



# 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

「新生児スクリーニング検査」の対象疾患は、先天性代謝異常症と先天性内分泌疾患（先天性甲状腺機能低下症および先天性副腎過形成症）に大別される。本稿では先天性代謝異常症のスクリーニング検査について述べる。

東京都予防医学協会（以下、本会）は、1974（昭和49）年9月から東京産婦人科医会（以下、医会／旧東京母性保護医協会）の協力を得て、検査費受検者負担により、先天性代謝異常症のスクリーニングを開始した。当初はアミノ酸代謝異常症であるフェニルケトン尿症とホモシチン尿症の2疾患についてガスリー法によるスクリーニングを行っていた。1976年度からはアミノ酸代謝異常症のメープルシロップ尿症および糖質代謝異常症のガラクトース血症、1977年度からはアミノ酸代謝異常症のヒスチジン血症を対象疾患に追加した。

1977年度にはこの5疾患の検査費が公費化され、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。1993（平成5）年度にはヒスチジン血症がスクリーニング対象疾患から除かれ4疾患となった。

一方、先天性代謝異常症の新しい検査法であるタンデム質量分析計（タンデムマス）を用いた新生児マススクリーニング検査（以下、タンデムマス法）によって、アミノ酸代謝異常症5疾患（従来の3疾患を含む）、有機酸代謝異常症7疾患および脂肪酸代謝

異常症4疾患の計16疾患について、早期発見が可能であること、見逃し例が極めて少ないこと、早期治療により心身障害の予防または軽減が期待できることが明らかになった。このことから、2011年3月に厚生労働省母子保健課長通達によって本法の導入が推奨された。そのため、東京都では2012年4月からタンデムマス法を正式に導入し、先天性代謝異常症のスクリーニング対象疾患はそれまでの4疾患から一挙に17疾患に拡大した。そして新たに2018年4月から、今までタンデムマス法2次スクリーニング対象疾患（タンデムマス2次対象疾患）と位置づけられてきた脂肪酸代謝異常症のカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ欠損症が追加され、現在18疾患を対象に検査が行われている。

本会は東京都の委託を受け、初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、2000年からは都立病産院を含む都内のすべての病産院で出生した新生児のスクリーニングを受託するようになり、現在に至っている。

本稿では、2020（令和2）年度の先天性代謝異常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

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。検体は日齢4～6日（生まれた日を0日

表1 東京都における先天性代謝異常検査の対象疾患と判定基準

(2020年度)

検査法	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	
タンデムマス法	アミノ酸代謝異常症 5疾患	フェニルケトン尿症 (PKU)	Phe > 180μmol/L (LC/MS/MS)	Phe > 360μmol/L (LC/MS/MS)
		高フェニルアラニン血症 (HPA)		
		メーブルシロップ尿症 (MSUD)	Leu+Ile > 350 かつ Val > 250μmol/L かつ Leu > 267μmol/L (LC/MS/MS)	Leu > 457.8μmol/L (LC/MS/MS)
		ホモシスチン尿症 (HCU)	Met > 80μmol/L (LC/MS/MS)	Met > 268.4μmol/L (LC/MS/MS)
		シトルリン血症 I 型 (Cit I)	Cit > 100μmol/L (LC/MS/MS)	Cit > 200μmol/L (LC/MS/MS)
	有機酸代謝異常症 7疾患	アルギニノコハク酸尿症 (ASA)	Cit > 100μmol/L かつ ASA > 1.5μmol/L (LC/MS/MS)	Cit > 200μmol/L かつ ASA > 5.0μmol/L (LC/MS/MS)
		1次スクリーニング対象疾患		
		プロピオン酸血症 (PA)	C3/C2 > 0.25 かつ C3 > 3.60 nmol/mL	C3/C2 > 0.25 かつ C3 > 8.00 nmol/mL
		メチルマロン酸血症 (MMA)		
		イソ吉草酸血症 (IVA)	C5 > 1.00 nmol/mL	C5 > 5.00 nmol/mL かつ 抗生剤 未使用を確認
		グルタル酸血症 I 型 (GA I)	C5-DC > 0.25 nmol/mL	(未定)
		複合カルボキシラーゼ欠損症 (MCD)		
	脂肪酸代謝異常症 5疾患	3-メチルクロトニルグリシン尿症 (MCCD)	C5-OH > 1.00 nmol/mL	C5-OH > 2.00 nmol/mL
		3-ヒドロキシ-3-メチルグルタル酸血症 (HMG)		
		中鎖アシル CoA 脱水素酵素 (MCAD) 欠損症	C8 > 0.30 nmol/mL かつ C8/C10 > 1.00	C8 > 0.60 nmol/mL かつ C8/C10 > 1.40
極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症		C14:1 > 0.40 nmol/mL かつ C14:1/C2 > 0.013	C14:1 > 0.40 nmol/mL かつ C14:1/C2 > 0.020	
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	C0/ (C16+C18) > 100 かつ C0 > 100nmol/mL かつ C16 < 1.0nmol/mL	
2次スクリーニング対象疾患	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 C14/C3 > 0.41	(C16+C18:1) /C2 > 0.40 かつ C14/C3 > 0.41	
	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	C16-OH > 0.050 かつ C18:1-OH > 0.050 nmol/mL	(未定)	
糖質代謝異常症 1疾患	アミノ酸代謝異常症 1疾患	シトルリン欠損症	Cit > 40μmol/L	Cit > 200μmol/L
	有機酸代謝異常症 1疾患	β-ケトチオラーゼ欠損症 (3-KT)	C5-OH > 0.60 かつ C5:1 > 0.09 nmol/mL	(未定)
	脂肪酸代謝異常症 2疾患	カルニチントランスポーター異常症 (CTD)	C0 < 8.00 nmol/mL	C0 < 6.00 nmol/mL
	グルタル酸血症 II 型 (GA- II)	C8 > 0.30 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	
酵素法	糖質代謝異常症 1疾患	ガラクトース血症	ガラクトース 8.0 mg/dL 以上	ガラクトース 20.0 mg/dL 以上
		ガラクトース-1-リン酸 25.0 mg/dL 以上	(未定)	
		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 蛍光発色なし	(未定)	
UDP-4-エピメララーゼ活性 蛍光発色なし	(未定)			

(注) Phe= フェニルアラニン, Leu= ロイシン, Ile= イソロイシン, Val= バリン, Met= メチオニン, Cit= シトルリン, ASA= アルギニノコハク酸  
C0= 遊離カルニチン, C2= アセチルカルニチン, C3= プロピニルカルニチン, C5= イソバレルカルニチン, C5:1 = チグリルカルニチン,  
C5-DC= グルタルカルニチン, C5-OH= 3ヒドロキシイソバレルカルニチン, C8= オクタノイルカルニチン, C10= デカノイルカルニチン,  
C14 = ミリストイルカルニチン, C14: 1 = ミリストレイルカルニチン, C16= パルミトイルカルニチン, C16-OH= 3ヒドロキシパルミトイルカルニチン,  
C18= ステアロイルカルニチン, C18:1 = オレイルカルニチン, C18:1-OH= 3ヒドロキシオレイルカルニチン

表2 初回採血検体の検査方法

(2020年度)

対象疾患	検査項目	初回検査	確認検査	2次検査
アミノ酸代謝異常症	アミノ酸	タンデムマス法 <sup>1)</sup>	タンデムマス法 <sup>1)</sup>	LC/MS/MS法 <sup>2)</sup>
有機酸代謝異常症	アシルカルニチン	タンデムマス法 <sup>1)</sup>	タンデムマス法 <sup>1)</sup>	LC/MS/MS法 <sup>2)</sup> , GC/MS法 <sup>3)</sup>
脂肪酸代謝異常症	アシルカルニチン	タンデムマス法 <sup>1)</sup>	タンデムマス法 <sup>1)</sup>	————
糖質代謝異常症 (ガラクトース血症)	ガラクトース (Gal)	酵素法	酵素法	————
	ガラクトース-1-リン酸 (Gal-1-P)	————	————	————
	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	ポイトラー法	ポイトラー法
	UDP-4-エピメラーゼ活性	————	————	エピメラーゼ法

(注) 1): タンデム質量分析法, 2): 液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法, 3): ガスクロマトグラフィー質量分析法

とする)の間にかかとかから採血した少量の血液をろ紙に染み込ませた乾燥ろ紙血液である。採血した各病産院はこれを本会代謝異常検査センター宛てに郵送する。本会では受領した検体の状態や血液量などを確認してから検査を行う。

