

# 新生児マススクリーニングの これまでとこれから

# 「先天性副腎過形成症」

「先天性副腎過形成症(CAH)」は、放置すれば生命に関わることのある疾患ですが、しっかりと治療をすれば、普通の人と同様の生活が送れることも特徴です。つまり、適切な時期にしっかりと診断をする必要があります。この点で新生児マススクリーニングが大切な役割を果たしています。今回は、この「先天性副腎過形成症」がどのような病気か、そしてそれに対して新生児マススクリーニングがどのような役割を果たしているのかについて、東京医科歯科大学の鹿島田健一先生に解説していただきます。



東京医科歯科大学  
発生発達病態学 講師

## 鹿島田 健一

かしまだ けんいち

1994年東京医科歯科大学医学部卒業。医学博士。オーストラリアクイーンズランド大学留学、東京医科歯科大学大学院発生発達病態学助教を経て、2013年より現職。日本小児科学会専門医、日本内分泌学会専門医・指導医、臨床遺伝専門医・指導医。

### 先天性副腎過形成症 (CAH)とは

#### 副腎とは

「先天性副腎過形成症(CAH)」という言葉、とても理解が難しいかと思いますが。そもそも「副腎」という臓器自体を初めて耳にする方が多いかもしれません。「過形成」がどのような状態かも、にわかにはイメージしづらいでしょう。

副という言葉には「添える」とか「付属する」という意味があります。副腎とは文字通り、腎臓のすぐ上に添えるように乗っている臓器です。大きさは、成人でも幅2〜3cm、長さ4〜6cm、厚さ1cm程度で、重さは4〜6gしかない大変小さな臓器です。形は三角形に似ており、形状は脂肪組織

に似ています(図1)。

副腎の働きは、ホルモンを作ることです。副腎皮質と呼ばれる外側の臓器と、副腎髄質と呼ばれる内側の臓器の2つに分かれます。この2つの組織、発生学的には全く別のもので、産生するホルモンの性質も大きく異なります。ただし、いずれもホルモンを産生するという点で共通しています。

副腎皮質の役割は、2つのステロイドホルモンを産生することです。ステロイドホルモンとは、ステロイド環という特徴的な化学構造を持つホルモンの総称です。男性ホルモン(テストステロン)、女性ホルモン(エストロゲン)に加え、糖質コルチコイド(コルチゾル)や鉱質コルチコイド(アルドステロン)と呼ばれるホルモンがこれに含まれます。ステロイドホルモンは、コレステロールを原料とし、主に性腺(精巣・卵巣)や副腎皮質で産生されます。

副腎皮質ではこのうち糖質コルチコイドと鉱質コルチコイドを産生します(図2)。また副産物として少量の男性ホルモンを産生します。副腎から産生される男性ホルモンは、本来あまり大きな働きをしていないのですが、CAHではとても重要な意味を持ちます。

### 副腎皮質から産生されるホルモン

副腎皮質から産生される2種のホルモン、糖質コルチコイドと鉱質コルチコイドは生命の維持に必要なホルモンであり、これらのホルモンが正常に働かないと、最悪の場合には命に関わります。

糖質コルチコイドはコルチゾルとも呼ばれます。抗ストレスホルモンともいわれ、特に身体が強いストレスに曝露された場合(感染による発熱嘔吐、骨折、縫合を必要とするような大きな外傷など)にストレスから身体を守る働きをします。

鉱質コルチコイドはアルドステロンとも呼ばれ、主に腎臓で尿に排泄する塩分の量を増減させ、体の塩分と血管を流れる水分の量を調節します。鉱質コルチコイドが不足すると、体内の塩分が不足し、身体を流れる水分量が減少して脱水が生じます。

### 男性ホルモンの働き

男性ホルモンの働きは、その名の通り男性において顕著にみられ、男性らしさと考えられている身体的特徴を作る上で重要な働きをします。この働きは主に2つあります。

す。1つ目はまだ生まれる前、胎内で男女の形に区別がない時期に分泌され、男性型の外性器を形成します。2つ目は男性において思春期以降、二次性徴を誘導し、生殖能を獲得、維持します(図3)。大切なことは、男性ホルモンは女性にも少量ながら存在するということです。女性の体内に男性ホルモンがあること自体は決して異常ではありません。しかし必要以上存在すればさまざまなトラブルを引き起こします。

