

ACTH 不応症

概念・定義

下垂体の ACTH 分泌機能は正常だが、副腎皮質が ACTH 刺激に対する反応性を欠くために、副腎不全を来す疾患。家族制グルココルチコイド欠損症とも呼ばれる。

1) 症状

新生児から 2 歳までの間に次の症状をきたし、外性器異常は伴わないもの

- ① 摂食障害、嘔吐
- ② 低血糖症状
- ③ 皮膚色素沈着

2) 検査所見

- A ① 血中コルチゾール低値
② 尿中 17-OHCS、17-KS 低値
- B ① ACTH に反応不良
② 血中アルドステロン値は低値ではない

診断の基準

確実例：1) の症状 2 つ以上、2) の A、B を満たすもの

疑い例：1) の症状 2 つ以上、2) の A の 1 つ以上あるもの

グルココルチコイド抵抗症

- 1) Cushing 症候群の特異的な症状に乏しいか、まったくこれを欠いている。
重症例では高血圧、低カリウム血症、ざ瘡、多毛、月経不順をみる
- 2) 内分泌学的には Cushing 病に一致する成績を示す
 - ①高コルチゾール血症、高 ACTH 血症
 - ②血中および尿中遊離コルチゾールの増加
 - ③血中コルチゾール結合蛋白質は正常
 - ④血中コルチゾールは少量のデキサメタゾンで抑制されず、大量のデキサメタゾン (4.8mg) で抑制される
- 3) 単核白血球、線維芽細胞のコルチゾールレセプター異常の証明
 - ①結合親和性の低下
 - ②不安定レセプター
 - ③DNA 結合能の低下 (活性化機構の異常)
 - ④レセプター数の減少
 - ⑤線維芽細胞におけるデキサメタゾンによるアロマトラーゼ活性誘導の低下
 - ⑥デキサメタゾンによるチミジン取込抑制の欠如
- 4) 家族内発症、散発性発症
- 5) 鑑別診断
 - ①Cushing 病
 - ②異所性 CRF、ACTH 産生腫瘍

原発性アルドステロン症診断の手引き

図1. 原発性アルドステロン症診断の手引き（一般医家向け）

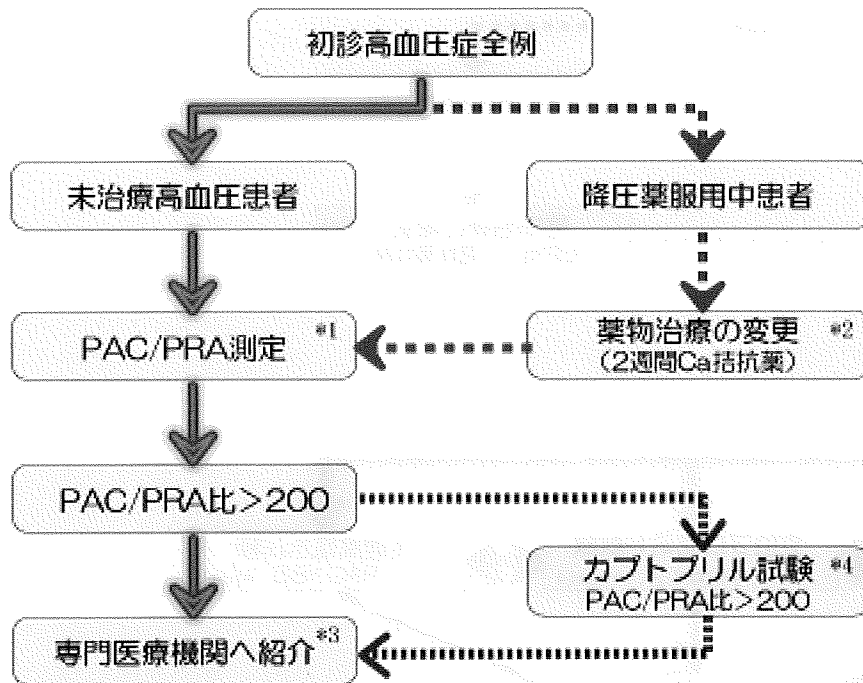


図1の付帯事項（一般医家向け）

*1：採血姿勢は座位（または臥位）で行う。

- (1) PAC：血漿アルドステロン濃度 =pg/ml
(単位に留意：ng/dl表示の際は、10倍でpg/mlとなる)
- (2) PRA：血漿レニン活性 =ng/ml/hr

*2：血圧に注意しつつCa拮抗薬単剤あるいは α 遮断薬併用に変更し、
2週間～1ヶ月後にPAC/PRA測定を行う。

(尚、重症高血圧例では利尿薬・ β 遮断薬以外は併用可能である。)

