

マス・スクリーニングで発見され、 尿ステロイド分析が診断に有用であった 先天性副腎過形成症の1例

塩原純子¹⁾ 市川元基¹⁾ 荒井克幸¹⁾
高木峰生¹⁾ 森 哲夫¹⁾ 竹内 慎²⁾
小宮山 淳¹⁾ 松尾宣武³⁾

- 1) 信州大学医学部小児科学教室
- 2) 信州大学医療技術短期大学部
- 3) 慶応義塾大学医学部小児科学教室

Congenital Adrenal Hyperplasia (21-hydroxylase Deficiency) Detected in the Mass Screening System: Efficacy of Urinary Steroid Profile Analysis on the Diagnosis and Treatment

Junko SHIOHARA¹⁾, Motoki ICHIKAWA¹⁾, Katsuyuki ARAI¹⁾
Mineo TAKAGI¹⁾, Tetsuo MORI¹⁾, Shin TAKEUCHI²⁾
Atsushi KOMIYAMA¹⁾ and Nobutake MATSUO³⁾

- 1) *Department of Pediatrics, Shinshu University School of Medicine*
- 2) *School of Allied Medical Sciences, Shinshu University*
- 3) *Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine*

We report a case of congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency: 21-OHD) detected in mass screening during the neonatal period in Nagano Prefecture, which started in January, 1989. A 3-month-old boy was referred to Shinshu University Hospital under suspected of congenital adrenal hyperplasia on the evidence of elevated 17α -hydroxyprogesterone levels in the mass screening.

He had no symptoms and signs of dehydration and his blood chemistry including electrolytes was normal. The endocrinological studies revealed that he had simple virilizing 21-OHD. To confirm the diagnosis, we examined his urinary steroid profile by capillary gas-chromatography. These data confirmed the defective point in the pathway of adrenal steroid biosynthesis and were useful for the diagnosis and treatment. *Shinshu Med. J.*, 40: 111-117, 1992 (Received for publication August 29, 1991)

Key words: 21-hydroxylase deficiency, urinary steroid profile, 17α -hydroxyprogesterone, mass screening

21水酸化酵素欠損症, 尿ステロイド分析, 17ヒドロキシプロゲステロン, マス・スクリーニング

I はじめに

21-hydroxylase 欠損症 (21-OHD) は先天性副腎過形成症の大部分を占め¹⁾, 塩喪失型では新生児期早

期に重篤なショック症状を示して発見され, 治療が遅れると死亡し, また単純男性化型では進行性の男性化性早熟がおこり成長発育に重大な支障を来す。このため長野県では1989年1月より新生児のマス・スクリー

ニングに17 α -hydroxyprogesterone (17-OHP) の測定が追加された²⁾。われわれはマス・スクリーニングシステムにより発見され精査の結果単純男性化型21-OHDと診断され早期治療により順調な発育をしている男児例を経験し、その診断・治療にあたり尿ステロ

イド分析を行い、その有用性を認めたので報告する。

II 症 例

患者：3カ月，男児。

家族歴：第2子（第1子は健康），血族結婚はない。

表1 17 α -hydroxyprogesterone の経時的变化

| 日齢 (日) | Methods | |
|-----------|--|---|
| | Extract ELISA (ng/ml) (正常値 10ng/ml以下) | Serum RIA (ng/ml) (正常値 0.6ng/ml以下) |
| 6 | 12.0 | |
| 15 | 22.9 | |
| 24 | | 12.0 |
| 46 | | 30.0 |
| 81 | | 40.0 |
| 117 | 52.5 | 95.4 |
| 124 | 299.4 | 324.0 |

表2 一般検査成績

| | | |
|--|--------------|-----------|
| Peripheral blood counts | LDH | 313 U/l |
| WBC 10,000 / μ l | GOT | 39 U/l |
| RBC 491 \times 10 ⁴ / μ l | GPT | 26 U/l |
| Hb 12.1 g/dl | Alp | 1,431 U/l |
| Hct 36.3 % | γ GTP | 14 U/l |
| Platelet 18.0 \times 10 ⁴ / μ l | Amy | 14 U/l |
| | CK | 124 U/l |
| Blood chemistry test | Na | 138 mEq/l |
| TP 6.5 g/dl | K | 5.3 mEq/l |
| Alb 4.4 g/dl | Cl | 103 mEq/l |
| BUN 8.0 mg/dl | Ca | 9.6 mEq/l |
| Creatinine 0.2 mg/dl | P | 5.9 mEq/l |
| T.Bil 0.3 mg/dl | | |

