



# 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(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って本法の導入が推奨された。そのため、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それまでの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、現在18疾患を対象に検査が行われている。

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、2019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

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

(2019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)	
	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)		
	有機酸代謝異常 7疾患	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)			
		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)			
	脂肪酸代謝異常 5疾患	中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症	C8 > 0.30 nmol/mL かつ C8/C10 > 1.00	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	Cit > 200 $\mu$ 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

(2019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	
	UDPガラクトース-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。

2019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(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方法<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。初回検査で陽性を示した検体の確認検査は酵素法を行い、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

2019年度の採血医療機関としての登録病院産院数は417施設で、このうちの251施設(60.2%)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、その内訳は所定の採血日齢(日齢4から6)より早く採血された検体1件、採血量不足11件、ろ紙汚染3件、その他(採血から受付までの日数超過など)25件であった。これら40件全てで取直しが実施され、新たに送付された検体を用いて

検査が行われた。

2019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93,480件で、2018年度に比べて2,352件減少した。再採血を依頼した数は89件(0.095%)で、その内訳はアミノ酸代謝異常検査11件(0.012%)、有機酸代謝異常検査38件(0.041%)、脂肪酸代謝異常検査17件(0.018%)、糖質代謝異常(ガラクトース血症)検査23件(0.025%)であった。精密検査を依頼し

た数は36件(0.039%)であり、初回検査時に精密検査となった数が24件(0.026%)で再採血から精密検査となった数は12件(0.013%)であった。その内、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14例であった。その内訳はメープルシロップ尿症1例、シトルリン血症I型1例、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、中鎖アシルCoA脱

表3 先天性代謝異常症のスクリーニング成績

(2019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	93,480	11 (0.012)	4 (0.004)	0 (0.000)	2 (0.002)	メープルシロップ尿症 1 シトルリン血症 I 型 1
有機酸代謝異常症	93,480	38 (0.041)	6 (0.006)	3 (0.003)	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	93,480	17 (0.018)	12 (0.013)	6 (0.006)	6 (0.006)	中鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症 1 極長鎖アシル CoA 脱水素酵素欠損症 5
糖質代謝異常症 (ガラクトース血症)	93,480	23 (0.025)	2 (0.002)	3 (0.003)	2 (0.002)	ガラクトース血症 III 型 1 ガラクトース血症 IV 型 1
合計		89 (0.095)	24 (0.026)	12 (0.013)	14 (0.015)	

表4 確認された疾患のスクリーニング時検査結果

(2019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	2,935	5	Gal; 19.4mg/dL, Gal-1-P; 4.2mg/dL, ポイトラー法; 蛍光あり, エピメラゼ法; 蛍光あり	—	ガラクトース血症 IV 型
2	男	3,246	4	C8; 0.30nmol/mL, C8/C10; 1.53	C8; 0.31nmol/mL, C8/C10; 1.53	MCAD 欠損症
3	女	3,190	4	C5-OH; 5.91nmol/mL	—	MCCD
4	男	2,992	4	C3; 5.75nmol/mL, C3/C2; 0.31	—	MMA
5	女	2,972	4	C14:1; 0.40nmol/mL, C14:1/C2; 0.015	C14:1; 0.40nmol/mL, C14:1/C2; 0.016	VLCAD 欠損症
6	男	2,584	4	C14:1; 0.97nmol/mL, C14:1/C2; 0.059	—	VLCAD 欠損症
7	女	3,490	4	C3; 4.65nmol/mL, C3/C2; 0.31	C3; 4.85nmol/mL, C3/C2; 0.57	PA
8	男	2,550	4	C14:1; 0.46nmol/mL, C14:1/C2; 0.021	—	VLCAD 欠損症
9	男	3,715	5	Leu; 2041.0μmol/L, allo-Ileu; 147.3μmol/L	—	MSUD
10	女	2,682	5	C14:1; 0.40nmol/mL, C14:1/C2; 0.034	C14:1; 0.40nmol/mL, C14:1/C2; 0.020	VLCAD 欠損症
11*1	男	3,614	15	Cit; 243.4μmol/L, ASA; 0.0μmol/L	—	Cit I
12	女	2,716	5	C3; 4.43nmol/mL, C3/C2; 0.38	C3; 4.24nmol/mL, C3/C2; 0.63	PA
13	女	2,784	5	Gal; 1.6mg/dL, Gal-1-P; 35.1mg/dL, ポイトラー法; 蛍光あり, エピメラゼ法; 蛍光なし	Gal; 2.3mg/dL, Gal-1-P; 40.9mg/dL, ポイトラー法; 蛍光あり, エピメラゼ法; 蛍光なし	ガラクトース血症 III 型
14	男	2,915	4	C14:1; 1.59nmol/mL, C14:1/C2; 0.058	—	VLCAD 欠損症
15*2	女	2,350	5	Cit; 28.7μmol/L, Gal; 0.9mg/dL	Cit; 301.5 μ mol/L, Gal; 52.4mg/dL	シトルリン欠損症

