

# 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

税所純敬  
東京医科歯科大学

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

町田利正  
東京産婦人科医会会長

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

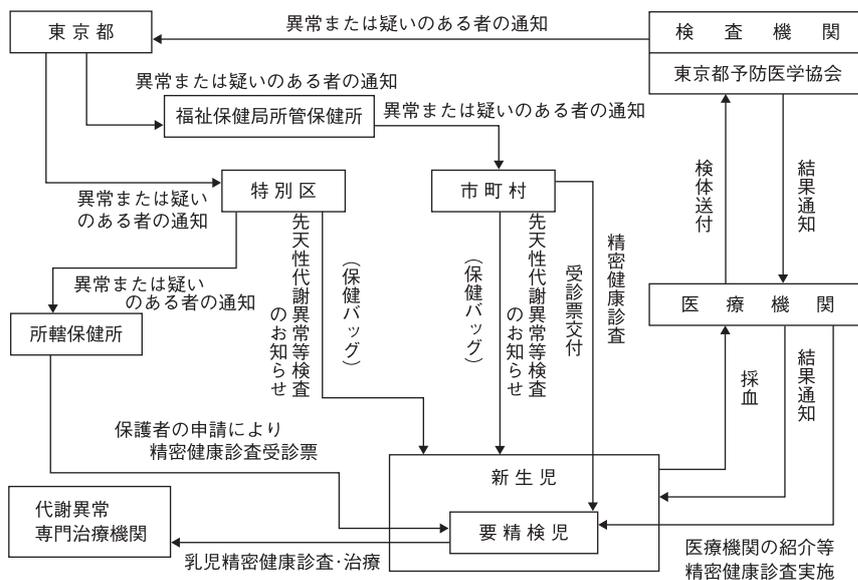
## ■検査の方法とシステム

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を含めた5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



# 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(昭和49)年から現東京産婦人科医会の協力を得て、新生児のろ紙血液を用いた本スクリーニングを検査費受検者負担で開始した。当初はフェニルケトン尿症とホモシスチン尿症の2疾患についてスクリーニングを行っていたが、その後メープルシロップ尿症、ガラクトース血症およびヒスチジン血症の3疾患についても実施することになった。

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が、1993(平成5)年からヒスチジン血症がスクリーニング対象疾患から除かれた。

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(都内全出生児のおよそ90%)について本症のスクリーニングを実施してきたが、2000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、2008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、その主な症状を表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(生まれた日を1日とした場合)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宛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2007年度と同様で、初回採血検体の検査方法と陽性基準値(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(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確認している。

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

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確認している。

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。

## 2008年度のスクリーニング成績

### [1] スクリーニング成績

2008年度の採血医療機関としての登録数は317病産院で、2008年度はこのうちの262病産院(82.6%)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93.3%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36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)8件、採血量不足22件、採血から受付までの日数超過(古すぎ)5件、検体汚染1件であった。

2008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98,964件で、この中の1,674件(1.69%)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118件(0.12%)、ガラクトース血症検査73件(0.07%)であった。再採血検査および再々採血検査の結果、21例が精密検査対象となった。

精密検査対象となった21例の内訳はフェニルケトン尿症6例、メープルシロップ尿症4例、ホモシスチン尿症7例、ガラクトース血症4例であった。

精密検査依頼時にすでに死亡が確認された1例以外は精密検査を受診しており、異常と診断された症例は高フェニルアラニン血症3例、メープルシロップ尿症2例(双子でいずれも軽症型)、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)2例の計7例であった。また、スクリーニングの対象疾患

表2 初回採血検体の検査方法

対象疾患	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>2)</sup>
ホモシスチン尿症	メチオニン	HPLC法 <sup>1)</sup>	HPLC法 <sup>2)</sup>
メープルシロップ尿症	ロイシン	HPLC法 <sup>1)</sup>	HPLC法 <sup>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)		エピメラーゼ測定

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>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・イオンペアー緩衝液。

表3 先天性代謝異常症の陽性基準

対象疾患	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 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)	8.0mg/dl 以上 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	(2008年度)			
	初回検査数	初回確認検査数	再採血(%) 依頼数	精密検査(%) 依頼数
フェニルアラニン	98,964	153	28 (0.027)	6 (0.006)
ロイシン	98,964	953	73 (0.074)	4 (0.004)
メチオニン	98,964	351	17 (0.017)	7 (0.007)
ガラクトース (ポイトラー法含む)	98,964	217	73 (0.074)	4 (0.004)
合計	98,964	1,674	191 (0.193)	21 (0.021)

