

# 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

東京産婦人科医学会副会長

大橋克洋

東京都予防医学協会監事

大和田 操

東京都予防医学協会代謝病研究部部长

落合和彦

東京産婦人科医学会会長

小野 真

東京医科歯科大学

北川照男

日本大学名誉教授

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

東京産婦人科医学会常務理事

村田光範

東京女子医科大学名誉教授

(協力)

東京都

東京産婦人科医学会

都内精密検査・治療機関

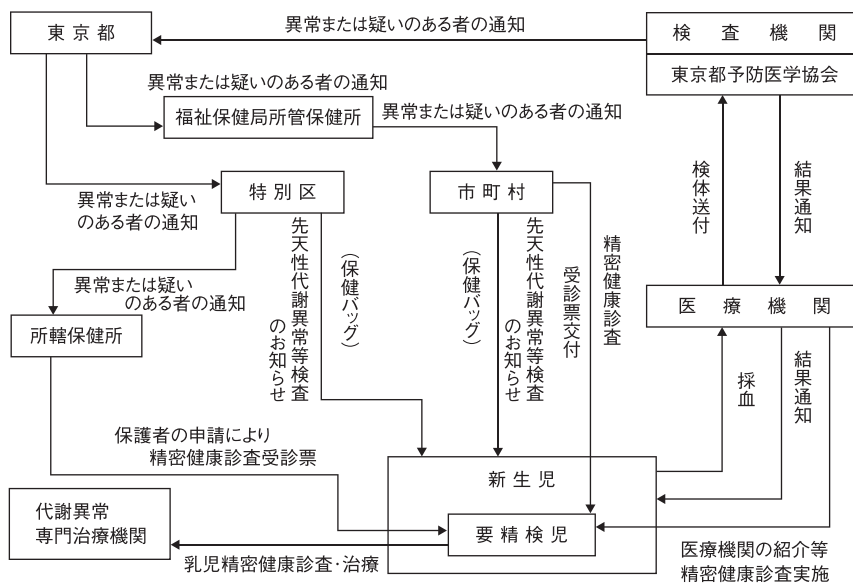
## ■検査の方法とシステム

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母子保健検査部

## はじめに

東京都予防医学協会(以下、本会)は、1974年(昭和49年)から東京母性保護医会(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、2010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2009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他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。

## 2010年度のスクリーニング成績

### [1]スクリーニング成績

2010年度の採血医療機関としての登録数は397病産院で、2010年度はこのうちの313病産院(78.8%)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92.9%であった。

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28件で、その内訳は所定の日数より早く採血された検体(早すぎ)12件、採血量不足13件、採血から受付までの日数超過(古すぎ)3件であった。

2010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100,409件で、この中の1,172件(1.17%)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68件(0.07%)、ガラクトース血症検査27件(0.03%)であった。再採血検査および再々採血検査の結果、12例が精密検査対象となった。

精密検査対象となった12例の内訳はフェニルケトン尿症6例、ホモシスチン尿症4例、ガラクトース血症2例であった。

これら12例はいずれも精密検査を受診しており、異常と診断された症例はフェニルケトン尿症1例、高フェニルアラニン血症1例、ガラクトース血症Ⅲ型1例の計3例であった。他の最終的な診断結果は8例が正常で、残りの1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2010年度までの年度別スクリーニング成績を表5に

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	(2010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	100,409	176	27 (0.027)	6 (0.006)
ロイシン	100,409	624	37 (0.037)	0 (0.000)
メチオニン	100,409	76	4 (0.004)	4 (0.004)
ガラクトース (ポイトラー法含む)	100,409	296	27 (0.027)	2 (0.002)
合計	100,409	1172	95 (0.095)	12 (0.012)

示した。これまでに発見されたのはフェニルケトン尿症29例、高フェニルアラニン血症27例、ピオプテリン欠乏症(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

表5 先天性代謝異常症の年度別スクリーニング成績

(1974～2010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
2009	99,929	137	13	PKU 1 ; H-PH 1
2010	100,409	95	12	PKU 1 ; H-PH 1 ; EP 1
	3,351,524	6,927	698	HIS 207 ; PKU 29 ; H-PH 27 ; BH <sub>4</sub> 1 ; HCU 2 ; MSUD 5 ; TRANSFERASE 1 ; GALACTOKINASE 9 ; EP 44 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 270

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；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

-4-エピメラーゼ欠損症(ガラクトース血症Ⅲ型) 44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

東京都における過去5年間(2006年度～2010年度)の受検率は93.8%, 93.1%, 93.3%, 94.3%, 92.9%とほぼ横ばい状態にあるが、2010年度の受検者数(初回検査数)は2009年度に比べて480人増加した。

表6 先天性代謝異常症の発見率

(1974～2010年度)

疾患	初回検査数	発見数	発見率	
フェニルケトン尿症	3,351,524	29	1/115,570	
高フェニルアラニン血症	3,351,524	27	1/124,131	
ビオプテリン欠乏症		1	—	
ホモシスチン尿症	3,351,524	2	1/1,675,762	
メーブルシロップ尿症	3,335,318	5	1/667,064	
ガラクトース血症	I型	3,335,318	1	1/3,335,318
	II型	3,335,318	9	1/370,591
	III型	2,716,907	44	1/61,748
合計		118	1/26,123	

## 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と本会代謝外来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、2010年度の本スクリーニング成績のまとめと最近の話題等について少し述べたい。

2010年度の本スクリーニング成績は前述のとおりで、フェニルケトン尿症1例と高フェニルアラニン血症1例およびガラクトース血症Ⅲ型1例の計3例の患者が発見され、いずれも適切な治療と管理を受けて、予後良好との報告を受けている。東京都における本スクリーニングにおいて、1年間に発見される患者は数人と多くはないが、費用対効果の面では、フェニルケトン尿症1例の発見で3千万円以上の純便益があると言われている。ゆえに、発見される患者は数人でも、“たった数人”ではないことをご理解いただきたい。

新生児スクリーニングの初回検査数の推移をみると、2006年度から2010年度まで5年連続の増加となり、2010年度は22年ぶりに10万件に達した。初回検査数は出生数にほぼ比例して増減することから、東京都における少子化は、徐々に改善される傾向にあると思われる。実際、東京都における出生数は2006年度から2010年度にかけておよそ7000人増え、初回検査数も5100件ほど増えている。

近年、本検査における話題の一つにガラクトース血症検査に関する論争がある。2011年10月開催の日本マス・スクリーニング学会では、ガラクトース血症検査に関するシンポジウムが生まれ、カットオフ値の設定について白熱した議論がなされた。その議論の要点は次のとおりであるが、結論には至っていない。

ガラクトース血症スクリーニングの初期の目的は、ガラクトースが異常高値を示すガラクトース血症Ⅰ型(Ⅱ型を含む)を発見することであったことから、ガラクトースのカットオフ値は高め(8mg/dl程度)でも良いとする意見がある。一方、他の検査では発見し難い疾患(門脈シャントなど)が発見されやすくなるので、カットオフ値は低め(3mg/dl程度)にすべきだとする意見もある。受検者の利益を最優先すべきとの認識では一致しているが、双方の意見に一長一短があるのも事実である。

カットオフ値を低くすることで、見つかる疾患の種類は増えるかもしれないが、正常なのに異常と判

断される割合も増加するため、生まれたばかりの赤ちゃんに不要な再採血や精密検査を強いるとともに、保護者に不要な心配をかけることになる。どちらが受検者にとって良いのか、判断に苦慮するところではあるが、新生児スクリーニングは目的を明確にして行うことが大事と考え、当面、本会はガラクトースのカットオフ値(8mg/dl)を変更しない方針である。

最後に、タンデム質量分析計(タンデムマス)を用いた新生児スクリーニングについてふれる。

本会は2005年からタンデムマスによる有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症等の新生児パイロットスクリーニングを実施し、その有用性について検討を行ってきた。検討の結果、タンデムマスを用いたスクリーニングは非常に有用との結論を得るに至り、当該スクリーニングの公的实施を望んでいた。

