

分担研究：マススクリーニングの精度保証システムの確立に関する研究

新生児マススクリーニングで発見されなかった症例（先天性副腎過形成）の検討  
及びスクリーニングカットオフ値の検討

### 研究要旨

昨年度の全国調査で把握できた、マススクリーニングで発見されなかった副腎過形成症6例について、発見されなかった理由をさらに追求するため、追加調査を行った。1例では、マススクリーニングの17OHP測定値が基準範囲内であるにもかかわらず、同時に採血した血清の17OHP値が高値であった。これ以外の例でも、濾紙血での測定値が実際の17OHP値を反映しなかった可能性は否定できない。すなわち、現在の濾紙血17OHP濃度の測定では、血清17OHPが高値であるにもかかわらず発見されない症例が存在する可能性も示唆され、今後さらに検討を要する。マススクリーニングで発見されない2番目の理由として、それらの症例ではスクリーニング時の17OHP値が実際にあまり高値ではない可能性が考えられる。スクリーニング時濾紙血17OHP低値の例を発見できるようにするには、どの程度カットオフ値を下げればよいかを検討した。この結果、このような例をすべてスクリーニング陽性とするには大幅なカットオフ値の引き下げが必要であり、それには偽陽性の大幅な増加を伴い、実際的ではないと考えられた。むしろ、先天性甲状腺機能低下症の場合と同じく、17OHP遅発上昇型あるいは軽度高値の本症症例の存在を周知させることも重要と考えられた。

### 研究協力者

立花克彦（神奈川県立こども医療センター）  
猪股弘明（帝京大学市原病院小児科）  
青木菊麿（女子栄養大学）  
黒田泰弘（徳島大学小児科）

### 研究目的

先天性副腎過形成の新生児マススクリーニングは、昭和63年より全国規模で実施されており、患児の早期発見・早期治療、さらにはスクリーニング以前には発見されず、放置されていたと思われる症例の発見にも大きな成果を上げている<sup>1)</sup>。しかし最近、マススクリーニングで正常であったにもかかわらず、その後に本症と診断された症例の報告も散見される<sup>2, 3)</sup>。臨床的に本症が疑われる患児をみた際、マススクリーニングが正常であったと聞くと、本症を鑑別から除外してしまいがちである。従って、マススクリーニングで発見されない本症患者の実態を調査し、その原因を究明し、可能であれば見逃しを防ぐ方策をとることはきわめて重要であり、また他方ではそのような症例の存在を広く知らしめることも重要である。このような、マススクリーニングで発見されない症例については、先天性甲状腺機能低下

症では以前から調査が行われ<sup>4)</sup>、現在ではその存在が比較的良好に知られている。しかし、先天性副腎過形成についてはまとまった調査は行われていなかった。昨年本研究班で行った全国調査で把握された、新生児マススクリーニングで発見されなかった本症の6症例について追加調査を行い、発見されなかった原因を考察するとともに、カットオフ値の引き下げで、文献から得た症例を含め、スクリーニング時濾紙血17OHP低値例をどの程度見逃さずに発見できるようにするかを検討した。

### 研究方法

昨年度、全国の大学病院・病院の小児科、マススクリーニング検査担当機関、マススクリーニングを実施している自治体を対象に行ったアンケート調査、および文献や学会発表、私信などの検討から6例のマススクリーニングで発見されなかった先天性副腎過形成の症例が把握された。これら6例について、診断時の血清17OHP濃度やこれらの症例がスクリーニングを受けた当時のマススクリーニングの使用キットやカットオフ値などにつき追加調査を行った。

また、文献などから、濾紙血17OHPが低値を示した先天性副腎過形成症例を収集し、それらの例が

マスクリーニングで発見されるにはカットオフ値をどの程度引き下げれば良いか、又実現可能かについて、神奈川県予防医学協会の協力を得て検討した。

## 研究結果

全国調査で把握された6例は表の如くであった。4例はいわゆる3位抗体のキット、2例は7位抗体のキットでスクリーニングされていた。症例Bは、初回採血で再採血となり、再採血検体の抽出法17OHP値がカットオフ値以下であったため、正常と判断されていた。この再採血の際、同時に採取した血清検体での17OHP値は47.4ng/mlと高く、濾紙血の測定値と乖離していた。

