

200936201A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

チトクロームP450オキシドレダクターゼ異常症の実態把握と治療指針作成

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 深見 真紀

平成22 (2010) 年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

チトクロームP450オキシドレダクターゼ異常症の実態把握と治療指針作成

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 深見 真紀

平成22 (2010) 年 3月

目 次

I. 総括研究報告

1. チトクロームP450オキシドレダクターゼ異常症の実態把握と治療指針作成

深見 真紀 -----2

(資料) 1) POR異常症診断の手引き -----6

2) 表 1. 日本人患者における POR 遺伝子変異 -----8

3) 表 2. 各グループにおける症状の出現頻度 -----9

II. 分担研究報告

1. 本邦におけるチトクローム P450 オキシドレダクターゼ異常症の疫学調査

藤枝 憲二 -----10

2. 尿プレグナントリオロンによる新生児・乳児チトクローム P450 オキシドレダクターゼ異常症およ

び 21-hydroxylase 欠損症の生化学的診断に関する研究

長谷川 奉延 -----16

(資料) 1)尿PTLへの代謝経路 -----18

2)日齢別PTL分布 -----18

3. 日本人チトクローム P450 オキシドレダクターゼ異常症患者の骨形成異常および外性器異常の

臨床像および現行の外科的治療の効果に関する研究

宮崎 治 -----19

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----21

IV. 研究成果の刊行物・別刷

總 括 研 究 報 告

チトクローム P450 オキシドレダクターゼ異常症の実態把握と治療指針の作成

研究代表者 深見真紀 国立成育医療センター 室長

研究要旨

チトクローム P450 オキシドレダクターゼ (POR) 異常症の大規模調査研究を行なった。本研究により、POR 異常症が、先天性副腎酵素欠損症の中でおそらく 2 番目に頻度の高い病態であることが明らかとなった。また、日本人特異的創始者変異の存在、POR 異常症の臨床的多様性、臨床症状の人種差が明確となった。さらに、われわれは、日本人特異的変異 (R457) 同定に基づく分子遺伝学的スクリーニング法および内分泌学的診断法確立、診断の手引きの作成をおこなった。また、現行の内科的・外科的治療の評価を行い、治療指針作成の基盤となる試案を作成した。

A. 研究目的

チトクローム P450 オキシドレダクターゼ (POR) 異常症は、2004 年に疾患概念が確立された新たな劣性遺伝病である。本症は、呼吸障害、難聴、四肢関節拘縮、副腎不全に起因する突然死、外性器異常、性成熟障害などにより、生涯にわたる QOL 低下を招く難病である。しかし、これまで本症患者の報告は、約 40 例のみであり、その発症頻度と詳細な臨床像は不明であった。

本研究では、日本人 POR 異常症患者の実態把握を目的として、日本小児内分泌学会と日本泌尿器科学会、および、他の厚生労働省難治性疾患克服事業研究班と連携しながら、全国疫学調査を行なった。さらに、得られた臨床情報を解析し、診断の手引きの作成と治療指針案の作成を行なった。

B. 研究方法

1. 疫学調査: 専門学会と連携し、POR 異常症患者の診療にあたる可能性の高い 1911 名の専門医 (小児内分泌科医、小児泌尿器科医) を対象とした全国調査を行なった。さらに、厚生労働省難治性疾患克服研究事業副腎ホルモン産生異

常に関する調査研究班の調査で把握された本症患者および本研究班班員によって把握された患者の追跡調査を行なった。

2. 分子遺伝学的解析: 臨床的に POR 異常症が疑われる患者の検体を集積し、研究班班員の施設と専門機関において、POR 遺伝子変異解析を行った。さらに、POR 遺伝子変異患者に対して、mRNA 解析、欠失解析、網羅的変異スクリーニングなどをおこなった。

3. 診断法の開発: 日本人患者の診断に有用な人種特異的創始者変異を同定し、短時間でこの変異の有無を判定する迅速スクリーニング法を開発した。さらに、68 種類の尿中ステロイド代謝産物を測定し、本症のマーカーとなるステロイドを決定した。また、患者の検査データを集積し、本症の診断に役立つ血液検査所見を明らかとした。

4. 現行治療の評価: 遺伝子解析で確定診断された患者に対する調査を行い、外科的・内科的治療の実態とその効果に対するデータ集積を行なった。

(倫理面の配慮)

遺伝子解析は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関

総括研究報告書

する倫理指針(平成16年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)を遵守して施行した。すべての検体は、書面でインフォームドコンセントを得た後に採取され、匿名化が行なわれた。疫学研究は、疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働省告示第1号)を遵守して施行した。調査に関する具体的な手続きは、「難病の患者数と臨床疫学増把握のための全国疫学調査マニュアル第二版」に順じた手順で行った。

C. 研究結果

1. 疫学調査: 本研究では、38例のPOR遺伝子変異陽性患者を同定し、さらに臨床的に本症が疑われる21例の検体集積と遺伝子解析を開始した。これにより、POR異常症が先天性副腎酵素欠損症の中でおそらく2番目に頻度の高い病態であること、および、新生児マススクリーニング陽性児の一部に本症患者が含まれることがはじめて明らかになった。

2. 分子遺伝学的解析: POR異常症の遺伝子変異には、さまざまな機能喪失変異(遺伝子内欠失、ミスセンス変異、ナンセンス変異、フレームシフト変異、スプライス変異、アミノ酸欠失・挿入、転写障害)が含まれることが見出された(図1)。また、フレームシフト変異は nonsense-mediated mRNA decay (NMD) の対象となることが確認された(図2)。

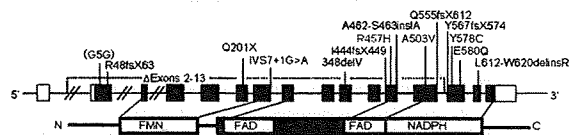


図1. 日本人患者において同定されたPOR変異

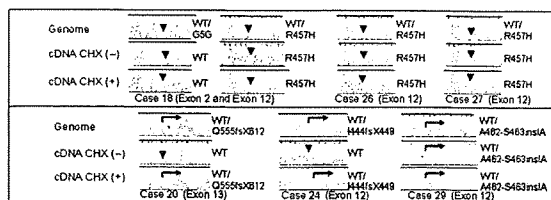


図2. フレームシフト変異のNMD

さらに、日本人特異的創始者変異 R457H が全アレルの約70%を占めること、患者は R457H ホモ接合体と、R457H と無機能型変異の複合ヘテロ接合体とに大別されることが見出された(表1)

