

## 新生児マススクリーニング内分泌疾患検査結果(2018年度)

藤倉かおり 山岸卓弥 阿部正太郎 手塚美智子 野町祥介  
 細海伸仁 矢野公一 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<sup>1)</sup>、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<sup>2)~4)</sup>。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<sup>5)6)</sup>、先天性副腎過形成症(CAH)を1982年5月に<sup>7)</sup>開始し、現在まで継続して実施している。

今回は、2018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検査について報告する。

### 2. 方法

CH検査は甲状腺刺激ホルモン(TSH)および遊離サイロキシン(FT4)を、CAH検査は17-ヒドロキシプロゲステロン(17-OHP)および関連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およびエンザプレートN-FT4 遊離サイロキシンキット(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 $\alpha$ -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<sup>8)9)</sup>。

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 $\geq 10 \mu\text{U/ml blood}$ または FT4 $\geq 4.0$ または 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 $\geq 0.1$ (Ratio I = (17-OHP+4-AD) $\div$ F)

\*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2018年度まで通算の検査成績を表2に、2018年度1年間の検査成績を表3に示した。また、2018年度のCH検査要精密検査例の詳細を表4に示した。

CAH検査では1例が日齢14での再採血検体で要精密検査判定となった(表5)。本症例はその後、医療機関での尿中ステロイドプロファイルと遺伝子検査によりPOR異常症と確定された。

#### 3-2 追跡調査

2018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6に示した。新規申請者のうち札幌市で新生児マススクリーニングを受検した者を\*印で示し、その詳細を表7に示した。CHの新規申請者のうち4名が本市スクリーニングを受検したが正常判定の児だった。

表2 検査開始から2018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	726,624	909	先天性甲状腺機能低下症 : 290 中枢性甲状腺機能低下症 : 25 その他(新生児バセドウ病等) : 26
先天性副腎過形成症	1982年5月	643,439	153	21 水酸化酵素欠損症 塩喪失型 : 22 単純男性化型 : 5 非古典型 : 2 POR異常症 : 1

表3 2018年度の検査成績

対象疾患	初回検査数	初回要再検査数(率(%))	精査数	精査内訳
先天性甲状腺機能低下症	15,038	98 (0.652)	25	表4参照
先天性副腎過形成症	15,038	5 (0.033)	1	POR異常症1名(表5)

表4 2018年度先天性甲状腺機能低下症検査の精査例

精査理由	精査数	診断
TSH 高値 かつ FT4 低値	8	原発性甲状腺機能低下症 : 5 潜在性甲状腺機能低下症 : 1 一過性甲状腺機能低下症 (母バセドウ病) : 2
TSH 高値	12	原発性甲状腺機能低下症 : 8 潜在性甲状腺機能低下症 : 3 乳児一過性高TSH血症 : 1
FT4 低値	5	異常無し : 3 潜在性甲状腺機能低下症 : 1 汎下垂体機能低下症 : 1

表 5 2018 年度先天性副腎過形成症検査の精査例

採血 日齢	一次検査 (ELISA 法)	二次検査 (LC-MS/MS 法)							判定
	17-OHP	17-OHP	4-AD	F	11-DOF	21-DOF	11 /17 比	Ratio I	
5	12.4	3.9 ↑	1.1	39.5	1.6	<2.0	0.41	0.13 ↑	正常
14	15.5	5.1 ↑	1.0	19.5	<1.0	<2.0	0.03 ↓	0.31 ↑	要精査
要再採血基準 (右記の全てを満たす場合)		>2.5	-	-	-	-	<0.2	≥0.1	

表 6 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	
		要精査 判定	正常 判定		
先天性甲状腺機能低下症	新規	1*	4*	2	93
	転入	0	0	0	
	継続・再開	35	23	28	
先天性副腎過形成症	新規	0	0	0	11
	転入	0	0	0	
	継続・再開	8	0	3	

表 7 新規申請者のうち札幌市でスクリーニングを受検した 5 症例の詳細(表 6 の\*)

スクリー ニング 受検年度	在胎週数 出生体重	スクリーニング結果				経過
		日齢	TSH※	FT4※	判定	
2004	40w 2,612g	4	3.4	2.18	正常	成長ホルモン分泌不全性低身長症で 2 歳から 13 歳まで成長ホルモン加療。
2010	31w 1,056 g	6	44.6	1.11	要精査	双子児第 2 子。軽度合成障害。
2011 ①	37w 1,572g	5	1.6	3.14	正常	両側小指伸展拘縮。SGA 性低身長で 3 歳から GH 投与。この頃から FT4 低下し精査で右葉欠損、負荷試験結果より 4 歳からチラージン開始。
		27	3.1	1.23	正常	
2011 ②	40w 2,776g	5	5.6	1.52	正常	DUOX2 異常症。母橋本病。
2018	38w 2,502g	4	4.3	1.48	正常	哺乳不良、体重増加不良の鑑別で判明。

