

# 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

東京女子医科大学名誉教授

## 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、43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）」<sup>1)</sup>が出された。東京都では従来、甲状腺刺激ホルモン（以下、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が、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ている。

2019（令和元）年度からは、免疫蛍光分析装置（以下、AutoDELFIA）という自動化システムの導入が行われた。それに伴い従来のELISA法とAutoDELFIA法によるTSH値の比較検討およびTSH基準値設定を行った。両測定値の相関は良好で（ $r=0.835$ ）、回

帰直線は $y=0.9574x - 0.3292$ （ $x$ ：ELISA法、 $y$ ：AutoDELFIA法）であった。TSH基準値について東京都では従来（ELISA法）の再採血依頼は $9.0 \mu\text{IU/mL}$ 以上で、再採血率は平均0.53%であった。新たな基準値設定に際し、再採血率が変わらない点を重要と考え、AutoDELFIA法においても $9.0 \mu\text{IU/mL}$ のままとすることとした。精密検査基準も $25.0 \mu\text{IU/mL}$ のままとした。2021年にその結果を日本マススクリーニング学会で「東京都におけるELISA法とAutoDELFIA法によるTSH値の比較検討およびTSH基準値設定」と題して報告した<sup>2)</sup>。

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年が経過した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<sup>3)</sup>。その後も追跡調査を継続している。

本稿では、2021年度のスクリーニング成績のまとめを示す。

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	$\geq 25$ ：即精密検査	$\geq 12$ ：精密検査	$\geq 5$ ：精密検査
( $\mu\text{IU/mL}$ )	9～25：再採血	6～12：再々採血	
全血表示	$< 9$ ：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、遊離サイロキシン（FT<sub>4</sub>）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、 $\geq 5$ を精密検査とする

## スクリーニング成績

本会における2021年度の先天性甲状腺機能低下症(以下, 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

2019年度より, 検体受付から検査までの作業が自動化された。検体パンチは自動パンチャー「PANTHERA-PUNCHER™9」(パーキンエルマー・ジャパン製)を使用し, 検体付番には9桁の番号

表2 遊離サイロキシン (FT<sub>4</sub>) の在胎週数別・採血日齢別における平均値 (M) と M-2.5SD 値

FT <sub>4</sub> (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
在胎週数(週)						
～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 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 $\mu$ U/mL (%) (注)			TSH15 $\mu$ U/mL 以 上 の 合 計 (%) (注)
				15～40	40～100	100以上	
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)
1995～1999	489,602	455,205	15,151 (3.33)	2,935 (0.645)	94 (0.021)	60 (0.013)	3,089 (0.679)
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 (0.708)	26 (0.029)	15 (0.017)	684 (0.753)
2006	101,671	95,321	3,190 (3.35)	719 (0.754)	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 (0.809)	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 (0.535)	14 (0.014)	14 (0.014)	565 (0.563)
2014	110,629	102,729	3,081 (3.00)	474 (0.461)	16 (0.016)	18 (0.018)	508 (0.495)
				9～25	25～62.5	62.5以上	9以上の合計
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	108,989	98,456	3,075 (3.12)	578 (0.587)	21 (0.021)	24 (0.024)	623 (0.633)
2018	107,150	95,832	2,936 (3.06)	422 (0.440)	21 (0.022)	19 (0.020)	462 (0.482)
2019	101,818	93,480	3,926 (4.20)	386 (0.413)	20 (0.021)	16 (0.017)	422 (0.451)
2020	99,661	89,202	2,781 (3.12)	522 (0.585)	24 (0.027)	20 (0.022)	566 (0.635)
2021	95,404	89,550	2,720 (3.04)	399 (0.446)	18 (0.020)	5 (0.006)	422 (0.471)
計	4,551,230	4,130,148	135,876 (3.29)	20,660 (0.500)	731 (0.018)	571 (0.014)	21,962 (0.532)

