

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**
東京医科歯科大学大学院講師
- 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)

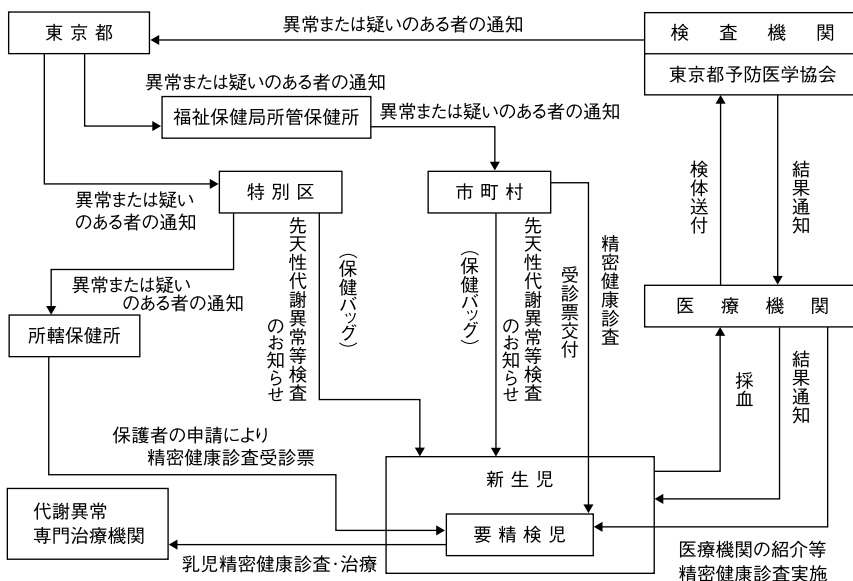
■検査の方法とシステム

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血症、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(以下、医会/旧東京母性保護医協会)の協力を得て、新生児のろ紙血液を用いた先天性代謝異常症の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。また、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、2014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

2014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た少量の血液をろ紙にしみこませた乾燥ろ紙血液を検体とし、各病産院は本会代謝異常検査センター宛てに郵送する。本会では受領した検体の状態、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

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

(2014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 μ 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 μ 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 μ 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 μ mol/L	Cit > 200 μ mol/L	
	アルギニノコハク酸尿症 (ASA)	Cit > 100 μ mol/L かつ ASA1.5 μ mol/L	Cit > 200 μ mol/L かつ ASA>5.0 μ mol/L		
	有機酸代謝異常症 7疾患	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 > 5.00 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)	
		複合カルボキシルーゼ欠損症 (MCD)			
		3-メチルクロトニルグリシン尿症 (MCC)	C5-OH > 1.00 nmol/mL	C5-OH > 2.00 nmol/mL	
		3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症 (HMG)			
	脂肪酸代謝異常症 4疾患	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 > 0.60 nmol/ml かつ C8/C10 > 1.40	
		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	C14:1 > 0.700 nmol/mL かつ C14:1/C2 > 0.020	
		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	C0/ (C16+C18) > 100 かつ C0 > 100nmol/mL かつ C16 < 1.0nmol/mL	
		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)	
	2次スクリーニング対象疾患	アミノ酸代謝異常症 1疾患	シトリン欠損症	Cit > 40 μ mol/L	Cit > 200 μ mol/L
		有機酸代謝異常症 1疾患	β -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)	
カルニチンアシルカルニチントランスポーター (CACT) 欠損症					
酵素法	糖質代謝異常症 1疾患	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-ガラクトース -4-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= プロピニルカルニチン, C5= イソバレリルカルニチン, C5-DC= ペンタンジオイルカルニチン
C5-OH=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, C16-OH=3ヒドロキシルパルミトイルカルニチン, C18= ステアロイルカルニチン, C18:1= オクタテセノイルカルニチン
C18:1-OH=3ヒドロキシステアロイルカルニチン

表2 初回採血検体の検査方法

(2014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 ¹⁾	HPLC法 ²⁾
有機酸代謝異常症	アシルカルニチン	タンデムマス法 ¹⁾	タンデムマス法 ¹⁾ , GC/MS法 ³⁾
脂肪酸代謝異常症	アシルカルニチン	タンデムマス法 ¹⁾	タンデムマス法 ¹⁾
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法, 3) ガスクロマトグラフ質量分析法

トグラフ質量分析法 (GC/MS法) を用いて同一検体に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。

2014年度のスクリーニング成績

[1] スクリーニング成績

2014年度の採血医療機関としての登録病産院数は392で、2014年度はこのうちの301院(76.8%)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38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)4件、採血量不足27件、ろ紙汚染2件、その他(採血から受付までの日数超過など)5件であった。これら38件についてはすべて再採血が行われた。

2014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102,729件で、2013年度に比べて2,354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33件(0.032%)、有機酸代謝異常検査85件(0.083%)、脂肪酸代謝異常検査34件(0.033%)、糖質代謝異常(ガラクトース血症)検査14件(0.014%)であった。再採血検査の結果、40例が精密検査対象となった。これら40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フェニルケトン尿症(PKU)1例、高フェニルアラニン血症(HPA)1例、メチルマロン酸血症(MMA)1例、プロピオン酸血症(PA)2例、メチルクロトニルグリシン尿症(MCC)2例、極長鎖アシルCoA脱水素酵素(VLCAD)欠損症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9例であった。さらに、タンデムマス2次対象疾患の中からシトリン欠損症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29例のうち、1例が門脈大循環シャントと診断され、残りの28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中度は22.5%(9/40)であった。何らかの疾患が確認された12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2014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

表3 先天性代謝異常症のスクリーニング成績

(2014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	102,729	33 (0.032)	4 (0.004)	2 (0.002)	PKU 1, HPA 1 (シトリン欠損症* 1)
有機酸代謝異常症	102,729	85 (0.083)	31 (0.030)	5 (0.005)	MMA 1 PA 2 MCC 2
脂肪酸代謝異常症	102,729	34 (0.033)	3 (0.003)	1 (0.001)	VLCAD欠損症 1 (CTD* 1)
糖質代謝異常症 (ガラクトース血症)	102,729	14 (0.014)	2 (0.002)	1 (0.001)	ガラクトース血症Ⅲ型 1
合計		166 (0.162)	40 (0.039)	9 (0.011)	

(注) ガラクトース血症Ⅲ型=UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症,
* =タンデムマス法2次スクリーニング対象疾患(発見数には含まない)

