

先天性副腎過形成のモニタリング

下 沢 和 彦
(東京医科歯科大学小児科)

はじめに

われわれは昨年度の本研究班班会議において先天異常のモニタリングのためのモデル疾患として先天性副腎過形成(21-水酸化酵素欠損症:以下本症)をとりあげ、本症の早期新生児期におけるマス・スクリーニングの方法ならびにその結果について報告した¹⁾。本年度はマス・スクリーニングシステム確立後の結果について述べ、さらにこれにより発見された本症患者について報告する。

I. 対象ならびに方法

1. 対象ならびに検体

対象は浜松市を中心とした静岡県西部地区にて昭和56年5月18日から翌年1月13日までの約8ヵ月間に出生した新生児7,550名である。同地区における年間出生数は正確な統計発表に待つか約11,000名と考えられる。検体には昨年度と同様に先天代謝異常症のマス・スクリーニングのための乾燥濾紙血液(以下濾紙血)からの3mmディスク1コとした。またマス・スクリーニングとは別に生後1~7日の新生児ならびに未熟児についても経日的に濾紙血を採取し、マス・スクリーニングを行う時期についての基礎的資料とした。

2. 測定法

測定法は昨年度の報告書¹⁾に詳しいが、本症で特異的に著増を示す 17α -hydroxyprogesterone(以下17-OHP)を直径3mmのディスク1コを用いて、 ^3H を用いたRadioimmunoassay(RIA)により測定するものである。その概略を図1に示したが、本法における標準曲線、希釈試験、精度、正確度ならびに血清(あるいは血漿)を用いたRIAとの相関はすべて満足できるものであり、血中17-OHPの値を十分に反映するものであることはすでに確認されている。

3. マススクリーニング法(図2)

まず3mmディスク1コからの17-OHP回収量をsingleにて測定し、そのAssay内で97th percentile以上の高値を示したものを要再検査とし同一検体から再度3mmディスクをパンチし、duplicateにて再検した。再検の結果99th percentile以上の高値を確認したものは要精検者として専門医療機関(主に浜松医科大学小児科)を受診させ、臨床症状ならびに家族歴のチェックを行い、同時に静脈採血にて血漿を採取し、血漿電解質(Na, K, Cl)の迅速

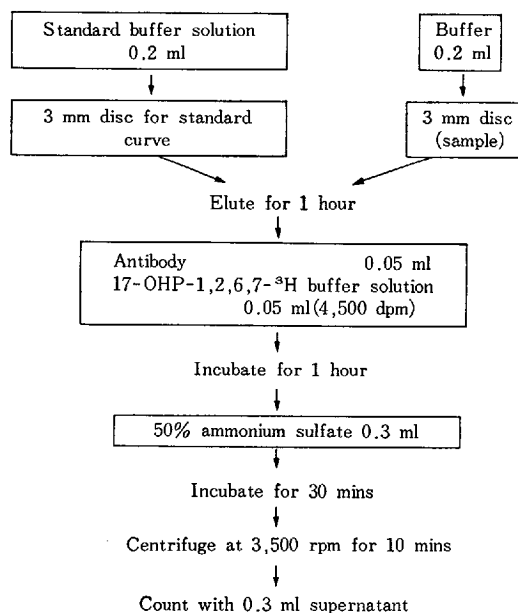


图 1 Assay procedure

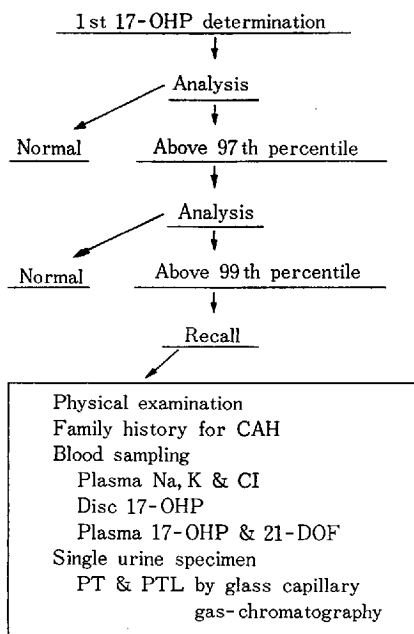


图 2 Screening and recall program for detection of congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to 21-hydroxylase deficiency.

