

## 香川県における低体重児の副腎過形成症カットオフ値の設定に関する検討

### Study on Cut-off Value for CAH of Low-Birth-Weight Infants in Kagawa

土取みゆき

\*野田陽子

西内尚子

Miyuki TSUCHITORI

Yoko NODA

Naoko NISHIUCHI

#### 要 旨

平成12年度から平成15年度に依頼があった検体を対象に低出生体重児の先天性副腎過形成症カットオフ値の設定に関する検討を行った。その結果、依頼検体の約2.0%が2000g以下の低出生体重児であり、成熟児と同じカットオフ値を用いるとそのうちの17.0%が再採血対象者となり、3.3%が精密検査対象者となる。そこで修正在胎週数別カットオフ値を他施設の値を参考に設定すると再採血率が0.84%から0.54%に減少した。しかし、このカットオフ値で患児の見逃しがないとは言いきれず、判断をする際の参考値くらいに考えたほうがよいと思われた。また、低出生体重児の先天性副腎過形成症スクリーニング方法は2回目採血のシステムを組み合わせることによりスムーズに行われると思われた。しかし、初回採血結果が異常高値の場合は在胎週数別カットオフ値を参考に判断し、必要なら主治医に結果報告し、主治医の判断で再採血や精密検査など適切な措置をとってもらうことが重要である。

キーワード：先天性副腎過形成症，17-OHP，低出生体重児，カットオフ値

#### I はじめに

先天性副腎過形成症（以下CAHとする）は、副腎皮質のステロイド生合成に関わる酵素異常によりコルチゾール、アルドステロンの産生障害の結果、小児に副腎不全を呈する疾患である。新生児マススクリーニングでは、CAHの約90%をしめるといわれる21-水酸化酵素欠損症が対象であり、新生児ろ紙血液中の17 $\alpha$ -水酸化プロゲステロン（以下17-OHPとする）をELISA法で測定することによりスクリーニングを行っている。この測定法は胎児副腎由来ステロイドとの交差反応が問題になっているが、エーテル抽出（抽出法）により影響を除外できると言われている。現在のカットオフ値は抽出法で3ng/mlであり、10ng/ml以上を即精密検査にしている。

また、毎年増加傾向にある低出生体重児は、胎児副腎由来ステロイドの交差反応とストレスによるステロイドの分泌増加により偽陽性になることが多く再採血率を増加させている。前報では再採血率の低下を目的に平成13年度、14年度のデータから出生体重別カットオフ値を設定し、導入する際の問題点を報告した<sup>1)</sup>。今回は平成12年度から平成15年度の4年間のデータを解析し、在胎週数別カットオフ値の設定が可能か検討した。また、低出生体重児にとって負担が最も少なく見逃しのないスクリーニング方法も検討したので報告する。

#### II 方法

##### 1 対象

平成12年度から平成15年度に依頼があった出生体重2000g以下の検体を対象とした。平成12年度から15年度の総検査実施件数40253件のうち2000g以下は1490件（6検体は在胎週数不明）であり、約3.7%を占めている。また、初回検体数38740件のうち2000g以下は784件で2.0%を占めている。

##### 2 分析方法

測定キット17-OHP D-ELISA ‘栄研’ II（栄研化学）を用い、依頼検体すべてを直接法で測定し、上位5%タイルを抽出法で測定した。

##### 3 解析方法

平成15年度までの17-OHPカットオフ値は抽出法で5ng/mlであったが、現在のカットオフ値である3ng/mlを使用して以下の解析を行った。

- (1) 初回採血の状況
- (2) 再採血による測定値の変化
- (3) 修正在胎週数別カットオフ値の設定と再採血率の推移
- (4) 低出生体重児2回採血の実施率

#### III 結果および考察

##### 1 初回採血の状況

表1 在胎週数別平均値(初回採血)