※ TSH : μU/mL blood, FT4 : ng/dl serum

## 4. 考 察

### 4-1 CH 検査について

CH 検査において、2018 年の再採血率は 0.65%、同精査率は 0.17% であり、2017 年度 (0.60%、0.11%) に比べると若干精査率が上昇したものの大きな変化はなかった。

2018 年度の CH 検査要精査例 25 名のうち、19 名が精査を経て甲状腺機能低下症(原発性、潜在性)あるいは汎下垂体機能低下症と診断され治療が開始された。なお、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<sup>10)</sup>ため、これらの児における最終的な確定患

者数は本稿で述べた結果から変動する可能性がある。

2018 年度に申請された小児慢性特定疾病(内分泌疾患)において、CH の新規申請者のうち 5 名が本市スクリーニングを受検していたが、このうち 4 名は正常判定の児だった(表 7)。いずれの例も、新生児マススクリーニングでは発見が困難な TSH 遅発上昇例<sup>10)</sup>等の児だったものと思われる。

#### 4-2 CAH 検査について

本市の CAH 検査では、2011 年度より二次検査に LC-MS/MS 法によるステロイド測定を用いることで再採血率を低減し効率的な検査の実施に寄与している<sup>8, 9)</sup>。最近 5 年間(2014-2018 年度)の年度毎再採血率は 0.03~0.15%の間で推移しており、2018 年度に大きな変動は無かった。要再採血となった 5 例はいずれも 2 回目採血検体において正常化が確認された。

2018 年度に CAH 検査で要精密検査判定となった 1 例は、生後まもなくアントレー・ピクスラー症候群と診断されたためスクリーニング受検前より CAH の病型の 1 つである POR 異常症<sup>11)12)</sup>が疑われていたが、日齢 5 でのスクリーニングの初回検査では正常判定となった。判定基準の 3 つの指標のうち、17-OHP と Ratio I はカットオフ値を超えていたが、11/17 比が基準の 0.2 未満ではなかったためである(表 5)。しかし、担当医の判断にて日齢 14 にて 2 回目採血が行われ、3 つの指標全てが基準を満たす値となり、要精密検査判定となった。POR 異常症例が当所の CAH 検査において要精密検査となったのは、今回が初めてである。

CAH の新生児マススクリーニングは、CAH の中で最も頻度の高い 21-水酸化酵素欠損症を見つけることを目的に 17-OHP を指標として全国的に実施されており<sup>13)</sup>、当所における CAH 検査の判定基準の設定も、POR 異常症は検査の対象として想定していない。本症例では、初回検査結果が正常であったにもかかわらず 2 回目の採血が行われたため、スクリーニングとしては結果的に要精密検査判定となったが、初回検査の結果だけでは異常判定とすることは出来なかった。21-水酸化酵素の

みが欠損する 21-水酸化酵素欠損症とは異なり、POR 異常症では複数の酵素に欠損が起きる<sup>11)12)</sup>ことから、現行のスクリーニングで検出することは困難であると思われる<sup>14)</sup>。

CAH はステロイド合成酵素の障害により起こる疾患であり、最も頻度の高い 21-水酸化酵素欠損症と今回見つかった POR 異常症のほか、11 $\beta$ -水酸化酵素欠損症、3 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ欠損症など複数の病型がある<sup>13)</sup>。2018 年度の CAH 検査においては、主治医との連携により精密検査とはならなかったが、投薬治療の影響で 11-DOF が異常高値となり、当初は 11 $\beta$ -水酸化酵素欠損症が疑われた例も経験した<sup>14)15)</sup>。二次検査で LC-MS/MS により測定しているステロイド 5 項目に加え、ステロイド合成経路にあるその他のステロイドを追加測定することで、21-水酸化酵素欠損症以外の CAH の診断補助となる可能性があり、現在検討を進めているところである。

#### 5. 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) 富士勝, 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-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-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(2014年改訂版) [http://jspe.umin.jp/medical/files/CH\\_gui.pdf](http://jspe.umin.jp/medical/files/CH_gui.pdf) 2020年10月5日閲覧
- 11) 緒方勤, 深見真紀: P450 Oxidoreductase 遺伝子異常症-男女共通の性分化異常を招く新規遺伝子疾患-, 日本生殖内分泌学会雑誌, **9**, 70-73, 2004
- 12) S Yasuda, N Amano, A Nakamura-Utsunomiya, et al.: Clinical characteristics of cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: a nationwide survey in Japan: Endocrine Journal, **67**, 853-857, 2020
- 13) 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: 21-水酸化酵素欠損症の診断・治療のガイドライン(2014年改訂版)  
<http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20140513.pdf> 2020年11月4日閲覧
- 14) 阿部正太郎, 藤倉かおり, 山岸卓弥 他: LC-MS/MS による CAH スクリーニングにおける 21-OHD 以外の 2 症例, 日本マススクリーニング学会誌, **29(2)**, 228, 2019
- 15) 中村明枝, 小林良二, 鈴木大介 他: 化学療法中ポリコナゾール投与により新生児マススクリーニング検査で 11-DOF 高値を認めた一例, 日本マススクリーニング学会誌, **29(2)**, 227, 2019