(注) TSHのcut-off値は1985年度までは20 $\mu$  IU/mL, 1986年度以降は15 $\mu$  IU/mL, 2015年度以降は全血表示  
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, 1990～2019年度はELISA法, 2020年度からDELFLIA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

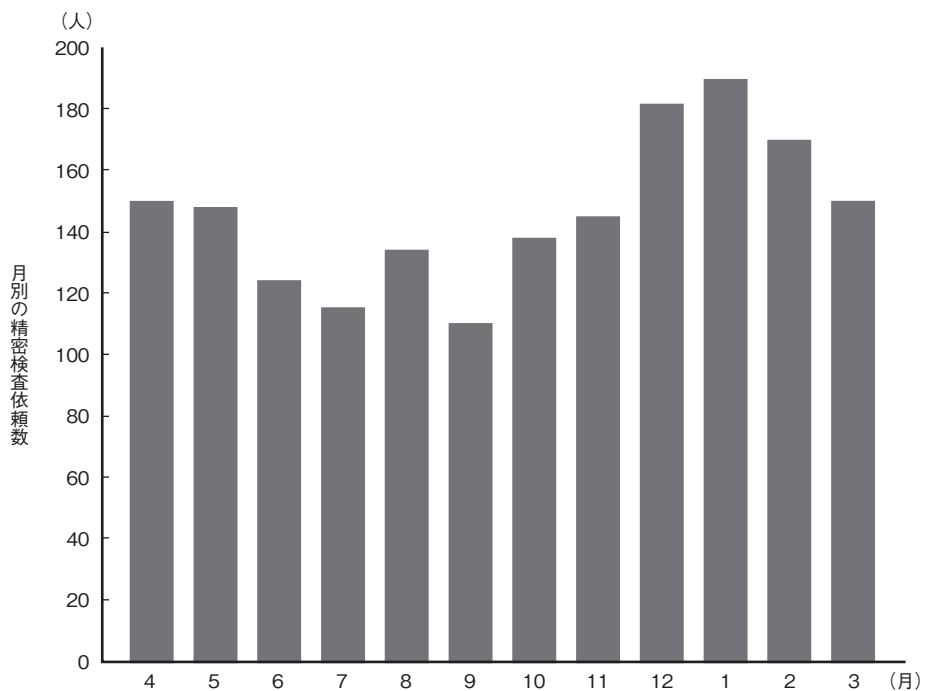
		(2021年度)							
月	初 検 検査数	低体重 2回目	保 留 検査数	再検査 依頼数 (%)	精密検査依頼数				
					初検時	再検時	計		
2021年	4	7,483	128	230	48 (0.64)	0	3	3	
	5	7,664	174	228	34 (0.44)	1	5	6	
	6	7,859	171	237	31 (0.39)	0	3	3	
	7	7,840	193	236	34 (0.43)	0	4	4	
	8	7,874	157	236	21 (0.27)	0	5	5	
	9	8,319	162	252	21 (0.25)	1	4	5	
	10	7,827	177	238	32 (0.41)	0	2	2	
	11	7,394	163	226	43 (0.58)	0	5	5	
	12	7,815	151	240	56 (0.72)	1	12	13	
	2022年	1	6,461	142	197	39 (0.60)	3	3	6
		2	6,336	113	194	43 (0.68)	3	4	7
		3	6,678	147	206	51 (0.76)	3	4	7
計	89,550	1,878	2,720	453 (0.51)	12	54	66		

と2次元バーコードの印字を行った。検体パンチの際に自動パンチャーは2次元バーコードを読み取り、AutoDELFIAへと送信される。検査室内にWi-Fi無線ルーター1台を設置し、AutoDELFIAと自動パンチャー「PANTHERA-PUNCHER™9」に接続している。

2019年度から1次検査は、AutoDELFIAを用い

た自動化システムとなった。原理は抗原抗体反応による免疫測定法を利用した固相化蛍光免疫測定法である。測定試薬は「AutoDELFIA™ Neo-hTSH 時間分解蛍光測定キット」(パーキンエルマージャパン製)を使用した。初回測定値の上位3パーセント以内の検体については2020年度4月からは、AutoDELFIA法で測定し最終判定を行った。TSH

