

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

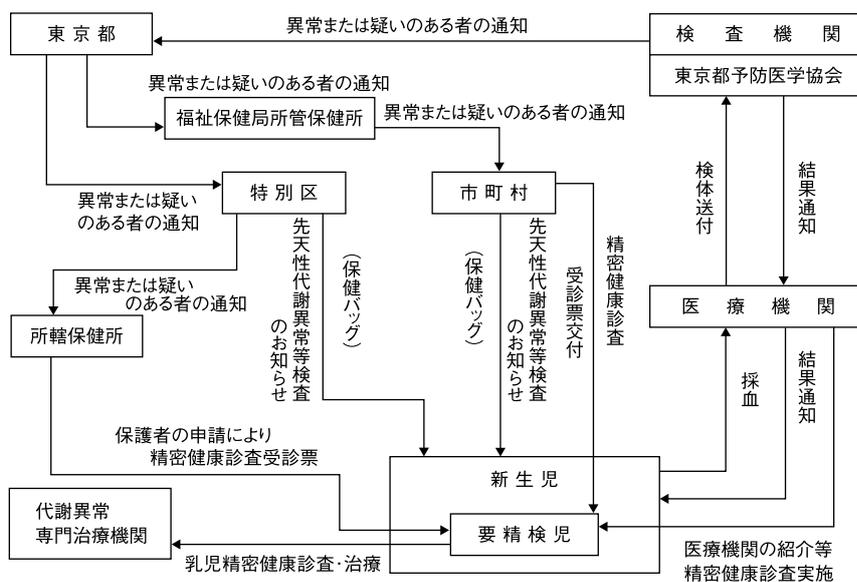
■検査の方法とシステム

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

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、2012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

2012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)の間にかかち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

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

(2012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	
1次スクリーニング対象疾患 タンデムマス法	フェニルケトン尿症 (PKU) 高フェニルアラニン血症 (HPA)	Phe > 180 μ mol/L かつ Phe > 2.5mg/dl (HPLC)	Phe > 10.0mg/dl (HPLC)	
	メープルシロップ尿症 (MSUD)	Leu+Ile > 350 かつ Val > 250 μ mol/L かつ Leu > 3.5mg/dl (HPLC)	Leu > 6.0mg/dl (HPLC)	
	アミノ酸代謝異常症 5疾患	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 ASA 上昇	(未定)	
	有機酸代謝異常症 7疾患	プロピオン酸血症 (PA) メチルマロン酸血症 (MMA)	C3/C2 > 0.25 かつ C3 > 3.60 nmol/mL	C3/C2 > 0.35 かつ C3 > 8.00 nmol/mL
	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) 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症 (HMG)	C5-OH > 1.00 nmol/mL	(未定)	
	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 > 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)	
	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)
2次スクリーニング対象疾患	カルニチントランスポーター異常症 (CTD)	C0 < 8.00 nmol/mL	(未定)	
	脂肪酸代謝異常症 4疾患	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 ロカーゼ (CACT) 欠損症			
酵素法	糖質代謝異常症 1疾患	ガラクトース (Gal)	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 (Gal-1-P)	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 (ポイトラー法で検査) 蛍光なし		(未定)
		UDP-エピメラーゼ活性 (エピメラーゼ法で検査) 蛍光なし		(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= アルギニノコハクサン
C0= 遊離カルニチン, C2= アセチルカルニチン, C3= プロピオンカルニチン, 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, C16 OH =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

(2012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)		Gal-R法 (酵素法)
	ガラクトース-1-リン酸- ウリジルトランスフェラーゼ活性	ポイトラー法 (酵素法)	ポイトラー法 (酵素法)
	UDP-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

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ポ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法とポ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。

2012年度のスクリーニング成績

[1] スクリーニング成績

2012年度の採血医療機関としての登録数は397病産院で、2012年度はこのうちの318病産院(80.1%)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37件で、その内訳は所定の日数より早く採血された検体(早すぎ)7件、採血量不足27件、その他(採血から受付までの日数超過など)3件であった。これら37件についてはすべて再採血が行われた。

2012年度の本スクリーニング成績を表3に示した。初回検査数は99,314件で、2011年度に比べて

721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48件(0.048%)、有機酸代謝異常検査89件(0.090%)、脂肪酸代謝異常検査47件(0.047%)、糖質代謝異常(ガラクトース血症)検査29件(0.029%)であった。再採血検査の結果、33例が精密検査対象となった。これら33例はいずれも精密検査を受診しており、本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)2例、ホモシスチン尿症(HCU)1例、プロピオン酸血症(PA)3例、中鎖アシルCoA脱水素酵素(MCAD)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(TFP/LCHAD)欠損症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11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例とカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII(CPT-II)欠損症1例の計2例が発見された。他の20例のうち、2例が高メチオニン血症、1例が門脈シャント、2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15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33.3%(11/33)であった。何らかの疾患が確認された18例のスクリーニング時の検査結果は表4に

表3 先天性代謝異常症のスクリーニング成績

(2012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 (%)	発見内訳
アミノ酸代謝異常症	99,314	48 (0.048)	8 (0.008)	3 (0.003)	PKU 2 ; HCU 1 (シトリン欠損症* 1)
有機酸代謝異常症	99,314	89 (0.090)	15 (0.015)	3 (0.003)	PA 3
脂肪酸代謝異常症	99,314	47 (0.047)	5 (0.005)	3 (0.003)	MCAD欠損症 2 TFP/LCHAD欠損症 1 (CPT- II欠損症* 1)
糖質代謝異常症 (ガラクトース血症)	99,314	29 (0.029)	5 (0.005)	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		213 (0.214)	33 (0.033)	11 (0.011)	

(注) ガラクトース血症Ⅱ型=ガラクトサセ欠損症;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)

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2012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346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28例、ピオプテリン欠乏症(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7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12例、ガラクトース血症Ⅲ型44例、プロピオン酸血症3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2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1例であった。また、HPLCなどの確認検査

表4 確認された疾患のスクリーニング時検査結果

(2012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	3,312	6	Phe ; 11.1mg/dL	—	フェニルケトン尿症
2	女	2,036	6	Phe ; 10.6mg/dL	—	フェニルケトン尿症
3	女	2,990	5	Met ; 1.8mg/dL	Met ; 12.2mg/dL	メチオニン尿症
4	男	3,265	5	C3 ; 7.84nmol/mL, C3/C2 ; 0.32	C3 ; 6.53nmol/mL, C3/C2 ; 0.44	プロピオン酸血症
5	女	3,160	6	C3 ; 5.22nmol/mL, C3/C2 ; 0.34	C3 ; 3.98nmol/mL, C3/C2 ; 0.40	プロピオン酸血症
6	男	3,430	6	C3 ; 6.12nmol/mL, C3/C2 ; 0.37	C3 ; 4.82nmol/mL, C3/C2 ; 0.28	プロピオン酸血症
7	女	2,642	5	C8 ; 2.36nmol/mL, C 8/C10 ; 1.55	—	MCAD欠損症
8	女	3,568	5	C8 ; 2.39nmol/mL, C 8/C10 ; 3.88	—	MCAD欠損症
9	男	2,848	6	C16OH ; 0.95nmol/mL, C18 : 1OH ; 0.32nmol/mL	C16OH ; 0.13nmol/mL, C18 : 1OH ; 0.07nmol/mL	TFP/LCHAD欠損症
10	女	2,802	5	Gal ; 12.8mg/dL, ホトウ-法 ; 蛍光有り (陰性)	Gal ; 34.0mg/dL, ホトウ-法 ; 蛍光有り (陰性)	ガラクトース血症Ⅱ型
11	男	2,948	6	Gal-1-P ; 53.4mg/dL, ヒトマラ-法 ; 蛍光微弱 (陽性)	Gal-1-P ; 41.7mg/dL, ヒトマラ-法 ; 蛍光微弱 (陽性)	ガラクトース血症Ⅲ型
12	女	2,704	5	Cit ; 168.9 μ mol/L	Cit ; 698.7 μ mol/L	シリン欠損症*
13	女	3,006	6	C16 ; 3.37nmol/mL, (C16+C18:1) /C2 ; 1.10	C16 ; 1.13nmol/mL, (C16+C18:1) /C2 ; 0.72	CPT- II欠損症*
14	男	2,426	6	Met ; 2.1mg/dL	Met ; 3.2mg/dL	高メチオン血症
15	男	2,280	6	Met ; 1.5mg/dL	Met ; 3.6mg/dL	高メチオン血症
16	男	2,096	7	Gal ; 20.0mg/dL	—	門脈シャント
17	男	3,000	5	Met ; 2.3mg/dL	Met ; 5.1mg/dL	MAT欠損症
18	男	3,065	6	Met ; 1.5mg/dL	Met ; 5.2mg/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

