

富山県における新生児マススクリーニングの成果について (2022年度)

九曜 雅子 湊山 亜未 高岡 美紗 新保 孝治
板鼻 広美¹

Neonatal Mass Screening Results in Toyama Prefecture
(Apr. 2022–Mar. 2023)

Masako KUYO, Ami MINATOYAMA, Misuzu TAKAOKA, Koji SHINBO,
and Hiromi ITAHANA

目的: 先天性代謝異常マススクリーニング（新生児マススクリーニング：以下「スクリーニング」と表記）は、1977年4月に厚生省母子保健事業の一環として導入された。実施主体は都道府県および政令市で、代謝異常症等の早期発見、早期治療により心身障害の発生を防止・軽減することを目的としている。

富山県では、1977年10月より富山県先天性代謝異常等検査事業実施要綱に基づき、検査料公費負担で、フェニルケトン尿症等を対象に検査を実施してきた。厚生労働省の通知[1]を受けて、本県では2014年3月からタンデムマス法を導入し、スクリーニングの対象疾患は19疾患となった。さらに、2018年4月から1疾患追加[2]されて、現在は、20疾患（表1）が検査の対象となっている。

本県では、タンデムマス法の導入に伴い、新たに、富山県先天性代謝異常等検査事業マニュアル[3]を作成した。また、富山県先天性代謝異常等検査事業部会が設置され、検査やフォローアップ体制、普及啓発、保健指導等について検討し、事業全体の評価を行っている。

本報では、2022年度のスクリーニング結果について報告する。

実施方法：

1. 対象疾患

アミノ酸代謝異常症5疾患、有機酸代謝異常症7疾患、脂肪酸代謝異常症5疾患、ガラクトース血症、先天性甲状腺機能低下症および先天性副腎過形成症の計20疾患（表1）を対象とした。

2. 対象者

県内で出生した新生児（里帰り児含む）のうち、

保護者が「先天性代謝異常等検査申込書兼同意書」を提出した者を対象とした。

なお、「先天性代謝異常等検査申込書兼同意書」には、検査終了後の血液ろ紙を検査法の改良等を使用することに対する同意の有無を記入する欄を設けた。また、随時、同意の撤回もできるような様式とした[4]。

3. 検査期間

2022年4月から2023年3月までの1年間の検査実施状況をまとめた。

4. スクリーニング方法

(1) 検査検体

県内の各医療機関において採血されたろ紙血液を用いた。

(2) 検査方法

1) アミノ酸代謝異常症(5疾患)、有機酸代謝異常症(7疾患)、脂肪酸代謝異常症(5疾患)

タンデムマス法（質量分析装置：Sciex 社製 TQ4500, LC 装置：SHIMADZU 社製 Prominence-20 シリーズ、試薬：シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社製キット「MS2 スクリーニング Neo II」、非誘導体化法[5]）により、ろ紙血液中のアミノ酸およびアシルカルニチン（表1）を測定した。データの解析は、Sciex 社製 ChemoView を使用した。

2) ガラクトース血症

マイクロプレート・酵素法（シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社製キット「エンザプレート GAL」使用）により、ろ紙血液中のガラクトースを測定した。ガラクトースの抽出には、トランスファープレートを使用する改良法[6]を用いた。

1. 富山県厚生部こども家庭室子育て支援課

また、全検体について、自家調製試薬 [7] によるボイトラー法で、Galactose-1-phosphate uridyl transferase (UT) 活性の有無を検査した。なお、判定用のろ紙は、短時間でも判定可能である Whatman DE81[8] を使用した。

3) 先天性甲状腺機能低下症

ELISA (栄研化学社製キット「クレチン TSH ELISA II ‘栄研’」使用) による TSH (Thyroid stimulating hormone) 値の測定を行った。

4) 先天性副腎過形成症

ELISA (シーメンスヘルスケア・ダイアグノスティクス社製キット「エンザプレート Neo-17 α -OHP」使用) による 17-OHP (17-hydroxy progesterone) 値の測定を行った。

(3) 検体のサンプリング

バーコードを利用した自動サンプリング [9] を行った。

(4) 判定基準

表 1 に示した判定基準に従い、疑陽性と判定した検体は再採血を依頼し、再検査を行った。再検査でも疑陽性となった場合には、精密検査実施医療機関を受診するよう主治医に報告した。緊急に精密検査を要する場合は、初回検査でも、直ちに主治医に連絡し、小児科受診を勧奨した。

タンデムマス法での判定基準値については、定期的に判定基準の見直しを行っているが、今年度では変更がなかった。

(5) 結果報告

毎週金曜日に、その前週の月～金曜日に受付したすべての検体の結果個票を各医療機関に郵送した。保護者には、各医療機関から、結果個票の受診者用の部分が手渡されることになっている [4]。

