

先天性副腎過形成症マス・スクリーニングにおける濾紙血17-OHP濃度の陽性基準値標準化の試み (分担研究: スクリーニングの精度管理のあり方に関する研究)

下澤和彦^{1,2}、小山さとみ¹、豊浦多喜雄¹、税所純敬¹、松本 勝³

要約：昨年度のアンケート結果をもとに、7位抗体キット、3位抗体キット別に先天性副腎過形成症マススクリーニング陽性基準暫定案を作成し、各検査施設に対してその実施の可能性について調査し、新たに陽性基準案の作成を試みた。7位抗体キットでは、上位3～5パーセント以上あるいは直接法で4～7ng/ml以上を再測定し、抽出法で3～3.5ng/ml以下を正常、10ng/mlまでを再採血、10ng/ml以上を初回即精検とした。再採血検体については、再々検を行わない場合は、3～3.5ng/mlを正常と精検の基準とした。3位抗体キットでは、上位3～5パーセント以上あるいは直接法で20ng/ml以上を再測定し、抽出法で(5～)8ng/ml以下を正常、(10～)20ng/mlまでを再採血、(10～)20ng/ml以上を初回即精検とした。再採血検体については、再々検を行わない場合は、(5～)8ng/mlを正常と精検の基準とした。再々採血を行う場合は、再検検体の判定は、初回検体と同様に行うこととしたが、再々検は、対象児の状況（低体重児など）、判定日齢や地域の実情に即して行うこととした。初回検体の判定は日齢7～14までとしたが、抽出法による測定までに時間を要する場合は、短時間法による測定なども必要と考えられた。

見出し語：新生児マス・スクリーニング、先天性副腎過形成症、濾紙血17-OHP濃度、陽性基準案

【研究目的】 17-OHP測定用の7位抗体キット、3位抗体キット別に、全国的に統一された陽性基準値の設定を試みることを目的とした。

先天性副腎過形成症マススクリーニング陽性基準暫定案を作成し、各施設に対して、この暫定案の実施の可能性についてアンケート調査を行った。その回答を

【研究方法】 昨年度の本研究結果をもとに、先天性副腎過形成症マススクリーニング陽性基準暫定案をもとに、初回採血検体、再採血検体および再々採血

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 (Tokyo Health Service Association)

検体の判定基準についてと、それぞれの判定日齢、低体重児での取り決めなどについての案を作成した。

【結果】 以下に各キット別の結果を述べる。

1. 7位抗体キット使用施設（29施設からの回答）

初回採血検体の判定基準に対する回答を表1に示した。再測定基準には、直接法の上位パーセントイルを採用している施設が26あり、実測値による基準（多くは4～7 ng/ml以上）を採用している施設が13あった。再測定検体の抽出法による判定基準については、昨年度のアンケート結果より単純男性化型の患児が3.4 ng/mlで2例、4.8 ng/mlで1例発見されていること、また、同様の値で非古典型の患児が発見されていることなどから、暫定案では3 ng/ml未満を正常、3～10 ng/mlを再検とした。昨年度のカットオフ値に関するアンケート結果では11施設で3 ng/mlより高い値を採用していると考えられたが、今回の回答では、再検率が上昇する（0.73%あるいは0.57%）ために、より高い（3.5 ng/ml前後）値を希望する施設が2施設あった。初回即精検基準に関しては、ほとんどの施設で10 ng/mlを採用していたが、9施設では直接法による即精検基準（20～50 ng/ml）を採用していた。

再採血検体の判定は、暫定案では、抽出法による初回判定基準と同じとしたが、表2に示したように、基準を変更した施設は精検のための基準値を抽出法50 ng/mlから10 ng/mlに下げた1施設のみであった。

再々採血（すなわち3回目採血）検体の判定については、2.5～3.0 ng/ml以上を精検とする施設が多い一方で、再々検は不要ないしは再検までで最終判断をすべきであるとの意見が11施設からあった。

