

新生児マススクリーニング内分泌疾患検査結果(2022~2023 年度)

藤倉かおり 吉永美和 野町祥介
三上 篤 八田智宏 石井 玲*1 森川俊太郎*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、2022年4月から2024年3月までの2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

2-1 検査方法

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

ログステロン(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 -OHP17-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 μ U/mL blood 又は FT4 \geq 4.0 又は FT4<0.9 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 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 ng/mL blood ・17-OHP \geq 50 ng/mL blood ・在胎週数37週以上かつ17-OHP \geq 20 ng/mL blood (B) 要再採血基準 ・17-OHP \geq 2.5 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) / 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

2-2 追跡調査

スクリーニングで要精密検査となった児の診断名は、担当医にメールまたは書面で問合せすることにより調査した。また、スクリーニングで発見できなかった症例を把握するため、2022～2023年度に小児慢性特定疾病医療費助成(小慢)の申請のあった患者の医療意見書を閲覧し、本市のスクリーニング受検例と突合することによって、本市のスクリーニングでの陽性例かどうかを調査した。

3. 結 果

3-1 検査成績

スクリーニング開始から2023年度までの通算検査成績を表2に、2022～2023年度2年間の検査成績を表3に示した。CH検査では、2022年度に21例、2023年度に23例が要精密検査となった。CAH検査では2022年度に3例が要精密検査となったが、2023年度には要精密検査例は無かった。

3-2 追跡調査結果

表2 検査開始から2023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	793,656	1,027	先天性甲状腺機能低下症 : 309 中枢性甲状腺機能低下症 : 27 その他(新生児バセドウ病等) : 29
先天性副腎過形成症	1982年5月	710,471	158	21 水酸化酵素欠損症 塩喪失型 : 26 単純男性化型 : 6 非古典型 : 2 POR異常症 : 1

表3 2022～2023年度の検査成績

対象疾患	初回検査数	初回要再採血数(%)	要精密検査数	精密検査内訳
先天性甲状腺機能低下症	24,527	266 (1.09)	44	表4参照
先天性副腎過形成症	24,527	5 (0.02)	3	表5参照

表4 2022～2023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	5	原発性甲状腺機能低下症 : 5
TSH高値	28	原発性甲状腺機能低下症 : 23 中枢性甲状腺機能低下症 : 1 新生児バセドウ病 : 1 乳児一過性高TSH血症 : 3
FT4低値	11	原発性甲状腺機能低下症 : 2 中枢性甲状腺機能低下症 : 4 一過性甲状腺機能低下症 : 1 乳児一過性高TSH血症 : 3 不明(他疾患で死亡) : 1

CH 検査で要精密検査となった計 44 例の診断結果を表 4 に、CAH 検査で要精密検査となった計 3 例の検査データと診断結果を表 5 に示した。

また、2022～2023 年度における対象内分泌疾患の小慢の申請状況を表 6 に示した。新規に申請のあった計 8 名（表 6 の*印と**印）について、その詳細を表 7 と表 8 に示した。先天性甲状腺機能低下症等で新規申請のあった 6 名中 4 名は、本市スクリーニングで正常判定となっていた（表 7 の症例(3)～(6)）。先天性副腎過形成症で新規申請のあった 2 名は、いずれも本市スクリーニングで要精

密検査判定となっていた。

4. 考 察

4-1 CH 検査について

2022～2023 年度の再採血率は 1.09%、精密検査率は 0.18%であり、2021 年度（0.77%、0.17%）に比べると再採血率がやや高めとなっていた。

要精密検査例 44 名のうち、30 名が原発性 CH、5 名が中枢性 CH の診断であった。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¹⁰⁾ため、これらの児における

表 5 2022～2023 年度先天性副腎過形成症検査の要精密検査例

症例	採血日齢	一次検査 (ELISA 法)	二次検査 (LC-MS/MS 法)							診断
		17-OHP	17-OHP	F	4-AD	11-DOF	21-DOF	11 / 17 比	Ratio I	
①	1	>100	197.2	23.4	86.7	2.9	34.6	0.015	12.16	21-OHD 塩喪失型
	4	5.1	0.3	132.6	1.2	<1.0	<2.0	0.308	0.01	
②	4	>100	87.3	4.3	21.1	1.0	6.3	0.012	25.38	21-OHD 塩喪失型
③	7	>100	142.8	13.7	26.1	1.7	66.8	0.012	12.34	21-OHD 塩喪失型

11/17 比:11-DOF/17-OHP 比 21-OHD : 21-水酸化酵素欠損症
ELISA 法及び LC-MS/MS 法測定値の単位 : ng/mL in blood