ではないが、ガラクトース血症の疑いで精密検査を受診した中から、シトリン欠損症と診断された例が1例あった。他の最終的な診断結果は11例が正常で、残りの2例については現在調査中である。

本会が1974年にスクリーニングを開始してから2008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

表5 先天性代謝異常症の年度別スクリーニング成績

(1974～2008年度)

年度	検体数	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
2006	95,321	177	12	PKU 1 ; GALACTOKINASE 1 ; EP 2
2007	97,295	198	21	TRANSFERASE 1 ; GALACTOKINASE 1
2008	98,964	187	23	H-PH 2 ; MSUD 2
	3,151,186	6,695	673	HIS 207 ; PKU 27 ; H-PH 25 ; BH <sub>4</sub> 1 ; HCU 2 ; MSUD 5 ; TRANSFERASE 1 ; GALACTOKINASE 9 ; EP 43 ; TYR 3 ; CIT 1 ; ARG 1 ; H-TYR 3 ; T-TYR 5 ; 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=メープルシロップ尿症；HCU=ホモシスチン尿症；TRANSFERASE=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；GALACTOKINASE=ガラクトキナーゼ欠損症；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=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, メープルシロップ尿症, 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, メープルシロップ尿症, 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, メープルシロップ尿症, ガラクトース血症

尿症27例, 高フェニルアラニン血症25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5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)9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)43例であった。これらの発見率を表6に示した。また, HPLC法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

東京都における過去5年間(2004年度～2008年度)

表6 先天性代謝異常症の発見率

(1974～2008年度)

疾患	検査数	発見数	発見率	
フェニルケトン尿症	3,151,186	27	1/116,711	
高フェニルアラニン血症	3,151,186	25	1/126,047	
ビオプテリン欠乏症		1	—	
ホモシスチン尿症	3,151,186	2	1/1,575,593	
メープルシロップ尿症	3,134,980	5	1/626,996	
ガラクトース血症	Ⅰ型	3,134,980	1	1/3,134,980
	Ⅱ型	3,134,980	9	1/348,331
	Ⅲ型	2,516,569	43	1/58,525
合計		113	1/25,413	

の受検率は93.6%, 94.0%, 93.8%, 93.1%, 93.3%と横ばい状態にあるが, 2008年度の受検者数(初回検査数)は2007年度に比べて1,669人増加した。

## 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. 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(イオン交換型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(逆相分配型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)で確認検査を行っている。

#### 2. HPLC法における内部標準物質を用いた精度管理

アミノ酸の測定におけるイオン交換型HPLC法と逆相分配型HPLC法では、内部標準物質としてそれぞれグリシルノルバリン、ノルロイシンを用いて精度管理を行っている。

#### 3. 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

財団法人日本公衆衛生協会新生児スクリーニング研究開発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回の割合で実施され、後者は隔月で実施されている。両者の精度管理において、本年も優良な検査機関としての高い評価を受けた。

## おわりに

本稿を終えるにあたり、2008年度の本スクリーニング成績のまとめとスクリーニングシステムの見直し等について述べることにする。

2008年度のスクリーニング成績については前述のとおりであるが、2008年度の受検者数は2007年度より1,669人増えており、東京都の出生数に比例するように3年連続の増加となった。しかし、その増加割合は徐々に弱まる傾向にあり、更なる少子化対策の強化が望まれる。2008年度の本スクリーニングでは7例の患児が発見されており、その中には3年ぶりに発見されたメープルシロップ尿症2例(双子)が含まれている。幸いこの2例はいずれも軽症例で、専門医による適切な治療と管理を受けて、他の発見例と同様に順調な経過を辿っているとの報告を受けている。われわれはこれを励みとして、一人でも多くの児の障害予防、健康支援に貢献していきたいと考えている。

