

200936140A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

先天性副腎低形成症の成因解析と
新たな治療法の検討

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 田 島 敏 広

平成 22 (2010) 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告書	1
------------	---

主任研究者 北海道大学大学院・医学研究科・小児科学分野

田島 敏広

II. 分担報告書

副腎低形成症、ならびに中枢性性腺機能低下症を認めた患者における DAX-1 遺伝子解析とその機能解析	6
--	---

III. 研究成果刊行に関する一覧表	11
--------------------	----

IV. 研究成果の刊行物・別刷	15
-----------------	----

I. 副腎低形成症の成因解析と新たな治療法の検討

総括研究報告

研究代表者 田島敏広 北海道大学大学院医学研究科小児科学分野講師

研究要旨

先天性副腎疾患はいくつかの成因によって発症する。その成因は徐々に解明されてきているが、未だ未解明な部分がある。またいくつかの副腎疾患では子宮内発育不全、成長の障害を生じるため、将来のメタボリックシンドロームの予備軍となりえる。これらの分子遺伝学的原因を解明し、新たな治療に結びつけてゆくこと、メタボリックシンドロームの予防対策を行うことは子供たちの福祉・保健を充実することである。

その結果成因が同定できていない原因不明の副腎疾患について8検体を収集した。1例についてセルライン化を行った。このうち成長障害、子宮内発育不全を伴う例は3例であった。全例でAd4BPのイントロン、5'上流領域、ACD, NOP10, POT1の解析を行ったが、遺伝子変異を認めなかった。

今回原因不明と考えられた副腎皮質ホルモンの欠乏症、あるいは低形成症の症例について8例のみの収集であり、収集数が十分ではなかった。しかし副腎低形成に子宮内発育不全、重症な成長障害を伴う新たな病態の可能性が示唆された。

分担研究者 永井 聡

北海道大学病院第2内科 助教

清水 力

北海道大学病院検査輸血部 講師

A. 研究目的

先天性副腎疾患はいくつかの成因によって発症する。比較的希な疾患で1万~1.5万人に一人の頻度でみられ、遺伝形式はX連鎖型と常染色体性によるものがある。X連鎖性の場合には、皮質永久層の欠落と胎児層に類似し

た細胞が存在する。しかし常染色体劣性は皮質が低形成であり、胎児層は消失している。現在までその成因は不明である。また一部の副腎低形成症では子宮内発育不全、生後の成長障害を伴うことがある。

そこで今回先天性副腎低形成症、子宮内発育不全、成長の障害を伴う病態に焦点をあて、その原因の解明をこころみた。

B. 研究方法

北海道大学病院小児科、内科にて治療中の患者、両親、罹患同胞のインフォームドコンセントを得て生体試料の収集を行う。採取された検体は北海道大学大学院医学研究科小児科学分野第1研究室でリンパ球よりDNA抽出を行い、EBウイルスによるセルライン化し保管する。同時に先天性副腎低形成の成因の一つとして報告されているAd4BPはその遺伝子のイントロン4にFetal adrenal enhancer (FAdE)が存在し、この領域にはAd4BP結合配列が存在する。この領域の欠損・異常はヒトで胎児副腎の発生の異常を起こす可能性がある。FISH法あるいはPCR-ダイレクトシーケンス法にて異常の有無の検討を行う。次にAdrenocortical dysplasia (acd)のヒトのホモログであるヒトACD遺伝子を解析する。ヒトACD遺伝子は16q22に存在し、12個のエクソンより構成される。

このACD遺伝子によりコードされる蛋白はテロメア構造の維持に必要なPIP1蛋白である。したがってテロメアの異常と副腎疾患が関連する可能性があるが、いまだ検討されていない。そこでそテロメア異常疾患をおこす成因として報告されているNOP10,

POT1などの候補遺伝子について解析を行い、副腎疾患との関連、子宮内発育不全、成長障害などとの関連について検討する。

さらにマウスにて遺伝子をノックアウトすることによって副腎の低形成がおこることが報告されているCBP/p300-interacting transactivator, with Glu/Asp-rich C-terminal domain, 2 (CITED2), pre-B cell leukemia transcription factor 1 (PBX1) 遺伝子についても新たに検討を行った。

