

新生児マススクリーニング内分泌疾患検査結果(2020年度)

藤倉かおり 阿部正太郎 扇谷陽子 野町祥介
 三上 篤 山口 亮 鎌崎穂高*1 中村明枝*2

1. 緒 言

札幌市では、1977年4月にフェニルケトン尿症検査を開始して以来¹⁾、順次対象疾患を拡大しながら新生児マススクリーニングを実施してきた²⁻⁴⁾。内分泌疾患の検査は、先天性甲状腺機能低下症(CH)を1978年6月に^{5,6)}、先天性副腎過形成症(CAH)を1982年5月に⁷⁾開始し、現在まで継続して実施している。

今回は、2020年度の1年間に実施した新生児マススクリーニング内分泌疾患の検査結果について報告する。

2. 方 法

CH検査は甲状腺刺激ホルモン(TSH)及び遊離サイロキシシン(FT4)を、CAH検査は17-ヒドロキシプロゲステロン(17-OHP)及び関連4種ステロイド

(21-デオキシコルチゾール(21-DOF)、11-デオキシコルチゾール(11-DOF)、4-アンドロステンジオン(4-AD)、コルチゾール(F))を測定している。

CH検査はエンザプレートNeo-TSH 甲状腺刺激ホルモンキット及びエンザプレートN-FT4 遊離サイロキシシンキット(いずれもシーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス株式会社製)を用いた酵素免疫測定法(ELISA法)により実施している。

CAH検査はエンザプレートNeo-17 α -OHP 17-ヒドロキシプロゲステロンキット(同社製)を用いてELISA直接法により一次検査を行い、高値の検体について、高速液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析法(LC-MS/MS法)により5種ステロイドを測定する二次検査を実施している^{8,9)}。

各検査の基準値は表1のとおり。

表1 対象疾患と検査方法

対象疾患	検査法		測定項目	判定基準
先天性甲状腺機能低下症	ELISA		TSH FT4	TSH $\geq 10 \mu\text{U/ml blood}$ 又は FT4 ≥ 4.0 又は FT4 $< 0.9 \text{ ng/dl serum}$ ただし一部出生体重・在胎週数等を考慮して判定する
先天性副腎過形成症	一次検査	ELISA	17-OHP	$\geq 5.5 \text{ ng/ml blood}$
	二次検査	LC-MS/MS	17-OHP 4-AD F 11-DOF 21-DOF	(A) 要精密検査基準 下記のいずれかを満たす ・21-DOF $\geq 2 \text{ ng/ml blood}$ ・17-OHP $\geq 50 \text{ ng/ml blood}$ ・在胎週数37週以上かつ17-OHP $\geq 20 \text{ ng/ml blood}$ (B) 要再採血基準 ・17-OHP $\geq 2.5 \text{ ng/ml blood}$ かつ 11-DOF/17-OHP比 < 0.2 かつ Ratio I ≥ 0.1 (Ratio I = (17-OHP+4-AD) / F 比)

*1 札幌医科大学附属病院小児科 *2 北海道大学病院小児科

3. 結 果

3-1 検査成績

スクリーニング開始から2020年度までの通算検査成績を表2に、2020年度1年間の検査成績を表3に示した。2020年度はCH検査で29例が要精密検査となった。29例の詳細を表4に示した。CAH検査では要精密検査例はなかった。

3-2 追跡調査

2020年度に申請された小児慢性特定疾病(内分泌疾患)の対象2疾患の申請状況を表5に示した。2020年度は新規での申請者はいなかった。

表2 検査開始から2020年度までの通算検査成績

対象疾患	開始年月	初回検査数	精密検査数	診断の確定した患者数と内訳
先天性甲状腺機能低下症	1978年6月	755,398	960	先天性甲状腺機能低下症 : 299 中枢性甲状腺機能低下症 : 26 その他(新生児バセドウ病等) : 27
先天性副腎過形成症	1982年5月	672,213	155	21 水酸化酵素欠損症 塩喪失型 : 24 単純男性化型 : 5 非古典型 : 2 POR 異常症 : 1

表3 2020年度の検査成績

対象疾患	初回検査数	初回要再採血数(率(%))	要精密検査数	精密検査内訳
先天性甲状腺機能低下症	13,910	107 (0.769)	29	表4参照
先天性副腎過形成症	13,910	3 (0.022)	0	—

