

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 -

Study on Cut off Value for CAH of Low Birth Weight Infants in Kagawa Progress Report

土取みゆき 野田陽子 西内尚子
Miyuki TUTITORI Yoko NODA Naoko NISIUTI

要 旨

先天性副腎過形成症スクリーニングでは、低体重出生児の疑陽性が問題になっており、再採血率を上昇させている。そこで、再採血率の低下を目的に、平成13年度、14年度の依頼検体を対象とし、出生体重別の17 OHP カットオフ値の設定が可能かどうかを検討した。2年間のデータ解析により出生体重別カットオフ値の設定は可能と判断し、出生体重1500g未満で26ng/ml, 1500g~2000gで8 ng/ml, 2000g以上で3 ng/mlの結果を得た。しかし、解析したデータが少ないなどの問題点もあることから、今後、データ数を増やし、出生体重のみでなく、在胎週数別カットオフ値の設定も考える必要性があると思われる。

キーワード：先天性副腎過形成症，17 OHP，カットオフ値，低体重出生児

I はじめに

先天性副腎過形成症（以下 CAH とする）は、85%~90%が21 水酸化酵素欠損症であり小児に副腎不全を呈する代表的な疾患である。マススクリーニングでは、新生児の紙血液中の17 α 水酸化プロゲステロン（以下17 OHP とする）を ELISA 法で測定している。この測定法は胎児副腎由来の3 β hydroxy Δ 5 steroid およびその硫酸抱合体との交叉反応が問題になっているが、エーテル抽出を行うことにより交叉反応の影響をかなり除外できると言われている¹⁾。現在行っているスクリーニング検査のフローチャートを図1に示す。図1に示したように抽出法3 ng/mlをカットオフ値にしている。

一方、低体重出生児では副腎の未成熟により3 β hydroxy Δ 5 steroid およびその硫酸抱合体の分泌量が増加している。また、合併症、感染症などのストレスを受けることも多くなりステロイド分泌量も増加しやすい状況にある¹⁾。これらの理由により低体重出生児の疑陽性例が増加し再検率が高くなっていることが考えられる。そこで、再検率の低下を目的に出生体重と17 OHP 値（抽出法）の関係を解析し、出生体重別のカットオフ値の設定が可能かどうかを検討したので報告する。

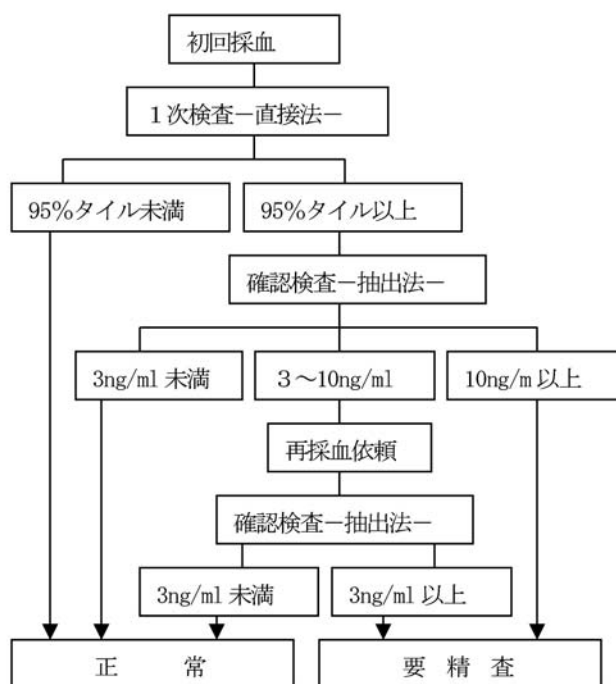


図1 スクリーニング検査のフローチャート

II 方法

1 分析方法

乾燥ろ紙血液を測定キット17 OHP D ELISA ‘栄研’Ⅱ(栄研化学)を用いて測定した。

2 対象

平成13年度, 14年度に依頼のあった検体を出生体重1000g未満, 1000g以上1500g未満, 1500g以上2000g未満, 2000g以上2500g未満, 2500g以上の5段階に分類して検討した。なお, 抽出法は直接法で上位95%タイル以上の検体に対してしか行っていないため, 解析もそれを対象とした。

