

1. 論文発表

1. Abe I, Nomura M, Watanabe M, Shimada S, Kohno M, Matsuda Y, Adachi M, Kawate H, Ohnaka K, Takayanagi R: Pheochromocytoma crisis caused by *Campylobacter fetus*. *Int J Urol* (in press)
2. Matsuda Y, Kawate H, Okishige Y, Abe I, Adachi M, Ohnaka K, Satoh N, Inokuchi J, Tatsugami K, Naito S, Nomura M, Takayanagi R: Successful management of cryptococcosis of the bilateral adrenal glands and liver by unilateral adrenalectomy with antifungal agents: a case report. *BMC Infect Dis* 11:340, 2011.
3. Kawate H, Takayanagi R: Efficacy and safety of bazedoxifene for postmenopausal osteoporosis. *Clin Interv Aging* 6:151-60, 2011.
4. Kawate H, Taketomi A, Watanabe T, Nomura M, Kato M, Sakamoto R, Ikegami T, Soejima Y, Maehara Y, Takayanagi R: Hypophosphatemic osteomalacia as a long-term complication after liver transplantation. *Transplantation* 91:e6-8, 2011.
5. 河手久弥、高柳涼一：薬物療法 活性型ビタミンD製剤など、診断と治療、99(10)：1706-1711、2011。
6. 高柳涼一、明比祐子、柳瀬敏彦：特論 Subclinical Cushing症候群の新しい診断基準、増刊 内分泌腺腫瘍、日本

臨床、69：727-731、2011。

7. 河手久弥、高柳涼一：副腎腫瘍の疫学、増刊 内分泌腺腫瘍、日本臨床69：469-474、2011。

2. 学会発表

- 1) 松田やよい、沖重有香、河手久弥、武内在雄、阿部一朗、足立雅広、大中佳三、野村政壽、高柳涼一：副腎機能低下症を契機に発見された副腎クリプトコッカス感染の一例。第19回日本ステロイドホルモン学会、福岡、2011年11月26日。
- 2) 井口志洋、松田やよい、阿部一朗、足立雅広、河手久弥、大中佳三、野村政壽、高柳涼一：サブクリニカルクッシング症候群及び女性化をきたした副腎癌の一例。19回日本ステロイドホルモン学会、福岡、2011年11月26日。
- 3) 野口由布子、足立雅広、野村政壽、高柳涼一：原発性アルドステロン症患者の手術前後における代謝パラメーターの変動。第32回日本肥満学会、淡路、2011年9月23-24日。
- 4) 松田やよい、松崎千登勢、渋谷公尊、河手久弥、坂本竜一、唐崎聡子、阿部一朗、足立雅広、大中佳三、野村政壽、高柳涼一：治療前後の原発性アルドステロン症患者におけるIMTの経過。第11回日本内分泌学会九州地方会、福岡、2011年8月27日。
- 5) Matsuda Y, Kawate H, Matsuzaki C, Shibue K, Abe I, Ohnaka K, Nomura M, Takayanagi R: Sequential evaluation of intima-media

thickness (IMT) in patients with primary aldosteronism after treatment with adrenalectomy or eplerenone. The 4th International Aldosterone Forum in Japan, Tokyo, May 14, 2011.

神戸、2011年4月21-23日。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

- 6) 阿部一朗、野村政壽、松田やよい、河野倫子、坂本昌平、堀内俊博、野口由布子、渋谷公尊、佐藤陽子、山村いずみ、足立雅広、河手久弥、大中佳三、高柳涼一：肝多発神経内分泌腫瘍に対してスニチニブが奏功した von Hippel Lindau病の一例、第84回日本内分泌学会学術総会、神戸、2011年4月21-23日。
- 7) 山村いずみ、河野倫子、松田やよい、阿部一朗、足立雅広、河手久弥、大中佳三、野村政壽、高柳涼一：FDG-PETが診断に有用であった再発褐色細胞腫の一例、第84回日本内分泌学会学術総会、神戸、2011年4月21-23日。
- 8) 渡辺真紀子、河野倫子、阿部一朗、野村政壽、嶋田伸吾、市野功、山村いずみ、松田やよい、足立雅広、河手久弥、大中佳三、高柳涼一：Campylobacter fetusによる敗血症により褐色細胞腫クリーゼを来した一例、第84回日本内分泌学会学術総会、神戸、2011年4月21-23日。
- 9) 河野倫子、山村いずみ、松田やよい、阿部一朗、足立雅広、河手久弥、大中佳三、笹野公伸、野村政壽、高柳涼一：褐色細胞腫を疑われたが、術後の病理診断にて副腎皮質腺腫と診断された2症例、第84回日本内分泌学会学術総会、

表1. 副腎性サブクリニカルクッシング症候群の手術群と非手術群の長期観察例の比較
(自験例)

	手術群 (n=10)				非手術群 (n=12)			
	n	改善	不変	悪化	n	改善	不変	悪化
高血圧(-)	3	—	3 (100%)	0	6	—	4 (67%)	2 (33%)
高血圧(+)	7	5 (71%)	2 (29%)	0	6	1 (17%)	2 (33%)	3 (50%)
糖代謝異常(-)	6	—	6 (100%)	0	7	—	5 (71%)	2 (29%)
糖代謝異常(+)	4	3 (75%)	1 (25%)	0	5	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)
脂質異常症(-)	4	—	4 (100%)	0	3	—	1 (33%)	2 (67%)
脂質異常症(+)	6	1 (17%)	5 (83%)	0	9	4 (44%)	5 (56%)	0

全症例の高血圧、糖代謝異常、脂質異常症の合併率はそれぞれ58%、46%、62%であった。手術後の観察期間は1年9ヶ月から9年2ヶ月（平均4.3年）であった。非手術群では入院時認めなかった高血圧、糖代謝異常が経過中に発症した症例が存在した。

