

# 新生児スクリーニング検査

## ■検査を指導した先生

石毛美夏

日本大学病院小児科外来医長・専任講師

鹿島田健一

東京医科歯科大学大学院講師

杉原茂孝

東京女子医科大学東医療センター教授

高木耕一郎

東京産婦人科医会副会長

谷垣伸治

東京産婦人科医会理事

村田光範

東京女子医科大学名誉教授

山田正興

東京産婦人科医会会長

(50音順)

(協力)

東京都

東京産婦人科医会

都内精密検査・治療機関

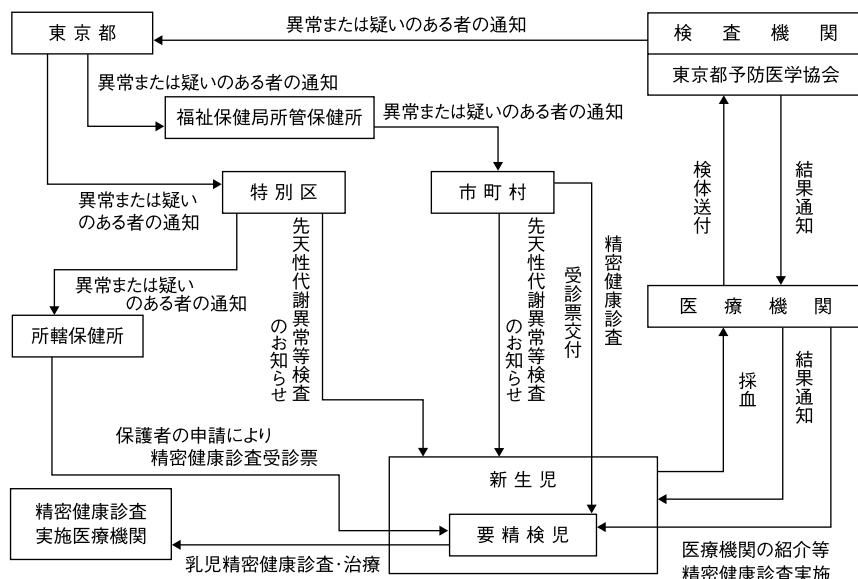
## ■検査の方法とシステム

新生児スクリーニング検査は東京都内の新生児を対象に1974(昭和49)年9月から開始した。検査は下図のシステムで実施している。採血医療機関は新生児の血液を乾燥ろ紙血液とし、東京都予防医学協会(以下、本会)に郵送する。検査結果は本会から医療機関に報告し、陽性となった新生児は精密健康診査実施医療機関で確定診断され、治療と指導が行われる。検査費用は1977年度から国の公費となり、2001年度からは一般財源化により東京都の公費として運用されている。

検査の対象疾患は、開始当初はアミノ酸代謝異常症2疾患であったが、徐々に範囲を広げ、1993年度からはアミノ酸代謝異常症3疾患、糖質代謝異常症1疾患、内分泌疾患である先天性甲状腺機能低下症および先天性副腎過形成症の6疾患となった。

2012年度からタンデムマス法を用いた新しい検査方法の導入により、アミノ酸代謝異常症に2疾患を追加し、新たに7疾患の有機酸代謝異常症、4疾患の脂肪酸代謝異常症を対象として、計19疾患のスクリーニングに拡大された。さらに、2018年度からは脂肪酸代謝異常症に1疾患が追加され、計20疾患のスクリーニングを実施している。

検査システム



# 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」の対象疾患は、先天性代謝異常症と先天性内分泌疾患（先天性甲状腺機能低下症および先天性副腎過形成症）に大別される。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（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るスクリーニングを行っていた。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質量分析計（タンデムマス）を用いた新生児マススクリーニング検査（タンデムマス法）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。このことから、2011年3月に厚生労働省母子保健課長通達により本法の導入が推奨され、東京都では2012年4月から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。そして新たに2018年4月から、今までタンデムマス法2次スクリーニング対象疾患（タンデムマス2次対象疾患）と位置づけられてきた脂肪酸代謝異常症のカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII欠損症が追加され、先天性代謝異常症のスクリーニングは18疾患となった。

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、2018年度の先天性代謝異常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込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

