

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准教授

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。これは、世界的にみても有数の規模であり、国内最大である。

今年も従来の年報にのっとり、2022 (令和4) 年度の成績として、①これまでのスクリーニング成績

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 (%)	採血早期で診断 された患児数
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)	3 (0.003)	(30)	1
2021	89,550	38 (0.04)	8 (0.009)	2 (0.002)	(25)	1
2022	84,296	30 (0.04)	8 (0.009)	4 (0.005)	(50)	
総 数	3,389,990	13,839 (0.41)	626 (0.018)	165 (0.005)	(26)	2

- ②2022年度のスクリーニング実施状況とその成績
- ③2022年度の精密検査者の概要④2022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2022年度までに発見された患児数は、追跡調査を行わなかった2005～2006年度を除くと165人で、その頻度は1/19,417 (165/3,203,885)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。

2022年度スクリーニング成績

(1) 検査方法

東京都のCAHスクリーニングは1次検査、2次検査に分けられる。1次検査はステロイド抽出未処理のまま17-OHP値を測定(直接法)する。レビティ社による自動時間分解蛍光測定法(AutoDELFLIA法)を用いて、ろ紙血17-OHPを測定している。測定試薬は「AutoDELFLIA™Neo-17-OHP時間分解蛍光測定キット」(レビティジャパン製)である。2021年度からは初回検査で上位3パーセントイルまたは4ng/mL以上の検体は、LC-MS/MS法による測定を用い判定している。測定パネルキット

は「MS²スクリーニングCAH」(シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス製)で、同時に5種のステロイド [17 α -hydroxyprogesterone (17-OHP), 21-deoxycortisol (21-DOF), 11-deoxycortisol (11-DOF), 4-Androstenedione (4-AD), Cortisol (F)] 測定が可能である。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、精密検査基準は表2のごとく変更した。本アルゴリズムについては後述する。なお2015(平成27)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

2022年度の受付検体数は84,296件で、2021年度よりも検査数は減少した(表1)。要精密検査者数は8人で例年に比べ少なかったものの、そのうちCAHと診断された児は4人であり、陽性的中率(以下、PPV)は50%であった(表1)。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3)。

再採血数は30件(0.04%)と、2021年度の38件(0.04%)を下回った。1984年の施行以来、全体での平均は再採血が0.41%、精密検査が0.018%であり、この値と比較すると、2022年の成績は再採血、精密検査ともに平均を下回った。

PPVは50%と、LC-MS/MS法を導入し大幅な改善が期待されたが、現在のところその改善は限定的である。この要因については今後の検討課題である。

表2 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、測定値が上位3パーセントイルまたは4ng/mL以上に対してLC-MS/MS法を実施し、以下の区分により判定する

使用キット「MS ² スクリーニングCAH」	(2021年4月より)			
	17-OHP ≥	21-DOF ≥	11DOF/17-OHP ≤	(17-OHP/4-AD) /F ≥
再採血	1.50		0.30	0.30
即精査*	①	5.00	1.00	
	②	5.00		2.00

(注) *即精査基準は①、②どちらかの条件にあてはまる場合

表3 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
					初検時	再検時	
4	6,478	124	223	1 (0.02)			
5	6,742	149	230	1 (0.01)			
6	7,260	125	244	4 (0.06)			
7	7,400	143	249	4 (0.05)	2		2
8	7,799	171	262	3 (0.04)		1	
9	7,826	139	262	1 (0.01)		1	
10	7,566	157	261	6 (0.08)			
11	7,111	138	239	1 (0.01)	1		1
12	7,243	150	248	1 (0.01)			
1	6,447	154	216	5 (0.08)		3	1
2	6,003	131	203	1 (0.02)			
3	6,421	136	220	2 (0.03)			
計	84,296	1,717	2,857	30 (0.04)	3	5	4
(%)			(3.39)		(0.004)	(0.006)	(0.005)

