

札幌市における先天性代謝異常症の ハイリスク・スクリーニング結果 (2001～2004 年度)

田上泰子 花井潤師 野町祥介 桶川なをみ 太田紀之
福士勝 藤田晃三 楠祐一*1 山口昭弘*2 窪田満*3

要 旨

札幌市では、1990 年から痙攣や意識障害などの臨床症状により先天性代謝異常症が疑われた児を対象としたハイリスク・スクリーニング検査を実施してきた。検査は、札幌市内、道内はもとより、国内の小児科関連病院のほか、国際協力事業団 (JICA) 海外研修員受け入れ事業を受講した研修員などから依頼があり、2001 年 4 月から 2005 年 3 月までに 2,389 件を受け付けた。スクリーニングの結果、市内、道内における初回受付検体 947 件から 10 例、海外からの依頼検体 746 件から 54 例において先天性代謝異常症の化学診断がなされた。

1. 緒 言

札幌市では、1977 年から実施している新生児代謝異常症マス・スクリーニングに加えて、1990 年から痙攣・意識障害などの臨床症状を有し先天性代謝異常症が疑われた児を対象として、濾紙血と尿を用いたアミノ酸や有機酸測定を中心に、種々の代謝異常の化学診断をめざしたハイリスク・スクリーニングを実施してきた¹⁻⁴⁾。これらの検査は、新生児代謝異常症マス・スクリーニングの確認検査や精密検査におけるフォローアップ検査として、きわめて有用なものとなっている。

2002 年には、検体数の増加等に対応すべくハイリスク・スクリーニングの事務処理データベースシステムを開発し、さらに充実した検査システム作りを目指してきた。このたび 2001 年 4 月から 2005 年 3 月までの 4 ヶ年におけるハイリスク・スクリーニングの検査受付状況と実施成績についてまとめたので報告する。

2. 方 法

2-1 対 象

2001 年 4 月から 2005 年 3 月までに当所に検査を

依頼された 2,389 件を対象とした。

2-2 方 法

検査法は既報に従い行った³⁾。また、2002 年度に Microsoft Access を用いたハイリスク・スクリーニング専用の事務処理データベースシステムを開発し、受付、データの管理、結果報告まで一括管理を行うことが可能となった。検査の申込みには、希望する検査項目のほかに、患者の臨床症状および臨床検査所見などが記載されている送付書 (添付資料 1) を用い、検査の結果報告は、各検査項目ごとの報告書とともに、結果報告書 (添付資料 2) により報告している。

3. 結 果 及 び 考 察

3-1 受付患者数・検体数推移

表 1 に年度別の受付件数 (患者数) と検体数の内訳を示す。各症例について最初に受け付けた検体を初回検体、臨床経過を確認することを目的として、再度受け付けた検体をフォロー検体として分類した。4 ヶ年の受付件数は 2,389 件 (初回 1755 件、フォロー検体 546 件、その他 88 件) であり、初回受付の内訳は市内 424 件、道内 523 件、道外 62 件、

*1 北海道療育園小児科

*2 日本食品分析センター千歳研究所

*3 北海道大学小児科

表1. ハイリスク・スクリーニング受付件数（患者数）と検体数

年度	地域	初回受付			フォロー検体			その他の依頼* 受付件数	受付総数 (件数)
		受付件数	ろ紙血	尿	受付件数	ろ紙血	尿		
2001	市内	106	87	80	116	69	111	21	556
	道内	116	84	105	4	5	7		
	道外	17	24	2		56	0		
	国外	176	172	158		0	0		
	計	415	367	345	120	130	118		
2002	市内	108	81	67	113	77	73	6	667
	道内	130	113	107	12	11	7		
	道外	22	46	9	1	39	0		
	国外	236	228	202		0	0		
	計	496	468	385	126	127	80		
2003	市内	103	96	95	136	84	78	2	607
	道内	142	110	105	9	13	3		
	道外	12	34	3		6	0		
	国外	191	190	138		0	0		
	計	448	430	341	145	103	81		
2004	市内	107	99	87	144	91	82	1	559
	道内	135	117	111	10	10	10		
	道外	11	18	0		8	0		
	国外	143	141	98	1	2	1		
	計	396	375	296	155	111	93		
小計	市内	424	363	329	509	321	344	9	942
	道内	523	424	428	35	39	27	0	558
	道外	62	122	14	1	109	0	79	142
	国外	746	731	596	1	2	1	0	747
総計	1755 全体の73%	1640	1367	546 全体の22%	471	372	88	2389	

