

富山県における新生児マススクリーニングの成果について (2021年度)

九曜 雅子 湊山 亜未 高岡 美紗 笹島 仁
大谷 直美¹

Neonatal Mass Screening Results in Toyama Prefecture
(Apr.2021-Mar.2022)

Masako KUYO, Ami MINATOYAMA, Misuzu TAKAOKA, Hitoshi SASAJIMA,
and Naomi OTANI

目的: 先天性代謝異常マススクリーニング（新生児マススクリーニング：以下「スクリーニング」と表記）は、1977年4月に厚生省母子保健事業の一環として導入された。実施主体は都道府県および政令市で、代謝異常症等の早期発見、早期治療により心身障害の発生を防止・軽減することを目的としている。

富山県では、1977年10月より富山県先天性代謝異常等検査事業実施要綱に基づき、検査料公費負担で、フェニルケトン尿症等を対象に検査を実施してきた。厚生労働省の通知[1]を受けて、本県では2014年3月からタンデムマス法を導入し、スクリーニングの対象疾患は19疾患となった。さらに、2018年4月から1疾患追加[2]されて、現在は、20疾患（表1）が検査の対象となっている。

本県では、タンデムマス法の導入に伴い、新たに、富山県先天性代謝異常等検査事業マニュアル[3]を作成した。また、富山県先天性代謝異常等検査事業部会が設置され、検査やフォローアップ体制、普及啓発、保健指導等について検討し、事業全体の評価を行っている。

本報では、2021年度のスクリーニング結果について報告する。

実施方法：

1. 対象疾患

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5疾患、ガラクトース血症、先天性甲状腺機能低下症および先天性副腎過形成症の計20疾患（表1）を対象とした。

2. 対象者

県内で出生した新生児（里帰り児含む）のうち、

保護者が「先天性代謝異常等検査申込書兼同意書」を提出した者を対象とした。

なお、「先天性代謝異常等検査申込書兼同意書」には、検査終了後の血液ろ紙を検査法の改良等を使用することに対する同意の有無を記入する欄を設けた。また、随時、同意の撤回もできるような様式とした[4]。

3. 検査期間

2021年4月から2022年3月までの1年間の検査実施状況をまとめた。

4. スクリーニング方法

(1) 検査検体

県内の各医療機関において採血されたろ紙血液を用いた。

(2) 検査方法

1) 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(5疾患)

タンデムマス法（質量分析装置：Sciex 社製 TQ4500, LC 装置：SHIMADZU 社製 Prominence-20 シリーズ、試薬：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「MS² スクリーニング Neo II」、非誘導体化法[5]）により、ろ紙血液中のアミノ酸およびアシルカルニチン（表1）を測定した。データの解析は、Sciex 社製 ChemoView を使用した。

2) ガラクトース血症

マイクロプレート・酵素法（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「エンザプレート GAL」使用）により、ろ紙血液中のガラクトースを測定した。ガラクトースの抽出には、トランスファープレートを使用する改良法[6]を用いた。

また、全検体について、自家調製試薬 [7] によるボイトラー法で、Galactose-1-phosphate uridylyl transferase (UT) 活性の有無を検査した。なお、判定用のろ紙は、短時間でも判定可能である Whatman DE81[8] を使用した。

3) 先天性甲状腺機能低下症

ELISA (栄研化学社製キット「クレチン TSH ELISA II 栄研」使用) による TSH (Thyroid stimulating hormone) 値の測定を行った。

4) 先天性副腎過形成症

ELISA (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「エンザプレート Neo-17 α -OHP」使用) による 17-OHP (17-hydroxy progesterone) 値の測定を行った。

(3) 検体のサンプリング

バーコードを利用した自動サンプリング [9] を行った。

(4) 判定基準

表 1 に示した判定基準に従い、疑陽性と判定した検体は再採血を依頼し、再検査を行った。再検査でも疑陽性となった場合には、精密検査実施医療機関を受診するよう主治医に報告した。緊急に精密検査を要する場合は、初回検査でも、直ちに主治医に連絡し、小児科受診を勧奨した。

タンデムマス法での判定基準値については、定期的に判定基準の見直しを行っているが、2021 年度から Leu+Ile のカットオフ値を変更した。日本マススクリーニング学会の精度管理事業における内部精度管理支援 [10] の一環として実施している 2020 年度実施状況調査において、Leu+Ile および Val を指標とするメープルシロップ尿症の再採血率が、設定された疾患ごとの基準値 (0.15%) よりも高く、カットオフ値の見直しが必要との指摘を受けた。そのため、カットオフ値について検討した結果、当所のカットオフ値は全国の施設と比