図 月別先天性甲状腺機能低下症の精密検査数の累積人数 (2004~2021年度)



は、全血表示で25  $\mu$  IU/mL以上を示した場合には即精密検査、9～25  $\mu$  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 (P135) 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、遊離サイロキシン (FT<sub>4</sub>) をELISA法 (エンザプレートN-FT<sub>4</sub>: シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス製) で測定し、参考値とした。都立病院からの検体については、TSHとFT<sub>4</sub>の両者を測定している。陽性例については、TSH値とともにFT<sub>4</sub>値も採血医療機関に通知している。

新生児のFT<sub>4</sub>基準値は、従来1.0～3.0ng/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・採血日齢別FT<sub>4</sub>の参考値を示す<sup>4)</sup>。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。2021年度の月別スクリーニング成績を表4に示す。

2021年度のスクリーニングの総検査数は89,550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年度は、およそ7,000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。東京都の出生数は、2006年度以降は増加傾向となり、年間10万人を超えていたが、2016年度から再び減少、2020年度には10万人を切った(表3)。

2021年度のTSH (全血値) 9  $\mu$  IU/mL以上の合計は422人 (0.471%) であり、再採血となるTSH 9～25  $\mu$  IU/mLの数が399人であった。即精査となるTSH (全血値) 25  $\mu$  IU/mL以上の数は23人であった。TSH 62.5  $\mu$  IU/mL以上で至急精査が必要と考えられたケースが5例 (0.006%) 含まれていた(表3)。

精密検査依頼数の月別の変動をみると、2021年度は、10人以上と多かったのは12月のみであった(表4)。2004～2021年度の18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ている(図)。2021年度についても季節変動は従来と同様であった。

表5 2021年度の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66人 (内、2020年度2人) の追跡調査結果 (回答が得られた54人の結果)

診断	エコー所見	投薬あり
CH 32例 (48%)	低形成 4例	32例 (100%)
	異所性 0例 (疑いも含む)	
	無形性 0例 (疑いも含む)	
	腫大 1例	
	正常 18例	
一過性 8例 (12%)	未検 9例	3例 (43%)
	腫大 1例	
	正常 3例	
経過観察中 11例 (17%)	未検 4例	0例 (0%)
	正常 7件	
	未検 3例	
正常 3例 (5%)	甲状腺不応症疑い 1例	0例 (0%)
	未検 2例	
	正常 1件	

ただし、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

2021年度は、精査対象となった66人について27施設にアンケートを送付し、54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、FT<sub>4</sub>値、FT<sub>3</sub>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ている。

2021年度の合計の診断結果とエコー検査の結果を表5に示す。精密検査となった66人のうちCHと診断されたのは32人(48%)で、投薬を受けた児は32人(100%)であった。エコー検査で低形成が4例、異所性(疑いも含む)0例、無形性(疑いも含む)0例、腫大1例、正常18例であった。一過性甲状腺機能低下症(TH)は、8人(12%)であった。精密検査で正常の判定を受けたのは、3人(5%)、経過観察11人(17%)であった。

本調査で精密検査の実態を把握でき、新生児マススクリーニング検査の有効性が確認できた。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。

### 新型コロナウイルス感染症の影響の検討

新型コロナウイルス感染症のパンデミックに伴い、東京都においては感染者が2020年1月から認

められている。

本会に送られてきた新型コロナウイルス感染症の感染妊婦からの児の検体数は69件(本会で確認できたもの)であった。新型コロナウイルスに感染した新生児の検体の報告はなかった。先天性甲状腺機能低下症スクリーニングに携わる本会の検査職員で新型コロナウイルス感染者はいなかった。