そのような中、2011年3月31日付で各都道府県・指定都市の母子保健主管部(局)長宛に、「先天性代謝異常の新しい検査法(タンデムマス法)について」と題する厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課

長通知が出された。

その主旨は、“タンデムマス法を用いた新生児マス・スクリーニング検査を早期に実施することが適切であると考えられることから、各都道府県等におかれては、タンデムマス法を用いた新生児マス・スクリーニング検査の導入を積極的に検討する等適切に対応していただくようお願いする”というものであった。この課長通知により、タンデムマス法を用いた新生児スクリーニングの全国的実施が現実味を帯びることになった。

東京都においては、2011年12月現在、当該スクリーニングの2012年度実施に向けて、実施要綱改定などの具体的な準備が進められている。本会としては、2011年度末の東京都議会で正式に承認されることを願いながら、検査受託機関としての機器の整備や事務処理ソフトの開発等を急ピッチで進めているところである。

(文責 穴澤 昭, 鈴木 健)

# タンデムマスによる新生児マススクリーニング －本会での準備と試験的実施の成果－

北川 照 男

東京都予防医学協会理事長・日本大学名誉教授

## はじめに

先天性代謝異常症の治療に関するシンポジウムが2000(平成12)年にボストン市で開催されたのを機会に、かつてマサチューセッツ州立新生児スクリーニングセンターの施設長であった旧知のハーバード大学小児科のHarvey L Levy教授を訪問し、マススクリーニングの最近のトピックスについての話を聞いてみた。Levy教授はすでにその施設長の職を退いていたが、さっそく私をセンターに連れて行き、始めて間もないタンデムマス(以下、MS/MS)による先天性アミノ酸、有機酸、脂肪酸代謝異常症のマススクリーニングの実施状況を説明され、その問題点を解説された。マサチューセッツ州では、日本でスクリーニングしているフェニルケトン尿症(以下、PKU)、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症とともに、脂肪酸代謝異常症の一つの中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症(MCAD)をMS/MSによってスクリーニングし、ガラクトース血症、先天性甲状腺機能低下症と先天性副腎過形成症、その他はこれまでの方法でスクリーニングしていた。これらはすべて公費で検査するが、MS/MSで同時に発見されてしまう他のアミノ酸、有機酸、脂肪酸代謝異常症の20疾患については、もしも結果が異常値で病気の可能性がある場合は、希望する新生児の家族にこれを通知し、実費を徴収するとのことであった。後で夕食をとりながらのLevy教授の話では、家族の約90%が公費の負担なしのMS/MSによる新生児マススクリーニングに同意しており、問題なくスクリーニングが行われてい

るとの説明を受けた。そして、Annu. Rev. Genomics Hum Genet. Vol 1: 2000に掲載されたLevy教授のGenetic Screening of Newbornsと題する論文の別刷をもらって別れたが、筆者がMS/MSに直接触れ、それによるスクリーニングの実際を見たり、知識を得た最初の経験であった。

## 2001年にMS/MSを導入

ボストンを訪問してから、MS/MSによる新生児マススクリーニングを日本でも導入するべきと筆者は思った。当時日本では1997年に福井医科大学小児科の重松陽介先生がそれを試みて日本マス・スクリーニング学会で発表した。当時はGC/MSによる有機酸代謝異常症のスクリーニングに一般の関心が向けられていて、学会でも余りMS/MSには関心がなかったように記憶している。

2001年春に先天性代謝異常症の早期診断法に関するシンポジウムが米国ノースカロライナ州のDuke大学で開催され、そこで日本の新生児マススクリーニングの現状を話すように依頼されたので、米国に渡った。当時、厚生労働科学研究費補助金によるライソゾーム病の病態の解明および治療法の開発に関する研究班(主任研究者 衛藤義勝教授)の一員であったので、日本の新生児マススクリーニングについて紹介するとともに、東京都予防医学協会(以下、本会)が開発した $\alpha$ -ガラクトシダーゼA( $\alpha$ -gal A)蛋白をELISA法で測定するFabry病の診断法についても追加報告した。

Duke大学には、MS/MSによる有機酸・脂肪酸代謝異常症の新生児マススクリーニングを1980(昭和55)年代後半から報告してきたMillington教授やPompe病の酵素療法を開発したY. T. Chen教授が活躍している上に、この会議にはFabry病患者の組織に蓄積するグロボトリアオシルセラミド(以下、GL-3)をMS/MSで測定する方法を開発したロンドン小児病院のBryan Winchester教授、ならびに英国のMS/MSの製造会社Micromass社のMike Morris部長などの多数の研究者も出席しており、それぞれが2日間にわたり講演したので実り多い研究会であった。

その席上、本会が開発した $\alpha$ -gal A酵素蛋白をELISA法で測定するFabry病の診断法とWinchester教授らが開発したMS/MSでGL-3を測定する方法とを比較する共同研究の話が持ち上がり、高額なQuattro micro MS/MSを比較的 low 額で本会が購入できることになった。しかも、MS/MSが納入される10月には機器についての知識が豊富なMike Morris部長、ならびにGL-3の測定法を開発したロンドン小児病院のKevin Mills博士も東京に数日間滞在して、機器の操作やGL-3の測定法を教えてくれるという思いがけない話に進展した。このような経緯で、本会の小児スクリーニング・分析検査科にMS/MSを導入できることが決まり、MS/MSの操作法とGL-3の測定法は英国の専門家から学べることになった。

### 厚生労働科学研究費補助金でのMS/MSによる新生児マススクリーニングの研究班に参加

海外では1980年代の後半からMS/MSを使用して先天性アミノ酸、有機酸、脂肪酸代謝異常症を新生児期にスクリーニングする研究を始めたが、前に述べたようにわが国では福井医科大学小児科の重松陽介先生が1996年に厚生省心身障害研究・スクリーニングのあり方に関する研究班(主任研究者 青木継稔東邦大学小児科教授)でMS/MSによる有機酸代謝異常症の新生児マススクリーニングについての成績を発表し、その先鞭をつけられた。その後、海外のMS/MSによる新生児マススクリーニング成績が多数

報告されるとともに、わが国の重松教授らの長期にわたる地道な研究、ならびに山口清次島根大学小児科教授らのGC/MSを使用した有機酸代謝異常症の研究成績などから、わが国でもMS/MSによる新生児マススクリーニングの有用性が理解され、多方面からこれを検討する必要があるとの意見が出て、2004年に厚生労働科学研究費補助金による子ども家庭総合研究事業「わが国の21世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究(主任研究者 山口清次島根大学小児科教授)」が発足したが、本会は2005年から東京都の承認のもとで研究協力者の一員となった。

東京都で1年間に出生する新生児数は約10万人であり、比較的分娩数の多い施設にMS/MSによる試験的新生児マススクリーニングの研究に協力して欲しいと依頼し、承諾した23施設の医師に新生児の家族に対してMS/MSによる試験的スクリーニングに参加する意義を説明して了解を得ることを依頼した。その結果、97.5%の新生児の家族から同意が得られたとの報告を受けたので、これらの新生児を対象として2005年から2011年まで試験的スクリーニングを実施した。

方法は、検体をあらかじめブチル誘導体化して、WatersのQuattro micro APIでアミノ酸とアシルカルニチン分析を行い、先天性アミノ酸、有機酸、脂肪酸代謝異常症をスクリーニングした。表1の1次スクリーニング対象疾患で再採血依頼の基準値を超えていた場合は、出生した医療機関に再度ろ紙に新生児血液をつけて検査センターに送るように依頼し、再検査して異常値が再確認された場合は、精密検査と治療が可能な医療機関を紹介することを依頼した。なお、1次検査で判定基準値を大きく超えていた場合は、ただちに精密検査や治療が可能な医療機関を紹介し、診断と治療が必要と判断した時は、速やかに対応して欲しいと依頼した。