369例で、その内訳はフェニルケトン尿症36例、高フェニルアラニン血症31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、ガラクトキナーゼ欠損症(ガラクトース血症Ⅱ型)13例、ガラクトース血症Ⅲ型46例、プロピオン酸血症8例、メチルマロン酸血症1例、メチルクロトニルグリシン尿症3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、極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症1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6例で、その内

訳は、シトリン欠損症2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2例であった。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は発見されなかった。

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。全体の発見頻度は10,383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8,610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

2014年度受検率(初回検査数/出生数)は92.9%で、過去5年間(2009~2013年度)受検率はそれぞれ

表4 確認された疾患のスクリーニング時検査結果

(2014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	男	3,215	5	C3:3.91nmol/mL, C3/C2:0.26	C3:3.79nmol/mL, C3/C2:0.27	メチルマロン酸血症
2	女	2,825	5	C3:5.55nmol/mL, C3/C2:0.34	C3:4.88nmol/mL, C3/C2:0.42	プロピオン酸血症
3	男	3,766	5	C5-OH:6.40nmol/mL	—	メチルクロトニルグリシン尿症
4	女	3,636	5	C5-OH:10.38nmol/mL	—	メチルクロトニルグリシン尿症
5	女	2,698	5	C14:1:0.4nmol/mL, C14:1/C2:0.020	C14:1:0.4nmol/mL, C14:1/C2:0.015	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
6	男	3,596	5	Phe:3.0mg/dL	Phe:3.0mg/dL	高フェニルアラニン血症
7	女	3,342	5	C3:4.95nmol/mL, C3/C2:0.25	C3:5.33nmol/mL, C3/C2:0.54	プロピオン酸血症
8	女	2,268	5	Phe:13.6mg/dL	—	古典型フェニルケトン尿症
9	女	3,156	5	Gal:1.5mg/dL, Gal-1-P:36.0mg/dL エピメラーゼ法:蛍光なし(陽性)	Gal:1.7mg/dL, Gal-1-P:30.5mg/dL エピメラーゼ法:蛍光なし(陽性)	ガラクトース血症Ⅲ型
10	女	2,165	5	Cit:4.6mg/dL, ASA(-)	—	シトリン欠損症*
11	男	3,352	5	C0:5.60nmol/mL	C0:7.52nmol/mL	カルニチントランスポーター異常症*
12	女	2,758	5	Gal:17.7mg/dL	—	門脈大循環シャント

(注) 採血日齢:生まれた日を0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

表5 先天性代謝異常症の年度別スクリーニング成績

(1974～2014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
1981～85	559,138	1,357	174	89	PKU 2 ; HPA3 ; HCU 1 ; HIS 73 ; H-MET 2 ; T-MET 5 ; T-CIT 2 ; T-GAL 1 ; GAL- II 2 ; GAL- III 8 ; ARG 1
1986～90	497,485	904	137	85	PKU 5 ; MSUD 1 ; HPA 4 BH4 1 ; GAL- II 5 ; GAL- III 10 ; HIS 59 ; CIT 1 ; H-MET 1 ; T-GAL 1 ; T-CIT 1
1991～95	463,719	667	79	46	PKU 9 ; HPA 6 ; HIS 21 ; HCU 1 ; GAL- II 1 ; GAL- III 7 ; H-MET 1
1996～2000	463,087	522	52	15	PKU 4 ; HPA 5 ; GAL- III 6 ; H-MET 1
2001～05	470,316	893	67	21	PKU 1 ; HPA 6 ; MSUD 3 ; T-MET 1 ; GAL- II 1 ; GAL- III 9
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	98,592	94	13	5	PKU 4 ; MSUD 1
2012	99,314	213	33	13	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-MET 2
2013	100,375	211	34	12	HPA 2 ; MSUD 1 ; GAL- II 1 ; GAL- III 1 ; PA 3 ; MCC 1 ; GA- I 1 ; CPT- II 欠損症*1 ; CTD*1
2014	102,729	166	40	9	PKU 1 ; HPA 1 ; MMA 1 ; PA 2 ; MCC 2 ; VLCAD 欠損症 1 ; GAL- III 1 ; シトリン欠損症*1 ; CTD*1
計	3,762,534	7,611	818	369	PKU 36 ; HPA 31 ; BH4 3 ; HCU 3 ; MSUD 8 ; GAL- I 1 ; GAL- II 13 ; GAL- III 46 ; PA 8 ; MMA1 ; MCC3 ; GA- I 1 ; MCAD 欠損症 2 ; VLCAD 欠損症 1 ; TFP/LCHAD 欠損症 1 HIS 207 ; (シトリン欠損症*2 ; CPT- II 欠損症*2 ; CTD*2 ; CIT 1 ; ARG 1 ; H-MET 7 ; T-MET 6 ; T-GAL 2 ; 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; MMA=メチルマロン酸血症; 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; VLCAD=極長鎖アシル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)

94.3%, 92.9%, 92.6%, 92.5%, 91.3%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、国立成育医療研究センター研究所マススクリーニング研究室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

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

国立成育医療研究センター研究所マススクリーニング研究室と米国CDCが実施している外部精度管理に、それぞれ年3回の割合で参加している。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

2014年度はタンデムマス法が正式に導入されて3年目となる。導入初年度から3年間にタンデムマス法により新たに発見された疾患をみると、2012年度に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2次対象疾患)の5疾患、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2次対象疾患)の3疾患、2014年度はメチルマロン酸血症、極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症の2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

表6 先天性代謝異常症の発見率

(1974~2014年度)				
	疾患	初回検査数	発見数	発見率
アミノ酸代謝異常症	フェニルケトン尿症	3,752,535	36	1/104,237
	高フェニルアラニン血症	3,752,535	31	1/121,050
	ビオプテリン欠乏症	3,752,535	3	1/1,250,845
	ホモシスチン尿症	3,752,535	3	1/1,250,845
	メーブルシロップ尿症	3,736,329	8	1/467,041
糖質代謝異常症	ガラクトース血症	I型 3,736,329	1	1/3,736,329
		II型 3,736,329	13	1/287,410
		III型 3,117,918	46	1/67,781
有機酸代謝異常症	プロピオン酸血症	302,418	8	1/37,802
	メチルマロン酸血症	302,418	1	1/302,418
	メチルクロトニルグリシン尿症	302,418	3	1/100,806
	グルタル酸血症 I型	302,418	1	1/302,418
脂肪酸代謝異常症	MCAD 欠損症	302,418	2	1/151,209
	VLCAD 欠損症	302,418	1	1/302,418
	TFP/LCHAD 欠損症	302,418	1	1/302,418
合 計			158	1/10,383
タンデムマス法2次スクリーニング対象疾患				
	シトリン欠損症	302,418	2	1/151,209
	CPT-II欠損症	302,418	2	1/151,209
	カルニチントランスポーター異常症	302,418	2	1/151,209