残る5例のうち一例（症例D）は直接法は高値で抽出法による測定が行われているが、その結果がカットオフ値以下であった（同一測定内で上位19.2パーセントイル）ため、正常と判断されていた。残る4例（A, C, E, F）は直接法の値が低く、抽出法による測定も行われていなかった。このうち詳細が検討できた症例E, F（兄妹例）の直接法の測定値は、それぞれその測定日の検体の中で、上位15.2, 49.4パーセントイルであった。

文献から、濾紙血17OHPが比較的low値であった先天性副腎過形成の症例を収集した。今回はいわゆる3位抗体でのスクリーニング症例に限定し、直接法20ng/ml以下、抽出法10ng/ml以下をlow値とした。諏訪ら<sup>5)</sup>による多施設共同研究では、スクリーニングで発見された本症患者70例中、直接法low値のものが4例、抽出法low値の例が2例あった。小松ら<sup>6)</sup>の全国調査では、全患者数は不明であるが、抽出法low値の例が2例あり、下澤ら<sup>7)</sup>の調査では、平成5年度に全国で発見された本症患者30例中4例が抽出法low値であった。これらの例と、今回の全国調査をあわせると、3位抗体のキットによる測定でマスクリーニング時の濾紙血直接法17OHPがlow値のものが少なくとも7例、抽出法low値のものが少なくとも9例認められた。

これらの症例の検体が、異常高値と判定されるようにするためには、どのようにカットオフ値を変更すればよいかを検討した。まず、直接法について、神奈川県での1ヵ月間の実際のデータに基づいて、95, 93, 90パーセントイル値をカットオフとして採用した場合に、抽出法に供される最低直接法測定値が日々どう変化するかをシミュレートした（図1）。今回検討した直接法low値例7例の測定値を矢印で示した。

抽出法については、既に直接法で絞られた検体であるので、パーセントイルによる検討は行わず、測定値で検討した。図2に99年4月～11月のすべての

抽出法測定検体の測定値の分布を示す。矢印は今回検討したlow値例であるが、カットオフ値を7.5ng/ml（現在神奈川県で採用されているカットオフ値）とすると、9例中5例は異常と判定されるが、4例はそれでもまだ正常となる。カットオフ値を10, 7.5, 5ng/mlとした場合の再検率（即精検も含む）は0.06, 0.16, 1.02%となった。

## 考察

マスクリーニングで発見されなかった副腎過形成症の症例及び、文献的に認められた濾紙血17OHPがlow値の症例について検討した。

マスクリーニングで本症の症例が見逃される理由として、二つの可能性が考えられる。一つは、実際の17OHPは高値であるのに、濾紙血の測定値が高値を示さない可能性である。全国調査で把握された症例Bでは、再採血の際、同時に血清検体が採取され17OHP濃度が測定されていたが、この二つの値に乖離が見られた。数日後の血清検体でも血清17OHPはほぼ同様の値であり、信頼性は高い。すなわちこの例は、濾紙血測定値が実際より低めの結果となる可能性を示唆しており、この点については今後キットの検討が必要である。

2番目の原因は、スクリーニングの際の濾紙血17OHPは高くない症例が存在することである。これには、さまざまな原因があるが、加藤ら<sup>8)</sup>は、平成元年度の厚生省班研究で、20例の塩喪失型の本症のうち、新生児期には17OHPが正常であった2例を報告し、このような例はマスクリーニングでは発見されない可能性を既に指摘している。このような例を、少なくともその一部でもスクリーニングで陽性とする方策としては、現在の日齢で採血をする事を前提とするのであれば、カットオフ値を引き下げることになる。現在のマスクリーニングでは、大多数の測定施設で、まず直接法で測定を行った後、高値検体のみを抽出法に供している。このカットオフとして、富士らのガイドライン<sup>9)</sup>では95～97パーセントイルが示されており、現場でも、（3位抗体の場合）20ng/ml以上と95パーセントイルの併用が多く採用されている。しかし、図1の如く、パーセントイルによるカットオフの場合、その測定値は大きく変動するため、過去の症例が何パーセントイルをカットオフにすれば抽出法に供されることになったかは知り得ない。少なくとも90パーセントイルを採用しても、矢印で示したlow値検体のすべてが抽出法に供されることはないと考えられた。カットオフ値を下げてより多くの検体を抽出法で測定すれば、見逃しは当然減少するだろうが、有機溶剤を使用し、又煩雑な抽出法の測定を増やすことは、特に扱う検

