

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、2009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2008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。

2009年度のスクリーニング成績

[1] スクリーニング成績

2009年度の採血医療機関としての登録数は397病産院で、2009年度はこのうちの336病産院(84.6%)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94.3%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42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)9件、採血量不足22件、採血から受付までの日数超過(古すぎ)11件であった。

2009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99,929件で、この中の1,037件(1.04%)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97件(0.097%)、ガラクトース血症検査40件(0.04%)であった。再採血検査および再々採血検査の結果、13例が精密検査対象となった。

精密検査対象となった13例の内訳はフェニルケトン尿症5例、ホモシスチン尿症7例、ガラクトース血症1例であった。

これら13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例の計2例であった。他の最終的な診断結果は10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2009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 ¹⁾	HPLC法 ²⁾
ホモシスチン尿症	メチオニン	HPLC法 ¹⁾	HPLC法 ²⁾
メープルシロップ尿症	ロイシン	HPLC法 ¹⁾	HPLC法 ²⁾
ガラクトース血症	I型	酵素法	酵素法
	II型	ポイトラー法	ポイトラー法
	III型	酵素法	エピメラーゼ測定

注 HPLC: 高速液体クロマトグラフィー
¹⁾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。
²⁾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。

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 ¹⁾	フェニルアラニン	3.0mg/dl 以上
メープルシロップ尿症 ¹⁾	ロイシン	3.5mg/dl 以上
ホモシスチン尿症 ¹⁾	メチオニン	1.5mg/dl 以上
ガラクトース血症 ²⁾	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 ¹⁾はアミノ酸代謝異常症、²⁾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	(2009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	99,929	117	34 (0.034)	5 (0.005)
ロイシン	99,929	582	46 (0.046)	0 (0.000)
メチオニン	99,929	177	17 (0.017)	7 (0.007)
ガラクトース (ポイトラー法含む)	99,929	161	40 (0.040)	1 (0.001)
合計	99,929	1,037	137 (0.137)	13 (0.013)

示した。これまでに発見されたのはフェニルケトン尿症28例、高フェニルアラニン血症26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

表5 先天性代謝異常症の年度別スクリーニング成績

(1974～2009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 ₄ 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
	3,251,115	6,832	686	HIS 207 ; PKU 28 ; H-PH 26 ; BH ₄ 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 270

PKU＝フェニルケトン尿症；H-PH＝高フェニルアラニン血症；BH₄＝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

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(2005年度～2009年度)の受検率は94.0%、93.8%、93.1%、93.3%、94.3%とほぼ横ばい状態にあるが、2009年度の受検者数(初回検査数)は2008年度に比べて965人増加した。

表6 先天性代謝異常症の発見率

(1974～2009年度)

疾患	検査数	発見数	発見率	
フェニルケトン尿症	3,251,115	28	1/116,111	
高フェニルアラニン血症	3,251,115	26	1/125,043	
ビオプテリン欠乏症		1	-	
ホモシスチン尿症	3,251,115	2	1/1,625,558	
メープルシロップ尿症	3,234,909	5	1/646,982	
ガラクトース血症	I型	3,234,909	1	1/3,234,909
	II型	3,234,909	9	1/359,434
	III型	2,616,498	43	1/60,849
合計		115	1/25,904	

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

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、2009年度も優良な検査機関としての高い評価を受けた。

おわりに

2009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例の計2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、順調な経過をたどっているとの報告を受けている。

本会の新生児スクリーニングは2000年度に都立病産院が加わったことで、これ以降は東京都の病産院で出生したすべての新生児を対象として行うことになった。2000年度以降の初回検査数は、2000年度(98,101件)から2005年度(90,784件)にかけて連続的に減少し、2006年度から一転して2009年度(99,929件)まで4年連続の増加となり、結果として10年前の水準に戻ったことになる。しかし、初回検査数の増加率は小さくなる傾向にあり、これから数年間はほぼ横ばいで推移すると思われる。

