

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 (2020 年度)

九曜 雅子 矢澤 俊輔 湊山 亜未 笹島 仁
大谷 直美¹

Neonatal Mass Screening Results in Toyama Prefecture (Apr.2020-Mar.2021)

Masako KUYO, Shunsuke YAZAWA, Ami MINATOYAMA, Hitoshi SASAJIMA,
and Naomi OTANI¹

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、2020 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しての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 [3]。

3. 検査期間

2020 年 4 月から 2021 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 [4]）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

1. 富山県厚生部健康対策室

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 [5] を用いた。

また、全検体について、自家調製試薬 [6] によるボイトラー法で、Galactose-1-phosphate uridyl 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[7] 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 [8] 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、今年度は変更がなかった。

(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 [3]。

(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

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
	メーブルシロップ尿症(MSUD)		Leu+Ile & Val	315 250	4.1 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)						
	複合カルボキシラーゼ欠損症(MCD)		C5-DC	0.35			
	グルタル酸血症1型(GA1)						
脂肪酸代謝異常症	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	0.37		0.37	
			C14/C3	0.42		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	3mg/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 Gal-1-P Uridyltransferase	または 15mg/dL 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

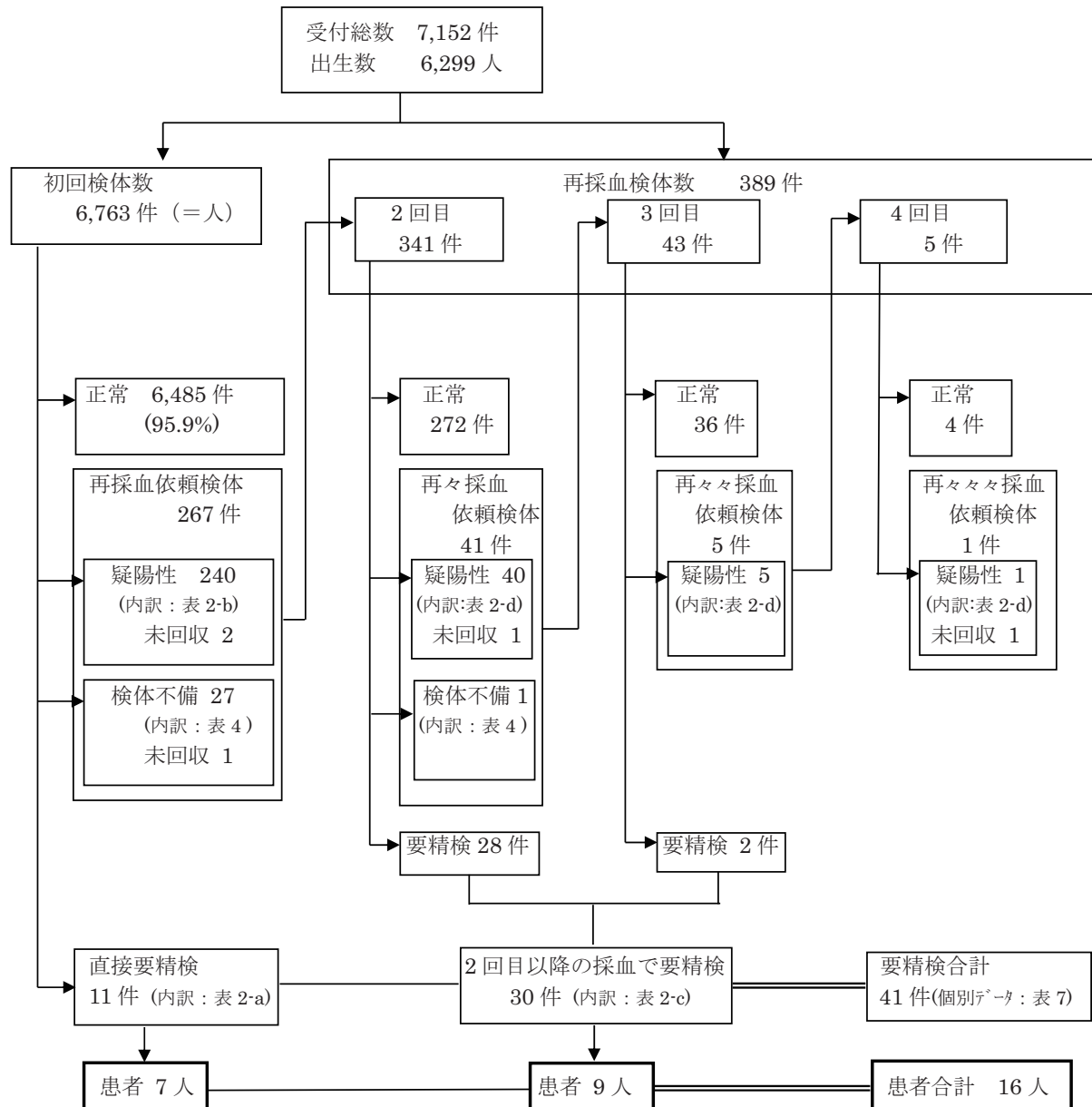


図 1. 検査の流れおよび検査数の概要

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, 7,152 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 6,299 人 [9] であり, 初回検体数 6,763 件 (人) から計算すると受検率は 107.4% 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, 県内在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 6,485 件 (人) (95.9%) は正常と判定されたが, 240 件 (人) (3.5%) は疑陽性のため, 27 件 (人) (0.4%) 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, 11 件 (人) (0.2%) 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 389 件のうちでは,

