



ELISAによる尿中17 α -Hydroxyprogesteroneの測定

ー健常人及び先天性副腎皮質過形成（21-水酸化酸素欠損症）における測定値。特にその臨床的意義についてー

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 浜松医科大学 公開日: 2014-10-27 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 柴田, 幸信 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10271/968

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 115号	学位授与年月日	平成 3年 3月31日
氏 名	柴 田 幸 信		
論文題目	ELISA による尿中 17 α -Hydroxyprogesterone の測定 —健常人及び先天性副腎皮質過形成(21-水酸化酸素欠損症)における測定値。特にその臨床的意義について—		

医学博士 柴田幸信
論文題目

ELISAによる尿中17 α -Hydroxyprogesteroneの測定

—— 健常人及び先天性副腎皮質過形成(21-水酸化酵素欠損症)における測定値。特にその臨床的意義について ——

論文の内容の要旨

17 α -ヒドロキシプロゲステロン(17-OHP)は、副腎皮質コルチゾール生合成の前駆物質であり、21-水酸化酵素(21-ヒドロキシラーゼ、ステロイド21-モノオキシゲナーゼ)欠損症(21-OHD)では著明に上昇し、糖質コルチコイド投与による治療の際は下降する。このため、17-OHPは、この疾患の診断と治療の良否の指標となっており、血清中の測定値が広く用いられている。本研究は、従来系統的な研究のなかった17-OHPの尿中排泄を測定することにより、血清17-OHP(S-17-OHP)やその尿中代謝物プレグナントリオール(PT)との相違や、その生理学的、臨床的価値を明らかにしようと試みた。

21-OHD 16名、健常人96名、低出生体重児7名、21-OHDマス・スクリーニングの偽陽性児4名を対象とした。S-17-OHP測定用に開発された固相法ELISAのキットを用い、尿検体を対象とする場合の前処置を検討し、ジエチルエーテル抽出、高速液体クロマトグラフ分取後の試料をELISAに供する方法を確立した。検体の回収率は90.1 $\pm$ 2.3%、測定内変動は7.6%及び6.3%、測定間変動は7.9%及び6.4%だった。

〔結果〕 (1)健常人の結果：1) S-17-OHP濃度と尿中17-OHP(U-17-OHP)排泄量(2時間尿の体表面積補正值)との間には、有意の相関関係($r=0.768$, $p<0.01$)が認められた。2) 成人6人の2時間ごとの連続採尿で、U-17-OHPは、尿中遊離型コルチゾール(U-FC)と同期した早朝に排泄の最大値と深夜に最低値を有する日内変動を有していた。3) U-17-OHPの1日排泄量(ng)は、新生児：31.9 $\pm$ 10.3、2～4歳：29.1 $\pm$ 14.5、5～8歳：68.6 $\pm$ 29.9、9～11歳：153.3 $\pm$ 50.0、12～15歳：222.7 $\pm$ 82.0、成人男子：400.1 $\pm$ 62.5、成人女子黄体期：339.1 $\pm$ 109.7、成人女子卵胞期：185.6 $\pm$ 72.3であった。4) U-17-OHPとPT排泄量との関係では、2歳以上の1日尿での両者間には有意の相関関係($r=0.871$, $p<0.01$)が認められた。新生児期では、1回尿中の17-OHPは全例で測定可能であったが、PTは全例ガスクロマトグラフの測定感度以下だった。(2)21-OHDの診断に関する結果：新生児期の4例の21-OHD(生後11～15日、全例塩喪失型)では、1回尿中の17-OHP濃度は対照値よりも著明に高く、診断は容易であった。しかし、PT濃度は1例では診断的には無価値な低値で、尿中PT/17-OHP比は3例で2歳以上の健常人の値より低かった。(3)治療中の21-OHDの結果：1)体表面積で補正したU-17-OHPの1日排泄量とS-17-OHP濃度との間には、有意の相関関係($r=0.847$, $p<0.01$)が認められた。両者と血漿レニン活性(PRA)、血清テストステロン(T)濃度との間には、それぞれ同程度の有意の相関関係が認められた。しかし、文献報告からは良好なコントロールと考えられるS-17-OHP濃度が2.0ng/ml以下の例では、1日尿中のU-17-OHPとU-FC排泄量の間には有意の負の相関関係が認められた($r=0.598$, $p<0.01$)が、S-17-OHP濃度とU-FC排泄量の体表面積補正值との間には相関関係は認められなかった($r=-0.101$, $p>0.10$)。2) 1日尿中の17-OHPとPT排泄量との間には有意の相関関係($r=0.896$, $p<0.01$)が認められた。両者とS-17-OHP、PRA、T、U-FCとの間には、それぞれ同程度の有意の相関関係が認められた。3) 分割尿の検討では、日中のS-17-OHP濃度が0.23ng/mlと良好なコントロールと考えられたにもかかわらず、夜間のU-17-OHP排泄量が多い例が存在した。