*3：内分泌学会認定教育施設を推奨する

*4：カプトプリル負荷試験の方法

- (1) 安静臥位で採血
- (2) カプトプリル (12.5) 4錠 (=50mg) 服用
- (3) 60 (90) 分後に採血
- (4) 判定：服用後のPAC/PRA比>200を陽性と判定

(またはPAC \geq 150pg/mlも陽性と判定)

図 2-1. 原発性アルドステロン症診断の手引き (専門医療機関向け)

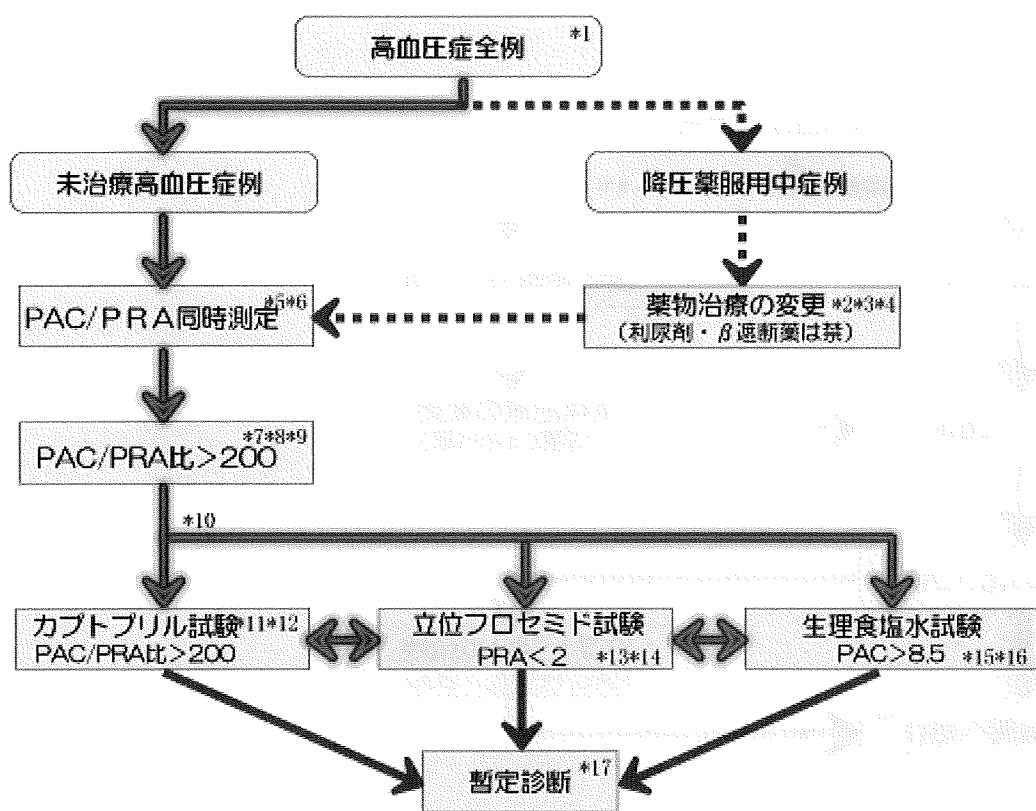


図 2-1 の付帯事項 (専門医療機関向け)

- *1: 「高血圧治療ガイドライン 2004」(日本高血圧学会) に沿って、他の二次性高血圧の除外診断の一部としてここに示したスクリーニングを行う
- *2: 高血圧の重症度に応じて*3 に述べる薬物に変更して 2 週間以上経過してから PAC/PRA 同時測定を行う
- *3: 薬物は (1) プトララジン、(2) ドキサゾシン、(3) Ca 拮抗薬 (マニジピン、ニフェジピン徐放性剤、アムロジピンなど) を用いて治療する。
尚、Ca 拮抗薬によるアルドステロン低下の報告例があり、Ca 拮抗薬投与中は初期の原発性アルドステロン症の診断が不能となる場合はある
- *4: *3 の 3 剤にて血圧管理不能例ではアンジオテンシン受容体拮抗薬・ACE 阻害薬の追加も考慮する
- *5: 採血姿勢は座位 (または臥位) で “15 分間安静” 後に行う
(1) PAC: 血漿アルドステロン濃度 (pg/ml)
(2) PRA: 血漿レニン活性 (ng/ml/hr)
- *6: 採血時間は午前を推奨するが、値が変動することが知られているので難治性高血圧例では PAC/PRA 比 < 200 であっても再検を考慮する
- *7: 高齢者では PRA 低値 (0.1 未満) を示し偽陽性となる例があり、PAC の絶対値 (> 120pg/ml) を併用すると特異度があがる
(一方で初期の原発性アルドステロン症が見逃されるリスクにも留意)
- *8: 重症高血圧 (アルドステロン分泌が著しい) 例ではアンジオテンシン受容体拮抗薬・ACE 阻害薬服用中でも評価可能である
- *9: 活性レニン濃度 (ARC: pg/ml) 使用の際は PAC/ARC 比 > 40 で判定する

