

新生児マス・スクリーニング検査における

精密検査依頼事例結果について（平成 21 年度・22 年度）

安部真理子 千葉真知子 柴田ちひろ

平成 21 年度の精密検査依頼件数 9 件中、疾患名が確定した件数は 7 件であった。内訳は、ガラクトース血症 1 名、クレチン症関連疾患 5 名、シトリン欠損症（マス・スクリーニング対象外疾患）1 名であった。平成 22 年度の精密検査依頼件数は 10 件で疾患名が確定した件数は 2 件であった。内訳はクレチン症関連疾患が 2 名であった。精密検査の依頼を出してから受診するまでの日数は最長で 21 日の事例があったが、84%が 1 週間以内に受診しており、治療を必要とする 6 事例（シトリン欠損症を除く）は 5 日以内に受診していた。

1. はじめに

新生児マス・スクリーニング検査事業は、先天性代謝異常症 4 疾患（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、ガラクトース血症）等を対象に昭和 52 年から開始され 34 年が経過した。平成 21 年度までに全国で 4,893 名の患児が発見されている¹⁾。甲状腺機能低下症（クレチン症含む）の検査は昭和 54 年より開始され、平成 21 年度現在の患者数は 11,880 名になっている¹⁾。先天性副腎過形成症の検査は昭和 63 年から開始され患者数は 1,513 名である¹⁾。

秋田県においては平成 22 年度現在、新生児マス・スクリーニングで発見された対象 6 疾患の患者数は 189 名である。平成 20 年度までの精密検査依頼事例については、平成 11 年と平成 20 年の秋田県健康環境センター年報に記載している^{2,3)}。今回は平成 21, 22 年度に精密検査を依頼した事例について結果を報告する。

2. 対象及び方法

県内の産科医療機関で出生した生後 4 日～6 日目の新生児のかかとかから採取したろ紙血を検査材料とした。先天性代謝異常症の 3 疾患（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）は BIA 法（枯草菌成長阻止法）で検査した。糖代謝異常症であるガラクトース血症はペイゲン法とボイトラー法の 2 法で検査した。また、甲状腺機能低下症と先天性副腎過形成症の 2 疾患は ELISA 法で検査した。先天性副腎過形成症の検

査は直接法でカットオフ値以上になった検体については抽出法を行った。検査項目別精密検査依頼カットオフ値は表 1 のとおりであり、カットオフ値以上の場合に精密検査依頼をした。

平成 22 年度に TSH 高値で精密検査を依頼した 7 事例については、ELISA 法による FT4（遊離サイロキシン）の測定も行った。カットオフ値 1.0 ng/dl 未満を異常値とした。

表 1 検査項目別カットオフ値

疾患名	検査項目	初回精密検査 依頼カットオフ値	再検査後精密検査 依頼カットオフ値
フェニルケトン尿症	フェニルアラニン	8 mg/dl	4 mg/dl
ホモシスチン尿症	メチオニン	4 mg/dl	1 mg/dl
メープルシロップ尿症	ロイシン	8 mg/dl	4 mg/dl
ガラクトース血症	ガラクトース (ペイゲン法)	20 mg/dl	10 mg/dl
ガラクトース血症	ガラクトース (ボイトラー法)	蛍光なし	蛍光なし
先天性甲状腺機能低下症	TSH	20 µU/ml	8.0 µU/ml
先天性副腎過形成症	17OHP	20 ng/ml	5 ng/ml

3. 結果

平成 21, 22 年度精密検査依頼事例を表 2 及び表 3 に示した。平成 21 年度の精密検査依頼事例は 9 件であった（表 2）。精密検査依頼項目をみると、TSH が 6 件、ガラクトースが 2 件、ガラクトースとメチオニンともに異常値例が 1 件であった。診断名をみると、クレチン症、先天性甲状腺機能低下症、一過性甲状腺機能低下症、一過

