

免疫血清分野

尿一般分野

病理解野

細胞診分野

血液一般分野

生化学分野

先天性代謝異常分野

細菌分野

新生児マススクリーニング 先天性副腎過形成症について

検査科生化・免疫係 (先天性代謝異常担当)

はじめに

新生児マススクリーニングとは、新生児における先天性の代謝異常を早期発見し、早期治療につなげることで、重篤な障害の発生を予防する事業です。現在、日本で行われている新生児マススクリーニングは、内分泌疾患と代謝異常症の20疾患を対象に行われています。今回はこれらの疾患の中から、内分泌疾患のひとつである先天性副腎過形成症についてご紹介します。

1. 先天性副腎過形成症とは

先天性副腎過形成症 (以下 CAH) は、副腎皮質から産生されるステロイドホルモンの一種である糖質コルチコイド (コルチゾール：*1) の分泌が障害される病気です。CAH は、副腎皮質におけるステロイドホルモンの合成過程に必要な酵素が障害されているために起こり、障害されている酵素の種類によって数種類の病型に分かれます (表1)。これらの中で最も頻度が高い21-水酸化酵素欠損症は、新生児マススクリーニングの対象疾患に指定されており、約2万出生に対して1人の割合で発見されます。

本邦では、酵素活性が著しく障害された重症例 (塩喪失型) が多く、出生後に病状が急速に進展するため、早期発見と早期治療が必要です。

*1 コルチゾール：血糖値を上昇させたり、ストレスから体を守ったりする作用を持つホルモン

1. **21-水酸化酵素欠損症**
 - ・単純男性型
 - ・塩喪失型
2. リポイド過形成症 (Prader 病)
3. 11 β -水酸化酵素欠損症
4. 17 α -水酸化酵素欠損症
5. 3 β -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症
6. P450オキシドレダクターゼ (POR) 欠損症

表1. CAHの病型分類

2. 病態

副腎皮質から分泌されるホルモンは糖質コルチコイド（コルチゾール）、鉱質コルチコイド（アルドステロン）、副腎アンドロゲンの3つに大別されます。副腎皮質からのコルチゾールの分泌低下を感知した中枢は、副腎皮質刺激ホルモン（以下 ACTH）を分泌して、副腎皮質からのコルチゾール産生を促します。しかし、21-水酸化酵素が障害された副腎皮質は、いくら刺激されてもコルチゾールを合成できず、副産物として弱い男性ホルモンの作用を持つ副腎アンドロゲンを過剰産生します。ACTHを介する中枢からの過剰な刺激により副腎皮質は腫大し、その姿が『副腎皮質過形成』として捉えられます。

3. 症状

コルチゾールの分泌不全により哺乳力の低下、体重増加不良、嘔吐などが起こります。さらに、中枢からの ACTH 分泌亢進により皮膚の色素沈着（黒くなる）が起こります。女児では、副腎アンドロゲンが過剰に産生されることにより外性器の男性化が起こり、出生時に性別判定が困難になることがあります。一般的に、女児は外性器の男性化を契機に21-水酸化酵素欠損症と診断されます。一方、男児では外性器の変化が乏しく、出生早期の診断は困難です。21-水酸化酵素は、副腎皮質での鉱質コルチコイド（アルドステロン：*2）合成にも必要で、塩喪失型ではアルドステロンの分泌低下に伴う電解質異常（低 Na 血症、高 K 血症）を合併します。そのため塩喪失型の罹患児は、生後しばらくして低 Na 血症、高 K 血症、循環不全を呈し、無治療の場合は重篤な状態となることもあります。

21-水酸化酵素の酵素活性が少しだけ残っている場合、単純男性化型という病型を呈します。単純男性化型では、アルドステロン分泌能は保たれるため電解質異常を合併しないのが塩喪失型との相違点です。塩喪失型より少しだけ軽症型と考えられます。