初回検査数は出生数にほぼ比例して増減するが、出生数がほぼ同じ2008年度と2009年度において、2009年度で1,000件ほど多くなっている。この理由として、東京都における「低出生体重児の2回目採血」検体の一部を除く検査料が予算化され、低出生体重児の2回目採血検体数を初回検査数に追加計上できるようになったことがあげられる。「低出生体重児の2回目採血」の遵守はスクリーニング精度の維持、向上にとっても大事であることから、2010年度には「低出生体重児の2回目採血」検体すべての検査料が予算化されることになった。「低出生体重児の2回目採血」に関しては、2010年版(2008年度活動報告)の本稿で、東京都における実施率が低いことを課題の一つにあげ、その改善策について述べた。2009年度から本格的に策を講じた結果、2008年度50%以下であった実施率が2009年度には85%近くまで上昇した。今後も、「低出生体重児の2回目採血」の100%実施を目指して活動していく予定である。

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簡単に述べたい。

現在、わが国の代謝系新生児スクリーニングの対象疾患はアミノ酸代謝異常症3疾患と糖代謝異常症1疾患の計4疾患で、東京都における患者の発見頻度は合計およそ2万5千人に1人の割合である。発見された患者の予後は良好で、費用対効果も優れているとの評価を得ているが、それ以外にも代謝系の疾患は

多く存在する。そのため、より効率のよいスクリーニングを目指してそのシステムの見直しが検討されている。

その一環として、本会は2005年から東京都の承認を得て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、尿素サイクル異常症の新生児パイロットスクリーニングを行っている。その結果、タンデムマスを用いたスクリーニングでは20近い疾患の診

断が可能で、現行のスクリーニングに比べて患者発見頻度が高く(およそ8千人に1人の割合)、より多くの患者が早期治療されて障害予防が可能となることが明らかになった。他の地域でのパイロットスクリーニングでも同様な報告がなされており、タンデムマスを用いたスクリーニングの公的实施が望まれる。一人でも多くの児を障害から守るために。

(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、31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、2009(平成21)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、今回は精密検査(精査)医療機関の変遷を取りあげる。先天性代謝異常等スクリーニングにおいて精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10施設が推奨されている。しかし低出生体重児でNICUに入院中の場合はNICUで精査および治療を行わざるを得ない。また代謝・内分泌疾患の専門知識を持つ小児科医が増えたこともあり、精査が多くの医療機関で行われるようになったと推測される。東京都で1995年から2008年の14年間のクレチン症で精査対象となった児の受診機関の変遷を本会小児スクリーニング科で検討し、2010年の日本マス・スクリーニング学会で報告した内容の一部を紹介する。

2009年度のスクリーニング成績

本会における2009年度のクレチン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 T_4 (FT_4)をELISA法(エンザプレートN-Free 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 FT_4 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_4 値も精査機

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
($\mu\text{U}/\text{mL}$)	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(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。

関にお知らせしている。

新生児のFT₄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FT₄の参考値を示す¹⁾。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。2009年度の月別スクリーニング成績を表4に示す。

2009年度のスクリーニングの総検査数は99,929人で、初回検査で即精査となったのが34人(0.034%)であった(表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15例(0.015%)含まれていた(表3)。再採血依頼数は808人(0.81%)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年度の総検査数が1999年度に比し7,342人増加したが、2001年度は2000年度に比べ2,074人

表2 遊離サイロキシン (FT₄) 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				

FT₄の単位は、ng/dL。

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 (%) ^c	TSH μU/mL (%) ^{a, b, c}			TSH 15μU/mL 以 上 の 合 計 (%) ^c
				(1980～2009年度)			
				15～40	40～100	100<	
1980	139,953	112,453	3,539 (3.15)	85 (0.075)	8 (0.007)	13 (0.012)	106 (0.094)
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)
計	3,270,440	2,957,667	98,173 (3.32)	14,264 (0.48)	492 (0.017)	374 (0.013)	15,130 (0.512)