(1974～2012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 ; HIS 13 ; (H-MET 1)
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	5	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	7	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)
	3,549,431	7,234	744	346	PKU 35 ; HPA 28 ; BH4 3 ; HCU 3 ; MSUD 7 ; GAL- I 1 ; GAL- II 12 ; GAL- III 44 ; PA 3 ; 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* 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=ヒオキソチン欠損症; MSUD=メブリン病尿症; HCU=ホモシチン尿症;
GAL- I =ガラクトース-1-リン酸ウリドシ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;
HIS=ヒスチジン血症; PA=プロピオン酸血症; MCAD=中鎖脂肪酸CoA脱水素酵素; TFP/LCHAD=三頭酵素/長鎖3-ヒドロキシ脂肪酸CoA脱水素酵素;
HIS=ヒスチジン血症; CPT- II =カルニチン/ミトコンドリアトランスフェラーゼ II ; CIT=シトルリン血症; ARG=アルギニン血症;
H- = 高; T- = 一過性; * = タンデムマズ法2次スクリーニング対象疾患

<対象疾患の推移>

1974～1975年度	2疾患	; フェニルケトン尿症, ホモシチン尿症
1976年度	4疾患	; フェニルケトン尿症, ホモシチン尿症, メブリン病尿症, ガラクトース血症
1977～1992年度	5疾患	; フェニルケトン尿症, ホモシチン尿症, メブリン病尿症, 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, ホモシチン尿症, メブリン病尿症, ガラクトース血症
2012年度	17疾患	; 表1のタンデムマズ法一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)

によりスクリーニング対象疾患以外の代謝異常症であるシトルリン血症1例, 高アルギニン血症1例が発見されている。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9,939人に1人の割合であり, タンデムマ

ズ2次対象疾患であるシトリン欠損症とCPT- II 欠損症を含めた全体の発見頻度は8,282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

2012年度の受検率(初回検査数/出生数)は

92.5%で、過去5年間(2007～2011年度)の受検率はそれぞれ93.1%, 93.3%, 94.3%, 92.9%, 92.6%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。

表6 先天性代謝異常症の発見率

(1974～2012年度)				
疾患	初回検査数	発見数	発見率	
フェニルケトン尿症	3,549,431	35	1/101,412	
高フェニルアラニン血症	3,549,431	28	1/126,765	
ビオプテリン欠乏症 (悪性フェニルケトン尿症)	3,549,431	3	1/1,183,144	
ホモシスチン尿症	3,549,431	3	1/1,183,144	
メーブルシロップ尿症	3,533,225	7	1/504,746	
プロピオン酸血症	99,314	3	1/33,105	
MCAD 欠損症	99,314	2	1/49,657	
TFP/LCHAD 欠損症	99,314	1	1/99,314	
ガラクトース血症	I型	3,533,225	1	1/3,533,225
	II型	3,533,225	12	1/294,435
	III型	2,914,814	44	1/66,246
合計		139	1/9,939	

(注) タンデムマス法二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	99,314	1	1/99,314
CPT-II欠損症	99,314	1	1/99,314

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

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

2012年度は本スクリーニングにおいて大きな節目となった年である。2011年3月31日付の「先天性代謝異常の新しい検査法(タンデムマス法)について」の厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知を受けて、東京都では、2012年4月より先天性代謝異常のスクリーニング検査にタンデムマス法を正式導入することが決定された。本会は2011年度中に新しいスクリーニング体制を整えたが、その際、タンデムマス法によるスクリーニング精度を高める

ために、タンデムマスのほかにHPLCとGC/MSを
配備した。

2012年度のスクリーニング成績をみると、当該年
度に発見された疾患（患児）数は11例で、このうち9
例がタンデムマス法で発見されている。本会は東京
都の承認のもと2005年12月から2012年3月までタン
デムマス法によるパイロットスクリーニングを行い、
およそ1万人に1人の割合で患児が発見されることを
厚生省研究班会議や学会等で報告してきた。2012年
度のスクリーニング成績は、このパイロットスクリー
ニングの結果を裏付ける成績と言える。患児と確認
された11例すべてにおいて、精密検査またはフォ
ローアップ検査（血清・ろ紙血液中アミノ酸測定3例、
血清・ろ紙血液中アシルカルニチン測定または尿中
有機酸分析6例、ろ紙血液中ガラクトースまたはエ
ピメラゼ測定2例）の協力依頼があり、迅速な診
断とフォローアップにも貢献することができた。ス
クリーニングの目的は患者を発見するだけではなく、
“患者を救う”ことにあるが、まさにそのとおりであ
ることを以前にも増して強く感じた次第である。幸
い、スクリーニング対象疾患として発見された11人
と、タンデムマス2次対象疾患として発見された2人
の患児は、いずれも適切な治療と管理を受けて予後
良好との報告を受けており、本スクリーニングに携
わるすべての関係者に感謝の意を表したい。

本稿を終えるに当たり、3点ほど述べておきたい。

1点目はタンデムマス法の対象疾患についてであ
る。2012年度中にタンデムマス法を正式導入した
自治体の数はおよそ半数であるが、タンデムマス法
の対象疾患として、東京都と同様、多くの自治体が
表1の1次スクリーニング対象疾患（16疾患）を採用
している。これは先の厚生労働省通知を受けてのこ
とであるが、最近、2次スクリーニング対象疾患も
含めるべきとの専門家の意見を耳にするようになっ

た。1次スクリーニング対象疾患は効率よく発見・
治療が可能な疾患と考えられており、2次スクリー
ニング対象疾患については、この点が不安視されて
いるために先の厚生労働省通知には含まれなかつた
と認識している。しかし、現行のタンデムマス法で
は2次スクリーニング対象疾患も発見が可能である
ため、その対応には十分な配慮が必要であり、今後
の動向に注目すべきと考える。

2点目は本スクリーニングの受検率である。受検
率は初回検査数と出生数から算出しており、近年
の東京都における受検率は93%前後で推移してい
る。しかし、ほとんどの新生児が本スクリーニング
を受検している現状を考慮すると、より正確な算出
法が必要と思われる。2007年版（2005年度活動報告）
の本報で、里帰り出産が受検率に大きく影響してい
ることを報告したが、出産する地域と出生届けを提
出する地域が異なることが誤差を生む大きな要因と
なっている。受検率をより正確に把握するためには、
妊産婦（新生児）に関する人口動態を把握する必要が
あり、どのようにすればそれが可能になるのか検討
していきたい。

最後にタンデムマス法の外部精度管理について
触れる。東京都はタンデムマス法による公的なス
クリーニングを2012年度から開始したが、いまだ
開始されていない自治体があることもあり、アミ
ノ酸代謝異常症を除く有機酸・脂肪酸代謝異常症
に対する国内での外部精度管理が実施されていな
い現状にある。そのため、本会は米国CDCが実施
する有機酸・脂肪酸代謝異常症の外部精度管理に
参加している。しかし、日本と米国の対象疾患や
基準値などが同一とは限らないため、日本のスク
リーニングに即した国内での外部精度管理の早期
実施が望まれる。

