

静岡県西部地区における 21-hydroxylase 欠損症の新生児マス・スクリーニング

— EIA の応用と発見された患児について —

五十嵐良雄, 小川治夫, 疋田良典, 遠矢和彦
(浜松医大小児科)

山下裕次, 石黒 満 (静岡県予防医学協会)

岡田和親 (静岡県西部地区産婦人科医会)

研究目的

我々は静岡県西部地区を対象として、昭和56年5月より先天性副腎皮質過形成症 (21-hydroxylase 欠損症) の新生児マス・スクリーニングを行なっている。昭和59年2月までは、Radioimmunoassay (以下RIA) により乾燥濾紙血液中の17-hydroxyprogesterone (以下17-OHP) の測定を行ない、37,472名の新生児がスクリーニングを受け、3名の患児 (塩喪失型2例, 単純男性型1例) が発見された。その後 Enzyme immunoassay (以下EIA) の開発にともないEIA法による一次スクリーニングを行ない、昭和61年12月までに41,755名がスクリーニングを受け、2名の患児が発見された。今回はEIA法の結果および発見された患児について検討した。

研究方法

EIA法による乾燥濾紙血液中の17-OHPの測定には栄研ICL製の測定キットを使用し静岡県予防医学協会にて測定した。二次精密検診は浜松医大小児科にて行なった。

研究結果

1) 乾燥濾紙血 17-OHP の測定

昭和61年4月より12月までの9カ月間の測定結果を示す。(図1) 直接法では1 pg/discから330.3 pg/discに分布し、50 pg/disc以内に90%の検体が含まれた。一方抽出法は直接法にて90パーセントイルについて行ない30 pg/disc以上を二次精密検診の対象としたが0.27%の新生児が対象となった。発見された2人の患児は直接法にて330.3 pg/disc, 260.7 pg/discと高値を示し、抽出法にて150.1 pg/disc, 57.9 pg/discと高値を示した。後者はすでにHydrocortisoneによる治療を開始していたがいずれも高値を示した。患児を除く精密検診対象者は全例精検時には17-OHPは濾紙血、RIA法ともに低値であった。