表2. 副腎性サブクリニカルクッシング症候群の長期観察例：非手術例で両側副腎腫大を認める症例（自験例）

症例	年齢	性別	副腎サイズ(mm)	副腎シンチ集積	心血管リスク	その他の合併症
1	63	F	右60, 左30	右亢進, 左抑制	HT,DL	子宮筋腫、Alzheimer
2	61	M	右20, 左10	右亢進, 左抑制	DL	
3	55	M	右25, 左15	右亢進, 左抑制	HT,DM,DL	尿路結石
4	78	M	右30, 左24	両側集積	HT,DM,DL	脳梗塞、パーキンソン病、肺癌
5	61	M	両側多発、最大18	両側集積	HT,DL	痛風、膀胱癌、尿管癌
6	68	F	右17, 左23	両側集積	DL	乳癌
7	56	F	右13, 左25, 17	右亢進, 左正常	HT,DM,DL	脳動脈瘤、子宮体癌
8	61	M	右34, 左17	両側集積	HT	痛風、大腸癌

症例1-3：両側副腎腫大を認め、副腎皮質シンチで片側に集積を認め、反対側は取り込みが抑制されていた症例。

症例4-8：両側副腎腫大を認め、副腎シンチで両側に集積を認めた症例。

副腎皮質シンチで両側に集積を認めた症例4-8では、すべての症例で悪性腫瘍の合併を認めた（SCSの診断時にすでに悪性腫瘍の治療を受けた患者を含む）。合併した悪性腫瘍を下線で示す。

表3. 副腎性サブクリニカルクッシング症候群の手術群と非手術群の長期観察例の比較

	平均観察期間	手術群				非手術群			
		症例数	高血圧	糖尿病	脂質異常	症例数	高血圧	糖尿病	脂質異常
			改善/悪化	改善/悪化	改善/悪化		改善/悪化	改善/悪化	改善/悪化
Tsuiki (2008)	OP 1.2 OP(-) 2.3	10	83 / 0 (%)	29 / 0 (%)	67 / 0 (%)	12	0 / 25 (%)	0 / 17 (%)	0 / 0 (%)
Toniato (2009)	7.7年	23	67 / 0 (%)	63 / 0 (%)	38 / 0 (%)	22	0 / 33 (%)	0 / 25 (%)	0 / 44 (%)
Chiodini (2010)	1.5年	25	56 / 0 (%)	48 / 0 (%)	36 / 24 (%)	16	0 / 50 (%)	0 / 38 (%)	19 / 50 (%)
Akaza (2011)	OP 2.3 OP(-) 3.3	8	63 / 0 (%)	50 / 0 (%)	13 / 0 (%)	8	0 / 38 (%)	0 / 0 (%)	0 / 38 (%)
自験例	4.3年	10	71 / 0 (%)	75 / 0 (%)	17 / 0 (%)	12	17 / 50 (%)	40 / 40 (%)	44 / 0 (%)

(Tsuiki M et al. Endocr J 2008, Toniato A et al. Ann Surg 2009, Chiodini I et al. J Clin Endocrinol Metab 2010, Akaza I et al. Hypertens Res 2011) から引用。

**(2) 先天性副腎酵素異常症の生化学的
・遺伝子学的診断システムの確立**

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究 分担研究課題
本邦のAllgrove症候群の5家系5症例の分子遺伝学的、臨床的検討

研究分担者 勝又 規行
国立成育医療研究センター 分子内分泌研究部 基礎内分泌研究室

【研究要旨】

本邦のAllgrove症候群では、近親婚の家系が多く、AAAS変異のホットスポットはあるいは創始者効果は認められない。アカラシアが明らかでない例、運動・言語の発達遅滞、痙性歩行が幼少時から認められる例が存在する。

A. 研究目的

Allgrove症候群は、Triple A症候群とも呼ばれ、ACTH不応症、無涙症、アカラシアを3主徴とし、様々な神経学的合併症を併発する常染色体劣性遺伝性疾患であり、ALADIN蛋白をコードするAAAS遺伝子変異により発症する。本症候群は稀な疾患であり、その報告例は少ない。われわれはこれまでに本邦の4家系でAAAS遺伝子変異を報告した(表1)。今回、新たに1家系でAAAS遺伝子変異を同定したので、これまでに報告した症例と併せ、本邦の5家系5症例（男子2例、女子3例）で分子遺伝学的、臨床的検討を行った。

B. 研究方法

対象：Allgrove症候群と診断された5家系5症例（表1）。

AAAS遺伝子の解析：AAAS遺伝子の全エクソンをPCR法で増幅し、PCR産物の塩基配列を直接シーケンス法で決定した。

臨床的解析：臨床情報を後方視的に解析した。

（倫理面への配慮）

遺伝子解析研究は、施設の倫理審査委員会で承認された説明書・同意書を用いて同意を得た後に行った。

C. 研究成果

AAAS遺伝子解析：既報の如く、症例1は第8エクソンのQ237X変異のホモ接合体、症例2は第7エクソンのR194X変異のホモ接合体、症例3は第4エクソンのR119X変異のホモ接合体、症例4は第6イントロンのIVS6-2A>C変異のホモ接合

体であった。症例5は第7イントロンのIVS7+1G>A変異のホモ接合体であった(図1)。

臨床的解析：家族歴の解析で、すべての家系で近親婚が認められた。

副腎不全は全例で認められた。その発症時期および症状としては、出生直後、生後3ヵ月および6歳時に色素沈着に気づかれた例が1例ずつ、1歳、2歳および5歳時に低血糖で診断に至った例が1例ずつであった。副腎の画像検索として、CTスキャン、副腎シンチ、MRIが各1例ずつで行われ、副腎は検出できないか、検出できてもその大きさは正常か正常よりも小さかった。