^a 1985年度までTSHのcut-off値は、20μU/mL。1986年度以降は、15μU/mL。

^b 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。

^c ()内は、本検査センターでの検査数に対する%。

表4 月別クレチン症スクリーニング成績

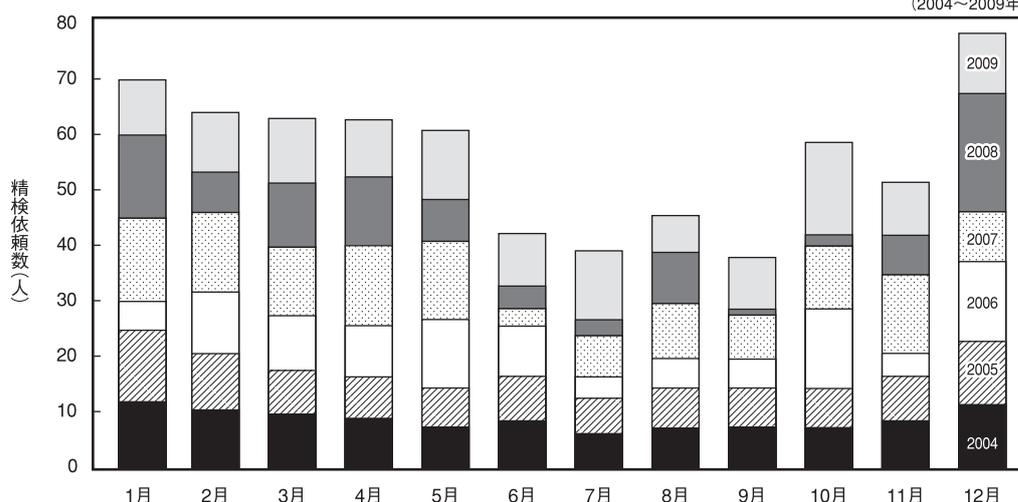
(2009年度)

年・月	初 検 検査数	保留検査数 (上位3パー センタイル)	再検査 依頼数	精密検査依頼数		
				初検時	再検時	計
2009. 4	7,966	278	69 (0.87)	2	5	7
5	8,407	290	76 (0.90)	4	8	12
6	8,052	281	58 (0.72)	0	6	6
7	8,753	286	79 (0.90)	4	3	7
8	8,345	273	67 (0.80)	0	2	2
9	8,263	276	82 (0.99)	1	7	8
10	8,729	282	65 (0.74)	7	7	14
11	8,435	290	82 (0.97)	6	5	11
12	8,654	262	66 (0.76)	2	3	5
2010. 1	8,494	272	55 (0.65)	3	7	10
2	7,980	251	49 (0.61)	2	8	10
3	7,851	255	60 (0.76)	3	6	9
計	99,929	3,296	808	34	67	101
%		3.30	0.81	0.034	0.067	0.101

()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変化

(2004~2009年)



減少している。2002~2005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年度以降は増加傾向となり10万人を超えている。その結果、2009年度は総検査数も2005年度に比し9,145人増加している(表3)。

2009年度のTSH15 μ U/mL以上の合計は、841人(0.842%)であり、再採血依頼数(TSH15~40 μ U/mLの例)がやや増加した。即精査となった(TSH40 μ U/mL以上の例)数は、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、夏に少なく、冬に多い傾向がみられる(表4, 図1)。

東京都における先天性甲状腺低下症の精密検査医療機関の変遷についての検討

先天性代謝異常等スクリーニングにおいて精査が必要となった場合、専門の精査機関に紹介される。東京都では精査機関として従来10施設が推奨されて

いる。しかし、低出生体重児でNICUに入院中の場合は、NICUで精査および治療を行わざるを得ない。また代謝・内分泌疾患の専門知識を持つ小児科医が増えたこともあり、精査を行う医療機関が増える傾向にある。

そこで今回、東京都における1995年から2008年までの14年間のクレチン症スクリーニングで精査対象となった児の受診医療機関の変遷を調査し検討した。この内容は、第37回日本マス・スクリーニング学会(2010年8月、横浜)で本会小児スクリーニング科により報告されたものである²⁾。

[1] 対象と方法

1995年度から2008年度までの14年間に本スクリーニングを受検した1,315,202人の新生児のうちクレチン症で要精査となった1,454人(0.11%)を対象とした。精査対象となった場合、精査受診依頼用紙とともに精査機関一覧(10施設)を採血医療機関へ郵送している。この時、精査受診機関を知らせていただくための返信ハガキも同封しているので、この返信ハガキの回答率と精査受診機関の状況についてまとめた。

[2] 結果

図2にハガキの回答率と推奨精査機関の受診率を示す。近年、推奨精査機関受診率の低下傾向がみられる。2008年は47%であり、精査対象児の半数以上が、推奨精査機関以外を受診したことになる。

