

先天性副腎過形成症の新生児マススクリーニングにおける偽陰性と
現行のカットオフ値に関する調査成績
(分担研究：マススクリーニングにおける見逃し例の頻度調査と対策)

下澤和彦*1、豊浦多喜雄*1、関野高弘*1、税所純敬*1、松本 勝*2

【要約】先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損症：21-OHD)の新生児マススクリーニングにおける偽陰性の全国調査を行ない、3,321,345名の新生児から2例が報告された。1例は濾紙血17-OHP濃度の上昇の明らかでなかった単純男性化型の女児で、1例は呼び出し時にすでに誤嚥により窒息死していた食塩喪失型の男児であった。この2例を加えた患児数は176名であり、偽陰性の頻度は2/176(1.14%)、新生児全体からは1/1,660,673であった。

現行のカットオフ値は施設間でさまざまで、重症例を発見するにはほぼ適切であったが、軽症例を発見するには高すぎる施設も少なくはなかった。偽陽性率の軽減は重要な課題ではあるが、高すぎるカットオフ値による偽陰性の危険についても留意すべきである。

【見出し語】先天性副腎過形成症、21-水酸化酵素欠損症、偽陰性、カットオフ値

【研究目的】

先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損症：21-OHD)の新生児マススクリーニングにおける偽陰性の実態を明らかにするとともに、その防止策について検討することを目的とした。

【研究方法】

アンケート調査

全国の54マススクリーニング検査機関に宛ててアンケート調査を行なった。

調査の主な内容は、(1)21-OHDマススクリーニングの期間、検査件数、要再採血数、要精密検査数、患児数とその病型別内訳、偽陰性数、(2)使用してきたならびに使用中の濾紙血17-OHP濃度測定用キットの種類とそのカットオフ値で

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

ある。

一般に偽陰性とはマスキリーニングで発見されなかったことを意味するが、21-OHDに関しては、食塩喪失型(SL型)が未治療であったり治療が遅れると副腎不全や電解質異常によって死亡することから、表2のように、「スクリーニングでは陰性であったが、後日21-OHDであることが判明したいわば”真の偽陰性”」のほかに、「濾紙血17-OHP濃度が高値であったためリコールしたが、その時点ですでに21-OHDのために死亡していたいわば”偽の偽陰性”」も含めることとした。

カットオフ値

調査したカットオフ値は、初回採血検体ならびに再採血検体各々での精密検査依頼基準値と再採血依頼基準値である。

カットオフ値の分析は、キット別に行なった。なお、測定値はすべて全血表示とした。

偽陰性の危険性の推定

現行のカットオフ値の安全性を検討するために、東京都で発見された濾紙血17-OHP濃度が軽度の上昇にとどまっていた症例が各施設で現行のカットオフ値でピックアップできるか否かを、初回採血検体と再採血検体各々につき検討した。

この症例は再々採血を経て診断されたSV型の男児である。初回採血検体の濾紙血17-OHP濃度は、直接法7.8 ng/ml、抽出法6.8 ng/mlと、東京都での再採血基準(抽出法2.5 ng/ml)を上回ったため再採血としたが、再採血検体の濾紙血17-OHP濃度は初回採血時よりむしろ低下し、直接法5.2 ng/ml、抽出法3.6 ng/mlであ

った。基準値を満たしたため再々採血とし、これにより直接法114 ng/mlと抽出法106 ng/mlが得られ、上記の診断を得た。

【研究結果】

アンケート回収率

依頼した54施設のうち53施設から回答があり、回収率は98%であった。53施設のうち1施設では21-OHDスクリーニングを行なっていなかったため、実際には52施設(表1)からの回答を集計した。

