

先天性副腎過形成症マス・スクリーニング陽性者の精査・診断法 (分担研究：スクリーニング精度管理のあり方に関する研究)

下澤和彦^{1,2}、税所純敬¹、豊浦多喜雄¹、杉山由賀里¹、関野高弘¹、松本勝³

要約：スクリーニング陽性者に対して、古典型21-OHDでは速やかな治療が必要である一方で、非古典型21-OHD患者や偽陽性者に対しては不必要な治療を行わないことが重要である。症状を有していない陽性者における21-OHDと非21-OHDの鑑別は、血清17-OHP、 Δ^4 -A、T、血漿ACTH濃度や、尿中PT-3-Gの測定のみでは不可能であったが、濾紙血による17-OHP日内変動およびrapid ACTH負荷試験により可能だった。しかし非古典型と古典型との鑑別は日内変動、rapid ACTH負荷試験だけでは不十分であった。またDNA分析でも今回の患者の異常は従来報告されているものとは異なり、遺伝子解析でも両者の鑑別は不可能と考えられた。非古典型の診断は、家族や同胞におけるHLA解析や無治療での経過観察により行ったものであり、現時点では軽症単純男性化型と非古典型の鑑別には注意深い経過観察が不可欠と考えられた。

見出し語：古典型21-OHD、非古典型21-OHD、濾紙血17-OHP日内変動、rapid ACTH負荷試験

研究方法

スクリーニングの精度管理として、患者をもれなくピックアップすることに加えて、スクリーニング陽性者の正確な診断が極めて重要と考えられる。1989年1月～1994年12月に当科を受診した陽性者は69例であり、13例が古典的21-OHD、2例が非古典的21-OHDと診断され、偽陽性者は54

例でこのうち 3β -hydroxysteroid dehydrogenase欠損症(3β -HSD)と考えられた例が1例であった。当科では、原則として、全陽性者に対して1回採血中各種ステロイド濃度や1回尿中Pregnenetriol-3-glucuronide(PT-3-G)濃度を測定し、表1の基準で入院の上、21-OHDか否かの鑑別を行っているが、古典的な症状に乏しい陽性者に対する確定診

1. 東京医科歯科大学医学部小児科 (Dept. of Pediatrics, Tokyo Medical and Dental Univ.)
2. 光ヶ丘小児科 (三島市) 3. 東京都予防医学協会 (Toko Health Service Association)

断の方法として、濾紙血17-OHP日内変動検査や rapid ACTH負荷試験の有効性につき検討した。

結果

最終的に古典型21-OHD、非古典型21-OHD、 3β HSDDならびに偽陽性と診断されたスクリーニング陽性者の精検時における血清17-OHP、Androsten-dione(Δ^4 -A)、Testosterone(T)と血漿ACTH濃度を図1に示した。21-OHD患者と非21-OHD患者の鑑別に関しては、ACTH濃度は全ての群で重なりを認め不十分であった。またTや Δ^4 -Aは、塩喪失型と他の群で重なりを認めなかったが、単純男性化型や非古典型と偽陽性で重なりを認め、鑑別診断には不十分であった。17-OHPは古典型21-OHDと偽陽性の間で重なりはなく有用性を認めたが、非古典型と偽陽性で一部重なりを認め、また偽陽性者でも10 ng/mlを越えることがあり、1回採血のみでの鑑別は不可能と考えられた。

図2に、陽性者における1回尿中PT-3-G/Cre比を正常新生児・乳児の95%許容限界値とともに示した。21-OHD患児と 3β -HSDD例では明らかに上昇していたが、偽陽性者の一部では正常と患者の中間に位置する群が認められ、21-OHD患児に匹敵する尿中PT-3-G/Cre比を認めた例もあった。すなわち1回尿中PT-3-G/Cre比単独では、21-OHDと非21-OHDの確実な鑑別は困難であったが、尿中PT-3-G/Cre比が正常であれば21-OHDは否定しうると考えられた。

図3に濾紙血17-OHPの日内変動の結果を示した。最終的に偽陽性と考えられた17例中11例は1日6回の全てで抽出法の感度の2ng/ml以下であったが、 3β -HSDD症例や偽陽性と考えられた例のうち3例では軽度高値が持続した。一方で、非古

典型21-OHDでは高値が持続していた。すなわち1日6回の複数回採血により明らかな17-OHP高値をとらえることが可能であった。

非古典型21-OHDと 3β -HSDDと考えられた例での rapid ACTH負荷試験の結果を図4に示した。図中に偽陽性例での17-OHP濃度の上限を斜線で示した。 3β -HSDDと考えられている症例では頂値が14.9 ng/mlと軽度の反応を認め、非古典型症例ではそれぞれ30.2、77.7 ng/mlと明らかな高反応を認めた。すなわち rapid ACTH負荷試験によれば、非古典型を含めた21-OHDと非21-OHDの鑑別は可能と考えられた。

考案

CAHのスクリーニングでは、古典型の患者に対しては速やかに治療を開始する一方で、不必要な治療を行わないことが重要である。明らかな症状のない陽性者に対しては、まず17-OHPや尿中PT-3-Gを測定し、高値であれば17-OHPの日内変動検査や rapid ACTH負荷試験を行い、21-OHDか非21-OHDかを鑑別することが必要である。ACTH負荷における過剰反応は疾患特異性が高いと考えられるが、新生児期における古典型と非古典型の鑑別や 3β -HSDDの診断に関しては未だ不明の点が多い。今回の非古典型の診断は、家族や同胞のHLA解析や臨床経過の観察により行ったものであり、DNA分析では欧米で多く発見されている第7エクソンの異常はなく第4エクソン及び第3エクソン上流の異常を認めた。現時点では、日本人における非古典型の遺伝子異常に関する情報は極めて少なく、軽症単純男性化型と非古典型の鑑別に決定的なものではなく、これらの鑑別に困難な例に対しては、注意深い経過観察が不可欠と考えられる。