表 2 平成 21 年度精密検査依頼事例

No.	性別	出生 体重 (g)	精密検査 項目	検査値	精密検査 依頼月日	受診月日	診断名	治療の 有無	備考
1	女	2,240	G, M	初回 : G : 20 M : 1	H21.4.8	H21.4.21	シトリン欠損症	有り	島根大学にて検査
2	男	3,260	TSH	初回 : 26.35	H21.8.7	H21.8.12	経過観察	無し	TSH値低下
3	女	3,046	TSH	初回 : >94.5	H21.8.12	H21.8.13	先天性甲状腺 機能低下症	有り	他県に転居
4	女	2,640	G	初回 : 蛍光なし (ポイトラー法)	H21.8.18	H21.8.18	新生児貧血	無し	
5	男	598	TSH	初回 : 29.31 再検査 : 8.18	H21.9.7	H21.9.7	先天性甲状腺 機能低下症	有り	境界域発達
6	女	3,643	G	初回 : 10	H21.9.16	H21.9.16	ガラクトース血症	有り	治療終了
7	男	3,253	TSH	初回 : 19.26 再検査 : 13.19	H21.10.20	H21.10.23	一過性甲状腺 機能低下症	有り	治療終了・フォロー終了
8	女	2,962	TSH	初回 : 9.58 再検査 79.26	H22.1.4	H22.1.7	クレチン症	有り	
9	女	3,042	TSH	初回 : 46.84	H22.3.25	H22.3.26	一過性高TSH血症	無し	母親が治療中

表 3 平成 22 年度精密検査依頼事例

No.	性別	出生 体重 (g)	※精密検査 項目	検査値	精密検査 依頼月日	受診月日	診断名	治療の 有無	備考
1	男	2,710	TSH	初回 : 12.05 再検査 : 8.05	H22.9.3	H22.9.9	正常	無し	
2	女	2,714	TSH	初回 : 16.93 再検査 : 9.63	H22.9.7	H22.9.7	経過観察	無し	関連検査正常値
3	男	3,520	TSH	初回 : 20.79	H22.9.3	H22.9.7	一過性高TSH血症	無し	正常化
4	男	2,886	17OHP	初回 : 14.45	H22.9.10	H22.9.13	経過観察	無し	
5	男	884	17OHP	初回 : 3.77 再検査 : 8.81 再々検査 : 11.0	H22.9.17	H22.9.24	正常	無し	関連検査正常値
6	男	3,280	G	初回 : 8 再検査 : 10	H22.9.29	H22.10.20	経過観察	無し	フォローを終了
7	男	2,880	TSH	初回 : 11.08 再検査 : 13.99	H22.12.14	H22.12.28	経過観察	無し	
8	男	3,188	TSH	初回 : 12.64 再検査 : 89.0	H22.12.15	H22.12.20	クレチン症	有り	
9	女	3,020	TSH	初回 : 9.82 再検査 : 11.80	H23.2.1	H23.2.8	経過観察	無し	TSH値微弱陽性
10	男	2,952	TSH	初回 : 21.08	H23.2.24	H23.2.27	正常	無し	関連検査正常値

G : ガラクトース M : メチオニン TSH : 甲状腺刺激ホルモン 17OHP : 17 ヒドロキシprogesterone

性高 TSH 血症の甲状腺機能低下症関連疾患が 5 名であった。また、ガラクトース血症 1 名、シトリン欠損症 1 名であった。その他の 2 件については、経過観察 1 名、正常 1 名であった。

次に平成 22 年度の精密検査依頼事例を表 3 に示した。精密検査依頼事例は 10 件であった。精密検査依頼項目で見ると、TSH が 7 件、17OHP が 2 件、ガラクトースが 1 件であった。診断名で見ると、一過性高 TSH 血症 1 名、クレチン症 1 名であった。その他の 8 件については、経過観察 5 名、正常 3 名であった。平成 21 年度、22 年度事例を男女比でみると 11:8 で男子が多かった。また、出生時体重をみると 1,000 g 以下の超低出生