### CAHの概要

ステロイドホルモンは、いくつかのステップ(化学反応)を経て作られます(図2)。この化学反応を円滑に進める(触媒する)ためには酵素が必要です。CAHはその酵素や酵素の機能を助ける分子が生まれつき働かない(欠損する)ために生じる疾患です。酵素が働かないことで糖質コルチコイド、鉱質コルチコイドが不足した結果、少しでも多くの糖質コルチコイド、鉱質コルチコイドを作ろうと代償的に副腎のサイズが大きくなります。この状態を「過形成」と呼びます。

つまり「先天性副腎過形成症」という言葉は、副腎から産生され

るホルモンが生まれつき不足し、さらには代償的に副腎のサイズが大きくなった状態、ということになります。欠損する酵素はいずれも遺伝子の情報を基に作られるため、CAHは遺伝性疾患でもあります。CAHは現在、欠損する酵素等から6疾患が知られています。そのうち大半を占めるのが21-水酸化酵素欠損症(21OHD)と呼ばれる疾患です。この疾患の頻度は日本では約1万8000人に1人です。実は、新生児マススクリーニングの対象となっているCAHはこの21OHDのことを指します。他のCAHは非常に珍しく、スクリーニングの対象になっていません。

以降の解説では、21OHDを中心に説明します。

### 21OHDの病態

21OHDでは糖質コルチコイド、鉱質コルチコイドの2つの産生が障害されます。一方、この2つのホルモンが産生されないと、身体は何とかして作ろうとします。その代償として男性ホルモンが過剰に産生されます(図3)。先程述べたように、副腎皮質も元々男性ホルモンを少量ながら作る能力があります。それが、21OHDのよう

