

新生児の先天性代謝異常症のスクリーニング成績 (第26報)

鈴木 健

東京都予防医学協会検査研究センター

大和田 操

女子栄養大学大学院教授

北川 照男

日本大学名誉教授

はじめに

われわれの施設では、1974 (昭和49) 年9月から東京母性保護医協会 (現東京産婦人科医会) の協力を得て、新生児を対象にフェニルケトン尿症とホモシスチン尿症の2疾患について、検査費受診者負担によるスクリーニングを開始した。1978年からは検査費が公費化され、本会は東京都衛生局 (現福祉保健局) の委託を受けて、1999 (平成11) 年度までは都立病産院以外の都内の病産院で出生した新生児 (都内全出生児の約90%) を対象としてスクリーニングを行い、2000年度からは都立産院も含めた東京都で出生した新生児全例のスクリーニングを実施している。2002年度からは、東京都健康局 (現福祉保健局) の了解を得て、これまで実施してきた微生物学的検査法であるガスリー法に替えて新しい検査法、すなわちイオン交換カラムを使用した高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法および糖酵素法を導入した。

本稿では2003年度のスクリーニング成績を中心に述べるとともに、これまでに発見した患者成績と全国統計 (厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課) との比較について報告する。

対象疾患と主な症状

スクリーニング対象疾患は、表1に示すようにフェニルケトン尿症、ホモシスチン尿症、メープルシロップ尿症およびガラクトース血症の5疾患で、その主な症状は表1に示すとおりである。

スクリーニング方法

スクリーニングは、都内の病産院で出生した新生児 (生後5日~7日の間) から採取され、郵送により得られた乾燥濾紙血液を用いて、HPLC法および糖酵素法を使用して初回検査を行った。

初回検査 (表2) で最終的に異常が認められた場合は、出生病産院の医師に再採血を依頼した。陽

表1 マス・スクリーニングの対象疾患と症状

疾患名	症状
フェニルケトン尿症	知能障害、痙攣、赤毛
ホモシスチン尿症	知能障害、痙攣、水晶体脱臼
メープルシロップ尿症	昏睡、発育障害
ガラクトース血症	I型 知能障害、肝障害、白内障 II型 白内障 III型

表2 初回採血検体の検査

対象疾患	異常を示す物質	1次検査	2次検査	3次検査
フェニルケトン尿症	フェニルケトン	HPLC法 ¹⁾	HPLC ^{1), 2)}	HPLC ^{1), 2)}
ホモシスチン尿症	メチオニン	HPLC法 ¹⁾	HPLC ^{1), 2)}	HPLC ^{1), 2)}
メープルシロップ尿症	ロイシン	HPLC法 ¹⁾	HPLC ^{1), 2)}	HPLC ^{1), 2)}
ガラクトース血症	I型 ガラクトース ガラクトース-1-リン酸	酵素法 ポイトラー法	酵素法	酵素法
	II型 ガラクトース		ポイトラー法	ポイトラー法
	III型 ガラクトース-1-リン酸 (ガラクトース)		エピメラーゼ測定 ベイゲン法	エピメラーゼ測定 ベイゲン法

注 ① HPLC: 高速液体クロマトグラフィー
② ¹⁾は、イオン交換カラムを使用して分析。移動相はクエン酸緩衝液。
③ ^{1), 2)}は、逆相カラムを併用して分析。移動相はアセトニトリル・イオンペア緩衝液。

性を示した場合の確認検査にはHPLC法あるいは偽陽性検体の減少のために、初回検査で異常を認められた場合には高速液体クロマトグラフィー（HPLC）や酵素分析を組み合わせて検査を行った。

2003年度のスクリーニング成績

2003年度は、新生児94,977人を対象にスクリーニングを実施した。同一検体を用いた1次から3次までの検査数、再採血および精密検査依頼数を表3に示す。1次検査で陽性を示したものは1,373例(1.45%)であり、このうち第1回目の検査で明らかな異常と判定された場合には、速やかに精密検査対象と判定したが、中には陽性基準値に近い値のために同一検体で2回3回と確認を行う場合もあり、最終的に異常と判定し、再採血を依頼したものが188例(0.20%)であった。また再採血を依頼した188例の中で、専門治療機関に精密検査を依頼したものは17例(0.02%)であった。

2003年度専門治療機関での精密検査の結果、患者と診断され本会で現在までにその詳細が確認されたのは、高フェニルアラニン血症1例、UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症2例であった。なお、精密検査を依頼した17例中6例は一過性の異常と判定され正常と診断されたが、他の8例については精密検査の結果についての回答が得られず、最終的な診断結果は不明である。

疾患別発見数と発見率

本年度までの26年間の年度別スクリーニング結果を表4(P161)に示した。新生児2,675,925人(1974～2003年度)からフェニルケトン尿症26例、高フェニルアラニン血症20例、ビオプテリン欠乏症1例、ホモシスチン尿症2例、新生児2,659,719人(1976～2003年度)からメープルシロップ尿症2例、ガラクトキナーゼ欠損症7例、UDP-ガラクトース-4-エピメラーゼ欠損症39例が発見された。また、確認検

表3 先天性代謝異常症のスクリーニング成績

項目	検査数	初回検査			再採血 依頼数	精密検査 依頼数 (%)
		1次	2次	3次		
		陽性数 (%)	陽性数 (%)	陽性数 (%)		
フェニルアラニン	94,977	202 (0.21)	72 (0.08)	7 (0.007)	19 (0.020)	3 (0.003)
ロイシン	94,977	474 (0.50)	172 (0.18)	27 (0.028)	53 (0.056)	0
メチオニン	94,977	233 (0.25)	48 (0.05)	6 (0.006)	11 (0.012)	2 (0.002)
ガラクトース	94,977	151 (0.16)	61 (0.06)	4 (0.004)	105 (0.111)	12 (0.013)
ポイトラー	94,977	225 (0.24)	147 (0.15)	2 (0.002)	0	0
抗生剤	94,977	88 (0.09)	7 (0.01)	3 (0.003)	0	0
合計	94,977	1,373 (1.45)	507 (0.53)	49 (0.05)	188 (0.198)	17 (0.018)

査に使用しているHPLCなどの分析手段によりスクリーニング対象疾患以外の代謝異常症であるシトルリン血症1例、高アルギニン血症1例およびチロジン血症3例が発見されている。1993年にスクリーニング対象疾患から除外されたヒスチジン血症207例を加えると本会で発見された代謝異常症は合計304人となる。

本会での疾患別の発見率表5を示した。フェニルケトン尿症は102,920人に1人、高フェニルアラニン血症を併せた発見率は58,172人に1人の割合であった。

全国的な検査成績については、表6に厚生労働省雇用均等・児童家庭局母子保健課で集計した1977年度から2003年度までの受検者数および受検率、

表5 先天性代謝異常症の発見率

疾患	検査数	発見数	(1974～2003年)	
			発見率	
フェニルケトン尿症	2,675,925	26	1/102,920	} 1/58,172
高フェニルアラニン血症	2,675,925	20	1/133,796	
ビオプテリン欠乏症	-	1	-	
ホモシスチン尿症	2,675,925	2	1/1,337,963	
メープルシロップ尿症	2,659,719	2	1/1,329,860	
I型	2,659,719	0		
II型	2,659,719	7	1/379,960	} 1/51,098
III型	2,041,308	39	1/52,341	

表6 先天性代謝異常検査受検者数および出生数

検査年度	(1977～2003年度・厚生労働省雇用均等家庭局母子保健課)			
	出生数(人)	受検者数(人)	受検率(%)	患者数(人)
1977～1997年度	28,980,725	27,213,876	93.9	3,858
1998年度	1,202,743	1,229,518	102.6	80
1999年度	1,184,302	1,214,344	102.5	72
2000年度	1,178,829	1,236,516	104.9	59
2001年度	1,171,081	1,219,784	104.2	69
2002年度	1,141,103	1,199,052	105.1	83
合計	34,858,783	33,313,090	95.6	4,221

