

新生児マススクリーニング検査における 平成 18 年度から平成 20 年度の発見患児について

安部真理子 柴田ちひろ

平成 18 年度から平成 20 年度までの 3 年間に新生児マススクリーニング検査で精密検査を依頼した人数は 49 名であった。その中で、クレチン症関連疾患 21 名、副腎過形成症関連疾患 2 名、BH₄ 反応性高フェニルアラニン血症 2 名、ホモシスチン尿症 1 名、高ガラクトース血症 1 名、合計 27 名の診断が確定した。また、明確な診断名のつかない一過性の高値のための経過観察は 9 名、正常は 13 名であった。

1. はじめに

新生児マススクリーニング検査事業は昭和 52 年から全国すべての新生児を対象に実施されてきた。これによって、先天性代謝異常症、先天性の内分泌疾患を早期発見し、死亡や知的障害への進展などを予防する早期治療が行われ、相当数（15,000 人以上）の患者を救ってきた¹⁾。この事業の特徴は全国どこでも検査が無料で行われることである。しかし、平成 13 年に国庫補助事業から都道府県・政令市の事業として一般財源化されたことにより地域格差が生じることが懸念された²⁾。実際、この事業が継続の危機に直面した自治体も出てきている。

秋田県においては、健康づくり審議会（健康福祉部健康推進課）で、この検査に関わる要綱が作成され、追跡調査も含めて患者のフォローアップに取り組んでいる³⁾。平成 17 年度の先天性代謝異常症等発見患児については、先の秋田県健康環境センター年報で報告している⁴⁾。

今回は平成 18 年度から平成 20 年度の 3 年間の精密検査依頼状況、及び患者と確認された症例等について報告する。

2. 材料及び方法

県内の各産婦人科医療機関で生後 5 日～7 日目の新生児のかかとから採取したろ紙血を検査材料とした。アミノ酸代謝異常症の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の検査指標項目である、フェニルアラニン、メチオニン、ロイシンは BIA 法（細菌成長阻止法）で検査した。また、ガラクトース血症

の指標項目であるガラクトースはペイゲン法とボイトラー法で検査した。甲状腺機能低下症（クレチン症）の指標項目である TSH（Thyroid stimulating hormone：甲状腺刺激ホルモン）と副腎過形成症の指標項目の 17 α -OHP（17 α -hydroxyprogesterone：17 α -水酸化プロゲステロン）は ELISA 法で検査した。なお、17 α -OHP（以下 17-OHP と記載）については一次検査でカットオフ値以上の検体について抽出法による二次検査を行った。

3. 結果

平成 18 年度から平成 20 年度の医療機関別初回検査受付数及び精密検査依頼数を図 1 に示した。初回検査受付数は秋田赤十字病院（医療機関番号 3）が他の医療機関と比較して各年度とも、突出して多かった。3 年間の精密検査依頼数を医療機関別にみると、秋田赤十字病院が 15 名で一番多く、次に、秋田大学医学部付属病院（医療機関番号 5）が 8 名であった。3 名であったのは、1 医療機関、以下 2 名は、6 医療機関、1 名は 11 医療機関であった。

各年度の精密検査依頼をした事例を表 1 に示した。平成 18 年度は 20 名、平成 19 年度は 15 名、平成 20 年度は 14 名の精密検査を依頼した。3 年間の男女の比率は 27：22 で男児の割合が多かった。出生体重別にみると 1,000 g 以下：3 名、1,001～1,500 g：6 名、1,501～2,000 g：1 名、2,001～2,500 g：2 名、2,501～3,000 g：18 名、3,001～3,500 g：13 名、3,501 g 以上：6 名であった。検査項目別にみると TSH：33 名、17-OHP：11