表 1. 対象疾患および判定基準

	疾患名	検査法	指標	再採血カットオフ値		即精密検査カットオフ値	
				($\mu\text{mol/L}$)	アミノ酸(mg/dl)	($\mu\text{mol/L}$)	アミノ酸(mg/dl)
アミノ酸代謝異常症	フェニルケトン尿症(PKU)	タンデムマス法	Phe	120	2.0	500	8.3
	メープルシロップ尿症(MSUD)		Leu+Ile & Val	340 250	4.4 2.9	600	7.9
	ホモシスチン尿症(HCU)		Met	67	1.0	340	5.0
	シトルリン血症1型(CTLN1)		Cit	100		250	
	アルギニノコハク酸尿症(ASA)						
有機酸代謝異常症	メチルマロン酸血症(MMA)		C3	3.9		8.0	
	プロピオン酸血症(PA)		& C3/C2	0.24		0.24	
	イソ吉草酸血症(IVA)		C5	1.0		5.0	
	メチルクロトニルグリシン尿症(MCCD)		C5-OH	1.00		2.00	
	ヒドロキシメチルグルタル酸血症(HMGA)						
	複合カルボキシラゼ欠損症(MCD)		C5-DC	0.35			
	グルタル酸血症 1 型(GA1)						
脂質代謝異常症	中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症(MCAD)		C8 & C8/C10	0.28 1.2		0.28 1.2	
	極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症(VLCAD)		C14: 1 & C14: 1/C2	0.3 0.013		0.3 0.013	
	三頭酵素欠損症/長鎖 3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素欠損症(TFP/LCHAD)		C16-OH & C18:1-OH	0.100 0.100		0.100 0.100	
	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 1 欠損症(CPT-1)		C0/ (C16+C18)	75		75	
	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ 2 欠損症(CPT-2)		(C16+C18:1)/C2 C14/C3	0.37 0.42		0.37 0.42	

	疾患名	検査法	測定物質	再採血カットオフ値	即精密検査カットオフ値
糖代謝異常症	ガラクトース血症	マイクロプレート・酵素法	Gal Gal-1-P	3mg/dL または 15mg/dL	Galが3mg/dL以上 かつ ボイトラー法で蛍光無
		ボイトラー法	Gal-1-P Uridyltransferase	蛍光が微弱または無	
内分泌異常症	先天性甲状腺機能低下症	エンザイムイムノアッセイ法 (ELISA)	TSH	8 μ U/mL	30 μ U/mL
	先天性副腎過形成症	エンザイムイムノアッセイ法 (ELISA)	17-OHP	直接法 10ng/mL 抽出法 4ng/mL	直接法 10ng/mL 以上で有症状 または 抽出法 10ng/mL 以上