30 件 (人) (7.7%) 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 11 件 (人) と合わせて 41 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 0.43% 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 1.09% となった。先天性甲状腺機能低下症は 1.41%、先天性副腎過形成症は 1.66% となり、すべての対象疾患の合計は 4.17% 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% [10]、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% [11] 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では、再採血依頼数 (101 件) のうち 53 件 (52.5%) は TSH がカットオフ値付近 ($8 \sim 9 \mu \text{U/ml}$) の検体であった。これらの中には、再採血時に高値となり精密検査の結果、患者と診断された例もあり、カットオフ値を設定するにはこれらを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、再採血依頼数の半

数以上が低体重児 (出生体重 2,000 g 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 9 件 (重複疑疾患数 12) 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 286 件 (人) で、そのうち、令和 3 年 6 月 30 日現在 282 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 98.6% であった。

回収できなかった 4 件はすべて、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。検査の結果、正常と診断されたのは 2 件で、その他の 2 件は小児科で管理中である。

(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。

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

2020年4月～2021年3月 疾患名	初回検体 6,763件			再採血検体 389件		総受付検体 7,152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 (%) [c]	要精検数 [d]	疑陽性による 再採血依頼数 [e]	要精検数合計 [a]+[d]	疑陽性による 再採血依頼合計 [b]+[e]	再採血率 (%) [f]
アミノ酸代謝異常症	0	13	0.27	2	5	2 [1]	18	0.25
有機酸代謝異常症	0	6	0.18	1 [1]	2	1 [1]	8	0.11
脂肪酸代謝異常症	3 [1]	5	0.08	0	0	3 [1]	5	0.07
ガラクトース血症	0	42	0.56	4	5	4	47	0.66
先天性甲状腺機能低下症	6 [6]	93	1.38	20 [7]	8	26 [13]	101	1.41
先天性副腎過形成症 (内 出生体重2000g未満児の数)	2	85 (40)	1.35	3	34 (26)	5	119 (66)	1.66
2020年度総計	11 [7]	244	3.82	30 [8]	54	41 [16]	298	4.17
《内 疑疾患が重複している疾患数》		《4》*			《8》**		《12》	

《重複している疑疾患の内訳》

* (初回検体)