2020年度の先天性代謝異常症スクリーニングの対象疾患は、アミノ酸代謝異常症5疾患、有機酸代謝異常症7疾患、脂肪酸代謝異常症5疾患のタンデムマス法1次スクリーニング対象疾患(タンデムマス1次対象疾患)17疾患、および糖質代謝異常症(ガラクトース血症)1疾患の計18疾患である。表1に先天性代謝異常検査の対象疾患ごとの指標と再採血を依頼する基準値および直接精密検査を依頼する暫定基準値を示す。なお、表1に記載のあるタンデムマス2次対象疾患の4疾患は、タンデムマス1次対象疾患と指標が同じであることから発見され得る疾患である。

初回採血検体(初回検体)の検査方法を表2に示す。アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、および脂肪酸代謝異常症の17疾患の初回検査はすべてタンデムマス法で行い、アミノ酸とアシルカルニチン(遊離カルニチンを含む)を測定する。初回検査でアミノ酸代謝異常症が疑われた場合には、タンデムマス法による確認検査および液体クロマトグラフィー/タンデム質量分析法(以下、LC/MS/MS法)による2次検査を行う。初回検査で有機酸代謝異常症と脂肪酸代謝異常症が疑われた場合には、タンデム

マス法による確認検査を行い、場合によってはLC/MS/MS法またはガスクロマトグラフィー/質量分析法(以下、GC/MS法)による2次検査を行う。なお、アミノ酸代謝異常症の2次検査法は2017年度までは高速液体クロマトグラフィー法(HPLC法)で行っていたが、2018年度からLC/MS/MS法へ変更し、より精度の高い検査を行っている<sup>1)</sup>。

ガラクトース血症は2016年度から検査方法の運用を変更し、新たに確立したポイトラー法の半定量方法<sup>2)</sup>を導入した。初回検査は、酵素法によりガラクトースとガラクトース-1-リン酸の定量検査を行う。初回検査で陽性を示した検体の確認検査は酵素法を行い、さらに2次検査にガラクトース-1-リン酸ウリジルトランスフェラーゼ活性の強弱を検査するポイトラー法の半定量法、およびUDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ活性の有無を確認するエピメラーゼ法を行う。哺乳不良児では、初回検査として酵素法に加えポイトラー法の半定量法を行う。

再採血検体の検査は、いずれも確認検査と同様の検査を行う。

## スクリーニング成績

### [1] スクリーニング成績

2020年度の採血医療機関としての登録病産院数は377施設で、このうちの257施設(68.2%)からスクリーニング検体が送付された。

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26件で、その内訳は所定の採血日齢(日齢4~6)より早く採血された検体1件、採血量不足8件、その他(採血から受付までの日数超過など)17件であった。これら26件すべてで取り直しが行われ、新たに送付された検体を用いて検査が行われた。

2020年度のスクリーニング成績を表3に示した。初回検査数は89,202件で、2019年度に比べ

て4,278件減少した。再採血を依頼した数は112件(0.126%)で、その内訳はアミノ酸代謝異常症検査8件(0.009%)、有機酸代謝異常症検査60件(0.067%)、脂肪酸代謝異常症検査21件(0.024%)、糖質代謝異常症(ガラクトース血症)検査23件(0.026%)であった。精密検査を依頼した数は32件(0.036%)であり、初回検査時に精密検査となった数が13件(0.015%)で再採血から精密検査となった数は19件(0.021%)

表3 先天性代謝異常症のスクリーニング成績

(2020年度)

項目	初回検査数	再採血依頼数 (%)	精密検査依頼数 (%)		対象疾患発見数 (%)	発見数内訳
			初検時	再検時		
アミノ酸代謝異常症	89,202	8 (0.009)	3 (0.003)	3 (0.003)	1 (0.001)	フェニルケトン尿症 1
有機酸代謝異常症	89,202	60 (0.067)	4 (0.004)	8 (0.009)	5 (0.006)	プロピオン酸血症 2 メチルマロン酸血症 1 イソ吉草酸血症 1 3-メチルクロトニルグリシン尿症 1
脂肪酸代謝異常症	89,202	21 (0.024)	6 (0.007)	3 (0.003)	1 (0.001)	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
糖質代謝異常症 (ガラクトース血症)	89,202	23 (0.026)	0 (0.000)	5 (0.006)	2 (0.002)	ガラクトース血症 III 型 2
合計		112 (0.126)	13 (0.015)	19 (0.021)	9 (0.010)	

表4 確認された疾患のスクリーニング時検査結果

(2020年度)

症例	性別	出生時体重 (g)	初回採血日齢	初回検査結果	再採血検査結果	診断名
1	男	3,592	4	Phe ; 634.5 $\mu$ mol/L	—	PKU
2	女	3,356	4	C5 ; 3.06nmol/mL	—	IVA
3	男	3,590	4	C3 ; 4.50nmol/mL, C3/C2 ; 0.26	C3 ; 4.00nmol/mL, C3/C2 ; 0.27	PA
4	男	3,036	5	C5OH ; 2.16nmol/mL	—	MCCD
5	女	2,850	5	Gal ; 0.8mg/dL, Gal-1-P ; 28.3mg/dL, ポイトラー法 ; 蛍光あり, エピメラーゼ法 ; 蛍光あり	Gal ; 1.1mg/dL, Gal-1-P ; 25.7mg/dL, ポイトラー法 ; 蛍光あり, エピメラーゼ法 ; 蛍光微弱	ガラクトース血症 III 型
6	女	2,790	4	Gal ; 1.8mg/dL, Gal-1-P ; 58.2mg/dL, ポイトラー法 ; 蛍光あり, エピメラーゼ法 ; 蛍光あり	Gal ; 2.1mg/dL, Gal-1-P ; 40.1mg/dL, ポイトラー法 ; 蛍光あり, エピメラーゼ法 ; 蛍光あり	ガラクトース血症 III 型
7	女	2,960	5	(C16+C18:1) /C2 ; 2.75, C14/C3 ; 4.24	—	CPT- II 欠損症
8	女	2,774	6	C3 ; 9.01nmol/mL, C3/C2 ; 0.88	—	PA
9	男	2,900	4	C3 ; 5.42nmol/mL, C3/C2 ; 0.25	C3 ; 5.36nmol/mL, C3/C2 ; 0.45	MMA

であった。その内、タンデムマス1次対象疾患またはガラクトース血症として診断された症例は9例であった。その内訳はフェニルケトン尿症1例、プロピオン酸血症2例、メチルマロン酸血症1例、イソ吉草酸血症1例、3-メチルクロトニルグリシン尿症1例、

カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ欠損症1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)2例であった。2020年度出生の児で先天性代謝異常症と診断された9例のスクリーニング時の検査結果は表4に示すとおりである。

表5 先天性代謝異常症の年度別スクリーニング成績

(1974～2020年度)