無涙症は全例で認められた。気づかれた時期は、出生直後が2例、1歳、8歳および24歳がそれぞれ1例であった。

アカラシアは3例で認められ、診断された年齢は2歳、3歳および15歳であった。残りの2例のうち、1例では嚥下困難が認められるが、他の1例では消化器症状はこれまで認められない。

幼少時期から認められた神経学的合併症として、運動・言語の発達遅滞が認められた例が4例、痙性歩行が認められた例が4例あった。

D. 考 察

AAAS遺伝子のIVS7+1G>A変異はこれまでに報告のない新規変異である。本変異は、高度に保存されているスプライス供与部位の配列を損なうために、スプライシング異常をきたし、Allgrove症候

群の病因となると考えられる。

本邦では、われわれが報告した5家系以外に、2家系のAllgrove症候群の報告があり、うち1家系では近親婚が認められている(Hirano M, et al. *Proc Natl Acad Sci USA* 103:2998-2303, 2006; Nakamura K, et al. *J Neurol Sci* 297:85-88, 2010)。これらの家系では、AAAS遺伝子にホモ接合性のR155H変異およびI483S変異が同定されている。したがって、本邦のAllgrove症候群の家系では、近親婚が多く、AAAS遺伝子変異は各家系に特有であり、ホットスポットはあるいは創始者効果は認められない。

今回の臨床的解析から、アカラシアが認められない症例の存在が明らかになった。本邦の他の報告例には、副腎不全が認められない症例もある(Nakamura K et al. *J Neurol Sci* 297:85-88, 2010)。幼少時期からの神経学的合併症として、運動・言語の発達遅滞と痙性歩行が認められる症例があり、ACTH不応症、無涙症、アカラシアの3主徴がそろわない症例では、これらの神経学的所見が早期診断の手がかりになる可能性があると考えられる。

E. 結 論

本邦のAllgrove症候群では、1) 近親婚の家系が多い。2) AAAS変異のホットスポットはあるいは創始者効果は認められない。3) アカラシアが明らかでない例が存在する。4) 運動・言語の発達遅滞、痙性歩行が幼少時から認められる

例が存在する。

F. 研究発表

学会発表

Katsumata N, Nakamura T. Novel and de novo mutation in the STAR gene in a Japanese patient with congenital lipid adrenal hyperplasia. 93rd Annual Meeting of the Endocrine Society, Boston, MA, USA, June 4-7, 2011.

勝又規行、堀川玲子。21水酸化酵素欠損症の遺伝子解析ではCYP21A2遺伝子の全イントロンの検索は必須である。第84回日本内分泌学会学術総会、神戸、4月21-23日、2011。

勝又規行、堀川玲子。21水酸化酵素欠損症の遺伝子解析ではCYP21A2遺伝子の全イントロンの検索は必須である。第45回日本小児内分泌学会学術集会、大宮、10月6-8日、2011。

中村俊郎、勝又規行。STAR遺伝子に新規変異T204Rが確認された先天性リポイド過形成症の1例。第45回日本小児内分泌学会学術集会、大宮、10月6-8日、2011。

高澤啓、鹿島田健一、松原洋平、小野真、高木正稔、本間桂子、長谷川奉延、勝又規行、森尾友宏、水谷修紀、両則アレルに2種の新規変異を認めた3 β -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症の1例。第45回日本小児内分泌学会学術集会、大宮、10月6-8日、2011。

池本智、櫻井謙、藤本義隆、本木隆規、

富田和江、桑島成央、宮田市郎、齋藤義弘、勝又規行、井田博幸、新規の遺伝子変異を認めたAllgrove症候群の一例。第45回日本小児内分泌学会学術集会、大宮、10月6-8日、2011。

G. 謝 辞

本研究にご協力いただいた東京慈恵会医科大学附属青戸病院小児科・池本智先生、東京大学医学部小児科・広瀬宏之先生、福岡市立こども病院内分泌代謝科・河野齊先生、大阪医科大学第一内科・古玉大介先生に深謝いたします。

表1. 対象としたAllgrove症候群患者の所見

	症例11)	症例22)	症例32)	症例43)	症例5
性別	女	女	男	男	女
AAAS変異	Q237X/Q237X	R194X/R194X	R119X/R119X	IVS6-2A>C/ IVS6-2A>C	IVS7+1G>A/ IVS7+1G>A
近親婚	あり	あり	あり	あり	あり
在胎週数	40週	40週	38週	満期	満期
出生時体重	3,200 g	4,400 g	3,370 g	正常体重	正常体重
副腎不全 発症時年齢 発症時症状 診断時年齢	3ヵ月 色素沈着 2歳	出生時 色素沈着 3歳	5歳 低血糖 5歳	6歳 色素沈着 6歳	2歳 低血糖 2歳
副腎画像所見	左：正常 右：検出不能 (CT)	検出不能 (シンチ)	左：小 右：検出不能 (MRI)	N.A.	N.A.
無涙症 診断時年齢	出生時	8歳	1歳	24歳	出生時
アカラシア 診断時年齢	2歳	未発症	未発症	15歳	3歳
神経学的所見 発達遅滞 痙性歩行	+ -	- +	+ +	+ +	+ +

1) Katsumata N, et al. Endocr J 49:49-53, 2002.

2) Kinjo S, Katsumata N, et al. Endocr J 51:473-477, 2004.

