

新生児マス・スクリーニング事業

新生児マス・スクリーニングにおける発見患児の 追跡調査結果について

秋野和華子 安部真理子 柴田ちひろ

新生児マス・スクリーニングは昭和52年に厚生省母子保健事業の一環として導入され、先天性代謝疾患等の早期発見、早期治療により障がい未然に防ぐことを目的に実施されている。秋田県では当センターが昭和52年度から検査に携わってきたが、新検査法（タンデムマス法）の導入にともない外部委託検査となったため、平成25年7月31日出生児をもってセンターでの検査業務を終了した。検査が開始された昭和53年1月から平成25年7月までの間、初回検査数は412,612名、精密検査対象者数は738名、確定患者数は185名であった。当センターでは秋田県の先天性代謝異常検査等実施要綱に基づき、毎年追跡調査を実施してきた。平成25年度追跡調査において、集計対象者115名中、先天性甲状腺機能低下症および関連疾患が95名（男性：38名、女性：57名）と最も多く、そのうち先天性甲状腺機能低下症と診断されたのは78名であった。また、経過観察3名を除くすべての対象者において定期的な通院が認められた。地域別の対象者数では、中央地域が最も多く74名であった。

1. はじめに

秋田県の新生児マス・スクリーニングは、県の先天性代謝異常検査等実施要綱¹⁾に基づき、県内で出生した新生児の血液について、フェニルケトン尿症等6疾患を対象に当センターで検査を行ってきた。また、要綱¹⁾には患者の治療経過等の追跡調査実施も定められており、センターでは治療に当たる医療機関の協力を得て、毎年追跡調査を実施してきた。平成25年8月以降、新検査法（タンデムマス法）の導入にともない、センターでの検査業務が終了となり、追跡調査は秋田県健康福祉部健康推進課で実施することとなったが、移行期となった平成25年度の追跡調査に限っては、当センターと共同で調査が進められた。

今回は、平成25年度追跡調査の結果をもとに、これまでの年度別・疾患別患者数や通院状況等をまとめたので報告する。

2. 追跡調査方法

2.1 対象疾患

フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症、先天性甲状腺機能低下症、先天性副腎過形成症の6疾患およびそれら関連疾患を対象とした。

2.2 対象者

昭和53年1月から平成25年7月31日に当センターで新生児マス・スクリーニングを実施した412,612名中、対象疾患と診断され治療を継続している125名について調査を行った。

2.3 調査実施期間

平成26年1月7日～平成26年1月31日

2.4 調査方法

前記要綱で定められた追跡調査票またはフロッピーディスクを治療機関（19施設）に送付し、回収後集計した。

3. 結果と考察

すべての対象者について回答が得られ、回収率は100%であった。集計は本追跡調査において転居あるいは経過観察フォローが終了したことが確認された10名を除く17施設115名を対象とした。

3.1 疾患別対象者数

年度別・疾患別対象者数を表1に示す。疾患別に対象者をみると、先天性甲状腺機能低下症および関連疾患が115名中95名（82.6%）と最も多く、ついで先天性副腎過形成症が9名（7.8%）、

