾患となったが、2012年4月からタンデムマス法によるシトルリン血症I型、アルギニノコハク酸尿症、プロピオン酸血症、メチルマロン酸血症、イソ吉草酸血症、グルタル酸血症I型、複合カルボキシラーゼ欠損症、3-メチルクロトニルグリシン尿症、3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症、中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症、極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼI欠損症、三頭酵素/長鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素欠損症の13疾患が追加され、計19疾患のスクリーニングが実施されている。

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 ータンデムマスによるスクリーニングを中心としてー

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(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)年には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。

東京都においては2012年4月からタンデム質量分析法(タンデムマス法)が正式に導入され、先天性代謝異常症のスクリーニング対象疾患はこれまでの4疾患から一挙に17疾患に増加した。

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、2013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

2013年度の先天性代謝異常症スクリーニングの対象疾患は、アミノ酸代謝異常症5疾患、有機酸代謝異常症7疾患、脂肪酸代謝異常症4疾患のタンデムマス法1次スクリーニング対象疾患(タンデムマス1次対象疾患:16疾患)、および糖質代謝異常症(ガラクトース血症)1疾患の計17疾患で、その詳細を表1に示した。この表にはタンデムマス法2次スクリーニング対象疾患(タンデムマス2次対象疾患:6疾患)も含まれているが、この6疾患はタンデムマス1次対象疾患と指標が同じであることから発見され得る疾患である。

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5~7日(生まれた日を1日とした場合)の間にかかとか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。

初回採血検体(初回検体)の検査方法を表2に示した。アミノ酸代謝異常症と有機酸代謝異常症および脂肪酸代謝異常症の初回検査はタンデムマス法で行い、アミノ酸とアシルカルニチン(遊離カルニチンを含む)を測定している。アミノ酸代謝異常症の初回検査で陽性を示した場合は、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法を用いて同一検体による確認検査を行っている。有機酸代謝異常症と脂肪酸代謝異常症の初回検査で陽性を示した場合には、タンデムマス法またはガスクロマトグラフ質量分析法(GC/MS法)を用いて同一検体に

表1 東京都における先天性代謝異常検査の対象疾患と判定基準

(2013年度)

検査法	スクリーニング対象疾患	再採血を依頼する基準値	直接精密検査を依頼する暫定基準値		
タンデムマス法	アミノ酸代謝異常症 5疾患	フェニルケトン尿症 (PKU)	Phe > 180 $\mu$ mol/L かつ Phe > 2.5mg/dL (HPLC)	Phe > 10.0mg/dL (HPLC)	
		高フェニルアラニン血症 (HPA)			
		メーブルシロップ尿症 (MSUD)	Leu+Ile > 350 かつ Val > 250 $\mu$ mol/L かつ Leu > 3.5mg/dL (HPLC)	Leu > 6.0mg/dL (HPLC)	
		ホモシスチン尿症 (HCU)	Met > 80 $\mu$ mol/L かつ Met > 1.5 mg/dL (HPLC)	Met > 4.0 mg/dL (HPLC)	
		シトルリン血症 I 型 (Cit I)	Cit > 100 $\mu$ mol/L	Cit > 200 $\mu$ mol/L	
	有機酸代謝異常症 7疾患	アルギニノコハク酸尿症 (ASA)	Cit > 100 $\mu$ mol/L かつ ASA 上昇	(未定)	
		プロピオン酸血症 (PA)	C3/C2 > 0.25 かつ C3 > 3.60 nmol/mL	C3/C2 > 0.35 かつ C3 > 8.00 nmol/mL	
		メチルマロン酸血症 (MMA)			
		イソ吉草酸血症 (IVA)	C5 > 1.00 nmol/mL	C5 > 2.00 nmol/mL かつ抗生剤 未使用を確認	
		グルタル酸血症 I 型 (GA I)	C5-DC > 0.25 nmol/mL	(未定)	
		複合カルボキシラーゼ欠損症 (MCD)			
		3-メチルクロトニルグリシン尿症 (MCC)	C5-OH > 1.00 nmol/mL	(未定)	
	脂肪酸代謝異常症 4疾患	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症 (HMG)			
		中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症	C8 > 0.300 nmol/mL かつ C8/C10 > 1.40	C8 > 1.00 nmol/mL かつ C8/C10 > 1.00	
		極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症	C14:1 > 0.400 nmol/mL かつ C14:1/C2 > 0.013	(未定)	
		カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I (CPT- I) 欠損症	C0/ (C16+C18) > 100	(未定)	
	2次スクリーニング対象疾患	三頭酵素 / 長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素 (TFP/LCHAD) 欠損症	C16-OH > 0.050 かつ C18:1-OH > 0.050 nmol/mL	(未定)	
		アミノ酸代謝異常症 1疾患	シトルリン欠損症	Cit > 40 $\mu$ mol/L	Cit > 200 $\mu$ mol/L
		有機酸代謝異常症 1疾患	$\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症 (3-KT)	C5-OH > 0.60 かつ C5:1 > 0.09 nmol/mL	(未定)
		脂肪酸代謝異常症 4疾患	カルニチントランスポーター異常症 (CTD)	C0 < 8.00 nmol/mL	(未定)
グルタル酸血症 II 型 (GA- II)			C8 > 0.300 nmol/mL かつ C10 > 0.50 nmol/mL	C8 > 0.30 かつ C10 > 1.00 nmol/mL で, C4 ~ C18, C14:1, C18:1 が 全般に上昇	
カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT- II) 欠損症	(C16+C18:1) /C2 > 0.62 かつ C16 > 3.00 nmol/mL		(未定)		
酵素法	糖質代謝異常症 1疾患	ロカーゼ (CACT) 欠損症			
		ガラクトース 8.0 mg/dL 以上	ガラクトース 20.0 mg/dL 以上		
		ガラクトース-1-リン酸 25.0 mg/dL 以上	(未定)		
		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 蛍光発色なし	(未定)		
UDP-エピメラーゼ活性 蛍光発色なし	(未定)				

(注) Phe= フェニルアラニン, Leu= ロイシン, Ile= イソロイシン, Met= メチオニン, Cit= シトルリン, ASA= アルギニノコハク酸  
 C0= 遊離カルニチン, C2= アセチルカルニチン, C3= プロピオニルカルニチン, C5= イソバレリルカルニチン, C5DC= ペンタンジオイルカルニチン  
 C5OH=3ヒドロキシイソバレリルカルニチン, C8= オクタノイルカルニチン, C10= デカノイルカルニチン, C14:1= ミリストレイルカルニチン  
 C16= パルミトイルカルニチン, C16OH=3ヒドロキシパルミトイルカルニチン, C18= ステアロイルカルニチン, C18:1OH=3ヒドロキシオレイルカルニチン

表2 初回採血検体の検査方法

(2013年度)

対象疾患	検査項目	初回検査	確認検査
アミノ酸代謝異常症	アミノ酸	タンデムマス法 <sup>1)</sup>	HPLC法 <sup>2)</sup>
有機酸代謝異常症	アシルカルニチン	タンデムマス法 <sup>1)</sup>	タンデムマス法 <sup>1)</sup> , GC/MS法 <sup>3)</sup>
脂肪酸代謝異常症	アシルカルニチン	タンデムマス法 <sup>1)</sup>	タンデムマス法 <sup>1)</sup>
糖質代謝異常症 (ガラクトース血症)	ガラクトース (Gal)	GAL-R法 (酵素法)	GAL-R法 (酵素法)
	ガラクトース-1リン酸 (Gal-1-P)		
	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	ボイトラー法 (酵素法)	ボイトラー法 (酵素法)
	UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ活性		エピメラーゼ法 (酵素法)

(注) 1): タンデム質量分析法, 2): 高速液体クロマトグラフィー法, 3): ガスクロマトグラフ質量分析法

よる確認検査を行っている。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ボイトラー法で確認している。初回検査で陽性を示した検体の確認検査においては、Gal-R法とボイトラー法による検査のほかにUDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ活性の有無をエピメラーゼ法で確認している。先天性代謝異常症全般の再採血検査においては、いずれも確認検査と同様な検査を行っている。

東京都における先天性代謝異常検査の基準値(カットオフ値)を表1に示した。

## 2013年度のスクリーニング成績

### [1] スクリーニング成績

2013年度の採血医療機関としての登録病産院数は392で、2013年度はこのうちの304院(77.6%)からスクリーニング検体が送付されてきた。

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47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)5件、採血量不足26件、ろ紙汚染10件、その他(採血から受付までの日数超過など)6件であった。これら47件についてはすべて再採血が行われた。

2013年度のスクリーニング成績を表3に示した。初回検査数は100,375件で、2012年度に比べて1,061件増

加した。初回検査の結果、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44件(0.044%)、有機酸代謝異常検査87件(0.087%)、脂肪酸代謝異常検査36件(0.036%)、糖質代謝異常(ガラクトース血症)検査41件(0.041%)であった。再採血検査の結果、32例が精密検査対象となった。これら32例はいずれも精密検査を受診しており、スクリーニングの対象疾患として診断された症例は高フェニルアラニン血症(HPA)2例、メープルシロップ尿症(MSUD)1例、プロピオン酸血症(PA)3例、グルタル酸血症I型(GA I)1例、メチルクロトニルグリシン尿症(MCC)1例、ガラクトキナーゼ欠損症(ガラクトース血症II型)1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)1例の計10例で、そのうちの1例(表4の症例6)は予後不良であった。さらに、タンデムマス2次対象疾患の中からカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII(CPT-II)欠損症1例とカルニチントランスポーター異常症(CTD)1例の計2例が発見された。他の20例のうち、3例が門脈シャント、1例がメチオニンアデノシルトランスフェラーゼ(MAT)欠損症と診断され、残りの16例はいずれも正常と診断された。その結果、本スクリーニングの対象疾患に対する陽性適度は31.3%(10/32)であった。何らかの疾患が確認された16例のスクリーニング時の検査結果は表4に示すとおりである。