(注) \* 1: 日齢 2 時点で「新生児マススクリーニング関連疾患の分析」による検査を施行  
\* 2: 再採血検査結果は「新生児マススクリーニング関連疾患の分析」時の結果を記載

水素酵素欠損症1例, 極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症5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, ガラクトースムクターゼ欠損症(ガラクトース血症Ⅳ型)1例であった。さらに, 新生児スクリーニング終了後に, 代謝異常症を疑う臨床症状を呈した症例があり, 後述の「新生児マススクリーニング関連疾患の分析」を施行し, 1例が2次対象疾患のシトリン欠損症と診断された。こ

れら2019年度出生の児で先天性代謝異常症と診断された15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14例以外の22例のうち, 11例は正常と診断され, 11例は現時点(2020年11月)で未確定である。その結果, 本スクリーニングの2019年度の1次対象疾患に対する陽性的中率は現時点で38.9%であった。

表5 先天性代謝異常症の年度別スクリーニング成績

(1974~2019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	86	PKU 5 ; HPA 4 ; BH4 1 ; MSUD 1 ; Cit I 1 ; GAL- II 5 ; GAL- III 10 ; HIS 59 ; [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	16	PKU 4 ; HPA 5 ; BH4 1 ; GAL- III 6 ; [H-MET 1]
2001 ~05	470,316	893	67	22	PKU 1 ; HPA 6 ; BH4 1 ; MSUD 3 ; GAL- II 1 ; GAL- III 9 ; GAL- IV ; [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- III 1 ; GAL- IV 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- III 1 ; GAL- IV 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	8	HCU 1 ; MCCD 2 ; MCAD 欠損症 1 ; VLCAD 欠損症 4 ; シトリン欠損症* 1 ; CTD* 1
2018	95,832	120	29	10	PA 2 ; MMA 1 ; MCCD 1 ; VLCAD 欠損症 4 ; CPT- II 欠損症 1 ; GAL- III 1 ; シトリン欠損症* 1
2019	93,480	89	36	14	MSUD 1 ; C it I 1 ; PA 2 ; MMA 1 ; MCCD 1 ; MCAD 欠損症 1 ; VLCAD 欠損症 5 ; GAL- III 1 ; GAL- IV 1 ; シトリン欠損症* 1
計	4,254,843	8,415	962	412	PKU 39 ; HPA 31 ; BH4 3 ; MSUD 11 ; HCU 5 ; Cit I 1 ; PA 15 ; MMA 3 ; GA- I 1 ; MCCD 7 ; MCAD 欠損症 5 ; VLCAD 欠損症 17 ; CPT- II 欠損症 1 ; TFP/LCHAD 欠損症 1 ; HIS 207 ; GAL- I 1 ; GAL- II 11 ; GAL- III 48 ; GAL- IV 4
				2次対象 疾患 14 対象外 疾患 20	* シトリン欠損症 5 ; * 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=ホモシスチン尿症; Cit I=シトリン血症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; GAL- IV=ガラクトースムクターゼ欠損症; 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=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, ホモシスチン尿症, 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, ホモシスチン尿症, 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)

[2] スクリーニング開始からの成績

本会が1974年にスクリーニングを開始してから2019年度までの年度別スクリーニング成績を表5に示した。なお、前年度以前の年報時には診断が確定していなかった精密検査対象者が本年度に診断がついた場合、表5、表6および下記疾患数に追加している。そのため、前年度以前の年報と一致しない場合があるがご留意いただきたい。また、ガラクトース血症Ⅳ型は2018年にわが国で発見された新しいガラクトース血症の一種であり<sup>3)</sup>、これまで臨床症状等からガラクトース血症Ⅱ型と診断されていた2012年、2013年の例では、遺伝子解析によりガラクトース血症Ⅳ型と診断されたため、本年度の集計で変更を行った。これらを考慮した、現在までに発見されたスクリーニング対象疾患数は412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)3例、メープルシロップ尿症11例、ホモシスチン尿症5例、シトルリン血症Ⅰ型1例、プロピオン酸血症15例、メチルマロン酸血症3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7例、中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症5例、極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症17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)11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)48例、ガラクトースムタローゼ欠損症(ガラクトース血症Ⅳ型)4例であった。タンデムマス2次対象疾患は14例で、その内訳は、シトリン欠損症5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