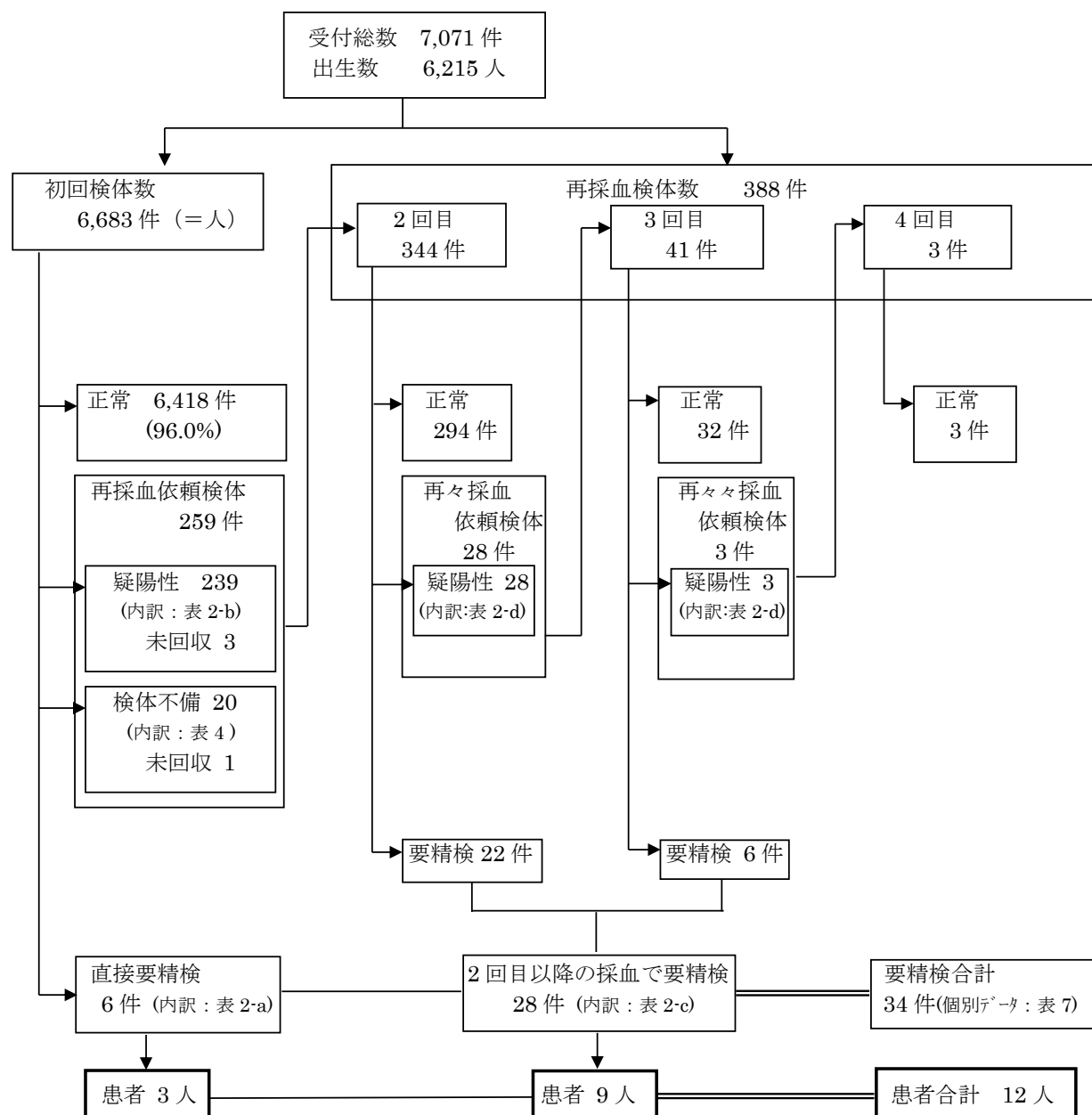


図 1. 検査の流れおよび検査数の概要

較するとやや低めの設定であり、偽陽性が生じやすい状況であった。特にLeu+Ileのカットオフ値が低い傾向であったことから、適正な再採血率となるカットオフ値として340 $\mu\text{mol/L}$ に変更した。

(5) 結果報告

毎週金曜日に、その前週の月～金曜日に受付したすべての検体の結果個票を各医療機関に郵送した。保護者には、各医療機関から、結果個票の受診者用の部分が手渡されることになっている[4]。

(6) データ処理

システムケイ社製『新生児マススクリーニングシステム』により、検査検体の受付事務処理、検

査結果の判定、結果報告、月報集計、年度集計を行った。

結果：

1. 検査実施状況

(1) 検査件数と検査結果の概要

今年度の受付総数は、7,071 件で、県内 26 か所の医療機関（おもに産婦人科）から送付されてきたものである。

図 1 に検査の流れと検査件数の概要を示した。今年度の出生数は 6,215 人[11]であり、初回検体数 6,683 件（人）から計算すると受検率は 107.5%

となった。100%を超えているのは、県外在住者がいわゆる『里帰り出産』のため県内で出産するケースを含んでいるためと考えられる。また、県内居住者が他県で受検するケースもあることから、正確な受検率は算定できないが、県内で出生した新生児はほぼ全員この検査を受けているものと推定される。

初回検体のうち6,418件（人）（96.0%）は正常と判定されたが、239件（人）（3.7%）は疑陽性のため、20件（人）（0.3%）は血液量の不足等の検体不備の理由で、再採血を依頼した。また、6件（人）（0.1%）は初回検査で直ちに精密検査が必要（直接要精検）と判定された。

再採血検体として受付した388件のうちでは、28件（人）（7.2%）が要精密検査と判定された。今年度の要精密検査数は、直接要精検の6件（人）と合わせて34件（人）となった。

(2) 疑陽性による再採血

表2に疾患別の疑陽性による再採血依頼数を示した。タンデムマス法によるアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症の計17疾患の再採血率は0.34%であった。ガラクトース血症も合わせた代謝異常症の再採血率は0.82%となった。先天性甲状腺機能低下症は1.78%、先天性副腎過形成症は1.30%となり、すべての対象疾患の合計は3.90%であった。再採血率の目安は、タンデムマス法17疾患では0.1～0.6%[12]、先天性甲状腺機能低下症は0.5～1.0%、先天性副腎過形成症は0.3～0.5%[13]とされている。タンデムマス法の再採血率は適正であったが、先天性甲状

腺機能低下症と先天性副腎過形成症の再採血率は高くなった。

先天性甲状腺機能低下症については、再採血依頼数（126件）のうち58件（46.0%）は初回検体のTSH値がカットオフ値をわずかに超える程度（8～9 $\mu\text{U/ml}$ ）の検体であった。このような例の中には、再採血時にTSH値が上昇し、患者と診断された例もある。通常、再採血率が高い場合には、カットオフ値を高く設定し直す等の検討が必要となるが、その際には、このようなTSHが比較的低値の患者例についても考慮する必要があると考えられる。

先天性副腎過形成症では、再採血依頼数の約半数が低体重児（出生体重2,000g未満の児）であった。低体重児は副腎機能が未熟でストレス状態にあるために17-OHP値が高くなりやすく、このような例が多かったことが、再採血率が高かった要因のひとつと考えられた。再採血率を低減するためには、出生体重別のカットオフ値の設定やLC-MSMS法による副腎ホルモンプロファイルの確認等が必要であると考えられた。

また、2疾患以上が重複して疑陽性となった例は6件あり、疑疾患の内訳を表2の注記に示した。なお、これらについては、表2、表4、表5の疑陽性数欄のそれぞれの項目に計上した。

疑陽性のため再採血を依頼した検体数は270件（人）で、そのうち、2022年5月30日現在267件（人）の再採血検体を回収した。再採血を依頼しても1か月以上検体が届かない場合は再依頼しているが、回収率は98.9%であった。