本会が1974年にスクリーニングを開始してから2013

表3 先天性代謝異常症のスクリーニング成績

(2013年度)

項目	初回検査数	再採血 依頼数 (%)	精密検査 依頼数 (%)	対象疾患 発見数 (%)	発見数内訳
アミノ酸代謝異常症	100,375	44 (0.044)	6 (0.006)	3 (0.003)	HPA 2, MSUD 1
有機酸代謝異常症	100,375	87 (0.087)	17 (0.017)	5 (0.005)	PA 3 GA- I 1 MCC 1
脂肪酸代謝異常症	100,375	36 (0.036)	2 (0.002)	0 (0.000)	(CPT- II欠損症* 1) (CTD* 1)
糖質代謝異常症 (ガラクトース血症)	100,375	41 (0.041)	7 (0.007)	2 (0.002)	ガラクトース血症II型 1 ガラクトース血症III型 1
合計		208 (0.207)	32 (0.032)	10 (0.010)	

(注) ガラクトース血症II型=ガラクトキナーゼ欠損症, ガラクトース血症III型=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  
 \*=タンデムマス法2次スクリーニング対象疾患(発見数には含まれていない)

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スクリーニング対象疾患数は354例で、その内訳はフェニルケトン尿症35例, 高フェニルアラニン血症30例, ビオプテリン欠乏症(悪性フェニルケトン尿症)3例, ホモシスチン尿症3例, メープルシロップ尿症8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(ガラクトース血症I型)1例, ガラクトース血症II型13例, ガラクトース血症III型45例, プロピオン酸血症6例, メチルクロトニルグリシン尿症1例, グルタル酸血症I型1例, 中鎖ア

シルCoA脱水素酵素欠損症2例, 三頭酵素/長鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素欠損症1例, ヒスチジン血症207例であった。2次スクリーニング対象疾患は4例で、その内訳は、シトリン欠損症1例, カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII欠損症2例, カルニチントランスポーター異常症1例であった。また、HPLCなどの確認検査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, アルギニン血症1例が発見されている。現在のスクリーニング対象疾患における発見頻度を表6に示した。全体の

表4 確認された疾患のスクリーニング時検査結果

(2013年度)

症例	性別	出生時 体重(g)	初回採血 日齢	初回検査結果	再採血検査結果	診断名
1	女	2,920	6	Phe; 3.0mg/dL	Phe; 4.3mg/dL	高フェニルアラニン血症
2	男	3,602	5	Phe; 3.0mg/dL	Phe; 3.0mg/dL	高フェニルアラニン血症
3	男	2,546	6	Leu; 32.8mg/dL	—	メープルシロップ尿症
4	男	3,484	6	C3; 5.94nmol/mL, C3/C2; 0.32	C3; 4.85nmol/mL, C3/C2; 0.47	プロピオン酸血症
5	男	2,934	5	C3; 3.75nmol/mL, C3/C2; 0.36	C3; 5.78nmol/mL, C3/C2; 0.47	プロピオン酸血症
6	男	3,354	5	C3; 19.2nmol/mL, C3/C2; 2.39	—	プロピオン酸血症 (予後不良)
7	男	3,130	6	C5DC; 0.78nmol/mL	C5DC; 0.69nmol/mL	グルタル酸血症I型
8	男	3,095	6	C5OH; 8.77nmol/mL,	—	メチルクロトニルグリシン尿症
9	女	2,914	6	Gal; 8.7mg/dL, Gal-1-P; 8.9mg/dL ポイトラー法; 蛍光有り(陰性)	Gal; 16.6mg/dL, Gal-1-P; 6.4mg/dL ポイトラー法; 蛍光有り(陰性)	ガラクトース血症II型
10	女	3,238	6	Gal; 1.1mg/dL, Gal-1-P; 25.4mg/dL エビメラーゼ法; 蛍光極微弱(陽性)	Gal; 1.4mg/dL, Gal-1-P; 22.6mg/dL エビメラーゼ法; 蛍光なし(陽性)	ガラクトース血症III型
11	男	3,150	6	C16; 8.60nmol/mL, (C16+C18:1)/C2; 5.65	—	CPT- II欠損症*
12	男	2,464	6	Co; 3.37nmol/mL	Co; 3.39nmol/mL	カルニチントランスポーター異常症*
13	男	1,706	27	Gal; 17.3mg/dL	Gal; 11.5mg/dL	門脈大循環シャント
14	女	2,461	6	Gal; 10.1mg/dL	Gal; 17.4mg/dL	門脈大循環シャント
15	男	536	105	Gal; 20.6mg/dL	—	門脈大循環シャント
16	男	2,548	6	Met; 4.2mg/dL	—	MAT欠損症

(注) 採血日齢: 生れた日を1日と数えて表記, \*: タンデムマス法2次スクリーニング対象疾患, MAT: メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ

表5 先天性代謝異常症の年度別スクリーニング成績

(1974～2013年度)

年度	初回検査数	再採血依頼数	精密検査依頼数	対象疾患発見数	確認された疾患の内訳
1974～80	415,861	1,790	108	59	PKU 5 ; HIS 54
1981	114,335	463	41	19	HPA 1 ; HIS 18 ; (T-MET 5 ; T-CIT 1)
1982	114,421	363	37	15	HPA 1 ; HCU 1 ; (H-MET 1) ; HIS 13
1983	112,860	200	29	12	GAL- III 1 ; HIS 11
1984	110,648	159	34	23	GAL- II 2 ; GAL- III 4 ; HIS 17 ; (H-MET 1 ; T-GAL 1 ; T-CIT 1)
1985	106,874	172	33	20	PKU 2 ; HPA 1 ; GAL- III 3 ; HIS 14 ; (ARG 1)
1986	103,531	170	22	14	PKU 1 ; BH4 1 ; GAL- II 1 ; GAL- III 1 ; HIS 10 ; (CIT 1 ; H-MET 1)
1987	102,373	210	26	18	PKU 2 ; HPA 2 ; GAL- II 2 ; GAL- III 1 ; HIS 11 ; (T-GAL 1 ; T-CIT 1)
1988	101,487	181	34	18	HPA 1 ; MSUD 1 ; GAL- III 4 ; HIS 12
1989	96,220	171	25	16	PKU 1 ; HPA 1 ; GAL- III 2 ; HIS 12
1990	83,874	172	30	19	PKU 1 ; GAL- II 2 ; GAL- III 2 ; HIS 14
1991	93,894	182	23	13	PKU 2 ; HIS 11 ; (H-MET 1)
1992	92,324	196	27	17	PKU 3 ; HPA 2 ; GAL- III 2 ; HIS 10
1993	91,885	114	6	4	PKU 1 ; HPA 1 ; GAL- III 2
1994	95,512	83	12	4	PKU 2 ; GAL- III 2
1995	90,104	92	11	7	PKU 1 ; HPA 3 ; HCU 1 ; GAL- II 1 ; GAL- III 1
1996	91,678	75	8	1	HPA 1
1997	90,793	80	10	3	PKU 1 ; HPA 1 ; GAL- III 1
1998	91,756	111	18	6	PKU 2 ; HPA 2 ; GAL- III 2
1999	90,759	136	8	2	PKU 1 ; GAL- III 1 ; (H-MET 1)
2000	98,101	120	8	3	HPA 1 ; GAL- III 2
2001	96,027	117	8	4	PKU 1 ; MSUD 1 ; GAL- II 1 ; GAL- III 1
2002	95,631	161	17	6	HPA 2 ; GAL- III 4
2003	94,977	188	17	3	HPA 1 ; GAL- III 2
2004	92,897	228	18	5	HPA 2 ; MSUD 1 ; GAL- III 2
2005	90,784	199	7	2	HPA 1 ; MSUD 1 ; (T-MET 1)
2006	95,321	177	12	4	PKU 1 ; GAL- II 1 ; GAL- III 2
2007	97,295	198	21	2	GAL- I 1 ; GAL- II 1
2008	98,964	187	23	4	HPA 2 ; MSUD 2
2009	99,929	137	13	2	PKU 1 ; HPA 1
2010	100,409	95	12	3	PKU 1 ; HPA 1 ; GAL- III 1
2011	98,593	94	13	5	PKU 4 ; MSUD 1
2012	99,314	213	33	11	PKU 2 ; HCU 1 ; GAL- II 1 ; GAL- III 1 ; PA 3 ; MCAD 欠損症 2 ; TFP/LCHAD 欠損症 1 ; (シトリン欠損症* 1 ; CPT- II 欠損症* 1 ; H-MET2)
2013	100,375	208	32	10	HPA 2 ; MSUD 1 ; GAL- II 1 ; GAL- III 1 ; PA 3 ; MCC1 ; GA- I 1 ; (CPT- II 欠損症* 1 ; CTD* 1)
	3,659,806	7,442	776	354	PKU 35 ; HPA 30 ; BH4 3 ; HCU 3 ; MSUD 8 ; GAL- I 1 ; GAL- II 13 ; GAL- III 45 ; PA 6 ; MCC1 ; GA- I 1 ; MCAD 欠損症 2 ; TFP/LCHAD 欠損症 1 ; HIS 207 (シトリン欠損症* 1 ; CPT- II 欠損症* 2 ; CTD* 1 ; CIT 1 ; ARG 1 ; H-Met 7 ; T-Met 6 ; T-GAL2 ; T-CIT 3) … ( ) 内の数は発見数には含まない