最後に、本スクリーニングにおけるシステムの見直しに関する本会の対応等について触れる。本スクリーニングは開始当初より順調に推移してきているが、「低出生体重児の2回目採血」の実施率が低いことと要精密検査対象者の精密検査結果の把握が困難になっていることが当面の課題となっていた。そのため、これらの点を改善するために関係者で協議し、その対応を図ることになった。「低出生体重児の2回目採血」の実施率を向上させるための策としては、すべての低出生体重児の結果報告書に2回目採血を促す文言を加え、さらに2回目採血用のろ紙を同封するようにシステムを変更した。要精密検査対象者の精密検査結果の把握率の向上の件については、精密検査結果調査票をより簡素化し、その調査票に回答していただけるよう精密検査実施機関に協力をお願いした。また、スクリーニングシステムの見直しの一環として、本会が2005年から実施しているタンデムマスを用いたパイロットスタディでは、現行のスクリーニングシステムでは発見できない有機酸代謝異常症や脂肪酸代謝異常症などの患者が高頻度(およそ1万人に1人の割合)で発見され、早期治療により多くの児の障害予防が可能になることが示唆されている。今後もその有用性についてさらに検討を重ねていく予定であるが、この新しいスクリーニングの公的な早期実施が切望される。

(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・スクリーニング実施成績

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、30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きている。

本稿では、2008(平成20)年度のスクリーニング結果のまとめを示す。東京都における問題点として、これまで精検後の患者の診断・治療の結果の追跡が全くできていなかったことがあげられる。この点に関しては、個人情報保護の問題も絡むが、今回、東京都の専門治療機関のうち、3施設の協力を得て、甲状腺機能低下症のスクリーニング精査対象者について診断に至るまでを調査し、現在のスクリーニングにおけるTSHカットオフ値の妥当性について検討し、2009年の日本マス・スクリーニング学会で報告した内容を紹介する。

## 2008年度のスクリーニング成績

本会における2008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

前年度までと同様に乾燥ろ紙血中TSHを測定した。TSHは、ELISA法(エンザプレートNeo-TSH, シーメンスメディカル社)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 $40\mu\text{U}/\text{mL}$ 以上を示した場合には即精密検査、 $15\sim 40\mu\text{U}/\text{mL}$ 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 $\text{T}_4$ ( $\text{FT}_4$ )をELISA法(エンザプレートN-Free  $\text{T}_4$ , シーメンスメディカル社)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 $\text{FT}_4$ 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 $\text{FT}_4$ 値も精査機関にお知らせしている。

新生児の $\text{FT}_4$ 基準値は、従来 $1.0\sim 3.0\text{ng}/\text{dl}$ 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

表1 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	> 40 : 即精密検査	> 20 : 精密検査	> 8 : 精密検査
( $\mu\text{U}/\text{mL}$ )	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( $\text{FT}_4$ )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。

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。

〔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。2008年度の月別スクリーニング成績を表4に示す。2008年度のスクリーニングの総検査数は98,964人で、初回検査で即精密検査となったのが31人(0.031%)であった(表4)。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14例(0.014%)含まれていた(表3)。再採血依頼数は681人(0.69%)であった(表4)。

2000年度から都立病院で出生した新生児が加わったため、総検査数が前年に比し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、ここ数年は横ばいから減少傾向であったが、2006年度～2008年度は増加傾向と

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。

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 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>			(1980～2008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)	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)
計	3,164,425	2,857,738	94,877 (3.32)	13,456 (0.471)	474 (0.017)	359 (0.013)	14,289 (0.500)

<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4 月別先天性甲状腺機能低下症スクリーニング成績

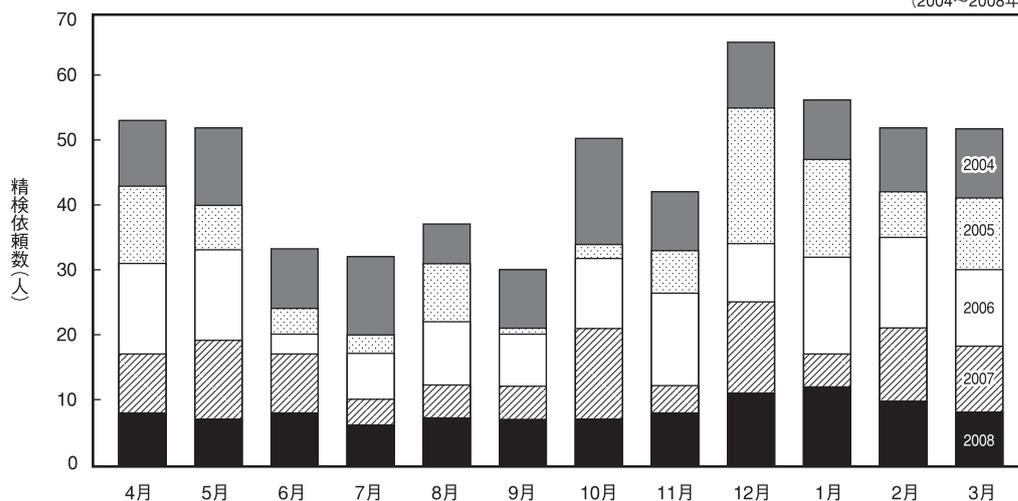
(2008年度)