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

(2018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 > 180 $\mu$ mol/L (LC/MS/MS)	Phe > 360 $\mu$ mol/L (LC/MS/MS)
		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 > 250 $\mu$ mol/L かつ Leu > 267 $\mu$ mol/L (LC/MS/MS)	Leu > 457.8 $\mu$ mol/L (LC/MS/MS)
		ホモシスチン尿症 (HCU)	Met > 100 $\mu$ mol/L (LC/MS/MS)	Met > 268.4 $\mu$ mol/L (LC/MS/MS)
		シトルリン血症 I 型 (Cit I)	Cit > 100 $\mu$ mol/L (LC/MS/MS)	Cit > 200 $\mu$ mol/L (LC/MS/MS)
	有機酸代謝異常 7疾患	アルギニノコハク酸尿症 (ASA)	Cit > 100 $\mu$ mol/L かつ ASA > 1.5 $\mu$ mol/L (LC/MS/MS)	Cit > 200 $\mu$ mol/L かつ ASA > 5.0 $\mu$ mol/L (LC/MS/MS)
		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 > 0.25 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 > 1.00 nmol/mL	C5 > 5.00 nmol/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 > 0.25 nmol/mL	(未定)
		複合カルボキシラーゼ欠損症 (MCD)		
	脂肪酸代謝異常 5疾患	3-メチルクロトニルグリシン尿症 (MCCD)	C5-OH > 1.00 nmol/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 > 0.30 nmol/mL かつ C8/C10 > 1.40	C8 > 0.60 nmol/mL かつ C8/C10 > 1.40
		極鎖アシル CoA 脱水素酵素 ( VLCAD) 欠損症	C14:1 > 0.40 nmol/mL かつ C14:1/C2 > 0.013	C14:1 > 0.40 nmol/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
	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 > 0.40 かつ C14/C3 > 0.41	(C16+C18:1)/C2 > 0.40 かつ C14/C3 > 0.41	
	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 > 0.050 nmol/mL	(未定)	
	2次スクリーニング対象疾患	アミノ酸代謝異常 1疾患	シトルリン欠損症	Cit > 40 $\mu$ mol/L
有機酸代謝異常 1疾患		$\beta$ -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 2疾患		カルニチントランスポーター異常症 (CTD)	C0 < 8.00 nmol/mL	C0 < 6.00 nmol/mL
酵素法	糖質代謝異常 1疾患	ガラクトース血症	ガラクトース 8.0 mg/dL 以上	ガラクトース 20.0 mg/dL 以上
		ガラクトース-1-リン酸 25.0 mg/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-4-エピメラーゼ活性 蛍光発色なし	(未定)	

(注) Phe= フェニルアラニン, Leu= ロイシン, Ile= イソロイシン, Val= バリン, 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= プロピオニルカルニチン, C5= イソバレルルカルニチン, C5:1= チグリルカルニチン, C5-DC= グルタルルカルニチン, C5-OH= 3ヒドロキシイソバレルルカルニチン, C8= オクタノイルカルニチン, C10= デカノイルカルニチン, C14= ミリストイルカルニチン, 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

(2018年度)

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

(注) 1) タンデム質量分析法, 2) 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法, 3) ガスクロマトグラフィー/質量分析法

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。

2018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5疾患のタンデムマス法1次スクリーニング対象疾患(タンデムマス1次対象疾患)17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18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2次対象疾患の4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17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が疑われた場合には、タンデムマス法による確認検査および液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法(LC/MS/MS法)による初回とは異なった検査(2次検査)を行う。初回検査で有機酸代謝異常症と脂肪酸代謝異常症が疑われた場合には、タンデムマス法による確認検査を行い、場合によってはLC/MS/MS法またはガスクロマトグラフィー/質量分析法(GC/MS法)による2次検査を行う。なお、アミノ酸代謝

異常症の2次検査法は2017年度までは高速液体クロマトグラフィー法(HPLC法)で行っていたが、2018年度からLC/MS/MS法へ変更し、より精度の高い検査を行っている<sup>1)</sup>。

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法<sup>2)</sup>を導入した。初回検査は、酵素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。初回検査でガラクトース血症が疑われた場合には、酵素法による確認検査を行い、さらに2次検査にガラクトース-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。哺乳不良児では、初回検査として酵素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の検査を行う。