(注) PKU=フェニルケトン尿症;HPA=高フェニルアラニン血症;BH4=ビオプテリン欠乏症;HCU=ホモシスチン尿症;MSUD=メーブルシロップ尿症; GAL- I =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; GAL- II =ガラクトキナーゼ欠損症; GAL- III =UDPガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症; PA=プロピオン酸血症; MCC=メチルクロトニルグリシン尿症; GA- I =グルタル酸血症 I 型; MCAD=中鎖アシルCoA脱水素酵素; TFP/LCHAD=三頭酵素/長鎖 3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素; HIS=ヒスチジン血症; CPT- II =カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II ; CTD: カルニチントランスポーター異常症; CIT=シトルリン血症; ARG=アルギニン血症; Met=メチオニン血症; H=高; T=-過性; \* =タンデムマス法 2 次対象疾患

<対象疾患の推移>

1974～1975年度 2疾患 ; フェニルケトン尿症, ホモシスチン尿症  
 1976年度 4疾患 ; 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年度 5疾患 ; 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  
 1993～2011年度 4疾患 ; 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  
 2012年度～ 17疾患 ; 表1のタンデムマス法 1 次スクリーニング対象疾患(16疾患)とガラクトース血症(1疾患)

発見頻度は10,469人に1人の割合であり、タンデムマス2次対象疾患であるシトリン欠損症とCPT- II欠損症およびCTDを含めた全体の発見頻度は8,654人に1人

の割合であった。

[2]スクリーニング受検率の推移について

2013年度の受検率(初回検査数/出生数)は91.3%

で、過去5年間(2008～2012年度)の受検率はそれぞれ93.3%, 94.3%, 92.9%, 92.6%, 92.5%であった。

## 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. 同一の検査法による再測定の実施

先天性代謝異常検査全般において、異常を示した検体は同一の検査法で再測定を行っている。

#### 2. 異なる検査法による確認検査の実施

アミノ酸代謝異常症の検査では、タンデムマス法で異常を示した検体についてHPLC法で確認検査を行い、有機酸代謝異常の検査においては、タンデムマス法で異常を示した一部の検体についてGC/MS法で確認検査を行っている。

#### 3. 基準値平均法による管理

先天性代謝異常検査全般において、検査日、項目別に、異常値を除いた測定値の平均を算出する基準値平均法を用いて精度管理を行っている。

#### 4. 患者検体による管理

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、タンデムマス法およびHPLC法を用いて測定したろ紙血液中アミノ酸値を比較して、タンデムマス法とHPLC法の正確度の管理を行っている。

#### 5. 管理検体による管理

アミノ酸代謝異常症とガラクトース血症の検査では、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製のろ紙血液管理検体を用い、有機酸代謝異常症と脂肪酸代謝異常症などの検査では、米国疾病予防対策センター(CDC)製のろ紙血液管理検体を用いて、X-R管理図法などで精度管理を行っている。

#### 6. 内部標準物質を用いた管理

表6 先天性代謝異常症の発見率

(1974～2013年度)				
疾患	初回検査数	発見数	発見率	
フェニルケトン尿症	3,649,806	35	1/104,280	
高フェニルアラニン血症	3,649,806	30	1/121,660	
ビオプテリン欠乏症	3,649,806	3	1/1,216,602	
ホモシスチン尿症	3,649,806	3	1/1,216,602	
メープルシロップ尿症	3,633,600	8	1/454,200	
ガラクトース血症	I型	3,633,600	1	1/3,633,600
	II型	3,633,600	13	1/279,508
	III型	3,015,189	45	1/67,004
プロピオン酸血症	199,689	6	1/33,282	
メチルクロトニルグリシン尿症	199,689	1	1/199,689	
グルタル酸血症 I型	199,689	1	1/199,689	
MCAD 欠損症	199,689	2	1/99,845	
TFP/LCHAD 欠損症	199,689	1	1/199,689	
合計		149	1/10,469	

(注) タンデムマス法 2 次スクリーニング対象疾患の発見率

(疾患)	(初回検査数)	(発見数)	(発見率)
シトリン欠損症	199,689	1	1/199,689
CPT- II 欠損症	199,689	2	1/99,845
カルニチントランスポーター異常症	199,689	1	1/199,689

アミノ酸代謝異常症の確認検査では、イオン交換型HPLC法の内部標準物質としてグリシルノルバリンを用いた測定法を採用して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米国CDC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、後者は4ヵ月に1回の割合で実施されている。両者の精度管理において、本会は本年度も優良な検査機関としての高い評価を受けた。

## おわりに

2013年度はタンデムマス法が正式に導入されて2年目となるが、先天性代謝異常症のスクリーニングが順調に行われていることは非常に喜ばしく、ご協力いただいた関係の方々に深く感謝の意を表したい。

2013年度の成績をふり返ると、本スクリーニングの対象疾患数は17疾患であるが、ガラクトース血症以外の16疾患についてはタンデムマス法で検査が行われている。当該年度に発見された総疾患(患児)数は12例で、このうち10例がタンデムマス法で発見されている。発見数は2012年度の13例より1例少ないが、想定内の順当な例数と言える。タンデムマス法の導入により新

たに発見された疾患は、2012年度はプロピオン酸血症、中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症、三頭酵素/長鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素欠損症、そしてシトリン欠損症とカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII欠損症(両者はタンデムマス法二次対象疾患)の5疾患であったが、2013年度はさらにメチルクロトニルグリシン尿症、グルタル酸血症-I型、カルニチントランスポーター異常症(タンデムマス法二次対象疾患)の3疾患が加わった。毎年のように新たな対象疾患(患者)が発見され、これまで以上にわれわれの力量が問われているが、新たな疾患との出会いはこれからも数年間は続くものと思われる。本スクリーニングで先天性代謝異常症が疑われた場合、本会は専門のコンサルタント医師に相談した上で、検査結果(要精密検査)の第1報として東京都と当該病産院に電話等で連絡している。しかし、タンデムマス法で発見される疾患は、今のところ病産院にとってあまり馴染みのない疾患であることが多く、担当医などから当該疾患の対応における注意点や精密検査受診先に関する問合せが少なくない。そのため、われわれは検査を行うだけではなく、対象疾患の臨床所見や診断・治療に関する専門医の把握に努め、必要に応じて精密検査受診先の紹介や案内も行っている。さらに、精密検査・治療などを目的とした特殊検査依頼(血清アミノ酸分析、尿BH4分析、血清アシルカルニチン分析、尿有機酸分析など)にも現在は無償で対応しており、患者を障害から救うために、これからも迅速な診断・治療に貢献していきたいと考えている。

新生児スクリーニングの真の目的は「患者を発見することではなく、患者を障害から救うことにある」とよく言われており、以前にもこの言葉を取上げた。しかし近年、一部の地域ではスクリーニング精度が懸念されるようになってきていることから、改めてその言葉のもつ意味を考えてみたい。

さて、「患者を発見すること」と「患者を障害から救

うこと」の違いをどれだけ多くの人が意識し、理解しているのだろうか。本会のような検査機関の責務は病産院から送られてくる検体を検査し、正しい結果を報告することにあるが、その観点からすればわれわれにとって患者を発見することは決して難しいことではない。むしろ、得意とするところである。しかし、本スクリーニングで発見され得る疾患の中には、指標物質が微妙な値を示す例や所定の採血日齢を過ぎると指標物質が正常化してしまう例のほか、スクリーニング受検から診断・治療までを迅速に行わなければならない例があるなど、患者を障害から救うことは決して容易なことではない。真の目的達成のためには、スクリーニング関係機関がそれぞれに最善の役割を果し、各機関のスムーズな連携と適切な患者のフォローアップが必須と思われる。われわれのような検査機関にも専門的な知識と高度な技術、そして迅速で適切な対応力が求められるのは、このような背景があるからに違いない。東京都の新生児スクリーニングにおける各関係機関の連携はかなり良好で、その結果として、これまでの本スクリーニングで発見された患者の予後はいずれも良好との報告を受けていた。しかし、2013年度に初めての予後不良例(表4の症例6)を経験することになった。この例は新生児期発症例で、転院先の専門医療機関から事前に児の状態がよくないとの連絡を受けており、出生医療機関からのろ紙血液(初回検体)と専門医療機関からの尿が同じ日に届いた。タンデムマス法とGC/MS法で検査した結果、プロピオン酸血症と判定され、検体受付当日にその旨を両医療機関に報告したが、救命には至らなかった。検査機関として最大限の努力をしたつもりだが、目的を達成できなかったことは非常に残念である。「患者を発見すること」と「患者を障害から救うこと」の違いをまざまざと痛感させられた1例であり、検査機関としてさらに何をなすべきか、しっかりと考えていきたい。

(文責 穴澤 昭)



# 先天性甲状腺機能低下症（CH）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、35年が経過している。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べて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いる。

本稿では、2013（平成25）年度のスクリーニング成績のまとめを示す。

2014年6月に、日本小児内分泌学会と日本マス・スクリーニング学会から、先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングガイドライン（2014年改訂版<sup>1)</sup>が出された。この改訂版の一部を紹介し、本会のマス・スクリーニングシステムの現状の問題点を取り上げる。

## 2013年度のスクリーニング成績

本会における2013年度の先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング成績を述べる。

### [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の甲状腺ホルモン（TSH）を測定した。TSHは、ELISA法（エンザプレートNeo-TSH，シーメンスヘルスケア・ダイ

アグノスティクス社）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 $\mu$ IU/mL以上を示した場合には即精密検査，15～40 $\mu$ IU/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を表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、遠離サイロキシン（FT<sub>4</sub>）をELISA法（エンザプレートN-FT<sub>4</sub>，シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社）で測定し、参考値とした。都立病院からの検体については、TSHとFT<sub>4</sub>の両者を測定している。精査となった症例については、TSH値とともにFT<sub>4</sub>値も精査機関に知らせている。

