

先天性副腎過形成症の長期管理における血清オステオカルシン測定
の意義

(分担研究：現行マス・スクリーニングにより発見された患児の管
理と長期予後に関する研究)

五十嵐 良雄, 竹内 浩視, 小川 治夫

要約 骨代謝を直接かつ特異的に反映し、血清値の増減が年間成長率に並行するオステオカルシン(以下、BGP)が、先天性副腎過形成症(以下、本症)の長期管理において、患児の成長の指標として有用であるか検討した。対象は、pilot studyによる3例とmass screeningによる2例を含む0歳から18歳までの12例(男女各6名;21水酸化酵素欠損症10例,11 β 水酸化酵素欠損症2例)である。測定はimmuno-radiometric assayを用い、各年齢別の標準値を算出し比較対照とした。結果は概ね標準値の \pm SD前後に入ったが、経過中にHydrocortisoneを増量した症例や、思春期早発症状のため比較的多量が必要な男児例、あるいは思春期が完成し成長が減速した女児では低値であった。血清BGPは、本症における成長障害を検討する上での成長の指標として有用と考えられた。今後は、他の成長関連因子や骨量測定などとの併用で信頼度が上がるものと思われる。

見出し語：先天性副腎過形成、マス・スクリーニング、成長障害、オステオカルシン

研究方法 対象は現在当科にて治療中の先天性副腎過形成症(以下、本症)の患児12例(21水酸化酵素欠損症10例,11 β 水酸化酵素欠損症2例)で、現行のマス・スクリーニング以前に行われたパイロット・スタディによる3例と現行システムによる2例を含み、年齢は

0歳から18歳である。血清オステオカルシン(以下、BGP)は、三菱油化(株)のキットを用いて測定した。本測定系は合成フラグメントとは交差反応せず、ヒトintact BGPに特異的に反応するため骨形成のみを反映し、骨吸収による影響を除くことが可能である。

浜松医科大学小児科(Dep. of Pediatrics,
Hamamatsu Univ. School of Medicine)

比較対照として、164名の小児より各年齢別の血清BGPの標準値を算出した。なお、血清BGPは思春期発来時期の差により男女間で多少差をみるが、標準値では男女含めた数値を使用したため、本検討においても性別は分けなかった。

結果 今回検討した患児12例の背景をTable 1に、血清BGPの測定結果をFig. 1に示す。昨年末にマス・スクリーニングで発見された症例⑩については、新生児期から乳児期早期の標準値の検討が不十分なため評価は難しく、今後の経時的な検討が必要である。その他の症例については、副腎抑制に関するコントロールは概ね良好で著しい低身長はみられず、血清BGPも標準値の±SD前後に入っている。その中でみると、症例③から⑤は12.3歳の女児であるが、2次性徴がほぼ完成し成長率が低下した症例③ではBGPが成人値に低下している(臨床経過をFig. 2に示す)。また、症例⑤は経過中Hydrocortisoneの投与量を倍量に増加したため、BGPは急速に低下した(同Fig. 3)。持続してBGPが低値である症例①は症例②の兄で、妹の発見を契機に治療が開始されたが、初診時既に思春期早発症状がみられ、Hydrocortisoneの投与量が多く(41.1 mg/m²/d)身長増加率も悪い(同Fig. 4)。

考察 本症の長期管理においては、副腎性アンドロゲンを抑制するため、Hydrocortisoneおよび21水酸化酵素欠損症においてはFluoride投与が必要であるが、過剰投与による成長障害は避けなければならない。適切な副腎抑制を保つために治療指針が作成されているが個人差も存在し、現在の定期的な受診時の

計測あるいは検査においては、成長に関して後方視的な検討は可能であっても、リアルタイムあるいは前方視的な検討は困難である。しかし、成長の最終標的臓器である骨における骨代謝の定量的評価を十分に行うことにより、その時点でのHydrocortisone投与量の骨代謝に及ぼす影響に加え、今後の患児の成長の予測はある程度可能と思われる。

BGPは49のアミノ酸から構成される非コラーゲン性タンパク質で、歯芽細胞を除けば体細胞のなかで歯芽細胞で特異的に産生されることから、骨代謝を直接かつ特異的に反映する。また血清中のBGP値は小児において年間成長率に並行して変動し、さらに思春期早発症では暦年齢に比して高値、一方膠原病腎疾患などで糖質コルチコイド投与中には低値となることから、本症においても血清BGPの測定は有用と考えて検討した。

結果に示したように、血清BGPはHydrocortisoneが過剰投与でなければ、良好なコントロールの下での患児の成長を反映し、標準値の変動内に位置した。この場合は、患児の成長率が大きく低下する可能性は少ないと考えられ、その意味でHydrocortisone増量後に血清BGPが減じた症例では、注意深い経過観察が必要と考えられる。一方標準値を上回った場合の評価に関しては、大きく上回った場合を別にして、血清17-OHPなどでは捉えられない副腎抑制不足があるのか、正常内の変動と捉えてよいのかまだ疑問の余地がある。