- *10 : 以後の精査は低K血症を補正してから行う
- *11 : 過度の降圧が出現しやすい腎血管性高血圧、血管性浮腫によるショックに注意
- *12 : カプトプリル負荷試験 (方法)
 - (1) 30分安静臥位で採血
 - (2) カプトプリル (12.5) 4錠 (=50mg) を粉砕して服用
 - (3) 60 (90) 分後に安静臥位で採血
 - (4) 判定 : 服用後のPAC/PRA比>200
(またはPAC \geq 150 pg/ml のいずれかを満たせば陽性と判定)
- *13 : 脳心血管イベントリスクが高い動脈硬化進行例等では行わない
- *14 : 立位フロセミド負荷試験 (方法)
 - (1) 30分安静臥位で採血
 - (2) フロセミド40mg 静注
 - (3) 2時間立位を維持して採血
 - (4) 判定 : 負荷後PRA<2 ng/ml/hr
(ARC<8pg/mlとしても評価可能)
- *15 : 心機能低下例・心不全が疑われる例などでは行わない
- *16 : 生理食塩水負荷試験 (方法) : 入院で行うことが望ましい
 - (1) 30分安静臥位で採血
 - (2) 生理食塩水2リットルを4時間かけて点滴静注
(例、午前8時から12時まで)
 - (3) 4時間後に安静臥位で採血 (排尿時の歩行・移動は可)
 - (4) 判定 : 負荷後PAC>85pg/ml
(検査中は血圧値や自覚症状を観察し、無理をせず安全を優先すること)
- *17 : 副腎静脈採血可能施設との連携を考慮する

図 2-2.原発性アルドステロン症診断の手引き（専門医療機関向け）

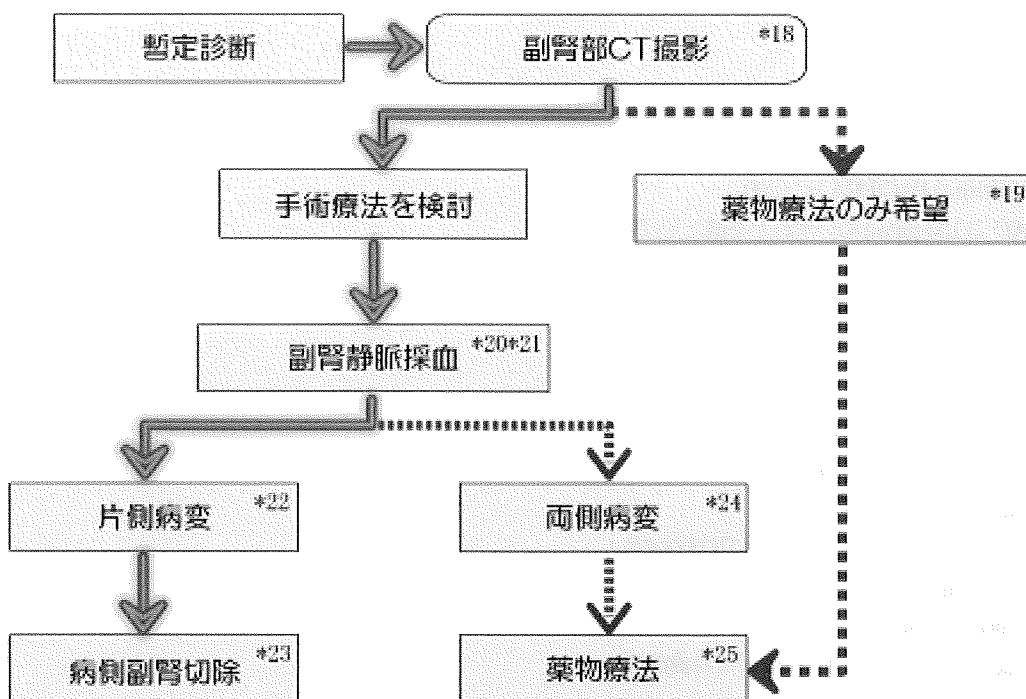


図 2-2 の付帯事項（専門医療機関向け）

*18：画像診断

CT 撮影：下記を考慮しながら行う

- ① PA の局在診断としては使わない
- ② 副腎静脈同定により、副腎静脈採血の成功率を上げられる
- ③ 腫瘍径の大きい際はコルチゾール産生腺腫を考慮
- ④ 褐色細胞腫の否定