年・月	初検査数	保留検査数 (上位3パー セントایل)	再検査 依頼数	精密検査依頼数		
				初検時	再検時	計
2008.4	8,363	261	101 (1.21)	3	5	8
5	8,330	260	61 (0.73)	2	5	7
6	7,580	352	45 (0.59)	3	5	8
7	8,110	222	41 (0.51)	2	4	6
8	8,605	251	38 (0.44)	4	3	7
9	8,620	250	54 (0.63)	0	7	7
10	8,768	268	38 (0.43)	3	4	7
11	7,420	228	62 (0.84)	5	3	8
12	9,011	242	52 (0.58)	4	7	11
2009.1	8,815	528	61 (0.69)	2	10	12
2	7,653	232	62 (0.81)	2	8	10
3	7,689	226	66 (0.86)	1	7	8
計	98,964	3,320	681	31	68	99
%		3.35	0.69	0.031	0.069	0.100

( )内は、初検査数に対する%を示す。

図1 月別の精検依頼数の変化

(2004~2008年)



なり10万人を超えている。その結果、2008年度は総検査数も2005年度に比し8,180人増加している(表3)。

2008年度のTSH15 $\mu$ U/mL以上の合計は、710人(0.717%)であり、再採血依頼数(TSH15~40 $\mu$ U/mLの例)、即精密検査となった(TSH40 $\mu$ U/mL以上の例)数ともに年度により若干の増減がみられるものの大きな変化はない(表3)。

精密検査依頼数月別の変動をみると、12月、1月、2月に多かった(表4)。2004年から2008年の変動をみ

ると、夏に少なく、冬に多い傾向がみられる(図1)。

#### 現在のスクリーニングにおけるTSHカットオフ値の妥当性についての検討

東京都の専門治療機関のうち、東京女子医科大学東医療センター小児科、東京医科歯科大学医学部附属病院小児科、駿河台日本大学病院小児科の3施設の協力によって、先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング精査対象者について診断に至るまでを調査し、

現在のスクリーニングにおけるTSHカットオフ値の妥当性について検討した。ここでは、第36回日本マス・スクリーニング学会で発表された内容の一部を紹介する<sup>2)</sup>。

### [1] 検討の方法

対象は、1997年度～2007年度の11年間に上記の3施設を精査のために受診した104人(男54人、女50人)である。なお、この11年間のスクリーニングを受検した総人数は1,034,341人、精査対象となった総人数は1,228人(0.12%)であった。

調査項目としては、精査時のTSH値、甲状腺エコー所見、 $1-T_4$ 投与治療の有無、長期フォロー後の診断結果などを取り上げ、ろ紙血によるスクリーニング結果と合わせ解析した。

本会では全血値を1.6倍した血清値を使用しているが、全国的には全血値で表示しているところが多いので、結果の解釈にあたり誤解を招くのを防ぐため、今回の検討ではすべて全血値表示とした(表5)。

また、初回採血は初回、再採血は2回目採血、再々採血は3回目採血と表記した。現在の基準では全血値表示によると、初回検体のTSHが25以上で即精査、2回目採血検体では12.5以上で精査、3回目採血では5以上で精査となる。

### [2] 結果

エコー検査で診断された甲状腺形成異常と長期フォロー後に診断されたホルモン合成障害の合計が先天性甲状腺機能低下症の確定例となる。

まず、即精査となった35人のうち、80%が治療を開始し、20%が無治療であった。診断結果でいうと、患児が16人で45%を占めていた。治療は継続しているが診断が未確定の児が7人(20%)、一過性高TSH血症(精査時高TSH血症がありその後正常化したもの)の児も7人(20%)、正常(精査時TSH正常となっていたもの)は5人(14%)であった。2回目採血から精査になった38人のうち68%が治療を開始し、32%が無治療であった。その内容は患児7人(18%)、未確定12人(32%)、一過性7人(18%)、正常12(32%)であった。3回目採血から精査になった31人において

