

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

国立成育医療センター内分泌・代謝科診療部長

はじめに

先天性副腎過形成 (21水酸化酵素欠損症/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 (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、2023 (令和5) 年度の成績として、①これまでのスクリーニング成績 ②2023年度のスクリーニング実施状況とその成績

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 (0.009)	(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)	0
2023	82,116	39 (0.05)	8 (0.010)	3 (0.004)	(38)	2
総 数	3,472,106	13,878 (0.40)	634 (0.018)	168 (0.005)	(26)	4

③2023年度の精密検査者の概要④2023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2023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168人で、その頻度は1/19,560 (168/3,286,001)であった。この頻度はおむね諸外国とも一致し、また一定の傾向にある。

2023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 α -hydroxyprogesterone (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(AutoDELFIA法)を用いて、ろ紙血中の17-OHPを測定している。測定試薬は「AutoDELFIA™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。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2次検査を実施し判定する。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-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17-OHPの値を切り替えている。

[2] 再採血率、要精密検査率

2023年度の受付検体数は82,116件で、2022年度よりも検査数は減少した(表1)。要精密検査者は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3人であり、陽性的中率(PPV)は38%であった(表1)。またスクリーニングとは別に非典型的の外性器のため早期に採血され、検査の上、CAHと診断された例は2例であった。したがって全体では、5例のCAH患者が都内で発生した。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39件(0.05%)と、2022年度の30件(0.04%)を上回った。1984年の施行以来、全体での平均は再採血が0.40%、精密検査が0.018%であり、この値と比較すると、2023年の成績は再採血、精密検査ともに平均を下回った。

陽性的中率は38%と、LC/MS/MSを導入し、PPVの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。

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、測定値が上位3パーセントイルおよび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 ≥	11-DOF/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		0.10
				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*1	C A H 患児数*2
					初検時	再検時		
4	6,357	152	219	3 (0.05)				
5	7,165	124	242	1 (0.01)				
6	7,241	135	245	2 (0.03)		2		
7	7,125	137	236	6 (0.08)	1	1	1	1
8	7,819	155	262	3 (0.04)				
9	6,816	138	234	3 (0.04)		1		
10	6,985	143	233	4 (0.06)	1		1	
11	7,044	163	241	1 (0.01)				
12	6,896	147	234	6 (0.09)	1		1	
1	6,501	138	220	2 (0.03)		1		1
2	6,227	129	217	4 (0.06)				
3	5,940	138	201	4 (0.07)				
計	82,116	1,699	2,784	39 (0.05)	3	5	3	2
(%)			(3.39)		(0.004)	(0.006)	(0.004)	(0.118)

*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

2023年度の要精密検査者について

前述したように、2023年度の要精密検査者（非典型的の外性器などで本疾患が疑われ、採血早期で診断された2児は含まない）は8人であった（表4）。診断は、古典型CAH3例、一過性の高17-OHP血症を含む偽陽性5例であった。古典型のうち2例は、臨床症状より日齢1日で精密医療機関を受診し、その後、検体が提出された例である。このうちの1例は精密医療機関から事前に連絡を受け検査を実施したため結果判明までの期間を短縮することができた。また、残る古典型1例は、初回検査の結果が再採血判定に属するが、21-DOFの数値が高めであり、かつ同胞例であったことを踏まえて初回検査時に要精密検査者とした。

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。

2023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3）。2023年度は1,699件で、全体の初回検体数に占める割合は2.07%で2022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。

表 4 要精密検査者

(2023年度)

No.	体重 (g)	週数	検査回数	採血日齢	17-OHP (D)	17-OHP	21-DOF	11-DOF /17-OHP	(17-OHP +4-AD) / F	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
634	615	27	2	26	14.9	9.48	0	0.21	0.7	男	73	0.6	140	3.4	104	なし	なし	偽陽性	
635	617	24	3*	50	6.8	3.18	0.00	0.21	1.46	男	70	4.3				なし	なし	偽陽性	
636	3,074	40	1	6	4.6	2.82	1.65	0.08	0.01	未定	1	245	141	4.6	105	あり	あり	CAH (SL)	日齢1で精査受診後のスクリーニング結果
637	1,668	32	2	25	8.9	4.41	0.00	0.28	0.88	男	4	0.3	140	4.4	104	なし	なし	偽陽性	
638	3,524	38	1	5	44.2	20.22	0.72	0.13	2.89	男	9	37.00	128	6.6	94	あり	なし	CAH (SL)	
639	786	25	3*	45	18.2	9.93	0.00	0.27	2.62	男	58	7.7	140	3.7	104	なし	なし	偽陽性	
640	3,157	37	1	5	58.1	26.56	20.97	0.08	1.67	男	1	13.4	139	5.3	104	なし	なし	CAH (SL)	日齢1で精査受診後のスクリーニング結果
641	757	24	2	28	16	8.75	0.00	0.22	0.68	男	91	2.1	135	4.9	107	なし	なし	偽陽性	
642	3,104	38	1	1	104.4	61.47	29.27	0.02	2.53	未定	4	61.47	143.6	5.1	109	なし	あり	CAH (病型未定)	採血早期で診断
643	3,130	40	1	1	73.6	37.69	13.80	0.03	2.3	未定	1	59.0	140	4.9	107	なし	あり	CAH (SL)	採血早期で診断

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

[2] 郵政法の改正について

2020年12月に公布された「郵便法及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。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偽陽性について

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。本法の導入によって、再採血を著明に減らすことができたものの、PPVは、導入後3年間は25~50%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みると妥当な値といえる。2023年度の要精密検査実施の偽陽性5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。これを踏まえ、LC/MS/MS導入以降の偽陽性例の詳細について検討を行った。

この結果、LC/MS/MS導入後の偽陽性は全例が2回目採血時の要精密検査判定によるものであることが判明した。すなわち、LC/MS/MS法導入後(2021年度~2023年度)の解析では、受検数:255,962名、要再採血数(率)107例(0.04%)、要精査数(率)24例(0.009%)で、21-OHD古典型は8例(2回目採血により判明:3例)でありPPVは33.3%であった。LC/MS/MS法の導入により再採血率は著明に減少したが、PPVに大きな変化はなかった。偽陽性15例の全例が、2回以上の検査で要精密検査判定されたものであり、偽陽性については、この点の改善が必要であると考えられた。今回の偽陽性5例はいずれも在胎32週以下の早産児であり、この点は従来のわれわれの報告と一致する。以前われわれが報告したごとく、要精密検査基準で用いた指標の中での21-DOF、17-OHP/11-DOFは在胎週数の影響を受けにくく、こうした指標を積極的に用いることで、改善できる可能性があると考えている。この概要については2024年に日本小児内分泌学会などの関連学会で発表をした。