（文責 穴澤 昭）

先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）の 新生児スクリーニング実施成績

杉原茂孝

東京女子医科大学東医療センター教授

はじめに

1979（昭和54）年から公費による先天性甲状腺機能低下症の新生児マス・スクリーニングが開始され、34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。

本稿では、2012（平成24）年度のスクリーニング成績のまとめを示す。

福島第1原子力発電所（以下、福島原発）事故前後の新生児マス・スクリーニングTSH高値精査対象者の変動について、2013年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の全国調査が行われた。本会もこの調査に参加して東京都新生児マス・スクリーニングの結果を報告したので、その一部を紹介する。

2012年度のスクリーニング成績

本会における2012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TSHを測定した。TSHは、ELISA法（エンザプレートNeo-TSH、

シーメンスメディカル社）で測定し、初回測定値が上位3パーセント以内の検体について再測定を行い、血清表示で40 μ U/mL以上を示した場合には即精密検査、15～40 μ U/mLの場合には再採血とした。再採血および再々採血検体についての判定基準は、表1に示す。TSH濃度表示は、すべて全血値を1.6倍して血清濃度単位に換算して表示している。また、初回測定値が上位3パーセント以内の検体については、フリーT₄（FT₄）をELISA法（エンザプレートN-Free T₄、シーメンスメディカル社）で測定し、参考値とした。都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。精査となった症例については、TSH値とともにFT₄値も精査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2に在胎週数別・採血日齢別FT₄の参考値を示す¹⁾。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。2012

表1 先天性甲状腺機能低下症スクリーニング判定基準

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

(注) 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）を測定し参考値としている
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。

2012年度のスクリーニングの総検査数は99,314人で、初回検査で即精査となったのが34人(0.034%)であった(表3, 4)。この中にはTSH>100μU/mLで至急精査が必要と考えられたケースが19例(0.019%)含まれていた(表3)。再採血依頼数は647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、2012年度の総検査数(99,314人)は2005年度に比べて

8,530人増加している(表3)。

2012年度のTSH15μU/mL以上の合計は、562人(0.566%)であり、再採血依頼数(TSH15～40μU/mLの例)がやや減少した。即精査となった(TSH40μU/mL以上)数は、年度により若干の増減がみられるも

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

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

表3 年度別先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング成績

年度	東京都の 出生数	本 検 査 セ ン タ ー での検査数	TSH 上位3 パーセンタイル の件数 (%) ^c	TSH μU/mL (%) ^{a, b, c}			TSH 15μU/mL 以上の合計 (%) ^c
				15～40	40～100	100<	
				(1980～2012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	102,268	3,352 (3.28)	233 (0.228)	12 (0.012)	7 (0.007)	252 (0.246)
1988	114,422	101,489	3,288 (3.24)	300 (0.296)	10 (0.010)	9 (0.009)	319 (0.314)
1989	106,480	96,220	3,296 (3.43)	286 (0.296)	17 (0.018)	4 (0.004)	307 (0.319)
1990	103,983	93,902	2,993 (3.19)	412 (0.439)	16 (0.017)	10 (0.010)	438 (0.466)
1991	103,226	93,894	2,991 (3.19)	490 (0.522)	18 (0.019)	10 (0.010)	518 (0.522)
1992	100,965	92,324	3,069 (3.32)	460 (0.498)	14 (0.015)	15 (0.016)	489 (0.529)
1993	98,291	91,882	3,197 (3.48)	496 (0.540)	21 (0.023)	10 (0.011)	527 (0.574)
1994	101,998	95,435	3,225 (3.38)	601 (0.630)	16 (0.017)	7 (0.007)	624 (0.654)
1995	96,823	90,219	3,012 (3.34)	446 (0.494)	11 (0.012)	6 (0.007)	463 (0.513)
1996	97,954	91,678	3,011 (3.28)	513 (0.560)	18 (0.020)	14 (0.015)	545 (0.594)
1997	97,906	90,793	3,032 (3.34)	630 (0.694)	22 (0.024)	12 (0.013)	664 (0.731)
1998	98,960	91,756	3,071 (3.35)	619 (0.675)	19 (0.021)	13 (0.014)	651 (0.709)
1999	97,959	90,759	3,025 (3.33)	727 (0.801)	24 (0.026)	15 (0.017)	766 (0.844)
2000	100,209	98,101	3,590 (3.66)	871 (0.888)	30 (0.031)	20 (0.020)	921 (0.939)
2001	98,421	96,027	3,479 (3.62)	707 (0.736)	21 (0.022)	18 (0.019)	746 (0.777)
2002	100,117	95,631	3,229 (3.38)	654 (0.684)	22 (0.023)	14 (0.015)	690 (0.722)
2003	98,540	94,977	3,236 (3.41)	634 (0.668)	12 (0.013)	15 (0.016)	661 (0.696)
2004	99,284	92,897	3,080 (3.32)	603 (0.649)	26 (0.028)	18 (0.019)	647 (0.696)
2005	96,553	90,784	2,980 (3.28)	643 (0.710)	26 (0.029)	15 (0.017)	684 (0.753)
2006	101,671	95,321	3,190 (3.36)	719 (0.750)	25 (0.026)	16 (0.017)	760 (0.797)
2007	104,527	97,295	3,201 (3.29)	652 (0.670)	14 (0.014)	16 (0.016)	682 (0.701)
2008	106,018	98,964	3,320 (3.35)	681 (0.688)	15 (0.015)	14 (0.014)	710 (0.717)
2009	106,015	99,929	3,296 (3.30)	808 (0.810)	18 (0.018)	15 (0.015)	841 (0.842)
2010	108,098	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)
計	3,592,439	3,255,983	107,716 (3.31)	16,196 (0.497)	545 (0.017)	432 (0.013)	17,173 (0.527)

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

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

c: ()内は、本検査センターでの検査数に対する%

表4 月別先天性甲状腺機能低下症スクリーニング成績

(2012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
2012.4	7,227	101	242	62 (0.86)	3	6	0	9
5	8,586	160	279	45 (0.52)	3	7	1	11
6	8,060	153	258	39 (0.48)	2	2	0	4
7	8,384	144	263	43 (0.51)	0	5	1	6
8	8,949	189	282	63 (0.70)	3	4	0	7
9	8,147	151	250	33 (0.41)	3	2	0	5
10	9,375	159	296	65 (0.69)	2	6	0	8
11	8,433	178	260	57 (0.68)	5	3	0	8
12	8,330	140	256	68 (0.82)	5	10	0	15
2013.1	8,459	164	264	61 (0.72)	1	7	0	8
2	7,443	167	228	56 (0.75)	4	10	0	14
3	7,921	159	261	55 (0.69)	3	7	0	10
計	99,314	1,865	3,139	647	34	69	2	105
(%)		(1.87)	(3.16)	(0.65)	(0.034)	(0.069)	(0.002)	(0.106)

の30～40人程度で大きな変化はない(表3)。

精密検査依頼数月別の変動をみると、2012年度は、5月、12月、2月、3月に10人以上と多かった(表4)。2004年から2012年の変動をみると、夏(6月～9月)に少なく、冬(12月～1月)に多い傾向がみられる(図1)。

東京都における福島第1原発事故前後の新生児マス・スクリーニング結果の変動

Manganoらは、2013年に“Elevated airborne beta levels in Pacific/West Coast US States and trends in hypothyroidism among newborns after the Fukushima nuclear meltdown”と題する論文を発表した²⁾。

2011年3月の福島原発事故後、米国の環境中放射性ヨード¹³¹I(以下、環境¹³¹I)が正常の211倍高値になり、太平洋側の5州で2011年3月17日から12月31日までの先天性甲状腺機能低下症発症数が、2010年の16%増になったこと、またこれは、米国の他の36州での3%減に比べ有意に差があったことを報告した。

