

# Rapid ACTHテストを用いた先天性副腎皮質過形成 (21-OHase 欠損)のヘテロ保因者の検出

国立小児病院 内分泌代謝科

研究協力者 田 苗 綾 子  
手 塚 明 代

〔研究目的〕 21-OHase 欠損先天性副腎皮質過形成の発生率は、Prader<sup>1)</sup>によれば約1:7,000という。この率から算出したヘテロの正常人口に対する存在率は1:40となる。しかし、常染色体劣性遺伝の本疾患の遺伝的ヘテロは実際的には1:128という。

ヘテロ保因者の発見方法に関しては、1956年、Childs<sup>2)</sup>の尿中 pnegnane triol を指標としたACTHテストが最初であるが、検出率は低く、正常者との overlap が大であった。最近、血清17 $\alpha$ -OHP (17 $\alpha$ -OHP) を指標としたACTHテストの有用性が提唱されている。<sup>3)、4)</sup>

1977年、著者ら<sup>5)</sup>は、21-OHase 欠損患者の早期診断および治療管理上に血清17 $\alpha$ -OHPの測定意義の高いことを報告してきた。

今回、われわれは、血清17 $\alpha$ -OHP、progesterone、aldosterone を指標としたRapid ACTHテストを用い、本疾患におけるヘテロ保因者の検出を試み、その同定により、遺伝相談および児患の出生前診断へ寄与させる目的で研究をすすめた。

また、著者らは、Zackmann & Prader<sup>6)</sup> (1978) が報告した "unusual heterozygote carrier" の存在をも確認する予定でこの方法を用いた。すなわち、unusual hetero とは男性は無症状、女性は多毛症のみを呈する患者の家系内の者でACTH負荷前に血清17 $\alpha$ -OHPの上昇や尿中 pregnanetriol の検出される症例のことである。

〔研究方法〕 10組の患者の両親(父10名、母10名)、3家系の母親のみの計23例についてRapid ACTHテストを施行した。全例、午前10~12時の間に施行された。テストには、合成ACTH 1-24 (Cortrosyn) 0.25 mg/m<sup>2</sup> (大部分0.375mg) をone shot 静注し、血中副腎皮質ステロイドである、血清17 $\alpha$ -OHP、progesterone、testosterone、aldosterone、cortisol を測定した。全例において副作用をみとめなかった。測定結果は男性と女性に分け、また、女性はさらに黄体期と卵胞期に分けて検討した。

〔研究結果〕

(a) 21-OHase 欠損患者の親の血清17 $\alpha$ -OHP、progesterone、aldosterone、cortisol、testosterone の基礎値 (Table 1)

血清17 $\alpha$ -OHP値は男性、117 $\pm$ 49 ng/dl、女性の卵胞期99 $\pm$ 42 ng/dl で正常値を

示した。女性の黄体期は  $305 \pm 108$  ng/dl と高値でしかも変動も大であった。血清 progesterone 値は男性、 $22 \pm 13$  ng/dl、女性の卵胞期  $46 \pm 20$  ng/dl と正常値を示し、女性の黄体期  $817 \pm 791$  ng/dl と非常に高い値を示した。血清 cortisol 値は男女共に正常値を示した。血清 testosterone 値も正常値の範囲にあった。

(b) Rapid ACTHテスト時の親の血清ステロイド反応 (Fig. 1~4)

Rapid ACTHテストにおける血清  $17\alpha$ -OHPの反応は異常高反応を示す女性4例のうち1例は peak値  $2340$  ng/dl にまで上昇し、progesterone も同様の反応を示したので、“unusual heterozygote” か否かを検討中である。peak値は2例を除き全例60分にあった。また、女性全体例の血清  $17\alpha$ -OHP値は基礎値から  $150$  ng/dl を超える例が61%、 $400$  ng/dl 以上例は2例あり、このような基礎値の異常高値例はヘテロ保因者を疑うことが出来る。

Table 2のA-母、E-母、H-母は  $17\alpha$ -OHPと progesteroneの両者の反応が平行して異常上昇し、unusual heterozygotes かどうか検討すべきと思われる。

Fig 4に示す如く、ACTHテストをヘテロ保因者検出に導入する場合、男性では  $17\alpha$ -OHPと progesterone、女性では  $17\alpha$ -OHP、progesterone、aldosteroneを指標とすれば今回の研究では、23例中17例(73.9%)のヘテロ保因者を検出可能である。 $17\alpha$ -OHPのみを指標としても23例中15例(65.2%)の検出可能となることがわかった。

