

東京都における先天性副腎皮質過形成症の 試験的マス・スクリーニング

矢田純一，下澤和彦，税所純敬，
関野高弘

(東京医科歯科大学医学部小児科)

研究目的

先天性副腎過形成症の大部分を占める21-水酸化酵素欠損症(21-OHD)の新生児マス・スクリーニングの妥当性を検討するための基礎的資料として、東京都の一部地域における試験的マス・スクリーニングにより、21-OHDの発生頻度を正確に把握することならびに新生児期での21-OHDの特徴を明らかにすることを目的とした。また低出生体重児を含め疑陽性者の取り扱い方法についても検討した。

研究方法

1. 対象：昭和59年1月より同60年12月までの2年間に研究協力医療機関33施設にて出生した新生児54,693名を対象とした。

2. マス・スクリーニングの方法：図1にスクリーニングシステムを示した。21-OHDの診断的疾患マーカーには濾紙血17-OH-progesterone(17-OHP)濃度を用い、測定はすべて東京都予防医学協会にて行った。濾紙血17-OHP濃度が軽度高値の場合には再採血あるいは再々採血とし、著明高値の場合には原則として直接あらかじめ定められた専門医療機関での精密検査とした。またハイリスクスクリーニングも施行した。

濾紙血17-OHP濃度の測定は、昭和59年1～4月(第1期)は初回、再測定ともに β -D-galactosidaseによる直接法EIA(β -gal法：図2)で、つづく5～8月(第2期)は再測定のみ peroxidaseによる抽出法EIA(POD法：図3)で、さらに9月以降(第3期)はすべてPOD法で行った。

いわゆる cut-off 値は、初回測定では95パーセントイル以上、再測定では直接法は99パーセントイル以上、抽出法は5 ng/mlならびに99パーセントイル以上とした。精検の基準は、20 ng/ml以上ならびに再々採血で5 ng/ml以上とした。

3. 低出生体重児での検討：対象地域での正出生体重児148名と低出生体重児450名を対象に、出生体重、在胎週数ならびに採血時日齢別に、POD法(抽出法)による濾紙血17-OHP濃度を分析し、cut-off値の試算を行った。

研究結果

1. 濾紙血 17-OHP 濃度：図 4 に直接法と抽出法による新生児濾紙血 17-OHP 濃度の度数分布の一部を示した。直接法では 18.1 ± 12.4 (M \pm SD) ng/ml でその分布幅は広くかつ 50 ng/ml 以上を示すものが 2.3% と高頻度であったが、抽出法では 1.78 ± 1.58 ng/ml で 10 ng/ml 以上の高値のものは 0.4% と低頻度であり、抽出法の特異性が確認された。
2. 再測定率、再採血率ならびに精検率：表 1 に期別の再測定率、再採血率ならびに精検率を示したが、抽出法の導入により再測定率は 6.1~6.2% から 4.9% に、再採血率は 1.1% から 0.52~0.71% に減少し、精検率は 0.13% から 0.01~0.02% に激減した。また精検対象児 7 名のうち 4 名が患児であり、疑陽性率も著しく低下した。
3. 発見された患児：表 2 にマス・スクリーニング期間中に発見された患児の内訳を示したが、症例 5 は対象医療機関で出生したが低出生体重児であったために対象外医療機関より検体が送付された患児である。性別では男 3 名、女 3 名、病型別では S L 型 3 名、S V 型 2 名であり、この内出生時から採血時までの間に 21-OHD を疑われた患児は症例 3、5 であった。表中の日齢は濾紙血 17-OHP 濃度の判定（報告）日であり、低出生体重児である症例 5 では日齢 19 と遅れていた。
4. 低出生体重児の取扱い：表 3 に出生体重と採血時日齢による濾紙血 17-OHP 濃度を示したが、採血時日齢に伴う 17-OHP 濃度の変化は明らかでなく、むしろ日齢別の出生体重の増加に伴う 17-OHP 濃度の低下傾向がみられた。

表 4 には在胎週数と採血時日齢による測定値を示したが、日齢に伴う変化は明らかでなく、むしろ日齢別の在胎週数の増加に伴う 17-OHP 濃度の低下傾向がみられた。