表3 内分泌学的検査

| | |
|--|--------------------------|
| Blood | |
| Cortisol | 6.9 μ g/dl |
| Aldosterone | 248.4 pg/ml \uparrow |
| PRA | 15.3 ng/ml/hr \uparrow |
| Angiotensin I | 0.7 ng/ml \uparrow |
| ACTH | 81.7 pg/ml \uparrow |
| 11-deoxycorticosterone (11-DOC) | 0.57 ng/ml \uparrow |
| 11-deoxycortisol (11-DOF) | 0.34 ng/ml |
| Androstenedione | 1.34 ng/ml \uparrow |
| Dehydroepiandrosterone (DHEA) | 2.9 ng/ml |
| Dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) | 107.0 ng/ml |
| 17 α -hydroxyprogesterone (17-OHP) | 42.0 ng/ml \uparrow |
| Testosterone | 1.4 ng/ml |
| Androsterone | 1.62 ng/ml \uparrow |
| 21-deoxycortisol (21-DOF) | 10.16 ng/ml \uparrow |
| Urine | |
| Free cortisol | 17 μ g/day |
| 17-hydroxycorticosteroid (17-OHCS) | 1.4 mg/day |
| 17-ketogenic steroid (17-KGS) | 3.1 mg/day \uparrow |
| 11-deoxy-KGS | 1.4 mg/day \uparrow |
| 11-oxy-KGS | 1.7 mg/day \uparrow |
| (11-oxy-KGS/11-deoxy-KGS 0.81 \uparrow) | |
| 17-ketosteroid (17-KS) | 1.8 mg/day |
| Pregnanediol | <0.05 mg/day |
| Pregnanetriol | 0.31 mg/day |

表4 尿ステロイド分画の経時的変化 (mg/g Creatinine)

| | 治療前 | 治療後8日 | 治療後15日 | 治療後33日 |
|-------------------------------|-------|-------|--------|--------|
| Pregnenediol | ND* | ND | ND | ND |
| Pregnanediol | ND | ND | ND | ND |
| Pregnenetriol (0-0.45) | 2.20 | ND | ND | ND |
| Pregnanetriol (0-1.67) | 5.92 | 0.46 | 0.18 | 0.25 |
| Pregnanetetrol (0.01-0.02) | 0.54 | ND | ND | ND |
| Pregnanetriolone (0-0.19) | 8.51 | 1.55 | 0.61 | 0.41 |
| THS (0-0.25) | 8.65 | ND | ND | ND |
| THF (0-3.63) | ND | ND | 6.15 | 4.61 |
| α THF (0-5.46) | 1.73 | 10.69 | 14.77 | 16.11 |
| THE (3.52-16.94) | 9.53 | 16.48 | 17.61 | 13.04 |
| α cortolone | ND | 0.94 | 1.87 | 1.68 |
| β cortolone (0.79-5.14) | 4.34 | 2.03 | 4.12 | 2.53 |
| THA (0-0.64) | 0.51 | ND | ND | ND |
| α THB (0.28-1.25) | ND | ND | 0.71 | 0.23 |
| Androsterone (0-0.08) | 0.42 | ND | ND | ND |
| Etiocholanolone (0-0.36) | ND | ND | 0.19 | 0.33 |
| 11-oxoandrosterone | ND | ND | ND | ND |
| 11-oxoetiocholanolone | ND | ND | ND | ND |
| 11-hydroxyetiocholanolone | ND | ND | ND | ND |
| DHEA (0-0.05) | ND | ND | ND | ND |
| Androstanediol | 0.84 | ND | ND | ND |
| 16-hydroxyDHEA (0-2.70) | 24.17 | ND | ND | ND |
| 16-oxoandrostenediol (0-1.20) | 3.78 | ND | ND | ND |
| Androstenetriol (0-6.67) | 17.13 | ND | 0.19 | ND |