表2. 要精検数および疑陽性による再採血依頼数の内訳

[]: 患者数

2021年4月～2022年3月 疾患名	初回検体 6,683件			再採血検体 388件		総受付検体 7,071件		
	直接要精検数 [a]	疑陽性による 再採血依頼数 [b]	再採血率 (%)	要精検数 [c]	疑陽性による 再採血依頼数 [d]	要精検数合計 [a]+[c]	疑陽性による 再採血依頼合計 [b]+[d]	再採血率 (%)
アミノ酸代謝異常症	1 [1]	8	0.12	1	3	2 [1]	11	0.16
有機酸代謝異常症	0	7	0.10	2 [1]	0	2 [1]	7	0.10
脂肪酸代謝異常症	2	5	0.07	0	1	2	6	0.08
ガラクトース血症	0	34	0.51	2 [1]	0	2 [1]	34	0.48
先天性甲状腺機能低下症	2 [2]	114	1.71	21 [7]	12	23 [9]	126	1.78
先天性副腎過形成症 (内 出生体重2000g未満児の数)	1	77 (33)	1.15	2	15 (11)	3	92 (44)	1.30
2021年度総計 《内 疑疾患が重複している疾患数》	6 [3]	245 《6》*	3.67	28 [9]	31	34 [12]	276 《6》	3.90

* 《重複している疑疾患の内訳》

- ・メーブルシロップ尿症＋先天性副腎過形成症 3件
- ・極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症＋先天性副腎過形成症 1件
- ・先天性甲状腺機能低下症＋先天性副腎過形成症 2件

表 3. 疑陽性以外の理由による再採血依頼数

依頼理由	件数
不備検体	20
血液量不足	3
生後 3 日以内の採血	1
濾紙汚染	1
哺乳不良	15
低体重	77

回収できなかった3件は、再採血検体を当所に送付せずに医療機関（小児科）において検査が行われていた例が1件、里帰り出産のため居住地の医療機関で再検査された例が1件、スクリーニング対象疾患以外の理由で死亡した例が1件であった。

(3) 疑陽性以外の理由による再採血

表 3 に疑陽性以外の理由による再採血依頼数を示した。

ろ紙の裏まで血液が十分にしみ込んでいない等の血液量不足の検体は3件であった。生後3日以内の採血であった1件は、日齢3で採血された検体であった。また、ろ紙が汚染していた例は1件であり、ろ紙の血液部分に血餅が付着していたものであった。測定値に影響が出ると考えられることから、再採血を依頼した。採血医療機関に対しては、あらためて、採血方法、採血後のろ紙の取り扱いについての注意喚起を行った。

このような検体不備のために再採血を依頼した検体は20件で、このうち再検査できたのは19件

で、回収率は95.0%であった。なお、回収できなかった1件は、NICUからの検体であった。

また、2,000 g未満の低体重児については、①生後1か月時②体重が2,500 gに達した時期③医療施設を退院する時期のうち、いずれか早い時期に再採血を依頼している[14]。2021年度の初回検体6,683件（人）のうち、低体重児は113人（1.8%）であった。このうち、35人は疑陽性として再採血を依頼した。また、1人は要精密検査となった。したがって、低体重児を理由として再採血を依頼したのは77人であった。

(4) 月および年度別推移並びに全国結果との比較

検査実施状況の月別比較、年度推移並びに全国集計[15]との比較をそれぞれ表4、表5および表6に示した。

富山県における現在までの患者発見率については、ガラクトース血症を含めた代謝異常症の患者数は14人（ヒスチジン血症除く）であり、発見率は1/32,800、先天性甲状腺機能低下症は1/2,000、先天性副腎過形成症は1/16,600となった（表6）。先天性甲状腺機能低下症の患者発見率は、全国と同様に高い。

2. 要精密検査者の検査結果

2021年度の疑陽性数は、代謝異常症（アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、ガラクトース血症）が58件、先天性甲状腺機能低下症が126件、先天性副腎過形成症が92件であった。このうち、精密検査の必要が認められたのは、代謝異常症8人、先天性甲状腺機能低下症23人、先天性副腎過形成症3人であった（表5）。

表 4. 月別検査実施状況

年		2021年									2022年			計	
月		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
受付検体総数（件）		553	537	666	619	706	619	571	590	578	531	513	588	7,071	
内 訳	初回検査数（件）	512	497	641	592	665	592	545	555	558	502	479	545	6,683	
	再採血総数（件）	41	40	25	27	41	27	26	35	20	29	34	43	388	
	採 血 回 数	2回目	33	36	22	25	38	24	23	32	19	26	33	344	
		3回目	7	4	3	2	2	3	3	3	1	3	1	9	41
		4回目以上	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	3
疑 陽 性 数 （ 要 精 査 数 ）	アミノ酸代謝異常症	3	0	1	3	0 (1)	0	0	2	0	2	0	0	11 (1)	
	有機酸代謝異常症	1	0	0	2 (1)	3 (1)	0	0	0	0	0	1	0	7 (2)	
	脂肪酸代謝異常症	3	1	0	0 (1)	0	0	0 (1)	0	2	0 (1)	0	0	6 (3)	
	ガラクトース血症	6	5	2	0	3	2	1	2 (2)	3	4	4	2	34 (2)	
	先天性甲状腺機能低下症	11 (2)	9 (1)	9	8 (1)	12 (2)	8 (4)	13 (2)	7 (1)	7 (2)	8	12 (1)	22 (7)	126 (23)	
	先天性副腎過形成症	7	7	10	7	4	6	12 (1)	6	4 (1)	13	7 (1)	9	92 (3)	
計		31 (2)	22 (1)	22	20 (3)	22 (4)	16 (4)	26 (4)	17 (3)	16 (3)	27 (1)	24 (2)	33 (7)	276 (34)	