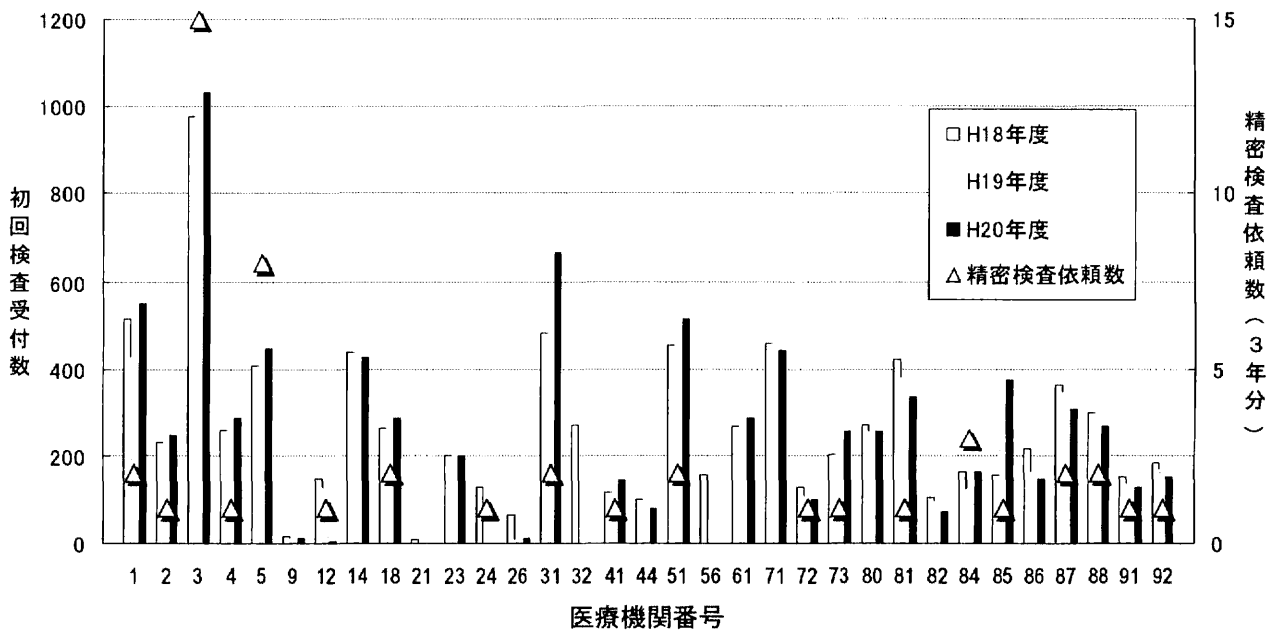


図1 医療機関別初回検査受付数及び精密検査依頼数（平成18年度～平成20年度）

名、ガラクトース：3名、フェニルアラニン：2名、メチオニン：1名であった。

最終診断名を年度別にみると、平成18年度は、クレチン症：6名、一過性高17-OHP血症：1名、21水酸化酵素欠損症：1名、経過観察：4名、正常：8名であった。平成19年度は、クレチン症：7名、一過性高TSH血症：1名、経過観察：4名、正常：3名であった。平成20年度は、クレチン症：6名、一過性高TSH血症：1名、一過性高ガラクトース血症：1名、BH₄反応性高フェニルアラニン血症：2名、ホモシスチン尿症：1名、経過観察：1名、正常：2名であった。

3年間の精密検査依頼数49名中、精密検査後に正常と診断された人は13名（26.5%）であった。また、一過性の高値で、精密検査後に正常となったが、念のため、経過観察中の人は9名（18.4%）であった。診断名が確定して治療を必要とした人は27名（55.1%）であった。

49事例中、他の疾患と関わりがあった事例や特記すべき事例について、平成18年度から5事例（事例A～E）、平成19年度から2事例（事例F、G）、平成20年度から5事例（事例H～L）、合計12事例を以下のとおり記載した。

事例A：ガラクトースとTSHがともに高値の

ため、精密検査依頼；ダウン症候群であることが判明。その後、当センターで再度該当項目について検査したところ正常となった。

事例B：17-OHPが高値のため精密検査依頼；全身状態も良好でかつ電解質の異常も認められず、一過性高17-OHP症と診断され経過観察中である。

事例C：ガラクトース高値、ポイトラー法正常にて精密検査依頼；採血用ろ紙にミルクが付着していたための異常値と判明。

事例D：TSH高値のため初回検査で精密検査依頼；胎児腹水、21トリソミー等にて入院、チラージンにて治療中。

事例E：TSH高値のため精密検査依頼；精密検査後、正常値となったため治療せずに経過観察。しかし、再度TSH値が上昇傾向にあったため、定期的に検査治療、経過観察中。