注 2,000g以下の低体重児の再採血者が受検者数に含まれることにより、受検率は100%を超えることがある。

表7 新生児マス・スクリーニング成績

	疾患	発見数	発見頻度	
特* 殊ミ ルク 事 務 局 追 跡 調 査	フェニルケトン尿症 (PKU)	319	1/92,345	
	高フェニルアラニン血症 (HPA) (PKUとHPAの総計)	187 (506)	1/157,529 (1/58,217)	
	BH ₄ 欠乏症	17	1/1,743,825	
	メーブルシロップ尿症	40	1/670,702	
	ホモシスチン尿症	37	1/796,161	
	ガラクトース血症 I型	33	1/934,192	
	II型	66	1/446,333	
	III型(全例末梢型)	216	1/136,379	
	の 子 厚 保 健 課	クレチン症(1979~2000)	7,869	1/3,800
		21-ヒドロキシラーゼ 欠損症(1988~2002)	1,098	1/15,800

*1977~2002(受検者総数 29,457,949)

表7に新生児マス・スクリーニングで異常を見出され、先天性代謝異常症と確認されて母子愛育会で追跡されている各疾患の例数を示す。

精度管理

本会では、正しいスクリーニングを行うために、以下に述べる種々の精度管理を行っている。

[1] 分析機器を用いて行う精度管理

初回のHPLC法で陽性を示した検体に対しては初回に行っているイオン交換カラムHPLC法とは他に逆相カラムHPLC法を併用して、濾紙血液のアミノ酸を測定する。

[2] 藤村法(酵素法)によるガラクトース、ガラクトース-1-リン酸の測定

ガラクトース血症の検査法である糖酵素法で陽性を示した検体について、他の酵素法である藤村法を併用して、ガラクトース、ガラクトース-1-リン酸を定量し、初回検査結果と比較する。

[3] 患者検体による精度管理

駿河台日本大学医学部小児科から供与された患者の同時に採取された血清と濾紙血液を用いて、アミノ酸自動分析計で分析を行った血清アミノ酸値とHPLC法を用いて測定した濾紙血液中のアミノ酸濃度を比較して、HPLC法の管理を行う。

[4] 外部精度管理

1977年12月から2003年9月まで厚生労働省は、新生児スクリーニングを委託している検査機関に対

して外部標準検体による精度管理を行っており、本会でもこの精度管理事業に参加して月1回の割合で精度管理を受けているが、われわれの施設は常に優良な機関であると評価されている。また、1979年からは日本とドイツの精度管理交流が行われるようになり、日本からは5施設の検査機関が選出されて、これに参加している。本会も指名を受けて、2ヵ月に1回の割合で行われているこの精度管理に参加しているが、厚生省が行っている精度管理同様、優良な機関として高い評価を受けている。

おわりに

新生児スクリーニングに携わって26年間、四半世紀が過ぎた。今回は、考察に私見を少々述べさせていただくこととした。新生児スクリーニングを開始するにあたって微生物学的検査法であるガスリー法の技術習得のために日本大学駿河台病院小児科研究室へ研修に通ったことが懐かしく思い出される。

それまでは細菌検査室に所属していたが、先天性代謝異常症という耳馴れない病気について学ばずにはおぼろげな生まれつきであるが故に検査結果の重大さに恐怖さえ感じた。その時、このことを踏まえて本会の幹部に保険に入ることも検討していただくことを提案したが、当時では事例がなく断念した経緯がある。いずれにしても見逃しは許されないことから、アミノ酸定量による検査精度向上を目的として、今から約22年前に日本の検査センターでは初めてと思われるアミノ酸自動分析計を導入し、その後すぐに濾紙血液のアミノ酸測定に対応するためにHPLCを導入した。アミノ酸自動分析計は現在でもかなり高価な機器であり、当時の予算では購入が困難な状態であったが、幸いなことに日本自転車振興会から一部補助を得、設置することができた。この場を借りて同振興会に感謝の意を表したい。

私たちは、これまで培ってきたスクリーニングに対する経験と工夫を大切にするとともに、さらなる検査技術、精度の向上に努力しなければならない。そして、より多くの患者が早期治療による適正な

QOLを得て、私たちと同様あるいはそれ以上の人生を歩めるように、スクリーニングを通じて協力していきたいと考える。

このような努力を、マス・スクリーニング検査センターの多くが行っていることを行政の方々にもぜひ理解していただきたい。

表4 年度別先天性代謝異常症検査成績

(1974～2003年度・東京都予防医学協会)

年度	検体数	再採血数	精密検査数	確認疾患数
1974～80	405,861	1,790	108	HIS 54; PKU 5; TYR 2; T-TYR 6; DEATH 1
1981	114,335	463	41	HIS 18; H-PH 1; TYR 1; T-TYR 1; T-MET 5; T-CIT 1
1982	114,421	363	37	HIS 13; H-PH 1; H-TYR 3; T-TYR 1; H-MET 1
1983	112,860	200	29	HIS 11; EP 1
1984	110,648	159	34	HIS 17; EP 4; H-MET 1; T-CIT 1; T-GAL 1
1985	106,874	172	33	HIS 14; PKU 2; H-PH 1; EP 3; ARG 1
1986	103,531	170	22	HIS 10; PKU 1; BH ₄ 1; EP 1; CIT 1; H-MET 1
1987	102,373	201	26	HIS 11; PKU 2; H-PH 2; EP 1; T-CIT 1; T-GAL 1
1988	101,487	181	34	HIS 12; H-PH 1; MSUD 1; EP 4
1989	96,220	171	25	HIS 12; PKU 1; H-PH 1; EP 2;
1990	93,874	172	30	HIS 14; PKU 1; EP 2; GALAKTOKINASE 1
1991	93,894	182	23	HIS 11; PKU 2; H-MET 1
1992	92,324	196	27	HIS 10; PKU 3; H-PH 2; EP 2
1993	91,885	114	6	PKU 1; H-PH 1; EP 2
1994	95,512	83	12	PKU 2; EP 2
1995	90,104	92	11	PKU 1; H-PH 3; EP 1
1996	91,678	75	8	H-PH 1
1997	90,793	80	10	PKU 1; H-PH 1; EP 1
1998	91,756	111	18	PKU 2; H-PH2; EP 2
1999	90,759	136	8	PKU 1; EP 1; H-Met 1
2000	98,101	120	8	H-PH 1; EP 2
2001	96,027	117	8	PKU 1; MSUD 1; GALACTOKINASE 1; EP 1
2002	95,631	161	17	H-PH 2; EP 4
2003	94,977	188	17	H-PH 1; EP 2
	2,675,925	5,697	592	HIS 207; PKU 26; H-PH 20; BH ₄ 1; EP 39; GALAKTOKINASE 7; MSUD 2; TYR 3; CIT 1; HCU 2; ARG 1; H-TYR 3; T-TYR 5; T-CIT 3; H-MET 5; T-MET 7; T-GAL 2; DEATH 3; NOT CLEAR 255

PKU=フェニルケトン尿症; H-PH=高フェニルアラニン血症; BH₄=ビオプテリン欠乏症; HIS=ヒスチジン血症;
CIT=シトルリン血症; MSUD=メーブルシロップ尿症; HCU=ホモシスチン尿症; EP=UDP ガラクトース-4-エピメラゼ欠損症;
ARG=アルギニン血症; TYR=チロジン血症; (H-) =高; (T) =一過性

検査項目

1974～1975 2項目 フェニルケトン尿症; ホモシスチン尿症
1976 4項目 フェニルケトン尿症; ホモシスチン尿症; メーブルシロップ尿症; ガラクトース血症
1977～1993 5項目 フェニルケトン尿症; ホモシスチン尿症; メーブルシロップ尿症; ガラクトース血症; ヒスチジン血症
1993～現在 4項目 フェニルケトン尿症; ホモシスチン尿症; メーブルシロップ尿症; ガラクトース血症

先天性甲状腺機能低下症 (クレチン症) の 新生児スクリーニング成績

スクリーニングの現状と今後の課題

杉原 茂 孝
東京女子医科大学教授

はじめに

公費による先天性甲状腺機能低下症 (クレチン症) の新生児マス・スクリーニングが、1979 (昭和54) 年に開始され、4分の1世紀 (25年) が経過した。クレチン症の知能予後は、マス・スクリーニング開始以前に比べ飛躍的に改善していると報告されている。

