

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 (令和元年度)

九曜 雅子 西永 真理 矢澤 俊輔 湊山 亜未
大谷 直美¹

Neonatal Mass Screening Results in Toyama Prefecture
(Apr.2019-Mar.2020)

Masako KUYO, Mari NISHINAGA, Shunsuke YAZAWA,
Ami MINATOYAMA, 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、昭和52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、昭和52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、本県では平成26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、平成30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検討会が設置され、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うことになった。

本報では、令和元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[3]。

3. 検査期間

平成31年4月から令和2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. 富山県厚生部健康課

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] によるポイトラー法で、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 a -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、半年毎に判定基準の見直しを行っている。平成 31 年 3 月に質量分析装置を更新したことに伴い、判定基準を見直した結果、メープルシロップ尿症の検査指標のうち Val のカットオフ値を $210 \mu \text{mol/L}$ から $250 \mu \text{mol/L}$ に変更した。(表 1)

(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]。

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	315	4.1	600	7.9
	ホモシスチン尿症(HCU)		Met	250	2.9		
	シトルリン血症1型(CIT)			67	1.0	340	5.0
	アルギニノコハク酸尿症(ASA)		Cit	100		250	
有機酸代謝異常症	メチルマロン酸血症(MMA)						
	プロピオン酸血症(PA)		C3	3.9		8.0	
	イソ吉草酸血症(IVA)		& C3/C2	0.24		0.24	
	メチルクロトニルグリシン尿症(3-MCC)		C5	1.0		5.0	
	ヒドロキシメチルグルタル酸血症(HMG)		C5-OH	1.00		2.00	
	複合カルボキシラーゼ欠損症(MCD)						
	グルタル酸血症1型(GA1)		C5-DC	0.35			
脂質代謝異常症	中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症(MCAD)		C8	0.28		0.28	
	極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症(VLCAD)		& C8/C10	1.2		1.2	
	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)		C14:1	0.3		0.3	
	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)		& C14:1/C2	0.013		0.013	
	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-OH	0.100		0.100	
			& C18:1-OH	0.100		0.100	
			C0/ (C16+C18)	75		75	
			(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以上かつポイトラー法で蛍光無
		ポイトラー法	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	8pU/mL	30pU/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