## スクリーニング成績

### [1] スクリーニング成績

2018年度の採血医療機関としての登録産院数は375施設で、このうちの258施設(68.8%)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33件で、その内訳は所定の日数より

早く採血された検体2件, 採血量不足16件, ろ紙汚染1件, その他(採血から受付までの日数超過など)14件であった。これら33件すべてで取り直しが実施され, 新たに送付された検体を用いて初回検査が行われた。

2018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95,832件で, 2017年度に比べて2,624件減少した。再採血を依頼した数は120件(0.125%)で, その内訳はアミノ酸代謝異常検査9件(0.009%), 有機酸代謝異常検査70件(0.073%), 脂肪酸代謝異常検査

27件(0.028%), 糖質代謝異常(ガラクトース血症)検査14件(0.015%)であった。精密検査を依頼した数は延べ29件(0.030%)であり, 初回検査時に精密検査となった数が10件(0.010%)で, 再採血から精密検査となった数は19件(0.020%)であった。再採血から精密検査となった中には, 2疾患が疑われた1例がいるため, 実際の精密検査実施人数は28例である。これら28例はいずれも精密検査実施医療機関を受診しており, その結果, タンデムマス1次対象疾患またはガラクトース血症として診断された症例は9例であった。

表3 先天性代謝異常症のスクリーニング成績

(2018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	95,832	9 (0.009)	0 (0.000)	5 (0.005)	0 (0.000)	(シトリン欠損症*1)
有機酸代謝異常症	95,832	70 (0.073)	2 (0.002)	7 (0.007)	4 (0.004)	プロピオン酸血症 2 メチルマロン酸血症 1 3-メチルクロトニルグリシン尿症 1
脂肪酸代謝異常症	95,832	27 (0.028)	8 (0.008)	4 (0.004)	4 (0.004)	極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症 3 カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII欠損症 1
糖質代謝異常症 (ガラクトース血症)	95,832	14 (0.015)	0 (0.000)	3 (0.003)	1 (0.001)	ガラクトース血症Ⅲ型 1
合計		120 (0.125)	10 (0.010)	19 (0.020)	9 (0.009)	

(注)\*: タンデムマス2次対象疾患(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

(2018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	3,436	5	C14:1; 0.46nmol/mL, C14:1/C2: 0.055	—	VLCAD 欠損症
2	女	3,040	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, ポイトラー法; 蛍光あり, エピメラーゼ法; 蛍光あり	ガラクトース血症Ⅲ型
3	女	3,536	5	C14:1; 0.45nmol/mL, C14:1/C2: 0.027	—	VLCAD 欠損症
4	女	3,200	4	(C16+C18:1) /C2; 1.14, C14/C3; 2.20	—	CPT- II 欠損症
5	女	2,494	4	C3; 6.93nmol/mL, C3/C2; 0.27	C3; 3.60nmol/mL, C3/C2; 0.42	PA
6	男	2,956	5	C5-OH; 1.47nmol/mL	C5-OH; 2.81nmol/mL	MCCD
7	女	2,992	5	C14:1; 0.48nmol/mL, C14:1/C2: 0.031	—	VLCAD 欠損症
8*	男	1,710	28	Cit; 389.5 μmol/L, ASA; 0.0 μmol/L, Gal; 18.3mg/dL, Gal-1-P; 1.5mg/dL, ポイトラー法; 蛍光あり, エピメラーゼ法; 蛍光あり	—	(シトリン欠損症)*2
9	男	2,482	4	C3; 5.31nmol/mL, C3/C2; 0.28	C3; 5.63nmol/mL, C3/C2; 0.38	PA
10	男	2,508	5	C3; 10.40nmol/mL, C3/C2; 1.21	—	MMA

(注)\*1: 低体重2回目回収時に精密検査と判定 \*2: タンデムマス法2次スクリーニング対象疾患

その内訳はプロピオン酸血症2例、メチルマロン酸血症1例、3-メチルクロトニルグリシン尿症1例、極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症3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1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)1例であった。また、2疾患(ガラクトース血症およびシトルリン血症Ⅰ型)疑い例はタンデムマス2次対象疾患であるシトルリン欠損症と診断された。

これら何らかの疾患が確認された10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。

精密検査の診断症例10例以外の18例のうち、14例は正常と診断され、4例は現時点(2019年10月)で未確定である。その結果、本スクリーニングの2018年度の1次対象疾患に対する陽性適中率は現時点で33.3%であった。