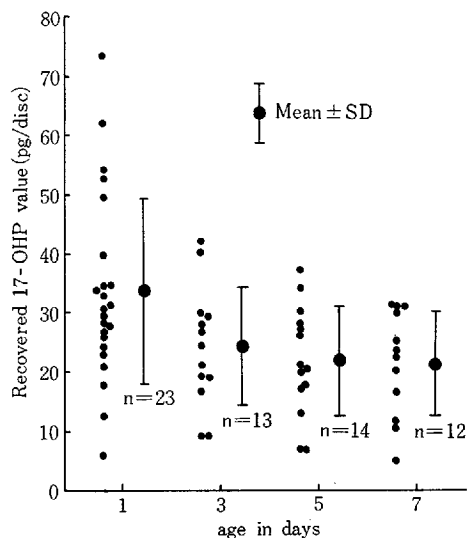


图 3 Recovered 17-OHP values from one 3 mm disc in early neonatal stage.

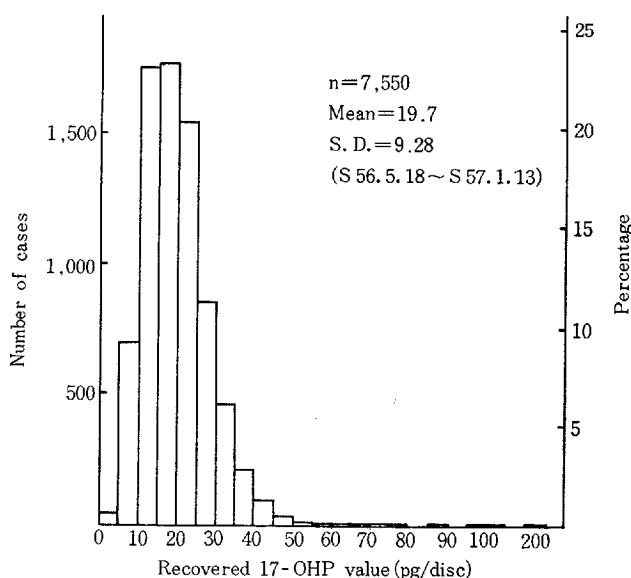


図4 Distribution of neonatal 17-OHP determination

測定ならびに血中 17-OHP と 21-deoxycortisol (以下 21-DOF) を LH-20 の microcolumn を用いた従来の方法²⁾にて正確に測定し、一方ガラス毛细管ガスクロマトグラフィーにより部分尿中の pregnanetriol (PT) ならびに pregnanetriolone (PTL) も測定し、本症か否かを判定した。

II. 成績

1. 生後1日から7日までの濾紙血17-OHP 値 (図3)

正常新生児ならびに低出生体重児を対象に生後1日から生後7日までの濾紙血 17-OHP 値を示したが、生後まもない時期では高値をとる可能性があること、また先天性代謝異常のマス・スクリーニングを行う生後5～7日にはすでに安定していることが判明した。

2. マス・スクリーニング

マス・スクリーニングの対象として測定された早期新生児期の濾紙血 17-OHP 値の分布を図4に示した。横軸には 3 mm ディスク1コからの 17-OHP 回収量を、縦軸左のスケールには新生児数を、右のスケールには percentage を示したが、ほぼ正規分布を示しておりその測定値は 19.7 ± 9.28 pg/disc (Mean $\pm$ S.D.) であった。要精検者は7,550名中73名の0.97%であり、このうち精密検査に応じたものは35名で受診率は47.9%であった。本症と確定診断されたものは1名(男児)であり、臨床症状の乏しい食塩喪失型の本症であった。他の34名については生後1～2ヵ月の時点では正常と考えられた。