結果として、2施設が基準を緩和するよう希望し、2施設が基準を厳しくするよう希望し、16施設から原案は妥当ないしは採用可能との回答が得られた。

2. 3位抗体キット使用施設（21施設からの回答）

初回採血検体の判定に対する回答を表3に示した。7位抗体キットの場合と同様に直接法の上位数パーセントイルの検体を再測定する施設がほとんどであった（19施設）が、直接法実測値による再測定基準（18～30 ng/ml）を採用（もしくはパーセントイル法と併用）する施設が11施設あった。再測定検体の抽出法による判定基準は、塩喪失型の患者が9.6 ng/ml、型不明の患者が7.9、8.4、9.5 ng/mlで発見されていることから、暫定案では8 ng/ml未満を正常、8～20 ng/mlを再検とした。8 ng/mlより高い値を正常者カットオフ値とした施設が1施設、8 ng/mlより低い値を採用しているところが10施設あり、初回精検基準を20 ng/mlより高く設定していた施設は2施設、逆に20 ng/mlより低く設定していた施設は6施設あった。5施設で、直接法による即精検基準（40～50 ng/ml）を採用していた。

再採血検体の判定基準に対するアンケート結果を表4に示した。4施設で初回検体（再測定検体）の基準から変更があった。正常カットオフ値に関しては8 ng/mlより高い値を設定している施設は無く、精検基準についてもすべての施設で20 ng/ml以下であった。ただし、再検検体を直接法のみで判定している施設が1施設あった。

再々採血については、7位抗体施設からと同様に9施設から不要ないしは困難との回答があった。

結果として、陽性基準値の設定に関しては、8施設から原案は妥当ないしは採用可能との回答が得られ、別の9施設からはより厳しくすべきであるとの回答が得られた。

3. 判定期日

暫定案においては、初回、再採血、再々採血検体の判定をそれぞれ日齢10～14、14～21、21～28までとしていたが、初回採血検体の判定は、抽出法による再測定を速やかに行うことができない場合があ

り困難との回答がある一方で、検体送付の遅延が無ければ可能という回答も多くみられた。再検以降の判定では、再検をくり返してはならず精検を延ばすべきでないという意見がある一方で、再採血が通常1ヶ月健診の時に行われているため暫定案の期日以内に判定することができないとする地域もあった。

以上のアンケート結果をもとに、「先天性副腎過形成症マススクリーニング陽性基準案」を図1のように作成した。

【考案】 スクリーニング陽性基準値の設定に当たって、低濃度域で発見された患者の濾紙血17-OHP値を参考にした。しかしながら7位抗体キットを使用している2施設から暫定案通りに遂行すると再検率が高くなるという指摘があった。これらの施設では他の施設とは製造元の異なるキットを使用しており、同じ7位抗体でも製造元が異なる場合は、若干の修正が必要と考えられた。この修正のために7位抗体キット使用では再検基準値に（ ）書きで新たな基準を加えた。3位抗体キットでは、暫定案の基準より低い基準を使用している施設が多かったため、これらの施設で使用されている基準を追加した。

アンケートの回答のあったすべての施設で、何らかの形で抽出法による測定を行っていた。従って、「基準案」は抽出法による測定を行うことを前提として作成したが、13施設で直接法による即精検基準を設定していたが、直接法測定値のみにより再検あるいは精検を決定するためには、厳密な精度管理が必要と考えられる。抽出法による測定が速やかに行えないのであれば、標準法ではなく短時間法による測定を積極的に応用するなどの工夫は可能である。

再検以降の判定に関しては、必ずしも再々採血は必要ではなく、測定が速やかに行えるか否か、精検率を低下させる必要があるか、などの地域の実情に

より選択すべきと考えられた。

判定期日の条件を満たすためには、検査施設の努力のみならず、採血機関の協力が不可欠である。多くの検査施設から検体送付の遅延がなければ判定期日を満たすことは可能との回答があったことや、再採血や再々採血が1カ月健診時で行われている地域があったことなどは、採血機関に対しての更なる情報の提供による改善が必要と考えられた。