1次、ならびに2次スクリーニング対象疾患の再採血を依頼する基準値と、直接精査を依頼する暫定基準値は、前記の表1に示した。



表1 東京都におけるタンデムマスによる新生児スクリーニングの判定基準

	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	
一次スクリーニング対象疾患	フェニルケトン尿症 (PKU), 高フェニルアラニン血症 (HPA)	Phe > 120 $\mu$ mol/L かつ Phe > 2.5mg/dl (HPLC)	Phe > 10.0mg/dl (HPLC)	
	メーブルシロップ尿症 (MSUD)	Leu+Ile > 350 かつ Val > 250 $\mu$ mol/L (or Leu+Ile > 400) かつ Leu > 3.5mg/dl (HPLC)	Leu > 6.0mg/dl (HPLC)	
	ホモシスチン尿症 (HCU)	Met > 70 $\mu$ mol/L かつ Met > 1.5 mg/dl (HPLC)	Met > 4.0 mg/dl (HPLC)	
	シトルリン血症 I 型 (Cit I)	Cit > 100 $\mu$ mol/L	Cit > 200 $\mu$ mol/L	
	アルギニノコハク酸尿症 (ASA)	Cit > 100 $\mu$ mol/L かつ ASA 上昇	(未定)	
有機酸代謝異常症 7疾患	プロピオン酸血症 (PA) メチルマロン酸血症 (MMA)	C3/C2 > 0.25 かつ C3 > 5.00 nmol/mL	C3/C2 > 0.35 かつ C3 > 8.00 nmol/mL	
	イソ吉草酸血症 (IVA)	C5 > 1.00 nmol/mL	C5 > 2.00 nmol/mL かつ 抗生剤未使用を 確認	
	グルタル酸血症 I 型 (GA I)	C5DC > 0.25 nmol/mL	(未定)	
	複合カルボキシルラーゼ欠損症 (MCD) 3-メチルクロトニルグリシン尿症 (3-MCC) 3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸尿症 (3-HMG)	C5OH > 1.00 nmol/mL	(未定)	
	中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MCAD) 欠損症	C8 > 0.300 nmol/mL かつ C8/C10 > 1.00	C8 > 1.00 nmol/ml かつ C8/C10 > 1.00	
	極長鎖アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症	C14:1 > 0.400 nmol/mL かつ C14:1/C2 > 0.013	(未定)	
	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	(未定)	
二次スクリーニング対象疾患	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	C16OH > 0.050 かつ C18:1OH > 0.050 nmol/mL	(未定)	
	有機酸代謝異常症 1疾患	$\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症 (3-KT)	C5OH > 0.60 かつ C5:1 > 0.09 nmol/mL	(未定)
	脂肪酸代謝異常症 4疾患	カルニチントランスポーター異常症 (CTD)	C0 < 9.00 nmol/mL	(未定)
		グルタル酸血症 II 型 (GA- II)	C8 > 0.300 nmol/mL かつ C10 > 0.50 nmol/mL	C8 > 0.30 かつ C10 > 1.00 nmol/mL で, C4~C18, C14:1, C18:1 が全般に上昇
		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 C16 > 3.00 nmol/mL	(未定)
カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ (CACT) 欠損症				

なお、本会は2005年から2011年までの7年間に、97,290人の新生児についてMS/MSによる試験的スクリーニングを実施し、古典的PKU 1例、BH4欠損症1例、中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症 (MCAD) 3例、極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症 (VLCAD) 1例、グルタル酸血症II型1例、3-メチルクロトニルグリシン血症2例、プロピオン酸血症1例を発見し、これらの10例の症例はいずれも早期治療によって全く正常に発育している(表2-1)。以上の成績から、MS/MSでの新生児スクリーニングによって、約1万人に1例の頻度でアミノ酸、有機酸、脂肪酸代謝異常症が発見されたことになる。

この試験的マススクリーニングの研究と同じ時期に生まれたが、厚生労働科学研究費補助金による研究班に参加していない病院で生れたためにMS/MSによるスクリーニングを受けておらず、そのため哺乳力の低下、嘔吐、不機嫌、けいれん等の症状で発症し、アミノ酸、有機酸、脂肪酸代謝異常症等が疑われて、ハイリスク症例としてMS/MSによる検査が行われ、表2-2に示すいろいろな8例の患者が発見されたが、その中の1例(症例3)は、異常な体臭、哺乳力低下、嘔吐があり、高アンモニア血症を認めたために尿素サイクル代謝異常として治療されていた。生後10日目頃に本会での血液ろ紙のMS/MS分析で有機酸代

表2 2005～2011年度12月までの本会での試験的マス・スクリーニング

年度	表2-1 試験的マス・スクリーニング成績			
	検査数	発見された症例の疾患名	症例数	治療医療機関
2005	1,664	なし		
2006	13,039	なし		
2007	14,989	3-メチルクロトニルグリシン尿症	1	帝京大学医学部附属病院
2008	16,225	プロピオン酸血症	1	駿河台日本大学病院
		高フェニルアラニン血症 (BH4欠損症)	1	駿河台日本大学病院
		MCAD欠損症	2	駿河台日本大学病院
		3-メチルクロトニルグリシン尿症	1	東京大学医学部附属病院
2009	17,654	VLCAD欠損症	1	駿河台日本大学病院
		古典的フェニルケトン尿症	1	東京大学医学部附属病院
2010	19,049	MCAD欠損症	1	駿河台日本大学病院
		グルタル酸血症Ⅱ型	1	東京都立小児総合医療センター
2011	14,670	なし		
12/31迄				
総計	97,290		10	

謝異常症が疑われ、千葉県こども病院でイソ吉草酸血症と診断された。この症例は発達障害、てんかんなどの後遺症を残していると報告されている。また、MS/MSによるスクリーニングを受けずに生まれ、1歳1ヵ月まで異常なく経過した症例7は、食欲不振と発熱と嘔吐があり、けいれんを生じ、救急病院で低血糖と高アンモニア血症を認め、ろ紙血液のMS/MS分析とGC/MS分析でMCAD欠損症と診断し、遺伝子解析でこれを確認したと報告されている。現在のDQは86であるが、やや発達は遅れている。その他けいれん等を発症して死亡し、剖検して組織を分析した結果、MCADであると診断された症例4について、本会で保存していた新生児ろ紙血液のMS/MS分析でその確認を行い、MCADであることを証明した。また、MS/MSの新生児スクリーニングを受けていない生後3ヵ月の乳児(症例8)は、DPT、プレバーナ、Hibの3種のワクチンの同時接種を受けた後で、嘔吐、意識障害、心停止をおこし、血液ろ紙のMS/MS検査

とGC/MS分析でグルタル酸血症Ⅱ型と診断されたが、発達障害を認めていると報告されている。これに対して、カルニチントランスポーター異常症の症例5は、2歳の時に肝機能異常を指摘されてMS/MSで検査をしたところ、血清カルニチンの異常低値が認められて診断された。本症はカルニチンの経口投与のみで軽快するので比較的予後は良好で、現在までに後遺症はないという。

前に述べたように、MS/MSによる新生児マススクリーニングによって発症前に早期発見された症例は、いずれも患児であっても正常に発育しており、早期治療の効果は明らかであった。しかし、新生児期にMS/MSによる試験的スクリーニングをしていなかった施設で生まれた先天性アミノ酸、有機酸および脂肪酸代謝異常症の患児は、不幸にもいろいろな症状を呈してから検査をして診断されたために、その一部は死亡し、多くの症例に発達障害等の後遺症を残していた。したがって、MS/MSによる新生児スク