表5 本会のTSHカットオフ値—血清値表示と全血値表示

		初回採血 検体	再採血 検体	再々採血 検体
ろ紙血 TSH ( $\mu$ U/mL)	精密 検査	血清値 > 40	> 20	> 8
		全血値 > 25	> 12.5	> 5
		血清値 15 ~ 40	10 ~ 20	
再採血		全血値 9.4 ~ 25	6.3 ~ 12.5	

は、55%が治療を開始していて、45%が無治療であった。その内容は患児5人(16%)、未確定7人(23%)、一過性4人(13%)、正常15人(48%)であった。

すなわち、初回から3回目採血に至るまでの採血数が増えるに従い、治療開始率が減る傾向があること、患児は減り、正常と診断された児は増加する傾向にある。

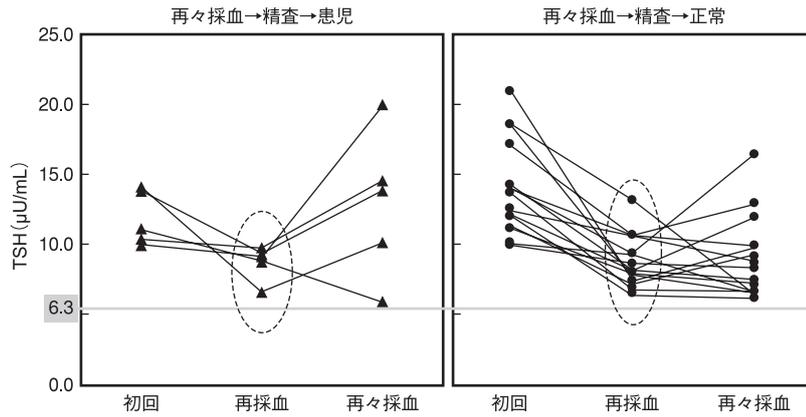
図2に3回目採血から精査となった児の2回目、3回目採血検査のTSHの推移を示す。現在のカットオフ値6.3であれば最終的に患児と診断された5人については全員が再々採血となり、見逃しはない。ただし、正常の15例も全例再々採血となる。仮にカットオフ値を上げていき、9.3を採用すると、患児5人中3人を見逃すことになってしまう。

次に3回目採血検体から精査と判定される際のカットオフ値について焦点を当ててみると、現在のカットオフ値である5を、仮に10へ引き上げると、精査の結果正常となった15人中12人(80%)が過剰な精査を免れることとなる。しかし、低形成の患児1人(TSH5.8)を見逃すことになってしまう。カットオフ値6であっても、その1人を見逃すことになってしまう。現在のカットオフ値を高い方へシフトさせることは困難と考えられる。

### [3] まとめと考察

今回の検討に使用した精査対象者数は、スクリーニングで発見された数の10%にも満たない数であるが、3施設の協力によって、精査から診断に至るまで調査することによって、初めて東京都におけるスクリーニングのカットオフ値の検討を行うことができた。

図2 再々採血から精査となった例のTSH値の推移



即精査となった例では患児の確率が高く、迅速な対応の必要性が示唆された。

現在本会で設定しているTSHのカットオフ値は、初回採血で全血9.4以上を再採血、2回目採血検体では全血6.3～12.5を再々採血、3回目採血検体では全血5以上を精査としている。表6に他の地区の再採血基準を示す。東京都のみ再採血、および再々採血時のTSHカットオフ値が低いことがわかる。

他地区と同様に全血値10に引き上げるにより、偽陽性が減少することは明らかである。しかし、今回の検討では、2回目採血検体のカットオフを10に上げると少なくとも4例の見逃し例が出る。また、3回目採血検体のカットオフを10に上げると1例の見逃し例が出ることを示された。見逃し例を出さないという観点からすれば、東京都では現在の基準は妥当と考えられた。

National Academy of Clinical Biochemistry (NACB) のガイドラインでは、初回ろ紙血TSH10mU/L以上であれば、再採血か何らかの検査追加をすべきとしている<sup>3)</sup>。この点、わが国の多くの地域で同様に10前後の値が採用されている(表6)。

Corbettaらは、イタリアのLombardyでの新生児マス・スクリーニングで、日齢3～4日採血のろ紙血TSHカットオフ値を20mU/Lから10～12 mU/Lに下げたところ、軽症を含め永続的先天性甲状腺機能低下症が以前の約2倍発見されたと報告している<sup>4)</sup>。