精密検査率は、1995年度が最も低く0.06%で2000年度が最も高く0.16%で、14年間の平均は0.11%であった。返信のハガキを同封し始めた1995年はハガキの返信率は60.3%と最も低く2005年の84.5%がピークで平均74.4%であった。推奨10施設の受診率は返信ハガキの数に対し2004年が41.4%と最も低く、1997年の63.2%が最も高かった(図2)。

推奨医療機関10施設の各々の受診者数の推移をみると、大学の付属病院8施設、公的施設2施設であるが、公的施設の受診数が多い傾向が見られた。

推奨10精査施設以外の施設数の推移を図3に示す。1995年度には12施設であったが、2000年が33施設と最も多く、近年はほぼ20の施設で精査が行われている。

図2 ハガキ回収率と推奨精査機関受診率

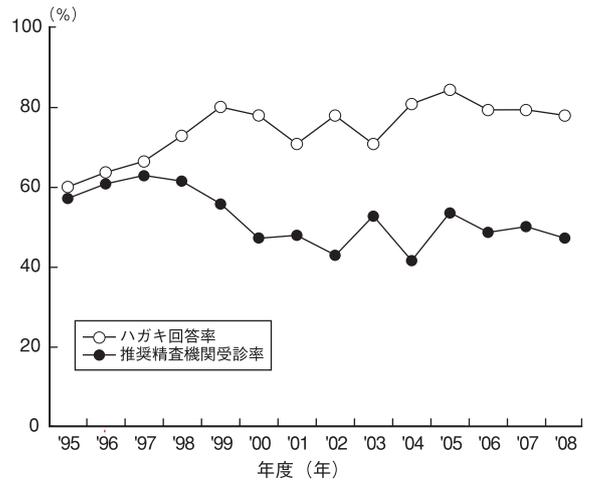


図3 ハガキ回答率と推奨精査機関以外の施設数

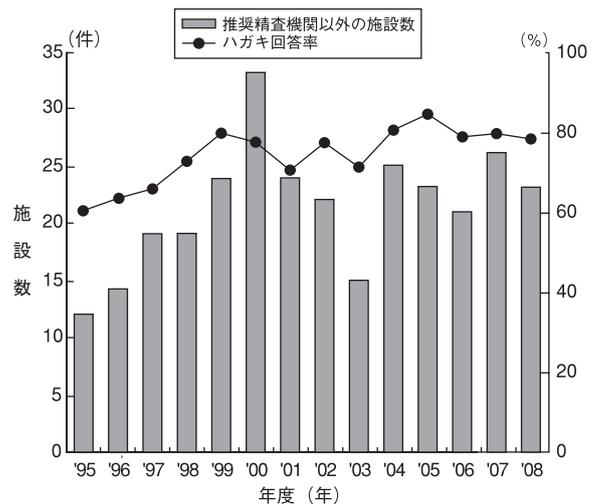


図4に2006年から2008年の3年間の各精査機関の受診者数を示す。推奨10施設でも受診者数は35人から3人と幅広く分布している。推奨精査機関以外の施設では10人以上の施設もあるが、3年間で1人しか診ていない施設が21施設あった。少人数しか診療していない施設が多数あることは問題と思われる。

精査対象者の多い施設について詳しく検討すると、17人と一番精査対象者が多かったA施設は2番目に

マス・スクリーニングの検体数が多い施設で年間約2,000件の規模の施設であったが、精査対象者の17人のうち11人が低出生体重児であった。精査対象者が10人あったB施設は年間500件規模の施設であったが、10人のうち8人は低出生体重児であった。

[3] 考察

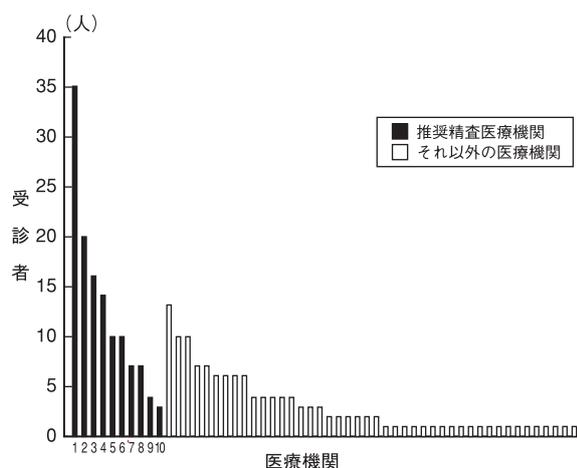
精査受診機関を把握するための方策として、返信ハガキを利用した方法を採用して14年が経過した。しかしこの方法における回答率はおよそ75%であるため、さらなる働きかけが必要と思われる。