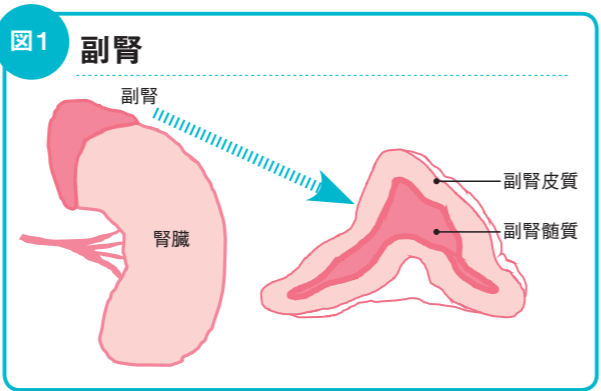


図1

な病的な状態では大量に産生するようになります。

21OHDの病態は、簡単にいえば、「糖質コルチコイド、鉱質コルチコイドの不足と、男性ホルモン過剰によって引き起こされるさまざまな症状」と理解することができます。

### 21OHDの診断と治療、予後

21OHDの問題点は男性と女性で異なるのと同時に、小児期と成人期以降でも異なります。ここからは特に新生児期における問題点を解説します。それ以外の詳細に



については、日本小児内分泌学会ホームページ<sup>※1</sup>の解説を参考にしてください。

**新生児期に男女共通して問題となる症状（副腎不全）**  
 糖質コルチコイドが不足すると、副腎不全と呼ばれる状態になります。この状態は、われわれ医療者が遭遇し得るあらゆる病態の中でも最も恐れられているものの一つです。

理由は、急激に進行すること、

図2 正常な副腎皮質でのステロイド産生

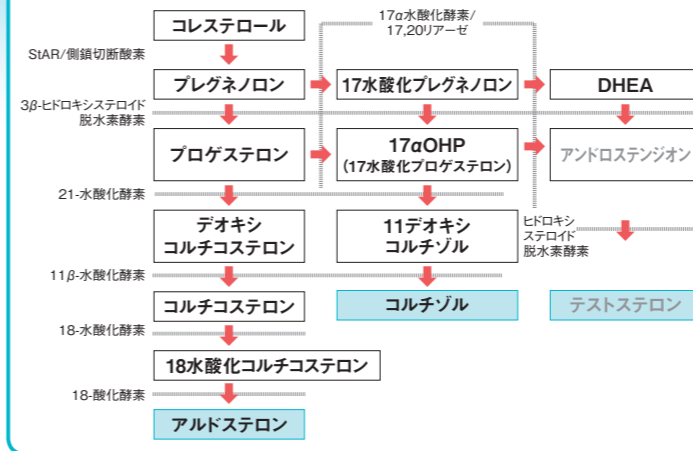
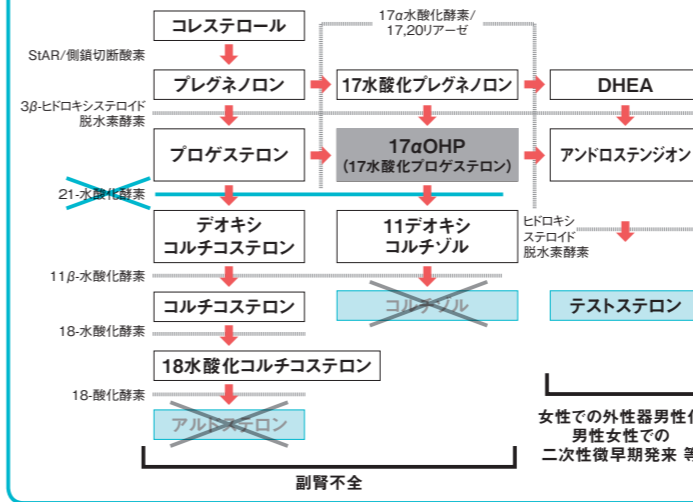


図3 21OHDでのステロイド産生



適切な治療が行われないと最悪の場合、命に関わるためです。副腎不全は突然死の原因になることがあります。

また診断が難しいことも医療者が恐れる理由の一つです。副腎不全に特徴的な臨床症状がなく、診断に特異的な（その病気と容易に判断できる）検査方法がありません。

しかし、副腎不全は糖質コルチコイドを補充することで簡単に治療できます。すなわち副腎不全の

特徴は、発見・診断が難しく急激に重症化する可能性がある一方で、診断さえつければ簡単に治療できることです。

**女性で問題となる症状（新生児期の外性器の男性化）**  
 21OHDでは副産物として男性ホルモンが過剰に産生されますが、これは胎生期から生じます。先にも述べた通り、男性ホルモンの作用の一つに、胎内でまだ男性女性の形に分かれていない外性器を男性型にする働きがあります。これは性を決める性染色体の型に関係なく、男性ホルモンが共通して持つ作用です。ちよつと想像しにくいかもしれませんが、胎生期に、陰核（クリトリス）になるところに男性ホルモンが作用すると陰茎（ペニス）になります。大陰唇になるところは陰囊になります（図4）。この変化は、いずれも男性ホルモンがどの程度作用したかによって決まります。21OHDの患者さんでは、胎生期の男性ホルモンの量が通常の女性より多いものの、通常の男性に比べて少ないことが多く、一見して男女の判別が困難な非典型的な外性器となります。これを「外性器の男性化」といい、

21OHDの女性患者で共通して生じる症状です。

このことによる問題は2つあります。1つは、生まれてきた時に性別をすぐに判断できない、あるいは誤って男性と判断されてしまうこと。もう1つは、女性として生きていく上で、男性化した外性器を外科的に治療する必要があります。

これらの問題については、新生児マススクリーニングが大きな役割を果たします。スクリーニングで21OHDが疑われ、診断がされれば、性別判定は容易に可能となります。

**治療と予後**  
 治療は、産生できない2種のホルモン、糖質コルチコイド（コトリル®）と鉱質コルチコイド（フロリネフ®）を内服することです。診断当初は副腎不全を発症していることが多く、点滴などでの治療が必要となりますが、安定すればすべて内服治療ができます。

