

小児

Pediatric
Endocrinology

内分泌学



日本小児内分泌学会 [編]
The Japanese Society for Pediatric Endocrinology



診断と治療社

表 5 臨床検査(外来でのスクリーニング)

1. 一般血液検査
2. 一般生化学検査
3. 検尿
4. X線検査(手, 脊椎, 骨盤など)
5. 内分泌学的検査
甲状腺ホルモン, TSH, IGF-I, IGFBP-3, ゴナドトロピン(FSH, LH), 必要に応じて, テストステロン, エストラジオールなど
6. 染色体検査

は, GH 分泌不全に合併することもある。また, 身体所見などから甲状腺機能低下をある程度疑っている場合には, 最初から, 抗甲状腺抗体や抗 TSH 受容体抗体の測定を含めるとよい。血清(漿)中 GH 濃度測定は, 特殊な場合を除いて 1 回の採血ではほとんど意味がないが, IGF-I や IGFBP-3 の低値は GH 分泌不全を示唆する。年少児では, IGF-I 濃度の正常範囲が低いため, IGFBP-3 のほうがスクリーニングに適しているといわれている。ゴナドトロピン高値は, 原発性性腺機能低下を示す。Turner 症候群では, ゴナドトロピン高値を示すことが多いが, 必発ではなく, また低年齢児では高値を示さない。Turner 症候群の診断には染色体検査を行う。

以上のスクリーニング検査で, GH 分泌不全が疑われる場合, また否定する必要がある場合には負荷試験を行う。負荷試験は態勢が整っていれば外来でも実施可能であるが, インスリン負荷やグルカゴン負荷は, 低血糖に十分注意する。インスリン負荷, アルギニン負荷, L-ドパ負荷, クロニジン負荷, グルカゴン負荷, または, GHRP-2 負荷試験において, 負荷前および負荷後 120 分間(グルカゴン負荷では 180 分間, GHRP-2 負荷では 60 分間)にわたり, 30 分ごと(GHRP-2 負荷では 15 分ごと)に測定した血清(漿)中 GH 濃度(リコンビナント GH を標準品とする GH 測定法)の頂値が 6 ng/mL 以下(GHRP-2 負荷では 16 ng/mL 以下)である場合, 低反応とする。これらの負荷試験は正常者でも低反応を示すことが少なくないので, GH 分泌低下と診断するには, 2 種以上の負荷試験で低反応であることを示す必要がある。甲状腺機能低下, 尿崩症, 肥満, 体質性思春期遅発, 愛情遮断などでも GH の低反応を認めることがあるので注意する。

GH 分泌不全が認められた場合, また成長曲線などから GH 分泌不全が疑われる場合, 下垂体近傍の画像診断を行う。MRI により, 特発性 GH 分泌不全性低身長症では, 不連続な下垂体茎や異所性後葉を

認めることがあり, 反対に, これらの所見の存在は GH 分泌不全を疑わせる。

以上の検査を, その必要性, 実施可能性などを考慮して順次実施する。たとえば低身長であっても, 成長速度が正常の場合, 比較的年長の児では GH 分泌不全の否定のために負荷試験を行うこともあるが, 年少の場合には負担を考え, スクリーニング的な検査で大きな異常を認めなければしばらくは経過を観察する, などである。

これらの検査でホルモンの異常やそのほかの異常所見を認めない場合を体質性低身長とする。体質性低身長のうち, SGA で出生している場合を SGA 性低身長症, 家族的に低身長を認める場合を家族性低身長とし, これ以外を特発性低身長とする。

(立花克彦)

D. 成長障害にかかわる遺伝子とその分子基盤

1. GH-1 遺伝子異常症

GH が単独に低下, 欠損する状態が単独 GH 欠損症(isolated growth hormone deficiency: IGHD)である。遺伝形式により, 常染色体劣性を示す IGHD I A 型, IGHD I B 型, 常染色体優性遺伝形式を示す IGHD II 型, X 連鎖性を示す IGHD III 型に分類される¹⁻³⁾(表 6)。

ヒト GH の遺伝子は 17q22-24 上に存在し, その GHI 遺伝子は 5 個のエクソンよりなる。この遺伝子は 26 個のシグナルペプチド, 191 個のアミノ酸よりなる GH をコードしている。

IGHD I A 型は出生後早期より発症する成長障害, 低血糖などの症状を示す。顔貌は前額突出, 鞍鼻を示し, 乳児期はいわゆる人形様と称される。このタイプでは GH 分泌は完全欠損を示す。ほとんどの症例は GHI 遺伝子の欠損によって発症する。まれにナンセンス変異と GHI 遺伝子の欠失の複合ヘテロ接合体の報告もみられる。

IGHD I A 型では GH 治療に対して GH 抗体を産生して抵抗性を示すこともある。この場合は IGF-I 治療を行う。IGHD I B 型は I A 型同様に常染色体劣性遺伝形式を示すが, 低身長の程度は I A 型に比較し

表6 遺伝性 GH 単独欠損症(IGHD)・生物学的不活性 GH の分子遺伝学的成因

IGHD	遺伝形式	原因
I A	AR	<i>GH1</i> 欠失/ <i>GH1</i> 変異
I B	AR	<i>GH1</i> 変異/ <i>GHRH</i> 受容体変異
II	AD	<i>GH1</i> 変異
III	X連鎖	<i>SOX3</i> 変異/未同定
生物学的不活性 GH	AR/AD	<i>GH1</i> 変異(D115G, R77C, C53S の3変異のみ)

AR：常染色体劣性/AD：常染色体優性

軽度である。GH 分泌は GH 分泌刺激に対してわずかに分泌を認める。この成因は *GH1* 遺伝子変異によるが、*GHRH* 受容体異常によって発症する場合もある。

IGHD II 型は常染色体優性遺伝を示し、*GH1* 遺伝子のヘテロのイントロンの変異やヘテロのミスセンス変異によって発症する。優性遺伝形式を示す原因は変異 GH が正常 GH の分泌を阻害する優性阻害効果による。

IGHD III 型は X 連鎖性をとるが、GH 欠損に精神発達遅滞を伴うものなどいくつかの表現型の違いがある。その原因の一つとして Laumonnier らにより Xq26.3 領域に存在する *SOX3* 遺伝子異常による家系が 1 例報告されている⁴⁾。この変異は *SOX3* の 33 塩基が反復され、11 個のアラニンが追加される変異であった。この家系中の GHD と精神発達遅滞を示した 8 名に同一の変異が認められている。この論文ではさらに 2 家系の GHD と精神発達遅滞を示す患者について *SOX3* を解析しているが、異常は認められていない。また *SOX3* の存在する Xq26.1-q27.3 領域が重複する患者が下垂体機能低下症、MRI で下垂体前葉低形成、異所性後葉と精神運動発達遅滞を起こす⁵⁾。したがってこの領域に *SOX3* とは別の GH 分泌、下垂体発生に関与する遺伝子が存在する可能性がある。

2. GHRH 受容体遺伝子異常症

GHRH 受容体遺伝子は染色体 7q15 に存在し、13 個のエクソンより構成される。この受容体は G 蛋白にカップリングする 7 回膜貫通型である。遺伝性 GH 欠損マウス (little マウス) で *GHRH* 受容体の異常が見出された。そのうち 1998 年に *GHRH* 受容体異常症がヒトではじめて報告された⁶⁾。その変異は *GHRH* 受容体の 50 番目のグルタミン酸が終止コドンへ置換するもので、患者はそのホモ接合体の変異であった。この報告によれば、無治療で -7 SD の低身長となる。しかし、低血糖は認めず、IGHDIA にみられる前額突出、鞍鼻は認めていない。しかしその後古典的

GH 欠損様顔貌をもつ症例も報告されている⁷⁻⁹⁾。GH 分泌は完全に欠損するものから、やや分泌が認められる症例までである。下垂体前葉の MRI 所見については正常に比較し、多くが低形成であるが、正常サイズや、やや大きい症例も報告されている。現在まで報告されている *GHRH* 受容体変異は 5' 上流領域の PIT 結合領域の異常、7 個のミスセンス変異、2 個の終止コドン、二つの微小欠失、5 個のスプライシング変異である。わが国でも堀川らがエクソン 12 の 4 塩基欠失による *GHRH* 受容体異常を報告している。

3. 生物学的不活性型 GH

1978 年に Kowarski らが血中 GH は正常あるいは高値にもかかわらず、その作用が認められずに血中 IGF-I は低値を示す症例を報告した。この患者は GH 治療に良好な反応を示し、GH が生物学的に不活性であることが示唆された¹⁰⁾。その後 1996 年に Takahashi らによってはじめて詳細に生物学的不活性型 GH のメカニズムが解明された¹¹⁾。この症例の精査時の身長は -6.1 SD で、血清 IGF-I は低値、血清 GH の分泌は基礎値、夜間分泌、GH 分泌試験後の頂値も極めて高値を示し、GH 治療に対しては良好に反応した。彼らはこの症例で *GH1* 遺伝子にヘテロのミスセンス変異 (R77C) を同定した。このアミノ酸置換により GH はその受容体への結合能が逆に増強し、GH 受容体の立体構造の異常を起こすことが *in vitro* で示された。さらに Takahashi らは GH の D112G の変異をもつ症例を報告している¹²⁾。この症例では -3.6 SD の低身長である。この D112G は GH 受容体への結合は可能であるが、R77C 変異と同様に GH 受容体の立体構造に変化を起こし、GH 受容体以降のシグナル伝達を障害させる。外国からは C53S のホモ接合体の変異が報告されている¹³⁾。この症例は 9 歳で精査が行われているが、身長は -3.6 SD であった。血清 IGF-I は低値、GH は基礎値、頂値とも高値、IGFBP-3 はほぼ正常、IGF-I 産生試験では IGF-

I, IGFBP-3とも良好に上昇し, GH治療に反応した. この症例のC53S変異はGHのCys-53とCys-165のS-S結合の部位に起こっており, GH自体の構造変化を起こし, GH受容体への結合能の低下が起こることが示されている.

4. GH受容体遺伝子異常症

Laronらによって1966年に血中GHが高値にもかかわらず, 低身長, 低血糖などの重症なGH欠損症を示す兄弟例が報告された. 1989年にこの疾患がGH受容体の異常によることが判明し, 発見者の名にちなんで, Laron症候群ともよばれる¹⁴⁾. GH受容体遺伝子は第5染色体p13.1-p12に存在し, 9個のエクソンより構成される. エクソン3~7は大きな細胞外ドメインを, エクソン8は膜貫通部分, エクソン9~10は細胞内ドメインをコードする. 今までエクソンの欠損, ナンセンス変異, スプライシング変異, ミスセンス変異など60以上のGH受容体変異が同定されている¹⁵⁾. ほとんどの変異はホモ接合体, 複合ヘテロ接合体で, 常染色体劣性遺伝形式をとる. これらの変異により, GH受容体に対するGH結合能が低下, あるいはGH受容体の細胞表面への発現低下が起こる.