()内は正常値の参考値

* Not detected

既往歴：低出生体重児。

現病歴：在胎39週1日，正常分娩，出生時体重2,185g。低出生体重児として生後28日までクベース内で管理されていた。生後6日目（1990年8月30日）のマス・スクリーニングで抽出法による17-OHPの値が12.0ng/ml（ELISA法，正常値10ng/ml以下）のため9月8日再検し，その結果も22.9ng/mlと高値で，その後の血清中17-OHP（RIA法，正常値0.6ng/ml以下）も高値を示したため（表1），先天性副腎過形成症を疑われ1990年12月17日信州大学小児科入院となった。経過中，哺乳・体重増加は順調であり，強い色素沈着・外陰部異常・電解質異常は認められなかった。

検査成績：一般検査（表2）では白血球数10,000/ μ l，Hb12.1g/dl，TP6.5g/dl，BUN8.0mg/dl，Creatinine0.2mg/dl，Na138mEq/l，K5.3mEq/l，Cl103mEq/lと脱水・電解質異常はみられなかった。

内分泌学的検査（表3）では血清中の17-OHP，Androstenedione，21-deoxycortisol（21-DOF），Androsteroneなどの21-hydroxylase（21-OH）作用部位より上流の基質の蓄積とRenin-Angiotensin系の上昇がみられた。尿中では17-ketogenic steroid（17KGS）の増加と11-deoxy-KGS/11-oxy-KGS比の上昇がみられた。表4は尿ステロイド分画の経時的変化である。治療前（生後3カ月）のデータでは17-OHP・17OH-Pregnenorone由来のPregnanetriol・Pregnenetriol，Dehydroepiandrosterone（DHEA）由来のAndrostenetriol・16hydroxy-DHEA・16oxoandrostenediol，Androstenedione由来のAndrosterone，21-DOF由来のPregnanetetrol・Pregnanetrioloneなどの上昇がみられ，21-OHDの病態に一致した（図1）。1990年12月30日よりハイドロコチゾン50mg/m²内服で治療開始し，これらの異