3) 勝又規行、他。日本内分泌学会雑誌 78:95、2002。

N.A. 、データなし。

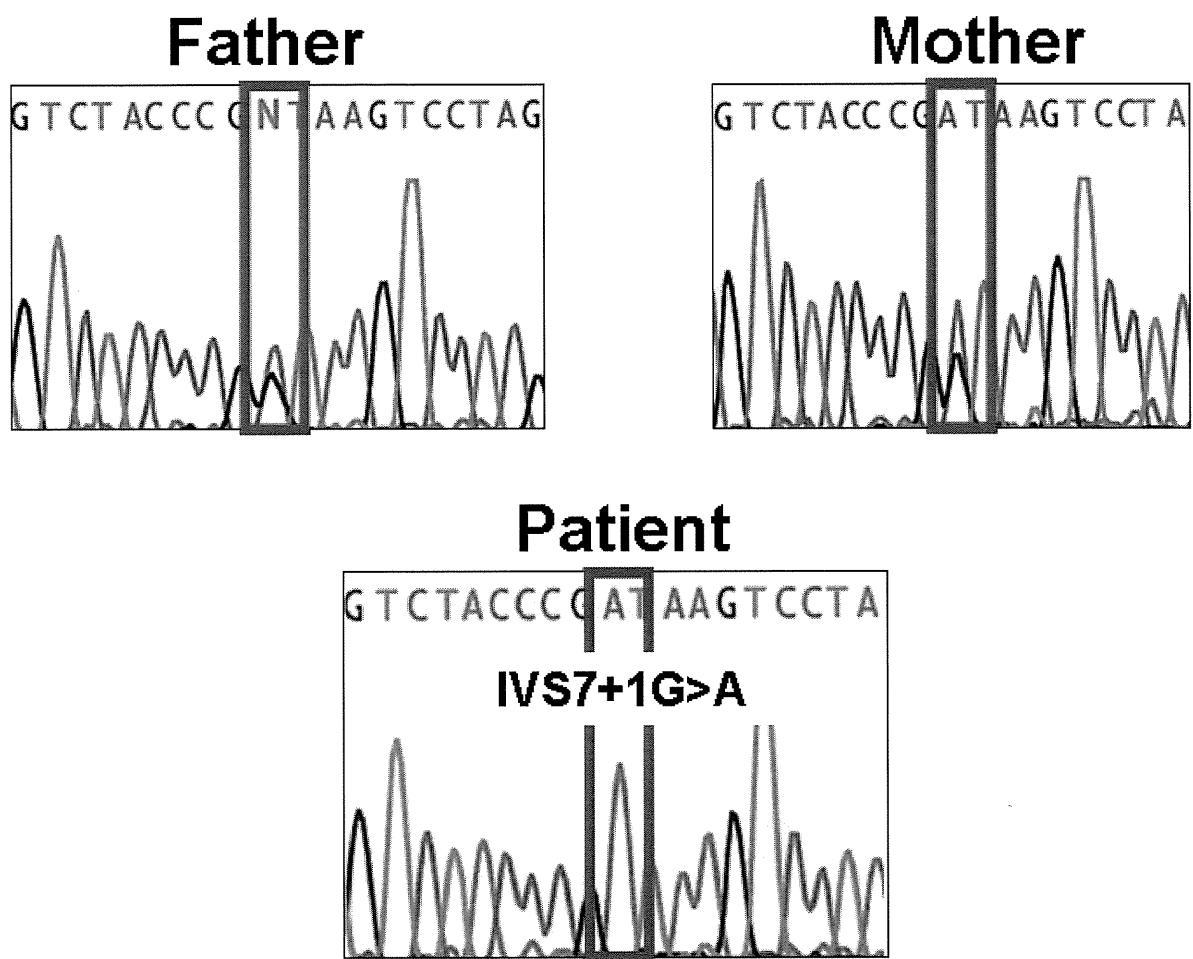


図1. 症例5のAAAS遺伝子解析

症例5の両親は第7イントロンのIVS7+1G>A変異のヘテロ接合体、症例5はIVS7+1G>A変異のホモ接合体である。

21-水酸化酵素欠損症に対するタンデムマススクリーニングの有用性について

研究分担者 田島 敏広 北海道大学大学院医学研究科講師

【研究要旨】

21-水酸化酵素欠損症(OHD)の新生児期のスクリーニングでは17-OHPを測定するが、他のスクリーニングに比較し、偽陽性が多いことが知られている。これは特に早産児において、様々なストレスにより17-OHPが上昇することによる。従って、二次検査での正確な確定診断が重要となってくる。この目的LC-MS/MS法を用いたステロイド測定が有効とされている。

今回6例の21-OHDと診断した患者のろし血を用いて、LC-MS/MSの有用性を正常者と比較検討した。その結果17-OHP、 $\Delta 4$ -アンドロステンジオン(4-AD)、21-デオキシコルチゾール(21-DOF)が測定可能で、診断に有用であった。

A. 研究目的

新生児マススクリーニング(MS)の普及によって21-OHDの早期診断が行われ、国民福祉の向上に貢献してきた。しかしこのMSの最大の問題点は、他のMSに比べ、偽陽性患者が多いことである。特に早産児では17-OHP濃度がしばしば高値を示し、従って、二次検査での正確な確定診断が重要となってくる。その目的のためにLC-MS/MS法によるステロイド分析が有用と考えられる。この方法では17-OHP、コルチゾールに加え、21-DOF、 $\Delta 4$ -Aを同時に測定することができる。そこで、今回二次検査としてLC-MS/MSによる17-OHP、コルチゾール(F)、 $\Delta 4$ -アンドロステンジオン(4-AD)、21-デオキシコルチゾール(21-DOF)、11-デオキシコルチゾール(11-DOF)の同時分析法を

検討し、診断の有用性を検討した。

B. 研究方法

対象はスクリーニング正常群を在胎週数別にA(32週未満、25名)、B(32~36週、63名)、C(37週以降、76名)の3群と、要精密検査群のうち非患者群をD群(2名)、先天性副腎過形成症患者群をE群(6名)とした。指標は17-OHP、F、4-AD、21-DOF、11-DOFに加えて(17-OHP+4-AD)/Fを検討した。遺伝子変異は既報の方法を用いて解析を行った。