すなわち、採血時日齢が遅れるにつれて濾紙血 17-OHP 濃度は必ずしも低下せず、むしろスクリーニングシステムにおける哺乳状況や合併症等の採血日齢を遅らせる要素の影響が重要であること、すなわち現行の採血基準に従うならば出生体重別ならびに在胎週数別に正常値ならびに cut-off 値を定めるべきであることが示唆された。

この観点から表 5 に出生体重別ならびに在胎週数別の正常値、99パーセンタイル値ならびに試算 cut-off 値を示した。

考 按

21-OHD は衆知のごとく先天性副腎皮質過形成症の大部分を占める病型であり、その発生頻度は近年の本邦におけるマス・スクリーニングの成績によると従来の case-assessment により得られた頻度より高頻度であることが示唆されている。今回の東京都における成績では 1/10,939 と高頻度であり、かつ採血時までに 21-OHD を疑われた患児は 2/5 の 40% であり、ことに症例 2 は女児で外陰部異常を認めながら本症を疑われずに産院を退院していた。これらのことは、21-OHD はマス・スクリーニングに値する疾患であること、さらにその対象は症

状の不明瞭な男児のみでなく両性すなわち全出生児に行うべきであることを示唆している。

低出生体重児（未熟児）では、副腎皮質機能の未成熟による血中 Δ^5 -steroid ならびにその sulfate 濃度の高値と 17-OHP それ自体の高値が指摘されており、本症のマス・スクリーニングでの未熟児のノイズが問題となっている。今回の検討では、いまだ症例数は十分ではないが、出生体重別ならびに在胎週数別に濾紙血 17-OHP 濃度を定めることにより未熟児の疑陽性率が安全に低下できることが示された。今後、ことに単純男性化型の新生児例の経験が増すことにより、より特異性の高い患児の同定が可能となるものと思われる。

結 語

以上、昭和59、60年の2年間の東京都における 21-OHD の新生児マス・スクリーニングの経験について報告した。

最後に本研究は、東京母性保護協会、日本大学医学部駿河台病院小児科、同板橋病院小児科、東京女子医科大学第2病院小児科、東京都立清瀬小児病院小児科ならびに東京都予防医学協会の協力によることを記す。

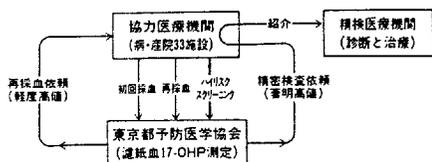


図1 東京都における先天性副腎皮質過形成のマス・スクリーニングシステム

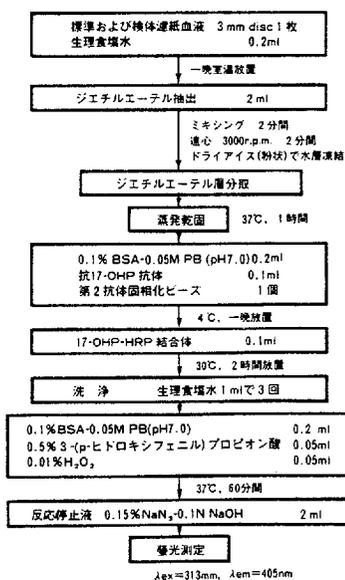


図3 Peroxidase 系酵素免疫測定法による濾紙血 17-OHP 濃度の測定手順 (抽出法)

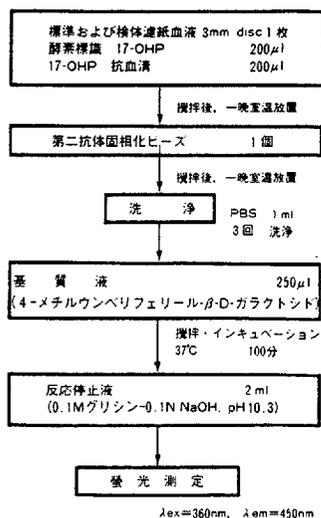


図2 β -D-galactosidase 系酵素免疫測定法による濾紙血 17-OHP 濃度の測定手順 (直接法)