表 5. 先天性代謝異常等検査実施状況

区分 期間	受付総数 (件)	検査実人員数 (人)	出生数 (人)	受検率 (%)	疑陽性数			要精検数 () : 患者数		
					代謝異常症*1)	甲状腺機能低下症	副腎過形成症	代謝異常症*1)	甲状腺機能低下症	副腎過形成症
1977年度～1979年度	29,229	28,450	39,688	71.7	262	—	—	6 (4)	—	—
1980年度～1988年度	122,841	115,435	116,956	98.7	1,811	841	—	75 (27)	130 (25)	—
1989年度～2012年度	261,186	245,739	230,021	106.8	2,620	3,369	2,616	196 (9)	586 (131)	367 (14)
2013年度～2018年度	51,324	48,788	44,693	109.2	426	552	815	43 (2)	80 (33)	53 (4)
2019年度	7,582	7,165	6,579	108.9	88	113	117	11 (0)	8 (5)	8 (1)
2020年度	7,152	6,763	6,299	107.4	78	101	119	10 (2)	26 (15)	5 (0)
2021年度	7,071	6,683	6,215	107.5	58	126	92	8 (3)	23 (9)	3 (0)
計	486,385	459,023	450,451	—	5,343 *2)	5,102	3,759	349*2) (47*3)	853 (218)	436 (19)

*1) 1977年度～1993年度：アミノ酸代謝異常症4疾患+ガラクトース血症の計5疾患
1994年度～2012年度：アミノ酸代謝異常症3疾患+ガラクトース血症の計4疾患
2013年度～2017年度：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+ガラクトース血症の計17疾患
2018年度～：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5疾患+ガラクトース血症の計18疾患の合計件数
*2) 1977年度～1993年度に検査実施のヒスチジン血症の数（疑陽性137人、要精検39人、患者33人）を含む
*3) この他に対象疾患以外の患者24人あり（高フェニルアラニン血症18人、チロジン血症2人、G6PD異常症2人、シトルリン欠乏症2人）

表 6. マスクリーニングによる富山県および全国の患者発見状況

区 分	富 山 県				全 国			
	2021年度		1977年度～2021年度		2020年度		1977年度～2020年度	
受検者数	6,683人		459,023人		851,221人		51,922,427人	
患者数、発見率	患者数 (人)	発見率	患者数 (人)	発見率	患者数 (人)	発見率	患者数 (人)	発見率
疾患名								
アミノ酸代謝異常症	0	—	6 ²⁾	1/ 76,500	36	1/ 23,600	1,093	1/ 47,500
アミノ酸代謝異常症（2疾患） ¹⁾	1	1/ 6,700	1 ³⁾	1/ 459,000 ⁶⁾	4	1/ 212,800	39	1/ 217,500 ⁹⁾
有機酸代謝異常症	1	1/ 6,700	2 ⁴⁾	1/ 30,800 ⁶⁾	53	1/ 16,100	328	1/ 25,900 ⁹⁾
脂肪酸代謝異常症	0	—	3 ⁵⁾	1/ 20,500 ⁶⁾	25	1/ 34,000	211	1/ 40,200 ⁹⁾
ガラクトース血症	1	1/ 6,700	2	1/ 229,500	24	1/ 35,500	1,383	1/ 37,500
先天性甲状腺機能低下症	9	1/ 700	216	1/ 2,000 ⁷⁾	631	1/ 1,300	18,848	1/ 2,600 ¹⁰⁾
先天性副腎過形成症	0	—	19	1/ 16,600 ⁸⁾	43	1/ 19,800	2,176	1/ 16,500 ¹¹⁾

- 1) シトルリン血症Ⅰ型、アルギノコハク酸尿症
2) 患者内訳：フェニルケトン尿症 5人、メープルシロップ尿症 1人
3) 患者内訳：シトルリン血症Ⅰ型 1人
4) 患者内訳：プロピオン酸血症 2人
5) 患者内訳：極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症 3人
6) 2013年度（2014年3月）～2021年度 タンデムマス法受検者数 61,535人
7) 1980年度～2021年度 受検者数 430,573人
8) 1989年度～2021年度 受検者数 315,138人
9) 2011年度～2020年度 タンデムマス法受検者数 8,484,078人
10) 1979年度～2020年度 受検者数 48,579,486人
11) 1988年度～2020年度 受検者数 35,837,886人

患者と診断されたのは、シトルリン血症Ⅰ型1人、プロピオン酸血症1人、ガラクトース血症Ⅲ型保因者1人、先天性甲状腺機能低下症9人であった。さらに、検査対象疾患の関連疾患として1人が軽症高フェニルアラニン血症と診断された。

