

正常小児ならびに21-水酸化酵素欠損症患児 における血中 17α -OH-pregnenoloneならび に 17α -OH-pregnenolone sulfate濃度

矢田 純一, 下沢 和彦, 税所 純敬

(東京医科歯科大学医学部小児科)

神戸川 明

(帝京大学医学部産婦人科)

研究目的

正常小児の血中 17α -OH-progesterone (17 -OH- 4^4 P) 濃度の年齢的推移ならびに治療前の21-水酸化酵素欠損症 (21-OHD) 患児での血中 17 -OH- 4^4 P 濃度についてはこれまで多くの報告がありその概要は明らかにされているが, 17 -OH- 4^4 Pの前駆ステロイドである 17α -OH-pregnenolone (17 -OH- 4^5 P) とその3位が硫酸抱合を受けた 17 -OH- 4^5 P-3-sulfate (17 -OH- 4^5 P-S) の血中濃度についての研究ははまだ十分でない。本研究では(1)新生児を含めた正常小児での血中 17 -OH- 4^5 P, 17 -OH- 4^5 P-Sならびに 17 -OH- 4^4 P濃度の年齢的推移を明らかにし, (2)21-OHDでのこれらの血中濃度の特徴を検討し, (3) 17 -OH- 4^5 P-Sの測定が21-OHDの新生児マス・スクリーニングに応用が可能か否かについて検討することを目的とした。

研究方法

I. 対象

正常コントロールは, 日齢23から満15才までの正常小児93名と正常成人20例の合計113名とした。

21-OHD患児の内訳は, 未治療の食塩喪失型 (SL型) 6例, 単純男性化型 (SV型) 7例と, 治療中のSL型13例, SV型1例とした。治療コントロールの良否は身体発育ならびに骨年齢の推移と諸内分泌学的検査所見により総合的に判断した。

II. 血中 17 -OH- 4^5 P, 17 -OH- 4^5 P-S, 17 -OH- 4^4 P濃度の測定

昨年の本班会議において報告した3者同時測定法によった。その概略を図1と2に示したが, 各々にきわめて特異性の高い抗血清がまだ入手困難であるため, 非抱合型の 17 -OH- 4^4 Pと 17 -OH- 4^5 Pは血清をdiethyl etherにて抽出後LH-20 microcolumnにて分画採取し各々RIAにて測定し, 抱合型の 17 -OH- 4^5 P-Sはdiethyl ether抽出の残渣を除蛋白後, Arylsulfataseにて酵素水解し非抱合型の 17 -OH- 4^5 Pと同様に分画採取後 17 -OH- 4^5 PのRIA系で測定した。従って 17 -OH- 4^5 P-Sは 17 -OH- 4^5 P濃度として表した。

研究結果

I. 正常小児での成績

表1に、臍帯血から成人までの血中17-OH- Δ^5 P, 17-OH- Δ^5 P-Sならびに17-OH- Δ^4 P濃度の年齢別正常値を示した。また表2には生後2カ月までの新生児ならびに幼若乳児での修正在胎週数(出生時の在胎週数から求めた採血時の週数)別の正常値を示した。

血中17-OH- Δ^5 P濃度は、臍帯血で最も高くその後漸減し満1~2歳で最低値となり以後漸増した。

血中17-OH- Δ^5 P-S濃度は、17-OH- Δ^5 Pと同様に臍帯血で最高値を示しその後低下し満3~6歳で最低値となりその後漸増したが、生後3~4カ月でもいまだ成人と比べ高値を示しその低下は17-OH- Δ^5 Pと比べ緩徐であった。

血中17-OH- Δ^4 P濃度は、臍帯血では胎盤からの Δ^4 -steroidの供給のために高値であったが、その後急速に低下し生後3~4カ月で最低値となった。

修正在胎週数別にみると、17-OH- Δ^5 Pは42週までは臍帯血と有意差は認めず43週以降に緩徐な低下を示したが、17-OH- Δ^5 P-Sと17-OH- Δ^4 Pはすでに38~40週で明らかな($P < 0.001$)低下を示していた。

以上をまとめると、17-OH- Δ^4 Pの低下は急速であるが、17-OH- Δ^5 Pと17-OH- Δ^5 P-Sの低下はことに後者でより緩徐であった。これはおそらくsteroid sulfokinase(SK)の活性の成人化は 3β -hydroxysteroid dehydrogenase(3β -HSD)のそれより遅れることを示しており、また21-hydroxysteroidの実際の測定は行っていないが、従来の報告から推測すると21-hydroxylase活性はこれらの酵素より迅速に成人化することを示唆している。