アドステロールシンチ：下記を考慮のうえ必要な際に施行

- ① PA の局在診断としての精度は極めて低い
- ② コルチゾール産生腺腫（Preclinical Cushing 症候群など）診断に有用

*19：手術療法を希望しないものは、副腎静脈採血は行わない

（薬物療法と手術療法の長期予後成績を比較した報告はない）

*20：副腎静脈採血法（AVS 法：別紙参照）

*21：副腎静脈採血の判定基準（別紙参照）

*22：アルドステロン値の左右差（片側病変）が確認された場合は手術適応となる。

- ① 病変側に一致した腫瘍の存在（CT にて）例は特に強く勧められる
- ② 画像診断で腫瘍存在を同定できない例：施設毎の状況を考慮して手術適応を検討する（画像診断陰性例の手術治療成績に関しては、多数の学会報告と論文がある）

*23：対側副腎病変が否定されている際は、病側副腎全摘を基本とする

（病側副腎に腫瘍が存在する場合でも、腫瘍がアルドステロン分泌の原因とは限らないため、腫瘍核出術ではなく全摘とする）

*24：両側副腎からのアルドステロン過剰分泌が確認された際は薬物療法が基本となる。

しかし片側副腎に腫瘍像を認め、コルチゾール産生腫瘍の合併或いは悪性腫瘍を否定できない際は片側副腎切除も考

慮する。

診断時に腫瘍を認めない例も副腎腫瘍の出現を考慮して経時的観察を行う

*25：長期予後が確認された薬物療法はないが、スピロラクトン・エプレレノンを中心に Ca 拮抗剤などの降圧剤を組み合わせる

(Ca 拮抗剤によるアルドステロン分泌抑制の報告あり)

副腎性 preclinical Cushing 症候群

1) 副腎腫瘍の存在 (副腎偶発種)

2) 臨床所見 : Cushing 症候群の特徴的な身体所見の欠如

(高血圧、全身性肥満、耐糖能異常は Cushing 症候群に特徴的所見とはみなさない)

3) 検査所見

①血中コルチゾールの基礎値 (早朝時) が正常範囲内

(2回以上の測定が望ましく、常に高値の例は本症とみなさない)

②コルチゾール分泌の自律性

③ACTH 分泌の抑制 (ACTH 基礎値 低値、CRF 試験 低反応)

④副腎シンチグラフィでの患側の取込と健側の抑制

⑤日内リズムの消失

⑥血中 DHEA-S 値の低値

⑦副腎腫瘍摘出後、一過性の副腎不全症状があった場合、あるいは付着皮質組織に萎縮を認めた場合

検査所見の判定 : ①②は必須、さらに③～⑥のうち1つ以上の所見、あるいは⑦があるときに陽性と判定する。

1)、2) および3) の検査所見の陽性をもって本症と診断する。

Addison 病

概念

両側副腎皮質の後天的な器質的障害によっておこる慢性副腎皮質機能低下症。病因として感染症あるいはその他の原因によるものと特発性がある。感染症では結核性が代表的であるが、真菌性や後天性免疫不全症候群 (AIDS) に合併するものが増えている。特発性アジソン病は自己免疫性副腎皮質炎による副腎皮質低下症であり、しばしば他の自己免疫性内分泌異常を合併し多腺性自己免疫症候群と呼ばれている。これには特発性副甲状腺機能低下症、皮膚カンジダ症を合併する I 型 (HAM 症候群) と、橋本病などを合併する II 型 (Schmidt 症候群) がある。

症状

- 1) 全身倦怠感、脱力
- 2) 体重減少
- 3) 色素沈着
- 4) 低血圧
- 5) 消化器症状 (食欲低下、嘔気、腹痛、下痢)
- 6) 低血糖症状
- 7) 白斑
- 8) 精神症状 (無気力、不安、うつ)

検査

- 1) 血中コルチゾール低値
- 2) 尿中 17-OHCS 低値
- 3) ACTH 負荷試験：低～無反応
- 4) 好酸球増多
- 5) 血中 Na、Cl 低下
- 6) 血中 K 増加
- 7) BUN 増加

