

先天性副腎過形成症マススクリーニングの精密検査における  
内分泌学的診断指標の再評価  
(分担研究: マススクリーニングの継続的精度管理に関する研究)

下澤和彦<sup>1,2</sup>、小山さとみ<sup>1</sup>、豊浦多喜雄<sup>1</sup>、税所純敬<sup>1</sup>

要約: 21-水酸化酵素欠損症(21-OHD)の診断のために使用される17-OHP、21-DOF、T、 $\Delta^4$ -A、ACTH、Cortisol、17-KS、17-KGSの11-deoxy/11-oxy比(11-OI)、PT-3-G/Cre比について、マススクリーニングで発見され当科で診断された古典型21-OHD患児19例と偽陽性者65例の検査結果から、特異度ならびに感度を求め、その妥当性を検討した。診断的特異度は、17-OHP、21-DOF、PT-3-G/Cre比、 $\Delta^4$ -A、ACTHの順に、感度は、17-OHP、21-DOF、 $\Delta^4$ -A、PT-3-G/Cre比、女児のTの順に優れていた。とくに17-OHPと21-DOFは特異度、感度ともにはほぼ100%であった。 $\Delta^4$ -Aと女児のTは、感度に比べ特異度がやや不良であり、高値であるときに診断的価値があるが、低いときに疾患を否定する根拠にはなりづらいことが示唆された。17-KS、Cortisol、男児のT、11-OIは診断に応用する際には慎重さが必要と考えられた。

見出し語: 先天性副腎過形成症、内分泌学的診断指標、特異度、感度

研究方法

新生児マススクリーニングで発見された古典型21-水酸化酵素欠損症(21-OHD)患者19例(日齢2~25:10.6±5.9)、非古典型21-OHD4例(日齢7~45)、偽陽性者(精密検査となったが正常であった者)65例(日齢7~46:14.2±

7.9)例を対象とし、これまで21-OHDの診断のために有用とされてきた内分泌学的検査項目(17-OHP、21-deoxycortisol(21-DOF)、Testosterone(T)、Androstenedione( $\Delta^4$ -A)、ACTH、Cortisol、1回尿中17-KS、17-KGSの11-deoxy/11-oxy比(11-OI)、PT-3-G/Cre比)の

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)

妥当性について再評価を行った。図1に分析ならびに評価法の概要を示した。まず、対象者の精密検査時の各検査結果を対数変換し各々の97パーセントイル値と3パーセントイル値を求めた。患者域の3パーセントイル値が偽陽性者域で上位何パーセントイルに当たるかを求め、これをAとした。一方、偽陽性者域の97パーセントイル値が患者域で何パーセントイルになるかを求め、これをBとした。AおよびBは、各々診断的特異度および感度に関連した指標であり、これらの値について各検査項目で比較検討し、各々の妥当性について検討した。古典型21-OHD患者については、治療前の検査結果のみで検討した。

なお血中ホルモンのうち17-OHPと21-DOFは $^3\text{H}$ -RIA法で、T、 $\Delta^4\text{A}$ とCortisolは $^{125}\text{I}$ -RIAで、ACTHはIRMA法で、また、尿中ホルモンのうちPT-3-GはELISA法で、尿中17-KSと11-OIは比色法で測定した。

## 結果

表1に、患者および偽陽性者の各検査項目における対数変換後の平均と標準偏差と、その値を指数変換して得られた平均値、97パーセントイル値および3パーセントイル値を示した。また実測値の中央値と範囲も示した。図2～図11には、各検査項目のAおよびBの値とともに、非古典型21-OHD患者における値も示した。表2には、AおよびBの値とそれらの良好な順に検査項目を列挙した。また表3には、古典型21-OHD患者の3パーセントイル値を偽陽性者の値に当てはめたときの実際の割合（実際の特異度）と、偽陽性者の97パーセントイル値を患者の値に当

てはめたときの実際の割合（実際感度）を示した。

## 考案

今回の分析で用いたAは、患者域の3パーセントイル値で偽陽性者の値を判定したときに、偽陽性者の何%が患者と同等のレベルを示すかを示したものである。従って、Aはある検査項目を用いてマスキリング精密検査対象者を判断する場合、非21-OHD新生児を誤って21-OHDとする確率を表す。Aの値が小さいことはその検査項目が非21-OHD新生児では明らかに低いため非21-OHDとしての判断が容易であることを示し、Aの値が大きいことは非21-OHD新生児の中に21-OHD患者と同等の値を取る割合が多いことを示す。すなわち、 $(1 - A)$ は検査の特異度を表すことになる。

