

症例報告

グリセロールキナーゼ欠損症を伴った 先天性副腎低形成の1症例

奈良県立奈良病院小児科

村上智彦, 上辻秀和, 中野智巳, 金 一

奈良県立奈良病院 NICU

西久保敏也, 木里頼子, 石川直子, 桑原 勲

八尾市立病院小児科

坂上哲也

信州大学医学部衛生学教室

湧井敬子, 福嶋義光

A CASE OF X-LINKED ADRENAL HYPOPLASIA CONGENITA WITH GLYCEROL KINASE DEFICIENCY

TOMOHIKO MURAKAMI, HIDEKAZU KAMITSUJI, TOMOMI NAKANO
and HAJIME KIN

Department of Pediatrics, Nara Prefectural Nara Hospital

TOSHIYA NISHIKUBO, YORIKO KISATO, NAOKO ISHIKAWA and ISAO KUWAHARA

Neonatal Intensive Care Unit, Nara Prefectural Nara Hospital

TETSUYA SAKAUE

Department of Pediatrics, Yao Municipal Hospital

KEIKO WAKUI and YOSHIMITSU FUKUSHIMA

Department of Hygiene and Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine

Received August 15, 2003

Abstract : X-linked adrenal hypoplasia congenita (AHC) is characterized by primary adrenal insufficiency caused by deletion or mutation of the DAX-1 gene and frequent association with hypogonadotropic hypogonadism (HHG).

Furthermore, this form can occur as a part of Xp21 contiguous gene syndrome together with glycerol kinase deficiency (GKD) and Duchenne muscular dystrophy.

We report a 4-year-old boy with X-linked AHC with GKD. He presented a generalized

hyperpigmentation at birth and was admitted to our hospital at the age of 0 day because of convulsion attacks.

Laboratory finding on admission revealed marked hypoglycemia (0mg/dl), mild metabolic acidosis and normal electrolytes.

Endocrinologic examinations showed elevated plasma ACTH concentration (>3000pg/ml) and plasma renin activity (8.6ng/ml/hr.), low serum concentration of cortisol (1.1μg/dl), aldosterone (33pg/ml), 17α-hydroxyprogesterone (17αOHP) and dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S). Computed tomography scan of the abdomen did not show an adrenal gland. Serum glycerol level was also elevated. With these findings, we made a diagnosis of AHC with GKD.

Genetic analysis by fluorescence in situ hybridization (FISH) revealed the deletion in the Xp21 region including DAX-1 gene in both the patient and his mother.

He was treated with the supplement of hydrocortisone and fludrocortisone acetate and showed normal growth and development without any symptom of myopathy at the age of 4 years.

Key words : adrenal hypoplasia congenita, glycerol kinase deficiency, contiguous gene syndrome

はじめに

先天性副腎低形成(以下 AHC)は、多くは X 染色体劣性遺伝形式をとり、原発性の副腎皮質機能不全と低ゴナドトロピン性性腺機能低下症(以下 HHG)に加え、グリセロールキナーゼ欠損症(以下 GKD), Duchenne 型筋ジストロフィー(以下 DMD)などの合併例が報告され、これらは X 染色体隣接遺伝子症候群として知られる。今回我々は GKD を合併した本症の 1 例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

症例は 4 歳の男児で主訴は出生時の全身皮膚色素沈着とけいれん発作。家族歴は特記すべきことなし。現病歴は平成 10 年 6 月 17 日、他院にて在胎 41 週、頭位経膈分娩で出生。出生体重 3740g, アプガースコア 1 分 9 点。出生時より全身の皮膚色素沈着を認めた。出生後次第に不活発となり、生後 12 時間後、けいれん発作が出現したため、当院 NICU に新生児搬送となった。入院時現症は身長 53.6cm, 体重 3603g, 体温 36.8℃, 脈拍 154/分, 呼吸数 60/分, 血圧 63/36mmHg であった。全身に茶褐色の色素沈着を認めた。顔貌異常なく、心肺異常なし。腹部は平坦で肝脾触知せず。外性器は正常男性型で停留睪丸なし。その他外表奇形はみられなかった。