3. 日本人患者における遺伝子型-表現型解析: POR 残存活性は、骨奇形の重症度を決定し、副腎不全と男性性分化異常にある程度関与するが、女性性分化異常や妊娠中母体男性化の発症には影響しないことが明らかとなった。とくに重要な点として、日本人患者で女性外性器異常が高頻度であること、致死的副腎不全は R457H と無機能型変異の複合ヘテロ接合体患者において認められることが見出された。

4. 診断法の開発: 本邦においては、90%以上の患者が日本人特異的創始者変異 (R457H) を有することが明らかとなった。これに基づき、血液採取から24時間以内にこの変異の有無を判定する迅速スクリーニング法を開発した。また、2種類の尿ステロイド代謝産物測定(pregnanetriolone と 11-Hydroxyandrostenedione)と血液内分泌検査による診断法を確立した。

5. 現行治療の評価

骨形成異常: 本邦においては、四肢骨変形に対し、外科的治療を必要とする症例は比較的まれであり、一方、頭蓋骨早期融合、上気道狭窄、側彎に対しては、しばしば対症療法としての外科治療が行なわれていることが明らかとなった。なお、POR異常症では、CYP3Aなど複数の薬物代謝P450酵素の活性低下が生じると予想されるが、患者は、麻酔薬に対し異常遷延反応を示さないこ

とが明らかとなった。

副腎ステロイド合成障害:無機能変異陽性患者では、ストレス時の致命的副腎不全予防を目的としたステロイド補充が必要であることが確認された。また、易疲労性などの症状を認める患者では、少量のグルココルチコイド連日投与が症状改善に有効であることが判明した。なお、両アリルに残存活性陽性変異を有する患者におけるステロイド投与の必要性にかんしては、今後の検討が必要である。

性分化疾患:本邦では、女性患者の過半数と男性患者の一部が、外性器異常に対する外科的治療を必要とすることが明らかとなった。本症患者では泌尿消化管形成異常の合併が多く、外陰部形成術は熟練した外科医が担当することが必要であることが見出された。なお、性腺機能不全に対する性ホルモン補充の有効性の判定は、今後の検討課題である。なお、本症を含む性分化疾患の治療成績向上には、複数の専門家による集学的治療が不可欠であると考えられる。

D. 考察

従来、非常に稀な疾患であると推測されていた POR 異常症が、先天性副腎酵素欠損症の中で比較的頻度の高い病態であることが明らかとなった。さらに、本症の臨床症状の多様性が明確となった。これは、POR 異常症患者において、50種類以上の酵素の活性低下が生じると推測されることに一致する。

日本人患者は、欧米人に比較して骨症状と男性外性器異常が軽度であり、一方、女性外性器異常は重症であることが見出された。これは、患者の 90%以上において、CYP17A1 に対する残存活性の低い人種特異的変異が存在することによって説明される。このことは、本邦において、未診断男性患者が多く存在する可能性を示唆す

る。

E. 結論

本研究により、POR 異常症の臨床像がはじめて明確になった。今回作成された、POR 異常症診断の手引きと治療指針案は、本症患者の早期診断、QOL の改善に役立つと期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Fukami M, Nishimura G, Homma K, Nagai T, Hanaki K, Uematsu A, Ishii T, Numakura C, Sawada H, Nakacho M, Kowase T, Motomura K, Haruna H, Nakamura M, Ohishi A, Adachi M, Tajima T, Hasegawa Y, Hasegawa T, Horikawa R, Fujieda K, Ogata T. Cytochrome P450 Oxidoreductase Deficiency: Identification and Characterization of Biallelic Mutations and Genotype-Phenotype Correlations in 35 Japanese Patients. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94(5):1723-31. 2009
2. Fukami M, Nagai T, Mochizuki H, Muroya K, Yamada G, Takitani K, Ogata T. Anorectal and Urinary Anomalies and Aberrant Retinoic Acid Metabolism in Cytochrome P450 Oxidoreductase Deficiency. *Mole Gent Metab* (in submission)

2. 学会発表

1. Fukami M. New aspects of congenital adrenal disease (Meet-the-expert session), The 8th Joint Meeting of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society / European Society for Pediatric Endocrinology, September 9-12 2009 NY
2. Fukami M, Nishimura G, Homma K, Hasegawa T, Fujieda K, Ogata T. Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of biallelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients. The 2nd World Conference: Hormonal and Genetic Basis for DSD and Hot

総括研究報告書

- | | |
|---|----------------|
| Topics in Endocrinology January 15-17, 2009 Miami | (予定を含む。) |
| 3. <u>深見真紀</u> P450 oxidoreductase (POR) 異常症の基礎と臨床. 第 17 回甲信小児内分泌代謝カンファレンス 2009 年(平成 21 年)6 月 13 日, 山梨 | 1.特許取得 なし |
| 4. <u>深見真紀</u> 先天性副腎疾患に関する新知見. Lilly International Web Conference. 2009 年(平成 21 年)9 月 11 日 NY | 2.実用新案登録 なし |
| 5. <u>深見真紀</u> , <u>藤枝憲二</u> , <u>緒方勤</u> . POR 異常症 35 例における変異同定と遺伝子型-表現型解析. 第 14 回小児分子内分泌研究会, 2009. | 3.その他 なし |
| 6. <u>深見真紀</u> , <u>本間桂子</u> , <u>西村玄</u> , <u>長谷川奉延</u> , <u>田島敏弘</u> , <u>長谷川行幸</u> , <u>石井智弘</u> , <u>永井敏郎</u> , <u>安達昌功</u> , <u>堀川玲子</u> , <u>藤枝憲二</u> , <u>緒方勤</u> . チトクローム P450 オキシドレダクターゼ異常症:日本人患者 35 例における変異の同定と遺伝子型-表現型解析. 第 54 回日本人類遺伝学会, 2009. | |
| 7. <u>柴田敬</u> , <u>上松あゆみ</u> , <u>深見真紀</u> , <u>緒方勤</u> . POR 遺伝子内欠失が証明された重症 POR 異常症の一例. 第 43 回日本小児内分泌学会, 2009. | |
| 8. <u>深見真紀</u> , <u>本間桂子</u> , <u>西村玄</u> , <u>長谷川奉延</u> , <u>田島敏弘</u> , <u>花木啓一</u> , <u>沼倉周一</u> , <u>藤原幾磨</u> , <u>長谷川行幸</u> , <u>石井智弘</u> , <u>鈴木絵理</u> , <u>中長摩利子</u> , <u>木村克明</u> , <u>春名英典</u> , <u>澤田浩武</u> , <u>上松あゆみ</u> , <u>小和瀬貴律</u> , <u>大橋十也</u> , <u>安達昌功</u> , <u>堀川玲子</u> , <u>永井敏郎</u> , <u>藤枝憲二</u> , <u>緒方勤</u> . チトクローム P450 オキシドレダクターゼ異常症:日本人患者 35 例における全変異の同定と遺伝子型-表現型解析. 第 43 回日本小児内分泌学会, 2009. | |
| 9. <u>鈴木絵理</u> , <u>田島輝隆</u> , <u>井沢雅子</u> , <u>深見真紀</u> , <u>長谷川行洋</u> . 非ストレス時にもコルチゾルとアルドステロンの補充を要した R457H ホモ接合体の POR 異常症の1例. 第 43 回日本小児内分泌学会, 2009. | |
| 10. <u>Fukami M</u> , <u>Nishimura G</u> , <u>Homma K</u> , <u>Nagai T</u> , <u>Hanaki K</u> , <u>Ishii T</u> , <u>Adachi M</u> , <u>Tajima T</u> , <u>Hasegawa Y</u> , <u>Hasegawa T</u> , <u>Horikawa R</u> , <u>Fujieda K</u> , <u>Ogata T</u> Cytochrome P450 Oxidoreductase Deficiency: Identification and Characterization of Biallelic Mutations and Genotype-Phenotype Correlations in 36 Japanese Patients. 第 32 回日本分子生物学会年会. 12 月 9-12 日, 2009. | |