体重児は 2 名 (598 g, 884 g) いたが、16 名 (84.2 %) は 2,500 g 以上の標準体重児であった。

次に精密検査依頼日から受診するまでの日数を図 1 に示した。精密検査依頼当日に受診した人は 4 名、翌日受診者は 2 名、3 日後 4 名、4 日後 1 名、5 日後 2 名、6 日後 1 名、7 日後 2 名で、1 週間以内に受診した人が 19 名中 16 名 (84%) であった。また、13 日目に受診したシトリン欠損症患儿を除き、治療を必要とする対象疾患 6 事例すべてが 5 日以内に受診していた。

平成 22 年度の精密検査依頼事例の中で TSH が高値であった 7 事例について FT4 の測定を試みた (表 4)。正常と診断された事例 1 についてみ

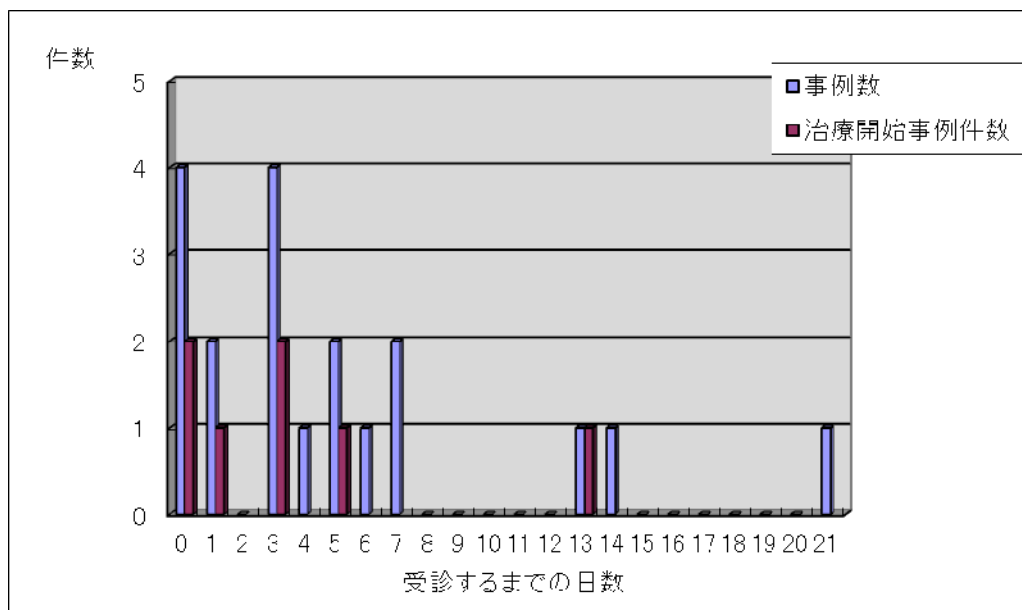


図1 精密検査依頼日から受診するまでの日数

表4 TSH 高値事例における FT4 値（平成 22 年度分）※NT: not Test

事例 No.	性別	出生体重 (g)	初回TSH値 (μIU/ml)	初回FT4値 (ng/dl)	再検査TSH値 (μIU/ml)	再検査FT4値 (ng/dl)	診断名	治療の有無
1	男	2,710	12.05	1.98	8.05	1.90	正常	無し
2	女	2,714	16.93	2.87	9.63	1.39	経過観察	無し
3	男	3,520	20.79	2.03	※NT	NT	一過性高TSH血症	無し
7	男	2,880	11.08	3.03	13.99	2.79	経過観察	無し
8	男	3,188	12.64	2.74	89.00	2.88	クレチン症	有り
9	女	3,020	9.82	3.15	11.80	1.50	経過観察	無し
10	男	2,952	21.08	2.71	NT	NT	正常	無し

ると、初回 FT4 値、再検査 FT4 値は共に正常値であり、事例 10 も、初回 FT4 値は正常値を示した。経過観察となった事例 2、7、9 の FT4 値もすべて正常値であったが、事例 2 と事例 9 は 1.39 ng/dl、1.5 ng/dl とカットオフ近似値であった。クレチン症と診断された事例 8 について初回検査は TSH 値が 12.64 ng/dl、FT4 値 2.74 ng/dl、再検査は TSH 値が 89.0 ng/dl と高値であったが、FT4 値は 2.88 ng/dl と正常値を示した。