検査成績 (Table 1) は末梢血では軽度の多血をみた。生

化学検査では CK は 1238IU/l と上昇し、また γ-GTP は 2255IU/l と著増していた。血糖値は 0mg/dl と著減、電解質は K5.1mEq/l と軽度上昇していた。血清検査は異常なく、血液ガスでは pH7.232, BE-6.5mmol/l と軽度の代謝性アシドーシスを呈していた。検尿に異常なし。内分泌・代謝検査では ACTH > 3000pg/ml, PRA8.6ng/ml と上昇していたが、cortisol1.1μg/dl, 17α-OHP0.6ng/ml, 17-OHCS0.5mg/day, 17-KS< 0.2mg/day, アルドステロン 33pg/ml と低値で、副腎皮質全層にわたる機能低下を認めた。また血中グリセロールは 47mg/dl と高値であった。

入院後経過 (Fig. 1) : 入院後ブドウ糖の経静脈的投与と代謝性アシドーシスの補正を行い、以後けいれん発作はみられなかった。ACTH 負荷試験 (Fig. 2-1) では cortisol, 17-OHCS, 17-KS とも低反応で、CRF 負荷試験 (Fig. 2-2) では ACTH は前値からさらに上昇したがそれに対する cortisol の上昇はみられなかった。また画像検査では副腎は描出されず、以上の結果から GKD を合併した AHC と診断した。

日齢 12 頃から低 Na 高 K 血症を呈するようになり、NaCl 負荷や治療用特殊ミルク (高 Na 低 K ミルク) を開始、また日齢 35 からコートリル 30mg/mm²/day, フロリネフ 0.05mg/day の投与を開始し、その後低血糖、電解質異常なく、色素沈着も消失した。日齢 82, 退院した。退院後、コートリルは成長に伴い投与量を漸増し、15mg/day

Table 1. Laboratory data (on admission)

【C.B.C】		Na 140 mEq/l	【Hormonal examination】
WBC 12700/ μ l		K 5.1 mEq/l	GH 25.7 ng/ml
MMC 1%		Cl 104 mEq/l	PRL 130 ng/ml
St. 13%		Ca 9.5 mg/dl	LH 10 mIU/ml
Seg. 48%		IP 7.5 mg/dl	FSH 8.7 mIU/ml
Eo. 6%		glycerol 47 mg/dl	TSH 10 μ U/ml
Ba. 0%			T ₃ 1.3 ng/ml
Lym. 31%		【Serological examination】	T ₄ 10.0 μ g/dl
Mo. 1%		CRP 0.6 mg/dl	ACTH >3000 pg/ml
RBC 5.83 $\times 10^6$ / μ l		IgG 1289 mg/dl	cortisol 1.1 μ g/dl
Hb. 20.6g/dl		IgA 0 mg/dl	17 α -OHP 0.6 ng/ml
Ht. 60.9%		IgM 8 mg/dl	17-OHCS 0.5 mg/day
Plt. 257 $\times 10^3$ / μ l		Toxoplasma (-)	17-KS <0.2 mg/day
			DHEA-S 35 ng/ml
【Blood chemistry】		【Blood gas analysis】	testosterone 200 ng/dl
T-Bil. 5.3 mg/dl		pH 7.232	PRA 8.6 ng/ml/hr.
D-Bil. 1.0 mg/dl		pO ₂ 53.3 mmHg	aldosterone 33 pg/ml
GOT 48 IU/l		pCO ₂ 47.5 mmHg	
GPT 8 IU/l		BE -6.5 mmol/l	
LDH 508 IU/l		HCO ₃ 21.7 mmol/l	
CPK 1238 IU/l			
ALP 438 IU/l		【Urinalysis】	
γ -GTP 2255 IU/l		Prot. (-)	
BS 0 mg/dl		TZ (-)	
TP. 5.8 g/dl		keton (-)	
Alb. 3.3 g/dl		urobilinogen (N)	
BUN 10 mg/dl		OB (-)	
Cre. 0.8 mg/dl			

