

# 新生児スクリーニング検査

## ■検診を指導した先生

青木基彰  
東京産婦人科医会副会長

大橋克洋  
東京産婦人科医会副会長

大和田操  
女子栄養大学大学院教授

落合和彦  
東京産婦人科医会副会長

北川照男  
日本大学名誉教授

小林重高  
東京産婦人科医会会長

税所純敬  
東京医科歯科大学小児科

下澤和彦  
東京医科歯科大学講師

杉原茂孝  
東京女子医科大学教授

豊浦多喜雄  
東京医科歯科大学講師

正岡直樹  
東京産婦人科医会常務理事

村田光範  
東京女子医科大学名誉教授

(協力)

東京都  
東京産婦人科医会  
都内精密検査・治療機関

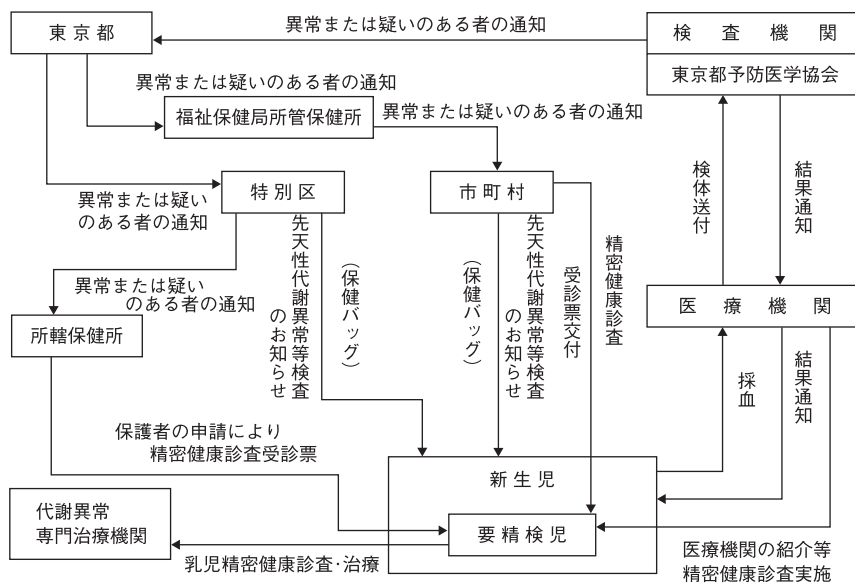
## ■検査の方法とシステム

検査は、東京都内の新生児を対象に、1974(昭和49)年9月から実施された。その後、検査料が公費化され、1977年より国、東京都による公費検査として、下図のシステムで実施されている。

検査の対象疾患は、1974年度はガスリー法によるフェニルケトン尿症とホモシスチン尿症を実施していたが、1976年度から前記2疾患に加えてメープルシロップ尿症、ガラクトース血症(ペイゲン法、ポイトラー法)を追加、そして1977年度からヒスチジン血症、1978年度からチロジン症を、さらに1983年度からはチロジン症に代えて尿素サイクル代謝異常症を含めた6疾患のスクリーニングを行っている。また、1980年3月からはクレチン症(先天性甲状腺機能低下症)、そして1989(平成元)年1月からは副腎過形成症のスクリーニングも公費化され、実施されている。なお、1993年度より、ヒスチジン血症がスクリーニングから除外された。

検査で異常が発見された新生児は、駿河台日本大学病院小児科などで確定診断され、治療と指導が行われている。

検査システム



# 先天性代謝異常症の 新生児マス・スクリーニング成績

東京都予防医学協会検査研究センター検査二部

## はじめに

東京都予防医学協会(以下「本会」)は、1974年(昭和49年)から東京産婦人科医会(旧東京母性保護医協会、以下「医会」)の協力を得て、新生児の先天性代謝異常症スクリーニングを検査費受検者負担で開始した。1977年にはこの新生児スクリーニング費用が公費化され、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。本会は東京都衛生局(現福祉保健局)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について本症のスクリーニングを実施してきたが、2000(平成12)年からは都立病産院で出生した新生児についても都の委託を受けてスクリーニングを実施することになり、現在に至っている。

本稿では、2005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

現在、本会で実施している先天性代謝異常症のスクリーニング対象疾患は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およびガラクトース血症の4疾患で、対象疾患と症状を表1に示した。

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。生後5日～7日の間に踵から採血して得られた乾燥ろ紙血液を検体とし、

各病産院から本会代謝異常検査センターあてに郵送された検体の採血状態、生まれてから採血日までの日数などを確認してから検査を行っている。

検査方法は前年と同様で、初回採血検体の検査方法と陽性基準(カットオフ値)をそれぞれ表2、表3に示した。アミノ酸代謝異常症の検査では3種類のアミノ酸を測定しており、初回検査、同一検体による確認検査、再採血検査のいずれの場合も高速液体クロマトグラフ(HPLC)を用いた方法で測定している。ガラクトース血症の検査においては、初回検査としてガラクトースとガラクトース-1-リン酸を酵素法

表1 先天性代謝異常症の対象疾患と症状

疾患名	症状
フェニルケトン尿症	知能障害、痙攣、赤毛
ホモシスチン尿症	知能障害、痙攣、水晶体脱臼 マルファン様骨格異常
メープルシロップ尿症	昏睡、発育障害、知能障害
ガラクトース血症	I型 知能障害、肝障害、白内障
	II型 白内障
	III型 無症状