この報告に対し、2013年に日本小児内分泌学会と日本マス・スクリーニング学会が合同で、福島原発事故による環境¹³¹Iがわが国の先天性甲状腺機能低下症の新生児マス・スクリーニングに及ぼした影響について全国調査を行った。本会もこの調査に参加して、

図1 月別の精検依頼数の比較

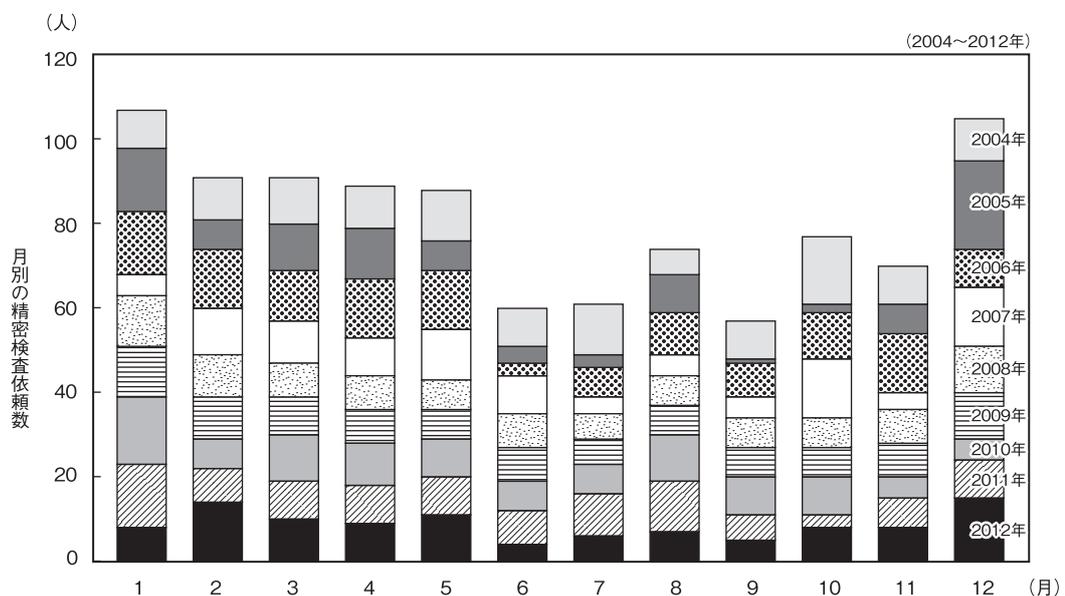
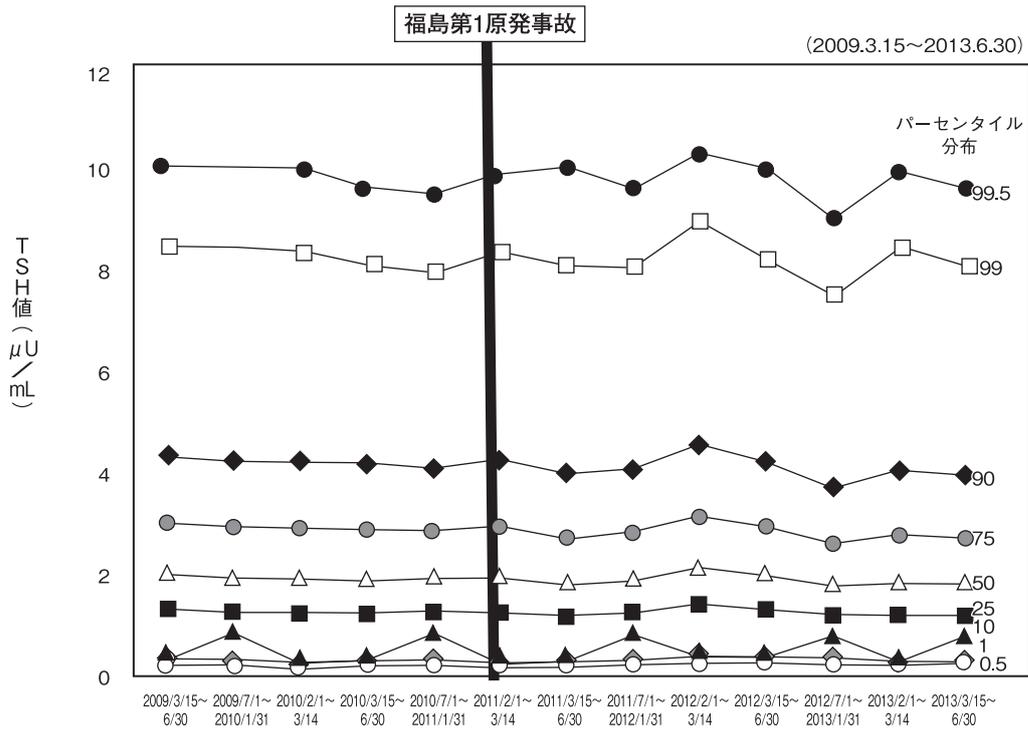


図2 ろ紙血初回検体TSH値の分布の年次変動



東京都新生児スクリーニングの結果を報告したので、その一部をここに紹介する。

(1) 対象と方法

2009年3月15日～2013年6月30日に東京都で出生し、マス・スクリーニングを受けた426,831人の児を対象とした。各年度を3期に分けて、年度ごとの先天性甲状腺機能低下症の再採血率、精検率とろ紙血初回検体TSH値の分布を解析した。

(2) 結果と考察

表5に、東京都における先天性甲状腺機能低下症のマス・スクリーニング再採血率の年次変動を示す。福島原発事故後の2011年3月15日～6月30日の再採血率は0.719%であり、2011年7月1日～2012年1月31日の再採血率は0.596%であった(表5)。この再採血率の値は、事故前に比べ有意な増加ではなかった。また、環境¹³¹Iの影響が消失したと考えられる時期以降(2011年7月～)の妊娠による新生児の再採血率とも有意な差を認めなかった(表5)。

表6に、東京都における先天性甲状腺機能低下症

のマス・スクリーニング即精検率、再採血後精検率、再々採血後精検率、および総精検率の年次変動を示す。福島原発事故後の2011年3月15日～6月30日の総精検率は0.12%であり、2011年7月1日～2012年1月31日の総精検率は0.095%であった(表6)。この精検率の値は、事故前に比べ有意な増加ではなかった。また、環境¹³¹Iの影響が消失したと考えられる時期以降(2011年7月～)の妊娠による新生児の精検率とも有意な差を認めなかった(表6)。

図2にろ紙血初回検体TSH値の分布の年次変動を示す。2011年2月1日～3月14日の期間の前後でTSH値(全血値)の分布(99.5パーセンタイル、99パーセンタイル、90パーセンタイル、75パーセンタイル、50パーセンタイルなど)に有意な変化はみられなかった。

東京都新生児マス・スクリーニングの結果では、福島原発事故前後で、先天性甲状腺機能低下症の再採血率、精検率とろ紙血初回検体TSH値の分布に有意な変動を認めなかった。

表5 東京都における先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング再採血率の年次変動

期 間	(2009.3.15～2013.6.30)												
	2009/3/15 ～6/30	2009/7/1～ 2010/1/31	2010/2/1～ 3/14	2010/3/15 ～6/30	2010/7/1～ 2011/1/31	2011/2/1～ 3/14	2011/3/15 ～6/30	2011/7/1～ 2012/1/31	2012/2/1～ 3/14	2012/3/15 ～6/30	2012/7/1～ 2013/1/31	2013/2/1～ 3/14	2013/3/15 ～6/30
初回採血検体数	29,035	60,062	11,437	29,015	60,084	11,198	28,223	58,070	11,299	27,991	60,140	11,122	29,155
再採血数 (%)	256 (0.882)	477 (0.794)	75 (0.656)	225 (0.775)	429 (0.714)	76 (0.679)	203 (0.719)	346 (0.596)	99 (0.876)	185 (0.661)	399 (0.663)	80 (0.719)	202 (0.693)

表6 東京都における先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング即精検率、再採血後精検率、再々採血後精検率、および総精検率の年次変動

