

新生児の先天性代謝異常症のスクリーニング成績

東京都予防医学協会母子保健検査部

はじめに

「新生児スクリーニング検査」には先天性代謝異常症、先天性甲状腺機能低下症および先天性副腎過形成症の検査が含まれる。本稿では先天性代謝異常症のスクリーニング検査について述べる。

東京都予防医学協会(以下、本会)は、1974(昭和49)年9月から東京産婦人科医会(以下、医会/旧東京母性保護医協会)の協力を得て、検査費受検者負担により、先天性代謝異常症のスクリーニングを開始した。当初はアミノ酸代謝異常症であるフェニルケトン尿症とホモシスチン尿症の2疾患についてガスリー法によりスクリーニングを行った。1976年度からはアミノ酸代謝異常症のメープルシロップ尿症および糖質代謝異常症のガラクトース血症、1977年度からはアミノ酸代謝異常症のヒスチジン血症を対象疾患に追加した。

1977年度にはこの5疾患の検査費が公費化され、都道府県・政令市を実施主体として全国的に実施されるようになった。1993(平成5)年度にはヒスチジン血症がスクリーニング対象疾患から除かれ4疾患となった。

一方、先天性代謝異常の新しい検査法であるタンデムマス法を用いた新生児マススクリーニング検査によって、アミノ酸代謝異常症5疾患(従来の3疾患を含む)、有機酸代謝異常症7疾患、および脂肪酸代謝異常症4疾患の計16疾患について、早期発見が可能であること、見逃し例が極めて少ないこと、早期

治療により心身障害の予防または軽減が期待できることが明らかになった。そのため、東京都では2012年4月から検査法としてタンデムマス法を正式に導入し、先天性代謝異常症のスクリーニング対象疾患はこれまでの4疾患から一挙に17疾患に拡大した。

本会は東京都の委託を受け、はじめは都立病産院以外の都内の病産院で出生した新生児(都内全出生児のおよそ90%)について、2000年からは都立病産院を含む都内のすべての病産院で出生した新生児のスクリーニングを受託するようになり、現在に至っている。

本稿では、2017年度の本症スクリーニングの実施状況とその成績等について報告する。

スクリーニング方法

スクリーニング対象は都内の病産院で出生した新生児である。検体は日齢4~6日(生まれた日を0日とする)の間にかかとから採血した少量の血液をろ紙にしみこませた乾燥ろ紙血液である。採血した各病産院はこれを本会代謝異常検査センター宛てに郵送する。本会では受領した検体の状態や血液量などを確認してから検査を行う。

2017年度の先天性代謝異常症スクリーニングの対象疾患は、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疾患のタンデムマス法1次マススクリーニング対象疾患(タンデムマス1次対象疾患)16疾患、および糖質代謝異常症(ガラクトース血症)1疾患の計17疾患である。表1に先天性

表1 東京都における先天性代謝異常検査の対象疾患と判定基準

(2017年度)

検査法	スクリーニング対象疾患	再採血を依頼する基準値	直接精密検査を依頼する暫定基準値		
タンデムマス法	アミノ酸代謝異常 5疾患	フェニルケトン尿症 (PKU)	Phe > 181.8μmol/L かつ Phe > 3.0mg/dL (HPLC)	Phe > 10.0mg/dL (HPLC)	
		高フェニルアラニン血症 (HPA)			
		メーブルシロップ尿症 (MSUD)	Leu+Ile > 350 かつ Val > 250μmol/L かつ Leu > 3.5mg/dL (HPLC)	Leu > 6.0mg/dL (HPLC)	
		ホモシスチン尿症 (HCU)	Met > 80μmol/L かつ Met > 1.5mg/dL (HPLC)	Met > 4.0mg/dL (HPLC)	
		シトルリン血症 I 型 (Cit- I)	Cit > 100μmol/L	Cit > 200μmol/L	
	1次スクリーニング対象疾患	有機酸代謝異常 7疾患	アルギニノコハク酸尿症 (ASA)	Cit > 100μmol/L かつ ASA1.5μmol/L	Cit > 200μmol/L かつ ASA>5.0μmol/L
			プロピオン酸血症 (PA)	C3/C2 > 0.25 かつ C3 > 3.60 nmol/mL	C3/C2 > 0.35 かつ C3 > 8.00 nmol/mL
			メチルマロン酸血症 (MMA)		
			イソ吉草酸血症 (IVA)	C5 > 1.00nmol/mL	C5 > 5.00nmol/mL かつ 抗生剤 未使用を確認
			グルタル酸血症 I 型 (GA- I)	C5-DC > 0.25nmol/mL	(未定)
		複合カルボキシルーゼ欠損症 (MCD)			
		3-メチルククロトニルグリシン尿症 (MCC)	C5-OH > 1.00nmol/mL	C5-OH > 2.00 nmol/mL	
脂肪酸代謝異常 4疾患		3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症 (HMG)			
		中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症	C8 > 0.300nmol/mL かつ C8/C10 > 1.40	C8 > 0.60nmol/mL かつ C8/C10 > 1.40	
		極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症	C14:1 > 0.400nmol/mL かつ C14:1/C2 > 0.013	C14:1 > 0.700nmol/mL かつ C14:1/C2 > 0.020	
		カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ I (CPT- I) 欠損症	C0/(C16+C18) > 100	C0/ (C16+C18) > 100 かつ C0 > 100nmol/mL かつ C16 < 1.0nmol/mL	
2次スクリーニング対象疾患		三頭酵素 / 長鎖 3-ヒドロキシアシル CoA 脱水素酵素 (TFP/LCHAD) 欠損症	C16-OH > 0.050 かつ C18:1-OH > 0.050nmol/mL	(未定)	
	アミノ酸代謝異常 1疾患	シトルリン欠損症	Cit > 40μmol/L	Cit > 200μmol/L	
	有機酸代謝異常 1疾患	β-ケトチオラーゼ欠損症 (3-KT)	C5-OH > 0.60 かつ C5:1 > 0.09 nmol/mL	(未定)	
	脂肪酸代謝異常 4疾患		カルニチントランスポーター異常症 (CTD)	C0 < 8.00nmol/mL	(未定)
			グルタル酸血症 II 型 (GA- II)	C8 > 0.300nmol/mL かつ C10 > 0.50nmol/mL	C8 > 0.30 かつ C10 > 1.00 nmol/mL で、 C4 ~ C18、C14:1、C18:1 が全 般に上昇
		カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ II (CPT- II) 欠損症	(C16+C18:1) /C2 > 0.62 かつ C16 > 3.00nmol/mL	(未定)	
酵素法	糖質代謝異常症 1疾患		ガラクトース 8.0mg/dL 以上	ガラクトース 20.0mg/dL 以上	
			ガラクトース -1-リン酸 25.0mg/dL 以上	(未定)	
			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 蛍光発色なし	(未定)	
			UDP-エピメラーゼ活性 蛍光発色なし	(未定)	

Phe= フェニルアラニン, Leu= ロイシン, Ile= イソロイシン, Met= メチオニン, Cit= シトルリン, ASA= アルギニノコハク酸
 C0= 遊離カルニチン, C2= アセチルカルニチン, C3= プロピニルカルニチン, C5= イソバレリルカルニチン, C5:1 =チグリルカルニチン,
 C5-DC= グルタルカルニチン, C5-OH=3ヒドロキシイソバレリルカルニチン, C8= オクタノイルカルニチン, C10= デカノイルカルニチン,
 C14:1 =ミリストレイルカルニチン, C16= パルミトイルカルニチン, C16-OH=3ヒドロキシパルミトイルカルニチン, C18= ステアロイルカルニチン,
 C18:1 =オレイルカルニチン, C18:1-OH=3ヒドロキシオレイルカルニチン

表2 初回採血検体の検査方法

(2017年度)

