

先天性副腎過形成症マススクリーニングでの偽陽性の原因分析  
(分担研究：現行マス・スクリーニング対象疾患の精査上の問題点に関する研究)

下澤和彦<sup>\*1</sup>、豊浦多喜雄<sup>\*1</sup>、税所純敬<sup>\*1</sup>、松本 勝<sup>\*2</sup>

〔要約〕先天性副腎過形成症スクリーニングでは、未熟児が偽陽性となりやすいことが指摘されているが、この他にも多くの原因が考えられる。本研究では、尿紙血中の17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone濃度(尿紙血17-OHP濃度)が実際に高値である場合と、実際には高値でない場合とに分けて分析した。また、偽陰性の可能性についても触れた。

〔見出し語〕尿紙血17-OHP濃度、偽陽性、偽陰性、鑑別診断

〔研究目的〕

21-水酸化酵素欠損による先天性副腎過形成症(CAH)の新生児マススクリーニングでは、未熟児が偽陽性となりやすいことが知られている。東京都では、この未熟児のノイズを軽減する目的で、新生児の成熟度を考慮したCut-off値を使用し偽陽性率を抑えてきた<sup>1)</sup>が、昭和64年1月から、これまでの対象医療機関を限定したパイロット的スクリーニングから全出生児を対象とした行政的スクリーニングへ移行してから、未熟児に限らず多種多様な原因による偽陽性がみられるようになった。そこで本年度は、21-水酸化酵素欠損症(21-OHD)の診断と偽陽性

の軽減への一助となるように偽陽性の原因的分類を試みた。また、偽陰性すなわち患児であるにもかかわらず新生児マススクリーニングでは陽性とならない可能性についても若干考察した。

〔研究方法〕

昭和59年1月から施行してきたパイロット的スクリーニングでの偽陽性者の分析ならびに昨年度までの厚生省心身障害研究「マススクリーニングに関する研究」のデータを基に、考えられる偽陽性の原因を分類した。

〔研究結果〕

偽陽性の原因は、(1)新生児の血中17 $\alpha$ -hydroprogesterone(17-OHP)が

<sup>\*1</sup>:東京医科歯科大学医学部小児科(Dept. of Pediatr., Fac. of Med., Tokyo Med. & Dent. Univ.)、<sup>\*2</sup>:東京都予防医学協会(Tokyo Health Service Association)

実際に高い場合と、(2) 血中17-OHPが実際には高くないが何らかの原因で濾紙血17-OHP濃度が高くなる場合の2つに大別される。表に各々の細分類を示した。

#### [考察]

従来から、未熟児では濾紙血17-OHPが高値となりやすいことが指摘され、実際に、東京都の成績では偽陽性の約半数を占めていた。未熟児の高17-OHP血症が、実際に17-OHPが高いためであるのか、それとも他のステロイドおそらく胎児副腎皮質由来のステロイドの交叉反応のためであるのかは、必ずしも明らかにされたとはいえない。従って、副腎皮質の未熟性(未熟児)は、偽陽性の原因分類の濾紙血17-OHP濃度が実際に高い場合とそうではない場合の両法に入れざるを得ない。HPLC-紫外吸光分析やHPLCとELISAやRIAを組み合わせて、未熟児とくに極小未熟児や超未熟児の血清17-OHP濃度を正確に測定すれば、このいずれであるのかあるいはその両者であるのかは明らかになるであろう。

21-OHDの家族歴を有したり、出生時から外陰部の異常(両性的外陰部、陰核肥大)や明らかな皮膚色素沈着の増強を示す新生児には、ハイリスクスクリーニングを行うのが、早期発見の意味や法的性の決定のために推奨されているが、それは、新生児の血中17-OHP濃度が安定する日齢2以降に行うべきである。臍帯血や日齢0~1の血液では、正常であっても17-OHPは高く誤診の原因となる。

未熟児のほかに、従来から感染症や呼吸障害などのストレス下にある新生児も

偽陽性となりやすいことが指摘されてきた。これは副腎皮質の過剰刺激状態のためであり、同様のことが、現在の医療では行われることはきわめて稀であるが、新生児黄疸の治療としてACTH-Zを投与された新生児に起こり得る。このような新生児では、濾紙血17-OHP濃度のほかに濾紙血cortisol濃度も測定すれば著しい高値が得られることが多い。

他の病型のCAHでも濾紙血17-OHP濃度は高値となり得るであろう。例えば、直接法で交叉反応が問題視されている17 $\alpha$ -hydroxypregnenoloneやそのsulfateなどの3 $\beta$ -hydroxy- $\Delta^5$  steroidが著増する3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase欠損症が偽陽性となることは容易に予想できるし、11 $\beta$ -水酸化酵素欠損症も、cut-off値にもよるが、東京都のように8 ng/ml血清(4 ng/ml全血)といった低値を設定していれば、軽度上昇した17-OHPや明らかに増加した11-deoxycortisolやdeoxycorticosteroneなどの交叉反応により発見されるかもしれない。