年 度	初 回 検査数	再採血 依頼数	精密検査 依頼数	対象疾患 発見数	確認された疾患の内訳
1974 ～80	415,861	1,790	108	59	PKU 5 ; HIS 54
1981 ～85	559,138	1,357	174	89	PKU 2 ; HPA 3 ; HCU 1 ; HIS 73 ; GAL- II 2 ; GAL- III 8 ; [H-MET 2 ; T-MET 5 ; T-Cit 2 ; T-GAL 1 ; ARG 1]
1986 ～90	497,485	904	137	86	PKU 5 ; HPA 4 ; BH4 1 ; MSUD 1 ; Cit I 1 ; GAL- II 5 ; GAL- III 10 ; HIS 59 ; [H-MET 1 ; T-GAL 1 ; T-Cit 1]
1991 ～95	463,719	667	79	46	PKU 9 ; HPA 6 ; HIS 21 ; HCU 2 ; GAL- II 1 ; GAL- III 7 ; [H-MET 1]
1996 ～2000	463,087	522	52	16	PKU 4 ; HPA 5 ; BH4 1 ; GAL- III 6 ; [H-MET 1]
2001 ～05	470,316	893	67	22	PKU 1 ; HPA 6 ; BH4 1 ; MSUD 3 ; GAL- II 1 ; GAL- III 9 ; GAL- IV ; [T-MET 1]
2006 ～10	491,918	794	81	15	PKU 3 ; HPA 4 ; MSUD 2 ; GAL- I 1 ; GAL- II 2 ; GAL- III 3
2011	98,592	94	13	5	PKU 4 ; MSUD 1
2012	99,314	213	33	11	PKU 2 ; HCU 1 ; GAL- III 1 ; GAL- IV 1 ; PA 3 ; MCAD 欠損症 2 ; TFP/LCHAD 欠損症 1 ; シトリン欠損症* 1 ; CPT- II 欠損症* 1 ; [H-MET 2]
2013	100,375	211	34	10	HPA 2 ; MSUD 1 ; GAL- III 1 ; GAL- IV 1 ; PA 3 ; MCCC 1 ; GA- I 1 ; CPT- II 欠損症* 1 ; CTD* 1
2014	102,729	166	40	9	PKU 1 ; HPA 1 ; MMA 1 ; PA 2 ; MCCC 2 ; VLCAD 欠損症 1 ; GAL- III 1 ; シトリン欠損症* 1 ; CTD* 1
2015	102,889	251	31	3	PKU 1 ; PA 1 ; VLCAD 欠損症 1 ; CTD* 2 ; CPT- II* 欠損症 1
2016	101,652	258	27	9	PKU 2 ; MSUD 2 ; PA 2 ; MCAD 欠損症 1 ; VLCAD 欠損症 2 ; CTD* 1
2017	98,456	86	21	8	HCU 1 ; MCCC 2 ; MCAD 欠損症 1 ; VLCAD 欠損症 4 ; シトリン欠損症* 1 ; CTD* 1
2018	95,832	120	29	10	PA 2 ; MMA 1 ; MCCC 1 ; VLCAD 欠損症 4 ; CPT- II 欠損症 1 ; GAL- III 1 ; シトリン欠損症* 1
2019	93,480	89	36	15	MSUD 1 ; Cit I 1 ; PA 2 ; MMA 2 ; MCCC 1 ; MCAD 欠損症 1 ; VLCAD 欠損症 5 ; GAL- III 1 ; GAL- IV 1 ; シトリン欠損症* 1
2020	89,202	112	32	9	PKU 1 ; PA 2 ; MMA 1 ; IVA 1 ; MCCC 1 ; CPT- II 欠損症 1 ; GAL- III 2
				422	PKU 40 ; HPA 31 ; BH4 3 ; MSUD 11 ; HCU 5 ; Cit I 1 ; PA 18 ; MMA 5 ; IVA 1 ; GA- I 1 ; MCCC 8 ; MCAD 欠損症 5 ; VLCAD 欠損症 17 ; CPT- II 欠損症 2 ; TFP/LCHAD 欠損症 1 ; HIS 207 ; GAL- I 1 ; GAL- II 11 ; GAL- III 50 ; GAL- IV 4
計	4,344,045	8,527	994	2次対象 疾患 14  対象外 疾患 20	*シトリン欠損症 5 ; * CTD 6 ; * CPT- II 欠損症 3 (2次対象疾患期間の2012-2017年度)  [H-MET 7 ; T-MET 6 ; Cit I 1 ; T-CIT 3 ; ARG 1 ; T-GAL2]

(注) PKU=フェニルケトン尿症；HPA=高フェニルアラニン血症；BH4=ビオプテリン欠乏症；MSUD=メーブルシロップ尿症；HCU=ホモシスチン尿症；Cit I=シトルリン血症Ⅰ型；PA=プロピオン酸血症；MMA=メチルマロン酸血症；IVA=イソ吉草酸血症；GA-I=グルタル酸血症Ⅰ型；MCCC=3-メチルクロトニルグリシン尿症；MCAD=中鎖アシルCoA脱水素酵素；VLCAD=極長鎖アシルCoA脱水素酵素；TFP/LCHAD=三頭酵素/長鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素；HIS=ヒスチジン血症；GAL-I=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；GAL-II=ガラクトキナーゼ欠損症；GAL-III=UDPガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症；GAL-IV=ガラクトースムタロターゼ欠損症；CTD=カルニチントランスポーター異常症；CPT-II=カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼⅡ；MET=メチオニン血症；ARG=アルギニン血症；H=高；T=-過性；\*=タンデムマス法2次対象疾患；【】=対象外疾患

<対象疾患の推移>

1974～1975年度 2疾患；フェニルケトン尿症，ホモシスチン尿症  
 1976年度 4疾患；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年度 5疾患；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  
 1993～2011年度 4疾患；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  
 2012～2017年度 17疾患；表1のタンデムマス法1次スクリーニング対象疾患(16疾患)とガラクトース血症(1疾患)  
 2018年度～ 18疾患；表1のタンデムマス法1次スクリーニング対象疾患(17疾患)とガラクトース血症(1疾患)

精密検査の診断症例9例以外の23例のうち、14例は正常と診断され、9例は現時点(2021年11月)で未確定である。その結果、本スクリーニングの2020年度の1次対象疾患に対する陽性的中率は現時点で28.1%であった。

[2] スクリーニング開始からの成績

本会が1974年にスクリーニングを開始してから2020年度までの年度別スクリーニング成績を表5に示した。なお、前年度以前の年報時には診断が確定していなかった精密検査対象者が本年度に診断がついた場合、表5、表6および下記疾患数に追加している。そのため、前年度以前の年報と一致しない場合があるがご留意いただきたい。現在までに発見されたスクリーニング対象疾患数は422例で、その内訳はフェニルケトン尿症40例、高フェニルアラニン血症31例、ビオプテリン欠乏症(悪性フェニルケトン尿症)3例、メープルシロップ尿症11例、ホモシスチン尿症5例、シトルリン血症I型1例、プロピオン酸血症18例、メチルマロン酸血症5例、イソ吉草酸血症1例、グルタル酸血症I型1例、3-メチルクロトニルグリシン尿症8例、中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症5例、極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症17例、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII欠損症2例、三頭酵素/長鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素欠損症1例、ヒスチジン血症207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)11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)50例、ガラクトースムタロターゼ欠損症(ガラクトース血症IV型)4例であった。タンデムマス2次対象疾患は14例で、その内訳は、シトルリン欠損症5例、カルニチントランスポーター異常症6例、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII欠損症3例であった。カルニチンパルミトイ

表6 先天性代謝異常症の発見頻度

(1974~2020年度)					
疾患	初回検査数	発見数	発見頻度		
アミノ酸代謝異常	フェニルケトン尿症	4,344,045	40	1/108,601	1/58,703
	高フェニルアラニン血症	4,344,045	31	1/140,130	
	ビオプテリン欠乏症	4,344,045	3	1/1,448,015	
	メープルシロップ尿症	4,344,045	11	1/394,913	
	ホモシスチン尿症	4,344,045	5	1/868,809	
シトルリン血症I型	883,929	1	1/883,929		
糖質代謝異常	I型		1	1/4,327,839	1/65,573
	II型	4,327,839	11	1/393,440	
	III型		50	1/86,557	
	IV型		4	1/1,081,960	
有機酸代謝異常	プロピオン酸血症		883,929	18	1/49,107
	メチルマロン酸血症	883,929	5	1/176,786	
	イソ吉草酸血症	883,929	1	1/883,929	
	グルタル酸血症I型	883,929	1	1/883,929	
	3-メチルクロトニルグリシン尿症	883,929	8	1/110,491	
脂肪酸代謝異常	MCAD欠損症	883,929	5	1/176,786	
	VLCAD欠損症	883,929	17	1/51,996	
	CPT-II欠損症	278,514	2	1/139,257	
	TFP/LCHAD欠損症	883,929	1	1/883,929	
合計		215	1/9,291		
タンデムマス法2次スクリーニング対象疾患					
シトルリン欠損症	883,929	5	1/176,786		
カルニチントランスポーター異常症	883,929	6	1/147,322		
CPT-II欠損症*	605,415	3	1/201,805		
2次を含めた合計		229	1/7,998		

(注) \* 2次対象疾患期間(2012~2017年度)のCPT-II欠損症の成績

ルトランスフェラーゼII欠損症は2018年度からタンデムマス1次対象疾患となったため、それ以前に発見された3例を2次対象疾患として算入し、表5、表6においても同様の扱いとした。また、シトルリン血症I型1例が1986年に発見されているが、発見時点では対象外疾患であったため、表5では対象外疾患に算入し、表6の対象疾患発見数には算入していない。

現在のスクリーニング対象疾患の発見頻度を表6に示した。1次対象疾患の発見頻度は9,291人に1人の割合であり、タンデムマス2次対象疾患であるシトルリン欠損症とカルニチントランスポーター異常症および1次対象疾患導入以前に発見されたカルニチンパルミトイルトランスフェラーゼII欠損症を含めた全体の発見頻度は7,998人に1人の割合であった。