マスキリーニング成績集計結果

全国52施設からのマスキリーニング結果の集計を表3に示した。使用キットはC社とE社の2種類であり、その使用比はほぼ1:1であった。

(1)検査総数、再採血数、精密検査数ならびに患者数

調査対象期間は、21-OHDマスキリーニング開始から平成3年3月ないし集計のまとまっている時点までとした。

検査総数は3,321,345名であり、ここから176名の患者が確認され、その発生率は1/18,871であった。C社とE社とでは発生率に差はなかった。

再採血率と精密検査率は、各々、C社では0.37%と0.032%、E社では0.48%と0.040%とC社でやや低値であった。

(2)偽陰性について(表4)

先に述べたように、21-OHDマスキリーニングでの偽陰性には、発見できなかったいわば”真の偽陰性”と、発見されていたが間に合わなかった”偽の偽陰性”との2種類がある。むろん検体の取り違いや事務的なミスによる偽陰性もあろうが、今回の調査では報告はなかった。

今回の調査では、“真の偽陰性”1例と“偽の偽陰性”1例の計2例が報告され、その発生率は、新生児3,321,345名に対し2名(1/1,660,673)、患児176名に対し2名(2/176:1.1%)であった。

“真の偽陰性”の1例(表3の症例1)はSV型女児で、日齢5の濾紙血17-OHP濃度がE社キット直接法で3.5 ng/ml(M+0.2SD)と正常範囲であったために発見されなかった。直接法で上位のものを抽出法で確認するいわゆる2ステップ法では、抽出法にまで至らないケースであり、臨床症状から発見され生後5カ月時から治療されている。

“偽の偽陰性”の1例(表3の症例2)はSL型男児で、日齢6と日齢10の濾紙血17-OHP濃度が高値であったためリコールとなったが、その時点ですでに死亡していた症例である。検査に休日をはさんだことや広範囲の地域を扱っているなどの側面もあった上に、日齢10の退院時(帝王切開分娩)には、男児であったためもあり、臨床症状はほとんど認めず、出生体重からの体重減少も110gと正常であったことも関与していると考えられる。また、退院後2日に誤嚥により窒息死しているが、急性副腎不全がどの程度関与していたかは不明である。

カットオフ値の調査成績(表5-1と-2)

(1)直接法と抽出法の採用率

濾紙血17-OHP濃度の測定ならびに判定を直接法のみで行なうのかあるいは抽出法を併用するののかについては、いわゆる2ステップ法が一般的であるが、いまだ確立されたものではない。

実際に、初回採血検体と再採血検体の測定を通じて抽出法によるデータを判断基準に用いていない施設が2施設あり、また反対に直接法を判断基準に用いていない施設が7施設あった。

(2)重症患児発見のためのカットオフ値

重症あるいは急速進行例を早期に発見するには、初回採血検体での精密検査のためのカットオフ値の設定が重要であるが、C社キットでは直接法30~80 ng/ml、抽出法7~50 ng/mlで、E社キットでは直接法10~80 ng/ml、抽出法4~30 ng/mlで、ともに施設間で著しいばらつきは認められたものの、おおむね妥当な値であった。

(3)軽症患児を見逃さないためのカットオフ値

軽症21-OHDを逃さず発見するにはカットオフ値の低い方が有利であるが、低すぎると偽陽性が増加する。

各施設でさまざまな工夫がなされているが、検体数が多かったり、広範囲を扱わねばならない地域では、再採血検体での精密検査のための基準値を若干高めにして、より低い基準値で再々採血(3回目採血)も行なっている。表5-1と-2中の再採血検体での精密検査基準値が、C社キットで20 ng/ml、E社キットで10 ng/mlとやや高めのところがあり、これらの再々採血の基準値は、C社キットで7~10 ng/ml、E社キットで2.5~3.5 ng/mlと妥当な値であった。