3 解析項目

- (1) 低体重出生児の年次推移
かがわの母子保健平成14年(香川県健康福祉部子育て支援課)のデータを使用した。
- (2) 出生体重別基本統計量
在胎週数, 17 OHP(抽出法)について出生体重別に平均値, 中央値, 最小値, 最大値を求めた。
- (3) 疑陽性となる割合
抽出法を行った新生児のうち3 ng/ml以上になった割合を出生体重別に求めた。
- (4) 再採血率
平成13年度, 14年度で依頼のあった総検体のうち再採血を依頼した率を求めた。
- (5) 再採血者の出生体重
平成13年度, 14年度で疑陽性となり再採血依頼を出した新生児の出生体重を分類した。
- (6) 生体重別17 OHP(抽出法)の経日変化
初回採血時に疑陽性となり再採血をした低体重出生児の経日変化をグラフ化した。
- (7) 出生体重別17 OHP(抽出法)のカットオフ値の設定
上位5%をカットオフ値として設定した。

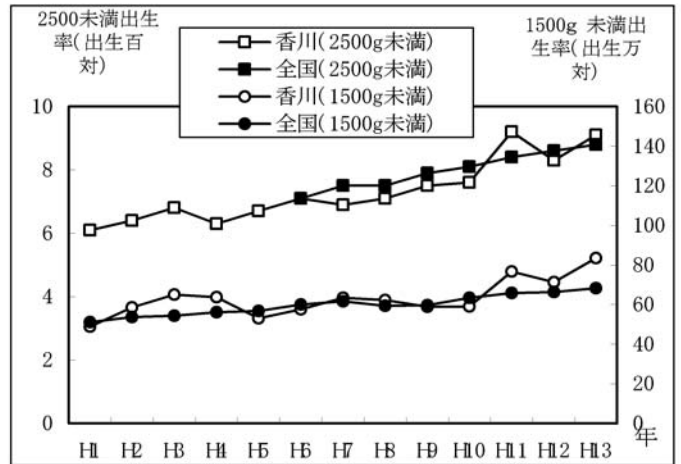


図2 低体重出生児の年次推移

表1 出生体重別基本統計量 (在胎週数)

	1000 g 未満	1000 ~ 1500g	1500 ~ 2000g	2000 ~ 2500g	2500 g 以上
平均値	27.0	30.9	34.6	37.3	39.0
中央値	26	30	35	37	39
最小値	23	25	29	22	34
最大値	33	39	40	42	42
標本数	55	85	239	1354	842

(17 OHP 値抽出法)

	1000 g 未満	1000 ~ 1500g	1500 ~ 2000g	2000 ~ 2500g	2500 g 以上
平均値	12.8	3.0	3.0	2.3	1.4
中央値	4.2	2.1	2.1	1.7	1.2
最小値	1.0	0.3	0.7	0.1	0.2
最大値	131.7	11.1	18.1	30.2	6.6
標本数	43	56	94	230	272

III 結果と考察

香川県における低体重出生児率は図2に示すように全国平均と同様に増加傾向を示している。平成13年度は, 2500g未満出生率は9.1(出生百対), 1500g未満の出生率は83.4(出生万対)であった。また, 表1に在胎週数と17 OHPの出生体重別の基本統計量を示した。17 OHPの平均値はそれぞれ12.8, 3.0, 3.0, 2.3, 1.4 ng/mlであり, また中央値は4.2, 2.1, 2.1, 1.7, 1.2 ng/mlであった。出生体重が減少するに従い, 17 OHP

値は増加していることがわかる。また、平均値と中央値に差があることから正規分布をしていないと思われる。抽出法を行った新生児の疑陽性となる割合を5段階の出生体重別に表2に示した。抽出法は、直接法で上位95%タイル以上の検体を対象としているため全検体を対象とした割合より高値になっているが、2500g以上の新生児に比べると、低体重出生児はあきらかに疑陽性となる割合が高い。以上のことより低体重出生児によるCAHの疑陽性が増加すると考えられる。

表2 カットオフ値以上の割合

出生体重	カットオフ値以上(%)
1000g未滿	76.7
1000~1500g	33.9
1500~2000g	29.8
2000~2500g	21.3
2500g以上	4.0