れまで以上にわれわれの力量が問われており、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、患者の発症予防と障害防止のために、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。

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へ深く感謝の意を表したい。

(文責 世良保美)

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、36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。

2014 (平成26) 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)』¹⁾が出された。東京都では従来、甲状腺刺激ホルモン (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きた。しかし、このガイドラインに基づき、2015年4月よりTSH濃度表示をすべて全血値に変更した。これは非常に大きな改革であったと考える。

本稿では、2014年度のスクリーニング成績のまとめを示す。

また、2015年の第42回日本マススクリーニング学会で、「東京都の低体重2回目採血におけるCHスクリーニングの成績」として低出生体重児の2回目採血率が2009年度以降上昇していること、その前後の変化について報告したので、その内容の一部を紹介する。

2014年度のスクリーニング成績

本会における2014年度の先天性甲状腺機能低下症 (CH) 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った。本稿は2014年度の報告であるので、従来の血清表示で示す。血清表示で40 μ IU/mL (全血表示では25 μ IU/mLに相当) 以上を示した場合には即精密検査、血清表示15~40 μ IU/mL (全血表示では9~25 μ IU/mLに相当) 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。全血表示とした場合のTSH基準値を表2に示す。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、遊離サイロキシン (FT₄) をELISA法 (エンザプレートNFT₄, 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

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 IU/mL)	15~40 : 再採血	10~20 : 再々採血	
血清表示	< 15 : 正常	< 10 : 正常	< 8 : 正常

(注) TSH 濃度表示は、全て血清濃度単位に換算して表している
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

表2 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(東京都予防医学協会)

	初回検体	再採血検体	再々採血検体
TSH (μIU/mL)	≥ 25 : 即精密検査 9 ~ 25 : 再採血	≥ 12 : 精密検査 6 ~ 12 : 再々採血	≥ 5 : 精密検査
血清表示	< 9 : 正常	< 6 : 正常	< 5 : 正常

(注) TSH上位3パーセント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

表3 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(M)と-2.5SD値

FT ₄ (ng/dL)	採血 日齢					
	4~7日		8~14日		15日以降	
在胎週数 (週)	M-2.5SD	平均	M-2.5SD	平均	M-2.5SD	平均
~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				

については、TSHとFT₄の両者を測定している。陽性例については、TSH値とともにFT₄値も採血医療機関に知らせている。

新生児のFT₄基準値は、従来1.0~3.0ng/dLとしてきたが、現在は採用していない。表3に在胎週数別・採血日齢別FT₄の参考値を示す²⁾。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4に示す。2014年度の月別スクリーニング成績を表5に示す。

2014年度のスクリーニングの総検査数は102,729人で、初回検査で即精査となったのが35人(0.034%)であった(表5)。この中にはTSH 100μIU/mL以上で至急精査が必要と考えられたケースが18例

表4 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パーセントイルの件数(%) (注)	TSH μIU/mL (%) (注)			TSH 15μIU/mL以上の合計 (%) (注)
				15~40	40~100	100<	
				(1980~2014年度)			
1980~1984	673,686	564,717	18,142 (3.21)	684 (0.121)	46 (0.008)	59 (0.010)	789 (0.140)
1985~1989	587,334	510,382	16,795 (3.29)	1,214 (0.238)	58 (0.011)	42 (0.008)	1,314 (0.257)
1990~1994	508,463	467,437	15,475 (3.31)	2,459 (0.526)	85 (0.018)	52 (0.011)	2,596 (0.555)
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)
2014	110,629	102,729	3,081 (3.00)	474 (0.460)	16 (0.016)	18 (0.018)	508 (0.495)
計	3,813,052	3,459,087	113,965 (3.30)	17,207 (0.497)	575 (0.017)	464 (0.013)	18,246 (0.527)

(注) TSHのcut-off値は1985年度までは20μIU/mL、1986年度以降は、15μIU/mL
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
()内は、本検査センターでの検査数に対する%を示す

表5 月別先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング成績

(2014年度)

年	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	
2014年	4	8,132	148	266	50 (0.61)	5	3	1	9	
	5	8,600	169	274	46 (0.53)	3	4	0	7	
	6	8,021	148	250	38 (0.47)	4	4	0	8	
	7	9,331	172	288	34 (0.36)	2	1	0	3	
	8	8,712	146	257	42 (0.48)	2	3	1	6	
	9	9,122	150	280	57 (0.62)	5	3	1	9	
	10	9,341	176	293	58 (0.62)	2	5	2	9	
	11	8,168	149	260	47 (0.58)	3	6	0	9	
	12	8,679	150	279	56 (0.65)	3	5	0	8	
	2015年	1	8,849	166	278	68 (0.77)	1	6	1	8
		2	7,635	148	244	41 (0.54)	2	8	1	11
		3	8,139	149	261	47 (0.58)	3	4	1	8
	計	102,729	1,871	3,230	584	35	52	8	95	
	(%)		(1.82)	(3.14)	(0.57)	(0.034)	(0.051)	(0.008)	(0.092)	

(0.018%) 含まれていた(表4)。1人はTSH 40 μ IU/mL未満ではあるが、担当医と相談の上、即精査とした。再採血依頼数は584人(0.57%)であった(表5)。