- 1) Prader, A. : Die Häufigkeit des congenitalen adrenogenitale Syndroms. Helv, Paediatr. Acta, 13:426-431, 1958.
- 2) Childs, B., Grumbach, M.M., & Van Wyk, J.J. : Vinilizing adrenal hyperplasia: a glne c and hormonal study. J. Clin. Invest., 35:213<sup>-222</sup>, 1956.
- 3) Knorr, D., Bidlingmaier, F., Butenandt, O., V. Sch nakenburg, K., & Wagner, W. : A test for heterozygosity in congenital adrenal hyperplasia. Pediatr. Res., 9 : 681, 1975
- 4) Lee, P.A., Gareis, F.J. : Evidence for partial 21-hydroxylase deficiency among heterozygote carriers of congenital adrenal hyperplasia. J. Clin. Endocrinol. Metab., 41:415,
- 5) 田苗綾子、日比逸郎、稲垣明代：先天性副腎皮質過形成の診断および治療管理における血清  $17\alpha$ -OH-progesterone 測定の意義。厚生省特定疾患「ステロイドホルモン産生異常症」調査研究班、昭和52年度研究報告書 pp122-129, 1978

TABLE 1. MEAN BASAL SERUM LEVELS OF STEROIDS IN PARENTS

SUBJECTS	17 $\alpha$ -OHP(ng/dL)	PROGESTERONE(ng/dL)	ALDOSTERONE(ng/dL)	CORTISOL(mcg/dL)	TESTOSTERONE(ng/dL)
MEN	N = 10 117 $\pm$ 49	N = 9 22 $\pm$ 13	N = 9 9.3 $\pm$ 3.9	N = 10 14.9 $\pm$ 7.2	N = 9 434 $\pm$ 118
	WOMEN				
L*: N = 6 305 $\pm$ 108	L*: N = 4 817 $\pm$ 791	L*: N = 5 9.7 $\pm$ 4.8	N = 13 13.4 $\pm$ 4.0	L*: N = 4 39 $\pm$ 9	
	F*: N = 7 99 $\pm$ 42	F*: N = 6 46 $\pm$ 20	F* : N = 7 10.8 $\pm$ 4.5	F*: N = 6 65 $\pm$ 23	

L\*: LUTEAL PHASE, F\*: FOLLICULAR PHASE

TABLE 2. SERUM 17 -OHP, PROGESTERONE AND ALDOSTERONE LEVELS IN PARENTS

( L\*:Luteal phase, F\*:Follicular phase )

SUBJECTS	17 -OHP(ng/dl)			PROGESTERONE(ng/dl)			ALDOSTERONE(ng/dl)		
	TIME(min.)	0	30	60	0	30	60	0	30
A-Father	151	490	598	41.8	103	104	10.5	17.5	19.1
A-Mother(L*)	154	2100	2340	179	465	502	11.5	24.1	32.5
B-Father	101	290	336	27.6	56.7	110	8.3	13.5	16.5
B-Mother(F*)	169	656	952	32.8	161	107	9.2	11.4	11.6
C-Father	86	538	752	9.7	71.7	141	10.3	19.0	21.3
C-Mother(F*)	104	792	720	29.9	119	146	11.2	28.6	31.2
D-Father	90	270	292	6.0	28.4	17.9	5.0	12.5	14.2
D-Mother(L*)	216	400	388	335	358	546	5.5	17.4	18.5
E-Father	107	402	378	6.0	36.6	31.4	7.2	9.3	10.2
E-Mother(L*)	430	728	808	824	967	675	5.0	5.0	6.9
F-Father	66	236	236	30.6	58.3	82.1	7.1	11.9	12.5
F-Mother(F*)	48	212	280	43.3	83.6	80.6	5.0	24.9	26.2
G-Father	162	580	720	17.9	67.9	83.6	10.3	14.4	18.3
G-Mother(F*)	114	396	504	40.3	179	149	18.2	30.0	34.0
H-Father	105	460	604	26.1	51.6	44.0	6.7	7.5	10.0
H-Mother(L*)	410	524	640	1930	1770	1830	9.7	15.3	18.9
I-Father	226	388	452	31.4	89.6	98.3	18.3	25.0	23.9
I-Mother(F*)	116	368	352	83.6	155	146	9.0	17.2	20.0
J-Father	72	316	416						
J-Mother(L*)	288	484	616						
K-Mother(F*)	98	288	294	44.8	65.7	45.8	15.0	27.0	21.5
L-Mother(F*)	46	428	444				7.7	15.4	13.6
N-Mother(L*)	336	518	504				16.8	39.5	53.0