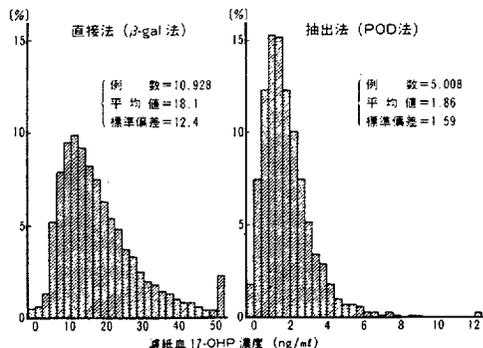


図4 新生児濾紙血 17-OHP 濃度の度数分布

表1.先天性高胆红素血症過形成症の新生児マ
ス・スタリニニング成績 (昭和59年1月~昭和60年12月)

期間	交付件数	再測定	再採血	精検	患児
第1期 (59年1月~59年4月)	8,840	539 (6.2%)	92 (1.10%)	11 (0.13%)	0
第2期 (59年5月~59年8月)	9,716	597 (6.1%)	89 (0.71%)	2 (0.02%)	2
第3期 (59年9月~60年12月)	38,337	1,778 (4.6%)	190 (0.52%)	5 (0.01%)	2
合計	54,893	2,912 (5.3%)	351 (0.64%)	18 (0.03%)	4

表2.マス・スタリニニングで固定
された21-水酸化酵素欠損症患児

症例	日齢	性別	低体重	総胆血17-OHP濃度 (ng/ml)	病型
1	12	男	-	111	SL型
2	13	女	-	53.8	SV型
3	10	女	-	283	SL型
4	9	男	-	200	SV型
5	19	男	+	306	SL型

表3.出生体重と採血時日齢による遊離胆値17-
OHP濃度 (ng/ml)

採 血 時 日 齢	測定値 n	出生体重 (g)		測定値 n	平均値±標準偏差
		~888	~1,989		
~10	8.60 1	3.03±2.67 22	2.05±1.23 45	1.88±1.28 113	1.34±0.86 146
11~20	測定値 n	8.80±7.70 30	3.08±2.12 47	2.33±1.88 25	2.08±0.78 2
21~30	測定値 n	11.8±12.3 8	3.92±3.64 28	2.69±1.84 16	1.89±1.28 7
31~	測定値 n	2.58±1.21 11	2.65±1.64 55	3.04±2.18 28	2.00±1.04 14

測定値：平均値±標準偏差

表4.在胎週数と採血時日齢による遊離胆値17-
OHP濃度 (ng/ml)

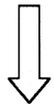
採 血 時 日 齢	測定値 n	在胎週数					
		~28	29~31	32~34	35~37	38~	
~10	測定値 n	2.82 1	4.77±3.10 10	2.51±1.34 26	1.88±1.23 86	1.41±0.85 195	
11~20	測定値 n	11.9±10.2 10	3.73±4.61 13	2.83±2.09 25	2.84±2.01 21	2.00±1.38 12	
21~30	測定値 n	12.6±10.9 10	2.89±1.35 14	2.75±2.08 12	3.68±1.77 5	0.97±0.53 8	
31~	測定値 n	2.58±1.47 28	2.92±1.84 27	2.45±0.85 28	1.85±0.88 5	0.85±0.38 5	

表5.出生体重および在胎週数別のCut-off
値の試算

測定値(ng/ml) n	出生体重					
	~888	~1,989	~1,989	~2,489	2,500~	
8.57±9.00 20	3.90±4.56 135	2.69±1.91 136	2.03±1.38 159	1.35±0.86 148		
99パーセンタイル値	29.8	15.7	7.8	5.8	3.6	

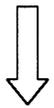
測定値(ng/ml) n	在胎週数					
	~28	29~31	32~34	35~37	38~	
6.53±9.33 49	3.57±3.35 64	2.81±1.80 92	2.25±1.53 97	1.41±0.88 220		
99パーセンタイル値	28.0	12.2	6.7	6.2	3.9	

測定値：平均値±標準偏差					
Cut-off 値	28	12	7	6	4



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

先天性副腎過形成症の大部分を占める 21 - 水酸化酵素欠損症(21-OHD)の新生児マス・スクリーニングの妥当性を検討するための基礎的資料として、東京都の一部地域における試験的マス・スクリーニングにより、21-OHD の発生頻度を正確に把握することならびに新生児期での 21-OHD の特徴を明らかにすることを目的とした。また低出生体重児を含め疑陽性者の取り扱い方法についても検討した。