対象疾患	検査項目	初回検査	確認検査
アミノ酸代謝異常症	アミノ酸	タンデムマス法 ¹⁾	HPLC法 ²⁾
有機酸代謝異常症	アシルカルニチン	タンデムマス法 ¹⁾	タンデムマス法 ¹⁾ , GC/MS法 ³⁾
脂肪酸代謝異常症	アシルカルニチン	タンデムマス法 ¹⁾	タンデムマス法 ¹⁾
糖質代謝異常症 (ガラクトース血症)	ガラクトース (Gal)	Gal-R法 (酵素法)	Gal-R法 (酵素法)
	ガラクトース-1-リン酸 (Gal-1-P)		Gal-R法 (酵素法)
	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		ポイトラー法 (酵素法)
	UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ活性		エピメラーゼ法 (酵素法)

(注) 1) タンデム質量分析法, 2) 高速液体クロマトグラフ法, 3) ガスクロマトグラフ質量分析法

代謝異常検査の対象疾患ごとの指標と再採血を依頼する基準値および直接精密検査を依頼する暫定基準値を示す。なお、表1に記載のあるタンデムマス法2次マスキング対象疾患(タンデムマス2次対象疾患)6疾患は、タンデムマス1次対象疾患と指標が同じであることから発見され得る疾患である。

初回採血検体(初回検体)の検査方法を表2に示す。アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、および脂肪酸代謝異常症の16疾患の初回検査はすべてタンデムマス法で行い、アミノ酸とアシルカルニチン(遊離カルニチンを含む)を測定する。初回検査でアミノ酸代謝異常症陽性を示した場合は、高速液体クロマトグラフ法(HPLC法)による確認検査を行う。初回検査で有機酸代謝異常症もしくは脂肪酸代謝異常症に陽性を示した場合には、タンデムマス法、ガスクロマトグラフ質量分析法(GC/MS法)による確認検査を行う。

ガラクトース血症は2016年度から検査方法の運用を変更し、新たに確立したポイトラー法の半定量方法¹⁾を導入した。初回検査は、Gal-R法によりガラクトースとガラクトース-1-リン酸の定量検査を行う。初回検査で陽性を示した検体の確認検査は、Gal-R法、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の強弱を検査するポイトラー法の半定量法、およびUDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ活性の有無を確認するエピメラーゼ法を行う。また哺乳不良児

には、初回検査としてGal-R法に加えポイトラー法の半定量法を行う。

再採血検体の検査は、いずれも確認検査と同様な検査を行う。

スクリーニング成績

[1] スクリーニング成績

2017年度の採血医療機関としての登録病産院数は416で、このうちの276施設(66.3%)からスクリーニング検体が送付された。

検体受付時の確認において、検査に不相当と判断された検体数は52件で、その内訳は所定の日数より早く採血された検体(早すぎ)5件、採血量不足17件、ろ紙汚染0件、その他(採血から受付までの日数超過など)30件であった。これら52件のうち46件については再採血が行われた。

2017年度のスクリーニング成績を表3に示した。初回検査数は98,456件で、2016年度に比べて3,196件減少した。初回検査の結果により再採血を依頼した数はアミノ酸代謝異常検査15件(0.015%)、有機酸代謝異常検査82件(0.083%)、脂肪酸代謝異常検査32件(0.033%)、糖質代謝異常(ガラクトース血症)検査21件(0.021%)であった。再採血検査の結果、9件(0.009%)が精密検査対象となった。初回検査の結果により直接精密検査を依頼した数は、12件(0.012%)であった。これら21例はいずれも精密検査を受診し

ており、スクリーニングの対象疾患として診断された症例はホモシスチン尿症 (HCU) 1例, 3-メチルクロトニルグリシン尿症 (MCC) 2例, 中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MCAD) 欠損症1例, 極長鎖アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症3例の計7例であった。ガラクトース血症疑いの4例のうち3例は門脈大循環シャントと診断された。また, シトルリン血症 I 型

(Cit I) 疑いの1例はタンデムマス2次対象疾患であるシトルリン欠損症と診断された。さらに, 1次対象疾患としては正常値のため精密検査対象外ではあるが2次対象疾患の基準値を上回った1例は, カルニチントランスポーター異常症 (CTD) と診断された。これらの何らかの疾患が確認された12例のスクリーニング時の検査結果は表4に示すとおりである。

表3 先天性代謝異常症のスクリーニング成績

(2017年度)

項目	初回検査数	再採血 依頼数 (%)	精密検査依頼数 (%)		対象疾患 発見数 (%)	発見数内訳
			初検時	再検時		
アミノ酸代謝異常症	98,456	15 (0.015)	1 (0.001)	1 (0.001)	1 (0.001)	HCU 1 (シトルリン欠損症* 1)
有機酸代謝異常症	98,456	82 (0.083)	4 (0.004)	3 (0.003)	2 (0.002)	MCC 2
脂肪酸代謝異常症	98,456	32 (0.033)	6 (0.006)	2 (0.002)	4 (0.004)	MCAD欠損症 1 VLCAD欠損症 3 (CTD* 1)
糖質代謝異常症 (ガラクトース血症)	98,456	21 (0.021)	1 (0.001)	3 (0.003)	0	
合計		150 (0.152)	12 (0.012)	9 (0.009)	7 (0.007)	

(注) *: タンデムマス法2次スクリーニング対象疾患 (発見数には含まない)

表4 確認された疾患のスクリーニング時検査結果

(2017年度)

症例	性別	出生時 体重 (g)	初回 採血 日齢	初回検査結果	再採血検査結果	診断名
1	男	3,300	5	C14:1 ; 0.40nmol/mL, C14:1/C2 ; 0.023	C14:1 ; 0.40nmol/mL, C14:1/C2 ; 0.015	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
2	女	2,582	5	Met ; 148.1μmol/L	Met;298.4μmol/L	ホモシスチン尿症
3	女	2,472	4	C5OH ; 1.17nmol/mL	C5OH ; 1.66nmol/mL	3-メチルクロトニルグリシン尿症
4	女	2,570	5	Gal ; 10.8mg/dL, Gal-1-P ; 11.2mg/dL, ポイトラー法 ; 蛍光あり, エピメラーゼ法 ; 蛍光あり	Gal ; 15.0mg/dL, Gal-1-P ; 5.2mg/dL, (門脈大循環シャント) ポイトラー法 ; 蛍光あり, エピメラーゼ法 ; 蛍光あり	
5	男	2,905	5	C8 ; 2.95nmol/mL, C8/C10 ; 11.26	—	中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
6	男	2,416	4	C14:1 ; 1.08nmol/mL, C14:1/C2 ; 0.062	—	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
7	女	2,026	9	Gal ; 11.9mg/dL, Gal-1-P ; 1.7mg/dL, ポイトラー法 ; 蛍光あり, エピメラーゼ法 ; 蛍光あり	Gal ; 8.7mg/dL, Gal-1-P ; 2.8mg/dL, (門脈大循環シャント) ポイトラー法 ; 蛍光あり, エピメラーゼ法 ; 蛍光あり	
8	女	2,850	5	C5OH ; 9.98nmol/mL	—	3-メチルクロトニルグリシン尿症
9	女	1,044	5	Cit ; 307.5μmol/L, ASA ; 0.9μmol/L	—	シトルリン欠損症*
10	男	3,210	5	C14:1 ; 0.40nmol/mL, C14:1/C2 ; 0.027	—	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
11	女	2,856	4	Gal ; 15.9mg/dL, Gal-1-P ; 11.0mg/dL, ポイトラー法 ; 蛍光あり, エピメラーゼ法 ; 蛍光あり	Gal ; 9.2mg/dL, Gal-1-P ; 7.4mg/dL, (門脈大循環シャント) ポイトラー法 ; 蛍光あり, エピメラーゼ法 ; 蛍光あり	
12	男	3,228	5	C0 ; 3.61nmol/mL	—	カルニチントランスポーター異常症*

(注) *: タンデムマス法2次スクリーニング対象疾患

精密検査の診断症例12例以外の9例のうち、7例は正常と診断され、2例は現時点(2018年8月)で未確定である。その結果、本スクリーニングの2017年度の一次対象疾患に対する陽性適度は33.3% (7/21)であった。