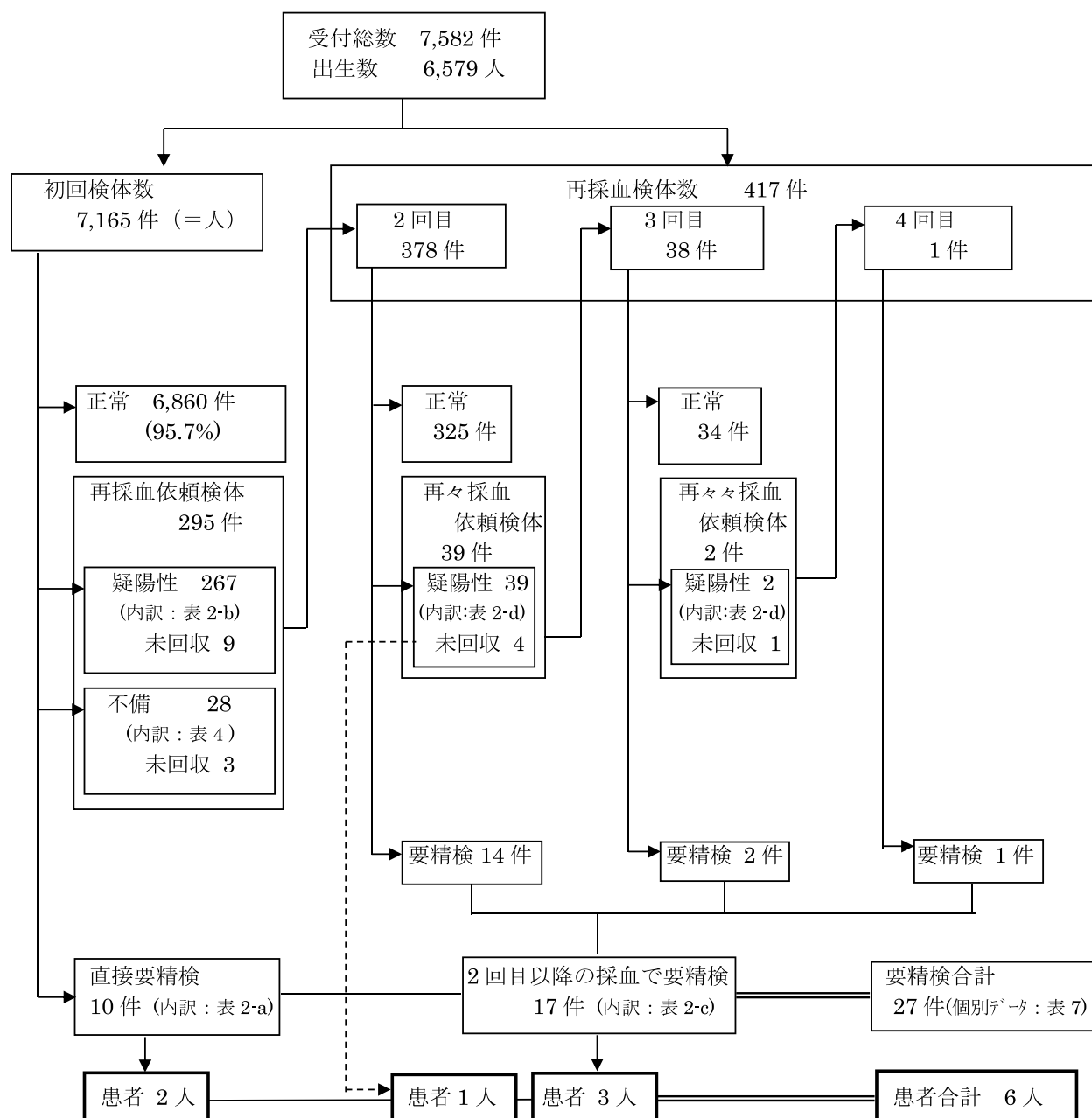


図 1. 検査の流れおよび検査数の概要

(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、7,582 件で、県内 26 か所の医療機関（おもに産婦人科医院）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 6,579 人 [9] であり、初回検体数 7,165 件（人）から計算すると受検率は 108.9% 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 6,860 件（人）（95.7%）は正常と判定されたが、267 件（人）（3.7%）は疑陽性のため、28 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、10

表 2. 要精検数および疑陽性による再採血依頼数の内訳

平成 31 年 4 月～令和 2 年 3 月 疾患名	初回検体 7,165 件			再採血検体 417 件		総受付検体 7,582 件 [] : 患者数		
	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	0	19	0.27	3	2	3	21	0.28
有機酸代謝異常症	0	13	0.18	0	1	0	14	0.18
脂肪酸代謝異常症	5	6	0.08	0	3	5	9	0.12
ガラクトース血症	0	40	0.56	3	4	3	44	0.58
先天性甲状腺機能低下症	1 [1]	99	1.38	7 [3]	14 [1]	8 [4]	113 [1]	1.49
先天性副腎過形成症 (内 出生体重 2000g 未満児の数)	4 [1]	97 (46)	1.35	4	20 (17)	8 [1]	117 (63)	1.54
令和元年度総計 《内 疑疾患が重複している数》	10 [2]	274 《7》*	3.82	17 [3]	44 [1] 《3》**	27 [5]	318 [1] 《10》	4.19

《重複している疑疾患の内訳》

* (初回検体)

- ・フェニルケトン尿症＋ガラクトース血症 1 件
- ・メーブルシロップ尿症＋ガラクトース血症 1 件
- ・フェニルケトン尿症＋先天性副腎過形成症 2 件
- ・メーブルシロップ尿症＋先天性副腎過形成症 2 件
- ・ガラクトース血症＋先天性甲状腺機能低下症 1 件

** (再採血検体)

- ・メーブルシロップ尿症＋先天性甲状腺機能低下症 1 件
- ・全身性カルニチン欠乏症＋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 1 件

表 3. 疑陽性以外の理由による再採血依頼数

不備理由	件数
3 日以内の採血 血液量不足	2 5
古い	2
汚染	1
哺乳不良	18
合 計	28

その他理由	件数
低体重	74

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 417 件のうちでは、17 件 (人) (4.1%) 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 10 件 (人) と合わせて 27 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 0.58% 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 1.16% となった。先天性甲状腺機能低下症は 1.49%、先天性副腎過形成症は 1.54% となり、すべての対象疾患の合計は 4.19% 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かった。

先天性甲状腺機能低下症では、再採血依頼数 (113 件) のうち 59 件 (52.2%) は TSH がカットオフ値付近 (8 ～ 9 μ 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、カットオフ値設定の際には注意が必要と考えられる。