【倫理面への配慮】

本研究では患者よりDNAを採取し、検体を収集行う必要があるため、インフォームドコンセントに基づき、今回の研究主旨を十分に説明し、書面にて同意を得る。研究の成果を学問的理由で公表しなければならない時は、個人が特定できないように配慮する。検体からのゲノム抽出、EB細胞による細胞の不死化は北海道大学大学院・医学研究科・倫理委員会に申請を行い、許可を得た場合に実施した。

C. 結果

成因が同定できていない原因不明の副腎疾患について8検体を収集した。1例(症例1)についてセルライン化

を行った。このうち成長障害、子宮内発育不全を伴う例は3例であった。代表的2症例について提示する。

1 症例報告

・症例 1 現在 14の歳女子である。在胎 37週 体重 1472gにて出生した。出生時より全身色素沈着が著名であった。外性器は完全女性型。日令 11日の採血にて 低 Na 血症、高 K 血症、血漿 ACTH は 4084 pg/ml と著名に上昇していた。腹部 CT では右副腎を認めず、左副腎は低形成であった。

コートリル、フロリネフ開始し、現在にいたっている。左高度感音性難聴を認める。家族歴では兄が色素沈着を指摘され、生後 10 日目に突然死している。父、母とも健康である。

成長は図 1 に示すが、著名な成長障害を示している。成長ホルモン、甲状腺機能については正常であった。

・症例 2 現在 11の歳男子である。在胎 35週 体重 1106gにて出生した。外性器は完全男性型であった。その後は成長曲線(図 2)に示すように、低身長、低体重が続き、3-4歳ごろより低血糖、嘔吐の発作を繰り返すエピソードがあった。また徐々に色素沈着が進行した。そのため7歳時で精査を行い、その結果潜在的副腎皮質機能

低下症と診断しコートリル服用を開始した。腹部 CT では左右副腎ともやや低形成であった。成長は図 2 に示すが、著名な成長障害が続いている。

2. 遺伝子解析

全例で Ad4BP のイントロン 4、5' 上流領域には変異をみとめなかった。ACD 遺伝子であるが、エクソン 12 既報の遺伝子多型を 2 名に認めたのみであった。NOP10, POT1 についても解析を行ったが、遺伝子変異を認めなかった。また新たな候補遺伝子であった CITED1, PBX1 においても変異、欠失をみとめなかった。

D. 考案

今回解析した症例においては新たな異常を同定できなかった。子宮内発育不全、成長障害、副腎低形成を示す稀な疾患単位が存在することが示唆された。その成因が既知の遺伝子によるのか、あるいは新たな遺伝子であるのかは今後の検討課題であり、今後 cell bank への登録を行い、将来への解析に備える必要がある。

ACD 蛋白はテロメアの異常を引き起こし、p53 依存性の細胞のアポトーシスを起こすことが報告されている。したがった副腎低形成に副腎皮質細胞が分化・増殖せずに、アポトーシスを

起こしている可能性もある。この未知の部分について解き明かすことが重要である。

E. 結論

1. ACD 遺伝子異常による副腎低形成症は認めなかった。

2. 新たな候補であった CITED1, PBX1 にも異常は認めなかった。

3. 副腎低形成症、子宮内発育不全、著しい成長障害を伴う疾患が存在する。

F. 健康危険情報

なし

G. 学会発表

学会発表 教育講演

田島敏広 新生児スクリーニングでみつかると先天性副腎過形—すこやかな成長を目指して第36回日本マススクリーニング学会 2009年8月21日、札幌

学会発表 シンポジウム

Tajima T Clinical and molecular genetic spectrum of lipoid CAH and nonclassic lipoid CAH LWPES/ESPE 8th Joint Meeting Global Care in Pediatric Endocrinology

2009 9 月13日 New York

Tajima T Molecular basis and clinical phenotypes caused by OTX2 gene defects in combined pituitary hormone deficiency. 14th

International Congress of

Endocrinology 2010年3月29日、京都

Tajima T and Fujieda K Cytochrome P450scc as a cause of congenital adrenal hyperplasia (lipoid CAH).