表6 先天性代謝異常症の発見頻度

(1974~2019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	4,254,843	39	1/109,099
	高フェニルアラニン血症	4,254,843	31	1/137,253
	ビオプテリン欠乏症	4,254,843	3	1/1,418,281
	メープルシロップ尿症	4,254,843	11	1/386,804
	ホモシスチン尿症	4,254,843	5	1/850,969
	シトルリン血症Ⅰ型	794,727	1	1/794,727
糖質代謝異常	ガラクトース血症	Ⅰ型	1	1/4,238,637
		Ⅱ型	11	1/385,331
		Ⅲ型	48	1/88,305
		Ⅳ型	4	1/1,059,659
有機酸代謝異常	プロピオン酸血症	794,727	15	1/52,982
	メチルマロン酸血症	794,727	3	1/264,909
	グルタル酸血症Ⅰ型	794,727	1	1/794,727
	メチルクロトニルグリシン尿症	794,727	7	1/113,532
脂肪酸代謝異常	MCAD 欠損症	794,727	5	1/158,945
	VLCAD 欠損症	794,727	17	1/46,749
	CPT-Ⅱ 欠損症	189,312	1	1/189,312
	TFP/LCHAD 欠損症	794,727	1	1/794,727
合計			204	1/9,596
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	794,727	5	1/158,945	
カルニチントランスポーター異常症	794,727	6	1/132,455	
CPT-Ⅱ 欠損症*	605,415	3	1/201,805	
2次を含めた合計			218	1/8,129

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

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例を2次対象疾患として算入し、表5、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9,596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8,129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

2019年度の実検率(初回検査数/出生数)は88.5%

で、過去5年間(2014～2018年度)の受検率はそれぞれ92.5%, 93.0%, 90.8%, 90.3%, 89.4%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ポ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ろ紙血液管理検体(コントロール検体)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タンデムマス・スクリーニング普及協会(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。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、依頼数が激増した。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。なお、本分析は東京都内の医療機関からの依頼のみに対応している。

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、概ね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、本会ホームページで紹介している<sup>4)</sup>。

2019年度の受託実績は以下のとおりである。総検体数は2,870件で、前年度と比べ20.2%増加した。検体種類別の件数は、ろ紙血液1,881件(66%)、血清763件(27%)、尿等226件(8%)であった。検査項目別の件数は、アミノ酸分析1,011件(35%)、タンデムマス分析858件(30%)、ガラクトース検査137件(5%)、尿中有機酸分析185件(6%)、副腎過形成症検査652件(23%)、その他27件(1%)であった。

## おわりに

2019年度は公費での新生児マススクリーニングが



開始され43年目を迎え、タンデムマス法が正式に導入されて8年目となる。東京都のアミノ酸代謝異常症のメープルシロップ尿症(MSUD)について、42年間の成績をまとめ、2019年10月に秋田県で開催された日本先天代謝異常学会にて「東京都におけるメープルシロップ尿症マススクリーニングの成績と2次検査の有効性について」と題し報告した<sup>5)</sup>。

本章の精度管理で示したように、本会では偽陽性率の低減や陽性的中率の向上を目的に2次検査を実施している。本会では、アミノ酸代謝異常症に対して2次検査をいち早く取り入れ、1977年から2017年度まではHPLC法、2018年度以降はLC-MS/MS法での検査を行っている。今回報告したMSUDは、新生児期からケトアシドーシス、けいれん、意識障害により、発達障害をきたす疾患である。東京都においては43年間で11例のMSUD罹患者を発見し、その発見頻度は約40万人に1人と大変稀な疾患だが、罹患者を新生児マススクリーニングによって早期に発見し、治療を行うことで前述した症状を管理することが可能となる。しかしながら、新生児マススクリーニングで罹患者を効率よく精密医療機関へ導くためにはいくつか問題がある。採血を行う出生5日目前後の新生児では、哺乳の未確立が散見され、しばしば異化亢進をきたす。MSUDの指標であるロイシンとイソロイシンは、異化亢進時にエネルギー源として活用される物質の一つであることから、疾患でなくてもこれらの指標が上昇するため偽陽性が生じやすくなる。本会では2次検査を用い、MSUD罹患者で特異的に上昇するアロイソロイシンを検出し、かつロイシンの単独値で評価できる。実際に同時期に行ったMSUDスクリーニングの成績を全国の検査機関と比べると、再採血率は約6倍低く、陽性的中率においては100%であり約3倍高かった。この結果からも、罹患者における早期発見だけでなく、偽陽性を減らすことで保護者への負担を低減することが可能であることから、2次検査がもたらす効果は大きいと考えられた。