3. 要精検者(疑陽性者)ならびに発見された本症患者について

(i) 臨床的検討

表1 Problems at delivery and during early neonatal stage in recalled infants

	Male	Female	Total
Gestational age 37 wks $\geq$	6/15	5/20	11/35(31.4%)
Birth weight 2,500 gm $>$	{ 6/15 (11/35)	{ 0/20 6/30	{ 6/35(17.1%) 17/65(26.2%)
Problems at delivery	9/15	12/20	21/35(60.0%)
Problems during early neonatal stage	5/15	6/20	11/35(31.4%)

マス・スクリーニングによって要精密検査と診断されたものに早産児あるいは低出生体重児が多いことはすでに昨年度の本班会議において指摘した。表1には Recall に応じた35名の在胎週数、生下時体重、分娩時ならびに早期新生児期における異常の頻度を示した。在胎週数が37週以下のものは11名（31.4%）であり、生下時体重2,500 g 未満のいわゆる低出生体重児は6名（17.1%）（Recall に応じなかったものをも含めると17/65の26.2%）といずれも高頻度であった。また母体の妊娠中毒症などの疾病や帝王切開、誘発分娩あるいは臍帯巻絡、仮死などのいわゆる分娩時の異常は21名（60.0%）に認め、採血時に光線療法を要するような黄疸、嘔吐、頭血腫あるいは輸液などの各種ストレスの加わった状態にあったものは11名（31.4%）に認め、いずれも高頻度であった。

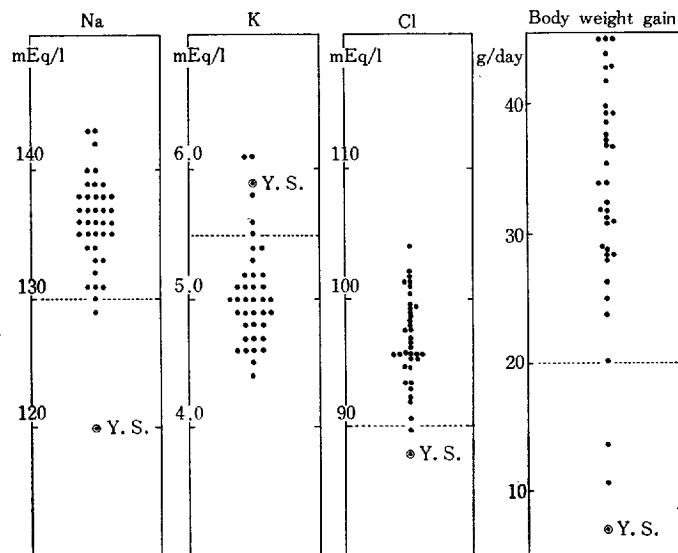


図5 Serum electrolyte and daily body weight gain in infants detected by first mass-screening

Recall に応じた時期における臨床症状では、嘔吐、体重増加不良がおのおの3名に、皮膚色素沈着の増強が2名に、脱水、陰核肥大がおのおの1名に認められた。図5の右には1日当りの体重増加量を示したが患児(Y.S.)において体重増加不良がことに顕著であった。

(ii) 検査所見

a) 血漿電解質 (図5)

低 Na 血症 (130 mEq/l 以下) が3名に、高K血症 (5.5 mEq/l 以上) が6名に、低 Cl 血症 (90 mEq/l 以下) が2名に認められたが、患児以外はすべて正常児であり、患児(Y.S.)ではことに低 Na, 低 Cl 血症が顕著であった。

b) 濾紙血 17-OHP ならびに血漿 17-OHP, 21-DOF 値 (図6)

図6の左端には濾紙血 17-OHP を示したが、患児(Y.S.)では 988 pg/disc の著しい高値を示した。他のものでは 100 pg/disc 以下であったが、これらの値は正常新生児と比較してやや高値であり、Recall の時期(生後1ヵ月前後)においても疑陽性者では高値を示す何らかの要因のあることが示唆された。血漿 17-OHP, 21-DOF では患児でやはり著明な高値を示していた。疑陽性者では高値を示すものでも患児の 1/100以下であった。

c) 尿中 pregnanetriol (PT) および pregnanetriolene (PTL) (図7)