14th International Congress of Endocrinology 2010年3月30日、京都

H. 知的所有権の出願・取得状況

なし

图1

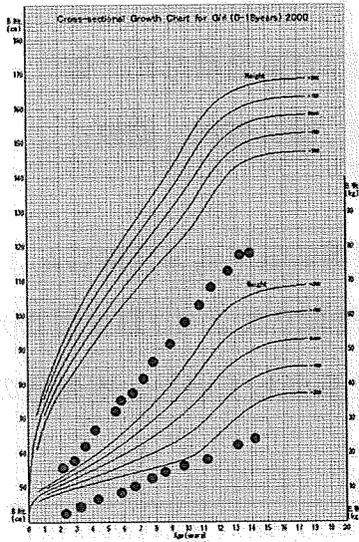
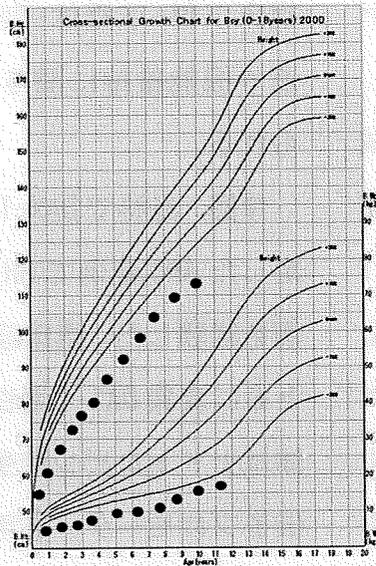


图2



II 分担研究報告

先天性副腎低形成症と中枢性性腺機能低下症を合併した1例

研究分担者 永井 聡 北海道大学病院 第2内科 助教

研究要旨

今回先天性副腎低形成症と中枢性性腺機能低下症を合併した1例で DAX-1 遺伝子の既報の L466R 変異を同定した。機能解析により、野生型 DAX-1 に比較し、LH β 遺伝子プロモーターへの抑制機能を喪失していた。本患者の病因であることを確定できた。

A. 研究目的

DAX-1 (Dosage-sensitive sex reversal-AHC critical region on the X, gene 1) は核内受容体スーパーファミリーに属するオーファン受容体で、その遺伝子は X 染色体短腕 Xp21 領域上に存在し、その欠損、変異は X 連鎖性先天性副腎低形成症 (Adrenal hypoplasia congenita; AHC) を引き起こす。DAX-1 遺伝子異常はヒト男性において新生児期から小児期早期には塩類喪失性副腎不全を来す先天性副腎低形成症を、思春期年齢以降には二次性徴の欠如によって明らかとなる中枢性性腺機能低下症 (hypogonadotropic hypogonadism; HH) を引き起こす。HH の成因は視床下部における GnRH 分泌の障害のほか、

下垂体前葉ゴナドトロピン産生細胞の機能不全も示されている。従って DAX-1 は視床下部-下垂体-性腺系及び視床下部-下垂体-副腎系の正常な発達や機能維持に関与していると考えられる。

今回、当科で DAX-1 遺伝子異常を同定した AHC 症例で HH を合併した1症例を経験した。臨床経過を報告するとともに変異 DAX-1 蛋白を構築し、下垂体ゴナドトロピン産生細胞、LH β 遺伝子プロモーターを用いて、*in vitro* でその機能を解析した。

B. 研究方法

1. DAX-1 遺伝子の Polymerase chain reaction (PCR) 直接塩基配列決定法による遺伝子解析

患者から同意を得たのち、末梢血リ

ンパ球からゲノム DNA を分離した。DAX-1 遺伝子に特異的なプライマーを用いた PCR によって DAX-1 遺伝子を増幅し、直接塩基配列法にてシーケンスを行った。副腎疾患に対する遺伝子検討は北海道大学医学部倫理委員会にて承認されている。

2. 変異 DAX-1 の機能解析

ヒト StAR 遺伝子プロモーターは DAX-1 結合領域をもち、DAX-1 により転写が抑制されることが知られている。そこでヒト StAR 遺伝子の上流 1.3kb を pGL3-luciferase vector にクローニングした。この StAR プロモーターアッセイには Y-1 細胞(マウス副腎腫瘍細胞由来)を使用した。

ラット LH β 遺伝子プロモーター領域 (-797/+5) は PCR により増幅したのち、pGL3-Basic ルシフェラーゼ・レポーター・ベクターの上流にクローニングを行った。LH β 遺伝子プロモーターアッセイには細胞としてマウス下垂体ゴナドトロピン産生細胞由来 α T3-1 細胞を使用した。この細胞は University of California San Diego の Dr. Pamela Mellon から分与を受けた。ラット LH β 遺伝子プロモーターは