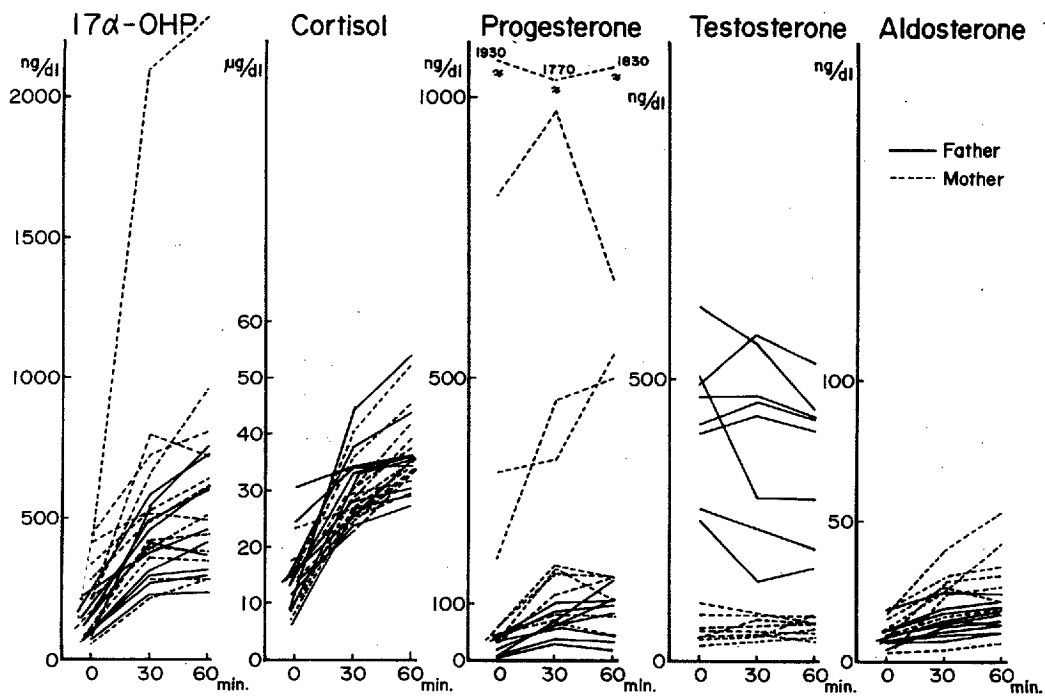


Fig. 1. Serum levels of steroids in response to ACTH

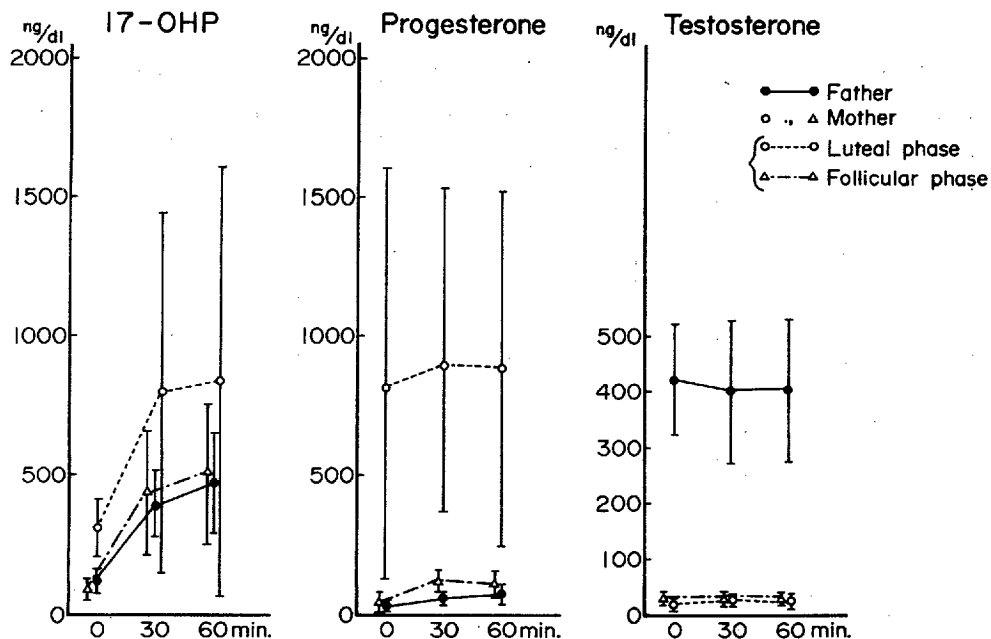


Fig. 2. Mean serum 17 - OHP progesterone and testosterone in response to ACTH

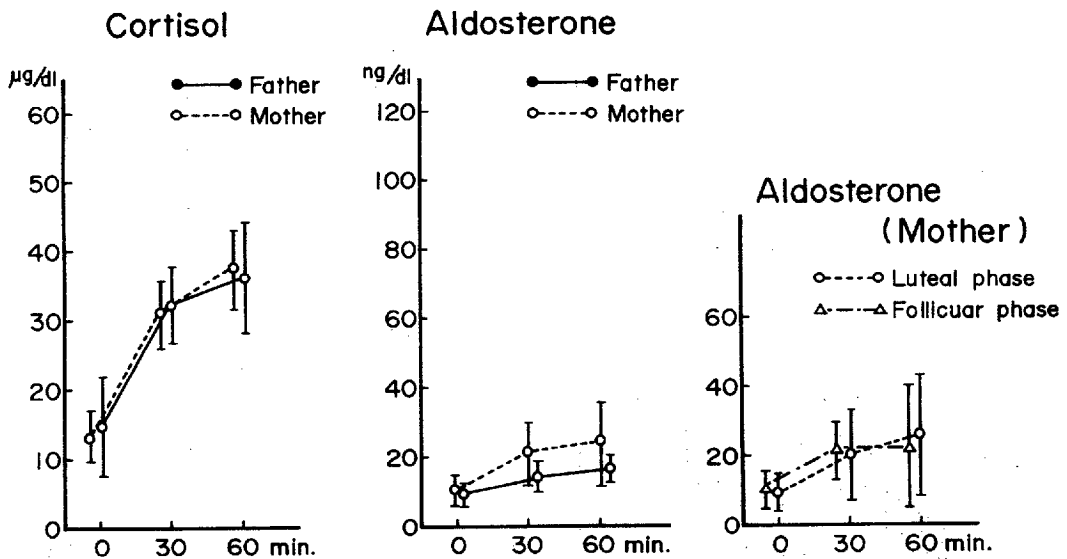


Fig. 3. Mean serum cortisol and aldosterone levels in response to ACTH

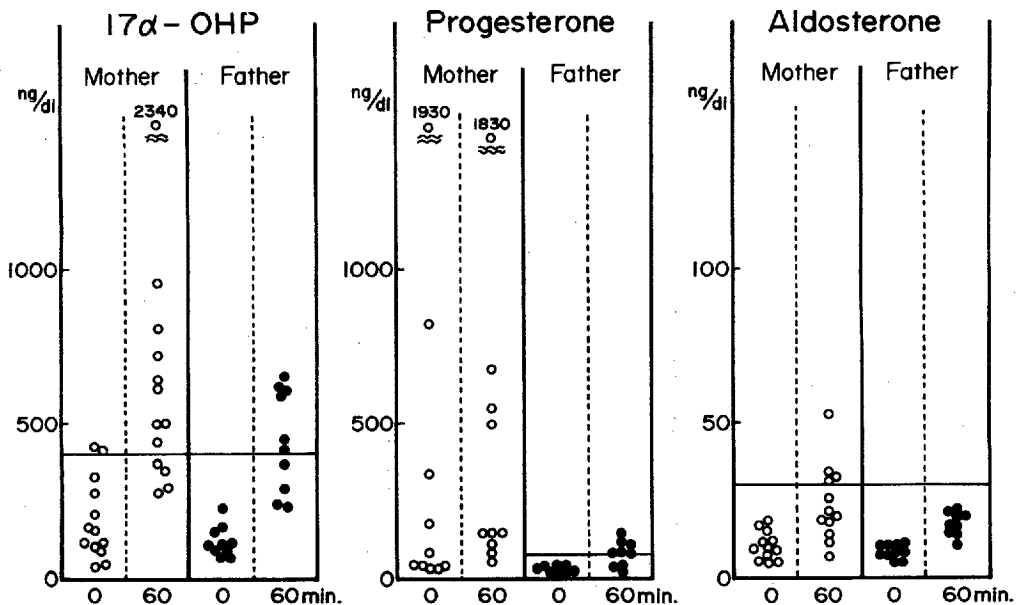


Fig. 4. Serum 17 $\alpha$ -OHP, progesterone, aldosterone levels before and 60min after ACTH administration

↓ 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用 ↓  
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

〔研究目的〕21-OHase 欠損先天性副腎皮質過形成の発生率は、Prader1)によれば約 1:7,000 という。この率から算出したヘテロの正常人口に対する存在率は 1:40 とたる。しかし、常染色体劣性遺伝の本疾患の遺伝的ヘテロは実際的には 1:128 という。

ヘテロ保因者の発見方法に関しては、1956 年、Childs2)の尿中 pregnanetriol を指標とした ACTH テストが最初であるが、検出率は低く、正常者との overlap が大であった。最近、血清 17 - OH progesterone(17 - OHP)を指標とした ACTH テストの有用性が提唱されている。