表 6 対象内分泌疾患の小慢申請状況（2022～2023 年度申請分）

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		受検無	
		要精密検査判定	正常判定		
先天性甲状腺機能低下症等※	新規	2*	4*	0	69
	転入	0	0	0	
	継続・再開	23	20	20	
21-水酸化酵素欠損症	新規	2**	0	0	11
	転入	0	0	0	
	継続・再開	7	1	1	

※「先天性甲状腺機能低下症」「異所性甲状腺」「甲状腺ホルモン不応症」「TSH 分泌低下症」

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。

新生児バセドウ病と診断された1名は、TSH 高値のため医療機関に確認したところ、母がバセドウ病で、医療機関において既に新生児バセドウ病の治療を開始したとのことであった。母がバセドウ病の場合、児は母体に投与された抗甲状腺薬とバセドウ病の病因である TSH 受容体抗体の影響を受ける¹¹⁾。スクリーニング採血時は抗甲状腺薬の影響により TSH 高値であったが、その後抗甲状腺薬

の効果が消失し、新生児バセドウ病を発症したものと考えられる。

先天性甲状腺機能低下症関連の小慢の新規申請者は6名で、このうち2名(表7の症例(1)(2))は、本市スクリーニングで要精密検査判定となっていた。症例(2)はスクリーニングではTSH高値だったが、精査医療機関でのフォロー中にFT4高値となり、生後2か月のTHRβ遺伝子解析により甲状腺ホルモン不応症と確定診断された¹²⁾。甲状腺ホルモン不応症は、過去に当所のCH検査でも見つかっているが、TSH高値ではなくFT4高値により発

表7 先天性甲状腺機能低下症等の小慢新規申請者6症例の詳細(表6の*)

症例	スクリーニング受検年度	マススクリーニング結果				小慢申請疾病名	所見等
		日齢	TSH (μU/mL blood)	FT4 (ng/dL serum)	判定		
(1)	2008	20	11.2	1.04	要再採血	先天性甲状腺機能低下症 (ダウン症候群に伴う甲状腺機能低下)	ダウン症候群
		25	33.1	0.86	要精密検査		
(2)	2015	5	15.6	2.47	要再採血	甲状腺ホルモン不応症	THRβ遺伝子解析によりRTHβと診断
		12	>77.4	1.69	要精密検査		
(3)	2018	4	3.2	1.57	正常	先天性甲状腺機能低下症	ダウン症候群
		42	5.9	1.39	正常		
(4)	2020	5	4.5	1.44	正常	先天性甲状腺機能低下症	ダウン症候群
(5)	2021	5	8.8	1.67	正常	先天性甲状腺機能低下症	ダウン症候群
		27	4.6	2.08	正常		
(6)	2022	6	5.9	1.82	正常	先天性甲状腺機能低下症	ダウン症候群

表8 先天性副腎過形成症の小慢新規申請者2症例の詳細(表6の**)

症例	スクリーニング受検年度 在胎週数 出生体重	性別	日齢	マススクリーニング結果								判定	病型
				ELISA法		LC-MS/MS法							
				17-OHP	17-OHP	F	4-AD	11-DOF	21-DOF	11/17比	Ratio I		
(7)	2011 40w 3,552g	男	5	11.7	4.2	4.0	0.4	<1.0	8.1	<0.2	1.2	要精密検査	単純男性化型
(8)	2022 38w 2,860g	男	7	>100	142.8	13.7	26.1	1.7	66.8	0.012	12.34	要精密検査	塩喪失型

見されている¹³⁾。この疾患の病型は様々であり¹⁴⁾、症例(2)はスクリーニングでTSH高値により見つかった珍しい症例であった。

残りの4名(表7の症例(3)~(6))は、スクリーニングでは正常判定となっており、いずれもダウン症のフォローの中で発見されたものである。ダウン症患者では甲状腺疾患を高頻度で合併することが知られており¹⁵⁾、スクリーニングで要精密検査判定となる場合も多く、表4に示す44名中少なくとも2名はダウン症である。一方、表7の症例(3)~(6)のように、スクリーニングにおいてTSHが平均値よりは高めの値(2022~2023年度のTSH平均:2.7 μ U/mL)ではあるものの、カットオフ値(10.0 μ U/mL)を下回り正常判定となるケースも一定の割合で存在する。このような症例については、スクリーニングで全てを検出することは困難と考えられる。