- ・メーブルシロップ尿症＋先天性副腎過形成症 1件
- ・フェニルケトン尿症＋先天性副腎過形成症 1件
- ・ガラクトース血症＋先天性甲状腺機能低下症 1件
- ・先天性甲状腺機能低下症＋先天性副腎過形成症 1件

** (再採血検体)

- ・フェニルケトン尿症＋メーブルシロップ尿症＋ホモシスチン尿症＋グルタル酸血症1型＋先天性副腎過形成症 1件
- ・ガラクトース血症＋先天性甲状腺機能低下症 1件
- ・ガラクトース血症＋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	28
＜内訳＞	
生後 3 日以内の採血	1
血液量不足	3
古い（採血から受付まで 7 日以上経過）	4
濾紙汚染	1
哺乳不良	19
低体重	124

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。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。また、採血後当所に届くまで 7 日間以上経っている場合は、検体が「古い」ということで再採血を依頼しているが、このような検体が 4 件あり、そのうちの 3 件は 11 日間も経過したものであった。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 28 件で、このうち再検査できたのは 27 件で、回収率は 96.4% 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 [12]。今年度の初回検体 6,763 件(人)のうち、低体重児は 124 人(1.8%)であった。このうち、41 人は疑陽性として、6 人は哺乳不良として再採血を依頼した。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 [13] 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 11 人（ヒスチジン血症除く）であり、発見率は 1/41,100、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 1/16,200 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

今年度の疑陽性数は、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 78 件、先天性甲状腺機能低下症が 101 件、先天性副腎過形成症が 119 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 10 人、先天性甲状腺機能低下症 26 人、先天性副腎過形成症 5 人であった（表 5）。

表 4. 月別検査実施状況

年			2020年								2021年			計	
月			4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2		3
受付検体総数（件）			586	595	707	663	576	630	583	603	620	485	479	625	7,152
内 訳	初回検査数（件）		562	564	673	620	545	600	557	573	588	451	444	586	6,763
	再採血総数（件）		24	31	34	43	31	30	26	30	32	34	35	39	389
	採 血 回 数	2回目	22	25	29	36	26	26	21	28	30	33	32	33	341
		3回目	2	5	5	6	4	4	5	2	2	1	3	4	43
		4回目以上	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	2	5
疑 陽 性 数 （ 要 精 密 検 査 ）	アミノ酸代謝異常症		6 (1)	0	1	2	3	1 (1)	2	1	0	1	1	0	18 (2)
	有機酸代謝異常症		2	3 (1)	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	8 (1)
	脂肪酸代謝異常症		0	0	0 (2)	1	1 (1)	0	0	1	1	1	0	0	5 (3)
	ガラクトース血症		2	4	2	2 (1)	1	4 (2)	4	3	5	9 (1)	1	10	47 (4)
	先天性甲状腺機能低下症		11 (1)	7 (4)	5	9 (2)	3	9 (2)	5 (4)	11 (2)	10 (3)	12 (3)	9 (1)	10 (4)	101 (26)
	先天性副腎過形成症		8	15 (1)	15 (1)	10	11	9	5	8 (1)	7 (1)	7	10	14 (1)	119 (5)
計			29 (2)	29 (6)	23 (3)	24 (3)	19 (1)	23 (5)	16 (4)	24 (3)	23 (4)	31 (4)	22 (1)	35 (5)	298 (41)