新生児のFT<sub>4</sub>基準値は、従来1.0～3.0ng/dLとしてきたが、現在は採用していない。表2に在胎週数別・採血日齢別FT<sub>4</sub>の参考値を示す<sup>2)</sup>。ただし、これはあくまでも参考値であり、基準値ではない。

### [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。2013

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 ( $\mu$ IU/mL)	>40：即精密検査 15～40：再採血	>20：精密検査 10～20：再採血	>8：即精密検査
血清表示	<15：正常	<10：正常	<8：正常

(注) TSH濃度表示は、すべて血清濃度単位に換算して表している  
TTSH上位3パーセントのものについては、遊離サイロキシン（FT<sub>4</sub>）を測定し参考としている  
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。

2013年度のスクリーニングの総検査数は100,375人で、初回検査で即精査となったのが29人(0.029%)であった(表3, 4)。この中にはTSH>100μIU/mLで至急精査が必要と考えられたケースが14例(0.014%)含まれていた(表3)。再採血依頼数は641人(0.65%)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年度に比べて7,342人増加した。2001年度は2000年度に比べて2,074人減少し、2002～2005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10万人を超えている。その結果、2013年度の総検査数(100,375人)は2005年度に比べて

9,591人増加している(表3)。

2013年度のTSH15μIU/mL以上の合計は565人(0.563%)であり、再採血依頼数(TSH15～40μIU/mLの例)が537人とやや減少傾向である。即精査となった(TSH40μIU/mL以上)数も28人と、やや減少

表2 遊離サイロキシン (FT<sub>4</sub>) の在胎週数別・採血日齢別における平均値 (M) 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	<0.20	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

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 (%) <sup>c</sup>	TSH μIU/mL (%) <sup>a,b,c</sup>			TSH 15μIU/mL 以 上 の 合 計 (%) <sup>c</sup>
				15～40	40～100	100<	
				(1980～2013年度)			
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	102,373	3,352 (3.28)	233 (0.228)	12 (0.012)	7 (0.007)	252 (0.246)
1988	114,422	101,487	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	93,874	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	91,885	3,197 (3.48)	496 (0.540)	21 (0.023)	10 (0.011)	527 (0.574)
1994	101,998	95,512	3,225 (3.38)	601 (0.630)	16 (0.017)	7 (0.007)	624 (0.654)
1995	96,823	90,104	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	108,098	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)
2012	107,401	99,314	3,139 (3.16)	528 (0.532)	15 (0.015)	19 (0.019)	562 (0.566)
2013	109,984	100,375	3,168 (3.16)	537 (0.53)	14 (0.014)	14 (0.014)	565 (0.563)
計	3,702,423	3,356,398	110,884 (3.30)	16,733 (0.499)	559 (0.017)	446 (0.013)	17,738 (0.528)

(注) a: TSHのcut-off値は1985年度まで20μIU/mL。1986年度以降は15μIU/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のスクリーニング成績

(2013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
4	7,770	163	248	57 (0.73)	3	6	0	9
5	9,009	175	290	72 (0.80)	2	4	1	7
6	7,975	148	249	42 (0.53)	3	7	1	11
7	8,919	164	273	41 (0.46)	3	2	0	5
8	8,980	158	288	57 (0.63)	3	3	0	6
9	8,452	157	264	41 (0.49)	2	1	0	3
10	9,583	152	301	43 (0.45)	2	4	0	6
11	8,364	161	289	47 (0.56)	3	4	0	7
12	8,295	151	259	46 (0.55)	1	3	1	5
1	8,544	153	265	56 (0.66)	3	8	2	13
2	7,190	120	233	80 (1.11)	4	12	2	18
3	7,294	147	229	59 (0.81)	0	10	1	11
計	100,375	1,849	3,168	641	29	64	8	101
(%)		(1.84)	(3.16)	(0.65)	(0.029)	(0.064)	(0.008)	(0.101)

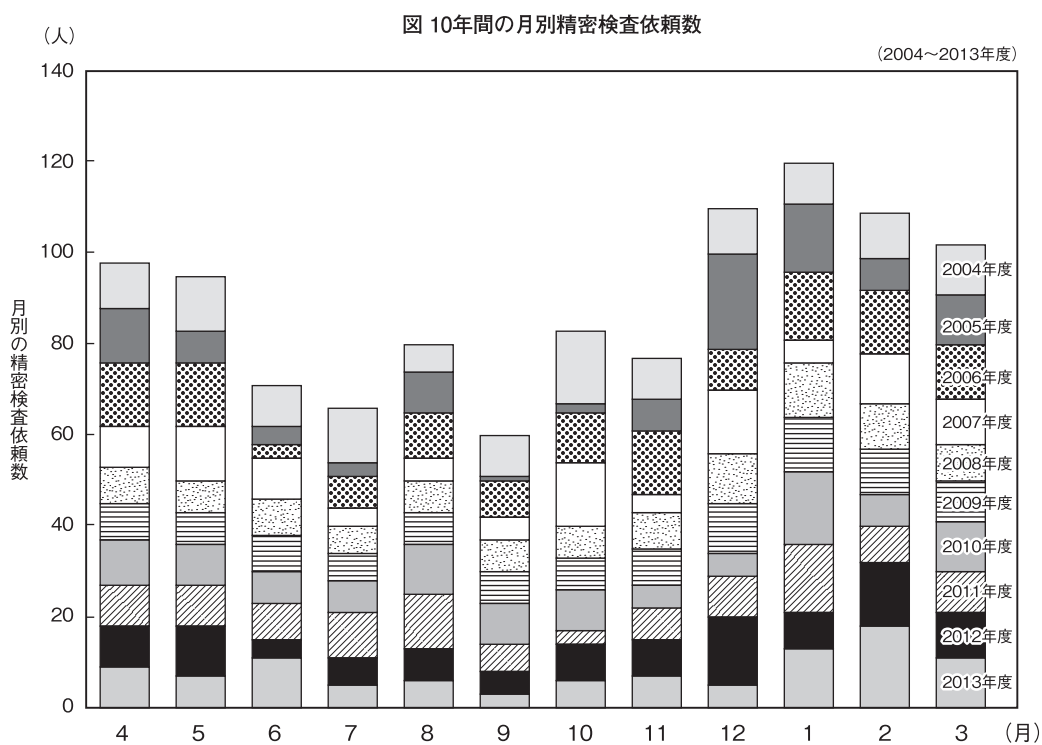
傾向である(表3)。

精密検査依頼数月別の変動をみると、2013年度は、6月、1月、2月、3月に10人以上と多かった(表4)。2004年から2013年の変動をみると、夏(6月～9月)に少なく、冬(12月～3月)に多い傾向がみられる(図)。この季節変動が何を意味するのか、興味深い点である。実際に先天性甲状腺機能低下症の患者発生が冬期に多く、夏期に少ないのか、あるいは、TSHの測定値

が冬期に高く、夏期に低くなるのか、生理的な新生児の変化なのか、測定キットの問題なのか。このような点について、今後さらに検討を加える必要がある。

先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングガイドライン(2014年改訂版)<sup>1)</sup>について

1998年に日本小児内分泌学会マス・スクリーニング委員会により「先天性甲状腺機能低下症マス・ス



クリーニングのガイドライン(1998年版)」が作成された。その後さまざまな新たな知見が明らかにされ、知能予後、成人期の問題点なども明らかにされてきた。そして1998年度版のガイドラインの改訂が行われ、2014年6月に日本小児内分泌学会と日本マス・スクリーニング学会合同で改訂版が提出された。

以下に注目すべき点を取り上げる。

[1] 対象とする疾患・病態として「原発性先天性甲状腺機能低下症 (congenital hypothyroidism : CH)」という用語を用いている。

「クレチン症」という疾患名は、全く用いられていない。そこで本年報の表題名からも「クレチン症」を削除することにした。

「2-2新生児マス・スクリーニングの実際」として以下の点を推奨している。

[2] 「2-2-1. CHのマス・スクリーニングはTSH測定により行う。検体は日齢4から6(生れた日を0日と数えて)に足蹠外縁部から採血されたろ紙血液を用いて行うことを推奨する。なお、ろ紙血液TSH値は原則として全血表示とする。血清表示の場合は全血表示も併記する。初回採血検体でTSH値が陽性基準(15~30mIU/L)を上回った新生児は即精密検査と判定し、各自治体で定められた精密検査医療機関を速やかに受診させることを推奨する。」

「2-2-2. TSHが7.5-15mIU/Lの値の場合は2回目採血を初回採血医療機関に依頼し、2回目採血検体TSH値が各マス・スクリーニング検査施設のカットオフ値以上の場合は精密検査対象者とすることを推奨する。」

東京都の現状では、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。全国的に見ても、血清表示をしているのは東京都と神奈川県のみのものである。「ろ紙血液TSH値の全血表示」については、全国共通のデータで検討を行うためにも、今回のガイドラインにしたがって早急の対応が必要と考えられる。

TSHを全血表示した場合の判定基準を表5に示す。初回採血検体でのTSH値陽性基準(即精密検査の基

準値)は東京都では25mIU/Lであり、ガイドラインの15~30mIU/Lの中に入っている。

ガイドラインでは「TSHが7.5~15mIU/Lの値の場合は2回目採血を初回採血医療機関に依頼し」とあるが、東京都では10~25mIU/Lと、再採血の基準はやや高めの設定となっている。また、東京都ではCHのTSHカットオフ値を25mIU/Lとしているが、カットオフ値について検討し報告しており<sup>3)</sup>、今回のガイドラインにも以下のように引用されている。