近年、推奨精査機関を受診する割合が低下傾向にあることが明らかとなった。これは、近年精査施設が拡大していることが理由の一つとして考えられる。また、精査対象となった低出生体重児について自施設(NICUなど)で精査を行うケースが増えていることも考えられた。

図4に示したように、推奨精査機関以外の施設でも3年間に10人以上の精査を行った施設もある。一方、3年間で1人しか診ていない施設も21施設あった。この結果から、従来推奨されている精査機関以外の施設でも、代謝・内分泌疾患の専門知識を持つ小児科医が常勤し精査治療を行っていることが推測された。一方、施設の専門性にこだわらず受診している例もあることが推測された。クレチン症は、小児内分泌の専門知識を持つ小児科医が診療に当たるべき疾患であり、少人数しか診療していない施設が多数あることは問題と思われる。

現在東京都においては、クレチン症の精査結果の調査を十分に行えていない。精査機関数の増加が診断結果の把握をさらに困難にする要因の一つになると思われる。そのために推奨精査医療機関の見直しを行う必要があると思われる。実際に多くの精査を行い、治療を行っている施設を推奨施設とすべきで

図4 2006から2008年の3年間の精査機関別受診者数



あろう。そして精査施設の協力のもとに、診断結果を正確に把握できるシステムの構築が望まれる。

おわりに

クレチン症の新生児マス・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, 小西 薫, 吉川佳代, 穴澤 昭, 杉原茂孝: 東京都における先天性甲状腺低下症の精密検査受診医療機関の変遷 日本マス・スクリーニング学会誌 抄録号20:168, 2010

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

東京医科歯科大学大学院発生発達病態学分野

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、2009(平成21)年で21年目になった。

本稿では、先天性副腎過形成症(以下CAH)に関して、(1)これまでのスクリーニング成績、(2)2009年度のスクリーニング実施状況とその成績、(3)2009年度の要精密検査者の概要について述べる。さらに(4)新生児マス・スクリーニング検査の問題点、(5)新生

児マス・スクリーニング検査で発見されたCAH患者の身長予後について、最近の状況を考察する。

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

年 度	(1984~2009年度)				
	受付検体数	再採血数 (%)	精密検査数 (%)	患児数 (%)	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+?
総 数	2,133,126	8,206 (0.38)	449 (0.021)	97+? (0.004+?)	22+?

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受けて、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。

2009年度のスクリーニング実施状況とその成績

2009年4月から2010年3月までの検査結果を、2009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

2009年度の受付検体数は99,929件で、再採血数は494件 (0.49%)、精密検査数は14件 (0.014%)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0.38%であるが、近年は高めで推移している。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。しかし、本会では本年度 (2009年度) より新たな個別調査票である「精密検査結果報告書」の運用を開始し、可能な限りの情報収集を試みた。その結果、要精密検査児14人のうち、12人について最終診断を知ることができた。そのなかでCAH患者であったとの情報が得られた児は9人で、受付検体数の1/11,103と、例年よりも高頻度であった。

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

*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。

2009年度の要精密検査者の概要

2009年度の要精密検査者は14人であり、その概要を表3に示した。

在胎週数は36～40週（うち在胎37週未満の早産児は1人）、出生体重は2,470～3,402gであった。通常の初回採血で精密検査となった児が6人、再採血以上で精密検査となった児が8人であった。

最終診断に関する情報が得られた12人について、「精密検査結果報告書」に記載された情報に基づき検討を行った。

[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1人で、一過性高17-OHP血症と診断されたものが2人あった。いずれの症例も、精査時あるいはその後無治療にて血清17-OHP値の正常化が確認されていた。在胎週数は37週が2人、38週が1人であった。

初回採血で精密検査となった児は1人（No.442）で、ろ紙血17-OHP濃度は21.0ng/mlと、現行のcut off値（20.0ng/ml）をわずかに上回る程度であった。その5日後に精査機関を受診し、血清17-OHP値は3ng/mlと低下していた。