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～2017年度	43,385	41,255	37,782	109.2	317	452	709	33 (2)	70 (31)	50 (3)
2018年度	7,939	7,533	6,911	109.0	109	100	106	10 (0)	10 (2)	3 (1)
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 (13)	5 (0)
計	479,314	452,340	444,236	—	5,285*2)	4,976	3,667	341*2)(44*3)	830 (207)	433 (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23人あり(高フェニルアラニン血症17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			
	2020年度		1977年度～2020年度		2019年度		1977年度～2019年度	
期 間	2020年度		1977年度～2020年度		2019年度		1977年度～2019年度	
受検者数	6,763人		452,340人		892,701人		51,071,206人	
患者数、発見率	患者数 発見率		患者数 発見率		患者数 発見率		患者数 発見率	
疾患名	(人)		(人)		(人)		(人)	
アミノ酸代謝異常症	0	—	6 ²⁾	1/ 75,400	26	1/ 34,300	1,057	1/ 48,300
アミノ酸代謝異常症 (2疾患) ¹⁾	0	—	0	— ⁵⁾	5	1/ 178,500	35	1/ 218,100 ⁹⁾
有機酸代謝異常症	1	1/ 6,800	1 ³⁾	1/ 54,900 ⁵⁾	34	1/ 26,300	275	1/ 27,800 ⁹⁾
脂肪酸代謝異常症	1	1/ 6,800	3 ⁴⁾	1/ 18,300 ⁵⁾	36	1/ 24,800	186	1/ 41,000 ⁹⁾
ガラクトース血症	0	—	1	1/ 452,300	34	1/ 26,300	1,359	1/ 37,600
先天性甲状腺機能低下症	13	1/ 500	207	1/ 2,000 ⁶⁾	648	1/ 1,400	18,217	1/ 2,600 ¹⁰⁾
先天性副腎過形成症	0	—	19	1/ 16,200 ⁷⁾	55	1/ 16,200	2,133	1/ 16,400 ¹¹⁾
ヒスチジン血症	—	—	33	1/ 6,000 ⁸⁾	—	—	2,200	1/ 9,600 ¹²⁾

1) シトルリン血症1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：プロピオン酸血症 1人

4) 患者内訳：極長鎖アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症 3人

5) 2013年度 (2014年3月) ～2020年度 タンデムマス法受検者数 54,852人

6) 1980年度～2020年度 受検者数 423,890人

7) 1989年度～2020年度 受検者数 308,455人

8) 1977年度～1993年度 受検者数 197,180人

9) 2011年度～2019年度 タンデムマス法受検者数 7,632,857人

10) 1979年度～2019年度 受検者数 47,728,265人

11) 1988年度～2019年度 受検者数 34,986,665人

12) 1977年度～1992年度 受検者数 21,119,892人

患者と診断されたのは、プロピオン酸血症1人、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症1人、先天性甲状腺機能低下症13人であった。さらに、1人が検査対象疾患の関連疾患として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、92.7% (38

例/41例)であった。

なお、今年度当所に届いたフォローアップ検体[14]は、42人延べ52件であった。また、今年度要精密検査となった41人のうちでは、26人

延べ29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。

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		女	5	Val	274.9nmol/ml	Leu+Ile	323.2nmol/ml	異常なし
				13	Val	338.1nmol/ml	Leu+Ile	420.1nmol/ml	
	2	*	男	5	C3	4.02nmol/ml	C3/C2	0.269	最軽症型プロピオン酸血症
				11	C3	4.35nmol/ml	C3/C2	0.515	
	3		男	4	C14:1	0.32nmol/ml	C14:1/C2	0.0140	
	4		男	5	(C16+C18:1)/C2	0.402	C14/C3	0.480	異常なし
	5	*	男	4	C14:1	0.33nmol/ml	C14:1/C2	0.0180	骨格筋型VLCAD欠損症
	6	*	男	5	Phe	138.5nmol/ml			軽症高フェニルアラニン血症
				10	Phe	135.3nmol/ml			
ガラクトース血症	1		男	5	Gal	9.26mg/dl	Gal-1-P ボイトラー法	7.69mg/dl 正常	異常なし(ダウン症)
				14	Gal	7.56mg/dl	Gal-1-P ボイトラー法	5.40mg/dl 正常	
	2		女	4	Gal	3.16mg/dl	Gal-1-P ボイトラー法	2.64mg/dl 正常	異常なし
				10	Gal	3.14mg/dl	Gal-1-P ボイトラー法	3.05mg/dl 正常	
	3		女	5	Gal	10.95mg/dl	Gal-1-P ボイトラー法	3.23mg/dl 正常	ガラクトース血症疑い
				16	Gal	14.79mg/dl	Gal-1-P ボイトラー法	2.29mg/dl 正常	
	4		男	5	Gal	0.91mg/dl	Gal-1-P ボイトラー法	17.32mg/dl 正常	異常なし
				8	Gal	1.98mg/dl	Gal-1-P ボイトラー法	15.60mg/dl 正常	
先天性甲状腺機能低下症	1		女	4	TSH	8.03 μ U/ml			異常なし
				11	TSH	9.26 μ U/ml			
	2		男	5	TSH	8.83 μ U/ml			先天性甲状腺機能低下症疑い
				13	TSH	8.43 μ U/ml			
	3	*	男	5	TSH	158.00 μ U/ml			先天性甲状腺機能低下症

