

令和 4 年 6 月 13 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K18009

研究課題名（和文）21水酸化酵素欠損症の治療最適化のための尿中・血中のモニタリング指標の比較検討

研究課題名（英文）Comparison of pregnanetriol with blood 17-hydroxyprogesterone in 21-hydroxylase deficiency patients as the optimal control index

研究代表者

糸永 知代（Itonaga, Tomoyo）

大分大学・医学部・助教

研究者番号：40772752

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,700,000 円

研究成果の概要（和文）：先天性の内分泌疾患である21水酸化酵素欠損症（21-OHD）の治療において、最適なモニタリングについてはわかっていないことも多い。モニタリングに使用される生化学検査には、21水酸化酵素の基質である17-ヒドロキシprogesterone（17-OHP）とその尿中代謝産物であるプレグナントリオール（PT）がある。今回の研究では、血中17-OHPと早朝尿PTを直接比較し、どちらが臨床現場で実用性が高いのかを検証した。早朝第一尿のPTが、朝の内服前の17OHPと有意に相関していることを示した。これにより、早朝尿でのPT値測定が21-OHDの治療のモニタリングに有用である可能性がわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

21水酸化酵素欠損症の治療におけるモニタリング指標を検証することができた。この成果は、21水酸化酵素欠損症の治療の最適化につながる。今回、早朝尿のプレグナントリオール測定が有用であることを示せたことで、より低侵襲で頻回にモニタリングが行える可能性ができた。治療最適化により、21水酸化酵素欠損症の患者のQOL向上が期待でき、「すべての人に健康と福祉を」というSDGsの目標達成にもつながる。

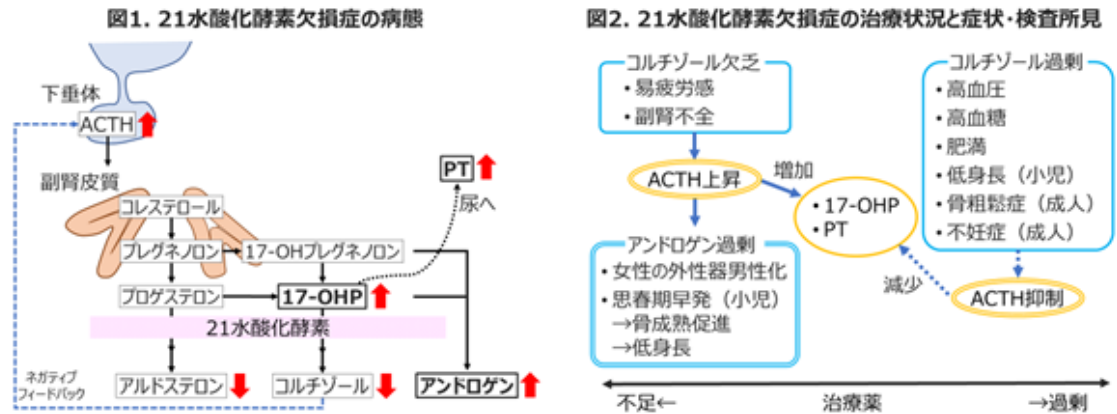
研究成果の概要（英文）：21-hydroxylase deficiency (21-OHD) is one of congenital endocrine disorder. Much remains to be clarified about best monitoring in treatment of 21-OHD. Serum 17OHP, a substrate of 21-OH, and pregnanetriol (PT), its urinary metabolite, are used as biochemical monitoring. In the present study, we explored the correlation between the first morning urinary PT value and the serum/blood 17OHP value. In conclusion, the first morning PT correlated more significantly with 17OHP before the morning medication. It indicated that measuring the first morning PT value may be more practical and useful for monitoring 21-OHD biochemically.

研究分野：小児科、小児内分泌学

キーワード：21水酸化酵素欠損症 先天性副腎皮質過形成 副腎 17OHP プレグナントリオール 小児内分泌学

1. 研究開始当初の背景

21 水酸化酵素欠損症（21-OHD）の治療ではコルチゾールを補充する。コルチゾールの過不足は、女性での外性器の男性化や低身長、高血圧、高血糖、肥満を引き起こす（図 1、2）。コルチゾールによる治療のモニタリングには、身長や体重といった成長学的データを使うことがゴールドスタンダードとされているが、判定するのに数か月から 1 年を要する。より短期間での評価に、17-ヒドロキシprogesterone（17-OHP）とその尿中代謝産物であるプレグナントリオール（PT）といった生化学的検査が有用であるとされている。しかし、どちらの指標がより臨床現場で実用的で有用か検討されたことはなかった。