SF-1 と Early growth response protein 1 (Egr-1) により相乗的に活性化されることが知られている。マウス SF-1 (steroidogenic factor-1) 発現ベクター (pCDNA3-mouse SF-1) は北海道大学大学院生体機能学専攻分子生化学講座の菅原照夫助手より、ラット Egr-1 cDNA 発現ベクター (CMV-Neo-rat Egr-1)²⁷⁾ は Washington University (St. Louis, MO) の Dr Jeffrey Milbrandt より分与を受けた。

LH β 遺伝子プロモーター解析では DAX-1 を pGL0.8kb-LH β 1 μ g, SF-1 発現ベクター 0.5 μ g, Egr-1 発現ベクター 0.3 μ g とともに共発現させ、検討した。

【症例】

現在 55 歳男性。幼少時より、倦怠感、色素沈着が著名であった。12 歳のときに小児科にて性腺機能低下症、Addison 病と診断された。その後投薬を受けていたが、肥満が進行、HbA1c が 7% まで上昇した。現在 160.5cm、体重 73.9kg。デカドロン、ハイドロコルチゾンの内服、hCG-HMG 両方を施行している。

C. 研究結果

遺伝子の解析の結果L466Rの変異を同定した(図1)。今回使用したラットLH β 遺伝子プロモーター領域は、二つのSF-1/Egr-1応答部位を対で含んでおり、SF-1とEgr-1は同部位を介して相乗的にラットLH β 遺伝子の転写を促進する。SF-1とEgr-1両方の導入によってラットLH β 遺伝子プロモーターは相乗的に活性化されたが、野生型のDAX-1を発現させることによってこのプロモーターの活性化は抑制された(図2A)。これに対して変異DAX-1ではこの抑制効果が認められなかった。同様にヒトStAR遺伝子のプロモーター活性でも野生型は活性化を抑制したが、変異DAX-1ではその抑制作用が消失していた(図2B)。

D. 考案

今回同定されたL466R変異はC末に存在するが、すでに1例の日本人で報告されている。またこの変異体は核への移行が阻害されることがみとめられており、我々の*in vitro*の機能解析と相関する。HHはDAX-1遺伝子異常によるAHCの特徴的な臨床症候の一つであり、思春期年齢に達した後もゴナドトロピン分泌が増加せず、二次性徴

が発来しないことではじめて診断される。今回変異DAX-1はLH β 遺伝子の発現抑制作用を喪失していた。したがって機能喪失型の変異であることが確認された。しかしこのLH β 遺伝子の発現抑制作用の機能を失うことHHの発症のメカニズムについては今後の検討課題である。

またこの患者では糖尿病、高コレステロール血症、高中性脂肪血症が存在する。ステロイド過剰による二次性の糖尿病、肥満と考えられるが、最近DAX-1は肝臓にも発現すること、HNF4 α (Hepatocyte nuclear factor 4 α)、Liver X receptorのcorepressorとして働くことが報告されている。それらの報告によりれば、HNF4 α 、LXR α に結合し、肝臓での糖新生の抑制、脂肪の合成の阻害をおこなっているとされる。したがってDAX-1の機能の喪失により、糖新生の亢進、脂質合成の促進がおこる可能性もある。DAX-1異常により成人症例数を増やして今後検討する必要がある。

E. 結論

1. 副腎低形成症とHHを合併した1例でDAX-1遺伝子変異(L466R)を同定

した。

2. 機能解析では抑制機能を野生型に比較して喪失し、病因であることが示された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