表2 初回採血検体の検査方法

疾患名	異常を示す物質	初回検査	確認検査
フェニルケトン尿症	フェニルアラニン	HPLC法 <sup>1)</sup>	HPLC法 <sup>1), 2)</sup>
ホモシスチン尿症	メチオニン	HPLC法 <sup>1)</sup>	HPLC法 <sup>1), 2)</sup>
メープルシロップ尿症	ロイシン	HPLC法 <sup>1)</sup>	HPLC法 <sup>1), 2)</sup>
ガラクトース血症	I型 ガラクトース ガラクトース-1-リン酸	酵素法 ポイトラー法	酵素法
			ポイトラー法
	II型 ガラクトース		藤村法(自家調整試薬)
III型 ガラクトース-1-リン酸 (ガラクトース)	エピメラゼ測定		

注 HPLC：高速液体クロマトグラフィー  
<sup>1)</sup>は、イオン交換カラムを使用して分析。移動相はクエン酸緩衝液。  
<sup>1), 2)</sup>は、逆相カラムを併用して分析。移動相はアセトニトリル・イオンペア緩衝液。

(Gal-R法)で測定し、さらにガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ活性の有無をポイトラー法で測定している。初回検査で陽性を示した検体の確認検査においては、酵素法とポイトラー法による検査のほかにガラクトースとガラクトース-1-リン酸を別な酵素法(藤村法)を用いて測定し、さらにUDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ活性の有無を測定している。再採血検査、再々採血検査においては、ガラクトース血症の場合、確認検査と同様な検査を行っている。

## 2005年度のスクリーニング成績

### [1] スクリーニング成績

2005年度の採血医療機関としての登録数は483病産院で、2005年度はこのうちの356病産院(73.7%)からスクリーニング検体が送付されてきて、本スクリーニングにおける新生児の受検率はおよそ94%であった。

検体受付時の確認で、検査に不相当と判断された検体数は52件、その内訳は所定の日数より早く採血された検体(早すぎ)18件、採血量不足19件、採血から受付までの日数超過(古すぎ)6件、その他9件であった。

2005年度のスクリーニング成績を表4に示した。初回検査数は90,784件で、この中の1,754件(1.93%)について確認検査を行った。その結果、異常値を示して再採血を依頼した数はアミノ酸代謝異常検査127件(0.14%)、ガラクトース血症検査72件(0.08%)であった。再採血検査および再々採血検査の結果、アミノ酸代謝異常検査の7例が精密検査対象となったが、ガラクトース血症検査では精密検査対象例はなかった。

アミノ酸代謝異常症が疑われて精密検査対象となった7例の内訳はフェニルケトン尿症3例、メープルシロップ尿症1例、ホモシスチン尿症3例であった。いずれの例も精密検査を受診しており、異常と診断された症例はBH<sub>4</sub>反応性高フェニルアラニン血症1例、新生児一過性高メチオニン血症1例、メープルシロップ尿症1例であった。他の4例の最終的な診断結果は現時点では不明である。

表3 先天性代謝異常症の陽性基準

疾患名	検査項目	陽性基準
フェニルケトン尿症 <sup>1)</sup>	フェニルアラニン	3.0mg/dl 以上
メープルシロップ尿症 <sup>1)</sup>	ロイシン	3.5mg/dl 以上
ホモシスチン尿症 <sup>1)</sup>	メチオニン	1.5mg/dl 以上
ガラクトース血症 <sup>2)</sup>	ガラクトース	8.0mg/dl 以上
	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(ポイトラー法で検査)	蛍光発色なし

注 <sup>1)</sup>はアミノ酸代謝異常症、<sup>2)</sup>は糖代謝異常症

表4 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	初回確認検査数	(2005年度)	
			再採血(%) 依頼数	精密検査(%) 依頼数
フェニルアラニン	90,784	269	18 (0.02)	3 (0.003)
ロイシン	90,784	785	100 (0.11)	1 (0.001)
メチオニン	90,784	390	9 (0.01)	3 (0.003)
ガラクトース (ポイトラー法含む)	90,784	310	72 (0.08)	0 (0.000)
合計	90,784	1,754	199 (0.22)	7 (0.008)

本会が1974年にスクリーニングを開始してから本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のはフェニルケトン尿症26例、高フェニルアラニン血症23例、ビオプテリン欠乏症(悪性フェニルケトン尿症)1例、ホモシスチン尿症2例、メープルシロップ尿症3例、ガラクトキナーゼ欠損症7例、UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症41例であった。これらの発見率を表6に示した。また、HPLCなどの分析手段によりスクリーニング対象疾患以外の代謝異常症であるシトルリン血症1例、高アルギニン血症1例が発見されている。

### [2] スクリーニングの受検率について

関東地区、中部地区、東北地区の一部都県について過去5年間のスクリーニング受検率を調査し、その結果を図に示した。年度で若干異なるが、東京都および隣接県の受検率が93.6~97.6%であるのに対し、中部地区、東北地区における受検率は104.0~111.6%であった。

スクリーニングの受検率は大都市部ほど低くなる傾向が認められたが、その大きな要因の一つに里帰り出産が挙げられる。一般的に、スクリーニングは出生した都道府県で受検し、出生手続きは住所地で行われる。今回の調査により、大都市部から地方へ

表5 先天性代謝異常症の年度別スクリーニング成績

(1974～2005年度)

