愛媛県における新生児マス・スクリーニング

木村 千鶴子 桑原 広子*1 今城 巧次*2 武智 拓郎 土井 光徳

Newborn Mass-screening in Ehime prefecture

Chizuko KIMURA , Hiroko KUWABARA*1, Kouji IMAJIYOU*2, Takurou TAKECHI, Mitsunori DOI

The newborn mass-screening was introduced in Ehime Prefecture in November, 1977 for the purpose of preventing the mental retardation and physical disorder by early detection and early treatment of the diseases.

526,954 newborns received the screening from November, 1977 to fiscal 2009 in Ehime Prefecture.

12 cases of galactosemia, 146 cases of congenital hypothyroidism, and 18 cases of congenital adrenal hyperplasia were detected by the screening. No patients of phenylketonuria, maple syrup urine disease, and homocystinuria have been detected.

Keywords ： Newborn Mass－screening, Phenylketonuria, Maple syrup urine disease, Homocystinuria Galactosemia, Congenital hypothyroidism, Congenital adrenal hyperplasia.

はじめに

先天性代謝異常症等の新生児マス・スクリーニングは，対象疾患の早期発見，早期治療により知的障害等の心身障害の発生を防止することを目的に，昭和 52 年 10 月から厚生省母子保健事業の一環として全国で導入された．

愛媛県では，昭和 52 年 11 月から「愛媛県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を対象として実施している．

現在の対象疾患は，フェニールケトン尿症，メープルシロップ尿症，ホモシスチン尿症，ガラクトース血症の代謝異常症 4 疾患と先天性甲状腺機能低下症，先天性副腎過形成症の合わせて 6 疾患である．

今回は，平成 17 年度から平成 21 年度までの過去 5 年間の検査実施状況とスクリーニング開始時から平成 21 年度までの患者発見状況について報告する．

愛媛県立衛生環境研究所 松山市三番町 8 丁目 234 番地
＊1 宇和島保健所
＊2 四国中央保健所

対象と方法

1 検査対象

県内で出生したすべての新生児

2 検体

県内の医療機関で，新生児のかかとから採血した乾燥ろ紙血液を検体とした．

3 検査方法と判定基準

表 1 に対象疾患ごとの測定物質及び測定方法，判定基準を示した．

フェニールケトン尿症，メープルシロップ尿症，ホモシスチン尿症，ガラクトース血症は，マイクロプレート酵素法で測定した．また，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をボイトラー法で測定した．

先天性甲状腺機能低下症，先天性副腎過形成症については，酵素免疫測定法（ELISA 法）で測定した．

初回検査で基準値を超えた場合は，疑陽性として再採血を依頼した．再検査で基準値を超えた場合は，陽性として採血医療機関へ通知を行った．ただし，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

については，初回陽性基準値を設け，基準値を超えたものは初回検査で陽性とし，採血医療機関へ通知を行った．

また，疑陽性以外でも，出生時の体重が 2000g 未満の低出生体重児および哺乳状況が不良，絶食，哺乳開始から採血までが 3 日未満のもの，採血後 10 日以上経過したもの，血液量不足等の不備検体については，判定不能として再採血依頼をした．

4 追跡調査

陽性者については，採血医療機関に陽性の通知と追跡調査用連絡票を送付し，専門医療機関での受診勧奨と受診結果の返信を依頼した．また，陽性児の管轄保健所においては，専門医療機関に陽性児の状態等の照会を行っている．

検査結果

1 実施状況

図 1 に，愛媛県の出生数，受検者数及び受検率の推移を示した．なお，昭和 52 年度の受検者数と受検率は，昭和 52 年 11 月から昭和 54 年 3 月までの件数を集計したものである．

スクリーニング開始時から平成 21 年度までの受検者数は，のべ 526954 人となった．出生数は，スクリーニング開始翌年は増加したが，それ以降年々減少し，それに伴って受検者数も減少した．受検率は，当初の 85%から次第に増加し，昭和 58 年度に 109%になってからほぼ横ばいであり，平均 106.7%であった．