2. 研究の目的

早朝尿 PT と血中 17-OHP とを比較し、早朝尿 PT と最も相関の強い 17-OHP の採血タイミングについて検討することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 対象

研究協力施設に受診している 21 水酸化酵素欠損症の患者

(2) 協力施設

東京都立小児総合医療センター、あいち小児保健医療総合医療センター

(3) 主要評価項目

早朝第一尿の尿中 PT と早朝内服前の血中 17OHP の相関の有無

(4) 副次的評価項目

- ①早朝第一尿の尿中 PT と内服 2 時間後・4 時間後の血中 17OHP との相関の有無
- ②血中 17-OHP の測定法間（LC-MS/MS 法、免疫学的測定法）の相関の有無

(5) 研究の流れ

- ①対象患者の同意取得・登録  
対象者もしくは保護者に対し、説明を行い、文書での同意を取得した。
- ②臨床情報の調査  
性別、生年月、身長、体重、病型、合併症、既往症、薬剤の用量・用法を調査した。
- ③尿中 PT、血中 17OHP の採取  
スケジュール表（右表）にそって採尿と採血を行った。
- ④尿中 PT、血中 17OHP の測定  
PT は GC/MS 法で、17OHP は免疫学的測定法と LC-MS/MS 法で測定した。

スケジュール表

| 期間         | 観察開始前 | 1日目   |            |            | 2日目   | 3日目   |
|------------|-------|-------|------------|------------|-------|-------|
|            |       | 朝の内服前 | 朝の内服 2 時間後 | 朝の内服 4 時間後 | 朝の内服前 | 朝の内服前 |
| 予定時刻       |       | 7-8 時 | 9-10 時     | 11-12 時    | 7-8 時 | 7-8 時 |
| 場所         | 病院    | 自宅    | 病院         | 病院         | 自宅    | 自宅    |
| 同意         | ○     |       |            |            |       |       |
| 患者背景       | ○     |       |            |            |       |       |
| 薬剤の用量・用法   | ○     |       |            |            |       |       |
| 17-OHP（濾紙） |       |       | ○          | ○          | ○     | ○     |
| 17-OHP（血清） |       |       | ○          |            |       |       |
| 尿中 PT      |       | ○     |            |            | ○     | ○     |
| 行動 ME      |       |       |            | ○          |       |       |

#### 4. 研究成果

21 水酸化酵素欠損症の患者 25 名（3-25 歳）を対象として登録した。

##### (1) 結果 1. 早朝第一尿の PT 値と朝の内服前の 17OHP 値（表 1）

研究期間 3 日間にわたり検体を採取し、早朝第一尿の PT 値、血中 17OHP 値を測定した。

表1. 測定結果

|                                         | 最小値-最大値 (平均)     |
|-----------------------------------------|------------------|
| 早朝第一尿PT値 (0h-PT), mg/gCr                |                  |
| 1日目 (n=25)                              | 0.12-56.1 (9.14) |
| 2日目 (n=24)                              | 0.10-32.7 (6.95) |
| 3日目 (n=23)                              | 0.12-41.3 (7.56) |
| 追加日 (n=2)                               | 1.96-7.80        |
| 朝の内服前の17OHP値 (DBS 0h-PT), ng/mL         |                  |
| 2日目 (n=24)                              | 0.28-98.1 (28.4) |
| 3日目 (n=22)                              | 0.63-99.0 (29.4) |
| 追加日 (n=2)                               | 1.73-34.0        |
| 内服2時間後の17OHP値 (2h-17OHP), ng/mL         |                  |
| 濾紙血17OHP (n=23)                         | 0.44-77.1 (12.9) |
| 血清17OHP (ELISA法) (n=24)                 | 0.30-126 (23.6)  |
| 血清17OHP (LC-MS/MS法) (n=23)              | 0.14-71.6 (13.1) |
| 内服4時間後の17OHP値 (4h-17OHP), ng/mL         |                  |
| 濾紙血17OHP (n=23)                         | 0.30-87.2 (12.8) |
| 内服2時間後の静脈採血時の他の検査項目の測定値                 |                  |
| Cortisol †, µg/dL (n=15)                | 4.3-43.5 (18.5)  |
| ACTH, pg/mL (n=23)                      | <2.0-466 (106)   |
| Plasma renin activity, ng/mL/ hr (n=24) | 0.2-11 (4.1)     |