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	*	女	5	TSH 253.71 μ U/ml	先天性甲状腺機能低下症
	5	*	男	5	TSH 0.65 μ U/ml	先天性甲状腺機能低下症
				30	TSH 52.69 μ U/ml	
	6		男	4	TSH 8.24 μ U/ml	異常なし
				13	TSH 11.98 μ U/ml	
	7	*	女	4	TSH 70.08 μ U/ml	先天性甲状腺機能低下症
	8	*	女	4	TSH 11.77 μ U/ml	先天性甲状腺機能低下症
				9	TSH 14.12 μ U/ml	
	9		女	5	TSH 10.86 μ U/ml	異常なし
				9	TSH 12.23 μ U/ml	
	10		女	5	TSH 8.99 μ U/ml	異常なし
				11	TSH 8.93 μ U/ml	
	11		男	4	TSH 15.19 μ U/ml	先天性甲状腺機能低下症 疑い
				12	TSH 11.85 μ U/ml	
	12	*	女	5	TSH 80.17 μ U/ml	先天性甲状腺機能低下症
	13	*	男	5	TSH 12.84 μ U/ml	先天性甲状腺機能低下症
				9	TSH 9.47 μ U/ml	
	14	*	男	5	TSH 8.20 μ U/ml	先天性甲状腺機能低下症
				16	TSH 23.50 μ U/ml	
	15		男	4	TSH 8.99 μ U/ml	甲状腺機能低下症疑い
				11	TSH 9.83 μ U/ml	
	16	*	男	4	TSH 8.47 μ U/ml	先天性甲状腺機能低下症

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	日 齢	検 査 成 績				診 断 名
先天性甲状腺機能低下症	16	*	男	11	TSH	11.15	μ U/ml		先天性甲状腺機能低下症
	17	*	男	4	TSH	8.23	μ U/ml		先天性甲状腺機能低下症
				14	TSH	18.14	μ U/ml		
	18		女	4	TSH	14.00	μ U/ml		異常なし
				7	TSH	10.34	μ U/ml		
	19		男	5	TSH	8.48	μ U/ml		
				13	TSH	13.20	μ U/ml		
	20	*	男	4	TSH	9.85	μ U/ml		先天性甲状腺機能低下症
				11	TSH	12.21	μ U/ml		
	21		男	5	TSH	9.54	μ U/ml		一過性甲状腺機能低下症 疑い
				20	TSH	8.52	μ U/ml		
				30	TSH	8.61	μ U/ml		
	22		女	4	TSH	9.80	μ U/ml		異常なし
				8	TSH	10.92	μ U/ml		
	23		男	5	TSH	11.14	μ U/ml		異常なし
				12	TSH	11.66	μ U/ml		
	24	*	女	5	TSH	127.38	μ U/ml		先天性甲状腺機能低下症
	25	*	女	5	TSH	104.27	μ U/ml		先天性甲状腺機能低下症
	26		男	4	TSH	15.80	μ U/ml		一過性甲状腺機能低下症 疑い
				9	TSH	14.92	μ U/ml		
先天性副腎過形成症	1		女	4	17OHP直接法	11.34	ng/ml	17OHP抽出法 5.07 ng/ml	異常なし 出生体重 2,662g
				12	17OHP直接法	6.62	ng/ml	17OHP抽出法 4.53 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	1		女	21	170HP直接法	7.73 ng/ml	170HP抽出法	4.17 ng/ml	異常なし
	2		男	4	170HP直接法	22.85 ng/ml	170HP抽出法	14.07 ng/ml	異常なし 出生体重 1,860g
	3		女	6	170HP直接法	18.47 ng/ml	170HP抽出法	4.14 ng/ml	異常なし 出生体重 1,260g
				30	170HP直接法	30.74 ng/ml	170HP抽出法	10.02 ng/ml	
	4		男	4	170HP直接法	6.48 ng/ml	170HP抽出法	5.80 ng/ml	異常なし 出生体重 3,626g
				14	170HP直接法	7.67 ng/ml	170HP抽出法	4.28 ng/ml	
	5		女	4	170HP直接法	19.97 ng/ml	170HP抽出法	12.06 ng/ml	出生体重 2,150g