日本小児内分泌学会と日本マス・スクリーニング学会から1998 (平成10) 年版のガイドラインが発表された。精検時の診断や初期の治療方針については、医療機関による差がなくなってきたものの、スクリーニングの判定基準については、それぞれの自治体および検査センターで異なっているのが現状である。

東京都におけるクレチン症のスクリーニングシステムは、まだ完全なものではなく、いくつかの問題点が残されている。

近年の大きな問題点として、低出生体重児、特に極低出生体重児 (出生体重1,500 g未満) や超低出生体重児 (出生体重1,000 g未満) の取り扱いがあげられる。1) TSHとFT₄の判定基準は成熟児と同じでよいのか、2) 2回目採血は実施されているか、3) 実際に診療に当たるNICUの医師との連携は十分に取れているのか、などの問題がある。

本稿では、2003年度のスクリーニング成績を述べ、次に、低出生体重児の取り扱いの問題点について言及したい。

2003年度のスクリーニング成績

[1] スクリーニング方法

昨年度までと同様に乾燥濾紙血中TSHを測定した。TSHは、ELISA法 (エンザプレートN-TSH, バイエルメディカル社) で測定し、初回測定値が上位3パーセント以内の検体については再測定を行った。血清表示 (全血値を1.6倍したもので40 μ U/ml以上を示した場合には即精密検査, 15~40 μ U/mlの場合には再採血としている (表1)。再採血および再々採血検体についての判定基準は、表1に示す。TSH濃度表示は、すべて全血値を1.6倍して血清濃度単位に換算して表示している。

また、初回TSH測定値が上位3パーセント以内の検体については、FT₄をELISA法 (エンザプレートN-FreeT₄, バイエルメディカル社) で測定し、参考値としている。都立病院からの検体については、TSHとFT₄の両者を測定している。新生児のFT₄基準値は、従来1.0~3.0ng/dlとしてきたが、これは主に成熟児を対象として設定したものであった。一昨年に低出生体重児について東京都予防医学協会 (以下「本会」) 小児スクリーニング科で検討し、在

表1 クレチン症スクリーニング判定基準 (東京都予防医学協会)

	初回検体	再採血検体	再々採血検体
TSH	> 40 : 即精密検査	> 20 : 精密検査	> 8 : 精密検査
(μ U/ml)	15 - 40 : 再採血	10 - 20 : 再々採血	
	< 15 : 正常	< 10 : 正常	< 8 : 正常

① TSH濃度表示は、全て血清濃度単位に換算して表している。

② TSH上位3パーセントのものについては、遊離サイロキシン (FT₄) を測定し参考値としている。

③ 再採血が生後3週以上経過している場合は、> 8を精密検査とする。

胎週数別FT₄参考値を設定した(表2)。これは、あくまで暫定的な参考値であり、今後基準値としてどのように用いるか、現在検討中である。

表2 遊離サイロキシン (FT₄) の在胎週数別・採血日齢別における平均値と-2.5 SD 値

在胎週数 (週)	採血日齢					
	4~7日		8~14日		15日以降	
	-2.5 SD	平均	-2.5 SD	平均	-2.5 SD	平均
~25	<0.2	0.58	0.36	0.74	0.41	1.31
26~31	0.39	1.17	0.67	1.68	0.72	1.59
32~35	0.77	1.72				
36~37	1.26	2.27	1.20	2.22	0.86	1.88
38~	1.43	2.43				

FT₄の単位は、ng/dl。

[2] スクリーニング成績

年度別のスクリーニング成績を表3に、2003年度の月別スクリーニング成績を表4に示す。2003年度のクレチン症マス・スクリーニングの総検査数は94,977人で、初回検査TSH40 μU/mlで即精密検査となったのが27人(0.029%)であった。例年よりやや少ないといえる。この中にはTSH>100 μU/ml

で至急精密検査が必要と考えられたケースが15例(0.016%)含まれていた。再採血依頼数は634人(0.668%)であった。再採血依頼の比率は、2000年度に0.888%と最も高い値を示したが、その後減少傾向が明らかである。

1999年度から2000年度は、検査対象として新たに都立病院で出生した新生児が加わったため、総検査数が7,342人増加したが、2001年度は2000年度に比べ、総検査数が2,047人減少している。2002年度は396人、2003年度は654人さらに減少している。これはやはり少子化の進行の影響と考えられる。再採血依頼数、精密検査数についても若干の減少がみられる。再採血後の検査で精検となったものが74例であり、1年間の精密検査依頼総数は107例(0.113%)であった(表4)。表4では初回検査から精検となったものが33例とあるが、これは初回検査TSH40 μU/mlの27例に加え、初回検査が生後3週を超えていたり、FT₄が異常低値のために精検となった例が含まれている。

表3 年度別クレチン症のスクリーニング成績

年度	東京都の 出生数	本 検 査 セ ン ター での検査数	TSH 上位3 パーセンタイル の件数(%) ^c	TSH μU/ml (%) ^{a,b,c}			TSH 15μU/ml 以上の合計 (%) ^c
				15~40	40~100	100<	
				(1980~2003年度)			
1980	139,953	112,453	3,539 (3.15)	85 (0.075)	8 (0.007)	13 (0.012)	106 (0.094)
1981	136,756	114,335	3,722 (3.26)	126 (0.110)	12 (0.010)	6 (0.005)	144 (0.126)
1982	133,776	114,421	3,587 (3.13)	143 (0.125)	8 (0.007)	16 (0.014)	167 (0.146)
1983	132,050	112,860	3,701 (3.28)	189 (0.167)	9 (0.008)	8 (0.007)	206 (0.183)
1984	131,151	110,648	3,593 (3.25)	141 (0.127)	9 (0.008)	16 (0.014)	166 (0.150)
1985	126,178	106,874	3,581 (3.35)	154 (0.144)	12 (0.011)	9 (0.008)	175 (0.163)
1986	121,745	103,531	3,278 (3.17)	241 (0.233)	7 (0.007)	13 (0.013)	261 (0.252)
1987	118,509	102,268	3,352 (3.28)	233 (0.228)	12 (0.012)	7 (0.007)	252 (0.246)
1988	114,422	101,489	3,288 (3.24)	300 (0.296)	10 (0.010)	9 (0.009)	319 (0.314)
1989	106,480	96,220	3,296 (3.43)	286 (0.296)	17 (0.018)	4 (0.004)	307 (0.319)
1990	103,983	93,902	2,993 (3.19)	412 (0.439)	16 (0.017)	10 (0.010)	438 (0.466)
1991	103,226	93,894	2,991 (3.19)	490 (0.522)	18 (0.019)	10 (0.010)	518 (0.522)
1992	100,965	92,324	3,069 (3.32)	460 (0.498)	14 (0.015)	15 (0.016)	489 (0.529)
1993	98,291	91,822	3,197 (3.48)	496 (0.540)	21 (0.023)	10 (0.011)	527 (0.574)
1994	101,998	95,435	3,225 (3.38)	601 (0.630)	16 (0.017)	7 (0.007)	624 (0.654)
1995	96,823	90,219	3,012 (3.34)	446 (0.494)	11 (0.012)	6 (0.007)	463 (0.513)
1996	97,954	91,678	3,011 (3.28)	513 (0.560)	18 (0.020)	14 (0.015)	545 (0.594)
1997	97,906	90,793	3,032 (3.34)	630 (0.694)	22 (0.024)	12 (0.013)	664 (0.731)
1998	98,960	91,756	3,071 (3.35)	619 (0.675)	19 (0.021)	13 (0.014)	651 (0.709)
1999	97,959	90,759	3,025 (3.33)	727 (0.801)	24 (0.026)	15 (0.017)	766 (0.844)
2000	100,209	98,101	3,590 (3.66)	871 (0.888)	30 (0.031)	20 (0.020)	921 (0.939)
2001	98,421	96,027	3,479 (3.62)	707 (0.736)	21 (0.022)	18 (0.019)	746 (0.777)
2002	100,117	95,631	3,229 (3.38)	654 (0.684)	22 (0.023)	14 (0.015)	690 (0.722)
2003	98,540	94,977	3,236 (3.41)	634 (0.668)	12 (0.013)	15 (0.016)	661 (0.696)
計	2,656,372	2,382,417	79,097 (3.32)	10,158 (0.426)	368 (0.015)	280 (0.012)	10,806 (0.454)