表6 先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングにおけるTSHカットオフ値の比較

	東京都*	札幌市	埼玉県	神奈川県*	静岡県	岐阜県
初回	9.4	10	10	9.4	10	9
再採血	6.3	10	10	9.4	10	9
再々採血	5		10		1ヵ月児は8	9

\*東京都と神奈川県は血清値を1.6で割り、全血値に換算して表示している。

このイタリアのスクリーニングシステムで注目すべき点として、日齢7～9日の再採血から精検へいくカットオフ値がろ紙血TSH5mU/Lとなっていることである。図らずも東京都の現在の基準は、イタリアのLombardyの基準と近似しているといえる。

カットオフ値についてのこのような調査は重要であり。今後、東京都においてもさらに症例数を増やして検討を行うべきと考えられる。

## おわりに

先天性甲状腺機能低下症の新生児マス・スクリーニングは、わが国で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。

## 参考文献

- 1) 杉原茂孝, 原淳, 桜井恭子, 他. 早産児の甲状腺機能. 周産期医学, 35 : 1623-1627, 2005.
- 2) 島悠子, 桜井恭子, 穴澤昭, 杉原茂孝, 松岡尚史, 小野真, 鹿島田健一, 大和田操, 浦上達彦, 鈴木潤一. O-12 東京都における先天性甲状腺機能低下症スクリーニングのカットオフ値の検討, 日本マス・スクリーニング学会誌, 19 : 145, 2009 (学会発表).
- 3) Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, et al. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid*, 13: 3-126, 2003.
- 4) Corbetta C, Weber G, Cortinovis F, et al. A 7-year experience with low blood TSH cutoff levels for neonatal screening reveals an unsuspected frequency of congenital hypothyroidism. *Clinical Endocrinology*, 71: 739-45, 2009.

# 先天性副腎過形成症の 新生児マス・スクリーニング実施成績

小 野 真

東京医科歯科大学

## 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・スクリーニング検査は、1989(昭和64)年1月より公費化され全国的に施行されるようになり、今年で20年が経過した。

本稿では、先天性副腎過形成症に関して、(1)これまでのスクリーニング成績、(2)2008(平成20)年度のスクリーニング実施状況とその成績、(3)2008年度の要精密検査者の概要、および、(4)新生児マス・ス

クリーニング検査の問題点について以下に述べる。

## これまでのスクリーニング成績

東京都予防医学協会(以下「本会」)では、新生児マス・スクリーニング検査開始当初は都立病産院以外で出生した新生児の検査を行っていたが、2000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検査を実施している。

表1に、本会における各年度の受付検体数、再採血

表1 先天性副腎過形成症の年度別スクリーニング成績

(1984~2008年度)					
年 度	受付検体数	再採血数 (%)	精密検査数 (%)	患 児 (%)	精密検査に対する患児の割合 (%)
Pilot study (1984.1~1987.12)	132,289	748 (0.57)	42 (0.032)	6 (0.005)	14
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	93,812	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	91,822	223 (0.24)	24 (0.026)	8 (0.009)	33
1994	95,435	274 (0.29)	20 (0.021)	6 (0.006)	30
1995	90,219	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)	? ( )	?
2006	95,321	530 (0.56)	20 (0.021)	3+? (0.003+?)	15+?
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+?
総 数	2,033,197	7,712 (0.38)	435 (0.021)	88+? (0.004+?)	20+?

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割合、同定された患児数とその割合、精密検査件数に対する患児数の割合を示した。

2005年度以降に最終診断が不明の症例が多いが、これは同年に全面施行された個人情報保護法をうけて、本会では要精密検査児に関するチェックリストの送付・回収が中止となったため、精密検査を受けた児が患者なのか偽陽性者なのかをはじめ、受診時の状況などを正確に把握することができなくなったことによるものである。

東京都におけるパイロットスタディ開始時から、チェックリストによる最終診断の把握が行われていた2004年度までの患者発見数は76人で、その頻度は1/21,721 (76/1,650,833)であった。

## 2008年度のスクリーニング実施状況とその成績

2008年4月から2009年3月までの検査結果を、2008年度検査成績とした。

### [1] 検査方法

本会で実施している新生児マス・スクリーニング検査におけるろ紙血17-OHP濃度の測定方法は、これまで同様、7位抗体を用いた「17-OHP D-ELISA『栄研』」によるものである。