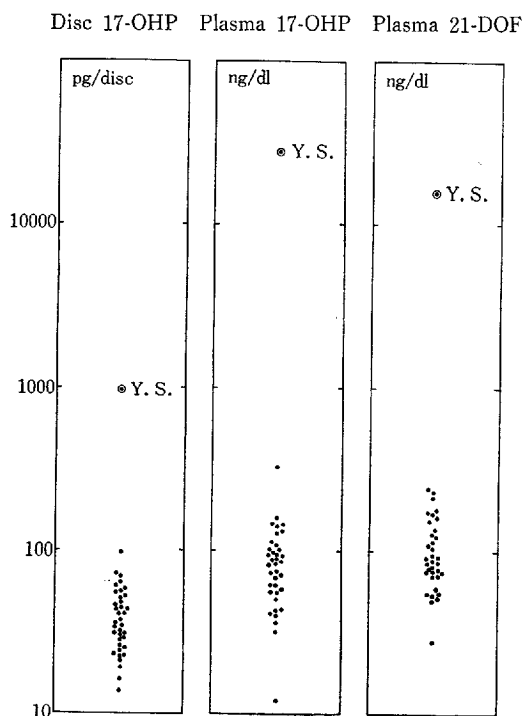


図6 Disc and plasma 17-OHP and plasma 21-DOF in infants detected by first mass-screening (Dept. of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental University)

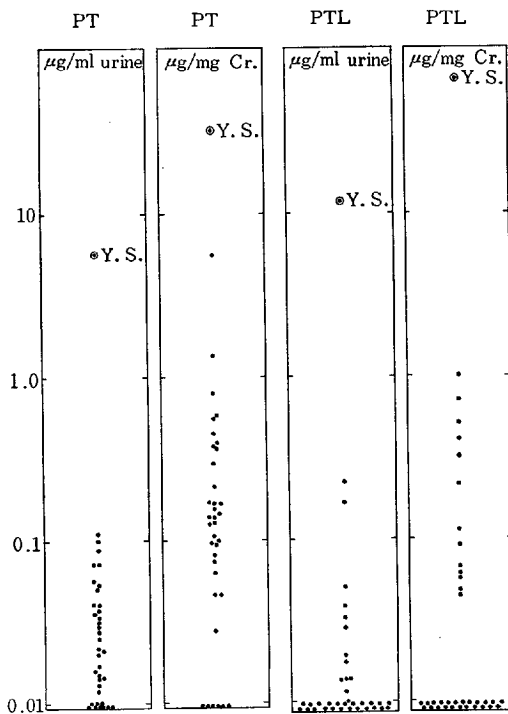


图7 PT and PTL in single urine specimen, obtained from infants detected by first mass-screening

表2 Case Y.S. male 31 days

1. An infant detected by mass-screening for CAH due to 21-hydroxylase deficiency	
2. "High risk" screening related to his affected elder sister	
Birth History : Gestation 40 weeks, Natural delivery, No complications,	
Birth weight 4020 g	
Physical Examination (31 days) : Body weight 4240 g, Body weight gain 7 g/day,	
Mild dehydration	
Laboratory Examination :	
Plasma Na	120 mEq/l
K	5.9 mEq/l
Cl	87.9 mEq/l
17-OHP	in dried blood filterpaper spot..... 988 pg/disc
	in plasma..... 27000 ng/dl
21-DOF	in plasma..... 15100 ng/dl
PT	single urine specimen 5.69 µg/ml
	daily excretion..... 1.24 mg/day (26.15 µg/mg Cr.)
PTL	single urine specimen..... 11.31 µg/ml
	daily excretion..... 2.0 mg/day (42.19 µg/mg Cr.)
Aldosterone	in plasma..... 138 ng/dl
Testosterone	in plasma..... 184 ng/dl
Plasma renin activity	 over 50 ng/dl hr
Other laboratory data : within normal limit except mild leukocytosis	
(WBC 13900)	
Diagnosis :	
Salt-losing type of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency	

血中に異常に増加した前駆ステロイド (17-OHP, 21-DOF) の尿中代謝産物である PT ならびに PTL を測定 (浜松医科大学小児科による) したが、患児では PT, PTL ともに著明な増加を示しており、RIA による 17-OHP, 21-DOF の異常高値と一致していた。

(iii) 発見された本症患児 (表 2)