*その他の依頼：確認検査のために依頼されたアミノ酸分析、あるいは負荷試験のためのろ紙血である

国外 746 件で、初回検体は全依頼数の 73% に相当した。1 年あたりの市内からの初回検査の受付数は、平均 109 件であり、1996～2000 年の前回調査の平均 109 件と同数であった。また道内からの検体は、前回調査の平均が 147 件であったのに対し、平均が 129 件と減少していた。

3-2 検査受付医療機関

表 2 に依頼件数の多い医療機関上位 11 施設についての内訳をまとめた。この 4 年間でハイリスク・スクリーニングを依頼してきた医療機関の総数は 67 施設で、そのうち市内の医療機関が 27 施設、道内の医療機関が 40 施設であった。また、フォロー検体は主に北大病院、旭川医大病院からの依頼が多

表 2. 医療機関別件数

医療機関名	初回受付	フォロー	その他	総計	医療機関名	初回受付	フォロー	その他	総計
北海道大学医学部附属病院小児科	144	463	7	614	旭川医科大学附属病院小児科	87	14		101
札幌医科大学付属病院小児科	72	8		80	道立小児保健センター	81	1		82
NTT東日本札幌病院小児科	34	4		38	道立旭川肢体不自由児総合療育センター	42			42
手稲漢仁会病院小児科	26	3		29	苫小牧市立総合病院小児科	27	7		34
天使病院小児科	25	2		27	帯広協会病院小児科	30			30
北海道社会保険病院	21	3		24	帯広厚生病院小児科	26	1		27
市立札幌病院小児科	16	3		19	旭川赤十字病院小児科	26			26
市立札幌病院未熟児センター	14	4		18	旭川厚生病院小児科	21	3		24
手稲漢仁会クリニック小児科	10	4		14	市立室蘭総合病院小児科	18	2		20
榎のこどもクリニック	12			12	王子総合病院小児科	19			19
国立療養所西札幌病院小児科	7	4		11	釧路赤十字病院小児科	18	1		19
その他の医療機関	43	11	2	56	その他医療機関	128	6	0	134
札幌市内合計	424	509	9	942	北海道内合計	523	35	0	558

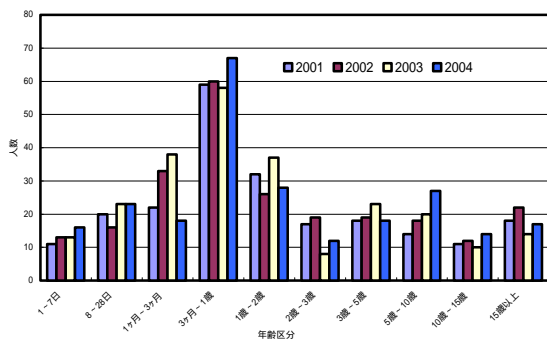


図3.初回検査受付時年齢

かった。

3-3 初回受付患者の特徴

市内、道内の初回受付検体 947 件の患者について、年齢分布、臨床検査所見、臨床症状を検討した。

(1) 初回受付時年齢 (図3)

初回受付患者の年齢分布は、生後 3 ヶ月から 1 歳までの依頼が最も多く、2001 年～2004 年度では 111 例で全体の 25.8%を占めた。

(2) 臨床検査所見

臨床検査所見が記入されていた検体数はそれぞれ、アシドーシス 474 件、高乳酸 62 件、ケトーシス 48 件、低血糖 38 件、高アンモニア 52 件であったが、陽性を示した割合は、高乳酸において 23.4%、アシドーシスにおいて 19.2%で、両者の陽性率が高かった(表3)。

(3) 臨床症状 (図4)