また、初回採血陽性基準、再採血基準、要精密検査基準は、表2のとおりであり、1989年10月以来変更していない。

### [2] 再採血率・要精密検査率

2008年度の受付検体数は98,964件で、再採血数は570件(0.58%)、精密検査数は15件(0.015%)であった。再採血率は1988年度(1989年1月)の施行開始以来平均0.37%であるが、近年増加傾向である。この理由は早産児・低出生体重児の増加によるためと考えられるが、本会では在胎週数・出生体重別のcut off値を定めており(表2)、最終的な精密検査率は近年ほぼ一定である。

### [3] 患者について

前述のとおり、個人情報保護法が施行された2005年度以降はチェックリストによる情報収集が中止されたままであるため、要精密検査児の最終診断名や精査受診時の状況などを、正確に把握することができなくなった。

2008年度の要精密検査児15人のうち、個々の電話連絡等により11人について最終診断を知ることができたが、そのなかで先天性副腎過形成症患者であったとの情報が得られた児は4人で、受付検体数の1/24,741である。

表2 先天性副腎過形成症(21-OHD)マス・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。  
在胎週数区分と体重区分が異なる場合は低いCut-off値により判定する。

使用キット「17-OHP D-ELISA『栄研』」		(1989年10月から)			
採血時修正在胎週数(週)	～31	32～35	36～37	38～	
出生時在胎週数(週)*1	～29	30～34	35～36	37～	
体重(g)*2	～999	1,000～1,999	2,000～2,499	2,500～	
Cut-off値	再採血	20	15	8	5
17-OHP抽出法	精密検査	—	20	20	20
(ng/mL血清)					

\*1 採血日齢が遅いときは参考値

\*2 初回採血は出生体重、初回採血および再採血時の採血日齢が遅いときは採血時修正体重

採血時修正体重(g) = 出生体重(g) + (採血日齢 - 7) × 20(g)

低体重児の体重増加: 15～25g/day

(～999gは約1ヵ月で1,000～2,499gは約1週間で出生時体重)

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。

## 2008年度の要精密検査者の概要

2008年度の要精密検査者は15人であり、その概要を表3に示した。

在胎週数は34～41週（うち在胎37週未満の早産児は6人）、出生体重は2,133g～4,588gであった。通常の初回採血で精密検査となった児が9人、再採血以上で精密検査となった児が6人であった。

最終診断に関する情報が得られた11人を中心に検討を行った。

### [1] 偽陽性者について

最終的に偽陽性との情報が得られた児は7人であった。そのうち在胎37週未満の早産児は4人（いずれも34週）で、残り3人は在胎37週の児であり、早産児の傾向があった。初回採血で精密検査となった児は4人だが、ろ紙血17-OHP濃度はいずれも25ng/ml未満であり、現行のcut off値（20.0ng/ml）をわずかに上回る程度であった。

No.433は最終診断についての情報は得られていないが、偽陽性の可能性が高いと考えられた児である。初回検査のろ紙血17-OHP濃度は52.3ng/mlであったため要精密検査としたが、他疾患のため入院が長引いている児であるとの情報が得られた。その後、日齢20に採取されたろ紙血17-OHP濃度は15.9ng/mlと

低下し、日齢28には2.8ng/mlと正常域まで低下した。本児の疾患や治療の内容は不明であるが、疾患による強いストレス下にあたりステロイド薬の使用中には、17-OHPの測定系と交差反応する物質の影響などを受けて見かけ上高値をとることが知られており<sup>1)</sup>、本児も同様の状態にあった可能性が考えられる。

### [2] 患者について

最終的に患者との情報が得られた児は4人で、いずれも初回採血にて要精密検査となった児であった。在胎週数はいずれも41週、出生体重は2,878g～3,674gで、ろ紙血17-OHP濃度は38.9～483.7ng/mlであった。病型についての情報が得られたのは1人のみ（No.423：塩喪失型）であった。

通常の初回採血以前に繰り上げて採血が行われた児が3人あり（No.421, 425, 435）、そのうち2人が患者であった（No.421, 435）。No.421は女児で日齢1に採血されたが、ろ紙血17-OHP濃度が104.2ng/mlと著明に高値で、精査の結果患者と診断された。おそらく外性器異常や色素沈着などの症状から先天性副腎過形成症が積極的に疑われ、繰り上げて検査されたことで、より早期での発見につながったものと推測される。No.435は性別が未定とのことなので外性器異常があったと考えられるが、日齢3の採血でろ紙血