^a1985年度までTSHのcut-off値は、20μU/ml。1986年度以降は、15μU/ml。

^bTSH測定は、1987年度まではRIA競合法、1988~1989年度はRIAサンドイッチ法、1990年度よりELISA法。

^c()内は、本検査センターでの検査数に対する%。

表4 2003年度月別クレチン症スクリーニング成績

年・月	初回検査数	再測定数 (上位3パー センタイル)	再採血 依頼数 (TSH: 15-40)	精密検査依頼数		
				初回検査時	再検査時	計
2003. 4	7,446	253	50 (0.67)	1	5	6
5	8,555	286	47 (0.55)	3	10	13
6	7,243	253	49 (0.68)	3	6	9
7	8,268	290	52 (0.63)	2	3	5
8	8,224	280	50 (0.61)	3	7	10
9	7,491	263	62 (0.83)	6	6	12
10	8,903	323	73 (0.82)	2	8	10
11	7,532	286	68 (0.90)	5	6	11
12	7,203	236	45 (0.62)	0	5	5
2004. 1	9,211	280	45 (0.49)	2	8	10
2	7,261	223	48 (0.66)	3	5	8
3	7,640	263	45 (0.59)	3	5	8
計	94,977	3,236 (3.41)	634 (0.67)	33 (0.035)	74 (0.078)	107 (0.113)

()内は、初回検査数に対する%を示す。

月別の変動をみると、1月、5月、8月～11月に多かったが、ここ数年で、必ずしも一定の傾向があるというわけではない(表4)。

クレチン症スクリーニングにおける低出生体重児の取り扱いの問題点

本会では、長年TSH値の上位3パーセントの検体について、遊離サイロキシン(FT₄)の測定を行い参考値として利用してきた。2000年度より本会では、都立病院で出産した新生児についてもスクリーニングを行うこととなった。その場合、全検体についてTSHとFT₄の両者を測定することとなった。都立病院においてはNICU併設の影響と考えられるが、低出生体重児の割合が他の病院に比べて多い。2000年度をみると、一般病院の検体では低出生体重児の割合が、8.6%であるのに対し、都立病院からの検体では20.0%を占めていた。

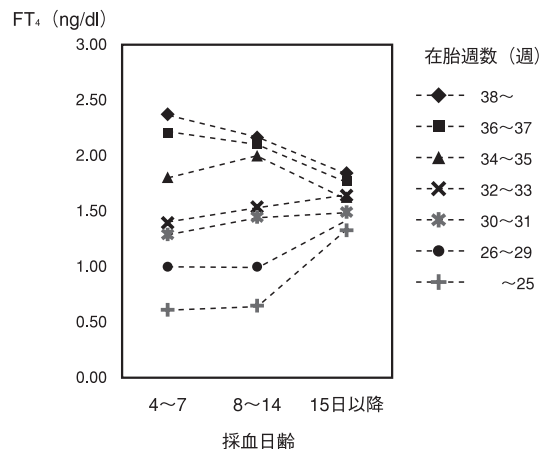
低出生体重児においては、視床下部-下垂体-甲状腺のfeedback機構が未熟なため、TSHが遅れて上昇することがあるといわれている。また、FT₄については在胎週数、出生体重の違いによる変動が大きいことが、すでに報告されている。すなわち、これまでの主に成熟児を対象とした基準値を使って良いのかという問題が生じてきた。そこで、在胎週数および採血日齢の違いにより、FT₄およびTSHに変化があるのかについて検討を行った。

FT₄については、在胎週数別、出生体重別、採血

日齢別の違いによるFT₄値の変動は大きく(図1)、それぞれによる基準値を決定することが必要と考えられた。表2に在胎週数別、採血日齢別のFT₄参考値を示した。この表をみると、在胎週数31週以下の児(ほぼ極低出生体重児に相当)では、生後4～7日のFT₄値がかなり低値である。この低FT₄値に対し、TSH上昇がなくてもLT₄製剤の投与などの介入を行うべきか、あるいはTSH上昇を伴わなければ一過性の生理的な状態と考えて投薬を行うべきでないか、難しい問題である。海外でいくつかのコントロールスタディが報告されており、議論されているが、いまだ十分なコンセンサスは得られていない。わが国でも今後、新生児科医と小児内分泌専門医の共同で、検討が進められることと思われる。

TSHについては、在胎週数25週以下あるいは出

図1 在胎週数別の採血日齢別FT₄平均値の変動



生体重1,000g未満の児を除いて在胎週数や出生体重、採血日齢によるTSH平均値には若干の変動は見られたもののその変動は小さかった。TSHについてはFT₄のような分類は必要がないと考えられた。

少数ではあったが、在胎週数25週以下あるいは出生体重1,000g未満の児の採血日齢4～7日の群では、TSH値が他の群より低く、特別の配慮の必要性が示唆された。

FT₄は、在胎週数あるいは出生体重の違いによる差が大きく、採血日齢7日以内で判定をするには、それぞれによる基準値を決定する必要がある。本会では、暫定の参考値を設定したが、FT₄基準値の設定は多くの因子を含み容易ではないと考えられる。

「未熟児の採血に関する委員会」は、『2,000g以下の低出生体重児は、原則的に生後5～7日で採血し、さらに生後1ヵ月か体重が2,500gに達した時期かのうちどちらか早い時点で再採血することが望ましい。』と提案している。本会の検討で、在胎週数25週以下あるいは出生体重1,000g未満の児では、TSHが、採血日齢4～7日群で他の群より低く、採血日齢8～14日群ではむしろ他群より高いことが確認されている。このことから2回目採血の重要性と有用性が示唆された。

東京都における低出生体重児の2回目採血の実施状況は、採血医療機関により差があり、全体としてはかなり低率のようである。今後、2回目採血の重要性と有用性について関係施設に呼びかけていく必

要がある。本会の検討結果によると、TSHの2回目採血は生後1ヵ月を待たなくても、生後1～2週以後であればよいと考えられる。

また、低出生体重児が、精密検査の対象となった場合、実際に検査や治療に当たっているのは、NICUの新生児科医である。したがって、新生児科医との連携を十分にとることが、今後重要な課題と考えられる。

おわりに

先天性甲状腺機能低下症(クレチン症)の新生児マス・スクリーニングは、多くの成果をあげている。今回は本会小児スクリーニング科で行ってきた低出生体重児のろ紙血FT₄とTSHの検討結果について述べた。この結果から、「低出生体重児の2回目採血」の重要性が示唆された。この結果について都内採血医療機関にお知らせし、「2回目採血」の徹底をお願いする必要があると思われる。

スクリーニングシステムにおいて改良すべき点は、まだまだ残されているが、今後も関係諸機関との連携により一つひとつ解決していく必要がある。

謝辞

本年報の執筆にあたり、資料整理などにご協力いただいた小児スクリーニング科の桜井恭子氏、原敦氏に深謝いたします。

先天性副腎過形成症のマス・スクリーニング成績

豊浦多喜雄

東京医科歯科大学医学部講師

はじめに

先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損症: 21-OHD)の新生児マス・スクリーニングが、1989(昭和64)年1月より全国的に行政レベルで施行されるようになってから15年が経過した。

2003(平成15)年度の成績として、(1)2003年4月より2004年3月までのスクリーニング成績と、(2)本年度の精密検査者の概要および(3)本年度のスクリーニングの問題点を以下に述べる。

2003年度スクリーニング成績

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の測定方法、初回採血陽性基準、再採血基準、精密検査基準などは昨年までと同様である。