他の2人（No.439, No.445）は、第3次採血から要精密検査となった児であった。No.439は第3次採血（日

齢24）の際に同時に血清17-OHPも採血され、その値は34ng/mlと高値であった。しかし無症状だったために無治療で経過観察され、最終的には0.2ng/mlまで低下したとのことであった。この児は在胎37週、体重2,470gで出生しており、早産傾向と低出生体重児であることが影響した可能性も考えられる。

No.445は第3次採血から精査機関受診まで31日あいており、その理由は不明である。もう少し早期の受診がのぞまれるが、精査時には無症状で、血清17-OHP値は3.9ng/mlと低下していた。

[2] 患者について

最終的に患者との情報が得られた児は9人であった。そのうち5人は初回採血で要精密検査となった児で、在胎週数は38～40週、出生体重は2,650～3,402gで、ろ紙血17-OHP濃度は30.2～1,116.4ng/mlであった。病型はすべて塩喪失型であった。

患者のうち、第2次採血から要精密検査となった児が1人（No.447：病型不明）、第3次採血から要精密検査となった児が2人（No.443, No.449）あった。第3次採血から要精密検査となった患者はいずれも21-水酸化酵素欠損症（以下21OHD）であり、それぞれ塩喪失型、単純男性化型として治療開始されていた。

No.443は第3次検査から要精密検査となった児で、

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：2009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) 直接法	17-OHP (ng/ml) 抽出法	採血日齢	17-OHP (ng/ml) 直接法	17-OHP (ng/ml) 抽出法	採血日齢	17-OHP (ng/ml) 直接法	17-OHP (ng/ml) 抽出法				
2009年度・平成21年度	436	男	2,948	40	5	200以上	1,116.4								9	479.0	21OHD(塩喪失型)
	437	男	2,704	40		他県	他県	56	54.3	35.2					66	69.3	21OHD(非古典型)
	438	女	2,932	38	5	96.3	93.2								8	130.0	21OHD(塩喪失型)
	439	男	2,470	37	5	11.4	5.5	16	33.4	11.4	24	43.2	23.1	24	34	一過性高17OHP血症	
	440	女	2,685	37	5	25.4	6.1	16	20.4	5.3				不明	不明	不明	
	441	男	2,650	38	5	87.5	50.1							8	170.0	21OHD(塩喪失型)	
	442	男	2,980	37	5	59.3	21.0							10	3	偽陽性	
	443	女	3,230	40	5	31.0	13.7	14	16.4	8.6	26	16.6	8.3	42	162.5	21OHD(塩喪失型)	
	444	男	2,944	39	4	200以上	467.6							7	97.4	21OHD(塩喪失型)	
	445	女	3,022	38	5	13.0	5.9	18	11.9	6.3	23	13.2	5.9	54	3.9	一過性高17OHP血症	
	446	女	2,518	36	5	23.0	11.0	12	33.6	8.1	22	17.6	6.4	不明	不明	不明	
	447	男	2,965	38	5	21.1	11.9	12	84.2	37.9				不明	不明	不明	
	448	女	3,402	39	5	59.7	30.2							9	140.0	21OHD(塩喪失型)	
	449	男	2,798	39	5	29.3	12.4	14	16.9	9.0	21	14.5	7.9	26	32.0	21OHD(単純男性化型)	

CAH：先天性副腎過形成症、21OHD：21水酸化酵素欠損症

精査時血清17-OHP値は162.5ng/mlと高値で、他の所見とあわせて塩喪失型と診断された。この症例は第3次検査から精査機関受診まで16日間かかっており、幸い精査時の状態は悪くなかったようだが、もう少し早期の受診がのぞまれる。

No.437は他県で出生した児で、初回検査にて再検査を指示され東京都へ移動後に再検査を行ったところ要精密検査となり、患者と診断された。再検査が日齢56と遅かったが、病型は非古典型とのことだった。
[3] その他

「精密検査結果報告書」の回答が得られず、最終診断が不明の児は2人 (No.440, No.446) であった。

No.440は第2次採血のろ紙血17-OHP値では再検査となる児だが(表2)、TSH高値のため要精密検査となったために、同時に17-OHPも精査を依頼した。他の1人 (No.446) は第3次採血から要精密検査となった児であった。