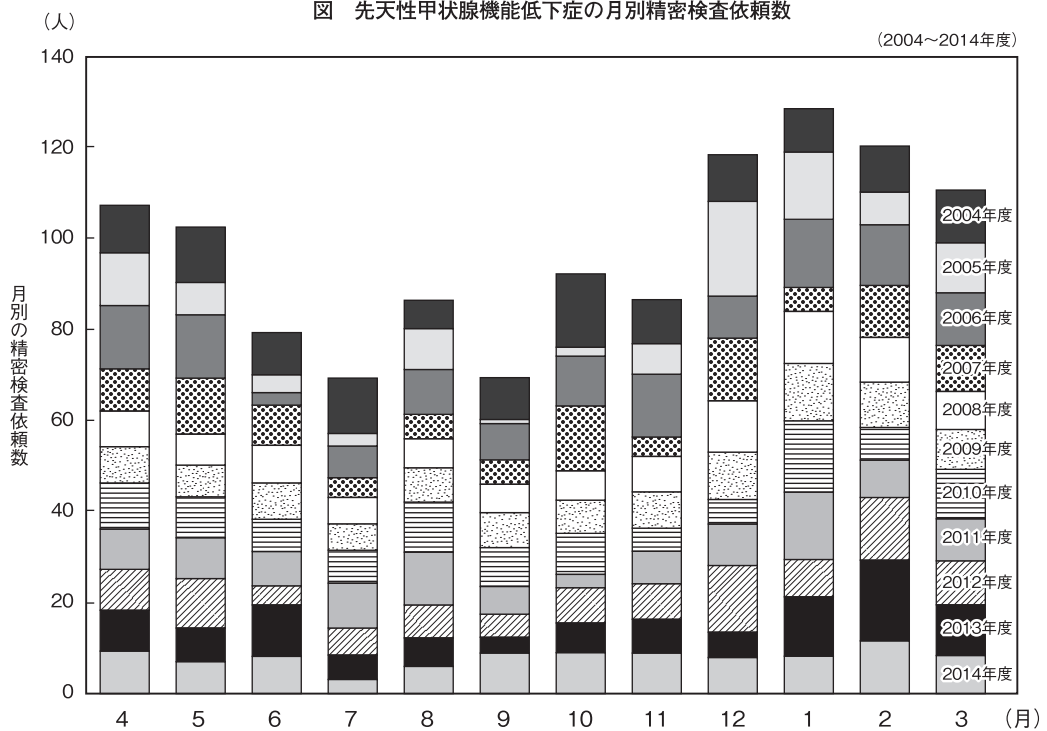
2000年度から都立病院で出生した新生児が加わったため、2000年度の総検査数(98,101人)が1999年度に比べて7,342人増加した。2001年度は2000年度に比べて2,074人減少し、2002～2005年度はさらに減少している。しかし、東京都の出生数は2006年度以

降は増加傾向となり10万人を超えている。その結果、2014年度の総検査数(102,729人)は2005年度に比べて11,945人増加している(表4)。

2014年度のTSH 15 μ IU/mL以上の合計は508人(0.495%)であり、再採血となるTSH 15～40 μ IU/mLの数が474人と減少傾向にある。即精査となるTSH 40 μ IU/mL以上の数は34人で、2013年度より6人増加した(表4)。

図 先天性甲状腺機能低下症の月別精密検査依頼数

(2004～2014年度)



精密検査依頼数月別の変動をみると、2014年度は、10人以上と多かったのは2月のみであった(表5)。2004年から2014年の累積の変動をみると、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。TSHの測定値の分布をみると、冬期に全体に高く、夏期に低くなる傾向がみられている。TSHの測定値は出生後の採血日齢にも影響される。このような点について、現在検討を行っているところである。

東京都の低体重2回目採血におけるCHスクリーニングの成績(第42回日本マススクリーニング学会にて発表)

『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)』では、早産児・低出生体重児の取り扱いについて以下のように述べている。

「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。」

東京都では、低出生体重児2回目採血の重要性から、2009年4月に福祉保健局少子社会対策部子ども医療課長が、採血医療機関に宛てて2回目採血実施の徹底を促す事務連絡を送付している。本会においても、2009年度から低出生体重児の初回採血結果報告書には「低体重2回目」と印字した採血ろ紙を同封することにし、さらに2010年度からは、初回採血結果報告書を基準値以内の場合にも「正常」とせず、「判定保留」とするなど、2回目採血実施率の改善に向けて取り組んできた。これらにより飛躍的に2回目採血の実施率を上げることができた。その結果、CHのTSH遅発上昇型を含め、以前は見逃されていた症例が発見されていることが予想される。

(1) 対象と方法

2005～2013年度に都内の病院で出生した低出生

体重児19,871人を対象とした。前期(2005～2008年度)の初回採血数は9,097件、平均日齢は9.2日であり、全項目正常の7,939件のうち2,378件(回収率30.0%)について2回目採血が実施され、平均日齢は33.0日であった。後期(2009～2013年度)の初回採血数は10,774件、平均日齢は7.1日であり、全項目正常の9,508件のうち8,794件(回収率92.5%)について2回目採血が実施され、平均日齢は31.4日であった。TSHの再採血基準は、日齢13以下の時15 μ IU/mL(以下すべて血清値)以上、日齢14～20の時10 μ IU/mL以上、日齢21以上の時8 μ IU/mL以上を用いた。精査基準はTSH 40 μ IU/mL以上であるが、前期は日齢21以上かつTSHが8～40 μ IU/mLであれば担当医師と相談の上要精査とする場合もあった。再採血においてTSH 20 μ IU/mL以上か、日齢21以上かつTSH 8 μ IU/mL以上の場合は要精査とした。

(2) 結果

低体重2回目採血の成績は、前期は要精査12例(0.505%)、要再採血134例(5.635%)、再採血後の要精査19例(0.799%)であった。後期は要精査21例(0.239%)、要再採血280例(3.184%)、再採血後の要精査25例(0.284%)であった。TSH 40 μ IU/mL以上の児は前期は2.3例/年、後期は4.0例/年、再採血後にTSHが40 μ IU/mLを超えた児は、前期は0.5例/年、後期は1.0例/年であった。再採血後のTSHが30 μ IU/mLを超えた例は9年間で13例であった。

体重別では要精査率・再採血率ともに、1500～1999g<1000～1499g<1000g未満の関係にあった。

(3) 考察

初回検査正常の後にTSHが40 μ IU/mL以上に上昇した低出生体重児の発見頻度は、2009年度以降2.8例/年から5.0例/年へと増加しており、低体重2回目採血の浸透によってTSH遅発上昇型CHの捕捉率が向上した可能性が示唆された。その一方で2回目採血時の陽性率は2009年度以降大きく低下しており、原因の一つとして、1500～1999gの児の2回目採血に占める割合が51.2%から65.2%へ上昇したことが考