H. 知的財産権の出願・登録状況

P450 オキシドレダクターゼ (POR) 異常症診断の手引き

I. 臨床症状 (注1)

1. 骨形成異常:

頭蓋骨癒合症、肘関節伸展障害または融合 (上腕骨橈骨融合、上腕骨尺骨融合または橈骨尺骨融合)、手指を中心とする関節拘縮、くも状指、側弯、上気道狭窄、骨性難聴、後鼻腔閉鎖などアントレービックスラー症候群に一致する骨変化。

2. 外性器異常:

女兒における陰核肥大、陰唇の癒合、共通尿生殖洞などの外陰部男性化。

男児における小陰茎、尿道下裂、停留精巣などの男性化不全。

3. 二次性徴遅延:

男女に共通する二次性徴の進行不全。女兒においては、男性化の進行を伴わない。

4. 患児妊娠中の母体男性化:

妊娠中期からの多毛、アクネ、声の変化など。

5. 副腎不全:

易疲労性、やせ型体型、感染症罹患時のショック。

6. 参考症状:

卵巣嚢腫、鎖肛、膀胱尿管逆流などの合併を認めることがある。

(注1) : 本症の臨床症状の重症度には、症例間差異を認める。典型的症状を欠く症例では、内分泌検査や遺伝子診断を行って診断する。

II. 検査所見:

1. 血液検査

ACTH 負荷試験後のコルチゾル低反応、および、プロゲステロン、17-ヒドロキシプレグネロン、17-ヒドロキシプロゲステロン (17-OHP) 、デオキシコルチコステロン、コルチコステロン高値。なお、通常、17-OHP 基礎値および ACTH は正常範囲内または高値、コルチゾル基礎値は正常範囲内である。

LH, FSH の基礎値高値および GnRH 負荷に対する過剰反応。

2. 尿ステロイド代謝産物解析 (注2)

CYP21A2 と CYP17A1 酵素活性の複合欠損パターン。とくに、新生児期～乳児期早期では、プレグナントリオロン高値、および、11-ヒドロキシアンドロステロン低値または正常範囲。

乳児期後期以降では、プロゲステロン、17-ヒドロキシプレグネノロン、17-OHP、デオキシコルチコステロン、コルチコステロン代謝物高値。

3. 分子遺伝学的検査

POR 遺伝子変異の同定（注3）。なお、本邦においては、R457H 変異の同定が有用である。

（注2）：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。

（注3）：POR 遺伝子翻訳領域に変異を認めない症例が報告されている。

III. 遺伝形式

常染色体劣性遺伝形式。ヘテロの保因者は通常無症状である。

IV. 除外診断

1. 骨形成異常：FGFR3 遺伝子など他の遺伝子変異に起因するアントレービックスラー症候群
2. ステロイド産生障害：21-水酸化酵素欠損症、17 α -水酸化酵素欠損症、3 β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症、アロマトラーゼ欠損症など他の先天性副腎酵素欠損症。