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。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が、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を作成し、本年度(2009年度)から「精密検査結果報告書」として運用を開始した。その結果、精密検査機関の先生方のご理解とご協力により、14例中12例(85.7%)について情報を得ることができた。

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。今後も関係医療機関の先生方のご理解とご協力を賜れば幸いである。

新生児マス・スクリーニング検査で発見されたCAH患者の身長予後

CAHの小児期の治療目標の一つは、正常な成長を遂げさせることである。しかし原疾患によるアンドロゲン過剰産生と治療に用いる糖質コルチコイドの双方は、いずれも身長増加には負に作用しうるため、最終身長は平均を下回ることが多い。

わが国ではCAHの新生児マス・スクリーニング検査が1989年に開始されてから20年以上経過したため、新生児期に早期発見され治療開始された患者の最終身長が徐々に明らかになってきた。東京医科歯科大学小児科で診療しているCAH(21OHD)患者のうち、新生児マス・スクリーニングで発見された患者の思春期開始時における年齢と身長、および、最終身長を表4に示す¹⁾。思春期開始時の年齢と身長は健常小児と同様であるものの、最終身長は大きく低下していた。骨年齢は学童期に急速に進行して思春期開始時には暦年齢を上回る傾向にあり(データ未掲載)、思春期の不十分な伸びと関係していると考えられた。

2010年の日本小児科学会および日本小児内分泌学会の学術集会では、他にも2施設から新生児マス・スクリーニングで発見された21OHDの身長予後に関する報告があった。それぞれの最終平均身長は $-0.68SD$ (男2例, 女5例, 計7例の平均)²⁾、および男 $-1.26SD$ (3例)、女 $-0.78SD$ (11例)³⁾であり、平均を下回っていた。いずれの報告も思春期に身長を十分獲得できない例が多く、従来の治療法の改良を検討する必要があると考えられた。

表4 東京医科歯科大学小児科で診療している21水酸化酵素欠損症患者の成長経過

		男	女
思春期開始時 男子：精巣容積 $\geq 4cc$ 女子：乳房Tanner2度	N	12	10
	年齢(歳)	11.0 \pm 1.3	9.7 \pm 0.7
	身長(cm)	141.4 \pm 7.2	133.3 \pm 6.8
	身長SDS	-0.14 \pm 0.89	-0.26 \pm 0.91
最 終	N	4	10
	身長(cm)	164.1 \pm 3.5	151.8 \pm 5.1
	身長SDS	-1.16 \pm 0.60	-1.19 \pm 0.96

他方、最近報告された諸外国35件のCAH最終身長に関する論文に基づくメタ解析の結果は、 $-1.38SD$ であった⁴⁾。対象の論文は1966年から2008年に発表されたもので、すべてが新生児マス・スクリーニング検査で発見された患者を対象としているわけではないと考えられるが、生後5年以内に診断された患者を対象とした論文が選ばれており、うち18件の論文における診断時平均年齢は1歳未満であった。また大部分は診断と同時に治療が開始されていたことから、新生児マス・スクリーニング発見例ほどではないにせよ、早期に診断され治療開始された患者の最終身長を示したものと言えよう。

新生児マス・スクリーニング検査で発見され、早期から治療が開始された日本人CAH (21OHD) 患者の身長予後に関するデータは、決して十分なものではない。また長期予後としては身長のみならず、肥満、骨密度や妊孕性など、検討課題は多い。患者のQOLに少しでも寄与できるよう、今後も症例数を蓄積し

てさまざまな検討を加えていく必要があると考えられる。

文献

- 1) 小野 真, 松原洋平, 高澤 啓, 他. 新生児マススクリーニングで発見された21-水酸化酵素欠損症の身長予後の検討. 第44回日本小児内分泌学会学術集会. P1-1-067, 2010
- 2) 神野和彦. 新生児マス・スクリーニングで発見された21-水酸化酵素欠損症の思春期における身長増加の検討. 第44回日本小児内分泌学会学術集会. P1-1-066, 2010
- 3) 石津 桂, 中村明枝, 城 和歌子, 他. 21-水酸化酵素欠損症 (21-OHD) 患者の成長についての解析. 第133回日本小児科学会学術集会. P-226, 2010
- 4) Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, et al.: Clinical review: Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab.95 (9):4161-72,2010