期 間	(2009.3.15～2013.6.30)												
	2009/3/15 ～6/30	2009/7/1～ 2010/1/31	2010/2/1～ 3/14	2010/3/15 ～6/30	2010/7/1～ 2011/1/31	2011/2/1～ 3/14	2011/3/15 ～6/30	2011/7/1～ 2012/1/31	2012/2/1～ 3/14	2012/3/15 ～6/30	2012/7/1～ 2013/1/31	2013/2/1～ 3/14	2013/3/15 ～6/30
1.初回採血検体数	29,035	60,062	11,437	29,015	60,084	11,198	28,223	58,070	11,299	27,991	60,140	11,122	29,155
2.即精検数 (%)	8 (0.028)	21 (0.035)	4 (0.035)	9 (0.031)	25 (0.042)	3 (0.027)	13 (0.046)	26 (0.045)	2 (0.018)	8 (0.029)	21 (0.035)	5 (0.045)	9 (0.031)
3.再採血後精検数 (%)	16 (0.055)	18 (0.030)	6 (0.052)	8 (0.028)	26 (0.043)	6 (0.054)	16 (0.057)	23 (0.040)	10 (0.089)	12 (0.043)	29 (0.048)	8 (0.072)	19 (0.065)
4.再々採血後精検数 (%)	5 (0.017)	18 (0.030)	3 (0.026)	10 (0.034)	13 (0.022)	1 (0.009)	5 (0.018)	6 (0.010)	0 (0.000)	5 (0.018)	11 (0.018)	3 (0.027)	4 (0.014)
5.精検総数 (%)	29 (0.100)	57 (0.095)	13 (0.114)	27 (0.093)	64 (0.107)	10 (0.089)	34 (0.120)	55 (0.095)	12 (0.106)	25 (0.089)	61 (0.101)	16 (0.144)	32 (0.110)

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、一つ一つ問題点を改善していく必要があると考える。

参考文献

- 1) 杉原茂孝, 原 淳, 桜井恭子, 穴澤 昭, 鈴木 建, 村田光範: 早産児の甲状腺機能. 周産期医学35: 1623-1627, 2005
- 2) Mangano JJ, Sherman JD: Elevated airborne beta levels in Pacific/West Coast US States and trends in hypothyroidism among newborns after the Fukushima nuclear meltdown. Open Journal of Pediatrics 3: 1-9, 2013.

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, 2012(平成24)年で23年が経過する。

2012年度の成績として, ①これまでのスクリーニング成績 ②2012年度のスクリーニング実施状況とその成績 ③2012年度の精密検査者の概要 ④2012年度のスクリーニングを振り返って, いくつかの問題

点について以下に述べる。

これまでのスクリーニング成績

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

2005~2006年度は個人情報保護法を受けて, 本

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 (%)	(1984~2012年度)	
					精密検査に対する 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	93,812	213 (0.23)	30 (0.032)	7 (0.007)		(23)
1991	93,894	173 (0.18)	14 (0.015)	2 (0.002)		(14)
1992	92,324	247 (0.27)	25 (0.027)	3 (0.003)		(12)
1993	91,822	223 (0.24)	24 (0.026)	8 (0.009)		(33)
1994	95,435	274 (0.29)	20 (0.021)	6 (0.006)		(30)
1995	90,219	276 (0.31)	17 (0.019)	5 (0.006)		(29)
1996	91,678	271 (0.30)	23 (0.025)	6 (0.007)		(26)
1997	90,793	273 (0.30)	17 (0.019)	4 (0.004)		(24)
1998	91,756	246 (0.27)	19 (0.021)	7 (0.008)		(37)
1999	90,759	311 (0.34)	15 (0.017)	3 (0.003)		(20)
2000	98,101	404 (0.41)	28 (0.029)	1 (0.001)		(4)
2001	96,027	428 (0.45)	13 (0.014)	5 (0.005)		(38)
2002	95,631	456 (0.48)	13 (0.014)	1 (0.001)		(8)
2003	94,977	381 (0.40)	15 (0.016)	4 (0.004)		(27)
2004	92,897	461 (0.50)	11 (0.012)	1 (0.001)		(9)
2005	90,784	510 (0.56)	16 (0.018)	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)
総 数	2,431,442	9,728 (0.40)	487 (0.020)	116 (0.005)		(24)

会で行っていた要精密検査症例の追跡調査が一時中断したため、正確な最終診断は不明である。その後追跡調査は、主治医への問い合わせを経て、2009年度より個人情報保護法を勘案の上、再開された。東京都パイロットスタディ開始時から2012年度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116人で、その頻度は1/19,356 (116/2,245,337)であった。

2012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パーセンタイル値をとった検体はさらに抽出法によって測定を行う。抽出法は7位抗体を用いた17-OHP D-ELISA '栄研'による測定である。

〔2〕再採血率、要精密検査率

2012年度の受付検体数は99,314件で、前年度よりも721人検査数が増加し、ここ5年間はいずれも98,000件を超えている。再採血数は590件(0.59%)と、前年度(0.46%)を上回った。精密検査数は15件

(0.015%)と昨年を大幅に上回った(表1, 2)が、ここ5年間の数をみると平均的な値である。1988年度施行以来全体では再採血が0.40%、精密検査数が0.020%であり、比較すると再採血では平均を上回り、精密検査数は平均を下回る値であった。2007年度の0.59%を境に減少傾向に転じていた再採血数はここにきて上昇に転じた。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、その詳細な理由は不明である。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。

2012年度の要精密検査者について

前述したように、2012年度の要精密検査者は15人であった(表4)。診断は古典型CAH 3例(塩喪失型2例、非古典型1例)、一過性の高17-OHP血症を含む偽陽性10例の他、染色体異常や心奇形などで死亡したため最終診断が不明な例が2例あった。こ

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
					(2012年度)		
					初検時	再検時	
4	7,227	101	259	51 (0.71)	1		1
5	8,586	160	283	45 (0.52)	1	1	1*
6	8,060	153	261	34 (0.42)	1		
7	8,384	144	292	31 (0.37)			
8	8,949	189	328	57 (0.64)			
9	8,147	151	253	29 (0.36)			
10	9,375	159	335	62 (0.66)		1	
11	8,433	178	310	49 (0.58)			
12	8,330	140	308	43 (0.52)			
1	8,459	164	326	50 (0.59)		1	
2	7,443	167	282	77 (1.03)	1	4	2
3	7,921	159	290	62 (0.78)		4	
計 (%)	99,314	1,865	3,527 (3.55)	590 (0.59)	4 (0.004)	11 (0.011)	3 (+1) (0.003)

(注) *は県外施設より転院

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時は採血時修正体重

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

の2例はいずれも出生の在胎週数がやや早く、高17-OHP血症はそうした理由による可能性があると考えられる。発見された塩喪失型2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が、それでも受診時にはすべての症例で副腎不全徴候を認めていた。またいずれも女児で、外性器の男性化を認めている。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4例で、そのうち2例が古典型 (塩喪失型) であった。一方、3回の検査で要精密検査となった10例では、実際の患者は非古典型の1例のみであった。全体では要精密検査患者15例

のうち実際の患者が占めた割合 (陽性適中度) は20%であり、この率は例年と比べて平均的な割合であった。またadrenal crisisを来す可能性のある古典型2例はいずれも日齢8、10で精査、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。