[3] スクリーニング受検率の推移について

2020年度の実検率(初回検査数/東京都出生数)は86.1%で、過去5年間(2015~2019年度)の実検率は

それぞれ93.0%, 90.8%, 90.3%, 89.4%, 88.5%であった。

## 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. 同一の検査法による再測定の実施(確認検査)  
先天性代謝異常症検査全般において、異常を示した検体は同一の検査法で再測定を行っている。
2. 同一の検体を用いて、初回検査とは異なる検査法の実施(2次検査)  
アミノ酸代謝異常の検査では、タンデムマス法で異常を示した検体についてLC/MS/MS法で2次検査を行い、有機酸代謝異常の検査では、タンデムマス法で異常を示した一部の検体についてLC/MS/MS法、GC/MS法で2次検査を行う。ガラクトース血症の検査では、酵素法で陽性となった検体についてポイトラー法およびエピメラゼ法で2次検査を行う。
3. 基準値平均法による管理  
先天性代謝異常症検査全般において、検査日、項目別に、異常値を除いた測定値の平均を算出する基準値平均法を用いて精度管理を行っている。
4. 管理検体による管理  
アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症およびガラクトース血症の検査では、検査試薬キット添付のろ紙血液管理検体(コントロール検体)を用いて、X-R管理図法などで精度管理を行っている。
5. 内部標準物質を用いた管理  
タンデムマス法ならびにLC/MS/MS法では毎測定時に内部標準物質の信号強度を記録し、個々の検体の測定時に突発的な信号強度変動の有無を確認している。

### [2] 外部精度管理

NPOタンデムマス・スクリーニング普及協会(TMS協会)と米国CDCが実施している、技能試験(PT試験:未知濃度が添加されたろ紙血液検体の測定)および精密度試験(QC試験:既知濃度が添加されたろ紙血液検体の測定)に参加している。TMS

協会はおおの、年3回と年1回、CDCはおおの、年3回と年2回の試験を実施している。両者の精度管理において、本会は2020年度も優良な検査機関としての高い評価を受けた。

### [3] 新生児マススクリーニング検体作製法に関する動画製作

検査材料としているろ紙血液検体は、採血医療機関において正しく作成されることで、検査数値の信用性が担保される。そこで、2020年度にその周知を目的とした動画「新生児マススクリーニング検体作製の方法と注意点」を作成した。これを本会ホームページ上に公開<sup>3)</sup>し、採血医療機関における教育ツールとして活用いただいている。

## 新生児マススクリーニング関連疾患の分析

本会では、新生児スクリーニング検査を開始した当初から、医療機関からの依頼により、陽性例の精密検査および患児の治療や経過観察などのフォローアップ検査などを無償で行ってきた。2012年度のタンデムマス法の導入による対象疾患の拡大等により、依頼数が激増した。これらの検査を継続的に運用するために有償化での実施を検討し、関係医療機関等のご理解を得るよう努め、2017年度から検査費用を依頼元である医療機関に負担いただくこととした。なお、本分析は東京都内の医療機関からの依頼にのみ対応している。

検体は、ろ紙血液、血清、尿、髄液等である。医療機関は、事前に専用のメールアドレスで検査依頼を連絡し、所定の書式の検査依頼書を同封した検体を郵便、宅配便等で本会に送付する。検査結果は検体受領後、おおむね2週間以内に郵送で報告する。依頼方法等の詳細については、本会ホームページで紹介している<sup>4)</sup>。なお、2021年1月より、尿中有機酸分析の受託を休止している(2021年11月現在)。

2020年度の受託実績は以下のとおりである。総検体数は2,425件で、2019年度と比べ15.5%減少した。検体種類別の件数は、ろ紙血液1,456件(60%)、血清721件(30%)、尿等248件(10%)であった。検査

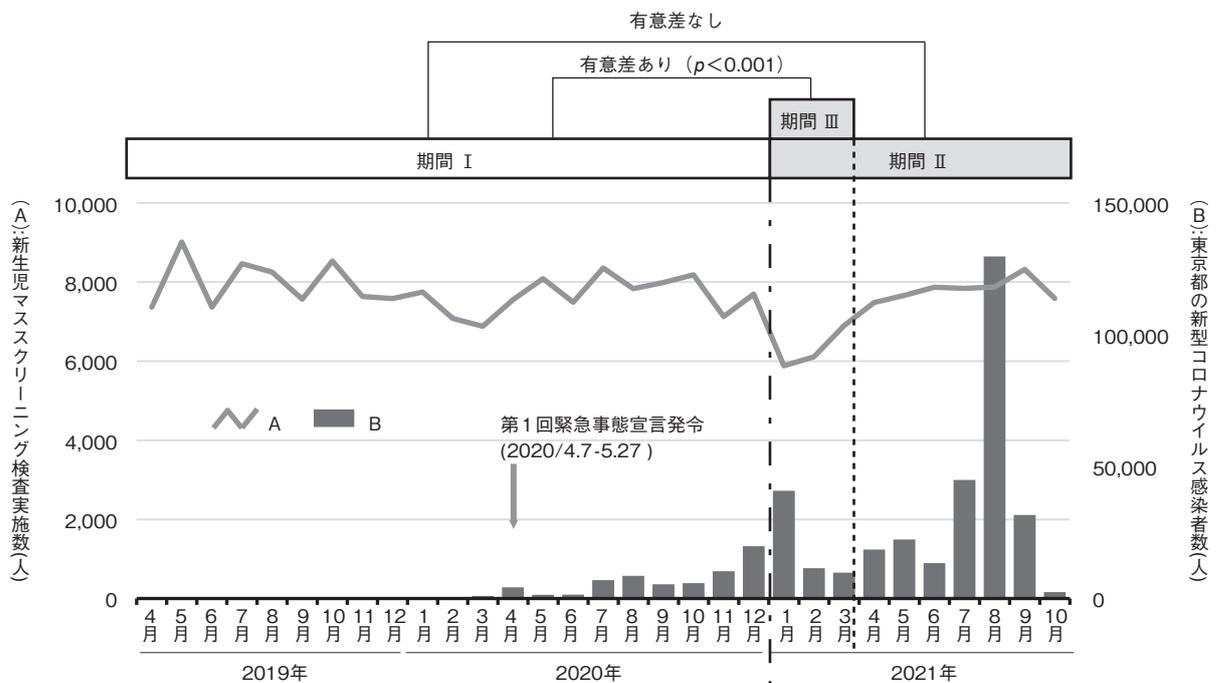
項目別の件数は、アミノ酸分析 795件 (33%)、タンデムマス分析 769件 (32%)、ガラクトース検査 115件 (5%)、尿中有機酸分析 236件 (10%)、副腎過形成症検査 503件 (21%)、その他 7件 (0.3%)であった。

### コロナ禍における本会の取り組みについて

新生児マススクリーニング(以下、NBS)事業で発見される先天性代謝異常症は、生体内の物質代謝に必須な酵素が生まれつき欠損または活性低下している。そのため、エネルギーの生成に必要な糖質やアミノ酸、脂肪酸またはその中間代謝産物が血中に蓄積、または代謝経路下流の必要な物質の欠乏でさまざまな障害が生じる。本稿の冒頭に記載した疾患では、放置されると重度の知的障害や突然死を来し、救命後に重篤な後遺症が残るとされている。新生児マススクリーニングは、このような疾患の罹患者を早期に発見して速やかに医療介入を行って児の救命や生活の質的向上に極めて多大な貢献をしてお

り、新型コロナウイルス感染拡大状況下においても本事業の公益性ならびに母子保健向上における貢献度には変わりはない。そのため、コロナ禍のような困難な状況下においても本会の業務は遅滞なく遂行することが求められており、以下に述べるように、これまでの体制を維持し続け、検査に支障を来すことなく業務を遂行して現在に至っている。2019年4月から2021年10月までの東京都における本検査実施数と東京都の新型コロナウイルス感染者数の推移を図に示す。新型コロナウイルスの感染拡大第1波(2020年3月～6月)以前～2020年12月までの期間(期間Ⅰ)と、2020年3月から正期産(在胎週数40週)の月数10ヵ月後の2021年1月以降(期間Ⅱ)の検査実施数を比較したところ、両者の間には有意差はなかった。しかし、期間Ⅱの初期である2021年1月から3月(期間Ⅲ)、すなわち1回目緊急事態宣言(2020年4月7日～5月27日)期間前後の10ヵ月後と期間Ⅰを比較すると、検査実施数に有意差が認められた

図 東京都における新生児マススクリーニング検査実施数と東京都の新型コロナウイルス感染者数の推移



( $p < 0.001$ )。このことから、採血医療機関において感染拡大第一波による大きな混乱から次第に感染拡大下の環境に適応しはじめ、感染拡大の影響前の状況に回復しつつあることが示唆された。