およびハイリスク症例の検査で発見された症例

表2-2 ハイリスク症例の検査成績

検査数	発見された症例の疾患名	症例数	治療医療機関
17	なし		
205	なし		
249	メチルマロン酸血症 (症例1)	1	国立成育医療研究センター
249	メチルマロン酸血症 (症例2)	1	国立成育医療研究センター
	イソ吉草酸血症 (症例3)	1	順天堂大学医学部附属順天堂医院
	MCAD欠損症 (症例4)	1	埼玉医科大学
310	カルニチントランスポーター異常症 (症例5)	1	駿河台日本大学病院
	3-メチルグルタコン酸血症Ⅰ型 (症例6)	1	順天堂大学附属浦安病院
	MCAD欠損症 (症例7)	1	東京都立墨東病院, 駿河台日本大学病院
311	グルタル酸血症Ⅱ型 (症例8)	1	獨協大学病院, 国立成育医療研究センター
259	なし		
1,600		8	

リーニングが発達障害を予防する上でいかに効果的かを、東京でのMS/MSによる試験的 newborn マスクリーニングによって実証できたと思っている。

MS/MSによる試験的 newborn スクリーニングで、その値が患者を疑う結果であったために、再採血を依頼したのは約500件(0.5%)であり、その中でさらに患者が疑われる成績であったために精密検査を依頼したのは40件(0.04%)、そして発見された症例は10例で母集団の newborn 約1万人に約1例の比率であった。したがって、産科や newborn 科に再採血や再々採血を依頼する件数も、それ程多くはないので、東京で出生した newborn のすべてについてこの検査が行われても、産科、 newborn 科の先生方には協力していただけていると思っている。

先に述べた厚生労働科学研究費補助金による「21世紀の newborn マスクリーニングのあり方に関する研究班」は、その後研究班の名称は少し変更されたが、MS/MSによる newborn マスクリーニング対象疾患の

選定、多施設による試験的 マスクリーニングの実施、スクリーニング陽性者の診断法、スクリーニング対象者の治療指針の選定などが7年間にわたって継続的に討議されるとともに、その試験的 マスクリーニングの成績が集積されて有効なことが明らかとなり、2012年度から公費によるMS/MSでの newborn マスクリーニングが全国的に実施されることになった。

**MS/MSによる newborn マスクリーニングの公費での全国実施に向けて－厚生労働省母子保健課長の通知について**

厚生労働省母子保健課長から都道府県母子保健主管部(局)長宛に2011年3月末に出された通知には、平成19～21年度厚生労働省補助金に基く研究班(主任研究者山口清次教授)によると、MS/MSを用いた newborn マスクリーニングによってアミノ酸、有機酸、脂肪酸代謝異常症の早期発見が可能となり、下記の16疾患については見逃し例が極めて少なく、早

期治療によって心身障害の予防または軽減が期待できること等が報告されている。そして、MS/MSの導入を積極的に検討するようにと書かれており、各地方自治体ではその実情に合わせて有効に実施できるように準備が進められている。

従来の検査法による新生児マススクリーニング検査の対象疾患であって、MS/MS法では診断できない疾患については、引き続き、従来の検査法でマススクリーニング検査を実施する必要がある。たとえば、東京ではガラクトース血症は酵素法で、また先天性甲状腺機能低下症および先天性副腎過形成症はELISA法でスクリーニングを行う。

他方、厚生労働省母子保健課長の通知の中でMS/MS法を用いた新生児マススクリーニング検査の対象疾患としてあげられているのは、これまでの新生児マススクリーニングですでに検査が実施されてきたフェニルケトン尿症、メープルシロップ尿症、ホモシスチン尿症を含めた表1の1次スクリーニング対象疾患の中に表記された16疾患である。

なお、母子保健課長の通知の中の16疾患には含まれていないが、先に述べた幾つかの疾患の一部とまぎらわしい検査所見を示す症例があり、これは表1に2次スクリーニング対象疾患として記載されているが、有機酸代謝異常症は $\beta$ -ケトチオラーゼ欠損症の1疾患、脂肪酸代謝異常症はカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2欠損症(CPT2欠損症)を含めて4疾患で計5疾患である。この2次スクリーニング対象疾患についても一応検査が行われており、陽性の疑いが出た場合は、1次スクリーニング対象疾患と同様に診断を進め、診断がついた場合は各疾患に応じて適切に対応することになっている。

### MS/MSによる新生児マススクリーニングの対象疾患はどのようにして選ばれたか—米国の母子保健局の新生児スクリーニング運営委員会の意見を参考にして

米国では、母子保健行政が各州に任されているので、州により新生児スクリーニングの対象疾患やそ

のシステムが異なっていて、問題があると言われていた。これを整備するために、1999年に米国の行政機関(Department of Health and Human Services, Health Resources and Service Administration)の母子保健局は、母子保健、小児科学、遺伝医学等の各分野の専門家を集めて、“Newborn Screening: Toward a Uniform Screening Panel and System”の標題の運営委員会を組織し、その下に新生児スクリーニングに関するいろいろな分野の専門家を集めた5つの作業部会を作り、そこでまとめられた意見を公表しているのでその一部を紹介し、わが国がMS/MSによる新生児スクリーニング対象疾患とした16疾患が適切であるか否かを検討したので報告する。

表3は、上記の委員会で報告された新生児マススクリーニングの対象を検討する場合に参考になる項目と点数であり、それは大きく3つに分けられていて、その1が疾患の病状ならびに治療への反応性で、たとえば、患者の発生頻度が著しく稀なもの、治療しなくてもそれ程予後が悪くないものは、スクリーニングの対象としては適切でないと言われているが、その反対に、早期発見と治療によって死亡率が減少し、発達障害も予防できる、そして社会や家族の福祉にも貢献できると言われているものは点数が高く、すべてが満点であれば700点となる。

次がスクリーニングテストに関する項目で、感度・特異度のよいスクリーニング方法があれば評価は高く、ろ紙につけた乾燥した血液で検査ができて、検査費用も高価でなく、1日に多数の検体を測定できて、MS/MSのように一つの機器で多くの疾患の診断ができる等では高い評価が得られ、この項目の満点も700点である。

第3の項目は診断と治療と管理に関するもので、発見された疾患の診断や治療は、専門医でなくても、どこの医師でもできるか、急性増悪した場合でも、また長く管理を続ける場合でも頻りに専門医を受診する必要がないか、治療の効果は著しいか、治療費は高価でないかなどで、満点は700点で、すべての項目が満点ならば2,100点である。

表3 新生児期にマススクリーニングすることが適切か否かを評価する上で参考になる項目と点数(各項目0～200点：満点2,100点)

	発生頻度	1/10万人 0点	1/7.5万人 25点	1/5.0万人 50点	1/2.5万人 75点	1/5,000人 100点
疾患の 病状や治療への 反応性	出生48時間以内の発症	全例にあり 0点	75%にあり 25点	50%にあり 50点	25%にあり 75点	全くなし 100点
	無治療での予後	良好 0点	軽い障害 25点	中等度の障害 50点	重い障害 75点	激しい障害 100点
	早期治療の患者への効果	科学的に見ても効果なし 0点		科学的にある程度有効 100点	科学的に明らかな効果がある 200点	
	早期治療は患者や社会にも貢献する	効果はない 0点		ある程度有効 50点	明らかに有効 100点	
	計700点	早期診断・治療は死亡率を減少させる	なし 0点		あり 100点	
スクリーニング テスト	感度の良いスクリーニング方法の存在	なし 0点		あり 200点		
	検査方法の特徴	ろ紙血液で検査が可能 100点		1日に200検体以上検査可能 50点	1検査の検査費用<1ドル 50点	
		1疾患の診断に幾つかの検査あり 50点	一つの検査で幾つかの疾患の診断が可能 50点		同一方法で多くの疾患を診断 200点	
計700点	治療はどこでも可能か	必要な治療を行うのは困難 0点		治療はできるが限界がある 25点	治療はどこでもできる 50点	
治療と 管理と診断	治療費	年間の治療費5万ドル以上 0点			それ程高価ではない 50点	
	治療効果が明確か否か	全く効果がない 0点	ある程度の障害を予防 50点	ほとんどの障害を予防できる 100点	障害をすべて予防できる 200点	
	診断の確認は容易か否か	診断の確認は僅かな施設でないといけない 0点		診断の確認は一部の施設で可能 50点	診断の確認はどこでもできる 100点	
	急性憎悪した時の対応の可能性	一部の施設で対応可能 0点		ある程度の対応は可能 50点	どこでも対応できる 100点	
	計700点	管理は容易か否か	頻回に専門医が管理する必要がある 0点		定期的な専門医による管理が必要 100点	家族が一般的管理は可能 200点