表1 年度別・疾患別対象者数

年度	秋田県 出生数 (年)	初回 検査数	精密 検査 依頼数	患者 数 *1	疾 患 名						対 象 者 数
					アミノ酸代謝異常			糖質 代謝異常	内分泌疾患		
					フェニル ケトン 尿症 及び 関連疾患	メープル シロップ 尿症	ホモ シスチン 尿症	ガラク トース 血症 及び 関連疾患	先天性 甲状腺 機能 低下症 及び 関連疾患	先天性 副腎 過形成症	
S52～ 62	167,692	157,218	101	22							0
S63	12,087	13,619	7	4					1		1
H 元	11,647	13,134	13	3							0
H2	10,992	12,422	19	6							0
H3	10,743	12,383	13	3	1				1		2
H4	10,715	12,037	20	1							0
H5	10,346	11,730	35	2			1		1		2
H6	10,742	12,107	43	1							0
H7	9,995	11,221	26	0							0
H8	9,744	10,851	30	0					1		1
H9	9,656	10,725	41	6						1	1
H10	9,367	10,453	45	8	1				5		6
H11	9,168	10,277	47	10					7	1	8
H12	9,007	9,911	38	9	1				4		5
H13	8,874	9,735	54	8					7		7
H14	8,456	9,386	46	14					7	1	8
H15	8,062	9,091	17	10	4				3	1	8
H16	7,998	8,956	30	16					13	1	14
H17	7,697	8,598	12	8					4	1	5
H18	7,726	8,683	20	8					5	1	6
H19	7,502	8,391	15	8					5		5
H20	7,421	8,188	14	11	2				7		9
H21	7,013	7,999	9	6					2		2
H22	6,688	7,741	10	2				1	4		5
H23	6,658	7,777	18	11					11	1	12
H24	6,543	7,362	11	7					4	1	5
H25*2	2,094	2,617	4	1					3		3
総数	394,633	412,612	738	185	9	0	1	1	95	9	115

*1 : 対象疾患と診断された数 *2 : 4～7月までの集計

フェニルケトン尿症および関連疾患が9名(7.8%)、ホモシスチン尿症が1名(0.9%)、ガラクトース血症および関連疾患が1名(0.9%)であった。メープルシロップ尿症の発見・追跡例はなかった。平成10年度以降の対象者数の増加については、平成11年度に先天性代謝異常症等対策協議会が設置されたことにより追跡調査が強化され²⁾、前年度(平成10年度)の確定患者からすべてを網羅した追跡調査が実施されるよう

になったことが理由としてあげられる。

3.2 疾患別対象者の性別

疾患別対象者の性別を表2に示す。先天性甲状腺機能低下症および関連疾患では男性38名、女性57名(合計:95名)であった。先天性副腎過形成症は男性7名、女性2名(合計:9名)、フェニルケトン尿症および関連疾患では男性3名、女性6名(合計:9名)、ホモシスチン尿

表2 疾患別対象者の性別

	疾患名	男	女	対象者数
内分泌疾患	先天性甲状腺機能低下症 及び関連疾患	38	57	95
	先天性副腎過形成症	7	2	9
アミノ酸代謝異常	フェニルケトン尿症 及び関連疾患	3	6	9
	メープルシロップ尿症	0	0	0
	ホモシスチン尿症	0	1	1
糖質代謝異常	ガラクトース血症 及び関連疾患	1	0	1
	総数	49	66	115

症は女性1名、ガラクトース血症および関連疾患は男性1名であった。

先天性甲状腺機能低下症の85%は甲状腺発生異常に起因するが³⁾、その中でも最も多い異所性甲状腺は女兒に多い(男女比1:2~3)といわれている⁴⁾。本結果において、先天性甲状腺機能低下症および関連疾患は女性に多かったが、病型等の情報が少なかったため、詳細な傾向の把握には至らなかった。今後の調査による評価が望まれる。

3.3 対象疾患別診断名内訳

対象疾患別診断名内訳を表3に示す。先天性甲状腺機能低下症および関連疾患95名のうち、先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)が78名と最も多かった。先天性甲状腺機能低下症は対象6疾患中、全国的にも最も頻度が高く⁵⁾、秋田県でも同様の結果であった。フェニルケトン尿症および関連疾患では、9名のうち7名が1999年(平成11年)に発見されたテトラヒドロビオプテリン(BH₄)反応性高フェニルアラニン(Phe)血症⁶⁾であった。先天性副腎過形成症9名のうち、1名については2004年(平成16年)にヒトにおいてはじめて遺伝子変異が同定されたP450オキシドレダクターゼ遺伝子異常症⁷⁾と診断され、他8名は21-水酸化酵素欠損症であった。