今回はMSUDに絞って報告を行ったが、他のア

ミノ酸代謝異常症や一部の有機酸代謝異常症においても2次検査を実施している。このようにして、新生児マス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、必要に応じて精密医療機関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。

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は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: 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
- 3) Wada Y, et al. Biallelic GALM pathogenic variants cause a novel type of galactosemia. Genet Med 2018; 27: 438-45
- 4) [https://www.yobouigaku-tokyo.or.jp/baby/medical\\_page\\_analysis.html](https://www.yobouigaku-tokyo.or.jp/baby/medical_page_analysis.html)
- 5) 渡辺和宏, 長谷川智美, 石毛信之, 小西 薫, 石毛美夏: 東京都におけるメープルシロップ尿症マススクリーニングの成績と二次検査の有効性について. 日本先天代謝異常学会雑誌 35: 211, 2019



# 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、41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。また、2019年度からは、免疫蛍光分析装置（以下、Auto DELFIA）という自動化システムの導入が行われた。

本稿では、2019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>。その後も追跡調査を継続している。

## スクリーニング成績

本会における2019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

2019年度より検体受付から検査までを自動化することとなった。検体パンチは自動パンチャー PANTHERA-PUNCHERTM9（パーキンエルマー社製）を使用し、検体付番には9桁の番号と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次元バーコード読取り、Auto DELFIA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、Auto DELFIAと自動パンチャーPANTHERA-PUNCHERTM9につないでいる。

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 (μIU/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パーセンタイルのものについては、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、≥5を精密検査とする

2019年度から1次検査は、Auto DELFIAを用いた自動化システムとなった。原理は抗原抗体反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。初回測定値の上位3パーセント以内の検体については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、最終判定を行った。TSH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/

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

在胎週数 (週)	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		
~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 セントの件数 (%) (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)
計	4,356,165	3,951,396	130,375 (3.30)	19,739 (0.500)	689 (0.017)	546 (0.014)	20,974 (0.531)

(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

(2019年度)