在胎週数	出生体重 (g)	直接法 (ng/ml)	抽出法 (ng/ml)	日齢 (日)
28週以下	911	38.5	10.0	13.6
29～32週	1465	11.1	3.1	9.3
33～36週	1715	5.8	2.5	7.2
37週以上	1827	2.8	1.6	6.4

平成12年度から15年度の2000g以下の初回採血検体数は784検体(5検体は在胎週数不明)であり、そのうち抽出法を行ったのは394検体である。その在胎週数別平均値を表1に示した。在胎週数が短いほど、17-OHP値は直接法、抽出法ともに高値になっている。32週以下では抽出法の平均値がカットオフ値の3ng/mlを超えており、成熟児と同じカットオフ値を用いると再採血率が高くなることからわかる。初回採血は原則として出生後5～7日目に採血をするが、低出生体重児では29～32週で9.3日、28週以下で13.6日と遅く採血をする傾向にある。この採血までの日数をカットオフ値に反映させるためには採血日修正在胎週数からカットオフ値の設定をする必要があると思われた。

表2には、2回目採血が実際に行われた在胎週数別の再採血率を示した。28週以下で53.8%、29週～32週で20.8%、33週～36週で9.5%と高い割合で再採血が行われていた。また、初回採血結果で10ng/mlを超えている検体は28週以下で14.2%、29週～32週で2.3%、33週～36週で1.9%だった。4年間で低出生体重児だけで26名の即精密検査依頼者が出ることになる。

## 2 再採血による測定値の変化

再採血をした132検体のうち実際に精密検査を依頼したのは3検体であり、カットオフ値以下になるまで経過が追えたのは124検体である。精密検査を依頼した検体

表2 在胎週数別再採血率

在胎週数	総数	再採血率(%)	即精査率(%)
28週以下	106	53.8	14.2
29～32週	216	20.8	2.3
33～36週	315	9.5	1.9
37週以上	142	0	0
不明	5	20.0	0
全体	784	17.0	3.3

の再採血による17-OHP値の変化を図1に示した。No1の出生体重1000g以下の検体は初回値より上昇したことにより3回目の採血で要精査とした。また、No2の出生体重1000～1500gの検体は2回目採血結果が初回値より減少したものの10ng/ml以上であるため要精査とし、No3の出生体重1500～2000gの検体は初回値より上昇したため要精査とした。しかし、この3検体は精査依頼後の検査でカットオフ値以下になっており、追跡調査でも偽陽性の結果が出ている。したがって平成12年度から15年度の4年間では出生体重2000g以下の患児は見つかっていないことになる。つまり、4年間の低出生体重児の784名中779名(99.4%)はCAHではなかったことになる。

また、経過を追うことができた124検体のカットオフ値以下になったときの平均値を表3に示した。正常になった時の日齢をみると在胎週数29週以上では約30日、また在胎週数28週以下では59.6日であった。これらのなかには初回値より17-OHP値が低下し再採血で正常になったものもあるが、17-OHP値は低下しているがカットオフ値以下にならず、採血を繰り返す場合もあり、その間に2回から4回の採血が行われている。このことは低出生体重児にとってかなりの負担になっていると思われるので再採血時期をいつにするかを考慮することは重要であると考えられる。

## 3 修正在胎週数別カットオフ値の設定と再採血率の推移

2000g以下の検体数は1490件であるが、6検体は在胎週数が不明だったので1484検体の結果から修正在胎週数別カットオフ値を求めた。カットオフ値の求め方には①平均値とSDから設定する方法②再採血率から設定する方法③CAH患児の最小測定値から設定する方法などがある。2000g以下の17OHP値の分布をみると正規分布をしていないので①の方法である平均値とSDから設定す

表3 カットオフ値以下になった時の状況

在胎週数	総数	採血回数 (回)	日齢 (日)	抽出法 (ng/ml)
28週以下	49	2.4	59.6	2.0
29～32週	45	2.3	30.5	1.7
33～36週	30	2.0	28.0	1.8
37週以上	0	-	-	-