(6) データ処理

システムケイ社製『新生児マススクリーニングシステム』により、検査検体の受付事務処理、検

表 1. 対象疾患および判定基準

	疾患名	検査法	指標	再採血カットオフ値		即精密検査カットオフ値	
				($\mu\text{mol/L}$)	アミノ酸(mg/dl)	($\mu\text{mol/L}$)	アミノ酸(mg/dl)
アミノ酸代謝異常症	フェニルケトン尿症(PKU)	タンデムマス法	Phe	120	2.0	500	8.3
	メーブルシロップ尿症(MSUD)		Leu + Ile & Val	340	4.4	600	7.9
	ホモシスチン尿症(HCU)		Met	67	1.0	340	5.0
	シトルリン血症1型(CTLN1)		Cit	100		250	
	アルギニノコハク酸尿症(ASA)						
有機酸代謝異常症	メチルマロン酸血症(MMA)		C3	3.9		8.0	
	プロピオン酸血症(PA)		& C3/C2	0.24		0.24	
	イソ吉草酸血症(IVA)		C5	1.0		5.0	
	メチルクロトニルグリシン尿症(MCCD)		C5-OH	1.00		2.00	
	ヒドロキシメチルグルタル酸血症(HMGA)						
	複合カルボキシラーゼ欠損症(MCD)		C5-DC	0.35			
脂肪酸代謝異常症	グルタル酸血症1型(GA1)						
	中鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症(MCAD)		C8 & C8/C10	0.28		0.28	
	極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症(VLCAD)		C14:1 & C14:1/C2	0.3		0.3	
	三頭酵素欠損症/長鎖3-ヒドロキシアシルCoA脱水素酵素欠損症(TFP/LCHAD)		C16-OH & C18:1-OH	0.013		0.013	
	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ1欠損症(CPT-1)		C16-OH	0.100		0.100	
	カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ2欠損症(CPT-2)		& C18:1-OH	0.100		0.100	
			C0/ (C16+C18)	75		75	
			(C16+C18:1)/C2	0.37		0.37	
			C14/C3	0.42		0.42	

	疾患名	検査法	測定物質	再採血カットオフ値	即精密検査カットオフ値
糖代謝異常症	ガラクトース血症	マイクロプレート・酵素法	Gal	3mg/dL	Galが3mg/dL以上かつ ボイトラー法で蛍光無
		ボイトラー法	Gal-1-P Uridyltransferase	または 15mg/dL 蛍光が微弱または無	
内分泌異常症	先天性甲状腺機能低下症	エンザイムイムノアッセイ法 (ELISA)	TSH	8 μ U/mL	30 μ U/mL
	先天性副腎過形成症	エンザイムイムノアッセイ法 (ELISA)	17-OHP	直接法10ng/mL 抽出法 4ng/mL	直接法10ng/mL以上で有症状 または 抽出法10ng/mL以上

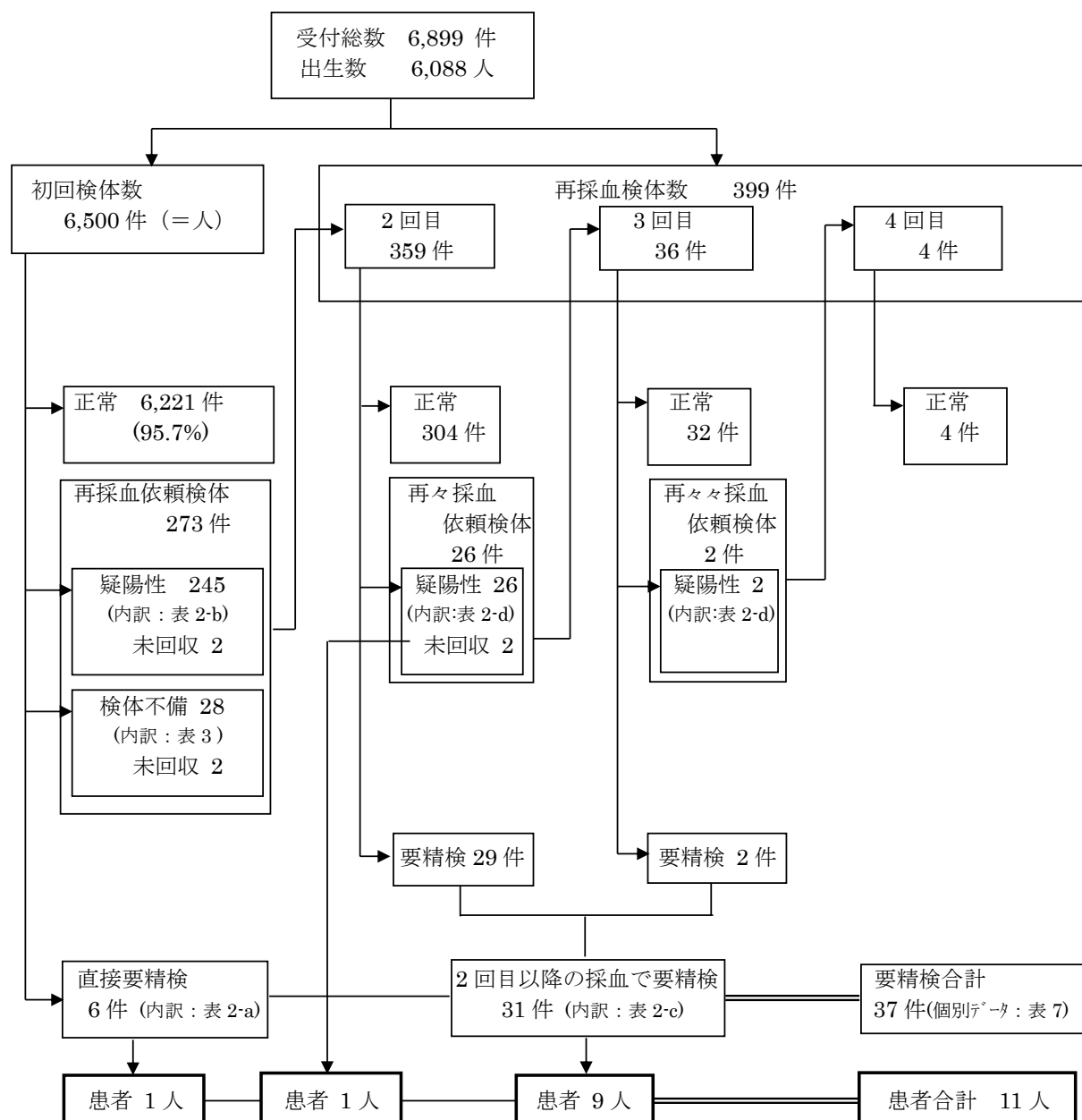


図 1. 検査の流れおよび検査数の概要

査結果の判定, 結果報告, 月報集計, 年度集計を行った。

結果：

1. 検査実施状況

(1) 検査件数と検査結果の概要

今年度の受付総数は, 6,899 件で, 県内 26 か所の医療機関 (おもに産婦人科) から送付されてきたものである。

図 1 に検査の流れと検査件数の概要を示した。今年度の出生数は 6,088 人 [11] であり, 初回検体数 6,500 件 (人) から計算すると受検率は 106.8%

