

新生児 21-hydroxylase 欠損症の GCMS-SIM法による確定診断 第5報

(分担研究：現行マスキング対象疾患の
追跡調査および治療基準の改訂に関する研究)

安藏 慎¹⁾、石井智弘¹⁾、長谷川奉延¹⁾、玉井伸哉¹⁾、佐藤清二¹⁾
松尾宣武¹⁾、本間桂子²⁾、藤脇建久³⁾、豊浦多喜雄⁴⁾

要約：21-hydroxylase 欠損症(21-OHD)マスキング無症状陽性者の事後処理方式は確立していない。今年度われわれは、21-OHD 3症例(1：女子、出生時無症状、5ヶ月時 Greulich-Pyle (GP) 法骨年齢11ヶ月、2：男子、3歳及び4歳時 GP 法骨年齢3.3歳及び5歳、3：男子、無症状、3.3歳時 GP 法骨年齢2.5歳)、対照24例(男5女19, 2ヶ月～4歳)のスポット尿試料5mlを用いて GCMS-SIM法による尿ステロイドプロファイル分析を行い、要治療無症状例の鑑別における GCMS-SIM法の有用性につき検討した。

尿中 androsterone (An)排泄量と etiocholanolone (Et)排泄量の和(括弧内、同年齢同性対照)は、症例1：2ヶ月0.40(0.02-0.65), 3ヶ月0.40(0.02-0.10), 症例2：3歳0.44(0.02-0.12), 3.9歳1.06(0.02-0.12), 症例3：3.3歳0.12(0.02-0.12)mg/gCrであった。GCMS-SIM法による尿ステロイドプロファイル分析は、無症状例の確定診断及び治療開始時期の決定に有用である。

見出し語：21-hydroxylase 欠損症、新生児スクリーニング、事後処理、尿ステロイドプロファイル分析

緒言：21-hydroxylase 欠損症(21-OHD)マスキング無症状陽性者の事後処理方式は未だ確立されていない。昨年までの本研究で、われわれは尿中 pregnanetriolone (Pt1)排泄量を指標として古典

的 21-OHDと偽陽性例とを鑑別し得ることを報告した^{1) 2)}。今年度は、無症状 21-OHDと考えられる症例の事後処理策を検討する目的で、21-OHDと考えられる症例のうち、経過観察中に骨成熟の加速が

1) 慶大小児科、2) 慶大中央臨床検査部、3) 松江赤十字病院小児科、4) 東京医科歯科大小児科

見られた2症例と、無治療で経過観察され、現時点では骨成熟の加速が見られていない1症例に注目した。これらの症例の経時的スポット尿試料を用いて GCMS-SIM 法による尿ステロイドプロファイル分析を行い、治療適応例と非適応例の鑑別における本法の有用性について検討した。

対象及び方法：以下の21-OHDと考えられる3例及び健常対照24例(男子5例、3~4歳、女子19例、2~6ヶ月)を対象とした。1)症例1：女子。在胎39週6日、3798グラムで出生。無症状であったが、生後5日の濾紙血17-hydroxyprogesterone (17-OHP)濃度が4.8ng/ml(抽出法)であったため、経過観察されていた。生後5ヶ月、Greulich-Pyle(GP)法による骨年齢11ヶ月と判明した。2)症例2：男子。新生児期に塩喪失型21-OHDと診断され治療中。暦年齢3歳時の骨年齢は3歳3ヶ月(GP法)であったが、暦年齢4歳時の骨年齢は5歳(GP法)と促進した。3)症例3：男子。無症状。濾紙血17-OHP濃度(抽出法)は、生後5日7.6ng/ml、生後17日17.7ng/mlであった。暦年齢3歳4ヶ月時の骨年齢は2歳6ヶ月(GP法)であった。

各症例のスポット尿試料5mlをmethoxime-trimethylsilyl誘導化し、GCMS-SIM法により50種類の尿中ステロイド代謝物を測定した。このうち、21-deoxycortisolの尿中代謝物であるpregnane-triolone(Pt1), androgenの尿中代謝物であるandrosterone(An), etiocholanolone(Et)の排泄量につき検討した。

結果：乳児期早期に骨成熟が促進した症例1において、尿中Pt1排泄量は持続的に高値であった。尿中

An排泄量とEt排泄量の和は、2ヶ月時には同年齢同性対照と同等であったが、3ヶ月以降は対照に比し明らかに増加していた(表1)。

治療中に骨成熟が促進した症例2において、骨成熟促進が明らかでない3歳時、3歳4ヶ月時においても、尿中An排泄量とEt排泄量の和は、同年齢同性対照に比し明らかに高値であった(表2)。

無症状で経過している症例3において、3歳4ヶ月時、尿中Pt1排泄量は同年齢同性対照に比し著明に高値であった。これは、症例3が無症状21-OHDであることを示唆するものであった。尿中An排泄量とEt排泄量の和は、対照と同等であった(表3)。