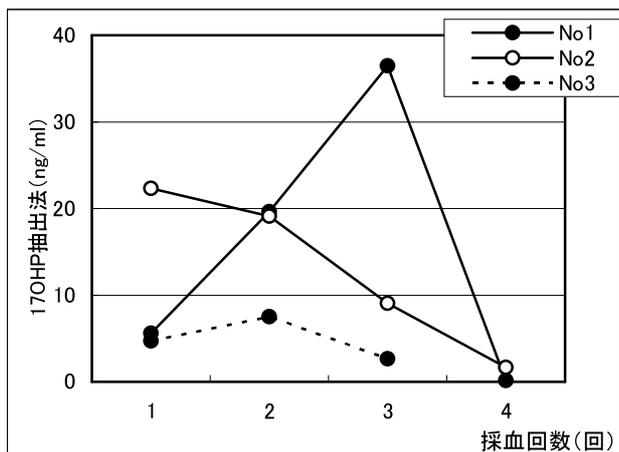


図1 精査となった検体の再採血による変化

るのは無理があると思われた。そこで正規分布の場合平均値±2SDに95.4%、平均値±SDに68.3%が含まれるが、上位5%と上位10%をカットオフ値として設定してみた。その結果を表4に示した。修正在胎週数が短くなるとカットオフ値は連続的に高くなるが、28週以下では急に高くなっていた。

平成15年度の全国調査成績によると<sup>2)</sup> 出生体重別カットオフ値を設定しているのは4施設ある。そのなかで東京都予防医学協会では再採血のカットオフ値を999g以下で20ng/ml(血清値)、1000~1999gで15ng/ml、2000~2499gで8ng/ml、2500g以上で5ng/ml、精密検査のカットオフ値はすべて20ng/mlとしている<sup>3)</sup>。また、(財)ちば県民保健予防財団では、2000g以下の未熟児に対して採血日修正在胎週数37週以上は成熟児と同様に3ng/ml以上を再採血、10ng/ml以上を要精査とし、30~36週は10ng/ml以上を要精査、30週未満は25ng/ml以上を要精査にしている。それ以下の結果は主治医に報告のみ行っている<sup>4)</sup>。

2施設のカットオフ値を参考に、科学的根拠はないが再採血のカットオフ値を2000g以下の低出生体重児に対して採血日修正在胎週数35週以上を3ng/ml、31週~34週を7ng/ml、30週以下を15ng/mlとしてみた。そのときの要再採血率の推移を表5に示した。なお現行の要再採血率はカットオフ値を当時の5ng/mlではなく現在の3ng/mlとして計算しているので実際の再採血要求数の再採血率より高くなっている。4年間の平均で再採血率は0.84%から0.54%に減少した。平成9年度から14年度で同一試薬を使っている施設の再採血率は0.457~0.673と報告されている<sup>5)</sup>。現行では他施設より高い再

表4 修正在胎週数別カットオフ値(N=1484)

(上位5%をカットオフ値としたとき)

修正在胎週数	総数	170HP 抽出法(ng/ml)		
		60	11	7
28週以下	63	60	60	35
29週	32	12	11	
30週	46	10	11	
31週	71	12	9	7
32週	84	6	9	
33週	108	7	6	
34週	134	6	6	
35週	137	5	4	3
36週	162	3.5	4	
37週以上	647	3	3	

(上位10%をカットオフ値としたとき)

修正在胎週数	総数	170HP 抽出法(ng/ml)		
		35	10	5
28週以下	63	35	35	15
29週	32	10	10	
30週	46	9	10	
31週	71	8	6	5
32週	84	5	6	
33週	108	4	4	
34週	134	4	4	
35週	137	3.5	3	3
36週	162	3	3	
37週以上	647	3	3	

表5 カットオフ値変更による要再採血率の推移

年度	検査実施件数	要再採血率 (%)	
		現行	新規
H12	10414	0.73	0.56
H13	9959	1.24	0.79
H14	10009	0.78	0.42
H15	9871	0.62	0.36
合計	40253	0.84	0.54