「東京都ではCHのTSHカットオフ値を25mIU/Lとし、その検討結果を報告している。マス・スクリーニングより即精密検査となったのは35人で、その28人が治療を開始し、7人が無治療であった。永続性が16人、治療を継続しているが、病型未確定が7人、一過性の甲状腺機能低下症が7人、正常5人であった。即精密検査のカットオフ値を30mIU/Lに上昇させた場合に、5人の治療が遅れることになった。」

さらに東京都の検討では、「再々採血から精査の基準をTSH>5  $\mu$  IU/mLから>10  $\mu$  IU/mLへ引き上げると正常(偽陽性)15人中12人(80%)が過剰な精査を免れることとなる。しかし、長期治療継続中5人中1人(低形成)が見逃される。」ことも報告している<sup>3)</sup>。

今後マス・スクリーニングでのTSHの初回、再採血時点でのカットオフ値が全国で統一されることが望ましいが、そのためには測定法の統一とともに大規模な調査研究が必要となる。

[3] TSHとFT4の同時測定の有用性

今回のガイドラインでは、TSHとFT4の同時測定の有用性については以下のように述べており、今後の検討課題としている。

「2-2-3. TSHとFT4を同時に測定するマス・スクリーニングでは中枢性先天性甲状腺機能低下症を発見する事が可能であるが、TSHのみのマス・スクリーニングでは中枢性先天性甲状腺機能低下症を発見できないことを考慮する。」

「わが国での一部の地域では、TSHとFT4の同時測定を行い、その有用性を報告している。TSH+FT4測定のメリットの一つはいわゆる下垂体性(2次性)

表5 全血表示による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 ( $\mu\text{U}/\text{mL}$ )	>25: 即精密検査	>12: 精密検査	>5: 即精密検査
全血表示	9~25: 再採血	6~12: 再採血	
	<9: 正常	<6: 正常	<5: 正常

(注) TSH上位3パーセンタイルのものについては、遊離サイロキシン (FT4) を測定し参考としている  
再採血が生後3週以上経過している場合は、>5を精密検査とする

および視床下部性(3次性)の甲状腺機能低下症(中枢性先天性甲状腺機能低下症と総称される)が発見できることである。中枢性先天性甲状腺機能低下症の発生頻度は、2000-2004年の札幌からの報告では13,872出生に1名、神奈川県よりの最近の頻度では30,000出生に1名であった。神奈川県の場合はFT4値0.7ng/dL(血清表示)とやや低めの値をカットオフ値に採用しているため、感度が低くなっている可能性がある。オランダからの2005年度の報告では、16,404出生に1名の発症率であったとしている。]

#### [4] 早産児・低出生体重児の取り扱い

早産児・低出生体重児の取り扱いについては、以下のように述べられている。

「2-3-1. 早産児・低出生体重児(出生体重2,000g未満)の新生児については日齢4~6の1回目マス・スクリーニングが正常であっても、2回目マス・スクリーニングを①生後1ヵ月、または②体重が2,500gに達した時期、③医療施設を退院する時期のいずれか早い時期に行うことを推奨する。」

本会では、2010年度より低出生体重児2回目採血の重要性から初回採血結果報告書を基準値以内の場合に「正常」とせず、「判定保留」とした。これにより飛躍的に2回目採血の実施率を上げることができた。2011年の検討では2回目採血実施率がまだ

約80%であり、さらなる働きかけが必要と報告した。特に1,000g未満児が49%と実施率を引き下げている現状であった。初回採血日齢は平均15日以上であり、学会で奨励している日齢4から6採血は低出生体重児には難しい現状であることが示唆された。2011年の検討で2回目採血検体から高TSH値検体が6例見つけたことをみても、2回目採血の実施率の向上が重要と言える。

#### 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。新生児マス・スクリーニングを受ける児にとって、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り、一つひと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) 日本小児内分泌学会ホームページ [http://jspe.umin.jp/medical/files/CH\\_gui.pdf](http://jspe.umin.jp/medical/files/CH_gui.pdf)
- 2) 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.
- 3) 島 悠子, 杉原茂孝, 松岡尚史, 小野 真, 鹿島田健一, 浦上達彦, 鈴木潤一, 櫻井恭子, 穴澤 昭, 大和田 操: 東京都における先天性甲状腺機能低下症スクリーニングのカットオフ値の検討. 日本マス・スクリーニング学会誌21: 29-35, 2011.



# 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(昭和64)年1月より全国的に施行され, 2013(平成25)年で24年が経過する。東京都予防医学協会(以下, 本会)が, 今までにスクリーニングをした新生児数は実に250万人を超え, その規模は当然ながら国内最大規模であり, そのデータを集計することは, 日本におけるCAHのスクリーニングに多くの知見をもたらすことになる。

今年も従来の年報に則って, 2013年度の成績として, ①これまでのスクリーニング成績, ②2013年度のスクリーニング実施状況とその成績, ③2013年度の精密検査者の概要, ④2013年度のスクリーニングを振り返り, 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

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	本会での 検査数	再採血数(%)	精密検査数(%)	患児数(%)	(1984~2013年度)
					精密検査数に対する 患児数の割合(%)
Pilot study (1984. 1~1988. 12)	132,289	748 (0.57)	42 (0.032)	11 (0.005)	(26)
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	93,874	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	91,885	223 (0.24)	24 (0.026)	8 (0.009)	(33)
1994	95,512	274 (0.29)	20 (0.021)	6 (0.006)	(30)
1995	90,104	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)	未確認 ( )	(?)
2006	95,321	530 (0.56)	20 (0.021)	未確認 ( )	(?)
2007	97,295	571 (0.59)	20 (0.021)	5 (0.005)	(25)
2008	98,964	570 (0.58)	15 (0.015)	4 (0.004)	(27)
2009	99,929	494 (0.49)	14 (0.014)	8 (0.009)	(57)
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)
2012	99,314	590 (0.59)	15 (0.015)	3 (0.003)	(20)
2013	100,375	656 (0.65)	29 (0.029)	7 (0.007)	(24)
総 数	2,531,904	10,384 (0.41)	516 (0.020)	123 (0.005)	(24)

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の割合を示した。

東京都パイロットスタディ開始時から2013年度までに発見された患児数は追跡調査を行わなかった2005～2006年度を除くと123人で、その頻度は1/19,072 (123/2,345,799)であった。この頻度はおおむね諸外国とも一致し、また一定の傾向にある。

## 2013年度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・ダイアグノスティクス社製キット)で測定を行い、上位3パーセント値をとった検体は、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

2013年度の受付検体数は100,375件で、前年度よりも1,061人検査数が増加している。2010年度に一度10万人を超えた後、2011年度に1,800人あまり減少し、2013年度に再度10万人を超えた(表1)。2011年度の減少はおそらく東日本大震災の影響が考えられ、こ

こにきてようやく東京での出産数が回復していることがうかがい知れる。また要精密検査者数や患者発生数については、通年で特記すべき傾向は認めなかった(表2)。

再採血数は656件(0.65%)と前年度590件(0.59%)を上回った。精密検査数は29件(0.029%)とこれも前年度(15件, 0.015%)を大幅に上回った(表1)。これらは、スクリーニング開始当初の1990年以降では最も高い数値である。1988年施行以来、全体での平均は再採血数が0.41%、精密検査数が0.020%であり、比較すると再採血数、精密検査数ともに平均を上回る値であった。2007年度の0.59%を境に減少傾向に転じていた再採血数は、2012年度以降大幅な増加に転じている。再採血数の多くは早産児であり、都内での早産児出生数が増加したなどの理由も考えられるが、この1～2年での大幅な増加の理由は不明である。ただ今後このように増え続ける場合には、原因についての精査が必要になると思われる。

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、早産児あるいは低出生体重児には成熟児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

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 依頼数 (%)	精密検査依頼数		C A H 患児数
					初検時	再検時	
					(2013年度)		
4	7,770	163	267	49 (0.63)	1	2	
5	9,009	175	296	62 (0.69)	3	2	
6	7,975	148	265	68 (0.85)	1	2	1
7	8,919	164	279	68 (0.76)	1	2	1
8	8,980	158	289	51 (0.57)		2	
9	8,452	157	278	55 (0.65)			
10	9,583	152	310	59 (0.62)		3	
11	8,364	161	276	67 (0.80)	1	2	1
12	8,295	151	270	41 (0.49)	2		2
1	8,544	153	289	58 (0.68)	1	2	1
2	7,190	120	234	39 (0.54)	1	1	1
3	7,294	147	241	39 (0.53)		0	
計 (%)	100,375	1,849	3,294 (3.28)	656 (0.65)	11 (0.011)	18 (0.018)	7 (0.007)



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 17-OHP 抽出法 (ng/mL 血清)	再採血		15	8	5
	精密検査	20	20	20	20

(注) \*1 採血日齢が遅い時は参考値

\*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

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ほとんど変わらない割合で推移している。

### 2013年度の要精密検査者について

前述したように、2013年度の要精密検査者は29人であった(表4)。診断は古典型CAH 7例、一過性の高17-OHP血症を含む偽陽性21例の他、細菌性髄膜炎により死亡したため最終診断が不明な例があった。発見された古典型7例はいずれも1回目検査で陽性になり、早期受診を果たしている。女児でスクリーニング結果が判明する前に早期受診していると考えられる児を除いた3例(No. 490, 491, 496)では、いずれもなんらかの副腎不全症状を認め、また性別判定に関しては、スクリーニング当時性別判定不能であった例が2例、また未記載で性別判定不能と推測される例が1例あった。これらはいずれも女児で、出生の外性器男性化に伴う性別判定困難例と考えられる。検査回数による傾向をみると、初回検査で要精密検査になったのは11例で、そのうち7例が古典型(塩喪失型6例、病型不明1例)であった。一方、3回(1例4回)の検査で要精密検査となった18例はいずれも偽陽性、もしくは一過性の高17-OHP血症であった。全体では要精密検査患者29例のうち実際の