3.4 疾患別通院状況

疾患別通院状況を表4に示す。先天性甲状腺機能低下症および関連疾患では1~3ヶ月に1

回通院している患者が95名中87名と最も多く、4~12ヶ月に1回が7名、不定期の経過観察が1名であった。先天性副腎過形成症では経過観察1名を除くすべての患者が1~3ヶ月に1回定期的に通院していた。これら内分泌疾患は投薬治療が主であると推察されるため、薬の処方頻度に合わせた通院状況であることが考えられる。フェニルケトン尿症および関連疾患とホモシスチン尿症の10名については全員定期的な通院が確認された。これらアミノ酸代謝異常は投薬治療のほか食事療法によりコントロールが可能なケースもあるため、患者の状態に合わせた通院状況となっているものと考えられる。ガラクトース血症および関連疾患の1名は受診時期が定まっていない経過観察であった。

3.5 地域別対象者数

地域別対象者数を表5に示す。秋田県内を県北・中央・県南の3地域に分けてそれぞれ集計を行った。治療受診機関の内訳は、県北が4施設(鹿角市:1, 大館市:1, 能代市:2), 中央が7施設(秋田市:5, 由利本荘市:2), 県南が6施設(大仙市:1, 仙北市:1, 横手市:3, 湯沢市:1)であった。秋田市を含む中央地域の対象者数が74名と最も多く、ついで県南地域が29名、県北地域が12名であった。

対象者が居住地以外の施設に受診している場合もあるため、一概に地域間差を述べることは難しいが、人口および治療機関が多い中央地域での受診が多くなっている。

表3 対象疾患別診断名内訳

	疾 患 名	対象者数
先天性甲状腺機能低下症 及び 関連疾患	先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）	78
	先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）疑い	3
	潜在性甲状腺機能低下症	6
	新生児一過性甲状腺機能低下症	2
	高 TSH 血症	1
	一過性高 TSH 血症	1
	持続性高 TSH 血症	1
	家族性高 TSH 血症	1
	経過観察	2
先天性副腎過形成症	21-水酸化酵素欠損症	8
	P450 オキシドレダクターゼ遺伝子異常症	1
フェニルケトン尿症 及び関連疾患	フェニルケトン尿症	2
	BH ₄ 反応性高 Phe 血症	7
ホモシスチン尿症	ホモシスチン尿症	1
ガラクトース血症 及び関連疾患	経過観察	1

表4 疾患別通院状況

疾患名	通院間隔（ヶ月）								経過観察	総数	
	1	1~2	2	2~3	3	4	6	12			
内分泌疾患	先天性甲状腺機能低下症 及び関連疾患	8	1	14		64	1	4	2	1	95
	先天性副腎過形成症	1		5		2				1	9
アミノ酸代謝異常	フェニルケトン尿症 及び関連疾患	1		1	1	1		1	4		9
	メープルシロップ尿症										0
	ホモシスチン尿症					1					1
糖質代謝異常	ガラクトース血症 及び関連疾患									1	1
総数	10	1	20	1	68	1	5	6	3	115	

表5 地域別対象者数

		県北	中央	県南	対象者数
内分泌疾患	先天性甲状腺機能低下症及び関連疾患	10	57	28	95
	先天性副腎過形成症	1	7	1	9
アミノ酸代謝異常	フェニルケトン尿症及び関連疾患	1	8	0	9
	メープルシロップ尿症	0	0	0	0
	ホモシスチン尿症	0	1	0	1
糖質代謝異常	ガラクトース血症及び関連疾患	0	1	0	1
総数		12	74	29	115