となった。100%を超えているのは, 県外在住者がいわゆる『里帰り出産』のため県内で出産するケースを含んでいるためと考えられる。また, 県内在住者が他県で受検するケースもあることから, 正確な受検率は算定できないが, 県内で出生した新生児はほぼ全員この検査を受けているものと推定される。

初回検体のうち 6,221 件 (人) (95.7%) は正常と判定されたが, 245 件 (人) (3.8%) は疑陽性のため, 28 件 (人) (0.4%) は血液量の不足等の検体不備の理由で, 再採血を依頼した。また, 6 件 (人) (0.1%) は初回検査で直ちに精密検査が必要

(直接要精検)と判定された。

再採血検体として受付した399件のうちでは、31件(人)(7.8%)が要精密検査と判定された。今年度の要精密検査数は、直接要精検の6件(人)と合わせて37件(人)となった。

(2) 疑陽性による再採血

表2に疾患別の疑陽性による再採血依頼数を示した。タンデムマス法によるアミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症の計17疾患の再採血率は0.35%であった。ガラクトース血症も合わせた代謝異常症の再採血率は0.90%となった。先天性甲状腺機能低下症は1.71%、先天性副腎過形成症は1.49%となり、すべての対象疾患の合計は4.10%であった。再採血率の目安は、タンデムマス法17疾患では0.1～0.6%[12]、先天性甲状腺機能低下症は0.5～1.0%、先天性副腎過形成症は0.3～0.5%[13]とされている。タンデムマス法の再採血率は適正であったが、先天性甲状腺機能低下症と先天性副腎過形成症の再採血率は高かった。

先天性甲状腺機能低下症については、再採血依頼数(118件)のうち58件(49.2%)は初回検体のTSH値が判定基準値(カットオフ値)をわずかに超える程度(8～9 μU/ml)の検体であった。このような例の中には、再採血時にTSH値が上昇し、患者と診断された例もある。通常、再採血率が高い場合には、カットオフ値を高く設定し直す等の検討が必要となるが、その際には、このよ

うなTSHが比較的低値の患者例についても考慮する必要があると考えられる。

先天性副腎過形成症では、再採血依頼数の約半数が低体重児(出生体重2,000g未満の児)であった。低体重児は副腎機能が未熟であり、さらにストレス状態にあるために17-OHP値が高くなりやすく、このような例が多かったことが、再採血率が高かった要因のひとつと考えられた。再採血率を低減するためには、出生体重別のカットオフ値の設定やLC-MSMS法による副腎ホルモンプロファイルの確認等が必要であると考えられた。

また、2疾患が疑陽性となった例が9件、疑陽性となった疾患とは別の疾患で要精検となった例が1件あり、計10件が重複した疾患で異常となった。これらの内訳を表2の注記に示した。表2、表4、表5では、疑陽性数欄のそれぞれの項目に計上した。

疑陽性のため再採血を依頼した検体数は273件(人)で、そのうち、2023年5月31日現在269件(人)の再採血検体を回収した。再採血を依頼しても1か月以上検体が届かない場合は再依頼しているが、回収率は98.5%であった。

回収できなかった4件については、再採血検体を当所に送付せずに医療機関(小児科)において検査が行われていた例が2件あり、患者と診断された例が1件、正常が1件であった。患者と診断された例の詳細については後述する。その他の2件は、NICUでフォローされている例が1件、ス

表2. 要精検数および疑陽性による再採血依頼数の内訳

[]:患者数

2022年4月～2023年3月	初回検体 6,500件			再採血検体 399件		総受付検体 6,899件		
	直接要精検数	疑陽性による再採血依頼数	再採血率	要精検数	疑陽性による再採血依頼数	要精検数合計	疑陽性による再採血依頼合計	再採血率
疾患名	a	b		c	d	a+c	b+d	
アミノ酸代謝異常症	0	8	0.12%	2	0	2	8	0.12%
有機酸代謝異常症	0	4	0.06%	0	0	0	4	0.06%
脂肪酸代謝異常症	2	11	0.17%	1	1	3	12	0.17%
ガラクトース血症	0	34	0.52%	1 [1]	4	1 [1]	38	0.55%
先天性甲状腺機能低下症	1 [1]	110	1.69%	20 [8]	8 [1]	21 [9]	118 [1]	1.71%
先天性副腎過形成症 (内 出生体重2000g未満児の数)	3 (2)	85 (35)	1.31%	7 (1)	18 (15)	10 (3)	103 (50)	1.49%
2022年度総計 《内 疑陽性が重複している疾患数》	6 [1]	252 《7》*1)	3.88%	31 [9]	31 [1] 《3》*2)	37 [10]	283 [1] 《10》	4.10%

*《重複している疑陽性の内訳》

1)

・メーブルシロップ尿症+先天性副腎過形成症 2件

・全身性カルニチン欠乏症+先天性副腎過形成症 1件

・先天性甲状腺機能低下症+先天性副腎過形成症 4件

2)