事例F：TSH高値のため精密検査依頼；里帰り出産のため現住所である東京の病院に紹介状を書いて経過観察中。

表1 新生児マススクリーニング検査における精密検査依頼事例（平成18年度～平成20年度）

年度	No.	性	出生 体重(g)	精査項目	出生医療機関	精密検査・治療機関	診断名	備考
平成 18 年度	1	女	2,850	TSH ^{*1}	Hクリニック	秋田大学医学部附属病院	正常	
	2	女	2,766	G ^{*2} , TSH	N病院	秋田赤十字病院	正常	事例A
	3	男	1,274	17-OHP ^{*3}	N病院	秋田赤十字病院	一過性高17α-OHP血症	事例B
	4	男	1,404	TSH	N病院	秋田赤十字病院	クレチン症	
	5	女	2,624	G	D病院	秋田大学医学部附属病院	正常	事例C
	6	男	3,158	17-OHP	S病院	秋田大学医学部附属病院	正常	
	7	男	1,757	17-OHP	D病院	秋田大学医学部附属病院	正常	
	8	男	3,740	TSH	O病院	雄勝中央病院	経過観察	
	9	男	2,750	TSH	I医院	雄勝中央病院	正常	
	10	男	3,436	TSH	Aクリニック	雄勝中央病院	経過観察	
	11	女	3,345	TSH	D病院	秋田大学医学部附属病院	クレチン症	事例D
	12	女	1,232	17-OHP	N病院	秋田赤十字病院	正常	
	13	女	1,324	17-OHP	N病院	秋田赤十字病院	正常	
	14	男	4,030	17-OHP	D病院	秋田大学医学部附属病院	21水酸化酵素欠損症	
	15	男	2,692	TSH	Y病院	山本組合総合病院	クレチン症	
	16	男	3,858	TSH	Y病院	山本組合総合病院	クレチン症疑い	
	17	女	2,748	TSH	K病院	市立角館総合病院	クレチン症	
	18	女	3,368	TSH	Oクリニック	平鹿総合病院	クレチン症	
	19	男	3,895	TSH	S医院	秋田大学医学部附属病院	経過観察	事例E
	20	男	2,556	TSH	Sa病院	佐藤病院	経過観察	
計 男12, 女8				TSH: 13, 17-OHP: 6, G: 2				
平成 19 年度	1	男	3,175	TSH	Na病院	中通総合病院	経過観察	事例F
	2	女	2,368	TSH	Ca病院	市立秋田総合病院	経過観察	
	3	女	2,848	TSH	N病院	秋田赤十字病院	クレチン症	
	4	男	742	17-OHP	D病院	秋田大学医学部附属病院	正常	事例G
	5	男	2,718	TSH	D病院	秋田大学医学部附属病院	クレチン症	
	6	女	844	17-OHP	N病院	秋田赤十字病院	正常	
	7	男	1,192	TSH	N病院	秋田赤十字病院	クレチン症	
	8	女	717	17-OHP	N病院	秋田赤十字病院	正常	
	9	女	3,628	TSH	N病院	秋田赤十字病院	クレチン症	
	10	女	3,142	TSH	H病院	平鹿総合病院	一過性高TSH血症	
	11	女	3,054	TSH	A病院	秋田組合総合病院	軽症クレチン症	
	12	男	3,216	TSH	A病院	秋田組合総合病院	経過観察	
	13	男	2,734	TSH	M医院	秋田大学医学部附属病院	クレチン症	
	14	女	3,424	TSH	N病院	秋田赤十字病院	クレチン症	
	15	男	2,840	17-OHP	K病院	秋田大学医学部附属病院	経過観察	
計 男7, 女8				TSH: 11, 17-OHP: 4				
平成 20 年度	1	女	3,482	TSH	F病院	北秋中央病院	正常	事例H
	2	男	3,704	G	D病院	秋田大学医学部附属病院	一過性高ガラクトース血症	事例I
	3	女	1,125	17-OHP	D病院	秋田大学医学部附属病院	正常	事例J
	4	女	2,943	TSH	Aクリニック	平鹿総合病院	一過性高TSH血症	
	5	女	2,670	TSH	O病院	大館市立総合病院	クレチン症	
	6	男	2,664	Phe ^{*4}	HS病院	秋田大学医学部附属病院	BH ₄ 反応性高フェニルアラニン血症	事例K
	7	男	3,172	Met ^{*5}	N病院	秋田大学医学部附属病院	ホモシスチン尿症	事例L
	8	男	2,956	TSH	Oクリニック	平鹿総合病院	クレチン症	
	9	女	2,418	TSH	N病院	秋田赤十字病院	クレチン症	
	10	男	2,854	TSH	K病院	市立角館総合病院	経過観察	
	11	男	3,128	TSH	N病院	秋田赤十字病院	クレチン症	
	12	男	2,868	TSH	M医院	秋田大学医学部附属病院	クレチン症	
	13	女	2,552	TSH	N病院	秋田赤十字病院	クレチン症	
	14	男	3,048	Phe	O病院	大館市立総合病院	BH ₄ 反応性高フェニルアラニン血症	
計 男8, 女6				TSH: 9, 17-OHP: 1, G: 1, Phe: 2, Met: 1				
合 計 49 (男27, 女22)				TSH: 33, 17-OHP: 11, G: 3, Phe: 2, Met: 1				