2020年度にはTSH陽性率が、2018~2019年度に比し増加したが、2021年度には減少しており、新型コロナウイルス感染症のパンデミックのTSH陽性率への一定の影響は特になく考えられた。近年、2018年度から2021年度にかけて採血日齢の早期化(日齢5から4へ)が認められている。TSH値は日齢5より日齢4の検体の方が高値となる。TSH9~25 μIU/mLの再採血判定の分布をみると、日齢4の検体数が多くなってきている。採血日齢の早期化は、新型コロナウイルス感染症のパンデミックの影響なのか、あるいは他の要因があるのか不明である。採血日齢の早期化については、今後も引き続き検討する必要がある。

### おわりに

CHの新生児マススクリーニングは40年以上の歴史を刻み、わが国で多くの成果を上げている。2021年10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(2021年改訂版)」<sup>5)</sup>が出された。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FT<sub>4</sub>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いえよう。TSHとFT<sub>4</sub>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FT<sub>4</sub>の同時測定が全国的に広がることを期待されている。

東京都においては、2019年度より年1回、東京都先天代謝異常等検査連絡協議会が開催されている。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。

## 文献

- 1) 日本小児内分泌学会, 日本マススクリーニング学会: 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). 2014, [http://jspe.umin.jp/medical/files/CH\\_gui.pdf](http://jspe.umin.jp/medical/files/CH_gui.pdf) (日本小児内分泌学会ホームページ)
- 2) 小西 薫, 小倉 薫, 橋本敦子, 杉原茂孝: 東京都におけるELISA法とAutoDELFIA法によるTSH値の比較検討およびTSH基準値設定(会議録). 日本マススクリーニング学会誌31巻2号: 230, 2021.
- 3) 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.
- 4) 杉原茂孝, 原 淳, 桜井恭子, 穴澤 昭, 鈴木 建, 村田光範: 周産期医学35: .東京医学社, 東京, 1623-1627, 2005.
- 5) 日本小児内分泌学会, 日本マススクリーニング学会: 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年改訂版). 2021, [http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20211027\\_2.pdf](http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20211027_2.pdf) (日本小児内分泌学会ホームページ)



# 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准教授

## 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(昭和64)年1月より全国的に施行され、30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累計300万人を超えた。これは、世界的にみても有数の規模であり、国内最大である。

今年も従来の年報にのっとり、2021(令和3)年度の成績として、①これまでのスクリーニング成績

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(%)	採血早期で診断 された患児数
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 (0.008)	(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)	
2018	95,832	380 (0.40)	10 (0.010)	6 (0.006)	(60)	
2019	93,480	555 (0.59)	13 (0.014)	3 (0.003)	(23)	
2020	89,202	440 (0.49)	10 (0.011)	3 (0.003)	(30)	1
2021	89,550	38 (0.04)	8 (0.009)	2 (0.002)	(25)	1
総 数	3,305,694	13,809 (0.42)	618 (0.019)	161 (0.005)	(26)	2

②2021年度のスクリーニング実施状況とその成績  
 ③2021年度の精密検査者の概要④2021年度のスクリーニングを振り返り、いくつかの問題点について以下に述べる。

### 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2021年度までに発見された患児数は、追跡調査を行わなかった2005～2006年度を除くと161人で、その頻度は1/19,376 (161/3,119,589)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。

### 2021年度スクリーニング成績

#### (1) 検査方法

東京都のCAHスクリーニングは1次検査、2次検査に分けられる。1次検査はステロイド抽出未処理のまま17-OHP値を測定(直接法)する。パーキンエルマー社による自動時間分解蛍光測定法(AutoDELFIA法)を用いて、ろ紙血17-OHPを測定している。測定試薬は「AutoDELFIA TM Neo-17-OHP時間分解蛍光測定キット」(パーキンエルマージャパン製)である。初回検査で上位3パーセントおよび4ng/mL以上の検体は、2021年度よりLC-MS/MS法による測定を導入した。測定パネ