① 年度別

検体送付書に臨床症状に関する記載が全くなかった依頼検体 189 例を除く、758 例の各臨床症状を呈した割合を年齢別に図4に示す。最も多かったの

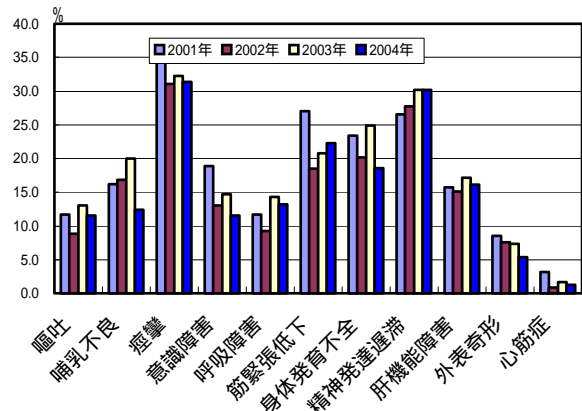


図4.臨床症状と年度別割合

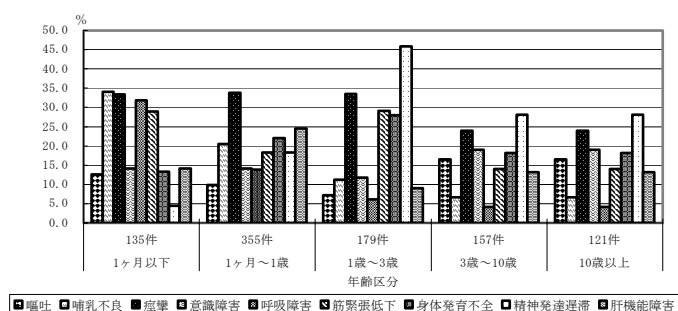


図5.検査受付時年齢と臨床症状を呈した割合

は、痙攣で 30%以上の申込者に認められた。ついで、精神発達遅滞の 28.7%であった。

② 年齢別

図5に患者の年齢と臨床所見について、各年齢群における陽性率を示す。

もっとも多い症状は、痙攣で、3 歳まではほぼ同じ割合であった。また、精神発達遅滞は、1 ヶ月ではほとんど見られず、1 歳から 3 歳にもっとも多い所見であった。これは、精神遅滞の判定が、生後 1 ヶ月以下では難しいためと考えられた。精神遅滞がある年長児については、本検査が代謝異常症の除外診

表3.臨床検査結果

	アシドーシス	高乳酸	ケトーシス	低血糖	高アンモニア
-	379	199	375	504	436
±	4	4	1	0	6
+	91 (19.2%)	62 (23.4%)	48 (11.3%)	38 (7.0%)	52 (10.5%)
総数	474	265	424	542	494

() : 検査受付総数中の陽性率

表4．スクリーニングの判定結果

判定結果	2001		2002		2003		2004		総数 (%)
	市内	道内	市内	道内	市内	道内	市内	道内	
1	95	106	88	119	83	109	86	120	806 (85.1%)
2	5	13	7	10	12	15	16	13	91 (9.6%)
3			1	3	3	1	2		10 (1.1%)
4	3		8	2	16	6	3	2	40 (4.2%)

- 1：異常を認めず
- 2：疾患の特定には至らないが何らかの検査所見に異常を認める
- 3：疾患を示唆する異常が認められる
- 4：疾患のフォローのための検査であった

表5．検査結果に異常所見を認めた91件の臨床検査所見

所見	アシドーシス	高乳酸	ケトーシス	低血糖	高アンモニア
-	38	14	34	53	45
±	0	0	0	0	0
+	15 (28.3%)	12 (46.2%)	4 (10.5%)	5 (8.6%)	13 (22.4%)
総数	53	26	38	58	58

() 内は総数に対する%

断に利用されているものと思われた。

それぞれの年齢群における特徴的症候では、1ヶ月以下では、哺乳不良、痙攣、呼吸障害、筋緊張低下が多かった。1ヶ月～1歳では、痙攣が最も多く、他の年齢群に比べ、肝機能障害が多かった。1歳～3歳では精神発達遅滞、痙攣、筋緊張低下、呼吸障害、身体発育不全が多かった。3歳以上では、精神発達遅滞、痙攣、意識障害、身体発育不全などの症状が以後の年齢に関係なく同じ傾向であった。