表1 判定基準

対象疾患名	測定物質	測定方法	判定基準値	初回陽性基準値
フェニールケトン尿症（PKU）	フェニールアラニン（Phe）	マイクロプレート酵素法	2.0 mg/dl	
メープルシロップ尿症（MSUD）	ロイシン等（Leu等）	マイクロプレート酵素法	8.0 mg/dl	
ホモシスチン尿症（HCU）	メチオニン等（Met等）	マイクロプレート酵素法	2.0 mg/dl	
ガラクトース血症（GAL）	ガラクトース（Gal）	マイクロプレート酵素法	3.0 mg/dl	Gal 20.0mg/dlかつボイトラー法蛍光ありまたは、Gal 10.0mg/dlかつボイトラー法蛍光なし
	ガラクトース－1－リン酸（Gal-1-P）	マイクロプレート酵素法	15.0 mg/dl	
	ガラクトース－1－リン酸ウリジルトランスフェラーゼ	ボイトラー法	蛍光微弱、なし	
先天性甲状腺機能低下症	甲状腺刺激ホルモン（TSH）	酵素免疫測定法（ELISA法）	9.0 μU/ml	30.0 μU/ml
先天性副腎過形成症	17α－水酸化プロゲステロン（17-OHP）	酵素免疫測定法（ELISA法）	抽出法：3.5ng/ml	抽出法：10.0ng/ml

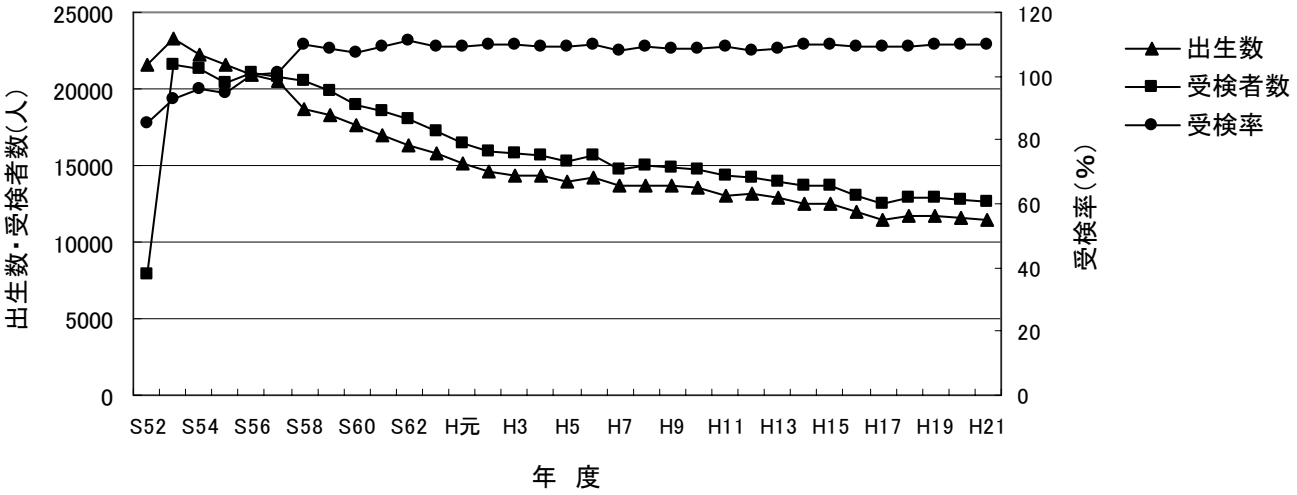

図 1 愛媛県の出生数・受検者数とスクリーニング受検率の推移

注：昭和 52 年度の受検者数及び受検率は，昭和 52 年 11 月から昭和 54 年 3 月までの件数を集計

表2 検査実施状況

年 度		H17	H18	H19	H20	H21	合計
初回検査数		12,494	12,870	12,913	12,701	12,645	63,623
再採血検査数		1,069	883	929	860	878	4,619
フェニールケトン尿症	疑陽性数(%)	7(0.05)	6(0.04)	8(0.06)	9(0.07)	11(0.08)	41(0.06)
	陽性数(%)	0(0.00)	2(0.01)	1(0.01)	1(0.01)	0(0.00)	4(0.01)
	発見患者数	0	0	0	0	0	0
メープルシロップ尿症	疑陽性数(%)	24(0.18)	44(0.32)	44(0.32)	45(0.33)	37(0.27)	194(0.28)
	陽性数(%)	2(0.01)	1(0.01)	5(0.04)	2(0.01)	1(0.01)	11(0.02)
	発見患者数	0	0	0	0	0	0
ホモシスチン尿症	疑陽性数(%)	15(0.11)	17(0.12)	28(0.20)	1(0.01)	5(0.04)	66(0.10)
	陽性数(%)	1(0.01)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.00)
	発見患者数	0	0	0	0	0	0
ガラクトース血症	疑陽性数(%)	129(0.95)	119(0.87)	102(0.74)	121(0.89)	105(0.78)	576(0.84)
	陽性数(%)	9(0.07)	4(0.03)	7(0.05)	7(0.05)	9(0.07)	36(0.05)
	発見患者数	0	0	0	0	0	0
先天性甲状腺機能低下症	疑陽性数(%)	401(2.96)	301(2.19)	370(2.67)	308(2.27)	325(2.40)	1,705(2.50)
	陽性数(%)	35(0.26)	49(0.36)	62(0.45)	33(0.24)	39(0.29)	218(0.32)
	発見患者数	8	5	4	5	9	31
先天性副腎過形成症	疑陽性数(%)	70(0.52)	59(0.43)	56(0.40)	117(0.86)	113(0.84)	415(0.61)
	陽性数(%)	14(0.10)	19(0.14)	12(0.09)	34(0.25)	34(0.25)	113(0.17)
	発見患者数	1	0	0	1	1	3
判定不能数(%)		133(0.98)	134(0.97)	97(0.70)	82(0.60)	70(0.52)	516(0.76)
低出生体重児数(%)		245(1.96)	231(1.79)	235(1.82)	216(1.70)	206(1.63)	1,133(1.78)