表1. 日本人患者における遺伝子変異

| 患者 | | | | POR 変異 | |
|-----------------------------|-------|------|----------------|------------------------------|-------------------------------|
| 症例 | 核型 | 年齢 | 遺伝形式 | 塩基変異 | アミノ酸変異 |
| グループA: R457Hホモ接合体 | | | | | |
| 1 | 46,XY | 5.0 | Sporadic | 1370 G>A / 1370 G>A | R457H / R457H |
| 2 | 46,XY | 23.8 | Familial-A | 1370 G>A / 1370 G>A | R457H / R457H |
| 3 | 46,XY | 22.6 | Familial-A | 1370 G>A / 1370 G>A | R457H / R457H |
| 4 | 46,XY | 6.7 | Sporadic | 1370 G>A / 1370 G>A | R457H / R457H |
| 5 | 46,XY | 0.4 | Sporadic | 1370 G>A / 1370 G>A | R457H / R457H |
| 6 | 46,XX | 0.4 | Sporadic | 1370 G>A / 1370 G>A | R457H / R457H |
| 7 | 46,XX | 0.4 | Sporadic | 1370 G>A / 1370 G>A | R457H / R457H |
| 8 | 46,XX | 2.0 | Sporadic | 1370 G>A / 1370 G>A | R457H / R457H |
| 9 | 46,XX | 14.1 | Sporadic | 1370 G>A / 1370 G>A | R457H / R457H |
| 10 | 46,XX | 15.0 | Familial-A (P) | 1370 G>A / 1370 G>A | R457H / R457H |
| 11 | 46,XX | 3.0 | Sporadic | 1370 G>A / 1370 G>A | R457H / R457H |
| 12 | 46,XX | 0.2 | Sporadic | 1370 G>A / 1370 G>A | R457H / R457H |
| 13 | 46,XX | 0.1 | Sporadic | 1370 G>A / 1370 G>A | R457H / R457H |
| 14 | 46,XX | 18.0 | Sporadic | 1370 G>A / 1370 G>A | R457H / R457H |
| グループB: R457Hと無機能変異の複合ヘテロ接合体 | | | | | |
| 15 | 46,XY | 16.8 | Familial-B (P) | 1370G>A / 601C>T | R457H / Q201X |
| 16 | 46,XY | 15.7 | Familial-B | 1370G>A / 601C>T | R457H / Q201X |
| 17 | 46,XY | 14.8 | Sporadic | 1370 G>A / 1329-1330insC | R457H / I444fsX449 |
| 18 | 46,XY | 17.5 | Sporadic | 1370G>A / (15A>G) | R457H / Non-transcribed (G5G) |
| 19 | 46,XY | 2.1 | Sporadic | 1370G>A / 143delG | R457H / R48fsX63 |
| 20 | 46,XY | 0.2 | Sporadic | 1370G>A / 1665delG | R457H / Q555fsX612 |
| 21 | 46,XY | 13.1 | Sporadic | 1370G>A / (-) | R457H / DExons 2-13 |
| 22 | 46,XX | 9.0 | Sporadic | 1370G>A / IVS7+1G>A | R457H / IVS7+1G>A |
| 23 | 46,XX | 14.8 | Sporadic | 1370G>A / 1698-1699insC | R457H / Y567fsX574 |
| 24 | 46,XX | 13.2 | Sporadic | 1370 G>A / 1329-1330insC | R457H / I444fsX449 |
| 25 | 46,XX | 12.9 | Familial-B | 1370G>A / 601C>T | R457H / Q201X |
| 26 | 46,XX | 6.6 | Sporadic | 1370G>A / (-) | R457H / Non-transcribed |
| 27 | 46,XX | 4.2 | Sporadic | 1370G>A / (-) | R457H / Non-transcribed |
| 28 | 46,XX | 17.0 | Sporadic | 1370 G>A / 1329-1330insC | R457H / I444fsX449 |
| グループC: その他の変異パターン | | | | | |
| 29 | 46,XY | 0.4 | Sporadic | 1370G>A / 1386-1387insATCGCC | R457H / A462-S463insIA |
| 30 | 46,XY | 23.5 | Familial-C (P) | 1370G>A / 1835-1858del | R457H / L612-W620delinsR |
| 31 | 46,XY | 18.0 | Familial-C | 1370G>A / 1835-1858del | R457H / L612-W620delinsR |
| 32 | 46,XY | 17.9 | Familial-D | 1733A>G / 1329-1330insC | Y578C / I444fsX449 |
| 33 | 46,XX | 0.8 | Sporadic | 1370G>A / 1738G>C | R457H / E580Q |
| 34 | 46,XX | 0.7 | Sporadic | 1370G>A / 1042-1044 delGTC | R457H / 348delV |
| 35 | 46,XX | 0.5 | Familial-D (P) | 1733A>G / 1329-1330insC | Y578C / I444fsX449 |

表2. 各グループにおける症状の出現頻度

| | グループA n=14 | グループB n=14 | グループC n=7 | グループA vs. B P値 |
|--------------|----------------|-----------------|------------------|-------------------|
| 性別 | M:F=5:9 | M:F=7:7 | M:F=4:3 | 0.35 |
| 年齢 | 4.0 (0.1-23.8) | 13.1 (0.2-17.5) | 0.8 (0.4-23.5) | 0.19 |
| 骨症状 | | | | |
| すべての骨症状 | 7/14 | 14/14 | 7/7 | 0.0029 |
| 頭蓋骨早期融合 | 0/14 | 14/14 | 6/7 | 0.000000025 |
| 肘関節融合 | 0/14 | 7/14 | 4/7 | 0.0029 |
| くも状指 | 5/14 | 14/14 | 7/7 | 0.048 |
| 後鼻腔閉鎖 | 0/14 | 5/14 | 1/7 | 0.020 |
| 関節拘縮 | 7/14 | 14/14 | 7/7 | 0.0029 |
| 副腎機能不全 | | | | |
| 致死的副腎不全 | 0/14 | 4/14 | 1/7 ^e | 0.049 |
| 新生児マススクリーニング | 5/8 | 3/8 | 2/4 | 0.31 |
| 男性性分化疾患 | | | | |
| 出生時の外性器異常 | 1/5 | 3/7 | 3/4 | 0.42 |
| 尿道下裂 | 0/5 | 2/7 | 1/4 | 0.32 |
| 停留精巣 | 0/5 | 3/7 | 2/4 | 0.16 |
| 小陰茎 | 1/5 | 2/7 | 3/4 | 0.64 |
| 女性性分化疾患 | | | | |
| 出生時の外性器異常 | 9/9 | 7/7 | 3/3 | 1.0 |
| 陰核肥大 | 8/9 | 5/7 | 3/3 | 0.40 |
| 陰唇癒合 | 8/9 | 5/7 | 2/3 | 0.40 |
| 共通尿生殖洞 | 2/9 | 2/7 | 0/3 | 0.61 |
| 母体男性化 | 8/14 | 5/14 | 4/7 | 0.22 |
| 男性思春期進行不全 | | | | |
| 思春期遅発 | 0/2 | 3/4 | 2/3 | 0.20 |
| 小精巣 (<2 SD) | 0/2 | 2/4 | 1/3 | 0.40 |
| 原発性性腺機能低下 | 0/2 | 2/2 | 3/3 | 0.17 |
| 女性思春期進行不全 | | | | |
| 思春期遅発 | 3/3 | 4/4 | ... | 1.0 |
| 遅発月経 | 0/2 | 2/2 | ... | 0.17 |
| 原発性性腺機能低下 | 3/3 | 3/3 | ... | 1.0 |
| 卵巣嚢腫 | 4/9 | 3/6 | 1/3 | 0.62 |

分 担 研 究 報 告

本邦におけるチトクローム P450 オキシドレダクターゼ異常症の疫学調査

研究分担者 藤枝憲二 旭川医科大学小児科 教授

研究要旨

本邦におけるチトクローム P450 オキシドレダクターゼ異常症の疫学調査を初めて実施した。日本における患者数は、70 例と推定された。臨床像の重症度の程度、性差などが明らかとなり、男性患者、骨症状の軽微な症例は診断を見逃される可能性が示唆された。

A.研究目的

チトクローム P450 オキシドレダクターゼ異常症 (P450 oxidoreductase deficiency, PORD)は、副腎ステロイド産生障害, 骨形成異常 (Antley-Bixler 症候群), 性分化障害を呈する常染色体劣性遺伝疾患である。POR は、ミクロソーム内電子伝達に関する補酵素であり、PORD の病態は、POR 依存性酵素の活性化障害により引き起こされる。PORD は、2004 年になり、初めて疾患概念が確立された。これまで、世界で60例以上の患者が報告されているが、本邦での発症率や臨床像は不明である。従って、適切な診断、治療を確立するためには、本邦での実態を明らかにする必要がある。今回、全国疫学調査により、本邦における PORD の疫学を明らかにし、臨床像を検討することを目的とした。この調査により、治療指針作成の基礎資料が得られるもの考えられる。