・全身性カルニチン欠乏症+先天性副腎過形成症 1件

・ガラクトース血症+先天性甲状腺機能低下症(要精検) 1件

・先天性甲状腺機能低下症+先天性副腎過形成症 1件

表 3. 疑陽性以外の理由による再採血依頼数

依頼理由		件数
不備検体		28
内 訳	血液量不足	5
	血液が古い	3
	生後 3 日以内の採血	2
	濾紙汚染	2
	哺乳不良	16
低体重		121

クリーニング対象疾患以外の理由で死亡した例が 1 件であった。

(3) 疑陽性以外の理由による再採血

表 3 に疑陽性以外の理由による再採血依頼数を示した。

ろ紙の裏まで血液が十分にしみ込んでいない等の血液量不足の検体は 5 件であった。医療機関で採血後検体受付までに 7 日間以上経過していたため、血液が古いと判断した検体は 3 件であった。生後 3 日以内に採血された 2 件は、日齢 3 で採血された検体であった。また、ろ紙が汚染していた例は 2 件であり、いずれもろ紙の血液部分すべてに血餅が付着していたものであった。測定値に影響が出るため、再採血を依頼した。採血医療機関に対しては、あらためて、採血方法、採血後のろ紙の取り扱いについての注意喚起を行った。

このような検体不備のために再採血を依頼した検体は 28 件で、このうち再検査できたのは 26 件で、回収率は 92.9% であった。なお、回収できなかった 2 件は、いずれも NICU からの検体であり、そのうち 1 例はスクリーニング対象疾患以外の理

由で死亡した例であった。

また、2,000g 未満の低体重児については、①生後 1 か月時②体重が 2,500 g に達した時期③医療施設を退院する時期のうち、いずれか早い時期に再採血を依頼している[14]。2022 年度の初回検体 6,500 件（人）のうち、低体重児は 121 人（1.9%）であった。このうち、38 人は疑陽性として再採血を依頼した。また、2 人は要精密検査となった。したがって、低体重児であることのみを理由として再採血を依頼したのは 81 人であった。

(4) 月および年度別推移並びに全国結果との比較
検査実施状況の月別比較、年度推移並びに全国集計[15]との比較をそれぞれ表 4、表 5 および表 6 に示した。

なお、2021 年度に要精検となった例で、先天性甲状腺機能低下症 1 例と非古典型先天性副腎過形成症 1 例の患者が新たに判明したことから、表 5 の 2021 年度の患者数を修正した。

富山県における現在までの患者発見率については、ガラクトース血症を含めた代謝異常症の患者数は 15 人（ヒスチジン血症除く）であり、発見率は 1/31,000 となった。先天性甲状腺機能低下症は 1/1,900、先天性副腎過形成症は 1/16,000 となった（表 6）。先天性甲状腺機能低下症の患者発見率は、全国と同様に高い。

2. 要精密検査者の検査結果

2022 年度の疑陽性数は、代謝異常症（アミノ酸代謝異常症、有機酸代謝異常症、脂肪酸代謝異常症、ガラクトース血症）が 62 件、先天性甲状腺機能低下症が 118 件、先天性副腎過形成症が 103 件であった。このうち、精密検査の必要が認められたのは、代謝異常症 6 人、先天性甲状腺機能低下症 21 人、先天性副腎過形成症 10 人で

表 4. 月別検査実施状況

年		2022年									2023年			計	
月		4	5	6	7	8	9	10	11	12	1	2	3		
受付検体総数（件）		534	673	573	531	675	612	600	627	560	539	456	519	6,899	
内 訳	初回検査数（件）	498	632	550	490	643	576	560	605	519	504	435	488	6,500	
	再採血総数（件）	36	41	23	41	32	36	40	22	41	35	21	31	399	
	採 血 回 数	2回目	31	40	18	37	26	33	36	21	37	32	21	27	359
		3回目	5	1	4	4	6	2	3	1	3	3	0	4	36
		4回目以上	0	0	1	0	0	1	1	0	1	0	0	0	4
疑 陽 性 数 （ カ ッ コ 内 は 要 精 検 査 ）	アミノ酸代謝異常症	1（1）	2	1	1	0	2	1（1）	0	0	0	0	0	8（2）	
	有機酸代謝異常症	0	1	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	4	
	脂肪酸代謝異常症	2	2	0（1）	2	1	0	2（1）	0	2	0（1）	0	1	12（3）	
	ガラクトース血症	1	6	0	6	1（1）	2	1	5	3	5	2	6	38（1）	
	先天性甲状腺機能低下症	17（3）	13（2）	6	10（1）	6（1）	12	9（3）	9（1）	9（3）	9（4）	7（1）	11（2）	118（21）	
	先天性副腎過形成症	11	10	9	8	10（1）	9（1）	6	5	10（5）	10（2）	6（1）	9	103（10）	
計		32（4）	34（2）	16（1）	28（1）	19（3）	25（1）	19（5）	19（1）	24（8）	25（7）	15（2）	27（2）	283（37）	

表 5. 先天性代謝異常等検査実施状況

区分 期間	受付総数 (件)	検査実人員数 (人)	出生数 (人)	受検率	疑陽性数			要精検数 () : 患者数		
					代謝異常症* ¹⁾	甲状腺機能低下症	副腎過形成症	代謝異常症* ¹⁾	甲状腺機能低下症	副腎過形成症
1977年度～1979年度	29,229	28,450	39,688	71.7%	262	—	—	6 (4)	—	—
1980年度～1988年度	122,841	115,435	116,956	98.7%	1,811	841	—	75 (27)	130 (25)	—
1989年度～2012年度	261,186	245,739	230,021	106.8%	2,620	3,369	2,616	196 (9)	586 (131)	367 (14)
2013年度～2019年度	58,906	55,953	51,272	109.1%	514	665	932	54 (2)	88 (38)	61 (5)
2020年度	7,152	6,763	6,299	107.4%	78	101	119	10 (2)	26 (15)	5 (0)
2021年度	7,071	6,683	6,215	107.5%	58	126	92	8 (3)	23 (11)	3 (1)
2022年度	6,899	6,500	6,088	106.8%	62	118	103	6 (1)	21 (10)	10 (0)
計	493,284	465,523	456,539	—	5,405 * ²⁾	5,220	3,862	355 * ²⁾ (48* ³⁾)	874 (230)	446 (20)