個々の症例の詳細については (表4) にあるとおり

表4 要精密検査者

(2012年度)																
No.	体重	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)	副腎不全全症状	男性化症状	診断	備考
474	2,835	40	1	5	100 <	203.6	女	10	146.4	136	6.2	100	あり	あり	CAH (SL)	17-OHPは前医による日齢8のデータ
475	3,585	37	3	29	19	6.8	男	56	3.4	139	5.2	104	なし	なし	CAH (非古典型)	
476	3,402	40	1	5	200 <	380	女	8	351.6	134	5.3	102	あり	あり	CAH (SL)	
477	2,318	35	3	49	35.8	15	女								死亡 13トリ染色体異常	出生後よりNICUに入院管理されていた
478	3,450	36	1	8	31.6	23.8	男	0		137	3.3	102			死亡 三心房心、早産	
479	2,950	39	1	5	40.8	20.4	女	15	12.4	136	5.5	107	なし	あり	一過性高17-OHP血症	
480	2,692	38	3	23	26	6.6	男	30	4.7	137	5.4	104	なし	なし	偽陽性	
481	3,340	40	3	22	26.7	5.9	女	33	6.0	137	4.6	103	なし	なし	偽陽性	
482	2,365	35	2	13	54.4	22.4	男	55	2.6	140	5.4	106	なし	なし	偽陽性	
483	2,565	37	3	23	28.5	7.4	男	31	1.0	137	5.7	108	なし	なし	偽陽性	
484	2,906	37	3	24	27.7	6.1	女	37	4.7	139	4.7	107	なし	なし	偽陽性	
485	3,246	37	3	30	15.5	7	男	44	5.3	137	5.5	105	なし	なし	一過性高17-OHP血症	
486	2,690	36	3	24	18	5.8	女	33	3.6	138	6.2	105	なし	なし	偽陽性	
487	2,348	36	3	25	16.1	7.3	女	25	19.6	141	5.1	105	なし	なし	偽陽性	
488	2,596	38	3	19	23.7	5.7	男	27		140	4.6	110	なし	なし	偽陽性	
489	2,502	37	1	22	32.8	22.6	女	22 (14)	22.6	137	6.3	107	あり	あり	CAH (SL)	東京都外の施設より転院

(注) SL:塩喪失型

であるが、いくつか補足を加えさせていただく。

No. 480は精査時に陰核肥大を認めた症例であるが、種々の内分泌学的検査により21-水酸化酵素欠損症は否定され、経過とともに陰核肥大も改善したとのことで、一過性高17-OHP血症の診断となった。陰核肥大を認めた詳細な原因については不明とのことである。

No.489は都外のスクリーニングで陽性となり、都外施設ですでにハイドロコチゾンによる加療が日齢14日から始められていたケースである。その後、都内の専門施設に転院、17-OHPや電解質のデータは治療開始後に都内の施設でとられたものである。

またこの場を借りて、追跡調査にご協力していただいた先生方に厚く御礼を申し上げたい。

2012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を2回採血、検査することの有用性について報告されており、その指針は日本マス・スクリーニング学会から出されていたが、2004年に、現状の医療を鑑みた形で若干の修整が加えられたものが日本未熟児新生児学会から発表された。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⁽¹⁾。

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、前年より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)。

2012年度は1,865件で、全体の初回検体数に占める割合は1.9%であった。この数字は2,000g未満で出生した児の割合とはほぼ一致しており、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

2013年版の年報にも記したが、試薬(抗体)の問題に伴い、2010年11月から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。小児内分泌学会などが抗体変更後のキットを用いた測定法の保険収載に向けて動いているところであるが、現時点(2013年11月25日)ではまだ保険収載についての情報はない。このような状況を踏まえ、小児内分泌学会では、日本マス・スクリーニング学会の協力のもと全国のスクリーニング施設に17-OHPの測定の協力を求める依頼を出しているところであり、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。2012年度スクリーニング以外で依頼された17-OHPの検体数は473件であった。近い将来、新しい17-OHP測定法の保険収載がなされるものと期待するが、それまでの間、都内の施設でCAHを疑う患者の診療、あるいは治療効果判定などのために17-OHPの測定が必要である場合には、依頼方法なども含め本会で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、2012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

大和田 操

東京都予防医学協会代謝病研究部

碓井ひろみ

駿河台日本大学病院小児科

石毛美香

駿河台日本大学病院小児科

青木菊麿

恩賜財団母子愛育会総合
母子保健センター

はじめに

1977 (昭和52) 年度から開始されたわが国の「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)」においては、食事療法が有効な先天性アミノ酸代謝異常として、フェニルケトン尿症 (phenylketonuria : PKU)、メープルシロップ尿症 (maple syrup urine disease : MSUD)、ホモシスチン尿症 (homocystinuria : HCU) が対象疾患として取り上げられた。これら MS の対象疾患として取り上げられたアミノ酸代謝異常症スクリーニングで発見された患者については、MS が開始された 1977 年から厚生省研究班が、また 1995 (平成 7) 年度からは特殊ミルク事務局がこれを引き継いで年 1 回の追跡調査を行い、発見された患者の大部分が把握されてきた。2002 年度までの 25 年間に事務局に報告された各疾患の患者数を、MS 受検新生児の総数 (1977~2002) で除した見掛けの発見数は表 1 のようであり¹⁾、フェニルアラニン水酸化酵素障害症、すなわちフェニルケトン尿症 (PKU) が最も多く発見された。わが国における PKU の MS 成績については、2013 年版の年報で報告した²⁾。PKU に比べると MSUD および HCU の発見数はかなり低いが、急性発作を生じ管理が困難な MSUD の特殊ミルク事務局による追跡率は PKU に比べて高く、東京都予防医学協会 (以下、本会) でも東京都における複数の患者を把握・追跡しているため、わが国における MSUD スクリーニングについて紹介する。

メープルシロップ尿症とは？

メープルシロップ尿症 (maple syrup urine disease : MSUD) は、新生児期に意識障害、痙攣などの神経症状と呼吸障害を示し、患者の尿、汗などの体液がメープルシロップに似た強い異臭を呈することから命名された遺伝性疾患であり、この異臭は分枝鎖ケト酸によるもので、ヒトにとっては必須アミノ酸である 3 種類の分枝鎖アミノ酸、すなわち、ロイシン、イソロイシン、バリン由来のケト酸によるものである。本症では、これら 3 種類の分枝鎖ケト酸を分解する働きももつ分枝鎖ケト酸脱水素酵素が障害されており、分枝鎖ケト酸およびそれらの前駆物質であるロイシン、イソロイシン、バリンの血中濃度が上昇し、代謝性アシドーシスを生じて中枢神経

表 1 新生児スクリーニングで発見され厚生省研究班および特殊ミルク事務局に登録された先天性アミノ酸代謝異常症の患者数

疾患名	報告数	(1977~2002年度)
		見掛けの年間発見率 (症例数/年)*
古典型フェニルケトン尿症	308	1/92,345
高フェニルアラニン血症	182	1/157,529
(PKUとHPAの総計)	506	1/58,217
ビオプテリン欠乏症	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	36	1/796,161

症状を呈する重篤な常染色体性劣性疾患である³⁾。

健常者の血中ロイシン (Leu) 値は4mg/dl以下であるが、MSUD患者ではそれが数倍～数十倍に上昇する。この疾患は酵素障害の程度および臨床症状から古典型、中間型、間欠型、サイアミン反応型、E3欠損症に分類され³⁾、血中分枝鎖アミノ酸濃度が高いほど重症であり、古典型ではわが国で新生児スクリーニングが行われる生後5日以内に、すでに症状が認められる。遺伝性代謝性疾患の最も信頼できる教科書、“Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease”の最新版、すなわち文献³⁾によると、MSUDは全世界から報告されており、そのおおよその発生頻度は、2,680万人の新生児スクリーニングの結果から、1/185,000と記載されているが、わが国における本症の発生頻度は、それよりも数倍低いことがこれまでの新生児スクリーニングで明らかにされた。本症の治療法としては現在、①急性期の血液透析など積極的な救命治療 ②安定期の食事療法一が行われている。新生児MSが行われるようになった結果、軽症例が早期発見されるようになり、食事療法が有効な例も報告されるようになった。

全国のMSで発見されたMSUDの要約

1977～2002年度の間MSで発見され、2003年度の特種ミルク安全開発委員会に報告されたアミノ酸代謝異常症患者数と、その転帰は表2のようであり¹⁾、MSUDの報告数40例のうち、8例が死亡している。8例の死亡