年度	検査数	再採血数	精密検査数	確認疾患数
1974～80	415,861	1,790	108	HIS 54; PKU 5; DEATH 1
1981	114,335	463	41	HIS 18; H-PH 1; T-MET 5; T-CIT 1
1982	114,421	363	37	HIS 13; H-PH 1; H-MET 1
1983	112,860	200	29	HIS 11; EP 1
1984	110,648	159	34	HIS 17; EP 4; H-MET 1; T-CIT 1; T-GAL 1
1985	106,874	172	33	HIS 14; PKU 2; H-PH 1; EP 3; H-ARG 1
1986	103,531	170	22	HIS 10; PKU 1; BH <sub>4</sub> 1; EP 1; CIT 1; H-MET 1
1987	102,373	210	26	HIS 11; PKU 2; H-PH 2; EP- 1; T-CIT 1; T-GAL 1
1988	101,487	181	34	HIS 12; H-PH 1; MSUD 1; EP 4
1989	96,220	171	25	HIS 12; PKU 1; H-PH 1; EP 2
1990	83,874	172	30	HIS 14; PKU 1; EP 2; GALACTOKINASE 1
1991	93,894	182	23	HIS 11; PKU 2; H-MET 1
1992	92,324	196	27	HIS 10; PKU 3; H-PH 2; EP 2
1993	91,885	114	6	PKU 1; H-PH 1; EP 2
1994	95,512	83	12	PKU 2; EP 2
1995	90,104	92	11	PKU 1; H-PH 3; EP 1
1996	91,678	75	8	H-PH 1
1997	90,793	80	10	PKU 1; H-PH 1; EP 1
1998	91,756	111	18	PKU 2; H-PH 2; EP 2
1999	90,759	136	8	PKU 1; EP 1; H-MET 1
2000	98,101	120	8	H-PH 1; EP 2
2001	96,027	117	8	PKU 1; MSUD 1; GALACTOKINASE 1; EP 1
2002	95,631	161	17	H-PH 2; EP 4
2003	94,977	188	17	H-PH 1; EP 2
2004	92,897	228	18	H-PH 2; EP 2
2005	90,784	199	7	H-PH 1; MSUD 1; T-MET 1
	2,859,606	6,133	617	HIS 207; PKU 26; H-PH 23; BH <sub>4</sub> 1; EP 41; GALACTOKINASE 7 MSUD 3; CIT 1; HCU 2; ARG 1; T-CIT 3 H-MET 5; T-MET 8; T-GAL 2; DEATH 3; NOT CREAR 269

PKU＝フェニルケトン尿症；H-PH＝高フェニルアラニン血症；BH<sub>4</sub>＝ビオプテリン欠乏症；HIS＝ヒスチジン血症；  
CIT＝シトルリン血症；MSUD＝メーブルシロップ尿症；HCU＝ホモシスチン尿症；EP＝UDP ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症；  
ARG＝アルギニン血症；(H-)＝高；(T)＝一過性

<検査項目>

1974～1975 フェニルケトン尿症；ホモシスチン尿症  
1976 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 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～現在 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

の里帰り出産数は地方から大都市部への里帰り出産数より多いことが示唆され、結果として、大都市部のスクリーニング受検率の低下を招いていると考えられる。

### 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種々の精度管理を行っている。

#### [1] 内部精度管理

##### 1. 異なる検査法による確認検査の実施

アミノ酸の測定においては、イオン交換カラムを用いたHPLC法で異常を示した検体について、異なった分析法である逆相分配カラムを用いたHPLC法で確認検査を行っている。

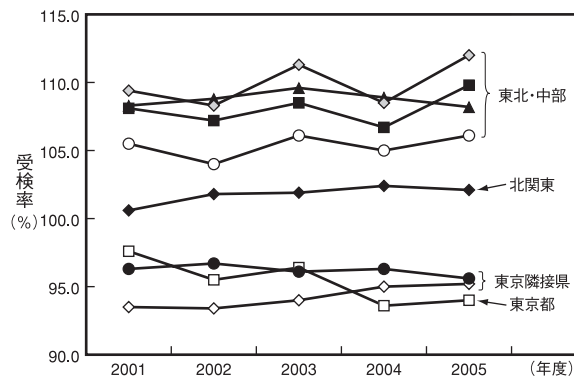
ガラクトースとガラクトース-1-リン酸の測定では、Gal-R法で異常を示した検体について、異なった測定法である藤村法(自家調整試薬を用いた方法)で確認

表6 先天性代謝異常症の発見率

(1974～2005年度)

疾患名	検査数	発見数	発見率	
フェニルケトン尿症	2,859,606	26	1/109,985	
高フェニルアラニン血症	2,859,606	23	1/124,331	
ビオプテリン欠乏症	—	1	—	
ホモシスチン尿症	2,859,606	2	1/1,384,411	
メーブルシロップ尿症	2,843,400	3	1/947,800	
ガラクトース血症	I型	2,843,400	0	
	II型	2,843,400	7	1/406,200
	III型	2,224,989	41	1/54,268
合計		103	1/24,920	

図 東京都および他県のスクリーニング受検率



検査を行っている。

## 2. 患者検体による精度管理

駿河台日本大学医学部小児科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HPLC法およびガスリー法を用いて測定したろ紙血液中アミノ酸値を比較して、HPLC法やガスリー法の精度管理を行っている。

