

新生児の先天性代謝異常症の スクリーニング成績 —タンデムマスによるスクリーニングを中心として—

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年度からはメープルシロップ尿症およびガラクトース血症、1977年度からは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しい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、有機酸代謝異常症、および脂肪酸代謝異常症のうち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従来の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、2016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。

2016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

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

(2016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	アミノ酸代謝異常症 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
	有機酸代謝異常症 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
		1次スクリーニング対象疾患		
		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)		
	脂肪酸代謝異常症 4疾患	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
		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	
	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)	
2次スクリーニング対象疾患	アミノ酸代謝異常症 1疾患	シトリン欠損症	Cit > 40μmol/L	Cit > 200μmol/L
	有機酸代謝異常症 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)
	脂肪酸代謝異常症 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)
	カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ (CACT) 欠損症			
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

(2016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)		
	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-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

次マススクリーニング対象疾患(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で行う。従来は、初回検査でポイトラー法の定性検査を行っていたが、用いる資材の一部である転写用ろ紙が製造中止となり、同等の代替品が無いことが判明した。ポイトラー法の定量検査は、精度は高いものの手技が煩雑なため、多量の検体に適用できるよう操作条件等を見直した。

その結果、簡便な操作でありながら十分な精度を確保できる半定量方法が確立したことから、これを確認検査に導入した。本法は日本マススクリーニング学会誌に発表し¹⁾、詳細な操作方法は、技術者研修会等で全国の検査機関に紹介している。

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。

2016年度のスクリーニング成績

[1] スクリーニング成績

2016年度の採血医療機関としての登録病産院数は411で、このうちの232施設(56.4%)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、検査に不適当と判断された検体数は40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)0件、採血量不足18件、ろ紙汚染2件、その他(採血から受付までの日数超過など)20件であった。これら40件のうち36件については再採血が行われた。

2016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101,652件で、2015年度に比べて1,237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14件(0.014%)、有機酸代謝異常検査189件(0.186%)、脂肪酸代謝異常検査41件(0.040%)、糖質代謝異常(ガラクトース血症)検査14件(0.014%)であった。再採血検査の結果、10件(0.010%)が精密検査対象となった。また、初回検

査の結果により直接精密検査を依頼した数は、17件(0.017%)であった。これら27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フェニルケトン尿症(PKU)2例、メープルシロップ尿症(MSUD)2例、プロピオン酸血症(PA)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2例の計9例であった。ガラクトース血症疑いの2例は現時点(2017年12月)で診断が確定されてい

ない。さらに、タンデムマス2次対象疾患の中からカルニチントランスポーター異常症(CTD)1例が発見され、グルタル酸血症II型(GA-II)疑い1例であった。これらの何らかの疾患が確認された、あるいは疑われる13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。他の14例はいずれも正常と診断された。その結果、本スクリーニングの2016年度の対象疾患に対する陽性適中率は33.3%(9/27)であった。ガラクトース血症のスクリーニング検査は、従

表3 先天性代謝異常症のスクリーニング成績

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	101,652	14 (0.014)	5 (0.005)	1 (0.001)	4 (0.004)	PKU 2 MSUD 2
有機酸代謝異常症	101,652	189 (0.186)	4 (0.004)	7 (0.007)	2 (0.002)	PA 2
脂肪酸代謝異常症	101,652	41 (0.040)	7 (0.007)	1 (0.001)	3 (0.003)	MCAD欠損症 1 VLCAD欠損症 2 CTD* 1,GA-II疑い* 1
糖質代謝異常症 (ガラクトース血症)	101,652	14 (0.014)	1 (0.001)	1 (0.001)	0	ガラクトース血症の疑い 2
合計		258 (0.254)	17 (0.017)	10 (0.010)	9 (0.009)	