V. 会議記録

平成 21 年度研究報告会
(平成 21 年 12 月 11 日：東京)
プログラム

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班

平成21年度研究報告会

研究代表者 藤枝 憲二

日時：平成21年12月11日（金）09:30～15:50
（受付09:15～）

場所：興和創薬株式会社 本社 11階 大ホール
東京都中央区日本橋本町3-4-14

発表者の方へ

- 1演題につき、発表時間10分、討論時間5分です。
- 時間厳守での進行にご協力下さい。
- 当日の発表形式はすべてコンピュータによる presentation のみとさせていただきます。
- 必ずご自分のコンピュータをご持参下さい。
- 尚、PCプロジェクターとの接続はミニD-sub15ピンのみです。
- アダプターが必要な場合（特にMacの場合）には必ずご自分でご用意下さい。
- 演者の方は発表前に接続を済ませ、順番になればすぐに発表に移れるよう、あらかじめのご準備をお願いいたします。

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班

事務局連絡先

〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1

旭川医科大学小児科

向井 徳男

TEL : 0166-68-2481

FAX : 0166-68-2489

E-mail : mukai5p@asahikawa-med. ac. jp

プログラム

開会の挨拶 (09:30 - 09:35)

研究代表者：藤枝 憲二 (旭川医科大学小児科)

A. 副腎の発生・分化・再生 (09:35 - 10:20)

座長：諸橋 憲一郎 (九州大学大学院医学研究院)

1. DAX-1 相互作用因子の探索

藤枝憲二、○向井徳男、鈴木 滋
旭川医科大学小児科

2. 副腎過形成に伴う停留精巣の発症

○諸橋憲一郎
九州大学大学院医学研究院

3. Steroidogenic Acute Regulatory Protein (StAR) の新たな転写調節機構

○宮本 薫
福井大学医学部分子生体情報学領域

B. ステロイド産生機構・異常症 (10:20 - 11:20)

座長：長谷川 奉延 (慶應義塾大学医学部)

4. 優性遺伝形式をとる非古典的 StAR 欠損症の発症機序の解明

○勝又規行¹、堀 尚明²、長谷川奉延²

1) 国立成育医療センター研究所小児思春期発育研究部、2) 慶應義塾大学医学部小児科

5. 偽性低アルドステロン症1型 (Pseudohypoaldosteronism; PHA 1) 10例の

ミネラルコルチコイド受容体遺伝子解析

○田島敏広
北海道大学医学部小児科

6. 早産児の胎生皮質ステロイド分泌動態

—尿ステロイドプロファイルGCMS法による横断的解析—

○本間桂子¹、小山雄平^{2,3}、三輪雅之⁴、池田一成⁴、長谷川奉延⁴

1) 慶應義塾大学病院中央臨床検査部、2) 慶應義塾大学医学部臨床検査医学、
3) 三菱化学メディエンス株式会社、4) 慶應義塾大学医学部小児科

7. チトクローム P450 オキシドレダクターゼ (POR) 異常症：日本人 35 例における遺伝子型-表現型解析

深見真紀¹、○鈴木 滋²、藤枝憲二²、緒方 勤¹

1) 国立成育医療センター研究所小児思春期発育研究部、2) 旭川医科大学小児科

C. 疫学調査・ガイドライン (11:20 - 11:50)

座長：柳瀬 敏彦 (福岡大学医学部)

8. 副腎ホルモン産生異常症の実態把握のための全国疫学調査

藤枝憲二、○向井徳男、鈴木 滋

旭川医科大学小児科

9. 原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン作成に向けて

○齋藤 淳、西川哲男、佐藤文俊 柴田洋孝、高橋克敏、田辺晶代、田村尚久、大村昌夫

日本内分泌学会 原発性アルドステロン症検討委員会

挨拶 (11:50 - 12:00)

厚生労働省健康局疾病対策課

事務連絡 (12:00 - 12:05)

昼 食 (12:05 - 13:00)

D. 原発性アルドステロン症 (1) (13:00 - 13:45)

座長：西川 哲男 (横浜労災病院)

10. アルドステロン産生腺腫におけるセロトニン受容体 (5-HT_{4R}) の解析
○稲葉 聡¹、宮森 勇¹、居軒功¹、藤井美紀¹、武田仁勇²
1) 福井大学医学部第三内科、2) 金沢大学大学院臓器機能制御学
11. 原発性アルドステロン症における過形成副腎球状層におけるアンギオテンシン II 応答遺伝子発現の検討
○中村保宏¹、黒瀧悠未²、小野克彦²、佐藤文俊³、笹野公伸²
1) 東北大学病院病理部
2) 東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野、3) 同 腎高血圧内分泌学分野
12. 原発性アルドステロン症における腎障害
○柴田洋孝、本杉裕一郎、栗原 勲、宮下和季、武田彩乃、三石木綿子、城 理絵、伊藤 裕
慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科