米国 Newborn Screening : Toward a uniform screening panel and system.-Report for Public Comment- (2005) を引用した。

Newborn Screening : Toward a Uniform Screening Panel and System 1999 の executive summary には84の遺伝性代謝内分泌疾患のマススクリーニングの適切性を評価した点数とランクが表記されており、今回厚生労働省母子保健課長がMS/MSで1次スクリーニングの対象疾患としてあげた16疾患について評価点数とランクをみたのが表4である。アミノ酸、有機酸、脂肪酸代謝異常症に分けてみても、いずれも平均1400点前後で、ランクの平均も0.77～0.78であり、その選択は適切であったと思われる。これに対し2次スクリーニングにあげられている5疾患は評価点数が1200点前後で、ランクの平均も0.57でその値は低かった。したがって、これらを2次スクリーニング対象疾患としたのも適切な対応とと思っている。

## おわりに

厚生労働省の補助金によるタンデムマスによる試験的新生児スクリーニングで早期に発見された先天性アミノ酸・有機酸・脂肪酸代謝異常症の大部分の症例は、後遺症もなく成長・発達を遂げて社会で活躍するものと期待している。しかし、一部のこれらの疾患の中には、極めて重症で産科・新生児科で新生児血液をろ紙に採取する時、あるいはそれ以前にすでに発症している症例もあり、そのような新生児は緊急に採血して検査センターに検査を依頼し、同時に適切に対応するようにお願いしたい。他方、極めて軽症な症例もあり、かえって患者家族の理解が得られず、治療を続けることが困難な場合もある。しかし、診断された症例は長期にわたって治療を続ける必要があり、発見された症例については専門医

と相談して生涯にわたって幸せな人生が歩めるように、ぜひともご協力をお願いしたい。タンデムマスによる新生児マススクリーニングの大きな発展を祈念しつつ筆を置く。

## 謝辞

本研究に協力して新生児ろ紙血液を提供していただいた23の産科施設の先生方ならびに関係各位に感謝致します。また、発見された患者の診断確定にご指導、ご協力いただいた島根大学医学部小児科 山口清次教授、長谷川有紀先生、小林弘典先生、虫本雄一先生、福井大学医学部看護学科 重松陽介教授、千葉県こども病院代謝科 高柳正樹先生、村山 圭先生、広島大学医学部小児科 但馬 剛先生に感謝します。

下記の研究班に参加させていただきいろいろご指

導いただいた諸先生、特に山口清次先生、重松陽介先生に感謝します。

- (1) 厚生労働科学研究費補助金による子ども家庭総合研究事業.わが国の21世紀における新生児マススクリーニングのあり方に関する研究.平成16～18年度(主任研究者 山口清次)
- (2) 同上.タンデムマス等の新技術を導入した新しい新生児マススクリーニング体制の確立に関する研究.平成19～21年度(主任研究者 山口清次)
- (3) 同上.成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業.タンデムマス導入による新生児マススクリーニング体制の整備と質的向上に関する研究.平成22年, 23年(主任研究者 山口清次)

(共同執筆 鈴木 健, 穴澤 昭, 石毛信之, 大和田 操, 石毛美夏(日本大学小児科))

表4 検査対象疾患のタンデムマスによる新生児スクリーニングの適切性を評価する点数およびランク

	スクリーニング対象疾患	スクリーニングの適切性を評価する点数	ランク (% ile)	評価点数の平均 (範囲)	ランクの平均
一次スクリーニング対象疾患	フェニルケトン尿症 (PKU), 高フェニルアラニン血症 (HPA)	1,663	0.98	1,408.4 〔1,663 ～1,263〕	0.784 〔0.98 ～0.64〕
	アミノ酸代謝異常症 5疾患	1,493	0.89		
	メープルシロップ尿症 (MSUD)	1,357	0.76		
	ホモシスチン尿症 (HCU)	1,266	0.65		
	シトルリン血症 I 型 (Cit I)	1,263	0.64		
有機酸代謝異常症 7疾患	アルギニノコハク酸尿症 (ASA)	1,493	0.89	1,395.0 〔1,493 ～1,333〕	0.788 〔0.89 ～0.71〕
	イソ吉草酸血症 (IVA)	1,435	0.83		
	グルタル酸血症 I 型 (GA- I)	1,420	0.82		
	3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸尿症 (3-HMG)	1,386	0.80		
	複合カルボキシラーゼ欠損症 (MCD)	1,355	0.75		
	3-メチルクロトニルグリシン尿症 (3-MCC)	1,343	0.72		
	メチルマロン酸血症 (MMA)	1,333	0.71		
脂肪酸代謝異常症 4疾患	プロピオン酸血症 (PA)	1,799	1.00	1,460.3 〔1,799 ～1,131〕	0.775 〔1.00 ～0.40〕
	中鎖アシルCoA脱水素酵素 (MCAD) 欠損症	1,493	0.89		
	極長鎖アシルCoA脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症	1,418	0.81		
	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	1,131	0.40		
二次スクリーニング対象疾患	有機酸代謝異常症 1疾患	1,282	0.66	1,225.0 〔1,309 ～1,141〕	0.576 〔0.69 ～0.43〕
	β-ケトチオラーゼ欠損症 (3-KT)	1,309	0.69		
	カルニチントランスポーター異常症 (CTD)	1,224	0.59		
	グルタル酸血症 II 型 (GA- II)	1,169	0.51		
	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	1,141	0.43		
脂肪酸代謝異常症 4疾患	カルニチンアシルカルニチントランスロカーゼ (CACT) 欠損症				

# 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、32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、2010年(平成22年)度のスクリーニング結果のまとめを示す。

また、東京都における問題点として、今回は低出生体重児2回目採血のシステム改善後の状況を取り上げる。先天性代謝異常等スクリーニングのガイドラインでは、検査のための採血は通常日齢4~6日に採血することが推奨されている。また、出生時体重が2000g未満の低出生体重児については、通常採血以外にさらにもう一度の採血(①体重が2500gに達した時、②生後1ヵ月に達した時、または③退院時)が推奨されている。2008年の日本マス・スクリーニング学会にて東京都の低出生体重児の2回目採血は、あまり徹底されていない現状であることを報告した。その後、システムを変更し、低出生体重児2回目採血実施率の向上を目指してきた。2011年10月の日本マス・スクリーニング学会で報告した内容

の一部を紹介する。

## 2010年度のスクリーニング成績

本会における2010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 $\mu$ U/mL以上を示した場合には即精密検査、15~40 $\mu$ U/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(エンザプレートN-Free T<sub>4</sub>, 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FT<sub>4</sub>の両者を測定している。精査となった症例については、TSH値とともにFT<sub>4</sub>

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
( $\mu$ U/mL)	15 - 40 : 再採血	10 - 20 : 再々採血	
	< 15 : 正常	< 10 : 正常	< 8 : 正常

(注)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。

値も精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。

## [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。2010年度の月別スクリーニング成績を表4に示す。

2010年度のスクリーニングの総検査数は100,409人で、初回検査で即精査となったのが41人(0.041%)であった(表3, 4)。この中にはTSH>100μU/mLで至急精査が必要と考えられたケースが17例(0.017%)含まれていた(表3)。再採血依頼数は739人(0.74%)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、2000年度の総検査数(98,101人)が1999年度に比し7,342人増加した。2001年度は2000年度に比べ2,047人減少している。2002年度～2005