表4 2020年度先天性甲状腺機能低下症検査の要精密検査例

精密検査理由	人数	診断
TSH 高値 かつ FT4 低値	2	原発性甲状腺機能低下症 : 2
TSH 高値	16	原発性甲状腺機能低下症 : 9 一過性甲状腺機能低下症 : 4 乳児一過性高TSH血症 : 2 異常なし : 1
FT4 低値	10	原発性甲状腺機能低下症 : 3 中枢性甲状腺機能低下症 : 3 一過性甲状腺機能低下症 : 2 一過性中枢性甲状腺機能低下症 : 1 異常なし : 1
FT4 高値	1	甲状腺ホルモン不応症 : 1

表 5 新生児マススクリーニング対象疾患の小児慢性特定疾病申請状況

疾患名	分類	札幌市での新生児マススクリーニング受検の有無			計
		受検有		札幌市で受検していない	
		要精密検査判定	正常判定		
先天性甲状腺機能低下症	新規	0	0	0	36
	転入	0	0	0	
	継続・再開	14	12	10	
先天性副腎過形成症	新規	0	0	0	5
	転入	0	0	0	
	継続・再開	3	0	2	

4. 考 察

4-1 CH 検査について

2020 年度の再採血率は 0.77%、精密検査率は 0.21%であり、2019 年度（0.53%、0.15%）に比べると、いずれも若干上昇しているが、過去 5 年間の平均と比べると、同程度で大きな変化はない。

要精密検査例 29 名のうち、精密検査を経て 14 名が原発性 CH、3 名が中枢性 CH と診断された。CH の病型診断は、神経細胞の発達が完了する 3 歳以降に行うことが推奨されている¹⁰⁾ ため、これらの児における最終的な確定患者数は本稿による結果報告から変動する可能性がある。

CH 検査は、甲状腺自体の障害により甲状腺ホルモンの産生低下が起こる原発性 CH を対象疾患としており、全国的に TSH 単独測定によるスクリーニングが一般的である。しかし、視床下部又は下垂体の障害を原因とした中枢性 CH では、TSH は必ずしも上昇しないため、TSH 単独測定では発見できない^{10,11)}。本市では TSH 単独測定では発見できない症例を発見することを目的に、従来 FT4 も全例測定している。2020 年度の CH 検査では、FT4 測定により中枢性 CH と診断された例が 3 名、甲状腺ホルモン不応症疑い例が 1 名見つかっている。これらは、TSH 単独測定では見つからなかった症例であり、決して低い頻度ではないことから、CH 検査における FT4 全例測定の意義は非常に大きいと言える。

4-2 CAH 検査について

CAH 検査では、ELISA 法による一次検査において

17-OHP が高値であったものについて、ELISA 抽出法により真値を確認する二次検査が全国的に実施されているが、17-OHP に構造が類似する夾雑物質による交差反応や、低出生体重児におけるストレス性の 17-OHP 高値による偽陽性が多いことが課題となっている。本市では、これらの偽陽性を減らし、陽性適中率を改善することを目的として、LC-MS/MS 法により 17-OHP に加え関連ステロイド 4 種を同時測定し、これらステロイドの濃度及び濃度比から総合的に判断する検査法を開発し、2011 年度から二次検査法として運用している^{8,9)}。その後、複数の自治体において本法が導入されたが、普及率はまだ高い状況ではなく、NPO 法人タンデムマス普及協会が毎年実施している新生児マススクリーニング実施状況調査において、2020 年度の CAH 検査の再採血率の全国平均は 0.79%と報告されている¹²⁾。

一方、本市の CAH 検査では、再採血率が 0.02%であり、過去 5 年間（2015-2019 年度）の推移をみても 0.03~0.11%と明らかに低く抑えられており、LC-MS/MS 法によるステロイド測定により、再採血率を大きく低減できることが示されている。この実績をふまえ、21 水酸化酵素欠損症の診断・治療のガイドライン 2021 年改訂版¹³⁾ においても、その実施が推奨されるようになったこと、及び偽陽性率が減ることで母子の負担を軽減できることから、本法が今後さらに普及していくことを期待したい。