图1

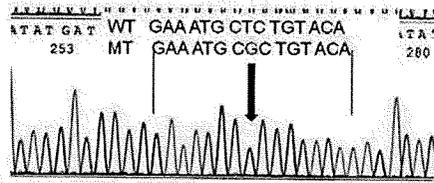
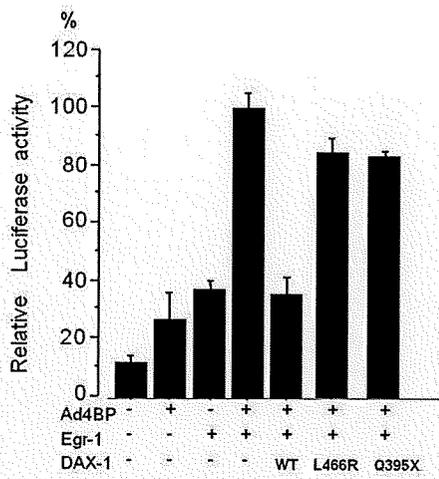
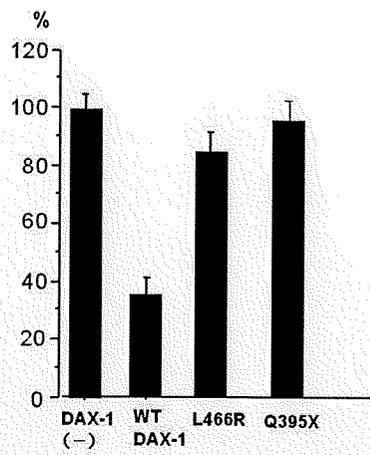


图2 (A)



(B)



III 研究成果刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
田島敏広	先天性副腎過形成症	小児科診療2010年増刊号 小児の治療指針	73	550-551	2010
Adachi M, Asakura Y, Muroya K, Tajima T, Fujieda K, Kuribayashi E, Uchida S.	Increased Na reabsorption via the Na-Cl cotransporter in autosomal recessive pseudohypoaldosteronism.	Clin Exp Nephrol.		e-pub ahead	2010
Dateki S, Kosaka K, Hasegawa K, Tanaka H, Azuma N, Yokoya S, Muroya K, Adachi M, Tajima T, Motomura K, Kinoshita E, Moriuchi H, Sato N, Fukami M, Ogata T.	Heterozygous orthodenticle homeobox 2 mutations are associated with variable pituitary phenotype.	J Clin Endocrinol Metab	95	756-764	2010
Nakamura A, Shimizu C, Nagai S, Yoshida M, Aoki K, Kondo T, Miyoshi H, Wada N, Tajima T, Terauchi Y, Yoshioka N, Koike T.	Problems in diagnosing atypical Gitelman's syndrome presenting with normomagnesaemia.	Clin Endocrinol (Oxf)	72	272-276	2010

田島敏広	食行動異常による成長障害	小児内科	42	618-620	2010
田島敏広	SGA性低身長児の二次性徴	周産期医学	40	265-267	2009
田島敏広	先天性副腎不全の診断とその病態	小児科臨床	62	1785-1796	2009
Tajima T, JoW, Fujikura K, Fukushi M, Fujieda k.	Elevated free throxine levels detected by a neonatal screening system	Pediatr Res	66	312-316	2009

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体編集者	書籍名	出版社	出版年	ページ
田島敏広	21-水酸化酵素欠損症	日本小児内分泌学会	小児内分泌学	診断と治療社	2009	342-347
田島敏広	先天性リポイド過形成症	日本小児内分泌学会	小児内分泌学	診断と治療社	2009	347-350
田島敏広	17 α 水酸化酵素欠損症	日本小児内分泌学会	小児内分泌学	診断と治療社	2009	350-352
田島敏広	11 β 水酸化酵素欠損症	日本小児内分泌学会	小児内分泌学	診断と治療社	2009	352-354
田島敏広	3 β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症	日本小児内分泌学会	小児内分泌学	診断と治療社	2009	354-355
田島敏広	P450オキシドレクターゼ欠損症	日本小児内分泌学会	小児内分泌学	診断と治療社	2009	355-358
田島敏広	ACTH不応症	日本小児内分泌学会	小児内分泌学	診断と治療社	2009	358-359
田島敏広	副腎白質ジストロフィー	日本小児内分泌学会	小児内分泌学	診断と治療社	2009	359
田島敏広	アルドステロン合成酵素欠損症	日本小児内分泌学会	小児内分泌学	診断と治療社	2009	359-361
田島敏広	先天性副腎皮質過形成症	日本小児内分泌学会	小児内分泌学	診断と治療社	2009	157-160
田島敏広	GH1異常症	日本小児内分泌学会	小児内分泌学	診断と治療社	2009	178-179
田島敏広	GHRH受容体異常	日本小児内分泌学会	小児内分泌学	診断と治療社	2009	179
田島敏広	生物学的不活性型GH	日本小児内分泌学会	小児内分泌学	診断と治療社	2009	179

