

札幌市に於ける先天性副腎皮質過形成（21-水酸化酵素欠損症）の新生児マス・スクリーニング

藤枝憲二，松浦信夫，福士 勝，高杉信男
 北海道大学医学部小児科
 札幌市衛生研究所

先天性副腎皮質過形成（21-水酸化酵素欠損症）の新生児期マス・スクリーニングの重要性が認識され全国各地で pilot 的にスクリーニングがすすめられてきている。札幌市では全国に先がけ昭和57年4月から他の代謝異常スクリーニングと併行して本スクリーニングを行政レベルで実施している。今回は過去5年間の本スクリーニングの結果、発見された患児の臨床症状、検査所見などについて報告する。

図 1

1) 21-水酸化酵素欠損症のマススクリーニングとステム(図1)

昭和61年4月から日令5-6日目に採取された汚紙血を用い17-OH Progesterone(17-OHP)を測定し、Assayの97%tileをこえる検体に対しCortisolを測定する。17-OHP/Cortisol比が0.3以上のものに対して再採血を要請している。再採血の検体にてこの cut-off 値をこすものに対して精検をおこなう様にしている。初回の測定にて17-OHPが異常高値を示した場合は直ちに精検をうけさせている。Cut-off 値は成熟児，未熟児とも同一のものをを用いている。

2) 汚紙血17-OHP, Cortisol の測定(図2)

汚紙血中の17-OHP, Cortisol の測定は、昭和61年4月から Microtitreplate を用いる ELISA 法で

Protocol for newborn screening and follow up program for 21-hydroxylase deficiency in Sapporo

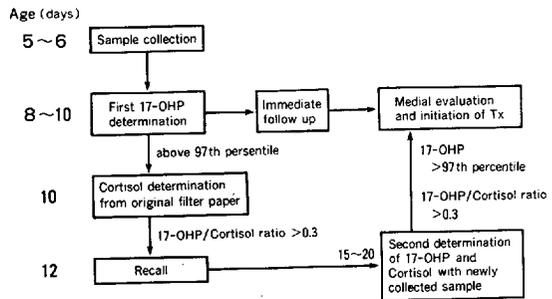
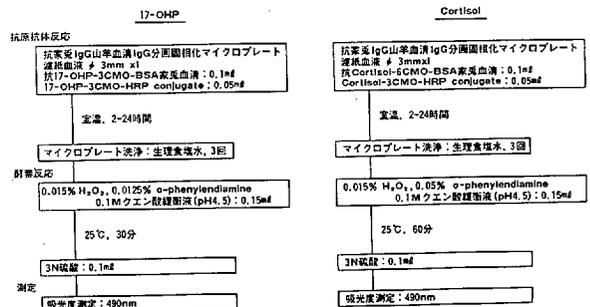


図 2

マイクロプレートを用いる乾燥濾紙血液17-OHPおよびCortisolのEnzyme Immunoassay



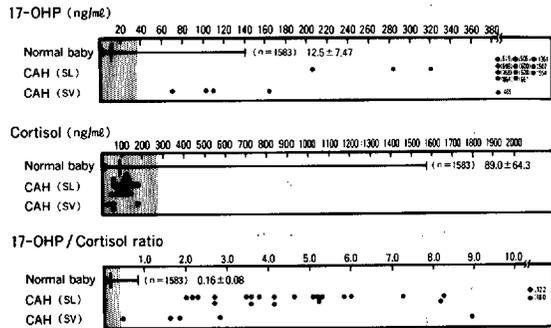
おこなっている。昭和57年～昭和61年3月まではエーテル抽出後ビーズ法によるEIA法を用いていた。

3) 21-水酸化酵素欠損症児の

17-OHP, Cortisolと17-OHP/Cortisol比(図3)