[1]再採血率、精検率など

表1に、各年度における受付検体数、再採血件数(ならびにこれに初回採血で精密検査となった者も含めた初回採血陽性件数)、精密検査件数とこれらの受付検体数に対する割合および同定された患者数を示した。2003年4月から翌年3月までを2003年度成績とした。

2003年度の受付検体数は94,977件で、再採血件数、初回採血陽性件数と精密検査件数、率は、おのおの381/94,977(0.41%)、387/94,977(0.41%)、15/94,977(0.016%)であった。

[2]精密検査者および患児について

本年度は、あらたに94,977人の新生児がスクリー

ニングされ、15人の精密検査者の中から塩類喪失型3例、非古典型1例の計4例の21-OHD患者が発見された。東京都におけるパイロットスタディ開始時より累計すると、1,557,936人の新生児から75人の患者が発見されており、その発生頻度は1/20,772となった。本年度も死亡例や見落とし例はなく、スクリーニングは安全かつ正確に行われていると考えられた。

本年度の精密検査者の概要

本年度の精密検査者15人の概要を表2に示した。在胎週数は30~41週、出生体重は1,826~3,474gであった。初回採血で精密検査となった児が6人、再採血により精密検査となった児が4人、3次採血以上を行った児は5人であった。15例のうち、最終診断が明らかであったのは8例で、最終診断不明例が7例であった。

[1]偽陽性者について

本年度、チェックリストにより偽陽性と確定されたスクリーニング陽性者は4例であった。初回採血で精密検査となった例はなく、すべて再採血以降での精密検査者であった。

No.342は30週、2,038gで出生した児で、再採血で17-OHPが265ng/mlで精密検査となり、日齢14での血清17-OHPは300ng/mlであったものの、肺低形成他の基礎疾患があり、尿中ステロイドプロフィール検査などから最終的には偽陽性と判定された。No.343は37週、2,330gで出生した児で、3次

採血でも9.3ng/mlと陽性基準値を下回らず精密検査となった。日齢23での採血で血清17-OHPは10.0ng/mlであったが、他の検査結果もあわせて偽陽性と判定された。No.348は初回採血が日齢39、再採血が日齢49と遅く、何らかの事情があったと考えられる児である。再採血時の17-OHPが初回採血時の値を上回っていたが、日齢84で血清17-OHPが1.5ng/mlとなり偽陽性と判定されている。No.350は、37週2,630g出生の児で、再採血で17-OHPが

7.1ng/mlで精密検査となったが、日齢13での血清17-OHPが1.5ng/mlで偽陽性と判定された。

[2] 診断未定者について

今年度の最終診断不明の精密検査者は、No.339, 341, 346, 349, 351, 352, 353の7例であった。

No.339は41週、3,046gで出生し、初回採血で17-OHPが118.2ng/mlと高値で精密検査となった児であるが、チェックリストが未着のため詳細は不明である。No.341は性別が未定で、日齢1で採血され

表1 先天性副腎過形成症の新生児マス・スクリーニング成績

年 度	受付検体数	再採血件数 (初回採血陽性数)	精密検査件数 (21-OHD患者数)		21-OHD 患者数
			初回採血にて	再採血にて	
Pilot study (1984. 1～1988. 12)	132,289	748 (0.57%) 761 (0.58%)	13 (6) (0.03%)	29 (0)	6
1988年度 (1989. 1～1989. 3)	22,199	31 (0.14%) 35 (0.16%)	4 (2) (0.027%)	2 (0)	2
1989年度 (1989. 4～1990. 3)	96,220	111 (0.12%) 138 (0.14%)	27 (5) (0.033%)	5 (0)	5
1990年度 (1990. 4～1991. 3)	93,812	213 (0.23%) 237 (0.25%)	24 (6) (0.032%)	6 (1)	7
1991年度 (1991. 4～1992. 3)	93,894	173 (0.18%) 184 (0.20%)	11 (2) (0.015%)	3 (0)	2
1992年度 (1992. 4～1993. 3)	92,324	230 (0.25%) 247 (0.27%)	17 (3) (0.027%)	8 (0)	3
1993年度 (1993. 4～1994. 3)	91,822	223 (0.24%) 241 (0.26%)	18 (6) (0.026%)	6 (2)	8 (2)
1994年度 (1994. 4～1995. 3)	95,435	274 (0.28%) 284 (0.30%)	10 (6) (0.021%)	10 (0)	6
1995年度 (1995. 4～1996. 3)	90,219	276 (0.31%) 286 (0.32%)	10 (3) (0.019%)	7 (2)	5
1996年度 (1996. 4～1997. 3)	91,678	271 (0.30%) 285 (0.31%)	14 (5) (0.025%)	9 (1)	6 (1)
1997年度 (1997. 4～1998. 3)	90,793	273 (0.30%) 283 (0.31%)	10 (4) (0.019%)	7 (0)	4 (0)
1998年度 (1998. 4～1999. 3)	91,756	246 (0.27%) 259 (0.28%)	13 (6) (0.021%)	6 (1)	7 (0)
1999年度 (1999. 4～2000. 3)	90,759	311 (0.34%) 316 (0.35%)	5 (2) (0.017%)	10 (1)	3 (0)
2000年度 (2000. 4～2001. 3)	98,101	404 (0.41%) 413 (0.42%)	9 (1) (0.028%)	19 (0)	1 (0)
2001年度 (2001. 4～2002. 3)	96,027	428 (0.45%) 435 (0.45%)	7 (4) (0.014%)	6 (1)	5 (0)
2002年度 (2002. 4～2003. 3)	95,631	456 (0.48%) 461 (0.48%)	5 (1) (0.014%)	8 (0)	1 (0)
2003年度 (2003. 4～2004. 3)	94,977	381 (0.41%) 387 (0.41%)	6 (3) (0.016%)	9 (1)	4 (1)
合 計	1,557,936	5,048 (0.32%) 5,251 (0.34%)	203 (65) (0.023%)	150 (10)	75 (4)

注 21-OHD患者数の欄()内は非古典型患者数

表2 精密検査者一覧

(前年度年報の精密検査者一覧の続き：2003年度分)

年度	精密検査者				濾紙血 17-OHP および Cortisol (F) 濃度								精密検査時血清				
	No.	性	出生 体重 (g)	在胎 週数	第1次(初回採血)			第2次(再採血)				17-OHP 濃度 (ng/ml)	最終診断				
					採血 日齢	17-OHP D法	F E法	採血 日齢	17-OHP D法	F E法	F D法						
2003 年度	339	女	3,046	41	4	>100	118.2	166.1								?	
	340	未定	2,570	36	6	>100	153.3	191.8				6	78.0			21-OHD SL	
	341	未定	3,262	39	1	>100	154.0	348.1								?	
	342	男	2,038	30	6	98.7	22.1		14	>100	26.5	14	30.0			偽陽性	
	343	男	2,330	37	5	20.8	11.1		10	12.8	5.2	23	10.0			偽陽性	
						14	13.8	9.3									
	344	未定	3,266	40	1	64.0	52.0					11	114.5			21-OHD SL	
	345	未定	3,214	40	5	>100	80.9					2	40.1			21-OHD SL	
	346	男	3,474	40	5	>100	228.5									?	
	347	男	3,375	39	5	19.2	7.1	163.9	26	21.0	10.9	58.5	55	151.0		21-OHD NC	
						33	>100	82.1	106.3								
	348	男	3,132	33	39	18.9	10.6		49	57.1	17.7	84	1.5			偽陽性	
	349	女	1,826	34	8	67.3	27.7		15	31.0	10.2					?	
						27	23.9	8.6	89	14.4	6.6						
	350	男	2,630	37	5	16.0	7.4		23	16.2	7.1	13	1.5			偽陽性	
	351	男	2,748	36	4	47.3	7.5		10	55.3	11.6					?	
352	男	2,770	37	4	25.6	11.5		9	42.5	14.2	17	21.0			?		
					14	30.2	15.1										
353	男	2,815	39	5	15.0	7.9		9	21.5	9.6	22	6.3			?		
					15	31.4	10.8										

