

新生児の先天性代謝異常症のスクリーニング成績 (第27報)

鈴木 健

東京都予防医学協会検査研究センター

大和田 操

女子栄養大学大学院教授

北川 照 男

日本大学名誉教授

はじめに

東京都予防医学協会(以下「本会」)では、東京母性保護医協会(現東京産婦人科医会)の協力を得て、1974(昭和49)年9月から新生児のろ紙血液の供給を受け、アミノ酸代謝異常症であるフェニルケトン尿症およびホモシスチン尿症の2疾患について、検査費受診者負担によるスクリーニングを開始した。その後メープルシロップ尿症、ヒスチジン血症および糖代謝異常症であるガラクトース血症検査も導入された。

1977年からはこれらの疾患に対する新生児スクリーニング費用が公費化され、本会は東京都衛生局(現福祉保健局)の委託を受けて都立病産院以外の都内の病産院で出生した新生児について先天性代謝異常症を対象としたスクリーニング(都内全出生児の約90%)を実施することとなった。そして、1980年3月からは先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)がスクリーニング対象として加えられ、さらに1989(平成元)年1月から先天性副腎過形成症が対象疾患となったが、1993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。2000年からは都立病産院で出生した新生児についても都から委託を受けてスクリーニングを実施することになり、上記の6疾患については都内で出生した新生児のすべてについて新生児スクリーニングを本会が行うようになり、現在に至っている。

開始当初から、アミノ酸代謝異常の検査法として微生物学的検査法であるガスリー法、糖代謝異常症の検査法としてペイゲン法および蛍光発色を確認す

るポイトラー法を用いてスクリーニングを実施してきたが、2002年度からは東京都衛生局の了解を得て、ガスリー法・ペイゲン法よりも定量性や結果処理能に優れているHPLC法および糖酵素法を導入して、検査を行い現在に至っている。

本稿では、2004年度の先天性代謝異常症の新生児スクリーニング成績を中心に、これまでに本会で発見された患者の状況について全国統計と比較して報告する。

対象疾患および主な症状

現在われわれの施設でスクリーニングを行っている対象疾患は、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、その主な症状は表1に示すとおりである。

1993年までスクリーニングが行われていたヒスチジン血症は、新生児期にスクリーニングをしない疾患であると明らかにされたため、現在では検査対象から外された。

表1 マス・スクリーニングの対象疾患と症状

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

スクリーニング方法

スクリーニングは、都内の病産院で出生した新生児の踵から採取され、協会に郵送された乾燥ろ紙血液を用いて、アミノ酸代謝異常症ではHPLC法を用い、ガラクトース血症では糖酵素法ならびに蛍光発色により酵素活性を確認するポイトラー法を用いて検査を行った。

初回検査で異常を示した場合には、同一検体で確認検査を行い(表2)、確認検査でも異常が認められた場合は、新生児が出生した病産院の医師に再採血を依頼した。

[1] 本年度のスクリーニング成績

本年度は、新生児92,897人を対象にスクリーニングを実施し、同一検体を用いて実施した各項目別の1次から3次までの確認検査数、再採血依頼数および精密検査依頼数を表3に示した。

1次検査で陽性を示したものは1,747例(1.88%)であり、同一検体を用いた確認検査で再度陽性を示したものは633例(0.68%)で、3次確認検査では62例(0.07%)が陽性を示した。1次から3次までの確認検査で異常値を示して再採血を依頼したものが231例

(0.25%)で、再採血を依頼した全例の検査を行った結果、異常値を示し専門治療機関に精密検査を依頼したものは18例(0.019%)であった。専門治療機関での精密検査の結果、患者と診断され本会で現在までにその詳細が確認されたのは、高フェニルアラニン血症2例およびUDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症2例であった。

なお、患児と診断された4例を除く精密検査対象となった14例中3例は一過性の異常と診断され、他の11例については精密検査の結果回答が得られておらず、最終的な診断結果は不明である。

[2] 疾患別発見数・発見率および全国統計との比較

本会が1974年にスクリーニングを開始してから本年度までの31年間の年度別スクリーニング結果を表4(P156)に示した。新生児2,768,822人からフェニルケトン尿症26例、高フェニルアラニン血症22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、新生児2,752,616人からメープルシロップ尿症2例、ガラクトキナーゼ欠損症7例、UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症41例が発見された。また、確認検査に使用しているHPLCな

表2 初回採血検体の検査

対象疾患	異常を示す物質	1次検査	2次検査	3次検査
フェニルケトン尿症	フェニルケトン	HPLC法 ¹⁾	HPLC ^{1), 2)}	HPLC ^{1), 2)}
ホモシスチン尿症	メチオニン	HPLC法 ¹⁾	HPLC ^{1), 2)}	HPLC ^{1), 2)}
メープルシロップ尿症	ロイシン	HPLC法 ¹⁾	HPLC ^{1), 2)}	HPLC ^{1), 2)}
ガラクトース血症	I型 ガラクトース ガラクトース-1-リン酸	酵素法 ポイトラー法	酵素法 ポイトラー法	酵素法 ポイトラー法
	II型 ガラクトース		藤村法(自家調整試薬)	藤村法(自家調整試薬)
	III型 ガラクトース-1-リン酸 (ガラクトース)		エピメラーゼ測定 バイゲン法	エピメラーゼ測定 バイゲン法

注 ① HPLC: 高速液体クロマトグラフィー
 ② 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。
 ③ ^{1), 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スクリーニング成績

項目	検査数	初回検査			再採血 依頼数 (%)	精密検査 依頼数 (%)
		1次 陽性数 (%)	2次 陽性数 (%)	3次 陽性数 (%)		
フェニルアラニン	92,897	210 (0.23)	84 (0.09)	8 (0.009)	28 (0.030)	4 (0.004)
ロイシン	92,897	599 (0.64)	216 (0.23)	34 (0.036)	64 (0.068)	0
メチオニン	92,897	349 (0.38)	73 (0.08)	9 (0.010)	14 (0.015)	2 (0.002)
ガラクトース	92,897	227 (0.24)	91 (0.10)	6 (0.006)	122 (0.131)	12 (0.013)
ポイトラー	92,897	283 (0.30)	169 (0.18)	4 (0.004)	3 (0.003)	0
抗生剤	92,897	79 (0.09)	4 (0.004)	1 (0.001)	0	0
合計	92,897	1,747 (1.88)	633 (0.68)	62 (0.067)	231 (0.249)	18 (0.019)

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例およびチロジン血症3例が発見されている。1993年にスクリーニング対象疾患から除外されたヒスチジン血症207例を加えると本会で発見された代謝異常症は合計313人であった。

表5に、疾患別の本会での発見率を示した。フェニルケトン尿症は106,493人に1人、高フェニルアラニン血症を併せた発見率は57,684人に1人の割合であった。UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症は52,054人に1人であり、ガラクトキナーゼ欠損症は393,231人に1人であり、メープルシロップ尿症は1,376,308人に1人の発見率であった。

