

先天性副腎過形成症の早期発見の確立について

(分担研究：副腎過形成症スクリーニングの実施に伴う諸問題の検討)

分担研究者 諏訪城三

研究協力者 五十嵐良雄, 北川照男, 下澤和彦, 高杉信男, 高橋武夫, 辻 章夫, 鶴原常雄,
成瀬 浩, 松浦信夫

協同研究者 藤枝憲二

I はじめに

従来実施されていたマスキリーニング検査に先天性副腎過形成症も対象疾患として、1989年1月より追加されるはこびとなった。その実施に当り、昭52年7月12日児発第441号厚生省児童家庭局長通知「先天性代謝異常検査等の実施について」の一部を改正し、昭和64年1月1日から適用する旨の通知(児発第886号)が都道府県知事、指定都市市長宛にだされた(昭和63年11月1日付)。すなわち検査対象疾患として、「先天性副腎過形成症」を加え、検査は「先天性副腎過形成症についてはエンザイムイムノアッセイ法」の記載を加える旨の改正通知である。これに伴い、厚生省児童家庭局母子衛生課長から都道府県および指定都市の母子衛生主管部(局)長宛の通知(児母衛第18号)も一部改正される旨の通知(児母衛第32号)がだされた。この課長通知に参考資料として別添された厚生省心身障害研究班による「先天性副腎過形成症の早期発見方法の確立について」を以下に転記し、これに補足を加えることとした。

II 先天性副腎過形成症の早期発見の確立について(児母衛第32号通知の別紙)

厚生省心身障害研究

マス・スクリーニングに関する研究班

1. 先天性副腎過形成症について

先天性副腎過形成症は副腎皮質ホルモンの先天性代謝異常で、ホルモン合成過程に関与する酵素が欠損しているため、ホルモンの産生・分泌に異常をきたす疾患である。ホルモン合成に関与している酵素は複数あるが、どの種類の酵素が欠損しているかによっていくつかの病型に分けられており、臨床症状も異なっている。しかし、大部分は21-水酸化酵素欠損で、他の病型は極めてまれである(注1)、21-水酸化酵素欠損は臨床的にはさらに塩喪失型と単純男性化型の2型に細分される(注2)。本症を臨床的に早期発見することはしばしば困難で、脱水・

ショックなどの重篤な状態に陥ったり、時には突然死してから本症と判明したり、性分化異常のために女児であるのに男児と誤認されたまま放置されていたり、成長・性発育の異常が相当に進行してから発見されたりする例が多かった。このような臨床症状が進行してから発見された場合、治療を開始しても、すでに進行した諸障害は後遺症として残るため、本症の早期発見と早期治療は極めて重要となる。

本症は血中に17-ヒドロキシプロゲステロン（以下17-OHPと略す）というステロイドホルモンが異常に増加するのが特徴である。近年、エンザイムイムノアッセイ法、特にELISA法（enzyme-linked immunosorbent assay）が急速に進歩し、極めて微量の17-OHPを高感度、高精度で迅速に測定できるようになり、乾燥ろ紙血液を用いての定量も可能となった。

2. マス・スクリーニング検査の実施等

- (1) 先天性代謝異常等のマス・スクリーニングに従来から用いられている検体（血液を検査用ろ紙にしみ込ませたもの）を測定試料とする。
- (2) 採血方法及び検体の送付方法については、現行の先天性代謝異常等のマス・スクリーニング法による（森山豊「先天性代謝異常症の早期発見方法の確立について」を参照）。採血の時期も従来通りとする（昭和62年3月9日児母衛第11号厚生省児童家庭局母子衛生課長通知「先天性代謝異常等検査における未熟児の採血について」を参照）。血液をしみ込ませたろ紙は、室温で自然乾燥を十分に行い、できるだけ早い時期（採血当日か、遅くとも翌日）にマス・スクリーニング検査機関に送付する。
- (3) 検査機関においてはエンザイムイムノアッセイ法（主として、ELISA法）により17-OHPを測定する。検査機関は検体受領後、速やかに測定結果を出す。測定は検体から切りぬいた血液ディスクを用い、直接測定する。その結果がその測定時の測定分布の上位（例えば5%以上）に入った場合は、早急に検体の残りの部分を用い、次の測定系で再測定する。この再測定の際、有機溶剤（エーテル）による抽出操作を行った後に測定する方法をとれば偽陽性検体の多くは除外できる。抽出法による再測定でも一定値（例えば10 ng/ml全血）以上を示した場合は専門医療機関での精密診査の必要ありと判定する。
- (4) 要精密診査の結果が出た場合、採血した医師あるいはそれに代わる担当医師を通じて迅速に被検者家族に通知できる体制を確立しておく必要がある。特に、著しい高値（例えば抽出法で30~50 ng/ml全血以上）の場合は緊急に連絡し、可及的速やかに専門医療機関に受診できるようにする必要がある。
- (5) 未熟児・低出生体重児では直接測定法では偽陽性を示す頻度が高く、抽出法で測定しても非特異的高値を示すことがあるが、マス・スクリーニングの判定としては成熟児と同様にを行い、その高値が疾病によるものかどうかの判断は専門医にゆだねるのがよいであろう。検査結果の判定に当たっては、日齢5~7日での採血時に哺乳量不足などのためにガスリー法検査の判定ができない場合でも、クレチン症の場合と同様に、哺乳量とは関係なく判定してよい。