2022年度の要精密検査者について

前述したように、2022年度の要精密検査者は8人であった(表4)。診断は、古典型CAH3例、非古典型1例、一過性の高17-OHP血症を含む偽陽性4例であった。また1例、臨床症状より日齢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例があった。スクリーニングで発見された古典型のうち1例は1回目検査(日齢5で採血)で陽性になり、日齢10に精査受診、治療が開始されており、早期受診を果たしている。一方もう1例は、初回検査は再採血となり、2回目検査(日齢17で採血)で要精密検査判定となり、日齢23日で精査受診をしている。血清Naはすでに131mEq/Lと低値であったが、Kは5.6mEq/Lとほぼ正常であり、重症の塩喪失はこの時点では明らかでない。一方、非古典型は初回検査ですでに精査と判定された。

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たい。

2022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2000g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成育医学会(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3)。2022年度は1,717件で、全体の初回検体数に占める割合は2.04%で2021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

表 4 要精密検査者

(2022年度)

No.	体重 (g)	週数	検査回数*2	採血日齢	17OHP (D) (ng/mL)	17-OHP (ng/mL)	21-DOF (ng/mL)	11-DOF /17-OHP	(17-OHP +4-AD) / F	性別*3	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
626	3,037	40	1	5	177.9	52.51	7.49	0.06	0.83	未定	0	126.35	135	5.5	101	なし	あり	CAH (SL)	事前の日齢0採血の検査依頼あり
627	3,422	40	1	5	202.9	120.35	22.35	0.00	17.87	男	10	130	128	7.3	94	あり	あり	CAH (SL)	
628	724	25	3*1	48	17.4	8.34	0.00	0.24	0.34	女	67		138.1	4.6	104	なし	なし	偽陽性	
629	598	25	2	31	40.5	12.74	0.00	0.28	0.44	女	49		139	5.9	111	なし	なし	偽陽性	
630	3,590	39	1	4	5.4	3.94	9.38	0.10	0.15	女	16	16.38	138	5.4	104	なし	なし	CAH (NC)	
631	2,694	38	2	19	7.4	4.18	0.00	0.14	0.68	男	26	4.3	140	5.3	105	なし	なし	偽陽性	
632	3,270	39	2	17	79.5	36.5	5.11	0.01	4.26	男	23	130.75	131	5.6	101	なし	なし	CAH (SL)	
633	2,014	37	2	17	5.3	2.26	0.00	0.12	0.88	女	52	1.5	139	5.2	106	なし	なし	偽陽性	

(注) *1 低体重2回目検査時点で陽性
 *2 検査回数→精査になった時の採血回数
 *3 性別は検体申込み書の記載に準ずる

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] 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、土曜日配達が休止され、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。2023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。今のところ明らかな郵政法改正による大きな影響を認めていない。今後も注意深く観察する必要がある。

[3] LC-MS/MSによるスクリーニングの導入について

前述のごとく、2021年度よりLC-MS/MSの導入を行った。アルゴリズムでは、従来の17-OHPに加え、

21-DOF, (4-AD+17-OHP) /F, 17-OHP/11-DOF の3つの指標を組み合わせたものである。導入後は、再採血を著明に減らすことができたものの、陽性的中率は導入後2年間は50%前後で推移している。これは事前に行ったシミュレーションからみると低い値であるが、諸外国からの報告を見ると妥当な値と言える。

偽陽性4例はいずれも初回再採血となり、2回目の採血でも正常化せず再採血と判定された例である。一方21-OHDのうち、No.632は初回採血で再採血と判定され、2回目採血で要精密検査基準を満たし患者と診断されたケースである。他はすべて初回検査で精密検査と判定され、実際に患者であった。LC-MS/MS導入後、以前の3回ではなく、2回再採血判定をもって要精密検査判定とすることとしており、今後こうした点についてもさらなる検証を加えていく必要がある。

なお偽陽性2例は在胎25週の早産児であった。21-水酸化酵素は、胎生期には比較的活性が弱く、17-OHPを含むステロイドが高値を取りやすいことは知られており、そうした影響が含まれていると思われる。一方2例は成熟児であり、相対的に成熟時の偽陽性が多いことがLC-MS/MSの特徴である可能性がある。