4. 考察

平成 21、22 年度において疾患名が確定した件数は 9 件であった。精密検査依頼件数からみた疾患確定比率は、平成 21 年度は 77.8%、平成 23 年度は 20.0%であり、過去においても年度によっ

て差がみられている⁴⁾。平成 21 年度に新生児マス・スクリーニング対象外疾患であるシトリン欠損症と診断された事例は、当センターのスクリーニング検査において、ガラクトースとメチオニンの 2 項目に異常値を示した。精密検査医療機関において詳細な検査（一部他県大学に検査を依頼）を実施した結果、診断名が確定した。このように、現行の新生児マス・スクリーニング対象 6 疾患以外の疾患もガラクトースやアミノ酸に何らかの異常値を示すことがわかっている⁵⁻⁷⁾。複数の検査項目に異常値を示した場合は、本事例のように、他の疾患を疑う必要性が改めて確認された。また、ガラクトース検査のペイゲン法は正常でありながら、ボイトラー法で蛍光が認められなかった平成 21 年度の事例 4 は、出産医療機関に問い

合わせをした結果、新生児貧血であったことが判明した。ガラクトース血症は、Ⅰ型～Ⅲ型まであり、臨床上重要とされているのはⅠ型及びⅡ型である。特にⅠ型は重篤な症状をきたすため、早期発見が望まれている。Ⅰ型は血液中に存在する galactose-1-phosphate uridyltransferase（以下トランスフェラーゼとする）欠損による疾患であり、その発見のためのスクリーニングを、当センターではガラクトースの定量（ペイゲン法）に加えて赤血球中のトランスフェラーゼ活性の定性試験（ボイトラー法）で行っている。ガラクトース血症でペイゲン法による検査が正常で、ボイトラー法のみで異常をきたす事例はほとんどなく、このような場合はろ紙血の時間的変質や生乾き等の検体不備の影響による場合がほとんどである。今回報告した事例は、新生児貧血によるヘモグロビン濃度の薄さによる影響と判明した⁸⁾。現行のボイトラー法は目視による検査であるために、定量値がわからず、観察者により判定が異なる可能性がある。このため、定量化が可能になった改良ボイトラー法も考案されており⁹⁾その導入も検討課題である。

また当センターでペイゲン法を導入している理由として、半定量法ではあるが、安価であることと比較的判定がしやすいことがあげられる。一時検査でペイゲン法を使用している施設でも二次検査で酵素法による定量法等が望ましいとされており¹⁰⁾、酵素法の導入が課題である。

平成 21 年度の事例 7 は一過性甲状腺機能低下症と診断されたが、一定期間の投薬後に検査値が正常化した段階でフォローを終了している。事例 9 は母親がバセドウ病で治療中であったために児に影響が出たと考えられた事例であった。

クレチン症と診断された平成 22 年度事例 8 は再検査高値による精密検査依頼後の医療機関受診は依頼後 5 日以内であったが、再検査依頼日から再検査検体到着まで 1 ヶ月以上を要し、再検査時の TSH は 89.0 と異常高値を示した事例であった。再検査検体の送付が遅れている検体に対しては現在「お願い文書」を送付しているが、さらにアプローチの検討が必要である。本事例では、治療開始の遅延による影響について今後も追跡調査が必要と考えられた。

次に、当センターで精密検査を依頼した日から受診までに要した日数について検討した。検査依

頼当日に受診した事例が 4 事例、1 週間以内に受診した事例が 19 事例中 16 事例であったことは早期診断・治療に寄与したと考える。その一方、21 日目にして受診した平成 22 年度の事例 6 もあったが、この事例はボイトラー法では蛍光がみられたが、ペイゲン法によるガラクトースが初回値 8 mg/dl であり、再検査で初回値より高い値だったために精密検査依頼した事例であった。この事例では経過観察した上でフォローを終了している。精密検査依頼をした場合は、定期的に受診の推奨を促すことが、早期治療に繋がるとされていることから¹¹⁾、当センターでは、精密検査依頼後 1 ヶ月を経過しても検査結果報告書が届かない場合は、電話や文書にて受診状況を確認している。