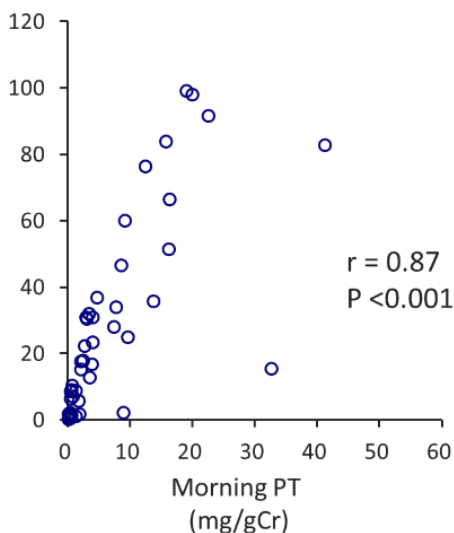
##### (2) 結果 2. 早朝第一尿の PT と血中 17OHP 値の比較

###### ①早朝第一尿の PT 値と朝の内服前の 17OHP 値

早朝第一尿の PT 値と朝の内服前の 17OHP 値は、正の相関関係にあった（図 A ;  $r=0.87$ 、 $p<0.001$ ）。既報の早朝尿 PT の 10-90%ile である 0.56-6.0 mg/gCr に相当する内服前 17OHP 値の範囲を回帰式（図 B）より換算すると、全血値 2.70-23.2 ng/ml、血清値（ELISA 法） 7.94-42.8 ng/ml、（LC-MS/MS 法） 4.71-31.6 ng/ml だった。

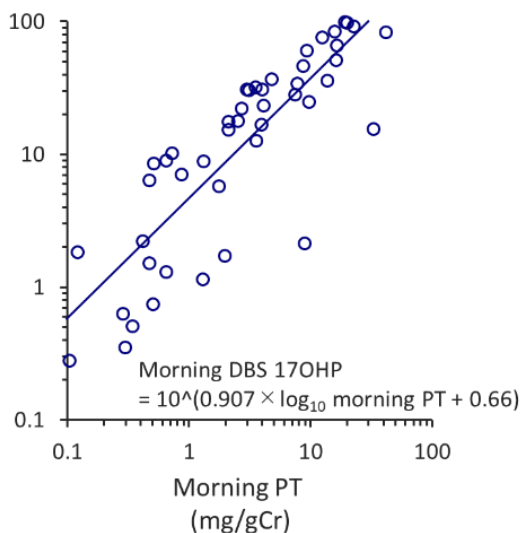
(図A)

Morning DBS 17OHP  
(ng/ml)



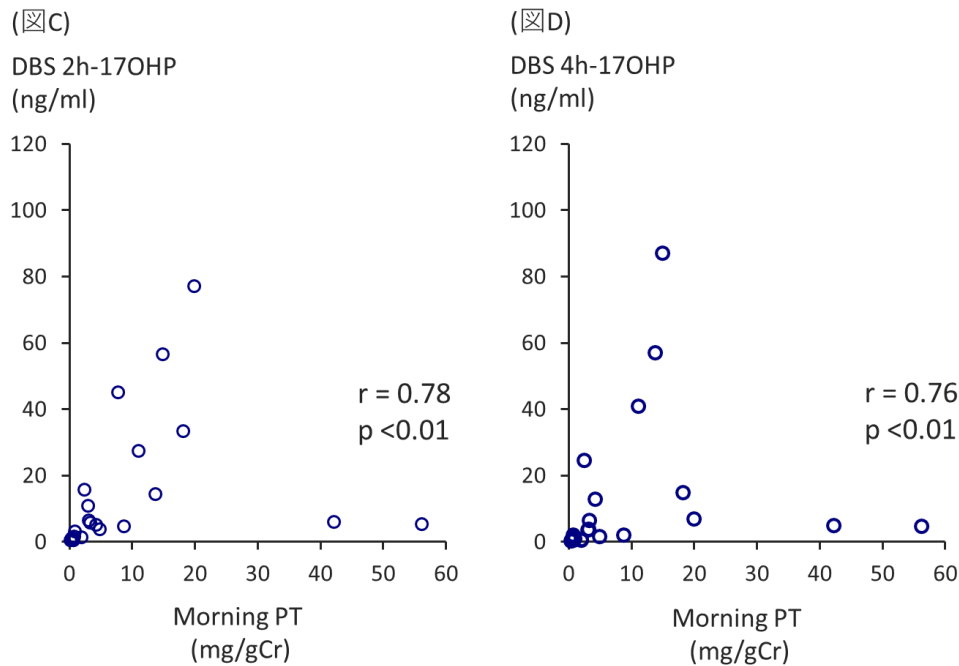
(図B)