全国的な検査成績については、表6に厚生省児童家庭局母子保健課が集計した1977年度から2003年度までの受検者数および受検率、表7に発見患者数および発見率を示した。受検率は、開始当初約80%前後であったものが、1985年度には100%を越えている。このことは、2,000g以下の低体重児の2度採血の数が含まれることにもよるが、新生児のほぼ全例が本スクリーニングを受診していると思われる。

表5 先天性代謝異常症の発見率

(1974~2004年)			
疾患	検査数	発見数	発見率
フェニルケトン尿症	2,768,822	26	1/106,493
高フェニルアラニン血症	2,768,822	22	1/125,856
ビオプテリン欠乏症	-	1	-
ホモシスチン尿症	2,768,822	2	1/1,384,411
メープルシロップ尿症	2,752,616	2	1/1,376,308
I型	2,752,616	0	
ガラクトース血症 II型	2,752,616	7	1/393,231
III型	2,134,205	41	1/52,054

表6 先天性代謝異常検査受検者数および出生数

(1977~2004年度・厚生労働省雇用均等家庭局母子保健課)				
検査年度	出生数(人)	受検者数(人)	受検率(%)	患者数(人)
1977~1998年度	30,183,468	28,433,394	94.2	3,938
1999年度	1,184,302	1,214,344	102.5	72
2000年度	1,178,829	1,236,516	104.9	59
2001年度	1,171,081	1,219,784	104.2	69
2002年度	1,141,103	1,199,052	105.1	83
2003年度	1,121,370	1,183,571	105.5	70
合計	35,980,153	34,496,661	95.9	4,291

注 2,000g以下の低体重児の再採血者が受検者数に含まれることにより、受検率は100%を超えることがある。

厚生省家庭児童局のこれまでの統計で、フェニルケトン尿症の発見率が1/77,500人であるのに対して、本会の高フェニルアラニン血症を含む発見率は1/57,684人とやや高い傾向にあったが、ガラクトース血症では1/35,900人に対して本会は1/50,974人とやや低い傾向を示した。また、本会における総患児での発見率は8,846人に1人の割合と算出されたが、この結果は厚生省家庭児童局が2003年に算出した総患児発生率9,000人に1人の割合とほぼ同様な結果であった。

[3] 現在行っている検査の精度に関する評価

本会では、正しいスクリーニングを行うために、以下に述べる種々の精度管理を行っている。

1) 分析機器を用いて行う精度管理

本年度から導入したイオン交換カラムを用いたHPLC法で初回に陽性を示した検体に対しては、異なった分析法である逆層クロマトグラフィーHPLC法を使用して、ろ紙血液のアミノ酸を測定し、測定精度の向上を図っている。

2) 藤村法(糖酵素法)によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の測定

ガラクトース血症の検査法である糖酵素法で陽性を示した検体について、異なった方法である自家調整の試薬による糖酵素法を用いて、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸を定量し、アミノ酸同様測定精度の向上を図っている。

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から供与された患者の同時に採取された血清とろ紙血液を用いて、アミノ酸自動分析計で分析を行っ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のアミノ酸濃度を比較して、HPLC法やガスリー法の管理を行っている。

4) 外部精度管理

1977年12月から厚生省は、新生児スクリーニングを委託している検査機関に対して外部標準検体による精度管理を行っており、本会でもこの精度管理事業に参加して月2回の割合で精度管理を受けているが、

われわれの施設は常に優良な機関であると評価されている。また、1979年からは日本とドイツの精度管理交流が行われるようになり、日本からは5施設の検査機関が選出されて、これに参加している。本会も指名を受けて、2ヵ月に1回の割合で行われているこの精度管理に参加して27年が経過しているが、厚労省が行っている精度管理同様、常に優良な検査機関として高い評価を受けている。

おわりに

わが国において、1977年に検査費の公費化が行われた新生児代謝異常等スクリーニングは、開始されてから四半世紀以上が過ぎた。この重篤な知的障害の発症を予防するための新生児マス・スクリーニングは、患児を新生児期に発見するために採血する産婦人科の医療機関、採血されたる紙血液で患児を正しくスクリーニングし、診断する検査センター、診断された患児を正しく治療する専門医療機関、ならびにこれを支援し指導する行政機関、および学術的立場で指導する学会等が今まで緊密に連携してきたので、治療を必要とする多くの代謝異常症患児の予後を向上することができたと考える。

このように、内外から羨まれるような全国的に統一されたシステムで行われてきた新生児スクリーニ

ングは、母子保健に関与する私どもの宝であると思っている。思いおこせば、1974年に当時の厚生省が小児慢性特定疾患治療研究事業を立ち上げたおかげで、新生児マス・スクリーニング対象疾患の医療費のすべてが公費でまかなわれようになった。このために患児の診断と治療が容易になったことは心から感謝している。

すなわち、わが国における母子保健事業の発展の歴史をふりかえってみると、先天性代謝異常学を専門とする研究者とともに、行政を含めた母子保健事業に関係する多くの分野の人々の善意と努力によって発見された患児の長期予後が向上してきたと思っている。しかし、2001年3月に新生児マス・スクリーニング事業の検査費用が一般財源化されて、その事業が国から地方自治体に委譲されたために、各地の経済状態や母子保健に対する理解度の違いによって、検査への対応や検査精度に若干の差が生ずることが危惧される。わが国では、全国のどこで生まれた新生児でも、同じように障害を予防できるシステムが構築されていたが、この世界に誇るシステムを維持しつつ、医学の進歩とともに障害児発症予防のために新生児マス・スクリーニングが大きく発展することを願しつつ、筆を置く。

表7 先天性代謝異常症患者発見数および発見率

病名	(1977年～2003年度・厚生労働省雇用均等家庭局母子保健課)							
	1977～1998年度		1999年度		2000年度		2001年度	
	発見患者数	発見率	発見患者数	発見率	発見患者数	発見率	発見患者数	発見率
フェニルケトン尿症	371	1/76,700	12	1/101,200	11	1/112,400	15	1/81,300
楓糖尿症	59	1/482,100	0		1	1/1,218,800	3	1/406,600
ホモシスチン尿症	158	1/180,000	6	1/202,400	4	1/309,100	3	1/406,600
ガラクトース血症	802	1/35,500	37	1/32,800	34	1/36,400	34	1/35,900
小計	1,318	1/7,900	55	1/22,100	50	1/24,700	55	1/22,200
病名	2002年度		2003年度		合計			
	発見患者数	発見率	発見患者数	発見率	発見患者数	発見率		
フェニルケトン尿症	15	1/79,900	21	1/56,400	445	1/77,500		
楓糖尿症	3	1/399,700	1	1/1,183,600	67	1/514,900		
ホモシスチン尿症	2	1/599,500	4	1/295,900	177	1/194,900		
ガラクトース血症	27	1/44,400	17	1/69,600	951	1/36,300		
小計	47	1/25,500	43	1/27,500	3,840	1/9,000		

表4 年度別先天性代謝異常症検査成績

(1974～2004年度)