体数の多い施設では困難であると思われる。

また、パーセントイルによるカットオフ値の採用は、特に測定検体数が少ない場合にはその測定値の変動が大きいのと思われる、絶対値によるカットオフ値の併用が望ましいと思われた。

抽出法についても、測定値の日々の変動はあると思われるが、今回は測定値での検討のみを行った。カットオフ値を10ng/mlとした場合見逃されることになる9例を矢印で示した。カットオフ値を、福士ら<sup>9)</sup>のガイドラインで示された5ng/mlにすれば、9例全例が陽性となる。しかし、神奈川県の実績で判断すると、再採血あるいは即精検の頻度が1%を超えてしまう。この頻度を許容範囲とするか、高すぎるとするかは議論の分かれるところであろうが、先天性甲状腺機能低下症の場合にほぼ匹敵する頻度であり、疾患の発生度からするとやや偽陽性が多すぎるのではないかと考えられた。

全国調査などにより、決して少なくない頻度で、スクリーニング時の17OHPが低値である症例が存在することが明らかとなった。このような、17OHPが比較的low値の、あるいは遅れて上昇する副腎過形成症の症例が存在することを新生児、小児の医療に携わるすべての関係者が認識することも非常に重要である。

今回の検討にご協力いただいた神奈川県予防医学協

会山上祐次氏、市嶋正夫氏に深謝致します。また、全国調査にご協力頂いたすべての関係各位に深謝いたします。

文献

- 1) 諏訪城三：小児内科, 1994; 26: 1967.
- 2) Shinohara, O. et al.: Endocrin J, 1998; 45: 427.
- 3) 檜作和子他：第32回日本小児内分泌学会抄録集, P9, 1998.
- 4) 猪股弘明他：日本マススクリーニング学会誌, 1993; 3: 101.
- 5) 諏訪城三他：日児誌, 1997; 01: 1149.
- 6) 小松和男他：日本マススクリーニング学会誌, 1994; 4: 93.
- 7) 下澤和彦他：平成6年度厚生省心身障害研究「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」報告書, 1995; 150.
- 8) 加藤精彦他：平成元年度厚生省心身障害研究「代謝疾患・内分泌疾患等のマス・スクリーニング、進行阻止及び長期管理に関する研究」報告書, 1990; 143.
- 9) 福士勝：日本マススクリーニング学会誌, 1998; 8supple2: 110.

表：全国調査によるマススクリーニングで発見されなかった副腎過形成症例

	キット	直接法	カットオフ	抽出法	カットオフ	血清 17OHP	診断	診断年齢	診断時 17OHP
A 女児	3 位	19.7	20.0	---	---	---	SV	2 歳 5 月	
B 女児 再採血	7 位	7.3 5.6	95% ----	3.2 1.9	3.0 3.0	47.4	NC 疑	0 歳 1 月	47.4
C 男児	7 位	4.2		---	---	---	SW	0 歳 1 月	
D 女児	3 位	25.5	95%,20.0	5.8	8.0	---	SW	1 歳 4 月	460
E 男児	3 位	15.7	95%,20.0	---	---	---	SV	6 歳 0 月	254
F 女児	3 位	9.2	95%,20.0	---	---	---	SV	0 歳 6 月	476