考察：今回呈示した3症例において、尿中An排泄量とEt排泄量の和は、骨成熟が促進した症例1,2では骨成熟が促進する以前から対照に比し増加していたが、骨成熟促進が認められない症例3では対照と同等であった。尿中An排泄量とEt排泄量の和を経時的にモニターすることにより、21-OHDにおいて骨成熟促進を予知し得る可能性が示唆された。21-OHDマスキング無症状陽性者の事後処理方式として、経時的にGCMS-SIM法による尿ステロイドプロファイル分析を行い、尿中Pt1持続高値を証明することにより無症状21-OHDと偽陽性例とを鑑別すると同時に、尿中An・Et排泄量増加の有無により治療対象となる無症状例を鑑別することが有用であると思われた。

しかし、生後3ヶ月未満の時期においては尿中An・Et排泄量和はあまりよい指標とはいえない。乳児期早期に骨成熟が促進した症例1においても、2ヶ月時には尿中An・Et排泄量は対照と同等であった。この期間中は生理的に尿中An・Et排泄量が

多い時期であることによると考えられる。この期間は比較的アンドロゲンに対する感受性が低い³⁾と言われているが、尿中 An・Et 排泄量増加確認後に治療を開始することの妥当性は今後の検討課題である。

【文献】

(1) 安藏 慎ら：新生児 21-hydroxylase 欠損症の GCMS による確定診断—第2報、マス・スクリーニング陽性例の鑑別診断における GCMS-SIM 法の有用性：厚生省心身障害研究「マス・スクリーニングシステムの評価方法に関する研究」平成5年度

研究報告書、54, 1994

(2) 安藏 慎ら：新生児 21-hydroxylase 欠損症の GCMS-SIM 法による確定診断 第2報、—マス・スクリーニング陽性未熟児例の検討—：厚生省心身障害研究「新しいスクリーニングのあり方に関する研究」平成6年度 研究報告書、180, 1995

(3) Thilen A. et al.: Early growth is not increased in untreated moderately severe 21-hydroxylase deficiency: Acta Paediatr, 84, 894, 1995

表 1 症例 1 の尿中 Ptl, An, Et 排泄量

暦年齢	骨年齢	Ptl (対照)	An + Et (対照)
2ヶ月	-	5.77 (0.00-0.05)	0.40 (0.02-0.65) mg/gCr
3ヶ月	-	5.62 (0.00-0.03)	0.40 (0.02-0.10)
5ヶ月	11ヶ月		
6ヶ月	-	5.64 (0.01-0.03)	0.25 (0.04-0.08)

Ptl: pregnanetriolone, An: androsterone, Et: etiocholanolone

表 2 症例 2 の尿中 Ptl, An, Et 排泄量

暦年齢	骨年齢	Ptl (対照)	An + Et (対照)
3歳	3歳3ヶ月	3.64 (0.00-0.03)	0.44 (0.02-0.12) mg/gCr
3歳4ヶ月	-	6.66 (0.00-0.03)	0.71 (0.02-0.12)
4歳	5歳	7.34 (0.00-0.03)	1.06 (0.02-0.12)

Ptl: pregnanetriolone, An: androsterone, Et: etiocholanolone

表 3 症例 3 の尿中 Ptl, An, Et 排泄量

暦年齢	骨年齢	Ptl (対照)	An + Et (対照)
3歳4ヶ月	2歳6ヶ月	10.82 (0.00-0.03)	0.12 (0.02-0.12) mg/gCr

Ptl: pregnanetriolone, An: androsterone, Et: etiocholanolone



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: 21-hydroxylase 欠損症(21-OHD)マススクリーニング無症状陽性者の事後処理方式は確立していない。今年度われわれは、21-OHD3 症例(1:女子、出生時無症状、5 ヶ月時 Greulich-Pyle(GP)法骨年齢 11 ヶ月、2:男子、3 歳及び 4 歳時 GP 法骨年齢 3.3 歳及び 5 歳、3:男子、無症状、3.3 歳時 GP 法骨年齢 2.5 歳)、対照 24 例(男 5 女 19,2 ヶ月~4 歳)のスポット尿試料 5ml を用いて GCMS-SIM 法による尿ステロイドプロファイル分析を行い、要治療無症状例の鑑別における GCMS-SIM 法の有用性につき検討した。

尿中 androsterone(An)排泄量と etiocholanolone(Et)排泄量の和(括弧内、同年齢同性対照)は、症例 1:2 ヶ月 0.40(0.02-0.65), 3 ヶ月 0.40(0.02-0.10), 症例 2:3 歳 0.44(0.02-0.12), 3.9 歳 1.06(0.02-0.12), 症例 3:3.3 歳 0.12(0.02-0.12)mg/gCr であった。GCMS-SIM 法による尿ステロイドプロファイル分析は、無症状例の確定診断及び治療開始時期の決定に有用である。