2) 二次精密検診

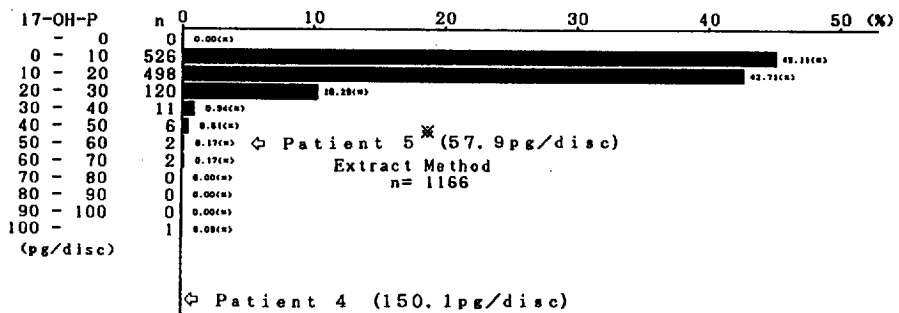
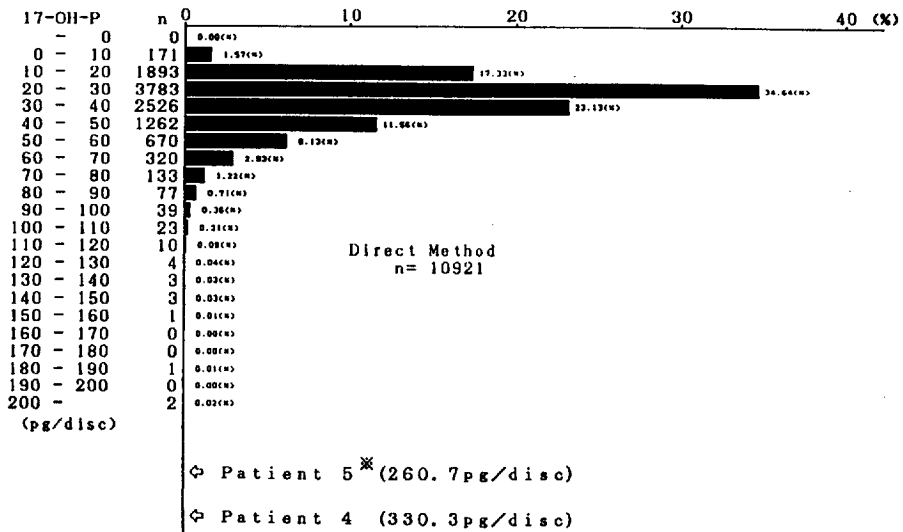
二次精検は浜松医大小児科で行なったが、対象者は抽出法にて30pg/disc以上とした。二次精検対象者は114名(0.27%)であった。二次精検時は体重増加の有無、外生殖器異常、色素沈着の有無などの臨床症状および嘔吐、脱水の有無、家族歴すなわち家系内発症、あるいは家系内での原因不明の乳児死亡、低身長、男性化、多毛症、不妊症の有無をチェックし、血液では電解質のチェック、濾紙血17-OHPの再検、HPLCによる血中steroid hormoneのProfile Analysis,RIA法による21-deoxycortisol(以下21-DOF)の測定、尿では一回尿にてpregnanetriol(PT)pregnanetriolone(PTL)をガラス毛細管ガスクロマトグラフィーで測定し、場合によってはGC-MSによる同定あるいは蓄尿中の一部尿を使用し尿中steroid hormoneのProfile Analysisを行ない診断を確定する。二次精検対象児の乾燥濾紙血17-OHPの初回および精検時の比較を図2に示す。2名の患児を除くと全例二次精検時には17-OHPは低値を示し偽陽性者であった。偽陽性者は成熟児と比較すると未熟児に多い傾向があり、胎児副腎の影響、あるいは17-OHPとcross reactionを起こす種々のsteroid hormoneの影響、あるいは分娩時のstressなどの要因が考えられる。症例4は抽出法で初回68pg/disc、精検時150pg/discと著しい増加を示し偽陽性者とは対照的であった。マス・スクリーニングで発見された患児を表1に示す。症例4および症例5がEIA法に変更後発見された患児である。症例4は男児で満期正常分娩にて出生、色素沈着も軽度であった。唇裂、口蓋裂のため哺乳障害があり体重増加は不良であったが、activityもよく電解質異常も特に認めなかった。濾紙血17-OHPは初回直接法421pg/disc抽出法68pg/discと高値を示し精検時にはそれぞれ330pg/disc、150pg/discと著増した。RIA法による血清17-OHPは172.4ng/ml、21-DOF23.9ng/mlと高値を示した。尿中ステロイドはpregnanetriol(PT)0.9μg/ml、pregnanetriolone(PTL)1.48μg/mlと高値を示し21-hydroxylase欠損症と診断した。患児は早期に治療を開始したため塩喪失型か単純男性型かは不明である。現在はHydrocortisoneおよびFlorinefによる治療にて17-OHP1ng/ml前後であり体重増加も順調である。症例5はcritoromegaly, common urogenital sinusがあり、姉が21-hydroxylase欠損症のためHigh risk児であり出生直後よりHydrocortisoneによる治療を開始しているため病型は不確定であるが、濾紙血17-OHPは直接法270pg/disc、抽出法58pg/disc、血清17-OHPは107ng/mlであった。

考 按

今回報告した2症例はいずれも早期より治療を開始したため病型は不確定であり、今後もマス・スクリーニングにより治療を早期に開始することになり病型は不確定となることが予想される。また今回の二次精検例では認められなかったが偽陽性者に遅発型、あるいは軽症例が含まれる可能性がありfollow upが必要と思われる。一方偽陽性者に未熟児が多く、より特異性の高い抗体の開発、17OHP/cortisol比の検討等により偽陽性率を減少させることが可能で

あり、今後も検討が必要である。今回 EIA 法による測定結果を示したが操作は簡単であり、再現性もよくマス・スクリーニングに有用な方法と思われる。

NEONATAL MASS-SCREENING FOR CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA (CAH) DUE TO 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY DISTRIBUTION OF 17-HYDROXYPROGESTERONE (17-OH-P) OF DRIED BLOOD ON FILTER PAPER, DETERMINED BY EIA