臨床症状は重症なGH単独欠損と同様, しばしば低血糖による症状を示し, 円形顔貌, 前額部突出, 鼻根平坦の特徴的顔貌, 小さな手足を示す. 出生時の身長はやや低く, その後生後4ヶ月頃より, 著明に成長率が低下し, -4~-10SDの低身長で経過する. 無治療の成人身長は100~140cmと報告されている. 性腺系では男児では小陰茎, 陰嚢, 精巣の発育不全が出生時より認められ, 女子においても, 外陰部が小さく, エコーでは卵巣が小さいことが報告されている. 男女とも思春期遅発傾向だが, 最終的には男女とも生殖能力は正常である.

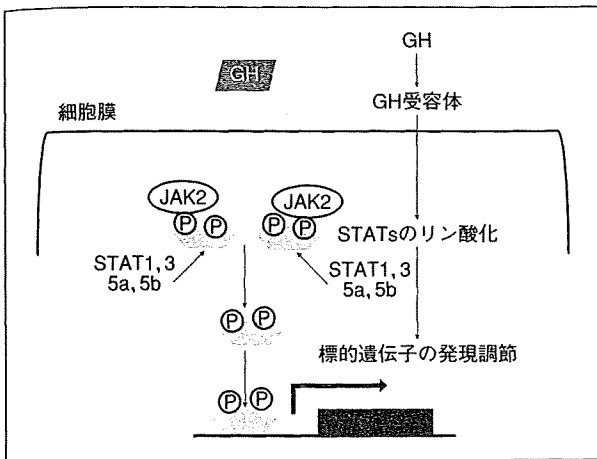
内分泌学的にはGHの基礎値, 負荷試験後の頂値も上昇し, ランダムな値でも10ng/mLを超えることが多い. GHの夜間分泌も亢進する. 血清IGF-IとIGFBP-3は低値を示す. GH結合蛋白(GH-BP)はGH受容体の細胞外領域が蛋白分解酵素によって切断され, 血中に遊離したものであるが, GH-BPは低値を示すことがほとんどである. しかしGH受容体異常症のなかにはGH-BPの濃度がほぼ正常, 逆に高値を示す症例も存在する. 治療としてGHは無効であり, IGF-Iの投与を行う.

5. JAK/STATシグナル系の異常

GH受容体はGHに結合していない状態ですでにダイマーを形成して細胞膜に存在し, GHの結合とともに立体構造変化を起こし, JAK2を活性化する¹⁶⁾. JAK2の活性化によりGH受容体のいくつかのチロシン残基のリン酸化が起こり, 引き続き情報伝達を行うエフェクターがリン酸化を受け, GHによるシグナル伝達が起こる. リン酸化を受けるエフェクターの一つにSTATファミリーがある. ヒトSTATは七つのファミリーより形成され, GHによってSTAT1, 3, 5a, 5bのリン酸化が起こる. これにより, STATsは核内に移行し, GHによって発現が変化するDNAに結合し, 転写を調節する(図10). このSTATsのなかではSTAT5bが出生後の成長に最も重要である. 2003年にはじめてこの異常によってヒトで著しい低身長が起こることが報告された¹⁷⁾. この症例は血族婚の両親から出生した女児で33週, 出生体重は1,400gである. 臨床的には乳児期よりの著しい成長障害を示し, GH欠損様顔貌を呈し, 16歳時の身長は117.8cm, -7.5SDであった. 血清IGF-I, IGFBP-3, acid-labile subunit(ALS)は極めて低値であるが, GHの基礎値, 負荷試験後の頂値は高値を示した. この症例の線維芽細胞でSTAT5bの発現が減少し, STAT5b遺伝子解析の結果ではSH2ドメインにA630Pの変異がホモ接合体で同定された. その後, 現在までに6例のSTAT5bの報告があるが, いずれもホモ接合体の変異である^{17~22)}(図11). 表7に臨床的, 生化学所見をまとめた. 臨床的にはGHDあるいはGH受容体異常と同じく出生時の体重はやや小さめから正常であるが, 重症な成長の障害は1年以内に発症する. 身長は-5.6~-9.9SDである. 内分泌学的には血清IGF-I, IGFBP-3, ALSは低値, GHは正常~高値を示す. GH投与では効果が認められない. 上記の所見からは, STAT5b異常は重症なGH受容体異常との鑑別がむずかしい. しかしSTAT5b異常の患者では6例中4例で, 繰り返す肺炎, 慢性下痢, 発疹, 若年性特発性関節炎などの免疫異常を伴っており, 鑑別に重要な所見である. 免疫異常が発症する一つのメカニズムとしてIL-2を介するシグナル系の異常が存在すると報告されているが, 完全には解明されていない²²⁾.

6. IGF-I異常症

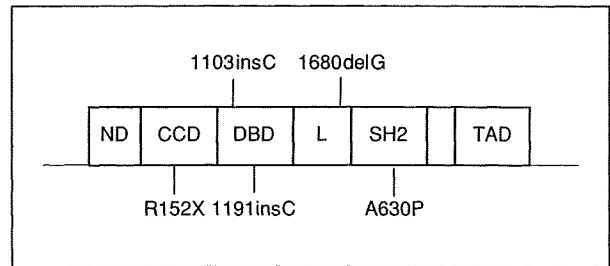
IGF-I欠損症はノックアウトマウスモデルより,



【図10】 GH受容体-STAT系のシグナル伝達

GH受容体は620個のアミノ酸よりなるサイトカイン受容体スーパーファミリーに属する1回膜貫通型の受容体である。GH受容体はGHに結合しない状態ですでにダイマーを形成している。GHの作用はGH受容体と結合することによって発揮され、janus tyrosine kinase 2 (JAK2)のGH受容体 Box1領域への結合が促進される。これによりJAK2が活性化、STAT1, STAT3, STAT5a, 5bがリン酸化され核内に移動し、遺伝子の転写制御を行い、GHのさまざまな作用が発揮される。

子宮内発育不全、著しい低身長を呈することが予想されていた。ヒトでは現在までに3例のIGF-I異常症の報告があるが、やはりロックアウトマウスモデルと同様に重症な子宮内発育不全、著しい成長障害を呈する²³⁻²⁵。そのほか小頭症、感音難聴、精神発達遅滞、骨粗鬆症を伴うことが報告されている。その特徴を表7にまとめた。しかしGH完全欠損やGH受容体異常にみられる低血糖は認められない。いずれも男性例であるが外性器の低形成はなく、2例は年齢とともに二次性徴が遅延しながらも出現している。IGF1遺伝子の異常であるが、1例目はIGF1遺伝子のエクソン4, 5の欠損²³、2例目は3'端ポリAテイルの異常でmRNAの合成障害を引き起こすと考えられる²⁴。3例目はミスセンス変異(V44M)である²⁵。1例目の男性は出生時の身長は-5.4 SD、体重は-3.9 SD、頭囲-4.9 SDであった。その後著しい成長障害を示し15歳時の身長は-6.9 SDである。3例目の男性は出生時身長が-4.3 SD、成人身長が-8.5 SDである。1, 2例目ではGHの分泌は正常から高値、IGF-Iは低値であった。GH依存性のIGFBP-3、ALSの血清値は正常範囲である。V44Mの変異IGF-Iは*in vitro*の解析の結果、IGFBP-3-ALSとは正常に結合し複合体形成を行うが、IGF-I受容体への結合能の低下、その結果受容体のリン酸化能も低下していた。この患者の血清IGF-Iは逆に高値を示し、いわゆる生物学的不活性型IGF-Iの状態といえる。さらに家系解析では、この変異を有する9人の保因者



【図11】 STAT5bの構造とその変異

STAT5bとその変異。すべてホモ接合体の変異である。ND: N-terminal domain/CCD: coiled-coiled domain/DBA: DNA-binding domain/L: linker domain/SH2: src-homology domain/TAD: transactivation domain。

は低出生体重、軽度の低身長(-1 SD)、軽度の小頭症(-1 SD)を呈していた。したがってIGF-Iのヘテロ変異により低身長を示す可能性がある。

7. ALS 遺伝子異常症

血中IGF-Iは80~85%がその結合蛋白IGFBP-3とALSと3量体を形成し、血液中に存在し、IGF-Iの血管外への漏出を防ぎ、半減期を延長させている。ALSはGHの刺激により肝臓で産生される糖蛋白で、そのほとんどが血中に存在する。ALSの異常は今のところ10名、ホモ接合体変異あるいは複合ヘテロ接合体の9個の変異が報告されている²⁶⁻³¹。表7に臨床症状、生化学所見をまとめた。臨床的には出生体重はほぼ正常であるが、軽度低出生体重児(-1.93 SD)の症例が報告されている。その低身長は乳幼児期から徐々に明らかになってくるが、-2.0~-3.0 SDで経過する。思春期は遅発する傾向にあり、その結果成人身長が-0.5 SDに到達した症例も報告されている。血中ALSは測定感度以下、IGF-I, IGFBP-3低値、GHは基礎値、負荷試験後の頂値とも正常からやや高い反応を示す。GH治療に対する反応性はIGF-Iのクリアランスが亢進し、良好ではない。

8. IGF-I受容体遺伝子異常症

IGF-I受容体異常症は現在までに6家系で報告されている³²⁻³⁶。臨床症状、その変異についてまとめた(表7, 図12)。最初の報告(症例1)の1家系は発端者がR108QとK115Nを複合ヘテロ接合体でもつ女性患者で、重症な子宮内発育不全(出生体重-3.5 SD)、著しい出生後の低身長を示し、成人身長は-4.8 SDである³⁴。軽度の精神運動発達遅滞を認めた。二次性徴の発来は正常であった。IGF-I欠損と違い、難聴は認められない。血清GH, IGF-I, IGFBP-3, ALS

表 7 IGF-I, IGF-I 受容体, STAT5b 異常による症状・生化学所見

	STAT5b 変異	IGF-I 欠損	IGF-I ミスセンス変異	IGF-I 受容体変異	ALS 変異
出生時	体重	正常～やや低下	低下	低下	正常～やや低下
	身長	正常～やや低下	低下	低下	正常～やや低下
	運動発達	正常	遅滞	遅滞	正常/遅滞
	精神発達	正常	遅滞	遅滞	正常/遅滞
	免疫不全	あり/なし	なし	なし	なし
臨床症状	身長	低下	低下(重症)	低下(重症)	低下#
	体重	低下	低下	低下	低下
	頭囲	NM	低下	低下	低下
	随伴症状	肺炎, 肺線維症 下痢, JIA* など	感音難聴	感音難聴	感音難聴はなし
生化学所見	GH	高値	高値	高値	高値/正常
	IGF-I	低値	低値	低値	高値/正常
	IGFBP-3	低値	正常	正常	正常
	ALS	低値	正常	正常	高値
	インスリン	正常	上昇	正常	NM
骨所見	骨年齢	遅延	遅延	遅延	遅延
	骨密度	NM	低下	低下	1例正常