一方、全国の採血医療施設ならびにNBS検査施設では、新型コロナウイルス感染妊婦から出生した児の検体の取り扱いが問題となった。日本マススクリーニング学会では専門ワーキンググループで本事例のろ紙血の取り扱いを検討し、2020年4月に暫定指針(第1版)を同学会ホームページ上に掲載した。本会ではこれに準拠した対処法を考案した。具体的には、採血医療機関でろ紙血を作成後、医療機関内の感染防止用の安全キャビネット内に24時間室温保存したのちに、ビニール袋等で3重に包んだろ紙血を検体送付用の封筒に入れて郵送する方法である。これによって郵送時および検体到着後の封筒開封時の新型コロナウイルス曝露の危険性が軽減可能であった。本会では採血医療機関からの個別の問い合わせに具体的な対処方法を提示して適切に対応した。他府県の検査施設から対処方法の問い合わせも数件あり、上記の方法を伝えた。その後、2021年3月に上記と同等の対処法を盛り込んだ改定指針(第2版)<sup>9)</sup>が日本マススクリーニング学会ホームページに掲載され、他の関連学会とも情報共有がなされた。このような検査施設と医療施設の連携によって、第1波感染拡大の混乱期においても検査を円滑に実施し、前述したようにこれまで通りの検査体制・検査成績を維持することができた。新型コロナウイルス研究やPCR検査等で世界的に不足する検査消耗品を、不安定ながらも供給いただいた関連企業の協力も不可欠であったことはいうまでもなく、ここに御礼を述べたい。

なお、このような状況下であったが、東京都におけるタンデムマス法の開始以降初めてとなるイソ吉草酸血症が1例発見された。本例ではLC/MS/MS法による2次検査<sup>1)</sup>を初回ろ紙血で施行し、本症を疑った要精査例で非常に多い薬剤性の偽陽性例と鑑別して再採血検査を経ずに即精査とし、遅滞なく医

療介入へと導くことができた。発症前の無症状のうちに専門医による診断・治療開始がなされたため、本例では現在までに代謝発作を来すことなく順調に発育・発達していると聞く。

## 新規事業導入のための試験研究の実施—ライソゾーム病の試験研究開始

こうしたコロナ禍の中ではあるが、新規事業導入のための試験研究が2020年8月から開始された。2018年10月に本会理事会は「ライソゾーム病有償検査事業」の導入を決定し、ただちに試験研究開始の準備が開始されたが、コロナ禍で検査開始時期が大幅に延期されていた。ライソゾーム病(以下、LSD)とは、細胞内小器官のライソゾームに含まれる加水分解酵素の障害によって細胞中に脂質や糖質が蓄積し、心疾患や脳血管障害、運動発達遅滞、骨変形などさまざまな臓器障害が生じる疾患群で、50疾患以上が報告されている。近年、治療法の開発・発展によって治療可能な疾患が増加し、新生児早期に治療が開始されることでより高い治療効果が期待されるため、公費NBSと同様に新生児のろ紙血を用いたマススクリーニング検査の実施体制の整備が求められている。しかし、LSDは東京都のみならず全国的にも、自治体からの委託による公費NBSの対象疾患ではない。そのため、公費NBSとは別個に、本疾患の検査を希望する者のみを対象とした検査料金受検者負担の体制(有償検査)でスクリーニングを開始する地域が全国的に拡大しつつある。本会では、本会ならびに共同研究施設の東京慈恵会医科大学の倫理委員会の承認を得たのちに、有償検査の導入に向けた試験研究を開始した。成績がまとまり次第、最新の情報も含めて改めて報告したい。

## おわりに

2020年度は公費NBSが開始されて44年目を迎え、タンデムマス法が正式に導入されて9年目となる。その中で、2020年1月に新型コロナウイルス感染が国内で観測されて以降、われわれは同ウイルス

との共存を考慮した生活様式の変化を余儀なくされた。本会では、東京都内で出生した新生児とその家族が安心して過ごせるよう、科員一同、危機管理体制も充実させた上で、安定・確実、精度が高い検査、そして新規のNBS対象疾患への対応など継続して取り組むたい。

先天性代謝異常症のスクリーニングが順調に行われていることは非常に喜ばしく、ご協力いただいた関係の方々に深く感謝の意を表したい。

(文責 石毛信之)

#### 参考文献

- 1) 石毛信之, 渡辺和宏, 長谷川智美, 小西 薫, 世良保美, 石毛美夏: LC/MS/MSによる新生児マススクリーニングの二次検査法の有効性. 日本先天代謝異常学会雑誌 34 : 183, 2018.
- 2) 間下充子, 長谷川智美, 石毛信之, 世良保美, 望月孝一, 大和田操: ボイトラー法における簡便な蛍光強度測定法の検討. 日本マススクリーニング学会誌 27 : 83-89, 2017.
- 3) 本会ホームページからのリンク : <https://vimeo.com/504252102>
- 4) 東京都予防医学協会: 新生児マススクリーニング関連疾患の分析依頼. 2021, [https://www.yobouigaku-tokyo.or.jp/baby/medical\\_page\\_analysis.html](https://www.yobouigaku-tokyo.or.jp/baby/medical_page_analysis.html) (東京都予防医学協会ホームページ)
- 5) 日本マススクリーニング学会: 新型コロナウイルス(SARS-CoV-2) 感染妊婦から出生した児の新生児マススクリーニングろ紙血の取り扱いについての暫定指針(第2版). 2021, <https://www.jsms.gr.jp/download/SARS-CoV-2-NBS-20210322.pdf> (日本マススクリーニング学会ホームページ)



# 先天性甲状腺機能低下症（CH）の 新生児スクリーニング実施成績

杉原茂孝

東京女子医科大学名誉教授

## はじめに

1979（昭和54）年度から公費による先天性甲状腺機能低下症の新生児マススクリーニングが開始され、42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べて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いる。

2014（平成26）年6月に日本小児内分泌学会と日本マススクリーニング学会から「先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングガイドライン（2014年改訂版）」<sup>1)</sup>が出された。東京都では従来、甲状腺刺激ホルモン（以下、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きた。しかし、このガイドラインに基づき、2015年4月よりTSH濃度表示をすべて全血値に変更した。これは非常に大きな変革であったと考える。

2019（令和元）年度からは、免疫蛍光分析装置（以下、AutoDELFIA）という自動化システムの導入が行われた。それに伴い従来のELISA法とAutoDELFIA法によるTSH値の比較検討およびTSH基準値設定を行った。2021年にその結果を日本マススクリーニング

学会で「東京都におけるELISA法とAutoDELFIA法によるTSH値の比較検討およびTSH基準値設定」と題して報告した<sup>2)</sup>。

また、本会では、2016年度から精密検査対象児が受診した医療機関にアンケートを送り、精査結果の調査を開始した。1年が経過した2017年には、その成果を日本マススクリーニング学会で「東京都における新生児マススクリーニング要精密検査児の追跡調査」と題して報告した<sup>3)</sup>。その後も追跡調査を継続している。

本稿では、2020年度のスクリーニング成績のまとめを示す。

## スクリーニング成績

本会における2020年度の先天性甲状腺機能低下症（以下、CH）のスクリーニング成績を述べる。

### 〔1〕スクリーニング方法

2019年度より検体受付から検査までを自動化することとなった。検体パンチは自動パンチャーPANTHERA-PUNCHER<sup>TM</sup>9（パーキンエルマー社

表1 全血表示による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 ( $\mu\text{IU/mL}$ )	$\geq 25$ : 即精密検査	$\geq 12$ : 精密検査	$\geq 5$ : 精密検査
全血表示	9 ~ 25 : 再採血	6 ~ 12 : 再々採血	
	$< 9$ : 正常	$< 6$ : 正常	$< 5$ : 正常

（注）TSH上位3パーセンタイルのものについては、遊離サイロキシン（FT<sub>4</sub>）を測定し参考としている  
再採血が生後3週以上経過している場合は、 $\geq 5$ を精密検査とする

製)を使用し、検体付番には9桁の番号と2次元バーコードの印字を行った。検体パンチの際に自動パンチャーは2次元バーコードを読み取り、AutoDELFIAへと送信される。検査室内にWi-Fi無線ルーター1台を設置し、AutoDELFIAと自動パンチャーPANTHERA-PUNCHER™9に接続している。

2019年度から1次検査は、AutoDELFIAを用いた自動化システムとなった。原理は

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 (M) と M-2.5SD 値

在胎週数 (週)	FT <sub>4</sub> (ng/dL)		採血日齢					
			4~7日		8~14日		15日以降	
	M-2.5SD	M	M-2.5SD	M	M-2.5SD	M		
~25	<0.20	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						