II. 21-OHD 患児での成績

1. 治療前

未治療の21-OHD患児での血中17-OH- Δ^4 P濃度の分布は高値域できわめて広くその常用対数表示がほぼ正規分布を示すため、統計学的検定は個々の測定値を常用対数で表して行うのが妥当である。表3には未治療の21-OHD患児の血中17-OH- Δ^5 P, 17-OH- Δ^5 P-Sならびに17-OH- Δ^4 P濃度とこれから算出された99%信頼区間を同年齢の正常児の測定値とともに示した。

17-OH- Δ^4 Pは当然のことながら正常児より著しく($P < 0.001$)高く、病型別にはSL型がSV型より有意に($P < 0.001$)高値であった。

17-OH- Δ^5 PはSL型, SV型ともに正常児より有意に(ともに $P < 0.001$)高値でありかつSL型はSV型より有意に($P < 0.01$)高値であった。

一方17-OH- Δ^5 P-SはSL型では正常児より有意に($P < 0.001$)高値であったが、SV型では正常児と有意差は認めなかった。

2. 治療中

同様に治療中の21-OHD 患児（SL型のみ延べ24名）の測定値を表4に示した。同年齢の正常児と比較して、17-OH- Δ^5 Pと17-OH- Δ^5 P-Sはともにコントロール不良群で有意に（ともに $P < 0.001$ ）高く、コントロール良好群では有意差を認めなかった。良好群と不良群の比較では17-OH- Δ^5 P、17-OH- Δ^5 P-S、17-OH- Δ^4 Pともに不良群で有意に（すべて $P < 0.001$ ）高値であった。

以上の成績をまとめたものを図3に図示した。

考案ならびに結語

先天性副腎皮質過形成（CAH）の新生児マス・スクリーニングのための血中17-OH- Δ^4 Pの測定法については、現在使用できる抗血清を使用する限り diethyl ether 抽出操作を省きたいいわゆる直接法では新生児期に高値を示す Δ^5 -steroid-sulfateの測定系への干渉は排除できない。また新生児マス・スクリーニングにより21-OHD 患児が早期に同定されるようになると早期新生児期におけるステロイド代謝の特殊性をあらかじめ把握しておくこともきわめて重要である。ことに出生後の副腎皮質の分化に伴う各種ステロイド代謝酵素の成人化のパターンの認識は重要と思われる。しかしながら現実には、小児における血中 Δ^5 -steroid やその sulfate の正常値ならびに21-OHDを初めとしたCAHでの成績はきわめて少ない。

今回我々は昨年の本班会議で報告した17-OH- Δ^5 P、17-OH- Δ^5 P-S、17-OH- Δ^4 Pの同時測定法により、正常小児ならびに21-OHD 患児の治療前後におけるこれらの血中濃度を明らかにし、また血中17-OH- Δ^5 P-S濃度が21-OHDの疾患マーカーとなり得るか否かについて検討し次の結論を得た。

- (1) 正常小児では17-OH- Δ^5 P、17-OH- Δ^5 P-S、17-OH- Δ^4 Pのすべてが乳幼児期に一旦低下し以後成人期へ向けて漸増する。
- (2) 出生後のSKと 3β -HSDの活性の成人化は前者でより遅延する。
- (3) 未治療のSL型では17-OH- Δ^5 Pと17-OH- Δ^5 P-Sともに正常児と比較して高値でありかつSV型と比較しても高値である。
- (4) 未治療のSV型では17-OH- Δ^5 Pは正常児と比較して高値であるが、17-OH- Δ^5 P-Sは正常値を示すものも多い。
- (5) 17-OH- Δ^5 P-Sの測定は21-OHDのマス・スクリーニングには適さない。

