

# 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

高 澤 啓  
東京科学大学病院小児科

## 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、2024 (令和6) 年度の成績として、①これまでのスクリーニング成績②2024年度のスクリーニング実施状況とその成績③2024年度の精密検査者の概要④2024年度のスクリーニングを振り返り、いくつかの成果と課題について述べる。

## 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2024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172人で、その頻度は1/19,581 (172/3,367,872) 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<sup>1)</sup>。

## 2024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 $\alpha$ -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「MS<sup>2</sup>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、渡辺らの報告<sup>2)</sup>に基づき、2021年4月より表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

2024年度の受付検体数は81,871件で、2023年度よりも検査数は減少した (表1)。要精密検査者は5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、精査における陽性的中率 (PPV) は80%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。

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<br>(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             |
| 2024                              | 81,871    | 30 ( 0.04 )     | 5 ( 0.006 )   | 4 ( 0.005 )   | (80)                | 2             |
| 総 数                               | 3,553,977 | 13,908 ( 0.39 ) | 639 ( 0.018 ) | 172 ( 0.005 ) | (27)                | 6             |

したがって全体では、6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30件(0.04%)と、2023年度の39件(0.05%)を下回った。1984年の施行以来、新アルゴリズム導入までの2020年度までは、再採血率が平均0.41%であったが、新システム開始後は平均0.04%と、著明な再採血率の抑制が達成できている。一方、精密検査率は新システム開始前は平均0.019%

であり、開始後は0.009%(2024年度は0.006%)となっている。

#### 2024年度の要精密検査者について

前述したように、2024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2児は含まない)は5人であった(表4)。要精密検査者の臨床診断は、古典型CAH2例、非古典型2例(No.644, 646。追跡調査にて遺伝学的確定診

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 <sup>2</sup> スクリーニングCAH」 |   | (2021年4月より) |             |                    |                       |
|-----------------------------------|---|-------------|-------------|--------------------|-----------------------|
|                                   |   | 17-OHP<br>≧ | 21-DOF<br>≧ | 11-DOF/17-OHP<br>≦ | (17-OHP/4-AD) /F<br>≧ |
| 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<br>検査数 | 低出生体重児<br>2回目検査数 | 再検査数 (%)  | 精密検査数 (%) |         | C A H<br>患児数 <sup>*1</sup> | C A H<br>患児数 <sup>*2</sup> |
|----|------------|------------------|-----------|-----------|---------|----------------------------|----------------------------|
|    |            |                  |           | (2024年度)  |         |                            |                            |
|    |            |                  |           | 初検時       | 再検時     |                            |                            |
| 4  | 6,082      | 125              | 0 (0.00)  |           |         |                            |                            |
| 5  | 7,865      | 173              | 1 (0.01)  | 1         |         | 1                          |                            |
| 6  | 6,371      | 162              | 2 (0.03)  | 1         |         | 1                          | 2                          |
| 7  | 7,529      | 137              | 0 (0.00)  | 1         |         | 1                          |                            |
| 8  | 7,689      | 162              | 4 (0.05)  |           |         |                            |                            |
| 9  | 6,779      | 151              | 0 (0.00)  |           |         |                            |                            |
| 10 | 7,351      | 157              | 4 (0.05)  |           |         |                            |                            |
| 11 | 7,108      | 138              | 2 (0.03)  |           |         |                            |                            |
| 12 | 6,780      | 166              | 3 (0.04)  |           |         |                            |                            |
| 1  | 6,893      | 150              | 10 (0.15) | 1         | 1       | 1                          |                            |
| 2  | 5,836      | 132              | 2 (0.03)  |           |         |                            |                            |
| 3  | 5,588      | 126              | 2 (0.04)  |           |         |                            |                            |
| 計  | 81,871     | 1,779            | 30 (0.04) | 4         | 1       | 4                          | 2                          |
|    | (%)        |                  |           | (0.005)   | (0.001) | (0.005)                    | (0.112)                    |

\*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4 要精密検査者

| (2024年度) |           |    |                 |          |                  |            |            |                           |                              |    |           |                           |                   |                  |                   |            |           |          |         |
|----------|-----------|----|-----------------|----------|------------------|------------|------------|---------------------------|------------------------------|----|-----------|---------------------------|-------------------|------------------|-------------------|------------|-----------|----------|---------|
| No.      | 体重<br>(g) | 週数 | 検査<br>回数        | 採血<br>日齢 | 17<br>OHP<br>(D) | 17-<br>OHP | 21-<br>DOF | 11-<br>DOF<br>/17-<br>OHP | (17-<br>OHP<br>+4-<br>AD) /F | 性別 | 精査時<br>日齢 | 17-<br>OHP<br>(ng/<br>mL) | Na<br>(mEq/<br>L) | K<br>(mEq/<br>L) | Cl<br>(mEq/<br>L) | 副腎不<br>全症状 | 男性化<br>症状 | 診断       | 備考      |
| 644      | 3,194     | 40 | 1               | 5        | 8.9              | 8.28       | 10.01      | 0.03                      | 0.08                         | 男  | 17        | 11.8                      | 139               | 5.3              | 105               | なし         | なし        | CAH (NC) |         |
| 645      | 3,618     | 39 | 1               | 4        | 20.4             | 8.95       | 11.74      | 0.02                      | 1.06                         | 女  | 9         | 30.0                      | 138               | 5.7              | 102               | あり         | あり        | CAH (SW) |         |
| 646      | 3,030     | 38 | 1               | 4        | 5.60             | 4.30       | 1.37       | 0.09                      | 0.10                         | 男  | 12        | 5.5                       | 141               | 5.3              | 108               | なし         | なし        | CAH (NC) |         |
| 647      | 1,520     | 29 | 3 <sup>1)</sup> | 76       | 4.2              | 2.26       | 0.00       | 0.14                      | 0.35                         | 男  | 89        | 2.6                       | 137               | 5.0              | 105               | なし         | なし        | 偽陽性      |         |
| 648      | 3,244     | 38 | 1               | 4        | 102.5            | 46.90      | 21.21      | 0.03                      | 2.82                         | 男  | 12        | 85.0                      | 131               | 6.5              | 96                | あり         | なし        | CAH (SW) |         |
| 649      | 2,784     | 36 | 1               | 6        | 216.9            | 205.16     | 51.10      | 0.03                      | 15.06                        | 女  | 6         | 255.0                     | 140               | 5.2              | 109               | なし         | あり        | CAH (SW) |         |
| 650      | 2,385     | 39 | 1               | 4        | 0.5              | 0.05       | 0.46       | 4.09                      | 0.00                         | 未定 | 1         | 13.1                      | 138               | 4.9              | 105               | なし         | あり        | CAH (SW) | 治療開始後検体 |