平成13年度、14年度の再採血率を表3に、再採血者の出生体重分布を表4に示す。再採血率は、0.83、0.39%であった。同一試薬を使っている施設の再採血率は平成9年~平成14年で0.457~0.673%と報告されている²⁾。平成13年度はこの報告に比べると高かったが、平均するとほぼ同様の再採血率と思われる。また再採血者の出生体重をみると、2000g未滿が平成13年度で50.1%、平成14年度で53.8%と低出生体重児が過半数を占めており、低出生体重児の再採血がいかに多いかが推察される。

表3 平成13年度、14年度再検率

	総検体数	再採血要求数	再検率(%)
H13	9904	82	0.83
H14	10049	39	0.39

表4 再採血者の出生体重

出生体重	平成13年度(%)	平成14年度(%)
1000g未滿	23.2	17.9
1000~1500g	11.0	20.5
1500~2000g	15.9	15.4
2000~2500g	26.8	28.2
2500g以上	23.2	17.9

低体重出生児で、再採血となった新生児の経日変化を、図2に示す。ほとんどの新生児が2回目、3回目の採血で、カットオフ値以下になっていることがわかる。そのなかで出生体重1000g以下で1名、1500~2000gで1名(図中の太い線)17 OHPが初回より高くなり、精査になった。しかし、この2名は、その後の追跡調査でCAHの確定診断はされず、擬陽性だったことが報告された。つまり、平成13年度、14年度の2年間においては、2000g以下の低体重出生児は初回疑陽性になっても再採血をすれば正常化しており、17 OHP高値の原因は21水酸化酵素欠損以外の要因があると思われる。要因としては、合併症、感染症などのストレスを受けやすい状況にありステロイドの分泌が増加している可能性があること、生理的に高値であることなどが考えられる。以上のことより、出生体重別のカットオフ値を設定しても差し支えないと考えた。

図3に出生体重別17 OHP値のヒストグラムを表す。なお1000g未滿の新生児は少ないので1500g未滿としていっしょにまとめた。ヒストグラムをみるとどのグラフも対数正規分布に近い分布をしている。カットオフ値を求める場合、平均値 ± 2 SDや平均値 ± 3 SDが用いられるが、それは正規分布をしている場合である。対数正規分布に近い分布では、平均値 ± 2 SDや平均値 ± 3 SDを用いないほうが良いと考え、平均値 ± 2 SDで全体の95.44%が含まれることから、上位5%をカットオフ値として設定した。その結果を表5に示す。千葉県での未熟児用カットオフ値の報告があるが、それによると2000g以下の新生児に対して、在胎週数30~36週の新生児は抽出法で10ng/ml以上を、30週未滿は25ng/ml以上を精査としていた³⁾。表1に出生体重別の在胎週数を示しているが、平均値と中央値をみると1500g~2000gでは35週、1000g~1500gでは30週、1000g未滿では27週である。出生体重の代わりにそのまま在胎週数の平均値を使うと、30週未滿で26ng/ml、30週~35週で8ng/mlとなり、千葉県と類似の結果となった。また、出生体重2000g~2500gのカットオフ値が5ng/mlであったが、通常、低体重出生児は2000g以下であるため成熟児として扱いカットオフ値は3ng/mlとした方が良いと思われる。