*1) 1977年度～1993年度：アミノ酸代謝異常症4疾患+ガラクトース血症の計5疾患
1994年度～2012年度：アミノ酸代謝異常症3疾患+ガラクトース血症の計4疾患
2013年度～2017年度：アミノ酸代謝異常症5疾患+有機酸代謝異常症7疾患+脂肪酸代謝異常症4疾患+ガラクトース血症の計17疾患
2018年度～：アミノ酸代謝異常症5疾患+有機酸代謝異常症7疾患+脂肪酸代謝異常症5疾患+ガラクトース血症の計18疾患の合計件数
*2) 1977年度～1993年度に検査実施のヒスチジン血症の数（疑陽性137人、要精検39人、患者33人）を含む
*3) この他に対象疾患以外の患者25人あり（高フェニルアラニン血症19人、チロジン血症2人、G6PD異常症2人、シトリン欠乏症2人）

表 6. マスクリーニングによる富山県および全国の患者発見状況

区 分	富 山 県				全 国			
	2022年度		1977年度～2022年度		2021年度		1977年度～2021年度	
受検者数	6,500人		465,523人		839,496人		52,761,923人	
患者数、発見率	患者数	発見率	患者数	発見率	患者数	発見率	患者数	発見率
疾患名	(人)		(人)		(人)		(人)	
アミノ酸代謝異常症	0	—	6 ²⁾	1/ 77,600	29	1/ 28,900	1,122	1/ 47,000
アミノ酸代謝異常症 (2疾患) ¹⁾	0	—	1 ³⁾	1/ 68,000 ⁶⁾	10	1/ 83,900	49	1/ 190,300 ⁹⁾
有機酸代謝異常症	0	—	2 ⁴⁾	1/ 34,000 ⁶⁾	35	1/ 24,000	363	1/ 25,700 ⁹⁾
脂肪酸代謝異常症	0	—	3 ⁵⁾	1/ 22,700 ⁶⁾	26	1/ 32,300	237	1/ 39,300 ⁹⁾
ガラクトース血症	1	1/ 6,500	3	1/ 155,200	33	1/ 25,400	1,416	1/ 37,300
先天性甲状腺機能低下症	10	1/ 700	230	1/ 1,900 ⁷⁾	619	1/ 1,400	19,467	1/ 2,500 ¹⁰⁾
先天性副腎過形成症	0	—	20	1/ 16,000 ⁸⁾	55	1/ 15,300	2,231	1/ 16,400 ¹¹⁾

1) シトルリン血症 I 型, アルギノコハク酸尿症
2) 患者内訳：フェニルケトン尿症 5人, メープルシロップ尿症 1人
3) 患者内訳：シトルリン血症 I 型 1人
4) 患者内訳：プロピオン酸血症 2人
5) 患者内訳：極長鎖アシルCoA脱水素酵素欠損症 3人
6) 2013年度 (2014年3月) ～2022年度 タンデムマス法受検者数 68,035人
7) 1980年度～2022年度 受検者数 437,073人
8) 1989年度～2022年度 受検者数 321,638人

9) 2011年度～2021年度 タンデムマス法受検者数 9,323,574人
10) 1979年度～2021年度 受検者数 49,418,982人
11) 1988年度～2021年度 受検者数 36,677,382人

あった (表 5)。このうち患者と診断されたのは、ガラクトース血症Ⅳ型 1 人、先天性甲状腺機能低下症 9 人であった。さらに、検査対象疾患の関連疾患として 1 人が軽症高フェニルアラニン血症と診断された。

表 7 に要精密検査者の個別の検査状況と結果をまとめた。

精密検査が必要となった場合には、富山県先天性代謝異常等検査事業マニュアルに従い、採血医療機関への精密検査依頼時に精密検査実施医療機関（小児科）および主治医名を把握し、さらに主治医からの精密検査結果報告書により、精密検査結果、診断名等を把握した。なお、精密検査結果

報告書は、診断や治療方針がつき次第、また経過を診ている場合は概ね半年くらいを目途に精密検査実施医療機関から当所に送付することになっている。

精密検査結果報告書の回収率は、94.6% (35 例 / 37 例) であった。

なお、2022 年度に当所に届いたフォローアップ検体 [16] は、42 人 延べ 72 件であった。また、2022 年度に要精密検査となった 37 人のうちでは、19 人 延べ 35 検体についてフォローアップ検査を行った。

表 7 の診断名等の欄には、精密検査結果報告書に記載されていた診断名を記した。

表 7. 要精密検査者の検査状況と結果(1)