大切なのはストレス時の対応です。ここでのストレスとは、身体に負担がかかる状態のこと、発熱、嘔吐、大けが（縫合が必要なもの）、骨折などを指します。こうした際に、身体はストレスに対

※1 <http://jspe.umin.jp/public/fukujin.html>  
 ※2 自分がどちらの性に属しているか、という感覚。自分の意志で変更できない

応するためには多量の糖質コルチコイドを必要とします。通常の内服量ではコルチゾルが不足するので、速やかに大量（普段内服する量の3〜4倍）の糖質コルチコイドを追加補充します。一般には追加内服で治療できますが、重症の場合や乳幼児期は外来や入院で点滴が必要となることもあります。

治療さえ開始できれば、通常は元気に育ちます。通常学級への進学、就学も可能です。

21OHDの女性については先述の通り、男性化した外性器は外科的に治療可能です。ただし男性化が著しいと、複数回の外科的手術が必要となる場合があります。子宮卵巣が保たれていますので、内服のコントロールが良好であれば、妊娠出産も可能です。将来的にはほとんどの人が女性としての性自認<sup>※2</sup>を持ちます。生まれた時はいろいろと大変ですが、その後適切な治療を受けることで、女性としての生活についても大きな改善が期待できます。

**新生児マススクリーニングが果たす役割**

21OHDにおける新生児マススクリーニングの目的は、①副腎不全による新生児期の突然死や、急

性副腎不全と呼ばれる重篤な状態をあらかじめ防ぐ、②女性での性別判断を迅速に行う——の2つです。日本では1981年から公費でのスクリーニングが導入され、多くの新生児が重篤な状態になる前に発見、適切な治療を受け、元気に退院できるようになりました。

**スクリーニングの具体的な効果**

新生児マススクリーニングの効果は具体的にどの程度あるのでしょうか。

神奈川県立こども医療センターに在籍していた諏訪先生を中心としたグループが、新生児マススクリーニング導入前にまとめたデータによると、初診時期、すなわち初めて病院にかかり21OHDの診断を受けた時期が、全体で生後1102日と、平均で3年近くを要しています。それが導入後の報告では、札幌で生後8・2日、東京で生後7・6日（女児6・0日、男児9・2日）と差は歴然としています。

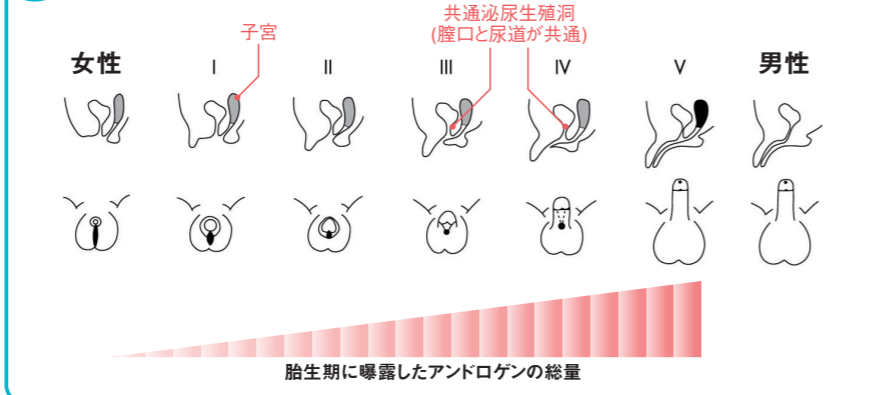
さらに、スクリーニング前の患者男女比は1…1・5と、女性が男性の1・5倍いました。21OHDは本来、男女比が1…1である

ことを考えると男性患者が極端に少ないこととなります。理由として、非典型的な外性器を生じない男性では発見されにくいいため、死亡例や、そのまま診断されない症例によるものと考えられています。実際、スクリーニング前の21OHDの死亡率は4〜5%程度と見積もられています。性誤認により、本来女性であるにもかかわらず男性と判定された症例は12・9%でした。現在では死亡例はほとんど報告されておらず、また性別判定の誤認報告も原則ありません。男女比も1…1です。

