

Title	Elevated Urine Pregnanetriolone Definitely Establishes the Diagnosis of Classical 21-Hydroxylase Deficiency in Term and Preterm Neonates.
Sub Title	尿中プレグナントリオロンによる新生児古典型21-水酸化酵素欠損症の確定診断
Author	本間, 桂子(Honma, Keiko)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2005
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.82, No.3 (2005. 9) ,p.15-
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	号外
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20050902-0015

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

Elevated Urine Pregnenetriolone Definitively Establishes the Diagnosis of Classical 21-Hydroxylase Deficiency in Term and Preterm Neonates.

(尿中プレグナントリオロンによる新生児古典型21-水酸化酵素欠損症の確定診断)

本 間 桂 子

内容の要旨

古典型21-水酸化酵素欠損症 (21OHD) は、コルチゾール・アルドステロン合成障害による副腎不全、副腎性アンドロゲン過剰による男性化をきたす疾患である。日本および欧米諸国では、21-水酸化酵素の基質である17 α -ヒドロキシprogesterone (17OHP) を診断マーカーとして、ELISA法を用いた新生児マススクリーニングが行われている。しかし、新生児にしばしば認められる一過性高17OHP血症は、17OHPをマーカーとする古典型21OHDの確定診断を困難なものとする。

近年、ガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング (GC/MS-SIM) 法により測定された21-デオキシコルチゾール (21DOF) 代謝物のプレグナントリオロン (Ptl) の尿中排泄が、古典型21OHD新生児において特徴的に増加することが報告された (Caulfield et al. 2002)。本研究では、尿中Ptlが古典型21OHD新生児の特異的診断マーカーか否かを明らかにするために、GC/MS-SIM法により一過性を含む高17OHP血症新生児の尿中Ptlを測定し、Ptlの感度・特異度を検討した。

対象は、1) 古典型21OHD新生児59例 (満期産50、早期産9)、2) 一過性高17OHP血症新生児83例 (満期産49、早期産34)、3) 対照62例 (満期産62) で、前二者は新生児マススクリーニングにより、高17OHP血症が見出された症例である。古典型21OHDの診断は、1) 典型的な臨床症状、2) 血中17OHPの持続的高値、3) CYP21遺伝子解析 (22例) により、一過性高17OHP血症の診断は、無治療にもかかわらず、血中17OHP濃度の正常化が確認されたことによる。尿Ptlは、これらの対象の生後3-28日の随時尿について、著者が確立した尿ステロイドプロフィール分析 (GC/MS-SIM) 法により測定した。

尿Ptlは、古典型21OHDと一過性高17OHP血症の間、および古典型21OHDと対照の間で重複しなかった。尿Ptlの感度、特異度は、0.1mg/g creatinineをカットオフ値とすると満期産、早期産のいずれにおいても100%であった。

今回の研究から、GC/MS-SIMにより測定した随時尿Ptlが、古典型21OHD新生児と一過性高17OHP血症新生児の鑑別において、診断特異的マーカーであることが明らかにされた。尿Ptlの特異度が高い理由について、筆者は、古典型21OHDでは、ACTH持続高値により、副腎11 β -hydroxylase活性が亢進し、17OHPから21DOFへの副代謝経路が活性化されるが、一過性高17OHP血症では、このような副代謝経路の活性化がないためと推測した。

論文審査の要旨

古典型21-hydroxylase欠損症 (21OHD) は、副腎不全をきたすステロイド合成酵素異常症で、新生児早期に診断・治療を要する疾患である。現在、本症について、濾紙血を用いたマススクリーニング法は存在するが、生化学的確定診断法は確立されていない。申請者は、ガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング (GC/MS-SIM) による尿中21-deoxycortisol代謝物 (Pregnenetriolone ; Ptl) の定量が、古典型21OHDと非21OHD (いわゆる一過性高17OHP血症) の鑑別診断において100%の感度と特異度を有し、古典型21OHDの生化学的確定診断法として極めて有用であることを示した。

審査では、第一に、新生児古典型21OHDの生化学的確定診断法として現在広く用いられているACTH負荷後17-hydroxyprogesterone (17OHP) 値に対する、尿中Ptl値の優位性について質問された。各々の方法による新生児期診断と最終診断の相関に関する臨床研究が紹介され、尿中Ptl値はACTH負荷後17OHP値に比し診断特異度が高い、と回答された。

第二に、非21OHD群に非古典型21OHDが含まれる可能性について質問された。非21OHDの最終診断は臨床的に行っており、全例に遺伝子解析を行ったわけではない。したがって非古典型21OHDが含まれる可能性を完全には否定できない、と回答された。

第三に、尿ステロイド解析において、通常のクレアチニン比に加えて、コルチゾール代謝物比 (Ptl/Tetrahydrocortisone比) を用いた検討も行った理由について質問された。ストレスによるステロイド産生増加を補正するために用いた、と回答された。

第四に、1回の検査でステロイドメタボロームが得られるというGC/MS-SIM法の利点に関連して、副腎腫瘍等、他の疾患への臨床応用の可能性について質問された。GC/MS-SIM法により63種の尿中ステロイド代謝物の一括解析が可能であること、ステロイド代謝異常のパターン認識を容易にするため一覧表を用いた報告方法が開発されていること、既に、小児科、泌尿器科、内科において高度先進医療として臨床応用されていること、が回答された。

以上、本研究は、非古典型21OHDの診断において、さらに検討すべき点はあるものの、尿中Ptl値により古典型21OHDの生化学的確定診断が新生児早期に可能であることを示した点で有意義な研究であり、情報工学の技術による自動化が達成されれば更に発展が期待される、と評価された。

論文審査担当者 主査 小児科学 高橋 孝雄
医化学 末松 誠 産婦人科学 吉村 泰典
泌尿器科学 村井 勝
学力確認担当者: 北島 政樹、末松 誠
審査委員長: 末松 誠

試問日: 平成17年 6月 2日