(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

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	女	3,280	4	Leu: 402.2 μ mol/L, Ile: 235.7 μ mol/L Val: 462.9 μ mol/L, allo-Ile: 11.40 μ mol/L	—	メープルシロップ尿症
2	男	2,956	4	C14:1: 0.60nmol/mL, C14:1/C2: 0.027	—	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
3	男	3,130	5	C8: 0.66nmol/mL, C8/C10: 8.78	—	中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
4	男	3,326	4	C3: 5.44nmol/mL, C3/C2: 0.25	C3: 6.03nmol/mL, C3/C2: 0.93	プロピオン酸血症
5	男	2,852	5	C14:1: 1.29nmol/mL, C14:1/C2: 0.071	—	極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症
6	女	2,145	5	Phe: 538.2 μ mol/L	—	フェニルケトン尿症
7	男	2,956	5	Leu: 485.3 μ mol/L, Ile: 172.8 μ mol/L Val: 371.0 μ mol/L, allo-Ile: 53.70 μ mol/L	—	メープルシロップ尿症
8	女	3,282	4	Phe: 566.9 μ mol/L	—	フェニルケトン尿症
9	男	2,474	5	C3: 5.21nmol/mL, C3/C2: 0.28	C3: 3.79nmol/mL, C3/C2: 0.42	プロピオン酸血症
10	女	3,268	5	Gal: 17.4mg/dL, Gal-1-P: 2.0mg/dL, ポイトラー法; 蛍光あり, エビメラーゼ法; 蛍光あり	—	ガラクトース血症 疑い
11	女	3,280	5	Gal: 2.4mg/dL, Gal-1-P: 33.9mg/dL, ポイトラー法; 蛍光あり, エビメラーゼ法; 蛍光なし	Gal: 1.6mg/dL, Gal-1-P: 38.6mg/dL, ポイトラー法; 蛍光あり, エビメラーゼ法; 蛍光なし	ガラクトース血症 疑い
12	女	2,786	5	C0: 3.06nmol/mL	—	カルニチントランスポーター異常症*
13	女	2,532	4	C8: 0.81nmol/mL, C10: 1.21nmol/mL, C14:1: 0.56nmol/mL	—	グルタル酸血症II型 疑い*

(注) *: タンデムマス法2次スクリーニング対象疾患

来のポイトラー法を初回検査で行う方式では、ろ紙血液の乾燥・搬送中の高温多湿による酵素の失活を原因とする偽陽性が、年間10～20検体程度あった。2016年度から、初回検査でGal-R法が陽性を示した検体の確認検査にポイトラー法の半定量法を行う方式に変更したことで、このような酵素が失活した検体は初回検査のGal-R法で正常判定となるため、この分の偽陽性率の低下がうかがえる。

本会が1974年にスクリーニングを開始してから

2016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377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4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3例、中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症3例、極長鎖アシル

表5 先天性代謝異常症の年度別スクリーニング成績

(1974～2016年度)

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
計	3,967,075	8,120	876	377	PKU 39 ; HPA 31 ; BH4 2 ; MSUD 10 ; HCU 4 ; PA 11 ; MMA 1 ; GA- I 1 ; MCC 3 ; MCAD 欠損症 3 ; VLCAD 欠損症 4 ; TFP/LCHAD 欠損症 1 ; HIS 207 ; GAL- I 1 ; GAL- II 13 ; GAL- III 46 ; シトリン欠損症*2 ; CTD*5 ; CPT- II 欠損症*3 [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=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)

CoA脱水素酵素欠損症4例, 三頭酵素/長鎖3-ヒドロキシアシル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10例で, その内訳は, シトリン欠損症2例, カルニチントランスポーター異常症5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。なお, 2016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11,579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9,426人に1人の割合であった。

(2) スクリーニング受検率の推移について

2016年度の受検率(初回検査数/出生数)は90.8%で, 過去5年間(2011~2015年度)の受検率はそれぞれ94.3%, 92.9%, 92.6%, 92.5%, 93.0%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

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

表6 先天性代謝異常症の発見率

(1974~2016年度)				
疾患		初回検査数	発見数	発見率
アミノ酸代謝異常症	フェニルケトン尿症	3,967,075	39	1/101,720
	高フェニルアラニン血症	3,967,075	31	1/127,970
	ビオプテリン欠乏症	3,967,075	2	1/1,983,538
アミノ酸代謝異常症	メーブルシロップ尿症	3,967,075	10	1/396,708
	ホモシスチン尿症	3,967,075	4	1/991,769
糖質代謝異常症	ガラクトース血症	I型 3,950,869	1	1/3,950,869
		II型 3,950,869	13	1/303,913
		III型 3,332,458	46	1/72,445
有機酸代謝異常症	プロピオン酸血症	506,959	11	1/46,087
	メチルマロン酸血症	506,959	1	1/506,959
	グルタル酸血症I型	506,959	1	1/506,959
	メチルクロトニルグリシン尿症	506,959	3	1/168,986
脂脂肪酸代謝異常症	MCAD 欠損症	506,959	3	1/168,986
	VLCAD 欠損症	506,959	4	1/126,740
	TFP/LCHAD 欠損症	506,959	1	1/506,959
合計			170	1/11,579
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	506,959	2	1/253,480
	カルニチントランスポーター異常症	506,959	5	1/101,392
	CPT-II 欠損症	506,959	3	1/168,986
2次を含めた合計			180	1/9,426

