

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

— 静岡県西部地区pilot studyの二次精密検診の経験 —

五十嵐良雄
(浜松医大小児科)

疋田良典
(浜松医大小児科)

小川治夫
(浜松医大小児科)

川波和子
(浜松医大小児科)

矢田純一
(東京医科歯科大小児科)

下沢和彦
(東京医科歯科大小児科)

入江実
(東邦大内科)

吉沢邦重
(聖隷浜松病院小児科)

江口秀史
(聖隷浜松病院小児科)

神戸川明
(帝京大産婦人科)

岡田和親
(静岡県西部地区産婦人科医会)

研究目的

21-hydroxylase 欠損による先天性副腎皮質過形成症(CAHと略)の新生児マス・スクリーニングは、米国のPangら、イタリアのCacciariら、Natoliらにより、また本邦では我々、および札幌市において行なわれている。このCAHマス・スクリーニングが将来、本邦において広範に施行されるようになった際、汙紙血17-OHP高値でrecallされた新生児の中からどの様にして患児か否かを診断していくのか、即ち二次精密検診の進め方に関して、現在我々が取っている方法および成績について報告し、更にはその問題点を検討してみた。

研究方法

二次検診の要領は次の通りである。(図1)

①身体所見、臨床症状のチェック a) 成長および体重増加不良の有無 b) 外性器異常(女児陰核肥大、共通尿生殖洞の有無、男児陰茎肥大あるいは男性化の有無) c) 皮膚色素沈着の有無 ②問診 a) 嘔吐・脱水の有無 b) 家族歴(家系内発症、家系内に原因不明の乳児死亡、低身長者、男性化多毛症、不妊症の有無) ③採血 a) 電解質(Na, K, Cl)測定(直ちに施行する) b) 汙紙血17-OHP再検(RIA:下沢らの直接法) c) 血漿17-OHP, 21-deoxycortisol(21-DOF)測定(RIA:齊藤、神戸川らのLH-20カラム分離法) ④採尿(1回随時尿)尿中pregnanetriol(PT), pregnanetriolone(PTL)の測定(GLC: Sep-pak C₁₈カートリッジ抽出, β -グルクロニダーゼ水解, アルミナ・カラム分離, TMS化, ガラス毛細管カラム(OV-101, 30 m WCOT)を用いた。必要に応じてGC-MSによる同定も併用した。) 以上がシステムの概略であるが、臨床症状は疑いのある者は陽性とし、体重増加量は20g/日未満, Naは130 mEq/l以下, Kは5.5 mEq/l以上, Clは90 mEq/l以下, 血漿17-OHP, 21-DOFは100~150 ng/dl以上, 尿中PTLが検出された者を異常とし、これらの結果を総合して患児か否かを判定した。

研究結果

浜松市を中心とした静岡県西部地区で昭和56年5月より昭和58年9月までの29ヶ月間に32314名の新生児が一次スクリーニングを受け、277名が二次検診の対象となった。この内、男児1名、女児2名の計3名が本症の患児（塩喪失型2例、単純男性化型1例）と診断された。表1に臨床症状ならびに検査所見を示す。症例1の男児Y.S.は臨床症状は乏しかったが、体重増加不良、低Na血症を認めた塩喪失型で急性副腎不全発症前に治療し得た。症例2の女児Y.T.は出生時、外性器異常から男子として戸籍登録され、一次スクリーニングの結果が判明する前に下痢による脱水症が進行して聖隷浜松病院に入院し、加療されていた。症例3の女児K.T.は出生時、外性器異常を指摘され精査を勧められたが放置していた。recallに応じて二次検診受診、体重増加不良、低Na血症は認めなかったが、17-OHP, 21-DOF, PT, PTLの異常高値により単純男性化型と診断、加療中である。また、二次検診に応じた残り193名（男児99名、女児94名）は偽陽性者と判定した。表2にその臨床症状を示す。身体所見は客観性に乏しく、比較的特異的とされる色素沈着・外性器異常についても疑い例も含めれば陽性を示す者が多く複数の症状が明らかに存在する場合を除いては臨床症状のみから本症を診断する事は困難であると考えられた。図2に電解質と体重増加の結果を示す。Kは偽陽性者でも6.0以上の高値を示す者がおり、またClも塩喪失型患児とでは著明な差を認めなかった。Naは塩喪失型患児では2名とも120 mEq/l以下で他の偽陽性者と明らかに差を認め、体重増加も低出生体重の女児2名を除いては10g/日未満であったのは塩喪失型患児のみであり、従って低Na血症と体重増加不良が同時に存在する場合は塩喪失型の本症である可能性が高く、ステロイド測定結果が判明するまでは入院経過観察するのが望ましいと思われた。偽陽性者中で血中17-OHP, 21-DOFが1000 ng/dlを越える者は1例もなく、尿中PTLは大多数が検出不能～0.1 μg/mlで0.1 μg/mlを越える者は2例にすぎず、1 μg/ml以上の者はなかった。二次検診時にステロイド測定値に境界高値を示した者は出きる限りfollow upしたが全例生後6ヶ月頃までには正常化した。偽陽性者の中で1例、二次検診時に尿紙血17-OHP 221.6 pg/disc, 血漿17-OHP 536.7 ng/dl, 血漿21-DOF 789.5 ng/dl, 尿中PTL 0.153 μg/mlと高値を示した男児がいたが6ヶ月頃には正常化し、7ヶ月時施行したRapid ACTH testでも17-OHPの軽度上昇（前値62→頂値377 ng/dl）とPTLの軽度増加（検出不能→0.032 μg/ml）を認めたのみで患児であるとは考えられなかった。この例は本症保因者もしくは潜在型とも取れるが何れにしてもこの様な症例は早計に治療開始する事なく注意深く経過観察する必要があると思われた。