*1: 甲状腺刺激ホルモン, *2: ガラクトース, *3: 17α-水酸化プロゲステロン,

*4: フェニルアラニン, *5: メチオニン

事例G： 17-OHP 高値のため精密検査依頼；再度検査実施した結果、一過性であることが判明。

事例H： TSH 高値のため精密検査依頼；当センターにて再度検査して正常となった。

事例I： ガラクトース高値のため精密検査依頼；当センターで数回にわたり検査を継続，正常値になったが，経過観察中。

事例J： 17-OHP 高値のため精密検査依頼；正常値に回復はしたが，低体重児（1,125 g）のため経過観察。

事例K： フェニルアラニン高値のため精密検査依頼；BH₄ 反応性高フェニルアラニン血症と診断。

事例L： メチオニン高値のため精密検査依頼；ホモシスチン尿症Ⅲ型と診断，また種々の検査で，ビタミン B12 欠乏症も合併していることが判明。最終的には，一過性高メチオニン血症と診断された。

4. 考察

本事業は重症疾患発生予防事業であり，新生児期に早期に検査をすることで，先天性代謝疾患等の早期発見，早期治療を目的としている。当センターは秋田県において，唯一，対象6疾患の検査が可能な施設である。当センターにおいて，先天性代謝異常症等検査が開始されてから現在までに100名以上の患児を発見している⁵⁾。今回は，平成18年度から平成20年度までの3年間の実績を報告した。年度別，医療機関別初回検査受付数をみると，秋田赤十字病院は各年度すべて初回受付数が最も多かった。前年より初回受付数の多かったY病院（医療機関番号 31）やO病院等（医療機関番号 51）は近隣の産科の休止の影響と考えられた。また，H病院（医療機関番号 85）は新築による効果の影響も考えられて，平成19年度から徐々に多くなってきている。精密検査依頼数をみると，初回受付数の多い秋田赤十字病院（3年間合計数：2,997名）は15名（0.5%）と精密検査依頼数も多かったが，その他の医療機関では初回受付数と精密検査依頼数による差は認めら

れなかった（平均依頼割合：0.2%）。また，秋田大学医学部附属病院においては，先天性代謝異常症や内分泌疾患の専門医師が常勤しているなどの理由で，出産後何らかの異常で出産医療機関から転院してくる例があり，他の医療機関と比較して，初回検査受付数に対する精密検査依頼数の割合が0.6%と高かった。また，精密治療機関としても，秋田大学医学部附属病院が49事例中16名（32.7%）と一番多く，秋田赤十字病院は二番目に多く，14名（28.6%）であった。精密検査依頼人数49名を男女別にみると若干男児が多かったが，平成17年度の健康環境センター年報の報告では，男女別数では女児が若干多かった。このことから，性差に大きな差異は認められないと考える。また，出生体重別にみると，以前は低体重児（2,000 g以下）の精密検査依頼数が特に多い傾向にあったが，今回の報告では2,000 g以下の低体重児の精密検査依頼数は49名中10名（20.4%）であり，その中の8名は17-OHPの検査項目依頼によるものであった。低体重児や在胎週数の少ない児については，普通体重児と比較して，代謝機能が充分でないことや，哺乳量不足などにより，異常値となる傾向がある⁶⁾。早期産児では，胎児副腎由来の物質が血液中に多量に存在し，17-OHPとの交差反応が生じる。また，新生児仮死，低血糖，感染症などのストレスを受けることで17-OHP高値を呈することもしばしばあり，偽陽性となりやすい⁷⁾。そのため，1か月経過後や普通体重に達した段階で，精密検査依頼をするかの判断を，医師と相談して決定するようにしている。3年間の精密検査依頼項目はクレチン症関連疾患の指標となるTSH高値の割合が多く全体の67.3%に達していた。次に多い項目が副腎過形成症関連疾患の指標項目である17-OHPであり，22.4%であった。以下，ガラクトースは6.1%，フェニルアラニンは4.1%，メチオニンは2.0%であった。中でもフェニルアラニン，メチオニンのアミノ酸高値による精密検査依頼事例はすべて疾患名が確定できた。このことは，BIA法による検出特異性が高いことを示している。精密検査依頼した49事例中，特記した事例AについてはガラクトースとTSHの2項目でカットオフ値以上となり精密検査を依頼したが，後にダウン症候群であった事が判明している。ダウン症候群は出生時より種々の先天奇形や成長・発達遅滞をとも