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	本会検査 センター での検査数	TSH上位3パー センタイルの件数 (%) (注)	TSH $\mu$ U/mL (%) (注)			TSH15 $\mu$ U/mL以 上の合計 (%) (注)
				15~40	40~100	100以上	
1980~1984	673,686	564,717	18,142 (3.21)	684 (0.121)	46 (0.008)	59 (0.010)	789 (0.140)
1985~1989	587,334	510,382	16,795 (3.29)	1,214 (0.238)	58 (0.011)	42 (0.008)	1,314 (0.257)
1990~1994	508,463	467,437	15,475 (3.31)	2,459 (0.526)	85 (0.018)	52 (0.011)	2,596 (0.555)
1995~1999	489,602	455,205	15,151 (3.33)	2,935 (0.645)	94 (0.021)	60 (0.013)	3,089 (0.679)
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 (0.708)	26 (0.029)	15 (0.017)	684 (0.753)
2006	101,671	95,321	3,190 (3.35)	719 (0.754)	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 (0.809)	18 (0.018)	15 (0.015)	841 (0.842)
2010	108,098	100,409	3,244 (3.23)	739 (0.736)	22 (0.022)	17 (0.017)	778 (0.775)
2011	106,500	98,593	3,160 (3.21)	665 (0.674)	16 (0.016)	22 (0.022)	703 (0.713)
2012	107,401	99,314	3,139 (3.16)	528 (0.532)	15 (0.015)	19 (0.019)	562 (0.566)
2013	109,984	100,375	3,168 (3.16)	537 (0.535)	14 (0.014)	14 (0.014)	565 (0.563)
2014	110,629	102,729	3,081 (3.00)	474 (0.461)	16 (0.016)	18 (0.018)	508 (0.495)
				9~25	25~62.5	62.5以上	9以上の合計
2015	113,194	102,889	3,255 (3.16)	476 (0.463)	22 (0.021)	16 (0.016)	514 (0.500)
2016	111,962	101,652	3,227 (3.17)	670 (0.659)	30 (0.030)	7 (0.007)	707 (0.696)
2017	108,989	98,456	3,075 (3.12)	578 (0.587)	21 (0.021)	24 (0.024)	623 (0.633)
2018	107,150	95,832	2,936 (3.06)	422 (0.440)	21 (0.022)	19 (0.020)	462 (0.482)
2019	101,818	93,480	3,926 (4.20)	386 (0.413)	20 (0.021)	16 (0.017)	422 (0.451)
2020	99,661	89,202	2,781 (3.12)	522 (0.585)	24 (0.027)	20 (0.022)	566 (0.635)
計	4,455,826	4,040,598	133,156 (3.30)	20,261 (0.501)	713 (0.018)	566 (0.014)	21,539 (0.533)

(注) TSHのcut-off値は1985年度までは20 $\mu$ U/mL、1986年度以降は15 $\mu$ U/mL、2015年度以降は全血表示  
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、1990~2019年度はELISA法、2020年度からDELFI A法  
( )内は、本会検査センターでの検査数に対する%を示す

表4 月別先天性甲状腺機能低下症のスクリーニング成績

(2020年度)

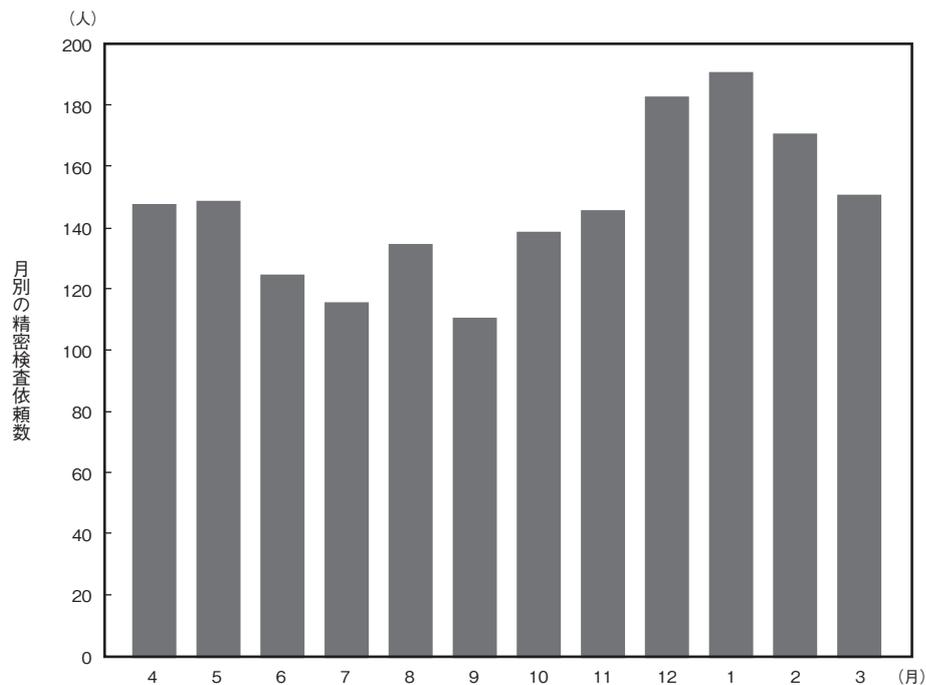
	月	初 検 検査数	低体重 2回目	保 留 検査数	再検査 依頼数 (%)	精密検査依頼数			
						初検時	再検時	計	
2020年	4	7,553	168	238	69 (0.91)	3	9	12	
	5	8,087	192	249	49 (0.61)	1	11	12	
	6	7,489	151	230	53 (0.71)	6	4	10	
	7	8,356	164	262	53 (0.63)	1	7	8	
	8	7,832	155	242	30 (0.38)	2	8	10	
	9	7,988	131	246	36 (0.45)	1	2	3	
	10	8,182	164	251	60 (0.73)	0	8	8	
	11	7,126	125	232	47 (0.66)	1	6	7	
	12	7,695	156	237	70 (0.91)	2	8	10	
	2021年	1	5,884	106	188	50 (0.85)	2	5	7
		2	6,110	125	189	42 (0.69)	5	5	10
		3	6,900	137	217	89 (1.29)	5	4	9
	計 (%)	89,202	1,774 (1.99)	2,781 (3.12)	648 (0.73) (0.73)	29 (0.033)	77 (0.086)	106 (0.119)	

抗原抗体反応による免疫測定法を利用した固相化蛍光免疫測定法である。測定試薬はAutoDELFIA™ Neo-hTSH時間分解蛍光測定キット(パーキンエルマージャパン社製)を使用した。初回測定値の上位3パーセンタイル以内の検体については2020年度4月からは、AutoDELFIA法で測定し最終判定を行った。TSHは、全血表示で25 μIU/mL以上を示した

場合には即精密検査, 9~25 μIU/mLの場合には再採血とした。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(基準値の検討については後述)。

また、初回測定値が上位3パーセンタイル以内の検体については、遊離サイロキシン(FT<sub>4</sub>)をELISA法(エンザプレートN-FT<sub>4</sub>, シーメンスヘル

図 月別先天性甲状腺機能低下症の精密検査数の累積人数 (2004~2020年度)



スケア・ダイアグノスティクス社製)で測定し、参考値とした。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。陽性例については、TSH値とともにFT<sub>4</sub>値も採血医療機関に通知している。

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>4)</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。2020年度の月別スクリーニング成績を表4に示す。

2020年度のスクリーニングの総検査数は89,202人であった(表3)。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年度は、およそ7,000人増加した。2001年度は2000年度に比べて2,074人減少し、2002～2005年度はさらに減少している(表3)。しかし、東京都の出生数は、2006年度以降は増加傾向となり、年間10万人を超えている。

2020年度のTSH(全血値)9 μIU/mL以上の合計は566人(0.636%)であり、再採血となるTSH 9～

25 μIU/mLの数が522人であった。即精査となるTSH(全血値)25 μIU/mL以上の数は44人であった。TSH 62.5 μIU/mL以上で至急精査が必要と考えられたケースが20例(0.022%)含まれていた(表3)。

精密検査依頼数の月別の変動をみると、2020年度は、10人以上と多かったのは、4,5,6,8,12,2月であった(表4)。2004～2020年度の17年間の累積の変動をみると、夏(6～9月)に少なく、冬(12～3月)に多い傾向がみられた(図)。ただし、精密検査数は、必ずしも患者数を意味しない。精密検査依頼数の季節変動が何を意味するのか、興味深い点である。実際のTSHの測定値の分布をみると、冬期には全体に高く、夏期に低くなる傾向がみられている。気温の違いにより、新生児の出生後のTSH値が変化している可能性がある。すなわち、寒いほどTSH値が上昇し、暑いほど低下する可能性があるということだ。また、TSHの測定値は出生後の採血日齢にも影響される。採血日齢が早いほどTSHは高値となる。このような点も含め、現在、検討を行っているところである。

表5 2020年度の東京都における  
新生児マススクリーニング要精密検査児106人(内、2019年度7人)  
の追跡調査結果(回答が得られた97人の結果)