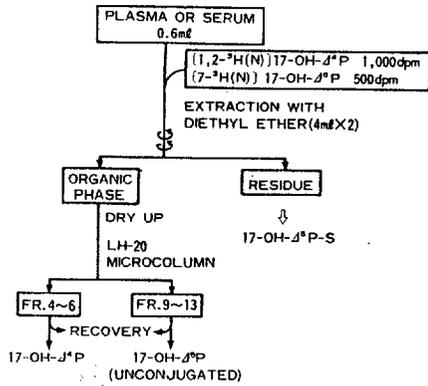


図 1. 17-OH- Δ^4 P と 17-OH- Δ^5 P の測定法

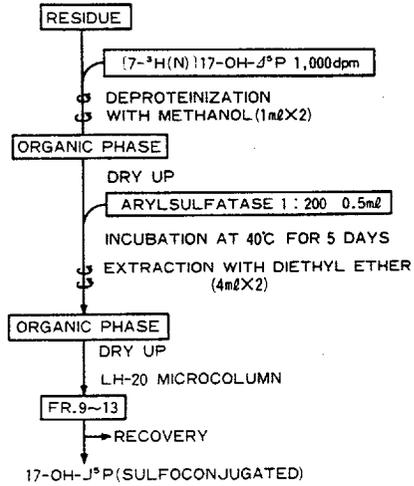


図 2. 17-OH- Δ^5 P-S の測定法

表 1. 年齢別正常値

SUBJECT	N	17-OH- Δ^4 P	17-OH- Δ^5 P-S	17-OH- Δ^5 P		
UMBILICAL BLOOD	11	13.5 ± 6.02 (1.82)	965 ± 363 (109)	46.3 ± 21.1 (6.36)		
INFANT	3 wk ~ 2 mo	44	6.83 ± 5.97 (0.89)	189 ± 107 (16.0)	0.96 ± 0.74 (0.11)	
	3 ~ 4 mo	5	1.81 ± 0.55 (0.32)	27.7 ± 9.84 (5.68)	0.17 ± 0.007 (0.004)	
	5 ~ 11 mo	3	0.93 ± 0.36 (0.21)	3.54 ± 1.77 (1.02)	0.15 ± 0.07 (0.04)	
CHILD	1 ~ 2 yr	3	0.47 ± 0.16 (0.09)	2.09 ± 1.25 (0.72)	0.14 ± 0.09 (0.05)	
	3 ~ 6 yr	7	0.57 ± 0.29 (0.11)	1.26 ± 0.82 (0.31)	0.25 ± 0.17 (0.06)	
	7 ~ 9 yr	8	0.59 ± 0.40 (0.14)	1.66 ± 0.51 (0.18)	0.21 ± 0.09 (0.03)	
	10 ~ 12 yr	7	1.16 ± 0.65 (0.24)	2.80 ± 0.80 (0.30)	0.55 ± 0.34 (0.13)	
	13 ~ 15 yr	7	1.18 ± 0.40 (0.15)	3.91 ± 0.89 (0.34)	0.43 ± 0.16 (0.06)	
ADULT	MALE	10	1.46 ± 1.06 (0.34)	6.53 ± 2.97 (0.94)	0.72 ± 0.35 (0.11)	
	FEMALE	FP	7	1.57 ± 0.74 (0.28)	5.71 ± 2.30 (0.87)	0.40 ± 0.16 (0.06)
		LP	3	2.31 ± 1.44 (0.83)	5.77 ± 1.68 (0.97)	1.26 ± 0.15 (0.09)

FP: follicular phase, LP: Luteal phase

MEAN ± SD (SEM)

表 2. 修正在胎週数別正常値

SUBJECT	N	17-OH- Δ^4 P	17-OH- Δ^5 P-S	17-OH- Δ^5 P	
UMBILICAL BLOOD	11	13.5 ± 6.02 (1.82)	965 ± 363 (109)	46.3 ± 21.1 (6.36)	
INFANT	38 ~ 40 wk	5	10.4 ± 6.18 (2.76)	329 ± 112 (50.0)	1.64 ± 1.07 (0.48)
	41 ~ 42 wk	9	11.5 ± 9.00 (3.00)	217 ± 75.6 (25.2)	0.88 ± 0.42 (0.14)
	43 ~ 44 wk	10	6.76 ± 3.77 (1.19)	185 ± 90.1 (28.5)	0.71 ± 0.42 (0.13)
	45 ~ 46 wk	7	4.71 ± 2.79 (1.06)	116 ± 58.1 (22.0)	0.71 ± 0.25 (0.09)
	47 ~ 48 wk	3	3.75 ± 1.44 (0.83)	126 ± 44.9 (26.0)	0.50 ± 0.06 (0.04)

MEAN ± SD (SEM)