[2]スクリーニング開始からの成績

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 I 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 ～ 10	491,918	794	81	15	PKU 3 ; HPA 4 ; MSUD 2 ; GAL- I 1 ; GAL- II 2 ; GAL- III 3
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 ; シトルリン欠損症* 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 ; MCCD 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 ; MCCD 2 ; VLCAD 欠損症 1 ; GAL- III 1 ; シトルリン欠損症* 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 ; MCCD 2 ; MCAD 欠損症 1 ; VLCAD 欠損症 3 ; シトルリン欠損症* 1 ; CTD* 1
2018	95,832	120	29	9	PA 2 ; MMA 1 ; MCCD 1 ; VLCAD 欠損症 3 ; CPT- II 欠損症 1 ; GAL- III 1 ; シトルリン欠損症* 1
計	4,161,363	8,326	926	393 2次対象 疾患 13 対象外 疾患 20	PKU 39 ; HPA 31 ; BH4 2 ; MSUD 10 ; HCU 5 ; PA 13 ; MMA 2 ; GA- I 1 ; MCCD 6 ; MCAD 欠損症 4 ; VLCAD 欠損症 10 ; CPT- II 欠損症 1 ; TFP/LCHAD 欠損症 1 ; HIS 207 ; GAL- I 1 ; GAL- II 13 ; GAL- III 47 *シトルリン欠損症 4 ; * CTD 6 ; * CPT- II 欠損症 3 (2次対象疾患期間の2012～2017年度) [H-MET 7 ; T-MET 6 ; Cit I 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=メーブルシロップ尿症; HCU=ホモシチン尿症; Cit I=シトルリン血症Ⅰ型; 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; MCCD=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; 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, ホモシチン尿症  
 1976年度 4疾患 ; フェニルケトン尿症, ホモシチン尿症, メーブルシロップ尿症, ガラクトース血症  
 1977～1993年度 5疾患 ; フェニルケトン尿症, ホモシチン尿症, メーブルシロップ尿症, 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, ホモシチン尿症, メーブルシロップ尿症, ガラクトース血症  
 2012～2017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(カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII欠損症を除く16疾患)とガラクトース血症(1疾患)  
 2018年度～ 18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(17疾患)とガラクトース血症(1疾患)

本会が1974年にスクリーニングを開始してから2018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393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13例、メチルマロン酸血症2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6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10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1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)47例であった。タンデムマス2次対象疾患は13例で、その内訳は、シトリン欠損症4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。カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII欠損症は2018年度からタンデムマス1次対象疾患となったため、それ以前に発見された3例は2次対象疾患として算入し、表6においても同様の扱いとした。また、シトルリン血症I型1例が1986年に発見されているが、発見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。

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11,065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カルニチントランスポーター異常症および1次対象疾患導入以前に発見されたカルニチンパルミトイ

表6 先天性代謝異常症の発見頻度

(1974~2018年度)					
疾 患		初回検査数	発見数	発見頻度	
アミノ酸代謝異常	フェニルケトン尿症	4,161,363	39	1/106,702	
	高フェニルアラニン血症	4,161,363	31	1/134,238	
	ビオプテリン欠乏症	4,161,363	2	1/2,080,682	
	メープルシロップ尿症	4,161,363	10	1/416,136	
	ホモシスチン尿症	4,161,363	5	1/832,273	
糖質代謝異常	ガラクトース血症	I型	4,145,157	1	1/4,145,157
		II型	4,145,157	13	1/318,858
		III型	3,526,746	47	1/75,037
有機酸代謝異常	プロピオン酸血症	701,247	13	1/53,942	
	メチルマロン酸血症	701,247	2	1/350,624	
	グルタル酸血症I型	701,247	1	1/701,247	
	メチルクロトニルグリシン尿症	701,247	6	1/116,875	
脂肪酸代謝異常	MCAD欠損症	701,247	4	1/175,312	
	VLCAD欠損症	701,247	10	1/70,125	
	CPT-II欠損症	95,832	1	1/95,832	
	TFP/LCHAD欠損症	701,247	1	1/701,247	
合 計			186	1/11,065	
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		701,247	4	1/175,312	
カルニチントランスポーター異常症		701,247	6	1/116,875	
CPT-II欠損症*		605,415	3	1/201,805	
2次を含めた合計			199	1/9,125	

