

非古典型3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase欠損症と診断された13例の臨床的検討

(分担研究：効果的な小児慢性特定疾患治療研究事業の推進に関する研究)

立花克彦<sup>1)</sup>、安達昌功<sup>1)</sup>、岡田稔久<sup>1)</sup>、前坂機江<sup>2)</sup>、諏訪城三<sup>1)</sup>

【要旨】非古典型3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase欠損症と診断した13名を検討した。女児6例では全員が恥毛の早期出現を呈し、男児では5例が女性化乳房・2例が骨年齢の促進を主訴とした。女児では軽度の多毛・月経不順・骨年齢促進等の共通する所見があり、また、男児の女性化乳房は自然退縮がみられないことが特徴的であった。迅速ACTH負荷で血中17OHプレグネノロン高値を示す症例は、一疾患単位として取り扱う意義があると考えられ、症例を集積し、その自然歴・予後につき検討すべきと思われた。

見出し語：非古典型3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase欠損症、早発恥毛症、女性化乳房

【目的】

多毛症女性の一部は、非古典型3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase欠損症(以下NC3 $\beta$ )であると考えられている。ただしその頻度は、多毛症女性の約4割を占めるとする報告や、極めて稀であるとするものまであり、一定の見解は得られていない。一方、小児科領域においても、早発恥毛症女児の一部はNC3 $\beta$ であるとされており、症例報告が内外で散見される。しかし、NC3 $\beta$ では、遺伝子レベルの異常が確認されていないため、その診断は迅速ACTH試験による間接的な手段によらざるを得ない。診断基準も各施設ごとに異なっており、実際にNC3 $\beta$ のような病態が存在するかを疑問視する研究者

もいる。また、NC3 $\beta$ の男児に関する報告は、ほとんどない。今回われわれは、当科でNC3 $\beta$ と診断した女児6名・男児7名の臨床所見及び検査成績を検討し、その結果から、本症を一つの疾患単位として捉える意味はあるか、あるとすればその診断法はどうあるべきか、について考察した。

【方法】

当科にてNC3 $\beta$ と診断した症例を、診療録に基づいて後方視的に検討した。迅速ACTH試験(コートロシン250 $\mu$ g静注)にて、血中17OHプレグネノロン(以下 $\Delta^17$ OH P)の前値または60分値が、対照の+3SDを超える値を示した症例を、すべてNC3 $\beta$ と診断

- 1) 神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科
- 2) 神奈川県立三崎保健所

した。血中17OHプレグネロン/17OHプロゲステロン比(以下 $\Delta^5/\Delta^4$ 比)および血中DHEA-S値も同時に測定した。各数値の対照として、G.Lashanskyらの報告(JCEM 73:674-686,1991)を用いた。

【結果】

女兒6例・男児7例の計13例が、上記の定義によるNC3 $\beta$ に該当した。以下、男女別に検討した。

(1) NC3 $\beta$ 女兒6例の検討(表1参照)

診断の契機は、全例で「暦年齢ないし乳房発育に比して早期に恥毛が出現したこと」であった。診断時年齢は平均10.3歳(8.3歳~14.8歳)であり、診断の遅い症例があったが、恥毛出現年齢は、6例中5例で8歳以下であった。症例1および症例4は、 $\Delta^5$ 17OHPの前値・60分値ともに+3SDを越えているが、他の4例はどちらか一方のみが基準を満たしていた。

表1 NC3 $\beta$ と診断した女兒6例

症例 番号	診断 年齢	恥毛出現 年齢	家族歴	多毛	初経 年齢	月経 不順	$\Delta^5$ 17OHP(ng/ml)		$\Delta^5/\Delta^4$ 比		DHEA-S ( $\mu$ g/dl)
							0分	60分	0分	60分	
1	8歳	5歳	(-)	(-)	10歳	(+)	<u>18.0</u>	<u>17.1</u>	<u>2.9</u>	5.9	<u>215</u>
2	8歳	5歳	(-)	(-)	not yet		4.38	<u>17.5</u>	3.6	4.7	173
3	9歳	8歳	(-)	(-)	9歳	(-)	4.38	<u>20.0</u>	4.8	3.8	168
4	9歳	7歳	(-)	( $\pm$ )	12歳	(-)	<u>5.88</u>	<u>16.0</u>	3.6	<u>8.5</u>	<u>139</u>
5	12歳	10歳	(-)	( $\pm$ )	13歳	(+)	<u>9.88</u>		3.5		<u>&gt;256</u>
6	14歳	1歳	(+)	( $\pm$ )	12歳	(-)	2.84	<u>19.3</u>	4.7	3.8	108

(下線は、対照の+3SDを超える値を示す。)