Morning DBS 17OHP  
(ng/ml)



###### ②早朝第一尿の PT 値と内服 2 時間後、4 時間後の 17OHP 値

早朝第一尿の PT 値と内服 2 時間後、4 時間後の 17OHP 値は、それぞれ正の相関関係にあった。（図 C ;  $r = 0.78$ 、 $p<0.0001$  および図 D;  $r = 0.76$ 、 $p < 0.0001$ ）。



### (3) 結論

早朝第一尿の PT 値は、朝の内服前の 17OHP と最も有意に相関していた。早朝の血液の採取の実用性に比べると、低侵襲で行える採尿は、繰り返しの測定に最適である。21-OHD の治療のモニタリングには、早朝第一尿での PT 値の測定が実用的で有用な可能性がある。

### (4) 今後の発展

本研究で得られた結果は、最新の国内のガイドラインに引用された。

早朝第一尿の PT 測定が 21-OHD の治療モニタリングに有用であることを示すための多施設共同前向き研究による検証を予定している。

### <参考文献>

- 1) Izawa M, Aso K, Higuchi A, Ariyasu D, Hasegawa Y. Pregnanetriol in the Range of 1.2-2.1 mg/m<sup>2</sup>/day as an Index of Optimal Control in CYP21A2 Deficiency Clin Pediatr Endocrinol. 2007.
- 2) Izawa M, Aso K, Higuchi A, Ariyasu D, Hasegawa Y. The Range of 2.2-3.3 mg/gCr of Pregnanetriol in the First Morning Urine Sample as an Index of Optimal Control in CYP21 Deficiency Clin Pediatr Endocrinol. 2008.
- 3) Mass Screening Committee; Japanese Society for Pediatric Endocrinology; Japanese Society for Mass Screening. Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2014 revision). Clin Pediatr Endocrinol. 2014.
- 4) Speiser P, et al. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline J Clin Endocrinol Metab. 2018
- 5) Ishii T, Kashimada K, Amano N, Takasawa K, Nakamura-Utsunomiya A, Yatsuga S, et al. Clinical guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision). Clin Pediatr Endocrinol. 2022 (in press).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

|                                                                                                                         |                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名<br>Itonaga Tomoyo, Izawa Masako, Hamajima Takashi, Hasegawa Yukihiro                                             | 4. 巻<br>12      |
| 2. 論文標題<br>First Morning Pregnanetriol and 17-Hydroxyprogesterone Correlated Significantly in 21-Hydroxylase Deficiency | 5. 発行年<br>2022年 |
| 3. 雑誌名<br>Frontiers in Endocrinology                                                                                    | 6. 最初と最後の頁<br>- |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.3389/fendo.2021.808254                                                                    | 査読の有無<br>有      |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）                                                                                   | 国際共著<br>-       |

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

|                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>糸永知代、井澤雅子、濱島崇、井原健二、長谷川行洋                         |
| 2. 発表標題<br>21水酸化酵素欠損症の治療指標である早朝尿中プレグナントリオールと早朝血中17OHPは正相関する |
| 3. 学会等名<br>第53回日本小児内分泌学会学術集会                                |
| 4. 発表年<br>2019年                                             |

|                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>Tomoyo Itonaga, Masako Izawa, Takashi Hamajima, Yukihiro Hasegawa                                                              |
| 2. 発表標題<br>First Morning Pregnanetriol and 17-Hydroxyprogesterone Correlated Significantly Each Other with in 21-Hydroxylase Deficiency . |
| 3. 学会等名<br>58th Annual ESPE Meeting（国際学会）                                                                                                 |
| 4. 発表年<br>2019年                                                                                                                           |

|                                                             |
|-------------------------------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>糸永知代、井澤雅子、濱島崇、長谷川行洋                              |
| 2. 発表標題<br>21水酸化酵素欠損症の治療指標である早朝尿中プレグナントリオールと早朝血中17OHPは正相関する |
| 3. 学会等名<br>第93回日本内分泌学会学術総会                                  |
| 4. 発表年<br>2020年                                             |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|