B.研究方法

難治性疾患克服研究事業、副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班における副腎疾患を対象とする全国疫学調査から、PORD 症例を抽出して解析した。すなわち、対象患者は、2003 年から2007年の5年間における実診療患者であり、全数調査とした。調査対象病院は、内科、小児科、泌尿器科のいずれかを標榜する病床数

200 以上の医療機関とした。PORD の診断基準は、図 1 に示す基準を用いた。まず、一次調査票を送付し患者数を調査した。一次調査において、患者ありとの返答のあった施設に対して二次調査を依頼し、二次調査票(図 2)により患者に関する詳しい情報を得た。

図 1

| P450 オキシドレダクターゼ(P450)欠損症 | |
|---|--|
| 臨牀像 | 1. 骨形成異常 男女における骨形成欠損、四肢の骨化などの遅延の男性化、 男性における不妊症、尿道下裂、痔瘻等々との不妊と男性化 |
| 2. 代謝的異常 副腎不全、骨髄質欠損、大腸管の病変、 高コレステロール血症、 | |
| 3. 診断不全 | 1. 二次性徴の欠如、尿促性素産生 2. 骨質の発達遅延からの男性化と副腎不全の疑念 3. 診断不全 |
| 検査項目 | 血清17- α -OHCS (図2) |
| 参考文献 | 1. 本邦疫学調査 (PORD) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) |
| 2. 遺伝子診断 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 3. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 4. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 5. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 6. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 7. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 8. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 9. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 10. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 11. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 12. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 13. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 14. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 15. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 16. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 17. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 18. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 19. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 20. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 21. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 22. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 23. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 24. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 25. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 26. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 27. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 28. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 29. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 30. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 31. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 32. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 33. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 34. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 35. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 36. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 37. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 38. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 39. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 40. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 41. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 42. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 43. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 44. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 45. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 46. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 47. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 48. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 49. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |
| 50. 副腎不全 (P450) と (P450) 酵素活性の報告を目的とした疫学調査 (図3) | |

調査内容は、性別や年齢、家族歴といった基本プロフィール、遺伝子解析の有無、副腎不全症状の有無とその治療、性成熟の程度、外性器異常および骨症状に関する臨床情報とした。

分担研究報告書

(倫理面の配慮)

臨床情報は当該調査研究(既存資料を用いる観察研究)にて得た連結可能匿名化によるデータであり、旭川医科大学の倫理委員会の承認を得て行われた。

図2

調査個人票 No.

| | |
|--|------------------------------------|
| 記載者氏名: () | 貴施設名: () |
| 記載年月日: 年 月 日 | 担当科名: 1. 内科 2. 小児科 3. その他 () |
| 調査対象者番号 | 性別: 1. 男 2. 女 3. その他 () |
| イニシャル(姓.名) | 年齢: 年 月 日 |
| 居住地域 | 入院年月日 |
| 診断した施設(1. 貴施設 2. 他施設 3. 不明) | 入院理由 |
| 発症状況 (1. 主に入院 2. 主に通院 3. 入院と通院 4. その他 ()) | |
| 経過 (1. 不明 2. 自然治癒 3. 治療により軽快 4. 不寛 5. その他 ()) 6. 死亡 | |
| 治療 (1. 自費 2. 救済 3. 組合 4. 共済 5. 国保 6. 介護 7. 高齢者 8. その他 ()) | |
| 分類 (1. 特定疾患 2. 難病 3. 生活習慣 4. なし 5. 不明 6. その他 ()) | |
| 既往歴 | 治療経過 |
| 1. リウマチ(1. 関節炎 2. 心臓病) (a. 46染色体 b. 47染色体) | 1. 薬物療法 (1. 経口 2. 注射 3. 点滴 4. 不明) |
| 2. 3p-減数染色体(1)染色体異常 | 2. 手術療法 (1. 切除 2. 正統 3. 高値 4. 不明) |
| 3. 17q-減数染色体(1)染色体異常 | 3. 放射線療法 (1. 照射 2. 正統 3. 高値 4. 不明) |
| 4. 11q-減数染色体(1)染色体異常 (a. 高値型 b. 減数型) | 4. 輸血療法 (1. 輸血 2. 正統 3. 高値 4. 不明) |
| 5. 18-減数染色体(1)染色体異常 | 5. 化学療法 (1. 照射 2. 正統 3. 高値 4. 不明) |
| 6. P450キンドレクターゼ欠損(1)染色体異常 | 6. その他 () |
| 遺伝子解析: 1. 有 2. 無 3. 不明 | 7. 移植 (1. 有 2. 無 3. 不明) |
| 解析用遺伝子: 1. SIB 2. CP11A(450bp) 3. H302 4. CP117(450bp) 5. CP118(450bp) 6. CP112(450bp) 7. PK | 8. その他 () |
| 病歴 | 検査結果 |
| 1. 発症 (1. 有 2. 無 3. 不明) | 1. 血液検査 (1. 有 2. 無 3. 不明) |
| 2. 経過 (1. 有 2. 無 3. 不明) | 2. 尿検査 (1. 有 2. 無 3. 不明) |
| 3. 治療 (1. 有 2. 無 3. 不明) | 3. 画像検査 (1. 有 2. 無 3. 不明) |
| 4. 手術 (1. 有 2. 無 3. 不明) | 4. その他 () |
| 5. 放射線 (1. 有 2. 無 3. 不明) | |
| 6. 輸血 (1. 有 2. 無 3. 不明) | |
| 7. 化学療法 (1. 有 2. 無 3. 不明) | |
| 8. その他 () | |
| 9. 移植 (1. 有 2. 無 3. 不明) | |
| 10. その他 () | |
| 11. その他 () | |
| 12. その他 () | |
| 13. その他 () | |
| 14. その他 () | |
| 15. その他 () | |
| 16. その他 () | |
| 17. その他 () | |
| 18. その他 () | |
| 19. その他 () | |
| 20. その他 () | |
| 21. その他 () | |
| 22. その他 () | |
| 23. その他 () | |
| 24. その他 () | |
| 25. その他 () | |
| 26. その他 () | |
| 27. その他 () | |
| 28. その他 () | |
| 29. その他 () | |
| 30. その他 () | |
| 31. その他 () | |
| 32. その他 () | |
| 33. その他 () | |
| 34. その他 () | |
| 35. その他 () | |
| 36. その他 () | |
| 37. その他 () | |
| 38. その他 () | |
| 39. その他 () | |
| 40. その他 () | |
| 41. その他 () | |
| 42. その他 () | |
| 43. その他 () | |
| 44. その他 () | |
| 45. その他 () | |
| 46. その他 () | |
| 47. その他 () | |
| 48. その他 () | |
| 49. その他 () | |
| 50. その他 () | |
| 51. その他 () | |
| 52. その他 () | |
| 53. その他 () | |
| 54. その他 () | |
| 55. その他 () | |
| 56. その他 () | |
| 57. その他 () | |
| 58. その他 () | |
| 59. その他 () | |
| 60. その他 () | |
| 61. その他 () | |
| 62. その他 () | |
| 63. その他 () | |
| 64. その他 () | |
| 65. その他 () | |
| 66. その他 () | |
| 67. その他 () | |
| 68. その他 () | |
| 69. その他 () | |
| 70. その他 () | |
| 71. その他 () | |
| 72. その他 () | |
| 73. その他 () | |
| 74. その他 () | |
| 75. その他 () | |
| 76. その他 () | |
| 77. その他 () | |
| 78. その他 () | |
| 79. その他 () | |
| 80. その他 () | |
| 81. その他 () | |
| 82. その他 () | |
| 83. その他 () | |
| 84. その他 () | |
| 85. その他 () | |
| 86. その他 () | |
| 87. その他 () | |
| 88. その他 () | |
| 89. その他 () | |
| 90. その他 () | |
| 91. その他 () | |
| 92. その他 () | |
| 93. その他 () | |
| 94. その他 () | |
| 95. その他 () | |
| 96. その他 () | |
| 97. その他 () | |
| 98. その他 () | |
| 99. その他 () | |
| 100. その他 () | |