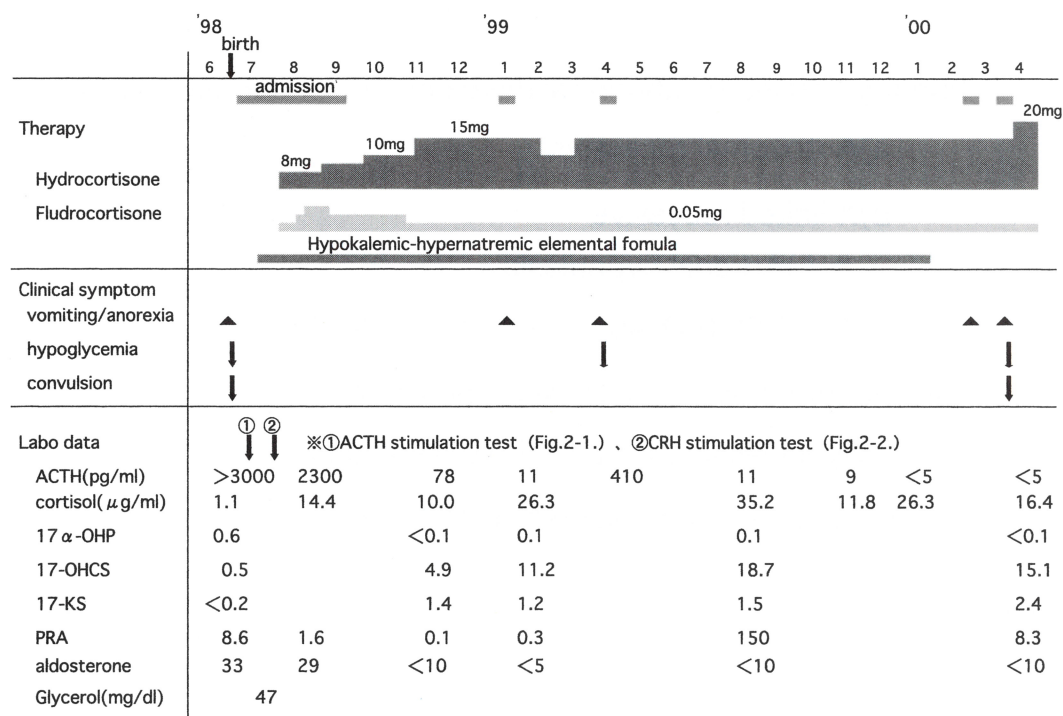


Fig. 1. Clinical course

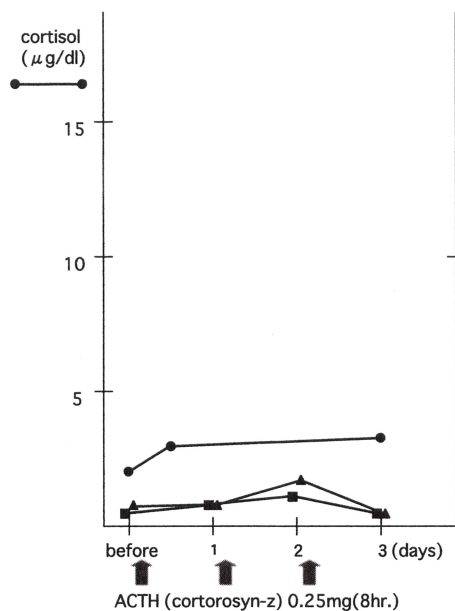


Fig. 2-1. ACTH stimulation test (Day 13)

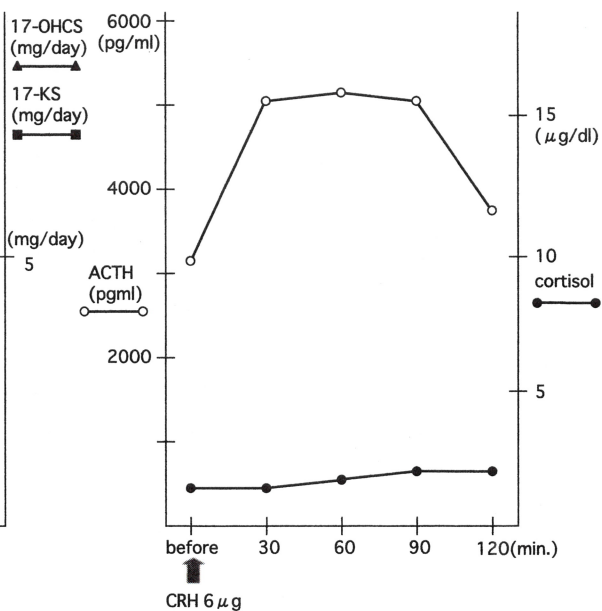


Fig. 2-2. CRH stimulation test (Day 34)