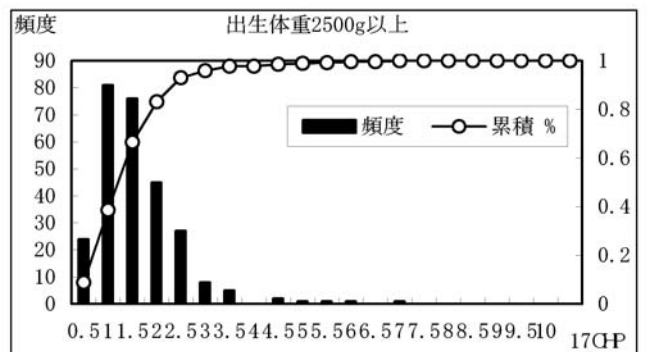
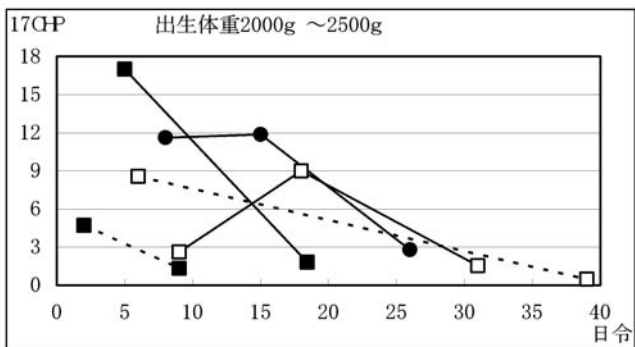
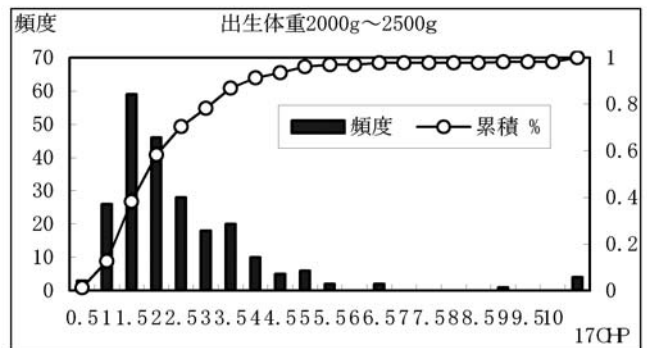
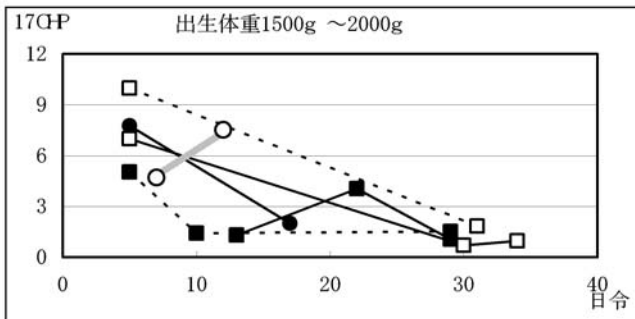
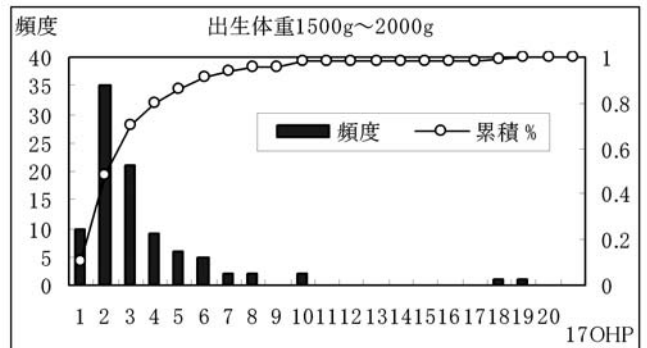
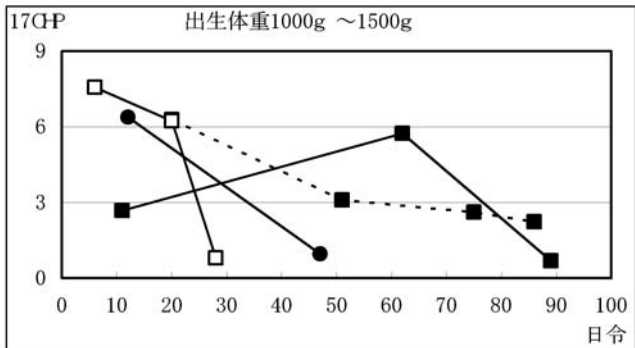
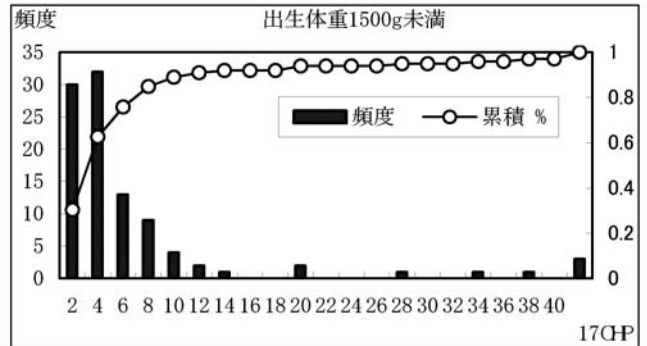
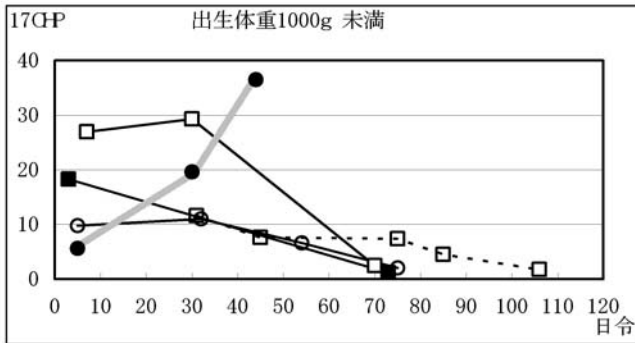