診断	エコー所見	投薬あり
CH 64例 (60%)	低形成 5例	62例 (97%)
	異所性 1例(疑いも含む)	
	無形性 2例(疑いも含む)	
	腫大 5例	
	正常 28例	
	不明・記入なし 23例	
一過性 29例 (27%)	腫大 1例	4例 (18%)
	正常 15例	
	記入なし 3例・未検 6例・不明 4例	
正常 4例 (4%)	正常 2例	0例 (0%)
	未検 1例・記入なし 1例	

## 東京都におけるELISA法とAutoDELFIA法によるTSH値の比較検討およびTSH基準値設定<sup>2)</sup>

2019年3～4月に東京都のCHの新生児マススクリーニングを受検した3317検体と2019年5月～2020年3月に受検した1次検査の上位3パーセントイル3834検体を対象とした。

両測定値の相関は良好で( $r=0.835$ )、回帰直線は $y=0.9574x - 0.3292$ ( $x$ : ELISA法,  $y$ : AutoDELFIA法)であった。TSH基準値について東京都では従来ELISA法の再採血依頼は $9.0 \mu\text{IU/mL}$ 以上で、再採血率は平均0.53%である。両者の回帰直線からELISA法のTSH  $9.0$ 、および $25.0 \mu\text{IU/mL}$ に相当する値はAutoDELFIA法ではTSH  $8.3$ 、および $23.6 \mu\text{IU/mL}$ となる。しかし、仮に再採血依頼をTSH $8.0 \mu\text{IU/mL}$ 以上とすると再検率が0.96%とほぼ倍増する。新たな基準値としては、再採血率が変わらない点を重要と考え $9.0 \mu\text{IU/mL}$ のままとした。精密検査基準についても $24.0$ ではなく $25.0 \mu\text{IU/mL}$ のままとした。

## 東京都における新生児マススクリーニング要精密検査児の追跡調査

2020年度は、精査対象となった106人について37施設にアンケートを送付し、97人についての回答が得られた。

アンケートの内容は、精査時の血清TSH値、 $\text{FT}_4$ 値、 $\text{FT}_3$ 値、エコー検査の有無、精査時臨床症状、投薬の有無、診断である。本調査は本会の倫理委員会の承認を得て行っている。

2020年度の合計の診断結果とエコー検査の結果を表5に示す。精密検査となった106人のうちCHと診断されたのは64人(60%)で、そのうち投薬を受けた児は62人(97%)であった。エコー検査で低形成が5例、異所性(疑いも含む)1例、無形性(疑いも含む)2例、腫大5例、正常28例であった。一過性甲状腺機能低下症(TH)は、29人(27%)であった。精密検査で正常の判定を受けたのは、4人(4%)であった。

本調査で精密検査の実態を把握でき、新生児マススクリーニング検査の有効性が確認できた。今後も調査を継続し、スクリーニング検査の質の向上を図りたい。

## おわりに

CHの新生児マススクリーニングは40年以上の歴史を刻み、わが国で多くの成果を上げている。2014年6月に日本小児内分泌学会と日本マススクリーニング学会から「先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングガイドライン(2014年改訂版)」<sup>1)</sup>が出された。近々2021年度改訂版が出版される予定である。しかし、全国的にみて、CHの新生児マススクリーニングは、まだまだ問題が多いことも確かである。TSHと $\text{FT}_4$ の同時測定が一部の地域のみでしか行われていないことが、第一の問題点といえよう。TSHと $\text{FT}_4$ の同時測定により、中枢性の先天性甲状腺機能低下症も発見されるようになることが望まれる。今後、TSHと $\text{FT}_4$ の同時測定が全国的に広がることを期待されている。

新生児マス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。この基本精神にのっとり、今後も関係諸機関との連携と協力によって、一つひと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) 先天性甲状腺機能低下症マス・スクリーニングガイドライン(2014年改訂版). 2014, 日本小児内分泌学会ホームページ [http://jspe.umin.jp/medical/files/CH\\_gui.pdf](http://jspe.umin.jp/medical/files/CH_gui.pdf)
- 2) 小西 薫, 小倉 薫, 橋本敦子, 杉原茂孝: 東京都におけるELISA法とAutoDELFIA法によるTSH値の比較検討およびTSH基準値設定(会議録). 日本マススクリーニング学会誌 31巻2号: 117, 2021.
- 3) 小倉 薫, 橋本敦子, 間下充子, 世良保美, 杉原茂

孝：東京都における新生児マススクリーニング  
要精密検査児の追跡調査(会議録). 日本マス  
スクリーニング学会誌 27巻2号：206, 2017.

- 4) 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.

# 先天性副腎過形成の 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講師

## 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、30年以上が経過した。東京都予防医学協会(以下、本会)が今までにスク

リーニングをした新生児数は累計300万人を超えた。これだけのデータが1ヵ所に集まるスクリーニングは世界をみても稀少であり、無論、国内最大規模である。

今年も従来の年報に則って、2020(令和2)年度

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	本会での 検査数	再採血数(%)	精密検査数(%)	患児数(%)	精密検査数に対する 患児数の割合(%)
Pilot study (1984.1~1988.12)	132,289	748 (0.57)	42 (0.032)	11 (0.005)	(26)
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	93,874	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	91,885	223 (0.24)	24 (0.026)	8 (0.009)	(33)
1994	95,512	274 (0.29)	20 (0.021)	6 (0.006)	(30)
1995	90,104	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)	未確認 (—)	(—)
2006	95,321	530 (0.56)	20 (0.021)	未確認 (—)	(—)
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)
2009	99,929	494 (0.49)	14 (0.014)	8 (0.008)	(57)
2010	100,409	476 (0.47)	17 (0.017)	12 (0.012)	(71)
2011	98,593	456 (0.46)	6 (0.006)	3 (0.003)	(50)
2012	99,314	590 (0.59)	15 (0.015)	3 (0.003)	(20)
2013	100,375	656 (0.65)	29 (0.029)	7 (0.007)	(24)
2014	102,729	574 (0.56)	26 (0.025)	6 (0.006)	(23)
2015	102,889	468 (0.45)	12 (0.012)	7 (0.007)	(58)
2016	101,652	519 (0.51)	10 (0.010)	7 (0.007)	(70)
2017	98,456	451 (0.46)	13 (0.013)	4 (0.004)	(31)
2018	95,832	380 (0.40)	10 (0.010)	6 (0.006)	(60)
2019	93,480	555 (0.59)	13 (0.014)	3 (0.003)	(23)
2020	89,202	440 (0.49)	10 (0.011)	4* (0.004)	(40)
総 数	3,216,144	13,771 (0.43)	610 (0.019)	160 (0.005)	(26)

(注)\* : 採血早期で診断された患児数1を含む

の成績として、①これまでのスクリーニング成績  
②2020年度のスクリーニング実施状況とその成績  
③2020年度の精密検査者の概要④2020年度のスクリーニングを振り返り、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の割合を示した。

東京都パイロットスタディ開始時から2020年度までに発見された患者数は、追跡調査を行わなかった2005～2006年度を除くと159人で、その頻度は1/19,057 (159/3,030,039)であった。この頻度はおおむね諸外国とも一致し、また一定の傾向にある。

### 2020年度スクリーニング成績

#### [1] 検査方法

2019年5月から初回検査はAutoDELFIA自動免疫

装置(株式会社パーキンエルマージャパン)を用いた固相・時間分解蛍光免疫測定法で、ろ紙血17OHPを測定している。測定試薬はAutoDELFIA TMNeo-17-OHP時間分解蛍光測定キット(株式会社パーキンエルマージャパン)である。初回検査で上位3パーセントの検体は、さらに抽出法による測定を行う。抽出法では7位抗体を利用した17-OHP D-ELISA '栄研' II (栄研化学株式会社)を用いる。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初回採血陽性基準、再採血基準、精密検査基準(表3)は、従来通り行っている。なお2015年度から本会も血清表示から全血表示に切り替えている。

#### [2] 再採血率、要精密検査率

2020年度の受付検体数は89,202件で、2019年度よりも検査数は減少した(表1)。また要精密検査数や患者発生数については、通年で特記すべき傾向は認めなかった(表2)。