表 2 に，平成 17 年度から平成 21 年度までの検査実施状況を示した．疑陽性による再採血率は，フェニールケトン尿症 0.06%，メープルシロップ尿症 0.28%，ホモシスチン尿症 0.10%，ガラクトース血症 0.84%，先天性副腎過形成症 0.61%であった．

先天性甲状腺機能低下症の再採血率は 2.50%で，6 疾患の中でもっとも高かった．さらに，医療機関ごとの再採血率をみると，0.00%から 17.34%と施設間で差が大きかった．

陽性者数は，フェニールケトン尿症 4 人，メープルシロップ尿症 11 人，ホモシスチン尿症 1 人，ガラクトース血症 36 人，先天性甲状腺機能低下症 218 人（うち初回陽性 26 人），先天性副腎過形成症 113 人（うち初回陽性 53 人）の合計 383 人であった．

判定不能による再採血依頼数は，516 人（0.76%）であった．再採血率は，平成 17，18 年度は約 1%であったが年々減少し，平成 21 年度には 0.5%と半減した．

表 3 に判定不能理由の内訳を示した．判定不能理由の中では，哺乳不良によるものが 57.0%を占めていた．

低出生体重児数は，1133 人で初回検体数に占める割合は 1.78%であった．

表3 判定不能理由

判定不能理由	年 度					合計 (%)
	H17	H18	H19	H20	H21	
哺乳不良	72	80	62	45	35	294 (57.0)
絶食	30	26	5	7	8	76 (14.7)
哺乳開始から採血まで3日未満	2	27	29	15	17	90 (17.4)
採血から受付まで10日以上経過				15	9	24 (4.7)
血液量不足	6	1	1			8 (1.5)
その他	23				1	24 (4.7)
合 計	133	134	97	82	70	516 (100.0)

表 4 に低出生体重児の初回検査結果を示した．正常は 837 人（73.9%），先天性副腎過形成症の疑陽性 141 人（12.4%），先天性甲状腺機能低下症の疑陽性13人（1.1%），先天性代謝異常症の疑陽性 6 人（0.5%），先天性副腎過形成症の陽性 47 人（4.1%），判定不能 89 人（7.9%）であった．低出生体重児では，先天性副腎過形成症で疑陽性，陽性となることが多く，先天性副腎過形成

表4 低出生体重児の初回検査結果

年度	低出生体重児数	正常	疑陽性			陽性			判定不能
			先天性副腎過形成症	先天性甲状腺機能低下症	先天性代謝異常症	先天性副腎過形成症	先天性甲状腺機能低下症	ガラクトース血症	
H17	245	173	35	3	0	4	0	0	30
H18	231	164	27	1	2	11	0	0	26
H19	235	184	21	8	0	5	0	0	17
H20	216	167	28	0	0	15	0	0	6
H21	206	149	30	1	4	12	0	0	10
合計	1133	837	141	13	6	47	0	0	89

症の初回陽性 53 人のうち 47 人(88.7%)は，低出生体重児であった.

表 5 に低出生体重児の再検査実施率を示した. 低出生体重児の再検査実施率は，97.4%と良好であった.

2 精密検査結果

マス・スクリーニング検査陽性児の追跡調査のため送付した追跡調査用連絡票に記載された精密検査結果を疾患ごとに集計し，表 6～9 に示した. なお，5 年間の追跡調査用連絡票の回収率は 100%であった.

アミノ酸代謝異常症では，1 人が高フェニールアラニン血症と診断されていた(表 6).

ガラクトース血症では，5 年間に患者は発見されなかったが，先天性心疾患，静脈管開存，ダウン症候群と診断されていた(表 7).