3-4 スクリーニング検査結果

初回受付検体 947 件の判定結果を表 4 に示す。約 85% は異常を認めず、約 1% に疾患を示唆する異常を認めた。

(1) 検査結果に何らかの異常所見を示した例

検査の結果、何らかの検査項目で異常を認めた症例(以下陽性例)91 件の臨床検査所見を示す(表 5)。その結果、表 3 の全件の割合に比べ、異常所見の割合は、高乳酸(46.2%)とアンモニア(22.4%)の割合が高く、陽性率がほぼ 2 倍の高値となっていた。特に高乳酸は他の結果と比較しても高かった。

これら 91 件についてハイリスク・スクリーニングの検査結果をみてみると、37 件(40.7%)で、ろ

紙血中のアミノ酸分析結果が、26 件(28.6%)で尿中アミノ酸に異常が認められた。このことは、臨床検査所見では、高乳酸やアシドーシスが多かったにも拘らず、尿中有機酸分析、ろ紙血、乳酸・ピルビン酸の異常所見の割合は低く、検査所見とハイリスク検査の結果とが必ずしも一致した傾向を示さなかった(図 6)。

(2) 疾患を示唆する異常がみとめられた例

検査の結果、特定の代謝異常疾患が示唆されたのは 10 例であった。診断名は化学診断のみの結果から最も疑われた疾患である。全てに追

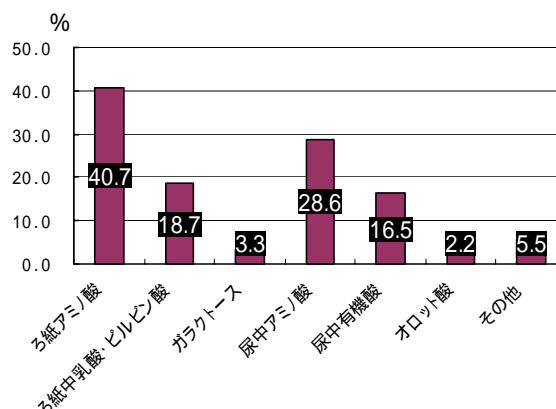


図6．検査結果に異常を認めた91件における検査異常の割合

跡調査は行っていないが、それができた症例については、()内に記載した(表6)。

2例がミトコンドリアDNA異常、3例が高乳酸血症の疑い、3例はメチルマロン酸の上昇を伴う症例であったが、そのうち1人はメチルマロン酸血症、他の2例はビタミンB12代謝異常に関連するものであった。他にはアミノ酸代謝異常として、メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症、シトルリン血症が各1例、確認された。

これらの中には、高乳酸血症疑いのように、化学診断だけでは原因疾患か、二次的なものなのか判断は出来ない疾患もあり、追跡調査の重要性が改めて示された。

3-5 JICA 関連諸国から依頼された患者のスクリーニング結果

JICA 研修受講生からの検査依頼は 13 カ国、746 件あり、全受付検体数の 30%を占めた(表7)。

そのうち、54名(7.2%)について16疾患の化学診断がなされた。

4. 結 語

2001～2004年度にハイリスク・スクリーニング検査の依頼があった947例の特徴と検査結果を調査した。化学診断できた症例は10症例で、中にはきわめて稀な疾患も含まれており、今後の代謝異常疾患の化学診断のための貴重な知見が得られた。

一方、本年4月より本市においてはタンデムマス質量分析計による代謝異常スクリーニング研究事業が実施されている。タンデム検査は、現在行っているハイリスク・スクリーニングと補完しあうことになり、より精度の高い化学診断が可能となる。今後、タンデム検査を加えたハイリスク・スクリーニング