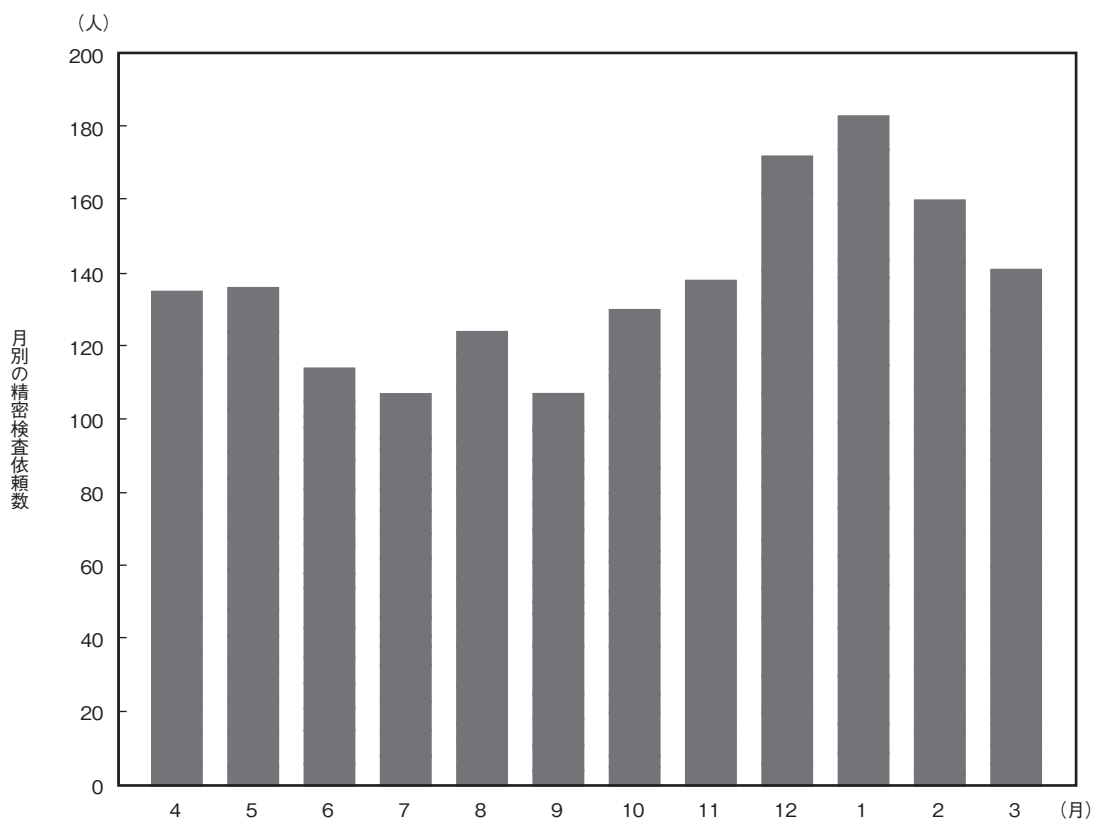
	月	初 検 検査数	低体重 2回目	保 留 検査数	再検査 依頼数 (%)	精密検査依頼数			
						初検時	再検時	計	
2019年	4	7,365	153	237	34 (0.46)	1	4	5	
	5	9,013	173	354	37 (0.41)	2	3	5	
	6	7,364	146	260	28 (0.38)	2	4	6	
	7	8,463	161	296	26 (0.31)	3	5	8	
	8	8,250	196	300	29 (0.35)	1	4	5	
	9	7,566	164	267	17 (0.22)	1	3	4	
	10	8,534	163	337	32 (0.37)	3	2	5	
	11	7,634	174	314	26 (0.34)	2	10	12	
	12	7,582	170	427	40 (0.53)	1	5	6	
	2020年	1	7,747	128	400	32 (0.41)	0	9	9
		2	7,078	167	360	27 (0.38)	2	1	3
		3	6,884	146	371	49 (0.71)	2	4	6
	計 (%)	93,480	1,941 (2.08)	3,923 (4.20)	377 (0.40)	20 (0.021)	54 (0.058)	74 (0.079)	

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>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

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 (2004~2019年度)



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。2019年度の月別スクリーニング成績を表4に示す。

2019年度のスクリーニングの総検査数は93,480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(表3)。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。

2019年度のTSH(全血値)9 $\mu$  IU/mL以上の合計は422人(0.451%)であり、再採血となるTSH 9～25 $\mu$  IU/mLの数が386人であった。即精査となるTSH(全血値)25 $\mu$  IU/mL以上の数は36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16例(0.017%)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、2019年度は、10人以上と多かったのは、11月のみであった(表4)。2004～2019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

2019年度は、精査対象となった74人について32施設にアンケートを送付し、60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>

表5 2019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74人(内、前年度2名)の追跡調査結果(回答の得られた60人の結果)

診断	エコー所見	投薬あり
CH 34例 (46%)	無・低形成 4例	34例 (100%)
	異所性 1例(疑いも含む)	
	腫大 1例	
	正常 17例	
	不明・記入なし 11例	
一過性 22例 (30%)	腫大 3例	9例 (41%)
	正常 4例	
	記入なし 3例・未検 12例	
正常 4例 (5%)	正常 1例	0例 (0%)
	未検 1例・記入なし 3例	

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。

2019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74人のうちCHと診断されたのは34人(46%)で, そのうち投薬を受けた児は34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)1例, 腫大1例, 正常大17例であった。一過性甲状腺機能低下症(TH)は, 22人(30%)であった。精密検査で正常の判定を受けたのは, 4人(5%)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が期待されている。

TSHの初回測定値の上位3パーセント以内の検体については2018年度と同様にELISA法で確認検査を行って判定をしたが, 次年度はAuto DELFIAで判定を行う予定である。2019年3月から, 新生児マススクリーニング検体3,317件を用いて基準値の変更の必要性などについて検討を行っている。

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](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(平成元)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。これだけのデータが一カ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、2019年度の成績として、①これまでのスクリーニング成績②2019年度のスクリーニング実施状況とその成績③2019年度の精密検査者の概要④2019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