本会が1974年にスクリーニングを開始してから2017年度までの年度別スクリーニング成績を表5に示した。これまでに発見されたスクリーニング対象

疾患数は384例で、その内訳はフェニルケトン尿症39例、高フェニルアラニン血症31例、ビオプテリン欠乏症(悪性フェニルケトン尿症)2例、メープルシロップ尿症10例、ホモシスチン尿症5例、プロピオン酸血症11例、メチルマロン酸血症1例、グルタル酸血症I型1例、メチルクロトニルグリシン尿症5例、中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症4例、極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症7例、三頭酵素/長鎖3-ヒドロ

表5 先天性代謝異常症の年度別スクリーニング成績

年度	初回検査数	再採血依頼数	精密検査依頼数	対象疾患発見数	確認された疾患の内訳
1974～80	415,861	1,790	108	59	PKU 5 ; HIS 54
1981～85	559,138	1,357	174	89	PKU 2 ; HPA 3 ; HCU 1 ; HIS 73 ; GAL- II 2 ; GAL- III 8 ; [H-MET 2 ; T-MET 5 ; T-CIT 2 ; T-GAL 1 ; ARG 1]
1986～90	497,485	904	137	85	PKU 5 ; MSUD 1 ; HPA 4 ; BH4 1 ; GAL- II 5 ; GAL- III 10 ; HIS 59 ; [CIT 1 ; H-MET 1 ; T-GAL 1 ; T-CIT 1]
1991～95	463,719	667	79	46	PKU 9 ; HPA 6 ; HIS 21 ; HCU 2 ; GAL- II 1 ; GAL- III 7 ; [H-MET 1]
1996～2000	463,087	522	52	15	PKU 4 ; HPA 5 ; GAL- III 6 ; [H-MET 1]
2001～05	470,316	893	67	21	PKU 1 ; HPA 6 ; BH4 1 ; MSUD 3 ; GAL- II 1 ; GAL- III 9 ; [T-MET 1]
2006	95,321	177	12	4	PKU 1 ; GAL- II 1 ; GAL- III 2
2007	97,295	198	21	2	GAL- I 1 ; GAL- II 1
2008	98,964	187	23	4	HPA 2 ; MSUD 2
2009	99,929	137	13	2	PKU 1 ; HPA 1
2010	100,409	95	12	3	PKU 1 ; HPA 1 ; GAL- III 1
2011	98,592	94	13	5	PKU 4 ; MSUD 1
2012	99,314	213	33	11	PKU 2 ; HCU 1 ; GAL- II 1 ; GAL- III 1 ; PA 3 ; MCAD 欠損症 2 ; TFP/LCHAD 欠損症 1 ; シトリン欠損症* 1 ; CPT- II 欠損症* 1 ; [H-MET 2]
2013	100,375	211	34	10	HPA 2 ; MSUD 1 ; GAL- II 1 ; GAL- III 1 ; PA 3 ; MCC 1 ; GA- I 1 ; CPT- II 欠損症* 1 ; CTD* 1
2014	102,729	166	40	9	PKU 1 ; HPA 1 ; MMA 1 ; PA 2 ; MCC 2 ; VLCAD 欠損症 1 ; GAL- III 1 ; シトリン欠損症* 1 ; CTD* 1
2015	102,889	251	31	3	PKU 1 ; PA 1 ; VLCAD 欠損症 1 ; CTD* 2 ; CPT- II 欠損症* 1
2016	101,652	258	27	9	PKU 2 ; MSUD 2 ; PA 2 ; MCAD 欠損症 1 ; VLCAD 欠損症 2 ; CTD* 1
2017	98,456	86	21	7	HCU 1 ; MCC 2 ; MCAD 欠損症 1 ; VLCAD 欠損症 3 ; シトリン欠損症* 1 ; CTD* 1
計	4,065,531	8,206	897	384	PKU 39 ; HPA 31 ; BH4 2 ; MSUD 10 ; HCU 5 ; PA 11 ; MMA 1 ; GA- I 1 ; MCC 5 ; MCAD 欠損症 4 ; VLCAD 欠損症 7 ; TFP/LCHAD 欠損症 1 ; HIS 207 ; GAL- I 1 ; GAL- II 13 ; GAL- III 46 ; 2次対象疾患 12 シトリン欠損症* 3 ; CTD* 6 ; CPT- II 欠損症* 3 対象外疾患 20 [H-MET 7 ; T-MET 6 ; CIT 1 ; T-CIT 3 ; ARG 1 ; T-GAL 2]

(注) PKU=フェニルケトン尿症 ; HPA=高フェニルアラニン血症 ; BH4=ビオプテリン欠乏症 ; MSUD=メープルシロップ尿症 ; HCU=ホモシスチン尿症 ; PA=プロピオン酸血症 ; MMA=メチルマロン酸血症 ; GA- I=グルタル酸血症I型 ; MCC=3-メチルクロトニルグリシン尿症 ; MCAD=中鎖アシルCoA脱水素酵素 ; VLCAD=極長鎖アシルCoA脱水素酵素 ; TFP/LCHAD=三頭酵素/長鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素 ; HIS=ヒスチジン血症 ; GAL- I=ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症 ; GAL- II=ガラクトキナーゼ欠損症 ; GAL- III=UDPガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症 ; CTD=カルニチントランスポーター異常症 ; CPT- II=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII ; MET=メチオニン血症 ; CIT=シトルリン血症 ; ARG=アルギニン血症 ; H=高 ; T=一過性 ; *=タンデムマス法2次対象疾患 ; []=対象外疾患

<対象疾患の推移>

1974～1975年度 2疾患 ; フェニルケトン尿症, ホモシスチン尿症
 1976年度 4疾患 ; フェニルケトン尿症, ホモシスチン尿症, メープルシロップ尿症, ガラクトース血症
 1977～1993年度 5疾患 ; フェニルケトン尿症, ホモシスチン尿症, メープルシロップ尿症, ガラクトース血症, ヒスチジン血症
 1993～2011年度 4疾患 ; フェニルケトン尿症, ホモシスチン尿症, メープルシロップ尿症, ガラクトース血症
 2012年度～ 17疾患 ; 表1のタンデムマス法1次スクリーニング対象疾患(16疾患)とガラクトース血症(1疾患)

キシアシルCoA脱水素酵素欠損症1例, ヒスチジン血症207例, ガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ欠損症(ガラクトース血症I型)1例, ガラクトキナーゼ欠損症(ガラクトース血症II型)13例, UDPガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症(ガラクトース血症III型)46例であった。2次スクリーニング対象疾患は12例で, その内訳は, シトリン欠損症3例, カルニチントランスポーター異常症6例, カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII欠損症3例であった。2017年度は, HPLCなどの確認検査によりスクリーニング対象疾患以外の代謝異常症は発見されなかった。

現在のスクリーニング対象疾患の発見頻度を表6に示した。全体の発見頻度は11,387人に1人の割合であり, タンデムマス2次対象疾患であるシトリン欠損症とCTDおよびCPT-II欠損症を含めた全体の発見頻度は9,290人に1人の割合であった。

なお, 現在スクリーニング対象疾患になっているシトルリン血症I型が今までに1例発見されているが, 発見時の1986年時点では対象外疾患であったため, 表5では対象外疾患に算入し, 表6の対象疾患発見数には算入していない。

(2) スクリーニング受検率の推移について

2017年度の受検率(初回検査数/出生数)は90.3%で, 過去5年間(2012~2016年度)の受検率はそれぞれ92.9%, 92.6%, 92.5%, 93.0, 90.8%であった。

精度管理について

本会では正しいスクリーニングを行うために次のような精度管理を行っている。

(1) 内部精度管理

1. 同一の検査法による再測定の実施
先天性代謝異常検査全般において, 異常を示した検体は同一の検査法で再測定を行っている。
2. 異なる検査法による確認検査の実施