Bは、偽陽性者の97パーセントイル値で21-OHD患者の値を判定したものであり、その検査項目でスクリーニング陽性者を判定した場合、21-OHD患者を誤って非21-OHDと判定する可能性を表す。Bの値が小さいことはその検査項目が患者では極めて高値となるためにこの可能性が少なくなり、21-OHD患者を積極的に診断するために有用となることを意味する。逆にBの値が大きいときは、21-OHD患者でも測定値が低いことがあり、非21-OHDと同程度の値を取る例数が多いことを示し、診断的価値が減少する。すなわち、 $(1 - B)$ は検査の感度を表すことになる。

各検査項目を個別的に見ると、17-OHPと21-DOFは診断的特異度も感度もともに満足できるものであった。また、これらの検査では統計学的処理の上のみならず、実際の特異度および感

度ともに100%であり、診断に必須の検査であることが明らかであった。ただし、ここで、今回処理した血清17-OHPのデータはすべて<sup>3</sup>H-RIA法によるものであることをつけ加えておかなければならない。それは、各検査所において現在広く一般的に行われている血清17-OHPの測定法は<sup>125</sup>I-RIAであり、これでは新生児期に多く存在する多種多様のステロイドの測定への干渉を軽減することが難しいためである。むしろ21-OHD患児では<sup>125</sup>I-RIAによる17-OHPは明らかに高値となるが偽陽性者の中にも患児レベルの高17-OHP血症を示すものが少なからず存在することも事実で、早急に、今回と同様の分析を<sup>125</sup>I-RIAによる17-OHPに関しても行なう必要がある。

特異度の指標、感度の指標が比較的良好であった尿中PT-3-G/Cre比、 $\Delta^4$ -A、ACTH、女兒のTのうちでは、PT-3-G/Cre比とACTHで特異度の指標および感度の指標に大きな差を認めず、とくにPT-3-G/Cre比に診断の有用性が強く認められた。 $\Delta^4$ -Aと女兒のTは、特異度に比して感度が比較的良好であった。すなわち $\Delta^4$ -Aと女兒のTは測定値が高値のときに診断的価値は認めても、結果が低いときは疾患を否定する根拠にはなりづらいことを示していた。

Cortisolに関しては理論的には患者では正常者より低いはずである。そのA値およびB値は、図11と表2においては今回定義した通りに示したが、実際は、特異度の指標に関しては患者の97パーセント値より低い偽陽性者の割合で、感度の指標に関しては偽陽性者の3パーセント値より高い患者の割合で示されるべきである。この方法で実際の特異性、実際の感度を求めると表3に示したようにともに0%となった。従ってCortisolの測定は21-OHDの診断あるいは鑑別のためには有用でないことが明らかであった。また、Cortisolのみならず尿中17-KS、男児のT、11-OIのAおよびB値は不良であり、これらを診断のための指標とするには、偽陽性者の値を明らかに超える場合に限定するなどの慎重さが必要と考えられた。

今回の検討では21-OHDの診断のためには21-水酸化酵素の基質である17-OHPと21-DOFならびに17-OHPの尿中代謝産物であるPT-3-G/Cre比の上昇の確認が有用であり、それらを補充するものとして、アンドロゲン上昇の指標として $\Delta^4$ -Aと女兒におけるTが、またACTHの上昇が補助診断として有用であることが示された。