田島敏広	GH受容体異常症	日本小児内分泌学会	小児内分泌学	診断と治療社	2009	180
田島敏広	JAK/STATシグナル系の異常	日本小児内分泌学会	小児内分泌学	診断と治療社	2009	180
田島敏広	IGF-1異常症	日本小児内分泌学会	小児内分泌学	診断と治療社	2009	180
田島敏広	ALS遺伝子異常症	日本小児内分泌学会	小児内分泌学	診断と治療社	2009	181
田島敏広	IGF-1受容体異常症	日本小児内分泌学会	小児内分泌学	診断と治療社	2009	181
田島敏広	SHOX異常症	日本小児内分泌学会	小児内分泌学	診断と治療社	2009	183
田島敏広	Gitelman症候群	日本小児内分泌学会	小児内分泌学	診断と治療社	2009	521-522

IV 研究成果の刊行物・別刷

10. 内分泌

先天性副腎過形成症

congenital adrenal hyperplasia

北海道大学医学部小児科 田島敏広

重篤な急性副腎不全の回避を行う。ストレス時の服用量、服用できない場合の病院への受診を徹底する。同時に身体発育に留意し、糖質コルチコイド過剰に陥らないように注意する。

診断のポイント

先天性副腎過形成症の中でもっとも頻度が高いものは21-水酸化酵素欠損症で、次いで日本人に多いのは先天性リポイド過形成症である¹⁾²⁾。

1. 臨床症状 副腎不全症状として、哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水などを認める。

2. 21-水酸化酵素欠損症 出生時に、男性化徴候(女兒における陰核肥大、陰唇癒合、共通泌尿生殖洞など)を認めることが多い。男子では伸展陰莖長の増大を示す。先天性リポイド過形成症でも、まれに女兒の陰核肥大、陰唇癒合を認めた症例も存在することに留意する。

3. 皮膚色素沈着 全身のびまん性の色素沈着のほか、口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強く認められる。

4. 検査所見 21-水酸化酵素欠損症の場合は、新生児マス・スクリーニングで血清17-hydroxyprogesterone (17-OHP)の高値によって気づかれる。さらに本症では、副腎アンドロゲンの高値を認める。

先天性リポイド過形成症では尿中ステロイド代謝物が全般的に低下する³⁾。その他、両疾患とも血漿副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotrophic hormone: ACTH)、血漿レニン活性の高値を認める。

5. 参考検査所見 染色体検査が有用である。画像検査では、副腎CTにおいてfat densityを伴う副腎腫大がみられれば先天性リポイド過形成症の診断的価値は高いが、副腎腫大を認めないこともある³⁾ので注意を要する。

重症度評価

重症の場合、ショック、意識障害を伴う場合もある。低血糖の程度、および電解質異常では低ナトリウム血症、高カリウム血症などで重症度を評価する。

基本病態

21-水酸化酵素欠損症は21-水酸化酵素遺伝子の異常によってひきおこされる常染色体劣性の疾患である²⁾。21-水酸化酵素欠損によって糖質コルチコイドと鉱質コルチコイドの不足が生じることにより発症する。一方、糖質コルチコイドの欠乏によりACTH分泌は亢進し、その結果、副腎皮質は過形成に陥り、副腎アンドロゲンを過剰に分泌する。この過剰副腎アンドロゲンが女子における外性器や共通泌尿生殖洞の異常をもたらす。

先天性リポイド過形成症は原則的に、副腎、性腺においてすべてのステロイド合成が欠損する。そのため患者は、46,XY核型であっても外性器は女性型を呈し、社会的な女性であることがほとんどである。46,XXの場合は卵巣機能が温存されるため、ほぼ正常な二次性徴の発達がみられ、月経周期の出現が認められる症例も存在する⁴⁾。この疾患の成因は、ミトコンドリアの外膜から内膜へコレステロールの移送を行うsteroidogenic acute regulatory protein (StAR)の異常である。先天性リポイド過形成症の大部分はStARの異常によって発症するが、一部はコレステロール側鎖切断酵素異常によって発症する。