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法の正確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とガラクトース血症の検査では, 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製のろ紙血液管理検体を用い, 有機酸代謝異常症と脂肪酸代謝異常症などの検査では, 米国疾病予防対策センター(CDC)製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。

事務処理システムについて

新生児スクリーニング検査の事務処理システムを更新し、2016年4月から運用を開始した。新システムの導入にあたっては、株式会社ケーシーエス製の「先天性代謝異常検査システム」が共通システムとして関東近県ですでに導入され運用されていることから、このシステムを基に本会の要望を反映したシステムを構築した。

新システム導入により、以下の点が改善した。

- ①画像データとして取り込んだ産婦氏名をそのまま結果書に印字することで、氏名の読み違い等を回避できるようになった。
- ②再採血依頼の際に、初回検査時の属性をあらかじめ印字した申込書を添付することで、同じ児について初回検査から最終結果報告までの追跡が容易になった。
- ③検査員が行っていた検査結果の判定をシステム内で行うことで、判定ミスを排除できた。

他にも複数の帳票等の見直しを行い、検査の受付から結果報告までの正確性と効率が向上した。

おわりに

2016年度はタンデムマス法が正式に導入されて5年目となる。導入初年度から5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はなく、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。さらに、精密検査・治療などを目的とした特殊検査依頼(血清アミノ酸分析、尿BH4分析、血清アシルカルニチン分析、尿有機酸分析など)にも現在は無償で対応しており、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

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、38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、2016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年が経過した2017年度には、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⁾。その発表内容の要旨を後述する。

2016年度のスクリーニング成績

本会における2016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 μ IU/mL以上を示した場合には即精密検査、9～25 μ 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。都立病院からの検体については、TSHとFT₄の両者を測定している。陽性例については、TSH値とともにFT₄値も採血医

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 (μ U/mL)	≥ 25 : 即精密検査	≥ 12 : 精密検査	≥ 5 : 精密検査
全血表示	9～25 : 再採血	6～12 : 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

療機関に知らせている。

新生児のFT₄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FT₄の参考値を示す³⁾。ただし、これはあ

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	
	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				

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。2016年度の月別スクリーニング成績を表4に示す。

2016年度のスクリーニングの総検査数は101,652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。その結果、2016年度の総検査数は101,652

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

(1980～2016年度)

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) μ U/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)
計	4,038,208	3,663,568	120,447 (3.29)	18,353 (0.501)	627 (0.017)	483 (0.013)	19,463 (0.531)

(注) TSHのcut-off値は1985年度までは20 μ U/mL、1986～2014年度は15 μ U/mL、2015年度以降は全血表示への変更に伴い9 μ U/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

(2016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		
2016年	4	7,945	150	256	50 (0.63)	2	1	3	
	5	8,655	150	282	65 (0.75)	2	6	8	
	6	8,851	193	264	56 (0.63)	0	7	7	
	7	8,721	164	260	56 (0.64)	2	8	10	
	8	9,110	215	277	64 (0.70)	5	5	10	
	9	8,739	166	264	49 (0.56)	3	4	7	
	10	8,826	153	278	59 (0.67)	1	4	5	
	11	8,684	146	314	82 (0.94)	1	8	9	
	12	8,490	191	287	95 (1.12)	7	9	16	
	2017年	1	8,016	164	252	80 (1.00)	1	12	13
		2	7,531	142	236	56 (0.74)	3	11	14
		3	8,084	165	257	70 (0.87)	0	3	3
計	101,652	1,999	3,227	782	27	78	105		
(%)		(1.97)	(3.17)	(0.77)	(0.027)	(0.077)	(0.103)		