注 SL：塩類喪失型，NC：非古典型

ており、17-OHPも154.0ng/mlと高値で、患児である可能性が極めて高いと考えられるが、チェックリストにより最終診断が確認できないため、診断未定とした。No.346は初回採血で17-OHPが228.5ng/mlと高値で精密検査となっているが、チェックリスト未着のため診断未定である。No.349は34週、1,826g出生の児で、4次採血で精密検査となっている。17-OHPは4回の採血とも比較的low値であり患児である可能性は低いと思われるが、チェックリスト未着のため診断未定である。No.351は再採血で精密検査となった児で、やはりチェックリスト未着のため診断未定である。No.352は3次採血の結果精密検査となった児でチェックリストも確認できているが、17-OHPの軽度高値が持続しているものの症状に乏しく、まだ最終診断にいたっていないとのことである。No.353もNo.352と同じく3次採血で精密検査となった児でチェックリストも確認できているが、精密検査時点ではまだ診断がはっきりしておらず診断未定である。

[3] 患者について

本年度21-OHDの診断が確実についているのは、

No.340, 344, 345, 347の4例である。No.340は性別未定で、初回採血で17-OHPが153.3ng/mlのため精密検査となり、塩類喪失型患児と診断されている。No.344, 345もやはり性別未定で、初回採血で精密検査となり、精密検査の結果塩類喪失型患児と診断されている。受診日齢はそれぞれ6, 11, 2と3例とも精密検査は速やかに行われており、治療も安全に開始されている。No.347は日齢5での初回採血で7.1ng/ml、日齢26での再採血でも10.9ng/mlと17-OHPは比較的low値であったが、日齢33で行われた3次採血で17-OHPが82.1ng/mlと大きく上昇し、精密検査となった。症状に乏しく、精密検査機関受診時も全身状態は良好であったが、精密検査の結果非古典型患児と診断された。

本年度のスクリーニングの問題点

[1] 診断について

本年度の21-OHD患者は4例となっているが、最終診断不明例のうち1例ないし4例が患者である可能性がある。No.341は患者である可能性が極めて高く、No.339, 346, 352も可能性は十分にあると考え

られる。これらの例が患者であるか否かにより、年度成績や疾患頻度が大きく異なってくる可能性がある。実際、チェックリストで診断の確認が比較的良好に行えていた1998年頃までは疾患頻度が1/17,000～1/18,000で一定していたのに対し、プライバシー保護の問題からチェックリストの回収が難しくなってきた1999年以降には疾患頻度は次第に低下し、2002年度以降は1/20,000以下と計算されるようになってきている。

[2] 症例No.347について

近年マス・スクリーニングシステムが整備され、低出生体重児や、17-OHPが比較的低値の例に対しては、繰り返し採血を行って、精密検査例を以前に比べて大きく減少させることができるようになってきている。No.347も初回採血、再採血ではそれぞれ17-OHPは7.1、10.9ng/mlと比較的低値であったため、再採血時点では精密検査とはせず3次採血とし

たが、この採血で17-OHPは大きく上昇し、精密検査の結果、非古典型患児と診断された。まれではあるがこのような症例もあることを常に念頭において、見落とし例をださないように気をつけていくことが大切である。

[3] 追跡体制について

本年度チェックリストを回収できたのは15例中10例と67%であった。先に述べたように、本年度も回収できなかった例の中に患児であることが強く疑われる例が含まれており、これまでの同様な例の存在とあわせ、実際の患児数や疾患頻度はもっと高いと考えられた。

正確なスクリーニング結果の評価と、それにもとづいたより良いスクリーニングシステム構築のためには、プライバシー保護の観点から厳しい面はあるものの、チェックリストの回収によりいっそう努力することが必要である。

東京都で発見され東京医科歯科大学で 診断・治療を受けている 先天性副腎過形成症患児の臨床経過

豊浦多喜雄

東京医科歯科大学医学部講師

はじめに

先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損症: 21-OHD)の新生児マス・スクリーニングが、1989(昭和64)年1月より全国的に行政レベルで施行されるようになってから15年が経過した。マス・スクリーニングは重症の塩類喪失型(salt losing form, SL)患児の救命や、症状に乏しく早期には診断困難な軽症の単純男性化型(simple virilizing form, SV)や非古典型(non-classic form, NC)患児の発見に大きな成果をあげているが、最終的な目的は、早期発見できたことをいかして患児を安全に治療し、正常な発育、発達を遂げさせることにある。そこで本稿では、マス・スクリーニングで発見された児がその後どのように治療され、どのような発育、発達の経過をとっているかを明らかにするために、この15年間に東京都で発見され東京医科歯科大学で診断、治療を受けている児についてその臨床経過をまとめ、治療成果とその問題点について検討した。

対象と方法

1989年1月から2003(平成15)年3月までに東京都でスクリーニングされ、東京医科歯科大学で診断し治療およびfollow upを行っている21-OHD患児30例について検討を行った。患児の内訳は、SL患児19例(男児10例、女児9例)、SV患児7例(男児3例、女児4例)、NC患児4例(男児2例、女児2

例)で、最年長は15歳5ヵ月、最年少は1歳1ヵ月であった。

これらの例について(1)初診時の状況、(2)初期治療について、(3)乳児期の経過、(4)幼児期の経過、(5)前思春期から思春期の経過について検討した。

結果および考察

[1] 初診時の状況

東京都で発見され、東京医科歯科大学で診断された先天性副腎過形成症患児のプロファイルを表1に示す。

SL患児は初回採血後の精密検査が18例、再採血以降の精密検査が1例で、初診日齢は1~13日、 10.5 ± 2.1 日であった。外性器異常が明らかな女児や色素沈着が強い男児は、症状から本症を疑われて生後すぐに受診していた場合があったが、多くの例は初回採血で精密検査となっていた。スクリーニング時の濾紙血17-OHPは $30.3 \sim > 220$ ng/ml、初診時の血清Naは $124 \sim 141$ mEq/l、Kは $5.0 \sim 11.5$ mEq/l

表1 東京都で発見され東京医科歯科大学で診断された症例のプロファイル

例数	塩類喪失型		単純男性化型		非古典型	
	男児10例、女児9例	男児3例、女児4例	男児2例、女児2例	男児2例、女児2例	男児2例、女児2例	男児2例、女児2例
在胎週数(週)	37~41	37~40	37~40	37~40	37~40	37~40
出生体重(g)	2,716~3,370	2,515~4,150	2,515~4,150	2,515~4,150	2,904~3,775	2,904~3,775
濾紙採血日	1~8	5~23	5~23	5~23	16~32	16~32
受診日(診断日)	1~13	10~29	10~29	10~29	18~30	18~30
濾紙血 17-OHP	30.3~>220	6.7~81.9	6.7~81.9	6.7~81.9	7.1~19.4	7.1~19.4
血清	Na	124~141	136~139	136~139	136~139	136~139
	K	5.0~11.5	4.4~6.3	4.4~6.3	4.4~6.3	4.9~6.3
	Cl	91~102	100~104	100~104	100~104	100~102

濾紙採血日は精密検査となった採血の日齢
濾紙血17-OHPは抽出法測定値(ng/ml)

であった。血清Naが130mEq/l未満、Kが7.0mEq/l以上で全身状態が不良の例もあったが、全例無事に治療を開始できていた。最も重症であったのは、日齢11で受診した際に血清Kがすでに11.5mEq/lを示していた症例であった。本症例は、日齢6に採血されて日齢11で受診しているが、このときすでに全身状態は不良で、血清Naは131mEq/lであったものの血清Kは11.5mEq/lとなっており、点滴刺入時に心室頻拍を来とし、一時重篤な状態に陥った。幸いにして救命できたが、受診があと少し遅ければ死亡していた可能性が高い症例であった。

SV患児は男児3例、女児4例で、初回採血後の精密検査が1例、再採血以降の精密検査が6例であった。初診日齢は10～29日で、受診日齢はSL患児に比べて遅いものの、重篤な状態にあった例はなく、女児では外性器異常で発見可能と考えられた例もあったが、男児はすべて色素沈着や陰茎肥大は明らかではなく、症状から本症を疑うのは難しい例であった。濾紙血17-OHPは6.7～81.9ng/mlであった。