4-2 CAH 検査について

本市のCAH検査では、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及び関連ステロイド4種を同時測定し、計5種の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、全国に先駆けて2011年度から二次検査法として運用を開始した^{8,9)}。その結果、再採血率を低減することが可能となり、2022年度のCAH検査の再採血率の全国平均は0.69%であるのに対し¹⁶⁾、本市のCAH検査では2022~2023年度の再採血率が0.02%と非常に低いレベルを維持出来ている。なお、要再採血判定となった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。

要精密検査判定となった表5の3例のうち、症例①は、外性器異常のため日齢1でコンサルタント医が在籍する医療機関へ紹介入院となっており、日齢1に採血されたろ紙血のCAH検査では、17-OHP=197.2ng/mL、21-DOF=34.6ng/mLと、要精密検査判定となる基準値を大幅に超える高値であった。

日齢2より治療開始となり、日齢4に採血されたろ紙血では、17-OHP、21-DOFのいずれも正常化していた。症例②は日齢4、症例③は日齢7におけるスクリーニング初回検体において要精密検査判定となり、採血医療機関を通して保護者に至急連絡し、いずれも連絡した当日中に精査医療機関へ入院となり、速やかに治療が開始された。これらの症例①~③は、いずれも先天性副腎過形成症の中で最も頻度の高い21水酸化酵素欠損症の塩喪失型であった。

2022~2023年度に小慢の新規申請のあった先天性副腎過形成症患者は2名(表8)で、このうち症例(8)は、2022年度のスクリーニングで精査判定となった上記の症例③であった。もう1名の症例(7)は、2011年度のスクリーニングで要精密検査判定となっていた。先に述べたとおり、CAH検査では2011年度から二次検査法としてLC-MS/MS法を導入しており、症例(7)はLC-MS/MS法により初めて発見された患者である。本例においては、当該疾患に特異的な21-DOFの高値が判明したことからCAHが強く疑われ、産科医療機関を通して保護者へ至急連絡し、当日中に精査医療機関へ入院させることが出来た。従来の方法であれば、17-OHPの検査値のみをもって要再採血判定となり、治療開始は数日遅くなっていたと考えられ、LC-MS/MS法が非常に有用であることが示された症例であった¹⁷⁾。

5. 結 語

2022~2023年度のCH検査において、44名が要精密検査となり、そのうち30名が原発性CH、5名が中枢性CH、1名が新生児バセドウ病と診断され、早期に治療が開始された。CAH検査においては、3名が要精密検査となり、いずれも塩喪失型の21水酸化酵素欠損症と診断された。

今後も患者の早期発見を目指して検査を実施するとともに、追跡調査により患者を把握することで、スクリーニングの有効性を検証していきたい。

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キ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キ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キリーニングのための体制整備, 日本マスキリーニング学会誌, **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キリーニングの事業化, 札幌市衛生研究所年報, **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キリーニングの検討, 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キリーニングについて, 札幌市衛生研究所年報, **10**, 61-64, 1983
- 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, 1985
- 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, 日本マスキリーニング学会誌, **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, 日本マスキリーニング学会誌, **26(1)**, 43-50, 2016
- 10) 日本小児内分泌学会マスキリーニング委員会, 日本マスキリーニング学会: 先天性甲状腺機能低下症マスキ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 (2024年7月4日閲覧)
- 11) 菊池信行: 新生児 Basedow 病, 小児内科, **30(7)**, 877-884, 1998
- 12) 山口健史, 森川俊太郎, 石津桂 他: 新生児マスキリーニングで発見された甲状腺ホルモン不応症の1例, 日本マスキリーニング学会誌, **27(1)**, 59-62, 2017
- 13) T Tajima, W Jo, K Fujikura et al: Elevated free thyroxine levels detected by a neonatal screening system, Pediatric Research, **66(3)**, 312-316, 2009
- 14) 伊藤善也, 鬼形和道: 甲状腺ホルモン受容体と疾患, 小児内科, **30(7)**, 877-884, 1998
- 15) 柴田奈央, 入月浩美, 佐藤英利 他: 新生児マスキリーニング TSH 高値を呈した Down 症候群の頻度と臨床的特徴, 日本マスキリーニング学会誌, **28(3)**, 47-52, 2018
- 16) 新生児スクリーニング実施状況調査 2022 年度結果, [https://www.jsms.gr.jp/download/NBS_All_Result_Report%20\(2022%20Result\).pdf](https://www.jsms.gr.jp/download/NBS_All_Result_Report%20(2022%20Result).pdf) (2024年7月4日閲覧)
- 17) 田島敏広, 石津桂, 中村明枝 他: LC-MS/MS 法によるステロイド分析が発見に有用であった 21-水酸化酵素欠損症の1例, 日本マスキリーニング学会誌, **23(2)**, 225, 2013