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				

(注) 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

(1980～2010年度)

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>			TSH 15μU/mL 以上の合計 (%) <sup>c</sup>
				15～40	40～100	100<	
				1980	139,953	112,453	
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)
2009	106,015	99,929	3,296 (3.30)	808 (0.810)	18 (0.018)	15 (0.015)	841 (0.842)
2010	108,692	100,409	3,244 (3.23)	739 (0.74)	22 (0.022)	17 (0.017)	778 (0.775)
計	3,379,132	3,058,076	94,877 (3.12)	15,003 (0.49)	514 (0.017)	391 (0.013)	15,908 (0.520)

(注) <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

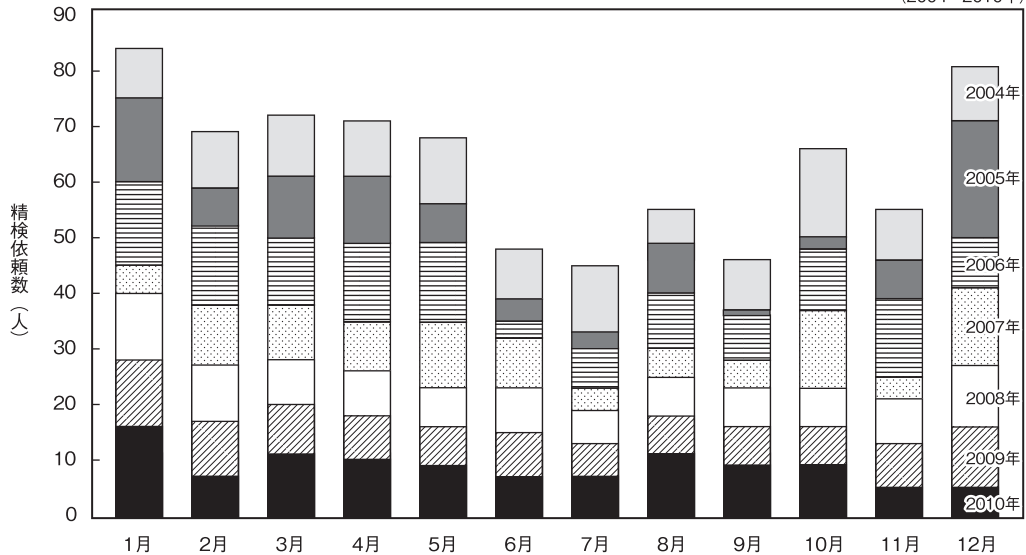
(2010年度)

年・月	初 検 検査数	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
2010.4	8,191	272	79 (0.96)	3	7	10
5	8,164	270	51 (0.62)	5	4	9
6	8,199	271	77 (0.94)	1	6	7
7	8,531	265	44 (0.52)	4	3	7
8	8,935	279	46 (0.51)	5	6	11
9	8,355	258	36 (0.43)	2	7	9
10	8,783	269	59 (0.67)	5	4	9
11	8,975	290	64 (0.97)	1	4	5
12	8,727	295	83 (0.95)	2	3	5
2011.1	7,630	250	85 (1.11)	6	10	16
2	8,003	267	51 (0.64)	2	5	7
3	7,916	258	64 (0.81)	5	6	11
計	100,409	3,244	739	41	65	106
%		3.23	0.74	0.041	0.065	0.106

(注) ( )内は、初検検査数に対する%を示す。

図1 月別の精検依頼数の比較

(2004~2010年)



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10万人を超えている。その結果、2010年度は総検査数(100,409人)も10万人を超え、2005年度に比し9,626人増加している(表3)。

2010年度のTSH15 $\mu$ U/mL以上の合計は、778人(0.775%)であり、再採血依頼数(TSH15~40 $\mu$ U/mLの例)がやや減少した。即精査となった(TSH40 $\mu$ U/mL以上)数は、年度により若干の増減

がみられるものの30~40人程度で大きな変化はない(表3)。

精密検査依頼数月別の変動をみると、1月、3月、4月、8月に多かった(表4)。2004年から2010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)。

#### 東京都における低出生体重児2回目採血のシステム改善後の状況

先天性代謝異常等スクリーニングのガイドラインでは、検査のための採血は、通常日齢4～6日に採血することが推奨されている。また、出生時体重が2000g未満の低出生体重児については、通常採血以外にさらにもう一度の採血(①体重が2500gに達した時、②生後1ヵ月に達した時、または③退院時)が推奨されている。

その理由としては、低出生体重児の場合には視床下部-下垂体-甲状腺系フィードバック機構の未熟性が示唆されているからである。TSH遅発上昇型の先天性甲状腺機能低下症も報告されている。

2008年の日本マス・スクリーニング学会にて東京都の低出生体重児の2回目採血はあまり徹底されていない現状であることを報告した。その後、システムを改善し、低出生体重児2回目採血実施率が向上している。

#### [1] 対象と方法

2010年度から出生体重2000g未満の低出生体重児については、初回採血結果報告書を基準値以内の場合に「正常」とせず、「判定保留」とした。2010年度に本スクリーニングを受検した98,623人の新生児を対象とした。そのうちの2000g未満の低出生体重児の割合と低出生体重児2回目採血の実施率、採血日齢、および精査機関への紹介の頻度を検討した。

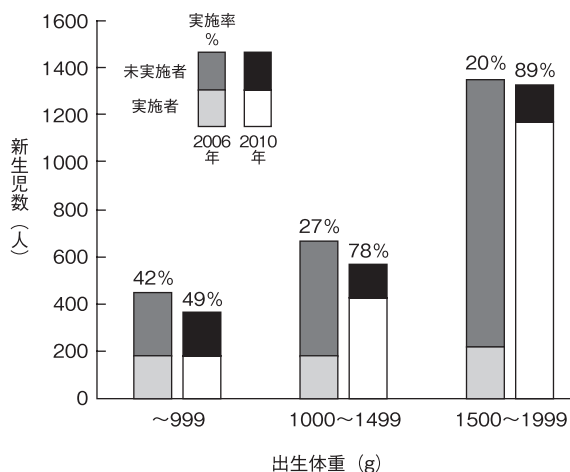
#### [2] 結果

2000g未満の低出生体重児の割合は、受検者98,623人中2,253人(2.3%)、2回目採血の実施率は2,253人中1,787人(79%)であった。

出生体重を3群：～999g、1000～1499g、1500～1999gに分類し採血日齢をみた。初回採血の採血日齢は、～999g：17±20日、1000～1499g：19±144日、1500～1999g：15±144日、2回目採血の採血日齢は～999g：36±27日、1000～1499g：26±19日、1500～1999g：20±13日であった。

2回目採血検体から先天性甲状腺機能検査で即精密検査対象となったのは、2010年は6例であり、2005年2人、2006年3人、2007年5人に比べ多かった。2010年に2回目採血から即精密検査となった対

図2 低出生体重児数と2回目採血実施率の2006年と2010年の出生体重別の比較



象のTSH値は、57～950μU/mL(全血値)と非常に高値であった。

2回目採血より精査となったのは合計7人であったが、これは2回目採血実施1,787人の0.39%に相当する。一方、出生体重2000g以上で精査となったのは86人であり、これは出生体重2000g以上の受検者数96,456人中の0.09%に相当する。すなわち、出生体重2000g未満児の2回目採血からの精査率(0.39%)は出生体重2000g以上の精査率(0.09%)の4倍以上高かった。

2回目採血実施率が低かった2006年と改善後の2010年の実施率を体重別3群：～999g、1000～1499g、1500～1999gで比較してみると2010年は、～999g：49%、1000～1499g：78%、1500～1999g：89%であった(図2)。2006年の実施率の～999g：42%、1000～1499g：27%、1500～1999g：20%に比べ、2010年では1000～1499gおよび1500～1999gの実施率の著明な改善が認められた。しかし、～999gの児ではほとんど実施率の改善がなかった。