今後さらに指標として信頼度を上げるためには、他の成長関連因子あるいは骨量測定との併用が考えられるが、現在成長因子として用いられている抽出法による血清ソマトメジ

ン-Cは標準値の偏差が大きく使い難い。我々は、骨以外の成長関連因子としての可能性がある procollagen-III-peptide に着目している。また骨量測定に関しては、骨年齢判定と同時に測定が可能で無駄な被曝のない MD/MS 法について検討を進めている。

- 2) 竹内浩視ら：血清 BGP (オステオカルシン) 測定キット BGP IRMA 三菱油化の基礎的および小児における臨床的検討, ホルモンと臨床, 39: 961-65, 1991
- 3) 竹内浩視ら：小児における成長因子としての血清 BGP および PⅢP の測定, ホルモンと臨床, 印刷中, 1992

文 献

- 1) 五十嵐良雄ら：先天性副腎過形成症の新生児スクリーニング, 小児科臨床, 43: 697-707, 1990

Abstract

Measurement of serum osteocalcin level in the long-term follow-up of the patients with congenital adrenal hyperplasia

Yoshio Igarashi, Hiromi Takeuchi, and Haruo Ogawa

In order to evaluate serum osteocalcin (BGP) level as a growth indicator for the long-term follow-up in the patients with congenital adrenal hyperplasia (CAH), we measured serum BGP levels with immunoradiometric assay detecting only intact molecule. Twelve patients (6 male and 6 female, ages ranged from 0 year to 18 year, with 21-hydroxylase deficiency (n=10) and 11 β -hydroxylase deficiency (n=2)) and 164 normal children were included in this study. Serum BGP levels in well-controlled CAH patients were similar to those in normal children. However, serum BGP levels in the patients treated with large dose of glucocorticoid, or exceeded her pubertal stage with low height velocity were low. Therefore, serum BGP level could be useful as a growth indicator in CAH. It would be more reliable combined with other growth indicators and the measurement of bone mineral density.

Patients profile

Case No.	Name	Birth Date	Sex	Type	Onset
AGS 21- 1	R. K.	1973/ 3/15	M	SV	
AGS 21- 2	K. O.	1978/ 2/ 1	M	SV	
AGS 21- 3	Mayu S.	1979/ 5/13	F	SL	crisis
AGS 21- 4	S. M.	1979/ 9/ 8	F	SL	crisis
AGS 21- 5	Mami S.	1979/11/12	F	SL	virilism
AGS 21- 6	Y. S.	1981/11/21	M	SL	screening * pilot study
AGS 21- 7	K. T.	1983/ 8/ 2	F	unknown	screening * pilot study
AGS 21- 8	F. T.	1988/10/ 3	M	unknown	screening * pilot study
AGS 21- 9	T. S.	1989/ 4/11	M	SL	screening
AGS 21-10	Y. K.	1991/11/27	F	SL	screening
AGS 11- 1	H. I.	1985/ 4/13	M		
AGS 11- 2	M. I.	1986/11/16	F		virilism

SL: salt losing

SV: simple virilizing

Table 1

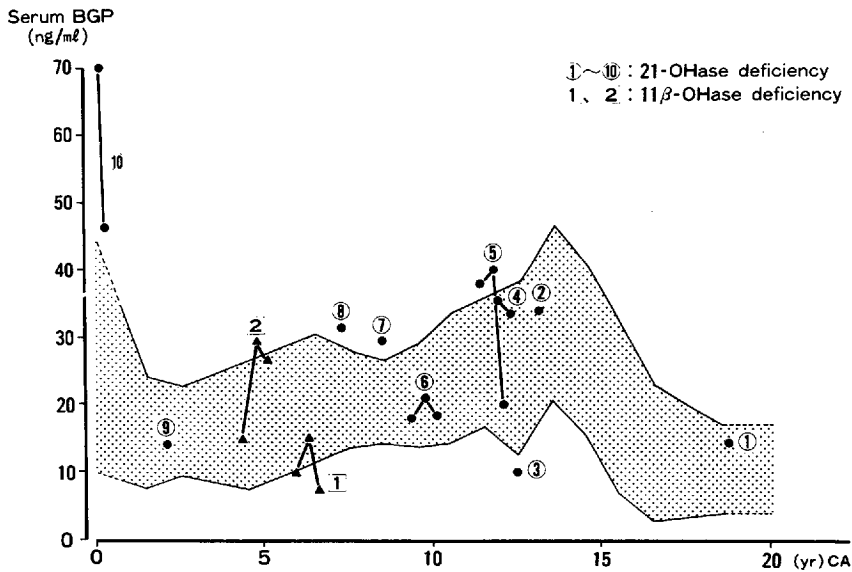


Fig. Serum osteocalcin(BGP) levels in congenital adrenal hyperplasia using two-site monoclonal immunoradiometric assay. Shadow area indicates mean \pm SD in control group (both female and male children are included).