(注) \* 2次対象疾患期間(2012~2017年度)のCPT-II欠損症の成績

ルトランスフェラーゼII欠損症を含めた全体の発見頻度は9,125人に1人の割合であった。

### [3] スクリーニング受検率の推移について

2018年度の実検率(初回検査数/出生数)は89.4%で、過去5年間(2013~2017年度)の実検率はそれぞれ92.6%、92.5%、93.0%、90.8%、90.3%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(確認検査)  
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. 同一の検体を用いて、初回検査とは異なる検査法の実施(2次検査)

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LC/MS/MS法で2次検査を行い、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LC/MS/MS法、GC/MS法で2次検査を行う。ガラクトース血症の検査では、酵素法で陽性となった検体についてボイトラー法およびエピメラゼ法で2次検査を行う。

### 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. 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内部精度管理ろ紙血液検体およびコントロールろ紙血液(標準ろ紙血液検体)を用いて、X-R管理図法などで精度管理を行っている。

### 5. 内部標準物質を用いた管理

タンデムマス法ならびにLC/MS/MS法では毎測定時に内部標準物質の信号強度を記録し、個々の検体の測定時に突発的な信号強度変動の有無を確認している。

#### (2) 外部精度管理

NPO法人タンデムマス・スクリーニング普及協会(以下、TMS協会)と米国CDCが実施している技能試験(PT試験:未知濃度が添加されたるろ紙血液検体の測定)および精密度試験(QC試験:既知濃度が添加されたるろ紙血液検体の測定)に参加している。TMS協会はおのおの年3回と年1回、CDCはおのおの年3回と年2回の試験を実施している。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の導入による対象疾患の拡大等

により依頼数が激増。これらの検査を継続的に運用するために有償化での実施を検討し、関係医療機関等のご理解を得るよう努め、2017年度から依頼元である医療機関に検査費用の負担をお願いした。なお、本分析は東京都内の医療機関からの依頼にのみ対応している。

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で検査依頼を連絡し、所定の書式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する。依頼方法等の詳細については、本会HPで紹介している<sup>3)</sup>。

2018年度の受託実績は以下のとおりである。総検体数は2,387件で、有償化初年度であった前年度と比べ6.9%増加した。検体種類別の件数は、ろ紙血液1,642件(69%)、血清522件(22%)、尿等223件(9%)であった。検査項目別の件数は、アミノ酸分析663件(28%)、タンデムマス分析772件(32%)、ガラクトース検査81件(3%)、尿中有機酸分析187件(8%)、副腎過形成症検査662件(28%)、その他22件(1%)であった。

### おわりに

2018年度はタンデムマス法が正式に導入されて7年目となる。本年度から対象疾患となったカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII欠損症は脂肪酸代謝異常症の1種であり、低血糖時や感染症を契機にエネルギーの枯渇によって乳幼児突然死の原因ともなり得る疾患である。本症は、タンデムマス法が試験研究で実施されていた2002年当初からスクリーニングの対象候補とされてきたが、当時の指標であるC16かつC18:1を使用した試験研究で偽陰性例が確認されたことから、2011年3月に厚生労働省が発したタンデムマス法によるスクリーニングのタンデムマス1次対象疾患から除外され、タンデムマス2次対象疾患として扱われてきた。しかし、2012～2013年の2年間に実施された研究で、C16かつ



(C16+C18:1) /C2を指標とし、6例の本症が発見された成果によって、2017年7月に厚生労働省からカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ欠損症をタンデムマス1次対象疾患とする通達が発せられた。これと同時に、より鋭敏な指標である(C16+C18:1) /C2かつC14/C3が提唱され、両指標ともに健常新生児検体の測定値分布上の99.9%タイル値を本症のカットオフ値とすることとした。その結果、東京都における本症スクリーニング初年度の成績は、再採血数1件(0.001%)、総精査数5件(0.005%)、発見患児数1件、陽性的中率20.0%と良好なスクリーニングが行え、発見された罹患児に対しては早期発見・治療に導くことができ、スクリーニングの意義を最大限発揮できたと考えている。今後数年間で蓄積されたデータを精査し、よりよい指標値を設定し偽陽性例の低減にも対応したいと考えている。