(注) \*1: 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

断を確認), 一過性の高17-OHP血症による偽陽性1例(No.647 早産低出生体重児)であった。スクリーニング前診断例2例は、いずれも古典型(塩喪失型)CAHであり、臨床症状より日齢1日で精密医療機関を受診し、その後に検体が提出された例である。このうちの1例(No.649)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(No.650)は、日齢1より早期治療が開始されており、治療開始後にスクリーニング検体が提出されたと想定された。昨今、臨床症状から日齢4を待たず早期にスクリーニング検体を提出される例やスクリーニング結果報告前の治療開始例が増えてきているが、追跡調査により状況を把握することで、適切な疫学情報の集計やスクリーニング体制の評価につながることを強調したい。

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、その役割を果たすとともに、新システム導入により不要な再検査の抑制に成功していると考えられた。

また、システムの有効性の検討や課題の抽出において、追跡調査は非常に重要な意義を持つ。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。

## 2024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)。2024年度は1,779件で、全体の初回検体数に占める割合は2.17%で2023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。

早産児および低出生体重児における17-OHPの偽陽性という課題に関しては、後述する21-DOFを中心とした新アルゴリズムで解決できる可能性がある。本会では、後ろ向きだけでなく前向きの検討を行いながら、今後もスクリーニングの改良を目指していく。[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た。このため、月曜日から水曜日に差し出した場合、1日遅れの配達となり、木曜日、金曜日の投函が月曜日到着となる。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<sup>3)</sup>ため、この改正による影響が懸念されていた。東京都では、2025年1月より、レターパックでの検体送付および簡易書留での結果通知が順次開始された。これにより、休日等による遅延なく検体送付が可能となるとともに、配達記録の特定・追跡が可能となった。郵便法改正に伴う重大な影響、特に検体送付や通知の遅れによる治療開始の決定的な遅れ等が生じる前に対応できた点が重要と考える。

### [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25～80%で推移している。これは、事前に行ったシミュレーション<sup>2)</sup>からみると低い値であり、在胎32週以下の早産児による疑陽性が課題と考えられている。

われわれは、LC/MS/MSにおける要精密検査基準で用いた指標の中で、特に21-DOFに着目し、低出生体重児の偽陽性を減らすための、新たなアルゴリズムを検討している。LC/MS/MS導入以降、2021年以降の疑陽性例の内、99.2%において21-DOFは感度以下であった。これらの知見をもとに、21-DOFを中心とした新たなアルゴリズムの提案および社会実装研究を進めている。不要な再検査を減らし、PPVの安定した向上を目指す<sup>4)</sup>。

## 文献

- 1) Tsuji A, Konishi K, Hasegawa S, Anazawa A, Onishi T, Ono M, Morio T, Kitagawa T, Kashimada K: Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Tokyo, Japan from 1989 to 2013: a retrospective population-based study. *BMC Pediatr.* 2015;15:209.
- 2) Watanabe K, Tsuji-Hosokawa A, Hashimoto A, Konishi K, Ishige N, Yajima H, Sutani A, Nakatani H, Gau M, Takasawa K, Tajima T, Hasegawa T, Morio T, Kashimada K: The High Relevance of 21-Deoxycortisol, (Androstenedione + 17  $\alpha$  -Hydroxyprogesterone) /Cortisol, and 11-Deoxycortisol/17  $\alpha$  -Hydroxyprogesterone for Newborn Screening of 21-Hydroxylase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022;107:3341-3352.
- 3) Gau M, Konishi K, Takasawa K, Nakagawa R, Tsuji-Hosokawa A, Hashimoto A, Sutani A, Tajima T, Hasegawa T, Morio T, Kashimada K: The progression of salt-wasting and the body weight change during the first 2 weeks of life in classical 21-hydroxylase deficiency patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2021;94:229-236.
- 4) Yamano H, Watanabe K, Komatsu M, Hashimoto A, Suzuki Y, Kirino S, Saito Y, Adachi E, Maki G, Nakatani H, Hosokawa-Tsuji A, Kashimada K, Ishige N, Takasawa K: Enhancing Accuracy of Newborn Screening for 21OHD: Strategic Use of 21-Deoxycortisol in a Large-Scale Tokyo Cohort. *J Clin Endocrinol Metab.* 2025 Sep 9:dgaf506. Online ahead of print.