D. 原発性アルドステロン症 (2) (13:45 - 14:30)

座長：宮森 勇 (福井大学医学部)

13. 超選択的 ACTH 負荷副腎静脈採血による原発性アルドステロン症とコルチゾール産生腺腫合併例の診断法の検討
○大村昌夫¹、牧田幸三²、松井青史³、西川哲男¹
1) 横浜労災病院内分泌代謝内科
2) 東京北社会保険病院放射線科、3) 横浜労災病院放射線 IVR 科
14. 原発性アルドステロン症の薬物治療—ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬による糖質及び脂質への影響—
○唐島成宙、米田 隆、出村昌史、武田仁勇
金沢大学大学院臓器機能制御学 (内分泌代謝内科)
15. 原発性アルドステロン症の疫学調査と肥満がホルモン検査値に与える影響の検討
○田村尚久、曾根正勝、福永康智、田浦大輔、犬塚 恵、園山拓洋、小嶋勝利、本田恭子、中尾一和
京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科

E. 副腎腫瘍 (14:30 - 15:15)

座長：上芝 元 (東邦大学医学部)

16. 自験の副腎腺腫症例に基づく副腎性サブクリニカルクッシング症候群診断基準の再評価の試み

○明比祐子¹、蘆田健二¹、野村政壽²、高柳涼一²、柳瀬敏彦¹

1) 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科学、2) 九州大学大学院医学研究院病態制御内科

17. 副腎偶発腫として発見されたコルチゾール産生腺腫の解析

○上芝 元、一城貴政

東邦大学医学部内科学糖尿病・代謝・内分泌科

18. 18F-FDG/PET-CTによる副腎腫瘍の質的診断に関する検討

○佐藤文俊¹、森本 玲¹、工藤正孝¹、村上 治¹、高瀬 圭²、高浪健太郎²、中村保宏³、石戸谷滋人⁴、高橋昭喜²、荒井陽一⁴、鈴木 貴³、笹野 公伸³、伊藤貞嘉¹

1) 東北大学大学院医学系研究科腎・高血圧・内分泌学分野

2) 同 量子診断学分野、3) 同 病理診断学分野、4) 同 泌尿器科学分野

F. グルココルチコイド作用機構 (15:15 - 15:45)

座長：田中 廣壽 (東京大学医科学研究所)

19. グルココルチコイドレセプター (GR) による炎症制御メカニズム解析

○北川浩史¹、加藤茂明^{1,2}

1) 東京大学分子細胞生物学研究所核内情報研究分野、2) ERATO・JST

20. グルココルチコイドと筋萎縮

○田中廣壽、清水宣明、吉川賢忠、丸山崇子、森本幾夫

東京大学医科学研究所先端医療研究センター免疫病態分野

閉会の挨拶 (15:45 - 15:50)

研究代表者：藤枝 憲二 (旭川医科大学小児科)

抄 録

1. DAX-1 相互作用因子の探索

藤枝憲二、○向井徳男、鈴木 滋
旭川医科大学小児科

先天性副腎低形成症にはさまざまな原因が同定されているが、X連鎖性の主要原因として DAX-1 異常症が知られ、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の合併や、精巣での精子形成障害が報告されている。発症時期の多くは新生児期～乳幼児期であるが、成人になってから発症する例もあり幅広く、DAX-1 異常症の表現型は臨床的に多様であることが明らかになってきた。

DAX-1 は核内ホルモン受容体スーパーファミリーに属する抑制性の転写因子だが、未だ生体内リガンド不明のオーファン受容体に分類される。N 端側には典型的な Zn フィンガータイプの DNA 結合領域が存在せず、約 3 回の繰り返し配列を有するのが特徴である。遺伝子異常により転写活性に影響を及ぼす、核内移行に影響するなどの機能異常が報告されているが、作成されたノックアウトマウスの表現型はヒトの症状とは一部乖離していた。相互作用因子についてもいくつか報告がなされているが、疾患との関連について現在のところ不明である。

我々は、DAX-1 の新たな相互作用因子の存在を想定し、その同定を試みるため、作成したヒト副腎由来 cDNA ライブラリーのスクリーニングを yeast two-hybrid 法を用いて行った。その結果、候補因子として約 30 種の因子が同定され、それら候補因子についての結合実験や、DAX-1 の転写抑制作用に与える影響などについての検討を行った結果、残念ながら最終的に有意な因子を同定することができなかった。