えられる。この群は低体重児の中では比較的陽性率が低いため、全体値を引き下げる要因になったと思われる。

極低出生体重児(1500g未満)の2回目採血時期は多くが日齢21以降であり、これは極低出生体重児にとってはTSHの生理的な上昇時期にあたるため、正常体重児と同じ判定基準を使用すべきかどうかの検討が必要である。これまでの経験では、2回目採血(日齢43)から再採血(日齢55)にかけてTSHが8.5 μ IU/mLから39.0 μ IU/mLまで上昇した例が存在するため、日齢21以上の再採血基準であるTSH 8 μ IU/mL以上は妥当と思われる。再採血後の精査例では、TSH 8~20 μ IU/mLの軽度高値が持続している例が63.6%と多く、この点については今後さらに検討が必要である。

おわりに

CHの新生児マススクリーニングは、35年以上の歴史を刻み、わが国で多くの成果をあげている。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)』も出された。しかし、全国的にみて、CHの新生児マススクリーニングはまだまだ問題が多いことも確かである。TSHとFT₄の同時測定が一部の地域のみで行われていないことが、第一の問題点と言えよう。TSHとFT₄の同時測定が全国的に広がることが期待されている。

新生児マス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、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) 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). 日本小児内分泌学会ホームページ <http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20140513.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.

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講師

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, 2014(平成26)年で25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260万人を超え, 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, 2014年度の成績として, ①これまでのスクリーニング成績, ②2014年度のスクリーニング実施状況とその成績, ③2014年度の精密検査者の概要, ④2014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(%)	(1984~2014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)
2014	102,729	574 (0.56)	26 (0.025)	6 (0.006)	(23)
総 数	2,634,633	10,958 (0.42)	542 (0.021)	129 (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2014年度までに発見された患者数は、追跡調査を行わなかった2005～2006年度を除くと129人で、その頻度は1/2,0424 (129/2,634,633)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。

2014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、従来どおり直接法(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

2014年度の受付検体数は102,729件で、前年度よりも2,354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年度に東日本大震災の影響と思われる1,800人あまりの減少を認めたが、その後は

検査件数も回復し、本年度はスクリーニングを開始してから最多の検査数となった(表1)。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574件(0.56%)と、前年度の656件(0.65%)を大幅に下回り、精密検査数も26件(0.025%)と、わずかではあるが前年度より減少した(表1)。1984年施行以来、全体での平均は再採血が0.42%、精密検査が0.021%であり、比較すると再採血、精密検査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は2012年度以降上昇に転じ、特に2012年度、2013年度はいずれも大幅な増加を見せたが、ここにきてまた減少した。いまだ例年に比べ高めの水準ではあるが、とりあえずは推移を見守っていききたい。

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。

表2 月別副腎過形成症検査数

月	初検査数	低出生体重時 2回目検査数(%)	保留検査数 (%)	再検査数(%)	精密検査数(%)		CAH 患児数
					初検時	再検時	
					(2014年度)		
4	8,132	148 (1.82)	268 (3.30)	50 (0.61)	2	2	2
5	8,021	148 (1.85)	248 (3.09)	32 (0.40)		1	
6	8,600	169 (1.97)	262 (3.05)	28 (0.33)		1	
7	9,331	172 (1.84)	289 (3.10)	60 (0.64)	2	2	1
8	8,712	146 (1.68)	266 (3.05)	40 (0.46)		1	1
9	9,122	150 (1.64)	278 (3.05)	37 (0.41)		4	
10	9,341	176 (1.88)	296 (3.17)	67 (0.72)		3	
11	8,168	149 (1.82)	253 (3.10)	47 (0.58)	1	1	
12	8,679	150 (1.73)	286 (3.30)	60 (0.69)		1	
1	8,849	166 (1.88)	321 (3.63)	68 (0.77)	1	2	2
2	7,635	148 (1.94)	322 (4.22)	42 (0.55)		1	
3	8,139	149 (1.83)	297 (3.65)	43 (0.53)		1	
計	102,729	1,871 (1.82)	3,386 (3.30)	574 (0.56)	6 (0.006)	20 (0.019)	6

表3 先天性副腎過形成症 (21-OHD) マ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

2014年度の要精密検査者について

前述したように、2014年度の要精密検査者は26人であった(表4)。診断は、古典型CAH 4例、非古典型(CAH) 2例、一過性の高17-OHP血症を含む偽陽性20例であった。発見された古典型4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。明らかな副腎不全症状を認めたとするケースはなく、初診時の血清Na値はいずれも135mEq/L以上、血清K値は6mEq/L未満であった。スクリーニングにより、速やかな受診と副腎クリーゼを発症する前の治療が開始できていると言える。

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1例あり、出生の外性器男性化に伴う性別判定困難女児例と考えられる。

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6例で、そのうち4例が古典型(塩喪失型)であった。一方、複数回(2回1例、3回18例、4回1例)の検査で要精密検査となった20例のうち、2例が非古典型、18例が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26例のうち実際の6例(非古典型2例を含む)の患者が占めた割合(陽性適中率)は23.1%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4例は、出生医療機関と精査医療機関が異なる2例を含め、全例が日齢10までに専門医療機関で精査されていた。これは引き続き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なされていることを示している。

なお、非古典型と診断された2例は、精査されるまでの期間がいずれも生後30日以降であり、再採血などを行った上で精査になったケースである。非古典型は軽症型であり、外性器異常、adrenal crisisのいずれも生じないため、緊急での精査が不要な疾患であり、治療も必ずしも必要ではない。したがって元来CAHスクリーニングにおいて発見することを目的とした病型ではなく、精査日までの遅れはやむを得ないものとする。しかし非古典型も慎重な経過観察が必要な疾患であることに変わりはなく、非古典型がスクリーニングにおいて発見されることは重要なことであるとする。

以上、これらの調査結果は、CAHスクリーニングの目的である塩喪失によるadrenal crisis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た。