例の中で7例が1978年から1984年の7年の間に死亡しており、それ以降の死亡例は1993年の1例のみである。8例の新生児期における血中Leu値および死亡年齢は表3のようであり、死亡例における新生児期の血中Leu濃度はいずれも20mg/dlを超え、30mg/dl以上の例が6例で、平均値は46.7mg/dlであった。また、死亡例8例のうち、5例は乳児期に死亡しており、それ以後の死亡例では術後の管理不良などが報告されている。しかし、それ以後、死亡例は2002年までには報告されておらず、本症の急性期における管理法が改善したと推測される。また、2003年度には、特種ミルク事務局は厚生労働省研究班の研究協力として、1977年から1993年の間に発見されたアミノ酸代謝異常症で、10歳以上となった患者における生活調査を行った⁴⁾。MSUDについての調査内容は、診断時の血中Leu濃度、症状と病型、輸液や血漿交換などを含めた初期治療の内容、合併症の有無、就学・進学の状態についての設問であり、調査用紙が治療担当医に送付された。MSUDでは27例が対象となり、19例から回答が得られた。

19例中、養護学級への就学例が8人、通常学級への就学例が9人、知的障害のため就学しなかった例が1人、記載なしが1人であった。診断時の血中Leu値と就学状況について検討したところ、表4のように通常学級所属例における新生児期のLeu値は3.4～46mg/dlに分布し平均値が16mg/dlであったのに対し、養護学級の例では28.9～69.7mg/dlに分布し、平

表2 1977～2002年度に発見され、特種ミルク事務局に登録された先天性アミノ酸代謝異常症患者の2003年度現在追跡状況

疾患名	追跡総数	2003年度における追跡状況			
		治療	観察	追跡中止	死亡
古典型フェニルケトン尿症	308	242	19	46	1
高フェニルアラニン血症	182	34	45	103	0
ビオプテリン欠乏症	17	12	0	2	3
メーブルシロップ尿症	40	21	3	8	8
ホモシスチン尿症	36	17	10	5	4

均濃度は43.2mg/dlであった。例数が少ないため有意差検定は行わなかったが、診断時の血中Leu濃度と臨床的重症度には明らかな相違を認めた。

東京都で発見されたMSUDの要約

東京都で出生した新生児のスクリーニングを行っている本会では、2013年までに表5に示すような8例のMSUD疑い例を経験した。8例中5例は新生児MSにおけるろ紙血Leu値が、カットオフ値である4mg/dlを超えており、また血中にMSUDで検出されるアロイソロイシンのピークが認められたため、ただちに精密検査が必要と判定され、小児科専門機関に紹介された。これらはMSUDと診断されて治療が開始された。残る3例の初回採血時のLeu値は、カットオフ値よりも低かったが、健常児には認められないアロイソロイシンのピークが検出されたため再検査の対象となり、再採血時にはLeu値が4mg/dlを超えており、しかもアロイソロイシンのピークも認められたため精密検査の対象となった。これらは、精査の結果、極めて軽症のMSUDと判定されて、専門小児科で追跡されている。No.7およびNo.8はいずれも重症型であり、No.7の姉もMSUDで不幸な転帰をたどっているが、本例は新生時期に血液透析を施行されて救命した⁵⁾。No.8は、その後Leu値が54.4mg/dlまで上昇し精検機関で治療を受けている。

駿河台日本大学病院小児科における経験

(1) 症例の概略

駿河台日本大学病院小児科では、表6のように、新生児MSで発見されたMSUD7例を治療している。症例1～5は診断時の血中Leu値がいずれも15mg/dl以下であり、軽症型と判定された。そのうちの症例1, 2は兄弟例で、兄は里帰り分娩で生後2ヵ月時にわれわれの施設を紹介された。来院時の血中Leu値は8mg/dlであり、培養皮膚繊維芽細胞における分枝鎖ケト酸脱水素酵素活性について¹⁴C標識基質を使用して測定した結果、その活性は対照の約30%存在したが、そのKmは正常と異なる変異酵素であること

表3 新生児MSで発見されたMSUDにおける死亡例8例の要約

出生年度	死亡時の年齢	新生児期の血中ロイシン値 (mg/dl)
1978	1ヵ月	生後14日 21.5
1980	8ヵ月	生後5日 43.8
1980	5歳	生後13日 55.0
1981	2ヵ月	生後6日 36.4
1982	13歳	生後11日 56.0
1983	7歳	生後30日 21.4
1984	57日	生後11日 85.5
1993	8ヵ月	生後30日 54.2

(平均値：46.7mg/dl)

を確認した⁶⁾。弟も里帰り出産であったが、日齢5の採血ろ紙を本会でも分析し、Leuが9.8mg/dlと高かったため、駿河台小児科への転院を依頼して治療を開始した。症例3～5は東京都で発見された症例で、症例3は出生した病院で哺乳力が弱かったため小児科に転科して経過を観察されており、日齢10に行った初回のスクリーニング検査でLeu値10mg/dl、アロイソロイシンのピークを認めたため、われわれの施設へ転院した。症例4, 5は姉妹例で血中Leu値が10mg/dl前後、アロイソロイシンのピークを認めたため入院治療を行い、その経過からMSUDと判定された。

この姉妹例は、広島大学小児科に末梢リンパ球の分枝鎖ケト酸脱水素酵素活性測定を依頼して、その活性低下を確認した。症例6は初回検査でLeu値は

表4 就学状況と新生時期血中ロイシン値 (mg/dl)

分類	通常学級就学	養護学級就学
人数	9名	8名
新生児期の血中ロイシン値	27	53.8
	16.4	69.7
	3.4	35
	46	35.8
	7	31.4
	20	28.9
	12	43
8.3	47.9	
3.6		
平均濃度	16.0	43.2

カットオフ値の4mg/dl以下であったが、アロイソロイシンのピークを認めたため再採血の対象となり、その結果Leu値4.4mg/dlで、アロイソロイシンも認めたため精検対象となった例である。症例7は初回採血でLeu値32.8mg/dlと著しく高かったため、即時に精検となり、来院時にはLeu値が54.4mg/dlに上昇していた。

(2) 治療および臨床経過

中枢神経症状や呼吸障害を呈する重症型のMSUDに対しては、血液透析など、救命のための積極的な治療が必須であり、軽症例においてもまず輸液を行って血中分枝鎖アミノ酸濃度を低下させ、状態が改善した後に食事療法を開始する。

MSUDにおける食事療法の基本は、ヒトにとっては必須アミノ酸である分枝鎖アミノ酸摂取を制限する治療であり、実際にはたんぱく質摂取制限が必要である。生命維持と発育に必要なたんぱく質の大部分は、分枝鎖アミノ酸以外のアミノ酸の混合物、すなわち、たんぱく質代替物 (protein substitute) から与え、それに乳糖と脂肪を加え、ミネラル、ビタミンを添加して調製した治療乳を使用する。この治療乳に調製粉乳 (一般の乳児に使用する市販のミルク) あるいは母乳を混合して与え、血中Leu濃度を測定しながら各患者に許容される分枝鎖アミノ酸投与量を決定する。MSUDの治療基準では、血中Leu値を2~4mg/dlに保てるLeu投与量が適切とされ⁷⁾、頻回に血中Leu値を測定しなければならないため、入院させて治療を行うことが必要である。MSUDの治療乳は局法 (日本薬局法) で薬価収載されており (ロイシン・イソロイシン・バリン除去ミルク配合散「雪印」)、MSUDが「小児慢性特定疾患」の対象疾患のため20歳までは無料で支給される。本症では、学童期になっても急性発作を生じる可能性があるため、厳しい管理を要し、終生、血中Leuの維持濃度も低く