表 2 に示したように、患児はその姉が本症患児で治療中でありながら本症の特徴的症状としての嘔吐、脱水、皮膚色素沈着が不明瞭であり見逃されていた症例である。生後 1 ヶ月までの体重増加不良 (7 g/日) のみが異常所見として捉えられたが、マス・スクリーニングにて 17-OHP の高値を指摘され、精査にて血漿電解質の異常、血漿 17-OHP, 21-DOF, 尿中 PT, PTL の異常高値などが確認され、食塩喪失型の本症と診断された。現在は糖質ならびに鉱質コルチコイドの補償療法を受け順調に成長している。

Ⅲ. 考按ならびに結語

乾燥濾紙血液を用いて血中 17-OHP の定量を行い本症の診断に応用しようという試みは Pang ら³⁾ ならびに Sölyom ら⁴⁾ のものがあり、これにより実際にマス・スクリーニングを行っているという報告は、現在までのところ Pang らがアラスカ地方にて試験的に行ったもの⁵⁾ のみである。それによると 19 ヶ月間にわたって施行した 11,177 名のマス・スクリーニングで 3 名の本症が発見され、従来の case assessment 方式による発生頻度より高頻度であったという。われわれは簡便な高感度の測定系を開発することによりごく微量の濾紙血からの血中 17-OHP の測定に成功し昨年の本学会において報告した¹⁾ が、さらに対象地区の産婦人科医会の協力を得ることによりシステムを確立し、浜松市を中心とした静岡県西部地区において約 8 ヶ月間に 7,550 名の新生児を対象に本症のマス・スクリーニングを行った。7,550 名のうち要精検者は 73 名 (0.97%) であり、本症患児と診断されたものは 1 名であった。

すでに昨年度の報告書¹⁾ において疑陽性者に早産児あるいは低出生体重児が多いことを示唆したが、やはりこれらのものは要精検者の約 30% と多く、また周産期に何らかのストレスを認めたものも約 60% と多い傾向が確認された。このことは、胎児—胎盤系あるいは胎児副腎皮質遺残の影響さらにはストレスによる副腎皮質の刺激状態などが疑陽性を示す要因の一部として重要であることを示唆している。一方本症の保因者 (heterozygous carrier) が疑陽性として同定されるか否か、あるいはされるとしてどのようにして確認するかという点については今後の慎重な検討に待つべきであろう。

要精検者の臨床症状では、本症に高頻度で見られる高度の嘔吐、脱水、皮膚色素沈着などの症状が、発見された食塩喪失型の本症患児においてすらごく軽度であったことは注目すべきことである。このような軽症型の存在することは、本症発症の正確な把握には case assessment 方式ではおそらく不足であり、マス・スクリーニングによる発見が重要であることを裏付けていると思われる。

わが国における本症の発生頻度は、case assessment 方式によると、現在のところ約 44,000

人に1人とされている⁶⁾が、本マス・スクリーニングをさらに拡大していくことにより、おそらくわが国においてもより高頻度であることが判明することであろう。

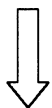
文 献

- 1) 笹月健彦, ら : 昭和55年度研究報告書, 厚生省心身障害研究, 先天異常のモニタリングに関する研究班, p. 154, 1981.
- 2) 斉藤喜親, ら : ホと臨床, **27** : 981, 1977.
- 3) Pang, S. et al. : J. Clin. Endocrinol. Metab., **45** : 1003, 1977.
- 4) Sölyom, J. et al. : Acta Poediatr. Scand., **70** : 913, 1981.
- 5) Pang, S. et al. : Pediatr. Res., **15** : 512, 1981.
- 6) 諏訪城三, ら : 日児誌, **85** : 204, 1981.



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



はじめに

われわれは昨年度の本研究班班会議において先天異常のモニタリングのためのモデル疾患として先天性副腎過形成(21-水酸化酵素欠損症:以下本症)を取りあげ、本症の早期新生児期におけるマス・スクリーニングの方法ならびにその結果について報告した。本年度はマス・スクリーニングシステム確立後の結果について述べ、さらにこれにより発見された本症患児について報告する。