4-3 追跡調査について

2020年度の小児慢性特定疾病(内分泌疾患)におけるCH及びCAHの医療費助成の申請者は例年に比べてかなり少ない計41名(2019年度はCH:88名、CAH:9名、計97名)で、新規の申請者はいなかった。申請者が少なかったのは、新型コロナウイルス感染拡大防止の観点から2020年度は医療意見書の有効期限が1年延長された事によるものである。

5. 結 語

2020年度のCH検査において、29名が要精密検査となり、そのうち14名が原発性CH、3名が中枢性CH、1名が甲状腺ホルモン不応症と診断され、早期に治療が開始された。本市が従来全例に対してFT4検査を実施していることで、原発性CHのみならず、中枢性CHなど様々な症例に対して、早期に治療を開始する適切な機会を提供できている。

CAH検査では、2020年度に要精密検査例は見つからなかったが、LC-MS/MSによる二次検査により低い再採血率を維持できしており、陽性的中率が高くレベルの高い検査となっていることが、全国的にも評価されているところである。

本市のCH検査及びCAH検査は、児の成育段階で起こる障害予防対策の一環として、母子保健の分野で大きく貢献できている。

6. 文 献

- 1) 熊谷泰光, 前田博之, 林英夫 他: 札幌市における新生児の先天性代謝異常マススクリーニングについて, 札幌市衛生研究所年報, **5**, 55-57, 1978
- 2) 山田慶子, 浅野みね子, 佐藤敏雄 他: 札幌市における昭和53年度先天性代謝異常マススクリーニング成績について, 札幌市衛生研究所年報, **6**, 92-94, 1979
- 3) 野町祥介, 本間かおり, 花井潤師 他: 札幌市におけるタンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングのための体制整備, 日本

マス・スクリーニング学会誌, **16**(1), 65-72, 2006

- 4) 野町祥介, 吉永美和, 雨瀧由佳 他: タンデム質量分析計による新生児マス・スクリーニングの事業化, 札幌市衛生研究年報, **38**, 31-36, 2011
- 5) 福士勝, 荒井修, 岸信夫 他: 固相法TSH RIAによるクレチン症マス・スクリーニングの検討, 札幌市衛生研究所年報, **6**, 63-69, 1979
- 6) 福士勝, 荒井修, 水嶋好清 他: 札幌市におけるクレチン症マス・スクリーニングについて, 札幌市衛生研究所年報, **10**, 61-64, 1984
- 7) 水嶋好清, 福士勝, 荒井修 他: プレート固相EIA法による乾燥濾紙血液中の17-OHPおよびCortisolの測定, 札幌市衛生研究所年報, **12**, 43-50, 1986
- 8) 藤倉かおり, 山岸卓弥, 田上泰子 他: 高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析計による先天性副腎過形成症スクリーニング二次検査法の検討, 日本マス・スクリーニング学会誌, **23**(1), 85-92, 2013
- 9) 山岸卓弥, 藤倉かおり, 田上泰子 他: 高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いた先天性副腎過形成症スクリーニングの判定基準の検討, 日本マススクリーニング学会誌, **26**(1), 43-50, 2016
- 10) 日本小児内分泌学会マス・スクリーニング委員会, 日本マス・スクリーニング学会: 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(2021年改訂版), https://www.jsms.gr.jp/download/CH_Guideline_2021_revised_%2010-27.pdf (2022年6月23日閲覧)
- 11) 長崎啓祐, 窪田拓生, 小林弘典 他: 先天性中枢性甲状腺機能低下症の診療状況の全国調査, 日本マス・スクリーニング学会誌, **27**(1), 9-15, 2017
- 12) 新生児スクリーニング実施状況調査 2020年度結果, <https://www.jsms.gr.jp/download/>

NBS_All_Result_Report%20(2020%20Result).
pdf (2022年6月23日閲覧)

- 13) 日本小児内分泌学会 (性分化・副腎疾患委員会、マスキング委員会), 日本マスキング学会、日本小児泌尿器科学会 他:
21-水酸化酵素欠損症の診断・治療のガイドライン(2021年改訂版), https://www.jsms.gr.jp/download/CAH_Guideline_2021_revised_10-27.pdf (2022年6月23日閲覧)