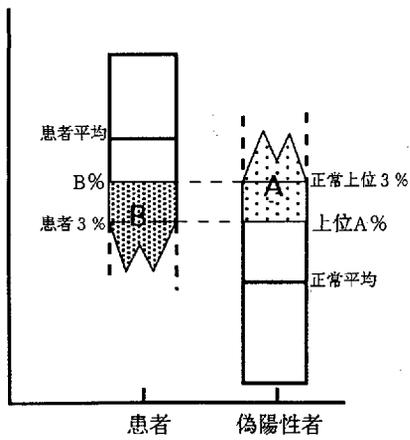


図1 分析法

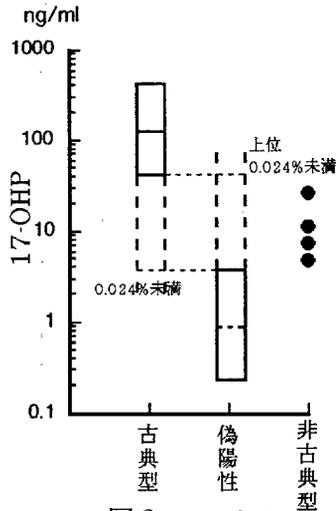


図2 17-OHP

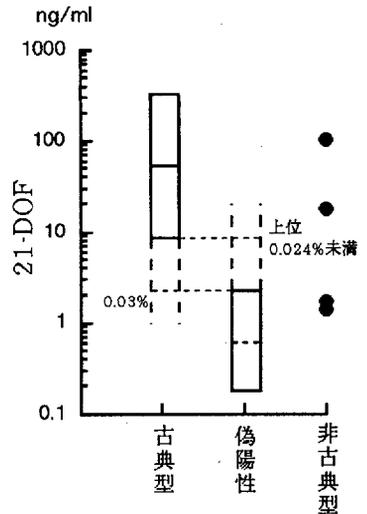


図3 21-DOF

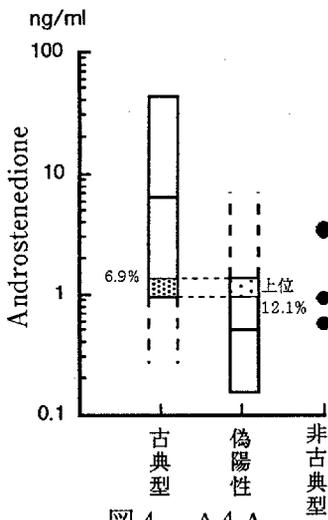


図4  $\Delta^4$ -A

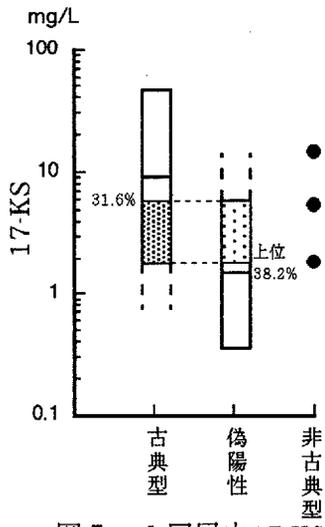


図5 1回尿中17-KS

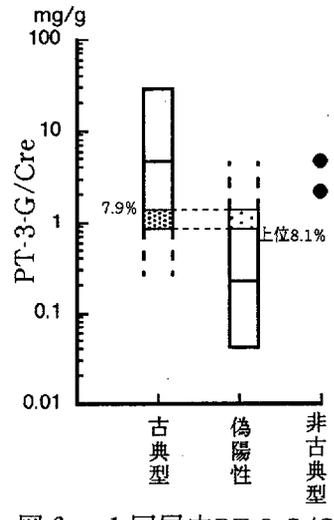


図6 1回尿中PT-3-G/Cre

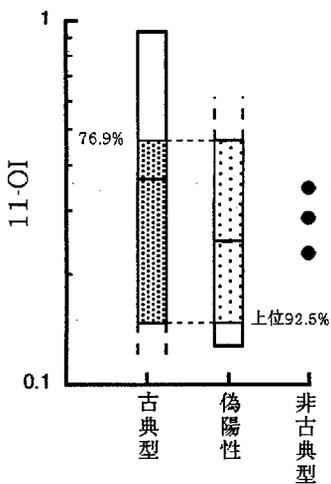


図7 1回尿での11-OI

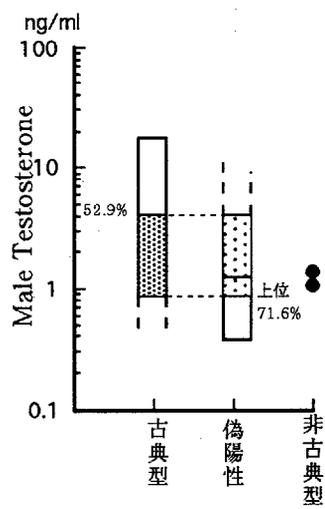


図8 男児T

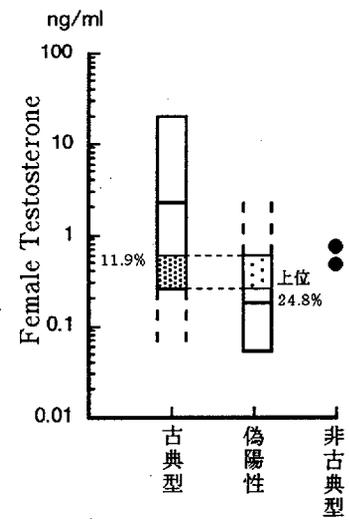


図9 女児T

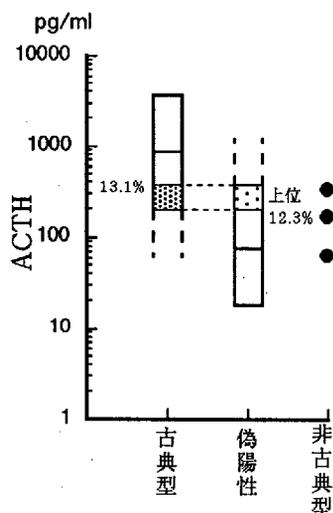


図10 ACTH

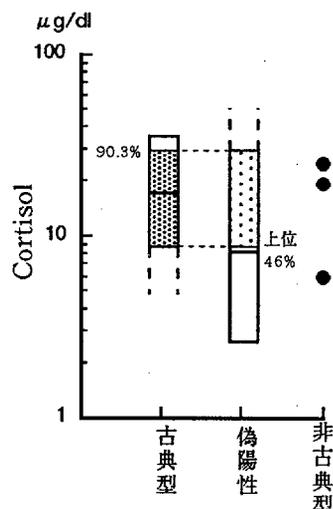


図11 Cortisol

表1 検査項目の分析結果

|       |                              | 17-OHP        | 21-DOF        | 男児 T         | 女児 T         | Δ4-A          | 17-KS       | 11-OI        | PT-3-G /Cre   | ACTH        | Cortisol    |
|-------|------------------------------|---------------|---------------|--------------|--------------|---------------|-------------|--------------|---------------|-------------|-------------|
| 古典型患者 | Mean(log)                    | 2.106         | 1.734         | 0.588        | 0.350        | 0.791         | 0.939       | -0.430       | 0.695         | 2.920       | 1.242       |
|       | SD(log)                      | 0.256         | 0.404         | 0.333        | 0.486        | 0.438         | 0.365       | 0.211        | 0.412         | 0.325       | 0.153       |
|       | Mean value                   | 127.8         | 54.2          | 3.87         | 2.24         | 6.18          | 8.68        | 0.37         | 4.96          | 832.5       | 17.5        |
|       | 97% value                    | 387.3         | 311.3         | 16.37        | 18.32        | 41.14         | 42.08       | 0.93         | 29.47         | 3396.7      | 33.9        |
|       | 3% value                     | 42.1          | 9.4           | 0.92         | 0.27         | 0.93          | 1.79        | 0.15         | 0.83          | 204.1       | 9.0         |
|       | Median value                 | 114.0         | 66.4          | 4.45         | 3.20         | 8.62          | 10.3        | 0.40         | 6.12          | 855         | 17.5        |