未治療本症患児16名(単純男性化型4名, 塩類喪失型12名)の17-OHP値は69.8~1361 ng/mlでCortisol値は35.1~161.5 ng/mlであり17-OHP/Cortisol比は0.43~18.0の範囲にあった。塩類喪失型のほうが単純男性化型より17-OHP値, 17-OHP/Cortisol比は高値を示し、Cortisol値は低い傾向にあった。

図 3



4) マス・スクリーニングの結果(表1)

過去5年間のマス・スクリーニング結果を表に示してある。97880人の新生児がスクリーニングされ7名の21-水酸化酵素欠損症児が発見された。発生頻度は13983人に1人となる。再採血の割合は全体で0.95%、精検率は0.08%である。昭和61年4月から17-OHP測定とともにCortisol測定を導入した結果12月末までの9カ月における再採血率は0.35%と減少している。現在まで見逃し例は経験されていない。

表 1

THE RESULTS OF NEONATAL SCREENING FOR CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA IN SAPPORO CITY

Period	Method	Cut off values	No. of screened	No. of recall	No. of medical examination	No. of patients
Apr. 1982 - Mar. 1983	Extract 17-OHP EIA	97 percentile - +3SD	21,518	318(112)* (1.54)	30(7)* (0.14%)	1
Apr. 1983 - Mar. 1986	Extract 17-OHP EIA	97 percentile - 5 ng/ml	61,577	556(194)* (0.92)	36(5)* (0.06%)	6
Apr. 1986 - Dec. 1986	Direct 17-OHP&F ELISA	17-OHP -97 percentile 17-OHP/F -0.30	14,785	52(25)* (0.35%)	9(6)* (0.06%)	0
Total			97,880	926(311)* (0.95%)	75(18)* (0.08%)	7 (1:13983)**

*No. of low birth weight infants
**Incidence

5) マス・スクリーニングで発見された患児の臨床症状及び検査所見(表2)

マス・スクリーニングで発見された患児7名と同時期に他院より紹介入院となり診断された患児1名の計8名の臨床症状と検査所見を表2に示した。塩類喪失型5名, 単純男性化型3名, 男児2名, 女児6名であった。臨床症状として外性器異常(陰核肥大など)は女児全例に認め

られた。色素沈着は7/8に認められたが、脱水 shock 症状などは全例認められなかった。入院時の血清電解質はNaは134~149mEq/l, Kは4.7~8.1mEq/lであった。尿紙血17-OHP値(抽出法)は14.1~450 ng/ml に分布していた。HPLCによる steroid分析では17-OHP, 21-DOF, Δ_4 -dioneの高値を認め、Cortisolは単純男性化型でのみ検出された。

考案

昭和57年からの5年間で約14000人に1人の割合で21-水酸化酵素欠損症児を発見しており従来の case survey による推定発生頻度より多いことが明らかとなった。本スクリーニングの実施により塩類喪失型にみる重篤な症状発現以前に治療しうるようになったこと、また色素沈着のない例や軽度の陰核肥大のみで日常の新生児検診では見落される可能性のある例も発見されてきており、本症の新生児期マス・スクリーニングの意義は極めて大きいものと確信される。成熟児に比し未熟児やストレスの加った新生児では尿紙血17-OHP値が高値をとることが多く、成熟児とは異った cut-off 値の認定が試みられている。札幌市ではこの点を解決するために尿紙血17-OHPとともに同一尿紙血中のCortisolも測定して17-OHP/Cortisol比をとることで全新生児に対して同一の cut-off 値を用いている。この方法で再採血率の減少をみておりまた見落としもないことから17-OHP単独測定より優れた方法であると考えられる。