### [2] 外部精度管理

日本公衆衛生協会スクリーニング精度管理センターとドイツの精度管理機関が実施している外部精度管理に参加している。前者は月1回の割合(年12回)で実施され、後者は隔月(年6回)で実施されている。

両者の精度管理において、本会は常に優良な検査機関として高い評価を受けている。

## おわりに

本会で先天性代謝異常症のスクリーニングが開始されてから30年以上が経過した。これまでたくさんの患者が発見され、その多くは適切な管理を受けて健常人として育っていると報告されている。幸い、本会が長年行ってきた本スクリーニングにおける患者の見逃し例は1例もなく、これは関係者のご尽力とご協力の賜物と深く感謝申し上げます。

さて、本稿を終えるにあたり、二点ほど本スクリーニングの課題について述べる。

第一点は、精密検査対象者の最終診断結果の調査システムをどのように構築するかである。近年の精度管理は統計学的精度管理(SQC)よりむしろ総合的

精度管理(TQC)が重要とされている。すなわち、各種の検査データを統計学的に処理するだけでなく、検体の採取から検査結果の報告、さらに精密検査対象者の最終診断結果の把握に至るまでの総合的な精度管理が必要とされている。しかし、精密検査対象者の最終診断結果に関する調査は、個人情報保護法の施行により困難な状況になっているため、何らかの対策が必要である。

第二点は、スクリーニングシステムに関する見直しの必要性についてである。現在の日本におけるスクリーニング対象疾患は代謝疾患と内分泌疾患を合わせて6疾患であるが、欧米、その他の国々ではタンデム質量分析計(タンデムマス)を用いて先天性有機酸・脂肪酸代謝異常症等について数十疾患のスクリーニングがすでに開始されている。本会では、2005年12月より東京都の承認の下で、協力の得られた採血医療機関から送付された検体のうち、保護者から先天性有機酸・脂肪酸代謝異常等の検査をすることの了解を得たものについて、現行の先天性代謝異常症等スクリーニングに加えてタンデムマスによる試験的検査を実施している。タンデムマスをを用いた検査法の導入により、治療を必要とするより多くの患者の早期発見が可能となり、また、先天性代謝異常症のスクリーニング効率の向上が期待できることから、さらに継続的な検討を行い、タンデムマス法が新生児スクリーニングに有用な方法であることを証明したいと考えている。

(文責 穴澤 昭 鈴木 健)

# 先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)の 新生児マス・スクリーニング成績 - スクリーニングの現状と今後の課題 -

杉原茂孝  
東京女子医科大学教授

## はじめに

1979(昭和54)年から公費による先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)の新生児マス・スクリーニングが開始され、27年経過している。早期発見、治療開始によって、クレチン症の知能予後は、マス・スクリーニング開始以前に比し飛躍的に改善している。

東京都予防医学協会(以下「本会」)におけるクレチン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いる。本会小児スクリーニング科では、東京都におけるスクリーニングの改善のために、検討と対応を進めている。

本稿では、2005(平成17)年度のスクリーニング結果のまとめを行う。また、問題点として、精密検査医療機関が近年非常に拡大している実態、早産児(低出生体重児)のFT<sub>4</sub>値の評価と対応、および早産児のスクリーニングにおける2回目採血の意義、についても述べる。

## 2005年度のスクリーニング成績

本会における2005(平成17)年度の先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング成績を述べる。

### [1] スクリーニング方法

2004年度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, バイエルメディカル社)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い、血清表示で40μU/ml以上を示した場合には即精密検査、15~40μU/mlの場合には再採血とした(表1)。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。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いる。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、フリーT<sub>4</sub>(FT<sub>4</sub>)をELISA法で測定し、参考値としている。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。精密検査となった症例については、TSH値とともにFT<sub>4</sub>値も精密検査機関にお知らせしている。

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>1)</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。

表1 クレチン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	> 40 : 即精密検査	> 20 : 精密検査	> 8 : 精密検査
(μU/ml)	15 - 40 : 再採血	10 - 20 : 再々採血	
	< 15 : 正常	< 10 : 正常	< 8 : 正常

- ① TSH濃度表示は、全て血清濃度単位に換算して表している。  
② 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>)を測定し参考値としている。  
③ 再採血が生後3週以上経過している場合は、>8を精密検査とする。

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と-2.5SD値

在胎週数(週)	採血日齢					
	4~7日		8~14日		15日以降	
	-2.5SD	平均	-2.5SD	平均	-2.5SD	平均
~25	< 0.2	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				

FT<sub>4</sub>の単位は、ng/dl。

[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、2005年度の月別スクリーニング成績を表4に示す。2005年度のクレチン症マス・スクリーニングの総検査数は90,784人で、初回検査で即精密検査となったのが42人(0.046%)であった。この中にはTSH>100μU/mlで至急精密検査が必要と考えられたケースが15例(0.017%)含まれていた(表3)。再採血依頼数は643人(0.71%)であった(表4)。

1999年度から2000年度は都立病院で出生した新生児が加わったため、総検査数が7,342人増加したが、2001年度は2000年度に比べ、総検査数が2,047人減少している。2002年度～2005年度はさらに減少している。東京都の出生数は、ここ数年は横ばいであったが、2005年度は前年に比し2,700人減少している。

2005年度のTSH15μU/ml以上の合計は、531人(0.585%)であり、再採血依頼数(TSH15～40μU/mlの例)、即精密検査となった(TSH40μU/ml以上の例)