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)
2019	93,480	555 (0.59)	13 (0.014)	3 (0.003)	(23)
総 数	3,126,942	13,331 (0.43)	600 (0.019)	156 (0.005)	(26)

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2019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156人で、その頻度は1/18,852 (156/2,940,837)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。

### 2019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(4月まで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、5月より株式会社パーキンエルマー社製キット)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 '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

2019年度の受付検体数は93,480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555件(0.59%)と、前年度の380件(0.40%)を上回り、精密検査数は13件(0.014%)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0.43%、精密検査が0.019%であり、この値と比較すると、2019年度の成績は、再採血は平均を上回り、精密検査は下回った。ここ数年は、特に要精密検査の割合が0.010～0.014%と平均値とくらべ30～50%減少している。陽性的中率は23%と、全体の平均(26%)を下回った。これは2015～2018年が比較的高い陽性的中率を示していたのに比べるとかなり低い値である。ただ、こ

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	7,365	
5	9,013	173	362	52 (0.58)	1		
6	7,364	146	238	49 (0.67)			
7	8,463	161	302	51 (0.60)			
8	8,250	196	283	53 (0.64)		1	
9	7,566	164	279	27 (0.36)	1	1	
10	8,534	163	291	49 (0.57)		2	
11	7,634	174	310	40 (0.52)	1	1	
12	7,582	170	307	52 (0.69)		3	
1	7,747	128	337	68 (0.88)		1	
2	7,078	167	296	34 (0.48)			
3	6,884	146	279	41 (0.60)			
計	93,480	1,941	3,557	555	2	11	3
(%)			(3.81)	(0.59)	(0.002)	(0.012)	(0.003)

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 (不当軽量児), LFD (不当重量児) 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

こ10年で限れば38.4%と4割近くである。前年度(2018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の報告によれば、部会に参加する37検査機関(全91万952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検査機関での陽性適中率, 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)であった。これらに比べ、陽性的中率は全国的にみても著しく高い値であると考えられる。

### 2019年度の要精密検査者について

前述したように、2019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) 2例, 非古典型1例, 一過性の高17-OHP血症を含む偽陽性10例であった。発見された古典型2例はいずれも1回目検査で陽性になり、日齢4～5日で採血を行っており、日齢9までに受診、治療が開始されており、早期受診を果たしている。いずれもNaが130mEq/L以上, Kが7.0mEq/L未満といった塩喪失徴候は明らかでなく、性別は女性であった。

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たい。

### 2019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)。2019年度は1,941件で、全体の初回検体数に占める割合は2.08%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。

表4 要精密検査者

(2019年度)																
No.	体重 (g)	週数	検査回数	採血日齢	17-OHP (D)	17-OHP (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
593	854	26	4	57	9.9	11.2	女	71	19.2	135	3.8	98	なし	なし	偽陽性	
594	3104	38	3	28	9.3	6.4	男	49	2.1	139	5.7	106	なし	なし	偽陽性	
595	2624	38	3	28	2.9	2.9	女	41	1.2	141	5.1	108	なし	なし	その他	胎生皮質遺残
596	3588	39	3	32	6.2	4.7	女	118	10.9	138	4.9	107	なし	なし	CAH(NC)	
597	2865	38	3	28	7.1	3.2	女	46	14.2	139	5.5	108	なし	なし	偽陽性	
598	3358	40	1	4	174.7	148.1	女	3	170.2	133	5.4	105	なし	あり	CAH(SL)	精査決定前に埼玉小児へ転院
599	2782	37	3	30	5.4	4.7	女	38	9.6	140	4.8	106	なし	なし	偽陽性	
600	960	26	4	43	25.1	11.7	女	54		142	3.0	110	なし	なし	その他	胎生副腎遺残
601	3024	38	1	5	30	34.9	女	9	143	134	5.8	100	あり	あり	CAH(SL)	
602	2368	36	3	29	12.5	11.4	女	180	9.9	140	4.7	107	なし	あり	その他	左副腎腫瘍
603	2500	37	3	28	5.4	4.2	女	58	<0.1	136	5.2	104	なし	なし	偽陽性	
604	2472	38	3	28	3.8	4.4	男	40	2.7	139	5.1	106	なし	なし	偽陽性	
605	1716	35	3	39	11.3	6	男	67	1.4	137	4.6	104	なし	なし	偽陽性	