表3 精密検査者一覧

（前年度年報の精密検査者一覧の続き：2008年度）

年度	精密検査者				ろ紙血17-OHP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)			第3次(再々採血)			日齢	ng/ml				
					採血日齢	17-OHP (ng/ml) D法	17-OHP (ng/ml) E法	採血日齢	17-OHP (ng/ml) D法	17-OHP (ng/ml) E法	採血日齢	17-OHP (ng/ml) D法	17-OHP (ng/ml) E法						
2008年度・平成20年度	421	女	3,025	41	1	200.0	104.2										不明	不明	CAH(病型不明)
	422	女	2,190	34	5	66.5	23.9										不明	不明	偽陽性
	423	女	3,550	41	5	200.0	165.8										不明	不明	CAH(塩喪失型)
	424	男	3,400	40	5	15.5	5.5	8	19.7	9.6	13	15.3	5.6				不明	不明	不明
	425	女	2,834	37	3	27.2	9.2	11	20.7	6.5	18	29.3	9				不明	不明	偽陽性
	426	女	2,596	37	5	50.1	24.5										不明	不明	偽陽性
	427	女	2,133	34	4	23.4	8.8	11	45.8	17.3	29	22.3	7.7				不明	不明	不明
	428	女	2,878	41	7	41.6	38.9										不明	不明	CAH(病型不明)
	429	男	4,588	37	6	23.9	9.6	26	17.1	6.1	35	18.1	6.5				不明	不明	偽陽性
	430	男	2,369	34	5	35.4	21.2										不明	不明	偽陽性
	431	男	2,290	34	13	36.7	18.6	20	40	12.3	29	30.7	16.7				不明	不明	偽陽性
	432	男	2,476	34	5	40.8	23.2										不明	不明	偽陽性
	433	女	2,239	36	13	94.8	52.3										不明	不明	不明(偽陽性?)
	434	女	2,576	38	5	21.4	7.1	11	19.2	8.2	18	23.8	7.8				不明	不明	不明
	435	未定	3,674	41	3	200.0	483.7										不明	不明	CAH(病型不明)

17-OHP 濃度が483.7ng/mlと著明に高値であり、精査の結果患者と診断された。

### [3] その他

最終診断が不明の児は4人で、そのうちNo.433は前述のとおり偽陽性の可能性が高い。

他の3人はいずれも第3次採血から要精密検査となった児である。No.434は里帰り分娩であったため自宅のある他県にて精密検査を受けるとのことだったが、それ以上の情報は得られなかった。その他の2人 (No.424, 427) についての詳細は不明である。

### 新生児マス・スクリーニング検査の問題点

新生児マス・スクリーニング検査の精度や効率を評価するためには、陽性者の追跡調査を行い、最終診断や治療効果などをきちんと把握することが重要である。しかし2005年4月以降、個人情報保護法が全面施行されたことを受け、従来本会で行われていた要精密検査児に対するチェックリストの送付・回収は中止となったままである。よって2008年度も、前年度同様に個々の電話連絡等により要精密検査児の最終診断に関する情報を収集したが、回答が得られない施設もあり、十分なものだったとはいえない。一方1994年以来母子愛育会総合母子保健センターが

担当してきた長期追跡調査も同様に中止されたままだが、こちらは2007年度に国立成育医療センター内に開設された新生児スクリーニング研究開発センターへ移管されて再開準備中とのことである<sup>2)</sup>。

本会は東京都の新生児マス・スクリーニング実施施設として、過剰な偽陽性者、偽陰性者を出さないような精度が高く効率的なスクリーニングを提供するためにも、要精密検査児に対する情報収集は必要不可欠なことと考えている。近年の状況を顧み、本会では匿名化に十分配慮したうえで必要最低限の情報が得られる新たなチェックリスト案を2008年度に作成した。現在運用開始に向けて準備中であるが、今後も各医療機関の先生方のご理解とご協力を是非賜りたい。

### 参考文献

- 1) White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. *Nat Rev Endocrinol.* 2009; 5: 490-8.
- 2) 原田正平, 加藤忠明, 松井陽, 他. 新生児マススクリーニング陽性者の長期追跡システムと精度管理・精度保証システムの一元化. *ホルモンと臨床* 2008; 56: 1235-39.