であった。二次調査で13施設(内科2施設、小児科11施設)より回答を得たが、うち1例(内科1施設)はPORDではなかった。従って、今回の調査から、日本における患者数は、70例と推定された。以下に、二次調査で得られた12例について、解析結果を示す。

2) 二次調査の解析結果

【男女比】

男性3名、女性9名であった。このうち、染色体検査では男性は3名とも46,XYで女性は検査未施行の2名を除く7名全例が46,XXであり、社会的性と染色体の性が一致していた。

【年齢分布】

年齢の中央値は9.5歳で、2~24歳に分布していた。

【遺伝子解析の有無】

12例中11例が遺伝子解析により確定診断されていた。

【家族歴】

血族婚からの出生はなく、同胞内発症も認めなかった。

【副腎不全症状とその治療】

発症前の副腎不全症状と検査所見をそれぞれ、表2、3に示す。副腎不全症状出現頻度は多くと表2

| | 有 | 無 | 不明・無記入 |
|--------|------------|-------------|------------|
| 嘔気・嘔吐 | 3/12 (25%) | 9/12 (75%) | 0/12 (0%) |
| 食欲不振 | 2/12 (17%) | 8/12 (67%) | 2/12 (17%) |
| 下痢 | 1/12 (8%) | 9/12 (75%) | 2/12 (17%) |
| 体重増加不良 | 3/12 (25%) | 8/12 (67%) | 1/12 (8%) |
| 脱水症状 | 1/12 (8%) | 10/12 (83%) | 1/12 (8%) |
| 脱力・疲労感 | 2/12 (17%) | 8/12 (67%) | 2/12 (17%) |
| 発熱 | 1/12 (8%) | 10/12 (83%) | 1/12 (8%) |
| チアノーゼ | 1/12 (8%) | 10/12 (83%) | 1/12 (8%) |
| ショック | 1/12 (8%) | 10/12 (83%) | 1/12 (8%) |
| 皮膚色素沈着 | 2/12 (17%) | 10/12 (83%) | 0/12 (0%) |

も25%であり、症状を認める場合には嘔気・嘔吐、体重増加不良である場合が多かった。一方で、

C. 研究結果

1) 一次および二次調査の回答症例数

表1に一次調査および二次調査の回収数および症例数を示した。一次調査回答施設の内訳は、内科3施設、小児科22施設、泌尿器科2施設

表1

| 一次調査 | 施設数 | 回収数 | 回収率 |
|------|------------|--------------|-------|
| 内科 | 2509 | 1108 | 44.2% |
| 小児科 | 1432 | 999 | 69.8% |
| 泌尿器科 | 1456 | 797 | 54.7% |
| 合計 | 5397 | 2904 | 53.8% |
| 症例あり | 27(39:症例数) | | |
| 二次調査 | 27(39) | 13(12*) | 48.1% |
| | | *1名は別疾患であった。 | |

分担研究報告書

表 3

| | 低値 | 正常 | 高値 | 不明・無記入 |
|-----------|-----------|------------|------------|------------|
| 血中ACTH | 0/12 (0%) | 5/12 (42%) | 5/12 (42%) | 2/12 (17%) |
| 血中コルチゾール | 2/12(17%) | 7/12 (58%) | 0/12 (0%) | 3/12 (25%) |
| 血中アルドステロン | 0/12(0%) | 2/12 (17%) | 2/12 (17%) | 8/12 (67%) |
| 血漿レニン活性 | 0/12(0%) | 3/12 (25%) | 1/12 (8%) | 8/12 (67%) |
| 血中17OHP | 0/12(0%) | 1/12 (8%) | 8/12 (67%) | 3/12 (25%) |
| 血中Na | 1/12 (8%) | 9/12 (75%) | 1/12 (8%) | 1/12 (8%) |
| 血中K | 0/12 (0%) | 9/12 (75%) | 2/12 (17%) | 1/12 (8%) |

チアノーゼ、ショックといった急性副腎不全症状を認める患者も 1 例ではあるが存在した。血液検査所見では、Na、K 値は多くの例で正常であった。内分泌学的所見では、コルチゾールは半数以上の症例で正常であるものの、ACTH 高値が 42%に認められた。また、17 水酸化プロゲステロン(17OHP)は、測定されていた症例においては、1 例を除き全例高値であった。副腎不全に対する治療について、グルココルチコイド投与は 12 例中 10 例で行われ、うち 2 例はストレス時のみの投与であった。残り 2 例では、グルココルチコイドは行われていなかった。また、ミネラルコルチコイド投与を受けていた症例はなかった。