人となり、2005年度(90,784人)に比べて10,868人増加している(表3)。

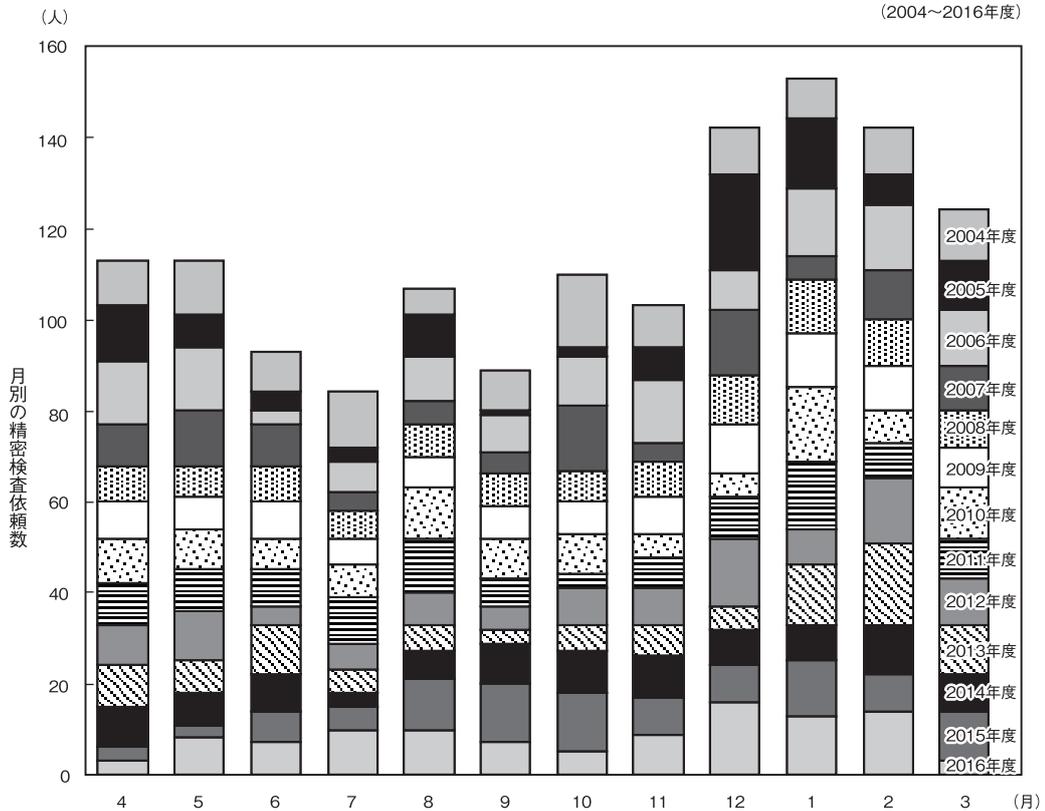
2016年度のTSH(全血値)9 μ IU/mL以上の合計は707人(0.696%)であり、再採血となるTSH9~25 μ IU/mLの数が670人であった。即精査となるTSH(全血値)25 μ IU/mL以上の数は37人で、2015年度とほ

ぼ同数であった。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7例(0.007%)含まれていた(表3)。

精密検査依頼数月別の変動をみると、2016年度は、10人以上と多かったのは、7月、8月、12月、1月、2月であった(表4)。2004~2016年度の13年間の累積

図 月別先天性甲状腺機能低下症の精密検査数

(2004~2016年度)



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、2004~2016年度の13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8月に開催された第44回日本マススクリーニング学会学術集会での発表要旨²⁾を示す。

2016年度は、対象新生児101,652人のうち0.1%に当たる105人が精査の対象となった。そのうち88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。2017年7月までに、36施設の担当医より78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78人のうちCHと診断されたのは40人で、陽性反応適中度は51%、投薬を受けた児は52人(67%)であった。ろ紙血TSH軽度高値例(5~9 μ IU/mL)の中からもCH患児が発見され、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約7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)の中には、ダウン症や母親に卵管造影経験者がおり、その影響があると考えられた。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。

今回の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。

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を期待されている。

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280万人を超え, その規模は当然ながら国内最大規模であり, 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, ②2016年度のスクリーニング実施状況とその成績, ③2016年度の精密検査者の概要, ④2016年度のスクリーニングを振り返り——として, 2016年度の成績といくつかの問題点について以下に

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 (%)	(1984~2016年度)	
					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)	
総 数	2,839,174	11,945 (0.42)	564 (0.020)	143 (0.005)	(25)	

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2016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143人で、その頻度は1/19,854 (143/2,839,174)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。

2016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 '栄研'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

2016年度の受付検体数は101,652件で、前年度よりも検査数は減少したが、4年連続して検査数は10万人を超えている(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519件(0.51%)と、前年度の468件(0.45%)を上回り、精密検査数は10件(0.010%)と、前年度よりさらに減少した(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、70.0%と、2010年の70.5%にわずかに及ばないものの、全体の平均(約27%)と比較しても極めて高い数値であった。要精密検査対象者は医療機関を受診し精査を行うことになるため、患者側の負担も大きいと考えられることから、今後も高い数値を維持できるようにしていきたい。

早産児における17-OHPの判定法に関しては、さまざまな方法により偽陽性率を減らすことが試みられているが、本会では1989年度より、早期産あるいは低出生体重児には成熟児とは異なる基準を用いることで偽陽性率を減らすよう努めてきた。一方で、従