以下には、東京都で発見された17-OHPの上昇の軽度であったSV型を、各施設の現行のカットオフ値で発見できるか否かの実際的な検討結果を示す。測定は

E社キットで行なわれたので、検討の対象はE社キットを採用している施設に限られる。なお、前述のように、本症例の濾紙血17-OHP濃度は、初回採血検体で直接法7.8 ng/mlと抽出法6.8 ng/ml、再採血検体で直接法5.2 ng/mlと抽出法3.6 ng/mlであった。

初回採血検体では、28施設中抽出法を採用していない3施設(3/28：10.7%)で同定できなかった。

再採血検体については、27施設中(1施設が再採血を行なわない)14施設(14/27：51.9%)で同定できなかった。これらの施設での再採血検体でのカットオフ値の最低値は、1施設での直接法10 ng/mlを除き、すべて抽出法での4 ng/mlであった。

〔考察〕

21-OHDのスクリーニングが行政的に開始されてから約3年が経過した。この間に多数の患児が発見され、本邦における発生頻度も約19,000人に1人であることが判明した。

しかしながら、本マススクリーニングの経験が蓄積されるにつれ、発見された際にすでに重篤な状態であったSL型の症例や、反対に濾紙血17-OHP濃度の上昇の程度が軽度であったために正常と判定される危険のあった症例の存在も明らかになってきている。

本研究では、全国的に偽陰性例すなわちスクリーニングでは発見されなかった軽症例あるいは非典型例(いわば”真の偽陰性例”)や、スクリーニングでは17-OHPの異常高値が発見されていたがリコール時にすでに死亡していた重篤例(い

わば”偽の偽陰性例”)などの実態調査を行なった。

その結果、”真の偽陰性例”と”偽の偽陰性例”が各々1例ずつ計2例が報告された。開始して間もないスクリーニングであることを考慮するとこの数は必ずしも多くはないと考えられるが、実際には偽陰性例の把握が十分でない可能性も否定できない。具体的には、濾紙血17-OHP濃度が高値であったが報告時にすでにほかの合併症で死亡したと考えられた未熟児が正しく21-OHDでなかったといえるかとか、軽症のSV型21-OHD(とくに男児)が漏れなく発見されているかとか、いくつかの疑問は残る。マススクリーニングで発見されなかった患児あるいはそのデータの今後の集積に待たねばなるまい。

現在各施設で採用しているカットオフ値に関しては、初回採血時での精密検査基準値はおおむね妥当と考えられた一方で、カットオフ値の下限については一部の施設でやや高めである印象を受けた。

濾紙血17-OHP濃度測定用キットの基準値(正常値)は本来一定であるべきであるが、実際には若干ながら動揺しており、常日頃から、正常値の分布およびカットオフ値の設定に注意を向けているべきである。とくに基準値の低下した際には、アッセイあるいはプレート内での上位数パーセントを再検するかカットオフ値を変更する(下げる)などのきめ細かな配慮が必要であろう。また、精密検査を依頼するほどではない程度の濾紙血17-OHP濃度上昇を示す例では、繰り返し濾紙採血を行なうことによって、その見逃し

を回避するべきであると考える。

精密検査の際にも、既報（東京都予防医学協会年報1989年度版、p162-166）のように、軽症例では採血時刻やストレスの大小によって血中17-OHP濃度が変化することも考慮し、濾紙血17-OHP濃度の日内変動のチェックを行なうことも必要であろう。

重症例の救命に関しては、著しい高17-OHP血症を認めた際には、時間のロスなく患者の搬送を可能にするべく、産院—検査センター—専門医療機関の連携を常日頃から密にしておく必要がある。また、正確な濾紙血17-OHP濃度の報告も重要であるが、そのために報告日が遅れ

ることは避けるべきであり、とくに検体数が少なく測定の間隔が大きい地域では注意が必要である。今回の調査では、初回採血検体で精密検査を依頼するカットオフ値に直接法による測定値も用いている施設が多かったことが判明したが、これは迅速な報告を意図したものであると考えられる。産院あるいは未熟児センターに対してこのことを十分に説明し理解を得ることも肝要である。