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 2,000g 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二次検査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疾患が重複して疑陽性となった例は10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318件で、そのうち、令和2年6月30日現在304件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95.6%であった。

回収できなかった14件はすべて、再採血検体を当所に送付せず、医療機関（小児科）において検査が行われていた。これらのうち、検査の結果が判明しているのは、患者と診断された例が1件、正常が3件であった。患者と診断された例の詳細については後述する。

(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。

3日以内の採血であった2件のうち1件は、先天性副腎過形成症疑いで緊急検査の依頼のあった例で、日齢1で採血された検体であった。この検体では、異常は認められなかった。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5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2件あり、いずれも7日間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25件で、回収率は89.3%であった。なお、回収できなかった3件は、いずれもNICUからの検体であった。

また、2,000g未満の低体重児については、①生後1か月時②体重が2,500g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7,165件（人）のうち、低体重児は126人（1.8%）であった。このうち、50人は疑陽性として、2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74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8に示した。

表4. 月別検査実施状況

年		平成31年	令和元年								令和2年			計
月		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3	
受付検体総数（件）		660	687	584	692	657	627	679	590	664	596	512	634	7,582
内 訳	初回検査数（件）	626	650	556	658	623	598	648	560	611	562	478	595	7,165
	再採血総数（件）	34	37	28	34	34	29	31	30	53	34	34	39	417
	採 血 回 数	2回目	34	31	27	31	29	27	27	50	33	28	34	378
		3回目	0	5	1	3	5	2	4	3	1	6	5	38
		4回目以上	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
疑 陽 性 数 （ 要 精 査 数 ）	アミノ酸代謝異常症	1	2(1)	1	2	2(1)	2	2	1	4	1	1	2(1)	21(3)
	有機酸代謝異常症	3	2	0	2	1	0	1	2	1	1	0	1	14
	脂質代謝異常症	1(2)	1(2)	1(1)	2	0	1	0	1	0	2	0	0	9(5)
	ガラクトース血症	4	2	0	5	4	0	3(1)	3	8(2)	5	3	7	44(3)
	先天性甲状腺機能低下症	7(1)	12(1)	9(2)	8(1)	7	13(1)	7(1)	12	17	9	6(1)	6	113(8)
	先天性副腎過形成症	12	11(1)	7	12	4(1)	6	9(1)	11(2)	15(1)	12	12(2)	6	117(8)
計		28(3)	30(5)	18(3)	31(1)	18(2)	22(1)	22(3)	30(2)	45(3)	30	22(3)	22(1)	318(27)

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
昭和 52 年度 ～54 年度	29,229	28,450	39,688	71.7	262	—	—	6(4)	—	—
昭和 55 年度 ～63 年度	122,841	115,435	116,956	98.7	1,811	841	—	75(27)	130(25)	—
平成元年度 ～25 年度	270,084	254,258	237,876	106.9	2,676	3,450	2,722	201(9)	603(135)	382(17)
平成 26 年度	8,844	8,460	7,697	109.9	51	59	123	7(1)	11(7)	10(0)
平成 27 年度	8,777	8,365	7,647	109.4	69	76	148	5(0)	11(7)	5(0)
平成 28 年度	8,501	8,030	7,373	108.9	61	93	189	4(0)	13(5)	15(0)
平成 29 年度	8,365	7,881	7,210	109.3	80	143	143	12(1)	18(8)	5(0)
平成 30 年度	7,939	7,533	6,911	109.0	109	100	106	10(0)	10(2)	3(1)
令和 元年度	7,582	7,165	6,579	108.9	88	113	117	11(0)	8(5)	8(1)
計	472,162	445,577	437,937	—	5,207*2)	4,875	3,548	331*2)(42*3)	804(194)	428(19)

* 1) 昭和 52 年度～平成 5 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

平成 6 年度～平成 24 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

平成 25 年度～平成 29 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

平成 30 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) 昭和 52 年度～平成 5 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 22 人あり（高フェニルアラニン血症 16 人，チロジン血症 2 人，G6PD 異常症 2 人，シトリン欠乏症 2 人）

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 9 人（ヒスチジン血症除く）であり，発見率は 1/49,500，先天性甲状腺機能低下症は 1/2,200，先天性副腎過形成症は 1/15,900 となった（表 8）．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 88 件，先天性甲状腺機能低下症が 113 件，先天性副腎過形成症が 117 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 11 人，先天性甲状腺機能低下症 8 人，先天性副腎過形成症 8 人であった（表 5）．