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。

表 4 要精密検査者

(2014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
519	3140	38	1	4	200.0以上	295.3	男	0	203.1	137	5.8	107	なし	なし	CAH (SL)
520	3173	41	1	3	139.7	95.5	男	10	60.2	137	4.9	104	なし	なし	CAH (SL)
521	3374	41	1	5	200.0以上	65.3	不明>女	1	102.0	139	4.5	103	なし	あり	CAH (SL or SV)
522	3516	40	1	5	62.9	39.0	男	8	163.7	138	5.9	104	なし	あり	CAH (SV)
523	2698	36	2	22	43.8	21.0	男	43	36.1	138	5.0	106	なし	なし	CAH (NC)
524	2632	35	3	20	43.0	12.9	男	33	37.8	140	5.4	107	なし	なし	CAH (NC)
525	2130	35	1	5	53.2	27.6	男	11	3.7	138	5.8	106	なし	なし	偽陽性
526	2514	34	3	28	24.0	5.8	男	68	6.2	139	4.6	107	なし	なし	偽陽性
527	2676	37	3	22	28.6	8.4	男	35	2.6	137	4.6	101	なし	なし	偽陽性
528	2354	34	3	25	22.7	8.6	男	77	4.6	137	5.2	107	なし	なし	偽陽性
529	2048	33	3	32	34.4	14.9	女	48	8.0	142	6.2	113	なし	なし	一過性高 17-OHP 血症
530	3062	37	3	20	21.5	7.0	女	27					なし	なし	偽陽性
531	2640	35	3	29	24.8	7.6	男								偽陽性*
532	2360	37	3	27	18.6	6.7	女	46	2.7	139	5.2	106	なし	なし	偽陽性
533	2460	37	3	20	22.4	8.4	女	34	2.7	143	5.0	108	なし	なし	偽陽性
534	2646	36	3	24	19.8	6.8	男	34	3.0	138	4.9	107	なし	なし	偽陽性
535	2382	36	3	19	22.2	11.6	男	45	2.4	139	5.5	105	なし	なし	偽陽性
536	2602	37	3	26	15.8	5.5	男	49	1.0	140	5.7	106	なし	なし	偽陽性
537	2606	36	3	26	15.8	5.8	男	65	0.5	138	4.6	109	なし	なし	偽陽性
538	2696	37	3	19	24.2	6.0	男	39	1.5	138	5.4	105	なし	なし	偽陽性
539	2787	38	3	24	22.5	6.0	男	24	6.0	140	6.6	110	なし	なし	偽陽性
540	3200	39	3	28	18.7	6.0	女	39	4.3	137	5.3	104	なし	なし	偽陽性
541	2598	36	1	6	67.0	33.3	男								偽陽性*
542	2619	36	3	31	40.6	5.4	男	31	5.4	142	4.9	109	なし	なし	偽陽性
543	2278	37	3	23	18.2	8.7	女	55	4.4	141.7	5.0	108	なし	なし	一過性高 17-OHP 血症
544	2466	35	4	54	64.0	26.6	男								偽陽性*

(注) SL:塩喪失型
SV:単純男性化型
NC:非古典型
*:調査票返却なし, 病型のみ確認

2014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回採血し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年には現状の医療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時期で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)。2014年度は1,871件で、全体の初回検体数に占める割合は1.82%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、2011年度以降、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、別の会社が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(2015年12月10日)ではまだ保険収載されたとの情報はない。

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も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の測定が必要である場合は、依頼方法なども含め本会に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)。

[3] 結果表示について

本会では17-OHPの結果表示を、一般的な検査会社などで行われる内分泌学的検査結果に合わせて血清表示にしている。これは実測値に係数(2.0)をかけて血清予測値としたものであるが、国内の他のマススクリーニング検査機関のほとんどは実測値である全血表示を用いている。他機関と統一性をもたせ

るために、2015年度以降は本会の表示も全血表示にする予定である。

[4] 23年間の東京都CAHスクリーニングのまとめ

1989年にCAHのスクリーニングが東京都で導入されて20年以上が過ぎている。その間スクリーニングを受けた新生児は200万人以上に上る。本年、2013年度までのスクリーニング結果を論文としてまとめた¹⁾。

詳細は述べないが、①スクリーニングの当初の目的である副腎不全の予防、および46,XX症例での的確な性別決定の支援が、全体として適切に行われたこと、②非古典型の割合が西欧諸国に比べて頻度が低いこと、③陽性適中率は全期間平均で25.8%であり、これはこれまでの西欧の大規模研究と比べても高い数値であること、④しかし在胎37週未満での陽性適中率は極めて低く(2.0%)、改善の余地があること、等を報告した。

今後も十分な追跡調査による精度管理を行いながら、東京都のCAHスクリーニングを行っていきたい。

以上、簡単ではあるが、2014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) Tsuji A, et al : Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Tokyo, Japan from 1989 to 2013 : a retrospective population-based study. BMC pediatrics 15 : 209, 2015.

フェニルケトン尿症女子患者の妊娠と出産

大和田 操

東京都予防医学協会
代謝病研究部長

鈴木 健

城西大学薬学部

北川 照 男

日本大学名誉教授

はじめに

わが国では1977 (昭和52) 年から全新生児を対象にして、「先天性代謝異常症等の新生児マス・スクリーニング」が開始された。この検査は、治療法がある先天性疾患を早期に発見し、早期治療によって病気に起因する障害を予防する目的で、厚生省 (現厚生労働省) の指導によって開始された。当初は、食事療法が有効な先天性代謝異常症4疾患が選択され、後に薬物療法を行う内分泌疾患2疾患が追加され、また、2012 (平成24) 年度からはタンデム質量分析計が検査に導入されて、対象疾患が19種類に増加した。1977年度から検査が行われるようになった先天性代謝異常症4疾患に対しては、厚生省研究班ならびに特殊ミルク事務局が、2002年まで毎年一回、発見された患者の追跡調査を行い、対象のアミノ酸代謝異常症については表1のように各疾患の発見数が報告されている¹⁾。2003年度には個人情報保護に関する法律が制定されたため、各地方自治体からの協力が得られなくなり、本調査は行われなくなったが、それまでの25年間では全国の自治体から90%以上の協力が得られており、日本におけるこれらの疾患のおおよその発見頻度が把握できたと考えられている。その結果、血中フェニルアラニン (Phe) が上昇する遺伝的な疾患、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 non-PKU hyperphenylalaninemia (以下、non-PKU

HPA) が最も多く発見され、日本におけるそれらの発生頻度は約1/58,000と計算される (表1)。

東京都では、東京都立衛生研究所および東京都予防医学協会 (以下、本会) がこの検査を担当することになり、2000年からは東京都で出生する全新生児のスクリーニング検査を本会が担当しているが、東京都においても、Pheが高値を示して精密検査対象となった新生児は1977~2014年の間に102例に達しており、その中で55例がPKUおよびその軽症型であるHPAであることが確認されている。発見されたPKUの中ですでに成人している例は20例を超えており、その概略については昨年度の年報に報告したが²⁾、そのうちの半数は女子患者であり、妊娠・出産の時期に達しているため、本年度はPKU女子の妊娠・出産