年度	検体数	再採血数	精密検査数	確認疾患数
1974 ～80	405,861	1,790	108	HIS 54 ; PKU 5 ; TYR 2 ; T-TYR 6 ; DEATH 1
1981	114,335	463	41	HIS 18 ; H-PH 1 ; TYR 1 ; T-TYR 1 ; T-MET 5 ; T-CIT 1
1982	114,421	363	37	HIS 13 ; H-PH 1 ; H-TYR 3 ; T-TYR 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 ; BH ₄ 1 ; EP 1 ; CIT 1 ; H-MET 1
1987	102,373	201	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	93,874	172	30	HIS 14 ; PKU 1 ; EP 2 ; GALAKTOKINASE 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-PH2 ; 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
	2,768,822	5,925	610	HIS 207 ; PKU 26 ; H-PH 22 ; BH ₄ 1 ; EP 41 ; GALAKTOKINASE 7 ; MSUD 2 ; TYR 3 ; CIT 1 ; HCU 2 ; ARG 1 ; H-TYR 3 ; T-TYR 5 ; T-CIT 3 ; H-MET 5 ; T-MET 7 ; T-GAL 2 ; DEATH 3 ; NOT CLEAR 269

PKU＝フェニルケトン尿症；H-PH＝高フェニルアラニン血症；BH₄＝ビオプテリン欠乏症；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；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；TYR＝チロジン血症；(H-)＝高；(T)＝一過性

検査項目

1974～1975 2項目 フェニルケトン尿症；ホモシスチン尿症
1976 4項目 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 5項目 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 4項目 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

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

大和田 操
女子栄養大学大学院教授

青木 菊 麿
総合母子保健センター研究開発部部长

はじめに

治療可能な先天性代謝異常症 (inborn errors of metabolism, IEM) の早期発見を目的とした「先天性代謝異常症等の新生児マス・スクリーニング (MS)」が、わが国で公費によって開始されたのは1977 (昭和52) 年のことである。筆者らは、この新生児マス・スクリーニング (MS) プログラム開始当初から、検査、治療、追跡調査の面で関わっているが、MSが開始されて30年が経過した本年は、このプログラムの対象となっているアミノ酸代謝異常症、特にフェニルケトン尿症を中心にその成果を紹介したい。

わが国における新生児スクリーニング成績

わが国の新生児MSで発見されたIEM4種類については、初期には厚生省治療研究班で、1986年からは特殊ミルク事務局が年一回の追跡調査を行ってきた^{1), 2)}。1990 (平成2) 年代の中頃までは、発見された患者の略100%が特殊ミルク事務局に報告されていた²⁾。ところが、本調査は個人を特定するものではないにもかかわらず、「プライバシー保護」の名目で多くの地方自治体がこの調査に協力しなくなり、報告をしなくなった団体は1992年に2団体であったのが、2000年には14団体に増加している³⁾。このような状況ではあるが、1977~2002年に特殊ミルク事務局に報告された4種類のIEM (アミノ酸代謝異常症3種と糖質代謝異常症1種)⁴⁾、および厚労省母子保健課からの2種類の内分泌疾患の報告数を表1に示す。報告数をスクリーニング受検総数で除した“見かけ

の発見頻度”を比較すると、クレチン症 (先天性甲状腺機能低下症)、21-ヒドロキシラーゼ欠損症 (先天性副腎皮質過形成症の一種) の2種類の内分泌疾患の頻度が高く、それに比べると4種類のIEMの頻度は有意に低い。しかし、その中でPKUおよび高フェニルアラニン血症を併せると、約6万人に1人の頻度があり、これまでに500例を超える患者が登録され、年一回行われる追跡調査成績が集積されて、治療基準改定にまで繋がった。また、早期治療はその他の疾患の長期予後改善にも大きく寄与していることが追跡調査で明らかにされている。

このように、追跡調査による臨床データの集積は、MSの効果を評価する上で重要な働きをしており、しかも、個人を特定するものではないにもかかわらず、「個人情報保護」についての誤解から、調査への協力を拒否する姿勢が増加していることは極めて残念と

表1 先天性代謝異常症等の新生児マス・スクリーニング成績

	疾患	報告数	見かけの発見頻度*
★ 追跡調査 特殊 ミルク 事務局	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)
	BH ₄ 欠乏症	17	1/1,743,825
厚 生 省 母 子 保 健 課	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
	ガラクトース血症 I型	33	934,192
	II型	66	446,333
III型 (全例末梢型)	216	136,379	
★ 1977~2002 特殊ミルク事務局への報告例	クレチン症 (1979~2000)	7,869	1/3,800
	21-ヒドロキシラーゼ欠損症 (1988~2002)	1,098	1/15,800

★1977~2002特殊ミルク事務局への報告例

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

言わねばならない。

フェニルケトン尿症の治療成績と治療基準改定

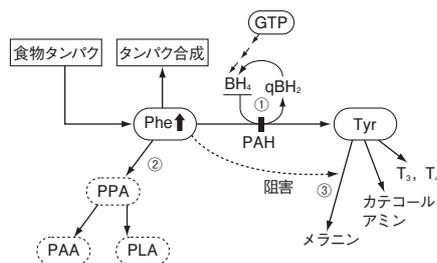
(1) フェニルケトン尿症の成因とスクリーニング

フェニルケトン尿症(phenylketonuria, PKU)は図1に示すように、必須アミノ酸の一つであるフェニルアラニン(phenylalanine, Phe)をチロシン(tyrosine, Tyr)に変換する働きを持つ酵素、Phe水酸化酵素(Phe hydroxylase, PAH)の活性低下のために、血中Phe濃度が増加して知的障害を含む中枢神経症状を認める遺伝性疾患である。健常人の血中Phe濃度は2mg/dl以下であるが、新しい教科書では⁵⁾、血中Phe濃度が1,000μM(16.5mg/dl)以上の場合をPKU、それよりも低い場合をnon-PKU hyperphenylalaninemia, (non-PKU HPA)に分類している。本疾患の症状は、血中Pheを低下させることによって予防されるため、欧米では1960年代から新生児MSが行われ、早期治療の効果が明らかにされたが、わが国でも1977年度から公費による全新生児のMSが開始された。MSには、新生児の踵からろ紙に採取した少量の血液が使用され、MS開始時には、ガスリー法によってアミノ酸を測定したが、その後、高速液体クロマトグラフィー(HPLC)法など数種の測定方法の使用が厚生省から認可されている。

(2) PKUの治療

PKUの治療の基本はPhe摂取制限(実際には自然蛋白摂取制限)と生命維持、成長発育に必要な窒素分を、Pheを含まない蛋白代替物(実際にはPKU治療乳)から十分与えることである。わが国では、MS開始と同年に厚生省治療研究班が表2中の1のような治療基準を設定して治療が開始された⁶⁾。そして、1990年代になり、特殊ミルク事務局に登録されている115例の年長PKUおよびnon-PKU HPAにおける年間平均血中Phe値とIQとを比較したところ、図2のように両者には負の相関が認められ⁷⁾、早期発見されたにもかかわらず、発達遅滞を示す例が稀でないことが示された。しかし、表3のようにより厳しい治療基準を用いて、東京都で発見されたPKU, HPAを中心に治療し