2. 副腎過形成に伴う停留精巣の発症

○諸橋憲一郎
九州大学大学院医学研究院

核内受容体型転写因子 Ad4BP/SF-1 は副腎皮質形成には必須の因子である。我々はこの因子の発現制御を通じた、副腎皮質形成の制御機構を解析してきた。その結果、胎仔期の副腎皮質において本因子を強制発現することで、副腎皮質が腹腔内の頭部側に向けて複数形成されることを明らかにした。また、このトランスジェニックマウスでは高頻度に停留精巣が認められた。本年度の班会議では、この停留精巣の成立の機構について報告する。

3. Steroidogenic Acute Regulatory Protein (StAR) の新たな転写調節機構

○宮本 薫

福井大学医学部分子生体情報学領域

間葉系幹細胞にSF-1を導入しcAMPで刺激すると、StARをはじめとするステロイドホルモン関連遺伝子群の発現が誘導され、ステロイドホルモン産生細胞へと分化する。

本研究では、間葉系幹細胞株UE7T13細胞へのSF-1導入前後における、StAR遺伝子上へのPoI II、SF-1のリクルート、および非修飾ヒストンH3、H2Bの結合をChIP法により解析した。その結果、プロモーター領域と共に転写開始点上流3kbpにSF-1が結合する領域を新たに同定した。またSF-1結合領域特異的にヒストンの結合が減少することを見出した。レポーターアッセイにより、この新たなStARエンハンサー領域が転写活性に重要であり、さらにエンハンサー領域とプロモーター領域とがループ構造をとっていることをChromosome Conformation Capture法により明らかにした。

4. 優性遺伝形式をとる非古典的StAR欠損症の発症機序の解明

○勝又規行、堀 尚明*、長谷川奉延*

国立成育医療センター研究所小児思春期発育研究部、*慶應義塾大学医学部小児科

【目的】非古典的StAR欠損症の男子で同定したSTAR遺伝子のヘテロ接合性IVS1-2A>G変異が、本症を発症する機序を検討した。

【症例】16歳男子。新生児期に、色素沈着と血中ACTH、PRA高値があり、先天性副腎不全症と診断。11歳から二次性徴が認められたが、その進行は停滞。患者はSTAR遺伝子のIVS1-2A>G変異のヘテロ接合体。両親のSTAR遺伝子には変異なし。

【方法】患者のゲノムDNAから野生型および変異STAR遺伝子をPCR法で増幅、発現プラスミドにクローニングし、COS-1細胞で発現、ノーザンブロット、RT-PCR、ウエスタンブロット解析を行った。

【結果】ノーザンブロット、RT-PCR解析により、変異STAR mRNAは、第2エクソンをスキップすることが明らかになり、第2エクソンがコードするコドン22から59までを欠失する変異蛋白(Δ StAR)を生じると予想された。ウエスタンブロット解析により、 Δ StARは、30 kDaの大きさで、おもにサイトゾルに存在することが明らかになった。【考察】野生型StARは、ミトコンドリアに移送された後に、プロセッシングを受け、分解される。 Δ StARは、コレステロール結合能を保持しているが、ミトコンドリア・シグナルを欠如する。したがって、 Δ StARは、ミトコンドリアへの移送、分解を免れ、患者のステロイド産生細胞のサイトゾルでは大半を占めるようになり、野生型StARのコレステロール結合を競合阻害して、ステロイド産生活性を損なうと考えられる。

【結論】IVS1-2A>G変異は、ミトコンドリア・シグナルを欠如するが、コレステロール結合能を保持する変異STAR蛋白を生じるために、野生型StARの機能を競合阻害して、優性遺伝性StAR欠損症を発症する。

5. 偽性低アルドステロン症 1 型(Pseudohypoaldosteronism; PHA 1)10 例のミネラルコルチコイド受容体遺伝子解析

○田島敏広

北海道大学大学院医学研究科生殖発達医学小児科学

【はじめに】 PHA1 型は腎尿細管におけるナトリウム再吸収障害により、低ナトリウム血症、循環血液量の減少、高カリウム血症、代謝性アシドーシスがおこる状態である。このなかで腎臓型の原因としてミネラルコルチコイド受容体(MR)異常がある。しかし、新生児、未熟児あるいは尿路感染症時にアルドステロン不応を経験することがある。そこで今回、腎臓型の PHA1 型の病態と診断された 10 例について MR 遺伝子、その 5' 上流領域について解析を行った。