表6 先天性代謝異常症の発見率

(1974~2017年度)					
疾患		初回検査数	発見数	発見率	
アミノ酸代謝異常	フェニルケトン尿症	4,065,531	39	1/104,244	
	高フェニルアラニン血症	4,065,531	31	1/131,146	
	ビオプテリン欠乏症	4,065,531	2	1/2,032,766	
	メーブルシロップ尿症	4,065,531	10	1/406,553	
	ホモシスチン尿症	4,065,531	5	1/813,106	
糖質代謝異常	ガラクトース血症	I型	4,049,325	1	1/4,049,325
		II型	4,049,325	13	1/311,487
		III型	3,430,914	46	1/74,585
有機酸代謝異常	プロピオン酸血症	605,415	11	1/55,038	
	メチルマロン酸血症	605,415	1	1/605,415	
	グルタル酸血症I型	605,415	1	1/605,415	
	メチルクロトニルグリシン尿症	605,415	5	1/121,083	
脂脂肪酸代謝異常	MCAD欠損症	605,415	4	1/151,354	
	VLCAD欠損症	605,415	7	1/86,488	
	TFP/LCHAD欠損症	605,415	1	1/605,415	
合計			177	1/11,387	
タンデムマス法2次スクリーニング対象疾患					
シトリン欠損症		605,415	3	1/201,805	
カルニチントランスポーター異常症		605,415	6	1/100,903	
CPT-II欠損症		605,415	3	1/201,805	
2次を含めた合計			189	1/9,290	

アミノ酸代謝異常症の検査では, タンデムマス法で異常を示した検体についてHPLC法で確認検査を行い, 有機酸代謝異常症の検査では, タンデムマス法で異常を示した一部の検体についてGC/MS法で確認検査を行う。ガラクトース血症の検査では, Gal-R法で陽性となった検体についてポイトラー法およびエピメラーゼ法で確認検査を行う。

3. 基準値平均法による管理

先天性代謝異常検査全般において, 検査日, 項目別に, 異常値を除いた測定値の平均を算出する基準値平均法を用いて精度管理を行っている。

4. 患者検体による管理

日本大学病院小児科と本会代謝外来から供与された患者の血清とろ紙血液(同時に採取された検体)を用いて, アミノ酸自動分析計で測定した血清アミノ酸値と, タンデムマス法およびHPLC法を用いて測定したろ紙血液中アミノ酸値を比較して, タンデムマス法とHPLC法の正

精度の管理を行っている。

5. 管理検体による管理

アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症およびガラクトース血症の検査では、検査試薬キット添付のろ紙血液管理検体を用いて、X-R管理図法などで精度管理を行っている。

6. 内部標準物質を用いた管理

アミノ酸代謝異常症の確認検査では、イオン交換型HPLC法の内部標準物質としてグリシノールバリンを用いた測定法を採用して精度管理を行っている。

(2) 外部精度管理

国立成育医療研究センター研究所マススクリーニング研究室と米国CDCが実施している外部精度管理に、それぞれ年3回の割合で参加している。両者の精度管理において、本会は本年度も優良な検査機関としての高い評価を受けた。

新生児マススクリーニング関連疾患の分析

本会では、新生児スクリーニング検査を開始した当初から、医療機関からの依頼により、陽性例の精密検査および患児の治療や経過観察などのフォローアップ検査などを無償で行ってきた。しかし、2012年度のタンデムマス法導入による対象疾患の拡大等により依頼数が激増したため、これらの検査を継続的に運用するには有償化が必要と判断し、関係医療機関等のご理解を得るよう努め、2017年度から検査費用を依頼元である医療機関に負担いただくこととした。

検体は、ろ紙血液、血清、尿、髄液等である。医療機関は、事前に専用のメールアドレスに検査依頼の連絡をし、所定の検査依頼書を同封した検体を郵便、宅配便等で本会に送付する。検査結果は検体受領後おおむね2週間以内に郵送で報告している。依頼方法等の詳細については、本会HPで紹介しているのでご覧いただきたい²⁾。

有償化初年度である2017年度の受託実績は以下の

とおりである。総検体数は2,232件、月ごとでは143～236件、平均は186件であった。検体種類別の件数は、ろ紙血液1,580件(71%)、血清476件(21%)、尿等176件(8%)であった。検査項目別の件数は、アミノ酸分析635件(28%)、タンデムマス分析759件(34%)、ガラクトース検査65件(3%)、尿中有機酸分析136件(6%)、副腎過形成症検査614件(28%)、その他23件(1%)であった。

おわりに

2017年度はタンデムマス法が正式に導入されて6年目となる。導入初年度から6年間にタンデムマス法により新たに発見された疾患をみると、2012年度にはプロピオン酸血症、中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症、三頭酵素/長鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素欠損症、そしてシトリン欠損症とカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII欠損症(両者はタンデムマス法2次対象疾患)の5疾患、2013年度はさらにメチルクロトニルグリシン尿症、グルタル酸血症-I型、カルニチントランスポーター異常症(タンデムマス法2次対象疾患)の3疾患、2014年度はメチルマロン酸血症、極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症の2疾患が加わった。2015、2016、2017年度は新たな対象疾患(患者)の発見はなかったものの、新たな疾患との出会いはこれからも数年間は続くものと思われる。

本スクリーニングで先天性代謝異常症が疑われた場合、本会では専門のコンサルタント医師に相談した上で、検査結果(要精密検査)の第1報として東京都と当該病産院に電話等で連絡している。しかし、タンデムマス法で発見される疾患は今のところ病産院にとってあまり馴染みのない疾患であることが多く、担当医などから当該疾患の対応における注意点や精密検査受診先に関する問い合わせが少なくない。そのため、われわれは検査を行うだけでなく、対象疾患の臨床所見や診断・治療に関する専門医の把握に努め、必要に応じて精密検査受診先の紹介や案内も行っている。患者の発症予防と障害防止のため

に、これからも迅速な診断・治療に貢献していきたいと考えている。

先天性代謝異常症のスクリーニングが順調に行われていることは非常に喜ばしく、ご協力いただいた関係の方々に深く感謝の意を表したい。

(文責 世良保美)

参考文献

- 1) 間下充子, 長谷川智美, 石毛信之, 世良保美, 望月孝一, 大和田操: ボイトラー法における簡便な蛍光強度測定法の検討. 日本マススクリーニング学会誌 27: 83-89, 2017
- 2) http://www.yobouigaku-tokyo.or.jp/baby/medical_page_analysis.html

先天性甲状腺機能低下症（CH）の 新生児スクリーニング実施成績

杉原茂孝

東京女子医科大学東医療センター 教授

はじめに

1979（昭和54）年度から公費による先天性甲状腺機能低下症の新生児マススクリーニングが開始され、39年経過している。早期発見、治療開始によって、先天性甲状腺機能低下症の知能予後は、マススクリーニング開始以前に比べて飛躍的に改善している。

東京都予防医学協会（以下、本会）における先天性甲状腺機能低下症スクリーニングは順調に進められているが、時代の変化とともに新たな問題も生じており、本会小児スクリーニング科では、スクリーニングシステムの改善のために検討と対応を進めている。

2014（平成26）年6月に日本小児内分泌学会と日本マススクリーニング学会から「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（2014年改訂版）」¹⁾が出された。東京都では従来、甲状腺刺激ホルモン（TSH）濃度表示は、すべて全血値を1.6倍して血清濃度単位に換算して表示してきた。しかし、このガイドラインに基づき、2015年4月よりTSH濃度表示をすべて全血値に変更した。これは非常に大きな改革であったと考える。

本稿では、2017年度のスクリーニング成績のまとめを示す。

また、本会では、2016年度から精密検査対象児が受診した医療機関にアンケートを送り、精査結果の調査を開始した。1年を経過した2017年には、その成果を日本マススクリーニング学会で「東京都における新生児マススクリーニング要精密検査児の追跡調査」と題して報告した²⁾。

スクリーニング成績

本会における2017年度の先天性甲状腺機能低下症（CH）のスクリーニング成績を述べる。

[1] スクリーニング方法

前年度までと同様に、乾燥ろ紙血中TSHを測定した。TSHは、ELISA法（エンザプレートNeo-TSH、シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社）で測定し、初回測定値が上位3パーセント以内の検体について再測定を行った。全血表示で $25 \mu\text{IU/mL}$ 以上を示した場合には即精密検査、 $9 \sim 25 \mu\text{IU/mL}$ の場合には再採血とした。再採血および再々採血検体についての判定基準は、表1に示す。また、初回測定値が上位3パーセント以内の検体については、遊離サイロキシシン（FT₄）をELISA法（エンザプレートN-FT₄、シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社）で測定し、参考値とした。陽性例については、TSH値とともにFT₄値も採血医療機関に通知している。