図1 フェニルアラニンの代謝



- ①フェニルアラニン水酸化酵素：PKUにおける障害酵素。
- ②フェニルアラニンアミノトランスフェラーゼ：PKUで促進される異常経路。
- ③チロシナーゼ：血清Phe高値によって阻害され、メラニン合成ができない。
- Phe：フェニルアラニン
- Tyr：チロシン
- BH₄：テトラヒドロビオプテリン (PAHの補酵素)
- PPA：フェニルピルビン酸 (塩化第二鉄反応、DNPH反応に陽性を示す)
- PAA：フェニル酢酸
- PLA：フェニル乳酸

図2 新生児スクリーニングで発見されたPKU, HPA115例における最終測定時のIQと血中Phe濃度の関係⁷⁾

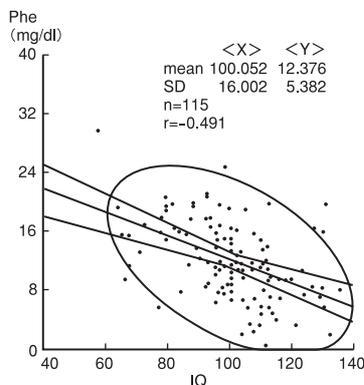


表2 PKU治療指針におけるPhe維持濃度

1. 厚生省先天代謝異常治療研究班(1977) ⁶⁾	
乳児期	4~8mg%
幼児期	4~12mg%
2. PKU治療指針改定委員会(1995) ⁹⁾	
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
それ以後	3~15mg/dl

表3 フェニルケトン尿症の外來管理基準 (駿河台日大小児科での治療)⁸⁾

- (1) 小学校入学までは原則として4週ごとに来院させ、血中フェニルアラニン(Phe)値を測定するとともに身体計測を行う。
- (2) 3ヵ月ごとに血液一般検査、血液化学検査を行う。
- (3) 定期的に知能発達検査を行う(3歳までは津守・稲毛式、3歳以後は田中・ビネー式、6歳以降はWISC法)
- (4) 1~2年ごとに脳波検査を行う。
- (5) 血中Phe測定：ろ紙血はGuthrie法とHPLC法を、血清ではアミノ酸自動分析器による測定
- (6) 血中Phe値の許容範囲(基準改訂以前の方針)

乳児期~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

ている筆者らの施設では、図3のように血中Phe値は低く保たれ、発達遅滞を認める例は皆無であった⁸⁾。

欧米ではすでに1980年代後半にはPKU治療基準の見直しが行われていたが、わが国でも上に述べた成績をも踏まえて、1995年にPKU治療基準が表2中の2のように改定され⁹⁾、治療基準改定前後の患者の幼児期の血中Phe濃度を比較したところ、図4のように統計的有意差を持って治療基準改定後の患者の血中Phe濃度が低下しており、治療担当医が新基準を受け容れていることが示された。

新生児スクリーニングで発見されたアミノ酸代謝異常症の長期予後

[1] 年長患者へのアンケート調査による追跡

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(主任研究者黒田

泰弘)の委託研究として、青木らは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、合計350例の治療担当医に対して、食事療法、就学・就職状況、合併症等に関するアンケート調査を行った¹⁰⁾。その結果は表4のようであり、PKUでの回答率は、メープルシロップ尿症(MSUD)、ホモシスチン尿症(HCU)の回答率に比べて有意に低く、年長になって脱落した例が少なくなることが窺える。しかし、回答を得た107例では全例が通常学級に就学しており、MSの有用性が示された。また、極めて発生頻度は低いが、MSUD、HCUでもMSによって予後が改善していることが明らかになった。また、同研究班で筆者らが施行した中学生以上のPKU、MSUD患者18例の保護者に対するアンケート調査の回答は表5のようであり、患者が順調に発育・発達していることが示された。

図3 フェニルアラニン水酸化酵素異常症33例における血中Phe濃度の変化 (駿河台日大病院小児科)⁸⁾
〔文献⁸⁾表2を改変〕

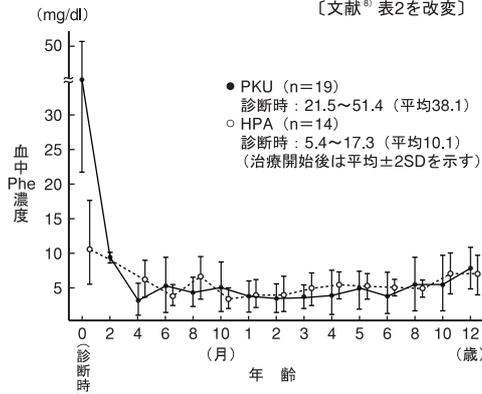


図4 PKU治療基準改訂による血中Phe濃度の変化²⁾
(特殊ミルク事務局で追跡中の症例の調査成績、平均±SD)
〔文献²⁾表7を改変〕

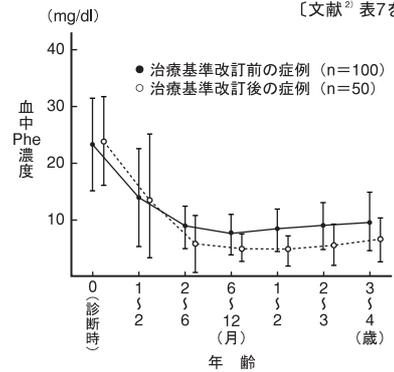


表4 新生児マス・スクリーニングで発見されたアミノ酸代謝異常症の年長例⁸⁾の担当医に対するアンケート調査¹⁰⁾

	調査対象と回収率			就学・就職に関する調査	
	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 6例 ・専門学校在学中 11例 ・大学在学中 20例 ・就職
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 ・障害者学級、不明例 4例 (詳細不明)

⁸⁾1977~1996年に診断され、母子愛育会特殊ミルク事務局に登録されている例。

表5 中学生以上のPKU、HPA、MSUDに施行したアンケート調査における父母コメント

- ・自立しており問題なし。
- ・勉強もクラブ活動も熱心で明るい、ミルク嫌いが欠点。
- ・受験中であるが明るい。時々ミルクを飲まないで困る。
- ・食事については不満はないようだ。がまん強い。
- ・明るく成績もよい。自立している。
- ・最近自己管理ができるようになった。
- ・良く育ってくれている。
- ・温和しいが自己管理には問題ない。
- ・クラスメートの父母に“どこが病気の?”と訊ねられるほど元気である。
- ・2人兄弟と格闘中であるが、やっと先が見えてきた。

PKU、HPA：中学生8例、高校生7例

MSUD：中学生2例、高校生1例

(2) 女子患者の妊娠・出産

PKU女子患者の妊娠はマターナルPKUと称され、知能障害を含む種々の胎児障害を生じることが1950年代から報告されており、PKU女子が健常児を得るためには、妊娠前から厳格なPhe摂取制限を行い、血中Phe値を妊娠経過中は低く保つ必要があることが1980年代の国際調査で明らかにされた。筆者らの施設では、妊娠前から厳しい食事療法を行って、4例のPKU女子患者から7例の健常児を得ているが¹¹⁾、そのうちの1例はMS発見例である。今後、PKUのみでなく、他の2疾患においても女子患者の妊娠時の管理が必要になるのは明らかであり、それらへの適切な医療が要求される。