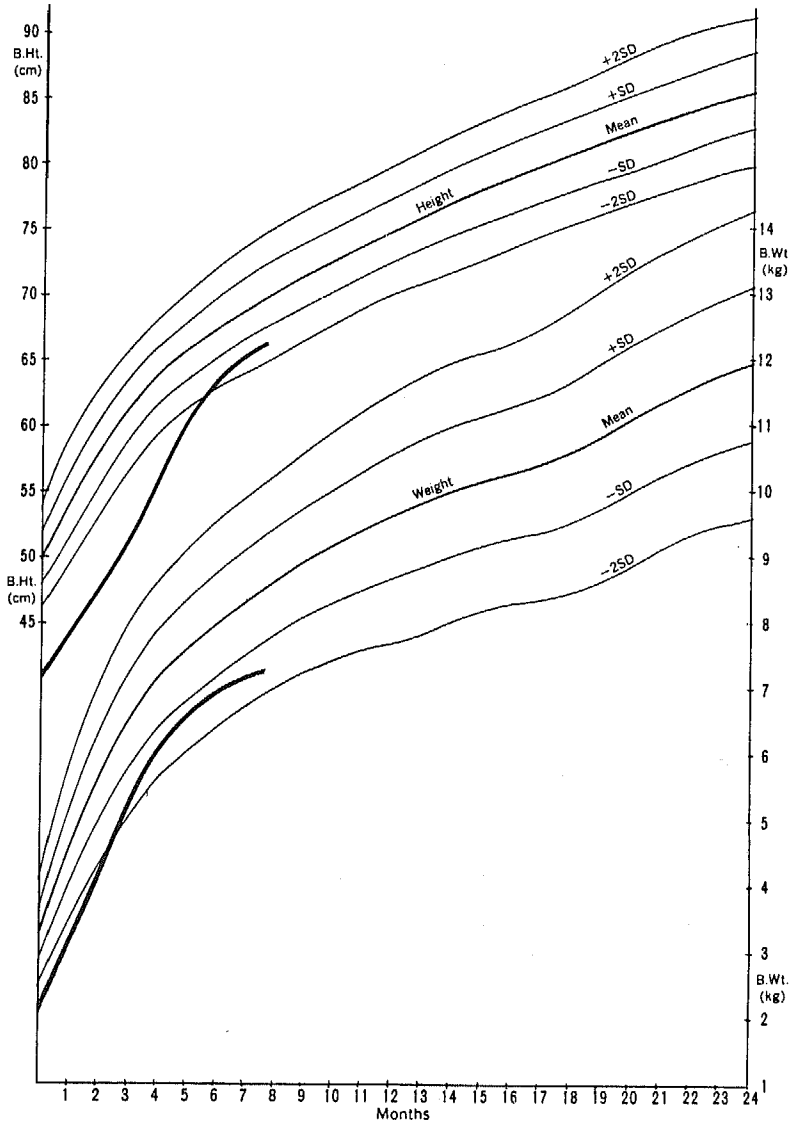


図2 症例の成長曲線
7カ月までのところ順調な発育を示している。

常増加しているステロイドは正常化してマス・スクリーニングにおける 21-OHD 診断の手引にも合致した³⁾。現在は22mg/m²のヒドロコチゾンで補償療法を継続し、順調な発育をみている⁴⁾ (図2)。

III 考 案

先天性副腎過形成症はコルチゾール合成に関与する酵素の先天性欠損により negative feedback 機構を介して副腎皮質刺激ホルモンが分泌亢進し、両側の副腎皮質が過形成となり、このため副腎皮質ホルモンの産

生・分泌にさまざまな異常を来す疾患である。

21-OHD は先天性副腎過形成症の約90%を占め¹⁾、その臨床症状から塩喪失型と単純男性化型に分類される⁵⁾。

21-OHD では21-OH 作用部位より上流のステロイド産生が増加し、その結果副腎性アンドロゲンの過剰による男性化がおり21-OH の基質である17-OHP の血中濃度が著増する。マス・スクリーニングでは乾燥濾紙血液を用いてこの17-OHP を測定する²⁾。1981年5月からの静岡県での試験的スクリーニング以来

1988年までに札幌市⁶⁾・東京都⁷⁾・北海道・神奈川県・大阪市などで行われた本邦における成績では21-OHDの発生頻度は1/20,909(信頼限界1/14,466~1/31,456)であり⁸⁾, 1989年1月より全国的にマス・スクリーニングが開始された。

塩喪失型はその症状より新生児期~乳児期に発見されるが, 単純男性化型の平均診断年齢はマス・スクリーニング以前では6歳5カ月と遅く, 男性では同性化性の, 女性では異性化性の仮性思春期早発症をおこし性早熟がかなり進行してから発見されていた⁹⁾。特に男性では出生時には陰茎肥大などの臨床症状がほとんどないことが多く, 本症を疑うことは困難である。幼児期以降に治療を開始するとそれ以降の副腎性アンドロゲンの分泌過剰を抑制しても正常の発育を期待できず低身長に終わる場合が多く, すでに早熟してしまった間脳下垂体性腺系機能が活動を開始し中枢性思春期早発症をおこす例もある⁹⁾。

1989年1月より長野県で行われてきたマス・スクリーニングでは61,401名のうち4例の21-OHDが発見されており(1991年8月末現在), 本例は単純男性化型21-OHDの第1例である。外性器はまったく異常なくマス・スクリーニング施行以前では発見不可能な例であったと思われる。図2に示したように7カ月までの成長曲線で見ると低出生体重児として正常発育であり, 早期に発見され乳児期より適切な治療を行うことにより今後も良好な発育が期待できる。

未熟児では遺残している胎児副腎皮質のため, あるいは呼吸障害や感染症などのストレスのため副腎皮質刺激状態となりマス・スクリーニングの17-OHPの値は偽陽性になりやすい⁹⁾。本例は2,185gの低出生体重児であり生後6日目の17-OHPの値も異常高値ではなく当初は偽陽性も疑われたが, その後次第に高値を呈するようになり精査の結果21-OHDと診断された。確定診断は尿ステロイド分析の結果と厚生省心身障害研究「マス・スクリーニングに関する研究」班の

診断の手引により行った⁹⁾。すなわち, ①血清17-OHPの高値と尿中Pregnanetriolの増加を示し, かつ, 糖質コルチコイド投与でその低下がみられる。②血清Androstenedioneの増加を示し, かつ, 糖質コルチコイド投与でその低下がみられる。③尿中11-deoxy-KGS/11-oxy-KGS比の上昇を示し, かつ, 糖質コルチコイド投与でその低下がみられる。④血漿ACTHの異常高値と糖質コルチコイド投与によるその正常化。⑤血清21-DOFの高値と糖質コルチコイド投与による正常化, 等の診断基準の項目を満たした。