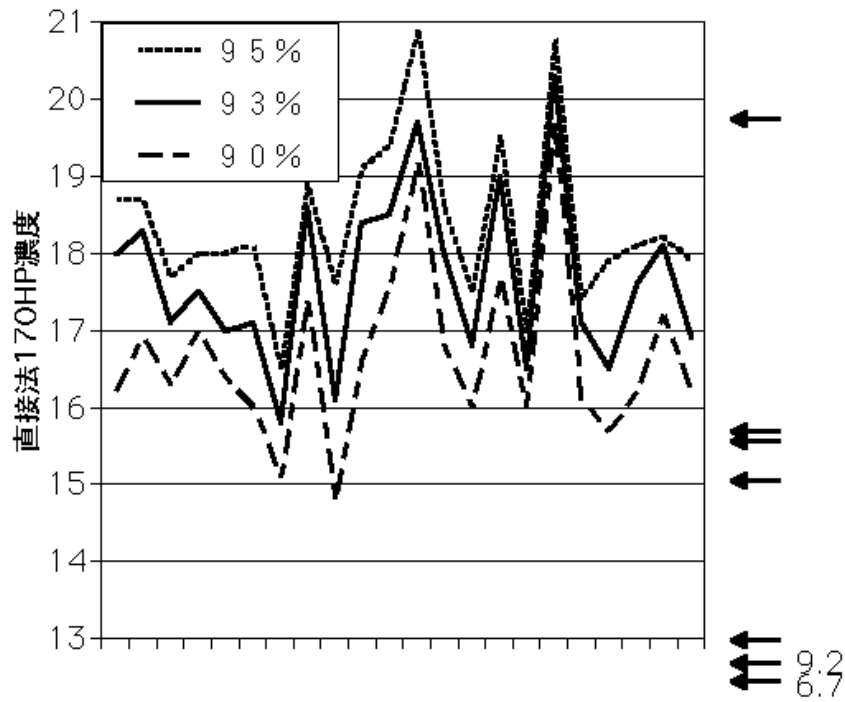


図1：直接法で異常高値と判断される測定値の日々の推移

神奈川県予防医学協会 1999年4月

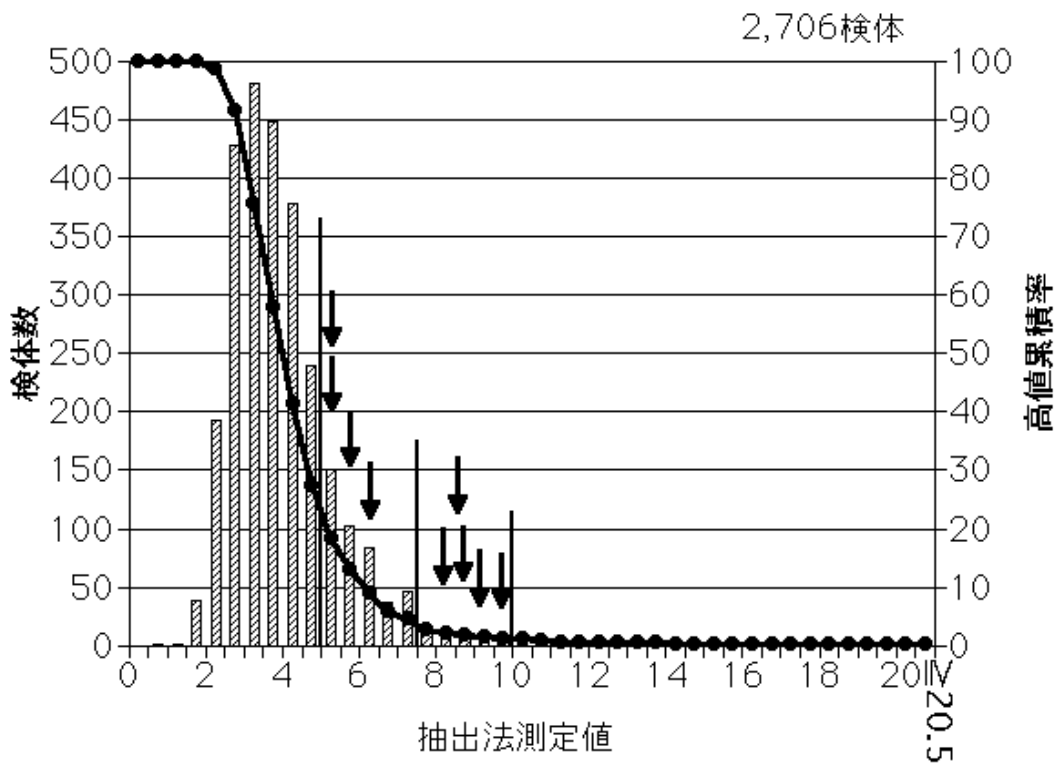


図2：抽出法測定値の分布

神奈川県予防医学協会 1999年4月～11月