ルキットは「MS2スクリーニングCAH」(シーメンヘルスケア・ダイアグノスティクス製)で同時に5種のステロイド [17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone (17-OHP), 21-deoxycortisol (21-DOF), 11-deoxycortisol (11-DOF), Androstenedione (4-AD), Cortisol (F)]測定が可能である。先天性副腎過形成症の新生児マススクリーニングにおけるろ紙血17-OHP初回採血陽性基準、再採血基準、精密検査基準は表2のごとく変更した。本アルゴリズム作成については後述する。なお2015(平成25)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

2021年度の受付検体数は89,550件で、2020年度よりも検査数は増加した(表1)。要精密検査者は8人で例年に比べ少なかったものの、そのうちCAHと診断された児は2人であり、陽性的中率(PPV)は25%であった(表1)。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3)。

再採血数は38件(0.04%)と、2020年度の440件(0.49%)を大幅に下回った。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0.019%であり、この値と比較すると、2021年の成績は再採血、精密検査ともに平均を下回った。

陽性的中率は25%と、LC-MS/MSを導入し、PPVの改善が期待されたが、その点では大きな改善を求めなかった。この要因については今後の検討課題である。なお2018(平成30)年度の全国の成績は、日本マススクリーニング学会技術部会

表2 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、測定値が上位3パーセントおよび4ng/mL以上に対してLC-MS/MS法を実施し、以下の区分により判定する

使用キット「MS <sup>2</sup> スクリーニングCAH」	(2021年4月より)			
	17-OHP ≥	21-DOF ≥	11DOF/17-OHP ≤	(17-OHP/4-AD)/F ≥
再採血	1.50		0.30	0.30
即精査*	①	5.00	1.00	
	②	5.00		2.00

(注) \*即精査基準は①、②どちらかの条件にあてはまる場合



表3 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 <sup>1</sup>	C A H 患児数 <sup>2</sup>
					初検時	再検時		
					4	7,483		
5	7,664	174	252	7 (0.09)	1	1		
6	7,859	171	273	2 (0.03)				
7	7,840	193	264	3 (0.04)	1	1		
8	7,874	157	275	6 (0.08)		2		
9	8,319	162	277	4 (0.05)				
10	7,827	177	264	0 (0.00)		1		
11	7,394	163	252	4 (0.05)		1		
12	7,815	151	274	5 (0.06)			1	
1	6,461	142	219	3 (0.05)				
2	6,336	113	218	1 (0.02)				
3	6,678	147	218	3 (0.04)				
計	89,550	1,878	3,039	38 (0.04)	1	7	2	1
(%)			(3.39)		(0.001)	(0.008)	(0.002)	(0.053)

(注) \* 1 : NBS により診断された患児数  
\* 2 : 採血早期で診断された患児数

の報告によれば、部会に参加する37検査機関(全910,952検体)において、再採血率 0.77% (0.0731~1.459)、要精密検査率 0.073% (0.0046~0.506)、追跡調査が行われた34検査機関での陽性的中率、すなわち要精密検査対象となり実際に患者であった割合は6.6% (0.0~100.0)である。ただこのデータの多くは、2次検査に抗原抗体法を用いており、今後はLC-MS/MSを導入した施設のデータとの比較検討が必要である。

### 2021年度の要精密検査者について

前述したように、2021年度の要精密検査者(非典型的の外性器などで本疾患が疑われ、採血早期で診断された1児は含まない)は8人であった(表4)。診断は、古典型CAH2例、一過性の高17-OHP血症を含む偽陽性6例であった。また1例、臨床症状より日齢0日で採血された検体があり採血医療機関から事前に連絡を受け検査を行った例があり、これらを含めると都内での患者発生数は3例となる。スクリーニングで発見された古典型のうち1例は1回目検査(日齢4で採血)で陽性になり、日齢10に精査受診、治療が開始されており、早期受診を果たしている。