4. まとめ

新生児マス・スクリーニングが導入され 37 年が経過した。これまで全国で 1 万人以上の患儿が早期発見により先天性代謝疾患の発症や重症化を防止されたといわれている⁸⁾。当センターでは昭和 52 年度から検査体制の変遷(表 6)に対応しながらスクリーニング業務を行ってきた⁹⁾。新検査法(タンデムマス法)の導入にともない当センターでの検査業務は終了となったが、追跡調査については県健康福祉部健康推進課が継続して実施していくこととなる。新生児マス・スクリーニングの追跡調査を実施している自治体は全国でも少ないが、秋田県では専門医が在籍する秋田大学医学部や県医師会の協力のもと、長期にわたり調査が行われてきた。個人情報保護の観点から患者情報の収集が困難になってきている中、事業開始当初からの患者について継続的に状況を把握できている意義は大

きいと思われる。先天性代謝異常症等疾患患者の多くは継続した投薬や食事療法による一生のコントロールが必要となる。患者情報の把握が悪化予防や適切な対応の一助になると思われ、追跡調査を利用した長期的なフォローアップ体制の確立は重要と考える。一方で、秋田県の追跡調査は要綱策定以降、定められた調査票を使用し実施してきた。しかしながら、近年新しい検査・解析方法の開発が進み、より詳細な病型診断や分類が可能となってきたことから、調査票の様式が現状にそぐわない部分も出てきている。今後、項目や内容を再構築し、記入方法の簡便化等も考慮に入れた様式の見直しも必要と考える。

加えて、これまでの追跡調査結果は、一部関係機関のみへの情報提供にとどまっていたため、今後はマス・スクリーニング事業の評価や社会啓発活動、患者およびその家族に対するサ

表6 検査体制の変遷

昭和53年(1月)～	昭和54年～	昭和60年～	平成元年～	平成4年～	平成9年～	平成15年～	平成16年～	平成25年(8月)～
●新生児マス・スクリーニング事業開始 (フェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症、ガラクトース血症、ヒスチジン血症の5疾患) 県北・中央：衛生科学研究所(現：健康環境センター) 県南：由利組合総合病院								
●先天性甲状腺機能低下症スクリーニング検査開始 (RIA法のため外注)								
○神経芽細胞腫スクリーニング検査開始								
●先天性副腎過形成症スクリーニング検査開始 (大学病院にてTSH・17-OHPの2項目を検査)								
●ヒスチジン血症が検査対象から除外								
●代謝異常症4疾患(4項目)について全県の検査を当所で実施								
○神経芽細胞腫スクリーニング検査事業の休止								
●全6疾患(6項目)についての検査を当所で実施								
●全6疾患(6項目)について外部委託								

ポート等有効活用が望まれる。

秋田県の出生数は減少の一途をたどっており、少子化は大きな社会問題となっている。ひとりでも多くの患者を発見し健康に成人期を迎えられるよう、きめの細かい対応を行いながら事業が進められていくことを期待する。

参考文献

- 1) 秋田県先天性代謝異常検査等実施要綱：秋田県健康福祉部保健衛生課，平成 12 年 4 月。
- 2) 安部真理子，柴田ちひろ：マス・スクリーニング・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。
- 3) 鬼形和道：先天性甲状腺機能低下症，小児科診療，**67**，10，2004，1631-1636。
- 4) 南谷幹史，猪股弘明：先天性甲状腺機能低下症，**48**，11，2007，1630-1639。
- 5) タンデムマス Q&A2012：厚生労働科学研究，2012 年 3 月。
- 6) 新宅治夫：フェニルケトン尿症の新しい治療法，日本小児科医会会報，**43**，2012，163-166。
- 7) 深見真紀，曾根田瞬，矢澤隆志，宮本薫，緒 方勤，日本生殖内分泌学会雑誌，**17**，2012，17-20。
- 8) 青木菊麿他，新生児マススクリーニングをもっと知ろう，公衆衛生情報 2，**42**，11，2013，3-17。
- 9) 安部真理子，山脇徳美：先天性代謝異常症等疾患・神経芽細胞腫追跡調査について，秋田県健康環境センター年報，**2**，2006，41-45。