表7に要精密検査者の個別の検査状況と結果をまとめた。

精密検査が必要となった場合には、富山県先天性代謝異常等検査事業マニュアルに従い、採血医療機関への精密検査依頼時に精密検査実施医療機関（小児科）および主治医名を把握し、さらに主治医からの精密検査結果報告書により、精密検査

結果、診断名等を把握した。

精密検査結果報告書の回収率は、97.1%（33例/34例）であった。

なお、2021年度に当所に届いたフォローアップ検体[16]は、34人延べ61件であった。また、2021年度に要精密検査となった34人のうちでは、11人延べ22検体についてフォローアップ検査を行った。

表7の診断名等の欄には、精密検査結果報告書に記載されていた診断名を記した。

要精密検査者の主な症例について経過を報告する。

(1) 代謝異常症

アミノ酸代謝異常症の疑いで2人、有機酸代謝異常症の疑いで2人、脂肪酸代謝異常症の疑いで

2人、ガラクトース血症の疑いで2人の計8人が要精密検査となった。

表7に示したアミノ酸、有機酸、脂肪酸代謝異

表7. 要精密検査者の検査状況と結果(1)

疑病名	症例	患者	性別	日 齢	検 査 成 績				診断名
アミノ酸、有機酸、脂肪酸代謝異常症	1	*	男	5	Phe	157.5nmol/ml			軽症高フェニルアラニン血症
				11	Phe	123.2nmol/ml			
				16	Phe	133.0nmol/ml			
	2	*	女	4	C3	7.37nmol/ml	C3/C2	0.402	プロピオン酸血症
				6	C3	6.70nmol/ml	C3/C2	0.417	
	3		女	4	C5	1.15nmol/ml	C14:1	0.37nmol/ml	異常なし
					C14:1/C2	0.0180			
	4		男	8	(C16+C18:1)/C2	0.371	C14/C3	0.934	異常なし
	5		男	5	C5OH	1.60nmol/ml			異常なし（一過性ビオチン欠乏の疑い）
				11	C5OH	1.46nmol/ml			
	6	*	女	5	Cit	904.7nmol/ml			シトルリン血症Ⅰ型
ガラクトース血症	1		男	4	Gal	11.15mg/dl	Gal-1-P ボイトラー法	7.68mg/dl 正常	門脈体循環シャントあり
				10	Gal	15.16mg/dl	Gal-1-P ボイトラー法	4.90mg/dl 正常	
	2	*	女	4	Gal	2.00mg/dl	Gal-1-P ボイトラー法	56.56mg/dl 正常	GALE欠損症保因者
				7	Gal	1.84mg/dl	Gal-1-P ボイトラー法	62.78mg/dl 正常	
先天性甲状腺機能低下症	1		男	4	TSH	13.43μU/ml			一過性甲状腺機能低下症 疑い
				8	TSH	11.69μU/ml			
	2		女	5	TSH	8.45μU/ml			一過性甲状腺機能低下症 疑い
				12	TSH	9.79μU/ml			
	3	*	男	5	TSH	15.94μU/ml			先天性甲状腺機能低下症
				13	TSH	14.89μU/ml			
	4		男	4	TSH	9.79μU/ml			一過性甲状腺機能低下症 疑い

表 7. 要精密検査者の検査状況と結果(2)

疑病名	症例	患者	性別	日 齢	検 査 成 績	診断名
先天性甲状腺機能低下症	4		男	11	TSH 13.24 μ U/ml	一過性甲状腺機能低下症 疑い
	5		女	5	TSH 13.72 μ U/ml	一過性甲状腺機能低下症 疑い
				14	TSH 12.78 μ U/ml	
	6	*	女	4	TSH 98.94 μ U/ml	先天性甲状腺機能低下症
	7		男	5	TSH 8.99 μ U/ml	先天性甲状腺機能低下症 疑い
				12	TSH 8.04 μ U/ml	
				24	TSH 8.27 μ U/ml	
	8		男	4	TSH 15.68 μ U/ml	異常なし
				9	TSH 18.47 μ U/ml	
	9		女	5	TSH 10.80 μ U/ml	高TSH血症疑い
				9	TSH 8.12 μ U/ml	
				16	TSH 8.36 μ U/ml	
	10		男	5	TSH 11.15 μ U/ml	サブクリニカル甲状腺機能低下症疑い
				14	TSH 10.06 μ U/ml	
	11	*	女	4	TSH 15.48 μ U/ml	先天性甲状腺機能低下症
				13	TSH 33.73 μ U/ml	
	12		男	5	TSH 9.74 μ U/ml	一過性甲状腺機能低下症 疑い
				11	TSH 8.77 μ U/ml	
				19	TSH 9.09 μ U/ml	
	13	*	女	4	TSH 13.54 μ U/ml	先天性甲状腺機能低下症
				10	TSH 10.21 μ U/ml	
				17	TSH 21.59 μ U/ml	

表 7. 要精密検査者の検査状況と結果(3)