の検査体制を検討していく予定である。

表6. 疾患が疑われた症例

年度	性別	年齢	診断名(追跡調査結果)	検査所見
2002	女	43歳	ミトコンドリアDNA異常疑い	抹消血の細胞を用いた検査で10%のMELAS変異保有率
2002	男	3歳	メチオニンアデノシルトランスフェラーゼ欠損症(遺伝子解析あり)	ろ紙血中アミノ酸成分異常
2002	男	8ヶ月	高乳酸血症を完全には否定できない(意識障害、呼吸不全にて19病日死亡)	尿中有機酸成分(尿なか乳酸、ビルビン酸の軽微上昇)ろ紙血中(乳酸、ビルビン酸軽高値、アミノ酸Proや高値)尿中アミノ酸(汎アミノ酸尿)
2002	男	33歳	ミトコンドリアDNA異常疑い	抹消血の細胞を用いた検査で15%のMELAS変異保有率
2003	男	8ヶ月	メチルマロン酸血症およびホモシチン尿症を伴うビタミンB12代謝異常(21-トリソミーの原病にかかる症状と考えられる)	尿中異常有機酸成分(多量ケトン体、メチルマロン酸軽微上昇)ろ紙血、尿中ホモシチン正常範囲
2003	男	6日	高乳酸血症を完全には否定できない(酵素診断中、電子伝達系の異常疑い)	尿中異常有機酸成分(乳酸、ビルビン酸の上昇)ろ紙血中(アミノ酸成分Ala, Prono上昇、乳酸、ビルビン酸の上昇)
2003	女	1歳11ヶ月	ビタミンB12代謝異常(ビタミンB12欠乏に伴う巨赤球性貧血)	尿中有機酸成分(メチルマロン酸の上昇)尿中アミノ酸成分(尿中ホモシチンの上昇)
2003	女	17日	高乳酸血症状態疑い	尿中異常有機酸成分(乳酸、ビルビン酸異常高値)ろ紙血(乳酸異常高値)
2004	男	4日	シトルリン血症I型	ろ紙中アミノ酸成分成分(高シトルリン値)
2004	男	5日	メチルマロン酸血症(遺伝子診断、酵素診断)	尿中異常有機酸成分

表7. JICA 研修生関連国からの検体受付と発見患者

(2001年4月～2005年3月)

疾患名	国名	ブラジル	ペルー	エジプト	インド	中国	マレーシア	パキスタン	ウルグアイ	パラグアイ	インドネシア	タイ	メキシコ	ザンビア	総数
受付件数		247	35	37	32	248	42	24	3	7	45	15	10	1	746
発見患者数		9	0	3	9	17	0	6	0	0	5	5	0	0	54
発見率(%)		3.6	0.0	8.1	28.1	6.9	0.0	25.0	0.0	0.0	11.1	33.3	0.0	0.0	7.2
高乳酸血症					4	1		3			1	2			11
メチルマロン酸血症		2			2	2					2				8
プロピオン酸血症					1										1
グルタル酸尿症 型		1													1
イソ吉草酸尿症		1													1
ピオチニダーゼ欠損症				3		4									7
オルニチントランスカルバミラーゼ欠損症						1						1			2
シトルリン血症		1			1							1			3
高シュウ酸尿症 型						2									2
メイプルシロップ尿症					1	1		1			1	1			5
マルチプルカルボキラーゼ欠損症								1							1
チロジン血症		1													1
3-ケトチオラーゼ欠損症								1							1
非ケトン性高グリシン血症		1									1				2
オキシプロリン尿症						1									1
ミトコンドリアDNA異常症		2				5									7

5. 文 献

- 1) 山口昭弘, 福士 勝, 佐藤康昌, 他: 札幌市における先天性代謝異常症のハイリスク・スクリーニング. 日本マス・スクリーニング学会誌, 7: 21-28, 1997.
- 2) 藤田晃三, 田上泰子, 花井潤師, 他: 札幌市の先天性代謝異常症ハイリスク・スクリーニング. 臨床小児医学, 50: 139-144, 2002.
- 3) 田上泰子, 花井潤師, 野町祥介, 他: 札幌市における先天性代謝異常症のハイリスク・スクリーニング (1996～1999 年度). 札幌市衛生研究所年報, 27: 32-37, 2000.

- 4) 田上泰子, 花井潤師, 野町祥介, 他: 札幌市における先天性代謝異常症のハイリスク・スクリーニング (第2報). JICA 関連諸国からの検体の検査状況. 札幌市衛生研究所年報, 28: 45-52, 2001.

添付資料 1

先天性代謝異常症ハイリスク・スクリーニング検体送付書

札幌市衛生研究所 保健科学係 行き

送付日 : . . .

病院名 : _____ 医師名 : _____

患者氏名 : _____ 性別: M・F 年齢: _____

出生日 : . . .