採血率が新規のカットオフ値を用いることにより他施設と同様の結果となった。

また、平成12年度から16年度に精密検査を依頼した新生児の追跡調査結果を表7に示した。10名中4名は追跡調査ができていないが、新規のカットオフ値も用いることで偽陽性であった3例のうち2例は正常となった。

しかし、他施設では出生体重 1464 g で 170HP 抽出 93.5ng/ml 以上の患児<sup>6)</sup> や出生体重 2004 g で 170HP 抽出 80ng/ml 以上の患児の報告がある<sup>7)</sup> が、4 年間では 2000 g 以下の CAH 患児が見つかっていない。したがってカットオフ値の変更後でも 2000 g 以下の CAH 患児の見逃しが起こらないという確認ができていない。

それに加え、新しく設定したカットオフ値にも科学的根拠がないという問題点がある。ストレスの比較的小さい合併症のない低出生体重児では正常満期産児と比べて 170HP が高値ではないとの報告があり<sup>8)</sup>、また低出生体重児はストレスなどで血中 170HP が高値となっているある意味病的な固体を多く含む集団であるので多くの測定値の平均値や範囲を求めても決して基準的範囲ではない<sup>9)</sup> という報告もある。以上のことを参考にすると検査機関独自の判断で低出生体重児のカットオフ値を設定することは危険なことであると思われる。したがって、今回設定した修正在胎週数別カットオフ値は判断の参考にするくらいに考えたほうがよいと思われる。

表 6 精密検査依頼者の追跡調査結果

NO	出生体重 (g)	在胎週数 (週)	170HP 値 抽出法	追跡調査 結果
1	1000 以下	27	5.6	偽陽性
2	1000~1500	28	22.3	偽陽性
3	1500~2000	31	4.7	偽陽性
4	3000 以上	37	22.9	CAH 塩喪失型
5	2000~2500	35	12.8	偽陽性
6	2000~2500	35	11.9	未回答
7	2000~2500	40	40.2	未回答
8	3000 以上	38	534<	未回答
9	3000 以上	37	4.2	未回答
10	3000 以上	39	104<	CAH (型不明)

#### 4 低出生体重児 2 回採血の実施状況

2000 g 以下の低出生体重児は初回採血が正常でも、生後 1 ヶ月か体重が 2500 g に達した時期のどちらか早い時点で 2 回目採血を行うことが望ましいとされている<sup>10)</sup>。平成 12 年度から 16 年度の低出生体重児の 2 回採血実施率を表 7 に示す。従来、低出生体重児に対しては再採血を文書で依頼している。しかし、平成 15 年度 10 月までは対象が出生体重 1500 g 以下であり実施率は 70%を下

回っていた。11 月からは 2000 g 以下に変更したためその結果平成 16 年度では 97%と高い実施率になっている。

低出生体重児にとって負担が最も少なく見逃しのないスクリーニング方法を検討する場合 2 回目採血のシステムを利用することが適切だと考える。表 3 より正常になった時の日齢をみると在胎週数 29 週以上では約 30 日、また在胎週数 28 週以下では 59.6 日であった。このことより在胎週数 29 週以上では 2 回目採血の時点で正常の値に低下するケースが多いと推察され、2 回目採血の実施率が高ければ特に問題ないと思われる。しかし、初回採血結果が今回設定した修正在胎週数別カットオフ値以上の場合 2 回目採血の時期を待たずに再採血や精密検査が必要になることもあると考えられる。CAH スクリーニングで重要なことは、生後早期に重篤な状態となる塩喪失型では早期に発見し治療を開始することであり、症状に乏しい単純男性化型や非古典型では見落としなく発見することである。そのためには検査機関と医療機関の連携が重要になる<sup>11)</sup> と言われている。したがって、低出生体重児で初回採血結果が高値の場合は主治医に直接測定値を報告し、再採血や精密検査など適切な措置をとってもらうことが重要であると思われる。