新生児スクリーニングにおける検査機関の役割

－ 患者追跡への関与を含めて －

東京都予防医学協会は、公費による新生児MSプログラムの開始に先駆けて、1974年から駿河台日本大学病院小児科、北川照男教授の指導の下に、東京母性保護医協会の協力を得て、都内産婦人科で出生する新生児を対象に、PKUを含むアミノ酸代謝異常症のスクリーニング(年間約4,500件のpilot study)を開始した。そして、公費によるスクリーニングが開始されると、都立産院以外の産科で出生する年間10万人の新生児の1次検査を担当し、2000年からは、東京都で出生する全新生児の検査を担当することになったが、1次検査(全例に行う初回検査)および1次陽性者の再検査(2次検査)を行うだけでなく、精密検査機関である専門小児科での診断の際にも、機器分析を中心に協力している。

さらに、東京都で発見される患者を中心に、治療担当医からの依頼によって、ろ紙血検体(患者が日常診療を受けている近医で施行される採血および年長例、成人例の自己採血検体)を直接郵送してもらい、分析結果を報告して、患者の自己管理にも協力している。この方法は、専門医の診療を受け難い地方の患者、学校を休むことが困難な年長の患者、および成人女子の妊娠時などの管理¹²⁾に大きく寄与してお

り、検査研究部の鈴木健部長が1974年から現在に至るまで指導者の役割を果たしている。

むすび

以上述べたように、30年を迎える「IEM等の新生児MS」ではかなりの成果が上がり、適切な管理を受けた患者は、健常な成人となっている。そして、これらの成果には追跡調査から得られた情報が大きな役割を果たしており、MSの情報は受検者全員に還元されるべきものであることは論を待たない。それにもかかわらず、個人を特定するものでないMS結果の報告を拒否する行政の姿勢は正しくないと筆者らは考えている。わが国における各疾患の発生頻度を明らかにし、より適切な治療法への改定など、MSがもたらした成果には、追跡調査が大きく寄与していることを強調したい。

文献

- 1) 青木菊麿：新生児マス・スクリーニングによって発見された先天性代謝異常症の追跡調査(3)、和田義郎(編)：厚生省心身障害研究、マス・スクリーニングに関する研究班、昭和60年度報告、p22-28、1986
- 2) 青木菊麿：新生児マス・スクリーニングの追跡調査に関する研究。特殊ミルク情報、第36号：50-60、2000年11月
- 3) 青木菊麿ほか：平成12年度特殊ミルク改良開発部会－第一部会共同研究報告：新生児マス・スクリーニングで発見された症例のフォローアップシステムの再検討。特殊ミルク情報、第37号：29 - 32：2001年11月
- 4) 青木菊麿：平成17年度特殊ミルク安全開発委員会議事録
- 5) Scriver,CR, Kaufman,S: Hyperphenylalaninemia ;Phenylalanine hydroxylase deficiency. In:Scriver,CR et al (eds), The Metabolic &Molecular Bases of Inherited Disease, 8 th ed, pp1667-1724, 2001
- 6) 多田啓也ほか：先天代謝異常症の治療指針－新生児マス・スクリーニングの対象疾患。日児誌81：840-845, 1992
- 7) 大和田操ほか：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予後－治療基準の見直しをふまえて。日本臨床代謝学会記録(XXX

- II) 4-5, 1995
- 8) 大和田操ほか：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
 - 9) 北川照男ほか：(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)治療指針の改定の経緯と改定勧告治療指針(平成7年度)について。日児誌99：1535-1539, 1995
 - 10) 青木菊麿ほか：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
 - 11) 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年11月
 - 12) 鈴木健ほか：マターナルPKU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(2), : 33-38, 1999

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成績 スクリーニングの現状と今後の課題

杉原茂孝
東京女子医科大学教授

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(クレチン症)の新生児マス・スクリーニングが開始され、26年経過している。早期発見、治療開始によって、クレチン症の知能予後は、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」)におけるクレチン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いる。本会小児スクリーニング科では、東京都におけるスクリーニングの改善のために、検討と対応を進めている。

ここ数年の主な検討項目としては、次の項目が挙げられる。

- 1) ヨード含有消毒薬による臍消毒によって初回採血のTSHが上昇する問題について、再検討を行った。
- 2) 低出生体重児(早産児)のフリーT₄(FT₄)値およびTSH値の検討¹⁾を行った。その結果、在胎週数が25週以下の児(ほぼ出生体重1,000g未満の超低出生体重児に相当)では、生後1週以内ではFT₄もTSHも低値を示すが、1週を越えるとTSHは上昇し、FT₄は2週以後成熟児の値に近づくことがわかった。この結果は、超未熟児における、生後早期の視床下部-下垂体-甲状腺系の反応性の低さを示唆する。そこで、在胎週数別、採血日齢別のFT₄値の測定結果を参考値としてまとめ、報告している(表1)。FT₄値をスクリーニングの判定基準としてどのように活用するかは今後の問題である。

また、低出生体重児(早産児)のTSH値の採血日齢

に伴う経過は、「未熟児の2回目採血」の重要性を示唆する結果と考えられた。この結果を都内採血医療機関にお知らせし、「未熟児の2回目採血」の徹底をお願いする必要があることも昨年の年報で報告している。

本稿では、2004(平成16)年度のスクリーニング結果のまとめを行う。また、今回は、採血から紙検体受付までの日数の実態、精密検査医療機関が近年非常に拡大している実態、の2点について本会小児スクリーニング科で検討したのでその結果を報告する。

2004年度のスクリーニング成績

本会における2004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

昨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N-TSH, バイエルメディカル社)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40μU/ml以上を示した場合には即精密検査、15~40μU/mlの場合には再採血とした(表2)。再採血および再々採血検体についての判定基準は、表2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、FT₄をELISA法(エンザプレートN-FreeT₄, バイエルメディカル社)で測定し、参考値としている。都立病院からの検体については、TSHとFT₄の両者を測定している。新生児のFT₄基準値は、従来1.0~3.0ng/

dlとしてきたが、現在は採用していない。表1に在胎週数別採血日齢別FT₄の参考値を示す。ただし、これはあくまでも参考値であり、基準値ではない。

表1 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	
	-2.5SD	平均	-2.5SD	平均	-2.5SD	平均
~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				

FT₄の単位は、ng/dl。

表2 クレチン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 (μ U/ml)	> 40 : 即精密検査 15 - 40 : 再採血 < 15 : 正常	> 20 : 精密検査 10 - 20 : 再々採血 < 10 : 正常	> 8 : 精密検査 < 8 : 正常

- 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) を測定し参考値としている。
 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。