ない、内分泌異常をとまなう事が知られている⁸⁾。また、事例B, G, Hについては精密検査後に正常値となり一過性のものと判定された。しかしながら、事例Eのように一過性と判断して無治療で経過観察していたものの、再度TSH値が上昇してしまった例もあった。また、事例Cのように採血時にろ紙がミルクで汚染されたため、ガラクトース高値となり陽性と判定した例もあった。この事例に関してはボイトラー法では蛍光が認められたが、ペイゲン法では、ろ紙のスポット間で検査結果に相違があったため、詳細検査を大阪大学医学部小児科の藤本昭栄先生にろ紙を送付して精査していただいた。その結果、採血時にろ紙がミルクに汚染されたことによる異常値と判断した。このように、ミルクや消毒薬等がろ紙に付着して偽陽性のおきる危険性が示唆された⁹⁾。事例Jは低体重児(1,125g)であったため、普通体重になるまで再検査を二回実施したが、17-OHPの値が低下しなかったため、医師と相談して精密検査を依頼した事例である。その後、精密検査後には正常値となったが、引き続き経過観察中である。事例Fは里帰り出産のため、精密検査依頼は現住所の病院に出生医療機関からの紹介状を入れて経過観察していただいている。事例D, I, K, Lは精密検査依頼後すぐに治療を開始した例である。特に秋田県において10数年ぶりに発見された事例Lについてはホモシスチン尿症の診断で当センターに報告があったが、その後諸検査をしていく中で他の疾患(ビタミンB12欠乏症)も合併していることが判明した。ホモシスチン尿症の診断はいろいろな症状や疾患が絡み合っているため確定診断が難しい¹⁰⁾と言われている。

今回の事例をとおして、患者のフォローアップの重要性を、あらためて再確認できた。

5. まとめ

- 1) 平成18年度から平成20年度の精密検査依頼数は49名であった。
- 2) 初回受付数の多い秋田赤十字病院は精密検査依頼数も多かった。
- 3) 秋田大学医学部附属病院は初回受付数と比較して精密検査依頼数の割合が高かった。
- 4) 先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)の指標項目TSHの精密検査依頼数が最も多く、全体の67.3%であった。
- 5) アミノ酸代謝異常症の精密検査依頼はすべて患児と確定された。
- 6) 確定診断されて治療を開始した数は49事例中27名(55.1%)であった。
- 7) 一過性高値事例については継続して経過観察する必要性が示唆された。

参考文献

- 1) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課：先天性代謝異常等検査実施状況(平成19年度)、特殊ミルク情報、**44**, 2008, 81-82.
- 2) 厚生統計協会：国民衛生の動向、**56**, 2009, 99-100.
- 3) 秋田県先天性代謝異常症等検査実施要綱：秋田県健康福祉部保健衛生課、平成11年4月.
- 4) 安部真理子他：平成17年度新生児マススクリーニング発見患児について、秋田県健康環境センター年報、**1**, 2005, 63-70.
- 5) 安部真理子他：マススクリーニングで発見された先天性代謝異常症等疾患・神経芽細胞腫患者の追跡調査(In Akita)、日本マススクリーニング学会誌、**19**, 1, 2009, 39-44.
- 6) 石塚志津子他：秋田県の新生児マス・スクリーニング未熟児2回採血の検査結果、秋田県衛生科学研究所報、**47**, 2003, 70-71.
- 7) 安達昌功：17 α -水酸化プロゲステロン(17-OHP)－未熟児を含めた陽性者の取り扱い、小児内科、**36**, 12, 2004, 1913-1916.
- 8) 香川二郎：Down症候群にみられる内分泌異常、小児内科、**39**, 5, 2007, 771-774.
- 9) 市原 侃他：ペイゲン法のガラクトース特異性、北海道立衛生研究所報、**28**, 1978, 95-97.
- 10) 内藤悦雄他：ホモシスチン尿症の兄弟例－20年間の臨床経過とその問題点－、特殊ミルク情報、**42**, 2006, 15-19.