今回の陽性基準案は、前年度の研究結果をもとに暫定案を作成し、暫定案の実施の可能性について各検査施設にアンケート調査を行い、その回答をもとに作成したものである。従ってこの案に従って実際のスクリーニングを運用したのではなく、再検率、精検率などに関しては不明であるが、この案を実施していく過程で、修正すべき点は明らかになってくると考えられる。今後、この基準案により行われたスクリーニング成績あるいはそれに伴う問題点などを明らかにし、より適切な基準値の設定を試みたい。

【謝辞】 以下に今回のアンケートに御協力いただいた施設を掲げます。ここに改めて深謝致します。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、岩手県衛生研究所、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、宮城県保健環境センター、仙台市衛生研究所、福島県衛生公害研究所、栃木県保健衛生事業団、群馬県健康づくり財団、茨城県総合健診協会、埼玉県立大宮小児保健センター、東京都立衛生研究所、東京都予防医学協会、千葉県予防衛生協会、神奈川県予防医学協会、静岡県予防医学協会、長野県長野総合健康センター、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、岐阜県公衆衛生検査センター、愛知県健康づくり振興事業団、名古屋市衛生研究所、三重大学医学部小児科、京都市衛生公害研究所、滋賀県保健衛生協会、

大阪市環境保健協会、大阪予防医学協会、大阪府立母子保健総合医療センター、和歌山県衛生公害研究センター、兵庫医科大学病院、神戸市医師会医療センター西神診療所、岡山県環境保健センター、広島市医師会臨床検査センター、島根県立中央病院、山口県予防保健協会、下関市医師会病院、愛媛県立衛

生研究所、香川県衛生研究所、徳島県保健環境センター、高知県衛生研究所、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、長崎県総合保健センター、化学及血清療法研究所、鹿児島県民総合保健センター、沖縄県総合保健協会

表1 初回採血検体判定基準（7位抗体キット使用施設）

	暫定案	アンケート結果	
再測定基準	上位3~5パーセント以上	上位3~5パーセント	26施設
		直接法による再測定基準を設定	13施設
初回判定基準			
正常	3 ng/ml未満	3 ng/mlより高い施設	11施設
再採血依頼	3~10 ng/ml	3 ng/mlより低い施設	2施設
初回即精検	10 ng/ml以上	10 ng/mlより高い施設	2施設
		10 ng/mlより低い施設	1施設
		直接法による即精検基準	9施設

表3 初回採血検体判定基準（3位抗体キット使用施設）

	暫定案	アンケート結果	
再測定基準	上位3~5パーセント以上	上位3~5パーセント	19施設
		直接法による再測定基準を設定	11施設
初回判定基準			
正常	8 ng/ml未満	8 ng/mlより高い施設	1施設
再採血依頼	8~20 ng/ml	8 ng/mlより低い施設	10施設
初回即精検	20 ng/ml以上	20 ng/mlより高い施設	2施設
		20 ng/mlより低い施設	6施設
		直接法による即精検基準	5施設

表2 再採血検体判定基準（7位抗体キット使用施設）

	暫定案	アンケート結果	
正常	3 ng/ml未満	3 ng/mlより高い施設	11施設
再々採血依頼	3~10 ng/ml	3 ng/mlより低い施設	2施設
精検	10 ng/ml以上	10 ng/mlより高い施設	1施設
		10 ng/mlより低い施設	1施設
		再々採血不要	11施設

表4 再採血検体判定基準（3位抗体キット使用施設）

	暫定案	アンケート結果	
正常	8 ng/ml未満	8 ng/mlより高い施設	0施設
再々採血依頼	8~20 ng/ml	8 ng/mlより低い施設	10施設
精検	20 ng/ml以上	20 ng/mlより高い施設	0施設
		直接法による精検基準	1施設
		再々採血不要	9施設