再採血数は440件(0.49%)と、2019年度の555件(0.59%)を下回り、精密検査数も10件(0.011%)と、

表2 月別副腎過形成症検査数

月	初 検 検査数	低出生体重児 2回目検査数	保留検査数	再検査数 (%)	精密検査数 (%)		C A H 患児数 <sup>1</sup>	C A H 患児数 <sup>2</sup>
					初検時	再検時		
4	7,553	168	265	33 (0.44)				
5	8,087	192	264	31 (0.38)				
6	7,489	151	245	46 (0.61)	1			
7	8,356	164	255	40 (0.48)				
8	7,832	155	242	46 (0.59)		1		
9	7,988	131	249	44 (0.55)				
10	8,182	164	273	41 (0.50)	1	4	1	
11	7,126	125	236	37 (0.52)				
12	7,695	156	280	33 (0.43)				
1	5,884	106	237	39 (0.66)	1	1	2	
2	6,110	125	266	22 (0.36)		1		
3	6,900	137	256	28 (0.41)				
計	89,202	1,774	3,068	440 (0.49)	3	7	3	1
(%)			(3.44)		(0.003)	(0.008)	(0.003)	(0.056)

(注) \* 1 : NBS により診断された患児数  
\* 2 : 採血早期で診断された患児数

表3 先天性副腎過形成症 (21-OHD) マ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

使用キット「17-OHP D-ELISA '栄研」		(1989年10月より, 2016年4月改訂)			
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～	
Cut-off 値	再採血	7.5	4	2.5	
17-OHP 抽出法 (ng/mL)	要精密検査	10	10	10	

(注) \*1 採血日齢が遅いときは参考値

SFD (不当軽量児), LFD (不当重量児) 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  
2015年度から、全血値表示とした  
2016年度から、用いる判定区分を在胎週数のみとした

2019年度より減少した(表1)。1984年の施行以来、全体での平均は再採血が0.43%、精密検査が0.019%であり、この値と比較すると、2020年の成績は再採血が平均を上回り、精密検査は平均を下回った。ここ数年は、特に要精密検査の割合が0.010～0.014%と平均値と比べ30～50%減少している。陽性的中率は40%と、全体の平均(26%)を上回った。これは2015～2018年が比較的高い陽性的中率を示していたのと比べると、かなり低い値である。ただ、ここ10年で限れば、34.0%と3割近くである。2018年度の全国の成績は、日本マスクリーニング学会技術部会の報告によれば、部会に参加する37検査機関(全910,952検体)において、再採血率0.77%(0.0731～1.459)、要精密検査率0.073%(0.0046～0.506)、追跡調査が行われた34検査機関での陽性的中率、すなわち要精密検査対象となり実際に患者であった割合は6.6%(0.0～100.0)であった。これらに比べ、陽性的中率は全国的にみても著しく高い値であると考えられる。

#### 2020年度の要精密検査者について

前述したように、2020年度の要精密検査者(非典型的な外性器などで本疾患が疑われ、採血早期で診断された1児は含まない)は10人であった(表4)。診断は、古典型CAH(21水酸化酵素欠損症)3例、非古典型疑い1例、一過性の高17-OHP血症を含む偽陽性6例であった。古典型CAH4例の中には日齢0

日で採血された検体があり採血医療機関から事前に連絡を受け検査を行った。非典型的な外性器を契機に発見された古典型1例を除くと、発見された古典型3例はいずれも1回目検査で陽性になり、採血は日齢4～5日、日齢9までに受診、治療が開始されており、早期受診を果たしている。しかし一例でNa 127mEq/L、K 7.6mEq/Lと明らかな塩喪失を認めた。この症例も精査機関での受診は日齢9であり、国内のスクリーニングの状況を鑑みても決して遅い受診ではない。本疾患のスクリーニングは一日として遅れることなく履行されることが望ましいということ裏付ける症例といえる。

以上、これらの調査結果から、本会のCAHスクリーニングは、塩喪失によるadrenal crisisの予防という観点および女児における円滑な性別判定というスクリーニングの目的に沿って、その役割を果たしていると考えられた。

また、この場を借りて、追跡調査にご協力くださった先生方に厚く御礼を申し上げます。

#### 2020年度のCAHスクリーニングを振り返って

[1] 低出生体重児(出生体重2,000g未満)の扱いについて

以前より新生児スクリーニング検査において、低出生体重児で2回採血し検査することの有用性について報告されており、その指針が日本マスクリーニング学会から出されていたが、2004年には現状の

表4 要精密検査者

(2020年度)

No.	体重 (g)	週数	検査回数	採血日齢	17-OHP (D)	17-OHP (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	備考
606	2225	35	1	5	73.3	59.8	男	8	1.3	136	3.9	102	なし	なし	偽陽性	精査受診日 (6/26)・検査日 (7/29)・調査書記入時他疾患で入院中
607	2176	36	3	26	6.0	2.8	男	47	1.6	137	5.0	108	なし	なし	偽陽性	
608	2948	37	3	35	5.2	3.6	男	57		147	5.9	113	なし	なし	その他	やや早産の影響か?
609	2950	37	3	31	6.4	3.3	男	31	3.3	140	5.5	104	なし	なし	偽陽性	
610	2648	38	3	31	4.7	3.6	女	42	13.0	141	5.1	106	なし	なし	CAH (NC) 疑い	
611	2782	38	3	24	5.0	2.9	女	30	13.0	137	5.1	104	なし	なし		精査受診日 (11/9)・検査日 (11/30)
612	3210	40	1	5	84.2	86.0	女	6	122.2	133.6	6.5	100	あり	あり	CAH (SL)	スクリーニング受付前に転院・治療開始
613	3262	39	2	20	66.2	55.2	男	26	95.0	133	6.0	102	なし	なし	CAH (SL)	
614	2602	37	1	4	174.5	118.3	女	9		127	7.6	94	あり	あり	CAH (SL)	
615	2900	38	3	28	5.7	3.4	女	51	14.5	141	5.0	107	なし	あり	偽陽性	
616	3514	39	1	0	63.6	25.5	未定	0	25.5	140	4.6	25.5	あり	あり	CAH (SL)	採血早期で診断

(注) 検査回数→精査になった時の採血回数

2016年度から週数のみで判定

性別は、検体申込書の記載に準ずる

SL: 21水酸化酵素欠損症古典型\_塩喪失型

NC: 21水酸化酵素欠損症非古典型

\*: マスクリーニング受付時(採血日齢6)の結果は正常

医療を鑑みた形で若干修正が加えられたものが日本新生児育成医学会(旧日本未熟児新生児学会)から発表された。その内容は、出生体重が2,000g未満の児は通常のスクリーニングの採血を行った後に、①生後1ヵ月②体重が2,500gに達した時③医療施設を退院する時のいずれか早い時期で2回目の採血を行うというものである。

本会でもその方針に沿って、出生体重が2,000g未満の児には再採血を施行するよう医療機関に依頼してきた。これを踏まえ、2011年度より2,000g未満で出生した児における2回目検査の検体数を資料に加えている(表2)。2020年度は1,774件で、全体の初回検体数に占める割合は1.99%で2019年度とほぼ同様であった。この数字は2,000g未満で出生した児の割合とほぼ一致しており、2011年度以降、本スクリーニングにおいてはおおむね2回目の検査が履行されていると考えられる。

## [2] 17-OHP測定の保険収載について

2021年版の年報にも記したが、2010年11月から試薬(抗体)の問題に伴い、SRLや三菱などが受託

していたRIA法を用いた17-OHPの測定ができない状態が続いている。これは17-OHPの測定自体は保険収載されているものの、薬事承認されたキットが入手できなくなったために保険請求ができなくなっているためである。

現在、一般の血清17-OHP測定については、DENISファーマ社が、DIAsource社製の17-OHP測定キット(#KAP1401)を用いた臨床試験を行い、体外医薬品としての申請を行い、2020年末に保険収載された。しかし、本キットは生後4ヵ月までの乳児の検体では、抽出処理した検体を測定することを求めており、その準備のため、現在検査会社で受託開始するには至っていない状況であり、一般の臨床の現場で利用できるようになるまで、まだ少し時間がかかるものと思われる。

## [3] 郵政法の改正について

2020年12月に公布された「郵便法および民間事業者による信書の送達に関する法律の一部を改正する法律(令和2年法律第70号)」に基づき、2021年10月以降、土曜日配達休止され、段階的に翌日

配達も廃止される。このため、月曜日から水曜日に差し出した場合、改正後は1日遅れの翌々日(1日遅れ)に配達される。このことは、木曜日、金曜日の投函が、改正後はいずれも月曜日到着となることを意味する。2021年版年報で報告したように、CAHの患者は、生後2週目に日齢とともに、塩喪失が生じるリスクが上がるため、この改正による影響は大

きい。東京都では本会が直接郵便局に検体を受け取りに行くことでその遅れを最小限にしている。しかしそれでも以前に増して、塩喪失が生じるリスクは上がる可能性がある。今後、この点については注意深く観察をする必要がある。

以上、簡単ではあるが、2020年度CAHの新生児マススクリーニングについて報告した。