文献

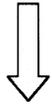
- 1) 福土勝, 荒井修, 水嶋好清, 高杉信男, 藤枝憲二: 先天性副腎皮質過形成(21-水酸化酵素欠損症)のマス・スクリーニングに関する研究 第1報 乾燥尿紙血液17 α -hydroxyprogesteroneの酵素免疫測定法の基礎的検討と新生児マス・スクリーニングへの応用 日内分泌会誌 62: 683-696, 1986.
- 2) 福土勝, 荒井修, 水嶋好清, 高杉信男, 藤枝憲二, 松浦信男: 先天性副腎皮質過形成(21-水酸化酵素欠損症)のマス・スクリーニングに関する研究 第3報 マイクロプレートを用いる乾燥尿紙血液17 α -hydroxy progesteroneの酵素免疫測定法の開発 日内分泌会誌 (印刷中)
- 3) 福土勝, 荒井修, 水嶋好清, 高杉信男, 藤枝憲二, 松浦信男: 先天性副腎皮質過形成(21-水酸化酵素欠損症)のマス・スクリーニングに関する研究 第4報 マイクロプレートを用いる乾燥尿紙血液Cortisolの酵素免疫測定法の開発と新生児マス・スクリーニングへの応用 日内分泌会誌 (印刷中)
- 4) 水嶋好清, 福土勝, 荒井修, 高杉信男, 藤枝憲二, 松浦信男, 藤本征一郎: 先天性副腎皮質過形成(21-水酸化酵素欠損症)のマス・スクリーニングに関する研究 第2報 高速液体クロマトグラフィーによる血中および羊水中ステロイドの一斉分析 日内分泌会誌 (印刷中)

5) 藤枝憲二, 松浦信夫, 福士勝, 高杉信男: 浜紙血Cortisol 測定と先天性副腎皮質過形成
マス・スクリーニングへの応用

医学のあゆみ 138: 989-990, 1986.

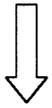
表 2

Clinical and Laboratory Data of Patients with 21-hydroxylase Deficiency									
	W.U.	H.P.	M.S.	H.T.	H.U.	S.N.	I.S.	K.S.	
Age screened (days)	3d	2d	2d	5d	2d	5d	2d	5d	
Diagnosis	S.L.	N.S.L.	S.L.	NSL	S.L.	NSL	S.L.	NSL	
Genetic Sex	F	F	F	F	F	M	F	M	
Real Sex	F	F	F	F	F	M	F	M	
Family history	-	-	-	-	-	-	-	-	
Genital ambiquity	+	+	+	+	+	-	+	-	
Hyperpigmentation	++	+	+	+	+	-	+	±	
Vomiting	+	-	-	-	-	-	+	-	
Diarrhea	-	-	-	-	-	-	-	-	
Dehydration	-	-	-	-	-	-	-	-	
Poor Wt. gain	-	-	-	-	-	-	-	-	
Serum Electrolyte (mEq/L)									
Na	142	141	149	138	142	134	144	141	
K	6.3	5.7	6.0	7.1	8.1	5.4	4.7	5.4	
Cl	107	103	104				106		
Disc 17-OHP(ng/ml)	450(3d)	200(6d)	234(3d)	41.9(5d)	260(2d)	288(5d)	83.4(2d)	14.1(5d)	
Steroid analysis by HPLC									
17-OHP (ng/ml)	263(10d)	30(3d)	408(4d)	116(17d)	356(3d)	161(14d)	468(2d)	129(40d)	
21-DOF (ng/ml)	27(10d)	260(3d)	11(4d)	53.2(17d)		32(14d)	11(2d)	30(40d)	
diene (ng/ml)	242(10d)	15(3d)	106(4d)	9.4(17d)	69(3d)	40(14d)	106(2d)		
Cortisol(ug/dl)				3.9(17d)		8.2(14d)		47.2(40d)	



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



先天性副腎皮質過形成(21 - 水酸化酵素欠損症)の新生児期マス・スクリーニングの重要性が認識され全国各地で pilot 的にスクリーニングがすすめられてきている。札幌市では全国に先がけ昭和57年4月から他の代謝異常スクリーニングと併行して本スクリーニングを行政レベルで実施している。今回は過去5年間の本スクリーニングの結果、発見された患児の臨床症状、検査所見などについて報告する。