治療の実際

1. 初期ステロイド補充療法 大量の糖質コルチコイドを補充し、過形成に陥った副腎を抑制することが重要である。糖質コルチコイド100~200 mg/m²/日分3を経口投与する。その後、5~7日ごとに漸減し、通常3~4週後に維持療法に移行する。初診時にショック、意識障害、末梢循環不全、高度な脱水、頻回嘔吐、低血糖などの重篤な塩喪失・副腎不全症状を認めた場合には、輸液と糖質コルチコイド投与を並行して行う。著しい高カリウム血症などの場合は、陽イオン交換樹脂などの治療を並行する。

2. ステロイド維持療法 1日量として、乳児期は20~40 mg/m²、幼児期は15~30 mg/m²、学童期は15~25 mg/m²が目安として設定されている。半減期の長い合成ステロイド製剤は副腎を容易に抑制でき

るが、一方で成長の抑制が強く、原則、思春期前の小児には使用しない。鉱質コルチコイドは酢酸フルドロコルチゾン 0.025~0.2 mg/日で投与する。食塩を経口的に、通常 0.1~0.2 g/kg/日を授乳回数に分けて哺乳時に与える。食塩投与は、離乳食が進み食事摂取が十分となる1歳頃には投与を中止できる。

3. ステロイド補充療法の目安 治療中の指標として、血清電解質、血漿レニン活性、血清 17-OHP、血漿 ACTH、尿中プレグナントリオール (pregnanetriol: PT) があげられる。長期的には、身体発育を検討しながらフォローする。短期的に血清 17-OHP、血漿 ACTH が正常範囲程度に抑制されることを目標にするが、血清 17-OHP、血漿 ACTH は日内変動があり、ランダムなワンポイントでの採血では糖質コルチコイド量設定の正確な目安にするのはむずかしい。血漿レニン活性値はなるべく各年齢の正常域に近づけるようにする。乳児期以降は 5 ng/mL/時 (安静時採血) 以下に保つようにする。ただし、0.5 ng/mL/時以下になる場合は鉱質コルチコイドと食塩の過剰投与を示している。

4. ストレス時の対応 維持療法中に高熱などを伴う感染症、外傷、熱傷などでストレス状態となった場合には、維持量の 2~3 倍量の糖質コルチコイドを投与する。また、下痢、嘔吐などで薬物の経口摂取が不可能となったときには、維持量の 3 倍量の糖質コルチコイドを点滴静注する。その後、経口摂取が可能になれば、投与量を 3~5 日間くらいで漸減し維持療法に戻る。外科手術の際には、手術前に 10 mg/kg (最高 100 mg) の糖質コルチコイドを静注し、手術中にも糖質コルチコイドを点滴静注する。さらに、手術後はストレスの度合いを判断し、静注または経口にて維持量まで徐々に減量していく。

最新ガイドライン/エビデンス

1999年に日本小児内分泌学会マス・スクリーニング委員会より、新生児マス・スクリーニングで発見された本症の治療についての治療指針が示されている。詳細は文献⁵⁾を参照いただきたい。

近年のトピックス

最近、21-水酸化酵素欠損症患者への糖質コルチコイドの徐放製剤投与の結果が報告された⁷⁾。就寝前の 22 時に投与することで、早朝~日中にかけての

私の治療方針

維持療法中のコントロールの指標は「ピットフォールと対策」で述べたが、著しくコントロール不良の場合は、小児期でも半減期の長い合成ステロイドを短期間投与することもある。また、成人身長にほぼ到達している場合には合成ステロイド投与を行い、コントロールの改善、たとえば女子では初経を認めることもある。

先天性副腎過形成症の場合、糖質コルチコイド不足により副腎髄質の形成不全がおこりエピネフリンの分泌が阻害されていること、また、21-水酸化酵素欠損症では中等度の運動後の血糖回復が遅れるとされているので、患者の状態をよく把握し、激しい運動、行事、遠足などの場合に、当日のみ糖質コルチコイド倍量の服用を行う場合もある。ただし、過剰投与にならないように配慮する。

17-OHP、ACTH は十分に抑制されたが、午後 12~22 時の投与前の時間帯において再上昇が認められた。したがって今後、2 回投与のほうがより効果的であろうと結論づけられている。今後、21-水酸化酵素欠損症患者において、副腎皮質の抑制、副腎アンドロゲン分泌の抑制がより容易になることが期待される。