【性成熟の程度】

早発恥毛、早発乳房など思春期早発徴候を認めたものはいなかった。また、二次性徴の有無に関し、男子 3 例中、1 例が 14 歳と思春期年齢に達しており、この症例は思春期発来を認めていた。この症例の、無・乏精子症の有無に関しては不明である。女子に関しては、9 例中 3 例が、16 歳以上であり、このうち 2 例に思春期発来がなくエストロゲン補充療法を受けていた。1 例は、思春期発来の有無は不明であるが、エストロゲン補充療法は受けていない。また、女子の残り 6 例はまだ、11 歳以下であり、いずれも思春期発来を認めていない。

【外性器異常】

外性器異常の頻度を表 4 に示す。男子は、小

陰茎および尿道下裂を 3 例中 2 例に認め、停留精巣を認めたものはいなかった。これらの症例において、外性器手術を必要としたものはいなかった。女子は、陰核肥大、陰唇癒合を 67%に認めた。これらの症例のうち、外性器手術を必要とした症例は、5 例であり、陰唇癒着剥離

表 4

| | 有 | 無 | 不明・無記入 |
|----------|-----------|-----------|-----------|
| 小陰茎 | 2/3 (67%) | 1/3 (33%) | 0/3 (0%) |
| 尿道下裂 | 2/3 (67%) | 1/3 (33%) | 0/3 (0%) |
| 停留精巣 | 0/3 (0%) | 2/3 (67%) | 1/3 (33%) |
| 陰核肥大 | 6/9 (67%) | 3/9 (33%) | 0/9 (0%) |
| 陰唇癒合 | 6/9 (67%) | 3/9 (33%) | 0/9 (0%) |
| 外性器手術(男) | 0/3 (0%) | 2/3 (67%) | 1/3 (33%) |
| 外性器手術(女) | 5/9 (56%) | 4/9 (46%) | 0/9 (0%) |

術、陰形成術、陰核形成術、外陰部形成術などが行われていた。

【骨症状】

骨症状の有無を表 5 に示す。Antley-Bixler 症候

表 5

| | 有 | 無 | 不明・無記入 |
|-------------------|------------|------------|------------|
| Antley-Bixler 症候群 | 9/12 (75%) | 1/12 (8%) | 2/12 (17%) |
| X線所見 | | | |
| 橈骨上腕骨癒合 | 7/12 (58%) | 2/12 (17%) | 3/12 (25%) |
| 大腿骨弯曲 | 1/12 (8%) | 5/12 (42%) | 6/12 (50%) |

群は全体の 75%に認め、記載のない症例を除くと、有病率は 90%であった。X 線所見においては、橈骨上腕骨癒合を約 60%と高頻度に認める一方、大腿骨弯曲は 8%と頻度は少なかった。

D. 考察

今回、日本における PORD 疫学調査を初めて行った。本疾患は、疾患概念が確立されたばかりであり、患者数を知るための主な既存資料は存在しない。従って、全国疫学調査は発症率等を知る上で非常に有用である。今回、一次調査の

分担研究報告書

回収率は約 54%であり、通常の全国疫学調査のそれが 60%程度といわれており、極端に少ない数字ではなかった。従って、日本における患者数の推計ができたものと思われた。一方、二次調査の回収率は満足できるものではなかった。

PORD は常染色体劣性遺伝疾患であるが、二次調査での男女比 1:3 と女性が多かった。これは、二次調査の回収率が低かったためとも考えられるが、女子では手術を要する外性器異常の外性器異常の頻度が高いことが、診断率が高いことの一因としてあげられ、男子においては診断されていない症例が存在する可能性がある。このことは、治療前検査データの結果において、多くの症例で 17OHP 高値を認めることから、21 水酸化酵素欠損症に代表される他の先天性副腎過形成として診断されている可能性が示唆されるからである。

今回の調査で得られた臨床像を Fukami らの遺伝子解析にて確定診断の得られた日本人 PROD 患者のそれ(J Clin Endocrinol Metab 94: 1723-1731, 2009)との比較を表 6 に示す。

表 6

| | 本調査 | Fukamiらの報告(残存活性別に分類) | | |
|---------------|------------|----------------------|-----------------|----------------|
| | | 比較的高い | 比較的低い | 不明 |
| 症例数 | 12 | 14 | 14 | 7 |
| 男女比(男:女) | 3:9 | 5:9 | 7:7 | 4:3 |
| 年齢 | 9.5 (2-24) | 4.0 (0.1-23.8) | 13.1 (0.2-17.5) | 0.8 (0.4-23.5) |
| 急性副腎不全症状 | 2/12 | 0/14 | 4/14 | 1/7 |
| ACTH基礎値高値 | 5/10 | 3/7 | 2/7 | 1/4 |
| 17OHP基礎値高値 | 8/9 | 3/5 | 5/6 | 2/5 |
| Cortisol基礎値低値 | 2/9 | 0/5 | 0/6 | 0/5 |
| 二次性徴遅延(男) | 0/1 | 0/2 | 3/4 | 2/3 |
| 二次性徴遅延(女) | 2/2 | 3/3 | 4/4 | - |
| 外性器異常 | | | | |
| 尿道下裂 | 2/3 | 0/5 | 2/7 | 1/4 |
| 停留精巣 | 0/2 | 0/5 | 3/7 | 2/4 |
| 小陰茎 | 2/3 | 1/5 | 2/7 | 3/4 |
| 陰核肥大 | 6/9 | 8/9 | 5/7 | 3/3 |
| 陰唇癒合 | 6/9 | 8/9 | 5/7 | 2/3 |
| 骨症状あり | 9/10 | 7/14 | 14/14 | 7/7 |

Fukami らは、遺伝子解析から推定される残存活性により、3 つのグループにわけ、それぞれの比

較を行った。副腎皮質機能不全に関して、多くの症例は副腎不全を呈さないことが判明し、このことは、コルチゾール低値である患者が少ないことと一致していた。一方、チアノーゼ、ショックを来す患者も存在し、また、コルチゾールが正常であるにもかかわらず、ACTH 高値である患者が比較的多く認められ、PORD 患者は日常生活においてサブクリニカルな副腎不全の状態であり、ストレス時には十分なコルチゾールを分泌できない可能性が考えられた。Fukami らの報告では、ACTH、17OHP、コルチゾール基礎値は、残存酵素活性の違いによる差異は認められなかったが、急性副腎不全は残存酵素活性の低い群で認められた。従って、副腎予備能を知るためには、遺伝子解析が有用である可能性が示唆される。性成熟に関しては、男子では症例数が少なく、結論を出すことはできないが、女子では思春期自然発来が障害される可能性が高いと考えられた。女兒の思春期外性器異常に関しては、男女とも約 70%の割合で認められたが、手術頻度は女子で高く、性差を認めた。これらのことは、