疑病名	症 例	患 者	性 別	日 齢	検 査 成 績				診 断 名
アミノ酸、有機酸、 脂肪酸代謝異常症	1		男	4	Phe	125.3nmol/ml			軽症高フェニルアラニン 血症疑い
				10	Phe	143.5nmol/ml			
	2		女	5	C14:1	0.23nmol/ml	C14:1/C2	0.0170	異常なし
	3	*	女	4	Phe	136.7nmol/ml			軽症高フェニルアラニン 血症
				9	Phe	125.8nmol/ml			
	4		女	5	C8	0.43nmol/ml	C10	0.78nmol/ml	異常なし
					C12	0.69nmol/ml			
				16	C8	0.53nmol/ml	C10	0.91nmol/ml	
					C12	0.47nmol/ml			
	5		女	4	C14:1	0.52nmol/ml	C14:1/C2	0.0240	異常なし
ガラクトース血症	1	*	男	4	Gal	11.48mg/dl	Gal-1-P ボイトラー法	7.20mg/dl 正常	ガラクトース血症Ⅳ型
				9	Gal	15.34mg/dl	Gal-1-P ボイトラー法	6.36mg/dl 正常	
先天性甲状腺機能低 下症	1		女	4	TSH	8.27 μU/ml			一過性甲状腺機能低下症 疑い
				8	TSH	9.46 μU/ml			
	2	*	女	4	TSH	8.19 μU/ml			先天性甲状腺機能低下症
				14	TSH	14.04 μU/ml			
	3	*	女	4	TSH	11.86 μU/ml			先天性甲状腺機能低下症
				9	TSH	10.73 μU/ml			
	4		男	5	TSH	9.06 μU/ml			先天性甲状腺機能低下症 疑い
				14	TSH	8.54 μU/ml			
	5	*	男	4	TSH	9.27 μU/ml			先天性甲状腺機能低下症
				8	TSH	22.05 μU/ml			

表 7. 要精密検査者の検査状況と結果(2)

疑病名	症 例	患 者	性 別	日 齢	検 査 成 績	診 断 名
先天性甲状腺機能低下症	6		男	4	TSH 13.20 μ U/ml	異常なし
				13	TSH 13.25 μ U/ml	
	7		女	4	TSH 8.25 μ U/ml	異常なし
				10	TSH 8.72 μ U/ml	
	8		男	4	TSH 8.78 μ U/ml	甲状腺機能低下症（先天性または一過性）
				12	TSH 13.94 μ U/ml	
	9	*	男	6	TSH 21.57 μ U/ml	先天性甲状腺機能低下症
				37	TSH 294.20 μ U/ml	
	10		女	9	TSH 2.72 μ U/ml	異常なし
				24	TSH 9.05 μ U/ml	
				26	TSH 8.25 μ U/ml	
	11	*	女	5	TSH 19.34 μ U/ml	先天性甲状腺機能低下症
				11	TSH 39.45 μ U/ml	
	12		男	5	TSH 9.91 μ U/ml	先天性甲状腺機能低下症 疑い
				11	TSH 9.39 μ U/ml	
	13		男	4	TSH 2.73 μ U/ml	一過性甲状腺機能低下症
				30	TSH 77.74 μ U/ml	
	14	*	男	4	TSH 18.32 μ U/ml	先天性甲状腺機能低下症
				10	TSH 16.96 μ U/ml	
	15	*	男	4	TSH 21.59 μ U/ml	先天性甲状腺機能低下症
				10	TSH 49.66 μ U/ml	
	16		男	4	TSH 8.75 μ U/ml	異常なし

表 7. 要精密検査者の検査状況と結果(3)

疑病名	症例	患者	性別	年齢	検 査 成 績				診断名
先天性甲状腺機能低下症	16		男	13	TSH	13.79 μ U/ml			異常なし
	17		男	6	TSH	8.03 μ U/ml			先天性甲状腺機能低下症 疑い
				15	TSH	9.59 μ U/ml			
	18	*	女	4	TSH	9.10 μ U/ml			先天性甲状腺機能低下症
				11	TSH	17.43 μ U/ml			
	19		女	5	TSH	9.82 μ U/ml			
				8	TSH	8.56 μ U/ml			
	20	*	男	5	TSH	68.29 μ U/ml			先天性甲状腺機能低下症
	21		女	4	TSH	28.93 μ U/ml			異常なし
				11	TSH	19.56 μ U/ml			
先天性副腎過形成症	1		男	5	170HP直接法	4.95 ng/ml	170HP抽出法	4.40 ng/ml	異常なし 出生体重 2,635g
				16	170HP直接法	9.05 ng/ml	170HP抽出法	4.49 ng/ml	
	2		男	4	170HP直接法	4.81 ng/ml	170HP抽出法	4.52 ng/ml	異常なし 出生体重 2,606g
				11	170HP直接法	8.29 ng/ml	170HP抽出法	5.87 ng/ml	
	3		男	5	170HP直接法	13.47 ng/ml	170HP抽出法	6.95 ng/ml	異常なし 出生体重 2,372g
				14	170HP直接法	10.34 ng/ml	170HP抽出法	5.78 ng/ml	
	4		男	4	170HP直接法	23.01 ng/ml	170HP抽出法	15.38 ng/ml	異常なし 出生体重 1,832g
	5		女	5	170HP直接法	3.56 ng/ml	170HP抽出法	4.01 ng/ml	出生体重 2,876g
				9	170HP直接法	5.71 ng/ml	170HP抽出法	4.74 ng/ml	
	6		男	4	170HP直接法	8.25 ng/ml	170HP抽出法	6.12 ng/ml	異常なし 出生体重 2,032g
				14	170HP直接法	7.02 ng/ml	170HP抽出法	4.27 ng/ml	
				21	170HP直接法	7.44 ng/ml	170HP抽出法	5.28 ng/ml	

表 7. 要精密検査者の検査状況と結果(4)

疑病名	症例	患者	性別	年齢	検 査 成 績				診断名
先天性副腎過形成症	7		男	4	170HP直接法	5.93 ng/ml	170HP抽出法	4.55 ng/ml	異常なし 出生体重 1,894g
				14	170HP直接法	8.00 ng/ml	170HP抽出法	5.02 ng/ml	
	8		女	4	170HP直接法	29.06 ng/ml	170HP抽出法	18.99 ng/ml	異常なし 出生体重 1,790g
	9		女	4	170HP直接法	15.47 ng/ml	170HP抽出法	3.85 ng/ml	異常なし 出生体重 2,362g
				14	170HP直接法	10.28 ng/ml	170HP抽出法	5.23 ng/ml	
	10		男	4	170HP直接法	24.69 ng/ml	170HP抽出法	10.70 ng/ml	異常なし 出生体重 2,108g