**新生児マススクリーニングの方法と判定**

21OHDのスクリーニングには、17αOHPという物質を測定し判定に用います。17αOHPはコレステロールから糖質コルチコイドを作る途中で産生される中間代謝産物で、正常な人ではほとんど血液中に残ることはありません。しかし21水酸化酵素が欠損すると、血中の17αOHP濃度が上昇しま

図4 プラダー分類による外性器の男性化



す（図3）。

スクリーニングの判定は、17αOHPの血中濃度に応じて正常、再採血、要精密検査（陽性）の3種類により行います（図5）。

再採血は「正常ではない」という意味であり、わずかに17αOHPが上昇している状態を指します。緊急を要する状態ではなく、出生



した産科等(採血医療機関)で再度確認のため採血を行います。重要なのは要精密検査の判定です。この場合21OH Dの可能性が高く、副腎不全の恐れがあるため、直ちに小児の専門医療施設を受診する必要があります。21OH Dの追跡調査では、副腎不全は生後1週間以内ではまれである一方、年齢11~12日頃から頻度が高くなるものがわかっていきます。状態としては一刻を争います。

**偽陽性の問題と新しい測定法(LC-MS/MS法)**

要精密検査となった人全員が21OH Dというわけではありません。むしろ、結果的に21OH Dではない、正常だと判明する人のほうが多いです。このように、要精密検査と判定されながら、精密検査で正常と判明する場合は偽陽性と呼ばれます。21OH Dのスクリーニングは偽陽性が多いことが問題であり、特に早産児に多いことがわかっています。理由として最も大きなものは、17αOH Pの測定系が17αOH P以外のものと反応を起こしてしまうことです。これを交叉反応と呼びます。これは17αOH Pの測定に免疫反応を利用していることが原因です。

一旦陽性と判定されれば、たとえ後で正常だとわかっててもご両親にとっては不安であり、相当な負担がかかります。言うまでもありませんが、偽陽性はなるべく少なくする必要があります。このため、最近では免疫反応とは全く異なる質量分析という技術を利用した測定方法(LC-MS/MS法)が用いられるようになってきました。この方法では交叉反応がなく、偽陽性の患者を大幅に減らすことが期待されています。既に国内では札幌をはじめ数箇所の自治体で導入されており、高い成果を上げています。

**今後の展望**

**追跡調査の意義と東京都が果たすスクリーニングの役割**

新生児マスキリーニングの質を担保する上で、欠かせないのが追跡調査です。追跡調査とは、スクリーニングで要精密検査となったお父さんが受診した医療機関宛

てに調査用紙を送って、最終診断や受診時の日齢、状況などの回答をもらい、そのデータを集計することです。これを基にスクリーニングが適切に行われているかを確認します。今回解説した、偽陽性が多いという問題点やLC-MS/MS法によるメリットなどは、いずれも追跡調査なくして明らかにすることはできません。

現在、新生児マスキリーニングは都道府県ごとで行われています。これは、新生児マスキリーニングが法律ではなく、厚生労働省からの各都道府県知事・各指定都市母子衛生主管部(局)長宛ての通達を根拠に導入されているからです。したがって追跡調査のあり方は各自自治体に委ねられています。東京都は出生数が年間9~10万人と国内最多です。東京都の新生児マスキリーニングの追跡調査で得られる情報は、国内最大規模であるのみならず、世界的にも重要な役割を果たすものだと思います。

**最後に**

新生児マスキリーニングは行政の一環として行われますが、その裏付けは常に科学的であるべき

**本会の取り組み**

**先天性副腎過形成症の**

**新しい検査法について**

本会では、2021年度より先天性副腎過形成症の2次検査法<sup>1)</sup>を、感度・特異度に優れた液体クロマトグラフィータンデム質量分析法(LC-MS/MS法)に変更しました。ここでは本会の取り組みや、検査法変更による利点を解説します。