NC患児は、出生時に副腎不全症状がなくかつ男性化徴候を認めない例としたが、すべて再採血以降の精密検査であり、初診日齢は18～30日であった。欧米では一般的に、21-水酸化酵素欠損の程度が極めて軽いために症状が軽微な例がNC患児と考えら

れているが、本4症例は症状には乏しいものの、日内変化を見てみると17-OHPは比較的低値のみを示すわけではなく、時間によっては120～150ng/mlとかなり高い値を示す場合もあった。

[2] 初期治療

患児の初期治療を表2に示す。SL患児での初期治療は、副腎不全を来している場合にはただちに輸液療法とヒドロコルチゾンの経静脈的投与で行い、副腎不全がないかあるいはあっても極めて軽い場合には経口投与で開始した。スクリーニング開始初期にはヒドロコルチゾンは200mg/m²/日で開始する例がほとんどであったが、後には症例によって100mg/m²/日など、より少ない量で開始する例も多くなった。鉱質ステロイドとしてのフルドロコルチゾンは全例で0.02～0.03mg/日を投与したが、大量のヒドロコルチゾンで治療を開始した場合には初期には使用せず、ヒドロコルチゾン投与量が100mg/m²/日以下になってから併用した。NaClは、塩類喪失傾向が強いと判断した例で0.1～0.2g/kg/日を投与した。

SV患児でのヒドロコルチゾン初期投与量は100mg/m²/日とし、以後体重増加や検査所見をみながら漸減した。本病型であっても、体重増加が不十分で軽度の塩類喪失傾向を有していると考えられる

例ではフルドロコルチゾンを併用したが、NaClを併用した例は存在しなかった。

NC患児については、症状悪化や不慮のトラブルに十分気をつけながら、注意深く経過を見守ることとし、進行性男性化や骨年齢促進が見られたらその時点から治療を開始した。

表2 初期治療

	初期治療	維持治療への移行
塩類喪失型	急性副腎不全を来している症例 ただちにKを含まず、Na、ブドウ糖を豊富に含む内容で輸液を開始する。 ヒドロコルチゾン10 mg/kgを点滴で投与し、以後同量を24時間で投与。 急性副腎不全には陥っていない症例 スクリーニング開始初期はヒドロコルチゾン200 mg/m ² /日を経口で開始。 途中からは初期投与量を症例によって100 mg/m ² /日で開始。	状態が安定したら輸液を中止してヒドロコルチゾンを経口投与にきりかえ、体重増加や検査所見を見ながら減量し維持治療に移行する。 ヒドロコルチゾンが100 mg/m ² /日以下となったらフルドロコルチゾンを0.02～0.03 mg/日、NaClを適量併用する。
単純男性化型	ヒドロコルチゾン100 mg/m ² /日を原則として経口投与で開始する。本病型でも体重増加が不十分な場合にはフルドロコルチゾンも併用する。	体重増加、検査所見を見ながらヒドロコルチゾンを減量して維持治療に移行する。
非古典型	可能であれば治療を行わずに症状や経過を慎重に観察する。	進行性男性化や骨年齢促進がみられたら治療を開始する。

[3] 乳児期の経過

ヒドロコルチゾン200mg/m²/日で治療を開始したSL患児およびSV患児の乳児期および幼児期早期の身体発育を表3¹⁾に、年齢による身長SDSの推移を図に示す。無治療でしばらく経過観察となったNC患児を除いて、すべての例でヒドロコルチゾンは次第に減量され、最終的には16~22mg/m²/日で維持治療が行われていた。

SL患児では、ヒドロコルチゾンは生後6ヵ月までは30mg/m²/日を上回っており、その後は徐々に減量され、1歳では29.2mg/m²/日となっている。身長SDSは生後3ヵ月で-1.1±0.3、6ヵ月で-1.3±0.3、1歳で-1.5±0.3と1歳までは身長増加は不良

で、肥満傾向も認められた。骨年齢は暦年齢に比べて53~57%と遅延しており、この時期のヒドロコルチゾン投与量はやや過剰と考えられた。

SV患児では、ヒドロコルチゾン投与量はSL患児とほぼ同量であるにもかかわらず、身長増加は良好で、身長SDSは1歳までずっと0.1前後であった。骨年齢は1歳時のみ検査しているが92±8%とほぼ暦年齢相当であった。

NC患児は表には掲げていないが、無治療でSV患児と同じく良好な発育状態にあり、1歳までには骨年齢促進は見られなかった。

生後6ヵ月を過ぎると病型のいかんによらず、感染症に伴う急性副腎不全を来たすることが多くなり、

表3 乳児期・幼児期早期の身体発育

1. 塩類喪失型(ヒドロコルチゾン200 mg/m²/日で治療開始した例)

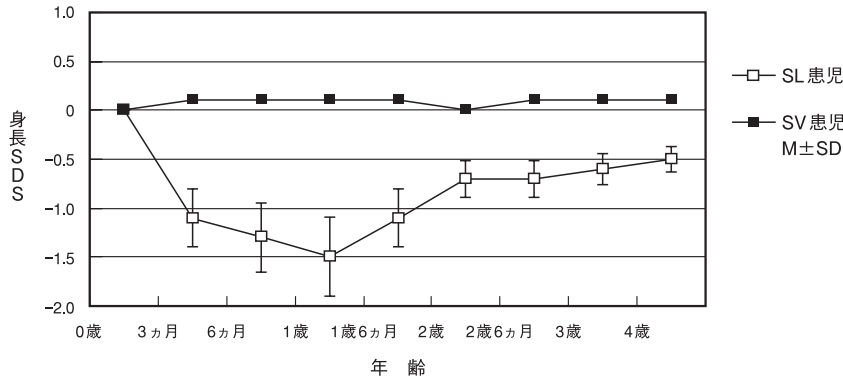
	HDC (mg/m ² /日)	身長 (cm)	身長 SDS	体重 (kg)	BA (月)	BA/CA (%)
3ヵ月	38.2±4.4	58.6±0.6	-1.1±0.3	5.65±0.55	-	-
6ヵ月	33.2±5.6	64.3±0.7	-1.3±0.3	7.25±0.68	3.2±0.8	53±13
1歳	29.2±4.6	72.0±0.7	-1.5±0.3	8.95±0.52	6.9±1.6	57±13
1歳6ヵ月	25.4±3.7	78.4±1.0	-1.1±0.4	10.1±0.58	9.8±1.6	54±8.8
2歳	22.1±4.3	84.0±0.8	-0.7±0.3	11.2±0.52	16±2.7	67±10
2歳6ヵ月	20.1±4.6	87.1±1.1	-0.7±0.4	12.1±0.68	21±3.0	70±9.2
3歳	17.7±4.1	92.1±0.9	-0.6±0.3	12.8±0.72	26±3.4	72±9.5
4歳	17.6±4.6	99.2±1.0	-0.5±0.3	15.0±0.88	40±3.5	83±9.6

2. 単純男性化型

	HDC (mg/m ² /日)	身長 (cm)	身長 SDS	体重 (kg)	BA (月)	BA/CA (%)
3ヵ月	33.5±2.0	61.3±0.5	0.1±0.1	6.81±0.15	-	-
6ヵ月	30.5±1.1	67.2±0.6	0.1±0.1	8.20±0.21	-	-
1歳	28.5±1.6	75.9±0.4	0.1±0.0	9.60±0.24	11±1.0	92±8.0
1歳6ヵ月	25.5±1.5	81.6±0.4	0.1±0.1	11.4±0.30	15±0.0	83±0.0
2歳	22.0±1.6	86.3±0.6	0.0±0.1	12.4±0.45	21±0.0	88±0.0
2歳6ヵ月	21.5±0.5	90.4±0.5	0.1±0.0	13.2±0.29	27±1.0	90±9.0
3歳	18.0±0.6	94.4±0.7	0.1±0.1	13.9±0.40	34±1.0	94±9.4
4歳	17.0±0.6	101.2±0.6	0.1±0.0	15.9±0.60	45±0.0	94±0.0

HDC: ヒドロコルチゾン, BA: 骨年齢, CA: 暦年齢
(文献1より引用, 一部改変)