表2 NC3 $\beta$ と診断した男児7例

症例 番号	診断 年齢	主訴	家族歴	合併症	$\Delta^5$ 17OHP(ng/ml)		$\Delta^5/\Delta^4$ 比		DHEA-S ( $\mu$ g/dl)
					0分	60分	0分	60分	
7	9歳	女性化乳房	(-)	(-)	<u>3.23</u>	6.48	2.0	1.8	43
8	11歳	女性化乳房	(+)	(-)	2.78	<u>17.4</u>	3.5	5.4	107
9	12歳	女性化乳房	(-)	尿道下裂	<u>8.70</u>	<u>14.7</u>	2.8	4.3	193
10	13歳	女性化乳房	(-)	小陰茎の傾向	<u>6.84</u>	<u>13.4</u>	3.6	3.7	
11	15歳	女性化乳房	(-)	小陰茎の傾向	<u>4.70</u>	<u>17.1</u>	5.8	5.3	<u>248</u>
12	9歳	骨年齢促進	(-)	(-)	1.57	<u>9.54</u>	1.3	2.0	27
13	13歳	骨年齢促進	(-)	(-)	<u>4.47</u>	<u>11.3</u>	<u>10.8</u>	<u>9.4</u>	<u>&gt;256</u>

(下線は、対照の+3SDを超える値を示す。)

## (2) NC3β男児7例の検討 (表2参照)

女性化乳房を呈したものが5例、「低身長+骨年齢の促進」にて発見されたものが2例であった。 $\Delta^5$ 17OHPの前値・60分値、 $\Delta^5/\Delta^4$ 比およびDHEA-Sがともに+3SDをこえたものは、症例12のみであった。家族歴では、症例8の妹に早発恥毛症を認めたが、迅速ACTH負荷試験の結果は正常であった。症例9には尿道下裂の既往歴があり、症例10、11では、医学的には正常であるが、母親が小陰茎ではないかと訴えていた。女性化乳房を呈する症例では、乳房が自然退縮したものはなく、1例では外科的切除を行い、別の1例ではタモキシフェンによる薬物治療を行った。後者では、タモキシフェン投与後に一時乳房が縮小したが、中止したところ再度腫大したため、現在も内服継続中である。

### 【考案】

今回検討した女児には、いくつかの共通点が認められた。すなわち、8歳までの幼児期に恥毛が出現し、多毛はあっても軽度で、陰核肥大は認めない。幼児期から成長速度は良好で、最終身長は正常である。初経年齢は遅くないが、月経周期が不規則となることがある。骨年齢は軽度促進し、FSHはLHRH負荷に低反応を示す、等である。これらは、副腎性アンドロゲン過剰に矛盾しない所見であると考えられた。したがって、血中 $\Delta^5$ 17OHP高値を示す早発恥毛女児は、他の副腎性アンドロゲン過剰症状も有する、比較的均一なグループであると考えられる。このことから、このグループをNC3βと考えると、一疾患単位として取り扱うことは意義のあることと思われる。今後、血中 $\Delta^5$ 17OHPが高値を示さない早発恥毛症と比較検討

し、このグループの特性をさらに明確にすることで、予後の解明や治療の必要性の検討などが可能になると思われる。

また、症例1および症例4では、血中 $\Delta^5$ 17OHPの前値・60分値がともに+3SDを越えており、同時に、 $\Delta^5/\Delta^4$ 比・DHEA-Sも高値であった。しかし、多毛・月経不順・骨年齢促進などの所見は、この2例と他の4例との間に明らかな差を認めなかった。いいかえれば、生化学的所見は必ずしも臨床症状と一致しないといえる。従って、 $\Delta^5/\Delta^4$ 比・DHEA-Sには拘泥せず、血中 $\Delta^5$ 17OHPが高い例をNC3βと考えると、症例を集積するのが望ましいと思われる。

男児のNC3βの症例は、殆ど報告されていない。しかし、古典的な3β-hydroxysteroid dehydrogenase欠損症の男児では女性化乳房を呈することがあり、理論的にも、NC3β男児では女性化乳房が生じることが予想される。従ってわれわれはこのような症例に迅速ACTH負荷試験を施行し、血中 $\Delta^5$ 17OHPが高い例をNC3βと診断した。厳密には、血中 $\Delta^5$ 17OHP正常の症例と比較しなければならないが、今回の5例では、乳房腫大が縮小し難いことが特徴的であった。尿道下裂や、(相対的)小陰茎も3例で認め、女児同様に、均一なグループではないかと思われる。「低身長+骨年齢の促進」の2例は、症例が少なく、一定の傾向は見いだせなかった。いずれにせよ、男児においても、血中 $\Delta^5$ 17OHPが高い例をNC3βとして取り扱い、症例を集積していく必要があると考えられた。



## 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】非古典型 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 欠損症と診断した 13 名を検討した。女児 6 例では全員が恥毛の早期出現を呈し、男児では 5 例が女性化乳房・2 例が骨年齢の促進を主訴とした。女児では軽度の多毛・月経不順・骨年齢促進等の共通する所見があり、また、男児の女性化乳房は自然退縮がみられないことが特徴的であった。迅速 ACTH 負荷で血中 17OH プレグネノロン高値を示す症例は、一疾患単位として取り扱う意義があると考えられ、症例を集積し、その自然歴・予後につき検討すべきと思われた。