以上、新生児21-OHDスクリーニングの偽陰性ならびに現行のカットオフ値の実態調査と偽陰性の防止策について報告した。

表1. アンケート調査協力施設

北海道立衛生研究所、札幌市衛生研究所、青森県環境保健センター
岩手県立衛生研究所、宮城県環境保健センター、秋田県衛生科学研究所
由利組合総合病院、山形県衛生研究所、福島県衛生公害研究所
茨城県総合健診協会、栃木県保健衛生事業団、群馬県健康づくり財団
埼玉県立小児医療センター、千葉県予防衛生協会、東京都立衛生研究所
東京都予防医学協会、神奈川県予防医学協会、新潟県保健衛生センター
富山県衛生研究所、石川県予防医学協会、福井県衛生研究所、甲府市医師会
長野県長野総合健康センター、静岡県予防医学協会、名古屋市衛生研究所
岐阜県公衆衛生検査センター、滋賀県保健衛生協会、三重県衛生研究所
愛知県健康づくり振興事業団、京都市衛生公害研究所、大阪予防医学協会
大阪府立母子保健総合医療センター、大阪市環境保健協会、兵庫医科大学
神戸市医師会医療センター、岡山県環境保健センター、鳥取県立中央病院
和歌山県衛生公害研究センター、島根県立中央病院、山口県予防保健協会
広島市医師会臨床検査センター、下関市医師会病院、香川県衛生研究所
徳島県保健環境センター、愛媛県立衛生研究所、化学及血清療法研究所
高知県衛生研究所、長崎県総合保健センター、鹿児島県民総合保健センター
大分市医師会立アルメイダ病院、佐賀県医師会成人病予防センター
沖縄県公害衛生研究所

(以上52施設)

表2. 偽陰性の種類とその原因

偽陰性の種類	原因
スクリーニングでは陰性(正常)であったが、後日、先天性副腎過形成症であることが判明した場合	・スクリーニング時には17-OHPが上昇していない非典型例の存在 ・高すぎるカットオフ値
スクリーニングでは異常値であったが、呼び出した時点で、すでに先天性副腎過形成症のために死亡していた場合	・急速に進行する重症例の存在 ・スクリーニングシステムの問題 (検体郵送や患者搬送における空間的・時間的問題)

表3. マスクリーニングの集計結果

	施設数	検査総数	再採血数 (率)	精密検査数 (率)	患者数 (頻度)	偽陰性 数
C社	24	1,631,235	6,114 (0.37%)	517 (0.032%)	90 (1/18,124)	1
E社	28	1,690,110	8,047 (0.48%)	671 (0.040%)	86 (1/19,652)	1
総数	52	3,321,345	14,161 (0.43%)	1,188 (0.036%)	176 (1/18,871)	2

表4. 偽陰性例の諸所見

	病型	性	特徴	濾紙血17-OHP濃度*			転帰
				日齢	直接法	抽出法	
症例1	SV型	女	Disc 17-OHPが正常範囲	5	3.5 (+0.2SD)	未施行	生後5ヵ月より治療開始
症例2	SL型	男	急速進行 休日誤 日嚔	6	619	226	日齢12に窒息により死亡
				10	2,597	553	

*: ng/ml全血

表5-1. カットオフ値の調査成績 (C社キット)