#### [3] 考察

低出生体重児の割合は、2010年2.3%であり、2005-2007年(2.4～2.6%)と大きな変化はなかった。2010年の2回目採血実施率は79%であり、飛躍的な

増加がみられた。出生体重2000g未満の初回採血結果を基準値以内の場合、以前は「正常」としていたが、2010年度より「判定保留」という表現で結果をお返しするように変更したことが効果的であったと考えられる。

低出生体重児の2回目採血の実施率を出生時体重別にみると、2010年度は1000～1499g、1500～1999gの児の実施率向上が顕著であった。～999gの児ではほとんど実施率の改善がなかったが、超未熟児の新生児死亡による影響かどうかについては、さらに検討が必要である。

出生体重2000g未満児の2回目採血からの精査率(0.39%)は出生体重2000g以上の精査率(0.09%)の4倍以上高かったことより、低出生時体重児がハイリスク群であることが確認され、2回目採血の重要性が明らかになった。今後さらに2回目採血の徹底を図るべきと考えられた。

## 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, 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
- 2) 桜井恭子, 長谷川智美, 小西 薫, 穴沢 昭, 杉原茂孝. 東京都における低出生体重児2回目採血のシステム改善後の状況 日本マス・スクリーニング学会誌 抄録号21:159, 2011

# 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

鹿島田 健一

東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科

## 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(昭和64)年1月より全国的に施行され, 今年で22年が経過する。

2010(平成22)年度の成績として, (1)これまでのスクリーニング成績, (2)2010年度(2010年4月より2011年3月まで)のスクリーニング実施状況とその成績, (3)2010年度の精密検査者の概要 (4)2010年度のスクリーニングを振り返っていくつか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

表1に東京都予防医学協会(以下, 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を示した。

2005年度以降, 最終診断不明例が多いが, これは同年に施行された個人情報保護法を受けて, 本会で行っていた要精密検査症例の追跡調査が一時中断したためである。このため要精密検査症例が医療機関を受診後の検査で, 実際の患者であったのか, あ

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	受付検体数	再採血数 (%)	精密検査数 (%)	患児数 (%)	(1984~2010年度)
					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+?)	25+?
2009	99,929	494 (0.49)	14 (0.014)	9+? (0.009+?)	64+?
2010	100,409	476 (0.47)	17 (0.017)	12 (0.012)	71
総 数	2,233,535	8,682 (0.39)	466 (0.021)	109+? (0.004+?) 88 (0.005)	22+? 23

るいは偽陽性者であったのか、さらに受診時の状況などについて正確に把握することが困難となっていました。後でも述べるが、追跡調査は個人情報保護法を勘案の上、新たな調査票を作成し、2009年度より再開され、要精密検査症例から実際の患者数を把握することが可能となった。

東京都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なされていた2004年度までの患者発見数および2010年度に発見された患者数は88人で、その頻度は1/19,900 (88/1,751,245)であった。

## 2010年度の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今までどおり7位抗体を用いた17-OHP D-ELISA '栄研'による測定である。

### [2] 再採血率、要精密検査率

2010年度の受付検体数は100,412件で、スクリーニング開始以来初めて10万検体を上回った。再採血数は476件(0.47%)、精密検査数は17件(0.017%)であった(表2)。1988年施行以来全体では再採血が

表2 月別副腎過形成症検査数

月	初 検 検査数	保 留 検査数	再 検 査		精密検査依頼数		C A H 患児数
			依頼数	未検数	初検時	再検時	
			4	8,191	323	43 (0.58)	
5	8,164	275	32 (0.36)		0	0	0
6	8,199	285	28 (0.31)		0	0	0
7	8,531	332	47 (0.58)		1	0	1
8	8,935	330	36 (0.42)		1	0	1
9	8,355	278	36 (0.43)		1	1	1
10	8,783	302	26 (0.27)		1	1	1
11	8,975	336	39 (0.44)		1	2	1
12	8,727	322	60 (0.60)		1	0	1
1	7,630	307	34 (0.35)		1	0	0
2	8,003	299	45 (0.57)		1	0	1
3	7,916	315	50 (0.58)		2	1	3
計	100,409	3,704	476		12	5	12
%		3.69	0.47		0.012	0.005	

(注) ( ) : % [ ] : 死亡例

表3 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 17-OHP 抽出法 (ng/mL 血清)	再採血	20	15	8	5
	精 密 検 査	—	20	20	20

\*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。

0.39%、精密検査数が0.021%であり、比較すると再採血では平均を上回り、精密検査数は平均を下回る値であった。1998年から増加傾向にあった再採血数が、2007年の0.59%を境に減少傾向に転じている。早産児では一般に17-OHPが高値をとることが知られており、これらの増減の多くは早産児による影響が高いと考えられる。なお、こうした早産児における17-OHPの判定法に関してはさまざまな方法により偽陽性率を減らすことが試みられているが、本会では、1989年度より早期産あるいは低出生体重児には成熟時とは異なる基準を用いることで偽陽性率を減らすよう努めており(表3)、その結果、要精密検査症例の割合は周産期医療が発達し、早産児が増える以前と比較しても同じ割合で推移している。

#### 2010年度の要精密検査者について

先ほど述べたように2010年度の要精密検査者は17人であった(表4)。受診医療機関は1例を除き、小児専門の病院、もしくは大学病院小児科、新生児科であった。診断は古典型CAH 10例(単純男性化型2例、塩喪失型8例)、非古典型CAH1例に加え、希少なケースとして3 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ欠損症の古典型が1例発見された。一方、偽陽性は疑い例も含め全部で5例であった。

まとめると要精密検査患者のうち実際の患者が占めた割合は71%と追跡調査が可能となった年の中では最も高率であり、患者数も最多であった。古典型と診断された10例のうち、精査受診時の平均日齢は9.7日であった。10例の古典型CAHのうち、7例という多くの例で何らかの副腎不全症状を認め、8例の塩喪失型のうち、初診時にNaが130mEq/l未満の例は1例(Na:120mEq/l)であった。この症例は検査受診が生後14日目であり、他の例と比べてやや遅い傾向があった。

また古典型CAH女児例は5例であったが、その中で検査時に性別未定とされていた例が3例あり、性別判定にスクリーニングが大きな役割を果たしたことを示唆するものであった。

以上これらの調査結果は、CAHのスクリーニング目的である塩喪失によるadrenal crisisの予防、および性別誤認の予防という観点に沿って十分にその役割を果たしていると考えられる結果であった。

#### 2010年度のCAHスクリーニングを振り返って

##### [1] 追跡調査について

先にも述べたように、2005年に個人情報保護法が施行されて以降、CAHのスクリーニング追跡調査は一時中断した形となってしまった。しかしな

表4 精密検査者一覧

年度	No.	体重	週数	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
2010年度・平成22年度	450	2,605	37	3	200以上	229.6	未定	6	201	138.3	4.4	103	1	2	CAH(SL)
	451	2,800	38	5	150.5	76.1	未定	2	210	142	4.7	111	1	2	CAH(SL)
	452	4,174	39	4	74.3	29.6	女	8	144	136	5	100	2	2	CAH(SL)
	453	2,770	36	4	200以上	73.2	男	7	114.1	134	5.3	100	2	2	CAH(SV)
	454	2,908	40	5	36.7	12.9	女	15	80.2	134	5.7	102	1	1	CAH(NC)
	455	2,855	35	6	41.5	21.8	男	12		135	4.9	106	1	1	偽陽性
	456	2,890	37	5	21.1	6.4	女	34		138	5.3	103	1	1	偽陽性
	457	3,292	38	0	200以上	67.3	女	9	22	139	5.1		2	2	CAH(3 $\beta$ HSDD)
	458	3,228	40	4	21.3	6.4	男	27	2.68	137	5.3	106	1	1	偽陽性
	459	2,762	37	5	21.6	5.7	男	34		139	5.9	109	1	1	偽陽性
	460	3,226	40	5	200以上	284.8	未定	3		141	4.1	105	1	2	CAH(SL)
	461	3,308	38	5	79.3	48	男	9		135	5.2	101	2	2	CAH(SL)
	462	2,073	31	5	62	41	女						1	1	偽陽性
	463	3,250	40	4	200以上	302.8	男	14		120			2	1	CAH(SL)
	464	2,910	37	4	200以上	180.6	女	7	104	138	5.4	10	2	2	CAH(SV)
	465	3,786	40	12	26.3	5.6	男	18	86.9	131	6.1	101	1	2	CAH(SL)
	466	3,232	38	5	200以上	200.8	男	9	193	133	6.5	99.1	2	1	CAH(SL)