複合ヘテロ接合体は IGF-I 欠損と同じく重症な成長障害, ヘテロ接合体の報告は -4SD ~ -2SD. NM, 記載なし.
* JIA: juvenile idiopathic arthritis

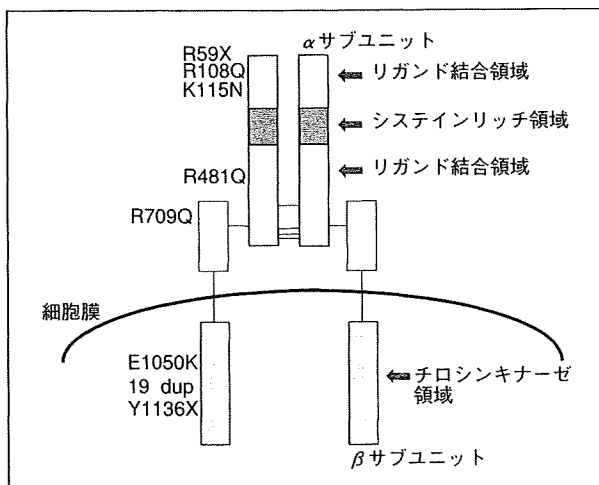


図 12 IGF-I 受容体の構造とその変異

R108Q と K115N は複合ヘテロ接合体で発症している。そのほかはすべてヘテロ接合体の変異である。

は高値を示している。ヘテロ接合体である両親は -2.0 SD の低出生体重を認め、成人身長は父が -2.8 SD、母が -1.6 SD であった。これら二つの変異はともに受容体の IGF-I 結合領域に存在していた(図 12)。この症例では GH 投与が行われており、成長率の改善(3.6 cm~6.5 cm/年)を認め、IGF-I を介さない GH の直接作用と考えられる。

2 例目は R59X のヘテロ接合体変異によって発症し

た男児である。子宮内発育不全(出生体重は -3.5 SD、身長は -5.8 SD)、小頭囲(-4.6 SD)を呈していた。また軽度の運動発達遅滞を認めている。出生後の低身長は -2.6 SD であった。家系解析では弟、母が同じ変異を有しており、弟は軽度の子宮内発育不全、同じく母も子宮内発育不全で、母の成人身長は -2.6 SD である。

3 例目はわが国からの Kawashima らの報告である³³⁾。6 歳の女兒で軽度の子宮内発育不全(出生体重は -1.5 SD、身長は -1.0 SD)、6 歳の身長は -2.1 SD であった。IQ は 60 である。この患者では R709Q の変異がヘテロ接合体で同定されている。同じ変異を母が有しており、成人身長は -2.9 SD、出生体重は -1.6 SD であった。*in vitro* の解析では変異 IGF-I 受容体は IGF-I 刺激によるリン酸化能の低下を認めた。

4 例目は 35 歳女性であるが、子宮内発育不全(出生体重は -2.1 SD、身長は -0.34 SD)、哺乳不良を示し、その後も成長は障害され、成人身長は -4.0 SD であった³⁴⁾。小頭症(-3.0 SD)を認めるが、精神運動発達には正常であった。この患者より出生した女兒も同様に子宮内発育不全(出生体重は -3.3 SD、身長は -4.2 SD)、小頭症(-5.6 SD)、哺乳不良を伴い、出生後の低身長(-4 SD)を示している。この母子例では E1050K の変異がヘテロ接合体で同定された。

5例目は13歳女児でやはり子宮内発育不全を示した(出生体重は -3.1 SD, 身長は -4.9 SD). 身長は -5.0 SD で二次性徴は認められている³⁵⁾. この患者ではR481Qをヘテロで認められている. 同じ変異を有している母, 母方叔母はそれぞれ -5.7 SD, -5.0 SD の低身長を認めている. 最近ではエクソン18の19塩基の重複の1家系が報告された³⁶⁾. 発端者はやはり低出生体重児で9.6歳の身長が -3.6 SD, 母親も同変異を有するが成人身長は -4.6 SDであった. この親子に認められた19塩基の重複によって, IGF-I受容体遺伝子のコドン1106のチロシンが終止コドンへ置換されていた.

9. SHOX 異常症

SHOX(short stature homeobox containing gene)遺伝子はX染色体短腕末端とY染色体短腕末端の約2.6 Mbの短腕擬常染色体領域(short arm pseudo-autosomal region, PAR1)に存在する. 一般にPAR内の遺伝子はX不活性化を受けず, 男女とも2コピーずつ存在する. SHOX 遺伝子は正常では男女ともに2コピーの活性型として存在し, SHOX 遺伝子のハプロ不全は低身長, Turner症候群の骨格症状, Madelung変形を特徴とするLéri-Weill軟骨骨異形成症(LWD)を発症する. SHOX 遺伝子のホモ接合体の異常はLanger型中肢骨短縮症を起こす^{37,38)}.

SHOXヘテロ異常はSHOX遺伝子内の変異の割合は少なく, 70%以上はSHOX遺伝子を含む領域の微小欠失によって発症する. これはSHOX遺伝子近傍の周辺が反復配列に富むため, 不均衡交叉が生じやすいことによる.

ヒトでのSHOXの発現は胎児期より認められており, その部位は骨端成長軟骨板で, 小児期には骨端成長軟骨板の増殖軟骨細胞層, 肥大軟骨細胞層に認められる³⁹⁾. *in vitro*でのSHOX遺伝子の軟骨細胞, 線維芽細胞への強制発現の実験では正常SHOXは細胞周期の停止, アポトーシスを誘導すること, SHOXのC末端を欠く変異体の導入によっては, これらの現象が認められなくなる. したがって, SHOXの変異によって軟骨細胞の異常増殖・異常分化が起こり, 骨端成長軟骨板の機能障害が惹起され, 成長が障害されると推定されるが, 詳細なメカニズムは十分には判明していない.

臨床的にはSHOXハプロ不全による骨症状に多様性が認められ, ①骨所見が全く正常な場合, ②外反肘, 第4中手骨短縮を有するがLWDと中肢骨短縮

と認めない場合, ③外反肘と第4中手骨短縮を認めないが, LWDと中肢骨短縮を有する場合, ④外反肘, 第4中手骨短縮とLWD, 中肢骨短縮をともに有する場合に分類される^{37,38)}. 出生時身長・体重は -0.5 ~ -1.1 SDとなり, 胎児期より成長の障害が起こっている. このことはSHOXの胎児期よりの発現の結果と矛盾しない. LWDを有するかどうかによって成長障害の程度に差を認める. LWDを認めない症例では乳児期から小児期にかけて身長は -2 SD程度で推移する. 一方LWDを有する症例では思春期前は -2 SDに沿って成長するが, 思春期になると成長速度は急速に低下し, 成人身長の低下をきたす. この思春期年齢からの成長の障害は下肢長の短縮が主であり, 座高/身長比が増大することになる. また両指間距離の短縮も起こる. これは四肢遠位部が, 思春期にエストロゲンの分泌により強く障害を受けるためである. 同様にエストロゲンの作用により, Madelung変形などの骨症状は男性より女性で思春期に増悪し, 重症化する.

特発性低身長症でSHOXのヘテロ異常の頻度はいくつもの報告があり, 約1~2%の頻度とされている. しかしこれらの報告でもLWDが存在する例では約90%でSHOX遺伝子の異常が認められた. これに加えてSHOX異常を疑わせる所見としては前述したように座高/身長比の増加があった.

成長ホルモン治療の有効性について検討されている⁴⁰⁾. 女子15名, 男子12名のSHOX遺伝子異常が同定されている思春期前の症例に対して0.35 mg/kg/週のGH治療を2年間行い, 女子13名, 男子12名の同じくSHOX遺伝子異常のある無治療群と比較・検討した. その結果, 投与後1年目の身長獲得はGH治療群 8.7 ± 0.3 cm, 無治療群 5.2 ± 0.2 cmで成長率の改善を認め, 特に骨成熟, プロポーションの異常, 思春期の進行を早めるなどの問題点は認められなかった. しかし短期間の投与であること, 本症では思春期に特に成長率が低下するが, 今回の検討では思春期前の治療で, その時期以降の成長は未解決であることなど, GH治療の有効性についてはさらなる検討が必要である.

文 献

- 1) Phillips JA, III: Inherited defects in growth hormone synthesis and action. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds.), *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease*. Vol. II. 7th ed. McGraw-Hill, New York, 3023-3044, 1995
- 2) 木下英一: 遺伝性成長ホルモン分泌不全症. 日児誌 107:

- 869-881, 2003
- 3) 木下英一, 他: GH-IGF-系の異常による成長障害. 小児科診療 10: 1591-1598, 2004
 - 4) Laumonier F, *et al.*: Transcription factor SOX3 is involved in X-linked mental retardation with growth hormone deficiency. *Am J Hum Genet* 71: 1450-1455, 2002
 - 5) Woods KS, *et al.*: Over- and underdosage of SOX3 is associated with infundibular hypoplasia and Hypopituitarism. *Am J Hum Genet* 76: 833-849, 2005
 - 6) Maheshwari HG, *et al.*: Phenotype and genetic analysis of a syndrome caused by an inactivating mutation in the growth hormone-releasing hormone receptor: Dwarfism of Sindh. *J Clin Endocrinol Metab* 83: 4065-4074, 1998
 - 7) Salvatori R, *et al.*: Three new mutations in the gene for the growth hormone (GH)-releasing hormone receptor in familial isolated GH deficiency type I B. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 273-279, 2001
 - 8) Salvatori R, *et al.*: Decreased expression of the GHRH receptor gene due to a mutation in a Pit-1 binding site. *Mol Endocrinol* 16: 450-458, 2002.
 - 9) 堀川玲子: GH-RH 受容体異常による GH 欠損症. 日本臨床 60: 297-305, 2002
 - 10) Kowarski A, *et al.*: Growth failure with normal serum RIA-GH and low somatomedin activity: somatomedin restoration and growth acceleration after exogenous GH. *J Clin Endocr Metab* 47: 461-464, 1978
 - 11) Takahashi Y, *et al.*: Brief report: short stature caused by a mutant growth hormone. *N Engl J Med* 334: 432-436, 1996
 - 12) Takahashi Y, *et al.*: Biologically inactive growth hormone caused by an amino acid substitution. *J Clin Invest* 100: 1159-1165, 1997
 - 13) Besson A, *et al.*: Short stature caused by a biologically inactive mutant growth hormone (GH-C53S). *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2493-2499, 2005
 - 14) Laron Z, *et al.*: Growth hormone resistance. *Ann Clin Res* 12: 269-277, 1980
 - 15) Rosenfeld RG, *et al.*: Defects in growth hormone receptor signaling. *Trends Endocrinol Metab* 18: 134-41, 2007
 - 16) Brown RJ, *et al.*: Model for growth hormone receptor activation based on subunit rotation within a receptor dimer. *Nature Struct Biol* 12: 814-821, 2005
 - 17) Kofoed EM, *et al.*: Growth hormone insensitivity associated with a STAT5b mutation. *N Engl J Med* 349: 1139-1147, 2003
 - 18) Hwa V, *et al.*: Growth hormone insensitivity and severe short stature in siblings: a novel mutation at the exon 13-intron 13 junction of the STAT5b gene. *Horm Res* 68: 218-224, 2007
 - 19) Vidarsdottir S, *et al.*: Clinical and biochemical characteristics of a male patient with a novel homozygous STAT5b mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3482-3485, 2006
 - 20) Walenkamp ML, *et al.*: Growth hormone secretion and immunological function of a male patient with a homozygous STAT5b mutation. *Eur J Endocrinol* 156: 155-165, 2007
 - 21) Hwa V, *et al.*: Severe growth hormone insensitivity resulting from total absence of signal transducer and activator of transcription 5b. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 4260-4266, 2005
 - 22) Bernasconi A, *et al.*: Characterization of immunodeficiency in a patient with growth hormone insensitivity secondary to a novel STAT5b gene mutation. *Pediatrics* 118: e1584-1592, 2006
 - 23) Woods KA, *et al.*: Intrauterine growth retardation and postnatal growth failure associated with deletion of the insulin-like growth factor I gene. *N Engl J Med* 335: 1363-1367, 1996
 - 24) Bonapace G, *et al.*: A novel mutation in a patient with insulin-like growth factor 1 (IGF1) deficiency. *J Med Genet* 40: 913-917, 2003
 - 25) Walenkamp MJ, *et al.*: Homozygous and heterozygous expression of a novel insulin-like growth factor-I mutation. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2855-2864, 2005
 - 26) Domene HM, *et al.*: Deficiency of the circulating insulin-like growth factor system associated with inactivation of the acid-labile subunit gene. *N Engl J Med* 350: 570-577, 2004
 - 27) Hwa V, *et al.*: Total absence of functional acid labile subunit, resulting in severe insulin-like growth factor deficiency and moderate growth failure. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 1826-1831, 2006
 - 28) Domene HM, *et al.*: Phenotypic effects of null and haploinsufficiency of acid-labile subunit in a family with two novel IGFALS gene mutations. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 4444-4450, 2007
 - 29) van Duyvenvoorde HA, *et al.*: Homozygous and heterozygous expression of a novel mutation of the acid-labile subunit. *Eur J Endocrinol* 59: 113-120, 2008
 - 30) Heath KE, *et al.*: Primary acid-labile subunit deficiency due to recessive IGFALS mutations results in postnatal growth deficit associated with low circulating insulin growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3 levels, and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1616-1624, 2008
 - 31) Fofanova-Gambetti OV, *et al.*: Three novel IGFALS gene mutations resulting in total ALS and severe circulating IGF-I/IGFBP-3 deficiency in children of different ethnic origins. *Horm Res* 71: 100-110, 2009
 - 32) Abuzzahab MJ, *et al.*: IGF-I receptor mutations resulting in intrauterine and postnatal growth retardation. *N Engl J Med* 349: 2212-2222, 2003
 - 33) Kawashima Y, *et al.*: Mutation at cleavage site of insulin-like growth factor receptor in a short-stature child born with intrauterine growth retardation. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 4679-4687, 2005
 - 34) Walenkamp MJ, *et al.*: A variable degree of intrauterine and postnatal growth retardation in a family with a missense mutation in the insulin-like growth factor I receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 3062-3070, 2006
 - 35) Inagaki K, *et al.*: A familial insulin-like growth factor-I receptor mutant leads to short stature: clinical and biochemical characterization. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1542-1548, 2007
 - 36) Fang P, *et al.*: Familial short stature caused by haploinsufficiency of the insulin-like growth factor I receptor due to nonsense-mediated mRNA decay. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1740-1747, 2009
 - 37) 緒方 勤, 他: Leri-Weill 症候群. 日本臨床 28: 427-432, 2006
 - 38) 深見真紀, 他: SHOX 異常症. 小児科診療 67: 1609-1616, 2004
 - 39) Munns CJF, *et al.*: Expression of SHOX in human fetal and childhood growth plate. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 4130-4135, 2004

40) Blum WF, et al. : Growth hormone is effective in treatment of short stature associated with short stature homeobox-containing gene deficiency : Two-year results of a randomized, controlled, multicenter trial. *J Clin Endocrinol Metab* 92 : 219-228, 2007

(田島敏広)

E. 成長ホルモン分泌不全性低身長症と成人成長ホルモン分泌不全症

成長ホルモン(GH)は生涯にわたって分泌され(図13)¹⁾、蛋白質、糖質、脂質、骨および水代謝に関与し、全身の諸臓器に作用して体の恒常性を保持する。小児期でのGH分泌不全症(GHD)は、成長ホルモン分泌不全性低身長症とよばれ成長障害(低身長)を主症状とするが、GH不足による代謝異常に伴う体組成の悪化や脂質異常も進行しはじめている。成人期では、代謝異常による所見は悪化し、体脂肪量増加と除脂肪体重減少、動脈硬化危険因子の増加、スタミナ低下、集中力低下などによるQOLの低下が著明となる。

本症では、GH以外の下垂体ホルモンの分泌不全を伴うこともまれではなく、甲状腺、性腺、副腎などの機能低下症状の有無に注意する。成人GHDでは、動脈硬化性疾患による標準化死亡率が高く(表8)、長期にわたるGH不足がその原因として危惧され、小児期から成人期へ向けての治療継続が推奨された²⁾。

日本でも成人GHDにおけるGHの有効性が確認され、2006年4月よりGHDにおけるGH生涯補充治療が可能となった。

1) 成長ホルモン分泌不全性低身長症

a. 病因

頻度は特発性GHD 90%、器質性GHD 10%で、遺伝性疾患はまれである。器質性GHDの内訳は、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫、そのほかの脳腫瘍、白血病などである。周産期異常を伴う症例では、MRI検査で下垂体茎切断、下垂体低形成、異所性下垂体後葉を認める場合がある(図14)。

男女比は特発性2.2:1、器質性1.2:1で特発性では男児に多い。頻度は6~17歳の学童期で、1万人あたり男児2.14人、女児0.71人³⁾。

特発性GHDには一過性GHDが含まれるため、生涯にわたるGH補充が必要か否かの判定には成長終了後にGH分泌能の再検査が必要となる。器質性の場合、大部分の症例はGH分泌不全が成人期まで続く。

b. 症状および臨床所見

成長障害の客観的表現として、身長SDスコアを使用する。身長SDスコア計算式は本章Cを参照。

身長SDスコアが-2.0SD以下(6歳未満では-1.5

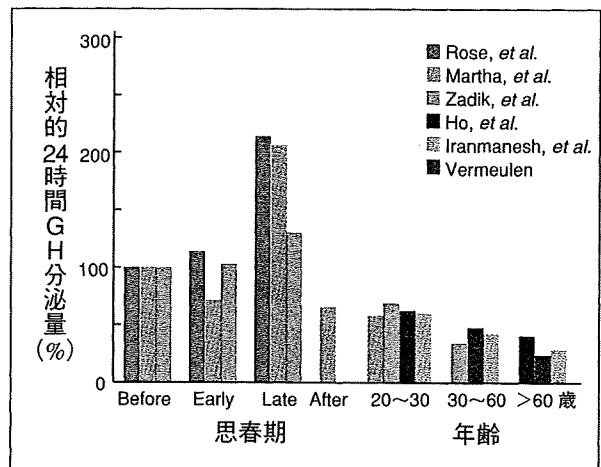


図13 生涯にわたる成長ホルモン分泌

[Ho KK, et al. : Aging and growth hormone. *Horm Res* 40 : 80-86, 1993より改変]

表8 下垂体機能低下症における標準化死亡率(observed/expected)

	症例数(男:女)	男	女	全体	p	持発性(%)
Rosen*1	333(204:129)	1.47	2.83	1.81	<0.001	53(15.9)#
Bates*2	172(102:70)	1.50	2.29*	1.73	<0.01	14(8.1)
Bulow*3	344(214:130)	1.91	2.93*	2.17	<0.01	0#
Tomlinson*4	1,014(514:500)	1.57	2.29*	1.87	<0.0001	92(9.1)
Svensson*5	1,411(747:664)	3.36	4.54	3.80	<0.001	24/289(8.3) (前方視)#

GHDが脳-心血管系疾患による死亡と関連する/* 性差に有意差あり

*1 *Lancet* 336 : 285, 1990 / *2 *JCE&M* 81 : 1169, 1996 / *3 *Clin Endocrinol* 46 : 75, 1997

*4 *Lancet* 357 : 425, 2001 / *5 *JCE & M* 89 : 3306, 2004

・ **JCOPY** <社>出版者著作権管理機構 委託出版物
本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。
複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構 (電
話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp)
の許諾を得てください。

しょうにないぶんびつがく
小児内分泌学

ISBN978-4-7878-1752-5

2009年12月25日 初版第1刷発行

編 集 にほんしょうにないぶんびつがくかい
日本小児内分泌学会
発 行 者 藤実彰一
発 行 所 株式会社 診断と治療社
〒100-0014 東京都千代田区永田町 2-14-2 山王グランドビル 4 階
TEL : 03-3580-2770 (営業) 03-3580-2750 (編集)
FAX : 03-3580-2776
E-mail : eigyobu@shindan.co.jp (営業)
 hen@shindan.co.jp (編集)
URL : <http://www.shindan.co.jp/>
振替 : 00170-9-30203
表紙デザイン 大嶋常夫
印刷・製本 三報社印刷株式会社
用 紙 柏原紙商事株式会社

© 日本小児内分泌学会, 2009. Printed in Japan.
乱丁・落丁の場合はお取り替えいたします。

[検印省略]

小児

Pediatric
Endocrinology

内分泌学



日本小児内分泌学会 [編]
The Japanese Society for Pediatric Endocrinology



診断と治療社

宮内発育遅滞(IUGR), 骨幹端異形成(metaphyseal dysplasia), 副腎低形成(adrenal hypoplasia congenita), 外性器異常(genital anomalies)を特徴とする疾患として報告, その後何例かが続いて報告された⁸⁾. 副腎不全は新生児期に認められることが多い. わが国においても濱嶋らが新生児期に副腎不全, 尿道下裂, 停留精巣にて診断, それを契機に兄, 姉の診断に至った家族例を報告している⁹⁾. また最近ではその詳細な骨所見の変化が Amano らによって報告されている¹⁰⁾. 本症の原因は現在のところ不明である.