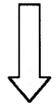
施設NO	初回採血検体				再採血検体			
	精密検査		再採血		精密検査		再々採血	
	D法	E法	D法	E法	D法	E法	D法	E法
1	80	—	26	—	40	—	26	—
2	50	—	30	(5)	30	(5)	(30)	(5)
3	(30)	10	(30)	7	—	7	30	—
4	50	—	30	10	30	10	30	10
5	(80)	20	(30)	7	(80)	20	(30)	7
6	(96%)	20	(96%)	8	(96%)	8	—	—
7	40	15	20	8	20	8	—	—
8	80	20	30	8	30	8	—	—
9	(80)	—	—	7	—	7	—	—
10	60	20	40	7	40	7	—	—
11	—	30	—	10	—	10	—	(10)
12	50	10	30	8	30	8	(30)	(8)
13	—	10	50	8	—	8	—	—
14	50	10	25	10	25	10	—	—
15	50	20	18	8	50	20	18	8
16	—	50	50	8	—	8	—	(7)
17	—	30	80	10(7)	80	10	—	—
18	—	30	30	8	—	8	—	—
19	50	20	20	8	20	8	—	—
20	50	10	30	8	50(30)	10	—	10
21	40	30	20	5	20	5	—	—
22	—	20	—	10	—	20	—	10
23&24	50	20	—	8	50	8	—	—
施設数 (%)	18 75.0	20 83.3	20 83.3	23 95.8	17 70.8	23 95.8	7 29.2	9 37.5
平均値	52.4	20.7	29.5	8.0	37.1	9.7	27.7	8.3
最低値	30	10	18	5	20	5	18	5
最高値	80	50	80	10	80	20	30	10

(): 参考

表5-2. カットオフ値の調査成績 (E社キット)

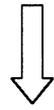
施設NO	初回採血検体				再採血検体			
	精密検査		再採血		精密検査		再々採血	
	D法	E法	D法	E法	D法	E法	D法	E法
1	10	—	4.5	3	8	3	—	—
2	50	10	—	95%	—	4	—	—
3	30	20	8	4	15	8	8	4
4	40	—	8	—	8	—	—	—
5	30	—	7	—	7	3(4)	—	—
6	30	10	7	2	20	4	7	2
7	30	10	—	3.5	30	10	—	3.5
8	50	10	95%	4	—	4	—	—
9	—	4	—	2.5	—	4	—	2.5
10	—	4	—	3	—	3	—	—
11	30	7	10	4	10	4	—	—
12	30	—	5	3	5	3	—	—
13	—	10	—	2.5	—	2.5	—	2.5
14	30	10	10	4	10	4	—	—
15	—	10	—	2.5	—	10	—	2.5
16	50	30	4	4	4	4	—	—
17	50	—	10	—	10	2	—	—
18	20 (7)	4	—	—	—	—	—	—
19	30	10	—	4	—	4	—	—
20	(20)	10	—	3.5	—	3.5	—	—
21	30	—	—	4	—	4	—	—
22	—	10	—	4	—	10	—	4
23	30	10	—	3	—	10	—	3
24	80	—	10	—	10	—	—	—
25	30	10	—	4	—	4	—	—
26	医師	医師	10	4	医師	医師	10	4
27	50	10	—	4(95%)	—	4	—	—
28	20	—	8	4	8	4	—	—
施設数 (%)	23 82.1	20 71.4	14 50.0	23 82.1	14 50.0	25 89.3	3 10.7	9 32.1
平均値	35.0	10.5	7.8	3.5	11.2	4.8	8.3	3.1
最低値	10	4	4	2	4	2	7	2
最高値	80	30	10	4	30	10	10	4

(): 参考



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(21-水酸化酵素欠損症:21-OHD)の新生児マススクリーニングにおける偽陰性の全国調査を行ない、3,321,345名の新生児から2例が報告された。1例は濾紙血17-OHP濃度の上昇の明らかでなかった単純男性化型の女児で、1例は呼び出し時にすでに誤嚥により窒息死していた食塩喪失型の男児であった。この2例を加えた患児数は176名であり、偽陰性の頻度は2/176(1.14%)、新生児全体からは1/1,660,673であった。現行のカットオフ値は施設間でさまざま、重症例を発見するにはほぼ適切であったが、軽症例を発見するには高すぎる施設も少なくはなかった。偽陽性率の軽減は重要な課題ではあるが、高すぎるカットオフ値による偽陰性の危険についても留意すべきである。