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

に関する本会の関わりについて紹介したい。

フェニルケトン尿症とは

血液に含まれる窒素化合物の主なものは高分子の蛋白質であり、その濃度は約7g/dlであるが、蛋白質を構成している20種類の小分子、L-アミノ酸も遊離の状態でも少量存在し、それらの濃度はおおよそ50mg/dlである。その中で健常人の血中フェニルアラニン(Phe)は、1~2mg/dlであるが、Pheをチロシン(Tyr)に変換する働きを持つPhe水酸化酵素(PAH)に遺伝的な障害があると血中Phe値は数倍~数十倍高くなり、その状態が続くと、知能障害、痙攣、メラニン色素欠乏等を生じるようになる。この疾患はフェニルケトン尿症と称され、Phe摂取制限食治療を新生児期から行うことによって上記の障害が予防されるため、新生児スクリーニングの対象疾患の一つとして選択された。この疾患は、「常染色体性劣性遺伝」という遺伝形式で発症し、症状を認めない(しかしPAHの働きが健常人の1/2と低い)両親から、毎回の妊娠時に1/4の確率で発症する。一般に血中Phe値が20mg/dl以上の場合を古典的PKU、20mg/dl未満をnon-PKU HPAに分類し、血中Phe値が低いほど症状が軽い。現在のところ、Phe摂取制限食による食事療法が最もよい治療法とされている。

PKU女子患者の妊娠と胎児障害—歴史的背景—

PKU女子患者の出産では、児がPKUでないにもかかわらずさまざまな胎児障害が発生することが1950

年代に報告され、PKU女子患者の妊娠には“maternal phenylketonuria”(日本ではマターナルPKUと称されている)という病名が使用されるようになった。そして、すでに1980年にはLenkeとLevyによる大規模な国際調査³⁾によって、未治療のPKU、HPAの母親から出生した児には表2のような胎児障害が発生することが明らかにされ、特に母体の血中Phe値が20mg/dl以上の場合、知能障害の発症率が90%を超えることが報告された。その後も多くの研究の結果、これらの胎児障害を予防するためには、妊娠前からの血中Phe値の厳しい管理が必要なが明らかにされた。しかし今日なお、PKU女子の妊娠で健常児を得ることは容易ではない⁴⁾。

マターナルPKUの管理—駿河台日本大学病院小児科および保健会館クリニック代謝病外来における経験—

われわれは1980年代後半からマターナルPKUの管理を行い、妊娠前から血中Phe濃度を5mg/dl前後に保つことで、これまでに10人の健常児を得ることができた。

1980~1990年代には、紅毛、皮膚症状などから乳児期にPKUと診断された例や、年長の同胞がPKUであったため早期にPKUであることが明らかにされて食事療法を開始した女子患者で、出産を希望して訪れた女子患者が治療対象となった^{5)~10)}。そして、3例の成人女子PKUに対して妊娠前から厳格な食事療法を開始して、6人の健常児が出生した。その後、新

生児スクリーニングで発見されたPKU患者が成人する時期となり、Phe摂取制限食治療を継続したPKU女子患者が妊娠・出産を希望して訪れるようになって、われわれの施設でも2002年に1例、2015年には3例のマターナルPKUからの健常児出産を経験した¹¹⁾。

これらの児は、妊娠38~40週

表2 マターナルPKUの胎児障害の国際調査成績
—未治療のPKU/HPAの妊娠に発症した胎児障害の頻度*—

母体の血中Phe値	20mg/dl>	16~19mg/dl	11~15mg/dl	3~10mg/dl	一般の妊娠における頻度**
自然流産	24%	30%	0%	8%	15~20%
知能障害	92%	73%	22%	21%	5%
小頭症	73%	63%	35%	24%	4.8%
先天性心疾患	12%	15%	6%	0%	0.8%
低出生体重	40%	52%	56%	13%	9.6%

(Lenke & Levy, N Engl J Med, 1980)

(注) * : 115例のPKUおよびHPA母体の、444回の妊娠における発症率(%)

** : 1980年当時の頻度の報告

で出生し、出生3日後の血中Phe値はいずれも2mg/dl以下であり、表3のようにPKU妊娠に伴う胎児障害を認めず、妊娠前から母体の血中Phe値を低く管理することによって健常児を出産することが可能なことが改めて確認された。

マターナルPKU管理におけるたんぱく質代替物の役割—特殊ミルク事務局による支援体制—

厚生労働省策定の食事摂取基準では、妊娠・授乳期のエネルギー、たんぱく質摂取を中心とした付加量を示しているが、PKU女子患者の妊娠を継続させて健常児を出産させるためには、妊娠前からの栄養管理が重要で、わが国でも妊娠に伴うエネルギーおよびたんぱく質の付加量が設定されている。PKUの妊娠では、たんぱく質の付加に対してたんぱく質代替物摂取量を増加させることが必要で、治療ミルクに比べてたんぱく質代替物含有率が高いA1やMP-11の使用が必須となる。1980年代には治療ミルクに加えて特殊ミルク登録品であるA1が使用されたが、1996年以降、アミノ酸に比べて無味・低臭のMP-11が開発され、登録品となったため、出産を希望するPKU女子患者に対しても特殊ミルク事務局を介してMP-11が無償で供給されるようになった。表3に示した7例のマターナルPKUのうち、症例1を除く6例においても、アミノ酸末に比べて味のよいたんぱく質代替物であるMP-11を妊娠準備期から使用すること

が可能となった。

マターナルPKU管理に関わる検査センターの役割—東京都予防医学協会小児スクリーニング科の経験—

本会の小児スクリーニング科では、駿河台日本大学病院小児科および本会所属の保健会館クリニック代謝外来に来院しているPKUのろ紙血および血清Phe値の測定を担当しており、マターナルPKUの管理にも関わってきた。妊娠を希望して来院するPKU女子患者では、血中Phe値を頻回に測定してその値を5mg/dl前後に保つことが必要であるが、採血の度に医療機関を訪れることには困難を伴うため、駿河台小児科では、糖尿病患者が自己血糖測定の際に使用する穿刺針を使用して、ガスリーろ紙に自己採血を行うことを指導した。その採血ろ紙を当会小児スクリーニング科に郵送してもらい、Phe値を測定し、その結果を担当医に報告して食事療法の評価を行った。その際、ろ紙血Phe測定値が血清Phe測定値を正しく表しているか否かが重要となる。そこで、1985年から反復して血中Phe値を測定した8例のPKUにおける述べ970回のろ紙および血清Phe値の相関について検討したところ⁸⁾、図のようにろ紙血のGuthrie法と血清のアミノ酸自動分析法(日立835型)による測定値との相関および、ろ紙血のGuthrie法と液体クロマトグラフィー(日本分光ガリバーシステム)法と