|       | range(upper)<br>range(lower) | 370.0<br>55.3 | 172.0<br>5.06 | 9.00<br>0.90 | 7.30<br>0.50 | 38.10<br>1.30 | 28.6<br>2.9 | 0.70<br>0.12 | 22.65<br>1.48 | 2530<br>191 | 32.6<br>8.6 |
| n     | 19                           | 17            | 8             | 5            | 17           | 13            | 16          | 10           | 19            | 14          |             |
| 偽陽性者  | Mean(log)                    | -0.031        | -0.176        | 0.114        | -0.756       | -0.324        | 0.157       | -0.612       | -0.635        | 1.914       | 0.928       |
|       | SD(log)                      | 0.325         | 0.280         | 0.265        | 0.282        | 0.249         | 0.323       | 0.149        | 0.399         | 0.341       | 0.273       |
|       | Mean value                   | 0.93          | 0.67          | 1.30         | 0.18         | 0.47          | 1.44        | 0.24         | 0.23          | 82.0        | 8.5         |
|       | 97% value                    | 3.81          | 2.24          | 4.10         | 0.60         | 1.39          | 5.81        | 0.47         | 1.30          | 359.3       | 27.6        |
|       | 3% value                     | 0.23          | 0.20          | 0.41         | 0.05         | 0.16          | 0.36        | 0.13         | 0.04          | 18.7        | 2.6         |
|       | Median value                 | 0.77          | 0.62          | 1.70         | 0.15         | 0.43          | 1.8         | 0.25         | 0.26          | 78          | 8.2         |
|       | range(upper)<br>range(lower) | 6.59<br>0.30  | 3.17<br>0.13  | 2.50<br>0.30 | 0.50<br><0.1 | 1.65<br>0.22  | 5.0<br>0.4  | 0.64<br>0.14 | 1.12<br>0.05  | 461<br>15   | 19.1<br>2.3 |
| n     | 65                           | 45            | 16            | 8            | 27           | 13            | 20          | 19           | 59            | 22          |             |
|       |                              | ng/ml         | ng/ml         | ng/ml        | ng/ml        | ng/ml         | mg/l        | /            | mg/g          | pg/ml       | μg/dl       |