一方もう1例は、初回検査は再採血となり、2回目採血(日齢20)で要精密検査判定となり、日齢26日で精査受診をしている。血清Na、K値はいずれも正常であり、塩喪失傾向はこの時点では明らかでない。

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。

### 2021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新生児成育医学会(旧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

表4 要精密検査者

(2021年度)

No.	体重 (g)	週数	検査回数	採血日齢	17OHP(D) (ng/mL)	17-OHP (ng/mL)	21-DOF (ng/mL)	11-DOF /17-OHP	(17-OHP +4-AD)/F	性別	精査時日齢	17-OHP (ng/mL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Cl (mEq/L)	副腎不全全症状	男性化症状	診断	備考
617	3,200	39	2	20	30.4	54.19	15.05	0.00	5.99	男	26	76.2 <sup>*)</sup>	135	3.3		なし	あり	CAH(SV)	
618	696	25	2	25	14.6	9.11	0.00	0.19	1.24	女	37		132	4.5	106	なし	なし	偽陽性	
619	2,810	40	1	4	28.6	7.59	1.73	0.17	1.81	女	10	78.2 <sup>*)</sup>	135	5.6	99	なし	あり	CAH(SV)	
620	989	29	2	28	7.7	5.56	0.00	0.22	1.08	男	106	7.2	140	4.7	106	なし	なし	その他	超低体重児のステロイド代謝未熟性 継続診療中尿中プロファイル結果と臨床症状より判断
621	849	26	2	26	9.4	5.75	0.00	0.24	1.89	男	106					なし	なし	偽陽性	
622	2,985	39	2	16	3.0	1.74	0.00	0.20	1.25	女	23	1.47 <sup>*)</sup>	140	5.8	105	なし	なし	偽陽性	
623	450	22	3 <sup>*)</sup>	37	15.1	8.48	0.00	0.26	2.36	女	112	0.7	141	5.2	108	なし	なし	偽陽性	
624	2,778	38	2	17	4.5	1.88	0.00	0.18	1.58	女	28	2.57	139	6.1	105	なし	なし	その他	偽性低アストロゲン症
625	2,782	38	1	0	57.5	33.24	28.40	0.03	3.42	男	0	33.24	139.5	4.9	103	なし	なし	CAH(SL)	採血早期で診断

(注) \*1: LC-MS/MS法(ろ紙血)  
 \*2: 低体重2回目検査時点で陽性検査回数→精査になった時の採血回数  
 性別は、検体申込み書の記載に準ずる

は通常の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3)。2021年度は1,878件で、全体の初回検体数に占める割合は2.10%で2020年度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] 17-OHP測定保険収載について

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た。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り保険請求ができなくなっているためであった。今回、DENISファーマが東京医科歯科大学、本会と共同で新たな試薬(17OH-PROGESTERONE # KAP1401,

DIAsource社)についてのデータの集積を行い、体外診断用医薬品としての承認をPMDAより得て、保険収載の上、2021年1月より、SRL社による受託検査が可能となった。

[3] 郵政法の改正について

2020年12月に公布された「郵便法及び民間事業者による信書の送達に関する法律の一部を改正する法律(令和2年法律第70号)」に基づき、2021年10月以降、土曜日配達休止され、段階的に翌日配達も廃止される。このため、月曜日から水曜日に差し出した場合、改正後は1日遅れの翌々日(1日遅れ)に配達される。このことは、木曜日、金曜日の投函が、改正後はいずれも月曜日到着となることを意味する。2021年版年報で報告したように、CAHの患者は、生後2週目に日齢とともに、塩喪失が生じるリスクが上がるため、この改正による影響は大きい。東京都では本会が直接郵便局に検体を受け取りに行くことでその遅れを最小限にしている。2021年のスクリーニングで発見された2例のうち1例は初検査で発見、日齢10での医療機関受診となっており、今のところ明らかな郵政法改正による大きな影響を認めていない。今後も注意深く観察する必要がある。