の相関係数rは、いずれも0.978と強い相関を示していたため、ろ紙への自己採血によるPhe測定はマターナルPKUの経過追跡に十分使用可能と結論した。2003年からは、ろ紙血Phe値の分析にHPLC(日立7600)、血清Phe値分析にはアミノ酸自動分析機(日立L-8800)を使用

表3 妊娠前から治療を行ったマターナルPKUの7例

症例No.	診断	診断根拠	周産期に使用したたんぱく質代替物	出生時の児の状況			
				血中Phe値(mg/dl)	身長/体重(cm/Kg)	頭囲(cm)	
1	PKU	兄がPKU	PKU治療乳+A1	第1子	2mg/dl未満	47/2,895	32.5
			PKU治療乳+A1	第2子		50/3,114	33.5
2	PKU	兄がPKU	PKU治療乳+MP-11	第1子	2mg/dl未満	50.5/3,314	34
			PKU治療乳+MP-11	第2子	地方で出産し健常児と報告あり		
3	PKU	紅毛、皮膚症状	PKU治療乳+MP-11	第1子	2mg/dl未満	46/2,688	33
			PKU治療乳+MP-11	第2子	地方で出産し健常児と報告あり		
4	PKU	新生児スクリーニング	PKU治療乳+MP-11	第1子	2mg/dl未満	49/3,084	34
5	HPA	新生児スクリーニング	PKU治療乳+MP-11	第1子	2mg/dl未満	50/3,178	35
6	PKU	新生児スクリーニング	PKU治療乳+MP-11	第1子	2mg/dl未満	45/2,584	31
7	PKU	新生児スクリーニング	PKU治療乳+MP-11	第1子	2mg/dl未満	48/2,955	33

しているが、それによる両者の相関係数も $R^2=0.935$ とよい相関を示している¹¹⁾。

そのため最近では、マターナルPKUの管理で血清アミノ酸分析を行う回数は減少し、患者の医療機関の頻回受診による負担が軽減したと考えている。

むすび

以上、妊娠前から厳格な食事療法を行って、健康児を得た経験について報告した。前述のように、PKUは常染色体性劣性遺伝を示す代謝病であり、患者における一対のPAH遺伝子は両方ともPheをTyrに変換できないために発生する遺伝性疾患である。したがって、片方のPAH遺伝子に変異しているが、他方が野生型(正常に働いている)遺伝子である場合には発症せず、このような場合を“PKU保因者”と呼んでいる。結婚した相手が両方ともPKU保因者である場合、毎回の妊娠で1/4の胎児がPheを代謝できない体質(これをホモ接合体と云う)を持つことになるが、ホモ接合体のPKU患者がPAH遺伝子に変異していない相手と結婚しても、遺伝学的にはホモ接合体は生じない。われわれが経験したマターナルPKU6例から生まれた10人の子どもの血中Phe値は正常で、非PKUと判定されて、その後の発達・発育に

異常は見られず、すでに大学生になっている例もある。

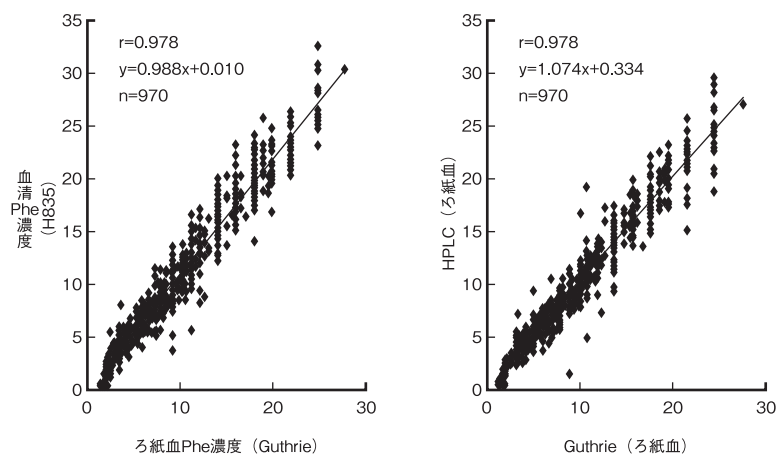
われわれが経験したマターナルPKUのうち、新生児スクリーニングで発見されたPKU女子患者の場合には、将来の妊娠・出産について保護者から教育され、血中濃度は各年齢の治療基準に則って食事療法を継続していたため、スクリーニング以前の例に比べて管理が容易であった。今後のマターナルPKUにおいては、以前よりも予後が良好になるであろうと期待している。

(共同研究者：間下充子，長谷川智美)

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 第41号：7-10, 2005
- 2) 大和田 操, 他：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. 東京都予防医学年報 第44号：159-165, 2015
- 3) Lenke RR, Levy HL：Maternal phenylketonuria and hyperphenylalaninemia. An international survey of outcome of untreated pregnancies. N.Engl.J.Med. 303：1202-1206, 1980.
- 4) Koch R, et al：Maternal phenylketonuria. An international study. Mol.Genet.Metab. 71：233-239,

図 同時採血を行った血清およびろ紙血中Phe測定値における相関



(注) H835：日立835型アミノ酸自動分析計
HPLC：日本分光ガリバーシステム高速液体クロマトグラフィー

2000

- 5) Owada M, 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.
- 6) 大和田 操, 他: PKUと妊娠—マターナルPKUの自験例を中心に—. 特殊ミルク情報 第23号: 22-25, 1991
- 7) 大和田 操, 他: 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 (1) : 25-28, 1999
- 8) 鈴木 健, 他: 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
- 9) 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
- 10) 碓井ひろみ, 他: 新生児スクリーニングで発見されたフェニルアラニン水酸化酵素異常症患者の妊娠管理に関する研究. 日本先天代謝異常学会誌31, 第57回日本先天代謝異常学会総会号: 121, 2015
- 11) 大和田 操, 他: 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. 東京都予防医学年報 第42号: 141-146, 2013