〔結論〕 U-17-OHPの値は、採血時刻の1点におけるS-17-OHPの値よりも17-OHPの1日量分泌量をよく現わしており、21-OHDの診療に当たっては、1) 新生児早期の診断の指標としてはPTより優れており、2) 採血によらない指標として21-OHDの治療に用い得ると考えられた。本研究は、U-17-OHPの測定が、21-OHDの診断と治療に有用であることを明らかにし得た。

論文審査の結果の要旨

17 α -ヒドロキシprogesterone (17-OHP) は、副腎皮質コルチゾール生合成の前駆物質であり、21-水酸化酵素 (21-ヒドロキシラーゼ、ステロイド21-モノオキシゲナーゼ) 欠損症 (21-OHD) では著明に上昇する。したがって、17-OHP は、この疾患の診断と治療の指標となっており、今日では血清中の測定値が広く用いられている。申請者は、従来系統的な研究のなかった17-OHP の尿中排泄 (U-17-OHP) を測定することにより、U-17-OHP と血清17-OHP (S-17-OHP) やその尿中代謝物プレグナントリオール (PT) との臨床的評価の相違や、その生理学的、臨床的意義の相違を明らかにすることを試みた。

〔対象及び方法〕

対象は21-OHD 16名、健常人96名、低出生体重児7名、21-OHD マス・スクリーニングの偽陽性児4名である。17-OHP の測定は、血清中の17-OHP 測定用に開発された固相法 ELISA のキットを用いた。また、尿検体を対象とする場合の前処置を検討し、ジエチルエーテル抽出、高速液体クロマトグラフ分取後の試料を ELISA に供する方法を確立した。

〔結果〕

1. 健常人の結果：1. S-17-OHP 濃度と U-17-OHP の排泄量 (2 時間の排泄量の体表面積補正值) との間には、有意の相関関係 ($r=0.76$, $p<0.01$) が認められた。2. 成人 6 人の 2 時間ごとの連続採尿で、U-17-OHP は、尿中遊離型コルチゾール (U-FC) と同期し、早朝に排泄の最大値と深夜に最低値を有する日内変動を有していた。3. U-17-OHP の 1 日排泄量 (ng) は、新生児に高く、2~4 歳で低値を示し、後は加齢と共に増加した。4. U-17-OHP と PT 排泄量との関係では、両者の間に 2 才以上の一日量で有意の相関関係 ($r=0.871$, $P<0.01$) が認められた。
2. 21-OHD の診断：新生児期の 4 例の 21-OHD (生後 11~15 日、全例が塩喪失型) では、1 回尿中の 17-OHP 濃度は対照例の値よりも著明に高値を示し、診断は容易であった。
3. 治療中の 21-OHD の結果：1. 体表面積で補正した U-17-OHP の 1 日排泄量と S-17-OHP 濃度との間には、有意の相関関係 ($r=0.847$, $p<0.01$) が認められた。2. 1 日の尿中の 17-OHP と PT 排泄量との間には有意の相関関係 ($r=0.896$, $p<0.01$) が認められた。

〔結論〕 U-17-OHP の値は、採血時刻の 1 点における S-17-OHP の値にくらべ尿中 17-OHP の 1 日量分泌量をよく現わしており、21-OHD の診療にあたっては、1) 新生児早期の診断の指標としては PT より優れており、2) 採血によらない指標として 21-OHD の治療に用いると考えられた。

以上、U-17-OHP の測定が 21-OHD の診断と治療に有用であることが明らかにされた。

これらの結果は、審査員全員に高く評価され、つづいて本論文について次のような質疑がなされた。

- (1) 人での 17-OHP の生成の経路
- (2) 塩喪失型と単純男性化型の差と、その差異の生ずる理由
- (3) 21-OHD の頻度、保因者の頻度
- (4) 21-OHD を診断する時期の問題
- (5) HPLC の分離が必要であった理由
- (6) マス・スクリーニング方法

これらの質問に対し申請者の解答は適切であり、問題点も充分理解しており、学位授与にふさわしいと審査員全員一致で評価した。

論文審査担当者 主査 教授 菅 野 剛 史

副査 教授 市 山 新 副査 教授 河 邊 香 月

副査 教授 寺 尾 俊 彦 副査 講師 杉 江 秀 夫