Table 2. Classification of adrenal hypoplasia congenita

1. Primary: Caused by abnormal development of adrenal gland

a) Autosomal recessive

b) X-linked recessive

b-1) Adrenal hypoplasia

b-2) Complex glycerol kinase deficiency

2. Secondary: Caused by hyposecretion of ACTH

a) Hypoplasia or defect of pituitary gland

b) Congenital hyposecretion of ACTH

で ACTH, cortisol 値および電解質とも良好にコントロールされていた。平成 12 年 2 月～3 月にかけ、感染症を契機に倍量投与にもかかわらず、副腎クリーゼの発症をみたため、検査データや Kaup 指数などを参考に平成 14 年 2 月現在 22mg/day まで増量し、その後はクリーゼをみることなく、身長、体重ともほぼ正常に発育し、また精神運動発達遅滞も認めていない。

後日施行した FISH 法による、患児と母親の遺伝子解析の結果を示す (Fig. 3)。赤のシグナルは X または Y 染色体長腕末端を、緑のシグナルは Xp21 上の AHC 責任遺伝子を含む領域を認識する AD8E10 プローブを示す。母親は X 染色体末端の赤のシグナルを 2 つ認めたが、X 染色体上の緑のシグナルは 1 つしかみられず (Fig. 3-1)、患児は X および Y 染色体末端の赤のシグナルを 2 つ認め

