



先天性副腎皮質過形成症 (21-水酸化酵素欠損症)
の新生児マス・スクリーニングにおける二次精密検
診に関する研究
ーガラス毛細管ガスクロマトグラフィーによる1回尿
中 pregnanetriolone 測定の診断的価値ー

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-23 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 足田, 良典 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/877

学位論文の内容の要旨及び論文審査の結果の要旨

学位記番号	医博第 24号	学位授与年月日	昭和60年 3月26日
氏 名	足 田 良 典		
論文題目	先天性副腎皮質過形成症(21-水酸化酵素欠損症)の新生児マス・スクリーニングにおける二次精密検診に関する研究 ーガラス毛細管ガスクロマトグラフィーによる1回尿中 pregnanetriolone 測定の診断的価値ー		

医学博士 足田良典

論文題目

先天性副腎皮質過形成症(21-水酸化酵素欠損症)の新生児マス・スクリーニングにおける二次精密検診に関する研究

ーガラス毛細管ガスクロマトグラフィーによる1回尿中 pregnanetriolone 測定
の診断的価値ー

論文の内容の要旨

目的：先天性副腎皮質過形成症(21-水酸化酵素欠損症：以下、本症と略)の新生児マス・スクリーニングの二次検診において、確定診断のため、1回随時尿中の pregnanetriolone (5β -pregnane-3 α , 17 α , 20 α -triol-11-one：以下、PTLと略)を測定して、その診断的価値を検討した。合わせて、他の臨床成績も取り入れ二次検診システムのプログラム設定に関して検討した。

対象および方法：昭和56年5月から昭和58年12月までに静岡県西部地区で出生した新生児の足底から採血された乾燥濾紙血中の17 α -ヒドロキシprogesteron(以下、17-OHPと略)が99パーセントイル以上の高値を示した者を二次検診の対象とした。二次検診は、臨床所見、血中電解質(Na, K, Cl)測定、濾紙血17-OHP再検、血漿17-OHPならびに血漿21-デオキシコルチゾール(以下、21-DOFと略)測定、および、外来で採取した1回尿について、ガラス毛細管ガスクロマトグラフィー(以下、GC-GCと略)により、pregnanetriol(以下、PTと略)とPTLを測定した。これらの結果を総合して患児か否かを判定した。

結果：上記の32か月間に37,472名の新生児がスクリーニングされ362名が二次検診の対象となった。この内262名について本症罹患の有無が確認された。浜松医科大学小児科外来を受診し、プログラムに則した精査を受けた者は241名(受診率66.6%)であった。その結果、3名が本症患児と診断された。その内2名(男児1名、女児1名)は本症の塩喪失型であり1名(女児)は単純男性化型であった。残りの259名は最終的に偽陽性者と判定された。

1回尿中PTLは発見された三症例の内、治療前の二例ではそれぞれ、11.31 μ g/ml、2.20 μ g/mlと、偽陽性者の測定値 $0.020 \pm 0.034 \mu$ g/ml(平均 $\pm$ 標準偏差)と比較して著明に増加していた。また、治療開始されていた一例でも0.65 μ g/mlと高値を示した。PTLは、偽陽性者の63.3%において全く検出されなかった。偽陽性者中でPTLが0.1 μ g/ml以上の測定値を示した者は3名認められたが3名とも追跡調査の結果、0.01 μ g/ml以下あるいは検出不能となった。一方、尿中PTは治療前の二症例でそれぞれ、5.69 μ g/ml、0.95 μ g/ml、治療開始後の一例でも0.34 μ g/mlと、偽陽性者の測定値 $0.019 \pm 0.019 \mu$ g/ml(平均 $\pm$ 標準偏差)と比較して増加していた。偽陽性者におけるPTLおよびPTの0.01 μ g/ml以上検出される率はそれぞれ、19.4%、56%でありPTLの方がPTよりも本症に特異的であった。また、濾紙血17-OHP、血漿17-OHP、血漿21-DOFも患児と偽陽性者とは明らかな差を認めたが、偽陽性者において、これらの検査が境界値あるいはそれ以上の高値を示して、追跡調査の必要ありと判断される率はそれぞれ、35.2%、21.5%、20.4%であった。これらの尿中および血中ステロイド測定値に異常を示した偽陽性者も追跡調査の結果、生後6か月頃までには、ほぼ全例が正常となった。