(注) 副腎不全症状 1:なし, 2:あり  
病型 SV:単純男性化型, SW:塩喪失型, NC:非古典型

がら2009年度より、本会北川理事長の尽力もあり、個人情報保護法に配慮した形で、追跡調査が再開されることとなった。要精密検査となった症例については全て追跡調査を行うこととしているが、幸いにも今回は全ての施設(17症例, 8施設)から回答を得ることができた。したがって今回の要精密検査者の解析はこの調査を元にしており、その内容は中断していた時期とは比較にならないほど充実した内容となっている。

言うまでもないが、追跡調査はこうしたスクリーニングの精度管理においてなくてはならないものである。スクリーニングの精度管理は、いわゆる対象となる物質の測定系の管理や正常値の設定以外にも、その運用法、費用対効果の算出など、広い意味で捕えればスクリーニングの社会的システムに対するものまで幅広く検討されていくべきものである。また何らかの問題があった場合には、適切な分析のもと、迅速な対応が求められる。今回追跡調査が再開できたことは、スクリーニングに携わる立場からすれば、ようやく本来のスクリーニングの管理が行える、というのが正直なところである。現在行われている調査は、そうした精度管理の観点から最低限のものと考えており、今後も継続して行っていきたいと考えている。また当然のことながら、これには各医療機関の担当医師の協力が不可欠であり、今回調査に協力いただいた先生方にはこの場を借りて厚く御礼申し上げます。

## [2] RIA法17-OHP測定中止の問題

2010年11月からSRLや三菱化学メディエンスなどで受託していたRIA法を用いた17-OHPの測定が、試薬(抗体)の問題に伴い、できなくなっている。これを受けて2011年4月からSRLでは代替のELISA法を用いることで測定の受注再開を行っているが、検査法が未承認であるため保険収載されていないという問題点が残っている。最終的な保険請求の審査は各自治体の判断に委ねられているとはいえ、先天性副腎皮質過形成症の診断と治療管理に必須である血清17-OHP濃度の精密測定が1年以上にわたり保

険収載された形で測定できないという事態が続いていることになり、CAHの診療において大きな影を落としている。

また、従来のRIA法と新たに導入されたELISA法では、測定値に開きがあるため注意が必要である。測定値自体には $r=0.8$ 以上の良好な相関がみられるものの、生後4ヵ月から15歳までの間では、ELISA法による血清17-OHP値は従来のRIA法の0.5倍の低値となり、生後4ヵ月未満では逆にRIA法の約2倍の値をとるとされる。したがってデータの扱いには十分な注意が必要である。

こうした事情によるものか、今回行った追跡調査でも17-OHPの値が空欄であるケースがいくつかあった。

これらを受けて、現在、日本小児内分泌学会でも検査会社や厚生労働省に働きかけ、事態の改善を図っているとのことであり、今後の進展に期待したいところである。

一方、本会ではこのような事情を踏まえ、スクリーニング以外のろ紙血検査についても必要に応じて受け付けている。もし都内の施設でCAHを疑う患者の診療、あるいは治療効果判定などのために17-OHPの測定が必要である場合には、依頼方法なども含め本会にご相談いただきたい(電話 03-3269-7058 東京都予防医学協会 内分泌検査係)。

## [3] スクリーニングで発見される21-水酸化酵素欠損症以外のCAHについて

先ほども述べたが、2010年度の要精密検査症例の中で一例、 $3\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ欠損症の患者が発見された。この症例は医科歯科大学に入院した症例で、血中の $\Delta 5$ 、 $\Delta 4$ ステロイドの比や尿中ステロイドプロファイル(慶應大学検査部 本間桂子先生に依頼)の結果から同疾患が疑われ、最終的には遺伝子検査で確定した。

小児内分泌専門の医師であれば周知のことではあるが、CAHは21-水酸化酵素欠損症以外にも5つほどの病型が知られており、その臨床像はそれぞれの病型で異なり、管理方法も異なるため注意が必要

である。17-OHPを測定する新生児スクリーニングは、CAHの95%の頻度を占める21-水酸化酵素欠損症を見つけることを主な目的としているが、それ以外のCAHが発見されることもしばしば報告されている。その中では11-水酸化酵素欠損症が多いとされ、21-水酸化酵素欠損症と誤診されている11-水酸化酵素欠損症の症例の報告は文献上散見される。

今回発見された3β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼはΔ5ステロイドである17-OH PregnenoloneからΔ4ステロイドの17-OH Progesterone (17-OHP)を産生する酵素であるため、その欠損症では通常17-OHPが高値をとらないと予測されるが、実際には今回のケースのように17-OHPが異常高値をとるという報告もある。3β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ欠損症は100万人に1人という極めて稀な疾患とされ、46XY症例では外性器の女性化を来し、また性腺の機能が低下していることも多く、出生時の性決定の時点から考え方は21-OHDとは大きく異なり、臨床上21-水酸化酵素欠損症との鑑別は重要である。

東京医科歯科大学ではルーチンでPregnenolone, 17-OH pregnenolone, DHEA, 17-OH progesterone, 11-DOF, 尿中ステロイド分画などを測定し、全てCAHの可能性を考慮した上で精査をしているが、これらの検査項目の中で保険収載されている項目は少なく、保険診療の範囲でこうした鑑別を十分に行うことは困難であるのが現状である。したがって一般病院においてスクリーニング要精密検査者を診療するにあたっては、常に21-水酸化酵素欠損症以外のCAHの可能性も念頭に、必要に応じて専門家の

いる高次医療機関などと密に連絡をとりながら診療をしていく必要があると考えられ、今回の症例はそういった意味でも示唆的であり貴重な経験であった。

#### [4] 震災時の連絡手段について

今回、要精密検査となりその後塩喪失型と診断された例の中で、ちょうど震災時に高17-OHP血症が判明した例があった。経時的にたどると、3月11日、すなわち東日本大震災当日に当該患者の初回採血の検体が到着し、午後3時ごろに直接法で17-OHP異常高値が判明、そのまま抽出法に入り、夕方の7時頃に基準値以上の17-OHP値を示したため要精密検査対象となった。しかしその時点では都内では電話がつながらず、また交通機関の麻痺で検査スタッフが当日は本会に宿泊したため、翌早朝7時ごろ再度電話をかけ、先方の病院と連絡がつき、検査結果を伝えることができた。幸いなことにこの症例は、もともと呼吸障害を発症していてスクリーニング採血時にすでに総合病院の新生児科に入院しており、連絡を受けた病院でそのまま滞りなく精査、治療に入ることができた。

想定外の大規模な震災がさまざまな形で医療の機能を奪い、甚大な影響を与えたことは記憶に新しいが、スクリーニング検査と言えどもその例外ではない。特に連絡手段としての電話は、こうした際に十分に機能しないことが判明した。稀なこととはいえ、電話のみではなく、いくつかの連絡手段の確保の必要性について今後検討していく必要があると考えられる。

以上簡単ではあるが、2010年度の東京都CAHマス・スクリーニングについての報告を行った。