検体採取日: . . . 初回申し込み , フォロ-検体

送付検体 : 尿紙血 全血 血清 尿 採尿条件: 発作時 , 寛解期
 1回尿 , 蓄尿

検査依頼項目

尿紙血 : アミノ酸分析 乳酸/ビルビン酸 ガラクトース血症関連酵素ロビオチニダーゼ
 総ホモシステイン、総システイン
 尿 : アミノ酸分析 有機酸分析 オロット酸 総ホモシステイン、総システイン total GAG
 血清 : アミノ酸分析 ビオチニダーゼ 総ホモシステイン、総システイン
 尿紙血、他 : mtDNA MELAS/MERRF

■主訴および臨床経過

主訴 1. _____ 2. _____ 3. _____

臨床経過

■家族歴の異常等

■臨床症状

嘔吐 : + - -
 哺乳不良 : + - -
 痙攣 : + - -
 意識障害 : + - -
 呼吸障害 : + - -
 筋緊張低下 : + - -
 身体発育不全 : + - -
 精神発達遅滞 : + - -
 肝機能障害 : + - -
 外表奇形 : + - -
 心筋症 : + - -

■検査所見

アド-ブス : + - - 未検
 PH PO2 PCO2
 HCO3 BE Anion-gap
 高乳酸血症 : + - - 未検
 乳酸 (mg/dl) ピルビン酸 (mg/dl)
 ケトン尿 : + - - 未検
 尿中ケトン体
 低血糖 : + - - 未検
 FBS (mg/dl)
 高NH3血症 : + - - 未検
 NH3 (μg/dl)

■使用中の薬剤等

■その他、特記事項

先天性代謝異常ハイリスクスクリーニング結果報告書

—札幌市衛生研究所—

報告日: 2005/11/16

札幌市衛生研究所

衛研 太郎 先生

いつもお世話になっています。

先にお送りいただいた検体について、スクリーニング結果は以下のとおりとなっております。

患者氏名: 札幌 花子 ID: 4298

- 典型的な代謝異常症を示唆する所見は認められておりません
- 特定の疾患を示唆する内容ではありませんが、必要があればフォロー検体をお送り下さい。
- 次の疾患の可能性が示唆されています。
- Follow upの結果をお送りいたします。

DBS C- 7240

- | | |
|--|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Amino acid Analysis | <input type="checkbox"/> mtDNA MELAS/MERRF mutation |
| <input checked="" type="checkbox"/> Lactic and pyruvic acids | <input type="checkbox"/> Biotinidase |
| <input checked="" type="checkbox"/> Galactose | <input type="checkbox"/> Total cysteine/homocysteine |
| <input checked="" type="checkbox"/> Acylcarnitine by Tandem Mass | |

Urine U- 4698

- | | |
|---|--|
| <input checked="" type="checkbox"/> Amino acid Analysis | <input type="checkbox"/> Total Glycoseaminoglycan |
| <input checked="" type="checkbox"/> Organic acid Analysis | <input type="checkbox"/> Total cysteine/homocysteine |
| <input type="checkbox"/> Orotic acid and Uracil | <input type="checkbox"/> Glycolic acid |

*1 Department of Pediatrics, Medical and Training School Hokkaido Ryoikuen
*2 Chitose Institute of Japan Food Research Laboratories
*3 Department of Pediatrics, Hokkaido University School of Medicine

Selective Screening for Inborn Errors of Metabolism in High Risk Infants (2001 – 2004)

**Yasuko Tagami, Junji Hanai, Shosuke Nomachi, Naomi Okegawa, Noriyuki Ota, Masaru Fukushi,
Kozo Fujita, Yuichi Kusunoki*¹, Akihiro Yamaguchi*² and Mitsuru Kubota*³**

We have carried out a selective screening for inborn errors of metabolism (IEM) in high risk infants who had some clinical symptoms since 1990. In this screening, samples have been sent from hospitals in Sapporo, Hokkaido and other prefectures of Japan. Moreover, some pediatricians of JICA participants from the developing countries also have sent the samples for our screening.

Total of 2,389 samples from high risk infants were received from April 2001 to March 2005. As the results of the screening, 10 cases out of 947 infants in Sapporo and Hokkaido prefecture and 54 cases out of 746 in foreign countries were diagnosed chemically as having IEMs.

*1 Department of Pediatrics, Medical and Training School Hokkaido Ryoikuen

*2 Chitose Institute of Japan Food Research Laboratories

*3 Department of Pediatrics, Hokkaido University School of Medicine