疑病名	症例	患者	性別	年齢	検 査 成 績				診断名
先天性甲状腺機能低下症	14		女	4	TSH	13.96	μ U/ml		高TSH血症（偽陽性の疑い）
				13	TSH	8.05	μ U/ml		
				23	TSH	9.09	μ U/ml		
	15		女	5	TSH	18.92	μ U/ml		一過性甲状腺機能低下症
				9	TSH	21.08	μ U/ml		
	16		男	4	TSH	11.02	μ U/ml		一過性甲状腺機能低下症 疑い
				9	TSH	19.84	μ U/ml		
	17	*	女	5	TSH	15.40	μ U/ml		先天性甲状腺機能低下症
				11	TSH	36.79	μ U/ml		
	18	*	男	5	TSH	9.29	μ U/ml		先天性甲状腺機能低下症
				17	TSH	15.56	μ U/ml		
	19	*	女	4	TSH	10.63	μ U/ml		先天性甲状腺機能低下症
				10	TSH	9.24	μ U/ml		
	20	*	男	4	TSH	175.80	μ U/ml		先天性甲状腺機能低下症
	21		男	4	TSH	10.00	μ U/ml		異常なし
				8	TSH	13.03	μ U/ml		
	22		男	4	TSH	8.05	μ U/ml		異常なし
				10	TSH	9.56	μ U/ml		
	23	*	男	4	TSH	13.47	μ U/ml		先天性甲状腺機能低下症
				12	TSH	16.65	μ U/ml		
先天性副腎過形成症	1		女	4	17OHP直接法	11.49	ng/ml	17OHP抽出法 5.61 ng/ml	非古典型21水酸化酵素欠損症疑い
				13	17OHP直接法	8.87	ng/ml	17OHP抽出法 5.25 ng/ml	

表 7. 要精密検査者の検査状況と結果(4)

疑病名	症例	患者	性別	日齢	検 査 成 績				診断名
先天性副腎過形成症	2		男	4	17OHP直接法	52.29 ng/ml	17OHP抽出法	27.35 ng/ml	(日齢5)敗血症性ショックで死亡
	3		女	5	17OHP直接法	7.79 ng/ml	17OHP抽出法	4.86 ng/ml	異常なし 出生体重 2,410g
				9	17OHP直接法	7.42 ng/ml	17OHP抽出法	6.09 ng/ml	

常症欄の症例1は、フェニルケトン尿症疑いの例であり、Phe 値軽度上昇が継続していたため要精密検査となった。治療なしで経過観察されており、軽症高フェニルアラニン血症と診断された。

症例2は、メチルマロン酸/プロピオン酸血症の疑いで要精密検査となった。遺伝子解析の結果から、プロピオン酸血症と診断された。

症例3は、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症疑いで要精密検査となった例である。イソ吉草酸血症の検査指標である C5 も高値であったが、精密検査の結果、すべて正常であった。

症例6は、シトルリン血症 I 型疑いの例である。日齢6で検体が到着して検査を行った結果、日齢7の午前中に Cit 異常高値が判明した。ほぼ同時に医療機関からの問い合わせがあり、検査結果を連絡した。この例は、日齢6ですでに痙攣、高アンモニア血症等の症状があり、日齢7では症状が重度になっていた。精密検査の結果、シトルリン血症 I 型と診断された。

ガラクトース血症疑いの症例1は、ガラクトース高値で要精密検査となった。門脈体循環シャントがあり、経過観察されている。

症例2は、Gal-1-P が異常高値で、要精密検査となった。精密検査の結果、UDP-ガラクトース 4-エピメラーゼ (GALE) 活性が低下しており、ガラクトース血症 III 型 (GALE 欠損症) 保因者と診断された。

(2) 先天性甲状腺機能低下症

要精密検査となった23人のうち、患者と診断されたのは症例3, 6, 11, 13, 17, 18, 19, 20, 23の9人であった。

初回検体で TSH 値が異常高値となり直ちに要精密検査となった例 (直接要精検例) は症例6および20の2例であった。いずれも患者と診断された。一方、初回検体で TSH 値がカットオフ値以上であったが、再採血検体 (2回目) では初回の

TSH 値より低下はしているもののカットオフ値をわずかに超えていたことから、再々採血 (3回目) を依頼し再度確認したところ、TSH 値が上昇していたために要精密検査となった4例 (症例7, 9, 12, 14) については、いずれも精密検査実施医療機関から報告では、疾患疑い、経過観察中とのことであった。

(3) 先天性副腎過形成症

要精密検査となった3人は、いずれも出生時体重は2,000 g 以上であった。2021年度は患者は発見されなかった。

症例1は、17-OHP 値 (抽出法) の軽度上昇が持続しており、要精密検査となった。非古典型 21 水酸化酵素欠損症疑い経過観察されている。

症例2は、初回検体で17-OHP 値が異常高値であったため直ちに要精密検査となった。結果連絡時に、敗血症性ショックのために亡くなったとの報告があった。

(4) 検査対象外疾患及び関連疾患

要精密検査となった例の中には、診断の結果、検査対象外疾患や関連疾患の患者が発見される場合がある。2021年度は、前述した軽症高フェニルアラニン血症が1人発見されており、これまでに発見された対象外及び関連疾患の患者は、高フェニルアラニン血症17人、チロジン血症2人、グルコース-6-リン酸脱水素酵素 (G6PD) 異常症2人、シトルリン欠損症2人となった。