数ともに年度により若干の変動がみられるものの大きな変化はない(表3)。

月別の変動をみると、1月、3月、4月、12月に多かったが(表4)、2004年度では5月、7月、10月に多く、ここ数年で、必ずしも一定の傾向があるというわけではない。

精密検査医療機関が近年拡大している実態

新生児スクリーニングにおいて精密検査が必要となった場合、精査医療機関に紹介される。専門的な検査や治療が必要であるという観点から、現在、代謝・内分泌疾患の専門医が勤務する10施設が指定されている。現在の指定施設は、駿河台日本大学病院、東京大学病院、東京慈恵会医科大学病院、都立清瀬小児病院、慶応大学病院、国立成育医療センター、東京女子医大東医療センター、東京医科歯科大学病院、杏林大学病院、東邦大学大森病院の10施設(順不同)である。2001年～2005年の指定10施設への受診率を

表3 年度別クレチン症のスクリーニング成績

年度	東京都の出生数	本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(%) <sup>c</sup>	TSH μU/ml (%) <sup>a,b,c</sup>			(1980～2005年度)
				15～40	40～100	100<	TSH 15μU/ml以上の合計(%) <sup>c</sup>
				1980	139,953	112,453	3,539 (3.15)
1981	136,756	114,335	3,722 (3.26)	126 (0.110)	12 (0.010)	6 (0.005)	144 (0.126)
1982	133,776	114,421	3,587 (3.13)	143 (0.125)	8 (0.007)	16 (0.014)	167 (0.146)
1983	132,050	112,860	3,701 (3.28)	189 (0.167)	9 (0.008)	8 (0.007)	206 (0.183)
1984	131,151	110,648	3,593 (3.25)	141 (0.127)	9 (0.008)	16 (0.014)	166 (0.150)
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	102,268	3,352 (3.28)	233 (0.228)	12 (0.012)	7 (0.007)	252 (0.246)
1988	114,422	101,489	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	93,902	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	91,882	3,197 (3.48)	496 (0.540)	21 (0.023)	10 (0.011)	527 (0.574)
1994	101,998	95,435	3,225 (3.38)	601 (0.630)	16 (0.017)	7 (0.007)	624 (0.654)
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)	490 (0.540)	26 (0.029)	15 (0.017)	531 (0.585)
計	2,852,209	2,566,158	85,157 (3.32)	11,251 (0.438)	420 (0.016)	313 (0.012)	11,984 (0.467)

<sup>a</sup>1985年度までTSHのcut-off値は、20μU/ml。1986年度以降は、15μU/ml。

<sup>b</sup>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。

<sup>c</sup>( )内は、本検査センターでの検査数に対する%。

表5に示す。精査対象者数全体のうち指定10施設を受診した割合(%)は、約30~40%で推移している(表5)。

昨年報告したように、2003年~2004年の2年間にクレチン症の精密検査対象者が受診した医療機関は43施設であった。2年間で4例以上の精査を行ったのが15施設であったが、2年間で1例のみの施設が20施設であった。

低出生体重児でNICU入院中の場合は、NICUで精査および治療を行わざるを得ない。また、代謝・内分泌疾患の専門的知識を持つ小児科医が増えたこともあり、精密検査が多く医療機関で行われるようになったと推測される。

このような現状を踏まえ、精査医療機関の指定の見直しが必要ではないかと考えられる。また、実際に精査を行っている医療機関の間で、クレチン症の診断や治療に関する情報交換を行う必要があるのではないかと考えられる。この問題は、新生児スクリーニングの改善と発展のために今後非常に重要なことと考えられる。

### 早産児(低出生体重児)のFT<sub>4</sub>値の評価と対応

早産児では、出生時および出生後1~2週の甲状腺ホルモン値およびその変動が、満期産児(成熟児)と大きく異なることが知られている<sup>2~4)</sup>。本会でのこれまでの検討で、在胎週数が25週以下の児(ほぼ出生体重1,000g未満の超低出生体重児に相当)では、生後1週以内ではFT<sub>4</sub>もTSHも低値を示すこと、生後1週を越えるとTSHは上昇し、FT<sub>4</sub>は2週以後成熟児の値に近づくことがわかっている。この結果は、超未熟児における生後早期の視床下部-下垂体-甲状腺系の反応性の低さを示唆する。そこで、在胎週数別、採血日齢別のFT<sub>4</sub>値の測定結果を参考値としてまとめて表2に報告する。

生後1週間以内に一過性の甲状腺ホルモン低値をしめす早産児において、このFT<sub>4</sub>低値がその後の神経発達の遅れや神経学的障害に寄与する可能性が考えられる。しかし、生後早期の甲状腺ホルモン投与が、神経発達に逆に悪い影響を与える可能性も否定できない。在胎週数30週未満の157人について、T<sub>4</sub>投与群と非投与群で5.7歳時の知能を比較したところ、在

表4 月別クレチン症スクリーニング成績

(2005年度)

年・月	初回検査数	再測定数 (上位3パー センタイル)	再採血 依頼数	精密検査依頼数		
				初回検査時	再検査時	計
2005.4	7,617	255	61 (0.80)	4	8	12
5	7,387	262	50 (0.68)	5	2	7
6	7,089	233	30 (0.42)	2	2	4
7	7,721	248	37 (0.48)	3	0	3
8	7,782	257	52 (0.67)	5	4	9
9	8,149	265	48 (0.59)	0	1	1
10	7,547	235	35 (0.46)	1	1	2
11	7,218	235	64 (0.89)	4	3	7
12	7,777	253	62 (0.80)	9	12	21
2006.1	7,968	268	71 (0.89)	3	12	15
2	7,198	236	75 (1.04)	2	5	7
3	7,331	233	58 (0.79)	4	7	11
計	90,784	2,980	643	42	57	99