要精密検査者の主な症例について経過を報告する。

(1) 代謝異常症

アミノ酸代謝異常症の疑いで2人、有機酸代謝異常症の疑いで1人、脂肪酸代謝異常症の疑いで2人、ガラクトース血症の疑いで1人の計6人が要精密検査となった。

表7に示したアミノ酸、有機酸、脂肪酸代謝異常症欄の症例1および症例3は、フェニルケトン尿症疑いの例であり、Phe 値軽度上昇が持続していたため要精密検査となった。いずれも治療なしで経過観察されており、症例3は軽症高フェニルアラニン血症と診断された。

症例2および症例5は、極長鎖アシル CoA 脱水素酵素 (VLCAD) 欠損症疑いで要精密検査となった例である。症例2は、採血時の体重減少率は8%程度であり、判定補助指標として設定しているC14:1/C10, C14:1/C12, C14:1/C12:1, C14:1/C14の値も高値であった。精密検査の結果、血清アシルカルニチン分析では、C14:1 0.06 $\mu\text{mol/L}$, C14:1/C2 0.01 であり、正常と診断された。症例5は、検査指標がカットオフ値前後でばらつきがあったが、血清アシルカルニチン分析では、C14:1 0.06 $\mu\text{mol/L}$, C14:1/C2 0.01 であり、正常と診断された。

症例4は、新生児マススクリーニングの2次対象疾患であるグルタル酸血症Ⅱ型疑いの例である。日齢16での再採血検体でもさらに検査指標が高くなっており、要精密検査としたが、血清カルニチン分析、遺伝子解析の結果、正常と診断された。

ガラクトース血症疑いの症例1は、ガラクトース高値で要精密検査となった。フォローアップ検

体による検査の結果では、Gal 値が4～10 mg/dLの範囲で変動しており、酵素活性測定、遺伝子解析の結果、複合ヘテロ型のガラクトース血症Ⅳ型 (GALM 欠損症) と診断された。

(2) 先天性甲状腺機能低下症

要精密検査となった21人のうち、患者と診断されたのは症例2, 3, 5, 9, 11, 14, 15, 18, 20の9人であった。なお、症例9は双胎児第1子で、第2子は同時期の採血ではTSHは高値ではなかった。

初回検体でTSH値が異常高値となり直ちに要精密検査となった例（直接要精検例）は症例20で、患者と診断された。また、初回検体がTSH 8～9 $\mu\text{U/mL}$ で比較的低値またはカットオフ値 (8 $\mu\text{U/mL}$) 前後でばらついたが、再採血検体で高値となり要精密検査となった例が10例あり、これらのうち3例（症例2, 症例5, 症例18）が患者と診断され、4例は患者疑いでフォローされている。一方、初回検体では正常であったが、再採血以降でTSH値がカットオフ値以上となり要精密検査となった2例（症例10, 13）は、精密検査の結果、異常なし、一過性とのことであった。

このほかに、疑陽性として再採血を依頼したが回収できなかった例の中で、医療機関（小児科）で実施された検査の結果、患者と診断された例があった（図1, 表8）。この症例は、初回検体（日齢4採血）ではTSH値が正常であったが、低体重児のため要再採血を依頼した。再採血検体（日齢30採血）では、TSH値が14.69 $\mu\text{U/mL}$ であり、疑陽性として再々採血を依頼した。この児は、初回採血時からNICUで管理されており、再々採血を依頼した後すぐに医療機関で検査が行われた結

表 8. 疑陽性で再採血を依頼したが再採血検体が届かなかった 未回収例のうち、医療機関での再検査により患者と診断された症例

日齢	結果および経過
4	初回採血
5	検体受付 新生児マススクリーニング結果 TSH 2.31 μ U/ml (全血値) 低体重児 (出生時 1,774g) のため再採血依頼
30	再採血
31	検体受付 新生児マススクリーニング結果 TSH 14.69 μ U/ml (全血値)
33	先天性甲状腺機能低下症の疑い (TSH 高値) で再々採血依頼
(38 担当医より連絡あり)	
医療機関で検査した結果、先天性甲状腺機能低下症患者として日齢 34 より治療開始	

果、患者として日齢 34 より治療が開始された。

なお、症例 19 については、2023 年 5 月 31 日時点で精密検査実施医療機関からの回答はまだ届いていない。

(3) 先天性副腎過形成症

要精密検査となった 10 人のうち、出生時体重が 2,000 g 未満の低出生体重児は 3 例であった。

2022 年度は患者は発見されなかった。

症例 5 は、2023 年 5 月 31 日時点で精密検査実施医療機関からの回答はまだ届いていないが、日齢 17 で採血されたフォローアップ検体での検査結果は正常であった。

(4) 検査対象外疾患及び関連疾患

要精密検査となった例の中には、診断の結果、検査対象外疾患や関連疾患の患者が発見される場合がある。2022 年度は、前述した軽症高フェニルアラニン血症が 1 人発見されており、これまでに発見された対象外及び関連疾患の患者は、高フェニルアラニン血症 19 人、チロジン血症 2 人、グルコース - 6 - リン酸脱水素酵素 (G6PD) 異常症 2 人、シトリン欠損症 2 人となった。

3. 精度管理

外部精度管理は、スクリーニング検査の実施主体である各自治体が NPO 法人タンデムマススクリーニング普及協会に委託して全国的に実施されている。

2014 年度より、精度試験 (Quality Control : QC) 用検体と技能試験 (Proficiency Test : PT) 用検体の 2 種類による精度管理 [17] が行われており、これらによる評価は、タンデムマス法の導入に伴い制定された「タンデムマス・スクリーニングの検査施設基準および検査実施基準」[18] に準拠しているかどうかを判断するための一手段とな