患者と診断されたのは，先天性甲状腺機能低下症 5 人および先天性副腎過形成症 1 人であった．

表 6 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，96.3%（26 例 / 27 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，33 人延べ 56 件であった．また，今年度要精密検査となった 27 人のうちでは，17 人延べ 19 検体についてフォローアップ検査を行った．

表 6 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 3 人，脂肪酸代謝異常症の疑いで 5 人，ガラクトース血症の疑いで 3 人の計 11 人が要精密検査となった．

表 6 に示したアミノ酸，有機酸，脂肪酸代謝異常症欄の症例 1，3，4，6 は，平成 30 年度から新たに対象疾患となったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ -2 欠損症（CPT2）疑いの例であるが，今年度は，検査指標のひとつである（C16+C18:1）/C2 がカットオフ値以上であった場合に本検査事業のコンサルタント医に相談のうえで要精密検査と判定した．精密検査の結果はいず

れも正常であった。また、症例5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、フェニルアラニン水酸化酵素 (PAH) 異常による軽症高フェニルアラニン血症の疑いとして経過観察されている。なお、この症例は県外在住の例であったため、居住地の医療機関へ紹介された。

ガラクトース血症疑いの症例1は、Gal 高値で要精密検査となった。ボイトラー法 (UT 活性) は正常であった。精密検査の結果、門脈体循環シャントによる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8例のうち、患者と診断されたのは症例1, 5, 7, 8の4例であった。

症例7は、日齢13の再採血検体での検査の結果、TSH 値は初回採血での検査の結果よりも低くなっているものの依然としてカットオフ値以上であったため要精密検査とした。日齢13の再採血時に精密検査医療機関でも検査が実施され、TSH 22.88 μ U/ml, FT4 1.0ng/dl (いずれも血清値) であったことから、先天性甲状腺機能低下症として治療が開始された。

症例8は、初回採血検体でTSH 34.96 μ U/ml であったことから直接要精検となった。精密検査の結果、患者と診断された。なお、母親はバセドウ病であり、抗甲状腺剤服用中とのことであった。

また、症例2は低体重児でありNICUからの検体であった。日齢5の初回採血検体では先天性副腎過形成症の疑いで要再採血となった。表6に示したのは2回目採血時、3回目採血時および4回目採血時の結果である。2回目の日齢37での採血時でも先天性副腎過形成症の検査指標はカットオフ値以上であった。体重がまだ2,000gに達していないこともあり、主治医と相談のうえ再度要再採血とした。3回目の日齢60での採血時にはTSHが高値となり、それが持続したため、要精密検査としたが、精密検査の結果は異常なしとのことであった。

このほか、疑陽性として再採血を依頼したが回収できなかった例のうち、医療機関 (小児科) で再検査が実施された1例が患者と診断された (図1, 表7)。この症例は、初回検体 (日齢6採血) ではTSH 値が正常であったが、低体重児のため要再採血を依頼した。再採血検体 (日齢28採血) では、TSH 値が17.00 μ U/ml であり、疑陽性として再々採血を依頼した。この児は、初回採血時

から小児科で管理されており、再々採血を依頼した後すぐに医療機関で検査が行われた結果、TSH 18 μ U/ml (血清値) であり、FT3, FT4とも低下気味であったことから、患者として治療が開始された。

(3) 先天性副腎過形成症

要精密検査となったのは8人で、患者と診断されたのは症例6である。日齢5の初回採血検体で17-OHP 値が直接法、抽出法ともにスケールオーバー (100ng/ml 以上) しており、直接要精検とした。ろ紙血液ディスクの分割測定を行い、参考値として医療機関へ報告した。

症例5は、日齢4の初回採血検体で17-OHP 値が抽出法で12.60ng/ml であり、直接要精検となった。日齢12で採血されたフォローアップ検体でも17-OHP 値は抽出法で15.21ng/ml であり、21-水酸化酵素欠損症 (非古典型) 疑いとして経過観察中である。

なお、症例2については、精密検査医療機関から精密検査結果報告書が届いていないが、日齢20で採血されたフォローアップ検体でも17-OHP 値は抽出法で4.43ng/ml でカットオフ値以上であった。

(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。今年度は、このような疾患は発見されなかった。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16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人である。

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。

平成26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」[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。