* under treatment

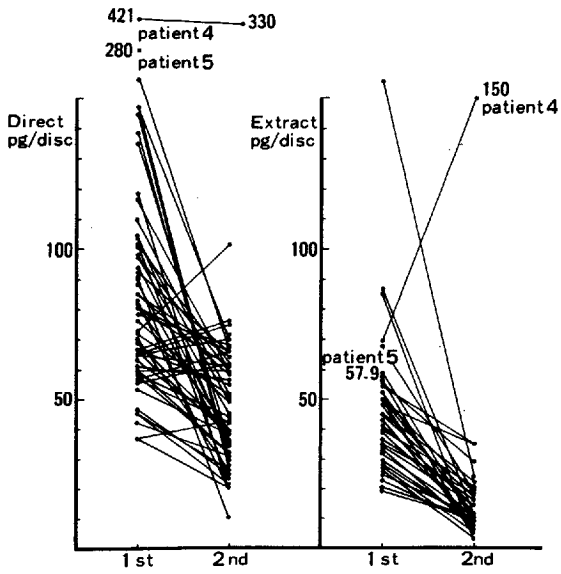
図 1

NEWBORN WITH 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY DETECTED BY NEONATAL MASS-SCREENING

Case	No. 1	No. 2	No. 3	No. 4	No. 5
Name Age	Y.S. 31days	Y.T. 26days	K.T. 28days	F.T. 8days	T. 1 days
Sex	Male	Female	Female	Male	Female
External genitalia	Normal male	Critoromegaly Common urogenital sinus	Critoromegaly Common urogenital sinus	Normal male	Critoromegaly Common urogenital sinus
Hyperpigmentation	Slight	None	Slight	Slight	None
Daily body weight gain (g/day)	7	-6.2	21	-26	/
Serum electrolytes (mEq/l)	Na 120 K 5.9 Cl 87.9	Na 118 K 5.4 Cl 94	Na 133 K 5.2 Cl 92.8	Na 133 K 5.8 Cl 100	Na 138 K 4.3 Cl 97
Plasma 17-OHP (ng/ml)	270	245 ⁺	113	172.4	107
Plasma 21-deoxycortisol (ng/ml)	151	/	46	23.9	/
Urinary pregnanetriol ($\mu\text{g/ml}$)	5.69	0.34 ⁺⁺	0.95	0.90	/
Urinary pregnanetriolone ($\mu\text{g/ml}$)	11.31	0.65 ⁺⁺	2.20	1.48	/
Type	Salt-losing type	Salt-losing type	Simple virilizing type	undetermined +++	undetermined +++

* Determined by HPLC
 ** After 2 days of treatment
 *** Because of early treatment

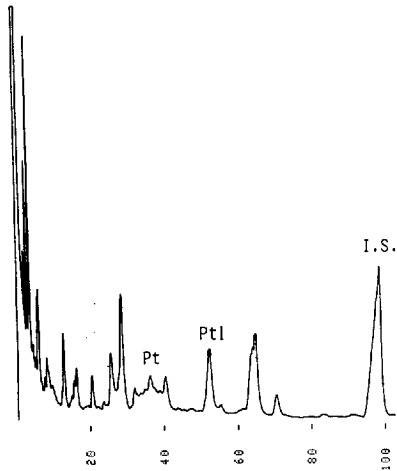
表 1



Comparison between First and Second Screening on Disc 17-OHP Values by EIA

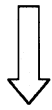
☒ 2

F.T. 7d.male. Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency.



GC conditions: 30m x 0.25mm WCOT OV101 glass open tubular capillary column, temperature I.T. 250°C, injection temperature 260°C, carrier gas: helium 80ml/m, detector: FID.

☒ 3



検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



研究目的

我々は静岡県西部地区を対象として、昭和 56 年 5 月より先天性副腎皮質過形成症 (21-hydroxylase 欠損症) の新生児マス・スクリーニングを行なっている。昭和 59 年 2 月までは、Radio immunoassay(以下RIA)により乾燥濾紙血液中の17-hydroxyprogesterone(以下17-OHP)の測定を行ない、37,472名の新生児がスクリーニングを受け、3名の患児(塩喪失型2例,単純男性型1例)が発見された。その後 Enzyme immunoassay(以下EIA)の開発にともないEIA法による一次スクリーニングを行ない、昭和61年12月までに41,755名がスクリーニングを受け、2名の患児が発見された。今回はEIA法の結果および発見された患児について検討した。