二次検診におけるその他の臨床および検査所見では、女児の外性器仮性半陰陽が診断的価値が高く、また、体重増加不良と低Na血症の存在が塩喪失型の鑑別に有用であった。

考察ならびに結語：GC-GCによる1回尿中PTLの測定は本症患児では高値を示し、偽陽性者では大部分が検出不能または低値を示す事より、特異性が高く、本症の確定診断上、きわめて診断的価値が高いものと思われた。また、偽陽性者の追跡調査の際には、検体採取が殆ど浸襲の無い事より小児に与える負担も少なく有用であると考えられる。

論文審査の結果の要旨

副腎皮質ステロイドホルモン生成酵素の欠損に起因する副腎皮質過形成症の中で、21水酸化酵素欠損症の頻度が最も高い。本症では、21水酸化酵素活性の低下に基づくコルチゾールとアルドステロンの生成不良、およびその結果過剰となった17-ヒドロキシprogesterone(17-hydroxyprogesterone; 17-OHP)からのテストステロンと、終末代謝産物として尿中に(主としてグルクロン酸抱合型として)排泄されるプレグナントリオロン(pregnanetriolone; PTL)とプレグナントリオール(pregnanetriol; PT)の過剰産生がおこる。症状としては塩喪失所見と男性化が主なものであるが、時には新生児期に塩喪失症状を伴う致命的な急性副腎不全がおこることである。本症の新生児マス・スクリーニングの必要性が指摘されており、また治療として恒久的なコルチコステロイド補償療法が行われていることから、マス・スクリーニングの際の確定診断の重要性が指摘されていた。

申請者は、本研究において、ガラス毛细管ガスクロマトグラフィーによる尿中のPTLとPTの日常的な定量法を開発し、その診断的価値を検討した。また、他の臨床的な成績も取り入れて、新生児マス・スクリーニングにおける二次検診システムの設定を試みた。

尿中のPTLおよびPTを、まず β -グルクロニダーゼによる水解で遊離型とした後、有機溶媒抽出とアルミナカラムによる前処理、あるいはSep-pak C18カートリッジへの吸脱着で回収した。次いでトリメチルシリル誘導体にしてガスクロマトグラフィーによる分離定量を行った。これはかなりの時間と労力を要する測定法であるが、Sep-pakカートリッジ法の導入により、試料の抽出操作と搬送に関しては大巾な簡便化に成功した。

昭和56年5月から昭和58年12月までに静岡県西部地区で出生した37,472名の新生児のマス・スクリーニングを、東京医科歯科大学小児科と協力して行った。

申請者は、濾紙血17-OHP(東京医科歯科大学で測定)高値を示した被検者362名のうち262名を対象とする二次検診を担当した。臨床所見と、血中電解質(Na, K, Cl)、血漿17-OHP、血漿21-デオキシコルチゾールおよび尿中PTLとPTの測定の結果から、このうち3名を本症患者と診断した。

この検査において、尿中PTLは、本症患者では高値を示し、偽陽性者では大部分が検出不能または低値であったことから、特異性が高く、本症の確定診断としての価値が極めて高いものであることが明らかとなった。259名の偽陽性者のうち3名が最初やや高いPTL値を示したが、追跡調査の結果、3名共間もなく低値あるいは検出不能となった。すなわち、本症の確定診断のためには、しばしば追跡調査が必要であること、およびこの検査は侵襲を伴うことなく患者から検体を採取し追跡出来るという大きな利点を持つことも明らかとなった。正常でも存在する尿中代謝産物のPTや濾紙血17-OHP、血漿17-OHP、血漿21-デオキシコルチゾールも患者と偽陽性者間に明らかな差が認められたが、偽陽性者においてかなりの高値を示す率は尿中PTLより高かった。

このように3名の本症患者と多数の偽陽性者の臨床所見、臨床検査所見を収集することにより、本症についての多くの有用な観察がなされた。たとえば、本症は臨床的に塩喪失型と単純男性化型の2つの病型に大別されているが、臨床像は必ずしも輪郭明確ではなく、両者の混り合った症状も観察された。

本研究は、以上のように、新生児マス・スクリーニングにおける21水酸化酵素欠損症に焦点を絞って進められ、現在もお進中の極めて価値の高いものである。PTLの測定法をもう少し簡便化出来ないものだろうかという問題等が残されているが、論文審査担当者全員が、本論文が医学博士の授与に相応しいと判断した。

論文審査担当者	主査	教授	市山	新	
	副査	副学長	本田	西男	副査 教授 五十嵐 良雄
	副査	教授	吉見	輝也	副査 助教授 鈴木 修