( )内は、初回検査数に対する%を示す。

表5 精密検査指定10施設への受診率の変化

(2001~2005年度)

	年 度				
	2001	2002	2003	2004	2005
年間の精査対象者数	89	120	107	123	99
精査機関を記入したはがきの返信数	63	94	76	99	80
はがきの返信率(%)	70.8	78.3	71.0	80.5	80.8
精密検査指定10施設を受診した患者数(人)	28	34	40	42	41
精査対象者数全体のうち指定10施設を受診した割合(%)	31.5	28.3	37.4	34.1	41.4



胎29週未満、特に25/26週の子ではT<sub>4</sub>投与が有益であったが、29週の子では発達の問題がむしろT<sub>4</sub>投与群に多かったという報告がある<sup>5)</sup>。また、続報で生後4週までのFT<sub>4</sub>低値はその後の神経発達に悪い影響を及ぼすが、FT<sub>4</sub>高値傾向は悪い影響を及ぼさないと報告している<sup>6)</sup>。

「生後早期にFT<sub>4</sub>低値(TSH正常)を示す早産児にどう対応すべきか」は、重大な問題ある。未だ十分解析されていないのが現状であるが、東京都でも新生児科医を中心に検討が開始されているようである。

### 早産児(低出生体重児)のスクリーニングにおける2回目採血の意義

わが国では未熟児の採血に関して、「昭和63年厚生省心身障害研究マス・スクリーニングに関する研究報告書」、および「代謝異常スクリーニング研究会報第10号、P29、1987」の「新生児マス・スクリーニングにおける未熟児の採血時期について」ですでに指針が示されていたが、2回目採血は必ずしも徹底されていないのが現状である。2004年には日本未熟児新生児学会から学会員あてに次のような指針が出されている<sup>7)</sup>。

「出生体重2,000g未満の低出生体重時は、原則的には生後5～7日で第1回目の採血をし、さらに、①生後1ヵ月、②体重が2,500gに達した時期、③医療施設を退院する時期、のいずれか早い時期に、第1回目の検査の結果にかかわらず、第2回目の採血を実施することが望ましい」

本会で行った検討でも、早産児のTSH値の採血日齢に伴う経過は、「未熟児の2回目採血」の重要性を示唆する結果と考えられた<sup>7)</sup>。今後、早産児の2回目採血がスムーズに行われるように、行政面での整備も望まれる。

### おわりに

先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)の新生児マス・スクリーニングは、多くの成果をあげている。

新生児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。この基本精神に則って、今後も関係諸機関との連携と協力によって、1つ1つ問題点を改善していく必要があると考える。

### 文献

- 1) 杉原茂孝, 原淳, 桜井恭子, 穴沢昭, 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
- 2) LaFranchi S: Thyroid function in the preterm infant. Thyroid, 9:71-78, 1999
- 3) Gruneiro-Papendieck L, Prieto L, Chiesa A, et al: Usefulness of thyroxine and free thyroxine filter paper measurements in neonatal screening for congenital hypothyroidism of preterm babies. J Med Screen, 7:78-81, 2000
- 4) Biswas S, Buffery J, Enoch H, et al: A longitudinal assessment of thyroid hormone concentrations in preterm infants younger than 30 weeks' gestation during the first 2 weeks of life and their relationship to outcome. Pediatrics, 109:222-227, 2002
- 5) Briet JM, van Wassenaer AG, Dekker FW, et al: Neonatal thyroxine supplementation in very preterm children: developmental outcome evaluated at early school age. Pediatrics, 107:712-718, 2001
- 6) van Wassenaer AG, Briet JM, van Baar A, et al: Free thyroxine levels during the first weeks of life and neurodevelopmental outcome until the age of 5 years in very preterm infants. Pediatrics, 110: 534-539, 2002
- 7) 戸莉創, 楠田聡: 低出生体重児の新生児マス・スクリーニング検体の採血時期に関する指針. 日本未熟児新生児学会雑誌, 16:108, 2004

# 先天性副腎過形成症の 新生児マス・スクリーニング成績

大西 寿和

東京医科歯科大学医学部講師

## はじめに

先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損症)の新生児マス・スクリーニングが、1989(昭和64)年1月より全国的に行政レベルで施行されるようになってから18年が経過した。

2005(平成17)年度の成績として、(1)2005年4月より2006年3月までのスクリーニング成績と、(2)2005年度の精密検査者の概要および(3)2005年度のスクリーニングの問題点を以下に述べる。

2005年4月から個人情報保護法が施行された。この施行を受けて先天性副腎過形成症の新生児マス・スクリーニングの開始当初から2004年度まで精密検査者の発生した医療機関に対して送付・回収されていた先天性副腎過形成症チェックリスト(以下チェックリスト)はいったん送付を見合わされ、この法に則した形での検証と追跡のため制度が模索されている状況である。そのため2005年度からは精密検査者が患者なのか偽陽性者なのか全く知るすべが無くなってしまった。

## 2005年度スクリーニング成績

先天性副腎過形成症の新生児マス・スクリーニングにおける、ろ紙血17-OHP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2004年度までと同様である。