尿ステロイド分析は尿に含まれる女性ステロイドを除く30種のステロイド代謝物をガスクロマトグラフ法により一斉分析する方法である¹⁰⁾¹¹⁾。本検査法は1日蓄尿を行うのみで非侵襲的であり, 外来におけるスポット尿でもかなりの情報が得られるという点で新生児・乳児でも行いやすいため, 欧米では小児期のステロイド合成異常症の診断に積極的に利用されているが, 本邦では乳児期の臨床応用報告は少ない¹²⁾。新生児期のステロイド代謝の特殊性と活発に機能している胎児型副腎のため, 新生児期~乳児期における21-OHDの診断は診断の手引に記載されているような臨床症状や検査所見を必ずしも示さない例もあり気をつけなければならない¹¹⁾¹²⁾。本疾患において尿ステロイド分析による各種尿ステロイド値の検討はステロイドホルモン代謝経路の障害をより確実に推測できるためその診断にきわめて有用であると思われる。

IV 結 語

長野県で1989年1月より実施したマス・スクリーニングによる17-OHPの測定により発見され早期治療により順調な発育をしている単純男性化型21-OHDの男児例を報告した。本症例の診断・治療において尿ステロイド分析が有用であった。尿ステロイド分析の測定は非侵襲的であり新生児・乳児のステロイド合成異常の診断に役立つものと思われる。

文 献

- 1) 諏訪城三, 五十嵐良雄, 加藤精彦, 楠 智一, 田苗綾子, 新美仁男, 矢田純一: 先天性副腎皮質過形成症の実態調査結果 第一編 頻度に関する検討。日児誌, 85: 204-210, 1981
- 2) 下澤和彦: 先天性副腎過形成症の新生児マス・スクリーニング。小林 登(監), 小児医学の進歩'90B, 新小児医学大系年刊版, pp.63-78, 中山書店, 東京, 1990
- 3) 諏訪城三, 五十嵐良雄, 北川照男, 下澤和彦, 鶴原常雄, 松浦信夫, 藤枝憲二: 新生児マススクリーニングにおける先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損)診断の手引(1989年)。日児誌, 93: 1632-1633, 1989
- 4) 竹内 慎: 先天性副腎皮質過形成-21-水酸化酵素欠損症をめぐって-。日児誌, 93: 1-4, 1989

尿ステロイド分析と先天性副腎過形成症

- 5) 諏訪城三, 五十嵐良雄, 加藤精彦, 楠 智一, 田苗綾子, 新美仁男, 矢田純一: 先天性副腎皮質過形成症の実態調査結果 第四編 主症状の検討. 日児誌, 86: 2162-2167, 1982
- 6) 福士 勝, 高杉信男, 藤枝憲二, 松浦信夫: 21-水酸化酵素欠損症のマス・スクリーニングの実際. ホルモンと臨床, 36: 1035-1040, 1988
- 7) 河内 章, 武井 一, 中島あつ子, 矢島晴美, 脇屋千夏, 松本 勝, 下澤和彦, 税所純敬, 村田光範: 先天性副腎皮質過形成の4年間のパイロット的スクリーニング成績. 予医ジャーナル, 229: 44-51, 1988
- 8) 厚生省心身障害研究, マスクリーニングに関する研究. 昭和63年度報告書, pp. 149-203, 1989
- 9) 諏訪城三: 先天性副腎過形成のマススクリーニングの現状—性分化異常における意義を中心に—. ホルモンと臨床, 38: 743-748, 1990
- 10) 本間桂子, 松尾宣武: 尿ステロイド分析, 小児の臨床検査指針'90, 小児科診療1990増刊号, 53: 494-503, 1990
- 11) 松尾宣武, 竹田周吾, 本間桂子: 新生児スクリーニング(II) 先天性副腎過形成. 小児科診療, 53: 2463-2470, 1990
- 12) 本間桂子, 竹下栄子, 内田悦子, 入 久巳, 玉井伸哉, 緒方 勤, 石井 徹, 松尾宣武: 新生児・乳児期の尿ステロイドプロフィール. ホルモンと臨床, 38: 1229-1234, 1990

(3. 8. 29 受稿)