C. 研究結果

表1に今回新生児期のろし血を利用できた6例の詳細を記載した。早産児は存在しなかった。6例中5例は塩喪失型、1

例は単純男性型と診断した。遺伝型を決定できた4例において、塩喪失型患者には酵素活性を消失させる変異、単純男性型には酵素活性の残存する変異を同定した。単純男性型の1例は17-OHPは軽度上昇を示し、再検査にて確定診断となった。

図1に早産児の結果を示すが、17-OHPが実際に、高値を示している(矢印)。一方患者では17-OHP高値、21-DOF高値、Fの低値を示している。

図2に在胎週数別の17-OHPの値を示した。在胎週数とともに、17-OHPが低下している(A)。また在胎週数が早い群にE群である21-OHD患者の17-OHPに一部重なっている。ドイツの研究グループの報告によると、LC-MS/MSで測定した17-OHP + 21-DOF/Fの比率により本症の陽性的中率が100%まで上昇するとされている。今回同様に検討したが、一部早産児との間で重なりが見られた。

D. 考案

LC-MS/MS法を新生児スクリーニングに導入しているミネソタ州の報告では、第1段階でのスクリーニングに加え、第2段階のスクリーニングとしてLS-MS/MS法を採用することにより陽性的中率はこの3年間で0.8%から7.6%まで上昇したとしている。今回の検討でも現状では新生児スクリーニング後の確定のために、二次検査として有用であると考えられた。

また、36週未満の早期産児において17-OHPが実際高いことが示された。

17-OHPは出生体重よりも、在胎週数により相関することが幾つかの報告で示している。従って、後在胎週数ごとの17-OHPカットオフ値を作成できれば、LC-MS/MS法によりスクリーニングでの偽陽性率の軽減、第1次スクリーニングへの応用も期待できる。

ドイツからの報告ではLC-MS/MSにより17-OHP+21-DOF/Fの比率を測定する方法によって陽性的中率は100%となったとしている。しかし今回の我々の検討では、正常な部分との重なりがあり、この方法により100%の陽性的中率は不可能であった。

E. 結論

LC-MS/MS法は21-OHDのスクリーニング後の確定診断のための二次検査に有用であった。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 石津桂、中村明枝、城和歌子、田島敏広 新生児マススクリーニング検査で発見され、経過中に卵巣のう腫莖捻転を起こしたP450オキシドレダクターゼ欠損の1例 日本マススクリーニング学会雑誌 21 243-246 2011

総説

1. 田島敏広、中村明枝、城和歌子、石津桂 先天性副腎過形成症の最近の進歩 日本小児泌尿器科学会雑誌

20:18-23; 2011

なし

2. 田島敏広、中村明枝、石津桂 ライフスパンからみた小児科診療 先天性副腎過形成症 小児内科 43 1528-1531 : 2011

3. 田島敏広 二次性徴の異常 小児科診療 第74巻増刊号 57-60 : 2011

教科書

1. 田島敏広 副腎 永井敏郎、大野耕策、緒方勤、横谷進（編集）、Prader-Willi症候群の基礎と臨床 診断と治療社 東京 2011 pp43-45

学会発表

1. 田島敏広、中村明枝、石津桂、城和歌子 クリニカルアワー 先天性副腎疾患に対するステロイド補療法 第84回日本内分泌学会学術集会 神戸市 2011年4月21日
2. 中村明枝、石津桂、城和歌子、田島敏広 偽性低アルドステロン症1型にてミネラルコルチコイド受容体遺伝子変異を認めた2例 第84回日本内分泌学会学術集会 神戸 2011年4月22日
3. 藤倉かおり、山岸卓弥、田上泰子、野町祥介、花井潤師、高橋広夫、三角雄、田島敏広、母坪智行、福士勝 LC-MS/MSによる先天性副腎過形成症スクリーニング確認検査法の検討 第38回日本マススクリーニング学会 福井市 平成23年10月28日

H. 知的財産権の出願・登録状況

表1 患者の遺伝学的検査とLC-MS/MS法による内分泌検査結果

症例	在胎週数	出生体重	病型	遺伝子変異	17-OHP (ng/ml)	21-DOF (ng/ml)	(17-OHP+4-AD)/F
1	36	2020g	塩類喪失型	I2G/De1	178.1	10.9	14.331
2	40	2904g	塩類喪失型	I2g/I2g	38.6	17.5	6.884
3	40	2930g	塩類喪失型	ND	253.5	0.0	40.092
4	39	2458g	塩類喪失型	ND	228.2	12.3	19.6
5	37	2615g	単純男性型	I172N/I2g	2.7	1.3	0.115
6	37	2724g	塩類喪失型	I2g/E8del	140.6	5.6	16.260