### [1]再採血率、精検率など

表1に、各年度における受付検体数、再採血件数(ならびにこれに初回採血で精密検査となった者も含め

た初回採血陽性件数)、精密検査件数とこれらの受付検体数に対する割合および同定された患者数を示した。2005年4月から2006年3月までを2005年度成績とした。

2005年度の受付検体数は90,784件で、再採血件数、初回採血陽性件数と精密検査件数、率は、おのおの510/90,784(0.56%)、515/90,784(0.57%)、16/90,784(0.018%)であった。

### [2]精密検査者および患者について

2005年度は、あらたに90,784人の新生児がスクリーニングされた。東京都におけるパイロットスタディ開始時から2004年度までを累計すると、1,650,833人の新生児から76人の患者が発見されており、その発生頻度は1/21,721であったが、2005年度からはこの発生頻度の累計も得られない。

網羅的なチェックリストの送付・回収はできていないので、スクリーニングが安全かつ正確に行なわれているかどうかは検証できないが、2005年度もスクリーニングでの見落とし例や精密検査までの対応遅れによる死亡例に関する連絡や学会報告は認められていない。

## 2005年度の精密検査者の概要

過去10年間の精密検査者は平均17.1人/年であった。

2005年度の精密検査者16人の概要を表2に示した。在胎週数は27~39週、出生体重は696~3,560gであった。症状より疑われて初回採血を繰り返され

た(ハイリスク・スクリーニング)うえで実際に精密検査となった児が2人, 通常の初回採血で精密検査となった児が3人, 再採血により精密検査となった児が1人, 3次採血以上を行ったうえで精密検査となった児が9人であった。精密検査あわせて16例はいずれも最終診断不明である。

[1] 偽陽性者・診断未定者・患者について

過去10年間の精密検査者チェックリストなどにより判断された患者を除いた偽陽性者・診断未定者は平均134人/年であった。過去10年間のチェックリストなどにより21-水酸化酵素欠損症と判断された患

者は平均3.7人/年であった。

2005年度は21-水酸化酵素欠損症の診断が確認できた精密検査者はいない。以下は表2に基づく考察である。

No.367の成熟児は生後3日に繰り上げられた初回採血17-OHP 499.2ng/mlの著しい高値を示した。No.377の成熟児は生後5日の初回採血17-OHP 677.4ng/mlの著しい高値を示した。ともに患者の可能性が高いと推定される。

No.373の成熟児は性別未定のまま生後1日に繰り上げられた初回採血17-OHP 56.8ng/mlであったが, 生

表1 先天性副腎過形成症の新生児マス・スクリーニング成績

年 度	受付検体数	再採血件数 (初回採血陽性数)	精密検査件数 (21-OHD患者数)		21-OHD 患者数
			初回採血にて	再採血にて	
Pilot study (1984. 1~1988. 12)	132,289	748 (0.57%) 761 (0.58%)	13 (6) ( 0.03%)	29 (0)	6
1988年度 (1989. 1~1989. 3)	22,199	31 (0.14%) 35 (0.16%)	4 (2) ( 0.027%)	2 (0)	2
1989年度 (1989. 4~1990. 3)	96,220	111 (0.12%) 138 (0.14%)	27 (5) ( 0.033%)	5 (0)	5
1990年度 (1990. 4~1991. 3)	93,812	213 (0.23%) 237 (0.25%)	24 (6) ( 0.032%)	6 (1)	7
1991年度 (1991. 4~1992. 3)	93,894	173 (0.18%) 184 (0.20%)	11 (2) ( 0.015%)	3 (0)	2
1992年度 (1992. 4~1993. 3)	92,324	230 (0.25%) 247 (0.27%)	17 (3) ( 0.027%)	8 (0)	3
1993年度 (1993. 4~1994. 3)	91,822	223 (0.24%) 241 (0.26%)	18 (6) ( 0.026%)	6 (2)	8 (2)
1994年度 (1994. 4~1995. 3)	95,435	274 (0.28%) 284 (0.30%)	10 (6) ( 0.021%)	10 (0)	6
1995年度 (1995. 4~1996. 3)	90,219	276 (0.31%) 286 (0.32%)	10 (3) ( 0.019%)	7 (2)	5
1996年度 (1996. 4~1997. 3)	91,678	271 (0.30%) 285 (0.31%)	14 (5) ( 0.025%)	9 (1)	6 (1)
1997年度 (1997. 4~1998. 3)	90,793	273 (0.30%) 283 (0.31%)	10 (4) ( 0.019%)	7 (0)	4 (0)
1998年度 (1998. 4~1999. 3)	91,756	246 (0.27%) 259 (0.28%)	13 (6) ( 0.021%)	6 (1)	7 (0)
1999年度 (1999. 4~2000. 3)	90,759	311 (0.34%) 316 (0.35%)	5 (2) ( 0.017%)	10 (1)	3 (0)
2000年度 (2000. 4~2001. 3)	98,101	404 (0.41%) 413 (0.42%)	9 (1) ( 0.028%)	19 (0)	1 (0)
2001年度 (2001. 4~2002. 3)	96,027	428 (0.45%) 435 (0.45%)	7 (4) ( 0.014%)	6 (1)	5 (0)
2002年度 (2002. 4~2003. 3)	95,631	456 (0.48%) 461 (0.48%)	5 (1) ( 0.014%)	8 (0)	1 (0)
2003年度 (2003. 4~2004. 3)	94,977	381 (0.41%) 387 (0.41%)	6 (3) ( 0.016%)	9 (1)	4 (1)
2004年度 (2004. 4~2005. 3)	92,897	461 (0.50%) 466 (0.50%)	5 (1) ( 0.012%)	6 (0)	1 (0)
2005年度 (2005. 4~2006. 3)	90,784	510 (0.56%) 515 (0.57%)	5 (?) ( 0.018%)	11 (?)	? (?)
合 計	1,741,617	6,019 (0.35%) 6,262 (0.36%)	213 (?) ( 0.022%)	167 (?)	76 (4)