新生児のFT₄基準値は、従来 $1.0 \sim 3.0\text{ng/dL}$ としてきたが、現在は採用していない。表2に在胎週数別・

表1 全血表示による先天性甲状腺機能低下症スクリーニング判定基準

	初回検体	再採血検体	再々採血検体
TSH ($\mu\text{IU/mL}$)	≥ 25 : 即精密検査	≥ 12 : 精密検査	≥ 5 : 精密検査
全血表示	$9 \sim 25$: 再採血	$6 \sim 12$: 再々採血	
	< 9 : 正常	< 6 : 正常	< 5 : 正常

(注) TSH上位3パーセントのものについては、遊離サイロキシシン（FT₄）を測定し参考としている
再採血が生後3週以上経過している場合は、 ≥ 5 を精密検査とする

採血日齢別FT₄の参考値を示す³⁾。ただし、これはあくまでも参考値であり、基準値ではない。

[2]スクリーニング成績

年度別のスクリーニング成績を表3に示す。2017年度の月別スクリーニング成績を表4に示す。

2017年度のスクリーニングの総検査数は98,456人であった(表3)。2000年度から都立病院で出生した新生児が加わったため、2000年度の総検査数(98,101人)が1999年度に比べて7,342人増加した。2001年度は2000年度に比べて2,074人減少し、2002～2005年度はさらに減少している。しかし、東京都の出生数は2006年度以降は増加傾向となり、年間10万人を超

えている(表3)。

2017年度のTSH(全血値)9μIU/mL以上の合計は623人(0.633%)であり、再採血となるTSH9～25μIU/mLの数が578人であった。即精査となるTSH

表2 遊離サイロキシン(FT₄)の在胎週数別・採血日齢別における平均値(M)と-2.5SD値

在胎週数(週)	FT ₄ (ng/dL)		採血日齢					
			4～7日		8～14日		15日以降	
	M-2.5SD	M	M-2.5SD	M	M-2.5SD	M		
～25	<0.20	0.58	0.36	0.74	0.41	1.31		
26～31	0.39	1.17	0.67	1.68	0.72	1.59		
32～35	0.77	1.72						
36～37	1.26	2.27	1.20	2.22	0.86	1.88		
38～	1.43	2.43						

表3 年度別先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング成績

年度	東京都の出生数	本会検査センターでの検査数	TSH上位3パーセンタイルの件数(%) ^(注)	TSH ^(注) μIU/mL (%)			TSH cut-off値 ^(注) 以上の合計(%)
				15～40	40～100	100<	
1980～1984	673,686	564,717	18,142 (3.21)	684 (0.121)	46 (0.008)	59 (0.010)	789 (0.140)
1985～1989	587,334	510,382	16,795 (3.29)	1,214 (0.238)	58 (0.011)	42 (0.008)	1,314 (0.257)
1990～1994	508,463	467,437	15,475 (3.31)	2,459 (0.526)	85 (0.018)	52 (0.011)	2,596 (0.555)
1985	126,178	106,874	3,581 (3.35)	154 (0.144)	12 (0.011)	9 (0.008)	175 (0.163)
1986	121,745	103,531	3,278 (3.17)	241 (0.233)	7 (0.007)	13 (0.013)	261 (0.252)
1987	118,509	102,373	3,352 (3.28)	233 (0.228)	12 (0.012)	7 (0.007)	252 (0.246)
1988	114,422	101,487	3,288 (3.24)	300 (0.296)	10 (0.010)	9 (0.009)	319 (0.314)
1989	106,480	96,220	3,296 (3.43)	286 (0.296)	17 (0.018)	4 (0.004)	307 (0.319)
1990	103,983	93,874	2,993 (3.19)	412 (0.439)	16 (0.017)	10 (0.010)	438 (0.466)
1991	103,226	93,894	2,991 (3.19)	490 (0.522)	18 (0.019)	10 (0.010)	518 (0.522)
1992	100,965	92,324	3,069 (3.32)	460 (0.498)	14 (0.015)	15 (0.016)	489 (0.529)
1993	98,291	91,885	3,197 (3.48)	496 (0.540)	21 (0.023)	10 (0.011)	527 (0.574)
1994	101,998	95,512	3,225 (3.38)	601 (0.630)	16 (0.017)	7 (0.007)	624 (0.654)
1995	96,823	90,104	3,012 (3.34)	446 (0.494)	11 (0.012)	6 (0.007)	463 (0.513)
1996	97,954	91,678	3,011 (3.28)	513 (0.560)	18 (0.020)	14 (0.015)	545 (0.594)
1997	97,906	90,793	3,032 (3.34)	630 (0.694)	22 (0.024)	12 (0.013)	664 (0.731)
1998	98,960	91,756	3,071 (3.35)	619 (0.675)	19 (0.021)	13 (0.014)	651 (0.709)
1999	97,959	90,759	3,025 (3.33)	727 (0.801)	24 (0.026)	15 (0.017)	766 (0.844)
2000	100,209	98,101	3,590 (3.66)	871 (0.888)	30 (0.031)	20 (0.020)	921 (0.939)
2001	98,421	96,027	3,479 (3.62)	707 (0.736)	21 (0.022)	18 (0.019)	746 (0.777)
2002	100,117	95,631	3,229 (3.38)	654 (0.684)	22 (0.023)	14 (0.015)	690 (0.722)
2003	98,540	94,977	3,236 (3.41)	634 (0.668)	12 (0.013)	15 (0.016)	661 (0.696)
2004	99,284	92,897	3,080 (3.32)	603 (0.649)	26 (0.028)	18 (0.019)	647 (0.696)
2005	96,553	90,784	2,980 (3.28)	643 (0.710)	26 (0.029)	15 (0.017)	684 (0.753)
2006	101,671	95,321	3,190 (3.36)	719 (0.750)	25 (0.026)	16 (0.017)	760 (0.797)
2007	104,527	97,295	3,201 (3.29)	652 (0.670)	14 (0.014)	16 (0.016)	682 (0.701)
2008	106,018	98,964	3,320 (3.35)	681 (0.688)	15 (0.015)	14 (0.014)	710 (0.717)
2009	106,015	99,929	3,296 (3.30)	808 (0.810)	18 (0.018)	15 (0.015)	841 (0.842)
2010	108,098	100,409	3,244 (3.23)	739 (0.736)	22 (0.022)	17 (0.017)	778 (0.775)
2011	106,500	98,593	3,160 (3.21)	665 (0.674)	16 (0.016)	22 (0.022)	703 (0.713)
2012	107,401	99,314	3,139 (3.16)	528 (0.532)	15 (0.015)	19 (0.019)	562 (0.566)
2013	109,984	100,375	3,168 (3.16)	537 (0.53)	14 (0.014)	14 (0.014)	565 (0.563)
2014	110,629	102,729	3,081 (3.00)	474 (0.460)	16 (0.016)	18 (0.018)	508 (0.495)
2015年度以降は全血表示に変更				9～25	25～62.5	62.5<	
2015	113,194	102,889	3,255 (3.16)	476 (0.463)	22 (0.021)	16 (0.016)	514 (0.500)
2016	111,962	101,652	3,227 (3.17)	670 (0.659)	30 (0.030)	7 (0.007)	707 (0.696)
2017	108,990	98,456	3,075 (3.12)	578 (0.587)	21 (0.021)	24 (0.024)	623 (0.633)
計	4,147,198	3,762,124	123,513 (3.28)	18,931 (0.503)	648 (0.017)	511 (0.014)	20,090 (0.534)