患者が占めた割合(陽性的中率)は24.1%であり、この率は例年と比べて平均的な割合であった(表1)。またadrenal crisisを来す可能性のある古典型7例はいずれも日齢7までに精査、治療が開始されており、スクリーニングと各医療施設との連携による迅速な対応が行われていることを示している。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。これら7例のうち塩喪失型と診断された6例のうち(1例は病型不明)、精密検査時に明らかな電解質異常を認めていたのはNo. 496のみで、この児の検査日時が最も遅い日齢7であった。一概には言えないものの、塩喪失型の電解質異常は生後1週間後で生じることが多く、この時期の1日も早い医療機関への受診は、adrenal crisis予防という意味で重要であると考えられる。

個々の症例の詳細については表4にあるとおりであるが、No. 518は細菌性髄膜炎で死亡したケースで、髄膜炎に対して行った治療内容(ステロイド投与を含む)やその経過からは、副腎不全などのCAHの存在は考えにくく、総合的にみて偽陽性であった可能性が示唆されるケースである。そのほか個々の症例で特記すべきことはなく、いずれも上記にまと

表4 要精密検査者

(2013年度)

No.	体重 (g)	週数	検査 回数	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	備考
490	3428	39	1	4	176.1	137.5	未記載>女	6	124.0	132	5.3	100	あり	あり	CAH(SL)	
491	2456	38	1	5	200.0以上	485.2	男	5		136	5.4	105	あり	なし	CAH(古典型)	
492	2598	40	1	5	200.0以上	100.0以上	女	1	500.0	137	4.7	108	なし	あり	CAH(SL)	
493	3814	40	1	7	101.3	74.5	女	0	160	137.0	5	108	あり	あり	CAH(SL)	
494	2720	37	1	3	200.0以上	143.2	未定>女	3	143.0	142	4.6	110	なし	あり	CAH(SL)	
495	2624	37	1	4	200.0以上	437.8	未定>女	0	61.5	137	4.3	102	あり	あり	CAH(SL)	
496	2684	37	1	4	200.0以上	244.4	男	7	212.0	131	6.4	97	あり	あり	CAH(SL)	
497	2450	35	1	5	60.9	22.5	男	19	8.3	136	4.6	105	なし	なし	偽陽性	
498	2536	37	3	20	16.8	7.2	女	28	5.9	139	4.8	105	なし	なし	偽陽性	
499	2760	37	3	23	25.6	6.9	未記載	44	5.4	139	4.6	107	なし	なし	偽陽性	
500	2856	37	3	19	15.9	6	男	40	3.1	140	5.7	106	なし	なし	偽陽性	
501	3076	37	3	18	22.2	7.6	男	26	5.4	139	4.6	104	なし	なし	偽陽性	
502	2505	37	3	24	23.4	6.7	男	44	11.3	140	5.7	105	なし	なし	偽陽性	
503	3386	37	3	33	16.2	6.4	女	20	8.7	140	4.6	110	なし	なし	偽陽性	
504	2942	36	3	22	14.5	6.6	男	25		138	5.0	105	なし	なし	偽陽性	
505	2384	33	1	5	52.7	31	男	12		141.0	5	108.0	なし	なし	偽陽性	
506	3078	38	3	22	20.6	7.5	男	28	7.8	138	5.4		なし	なし	一過性高17-OHP血症	
507	2688	37	3	23	25.9	10.2	女	36	6	139	5	107	なし	なし	偽陽性	
508	2276	34	1	6	104	34.5	男	6					なし	なし	偽陽性	
509	2498	37	3	26	18.2	7.4	女	36	6.5	140	5.4	108	なし	なし	偽陽性	
510	2515	35	3	26	31.2	7	男	68	8.3	138	5	106	なし	なし	偽陽性	
511	3026	36	3	28	27.8	7.8	女	34	3	140	5.5	106	なし	なし	一過性高17-OHP血症	
512	2413	35	4	50	21.3	8.8	男	78	5.3	139.1	5.5	108	なし	なし	偽陽性	
513	2552	36	3	23	35	6.6	女	23	6.6	138	5.6	104	なし	なし	偽陽性	
514	3180	36	3	26	21.9	8.6	男	48	2.9	138	5.9	107	なし	なし	偽陽性	
515	2450	38	3	27	64.5	15.6	男	30	32	144	4.2	112	なし	なし	偽陽性	染色体異常あり
516	3885	38	3	28	19.1	5.7	男	12	7	136	5.2	103	なし	なし	偽陽性	
517	2828	37	3	24	23.8	6.3	女	34		138	5.2	105	なし	なし	偽陽性	
518	2198	37	1	52	69.5	24.4	男						なし	なし	髄膜炎で死亡	

(注) SL:塩喪失型

めて述べたごとくである。

また、この場を借りて、追跡調査にご協力くださった先生方には厚く御礼を申し上げます。

### 2013年度の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2,000g未満)の扱いについて

以前より新生児スクリーニング検査において、低出生体重児で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、その指針が日本マス・スクリーニング学会から出されていたが、2004年には医療の現状を鑑みた形で若干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。その内容は、出生体重が2,000g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2,500g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。

本会でもその方針に沿って、出生体重が2,000g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、2011年度より2,000g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ている(表2)。2013年度は1,849件で、全体の初回検体数に占める割合は1.84%であった。この数字は2,000g未満で出生した児の割合とほぼ一致しており、昨年に引き続き、本スクリーニングにおいてはおおむね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

昨年の年報にも記したが、2010年11月から試薬(抗体)の問題に伴い、SRLや三菱などが受託していたRIA法を用いた17-OHPの測定が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。さらに三菱化学メディエンス社が新規格のキットを2014年3月に申請する段階まできていたが、キット供給源の米国シーメンス社がRIA事業から撤退することになり、その結果、申請は断念された。現在、株式会社セティがベックマンコールター社の17-OHP RIAキットを輸入することになり、こちらで保険収載の申請を行うことにしているが、現時点(2014年11月10日)ではまだ保険収載されたとの情報はない。以上の状況を踏まえ、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り、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。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の測定が必要な場合は、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 公益財団法人 東京都予防医学協会 小児スクリーニング科)。

以上、簡単ではあるが、2013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。



# 新生児スクリーニングで発見され成人に達した フェニルケトン尿症の管理

大和田 操

東京都予防医学協会  
代謝病研究部長

阿部 紀子

阿部クリニック

碓井ひろみ

日本大学病院小児科

## はじめに

1977 (昭和52) 年から全新生児を対象に、公費で開始されたわが国における「先天性代謝異常症等の新生児マス・スクリーニング (mass screening : MS)」では、各県ごとに一カ所の検査施設が新生児の血液検査を行うことと定められ、東京都では都立病院産科で出生した児の検査を東京都立衛生研究所が、また、大学病院、個人病院などの産科で出生した児の検査は、東京都予防医学協会 (以下、本会) が担当し、2000 (平成12) 年度からは東京都で出生するすべての新生児の検査を本会が担当して現在に至っている。この検査は、治療可能な先天性代謝異常症を早期に発見し、すみやかに治療を行って症状の出現を予防する目的で行うものであり、その対象疾患として食事療法によって症状が予防されるアミノ酸代謝異常症3疾患、すなわちフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症と、糖質代謝異常症の1疾患であるガラクトース血症が選択された。

MS開始時から、個人情報に関する法律が施行され検査施設からの情報が得られなくなった年の前年である2002年度まで、厚生省研究班および特殊ミルク事務局が行った全国調査によれば、発見された対象疾患の患者数は表1のとおりであり<sup>1)</sup>、フェニルアラニン水酸化酵素の先天異常に起因する疾患、すなわちフェニルケトン尿症 (phenylketonuria : PKU) およびその軽症型である

高フェニルアラニン血症 (欧文教科書では non-PKU hyperphenylalaninemia) の発見数が最も多く、その他の3疾患はそれに比べてかなり低いことが明らかにされた。これら新生児MSの対象となっている先天性代謝異常症は終生治療を必要とするが、全例が治療を継続しているわけではなく、発見数の多いPKU、HPAにおける中途脱落例が少なくないことが、前述の追跡調査によって明らかにされ、MS対象疾患の長期予後についての危惧が浮かび上がってきた。筆者らは新生児MS開始以前からPKUの治療に関わり、現在までそれを継続しているので、成人後の継続治療の経験について述べてみたい。

## PKUにおける血中Phe濃度の管理目標

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  
— 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

1977年から開始されたPKUのスクリーニング成績については、本会年報にすでに報告した<sup>2)</sup>ので、詳細はそれを参照されたいが、そこに示したようにわが国におけるPKU治療指針は、表2に示すようにこれまでに3回改定されている。まず1977年、すなわち新生児MSの開始と同時に、厚生省はMS対象疾患の治療に関する研究班を組織し、発見されたPKUに対する暫定治療指針として血中Phe維持濃度を表2-Aのように策定した<sup>3)</sup>。また、MSで発見された患者は、厚生省研究班および特殊ミルク事務局が追跡調査を行い、その検討結果を踏まえて、1995年に特殊ミルク安全開発委員会に設置された「PKU治療指針改定委員会」がこれを表2-Bのように改定し<sup>4)</sup>、さらに2013年度、同委員会はさらなる改定を行った<sup>5)</sup>。