特集でも触れていたように、新生児マスキリーニングにおける副腎過形成症検査は21-水酸化酵素欠損症(21OH D)の早期発見・治療を目的に行われています。昨年度まで、本疾患の検査は酵素免疫測定法(ELISA法)を用い、21OH Dで上昇する17αヒドロキシプロゲステロン(17αOHP)を測定対象物質としていました。しかし17αOHPは罹患者以外でも上昇し得る物質のため、ELISA法では偽

陽性が多く発生していました。それが、LC-MS/MS法による2次検査を行うことで、17αOHP以外にもステロイド物質が測定でき、21OH Dによって上昇する物質だけでなく、減少する物質も測定して多角的に判定することが可能となりました。それにより格段に検査精度が向上することから、日米の副腎過形成症ガイドラインで推奨された検査法となっています。

本会では、長年の経験から蓄積したデータを基に本法を2018年10月から検討し、独自の陽性基準を確立しました。この基準による検討の結果からLC-MS/MS法では、従来のELISA法に比べ再検査<sup>2)</sup>は約14分の1、精密検査<sup>3)</sup>は約2分の1に減少し、陽性的中率<sup>4)</sup>は2.6倍となったことがわかります(表)。これによって罹患の

疑いが強い新生児を効率的に陽性判定できるようになり、早期医療介入に大きく貢献できると考えられます。

また再検査・精密検査数が減少するということは、生まれてすぐの新生児やその保護者が再度病院に向き、採血や検査を行う負担を軽減することに繋がっています。

さらには都の公費で行われている新生児マスキリーニングの検査費用軽減にも寄与しており、目には見えない形で都民の皆様にご貢献しています。

今回の検査法の変更に限らず、本会ではよりよい新生児マスキリーニング事業を継続して提供し、東京都で生まれる赤ちゃんの健康を支えていきます。

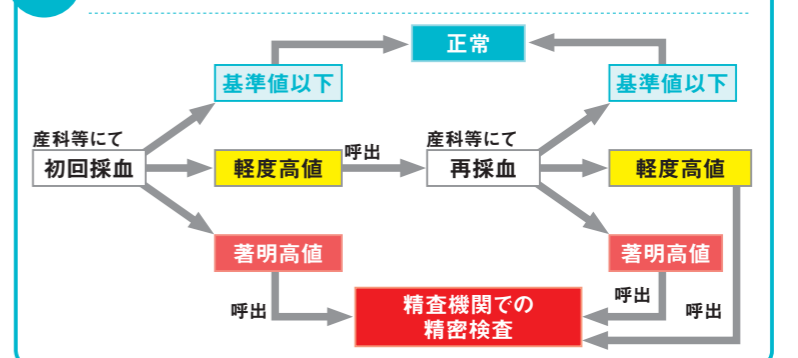
母子保健検査部  
 小児スクリーニング科 渡辺和宏

表 東京都での年間出生数あたりの陽性者数  
 (出生数10万人として算出)

	ELISA法 (2019年度成績)	LC-MS/MS法 (検討結果から算出)
再検査数(人)	490	34
精密検査数(人)	13.9	6.8
罹患者数(人)	3.2	4.1
陽性的中率(%)	23.0	60.0

※1 一斉に検査を行ったうち陽性基準を超える可能性が高い方に対して行う、より精度の高い検査  
 ※2 1回目の検査で陽性基準を超えたため、もう一度確認のために行う検査  
 ※3 陽性基準を大きく超えた場合や、2回以上超えた場合に専門の病院(大学病院)で行う詳しい検査  
 ※4 精密検査を実施し罹患者と判定された割合

図5 スクリーニングの判定方法



です。東京都には、質の高いスクリーニングを提供するのみならず、その情報を広く開示し、日本あるいは世界のスクリーニングのあり方をリードするような存在であり続けることが求められます。新生児マスキリーニングによって多くの21OH Dのお子さんを救うと同時に、今後ともそうした視点に立ったスクリーニングのあり方を探り続けるような体制が必要だと考えています。