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1人、脂肪酸代謝異常症の疑いで3人、ガラクトース血症の疑いで4人の計10人が要精密検査となった。

表7に示したアミノ酸、有機酸、脂肪酸代謝異常症欄の症例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、最軽症型プロピオン酸血症と診断され、sick day 対応でフォローすることとであった。症例5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。遺伝子解析の結果から、骨格筋型 VLCAD 欠損症と診断された。症例6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。精密検査の結果、軽症高フェニルアラニン血症と診断された。

ガラクトース血症疑いの症例1はダウン症例で、ガラクトース高値の他に甲状腺機能の低下もあったが、異常なしと診断された。症例3は、Gal 高値、ボイトラー法 (UT 活性) は正常で、要精密検査となった。精密検査の結果、門脈体循環シャントがあり、二次性ガラクトース血症疑いとして経過観察されている。

(2) 先天性甲状腺機能低下症

要精密検査となった26人のうち、患者と診断されたのは症例3, 4, 5, 7, 8, 12, 13, 14,

16, 17, 20, 24, 25, の13人であった。

症例5は、日齢5の初回検体では、TSH 値は正常であったが、グルタル酸血症疑いで疑陽性となり要再採血となった。再採血検体ですべての項目について再検査した結果、TSH 値は要精検となるレベルまで高くなっており、患者と診断された。症例12は、初回検体での検査の結果でTSH 値が異常高値であり、直ちに要精密検査となった。母親が甲状腺機能低下で服薬中、児は甲状腺自己抗体が陽性であった。精密検査の結果、患者と診断された。症例24と症例25は同胞(双胎児)であり、2人とも初回検体の検査の結果、TSH 値がスケールオーバーであった。直ちに要精密検査となり、2人とも患者と診断された。

診断名の記載がない症例19については、主治医からの精密検査結果報告書は届いていないが、フォローアップ検体 [14] での検査結果では、TSH 値は正常範囲内であった。

(3) 先天性副腎過形成症

要精密検査となった5人のうち2人が出生時体重が2,000 g未満の低体重児であった。今年度は患者は発見されなかった。

(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。今年度は、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, シトリン欠乏症2人となった。

3. 精度管理

外部精度管理は、新生児マススクリーニング検査の実施主体である各自治体がNPO 法人タンド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 [15] が行われており、これらによる評価は、タンドムマス法の導入に伴い制定された「タンドムマス・スクリーニングの検査施設基準および検査実施基準」[16] 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。

今年度は、PT 検体による精度管理が3回(6月, 7月, 1月), QC 検体による精度管理が1回(10月)行われた。今年度の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ないと判定された。