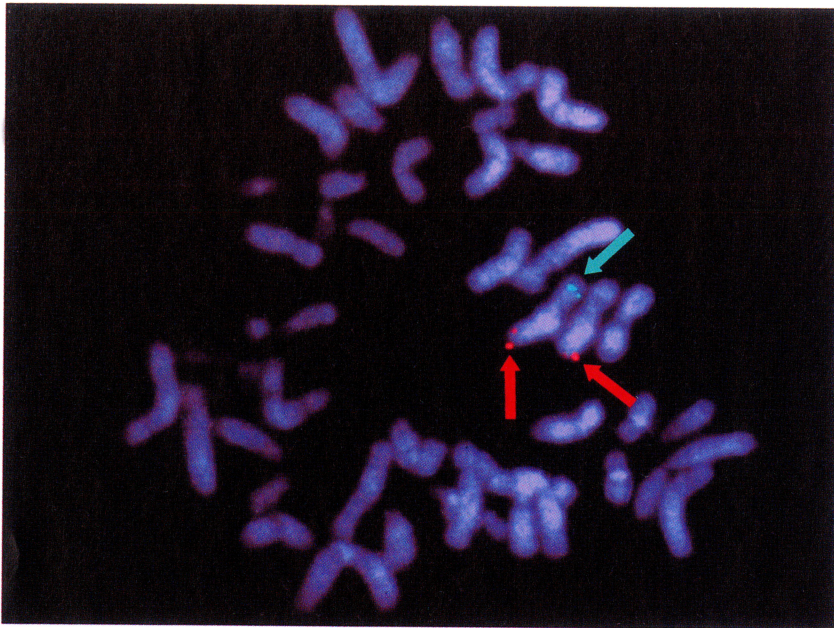


Fig. 3-1

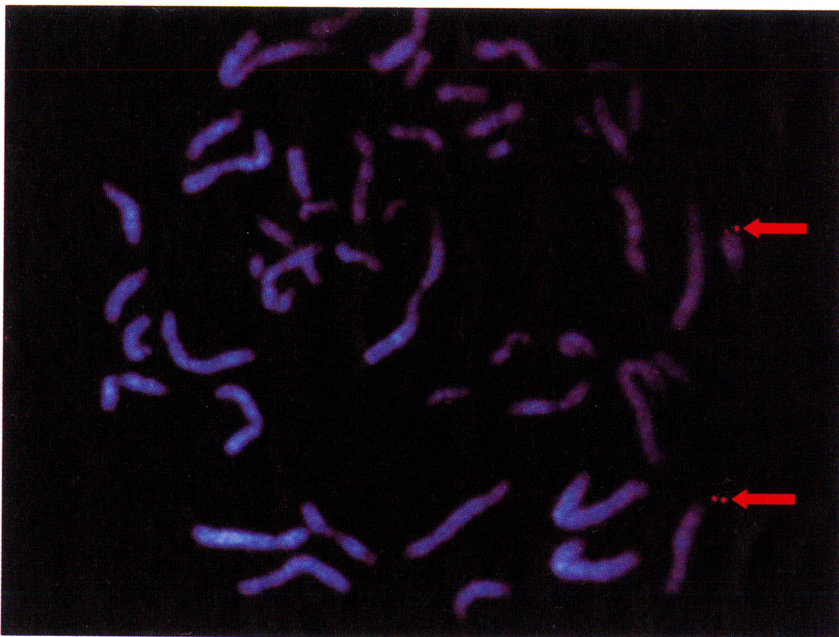


Fig. 3-2

Fig. 3. The analysis by fluorescence in situ hybridization. Red signals reveal the Xq or Yq region (red arrows) and green signal reveals the Xp21 region including DAX-1 gene (green arrow). Fig. 3-1 shows the deletion in Xp21 region at one allele in the patient's mother, Fig. 3-2 shows no green signal in the patient and indicates the deletion of DAX-1 gene.



Fig. 4. Schematic presentation of AHC gene and the surrounding loci. AHC : adrenal hypoplasia congenita, GKD: glycerol kinase deficiency, DMD : Duchenne muscular dystrophy.

たが、緑のシグナルは確認されなかった(Fig. 3-2)。なお母方祖母は正常であった。以上から母親を保因者とするX連鎖性AHCと確定し得た。

考 案

AHCは比較的まれな内分泌疾患で、副腎自体の発生の異常による原発性のもとの、下垂体からのACTH分泌不全に伴う続発性のもとのに大別され、前者は常染色体劣性遺伝を示すものとX連鎖性劣性遺伝を示すものが報告されている(Table 2)1)。X連鎖性劣性遺伝を示すものなかにはGKD、DMD、精神運動発達遅滞などを合併する病型が存在し^{1, 2)}、複合型GKDと呼ばれる。近年、これらがXp21領域に遺伝子欠失をもつ隣接遺伝子症候群であることが明らかになり³⁾、AHC責任遺伝子としてDAX-1(dosage sensitive sex reversal-AHC critical region on the X chromosome, gene1)が同定された^{4, 5)}(Fig. 4)。

自験例は高ACTH血症に加え、副腎皮質全層にわたる機能低下がみられたこと、画像検査にて副腎が描出されなかったことから、AHCと臨床診断した。同時に高グリセロール血症を認めたことから、GKDを合併したX染色体隣接遺伝子症候群を考え、FISH法によるX染色体の検索を行い、患児と母親にDAX-1の欠失を認めることより、母親を保因者とするX連鎖性AHCと確定診断した。

自験例のごとく複合型GKDの病型をとるAHCは、約30数例の報告がみられ、その症状(表現型)は遺伝子欠失の範囲とよく一致する¹⁾。既報告ではミオパチー、精神運動発達遅延、低身長、HHG、骨粗鬆症などの合併が報告されている。大坪ら⁶⁾は本邦例14例を集計し、うち12例に腓腹筋仮性肥大やCK上昇を、11例に精神運動発達遅延を、4例で低身長を認めたとしている。

自験例は発症時と、経過中感染症を契機としたクリーズ出現時にも著明な低血糖をきたし、中枢神経系への影響が懸念された。しかし現在4歳11カ月であるが明らかな発達遅延をみることなく経過している。近年Xp21領域にいくつかの精神遅滞遺伝子の存在が報告されており^{7, 8)}、本症における精神運動発達遅延の成因が低血糖による機序よりも、同遺伝子の欠失による可能性を示唆する

ものと思われる。

また自験例ではミオパチー症状や検査上でのCK上昇もみられず、発育も身長104.1cm(-0.44SD)、体重17.5kg(±0.0SD)、頭囲51.0cm(4歳6~12カ月中央値50.7cm)と正常に経過している。本症での低身長の成因は明らかではないが、DAX-1遺伝子異常およびDAX-1とGK遺伝子の合併欠失例では低身長は認めないとされ⁹⁾、自験例での遺伝子欠失の範囲は、AHC遺伝子領域からGKD遺伝子領域に局限したものと推定した。しかし症例間の症状の発現時期とその程度には差がみられ⁶⁾、引き続き慎重な経過観察が必要と思われた。