[4] LC-MS/MSによるスクリーニングの導入について

前述のごとく、2021年度より、LC-MS/MSの導入を行った。LC-MS/MS導入の上で大きな問題は、複数のステロイドを同時に測定することによる、スクリーニングアルゴリズムの複雑化であり、その決定である。詳細はすでに論文化しており、そちらに譲るが、概要について簡単に述べる。

スクリーニングでは、測定対象としてパネルで直接測定できる17-OHP, 21-DOF, 11-DOF, 4-AD, Fの5種類のステロイドに加え、過去の報告や国内の他のスクリーニング検査などを参考に、基質と21-hydroxylaseの生成物とのステロイド比(4-AD+17-OHP)/Fおよび11-DOF/17-OHP, 合計7つの指標を用いた。

要精密検査基準設定については、東京都の新生児スクリーニングで2015年度から2020年度に受検した合計620,240人の新生児のうち、2次検査、ELISA-抽出法で17-OHP高値によって要精密検査と判定された65例(古典型21-OHD:26例, 非古典型21-OHD:2例, 偽陽性:37例)を用い、実際にLC-MS/MSで測定をし、その結果よりアルゴリズムを作成した。なおこの解析により判明した概要は以下の3点である。

1: 用いた7つの指標のうち、それぞれ単独で患者と偽陽性を100%判別できるものはなく、それぞれがとる値の範囲には重複する部分があった。このことは、複数の指標を用いることでより陽性的中率を高めることができることを示唆する。

2: ROC曲線作成時のAUC (Area Under the Curve) は、17-OHP:0.970, 21-DOF:0.999, 11-DOF/17-OHP:0.989, (17-OHP+4AD)/17-OHP:0.997, の4つの指標で高値であった。この4指標がスクリーニング指標として適切であると考えられた。

3: 各指標について、在胎37週未満と37週以上の検体を分け、PPVを比較したところ17-OHP以外の3つの指標では差がなかった。このことは、17-OHP以外の指標をアルゴリズムに含めることで、週数別

の基準値設定が不要になることを示唆した。

以上を元に、各値における陽性的中率、陰性的中率、特異度、感度をカットオフ値ごとに計算、精査基準のアルゴリズムを作成した。3の結果を受けて在胎週数別の基準値は設けなかった。

われわれが作成したアルゴリズムでは、陽性的中率は90%以上になることが期待されたが、2021年度の結果は25%であった。今後も例数を重ね検討する必要がある。

一方、再採血基準作成では、東京都の新生児スクリーニングで2020年5月から2021年3月に受検した合計73,467人のうち、1次検査で17-OHP値が97パーセント以上であった2,014例の残検体を用い、LC-MS/MSで値の測定を行った。従来のELISA法による再検査率は2020年度の東京都NBSにおいて約0.5%, 21-OHDの発病率0.005%に対し相対的に極めて高いことが問題であり、他のスクリーニング対象疾患などの状況を鑑み、発病率の5~10倍程度の再検査率(0.025~0.05%)を目指しアルゴリズム作成を行った。段階的なカットオフ値の組み合わせにより、目標とする適切な再検査率は0.02~0.05%(1/2000~1/5000)に合わせた。2021年度の再採血率は38件(0.04%)と、目標範囲内であった。

以上、簡単ではあるが、2021年度CAHの新生児マススクリーニングについて報告した。

## 文献

Watanabe K, Tsuji-Hosokawa A, Hashimoto A, Konishi K, Ishige N, Yajima H, Sutani A, Nakatani H, Gau M, Takasawa K, Tajima T, Hasegawa T, Morio T, Kashimada K:

The High Relevance of 21-Deoxycortisol, (Androstenedione + 17  $\alpha$  -Hydroxyprogesterone) /Cortisol, and 11-Deoxycortisol/17  $\alpha$  -Hydroxyprogesterone for Newborn Screening of 21-Hydroxylase Deficiency. J Clin Endocrinol Metab 107 (12): 3341-3352, 2022.