4) 治療

グルココルチコイド, ミネラルコルチコイドの投与をリポイド過形成症, 21 水酸化酵素欠損症の治療と同様に行う. *DAX1* 異常の場合, 男子で HH を併発した場合はテストステロン補充を行う. 現在まで男子で生殖能力をもった症例は報告されていない. *SFI/Ad4BP* 異常症の 46,XY 女性では残存性腺の摘出を行う.

文 献

- 1) Fujieda K, *et al.*: Molecular pathogenesis of lipoid adrenal hyperplasia and adrenal hypoplasia congenita. *J Steroid Biochem Mol Biol* 85: 483-489, 2003
- 2) Zanaria E, *et al.*: An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita. *Nature* 372: 635-641, 1994
- 3) Okuhara K, *et al.*: Four patients with adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism caused by *DAX-1* gene mutations: mutant *DAX-1* failed to repress steroidogenic acute regulatory protein (StAR) and luteinizing hormone beta-subunit gene promoter activity. *Endocr J* 55: 97-103, 2008
- 4) Verrijn Stuart AA, *et al.*: An amino-terminal *DAX1* (*NROB1*) missense mutation associated with isolated mineralocorticoid deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 755-761, 2003
- 5) Achermann JC, *et al.*: A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. *Nat Genet* 22: 125-126, 1999
- 6) Hasegawa T, *et al.*: SF-1 mutations in human. *GGH* 24: 1-5 (on line)
- 7) Lourenço D, *et al.*: Mutations in *NR5A1* associated with ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 360: 1200-1210, 2009
- 8) Vilain E, *et al.*: IMAGe, a new clinical association of intrauterine growth retardation, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenita, and genital anomalies. *J Clin Endocr Metab* 84: 4335-4340, 1999
- 9) 濱島直樹, 他: IMAGe syndrome と考えられた兄弟弟例. 第 38 回日本小児内分泌学会抄録集: 114, 2004
- 10) Amano N, *et al.*: Radiological evolution in IMAGe association: a case report. *Am J Med Genet A* 146A: 2130-2133, 2008

(藤枝憲二)

2. 先天性副腎皮質過形成症

a) 21 水酸化酵素欠損症

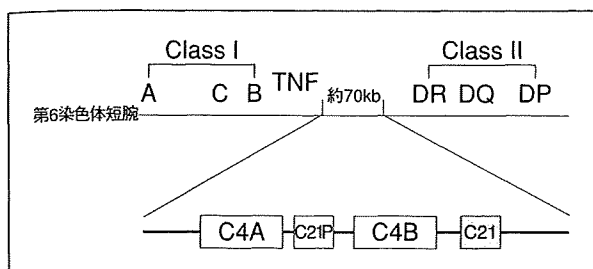
1) 病態

本症は 21 水酸化酵素(*CYP21*)遺伝子の異常によって引き起こされる常染色体劣性の疾患で, その発症頻度は約 15,000~20,000 人に 1 人である. 本症ではこの酵素欠損によってグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの不足が生じ, 低ナトリウム血症, 高カリウム血症, 低血圧, 低血糖などの副腎不全を起こす. 低血圧, 低血糖などの症状は副腎髓質の形成不全によるカテコールアミンの不足によりさらに助長される可能性がある. また女兒では胎児期の過剰な副腎アンドロゲンにより外性器の男性化を起こす. 日本では 1989 年より新生児マススクリーニングの対象疾患となっている^{1,2)}.

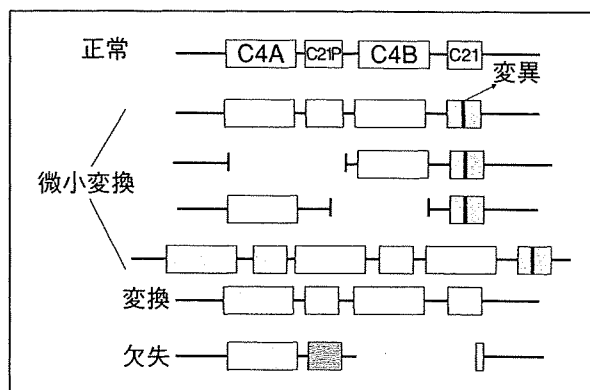
2) 病因

この本症の原因遺伝子である *CYP21* はその全長がイントロン-エクソンを含めて約 2.2 kb であり, 第 6 染色体, 短腕に存在する²⁾(図 10). このなかで活性をもつ遺伝子である *CYP21* (P450c21B) とその偽遺伝子(pseudogene)である *CYP21P* (P450c21A) が並列している(図 10). *CYP21* 遺伝子は 10 個のエクソンよりなり, *CYP21P* 遺伝子とは 98% の相同性を有している. しかし偽遺伝子である *CYP21P* 遺伝子はいくつかの酵素活性を失活, あるいは低下させる変異をもっているため, 21 水酸化酵素としての機能は有していない^{2,3)}(図 11).

本症は *CYP21* 遺伝子の欠損, 遺伝子変換(gene conversion), 遺伝子変異によって引き起こされる. ほとんどの遺伝子変異はエクソンの 1~8 に起こるが, 実際には小さな遺伝子変換によるもので, *CYP21P* 遺伝子との遺伝子変換が本症の成因の 85% を占める. ここでの遺伝子変換は *CYP21* 遺伝子の一部がその偽遺伝子である *CYP21P* 遺伝子に置き換わっている状態をいう. 多くの患者は複合ヘテロ接合体で発症する. 遺伝子の欠損は重症な塩喪失型(後述)を起こす. また遺伝子変換による終止コドンを導入するものは, やはり塩喪失型になる. 単純男性型や非古典型の場合はアミノ酸置換によって起こることが多い. 遺伝子異常の頻度, その病型との対応について表 3 に示した^{3~6)}. 本症ではある程度, 遺伝子型と病気の重症度が相関することが理解できる. Higashi らは *in vitro* での解析によって *CYP21* の変異酵素の活性を測定し, 酵素活性を完全に失活させるもの(Q318X,



【図10】 21 水酸化酵素遺伝子の構造



【図11】 遺伝子異常を起こすメカニズム

【表3】 21 水酸化酵素欠損症の CYP21 遺伝子異常

	Conversion deletion*1	E38del	Q318X	R356W	Int2G*2	I172N	P30L	V281L
SW*3	38/98	3/98	11/98	14/98	41/98	13/80	0/86	1/82
SV*4	10/50	3/45	3/45	7/45	26/45	30/50	3/40	2/46
NC*5	1/31	1/31	1/31	2/31	8/31	7/91	4/31	2/31

*1 遺伝子交換または欠失 / *2 インtron 2 の変異 / *3 塩喪失型 / *4 単純男性型 / *5 非古典型

R356W, E38bp del, I2G), 酵素活性が 2~5% 残存する変異 (I172N), 酵素活性が 10~40% 残存する変異 (P30L, V281L) に分類, これらの変異が塩類喪失型, 単純男性型, 非古典型とそれぞれ関連することを報告している³⁾. 注意すべきは, 遺伝子型と表現型が必ずしも関連しないことである. さらに, CYP21 遺伝子は最も *de novo* 変異が起こりやすい遺伝子である.

近年, PCR 法による, 本症の遺伝子診断が実際の臨床の場で用いられることがある. しかし CYP21 と CYP21P の存在により, 複雑な遺伝子構造の場合は解釈がむずかしいことがある⁶⁾.

3) 症状・診断

酵素の障害の程度の違いにより臨床的に塩喪失型, 単純男性型, 非古典型の病型がみられる. 共通する症状は, 過剰な副腎性アンドロゲンによって起こるもので, 酵素障害の程度が強い塩喪失型, 単純男性型では出生時より 46, XX 女児において陰核肥大, 陰唇癒合, 共通泌尿生殖洞などの外性器の男性化が起こる. 酵素障害の程度が軽い遅発型では, 出生時には無症状である. これら 3 病型とも, 無治療の男女において成長促進, 骨年齢促進, 早発陰毛, 思春期早発症, 月経不順などの症状がみられる. 塩喪失型は, この男性化症状のほか, アルドステロン合成不全による低ナトリウム血症, 高カリウム血症, ショックなどの循環不全, 低血糖を示す重症型であり, 早期の治療が必須である. 単純男性型は塩喪失症状を

伴わないものである.

本症の典型例の場合は新生児マススクリーニングで 17 ヒドロキシprogステロン (以下 17OHP) 高値で, 副腎不全の症状, 皮膚の色素沈着, 女児の場合の外性器異常などが認められ比較的診断は容易である. 新生児期における 21 水酸化酵素欠損症の診断のための手引きが小児内分泌学会より示されている⁷⁾. また最近副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班の診断の手引きも示された (表 4). この手引きにも記載されているが, 男児の陰茎長については増大の判断がむずかしいことが多い. 検査では血清電解質のほか, 17OHP の上昇, その尿中代謝産物であるプレグナントリオール (PT) の上昇は有用である. 低出生体重児で一過性に 17OHP が上昇し, 21OHD と鑑別がむずかしいことはよく知られている.

非古典型は思春期になり女性で多毛などの男性化, 月経不順, 不妊などを引き起こす. 先に述べたようにわが国での頻度は不明である. この病態を起こす遺伝子変異はかなり人種によって特徴的であるが, 日本人では P30L の割合が高い⁸⁾. 非古典型の診断には遺伝子診断が ACTH 負荷試験とともに有効なことがある. また新生児マススクリーニングで無症状, 17OHP のみ高値の症例が非古典型のこともあるので注意深いフォローが必要である.

4) 治療

小児期での治療の原則はグルココルチコイド, ミ

表 4 21 水酸化酵素欠損症診断の手引き

臨床症状

1. 副腎不全症状
哺乳力低下, 体重増加不良, 嘔吐, 脱水, 意識障害, ショックなど
2. 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. 女性における多毛
男子における伸展陰莖長の増大, 男性における無精子症
3. 皮膚色素沈着
全身のび漫性の色素沈着, 口腔粘膜, 口唇, 乳輪, 臍, 外陰部に強い色素沈着
4. 低身長

検査所見

血清 17-OHP の高値

参考検査所見

1. 尿中 PT 高値(注 1)
2. 尿中 Pregnanetriolone (Ptl) 高値. 尿中 11-hydroxyandosterone (11-OHAn)/Pregnanediol (PD) 高値(注 2)
3. 尿中 17KS 高値, 尿中 17-OHCS 高値(注 3)
4. 血漿 ACTH 高値
5. PRA 高値
6. 低 Na 血症, 高 K 血症

染色体検査

遺伝子診断

P450c21 遺伝子(CYP21A2)の異常

除外項目

- ・ 3 β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症, ・ P450 オキシドレクターゼ(POR)欠損症
- ・ 11 β -水酸化酵素欠損症

(注 1) 新生児期においては特異性が低い.