なおX連鎖性AHCでは高頻度にHHGを合併する。特にDAX-1遺伝子異常が証明され、思春期に達したほぼ全例でHHGの合併を認めている^{10, 11)}。今後自験例でも思春期前にLH-RH負荷試験などによる下垂体・性腺機能の評価とhCG・hMG療法が必要と考えられた。

結 語

- 1) グリセロールキナーゼ欠損症を合併した先天性副腎低形成の1男児例を経験した。
- 2) AD8E10プローブを用いたFISH法による解析で母親と患児のX染色体に欠失を認めた。
- 3) 今後低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の発症が予想され、時期をみてhCG・hMG療法などを検討していく必要がある。

なお本論文の要旨は第38回日本新生児学会総会・学術集會にて発表した。

文 献

- 1) 豊浦多喜雄：先天性副腎低形成症 隣接遺伝子症候群。ホルモンと臨床 42：837-842, 1994。
- 2) Sjarif, D. R., Ploos Van Amstel, J. K., Duvan, M., Beemer, F. A. and Poll-The, B. T. :Isolated and contiguous glycerol kinase gene disorders : A review. J. Inherit. Metab. 23 : 529-547, 2000。
- 3) Franke, U., Harper, J. F., Darras, B. T., Cowan, J. M., McCabe, E. R., Kohlschutter, A., Seltzer, W. K, Saito, F., Goto, J. and Harpey, J. P. :

- Congenital adrenal hypoplasia, myopathy, and glycerol kinase deficiency: molecular genetic evidence for deletions. *Am J Hum Genet* **40** : 212-227, 1987.
- 4) Zanaria, E., Muscatelli, F., Bardoni, B., Strom, T. M., Guioli, S., Guo, W., Lalli, E., Moser, C., Walker, A. P., McCabe, E.R.B., Meitinger, T., Monaco, A. P., Sassone-Corsi, P. and Camerino, G. : An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita. *Nature* **372** : 635-641, 1994.
- 5) Muscatelli, F., Strom, T. M., Walker, A. P., Zanaria, E., Recan, D., Meindl, A., Bardoni, B., Guioli, S., Zehetner, G., Rabl, W., Schwarz, H.P., Kaplan, J. C., Camerino, G., Meitinger, T. and Monaco, A. P. : Mutations in the DAX-1 gene give rise to both X-linked adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism. *Nature* **372** : 672-676, 1994.
- 6) 大坪喜代子, 要 匡, 渡辺宏雄, 江藤 豪, 横山恵子, 溝田美智代, 増田隆二, 小野星吾, 宮田晃一郎: 複合型グリセロールキナーゼ欠損症と原因遺伝子. *ホルモンと臨床* **43**:925-930, 1995.
- 7) Fries, M. H., Lebo, R.V., Schonberg, S. A., Seltzer, W. K., Gitelman, S. E. and Golbus, M. S. : Mental retardation locus in Xp21 chromosome microdeletion. *Am J Med. Genet.* **46** : 363-368, 1993.
- 8) Muroya, K., Kinoshita, E., Kamimaki, T., Matsuo, N., Yorifugi, T. and Ogata, T. : Deletion mapping and X inactivation of a non-specific mental retardation gene at Xp21.3-Xp22.11. *J. Med. Genet.* **36** : 187-191, 1999.
- 9) 広田哲也, 本村克明, 清水貴士, 川口知子, 木下英一, 馬場常嘉, 吉本雅昭: 複合型グリセロールキナーゼ欠損症の長期観察例, *ホルモンと臨床* **47** 増刊号: 204-207, 1999.
- 10) 五十嵐裕: 副腎不全, *小児内科* **29** 増刊号: 559-560, 1997.
- 11) 木下英一, 本村克明, 清水貴士, 川口知子, 森 了吾, 馬場常嘉, 吉本雅昭: 先天性副腎低形成症に合併した中枢性性腺機能低下症における DAX-1 の関与. *ホルモンと臨床* **44** : 993-998, 1996.