(注) TSHのcut-off値は1985年度までは20μIU/mL、1986～2014年度は15μIU/mL、2015年度以降は全血表示への変更に伴い9μIU/mL TSH測定は、1987年度まではRIA競合法、1988～1989年度はRIAサンドイッチ法、1990年度よりELISA法
()内は、本会検査センターでの検査数に対する%を示す

表4 月別先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング成績

(2017年度)

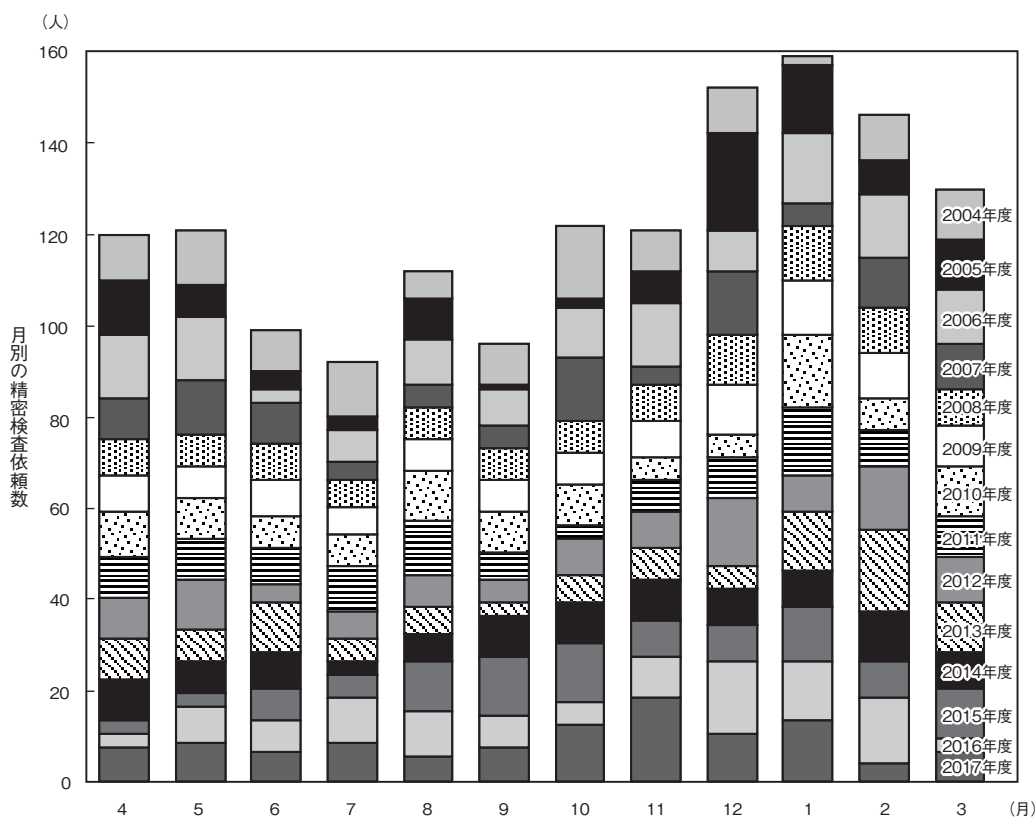
月	初 検 検査数	低体重 2回目	保 留 検査数	再検査 依頼数 (%)	精密検査依頼数		
					初検時	再検時	計
2017年							
4	7,930	175	258	85 (1.07)	2	5	7
5	8,761	188	275	69 (0.79)	1	7	8
6	8,240	131	253	54 (0.66)	3	3	6
7	8,127	149	248	33 (0.41)	0	8	8
8	9,026	168	271	50 (0.55)	2	3	5
9	8,460	170	259	43 (0.51)	2	5	7
10	8,301	167	246	38 (0.46)	6	6	12
11	8,497	151	262	64 (0.75)	10	8	18
12	8,115	180	265	44 (0.54)	3	7	10
2018年							
1	8,158	177	210	36 (0.44)	5	8	13
2	7,140	140	225	29 (0.41)	3	1	4
3	7,701	154	234	45 (0.58)	3	3	6
計	98,456	1,950	3,006	590	40	64	104
(%)		(1.98)	(3.05)	(0.60)	(0.041)	(0.065)	(0.106)

(全血値)25 μ IU/mL以上の数は45人であった。TSH 625 μ IU/mL以上で至急精査が必要と考えられたケースが24例(0.024%)含まれていた(表3)。

精密検査依頼数月別の変動をみると、2017年度は、10人以上と多かったのは、10月、11月、12月、1月であった(表4)。2004～2017年度の14年間の累積

の変動をみると、夏(6～9月)に少なく、冬(12～3月)に多い傾向がみられた(図)。そこでこの2群間で、2004～2017年度の14年間の精査数の分布を比較すると、夏(6～9月)の精査数中央値が28人、冬(12～3月)の精査数中央値が41人であり、この2群間には有意な差(P<0.001)がみられた。ただし、精密検査数

図 月別先天性甲状腺機能低下症の精密検査数



は、必ずしも患者数を意味しない。精密検査依頼数の季節変動が何を意味するのか、興味深い点である。実際のTSHの測定値の分布をみると、冬期には全体に高く、夏期に低くなる傾向がみられている。気温の違いにより、新生児の出生後のTSH値が変化している可能性がある。すなわち、寒いほどTSH値が上昇し、暑いほど低下する可能性があるということだ。また、TSHの測定値は出生後の採血日齢にも影響される。採血日齢が早いほどTSHは高値となる。このような点も含め、現在、検討を行っているところである。

東京都における新生児マススクリーニング要精密検査児の追跡調査

2017年度に精査対象となった104人に電話で事前調査を実施し、紹介先医療機関が確認できたので、これらの施設にアンケートを送付した。2018年8月までに、31施設の担当医より92人についての回答が得られた。

アンケートの内容は、精査時の血清TSH値、FT₄値、FT₃値、エコー検査の有無、精査時臨床症状、投薬の有無、診断である。本調査は本会の倫理委員会の承認を得て行った。

精密検査を受診した92人のうちCHと診断されたのは59人で、陽性反応的中率は64%、投薬を受けた児は55人(95%)であった(表5)。ろ紙血TSH軽度高値例(5~9 μIU/mL)の中からもCH患児が10人発見され、治療が必要な児が少なからず存在することが示唆されたため、本会の基準は妥当であると考えられた。

入院中の児を含めると要精密検査対象者の8割が10日以内に専門医療機関を受診しており、適切な検査と治療を受けられている実態が把握できた。

一過性甲状腺機能低下症(TH)は、22人であった(表5)。今回の調査ではみられなかったが、卵管造影に関しては不妊治療で行われる検査でもあり、今後増加する傾向にあると推測される。

本調査で精密検査の実態が把握でき、新生児マススクリーニング検査の有効性も確認できた。今後も調査を継続し、スクリーニング検査の質の向上を図りたい。

おわりに

CHの新生児マススクリーニングは35年以上の歴史を刻み、わが国で多くの成果をあげている。2014年6月に日本小児内分泌学会と日本マススクリーニング学会から「先天性甲状腺機能低下症マススクリーニ

表5 先天性甲状腺機能低下症 要精密検査児の追跡調査結果

診断	エコー所見	臨床所見、他	(2017年度)
			投薬あり
CH 59例 (64%)	低形成 7例 (疑いも含む)	卵管造影既往、尿中ヨード過剰あり、その他未熟児貧血、くる病、無呼吸発作・嘔声	55例
	腫大 7例 (軽度も含む)	小泉門開大、母体ヨード過剰摂取・哺乳不良、巨舌・活気不良・ホルモン合成障害・皮膚乾燥、動脈管開存、尿道下裂	
	正常 25例	不活発、四肢冷感・哺乳不良・臍ヘルニア・ホルモン合成障害の疑い	
	未実施 8例	哺乳不良・腹部膨満・21トリソミー・他院へ転院のため未実施	
一過性 22例 (24%)	前頸部になし (異所性・疑いも含む)	黄疽の遷延、洞性除脈、低出生児	6例
	正常 12例	黄疽の遷延、嘔声	
正常 8例 (9%)	未実施 3例	超低出生児のためエコー未実施・哺乳不良、好酸球性腸炎	なし
	正常 4例	なし	