*2 アルドステロン：血液中の電解質（Na、K など）のバランスを制御するホルモン

4. 検査

新生児スクリーニングの対象である21-水酸化酵素欠損症は、コルチゾール、アルドステロンの中間代謝物である17-水酸化プロゲステロン（以下 17-OHP）が高値になります。新生児マススクリーニングでは、17-OHP の測定を行い21-水酸化酵素欠損症のリスクがある新生児をスクリーニングします。この検査を行うことにより、大多数の罹患児を、重篤な症状を発現する前に発見することができます。

検査では血液乾燥濾紙中の17-OHP濃度をELISA法*により測定します。17-OHP濃度が直接法6.0ng/mL以上の場合は、陽性は直接法では断定できないので、確認検査として抽出法を行い、抽出法4.0ng/mL以上で再採血または精密検査の報告をしています。

早産児および低出生体重児では胎児副腎由来のステロイドが多量に分泌されています。これらの胎児副腎由来ステロイドは17-OHPと交叉反応を生じるため、17-OHPが誤って高値に検出されることをよく経験します。また、帝王切開での出生により高値を呈することがあります。そのため、17-OHPの高値がみられた場合、新生児の状態等を医療機関にお聞きし、慎重に検査結果の判定を行っています。

*ELISA法の反応の様子



プレートにパンチした血液濾紙を入れた状態



洗浄後、発色液を入れる



反応停止液を入れ、マイクロプレートリーダーで測定する

5. 診断と治療

臨床症状や生化学検査、内分泌検査、遺伝子検査などにより診断を確定します。外性器の男性化で性別判定が困難な場合は染色体検査を行います。

治療は不足するコルチゾールを補充し、過剰なACTH分泌、副腎アンドロゲン分泌の抑制をはかります。急性副腎不全(*3)を起こした児では、糖質コルチコイドの補充、輸液による脱水、電解質異常の補正を行います。維持療法としてはコルチゾールを投与します。コルチゾールは身体的ストレスに反応して分泌され、体を守る働きをします。患者では、身体的ストレスに対するコルチゾールの分泌反応がないため、発熱や胃腸炎、外傷などの際にはコルチゾール投与量を一時的に増加させます。

塩喪失型ではコルチゾールに加えて、電解質バランスを保つためにアルドステロンと同様の効果を持つフロリネフの投与が必要となります。さらに、乳児期には低Na血症になりやすいため、ミルクに食塩を混合して与えます。

女兒の外性器異常については外性器形成術を行います。手術を受けた記憶を残さないように2～3歳頃までに行うのが理想ですが、症状に応じた対処が必要な場合もあります。

*3 急性副腎不全：コルチゾール、アルドステロンが不足することで、低血糖、脱水、電解質異常などの症状が出ること。

おわりに

先天性副腎過形成症は、1989年（平成元年）から新生児マススクリーニングの対象疾患に加わり、マススクリーニングでの大きな成果が上がってきています。スクリーニング開始以前は、発症前に副腎不全によるショックで亡くなる新生児もいましたが、現在はそのようなことはありません。当検査センターのスクリーニングによる精密検査を経て、広島県ではこれまでに約60人弱の患者が発見され、現在も精密検査機関等において定期的にフォローされています。

当検査センターでは、陽性を見逃さないために外部精度管理や内部精度管理を行い、正確な検査結果を出すよう努力しています。また、新しいマススクリーニングの知識と技術の向上のために学会や研修会へ積極的に参加しています。1人でも多くの新生児を救う手助けとなるよう、今後も検査精度の維持・向上に努めてまいります。

参考資料：

1. 諏訪 城三、先天性副腎過形成症マススクリーニング ～21-水酸化酵素欠損症の検査から診断まで～、恩賜財団母子愛育会、1990
2. 成瀬 浩 他、新生児マススクリーニング ハンドブック 南江堂出版、p.115-p.125, 1989
3. 21-水酸化酵素欠損症の診断・治療のガイドライン（2014年改訂版）、日本マススクリーニング学会

担当：藤原 紗季（検査科生化・免疫係）
文責：柘本 健（検査科技師長）
石田 啓（臨床部長）
監修：岡田 賢先生
（広島大学大学院医歯薬保健学研究科小児科学）

* ウェブページでもご覧いただけます。 <http://www.labo.city.hiroshima.med.or.jp>