また、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合せが少なくない。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。患児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。

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 小西 薫)

### 参考文献

- 1) 石毛信之, 渡辺和宏, 長谷川智美, 小西 薫, 世良保美, 石毛美夏: LC/MS/MSによる新生児マススクリーニングの二次検査法の有効性. 日本先天代謝異常学会雑誌 34: 183, 2018.
- 2) 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: ポ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.
- 3) 東京予防医学協会ホームページ: 新生児マススクリーニング関連疾患の分析依頼. [https://www.yobouigaku-tokyo.or.jp/baby/medical\\_page\\_analysis.html](https://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、40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（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変革であったと考える。

本稿では、2018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>2)</sup>。

## スクリーニング成績

本会における2018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、乾燥ろ紙血中の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  $\mu$  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FT<sub>4</sub>

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 ( $\mu$ U/mL)	$\geq 25$ : 即精密検査	$\geq 12$ : 精密検査	$\geq 5$ : 精密検査
全血表示	9～25 : 再採血 < 9 : 正常	6～12 : 再々採血 < 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

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>3)</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

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 $\mu$ 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	96,823	90,219	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 (0.55)	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)
				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 (0.462)	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 (3.09)	422 (0.440)	21 (0.022)	19 (0.02)	462 (0.482)
計	4,254,347	3,857,916	126,458 (3.20)	19,353 (0.501)	705 (0.018)	530 (0.014)	20,552 (0.533)

(注) TSHのcut-off値は1985年度までは20 $\mu$ U/mL、1986年度以降は15 $\mu$ U/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

(2018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	
2018年	4	7,538	137	233	39 (0.52)	2	8	10	
	5	8,776	170	276	50 (0.57)	4	6	10	
	6	8,179	178	255	30 (0.37)	3	6	9	
	7	7,975	163	243	31 (0.39)	2	5	7	
	8	8,940	158	269	40 (0.45)	4	3	7	
	9	7,953	178	244	19 (0.24)	2	5	7	
	10	8,965	191	277	29 (0.32)	1	2	3	
	11	8,063	172	242	26 (0.32)	1	4	5	
	12	7,940	189	238	37 (0.47)	5	9	14	
	2019年	1	7,844	172	237	32 (0.41)	3	5	8
		2	6,774	135	212	36 (0.53)	2	9	11
		3	6,885	119	210	35 (0.51)	1	4	5
	計	95,832	1,962	2,936	404	30	66	96	
	(%)		(2.05)	(3.06)	(0.42)	(0.031)	(0.069)	(0.100)	