(注)他に診断名記入なし2例、精査受診せず1例

ングガイドライン(2014年改訂版)」も出された。しかし、全国的にみて、CHの新生児マススクリーニングはまだまだ問題が多いことも確かである。TSHとFT₄の同時測定が一部の地域のみでしか行われていないことが、第一の問題点と言えよう。TSHとFT₄の同時測定により、中枢性の先天性甲状腺機能低下症も発見されるようになることが望まれる。今後、TSHとFT₄の同時測定が全国的に広がることが期待されている。

新生児マススクリーニングを受けた児にとって、より有効でより有益なスクリーニングシステムを構築することが、最大の目的である。この基本精神にのっとり、今後も関係諸機関との連携と協力によって、一つひとつ問題点を改善していく必要があると考える。

参考文献

- 1) 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(2014年改訂版). 日本小児内分泌学会ホームページ <http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20140513.pdf>
- 2) 小倉 薫, 橋本敦子, 間下充子, 世良保美, 杉原茂孝: 東京都における新生児マススクリーニング要精密検査児の追跡調査(会議録). 日本マススクリーニング学会誌 27巻2号: 206, 2017
- 3) 杉原茂孝, 原 淳, 桜井恭子, 穴澤 昭, 鈴木建, 村田光範: 早産児の甲状腺機能. 周産期医学 35: 1623-1627, 2005

先天性副腎過形成の 新生児マススクリーニング実施成績

鹿島田 健一

東京医科歯科大学大学院講師

はじめに

先天性副腎過形成(21水酸化酵素欠損症/以下, CAH)新生児マススクリーニングは1989年(昭和64年)1月より全国的に施行され, 25年以上が経過した。東京都予防医学協会(以下, 本会)が今までにスクリーニングをした新生児数は290万人を超え, 国内最大規模である。そのデータを集計することは, 日本にお

けるCAHのスクリーニングに多くの知見をもたらすことになる。

今年も従来の年報にのっとり, ①これまでのスクリーニング成績②2017(平成29)年度のスクリーニング実施状況とその成績③2017年度の精密検査者の概要④2017年度のスクリーニングを振り返り——として, いくつかの問題点について以下に述べる。

表1 先天性副腎過形成症の年度別スクリーニング成績

年 度	本会での 検査数	再採血数(%)	精密検査数(%)	患児数(%)	精密検査数に対する 患児数の割合(%)
Pilot study (1984. 1~1988. 12)	132,289	748 (0.57)	42 (0.032)	11 (0.005)	(26)
1988	22,199	31 (0.14)	6 (0.027)	2 (0.009)	(33)
1989	96,220	115 (0.12)	32 (0.033)	5 (0.005)	(16)
1990	93,874	213 (0.23)	30 (0.032)	7 (0.007)	(23)
1991	93,894	173 (0.18)	14 (0.015)	2 (0.002)	(14)
1992	92,324	247 (0.27)	25 (0.027)	3 (0.003)	(12)
1993	91,885	223 (0.24)	24 (0.026)	8 (0.009)	(33)
1994	95,512	274 (0.29)	20 (0.021)	6 (0.006)	(30)
1995	90,104	276 (0.31)	17 (0.019)	5 (0.006)	(29)
1996	91,678	271 (0.30)	23 (0.025)	6 (0.007)	(26)
1997	90,793	273 (0.30)	17 (0.019)	4 (0.004)	(24)
1998	91,756	246 (0.27)	19 (0.021)	7 (0.008)	(37)
1999	90,759	311 (0.34)	15 (0.017)	3 (0.003)	(20)
2000	98,101	404 (0.41)	28 (0.029)	1 (0.001)	(4)
2001	96,027	428 (0.45)	13 (0.014)	5 (0.005)	(38)
2002	95,631	456 (0.48)	13 (0.014)	1 (0.001)	(8)
2003	94,977	381 (0.40)	15 (0.016)	4 (0.004)	(27)
2004	92,897	461 (0.50)	11 (0.012)	1 (0.001)	(9)
2005	90,784	510 (0.56)	16 (0.018)	未確認 (—)	(?)
2006	95,321	530 (0.56)	20 (0.021)	未確認 (—)	(?)
2007	97,295	571 (0.59)	20 (0.021)	5 (0.005)	(25)
2008	98,964	570 (0.58)	15 (0.015)	4 (0.004)	(27)
2009	99,929	494 (0.49)	14 (0.014)	8 (0.009)	(57)
2010	100,409	476 (0.47)	17 (0.017)	12 (0.012)	(71)
2011	98,593	456 (0.46)	6 (0.006)	3 (0.003)	(50)
2012	99,314	590 (0.59)	15 (0.015)	3 (0.003)	(20)
2013	100,375	656 (0.65)	29 (0.029)	7 (0.007)	(24)
2014	102,729	574 (0.56)	26 (0.025)	6 (0.006)	(23)
2015	102,889	468 (0.45)	12 (0.012)	7 (0.007)	(58)
2016	101,652	519 (0.51)	10 (0.010)	7 (0.007)	(70)
2017	98,456	451 (0.46)	13 (0.013)	4 (0.004)	(31)
総 数	2,937,630	12,396 (0.42)	577 (0.020)	147 (0.005)	(25)

これまでのスクリーニング成績

表1に本会における各年度の受付検体数、再採血件数と精密検査件数、および受付検体数に対するこれらの率、同定された患児数とその率、精密検査数に対する患児数の割合を示した。

東京都パイロットスタディ開始時から2017年度までに発見された患者数は、追跡調査を行わなかった2005～2006年度を除くと147人で、その頻度は1/19,984 (147/2,937,630)であった。この頻度はおおむね諸外国とも一致し、また一定の傾向にある。

2017年度スクリーニング成績

(1) 検査方法

先天性副腎過形成症の新生児スクリーニングにおけるろ紙血17-OHPの測定方法、初回採血陽性基準、再採血基準、精密検査基準などは、従来どおり直接法(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)で測定を行い、上位3パーセントイル値をとった検体は、さらに抽出法によって測定を行う。抽出法は7位抗体を用いた17-OHP D-ELISA '榮研'による測定である。なお、2015年度から本会も血清表示から全血表示に切り替えている。

(2) 再採血率、要精密検査率

2017年度の受付検体数は98,456件で、前年度よりも検査数は減少した(表1)。また要精密検査者数や患者発生数については、通年で特記すべき傾向は認め

なかった(表2)。

再採血数は451件(0.46%)と、前年度の519件(0.51%)を下回り、精密検査数は13件(0.013%)と、前年度より増加した(表1)。1984年の施行以来、全体での平均は再採血が0.42%、精密検査が0.020%であり、比較すると再採血は平均を上回ったものの、精密検査は低かった。また要精密検査数に対する実際の患者数の割合、すなわち陽性的中率は、30.8%であり、2015、2016年度と比較して低かったが、全体の平均(25%)よりも高い値であった。陽性的中率は、ここ10年では最低が2012年度の20%、最高が2010年度の71%と変動が大きい。

陽性的中率の変動の原因については明らかではない。2016年度より在胎週数のみを用いた判定基準を採用しており(表3)、そうした変更が影響を及ぼす可能性も考えられる。これについて、昨年われわれは旧基準(在胎週数、出生時体重双方を勘案したもの)と新基準(2016年度以降に運用が開始された、在胎週数のみを勘案したもの)の2つを、本会が過去4年間(2010～2013年)に実施したCAHスクリーニング検査結果約40万件を用いて検討、比較を行った。その結果、①最終的にCAHと診断された患児は、いずれの判定基準においても陽性と判定されていた②要再採血と判定された検体数は、旧基準に比べ週数判定のみの新基準では約2割の減少となった③旧基準で要精密判定と判定され、新基準で陰性と判断された例