先天性副腎過形成症マス・スクリーニング陽性基準案（試案）

（アンケート調査後作成）

1 初回採血検体の判定

- (1) 初回採血検体で17-OHP直接法を行い、測定結果の95～97パーセントイル以上のものおよび4～7 ng/ml全血（7位抗体キット）以上あるいは20ng/ml全血（3位抗体キット）に対して17-OHP抽出法を行う。なお、17-OHP直接法の結果が異常高値（7位抗体キットで20ng/ml全血、3位抗体キットで40ng/ml全血以上）の場合は、短時間法を応用するなどして速やかに抽出法を実施する。
- (2) 17-OHP抽出法の値が7位抗体キットで10ng/ml全血、3位抗体キットで(10～)20ng/ml全血以上の場合は、速やかに精密検査を依頼する。
17-OHP抽出法の値が7位抗体キットで3(3.5)～10ng/ml全血、3位抗体キットで(5～)8～(10～)20ng/ml全血の場合は、再採血（2回目採血）を依頼する。

初回採血検体の判定は日齢7～14までに行う。

2 再採血検体の判定

- (1) 再々採血を行う場合：初回17-OHP抽出法の値が7位抗体キットで10ng/ml全血、3位抗体キットで(10～)20ng/ml全血以上の場合は、速やかに精密検査を依頼する。
再採血の抽出法の結果が7位抗体キットで3～10ng/ml全血、3位抗体キットで(5～)8～(10～)20ng/ml全血の場合は、再々採血（3回目採血）を依頼する。
- (2) 再々採血を行わない場合：再採血の抽出法の結果が7位抗体キットで3ng/ml全血、3位抗体キットで(5～)8ng/ml全血以上の場合は、速やかに精密検査を依頼する。

再採血検体の判定は日齢14～21までに行う。

3 再々採血検体の判定（2(1)から続く）

再々採血の抽出法の結果が7位抗体キットで3ng/ml全血、3位抗体キットで(5～)8ng/ml全血以上の場合は、速やかに精密検査を依頼する。

再々採血検体の判定は、遅くとも日齢21～28までに行う。

- 4 低体重児（2,000g未満）の場合は、NICUなどの専門施設で管理されていることを確認のうえ、測定結果を担当医師に報告し、担当医師の判断により再度の濾紙血採血か精密検査かを決定する。

- 5 低体重児を除いた再採血率は0.3～0.5%以下が望ましい。



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:昨年度のアンケート結果をもとに、7位抗体キット、3位抗体キット別に先天性副腎過形成症マスキング陽性基準暫定案を作成し、各検査施設に対してその実施の可能性について調査し、新たに陽性基準案の作成を試みた。7位抗体キットでは、上位3~5パーセント以上あるいは直接法で4~7ng/ml以上を再測定し、抽出法で3~3.5ng/ml以下を正常、10ng/mlまでを再採血、10ng/ml以上を初回即精検とした。再採血検体については、再々検を行わない場合は、3~3.5ng/mlを正常と精検の基準とした。3位抗体キットでは、上位3~5パーセント以上あるいは直接法で20ng/ml以上を再測定し、抽出法で(5~)8ng/ml以下を正常、(10~)20ng/mlまでを再採血、(10~)20ng/ml以上を初回即精検とした。再採血検体については、再々検を行わない場合は、(5~)8ng/mlを正常と精検の基準とした。再々採血を行う場合は、再検検体の判定は、初回検体と同様に行うこととしたが、再々検は、対象児の状況(低体重児など)、判定日齢や地域の実情に即して行うこととした。初回検体の判定は日齢7~14までとしたが、抽出法による測定までに時間を要する場合は、短時間法による測定なども必要と考えられた。