陽性者の入院精査適応基準

- 1 臨床症状から21-OHDが明らかな例
- 2 HPLCにより17-OHPの位置にピークを認めた例
- 3 21-OHDのチェックリスト項目陽性例
体重増加不良、高K血症
- 4 精検時の血清17-OHPが軽度高値の症例
- 5 スクリーニングの再採血以降の陽性者
- (6 男児)

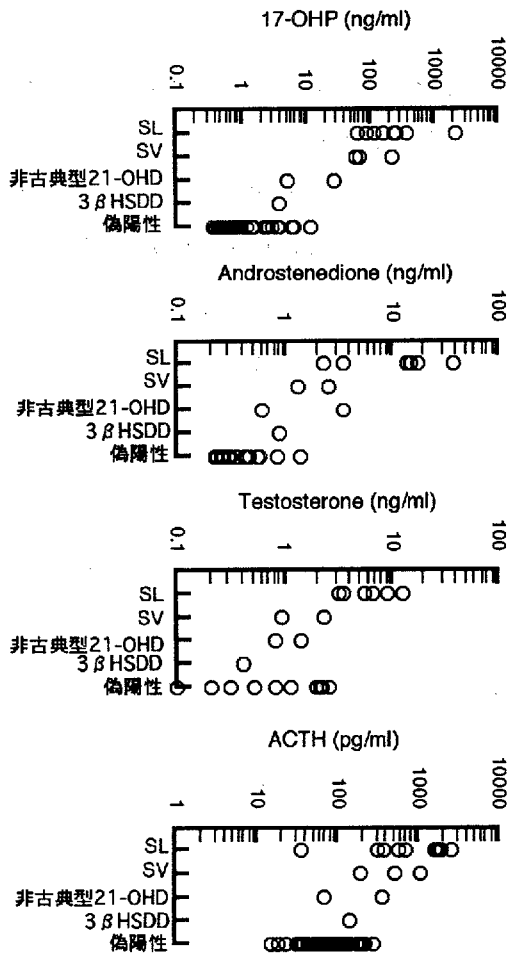


図1 スクリーニング陽性者における血清17-OHP、Androstenedione、Testosterone、血漿ACTH濃度

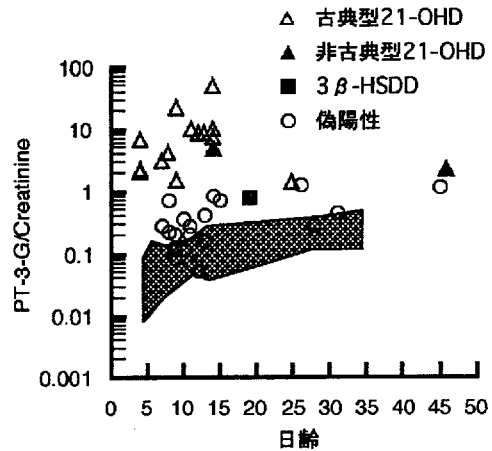


図2 21-OHD患者とスクリーニング陽性者におけるPT-3-G/Creatinine比

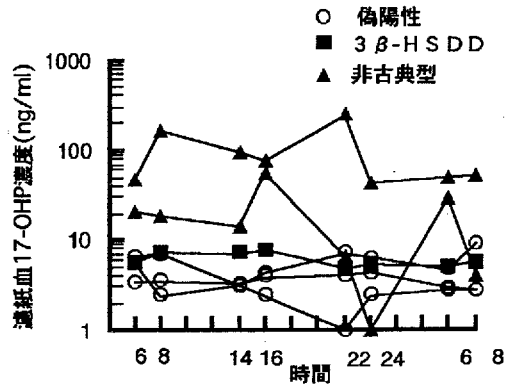


図3 非古典型21-OHD、3β-HSDDおよび偽陽性における濾紙血17-OHPの日内変動

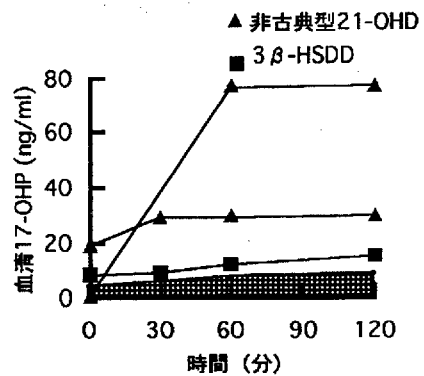


図4 非古典型21-OHD、3β-HSDD例におけるrapid ACTH負荷試験



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:スクリーニング陽性者に対して、古典型 21-OHD では速やかな治療が必要である一方で、非古典型 21-OHD 患者や偽陽性者に対しては不必要な治療を行わないことが重要である。症状を有していない陽性者における 21-OHD と非 21-OHD の鑑別は、血清 17-OHP、4-A、T、血漿 ACTH 濃度や、尿中 PT-3-G の測定のみでは不可能であったが、濾紙血による 17-OHP 日内変動および rapidACTH 負荷試験により可能だった。しかし非古典型と古典型との鑑別は日内変動、rapidACTH 負荷試験だけでは不十分であった。また DNA 分析でも今回の患者の異常は従来報告されているものとは異なり、遺伝子解析でも両者の鑑別は不可能と考えられた。非古典型の診断は、家族や同胞における HLA 解析や無治療での経過観察により行ったものであり、現時点では軽症単純男性化型と非古典型の鑑別には注意深い経過観察が不可欠と考えられた。