考案ならびに結語

我々が行なっている二次検診のシステムでは、血中・尿中ステロイドを異なる測定原理に基づいてチェックしているので診断の精度は優れたものと思われるが、問題点としては二次検診の時期が生後1ヶ月頃と少し遅れる点、尿紙の再採血を行なわないのでrecallが多い点、受診率が必ずしもよくない点などがあげられよう。

我々の二年余に渡る経験に基づいて以下に、二次検診施行に当たって考慮すべき点をあげる。

①新生児期に行なう二次検診の目的は緊急的には塩喪失型を発見することであり，血清 Na 低値と体重増加不良が重要である。再採血を行なうとすれば，その際 Na, K 測定を行なうか，最低限体重測定を行ない，異常例は直ちに二次検診へまわす。②教科書的な臨床症状のチェックリストは明確な女兒外性器半陰陽以外は役立たないこともある。③高感度 GLC による尿中 PTL の検出は確定診断に重要であるが日令を考慮しないと生後 2 週以内では偽陰性の結果となることがある。④二次採血の 17-OHP-RIA では抽出法が望ましい。今後，HPLC による 17-OHP, 21DOF の測定が重要な方法となろう。⑤出生時，外性器異常を示すすべての例はハイリスク・スクリーニングの対象で，1～3 日毎の血清 Na,K, 尿紙血 17-OHP, 体重測定が必要である。性別判定は X-クロマチン，染色体分析によらねばならない。生後 2 週以降になっても 17-OHP に異常値を示さない例は系統的ステロイド分析が必要であろう。⑥偽陽性者は follow up により，17-OHP, PTL などの異常がみられなくなる。男児例や低出生体重児では 17-OHP 正常化と PTL 検出不能までの follow up が必要であろう。⑦塩喪失症状は無いが 17-OHP, PTL などが境界値で完全な正常化のみられない例は乳児後期～幼児期（1 才頃）に ACTH 負荷試験，内性器の画像診断，染色体分析，ステロイド系統分析の必要がある。遅発型・潜在型の発見には 1 才の他，3 才，6 才，10 才などの時点の再検査と家族の HLA 分析が必要となるかも知れない。

文献は省略

Ist Screening

Radioimmunoassay(RIA) of 17-hydroxyprogesterone(17-OH-P) of dried blood filterpaper spot Above 99 percentile



Recall for the detection of CAH

1. Physical examination
 - a. Evaluation of growth & daily body weight gain
 - b. Examination of external genitalia for ambiguous genitalia and/or virilization
 - c. Examination for hyperpigmentation
2. History checking for CAH
 - a. Vomiting & dehydration
 - b. Family history for CAH
3. Blood sampling
 - a. Plasma Na, K, & Cl determinations (for the detection of salt-loser)
 - b. Dried blood filterpaper for 17-OH-P(RIA)
 - c. RIA of 17-OH-P & 21-deoxycortisol(21-DOF) in plasma
4. Single urine specimen
Determination of pregnanetriol(PT) & pregnanetriolone (PTL) by glass capillary gas-chromatography, if necessary GC-MS analysis is also utilized

図 1 二次検診のシステム

表 1 発見された患児 3 例

	症例 1	症例 2	症例 3
氏名・日齢	Y.S. 31日	Y.T. 26日	K.T. 28日
性別	男児	女児	女児
外生殖器異常	無	陰核肥大 共通尿生殖洞	陰核肥大 共通尿生殖洞
色素沈着	軽度	無	軽度
1日体重増加量(g)	7	-6.2	21
血清電解質 (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
血漿 17-OHP (ng/dl)	27,000	24,500*	11,263
血糖1-デオキシコルチゾール (ng/dl)	15,100	/	4,640
尿中プレグナントリオール (1回尿 μg/ml)	5.69	0.34**	0.95
尿中プレグナントリオロン (1回尿 μg/ml)	11.31	0.65**	2.20
病型	塩喪失型	塩喪失型	単純男性化型

*HPLC測定 **治療開始後2日目

表 2 偽陽性者の臨床症状

	Male	Female	Total
Vomiting	6/99	2/94	8/193
Dehydration	2/99	0/94	2/193
Poor weight gain	4/99	8/94	12/193
Hyperpigmentation	25/99	6/94	31/193
Phallic enlargement	0/99	—	0/99
Clitoral enlargement	—	12/94	12/94
Common urogenital sinus	—	1/94	1/94
Others	11/99	8/94	19/193

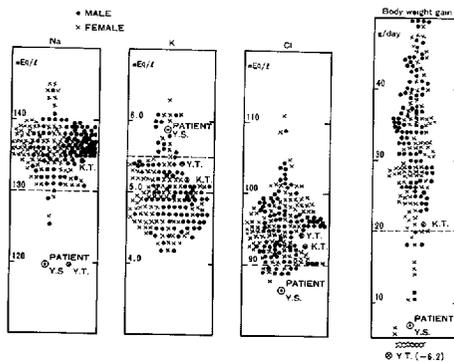


図 2 血清電解質と一日体重増加量



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

21-hydroxylase 欠損による先天性副腎皮質過形成症(CAH と略)の新生児マス・スクリーニングは,米国の Pang ら,イタリアの Ca cc iari ら・Natoli らにより,また本邦では我々,および札幌市において行なわれている。この CAH マス・スクリーニングが将来,本邦において広範に施行されるようになった際,ろ紙血 17-OHP 高値で recall された新生児の中から どの様にして患児か否かを診断していくのか,即ち二次精密検診の進め方に関して,現在我々が取っている方法および成績について報告し,更にはその問題点を検討してみた。