表2 月別副腎過形成症検査数

月	初 検 検査数	低出生体重児 2回目検査数	保留検査数	再検査数(%)	精密検査数		C A H 患児数
					初検時	再検時	
4	7,930	175	339	42 (0.53)			
5	8,761	188	297	54 (0.62)	1		1
6	8,240	131	295	53 (0.64)	1	1	
7	8,127	149	274	31 (0.38)		2	
8	9,026	168	286	38 (0.42)		2	
9	8,460	170	274	37 (0.44)	1	1	1
10	8,301	167	286	41 (0.49)			
11	8,497	151	341	31 (0.36)		1	
12	8,115	180	333	28 (0.35)		1	
1	8,158	177	330	30 (0.37)			
2	7,140	140	259	23 (0.32)	1		1
3	7,701	154	286	43 (0.56)	1		1
計 (%)	98,456	1,950 (1.98)	3,600 (3.66)	451 (0.46)	5 (0.005)	8 (0.008)	4 (0.004)

表3 先天性副腎過形成症 (21-OHD) マスクリーニング陽性基準

対象者全員に17-OHP直接法の測定を行い、測定結果の95～97パーセンタイルに対して17-OHP抽出法を実施し、以下の区分により判定する

使用キット「17-OHP D-ELISA '栄研」		(1989年10月より、2016年4月改訂)			
採血時修正在胎週数 (週)	～31	32～35	36～37	38～	
出生時在胎週数 (週)*1	～29	30～34	35～36	37～	
Cut-off 値 17-OHP 抽出法 (ng/mL)	再採血	7.5	4	2.5	
	要精密 検査	10	10	10	10

(注) *1 採血日齢が遅いときは参考値

SFD (不当軽量体重児), LFD (不当重量体重児) では、必ずしもこの基準値に当てはまらないことがあり、適宜判断する
2015年度から全血値表示とした
2016年度から用いる判定区分を在胎週数のみとした

は、25例中1例のみ(偽陽性例)であった¹⁾——これらから、判定基準の相違が陽性的中率に与えた影響はほとんどないと考えている。

2017年度の要精密検査者について

前述したように、2017年度の要精密検査者は13人であった(表4)。診断は、古典型CAH (21水酸化酵素欠損症) 4例、非古典型疑い1例、一過性の高17-OHP血症を含む偽陽性8例であった。発見された古典型4例はいずれも1回目検査で陽性になり、日齢4～5で検体の検査を行っており、早期受診を果たしている。日齢9で精査機関を受診した児(#577)でも、受診時の血液検査でNa 123mEq/L, K 7.8mEq/Lと著明な電解質異常を認めた症例が報告された。このように初回精査となる古典型の患者で生後1週の間電解質異常を来すケースはまれではなく、今後も万全を期するためには、生後1週以内に17-OHP値を判定することの必要性を示唆している。また性別判定に関しては、スクリーニング当時性別判定不能例が古典型患者で1例あり、出生時の外性器男性化に伴う性別判定困難女児例と考えられた。

また、adrenal crisisを来す可能性のある古典型4例全例が、日齢10までに専門医療機関で精査されていた。日齢10までの精査が安全であると言い切れる明確なevidenceはないものの、早い段階で精査を受けられるシステムの構築、およびその運用は重要であり、今後も引き続き注意喚起が必要であると考えら

れる。

以上、これらの調査結果から、本会のCAHスクリーニングは、塩喪失によるadrenal crisisの予防という観点、および女児における円滑な性別判定、というスクリーニングの目的に沿って、その役割を果たしていると考えられた。

また、この場を借りて、追跡調査にご協力くださった先生方に厚く御礼を申し上げます。

2017年度のCAHスクリーニングを振り返って

[1] 低出生体重児 (出生体重2,000g未満) の扱いについて

以前より新生児スクリーニング検査において、低出生体重児で2回採血し検査することの有用性について報告されており、その指針が日本マススクリーニング学会から出されていたが、2004年には現状の医療を鑑みた形で若干修正が加えられたものが日本未熟児新生児学会から発表された。その内容は、出生体重が2,000g未満の児は通常スクリーニングの採血を行った後に、①生後1ヵ月②体重が2,500gに達した時③医療施設を退院する時のいずれか早い時期で2回目の採血を行う——というものである。

本会でもその方針に沿って、出生体重が2,000g未満の児には再採血を施行するよう医療機関に依頼してきた。これを踏まえ、2011年度より2,000g未満で出生した児における2回目検査の検体数を資料に加えている(表2)。2017年度は1,950件で、全体の初回検

表 4 要精密検査者

(2017年度)

No.	体重 (g)	週数	検査回数	採血日齢	17OHP (D)	17OHP (E)	性別	精査時日齢	17-OHP (ng/mL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	副腎不全症状	男性化症状	診断	備考
570	2,934	39	1	5	100	109.2	未定	0	196	139	4.5	106	あり	あり	CAH (SL)	非典型的な外性器のため、日齢0での検査依頼あり。データはその時のもの。
571	2,724	37	3	30	8.6	3.3	男	47	2.1	138	5.7	109	なし	なし	偽陽性	
572	4,008	39	1	7	32.7	10.2	女	23	0.7	141	5.2	108	なし	なし	偽陽性の疑い	尿中ステロイドプロフィールでCAHは否定的だが、非典型的の可能性は否定できずフォロー継続
573	2,582	36	3	31	15.8	3.3	女	45	2.5	140	4.8	106	なし	なし	偽陽性	
574	2,760	34	3	33	19.9	5.4	女	65					なし	なし	偽陽性	都内で出生し、県外の施設で精査
575	2,955	37	3	36	10	3.3	男	57	13.1	138	5.1	107	なし	なし	偽陽性	
576	2,524	38	3	32	7.1	2.7	女	39	1.3	139	4.7	108	なし	なし	偽陽性	
577	3,219	37	1	4	100	76.4	男	9	216	123	7.8	88	あり	なし	CAH (SL)	
578	2,624	37	3	32	14.4	3.1	男	45	4.1	139	5.5	108	なし	なし	偽陽性	
579	2,928	39	2	14	80.6	11.3	男	14	1.3				なし	なし	偽陽性の疑い	尿中ステロイドプロフィールでCAHは否定的だが、非典型的の可能性は否定できずフォロー継続
580	3,308	40	3	28	18.9	3.6	男	46	10.1	138	5	108	なし	なし	CAH (非典型)	疑い
581	3,434	41	1	4	100	302.9	男	7	144	136	5.3	99	あり	あり	CAH (SL)	
582	4,250	40	1	4	86.3	41	男	14	198	138	5.3	104	あり	あり	CAH (SL)	

(注) SL：塩喪失型

体数に占める割合は1.98%で昨年とほぼ同様であった。この数字は2,000g未満で出生した児の割合とほぼ一致しており、2011年度以降、本スクリーニングにおいてはおおむね2回目の検査が履行されていると考えられる。

(2) RIA法17-OHP測定中止の問題

昨年の年報にも記したが、2010年11月から試薬(抗体)の問題に伴い、SRLや三菱などが受託していたRIA法を用いた17-OHPの測定ができない状態が続いている。これは、17-OHPの測定自体は保険収載されているものの、薬事承認されたキットが入手できなくなったために保険請求ができなくなっているためである。現在は、代替として一部の検査会社においてELISA法を用いた測定を行っているが、保険請求できない。また現時点(2017年12月8日)ではまだ保険収載されたとの情報はない。今後早期での保険請求再開可能になることが望まれる。

なお、スクリーニングで用いている「シーメンスへ

ルスケア・ダイアグノスティクス(株)製」および「栄研化学(株)製」のろ紙血液用の試薬は、それぞれ2000年と2010年に保険適用となっている。本会では2017年度から医療機関から要望がある場合には、このろ紙血液用試薬を用いて保険診療にのりつた形での測定を受け付けている。

以上、簡単ではあるが、2017年度先天性副腎過形成(CAH)の新生児マススクリーニングについて報告した。

参考文献

- 1) 橋本敦子, 藤川研人, 小西 薫, 間下充子, 世良保美, 鹿島田健一: 先天性副腎過形成新生児マススクリーニングにおける週数別判定基準の検討. 日本マス・スクリーニング学会誌 (0917-3803) 27巻3号: 277-281, 2017