表 7 低出生体重児の 2 回採血実施率

年度	初回件数	2 回目件数	実施率 (%)
H12	200	137	69
H13	202	131	65
H14	179	116	65
H15	203	154	76
H16	174	169	97

#### IV まとめ

平成 12 年度から平成 15 年度に依頼があった検体を対象に低出生体重児の先天性副腎過形成症カットオフ値の検討を行った。その結果約 2.0%が 2000 g 以下の低出生体重児であり、成熟児と同じカットオフ値を用いるとそのうちの 17.0%が再採血対象者となり、3.3%が初回採血で精密検査対象者となる。実際には 4 年間で低出生体重児の要精密検査者は 3 名でありすべて偽陽性であった。

そこで出生体重別や在胎週数別カットオフ値を設定している他施設を参考にカットオフ値を設定した。すると 3 件の偽陽性例が 1 件になり、再採血率が 0.84%から 0.54%に減少した。しかし、このカットオフ値で患児の

見逃しが無いとは言いきれず、判断をする際の参考値くらいに考えたほうがよいと思われた。

また低出生体重児にとって負担が最も少なく見逃しの無いスクリーニング方法を検討した。2000g以下の低出生体重児は2回目採血が実施されており現在は97%と高い実施率である。この2回目採血のシステムを組み合わせることによりスムーズにスクリーニングが行われると思われる。しかし、初回採血結果が異常高値の場合は在胎週数別カットオフ値を参考に判断し、必要なら主治医に測定値を報告し、主治医の判断で再採血や精密検査など適切な措置をとってもらうことが重要である。

## 文 献

- 1) 土取みゆき他：香川県における低体重児の副腎過形成症カットオフ値の設定に関する検討—中間報告—, 香川県環境保健研究センター所報, 3, 200-204 (2004)
- 2) 福士勝：先天性副腎過形成症の新生児スクリーニングの現状—全国調査成績, 平成17年度先天性代謝異常症等検査技術者研修会資料, 39-48 (2005)
- 3) 桜井恭子：「出生体重別カットオフ値は有用か?」「抽出法は必要か?」～各施設における考え方, 平成17年度先天性代謝異常症等検査技術者研修会資料, 69-72 (2005)
- 4) 猪俣弘明他：千葉県における先天性副腎過形成症マスキングの成績および情報収集の方法, 厚生省心身障害研究「マス・スクリーニングシステムの評価方法に関する研究」平成4年度報告書, 39-41, (1992)
- 5) 渡辺倫子：カットオフ値の現状（新生児スクリーニング）, 日本マスキング学会技術部会第23回研修会資料, 37-51, (2004)
- 6) 石山洋：「出生体重別カットオフ値は有用か?」「抽出法は必要か?」～各施設における考え方, 平成17年度先天性代謝異常症等検査技術者研修会資料, 73-78 (2005)
- 7) 藤原幾麿他：精検の遅れにより重篤な副腎不全を来した21水酸化酵素欠損症の一例, 日本マスキング学会誌, 15 (1), 55-58 (2005)
- 8) 諏訪城三他：正常新生児および低出生体重児の血清17OH-Progesterone と 17OH-Pregnenolone sulfate—CAH マスキングへ向けての検討—, 厚生省心身障害研究昭和59年度報告書, 255-257

(1984)

- 9) 立花克彦：CAH 検査において体重別カットオフ値は必要か, 日本マス・スクリーニング学会誌, 14 (2), 91 (2004)
- 10) 梅橋豊蔵：新生児マス・スクリーニング検査システムの手引き濾紙血の採取法・採血時間・保存法, 日本マス・スクリーニング学会誌, 8 (2), 24-27 (1998)
- 11) 豊浦多喜雄：先天性副腎過形成症スクリーニングにおける検査機関と精密検査医療機関の連携の重要性, 平成17年度先天性代謝異常症等検査技術者研修会資料, 63-65 (2005)