3. 精度管理

外部精度管理は、スクリーニング検査の実施主体である各自治体が NPO 法人タンデムマススクリーニング普及協会に委託して全国的に実施されている。

2014年度より、精度試験 (Quality Control : QC) 用検体と技能試験 (Proficiency Test : PT) 用検体の2種類による精度管理 [17] が行われており、これらによる評価は、タンデムマス法の導入に伴い制定された「タンデムマス・スクリーニン

グの検査施設基準および検査実施基準」[18]に準拠しているかどうかを判断するための一手段となる。

2021年度は、PT検体による精度管理が3回(5月、7月、1月)、QC検体による精度管理が1回(10月)実施された。外部精度管理の結果については、検査精度は適正であり、正常・異常の判定も適切で、記入の誤りもなかったとの評価であった。また、QC検体の測定精度にも問題は無いと判定された。

考察：2021年度は、早期に発症したシトルリン血症Ⅰ型の患者が発見された。スクリーニング結果の判明と医療機関から問い合わせがほぼ同時であり、検体到着が遅れて、検査が1日でも遅くなってしまうと、早急に対応ができなかったと考えられる。

2021年10月の郵便法改正により、土曜日配達中止とともに、本県では2022年2月14日の差し出し分から翌日配達が無効化された。そのため、採血から検体到着までの日数が以前より多少遅くなっている。本県のスクリーニングにおける対応としては、2022年3月に富山県先天性代謝異常等検査事業マニュアルを改訂して、日齢4での採血の実施を推奨、日齢8～9までには検査施設に届くよう採血後は速やかに郵送すること等を追記した。また、検体の送付方法についても、速達、書留等を利用していただくように医療機関に依頼し、検体の郵送に遅延が生じないように対応したところではあるが、早期発症例があったことから、改めて関係機関へ周知していきたい。

新生児マススクリーニングの目的は、異常を早期に発見し、その後の治療・生活指導等につなげることで生涯にわたって障害などの発生を予防すること[19]である。異常を早期に発見し、早期診断、早期治療開始に繋げるためには、より精度の高い二次検査を導入し、疾患特異的なデータの情報を得たうえで、早期に確実に異常と判定することも必要である。当所では、そのような対象疾患についての二次検査法の検討を進めている。

新生児マススクリーニングはこのような実施体制の充実とともに、生涯にわたる障害などの発生予防事業として、母子保健対策に貢献していくものとする。

文 献

1. 雇児母発 0331 第1号 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知(平成23年3月31日)
2. 雇児母発 0707 第2号 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知(平成29年7月7日)
3. 富山県先天性代謝異常等検査事業マニュアル(第4版) <https://www.pref.toyama.jp/120101/kurashi/kenkou/kenkou/sententaisya/kj00018894.html> (2022年5月31日アクセス可能)
4. 九曜雅子, 米田 豊, 高森亮輔, 他. (2014). 富山衛研年報, 37, 25-37
5. 重松陽介, 畑 郁江, 稲岡一考. (2011). 日本マス・スクリーニング学会誌, 21 (3), 13-18
6. 藤本昭栄, 大浦敏明, 長谷 豊. (1991). 日本マス・スクリーニング学会誌, 1(1), 211-212
7. 九曜雅子, 米田 豊, 加藤丈士, 他. (2005). 富山衛研年報, 28, 23-32
8. 美澄博雄, 高坂睦年, 和田 洋, 他. (1980). 代謝異常スクリーニング研究会会報, 5, 46-47
9. 九曜雅子, 米田 豊, 前多隆志, 他. (2010). 富山衛研年報, 33, 27-39
10. 花井潤師, 福士 勝, 石毛信之, 他. (2017). 日本マス・スクリーニング学会誌, 27 (2), 41
11. とやま統計ワールド「富山県の人口と世帯」, https://www.pref.toyama.jp/sections/1015/lib/jinko/_news/jinko220401/jinko220401.pdf (2022年5月31日アクセス可能)
12. 山口清次 (2012). 新しい新生児マススクリーニング タンデムマス Q&A 2012, 厚生労働科学研究(成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業) p14
13. 市原 侃, 鈴木 健, 青木菊麿. (1998). 日本マス・スクリーニング学会誌, 8 (Supplement 2), 73-81
14. 猪股弘明, 楠田 聡, 大関武彦, 他. (2006). 日本マス・スクリーニング学会誌, 16 (3), 6-7
15. 先天性代謝異常検査等検査状況(令和2年度) 厚生労働省子ども家庭局母子保健課.

- 特殊ミルク情報, 57, 62-65
16. 九曜雅子, 米田 豊, 五十嵐 登, 他 (2009).
日本マス・スクリーニング学会誌, 19 (3),
53-62
17. 九曜雅子, 米田 豊, 西永真理, 他. (2015).
富山衛研年報, 38, 25-36
18. 日本マス・スクリーニング学会精度保証シス
テム委員会, 日本マス・スクリーニング学会
技術部会 (2013). 日本マス・スクリーニン
グ学会誌, 23 (3), 85-95
19. 子母発 0330 第2号 厚生労働省子ども家庭
局母子保健課長通知 (平成 30 年 3 月 30 日)