[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、2004年度の月別スクリーニング成績を表4に示す。2004年度のクレチン症マス・スクリーニングの総検査数は92,897人で、初回検査で即精密検査となったのが50人(0.054%)。この中にはTSH>100 μ U/mlで至急精密検査が必要と考えられたケースが18例(0.019%)含まれていた(表3)。再採血依頼数は634人(0.67%)であった(表4)。

1999年度から2000年度は都立病院で出生した新生児が加わったため、総検査数が7,342人増加したが、2001年度は2000年度に比べ、総検査数が2,047人減少している。2002年度~2004年度はさらに減少している。しかし、東京都の出生数は、ここ数年は横ばいのようなのである。

2004年度のTSH15 μ U/ml以上の合計は、647人(0.7%)であり、再採血依頼数(TSH15~40 μ U/mlの例)、即精密検査となった(TSH40 μ U/ml以上の例)

表3 年度別クレチン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 (%) ^c	(1980~2004年度)			
				TSH μ U/ml (%) ^{a,b,c}			TSH 15 μ U/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	91,822	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)
計	2,755,656	2,475,314	82,177 (3.32)	10,761 (0.435)	394 (0.016)	298 (0.012)	11,453 (0.463)

^a1985年度までTSHのcut-off値は、20 μ U/ml。1986年度以降は、15 μ U/ml。

^bTSH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 2004年度月別クレチン症スクリーニング成績

年・月	初回検査数	再測定数 (上位3パー セントイル)	再採血 依頼数 (TSH:15-40)	精密検査依頼数		
				初回検査時	再検査時	計
2004. 4	7,542	246	50 (0.67)	3	7	10
5	7,847	254	47 (0.55)	6	6	12
6	7,752	274	49 (0.68)	3	6	9
7	8,224	264	52 (0.63)	6	6	12
8	7,744	256	50 (0.61)	4	2	6
9	7,763	268	62 (0.83)	5	4	9
10	8,296	278	73 (0.82)	5	11	16
11	7,312	239	68 (0.90)	2	7	9
12	7,364	246	45 (0.62)	5	5	10
2005. 1	8,411	281	45 (0.49)	4	5	9
2	7,419	241	48 (0.66)	4	6	10
3	7,223	233	45 (0.59)	3	8	11
計	92,897	3,080 (3.32)	634 (0.67)	50 (0.054)	73 (0.079)	123 (0.133)

()内は、初回検査数に対する%を示す。

数ともに年度により若干の変動がみられるものの大きな変化はない(表3)。

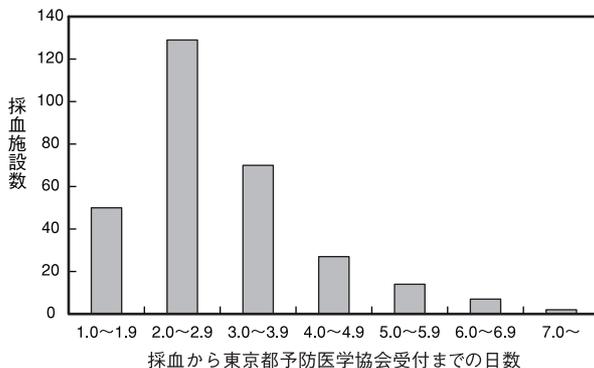
月別の変動をみると、5月、7月、10月に多かったが(表4)、ここ数年で、必ずしも一定の傾向があるというわけではない。

採血から紙検体受付までの日数の実態

2004年4月から11月までの8ヵ月間に本会で受け付けた約6万検体について、採血から紙検体受付までの日数を調べた。この間に紙検体を送付した施設は299施設である。施設ごとに採血から受付までの平均日数を算出すると、平均1.0~1.9日が50施設(16.7%)、2.0~2.9日が129施設(43.1%)、3.0~3.9日が70施設(23.4%)、4.0~4.9日が27施設(9.0%)、5.0~5.9日が14施設(4.6%)、6.0~6.9日が7施設(2.3%)、7.0日以上が2施設(0.7%)であった(図1)。

図1 紙検体が東京都予防医学協会へ届くまでの各施設の平均日数の分布

2004年4月から11月までの8ヵ月間に本会で受け付けた約6万検体について、採血から紙検体受付までの日数を調べた。この間に紙検体を送付した施設は299施設である。施設ごとに採血から受付までの平均日数を算出した。



平均2日以内が約60%を占めるが、平均4日以上施設が約17%であることは問題といえる。基本的には、採血の当日あるいは翌日発送していただくと、2日以内に受付となり、その翌日にはスクリーニング結果が出るはずである。土曜、日曜をはさんだとしても3日以内には受付可能である。この点について、採血施設にご連絡をとり、一部の施設には改善をお願いする必要がある。

精密検査医療機関が近年非常に拡大している実態

新生児スクリーニングにおいて精密検査が必要となった場合、精査医療機関に紹介される。専門的な検査や治療が必要であるという観点から、現在、代謝・内分泌疾患の専門医が勤務する10施設が指定されている。しかし、低出生体重児でNICU入院中の場合は、NICUで精査および治療を行わざるを得ない。また、代謝・内分泌疾患の専門的知識を持つ小児科医が増えたこともあり、精密検査が多く医療機関で行われるようになったと推測される。

2003年~2004年の2年間にクレチン症の精密検査対象者が受診した医療機関を調べたところ、43施設であった(図2)。図中の施設番号1から10が、現在精査医療機関として指定されている施設である。2年間で4例以上の精査を行ったのが15施設であるが、2年間で1例のみの施設が20施設であった(図2)。

このような現状を踏まえ、精査医療機関の指定の見直しが必要ではないかと考えられる。また、実際

に精査検査を行っている医療機関の間で、クレチン症の診断や治療に関する情報交換を行う必要があるのではないかと考えられる。この問題は、新生児スクリーニングの改善と発展のためには非常に重要なことと考えられるので、今後、関係各位においてご検討をお願いしたい。

おわりに

先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)の新生児マス・スクリーニングは、多くの成果をあげている。今回は、本会小児スクリーニング科で行った、採血からろ紙検体受付までの日数の実態調査、精査医療機関が近年非常に拡大している実態調査の結果について述べた。

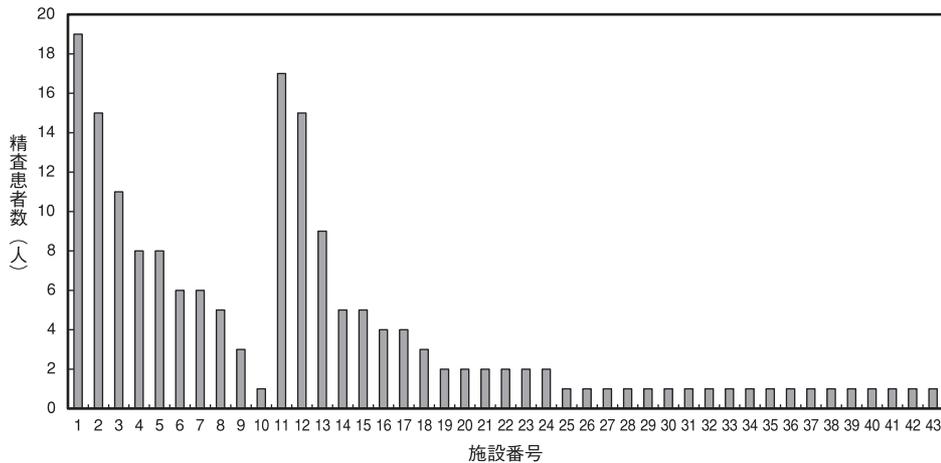
新生児スクリーニングを受けた児にとって、より有効でより有益なスクリーニングシステムを構築することが、最大の目的である。この基本精神に則って、今後も関係諸機関との連携と協力によって、1つ1つ問題点を改善していく必要があると考える。

文献

- 1) 杉原茂孝, 原淳, 桜井恭子, 穴沢昭, 鈴木健, 村田光範. 早産児の甲状腺機能 周産期医学, 35: 1623-1627, 2005.