表2 各検査項目の評価結果

| 特異度の指標 |            |        | 感度の指標 |            |        |
|--------|------------|--------|-------|------------|--------|
| ランク    | 検査項目       | A値(%)  | ランク   | 検査項目       | B値(%)  |
| 1      | 17-OHP     | <0.024 | 1     | 17-OHP     | <0.024 |
| 2      | 21-DOF     | <0.024 | 2     | 21-DOF     | 0.03   |
| 3      | PT-3-G/Cre | 8.1    | 3     | Δ4-A       | 6.9    |
| 4      | Δ4-A       | 12.1   | 4     | PT-3-G/Cre | 7.9    |
| 5      | ACTH       | 12.3   | 5     | 女児 T       | 11.9   |
| 6      | 女児 T       | 24.8   | 6     | ACTH       | 13.1   |
| 7      | 17-KS      | 38.2   | 7     | 17-KS      | 31.6   |
| 8      | Cortisol   | 46.0   | 8     | 男児 T       | 52.9   |
| 9      | 男児 T       | 71.6   | 9     | 11-OI      | 76.9   |
| 10     | 11-OI      | 92.5   | 10    | Cortisol   | 90.3   |

表3 各検査項目の実際の特異度と感度

| 検査項目       | 偽陽性者数 |     | 特異度(%) | 古典型21-OHD患者数 |     | 感度(%) |
|------------|-------|-----|--------|--------------|-----|-------|
|            | 真の陰性  | 偽陽性 |        | 真の陽性         | 偽陰性 |       |
| 17-OHP     | 65    | 0   | 100    | 19           | 0   | 100   |
| 21-DOF     | 45    | 0   | 100    | 17           | 0   | 100   |
| PT-3-G/Cre | 18    | 1   | 95     | 10           | 0   | 100   |
| ACTH       | 51    | 8   | 86     | 17           | 2   | 89    |
| Δ4-A       | 23    | 4   | 85     | 15           | 2   | 88    |
| 女児 T       | 5     | 3   | 63     | 4            | 1   | 80    |
| 17-KS      | 6     | 7   | 46     | 8            | 5   | 62    |
| 男児 T       | 4     | 12  | 25     | 4            | 4   | 50    |
| 11-OI      | 2     | 18  | 10     | 5            | 11  | 31    |
| Cortisol   | 0     | 22  | 0      | 0            | 14  | 0     |



## 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: 21-水酸化酵素欠損症(21-OHD)の診断のために使用される 17-OHP、21-DOF、T、4-A、ACTH、Cortisol、17-KS、17-KGS の 11-deoxy/11-oxy 比(11-OI)、PT-3-G/Cre 比について、マススクリーニングで発見され当科で診断された古典型 21-OHD 患児 19 例と偽陽性者 65 例の検査結果から、特異度ならびに感度を求め、その妥当性を検討した。診断的特異度は、17-OHP、21-DOF、PT-3・G/Cre 比、4-A、ACTH の順に、感度は、17-OHP、21-DOF、4-A、PT-3-G/Cre 比、女児の T の順に優れていた。とくに 17-OHP と 21-DOF は特異度、感度ともにほぼ 100%であった。4-A と女児の T は、感度に比べ特異度がやや不良であり、高値であるときに診断的価値があるが、低いときに疾患を否定する根拠にはなりづらいことが示唆された。17-KS、Cortisol、男児の T、11-OI は診断に応用する際には慎重さが必要と考えられた。