I2Gは第2イントロンのスプライシングを起こす異常。De1は遺伝子欠損、E8delは第3エクソンの8塩基の欠失 I172Nは第4イントロンのミスセンス変異。

図1

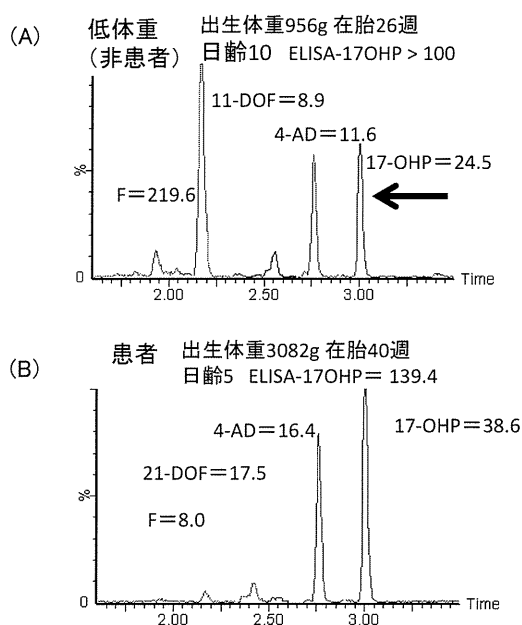
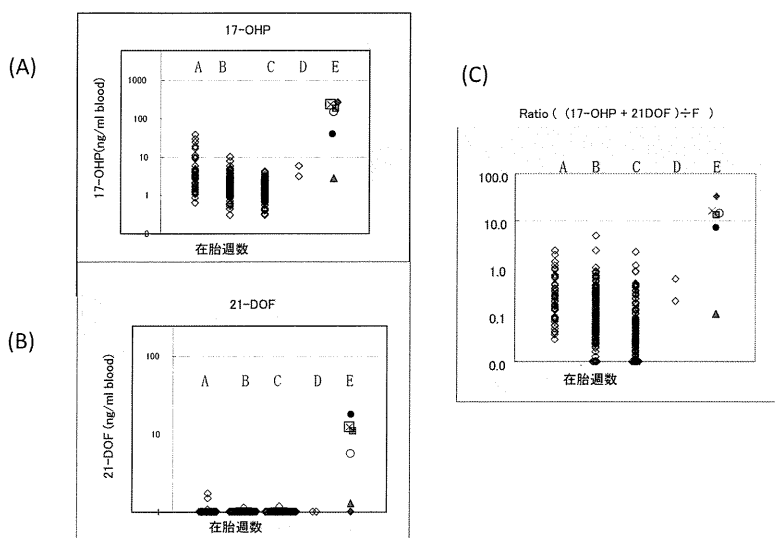


図2



尿 $5\alpha/5\beta$ 代謝物比による乳児～小児 5α -reductase欠損症診断の カットオフ値設定の研究

研究分担者 長谷川 奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授
研究協力者 本間 桂子 (慶應義塾大学病院 中央臨床検査部)
小山 雄平 (慶應義塾大学医学部 臨床検査医学)
村田 満 (慶應義塾大学医学部 臨床検査医学)
三輪 雅之 (慶應義塾大学医学部 小児科)
池田 一成 (慶應義塾大学医学部 小児科)
石井 智弘 (慶應義塾大学医学部 小児科)

【研究要旨】

【目的】尿 $5\alpha/5\beta$ 代謝物比による乳児～小児 5α -reductase欠損症 (5α RD) 診断のカットオフ値を設定し、診断精度を評価する。【対象】46,XY DSD 5α RD 13例、46,XY DSD非 5α RD 95例、対照男児1,256例。【方法】尿ステロイドプロファイルGC/MS法による6種の $5\alpha/5\beta$ 代謝物比(5α THF/ 5β THF、 5α THE/ 5β THE、 5α 20 β Ctl/ 5β 20 β Ctl、 5α THA/ 5β THA、An/Et、11oxoAn/11oxoEt)について、年齢別カットオフ値（生後0, 1, 2, 3-5, 6-11ヶ月, 1-2, 3-5, 6-10, 11-15歳の対照1%タイル値）を設定し、カットオフ値未満を陽性として感度特異度を求めた。【結果】診断精度の高い $5\alpha/5\beta$ 代謝物比は、 5α THF/ 5β THF、 5α THE/ 5β THE で、感度100%、特異度99%であった。【考察】乳児～小児 5α RD診断には、対照1%タイル値をカットオフ値とした 5α THF/ 5β THF、 5α THE/ 5β THEが有用であった。新生児 5α RDの診断基準は、今後の課題である。

A. 研究目的

5α -reductase欠損症(5α RD) (本症) は、testosterone (T) から dihydrotestosterone (DHT)を産生できず、46,XY個体において外陰部女性化をきたす疾患である。小児・成人期の本症診断は、免疫化学的測定法により血中T

およびDHTを測定し、血中T/DHT比を算出することで可能である。一方、新生児・乳児期の本症診断方法は確立していない。新生児期においては免疫化学的測定法による血中TおよびDHTは真値を示さないこと、および新生児・乳児期血中T/DHT比の基準範囲はないことがその理由である¹⁾²⁾。我々は、以前より、尿ステロイド

プロフィールGCMS法³⁾により測定した尿5 α /5 β 代謝物比を用い、小児～成人5 α RD診断を行い、その有用性を報告してきた。尿5 α /5 β 代謝物比は、肝臓・皮膚・前立腺などで、5 α -reductase I、IIあるいは5 β reductaseにより代謝された5 α 型ステロイド代謝物と5 β 型ステロイド代謝物の比である。5 α -reductase IIが欠損すると、5 α 型は減少、5 β 型は代償的に増加し、尿5 α /5 β 比が低下するので、これらを5 α RD診断指標とする。

以上を踏まえた上での本研究の目的は、乳児～小児期における、尿5 α /5 β 代謝物比による5 α RD診断カットオフ値を設定し、診断精度を評価することである。

B. 研究方法

対象：遺伝子解析または臨床診断により確定した46,XY DSD 5 α RD 12例(生後53日～13歳)、臨床診断により確定した46,XY DSD 非5 α RD 166例(生後3日～14歳)、対照男児1758例(生後3日～15歳)の随時尿(表1)。

方法：尿ステロイドプロフィールGCMS法により測定可能な尿中5 α 代謝物と5 β 代謝物は全部で11対あるが、そのうち乳児期より測定可能な6対について、5 α /5 β 比(5 α THF/5 β THF、5 α THE/5 β THE、5 α 20 β Ctl/5 β 20 β Ctl、5 α THA/5 β THA、An/Et、11oxoAn/11oxoEt)を求めた(図1)。