注 21-OHD患者数の欄( )内は非古典型患者数

表2 精密検査者一覧

(前年度年報の精密検査者一覧の続き：2005年度)

年度	精密検査者				ろ紙血 17-OHP および Cortisol (F) 濃度								精密検査時血清 17-OHP 濃度		最終診断
	No.	性	出生 体重 (g)	在胎 週数	第1次(初回採血)			第2次(再採血)			日齢	ng/ml			
					採血 日齢	17-OHP D法	F E法	F D法	採血 日齢	17-OHP D法			F E法	F D法	
2005年度・平成17年度	365	男	2,195	35	5	51.1	23.1	536.6						不明	不明
	366	女	2,478	37	5	26.2	10.4		10	14.3	7.1			不明	不明
	367	男	2,700	41	3	S.O.	499.2	215.8						不明	不明
	368	男	2,618	36	5	38.7	5.5	71.6	9	27.3	5.9	107.6		不明	不明
	369	女	3,400	39	6	14.3	8.8	108.7	64	22.8	16.8	79.8		不明	不明
	370	男	2,830	38	5	15.0	6.9	118.5	10	13.1	5.9	68.6		不明	不明
	371	男	2,071	32	5	40.4	26.7	86.5	12	56.6	13.3	58.4		不明	不明
	372	男	3,365	36	5	20.7	5.2		12	26.1	6.4			不明	不明
	373	未定	3,088	38	1	136.5	56.8	288.9	6	109.3	26.0	289.0		不明	不明
	374	男	1,154	27	9	123.6	40.8		110	14.2	6.4			不明	不明
	375	女	2,582	36	5	33.6	9.7	182.7	33	21.9	6.1	107.5		不明	不明
	376	男	696	25	21	51.3	39.6		28	41.7	19.3			不明	不明
	377	男	3,560	39	5	S.O.	677.4	208.4						不明	不明
	378	男	2,264	37	5	18.6	7.0	114.0	11	16.6	7.3	76.3		不明	不明
	379	男	2,738	37	5	28.1	9.9	88.6	12	12.8	6.5	71.5		不明	不明
380	男	3,370	39	5	S.O.	150.6	107.1						不明	不明	

注 S.O. : scale over

後6日の再採血17-OHP 26.0ng/mlと低下傾向で、たとえ半陰陽があったとしても21-水酸化酵素欠損症かどうかの診断は精密検査に委ねられる。

No.374の極低出生体重児は生後110日での再採血17-OHP 6.4ng/mlさらに表2には載せていないが生後120日での3次採血17-OHP 5.8ng/mlと軽度高値ながら遷延した。No.376の超低出生体重児は生後28日での再採血17-OHP 19.3ng/mlさらに表2には載せていないが生後65日での5次採血までに17-OHP 19.8→26.3→46.3ng/mlと上昇傾向であった。ともに21-水酸化酵素欠損症かどうかの診断は精密検査に委ねられる。

No.380の成熟児は生後5日の初回17-OHP 150.6ng/mlの高値を示し患者の可能性は比較的高いと考えられるが、他の10例とともに21-水酸化酵素欠損症かどうかの診断は精密検査に委ねられる。

## 2005年度のスクリーニングの問題点

### [1] 短期的追跡体制の今後について

2005年4月から個人情報保護法が施行された。2004年度まで送付・回収されていたチェックリストは利用継続ができなくなった。

21-水酸化酵素欠損症の累積および年度ごとの発生頻度、偽陽性者を含む病型ごとの発生頻度、病型と17-OHP値の相関、病型と精密検査時期の関係、病型

と在胎週数・出生体重との関係、およびスクリーニングでの見逃しや精密検査までの対応遅れによる死亡例の有無、などを検証する短期的追跡調査のフィードバックのループはこれまでチェックリストを通じてかろうじて繋がってきた。

前項で述べたように、それは2004年度をもって途切れてしまった。先天性副腎過形成症の疾患自体への知見を深めることがより難しくなったことと同時に、先天性副腎過形成症の新生児マス・スクリーニングのシステムへの検証を継続できなくなったことも意味する。新生児の生命に関わり、都道府県予算で行われるシステムとしては由々しき事態である。現在、匿名化し情報も診断名のみを最小限にとどめた新しいチェックリストを作成しその配布の可否について行政と交渉中である。

### [2] 長期的追跡体制の今後について

もともと必要性が認識されていた全国規模の長期的追跡体制が整備されないままに、都道府県単位の短期的追跡調査すら途切れてしまったのが2005年度の現状である。日本公衆衛生協会に属していたスクリーニング精度管理センターが、2007年に国立成育医療センターに属する新生児スクリーニング研究開発センターとして移管され、現在、全国規模の精度管理と長期的追跡の体制を作るべく検討が続けられている。