先天性甲状腺機能低下症では，先天性甲状腺機能低下症は 31 人(14.2%)，その周辺疾患[2]である一過性甲状腺機能低下症 7 人(3.2%)が診断されていた(表 8).

先天性副腎過形成症では，先天性副腎過形成症は，3 人(2.7%)で，そのうち 1 人は低出生体重児であった(表 9).

3 患者発見状況

表 10 に全国[3]と愛媛県の患者発見状況を示した.

愛媛県では，スクリーニング開始から平成 21 年度までに，ガラクトース血症 12 人，先天性甲状腺機能低下症 146 人，先天性副腎過形成症 18 人の患者が発見された. フェニールケトン尿症，メープルシロップ尿症，ホモシスチン尿症の患者は発見されていない.

患者発見率は，ガラクトース血症が 1/43900 人，先天性甲状腺機能低下症が 1/3200 人，先天性副腎過形成症が 1/16100 人であり，全国の発見頻度とほぼ同じであった.

表5 低出生体重児の再検査実施率

年度	低出生体重児数(人)	再検査実施数(人)	未検査数(人)	再検査実施率(%)
H17	245	238	7	97.1
H18	231	225	6	97.4
H19	235	228	7	97.0
H20	216	212	4	98.1
H21	206	200	6	97.1
合計	1133	1103	30	97.4

表6 アミノ酸代謝異常症 精密検査結果

内 訳	人数	割合(%)
正常	15	93.8
高フェニールアラニン血症	1	6.2
合 計	16	100.0

表7 ガラクトース血症 精密検査結果

内 訳	人数	割合(%)
正常	31	86.1
先天性心疾患	2	5.6
静脈管開存	2	5.6
ダウン症候群	1	2.7
合 計	36	100.0

表8 先天性甲状腺機能低下症 精密検査結果

内 訳	人数	割合(%)
正常	128	58.7
先天性甲状腺機能低下症	31	14.2
一過性甲状腺機能低下症	7	3.2
一過性高TSH血症	37	17.0
高TSH血症	12	5.5
遅発性高TSH血症	1	0.5
ダウン症候群	2	0.9
合 計	218	100.0

表9 先天性副腎過形成症 精密検査結果

内 訳	人数	割合(%)
正常	105	92.9
先天性副腎過形成症	3	2.7
副腎不全	2	1.8
一過性副腎不全	3	2.6
合 計	113	100.0

表10　全国と愛媛県の患者発見状況

疾患名	全国（昭和52年度～平成20年度）			愛媛県（昭和52年度～平成21年度）		
	受検者数（人）	発見患者数（人）	発見率	受検者数（人）	発見患者数（人）	発見率
フェニールケトン尿症	40,256,737	541	1/74,400	526,954	0	0
メープルシロップ尿症		80	1/503,200		0	0
ホモシスチン尿症		194	1/207,500		0	0
ガラクトース血症		1,102	1/36,500		12	1/43,900
先天性甲状腺機能低下症*	36,905,373	11,255	1/3,300	465,853	146	1/3,200
先天性副腎過形成症**	24,260,760	1,453	1/16,700	289,691	18	1/16,100

*全国：昭和54年度から　愛媛県：昭和55年10月から　なお，昭和55年10月から平成3年度までは県立中央病院においてRIA法で測定

**全国：昭和63年度から　愛媛県：平成元年12月から

考察

先天性代謝異常症等の新生児マス・スクリーニングは，対象疾患の早期発見，早期治療により心身障害を予防することを目的として昭和52年10月から全国で導入され，愛媛県でも同年11月から実施している．スクリーニング開始から平成21年度まで33年間の受検者数は，のべ526954人となった．出生数は年々減少し，それに伴って受検者数も減少していたが，受検率は，スクリーニング開始時85%であったものが昭和58年度に109%となってからは現在まで110%前後の高い受検率が続いている．受検率が100%を超えるのは，県外からの里帰り出産による受検者が含まれるためである．スクリーニング開始直後からの高い受検率を維持しており，この事業がすぐに定着したことが分かる．

先天性代謝異常症では，疑陽性による再採血率の割合の目安として，代謝異常症4疾患で0.5%程度[4]としている．フェニールケトン尿症，メープルシロップ尿症，ホモシスチン尿症のアミノ酸代謝異常症3疾患については，再採血率の合計が0.44%であった．ガラクトース血症については，0.84%と再採血率が高かった．これは，当所の過去の報告[5]にあるように，平成14年度にガラクトースの基準値の見直しにより基準値を引き下げたこと，ボイトラー法の試薬変更によるものと考えられる．