図2 出生体重別17-OHP値の経日変化

図3 出生体重別ヒストグラム

表5 新たに設定したカットオフ値

出生体重	カットオフ値
1500g 未満	26
1500g～2000g	8
2000g～2500g	5
2500g 以上	3

2000g 以下の低体重出生児は厚生労働省の通知により生後5～7日で採血し、さらに、生後1ヶ月か体重が2500gに達した時期かのどちらか早い時点で再採血することが望ましいとされている。現在、低体重出生児の初回採血は、異常がなければ「低体重のため判定保留」と報告し再採血を依頼している。一方、諏訪らによると、低体重出生児や病的新生児ではCAHでなくとも17 OHPが上昇することがあるが、このようなケースではNICUなどで管理されていれば、その主治医に検査結果を報告して採血の継続と反復検査や精密検査など適切な措置をとってもらい、すでに退院している場合は直ちに精密検査を受けさせねばならないとの報告がある⁴⁾。今回低体重出生児のカットオフ値を設定したが、導入するにあたっては注意が必要であると思われる。つまり、従来カットオフ値としてきた3 ng/mlから新しく設定したカットオフ値までの新生児に対して文書で判定保留と報告し再採血を依頼するだけではなく、主治医に直接検査結果を報告し、必要なら再採血を早めに行ったり、精密検査を行うなど適切な措置をとってもらいたい必要があるということである。

今回、平成13年度、14年度に依頼のあった検体を解析し、出生体重別のカットオフ値を設定した。しかし、期間が2年間と短いことや在胎週数から解析する必要性もあると考え、今後、対象を平成12年度～15年度の4年間とし、在胎週数からの解析を行いカットオフ値の設定を試みたい。

IV まとめ

1. 平成13年度～14年度に依頼のあった検体について出生体重と17 OHP 値(抽出法)について解析し、出生体重別カットオフ値の設定が可能か検討した。
2. 現在使っているカットオフ値3 ng/mlを低体重出生児にあてはめると高い率で疑陽性になること、再採血

でほとんどが正常化することより出生体重別のカットオフ値の設定は可能であると判断した。

3. 出生体重別のカットオフ値を上位5%で設定すると1500g 未満で26ng/ml, 1500g～2000g で8 ng/ml, 2000g 以上で3 ng/mlだった。
4. 新しく設定したカットオフ値を導入するにあたっては、主治医に直接検査結果を報告し、必要なら再採血を早めに行ったり、精密検査を行うなど適切な措置をとってもらいたい必要がある。
5. 今後、解析する期間を平成12年～15年と長くし、在胎週数からのカットオフ値の設定も必要と考えられる。

文 献

- 1) 安達昌功, 立花克彦: 先天性副腎過形成症 - ① -, 小児科診療, 63(9), 1360-1364, (2000)
- 2) 渡辺倫子: カットオフ値の現状(新生児スクリーニング), 日本マススクリーニング学会技術部会第23回研修会, 37-51, (2004)
- 3) 猪俣弘明, 中島博徳, 新美仁男, 高柳正樹, 末次和美, 浜中広健: 千葉県における先天性副腎過形成症マススクリーニ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)
- 4) 諏訪城三, 五十嵐良男, 北川照男, 下澤和彦, 鶴原常雄, 松浦信夫, 藤枝憲二: 新生児マススクリーニングで発見された先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損)の治療指針(1989年), 日本マススクリーニング学会誌, 8(2), 105-112, (1998)