図2 2003年～2004年の2年間の各施設ごとの精査患者数

2003年～2004年の2年間に精密検査対象者が受診した医療機関は、43施設であった。
施設番号1から10が、現在精査医療機関として指定されている施設である。



先天性副腎過形成症のマス・スクリーニング成績

豊浦多喜雄

東京医科歯科大学医学部講師

はじめに

先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損症: 21-OHD)の新生児マス・スクリーニングが、1989(昭和64)年1月より全国的に行政レベルで施行されるようになってから16年が経過した。

2004(平成16)年度の成績として、(1)2004年4月より2005年3月までのスクリーニング成績と、(2)本年度の精密検査者の概要および(3)本年度のスクリーニングの問題点を以下に述べる。

2004年度スクリーニング成績

先天性副腎過形成症マス・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昨年までと同様である。

[1]再採血率、精検率など

表1に、各年度における受付検体数、再採血件数(ならびにこれに初回採血で精密検査となった者も含めた初回採血陽性件数)、精密検査件数とこれらの受付検体数に対する割合および同定された患者数を示した。2004年4月から翌年3月までを2004年度成績とした。

2004年度の受付検体数は92,897件で、再採血件数、初回採血陽性件数と精密検査件数、率は、おのおの461/92,897(0.50%)、466/92,897(0.50%)、11/92,897(0.012%)であった。

[2]精密検査者および患児について

本年度は、あらたに92,897人の新生児がスクリー

ニングされ、11人の精密検査者の中から1例の塩類喪失型21-OHD患者が発見された。東京都におけるパイロットスタディ開始時より累計すると、1,650,833人の新生児から76人の患者が発見されており、その発生頻度は1/21,721となった。本年度も死亡例や見落とし例はなく、スクリーニングは安全かつ正確に行われていると考えられた。

2004年度の精密検査者の概要

2004年度の精密検査者11人の概要を表2に示した。在胎週数は34~39週、出生体重は2,268~3,730gであった。初回採血で精密検査となった児が5人、再採血により精密検査となった児が1人、3次採血以上を行った児は5人であった。11例のうち、最終診断が明らかであったのは8例で、最終診断不明例は3例であった。

[1]偽陽性者について

2004年度、チェックリストなどにより偽陽性と確定されたスクリーニング陽性者は7例であった。初回採血で精密検査となった例が2例、再採血以降での精密検査が5例であった。

No.354は37週、2,268gで出生した児で、再採血で17-OHPは10.9ng/mlであったが、日齢9ですでに血清17-OHPが9.7ng/mlと測定されていて、その後の経過ともあわせて一過性高17-OHP血症と診断された。母体がB群溶連菌陽性で、児のCRPも軽度上昇、また高ビリルビン血症も合併するなどの付帯状況があった。No.355は34週、3,730gで出生した児で、

17-OHPは初回検査で334.6ng/mlと高値のため精密検査となったが、Beckwith-Wiedemann症候群で副腎過形成によるクッシング症候群の児であった。ろ紙血コルチゾールはscale overとなっていた。No.356は34週2,494g出生で、3回目の採血で17-OHPが6.4と陽性基準値を上回ったために精密検査となった児であるが、日齢26での採血で、血清17-OHPが1.4と低下して偽陽性と判定された。生後新生児一過性多呼吸

が見られていた。No.357も3回目の採血まで17-OHPが軽度高値を示して精密検査になった児であるが、日齢36での採血で血清17-OHPが1.57ng/mlとなり偽陽性と判定された。No.359は初回採血で17-OHPが21.4ng/mlであったが再採血結果判明がちょうど年末年始にかかってしまうために初回検査で精密検査とした児である。重症仮死、DICなどの重篤な状態下での採血の児であった。No.362は37週2,916gで出

表1 先天性副腎過形成症の新生児マス・スクリーニング成績

年 度	受付検体数	再採血件数 (初回採血陽性数)	精密検査件数 (21-OHD患者数)		21-OHD 患者数
			初回採血にて	再採血にて	
Pilot study (1984. 1～1988. 12)	132,289	748 (0.57%) 761 (0.58%)	13 (6) (0.03%)	29 (0)	6
1988年度 (1989. 1～1989. 3)	22,199	31 (0.14%) 35 (0.16%)	4 (2) (0.027%)	2 (0)	2
1989年度 (1989. 4～1990. 3)	96,220	111 (0.12%) 138 (0.14%)	27 (5) (0.033%)	5 (0)	5
1990年度 (1990. 4～1991. 3)	93,812	213 (0.23%) 237 (0.25%)	24 (6) (0.032%)	6 (1)	7
1991年度 (1991. 4～1992. 3)	93,894	173 (0.18%) 184 (0.20%)	11 (2) (0.015%)	3 (0)	2
1992年度 (1992. 4～1993. 3)	92,324	230 (0.25%) 247 (0.27%)	17 (3) (0.027%)	8 (0)	3
1993年度 (1993. 4～1994. 3)	91,822	223 (0.24%) 241 (0.26%)	18 (6) (0.026%)	6 (2)	8 (2)
1994年度 (1994. 4～1995. 3)	95,435	274 (0.28%) 284 (0.30%)	10 (6) (0.021%)	10 (0)	6
1995年度 (1995. 4～1996. 3)	90,219	276 (0.31%) 286 (0.32%)	10 (3) (0.019%)	7 (2)	5
1996年度 (1996. 4～1997. 3)	91,678	271 (0.30%) 285 (0.31%)	14 (5) (0.025%)	9 (1)	6 (1)
1997年度 (1997. 4～1998. 3)	90,793	273 (0.30%) 283 (0.31%)	10 (4) (0.019%)	7 (0)	4 (0)
1998年度 (1998. 4～1999. 3)	91,756	246 (0.27%) 259 (0.28%)	13 (6) (0.021%)	6 (1)	7 (0)
1999年度 (1999. 4～2000. 3)	90,759	311 (0.34%) 316 (0.35%)	5 (2) (0.017%)	10 (1)	3 (0)
2000年度 (2000. 4～2001. 3)	98,101	404 (0.41%) 413 (0.42%)	9 (1) (0.028%)	19 (0)	1 (0)
2001年度 (2001. 4～2002. 3)	96,027	428 (0.45%) 435 (0.45%)	7 (4) (0.014%)	6 (1)	5 (0)
2002年度 (2002. 4～2003. 3)	95,631	456 (0.48%) 461 (0.48%)	5 (1) (0.014%)	8 (0)	1 (0)
2003年度 (2003. 4～2004. 3)	94,977	381 (0.41%) 387 (0.41%)	6 (3) (0.016%)	9 (1)	4 (1)
2004年度 (2004. 4～2005. 3)	92,897	461 (0.50%) 466 (0.50%)	5 (1) (0.012%)	6 (0)	1 (0)
合 計	1,650,833	5,509 (0.33%) 5,717 (0.35%)	208 (66) (0.022%)	156 (10)	76 (4)