ガラクトース血症では，過去5年間で患者は発見されなかったが，精密検査の結果，スクリーニングの目的である酵素障害によるガラクトース血症以外で高ガラクトース血症となる，先天性心疾患，静脈開存，ダウン症候群の基礎疾患を有するものがみられた．

先天性副腎過形成症では，2000g未満の低出生体重児による疑陽性，陽性者が多かった．また，初回陽性者53人のうち低出生体重児は47人（88.7%）であった．低出生体重児は，副腎の未熟性により17α-水酸化プロゲステロンの交叉反応物資が満期産児より増加していること，また，仮死，低血糖，感染症などのストレスを受けることが必然的に多くなりステロイド分泌量が増加しやすい[6]ため偽陽性が多くなっていると考えられる．

先天性甲状腺機能低下症の再採血率は，2.50%と6疾患の中でもっとも高かった．また，医療機関ごとの再採血率は0.00%から17.34%と施設間差が大きかった．再採血率が高くなる原因として，ヨード含有消毒剤使用の影響についての報告[7-9]があり，再採血率が3%を超すような医療機関については，消毒状況を確認すると共に他消毒剤への変更，或いは消毒剤の使用制限に向けて改善依頼することも必要である[10]としている．平成17年度に当所で行ったヨード含有消毒剤の使用状況についてのアンケート結果と平成17年度の医療機関ごとの再採血率をみると，再採血率が3%を超えている医療機関19施設中16施設では，母体，臍帯，臍部のいずれかにヨード含有消毒剤を使用していた．このことから，高い再採血率の一因としてヨード含有消毒剤の影響が示唆される．今後は，ヨード含有消毒剤の影響による偽陽性を減らすことにより保護者の精神的な負担を軽減することと，スクリーニングの効率を保つために，消毒剤の適切な使用について啓発していくことが重要である．

低出生体重児では，「新生児マス・スクリーニングにおける低出生体重児の採血時期に関する指針」[11]にあるように経腸栄養が十分に行われないこと，また生理調節機能が未熟であることから疾患を示唆する異常値を示さない可能性がある．このため偽陰性を防止する目的で①生後1か月②体重が2500gに達した時期③医療施設を退院する時期のいずれか早い時期に再採血をするよう文書で依頼している．再検査実施率は，毎年98%前後と良好であり

低出生体重児の 2 回目採血の目的は十分達成されていると考えられる.

追跡調査では, 過去 5 年間の追跡調査用連絡票の回収率は 100%であった. これにより, 全ての陽性児について精密医療機関の受診状況と診断結果を把握することができた. 追跡調査については, スクリーニングで陽性となった新生児が精密医療機関を受診するよう, また患児の場合は, 早期から適切な治療を受けるよう医療施設、行政が連携して受診勧奨していくことは重要である.

まとめ

1 愛媛県の受検者数は,スクリーニング開始から平成 21 年度までに, のべ 526954 人であり, スクリーニング受検率は,平均 106.7%であった.

2 スクリーニング開始から平成 21 年度までの患者発見数は, ガラクトース血症 12 人, 先天性甲状腺機能低下症 146 人, 先天性副腎過形成症 18 人であり, 発見率は, ガラクトース血症 1/43900, 先天性甲状腺機能低下症 1/3200, 先天性副腎過形成症 1/16100 であった.

3 先天性副腎過形成症は, 低出生体重児の疑陽性, 陽性が多く, 初回陽性者の 88.7%であった.

4 低出生体重児の再検査実施率は, 97.4%と良好であった.

文献

1) 愛媛県保健部長通知: 先天性代謝異常検査等実施要綱

2) 安達昌功: 日本マス・スクリーニング学会誌, 16, 1, 27－38(2006)

3) 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課: 日本マス・スクリーニング学会誌, 19, 3, 137－138(2009)

4) 市原侃ほか: 日本マス・スクリーニング学会誌, 8, 2, 73－80(1998)

5) 永井雅子ほか: 愛媛衛環研年報, 7, 13－18(2004)

6) 安達昌功ほか: 小児科診療, 63, 9, 1360－1364(2000)

7) 博多幸子ほか: 日本マス・スクリーニング学会誌, 2, 1, 45－49(1992)

8) 原田正平ほか: 日本マス・スクリーニング学会誌, 3, 1, 95－99(1993)

9) 柴田ちひろほか: 日本マス・スクリーニング学会誌, 16, 1, 91－44(2006)

10) 梅橋豊蔵: 日本マス・スクリーニング学会誌, 8, 2, 24－27(1998)

11) 日本小児内分泌学会ほか: 日本マス・スクリーニング学会誌, 16, 3, 6－7(2006)