(注 2) 国内では尿 Ptl はガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロフィール(保険未収載)で測定可能であり, 診断に有用である. いっぽう, ガスクロマトグラフ法では偽高値となる.

(注 3) 新生児において基準値はなく, 特異性も低い.

[診断基準]

除外項目を除外した上で,

- ・ 臨床症状を認め, 新生児マススクリーニングで 17-OHP 高値が認められれば診断可能.
- ・ 副腎不全, 塩喪失状態を認めない男性化徴候を認める女兒では血清 17-OHP 高値であれば診断可能. ただし, 血清 17OHP-RIA 法の在胎週数別, 年齢別基準範囲は必ずしも確立していない.
- ・ 副腎不全, 塩喪失状態を認めない男児では血清 17-OHP 高値で色素沈着を認める場合は診断可能. ただし, 血清 17OHP-RIA 法の在胎週数別, 年齢別基準範囲は必ずしも確立していない.
- ・ 新生児時に臨床症状を認めない男児, 女兒において血清 17-OHP 上昇のみの場合には, 偽陽性, 一過性高 17-OHP 血症, あるいは非古典型の可能性がある(とくに早期産児の場合偽陽性が多いことに注意). ガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング法による尿 Ptl により鑑別診断可能である.

[藤枝憲二, 他: 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班. 平成 19 年度. 総括・分担報告書, 180-181, 2007]

ネラルコルチコイドの適切な補充により, 副腎不全を防ぎ, また男性化を進展させることなく, 正常な成長, 成熟を目的とすることである. しかし 21 水酸化酵素欠損症の治療では, ステロイド投与量が多すぎると医原性の Cushing 症候群, 低身長を引き起こし, 一方少なければ女性患者の男性化, 月経不順など, 男性患者では思春期早発症, 副腎腫瘍の発生を引き起こす.

新生児マススクリーニングで発見された本症の新生児の初期治療について日本小児内分泌学会マススクリーニング委員会より治療指針(1999 年改訂)が出されている⁹⁾(表 5).

a. 初期ステロイド補充療法

大量のグルコ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. しかし大量のグルココルチコイドは後述するように成長の抑制を起こす可能性もある. 血清 Na が低下する場合にはフロリネフ, NaCl の投与を開始する. 検査所見としては血清電解質, 血漿レニン活性, 血圧などを参考にして投与量を設定する. ショック症状, 末梢循環不全, 著しい高カリウム血症などの場合はグルココルチコイドの投与, 輸液療法, 陽イオン交換樹脂などの治療を併行して行う.

表5 新生児マススクリーニングで発見された21水酸化酵素欠損症の新生児の初期治療

1) 塩喪失症状を認めない時

新生児マス・スクリーニングで発見された患児の多くは、初期治療を経口薬で開始できる。糖質コルチコイドとしてコルチゾール(ヒドロキシコルチゾン)を100~200 mg/m²/日(分3)を経口投与する。その後、5~7日毎に漸減し、通常3~4週後に後述の維持療法に移行する(新生児、乳児にこのような大量の糖質コルチコイドを投与するとその後の成長に悪影響を及ぼすため、最初から維持量で治療を開始した方が良いという意見もある。しかし、最初から維持量で治療を開始すると、肥大した副腎を十分に抑制できず、17-OH-プロゲステロン(17-OHP)過剰分泌の病態の改善が遅れることが多く、その間に症状の悪化・進行が起こる可能性がある)。

コルチゾール単独治療中に血清Na値の低下(130 mEq/L以下)などの塩喪失所見が出現した時には鉱質コルチコイドを併用する。塩喪失型でもコルチゾールの大量投与中は、その鉱質コルチコイド作用のため、鉱質コルチコイドを投与しなくても塩喪失所見が認められないことがある。しかし、コルチゾールの減量に伴って塩喪失所見が出現し、鉱質コルチコイドの併用が必要となる。鉱質コルチコイドとして、酢酸フルドコルチゾン(フロリネフ®)を用いる。通常0.025~0.05 mg/日(分2または3)で経口投与を開始し、検査所見(血清電解質、レニン活性、血圧など)と臨床症状(浮腫、体重増加など)を参考に投与量を調節する。明らかな低Na血症がなくても、体重増加不良やレニン活性の高値、高K血症が続く時には、潜在的な塩喪失状態があると判断して鉱質コルチコイドの投与を行う。

さらに、塩喪失症状が出現した時には、鉱質コルチコイドの投与とともに、食塩(NaCl)の経口投与を通常1歳頃まで行う。母乳または人工乳中のNa含量は少ないので(母乳100 mL中Na 15 mg, K 48 mg, 人工乳100 mL中Na 20 mg, K 65 mgを含む)、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。あるいは、特殊ミルク(明治507-A, 高Na, 低Kフォーミュラ; 100 mL中Na 90 mg, K 33 mgを含む)を、人工乳と混合して与えることでNaの付加投与とK摂取の減量を行うこともできる。一方、1日数gにも及ぶ大量の食塩を投与して塩喪失を補えば、鉱質コルチコイド投与を減量もしくは省略しても血清Na, Kの維持が可能ながある。しかし、大量の食塩投与は大量に失われ続けるNaを補っているだけで、しかも腎臓への負担が極めて大きいので、治療の基本は欠乏している鉱質コルチコイドを補充し、塩の喪失を抑えることである。

2) ショック、末梢循環不全は認めないが、塩喪失症状を認めた時

血清Na値の低下(130 mEq/L以下)などの塩喪失所見が認められた時には、「3-1)塩喪失症状を認めない時」に準じた糖質コルチコイドの大量投与を行い、糖質コルチコイドの漸減中に鉱質コルチコイド、食塩の投与を開始する。ただし、低Na血症は、初期には塩喪失に伴う脱水のため見かけ上補正されていることがある。そのような場合の塩喪失状態の有無は、高K血症(6 mEq/L以上)の有無で判断する。一方、嘔吐などのために経口投与が不能だったり、ショックの危険性が高い時には、通常次の「3-3)ショック、末梢循環不全などの重篤症状を認めた時」に準じた輸液と糖質コルチコイド投与を行う。この時の静注用のコルチゾールは10~20 mg/kg/日で開始する。

3) ショック、末梢循環不全などの重篤症状を認めた時

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平行して行う。

輸液は、水分補給、電解質(Na, K, Cl)の補正、酸血症の矯正、低血糖の予防・治療を目的として行う。ブドウ糖(5~10%)、Na, Cl(各77~90 mEq/L)を主成分とし、Kを含まない輸液剤を用いる。Na喪失量および水分喪失量を24~48時間で補正する(通常130~150 mL/kg/日)。

糖質コルチコイドは静注用のコルチゾール(コハク酸コルチゾールNaまたはリン酸コルチゾールNa)を10~20 mg/kg(最高100 mg)を先ず一回静注し、以後ほぼ同量を24時間にわたり持続点滴、または3回に分けて静注する。十分量のコルチゾールの投与を行っている時、その鉱質コルチコイド作用のために、鉱質コルチコイドの経口投与は必要ない。

著しい高K血症により不整脈、心不全の危険がある時には、陽イオン交換樹脂(カリメイト® 1 g/kgなど)を注腸する。すでに不整脈が認められる場合には、カルシウムグルコネート1 mL/kg、重炭酸Na 1 mL/kgを緩徐に静注する。それでも不整脈が消失しない時には、グルコース-インスリン療法を開始する。速効性インスリン0.1単位/kgをグルコース0.5 g/kgとともに2時間にわたり点滴静注で投与する。十分量のコルチゾールが静注されればその後さらに高K血症が進行することはない。

水分投与は過剰にならないように注意する。必ず尿量を記録し、体重を毎日測定する。著しい酸血症が認められる場合には重炭酸Naを投与する。水分、電解質、アルカリ剤が過剰投与にならないように、血清電解質、ガス分析、臨床症状を頻回にチェックしながら適宜調節する。

血清K濃度が6.0 mEq/L以下になればKを含む輸液に変更し、経口哺乳も少量から開始する。輸液量は経口摂取水分量と合わせて調節する。経口哺乳が十分に増量できれば、コルチゾールも経口投与に変更し、「3-1)塩喪失症状を認めない時」に準じて漸減する。コルチゾールの経口投与変更に伴ない、鉱質コルチコイド、食塩の併用も必要となる。

[楠田 聡, 他: 新生児マススクリーニングで発見された先天性副腎過形成(21-水酸化酵素欠損症)の治療指針(1999年改訂). 日児誌 103: 698-701, 1999]

b. ステロイド維持療法

一般に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がめやすに設定されている。アメリカ・ヨーロッパ小児内分泌学会の推奨量は、乳児期は25 mg/m²、幼児期は10~15 mg/m²とされている¹⁰⁾。半減期の長い合成ステロイドは副腎の抑制は容易であるが、成長の抑制が強く、思春期前の小児には用いられない。ミネラルコルチコイドは酢酸フルドコロチゾン 0.025~0.2 mg/日で投与する。アメリカ・ヨーロッパ小児内分泌学会の推奨量は乳児期に0.05~0.3 mg/日、以降は0.05~0.2 mg/日であり、わが国よりやや多いが、食塩摂取量の違いによる可能性もある。

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。

c. ステロイド補充治療のめやす

治療中の指標として、血清電解質、血漿レニン活性、血清17OHP、血漿ACTH、尿中PT、長期的には身体発育を検討しながらフォローする。短期的には血清17OHP、血漿ACTHが正常範囲程度に抑制することを行うが、血清17OHP、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グルココルチコイドの量の設定にはむずかしい。したがって17OHPの尿中代謝産物である尿中PTの24時間蓄尿測定値が有用である。さらにIzawaらは早朝第1尿のPT/Cr比の有用性を報告している¹¹⁾。

血漿レニン活性値を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/時以下のときにはミネラルコルチコイドと食塩の過剰投与を示している。

5) ストレス時の対応

維持治療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の場合には、維持量の2~3倍量のグルコ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倍量のグルコ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もどる。外科手術のときには、手術前に10 mg/kg(最高100 mg)のヒドロコルチゾンを静注し、手術中にもグルココルチコイドを点滴静注する。さらに、手術後は経口による服用が可能になるまで静注を続け、その後は経口摂取と合わせて減量し、術後1週間程度で維持量にもどす。