令和元年度は、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

表 6. 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	(C16+C18:1)/C2 0.411	C14/C3	0.095	異常なし
	2		男	5	C14:1 0.31 nmol/ml	C14:1/C2	0.0195	異常なし
	3		男	6	(C16+C18:1)/C2 0.402	C14/C3	0.351	異常なし
	4		男	5	(C16+C18:1)/C2 0.374	C14/C3	0.169	異常なし
	5		男	5	Phe 125.3 nmol/ml			軽症高フェニルアラニン 血症疑い
				13	Phe 129.3 nmol/ml			
	6		男	6	(C16+C18:1)/C2 0.382	C14/C3	0.469	異常なし
	7		女	5	Val 319.1 nmol/ml	Leu+Ile	352.2 nmol/ml	異常なし
				10	Val 276.8 nmol/ml	Leu+Ile	365.0 nmol/ml	
	8		男	5	Val 264.4 nmol/ml	Leu+Ile	328.5 nmol/ml	異常なし
				13	Val 266.4 nmol/ml	Leu+Ile	350.7 nmol/ml	
ガラクトース血症	1		女	6	Gal 6.76 mg/dl	Gal-1-P ボイトラー法	5.69 mg/dl 正常	二次性高ガラクトース血 症疑い
				15	Gal 8.16 mg/dl	Gal-1-P ボイトラー法	5.26 mg/dl 正常	
	2		女	5	Gal 5.56 mg/dl	Gal-1-P ボイトラー法	6.54 mg/dl 正常	異常なし
				12	Gal 4.73 mg/dl	Gal-1-P ボイトラー法	5.53 mg/dl 正常	
	3		女	4	Gal 0.26 mg/dl	Gal-1-P ボイトラー法	0.00 mg/dl 正常	異常なし
				40	Gal 6.94 mg/dl	Gal-1-P ボイトラー法	2.02 mg/dl 正常	
				54	Gal 5.57 mg/dl	Gal-1-P ボイトラー法	2.45 mg/dl 正常	
先天性甲状腺機能低 下症	1	*	男	5	TSH 13.61 μ U/ml			先天性甲状腺機能低下症
				12	TSH 25.07 μ U/ml			
	2		女	37	TSH 2.32 μ U/ml			異常なし
				60	TSH 8.04 μ U/ml			

表 6. 要精密検査者の検査状況と結果(2)

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	2		女	75	TSH	8.97 μ U/ml			異常なし
	3		男	4	TSH	10.53 μ U/ml			異常なし
				9	TSH	8.66 μ U/ml			
				16	TSH	10.60 μ U/ml			
	4		男	4	TSH	10.41 μ U/ml			異常なし
				11	TSH	10.42 μ U/ml			
	5	*	男	4	TSH	9.01 μ U/ml			先天性甲状腺機能低下症
				10	TSH	14.75 μ U/ml			
	6		男	4	TSH	8.13 μ U/ml			一過性高TSH血症
				11	TSH	8.57 μ U/ml			
	7	*	男	5	TSH	12.75 μ U/ml			先天性甲状腺機能低下症
				13	TSH	9.69 μ U/ml			
	8	*	女	6	TSH	34.96 μ U/ml			先天性甲状腺機能低下症
先天性副腎過形成症	1		男	5	17OHP直接法	7.64 ng/ml	17OHP抽出法	4.25 ng/ml	異常なし 出生体重 3,446g
				10	17OHP直接法	11.89 ng/ml	17OHP抽出法	7.19 ng/ml	
	2		男	5	17OHP直接法	13.93 ng/ml	17OHP抽出法	4.07 ng/ml	出生体重 3,290g
				16	17OHP直接法	12.51 ng/ml	17OHP抽出法	4.34 ng/ml	
	3		女	4	17OHP直接法	32.72 ng/ml	17OHP抽出法	19.17 ng/ml	異常なし 出生体重 2,197g
	4		女	5	17OHP直接法	10.07 ng/ml	17OHP抽出法	4.72 ng/ml	異常なし 出生体重 2,270g
				15	17OHP直接法	8.11 ng/ml	17OHP抽出法	4.31 ng/ml	
	5		男	4	17OHP直接法	26.47 ng/ml	17OHP抽出法	12.60 ng/ml	先天性副腎過形成症 (21-OHD非古典型) 疑い
	6	*	男	5	17OHP直接法	190.62 ng/ml	17OHP抽出法	186.87 ng/ml	先天性副腎過形成症 出生体重 2,875g

表 6. 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
先天性副腎過形成症	7		男	4	170HP直接法	24.87 ng/ml	170HP抽出法	11.22 ng/ml	異常なし 出生体重 2,684g
	8		女	5	170HP直接法	8.51 ng/ml	170HP抽出法	4.28 ng/ml	異常なし 出生体重 3,755g
				17	170HP直接法	9.45 ng/ml	170HP抽出法	6.78 ng/ml	

