

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 α -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 ² 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 ^{*1} | C A H 患児数 ^{*2} |
|-----|------------|------------------|--------|-----------|-----------|---------|----------------------------|----------------------------|
| | | | | | 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 ^{*)} | 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 ^{*)} | 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 ^{*)} | 140 | 5.8 | 105 | なし | なし | 偽陽性 | |
| 623 | 450 | 22 | 3 ^{*)} | 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 α -Hydroxyprogesterone) /Cortisol, and 11-Deoxycortisol/17 α -Hydroxyprogesterone for Newborn Screening of 21-Hydroxylase Deficiency. J Clin Endocrinol Metab 107 (12): 3341-3352, 2022.