予防接種については21水酸化酵素欠損症であっても免疫能には問題がないこと、感染症に罹患すると急性副腎不全を呈する危険が高いことから、予防接種を受けることが望ましい。

6) 出生前診断・治療

日本では新生児マススクリーニングの普及によって早期診断が行われ、その生命予後は改善された。しかし女児では胎児期の過剰な副腎アンドロゲンの曝露により共通泌尿器生殖洞の存在、外性器の男性化を引き起こし、外科的矯正が必要である。このことはしばしば患児や家族にとって肉体的、精神的負担となっている。特にその外科的矯正手術は熟練した施設で行う必要がある。また一部の報告では手術後、美容的、機能的にも必ずしも満足すべき結果にならないとされている。したがって欧米諸国では本症に対して女児の内性器・外性器異常を防ぐ目的で、出生前診断・出生前治療が行われている^{12,13)}。

母体へのステロイド投与による出生前治療・診断は1980年より報告されている。その後は性別診断・遺伝子診断による方法が欧米では現在一般的である¹²⁾。罹患女児の外性器の男性化は妊娠8週までに起こる。よって妊娠判明後直ちに、遅くとも妊娠8週目までにはデキサメタゾンの投与を行う必要がある。デキサメタゾンは胎盤で不活性化されることなく胎児へ移行し、胎児の視床下部-下垂体-副腎系を抑制し、副腎アンドロゲン産生を抑制すると考えられる。デキサメタゾン投与開始時点では当然胎児が罹患しているか否か、性別も不明である。その後7~12週での絨毛穿刺、または15~20週での羊水穿刺によって性別診断を行い、男児である場合はデキサメタゾン投与を中止する。女児である場合にはさらに遺伝子診断、羊水でのステロイド分析により罹患あるいは非罹患を確定し、罹患した女児のみ出生までデキサメタゾン投与を継続し、治療を行う。出生前診断・治療のアルゴリズムを示す(図12)。理論上は絨毛穿刺による性別診断、遺伝子型の判定が最も早期にデキサメタゾンが不必要な児に対する治療を中止できることになる。アメリカからの報告では外性器異常を完全に防ぐあるいは罹患同胞に比較し、その異常の程度を軽減化できた症例は約85%と報告されている¹²⁾。

出生前治療が必要な罹患女児の割合は1/8であり、7/8はたとえ短期間でも不必要なデキサメタゾン投与を受けることとなる。またデキサメタゾンにより胎児の視床下部-下垂体-副腎系の抑制のメカニズム

も十分に解明されていない。また治療を受けた児の長期的精神運動発達を含めた調査も十分ではない。2007年にスウェーデンのグループからはじめて、出生前診断・治療の対象となった26名の患者で直接に精神運動発達についての結果を報告した¹⁴⁾。その結果は短期間に治療を行った非罹患の児で言語に基づく記憶力の低下と社会不安感の増加が認められた。今後も大規模な長期的な調査が必要である。

木下らは2002年に小児内分泌学会会員を対象に21OHDに対する出生前診断・治療に関するアンケート調査を行っている¹⁵⁾。その結果では1995~2002年までに9施設、13症例に行われていた。児に対する副作用は報告されていないが、母体5例で体重増加、満月様顔貌、胃部不快感、頭痛が認められている。さらにほとんどの施設で自施設での出生前診断・治療の絨毛穿刺、遺伝子診断などの実施は困難であるとの回答であった。

小児科、産婦人科、遺伝診療科などが一体となったアプローチが必要であるが、日本ではいまだ十分な体制ではないことが予想される。今後、わが国での出生前診断・治療のガイドライン作りなどが必要であろう。

参考文献

- 1) 藤枝憲二：先天性副腎過形成症の新生児マススクリーニングの発展の歴史と現状。小児内科 33：1674-1678, 2001
- 2) Higashi Y, et al. : Complete nucleotide sequence of two steroid 21-hydroxylase genes tandemly arranged in human chromosome : a pseudogene and a genuine gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 83 : 2841-2845, 1986
- 3) Higashi Y, et al. : Effects of individual mutations in the P-450 (C21)pseudogene on the P-450(C21)activity and their distribution in the patient genomes of congenital steroid 21-hydroxylase deficiency. *J Biochem* 109 : 638-644, 1991
- 4) Tajima T, et al. : de novo mutation causes steroid 21-hydroxylase deficiency in one family of HLA-identical affected and unaffected siblings. *J Clin Endocrinol Metab* 77 : 86-89, 1993
- 5) Tajima T, et al. : Molecular analysis of patient and carrier genes with congenital steroid 21-hydroxylase deficiency by using polymerase chain reaction and single strand conformation polymorphism. *J Clin Invest* 92 : 2182-2190, 1994
- 6) Tajima T, et al. Conventional molecular diagnosis of steroid 21-hydroxylase deficiency using mismatched primers and polymerase chain reaction. *Endocr Res* 23 : 231-244, 1997
- 7) 税所純敬, 他：先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損症)新生児マススクリーニング陽性者の取扱い基準—診断の手引き—。日児誌 103：695-697, 1999
- 8) Tajima T, et al. : Molecular basis of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency detected by neonatal mass screening in Japan. *J Clin Endocrinol Metab* 82 : 2350-2356, 1997
- 9) 楠田 聡, 他：新生児マススクリーニングで発見された先天性副腎過形成(21-水酸化酵素欠損症)の治療指針(1999年

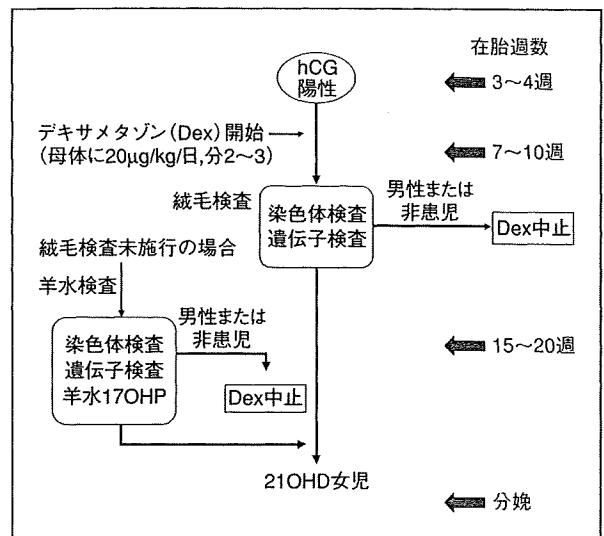


図12 出生前診断・治療のフローチャート

- 改訂). 日児誌 103 : 698-701, 1999
- 10) Clayton PE, et al. : Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the European Society for Paediatric Endocrinology and the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. *Horm Res* 58 : 188-195, 2002
 - 11) Izawa M, et al. : Pregnenetriol in the range of 1.2-2.1 mg/m²/day as an Index of optimal control in CYP21A2 deficiency. *Clin Pediatr Endocrinol* 17 : 75-80, 2008
 - 12) Nimkarn S, et al. : Prenatal diagnosis and treatment of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Mol Cell Endocrinol* 300 : 192-196, 2009
 - 13) Tajima T, et al. : Prenatal Diagnosis and treatment of steroid 21-hydroxylase deficiency. *Clinical Pediatric Endocrinology* 17 : 95-102, 2008
 - 14) Hirvikoski T, et al. : Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia : does dexamethasone cause behavioural problems? *Eur J Endocrinol* 159 : 309-316, 2008
 - 15) 木下英一, 他：21-水酸化酵素欠損症に対する出生前診断治療 本邦でのアンケート調査 ホルモンと臨床 50 : 1157-1163, 2002

(田島敏広)

b) 先天性リポイド副腎過形成症

1) 病態

本症は最も広範囲なステロイドホルモン欠損症で、副腎、性腺でのステロイド合成が欠損し、すべてのステロイドホルモンの分泌不全が生じる。21水酸化酵素欠損症の次に頻度は多く、特に日本人に多く認められる¹⁾。

初期には本疾患の原因としてステロイド生合成の第一段階であるコレステロールからプレグネノロンへの変換酵素であるコレステロール側鎖切断酵素(P450scc)をコードする *CYP11A1* 遺伝子の異常が予

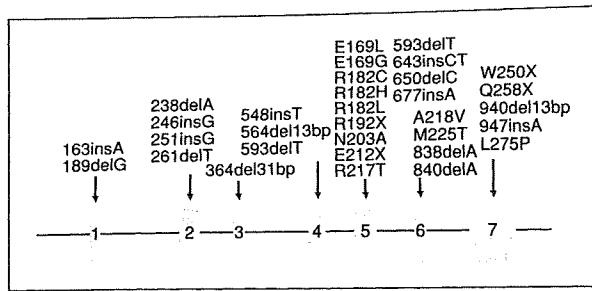


図 13 リポイド CAH でみつかる StAR 遺伝子異常

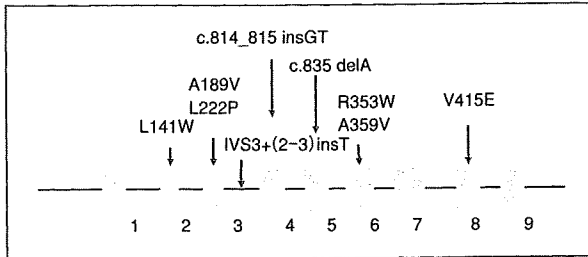


図 14 リポイド CAH でみつかる P450scc (CYP11A1 遺伝子)異常

想され、多くの患者で解析されたが正常であった。1995年に本疾患がおもに steroidogenic acute regulatory protein (StAR) の異常によって発症することが明らかにされた¹⁾。StAR は ACTH に反応して生成される代謝回転の速い 30 kDa の蛋白質で、ミトコンドリアの外膜で働き、コレステロールをミトコンドリアの内膜に輸送する際に重要な役割をはたす。図 13 に StAR 遺伝子の変異を示した。このなかで Q258X は変異のホットスポットであり、日本人の約 80% に認められる¹⁾。前述したように先天性リポイド過形成症 (CAH) のほとんどは StAR の異常によって発症する。P450scc は胎盤に発現し、妊娠の維持に必要なプロゲステロンの産生に重要であることから、CYP11A1 の変異は致死的と考えられた。しかし 2000 年に P450scc 異常によると思われるリポイド CAH が報告され、今まで 7 例に変異が同定された。常染色体劣性遺伝をとる²⁻⁴⁾ (図 14, 表 6)。