先天性リポイド過形成症の 46, XX の患者で妊娠、分娩に至った症例も存在する。完全な男性外性器を有する 46, XY 男性で、色素沈着をきっかけに副腎不全と診断された例では StAR 異常が同定され、臨床型が予想よりも多様であることが報告された⁶⁾⁷⁾。

ピットフォールと対策

血清 17-OHP や血漿 ACTH は日内変動があるため、適切なコントロールの指標にするのは容易ではない。そのため、1 日蓄尿を行い 17-OHP の尿中代謝物である PT の 1 日排泄量を測定し、コントロールの良否を決定することを適宜行う。

また、先天性リポイド過形成症では色素沈着の改善は容易ではない。色素沈着の改善、副腎不全の回避の目的で、糖質コルチコイド過剰投与に陥りやすいため注意する。

Increased Na reabsorption via the Na–Cl cotransporter in autosomal recessive pseudohypoaldosteronism

Masanori Adachi · Yumi Asakura ·
Koji Muroya · Toshihiro Tajima · Kenji Fujieda ·
Emiko Kuribayashi · Shunya Uchida

Received: 29 May 2009 / Accepted: 28 February 2010
© Japanese Society of Nephrology 2010

Abstract

Background The autosomal recessive form of pseudo-hypoaldosteronism type 1 (AR-PHA1) is caused by loss-of-function mutations in the epithelial sodium channel subunit genes and is characterized by a multisystemic and lifelong severe salt-wasting tendency. However, we observed a male AR-PHA1 patient who exhibited less frequent salt wasting with advancing age, despite the cessation of daily salt supplementation.

Objective To elucidate the mechanism for the above phenomenon.

Methods We evaluated the sodium-reabsorption ability of his distal nephrons (from the distal convoluted tubules to the collecting ducts) and compared it to that of a patient with the dominant form of PHA1 (AD-PHA1) carrying a heterozygous NR3C2 (mineralocorticoid receptor) gene mutation. In addition, immunoblotting of the thiazide-sensitive Na⁺–Cl[–] cotransporter (NCC) protein was

conducted using urine samples from the AR- and AD-PHA1 patients.

Results The levels of sodium reabsorption that occurred via the distal nephrons were almost identical in the two PHA1 patients, despite their different molecular pathogenesises. Immunoblotting showed an increased urinary NCC protein level in the AR-PHA1 patient.

Conclusion Taken together, increased sodium reabsorption via the upregulation of the expression of NCC might have been responsible, at least in part, for the clinical improvement seen in an AR-PHA1 patient.

Keywords Aldosterone · ENaC ·
Epithelial sodium channel · Maximal water diuresis ·
Mineralocorticoid receptor

Introduction

Pseudohypoaldosteronism type 1 (PHA1) is a heritable disorder characterized by urinary sodium loss due to aldosterone resistance at the distal segment of the nephron [1, 2]. The autosomal recessive form of PHA1 (AR-PHA1) [OMIM#264350] is derived from loss-of-function mutations in the amiloride-sensitive epithelial sodium channel (ENaC) subunit genes and manifests as a life-threatening salt-wasting condition displaying multi-organ aldosterone unresponsiveness and involving the salivary glands, distal colon, and sweat glands. On the other hand, the autosomal dominant form PHA1 (AD-PHA1) [OMIM#177735] is caused by NR3C2 gene mutations coding for the mineralocorticoid receptor (MR), lacks extra-renal aldosterone unresponsiveness, and leads to mild to modest salt-wasting symptoms. The clinical courses of the two genetically different forms also vary

M. Adachi (✉) · Y. Asakura · K. Muroya
Department of Endocrinology and Metabolism,
Kanagawa Children's Medical Center, Mutsukawa 2-138-4,
Minami-ku, Yokohama 232-8555, Japan
e-mail: madachi@mars.sannet.ne.jp

T. Tajima
Department of Pediatrics, Hokkaido University School
of Medicine, N15, W7, Sapporo 060-0835, Japan

K. Fujieda
Department of Pediatrics, Asahikawa Medical College,
2-1-1 Midorigaoka, Higashi, Asahikawa 078-8510, Japan

E. Kuribayashi · S. Uchida
Department of Internal Medicine, Teikyo University School
of Medicine, Kaga 2-11-1, Itabashi-ku, Tokyo 173-8606, Japan

Published online: 08 April 2010

 Springer