【対象】 10 例の内訳は早産児が 4 名、尿路感染症をともなった患者が 3 名、正常産児で、尿路感染症を認めない患者が 3 名である。

【方法】 両親から同意を得た後、MR 遺伝子をその上流領域も含めて PCR-シークエンス法にて解析した。同定した変異はアルドステロン応答性領域をもつベクターを用いて機能を解析した。

【結果】 早期産児や尿路感染症を併発していた症例では MR 遺伝子の上流領域も含めて変異は同定できなかったが、正常産、尿路感染症を認めなかった 3 例のうち、MR 受容体の変異を 2 例において同定した。その変異はいずれも終止コドンへの変異であった(R651X と R947X)。In vitro の機能解析では両変異とも機能を喪失していた。

【考察】 今回 MR 遺伝子の変異を 2 名に同定した。しかし、早期産児、尿路感染症併発症例において変異は同定できなかった。最近ヒト胎児における MR の遠位置尿細管での発現を検討した報告では、15 週令、24 週令の胎児では発現が認められたが、30 週令では発現が低下し、出生時には発現はほとんど認めず、その後 10 ヶ月-1 歳までに再度発現してくるパターンであった。したがって、早産児、未熟児にみられる PHA1 型は MR 異常より、MR の発現の減少が根底にあると考えられる。尿路感染症の炎症がアルドステロン不応を起こすメカニズムは今後の検討が必要である。

6. 早産児の胎生皮質ステロイド分泌動態

—尿ステロイドプロフィール GCMS 法による横断的解析—

○本間桂子 1、小山雄平 2、3、三輪雅之 4、池田一成 4、長谷川奉延 4

1) 慶應義塾大学病院中央臨床検査部、2) 慶應義塾大学医学部臨床検査医学、3) 三菱化学メディエンス株式会社、4) 慶應義塾大学医学部小児科

【はじめに】 正常産児の胎生皮質ステロイド分泌は、出生後速やかに低下する。早産児の胎生皮質ステロイド分泌は、1) 出生後も持続し、修正 40 週以降低下する、2) 在胎週数が少ないほど高濃度に分泌する、ことが知られている。さらに我々は、超早産児の胎生皮質ステロイド分泌は、出生時高濃度、その後一時的に増加の後、低下することを確認している。【目的】 早産児胎生皮質ステロイド分泌ピークの有無・時期・高さが、在胎週数・生後週数・修正週数のいずれに依存するのか明らかにする。【対象】 神経学的異常・内分泌学的異常・ステロイド治療がなく、保護者の同意を得られた、在胎週数 25-36 週の日本人早産児 314 例 (small or large for gestational age を含まない)。生後 0-21 週 (修正 25-44 週) の随時尿 874 件。【方法】 胎生皮質ステロイド分泌能の指標として、尿中 DHEA 代謝物 6 種を GCMS 法により測定 (mg/g creatinine) し、6 種の和 (D-Ms) を算出した。①在胎週数別 (2 週ごと) 6 群を各々生後週数別 (2 週ごと) 11 群に、②在胎週数別 6 群を各々修正週数別 (2 週ごと) 11 群に分け、各群の中央値を算出した。各群の有意差検定は、Mann-Whitney U test および Kruskal-Wallis rank test により行った。分泌ピークの群は、同じ在胎週数の 11 群の中で、中央値が最大、かつ、より早期の中央値最小の群より有意に ($p < 0.05$) 高い分布を示す群と定義する。【結果】 ①の D-Ms 中央値を表 1 に示す。

	生後0-1週	2-3	4-5	6-7	8-9	10-11	12-13	14-15	16-17	18-19	20-21
在胎25-26週	95	46	79	80	181	407	280	97	63	70	9
27-28	152	58	96	134	188	297	125	174	43	12	42
29-30	120	98	152	106	180	143	169	25	7	10	5
31-32	97	108	105	267	135	83	55	27	18	11	4
33-34	93	64	129	70	92	64	33	14	4		
35-36	81	66	76		55	11	5		7	2	3

1) 分泌ピークは、①②いずれも、35-36w を除く 5 つの在胎週数群において存在した。2) 分泌ピークの時期は生後週数別検討では 4-11 週に、修正週数別検討では 35-40 週の間存在し、分泌ピークの現れる期間は修正週数別に検討した方が短かった。3) 分泌ピークの高さは、生後週数別・修正週数別いずれの検討においても、在胎週数が早いほど高かった。【考察】 早産児の胎生皮質ステロイド分泌ピークの有無・時期・高さは各々、在胎週数、修正週数、在胎週数に依存していると考えられる。