2) 症状

副腎でのすべてのステロイドホルモン合成が障害されるため、グルココルチコイド、ミネラルコルチコイドの分泌低下により多くの症例で生後早期から重篤な副腎不全症状を呈する。性腺でのステロイド合成も障害されているため、46, XY 核型であっても外性器は女性型で社会的性は女性である。46, XX の場合は社会的性は女性であり卵巣機能が温存されるためにほぼ正常の二次性徴の発達がみられ、さらに

は月経周期の出現が認められ症例も存在する⁵⁾。しかし思春期年齢以降は次第に卵巣機能も低下し、高ゴナドトロピン性性腺機能低下症、卵巣は多嚢胞性を呈する。

3) 診断

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班の診断の手引きを示した (表 7)。副腎、性腺由来のすべてのステロイドホルモン値が低値、さらに血漿 ACTH、性腺刺激ホルモン値は高値を示し、外性器が完全女性型の場合は本症を疑う。染色体が 46, XY であれば診断可能である。46, XX の場合は診断に苦慮するが、画像診断では副腎の腫大、特に副腎 CT における fat density を伴う副腎腫大の診断的価値が高い。

最近の報告では臨床的に予想以上に多様性に富むことが明らかになった。最近、46, XX の患者で妊娠、分娩に至ったことが報告された⁶⁾。また StAR 異常症で M225T と Q258X の複合ヘテロ接合体で発症した患者では、生後 4 ヶ月まで無治療で生存し、軽度の陰核肥大が存在した¹⁾。さらに 2006 年に Baker らは完全な男性外性器を有す 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、StAR 遺伝子異常を同定し、非古典型のリポイド CAH の概念を提唱している⁷⁾。

また 7 例の P450scc 異常が報告されているが、そのなかでも外性器が陰核肥大、陰唇融合から尿道下裂、停留精巣としてはじめから男児としてフォローされている例、副腎不全の発症が 1 歳以降の症例も報告されている (表 6)。このような病態においては遺伝子診断がその病因の解明の決め手となる。

4) 治療

グルココルチコイド、ミネラルコルチコイド投与を初期、維持、ストレス時とも 21 水酸化酵素欠損症に準じて行う。グルココルチコイド投与は成長、体重、患者の状態などをめやすに量の設定を行うが、21 水酸化酵素欠損症に比較し、色素沈着が生じやすい。ミネラルコルチコイドは血漿レニン活性、血圧をめやすに調節する。46, XY 女性の場合は性腺の摘出を行い、思春期にはエストロゲン補充を行う。46, XX 女性では二次性徴は出現するが、その後、卵巣嚢胞の出現に注意する。

文 献

- 1) 藤枝憲二, 他: 先天性副腎過形成症. 先端医療シリーズ 34 小児科の新しい流れ. 先端医療技術研究所, 51-56,

表6 P450scc(CYP11A1 遺伝子)異常による先天性リポイドCAH

患者	1	2	3	4	5	6	7
核型	46, XY	46, XX	46, XY	46, XY	46, XY	46, XY	46, XY
副腎不全発症時期	4歳	7ヶ月	9日	21ヶ月	9日	8日	9歳
外性器	陰核肥大 陰唇融合	女性	女性	女性	女性	女性	尿道下裂 停留精巣
副腎画像診断	正常	不明	副腎描出(-)	正常	不明	正常	正常
変異	c.814_815 insGT/?	R353W A189V	c.835delA c.835delA	A359V A359V	L141W V415E	c.835delA IVS3	L222P
酵素活性 (in vitro)	0%	8% splice	0%	11%	38% 0%	0% splice	6.9%

表7 先天性リポイドCAH診断の手引き

臨床症状

- 副腎不全症状
哺乳力低下, 体重増加不良, 嘔吐, 脱水, 意識障害, ショックなど
- 皮膚色素沈着
全身のび漫性の色素沈着
口腔粘膜, 口唇, 乳輪, 臍, 外陰部に強い色素沈着
- 外性器所見(注1)
ほぼ全例女性型外性器

参考検査所見

- 画像検索による副腎皮質の腫大(注2)
- 血漿 ACTH 高値
- PRA 高値
- 尿中ステロイドプロフィールにおいて, ステロイド代謝物の全般的低下. 特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値(注3)
- 低 Na 血症, 高 K 血症

染色体検査

遺伝子診断

- ・Steroidogenic acute regulatory protein (StAR) 遺伝子の異常(90%以上の症例で同定される)
- ・コレステロール側鎖切断酵素(P450scc)遺伝子の異常

除外項目

- ・先天性副腎低形成, ・ACTH 不応症, ・21-水酸化酵素欠損症, ・ 3β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症
- (注1) 本症では殆どが外性器は女性型であるが, 一部外性器の軽度の男性化を示す 46, XY 女性例(StAR 異常, P450scc 異常), 外性器が完全な男性型を示す 46, XY 男子例(StAR 異常症)が存在する。
- (注2) 先天性リポイド過形成症(特に P450scc 異常)でも副腎の腫大を認めない場合があり, その場合先天性副腎低形成との鑑別は難しい. 特に治療開始後に副腎の腫大を認めない際に, 本症を否定することはできない. 遺伝子診断を参考に診断する。
- (注3) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロフィール(保険未収載)が可能であり, 診断に有用である(ただし本検査のみで先天性リポイド過形成症と先天性副腎低形成症との鑑別は不可)。

[診断基準]

- 除外項目を除外した上で,
- ・3つの臨床症状, 副腎の腫大を認めた場合は, 診断可能. 特に副腎 CT における fat density を伴う副腎腫大は診断的価値が高い.
 - ・注1, 注2にあるように非典型例では臨床症状, 各種検査所見を組み合わせる診断を行う. 但し副腎不全をきたしているときは治療が優先される. ステロイド補充は各種内分泌検査, 染色体検査の結果を待たずに行う. 症状が落ち着いてから, 各種検査結果を総合して診断を確定する. 必要であれば遺伝子診断を行う.

[藤枝憲二, 他: 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班. 平成19年度. 総括・分担報告書, 174-175, 2007]

2005

- 2) Tajima T, *et al.*: Heterozygous mutation in the cholesterol side chain cleavage enzyme (P450_{sc}) gene in a patient with 46, XY sex reversal and adrenal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 86 : 3820-3825, 2001
- 3) Katsumata N, *et al.*: Compound heterozygous mutations in the cholesterol side-chain cleavage enzyme gene (CYP11A) cause congenital adrenal insufficiency in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 87 : 3808-3813, 2002
- 4) Rubtsov P, *et al.*: A novel homozygous mutation in CYP11A1 gene is associated with late-onset adrenal insufficiency and hypospadias in a 46, XY patient. *J Clin Endocrinol Metab* 94 : 936-939, 2009
- 5) Fujieda K, *et al.*: Spontaneous puberty in 46, XX subjects with congenital lipid adrenal hyperplasia. Ovarian steroidogenesis is spared to some extent despite inactivating mutations in the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) gene. *J Clin Invest* 99 : 1265-1271, 1997
- 6) Khoury K, *et al.*: Gonadal function, first cases of pregnancy, and child delivery in a woman with lipid congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 94 : 1333-1337, 2009
- 7) Baker BY, *et al.*: Nonclassic congenital lipid hyperplasia: A new disorder of the steroidogenic acute regulatory protein with very late onset presentation and normal male external genitalia. *J Clin Endocrinol Metab* 91 : 4781-4785, 2006

(田島敏広)

〔c〕 17 α 水酸化酵素欠損症(CYP17 異常症) —

1) 病因・病態

P450C17は17位の水酸化反応, 17,20位の側鎖切断反応すなわち17,20リアーゼ反応の両者を行う酵素である。この酵素は副腎と性腺に発現し, 副腎皮質ホルモン, 性ホルモンの合成を行う。本症はCYP17遺伝子の異常によって起こる常染色体劣性疾患である^{1,2)}。日本では先天性副腎皮質過形成症の2.5%を占める。小児科領域よりもむしろ20歳代で高血圧, 性腺機能不全などで診断される場合が多い。

CYP17の遺伝子異常はフレームシフト, 終止コドンへの変異, ミスセンス変異が報告されている。

図15に病態を示した。17 α 水酸化酵素活性の欠損により, 束状層でのコルチゾールの産生は低下し, ACTHの分泌が亢進する。その結果束状層より, deoxy-corticosterone(DOC), コルチコステロンが過剰に分泌する。これらはミネラルコルチコイド作用を有するため, Naの貯留, 高血圧, 低カリウム血症を起こす。したがってレニン-アンギオテンシン系は抑制され, 逆に球状層でのステロイド合成は低下し, アルドステロン分泌は抑制される。増加したコルチコステロンのグルココルチコイド作用のため, 副腎不全症状は起こさない。

また多くの例では17,20リアーゼ反応も障害され, 性ステロイドの合成も欠損するため, 男性ホルモンが産生されない。したがって46, XY核型外性器は女性型で, 社会的に女性である。46, XX核型女性では二次性徴を欠如する。しかし女性で二次性徴, 月経を不規則ながら認めた症例, 停留精巣, 重症な尿道下裂を示した46, XY核型の男児の症例が報告されている^{1,3)}。

CYP17遺伝子の異常により17位の水酸化能は正常であるが, 17,20位のリアーゼ活性のみが障害され, C19ステロイド(性ステロイド)は低下するが, コルチゾール分泌が正常であるいわゆる17,20リアーゼの単独欠損症が存在する。この場合, 性腺機能低下症のみを示す。電子伝達系を低下させるCYP17遺伝子の特定の変異がこの病態を引き起こすことが示されている^{4,5)}。

2) 症状・検査

DOC, コルチコステロンの過剰により低レニン性高血圧を示す。幼小児期には高血圧がはっきりしないこともある。46, XY核型女性, 46, XX核型女性とも, 無月経, 二次性徴の欠如などにより診断される場合もある。46, XY核型女性では性腺が鼠径部または陰唇に触知する。検査では低カリウム血症, DOC, コルチコステロンの高値, ACTH負荷試験により, DOC, コルチコステロンの過剰分泌を認める。これらのステロイドはグルココルチコイドにより分泌抑制される。レニン-アンギオテンシン系は抑制され, アルドステロンは低値を示す。表8に副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班の診断の手引きを示す。

3) 治療

グルココルチコイドの補充により, 血圧を正常化させる。DOC, コルチコステロンの分泌を抑制し, レニンの正常化を目指す。成人例ではデキサメタゾン, プレドニン投与が行われることが多い。この補充により血圧のコントロールが可能であるが, 高血圧が持続する場合は降圧薬の治療を行う。小児期の治療ではSatohらがデキサメタゾンの隔日投与が有効であった症例を報告している⁶⁾。46, XY核型の場合, 残存性腺を摘出し, 46, XX核型患者と同様に, 女性ホルモンを投与する。

文献

- 1) Yanase T, *et al.*: 17 α -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. *Endocr Rev*