

新生児マススクリーニング内分泌疾患検査結果(2019年度)

藤倉かおり 山岸卓弥 阿部正太郎 野町祥介
 細海伸仁 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、2019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 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 $\geq 10 \mu\text{U/ml blood}$ または FT4 ≥ 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 ≥ 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2019年度まで通算の検査成績を表2に、2019年度1年間の検査成績を表3に示した。2019年度はCH検査で23例、CAH検査で2例が要精密検査となった。

CH検査で要精密検査となった23例の詳細を表4に示した。CAH検査で要精密検査となった2例は、いずれも塩喪失型のCAHと診断された。

3-2 追跡調査

2019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。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6に示した。CHの新規申請者3名のうち1名は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2019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	741,488	932	先天性甲状腺機能低下症 : 298 中枢性甲状腺機能低下症 : 25 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	658,303	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 2019年度の検査成績

対象疾患	初回検査数	初回要再検査数(率(%))	精密検査数	精密検査内訳
先天性甲状腺機能低下症	14,864	79 (0.531)	23	表4参照
先天性副腎過形成症	14,864	10 (0.067)	2	塩喪失型2名

表4 2019年度先天性甲状腺機能低下症検査の精密検査例

精密検査理由	精密検査数	診断
TSH 高値 かつ FT4 低値	8	原発性甲状腺機能低下症 : 4 一過性甲状腺機能低下症 : 4 ※
TSH 高値	13	原発性甲状腺機能低下症 : 7 潜在性甲状腺機能低下症 (サブクリニカルCH) : 2 一過性甲状腺機能低下症 : 1 乳児一過性高TSH血症 : 2 その他 : 1
FT4 低値	1	潜在性甲状腺機能低下症 (サブクリニカルCH) : 1
FT4 高値	1	甲状腺ホルモン不応症 : 1

※4名中3名は三つ子の同胞

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	2*	1*	1	88
	転入	0	0	0	
	継続・再開	31	27	26	
先天性副腎過形成症	新規	0	0	0	9
	転入	0	0	0	
	継続・再開	7	0	2	

表6 新規申請者のうち札幌市でスクリーニングを受検した3症例の詳細(表5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	
2010	38w 3,382g	5	2.2	1.89	正常	エコーで甲状腺低形成 6歳時から甲状腺ホルモン剤内服
2012 ①	38w 2,924g	4	14.2	1.86	要再採血	軽度の合成障害疑い
		13	19.7	1.37	要精密検査	
2012 ②	38w 3,016g	5	17.9	2.61	要再採血	ホルモン合成障害
		14	17.7	1.53	要精密検査	

※ 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、2019年の再採血率は0.53%、同精密検査率は0.15%であり、2018年度(0.65%、0.17%)に比べて特に変化は無かった。

CH 検査要精密検査例23名のうち、11名が精密検査を経て原発性甲状腺機能低下症と診断され治療が開始された。3名は潜在性甲状腺機能低下症と診断され、このうち2名は治療開始となったが、1名は無治療で経過観察となった。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で述べた結果から変動する可能性がある。

2019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3名が本市スクリーニングを受検しており(表6)、このうち2名は2012年度のスクリーニングでTSH高値によ

り要精密検査となっていた。残りの1名は2010年度のスクリーニングで正常判定となっており、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¹⁰⁾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^{8,9)}。最近5年間(2015-2019年度)の年度毎再採血率は0.03~0.11%の間で推移しており、2019年度に大きな変動は無かった。要再採血となった10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。

2019年度に要精密検査判定となった2例のうち1例は、胎児期のエコーにより出生前からCAH疑いとしてコンサルタント医によるフォローを受けており、日齢0に採血されたろ紙血のCAH検査で要精密検査判定となった。もう1例は出生直後よ

り陰核肥大、色素沈着があり CAH 疑いで日齢 3 に
コンサルタント医のいる医療機関へ入院搬送され
ていた。日齢 3 のろ紙血の CAH 検査で要精密検査
判定となった。いずれも、塩喪失型として治療継
続中である。

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) 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(2014 年改訂版) [http://jspe.
umin.jp/medical/files/CH_gui.pdf](http://jspe.umin.jp/medical/files/CH_gui.pdf) 2021
年 6 月 23 日閲覧