3. マス・スクリーニング検査機関

- (1) 都道府県・指定都市ごとに検査機関を持つことが望ましい。
- (2) 本検査の緊急性に鑑み、現行の先天性代謝異常等の新生児マス・スクリーニング検査機関内で、本スクリーニング検査を行うことが望ましい。
- (3) この検査を行う施設は次の条件を備えている必要がある。
 - (a) 年間一定数以上の検体が集まり、他のスクリーニング検査を順調に行っている施設であること。
 - (b) 毎日検査を行うことが可能であること。本症の症状発現の経過の特殊性から検査結果を極めて迅速に出す必要があるため、毎日検査を行うことが大切である。
 - (c) 十分に訓練を受け、エンザイムイムノアッセイ法に習熟した検査技術者がいること。その他検査、報告などに必要な人員がいること。
 - (d) 先天性副腎過形成症に十分な知識をもつ臨床医師から必要に応じて助言を受けられるような連絡体制を持つこと。また産婦人科、小児科、その他母子衛生関係者とも十分、連絡可能な体制にあること。
 - (e) エンザイムイムノアッセイ法による 17-OHP の測定に必要な機器、器具を備えていること。

4. 精密診査及び治療

マス・スクリーニング検査によって要精密診査と判定された児は、専門医療機関において速やかに精密診査を受ける必要がある。その結果、21-水酸化酵素欠損と確定診断された児は直ちに治療を開始されなければならない。21-水酸化酵素欠損の約75%は塩喪失型であるので、マス・スクリーニング結果の判明から精密診査、治療開始までは極めて短期間でなければ生命の危険度が高くなる。他方、本症の治療にはステロイド剤を使用するため、偽陽性児に予防的に治療を行うことはかえって危険性があるため、その診断と治療の適応は極めて適確でなければならない。

以上の点から精密診査及び治療を行う専門医療機関は、本症の診療経験の豊富な医師がおり、本症の十分な診療・検査が可能な体制を備えた医療機関であることが望ましく、このような要件をみだす専門医療機関を都道府県ごとに指定しておくことが望ましい。これら医療機関は、衛生行政担当部局、検査機関等と密接な連絡をとり、本事業を円滑に行っていくことが望ましい。

5. その他

本検査の全国普及のための準備及び全国実施後の必要事項は、現行の先天性代謝異常等のマス・スクリーニングに準ずる（森山豊「先天性代謝異常症の早期発見方法の確立について」及び入江実ほか「先天性甲状腺機能低下症の早期発見方法の確立について」を参照）。

特に、17-OHP 測定試薬は抗体の差、標準検体作製法の差などで測定値に違いが生ずる可能性があるため、品質管理と精度管理を厳格に行う必要がある。

また、患児の診断、治療、予後などに関する継年的情報収集や専門家間での意見の交流を推進していくことが望ましい。

(注1)

先天性副腎過形成症の85～95%は21-水酸化酵素欠損で、新生児マス・スクリーニングは本病型の早期発見を目的とする。他の病型を同じスクリーニング法で発見することはできない。

21-水酸化酵素欠損の発生頻度は、わが国のこれまでの経験では1万5千～2万5千出生に1人と考えられている。

(注2)

塩喪失型と単純男性化型は、同一の酵素の欠損によるものであるが、その区別は臨床症候に基づいて行われる。塩喪失型では生後2～3週を境として重篤症状を呈するものが急増するが、それ以前に重篤症状に陥るものもある。マス・スクリーニングでは塩喪失型と単純男性化型との区別はできないので、スクリーニングで異常高値を示した場合には迅速に精密診査を受けられるようにしなければならない。

Ⅲ 補足事項

Ⅱに示した通知別紙はコンパクトな内容に圧縮されたものであるから、本研究班として補足しておきたい点を2、3次にあげる。

1. 検査機関

本疾患の性質上、検査（濾紙血17-OHP測定）はできるだけ早く完了させる必要がある。そのためは、都道府県毎に本検査ができる検査機関で、他の先天性代謝異常等の検査と同時に検査が行えることが最も望ましく、外部検査機関へ濾紙を転送するようなことは好ましくない。

2. 精度管理

児母衛第32号の通知では、「先天性副腎過形成症検査に関しては、当分の間、精度管理は自ら行うものとする」となっているが、他の新生児マススクリーニング検査の精度管理と同様なシステムで行われるべきであり、試薬の品質管理、濾紙の品質管理も他の検査の場合以上に厳格に行わなければならない。