Fig. 1

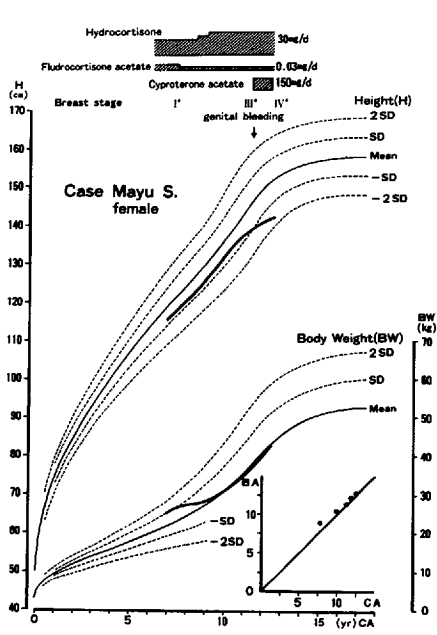


Fig. Clinical course of congenital adrenal hyperplasia (21-OHase def.)
CA: chronological age, BA: bone age(TWII method, 20-Bones)

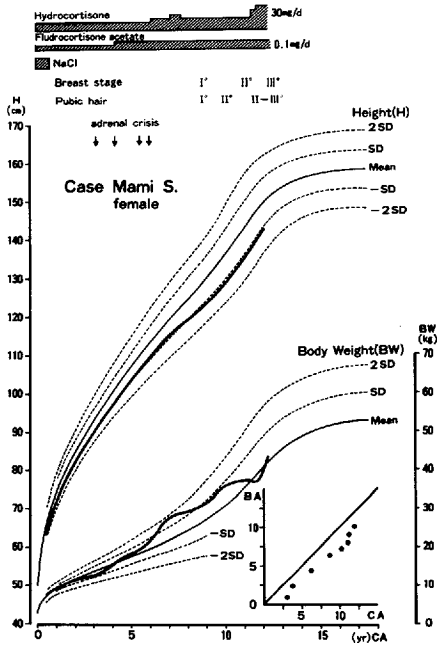


Fig. Clinical course of congenital adrenal hyperplasia (21-OHase def.)
CA: chronological age, BA: bone age(TWII method, 20-Bones)

Fig. 2

Fig. 3

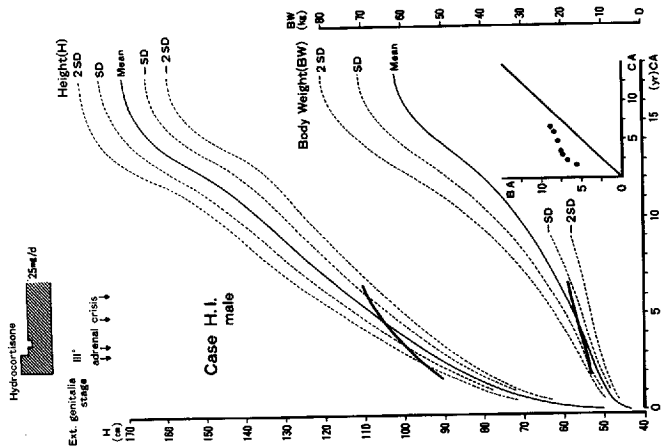


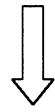
Fig. Clinical course of congenital adrenal hyperplasia (11β-OHase def.)
CA: chronological age, BA: bone age(TWII method, 20-Bones)

Fig. 4



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



要約 骨代謝を直接かつ特異的に反映し、血清値の増減が年間成長率に並行するオステオカルシン(以下、BGP)が、先天性副腎過形成症(以下、本症)の長期管理において、患児の成長の指標として有用であるか検討した。対象は、pilot study による3例と mass screening による2例を含む0歳から18歳までの12例(男女各6名;21水酸化酵素欠損症10例,11水酸化酵素欠損症2例)である。測定は immunoradiometric assay を用い、各年齢別の標準値を算出し比較対照とした。結果は概ね標準値の \pm SD 前後に入ったが、経過中に Hydrocortisone を増量した症例や、思春期早発症状のため比較的多量が必要な男児例、あるいは思春期が完成し成長が減速した女児では低値であった。血清 BGP は、本症における成長障害を検討する上での成長の指標として有用と考えられた。今後は、他の成長関連因子や骨量測定などとの併用で信頼度が上がるものと思われる。