考察：今年度は、先天性甲状腺機能低下症の患者と診断された例が多く、発見率は1/500となった。全国の先天性甲状腺機能低下症の患者発見率は、マススクリーニング開始当初は1/5,000～8,000であったが、近年は1/1,400～1,600で推移している [13]。これは、サブクリニカルと診断される先天性甲状腺機能低下症例の増加が一つの要因となっているとされており、このような症例についての対応を含めた改訂版のガイドライン [17] が作成されている。

また、要精密検査の結果、患者と診断された例の中に、里帰り出産等のために県外の居住地に戻る例があったが、本県のフォローアップ体制により、転出先の治療医療機関を把握することができた。このような自治体間の枠を超えたフォローアップ体制の構築については、自治体の担当者や中核医師等のスクリーニング関係者が参加する全国ネットワーク会議においても検討が行われている。

さらに、対象疾患の拡大に向けて、2021年1月にスクリーニング関連の学会が連名で重症免疫不全症スクリーニングの実施に関しての要望書 [18] を厚生労働省に提出しており、すでに一部のスクリーニング実施施設においては、有料で原発性免疫不全症やライソゾーム病等の新たな疾患の

スクリーニング検査を開始している。均てん化のためにも早期に公的な新生児マススクリーニングの対象疾患としての全国一斉の実施が望まれる。

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により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が必要である。これにより、不要な再採血が減少し、適正な再採血率、精検率を確保ことが可能となり、検査精度の向上にも繋がることになるため、当所では、再採血率や精検率が高い対象疾患についての二次検査法の検討も進めている。

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考ええる。

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. 九曜雅子, 米田 豊, 高森亮輔, 齊藤尚仁, 土肥裕美子 (2014). 富山衛研年報, 37, 25-37
4. 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
5. 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
6. 九曜雅子, 米田 豊, 加藤丈士, 石丸敏子 (2005). 富山衛研年報, 28, 23-32
7. 美澄博雄, 高坂陸年, 和田 洋, 川上幹子, 二宮福子, 末石照香, 市場洋三 (1980). 代謝異常スクリーニング研究会会報, 5, 46-47
8. 九曜雅子, 米田 豊, 前多隆志, 吉田智子 (2010). 富山衛研年報, 33, 27-39

9. とやま統計ワールド「富山県の人口と世帯」,
http://www.pref.toyama.jp/sections/1015/lib/jinko/_news/jinko210401/jinko210401.html (2021 年 6 月 30 日時点アクセス可能)
10. 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
11. 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
12. 猪股弘明, 楠田 聡, 大関武彦, 藤枝憲二, 山口清次, 黒田泰弘, 戸荊 創 (2006). 日本マス・スクリーニング学会誌, 16 (3), 6-7
13. 先天性代謝異常検査等検査状況(令和元年度) 厚生労働省子ども家庭局母子保健課. 特殊ミルク情報, 56, 47-50
14. 九曜雅子, 米田 豊, 五十嵐 登, 二谷 武, 津幡真一, 倉本 崇, 齋藤万里子, 三浦正義, 松倉裕喜, 今村博明, 辻 隆男, 吉田智子 (2009). 日本マス・スクリーニング学会誌, 19 (3), 53-62
15. 九曜雅子, 米田 豊, 西永真理, 高森亮輔, 齋藤尚仁, 角 園子 (2015). 富山衛研年報, 38, 25-36
16. 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
17. 「先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングガイドライン (2021 改訂版)」 https://www.jsms.gr.jp/download/CH_Guideline_2021_voll-Public_comment.pdf (2021 年 6 月 30 日時点アクセス可能)
18. 「重症免疫不全症に対する新生児スクリーニング実施体制の整備及びその普及に関する要望書」 https://www.jsms.gr.jp/download/Request_for_SCID_screening_20201225.pdf (2021 年 6 月 30 日時点アクセス可能)
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)