表 3. 治療前の21-OHD 患児での成績

		17-OH- Δ^5 P	17-OH- Δ^5 P-S	17-OH- Δ^4 P
SL (n=6)	COMMON LOG.	1.983 \pm 0.229(0.094)	3.003 \pm 0.425(0.174)	2.573 \pm 0.241(0.098)
	RANGE (ng/ml)	55.2~168	359~2,822	209~671
SV (n=7)	COMMON LOG.	1.414 \pm 0.314(0.119)	2.194 \pm 0.303(0.114)	1.894 \pm 0.267(0.101)
	RANGE (ng/ml)	12.8~52.4	79.2~308	43.1~142
SL vs SV		P<0.01	P<0.01	P<0.001
NORMAL (~2 mo n=44)	COMMON LOG.	0.712 \pm 0.322(0.049)	2.193 \pm 0.241(0.036)	-0.161 \pm 0.228(0.034)
	RANGE (ng/ml)	3.85~6.89	126~193	0.56~0.84

RANGE : 99% CONFIDENCE INTERVAL MEAN \pm SD (SEM)

表 4. 治療中の SL 型21-OHD 患児での成績

		17-OH- Δ^5 P	17-OH- Δ^5 P-S	17-OH- Δ^4 P
GOOD CONTROL (n=14)	COMMON LOG.	-0.277 \pm 0.382(0.102)	0.346 \pm 0.465(0.124)	-0.121 \pm 0.594(0.159)
	RANGE (ng/ml)	0.29~0.97	1.06~4.64	0.30~1.95
POOR CONTROL (n=10)	COMMON LOG.	0.808 \pm 0.308(0.097)	1.489 \pm 0.268(0.085)	1.689 \pm 0.327(0.104)
	RANGE (ng/ml)	3.60~11.4	18.6~51.0	26.4~90.3
GOOD vs POOR		P<0.001	P<0.001	P<0.001
NORMAL (3~15ys n=29)	COMMON LOG.	-0.128 \pm 0.264(0.049)	0.293 \pm 0.298(0.055)	-0.546 \pm 0.278(0.052)
	RANGE (ng/ml)	0.16~3.57	0.33~11.5	0.05~1.48

RANGE : 99% CONFIDENCE INTERVAL MEAN \pm SD (SEM)

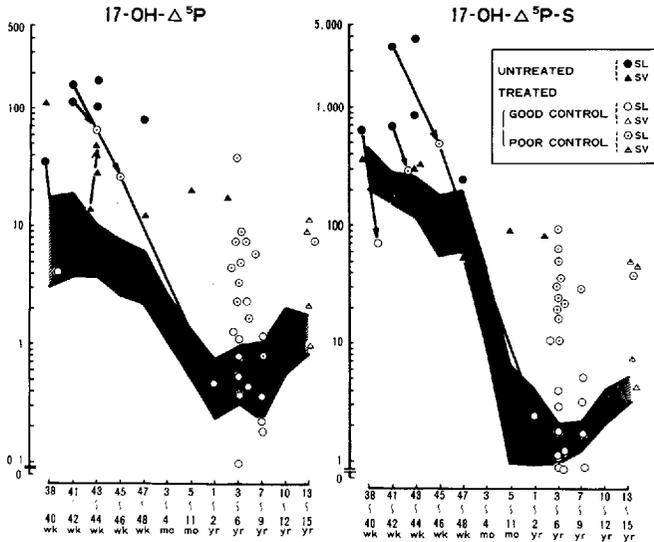
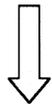


図 3. 99%信頼区間で示した正常値と21-OHD 患児での成績



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

正常小児の血中 17- α -OH-progesterone(17-OH-4P)濃度の年齢的推移ならびに治療前の 21-水酸化酵素欠損症(21-OHD)患児での血中 17-OH-4P 濃度についてはこれまで多くの報告がありその概要は明らかにされているが,17-OH-4P の前駆ステロイドである 17- α -OH-pregnenolone(17-OH-5p)とその 3 位が硫酸抱合を受けた 17-OH-5p-3-sulfate(17-OH-5P-S)の血中濃度についての研究はいまだ十分でない。本研究では (1)新生児を含めた正常小児での血中 17-OH-5P,17-OH-5P-S ならびに 17-OH-4P 濃度の年齢的推移を明らかにし,(2)21-OHD でのこれらの血中濃度の特徴を検討し,(3)17-OH-5P-S の測定が 21-OHD の新生児マス・スクリーニングに応用が可能か否かについて検討することを目的とした。