

先天性副腎過形成症に対する現行マス・スクリーニングの限界とその対策

I、看過される可能性のある塩喪失型先天性副腎過形成症の存在 (分担研究：現行マス・スクリーニング対象疾患の精査上の問題点に関する研究)

加藤 精彦
大山 健司

【要旨】塩喪失型先天性副腎過形成20例の発症は、生後10日以内10例中8例が男児、生後11日以降発症10例中9例女児で、発症日に性差が認められた。男児で早期に塩喪失症状を来す原因は不明である。20例中2例（女児）は現行のスクリーニングで陰性となる可能性があり、この2症例では17-OH-progesteroneの上昇が先に先行して21-deoxycortisolの上昇が認められた。また発症前の内分泌学的検査で、11-deoxycorticosterone、11-deoxycortisolの上昇が認められ、胎児副腎機能の残存が示唆された。

以上より（1）塩喪失症状の発症の性差荷に関しては、今後スクリーニング発見例で全国調査による検討を行うべきである。（2）早期診断に関しては21-deoxycortisolの特異的測定法の検討を行う必要がある。（3）胎児副腎機能の残存に関して尿中、血中ステロイド分析による検討を行う必要がある。

見出し語：先天性副腎過形成症、胎児副腎、21-deoxycortisol、17-OH-progesterone

先天性副腎過形成症のマススクリーニングが実施され、塩喪失型のみならず単純型においても早期発見が期待される。しかし生後5日目でのスクリーニングでは、必ずしも本疾患の全例が陽性となるとは限らず、今後はスクリーニングで陰性となった本症の調査も合

わせて行わねばならない。そこで今までに経験した症例の中で、現行スクリーニングでは陰性となる可能性のある症例について検討を行った。

【結果】我々が経験した先天性副腎過形成症のうち、塩喪失型は20例である。発症時の生

後日数とその時の血清Na、K値を表に示す。興味深いことには、生後6日以内発症例7例中6例が男児、生後10日以内でも10例中8例が男児、生後11日以降発症例10例中9例が女児であった。

20症例中2例(※印)で塩喪失症状発症前から、内分泌学的検査を含めた観察を行い得た。症例(20)は、妊娠分娩正常、生後1ヶ月で体重増加不良を指摘され、生後2ヶ月で精査入院となった女児例である。入院時、塩喪失症状、脱水、色素沈着を認めず、軽い陰核肥大のみ認めた。このときの内分泌学的検査では11-deoxycortisol、DOC、21-DOFの高値を認めたが、ACTH、17-OH-progesterone(17 OHP)、DHEA、Testosteroneは正常で、ACTH負荷でも尿中17KS、17OHCsは正常反応で、Pregnanetriolの上昇は認めなかった。無治療で経過観察し、2ヶ月間は体重増加も良好であったが、4ヶ月末より塩喪失症状(Na 123.8、K 6.4 mEq/L)を認め、再検査を行った。生後2ヶ月時、5ヶ月時の血清ステロイドホルモン値と我々の研究室での同年齢の正常範囲を図1に示す。5ヶ月時検査で、ACTHは400pg/ml以上、17OHP、Testosterone、21-DOFの著大な上昇、cortisolの低下を認め、21-hydroxylase欠損と診断した。

他の1例も女児である(症例18)。この症例は出生時より陰核肥大を認めたため生後5日で紹介入院となった。入院時、色素沈着なく、血清Na 136、K 5.0 mEq/Lと正常で、塩喪失症状も認めなかった。生後14日目より哺乳力不良となり、軽度の色素沈着も出現し、徐々に塩喪失症状が明らかとなった。本症例の生後5日、17日目の内分泌学的検査結果を図2に示す。生後5日目の検査では17OHPの

上昇はなく、21-DOFのみ高値を示した。17日目の結果とACTH-Z負荷の結果から21-hydroxylase欠損と診断した。ACTH負荷では17OHP、21-DOFと共に11-deoxycortisolも著名に上昇した。

【考察】塩喪失型21-hydroxylase欠損の発症は男児の方が早い傾向にあり、現行スクリーニングでは陰性となる可能性が強いと考えられる2症例がいずれも女児であったことは発症時期の性差を示唆しており、今後注目すべき点の一つと考えられる。

最初に示した症例(20)は極めて稀な症例と考えられるが、症例(18)は通常見られる塩喪失型である。しかしこの症例においても生後5日では17OHPの上昇が見られていないことは、現行スクリーニングで看過される症例がかなり存在する可能性を示している。また逆に、スクリーニング陰性のために診断が遅れる危険性もあり注意すべき点である。

この2症例においては、発症前に11-deoxycortisol、DOCの上昇を認めており、胎児副腎の存在が示唆される。塩喪失症状が出生直後から出現しないのは胎児副腎が残存して機能しているためと考えられており、今後は胎児副腎が出生後機能している期間についても内分泌学的に検討していく必要があると思われる。また、今回検討した2症例では17OHPの上昇が出現する以前に、21-DOFが上昇しており、早期診断における21-DOF測定の有用性を示している。今後特異性の高い21-DOF測定系の開発を含めて、検討していく予定である。