## [2] RIA法17-OHP測定中止の問題

2020年版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。

現在、一般の血清17-OHP測定については、DENISファーマ社が、DIAsource社製の17-OHP測定キット(#KAP1401)を用いた臨床試験を行い、体外医薬品としての申請をPMDA(独立行政法人医薬品医療機器総合機構)に行っている。近い将来、17-OHPが保険収載され、測定可能となると思われる。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っとった形での測定を

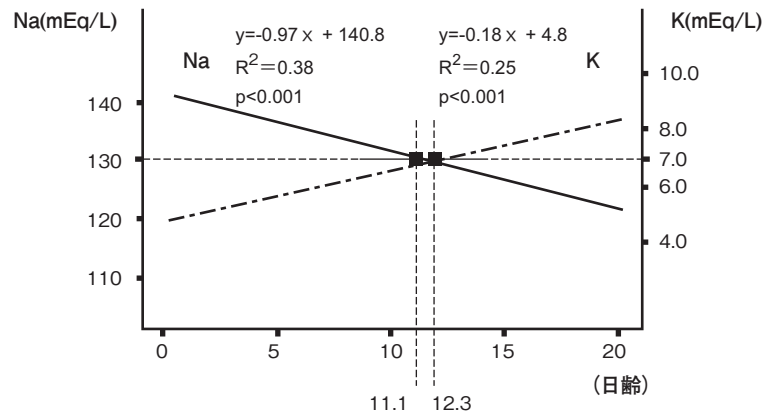
受け付けている。

## [3] CAHにおける塩喪失症状発症時期の検討について

2020年版の年報で、われわれは本会にある2017年までの記録をもとに、21OHD発症初期の電解質異常が生じる経過について、2019年9月に京都府で行われた第53回小児内分泌学会で簡単に報告した。これらについて概説する。

解析対象は、初回検査で精査となり、追跡調査ができた古典型21OHD患者100例である。初診時日齢は性差があり、男性は9.0+/-3.5、女性は6.2+/-3.9であった。これは女性では生下時の非典型的な外性器で気づかれるケースが多く、男性ではその発見が主にはスクリーニングに負うためと考えられた。初診時血清Na、血清K値は日齢にそれぞれ正、負に比例し、その回帰直線上血清Na130mEq/L未満、血清K7mEq/L以上になると予測される日齢はそれぞれ11.1日、12.3日とほぼ一致した(図)。全体で低Na血症、もしくは高K血症を来している児の割合は、男性45.5%、女性27.3%、全体で37.4%であった。純粹にスクリーニングだけで発見されると考えられる男性だけをみると、半数近くが受診時に塩喪失症状を発症していることになる。また日齢12日

図 医療機関受診時の血清電解質の値と日齢の相関



対象は、2018年までの東京都スクリーニングで発見された21OHD患者のうち、初回精査となり、追跡調査が可能であった100例の解析。血清Na、血清K値はいずれも日齢と有意に直線的に相関し、回帰直線上、日齢11～12で低Na血症、高K血症を生じることが予想された。我々が、Clin Endocrinol (Oxf). 2020 Oct 1. doi: 10.1111/cen.14347より改編。

以降に受診した児では、実に約70%の児が低Na血症 (<130mEq/L) もしくは高K血症 (>7mEq/L) を示し、遅くとも日齢11日までに受診し、治療を開始する必要があると考えられた。一方、生後7日までに低Na血症、高K血症を呈した症例は1例のみであった。これらは、21OHDの塩喪失は、ある一時点を閾値に急激に進行するのではなく、生後より一定の速度で進行し、それが顕在化するの生後2週目であることを意味する。したがって、塩喪失症状を未然に防ぐ意味では、理想的には全例日齢7日までに治療開始できる体制であることが望まれると考えられた。

また体重増加の有無は塩喪失症状の有無を予測する上で有用な指標になる可能性が示された。こ

れは、生後7～14日の21OHD患者、および偽陽性患者の病歴を振り返ると、受診時に体重増加を示す児の中では、低Na血症もしくは高K血症の塩喪失 (Na<130mEq/L もしくはK>7.0mEq/L) を発症している児を認めなかった。体重増加を認めている場合には、重症な塩喪失を発症している可能性が極めて低いことを示唆する。このことは、直接スクリーニングの体制に活用できるものではないが、たとえばスクリーニング陽性となった児のトリアージをする上では有用な指標になると考えられた。

以上、簡単ではあるが、2019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。