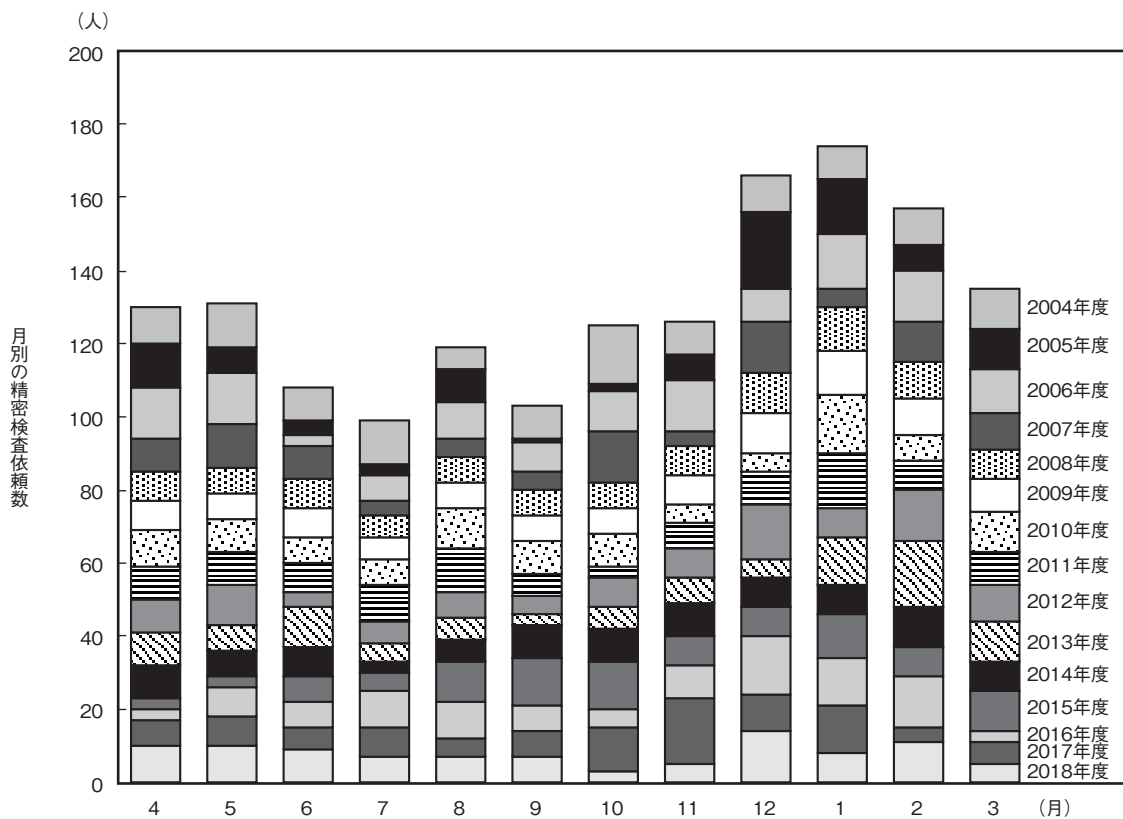
示す。2018年度の月別スクリーニング成績を表4に示す。

2018年度のスクリーニングの総検査数は95,832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)。

2018年度のTSH(全血値)9 $\mu$  IU/mL以上の合計は462人(0.482%)であり、再採血となるTSH 9～

図 月別先天性甲状腺機能低下症の精密検査数



25  $\mu$  IU/mL の数が422人であった。即精査となるTSH(全血値) 25  $\mu$  IU/mL以上の数は40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19例(0.02%)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、2018年度は、10人以上と多かったのは、4月、5月、12月、2月であった(表4)。2004～2018年度の15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)。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42施設にアンケートを送付し、31施設の担当医より92人についての回答が得られた。2018年度は、精査対象となった96人について41施設にアンケートを送付し、76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。

2017～2018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。精密検査を受診した168人のうちCHと診断されたのは103人(61%)で、そのうち投薬を受けた児は99人(96%)であった。一過性甲状腺機能低下症(TH)は、38人(23%)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

表5 2017～2018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168人の追跡調査結果

診断	エコー所見	投薬あり
CH 103例 (61%)	低形成 17例(異所性疑い3例含む)	99例 (96%)
	無形成 2例(異所性・疑いも含む)	
	腫大 9例	
	正常 45例	
	未実施 13例・記入なし 6例	
一過性 38例 (23%)	腫大 2例	12例
	正常 21例	
	記入なし 4例・未検 4例	
正常 21例 (13%)	正常 7例	0例
	未検 4例・記入なし 6例	
その他不明 6例		

る傾向にあると推測される。精密検査で正常の判定を受けたのは、21人(13%)であった。

入院中の児を含めると要精密検査対象者の約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。

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。

## 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、第一の問題点と言えよう。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

がることが期待されている。

本会では、2019年度より検体受付から検査までを自動化するシステムの導入について検討が進められている。

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). 2014, 日本小児内分泌学会ホームページ <http://jspe.umin.jp/medical/files/CH-gui.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, 累計300万人を超えた。これだけのデータが1ヵ所に集まるスクリー

ニングは世界をみても稀少であり, 無論, 国内最大規模である。

今年も従来の年報にのっとり, 2018年度の成績として, ①これまでのスクリーニング成績, ②2018年度のスクリーニング実施状況とその成績, ③2018年度の精密検査者の概要, ④2018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

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 (0.008)	(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)
総 数	3,033,462	12,776 (0.42)	587 (0.019)	153 (0.005)	(26)

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2018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153人で、その頻度は1/19,827 (153/3,033,462)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。

### 2018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

2018年度の受付検体数は95,832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380件(0.40%)と、前年度の451件(0.46%)を大きく下回り、精密検査数は10件(0.010%)と、前年度より減少した(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0.019%であり、比較すると再採血、精密検査ともに、平均を下回った。特にここ数年は、要精密検査の割合が0.010～0.013%と約0.020%の平均値と比べ30～50%減少している。結果的に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60%と、全体の平均(26%)よりも著しく高い値であった。陽性的中率はここ10年では、41%と4割を超えている。この的中率は全国的にみても高い値であると考えられる。