る。

2022 年度は、PT 検体による精度管理が 3 回 (5 月, 7 月, 1 月), QC 検体による精度管理が 1 回 (10 月) 実施された。外部精度管理の結果については、検査精度は適正であり、正常・異常の判定も適切で、記入の誤りもなかったとの評価であった。また、QC 検体の測定精度にも問題はないと判定された。

考察：2022 年度は、本県での先天性甲状腺機能低下症の発見率は 1/700 であり、ここ数年間は高く推移している。測定指標である TSH がカットオフ値付近の比較的低値で患者と診断された例や初回検査は正常であったが低体重児のための再採血検体で TSH が遅発性に高値となり患者と診断される例が散見される。さらに、疾患疑いとして経過を診ている例もあり、患者数がさらに増える可能性がある。「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)」[19] では、新生児期に全く症状がないサブクリニカル先天性甲状腺機能低下症が定義され、このような例では乳児期以降に甲状腺機能低下が顕在化することもあり、3 か月程度は慎重に経過を診ることとされている。一方、甲状腺機能の再評価や病型診断は 3 歳以降で行うことが推奨されており、これまでに患者と診断された例については、真の患者であったかどうかを確認するための追跡調査が必要と考えられた。また、多胎児では、単胎児に比べ先天性甲状腺機能低下症の発症リスクが 3 倍高いこと、1 絨毛膜双胎では胎盤の血管を介して血液が相互に行き来するため患者の TSH が希釈されることでマススクリーニングでは陽性にならないことから、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に「多胎児のマススクリーニングの取り扱いについて」[20, 21] が追記された。これを受けて、富山県先天性代謝異常等検査事業マニュアル[3]にも、多胎児で性別一致の場合は、日齢14日までに2回目の採血を行うことを考慮すること、先天性甲状腺機能低下症マススクリーニングの結果が不一致の時は、スクリーニング陰性の児の甲状腺機能検査を行うことを考慮するよう当所から精密検査医療機関に依頼文書を送付することを追記した。

新生児マススクリーニングの目的は、異常を早期に発見し、その後の治療・生活指導等につなげるにより生涯にわたって障害などの発生を予防すること[22]である。異常を早期に発見し、早期診断、早期治療開始に繋げるためには、より精度の高い二次検査を導入し、疾患特異的なデータの情報を得たうえで、早期に確実に異常と判定することも必要である。当所では、そのような対象疾患についての二次検査法の検討を進めている。

新生児マススクリーニングはこのような実施体制の充実とともに、生涯にわたる障害などの発生予防事業として、母子保健対策に貢献していくものとする。

文 献

1. 雇児母発0331第1号 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知（平成23年3月31日）
2. 雇児母発0707第2号 厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課長通知（平成29年7月7日）
3. 富山県先天性代謝異常等検査事業マニュアル（第5版）<https://www.pref.toyama.jp/120101/kurashi/kenkou/kenkou/sententaisya/kj00018894.html>（2023年5月31日時点アクセス可能）
4. 九曜雅子，米田 豊，高森亮輔，他．（2014）．富山衛研年報，37，25-37
5. 重松陽介，畑 郁江，稲岡一考．（2011）．日本マス・スクリーニング学会誌，21（3），13-18
6. 藤本昭栄，大浦敏明，長谷 豊．（1991）．日本マス・スクリーニング学会誌，1（1），211-212
7. 九曜雅子，米田 豊，加藤丈士，他．（2005）．富山衛研年報，28，23-32
8. 美澄博雄，高坂睦年，和田 洋，他．（1980）．代謝異常スクリーニング研究会会報，5，46-47
9. 九曜雅子，米田 豊，前多隆志，他．（2010）．富山衛研年報，33，27-39
10. 花井潤師，福士 勝，石毛信之，他．（2017）．日本マス・スクリーニング学会誌，27（2），41
11. とやま統計ワールド「富山県の人口と世帯」，https://www.pref.toyama.jp/sections/1015/lib/jinko/_news/jinko230401/jinko230401.pdf（2023年5月31日時点アクセス可能）
12. 山口清次（2012）．新しい新生児マススクリーニング タンデムマスQ&A 2012，厚生労働科学研究（成育疾患克服等次世代育成基盤研究事業）p14
13. 市原 侃，鈴木 健，青木菊麿．（1998）．日本マス・スクリーニング学会誌，8（Supplement 2），73-81
14. 猪股弘明，楠田 聡，大関武彦，他．（2006）．日本マス・スクリーニング学会誌，16（3），6-7
15. 先天性代謝異常検査等検査状況（令和2年度） 厚生労働省子ども家庭局母子保健課．特殊ミルク情報，57，62-65
16. 九曜雅子，米田 豊，五十嵐 登，他．（2009）．日本マス・スクリーニング学会誌，19（3），53-62
17. 九曜雅子，米田 豊，西永真理，他．（2015）．富山衛研年報，38，25-36
18. 日本マス・スクリーニング学会精度保証システム委員会，日本マス・スクリーニング学会技術部会（2013）．日本マス・スクリーニング学会誌，23（3），85-95
19. 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（2023年5月31日時点アクセス可能）
20. 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）—多胎児のマススクリーニングの取り扱いについて—https://www.jsms.gr.jp/download/CH_Guideline_ver2_20221224.pdf（2023年5月31日時点アクセス可能）
21. 多胎児における新生児スクリーニング検査への対応フローチャート

https://www.jsms.gr.jp/download/multiples-FlowChart_20221224.pdf
(2023年5月31日時点アクセス可能)

22. 子母発 0330 第2号 厚生労働省子ども家庭局母子保健課長通知 (平成30年3月30日)