妊婦への薬剤投与も偽陽性の原因として問題視されている。具体的には子宮頸管熟化剤であるdehydroepiandrosterone-sulfate(DHEA-S)と流・早産防止薬である黄体ホルモン製剤(17-OHPやprogesterone)であるが、これ以外の薬剤も可能性はある。これらを妊婦に投与するとその一部が胎児に移行し濾紙採血の行われる日齢4~6まで影響を及ぼすことは想像に難くない。ことにDHEA-Sは半減期が長くかつ投与される量も大量である。スクリーニング陽性者の受診

時には、分娩時の誘発や点滴の有無や出産間際までの早産防止剤の使用の有無を問診する必要もあろう。ただし問診ではその詳細は不明のことがほとんどであり、必要であれば出産施設への問い合わせも考える。

一過性高17-OHP血症という概念の良否は不明であるが、原因不明の一過性の高17-OHP血症と考えざるを得ない症例も実際に存在するようである。21-OHDのheterozygoteであるのか、厳密な意味では偽陽性ではないがnonclassical 21-OHD (late-onset form や criptic form) であるのかなど様々のことが考えられる。このような症例については、定期的なfollow upを行うようにしている。

行政的スクリーニングに移行してから、精密検査時には臨床的にはもちろんのこと検査上も全く正常で、濾紙血17-OHP濃度が数日前に高値であったとはとても考えられない症例も実際に増えてきた。このような症例では、出産した施設で採血されたときに濾紙血あるいは濾紙がステロイド製剤などで汚染された可能性が高い。この場合、濾紙血cortisol濃度を測定すると著しい高値を示したり、濾紙の未採血部でも17-OHPが測定できたり、あるいはpunch-out部位により測定値が著しく異なったりすることが多い。これまでの代謝異常やクレチン症のスクリーニングではこのようなトラブルはきわめて少なかったが、交叉反応の問題となるステロイドの測定では無視できない問題であり、かつステロイド軟膏やステロイドの注射剤は産科や新生児科では使用され

る頻度が高い。濾紙採血時にはこれまで以上に注意が必要である。

測定に伴うトラブルも重大なミスを引き得る。検体の取り違い、吸光度計測時のミスやキットの不備などが挙げられる。偽陰性の原因にもなり得るので細心な注意が要求される。

以上が偽陽性の原因分類とその説明であるが、偽陰性の原因についても検討しておくべきである。考えられるものとして、採血時や測定時の取り違い、母親や新生児への糖質コルチコイドの投与、またいまだ病因は明らかでないが新生児期早期の濾紙血17-OHP濃度は正常であるのに生後2~3週頃から異常を呈する21-OHD、late-onset 21-OHDなどが考えられる。母親へのステロイドの投与は、母親の基礎疾患によることもあろうが、近年報告されている21-OHD児妊娠の妊婦へのデキサメサゾンの投与<sup>2)</sup>がある。充分量が投与されていれば、偽陰性を示すことも考えられ、注意が必要である。

以上、21-OHDマススクリーニングでの偽陽性ならびに偽陰性の原因についてまとめた。

#### [文献]

- 1) 下澤和彦：先天性副腎過形成症のマススクリーニングの現状。小児医学、22(2):357-376, 1989.
- 2) David, M., et al.: Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. J. Pediatr., 105: 799-803, 1984.

表. マスクリーニング偽陽性の原因

- 
1. 新生児の血中17-OHP濃度が実際に高値の場合
    - (1) 副腎皮質の未熟性……未熟児
    - (2) ハイリスクスクリーニングなどによる早すぎる採血
    - (3) 副腎皮質の刺激状態
      - a) ストレス………仮死、低血糖、感染、先天性心疾患など
      - b) ACTH投与（黄疸に対して）
    - (4) 薬剤の影響………母親への薬剤投与  
（流早産治療薬や子宮頸管熟化剤）
    - (5) 一過性高17-OHP血症？
    - (6) 21-hydroxylase欠損症以外の先天性副腎過形成症  
（11 $\beta$ -hydroxylase欠損症？）
    - (7) ステロイドホルモン産生腫瘍
  
  2. 新生児の血中17-OHP濃度が実際には高値でない場合
    - (1) 17-OHP以外のステロイドの交叉反応
      - a) 血中ステロイドの交叉反応
        - ・ 副腎皮質の未熟性……未熟児
        - ・ 21-hydroxylase欠損症以外の先天性副腎過形成症  
11 $\beta$ -hydroxylase欠損症  
3 $\beta$ -OH-steroid dehydrogenase欠損症
        - ・ 母親への薬剤投与
        - ・ ステロイドホルモン産生腫瘍
      - b) 採血時あるいはその後のステロイドによる汚染
        - ・ 採血用濾紙の汚染……ステロイド軟膏、注射薬など
        - ・ 再生注射器や注射針による採血
    - (2) 測定に伴うトラブル
      - a) 検体の取り違いあるいはプレート挿入の誤り
      - b) キットの不備
      - c) 薬品によるプレートや器具の汚染
-



**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



[要約]先天性副腎過形成症スクリーニングでは、未熟児が偽陽性となりやすいことが指摘されているが、この他にも多くの原因が考えられる。本研究では、濾紙血中の 17 - hydroxyprogesterone 濃度 (濾紙血 17-OHP 濃度) が実際に高値である場合と、実際には高値でない場合とに分けて分析した。また、偽陰性の可能性についても触れた。