図 年齢による身長SDSの推移



1例あたり平均1.8回、入院加療を必要としていた。ストレス時の対応を初回入院時に徹底して説明していることもあって、家族の対応はおおむね良好で、幸いにして死亡したり、重症化した例は経験していない。熱性けいれんのエピソードが5例に認められているが、器質的疾患を伴ったり、発達障害を合併した症例は存在しなかった。

[4] 幼児期の経過

身体発育については表3および図に示したように、SL患児では1歳過ぎから身長増加は改善し、身長SDSは4歳時には -0.5 ± 0.3 まで回復した。肥満傾向も徐々に軽快し、3歳以降では多くの例で改善を認めている。骨年齢遅延の程度も次第に軽くなり、4歳時には骨年齢/暦年齢は $83 \pm 8.0\%$ であった。SV患児では、身長増加、骨年齢進行の経過は乳児期にひきつづき良好で、全例はほぼ満足すべき経過となっていた。NC患児については表に示せていないが、無治療で経過を見た例の中に、2歳頃から若干の骨年齢促進傾向がみられて治療を開始した症例があり、NC患児でも無治療のままでは良好な経過をとらない場合があった。

遠城寺式・乳幼児分析的発達評価表による6ヵ月から4歳までの患児の発達評価結果を表4に示す¹⁾。評価結果に病型による差はなく、移動運動、手の運動、言語発達、情意発達、知的発達および社会的発

達いずれも、全例暦年齢相当の発達段階を示した。乳児期、幼児期を通じて精神運動発達は良好と考えられた。なお4女児例で、他施設の協力を得て、絵画による心理テスト(女児における男らしい性格の有無の評価)も行っているが、1例でやや男っぽい性格の徴候あり、他の3例は徴候なしとの結果であった。

幼児期には感染に伴う急性副腎不全で入院する回数も年齢とともに減少し、家族の病気に対する理解が進んだこともあり、ストレス時の対応はほぼ全例で良好に行えるようになっていた。ただしNC患児の兄妹例で、急性副腎不全に合併して、急性脳症を来した例が認められた。発熱、嘔吐などに伴って意識障害を来し、頭部CTや脳波検査の結果から急性脳症と診断されたが、輸液とヒドロコルチゾン、グリセオール、抗けいれん剤の投与などにより、後遺症を残すことなく治癒させることができた。先天性副腎過形成症で急性脳症を来す頻度が高いことが報告されているが、当院でも同様の例が認められたことになる。

女児における外性器異常については、幼児期にまず一期の形成術が行われている。当院泌尿器科で施行された5例の外陰形成術の結果を表5に示す²⁾。手術時期は3歳1ヵ月から3歳11ヵ月で、Prader分類ではⅡからⅣ度の症例であった。Ⅲ度の1例とⅣ

表4 遠城寺式・乳幼児分析的発達検査表による患児の発達評価

	症例数	移動運動	手の運動	言語発達	情意発達	知的発達	社会的発達
6ヵ月	9	6.1±0.1	5.9±0.2	6.1±0.1	5.9±0.1	6.1±0.1	6.1±0.1
1歳	7	12.5±0.2	11.6±0.3	12.5±0.3	12.0±0.2	12.3±0.4	11.8±0.4
2歳	7	25.0±0.4	23.5±0.6	24.0±0.9	23.0±0.8	24.0±0.4	24.0±0.5
3歳	6	37.0±0.5	36.5±0.8	36.5±0.5	35.0±0.5	36.0±0.8	36.5±0.6
4歳	4	49.0±0.5	48.0±0.5	47.5±0.6	48.0±0.2	48.0±0.5	47.5±0.8

表の数値は月齢を示す。
(文献1より引用、一部改変)

表5 外陰形成術を施行した21-OHD患児

	手術年齢	病型	Prader分類	陰核	陰唇	合併症	術後再陰核肥大
1	3歳6ヵ月	SL	Ⅱ	海綿体切除	y-v形成術	なし	なし
2	3歳11ヵ月	SL	Ⅲ*	海綿体切除	y-v形成術	なし	なし
3	3歳2ヵ月	SL	Ⅳ*	海綿体切除	y-v形成術	なし	なし
4	3歳1ヵ月	SL	Ⅲ	海綿体切除	y-v形成術	なし	なし
5	3歳6ヵ月	SL	Ⅲ	海綿体切除	y-v形成術	なし	なし

*:手術時臍口を確認できず。
(文献2より引用、一部改変)

度の1例では手術時に陰口を確認できず、思春期前に二次的手術を予定されているが、この時期に行われた陰核海綿体切除とy-v形成術の成果はそれらの例も含めて良好で、家族にも高い満足度が得られている。手術中合併症はなく、また術後に治療コントロールが不良になると起こるとされる陰核の再肥大も現在までは見られていない。外陰形成についてはきわめて良好な治療成績が得られていると考えられた。

(5) 前思春期から思春期の経過

現時点で、思春期を過ぎて最終身長がほぼ予想可能となった例が、女児3例、男児3例(SL患児5例、SV患児1例)存在する。この6例の前思春期から思春期にかけての経過を表6に示す。二次性徴出現は女児で7歳～7歳6ヵ月、男児で9歳～9歳6ヵ月と早めで、同時期から骨年齢進行も加速していた。身長増加最大時を過ぎ身長増加が悪化し始めたのは女児で11歳～12歳3ヵ月、男児で13歳～14歳であった。二次性徴出現から身長増加悪化までの期間を見ると、SL患児では3年5ヵ月～4年3ヵ月、SV患児では4年6ヵ月であった。予想される最終身長は女児で149.5～151.5cm、男児で162.5～167.5cmと良好とはいいがたい結果となっているが、女児の症例3、男児の症例6のように、二次性徴出現から身長増加悪化までの期間が長いほうが身長予後は良くなっていた。最終身長については、二次性徴の出現がもう少し遅くなるか、あるいは思春期が始まってから完成までの期間がもう少し長くなるかのいずれかが達成できれば、現在よりも改善できると考えられた。

今後、前思春期から思春期にかけての治療に工夫が求められる点である。

学童期以降に、通常の学校生活が困難となった児や、知能障害、学習障害が見られた児はなく、患児の精神運動発達については全例良好な結果であった。

おわりに

東京都で発見され東京医科歯科大学で診断、治療を受けている先天性副腎過形成症患児の臨床経過について概説した。マス・スクリーニングで発見された患児は安全に治療を開始されており、その後もおおむね良好な治療管理が行われていると考えられた。しかし乳児期にSL患児で身長SDSの悪化や肥満傾向が見られたこと、幼児期に急性脳症を発症した児が存在したこと、また前思春期から思春期の発育パターンがいまひとつで最終身長が満足すべきところまで達していないことなど、各時期における治療経過についてはまだまだ不明な点や改善すべき点が多くあることが明らかとなった。今後各時期の治療について詳細な検討が行われ、さらに良い治療法が確立されることが望まれる。

文献

- 1) 豊浦多喜雄他：新生児マス・スクリーニングで発見された21-水酸化酵素欠損症患児の成長および発達。日本マス・スクリーニング学会誌4：29-33, 1994.
- 2) 北原聡史他：女児先天性副腎過形成41例に行った外陰形成の成績。日本泌尿器科学会誌87：1289-1296, 1996.

表6 思春期を過ぎて最終身長がほぼ予想可能となった6例の経過

性	病型	年齢	身長 (cm)	身長 SDS	二次性徴出現年齢	骨年齢促進開始年齢	身長増加悪化年齢	予想される最終身長 (cm)	
1	F	SL	15y5m	148.9	-1.62	7y6m	7y	11y6m	149.5
2	F	SL	14y8m	148.2	-1.64	7y	7y	11y	149.5
3	F	SL	13y9m	149.2	-1.17	8y	8y	12y3m	151.5
4	M	SL	14y0m	159.8	-0.42	9y	9y	13y	162.5
5	M	SL	14y0m	156.5	-0.89	9y6m	9y6m	13y	162.5
6	M	SV	14y3m	163.2	-0.03	9y6m	10y	14y	167.5