平成 22 年度の精密検査依頼事例における TSH 高値 7 事例について FT4 の測定を試みた結果、正常と診断された事例、一過性高 TSH 血症と診断された事例の FT4 値は正常値であったが、経過観察となった 2 事例（事例 2、事例 9）の FT4 値は 1.0 ng/dl 以下ではなかったものの、再検査検体では、観察値とされる 1.39 と 1.50 ng/dl であった。しかし、クレチン症と診断された事例 8 において FT4 値は初回 FT4 値も再検査 FT4 値も正常値であった。平成 20 年度の検討では患者と診断された事例の FT4 値は 1.5 以下であり、精密検査依頼事例における FT4 値の補助的活用が有効であった¹²⁾（平成 21 年度年報参照）。しかし、今回の事例で異常値とならなかった要因については今後の検討課題であり、マス・スクリーニングにおける FT4 値の取り扱いには注意が必要と考えられた。

現在、秋田県は全国と比較しても少子化に歯止めがかからない状況にある¹³⁾。大切な赤ちゃんを障がいから守るためにも、新生児マス・スクリーニング検査事業はきめ細かな対応で取り組んでいかなければならないと考える。

5. まとめ

- 1) 平成 21 年度の精密検査依頼事例 9 件の内、7 件は疾患名が確定した。
- 2) 平成 22 年度の精密検査依頼事例 10 件の内、2 件は疾患名が確定した。
- 3) マス・スクリーニング対象外疾患であるシトリン欠損症が 1 名確定した。

- 4) 精密検査依頼通知後1週間以内で受診した患者は19名中16名であった。
- 5) 治療を必要とされる事例6事例は精密検査依頼日から5日以内に受診していた。
- 6) 精密検査依頼後の受診推奨の他に再検査依頼後の受検推奨も必要であった。

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21年度), 特殊ミルク情報, **46**, 11, 2010, 69-70.
- 2) 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**, 2006, 63-70.
- 3) 安部真理子他: 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, 秋田県健康環境センター年報, **4**, 2009, 70-74.
- 4) 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・神経芽細胞種患者の追跡調査 (In Akita), 日本マス・スクリーニング学会誌, **19**, 1, 2009, 39-44.
- 5) 九曜雅子他: 新生児マス・スクリーニング要精密検査児の追跡結果ー10年間のまとめー, 日本マス・スクリーニング学会誌, **19**, 3, 2009, 53-62.
- 6) 伊藤道徳: <診断へのアプローチー新生児マス・スクリーニング>メチオニン, 小児内科, **42**, 7, 2010, 1075-1078.
- 7) 石毛美夏他: <診断へのアプローチー臨床症状>発育障害, 小児内科, **42**, 7, 2010, 1141-1144.
- 8) 岡野善行: <診断へのアプローチー新生児マス・スクリーニング>ガラクトース, 小児内科, **42**, 7, 2010, 1079-1083.
- 9) 米田豊他: ガラクトース血症マス・スクリーニングのための HemoglBind™ を用いるボイトラー試験の定量化, 日本マス・スクリーニング学会誌, **17**, 3, 2007, 53-58.
- 10) 富士勝: ガラクトース血症スクリーニングのカットオフ値の再検証と標準的なカットオフ値に関する考察, 日本マス・スクリーニング学会誌, **20**, 3, 2010, 7-18.
- 11) 竹原健二: わが国の新生児マス・スクリーニングに関する実態調査ー精密検査対象者に対する受診勧奨・受診確認は適切におこなわれているか?ー, 日本マス・スクリーニング学会誌, **20**, 1, 2010, 39-43.
- 12) 安部真理子他: 新生児マス・スクリーニング検査における FT4 測定の試み, 秋田県健康環境センター年報, **5**, 2010, 48-53.
- 13) 厚生労働省大臣官房統計情報部: H23 年我が国の人口動態 平成21年度までの動向, **2**, 2010, 6-14.