【結語】現行マススクリーニングで看過される可能性のある症例を提示して、その原因と今後の検討課題に言及した。その結果、胎児

副腎の残存に関する内分泌学的検討と早期診断における21-DOF測定の必要性が示された。

塩喪失型先天性副腎過形成

表 1

	症例	性	発症	Na	K
1	HN	M	3日	126	6.3
2	AM	M	3日	120	5.8
3	HN	M	4日	112	6.2
4	TK	M	4日	112	6.2
5	KY	M	5日	113	9.0
6	KO	F	5日	127	7.5
7	KI	M	6日	120	8.3
8	NE	F	7日	130	6.0
9	KI	M	8日	129	8.6
10	TY	M	10日	124	6.2
11	HT	F	11日	126	6.1
12	MI	F	14日	114	8.6
13	UI	F	14日	126	6.1
14	MM	F	14日	130	8.7
15	MY	M	14日	120	11.2
16	MG	F	14日	120	10.2
17	UW	F	14日	124	7.4
* 18	YM	F	17日	127	7.5
19	IY	F	18日	125	7.0
* 20	KC	F	171日	123	6.4

図 1

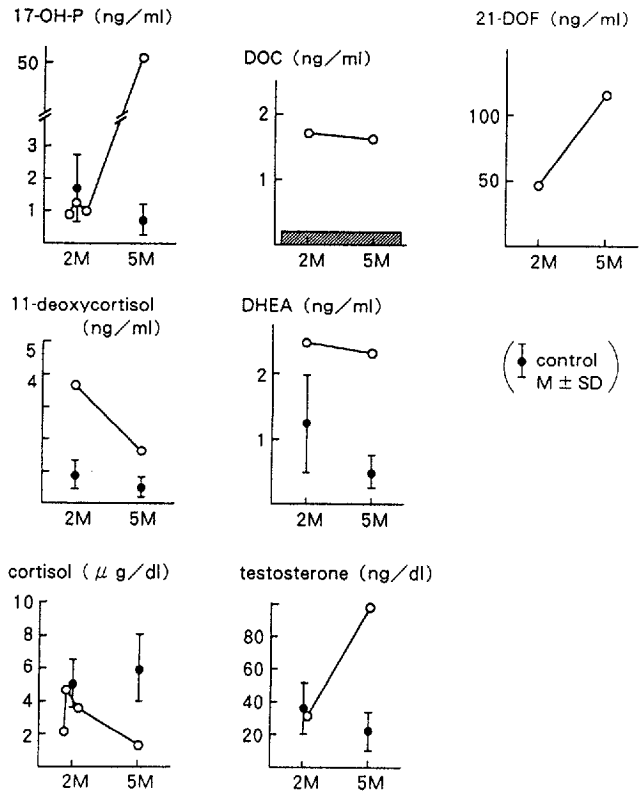


図 2

症例 2 Y.M. 女児

出生時より軽度陰核肥大を認め生後5日で入院

検査結果

	5日	17日	ACTH-Z後
Na (mEq/l)	136	127 ↓	
K (")	5.0	7.5 ↑	
ACTH (pg/ml)	38	750 ↑	
17-OH-P (ng/ml)	1.2	35 ↑	140
21-DOF (ng/ml)	28 ↑	80.7 ↑	466
11-DOF (ng/ml)	1.8	1.96	25.8
cortisol (μg/dl)	3.0	1.87 ↓	2.0
尿 17-OHCS (mg/day)	0.4	0.4	2.6
17-KS (")	2.9	5.5 ↑	20.0
P-triol (")	0.02	0.83 ↑	1.9
P-diol (")	0.03	0.04	0.06



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



【要旨】塩喪失型先天性副腎過形成 20 例の発症は、生後 10 日以内 10 例中 8 例が男児、生後 11 日以降発症 10 例中 9 例女児で、発症日に性差が認められた。男児で早期に塩喪失症状を来す原因は不明である。20 例中 2 例(女児)は現行のスクリーニングで陰性となる可能性があり、この 2 症例では 17-OH-progesterone の上昇がに先行して 21-deoxycortisol の上昇が認められた。また発症前の内分泌学的検査で、11-deoxycorticosterone、11-deoxycortisol の上昇が認められ、胎児副腎機能の残存が示唆された。

以上より(1)塩喪失症状の発症の性差荷に関しては、今後スクリーニング発見例で全国調査による検討を行うべきである。(2)早期診断に関しては 2i-deoxycortisol の特異的測定法の検討を行う必要がある。(3)胎児副腎機能の残存に関して尿中、血中ステロイド分析による検討を行う必要がある。