表5 東京都のスクリーニングで発見されたMSUD

No.	年度	初回検査		再検査		診断
		ロイシン (mg/dl)	アロイソロイシン	ロイシン (mg/dl)	アロイソロイシン	
1	1988	8.3	ピークを認める	直ちに精密検査へ		MSUD
2	2001	10	ピークを認める	直ちに精密検査へ		MSUD
3	2004	9.7	ピークを認める	直ちに精密検査へ		MSUD
4	2005	3.7	ピークを認める	4.7	ピークを認める	MSUD (極めて軽症)
5	2008	3.5	ピークを認める	4.5	ピークを認める	MSUD (極めて軽症)
6	2008	3.5	ピークを認める	4.4	ピークを認める	MSUD No.5の同胞
7	2011	21.1	ピークを認める	直ちに精密検査へ		MSUD
8	2013	32.8	ピークを認める	直ちに精密検査へ		MSUD

保つことが要求される。

われわれが経験したMSUDのうち、血中Leu濃度が15mg/dl以下で軽症型と判定された症例1~5においては、輸液療法を行った後に、円滑に食事治療に移行し得た。しかし、経過追跡中に、本症では軽症型であっても、乳幼児期には感染罹患時に分枝鎖ケト酸、分枝鎖アミノ酸の急激な上昇を生じる急性増悪発作を生ずることが稀ではないことを経験した^{6), 8)}。すなわち、症例1, 2の同胞例において、幼児期、麻疹罹患時に意識障害を伴う急性発作を発症し、兄では数日間の腹膜透析を行って救命し得た。この経験から、その後の患者には適切な予防接種を行うことを励行し、適宜入院治療を行うなどして、これら5例は障害なく発育しており、現在まで食事療法を継続し、適宜栄養評価を行って血中Leu値を維持範囲⁹⁾に保っている。

また、新生児期の血中Leu値が4mg/dlをわずかに超え、アロイソロイシンのピークを認めたために精検対象となった症例6では、診断時には入院させて輸液療法から開始して食事療法を行っているが、幼児期後半からたんぱく質負荷を行っても血中Leu値は5mg/dl前後に留まり、学童期に入った現在では、自

然たんばく質摂取を50g/日で治療乳を使用しなくてもアロイソロイシンは検出されなくなった。この例の分枝鎖ケト酸酵素活性測定についても広島大学に依頼したが、明らかな活性低下は認められず、この例をMSUDと診断するためには、今後、遺伝子変異の検討など、異なるアプローチが必要と考える。

これに対して血中Leu値がカットオフ値の数倍高かった症例7に対しては、診断後直ちに治療を行ったが、乳児期後半にすでに発達遅滞が認められており、重症型のMSUDへのより適切な治療の検討が求められる。

考察

特殊ミルク事務局が年1回継続的に行ってきたこの追跡調査は、個人情報保護に関する法律が施行され、自治体からの情報入手が困難になる前年の2002年まで行われ、ごく一部の自治体を除く全国からの毎年のMS結果報告を集計したデータであり、その成績はわが国における本スクリーニング対象疾患の発生頻度を示していると考えてよい。その中で最も多く発見されたPKUについては2013年版の年報で紹介したので、本年度はメープルシロップ尿症について取り上げた。

表1に示すように、1977～2002年に施行されたわが国の新生児スクリーニングにおけるMSUDの報告数は40例で、PKUの1/10以下であり、その見かけの

頻度(検査を受けた新生児の総数で患者数を除した数値)は1/670,702と極めて低い。また、MS開始10年後までに8例が死亡の転帰をたどっており、死亡例の新生児期におけるLeu値は21.5～81.5mg/dlに分布し、その平均値は46.7mg/dlと高値を示している。死亡時期は5例が乳児期であり、重症型の管理の困難さを示しているが、早期死亡例は1993年以降には見られなくなり、重症型の初期治療方法についての知識が専門小児科施設に浸透したと考えられる。

しかし、これら重症型の長期予後が改善したとは考えにくく、2003年に特殊ミルク事務局が行ったMS発見アミノ酸代謝異常症の年長児の調査では⁴⁾、10歳を超えたMSUD患者19例のうち2例を除く17例が就学していたものの、8例は養護学級への就学であり、それらにおける診断時の血中Leu値は、通常学級就学例のLeu値に比べて数倍高く、その値から古典型と考えられた。また、東京都で発見された症例7は、神奈川県立子ども病院で血液透析を受けて救命した⁵⁾。この例の姉もMSUDで、神奈川の大学病院で積極的な治療を受け救命したが、9歳時、他院で急性増悪発作のため死亡した。この例は、2歳時に栄養評価を希望して、われわれの施設を訪れ、その際の発達に遅れは見られなかったものの、それ以降の管理中に、何らかの要因で急性増悪したものと推測される。

表6 新生児スクリーニングで発見され、駿河台日本大学病院小児科で追跡しているMSUD

No.	出生年度	初診時の血中Leu値	アロイソのピーク*	臨床症状	発達遅滞
1	1984	8mg/dl(生後2ヵ月)	(+)	(-)	(-)
2	1985	9.8mg/dl(日齢5)	(+)	(-)	(-)
3	1988	8.3mg/dl(日齢10)	(+)	哺乳不良	(-)
4	2001	10mg/dl(日齢5)	(+)	(-)	(-)
5	2004	9.7mg/dl(日齢6)	(+)	(-)	(-)
6	2005	3.7mg/dl(日齢6)	(+)	(-)	(-)
7	2013	32.8mg/dl(日齢6)	(+)	意識障害	(+)

(注) *血中アロイソロイシン

むすび

以上述べたように、MSUDの新生児スクリーニング成績は、PKUスクリーニング結果に比べて明らかに劣っている。その理由としては、急性な経過をたどる疾患であること、ならびに極めて稀な疾患であることの2つがあげられるであろう。そして、これまでの約40年に及ぶMSの結果においても、古典型の長期予後改善にはいまだ至っておらず、症例数が極めて少ないために、重症例の急性期における普遍的で適切な治療法がいまだ見出せない状況にある。もちろん、MSによって軽症な症例が早期発見されるようになり、そのような症例への対応に関する知識は専門小児科医の間に普及しつつあるが、軽症例であっても、急性増悪発作が存在することをわれわれも実際に経験している。また、上述の教科書においても、早期発見と発症時の適切な積極的治療およびその後の適切な栄養管理が本症の長期予後に影響すると記載されているが、古典型の知的予後は、中間型、軽症型に比べて劣っていることも報告されている。

しかし、2013年度からは、わが国でも「タンデムマス法」という新しい方法が新生児スクリーニングに導入されるようになり、本症を含めた16疾患のスクリーニングが施行されているため、これら希少疾患の診断・治療に際しては、各施設の経験を総合し、適切な対応を研究・開発することが、われわれの課題であることを忘れてはならない。

【参考文献】

- 1) 平成15年度特殊ミルク安全開発委員会資料

- 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 2003年度版 第42号: pp 141-146, 2013

- 3) Chuang, DT, Shih, VE: Chapter 87: Maple Syrup Urine Disease (Branched Chain Ketoaciduria) In The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease. McGraw-Hill Companies. Inc. Scriver's OMMBID: 2006

- 4) 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後のアンケート調査. 特殊ミルク情報第40号: 60-72, 2004

- 5) 佐藤武志, 他: メープルシロップ尿症の早期診断におけるMRspectroscopyの有用性. 日本先天代謝異常学会雑誌28(総会号): p 185, 2012

- 6) 大和田操, 北川照男: マス・スクリーニングで発見された軽症メープルシロップ尿症の同胞例. 特殊ミルク情報第17号: 18-22, 1988年11月

- 7) 改訂2008 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: メープルシロップ尿(MSUD). 恩賜財団母子愛育会, pp14-15, 2008

- 8) 大和田操, 他: メープルシロップ尿症のprimary intensive care. 小児内科34(12): 1487-1495, 1993

- 9) 大和田操, 他: メープルシロップ尿症の食事管理に関する研究—5例の栄養学的評価—. 特殊ミルク情報第43号: 51-54, 2007