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	7,538	
5	8,776	170	289	36 (0.41)		2	
6	8,179	178	283	36 (0.44)	1	1	1
7	7,975	163	278	35 (0.44)			
8	8,940	158	292	21 (0.23)	3		3
9	7,953	178	255	24 (0.30)	1		1
10	8,965	191	277	28 (0.31)			
11	8,063	172	271	31 (0.38)	1		1
12	7,940	189	286	37 (0.47)			
1	7,844	172	281	27 (0.34)	1		
2	6,774	135	252	38 (0.56)			
3	6,885	119	226	25 (0.36)			
計	95,832	1,962	3,257	380 (0.40)	7	3	6
(%)			(3.40)		(0.007)	(0.003)	(0.006)

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

### 2018年度の要精密検査者について

前述したように、2018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) 6例、一過性の高17-OHP血症を含む偽陽性3例、不明が1例であった。発見された古典型6例はいずれも1回目検査で陽性になり、日齢5～6日で検体の検査を行っており、5～14日の間に受診、治療が開始されており、早期受診を果たしている。このうち、男性化徴候が明らかでなく、通常の診療では見つかりにくい男児は、日齢10～14日の間に受診をしている。いずれの児もNa 130mEq/L未満, K 7.0mEq/L以上といった塩喪失徴候は明らかでなかった。またNo.592は日齢5に死亡したと報告されており、詳細はCAHの診断も含め不明である。No.591の性別不明については、本検査で原因を明らかにすることができ、性別判定の一助になった可能性が高いと考えられる。

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。

### 2018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)。2018年度は1,962件で、全体の初回検体数に占める割合は2.05%で前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] RIA法17-OHP測定中止の問題

前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

表4 要精密検査者

(2018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
583	2870	37	3	29	8.7	2.7	男	55	1.6	142	4.9	108	なし	なし	偽陽性	
584	3000	37	3	27	10.9	3.0	女	72	0.8	137	5.6	103	なし	なし	偽陽性	
585	3068	35	2	16	46.2	14.8	男	28		137	4.6	97	なし	なし	偽陽性	
586	3126	39	1	5	36.3	10.4	女	8	68.1	136	5.1	101	なし	あり	CAH (SL)	
587	3080	37	1	5	100	72.7	男	11	153	135	6.6	97	あり	あり	CAH	
588	3751	41	1	6	100	160.2	男	11	439	132.7	5.7	100.4	あり	なし	CAH (SL)	
589	3782	38	1	5	41.5	18.5	男	14	78.0	136	5.7	105	なし	あり	CAH (SL)	
590	3254	37	1	5	100	164.2	男	10	137.5	130	6.7	91	なし	なし	CAH (SL)	
591	3040	38	1	5	100	74.8	未定	5	70.2	141	5.8	109	なし	あり	CAH (SL)	
592	3420	40	1	5	32.5	11.1	男								不明	死亡 (日齢5)

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。

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社製」および「栄研化学社製」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。

### 〔3〕CAHにおける塩喪失症状発症時期の検討について

今回われわれは、東京都予防医学協会にある2017年までの記録をもとに、CAHの患者で、受診時にNa 130mEq/L未満になる児について検討を加えた。その結果、受診日齢と血清Na値は負に相関すること、その回帰直線が130mEq/L以下になる

日齢が約11日であったことを見出した。このことは、日齢11日を過ぎると塩喪失症状を来す可能性が高くなることを示唆するが、日頃われわれが感じている感覚に近いデータであった。また受診日齢は男性と女性では有意に差があり、女性において3日ほど受診日齢が早かった(女性 生後6.2日, 男性 生後9.0日)。これは、女性は外性器の男性化でスクリーニング前に気づかれ易いのにに対し、男性は男性化徴候がわかりづらく、臨床症状、身体所見から本疾患を疑うことが困難であることに起因していると考えられる。詳細は来年の年報で報告するが、スクリーニングの体制を評価する上では、受診平均日齢を男女で算出するのではなく、男性のみで算出する形が、より厳密なスクリーニング体制の評価を可能にすると考えられた。

以上、簡単ではあるが、2018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。