3. 精査・治療病院

「マススクリーニングの開発に関する研究」班より依頼を受けた日本小児内分泌学会マススクリーニング委員会が作成した「先天性副腎過形成症（CAH）マススクリーニングにおける精査・治療病院のあり方について」の答申を以下に示すので参考にし、各地域の実情に合せた体制が整備されることが望まれる。

先天性副腎過形成 (CAH) マスクリーニングにおける精査・治療病院のあり方について

日本小児内分泌学会

マスクリーニング委員会

CAH (21-水酸化酵素欠損) マス・スクリーニングによって要精査と判断された児は、適切な医療機関において速やかに精査を受け、CAH と診断された児は直ちに治療をされなければならない。CAH の約75%は塩喪失型であるので、マス・スクリーニング結果判明から精査、治療開始までは極めて短期間でなければ生命の危険度は高くなる。他方、本症の治療にはグルココルチコイドを使用するため、偽陽性児に予防的治療を行うことはかえって危険性があるため、その診断と治療の適応は極めて適確でなければならない。

以上の点を考えると、CAH マス・スクリーニング要精査児の精査・治療病院は、本症についての知識と経験の豊かな医師のいる医療機関であることが望ましい。それら各医療機関は、互いに連携をとり要精査児の追跡調査に関する情報を交換、集計することにより、マス・スクリーニング・システムおよび患児の診療の進歩に貢献できる体制を備えている必要がある。

以上の目的を達するためには、以下のごときマス・スクリーニング事後対策のとられることが望まれる。

A) 精査・治療病院は次の要件を満たしていることが望ましい。

- 1) CAH に関する十分な知識と、診療経験を有する小児科医 (5年以上継続して日本小児内分泌学会会員であり、学会発表・論文報告などの活動もしていることが望ましい) が常勤していること。
- 2) マス・スクリーニング要精査児の診療が常時行い得ること。
- 3) 小児内分泌専門外来を週1回以上開設していること。
- 4) CAH に関する十分な診療、検査が可能な体制が備わっていること。
- 5) 精査児の追跡調査などに協力できること。

B) 精査・治療病院は、次のように設置されることが望ましい。

- 1) 各自治体ないしは都道府県を地域単位とし、地域的な人口、交通事情などを考慮して配置されること。
- 2) 精査・治療病院は、各地域毎に、マス・スクリーニング事業に関する経験を有し、CAH に関する知識と診療経験の高い医師が中心となって、関連機関と協議して定められること。
- 3) 適当な時期毎に、A) の要件を満足していることを再点検すること。

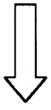
C) 精査・治療病院は互いに次のような連携活動を行うことが望ましい。

- 1) 各地域における精査・治療病院は、定期的に会合し (仮称、協議会など)、その地域におけるマス・スクリーニングの成果 (追跡調査など) について検討を行い、集約すること。
- 2) 各地域の精査・治療病院群は、衛生行政、検査センター等と密接な連絡をとりマス・スクリーニングおよび追跡調査システムが円滑に遂行されるように努力すること。

3) 地域内のみならず，他地域の精査・治療病院群と互いに連携し，情報交換や資料集計等の協力活動に参加すること。

4. 精査児のフォローアップ組織

先天性副腎過形成症の症状の特異性からみて，確定診断，適切な治療判断や治療管理には高度な専門性を必要とするので，各都道府県毎の精査・治療病院の質的向上をはかるべく常に指導できる体制が必要である。そのこととも関連し，患者の適切な診断，治療，フォローアップ，予後など継年的情報収集はマス・スクリーニングの成果判断や今後の本事業の向上にも役立つことであるので，組織的施策が必要である。従って，研究班としてのみこれを推進するだけでなく，「マス・スクリーニング検査事業」と相対応する「マス・スクリーニング発見患者サーベイランス事業」として衛生行政施策の確立なども検討すべきである。



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



1 はじめに

従来実施されていたマススクリーニング検査に先天性副腎過形成症も対象疾患として、1989年1月より追加されるはこびとなった。その実施に当り、昭52年7月12日児発第441号厚生省児童家庭局長通知「先天性代謝異常検査等の実施について」の一部を改正し、昭和64年1月1日から適用する旨の通知(児発第886号)が都道府県知事、指定都市市長宛にだされた(昭和63年11月1日付)。すなわち検査対象疾患として、「先天性副腎過形成症」を加え、検査は「先天性副腎過形成症についてはエンザイムイムノアッセイ法」の記載を加える旨の改正通知である。これに伴い、厚生省児童家庭局母子衛生課長から都道府県および指定都市の母子衛生主管部(局)長宛の通知(児母衛第18号)も一部改正される旨の通知(児母衛第32号)がだされた。この課長通知に参考資料として別添された厚生省心身障害研究班による「先天性副腎過形成症の早期発見方法の確立について」を以下に転記し、これに補足を加えることとした。