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	7,945	150	250	48 (0.60)			
5	8,655	150	277	42 (0.49)	1		1
6	8,851	193	297	56 (0.63)	1		1
7	8,721	164	286	35 (0.40)	2	1	1
8	9,110	215	325	32 (0.35)		1	
9	8,739	166	310	25 (0.29)	2		2
10	8,826	153	348	43 (0.49)			
11	8,684	146	378	28 (0.32)	1		1
12	8,490	191	385	36 (0.42)			
1	8,016	164	357	76 (0.95)			1
2	7,531	142	343	56 (0.74)	1		
3	8,084	165	347	42 (0.52)			
計	101,652	1,999	3,903	519 (0.51)	8	2	7
(%)		(1.97)	(3.84)		(0.008)	(0.002)	(0.007)

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月から)			
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年度からは全血値表示とした
2016年度からは在胎週数のみの判定区分である

来本会が採用をしてきた出生時体重、在胎週数双方を参考とする基準は、その運用が煩雑であることが問題であった。そのため、検査の効率化なども考慮し、2016年度より在胎週数のみを用いた判定基準を採用した(表3)。

在胎週数のみでも問題なく安全に施行できると判断した根拠は、国内他施設で同様の基準を設けている場合ほとんどが在胎週数のみを用いていること、東京都のスクリーニング結果を用いた後方視検討では、検査の陽性率は出生時体重よりも、より在胎週数に依存して高くなること(Tsuji, et al : BMC Pediatrics 15 : 209, 2015.), 過去3年間のスクリーニング結果を在胎週数のみによる基準で再検討した結果、見逃し例(偽陰性)に該当する例がいなかったこと、である。

このようにして、今回新たな基準を用いたが、要精密検査症例の割合は周産期医療が発達し早産児が増える以前と比較してもほとんど変わらない割合で推移している。

2016年度の要精密検査者について

前述したように、2016年度の要精密検査者は10人であった(表4)。診断は、古典型CAH (21水酸化酵素欠損症) 5例、非古典型1例、非古典型を疑う病型不明1例、一過性の高17-OHP血症を含む偽陽性3例であった。発見された古典型5例はいずれも1回目検査で陽性になり、日齢3～5日で検体の検査を行って

おり、早期受診を果たしている。中には日齢8に精査機関を受診したにもかかわらず、受診時の血液検査でNa 128mEq/L, K 6.7mEq/Lと電解質異常を認めた症例が報告された。昨年度年報で報告した症例ほどではないものの、こうしたケースは稀ではなく、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であった例が2例あり、いずれも古典型患者であり、出生の外生殖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5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エビデンスはないものの、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。

表4 要精密検査者

(2016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
560	2,470	36	1	4	100.0以上	180.4	男	2	30.9	133	5.4	105	あり	なし	CAH (SL)	出生病院にて入院中に診断
561	2,289	35	1	8	32.9	15.3	男	70	5.6	140	4.7	108	なし	なし	偽陽性	
562	3,076	42	1	5	48.1	41.2	男	9	33.5	135	6.3	102	なし	なし	CAH (病型未確定, 古典型)	ACTH:273.7pg/mL、アルドステロン:86.8ng/dL、レニン活性:129.2ng/mL/h
563	2,975	36	1	4	27.1	12.7	男	40	2.9	137	5		なし	なし	CAH (非古典型の疑い)	ACTH迅速負荷頂値(60分):9.4ng/mL (抽出血清)
564	3,858	38	3	31	9.7	3.6	女	92	1.2	178	4.2	105	なし	なし	ベックウイズ ウイデーマン症候群	
565	3,170	38	3	32	8.7	3.9	女	35	3.9	138	5.9	107	なし	なし	偽陽性	尿ステロイドプロファイルで21-deoxycortisol 代謝物正常
566	3,658	40	1	5	100.0以上	142.5	未定	8	156	128	6.7	92	あり	あり	CAH (SL)	ACTH:345pg/mL
567	2,864	39	1	3	100.0以上	404.9	未定	2	404.9	143	4.2	108	あり	あり	CAH (SV)	
568	3,058	40	1	5	22.7	10.9	女	47	19.8	138	5.8		なし	なし	CAH (NC)	
569	2,650	38	1	5	100.0以上	160.9	男	9	317.4	132	6.8	96	あり	なし	CAH (SL)	

(注) SL:塩喪失型
SV:単純男性型
NC:非古典型

2016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2)。2016年度は1,999件で、全体の初回検体数に占める割合は1.97%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。今後一日も早く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「シーメンスヘルスケア・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。本会では医療機関から要望がある場合には、保険診療にのっとりた形

での測定を受け付けていく予定である。

以上、簡単ではあるが、2016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。