注 21-OHD患者数の欄()内は非古典型患者数

表2 精密検査者一覧

(前年度年報の精密検査者一覧の続き：2004年度)

年 度	精密検査者				ろ紙血17-OHPおよびCortisol (F) 濃度								精密検査時血清 17-OHP 濃度		最終診断
	No.	性	出生 体重 (g)	在胎 週数	第1次(初回採血)			第2次(再採血)				日齢	ng/ml		
					採血 日齢	17-OHP D法	F E法	F D法	採血 日齢	17-OHP D法	F E法			F D法	
2 0 0 4 年 度	354	男	2,268	37	4	70.5	26.7	211.2	13	31.6	10.9	50.9	9	9.7	偽陽性
	355	女	3,730	34	5	>100	334.6	S.O.					6	78.0	偽陽性
	356	男	2,494	34	6	141.3	29.6	130.5	12	54.9	11.8	56.1	26	1.4	偽陽性
					18	29.8	6.4	124.3							
	357	男	2,576	36	5	10.1	5.7		14	16.3	8.2	96.8	36	1.57	偽陽性
					29	15.0	6.5	79.3							
	358	男	3,050	36	5	61.2	30.2	161.3							?
	359	男	2,464	37	10	57.4	21.4	317.7					14	5.4	偽陽性
	360	男	3,436	39	5	15.7	6.6		12	15.4	7.9		23	8.5	?
					23	14.2	6.2								
	361	男	2,650	37	5	15.1	9.0	84.0	15	45.4	16.4	132.4			?
					28	17.0	9.0	173.3							
	362	男	2,916	37	4	26.4	11.6	91.8	11	47.3	16.3	67.0			偽陽性
	363	男	3,605	38	4	>100	496.5	217.3					11	410	21-OHD SL
364	女	2,712	37	5	17.9	9.3	106.8	14	15.8	7.8	71.0			偽陽性	
				30	14.9	7.7	146.9								

注 SL：塩類喪失型, NC：非古典型, S.O.：scale over

生、初回採血で17-OHPが11.6、再採血で16.3ng/mlと17-OHPが上昇傾向を示して精密検査となった児である。当初患児と疑われたが、第一子も同様の経過を示しながら結局は患児ではなかったこと、および慎重な経過観察と検査から、正しく偽陽性と診断された。No.364は37週2,712gで出生した児で、やはり3回採血でも17-OHPが軽度高値を示して精密検査となった児である。正式なチェックリストによる確認はできていないものの、主治医からの連絡で偽陽性であることが確認された。

(2) 診断未定者について

今年度の最終診断不明の精密検査者は、No.358, 360, 361の3例であった。No.358は36週、3,050gで出生し、初回採血で17-OHPが30.2 ng/mlと高値で精密検査となった児であるが、チェックリストが未着のため詳細は不明である。No.360は3回目の採血でも17-OHPが軽度高値のため精密検査となった児であり、チェックリストも確認できているが、日齢23での血清17-OHPが8.5ng/mlで、主治医から診断未定とのコメントであった。現在経過観察中である。No.361も3回目の採血まで17-OHPが下がりず精密検査となったが、チェックリスト未着のため診断未定である。

(3) 患者について

本年度21-OHDの診断が確実についているのは、

No.363の1例のみであった。38週3,605gで出生した男児で、初回採血で17-OHPが496.5ng/mlでただちに精密検査となった。日齢11で精密検査機関を受診しているが、すでにNa 125mEq/l, K 7.9mEq/lと塩類喪失が進んでおり、スクリーニングが早期発見、安全な治療開始に大いに役立った例であった。

2004年度のスクリーニングの問題点

[1] 症例No.362について

2004年度のスクリーニング陽性者の中で、No.362については診断に細心の注意が必要であった。再採血での17-OHP値が初回採血での値よりも高く精密検査対象となり、症状はなく身体所見にも異常はなかったものの、精密検査時の17-OHPも比較的高値を示したため、当初は患児であると疑われた。しかし第一子がやはりマス・スクリーニング陽性で、同様の検査結果・経過を示し、経過を見ていたところ17-OHPが徐々に低下して、さらにACTH負荷試験や遺伝子検査の結果もあわせて結局は患児でなかったとの情報が判明したため、本児についてもすぐには治療を行わず経過を見たところ、やはり17-OHPは徐々に低下して、結局患児でないことが確認された。主治医と密接に連絡をとりあえたことで、診断や方針についていろいろと相談できた結果、正しい診断を行う

ことができたと考えられた。

症状に乏しく身体所見に異常がない場合には、スクリーニング結果や精密検査で1回測定しただけの17-OHP値のみから診断するのは危険で、やはり診断困難な児については、複数回採血(日内変化検査など)やACTH負荷試験、遺伝子検査などを組み合わせて行って、慎重に診断すべきことが再確認された。もしも精密検査時の17-OHP値のみから患児であると判断してすぐにステロイドホルモン投与を行ってしまうと、その後に正しく診断することはきわめて困難となるため、初期に、正確に診断することが大切と考えられた。逆にまだ無症状陽性者についての診断指針が出される前に、精密検査時の17-OHP値のみで軽症の単純男性化型や非古典型患児と診断され治療を受けている場合には、今一度正確な診断について再検討する必要があると考えられた。

[2] 追跡体制の今後について

2004年度チェックリストを回収できたのは11例中

8例、72.7%であった。例年に比べると回収率が良く、また回収できていない例についても、電話連絡でその後の経過や診断についての情報が収集できていたり、精密検査機関との関係は比較的良好であった。本来ならこの関係を維持発展させて、より良いスクリーニングシステムを構築していくべきと考えられるが、2005年4月から個人情報保護法が施行されると、本年までのような情報収集が困難となる危険性がある。正確な診断が不明となり、これまでのような疾患頻度計算や、スクリーニングが正確に行われているかのチェックができなくなってしまう可能性が高い。なんとか個人名が特定できない情報交換方法を開発するなどして、個人に迷惑をかけたり情報漏洩の危険をおかすことなしに、必要な情報だけを正確かつ的確に収集できるシステムの開発がぜひとも望まれる。