健常者における血中Phe濃度は1~2mg/dLであるが、フェニルアラニン水酸化酵素が先天的に障害されている場合には、酵素障害の程度によって血中Phe濃度が上昇し、常に4mg/dL以上の場合を高フェニルアラニン血症(HPA)と呼んでいる。従来、血中Phe値が20mg/dL以上の場合を古典的フェニルケトン尿症に分類しており、重症とされ、20mg/dL未満を軽症型としてnon-PKU HPA(以下、HPA)に分類している。わが国におけるPKU、HPAの血中Phe維持濃度は改定ごとに低下し、2013年度の改定では15歳以上の患者でも10mg/dL以下に維持するようにすすめられた。

PKUは“常染色体性劣性遺伝”という遺伝形式を示す遺伝病であり、患者の両親は保因者と呼ばれ、体内の「フェニルアラニン水酸化酵素」の活性が正常平均の約50%と考えられている。しかし、それだけの酵素活性が存在すれば、血中Phe濃度は上昇せず、PKUに見られる知的障害、痙攣、メラニン色素欠乏等の症状はまったく認めない。この遺伝形式を示す遺伝病は数百種類以上知られており、この種類に属する大部分の疾患の保因者は、病気の症状を認めず、外見から保因者と判断することは不可能である。そして、わが国のMS成績から推定される「日本人のPKU保因者頻度」は約130人に1人と計算されており、このような体質を持つ両親からは、毎回の妊娠に際して、25%の確率でPKU児が出生する可能性を持っている。実際、わが国のMS成績をみても、PKUの同胞例の報告は決して稀ではない。

しかし、PKU女子患者が妊娠した場合には、患者がPKUの保因者と結婚すればPKU児が生まれる確率は50%であるが、酵素活性が正常な相手との間にはPKUは生まれないはずである。ところが、血中Phe値が高いPKU女子患者の妊娠時には、児がPKUではないにもかかわらず、流産、低出生体重児、小頭症、知的障害などが高頻度に合併することがすでに1960年代から報告されており、PKUの女子患者の妊娠について“maternal phenylketonuria”なる概念が提唱された(日本語ではマターナルPKUと称され

表2 PKU/HPAにおける血中Phe濃度の維持範囲

A : 1977年の維持範囲	B : 1995年の維持範囲	C : 2012年の維持範囲
乳児期 : 4-8mg/dL 幼児期 : 4-12mg/dL	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 15歳以上 3~15mg/dL	乳児期~幼児期前半 2~4mg/dL 幼児期後半~小学生前半 2~6mg/dL 小学生後半 2~8mg/dL 中学生 2~10mg/dL 15歳以上 2~10mg/dL

ている)。その後1980年にはマターナルPKUに関する国際調査が行われ<sup>6)</sup>、妊娠中の患者の血中Phe値と障害児の発生とは相関していることが報告されて、出産を希望するPKU女子は妊娠前から出産までの全期間にわたって血中Phe濃度を低く管理することが必須であることが示された。PKUの頻度が高い欧米ではこれまでにマターナルPKUの管理に関する多くの研究から、障害を予防するための管理基準が設定されており<sup>7)</sup>、わが国でも、欧米と同様な基準が設定されて特殊ミルク安全開発委員会刊行の「食事療法ガイドブック—アミノ酸代謝異常症・有機酸代謝異常症のために—(改定2008)」にはマターナルPKUの食事療法についても掲載されている。

### 成人PKUの治療—駿河台日本大学病院および保健会館クリニックでの経験—

全出生数の約1割を占める東京都では、2013年までにPKUおよびHPA患児が65人、またメープルシロップ尿症が8例発見されており、2013年および2014年度の年報に東京都における両疾患のスクリーニング成績、ならびに駿河台日本大学病院小児科と保健会館クリニック代謝外来における治療状況について報告した<sup>2), 8)</sup>。そこで、本年度は筆者らが診断と治療に関わってきたPKU, HPAの中で、現在まで食事療法を継続している20歳以上の19例を対象に、2014年現在の追跡状況について紹介したい。

#### (1) 患者背景

対象患者は、1979年から1992年の間に出生し、MSにおいて高フェニルアラニン血症を発見されて精密検査を行った結果、古典的PKUあるいは食事療法が必要と判定されたnon-PKU HPAの19例(男子10例、女子9例)で、そのうちの13例が本会で新生児スクリーニングを受けた患者である。また、19例中同胞例が3組(姉妹例2組、姉弟1組)みられ、同胞における診断時の血中Phe値にほとんど差を認めなかった。2010年4月からは、18例は保健会館クリニックで追跡されている。2014年度における対象の年齢は、21～34歳に分布しており、就職している例が13人、学

生が6人で、女子例3人が既婚者であり、そのうち1例が2015年2月に健常児を出産した。

#### (2) 検討事項

診断時の血中Phe濃度、2014年における平均血中Phe値、Phe摂取量、PKU治療乳(フェニルアラニン除去ミルク配合散)および低Pheペプチド粉末(MP-11)等の摂取量、使用している穀類の種類を比較した。

#### (3) 検討結果

19例の新生児期、診断時の血中Phe値は10.98～50.5mg/dLに分布し、従来の定義による「古典的フェニルケトン尿症」、すなわち、診断時の血中Phe濃度が20mg/dLを超える例が11例であった。しかし、学童期から現在に至る血中Phe値およびPhe摂取量をみると、診断時の血中Phe値が25mg/dLを超える例の食事療法が25mg/dL未満の例よりも明らかに困難であったので、症例を診断時の血中Phe濃度から表3のように25mg/dL以上、25mg/dL未満、15mg/dL未満のA, B, C3群に分類し、各群の成績を比較した<sup>9)</sup>。

#### ① 2014年における平均血中Phe値

2012年に再改定されたPKU治療指針における15歳以上の血中Phe維持範囲は2～10mg/dLとされているが、A群では、その範囲に保てた例が4例であり、2例が8～12mg/dL、3例では15mg/dLを超えていた。これに対して、B群の7例中6例は10mg/dL未満を保っており、1例も8～12mg/dLであった。また、C群3例も10mg/dL未満であり、診断時の血中Phe値が低い例では治療が容易なことが示された。

#### ② Phe認容能

生命維持と発育に必要な食品中のたんぱく質、すなわち自然蛋白には平均5%のPheが含まれている。血中Phe値が健常者の十数倍に上昇し、そのために中枢神経障害を認めるPKU患者の食事療法においては、自然蛋白質摂取を必要最小限に制限し、Pheを含まないたんぱく質代替物を十分に与えることが治療の基本になる。自然蛋白質摂取の許容量は症例によって異なり、それをPhe認容能と呼んでいる。

今回対象とした19例におけるPhe認容能は、診断時の血中Phe値が25mg/dLを超えていたA群の9例

表3 成人PKU, HPA19例における2014年度の状況

診断時の血中Phe濃度による分類	A群 (25mg/dL以上) (9例)	B群 (25mg/dL未満) (7例)	C群 (15mg/dL未満) (3例)
診断時の血中Phe濃度 (mg/dL)	25.96～50.50 (平均：37.38)	17.30～21.58 (平均値：18.54)	10.98～14.0 (平均値：12.48)
2014年度の血中Phe値 (mg/dL)	6～8mg/dL：4例 8～12mg/dL：2例 15mg/dL以上：3例	10mg/dL未満：6例 8～12mg/dL：1例	全例10mg/dL未満
2014年度のPhe摂取量 (mg/day)	400～700mg/day：3例 700～800mg/day：2例 800mg/day以上：4例	1,000～2,000mg/day	1,300～2,000mg/day：2例 低たんぱく食：1例 (2,500mg/day)
Phe除去乳摂取量 (g/day)*	80～120g	40～100g	50～120g：2例 未使用：1例
低Pheペプチド摂取量 (g/day)**	30～50g	15～30g	15g：1例 未使用：2例
使用穀類の種類	低たんぱく米、でんぷん粉：8例 精白米、でんぷん粉：1例	低たんぱく米、でんぷん粉：1例 精白米、でんぷん粉：3例 精白米、小麦粉：3例	低たんぱく米、でんぷん粉：1例 精白米、小麦粉：2例

(注) \*雪印メグミルク社製(フェニルアラニン除去ミルク配合散)

\*\*森永乳業社製(MP-11)

で最も低く、成人後もPhe摂取量は400～800mg/day(自然蛋白質摂取量として8～16g)であり、厚生労働省策定の「食事摂取基準2010年版」における20代のたんぱく質摂取基準(男子60g/日、女子55g/日)のおおよそ15%で、そのように厳しい制限を行っても2012年度からの治療指針における血中Phe値の維持範囲を半数が超えていた。

それに対して、診断時の血中Phe値が25mg/dL未満であったB群、C群では表3に示したように自然蛋白質摂取量がA群に比べて高く、血中Phe値を許容域に保つことが容易であった。それでも、その摂取量はC群であっても、同年代におけるたんぱく質摂取基準の1/2以下である。

一方、最近の国民栄養調査によると、20代の男子におけるたんぱく質摂取量の平均は77g/日、女子では67g/日、10代後半ではさらに多く、摂取基準に比べてかなり多いたんぱく質を摂取している。そのような食習慣に馴れている日本の青少年とは極めて異