年齢別カットオフ値(生後0、2、3-5、6-11ヶ月、1-2、3-5、6-10、11-15歳の対照1%タイル値)を設定、カットオフ値

未満の場合を陽性として、各々の感度特異度を求めた。

(倫理面への配慮)

本研究は慶應義塾大学病院倫理委員会の承認を得ている。検体の採取に際しては、両親・あるいは両親のうちのいずれかの同意を書面で得た。すべての検体は匿名化されている。

C. 研究結果

乳児～小児における6種の5 α /5 β 比の診断精度は、5 α RDに対する感度85-100%、46,XY 非5 α RDおよび対照男児に対する特異度98.4-98.7%であった(図2、表2)。

感度特異度の高い5 α THF/5 β THF、5 α THE/5 β THEともに陽性であることを条件とすると、感度100%、特異度99.7%であった。

D. 考察

乳児～小児5 α RD診断には、対照1%タイル値をカットオフ値とした5 α THF/5 β THF、5 α THE/5 β THEが有用であった。乳児期5 α THF/5 β THF、5 α THE/5 β THEは値が低くばらつきやすいことを考慮し、乳児～小児の5 α RD診断基準を、5 α THF/5 β THFおよび5 α THE/5 β THE共に対照1パーセントイル未満とすることを提唱する。

6種の5 α /5 β 比の5 α RD診断精度が異なる理由は、

i) 基質ステロイドと5 α -reductase I

型、 5α -reductase II型、 5β -reductaseとの相対的親和性が異なる(年齢変化なし)。

ii) 5α -reductase I型、 5α -reductase II型、 5β -reductaseの発現量が異なる(年齢変化あり)、などが推測されるが詳細は不明である。

なお、新生児期においては、乳児期よりさらに 5α THF、 5β THF、 5α THEが低濃度であるため、今回提唱した 5α RD診断基準により診断可能かは今後の課題である。

E. 結論

乳児～小児 5α RD診断には、対照1% タイル値をカットオフ値とした 5α THF/ 5β THF、 5α THE/ 5β THEが有用であった。2つの比が共にカットオフ未満のときを陽性とした場合、診断感度100%、特異度99.7%であった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Koyama Y, Homma K, Murata M, Shibata H, Itoh H, Hasegawa T: Free cortisol/cortisone ratio in pooled urine was increased after rapid-ACTH stimulation test under dexamethasone suppression, Endocr

J, 58(12): 1099-1103, 2011

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

(1-2) 平成23年度副腎班会議分担研究報告書 図表

対象 診断名	例数	年齢	診断方法(例数)		
			遺伝子異常 同定	T/DHT比 高値	臨床的に 他疾患と確定
46, XY DSD 5 α RD	13	(生後52日~13歳)	12	1	
46, XY DSD 非5 α RD	95	(生後4日~14歳)	81	8	6
対照男児	1256	(生後3日~15歳)			

図1) 尿ステロイドプロファイルGC/MS法(既報)により測定した随時尿の5 α /5 β 代謝物比(11種)のうち、新生児・乳児期に比を算出可能であった6種(図1)

cortisol系代謝物 5 α THF/5 β THF、5 α THE/5 β THE、5 α 20 β Ctl/5 β 20 β Ctl
 corticosterone系代謝物 5 α THA/5 β THA
 androstenedione系代謝物 An/Et、11oxoAn/11oxoEt

略号 THF : tetrahydrocortisol、THE : tetrahydrocortisone、Ctl : cortolone、
 THA : tetrahydro 11-dehydrocorticosterone、
 An : androsterone(5 α)、Et : etiocholanolone(5 β)