表 7. 疑陽性で再採血を依頼したが再採血検体が届かなかった未回収例のうち、医療機関での再検査により患者と診断された症例

年齢	結果および経過
6	初回採血
7	検体受付 新生児マススクリーニング結果 TSH 3.56 μ U/ml (全血値) 低体重児 (出生時 1,826g) のため再採血依頼
28	同科で再採血
29	検体受付 新生児マススクリーニング結果 TSH 17.00 μ U/ml (全血値)
31	先天性甲状腺機能低下症の疑い (TSH 高値) で再々採血依頼
(34 担当医より連絡あり)	
同科で検査 検査結果 TSH 18 μ U/ml (血清値) FT3 FT4 低下気味 先天性甲状腺機能低下症患者として治療開始	

表 8. マススクリーニングによる富山県および全国の子供発見状況

区 分	富 山 県				全 国			
期 間	令和元年度		昭和52年度～令和元年度		平成30年度		昭和52年度～平成30年度	
受検者数	7,165人		445,577人		925,890人		50,178,505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/ 74,300	15	1/ 61,700	1,031	1/ 48,700
アミノ酸代謝異常症 (2疾患) ¹⁾	0	—	0	— ⁴⁾	8	1/ 115,700	30	1/ 224,700 ⁸⁾
有機酸代謝異常症	0	—	0	— ⁴⁾	38	1/ 24,400	241	1/ 28,000 ⁸⁾
脂肪酸代謝異常症	0	—	2 ³⁾	1/ 24,000 ⁴⁾	24	1/ 38,600	150	1/ 44,900 ⁸⁾
ガラクトース血症	0	—	1	1/ 445,600	27	1/ 34,300	1,325	1/ 37,900
先天性甲状腺機能低下症	5	1/ 1,400	194	1/ 2,200 ⁵⁾	612	1/ 1,500	17,569	1/ 2,700 ⁹⁾
先天性副腎過形成症	1	1/ 7,200	19	1/ 15,900 ⁶⁾	69	1/ 13,400	2,078	1/ 16,400 ¹⁰⁾
ヒスチジン血症	—	—	33	1/ 6,000 ⁷⁾	—	—	2,200	1/ 9,600 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, メーブルシロップ尿症 1人

3) 患者内訳: 極長鎖アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症 2人

4) 平成25年度 (平成26年3月) ～令和元年度 タンデムマス法受検者数 48,089人

5) 昭和55年度～令和元年度 受検者数 417,127人

6) 平成元年度～令和元年度 受検者数 301,692人

7) 昭和52年度～平成 5年度 受検者数 197,180人

8) 平成23年度～平成30年度 タンデムマス法受検者数 6,740,156人

9) 昭和54年度～平成30年度 受検者数 46,835,564人

10) 昭和63年度～平成30年度 受検者数 34,093,964人

11) 昭和52年度～平成 4年度 受検者数 21,119,892人

1 回 (11 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：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により生涯にわたって障害などの発生を予防すること [17] 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、新生児マススクリーニングにおいて、検査と同じろ紙血液を使用したより精度の高い検査法、すなわち二次検査を導入し、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、精検率を確保することが可能となり、検査精度の向上に繋がることになる。そのため、再採血率や精検率が高い対象疾患については、二次検査法の検討を行っているところである。

また、本県では、今年度も、要精密検査となった例の中に、里帰り出産等のために県外の居住地に戻る例があった。県外へ転出した例では、その後の追跡調査は容易ではないことから、早期に自治体間の枠を超えたフォローアップ体制を構築する必要性を感じた。現在、そのための全国レベルのネットワーク会議や患者登録追跡体制、事業の標準化についての検討が行われている。

さらに、ライソゾーム病や原発性免疫不全症等を新たに新生児マススクリーニングの対象疾患とすることについての検討も行われており、新生児マススクリーニング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. 九曜雅子, 米田 豊, 高森亮輔, 他. (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, 他. (2005). 富山衛研年報, 28, 23-32
7. 美澄博雄, 高坂陸年, 和田 洋, 他. (1980). 代謝異常スクリーニング研究会会報, 5, 46-47
8. 九曜雅子, 米田 豊, 前多隆志, 他. (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/jinko200401/jinko200401.html (2020 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 2 0 1 2, 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, 他. (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 (平成 30 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, 55, 100-103
14. 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
15. 九曜雅子, 米田 豊, 西永真理, 他. (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. 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)