なる内容の食事であるが、対象の19人は自分たちの食事を受容している。

### ③たんぱく質代替物使用量

PKU治療に使用されるたんぱく質代替物、PKU治療乳および低Pheペプチドの摂取量は、表3に示すとおりであり、A群では一日に必要な窒素含有栄養素、すなわちたんぱく質摂取総量の約80%を代替物から摂取している。一方、診断時の血中Phe値が低いC群の1例では、小児慢性特定疾患の助成が打ち切られた20歳以降、治療乳の使用を中止し、特殊ミルクとして供給されている低Pheペプチドのみを使用して、24歳時からはたんぱく質代替物の使用も中止して菜食中心の食事に切り替えたが、血中Phe値は10mg/dL前後を保ち、低蛋白血症や貧血など栄養障害は生じていない。またB群では全例が治療乳と低Pheペプチドを使用しているが、その量はA群に比して少なかった。



表4 東京都予防医学協会賞を受賞した成人PKUの状況  
(2007～2013年の受賞者25人の2014年の成績)

食事内容	平均血中Phe値 (mg/dL)	アミノ酸測定回数 (回/2014年)
・治療乳摂取：23名 (22名はMP-11または A-1を併用) ・低蛋白食：2名	・10mg/dL未満：16名 ・10～15mg/dL：5名 ・16～20mg/dL：4名	・1～2回：10名 ・3～4回：9名 ・5～6回：5名 ・11回：1名

(注) MP-11：低Pheペプチド， A-1：Phe除去アミノ酸末

#### ④使用穀類の種類

近年急速に普及した低たんぱく米など、市販の低蛋白穀類がPKU治療にも広く使用されており、A群では34歳の1例を除く全例がそれを使用していたが、B群では4例で精白米の使用が可能であった。

#### ⑤マターナルPKUの治療

前項で述べたように、PKU女子の妊娠、すなわちマターナルPKUにおける胎児障害を予防するためには、妊娠前から血中Phe値を低く保つことが必要である。筆者らは1980年代から出産を希望するPKU女子の食事療法にかかわっており、血中Phe値を5mg/dL前後に保って計画妊娠を行った4人のPKU女子から、これまでに7人の非PKU児を得ることに成功しているが<sup>10), 11)</sup>、本年度もHPA女子1例の妊娠を管理している。この例は、診断時の血中Phe値が15.83mg/dL、すなわちB群に属する女子例であり、2013年に結婚して出産を希望していた。そこで、前述の食事療法ガイドブックにおけるマターナルPKUの食事療法を参考に、食事指導を開始した。血中Phe値が3～5mg/dLに保つことを確認して妊娠を許可し、妊娠中も血中Phe値は5mg/dL以下を保って前述のように健康な女児を出産した。

以上、主として東京都のMSで発見された19人のPKU、HPAの方々は、成人後も医療機関を受診して、食事療法を積極的に受け容れて、前向きに生活している。

### 新生児MSで発見され、20歳以上まで治療を継続して社会で活躍しているアミノ酸代謝異常症患者に対する「東京都予防医学賞」の設立について

PKUの頻度が欧米に比べて低い日本であるが、MSが開始される以前にも、症状からPKUと診断された例が報告されており、大阪市立大学小児科の大浦敏明博士は、本症の食事療法を指導されるとともに、わが国におけるPKU親の会を組織された。MSが開始された結果、無症状のうちに発見されるPKU患者が増加して、親の会の活動は活発になり、現在では4支部に分かれてそれぞれの活動を行うとともに、「PKU親の会連絡協議会」が支部を総括している。PKU親の会関東支部は、組織名がPKU親の会・関東となり、関東地区のみでなく、東北、中部地方からも入会者があって、会員数は、250家族を超えている。また、MSで発見されたメープルシロップ尿症およびホモシスチン尿症の方々も入会している。ここでは、毎年1回の大会、料理教室などさまざまな活動を開催するとともに、年数回支部ニュースを発行しており、会員にはすでに成人を迎えた患者も少なくない。

そこで、東京都のMS検査を担当している本会の北川照男理事長は、PKU親の会・関東に所属しており、しかも20歳を過ぎても医療機関を受診して血中Phe値を測定し、食事療法を継続しているMS対象アミノ酸代謝異常症の方々を励ますために、「東京都予防医学賞」を企画した。それに賛同する方々の援助を得て、2007年からこの賞を贈ることに決め2014年度までにPKU、HPA40人、メープルシロップ尿症1人がこの賞を受賞したが、41人中15人は本会で新生児MSを受けた例である。その中で、今年度筆者が把握できたPKU、HPAの受賞者25人の状況は表4のようであり、9人の血中Phe値は2012年の維持範囲を超えているが、その方たちは現在大学に在籍しており友人との付き合いなどで血中Phe維持が困難であると述べている。それでもたんぱく質代替物摂取と、血液検査は継続しており、高校までの食事管理がよかったことから、成人期に生ずる高Phe血症による神経系の合併症は認められていない。PKUに比べて管理

が困難なメープルシロップ尿症の方も、経過は良好で、大学を卒業して企業で働いている。

PKU親の会・関東においては、数年前から、年長・成人の方々が企画した総会のプログラムも組まれるようになっており、今後は、「親の会」であるとともに、「友の会」としての活動が期待される。

## むすび

わが国における新生児MS対象の先天性アミノ酸代謝異常症3疾患の追跡調査成績報告によると、最も発見頻度が高いPKUにおける追跡不能例の比率が最も高く、2003年の調査においては発見されたPKUの約半数近くがすでに医療機関を受診していないと推測されている<sup>12)</sup>。他方、PKUの食事療方は終生続行すべきとの考えが広く普及している現在、脱落患者の長期予後についての危惧が高まっていることは当然であろう。

東京都のPKUスクリーニングで1977年から1995年の間にろ紙血Phe値がカットオフ値4mg/dLを超え、Phe水酸化酵素の先天異常、すなわちPKUおよびHPAの疑いのために精密検査の対象となった児は40例であった。その中の26例で精検時のPhe値が10mg/dLを超えており、10mg/dL未満が14例であった。これらのうちの22例が駿河台日本大学病院小児科で精査を受け、古典的PKU15例、non-PKU HPAが7例と診断されたが、HPAのうちの3例は極めて軽症であったため幼児期に食事療法を中止した。PKU15例中3例は、小児慢性特定疾患の助成が切れて以後来院しなくなったが、そのうちの1例は28歳時に内科で頭部MRIでの異常を指摘され、駿河台日本大学病院小児科で食事療法を再度開始している。

また、本会で発見され、他施設で追跡されているPKU4例のうちの3例も、現在まで治療を継続し、東京都予防医学協会賞を受賞している。東京都で発見され成人後も治療を継続しているPKU/HPAはその約90%が追跡可能で、全国調査の成績と比較して東京都で発見されたPKU/HPAの大部分の予後は、現

在のところ良好と判定される。しかし、治療を中断すれば新たな合併症が発症する可能性が予測されるので、治療継続の重要性について患者も治療担当者も十分に理解する必要がある。

以上、新生児スクリーニング開始前からPKUと関わってきた小児科医の経験を、東京都における本会のスクリーニング成績と合わせて述べさせていただいた。PKUの治療ははまだゴールに達したわけではなく、より根本的で適切な新しい治療の開発が望まれるが、現時点では、食事療法によって血中Phe値を維持範囲に保つことが、長期予後改善のために必要である。そのためには、PKU治療に携わる医療従事者は、表5に示すような心構えを持って、治療に臨むことが必要と考える。

表5 PKU治療に携わる医療従事者の必要条件

1. 治療担当医、栄養士の資質
①PKUについての正確な知識を持つこと
②栄養学についての知識を持つこと
③患児・保護者に対する平易で適切な説明能力を持つこと
2. 保護者、患児に対する食事療法の基本教育
①治療乳の役割を理解させる
②幼児期後半には、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
ろ紙への自己採血(年長児)
4. スクリーニングセンターとの連携
採血ろ紙の検査依頼
5. PKU親の会との連携

## 引用文献

- 1) 大和田 操：マス・スクリーニング30年—何か変わりましたか？。特殊ミルク情報 第41号：7-10, 2005
- 2) 大和田 操, 碓井ひろみ, 阿部紀子：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。東京都予防医学協会年報 第42号：141-146, 2013
- 3) 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—。日本小児科学会雑誌 81：840-845, 1977
- 4) 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(平成7年度)について. 日本小児科学会雑誌 99 : 1535—1539, 1995
- 5) 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(平成24年度)について. 特殊ミルク情報 第48号 : 82-84, 2012
- 6) Lenke RR, Levy HL: Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of outcome of untreated and treated pregnancies. N.Engl.J.Med. 303 : 1202-1208, 1980.
- 7) Koch R, et al : Maternal phenylketonuria: An international study. Molecular Genetics and Metabolism 71 : 233-239, 2000.
- 8) 大和田 操, 碓井ひろみ, 石毛美香, 青木菊麿 : 新生児マス・スクリーニングで発見されたメープルシロップ尿症の長期予後. 東京都予防医学協会年報 第43号 : 151-156, 2014
- 9) 北川照男, 他 : 平成26年度 特殊ミルク改良開発部会・第一部会共同研究報告 新しい視点からみたわが国の成人PKUの管理についての研究. 特殊ミルク情報 第50号 : 50-59, 2014
- 10) 大和田 操, 佐藤陽子, 小沼敏二 : マターナルPKUの栄養管理に関する研究. 日本マス・スクリーニング学会誌 9 : 25-28, 1999
- 11) 大和田 操, 阿部紀子, 中林啓記, 他 : マターナルPKUの治療経験—18年の経験. 特殊ミルク情報第38号 : 17-20, 2002
- 12) 青木菊麿, 木下和子, 大和田 操 : 新生児マス・スクリーニングで発見された先天性代謝異常症に対する思春期以降のアンケート調査. 特殊ミルク情報 第40号 : 60-69, 2004