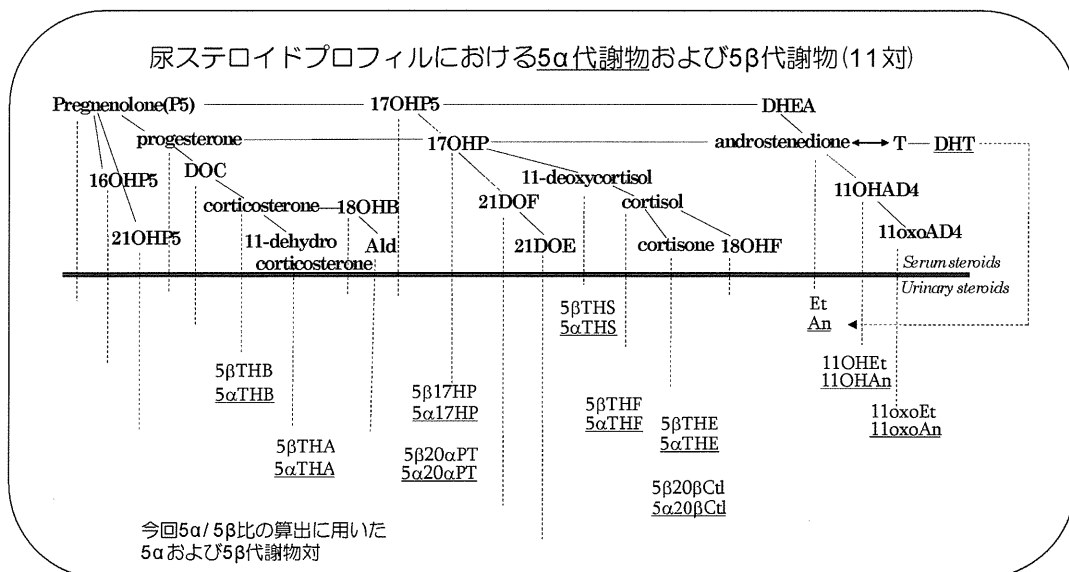


図2 5 α /5 β 比の分布

▲5 α RD ▲非5 α RD *対照 — 対照1パーセントライン

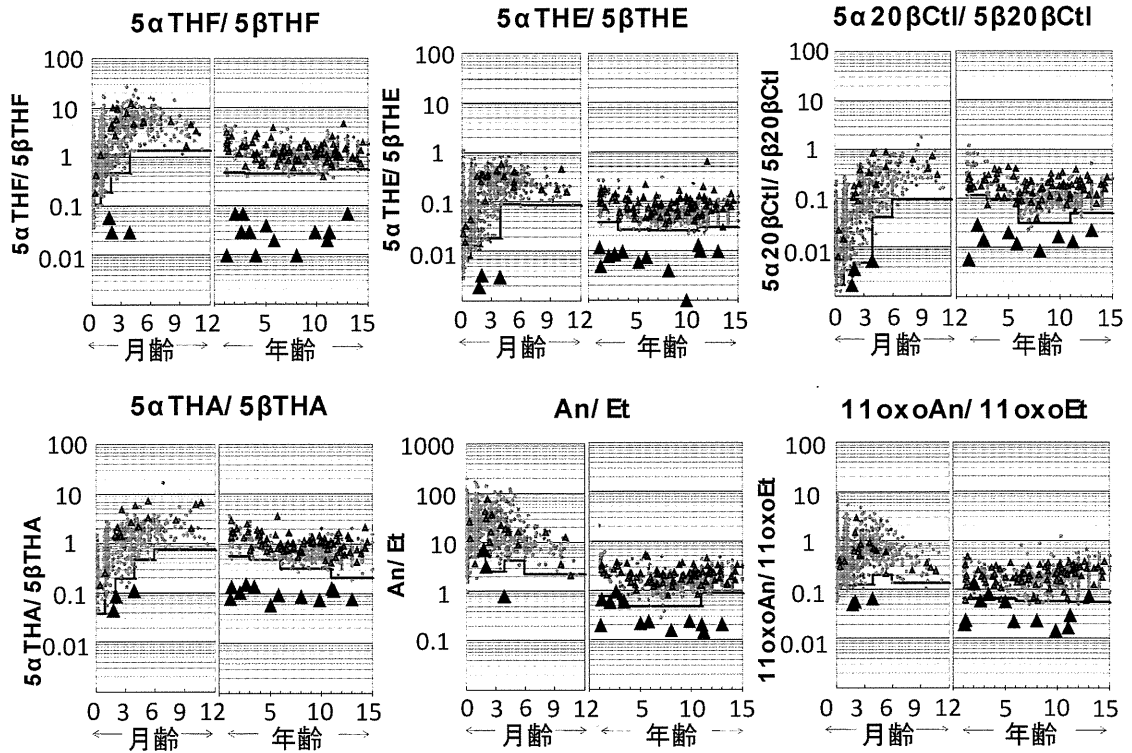


表2 5 α /5 β 代謝物比の診断精度評価

	感度(%)	特異度(%)		5 α RDvs非5 α RD&対照分布	
		(vs非5 α RD)	(vs非5 α RD&対照)	重複なし	小児期
5 α THF/5 β THF	100.0	99.0	98.8	○	○
5 α THE/5 β THE	100.0	99.0	98.7	○	○
5 α 20 β CtI/5 β 20 β CtI	100.0	96.1	98.4		○
5 α THA/5 β THA	100.0	99.0	98.4		○
An/Et	69.0	96.1	98.7		
11oxoAn/11oxoEt	85.0	97.0	98.8	○	
5 α THF/5 β THF 5 α THE/5 β THE	ともに 100.0	100.0	99.7		

副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査における、21水酸化酵素欠損症の成人身長および成人期副腎ホルモン補充療法についての解析

研究分担者 棚橋 祐典 旭川医科大学小児科
研究協力者 鈴木 滋 旭川医科大学小児科
梶野 浩樹 旭川医科大学小児科
藤枝 憲二 旭川医科大学小児科
向井 徳男 旭川厚生病院小児科

【研究要旨】

H20~22年度の本研究班による全国疫学調査のサブ解析として、21水酸化酵素欠損症（21OHD）の成人身長、肥満およびグルココルチコイド（GC）およびフルドロコルチゾン（FC）補充療法について解析した。成人身長は、男性 $161.4 \pm 6.5\text{cm}$ ($-1.6 \pm 1.1\text{SD}$)、女性 150.8 ± 5.7 ($-1.4 \pm 1.1\text{SD}$)であり新生児マススクリーニング開始前後で差は認められなかった。男性においては、FC投与群では有意に高く、女性においては、非古典型が有意に低かった。成人身長到達年齢は男性 14.4 ± 2.4 歳、女性 14.8 ± 2.3 歳であり、男性においては成人身長と正相関を認めた。高度肥満の割合は、男性23%、女性16%であり、病型間や、GCの種類に差は認めなかったが、ヒドロコルチゾン（HC）投与量は高度肥満有りの群で有意に少なかった。GCの種類では、HCの割合が最も多く男女とも約60%の例で使用されていた。一方、合成GC単独あるいは併用が約30%で認められた。HC投与量は中央値で男性22.5mg、女性20.0mgであった。FC投与の有無で病型別にGC投与量を検討すると、FC投与群ではHCおよびデキサメサゾン投与量は有意に少なかった。成人身長および体重のコントロールは男女とも十分でなかったが、関連する因子に性差を認めた。成人期のGC投与は多様であったが、投与量の明らかな多寡はなかった。

A. 研究目的

先天性副腎酵素欠損症（CAH）は、生涯にわたる治療が必要な先天性副腎疾患であり、21水酸化酵素欠損症（21OHD）はその約90%を占める。本症における、

グルココルチコイド補充療法の目的は副腎不全の予防と過剰なアンドロゲン産生を抑制することにある。昨年度、本症の全国疫学調査の結果から、副腎不全による死亡例はなく、前者の目的は達成されていた。一方、アンドロゲン産生をグル