Fukami らの報告でも同様であり、女子においては、残存酵素活性によらないことが示されている。骨症状は全ての中核症状の中で最も高率に認められた。しかし、Fukami らの報告では、残存酵素活性が比較的高い症例では、半数の症例で骨症状を認めていない。従って、骨症状は診察上、明らかな以上である患者が診断されやすい可能性が考えられ、今回の調査においては、より軽微な症例などは見逃されているというバイアスの存在も示唆された。

E. 結論

今回、本邦において初めての PORD 疫学調査

を行った。一次調査の回収率は54%であり、日本における患者数は、70例と推定された。Fukamiらの報告と合わせ、臨床像の重症度の程度、性差などが明らかとなった。男性患者、骨症状の軽微な症例は診断を見逃される可能性が示唆された。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

1. Fukami M, Nishimura G, Homma K, Nagai T, Hanaki K, Uematsu A, Ishii T, Numakura C, Sawada H, Nakacho M, Kowase T, Motomura K, Hanura H, Nakamura M, Ohishi A, Tajima T, Hasegawa T, Horikawa R, Fujieda K, Ogata T. Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of biallelic mutation and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 94:1723-31
2. Tajima T, Fujiwara F, Fujieda K: A novel heterozygous mutation of steroidogenic factor-1(SF-1/Ad4BP) gene (NR5A1) in a 46, XY disorders of sex development (DSD) patient without adrenal failure. *Endocr J*, 56:619-624, 2009
3. 藤枝憲二、長屋建: 胎児・新生児期の副腎機能、日本未熟児新生児学会雑誌 21:33-38, 2009
4. 藤枝憲二: 性分化疾患に関するコンセンサス、特集 小児泌尿器科診療の焦点、*Urology View* 7:22-31, 2009
5. 向井徳男、藤枝憲二:【単一遺伝子病とゲノム】小児内分泌疾患 先天性副腎低形成症、ゲ

ノム医学, 9(1):61-66, 2009

6. 藤枝憲二: 先天性副腎皮質過形成症、先天性副腎酵素異常症、新臨床内科学第9版、高久史麿、尾形悦郎、黒川清、矢崎義雄監修、医学書院、pp815-819, 2009

7. 藤枝憲二: 性分化異常症、医学大事典第2版、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、医学書院、pp1560-1561, 2009

8. 藤枝憲二: 第10章 E. 副腎疾患、pp240-247, 標準小児科学、森川昭廣監修、内山、原寿郎、高橋孝雄編集、医学書院、2009

9. 藤枝憲二: Part 2-C 内分泌代謝疾患、III. 3. 急性副腎不全、小児・新生児診療ゴールドハンドブック、藤枝憲二、梶野浩樹編集、南江堂、pp99-102, 2009

10. 向井徳男、藤枝憲二: 副腎不全、小児内分泌疾患鑑別診断チャート、藤枝憲二編集、診断と治療社、pp62-63, 2009

11. 向井徳男、藤枝憲二: 副腎酵素欠損症、小児内分泌疾患鑑別診断チャート、藤枝憲二編集、診断と治療社、pp64-65, 2009

12. 藤枝憲二: 副腎疾患、A 副腎の発生・分化、小児内分泌学、日本小児内分泌学会(編)、pp333-335, 診断と治療社、2009

13. 藤枝憲二: 副腎疾患、B 副腎ホルモン産生・作用、小児内分泌学、日本小児内分泌学会(編)、pp335-338, 診断と治療社、2009

14. 藤枝憲二: 副腎疾患、C 副腎皮質機能低下症、小児内分泌学、日本小児内分泌学会(編)、pp338-342, 診断と治療社、2009

2.学会発表

1. 田島敏広、藤枝憲二: 小児期発症内分泌疾患の生涯管理 先天性副腎過形成症の小児期での管理について、第82回日本内分泌学会学術総会、前橋、2009/4/23-25

分担研究報告書

2. 深見真紀, 本間桂子, 西村玄, 長谷川奉延, 田島敏広, 花木啓一, 沼倉周彦, 藤原幾磨, 長谷川行洋, 石井智弘, 鈴木絵理, 中長摩利子, 本村克明, 春名英典, 澤田浩武, 上松あゆ美, 小和瀬貴律, 大橋十也, 安達昌功, 堀川玲子, 永井敏郎, 藤枝憲二, 緒方勤: チトクローム P450 オキシドレダクターゼ異常症: 日本人患者 35 例における全変異の同定と遺伝子型-表現型解析、第 43 回日本小児内分泌学会学術集会、宇都宮、2009/10/1-3

3. 本間桂子, 小山雄平, 三輪雅之, 池田一成, 土田悦司, 藤枝憲二, 村田満, 長谷川奉延: 尿 pregnanetriolone による新生児～乳児古典型 21OHD 生化学的診断- 日齢別カットオフ値設定、第 43 回日本小児内分泌学会学術集会、宇都宮、2009/10/1-3

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

尿プレグナントリオロンによる新生児・乳児チトクローム P450 オキシドレダクターゼ異常症 および 21-hydroxylase 欠損症の生化学的診断に関する研究

研究分担者 慶應義塾大学医学部小児科学教室 長谷川奉延 准教授

研究要旨

尿 pregnanetriolone(Ptl)/クレアチニン比による新生児・乳児チトクローム P450 オキシドレダクターゼ異常症および 21-hydroxylase 欠損症の生化学的診断カットオフ値 0.1mg/g creatinine を再評価した。対照 2924 例、一過性高 17OHP 血症 314 例、PORD12 例、古典型 21OHD166 例において、生後 14 日未満の尿 Ptl は、14 日以降に比し有意に低値であったことから、尿 Ptl/クレアチニン比のカットオフ値を 14 日未満 0.05、14 日以降 0.1 と再設定した。再設定した尿 Ptl/クレアチニン比のカットオフ値は感度 100%かつ特異度 99.7%であった。

共同研究者

本間桂子（慶應義塾大学病院中央臨床検査部）

A. 研究目的

我々は 21-deoxycortisol 代謝物である尿プレグナントリオロン(Ptl) (図 1 参照)が新生児・乳児期のチトクローム P450 オキシドレダクターゼ異常症(以下 PORD)および古典型 21-hydroxylase 欠損症(以下 21OHD)の生化学的診断マーカーとして有用であると報告してきた。今回、2003 年に暫定的に設定した Ptl カットオフ値 0.1mg/g creatinine について感度特異度を評価し、特異度より感度を重視する新たなカットオフ値を設定することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象は保護者の同意を得た、日本人生後 0 日から 1 歳の新生児および乳児全 3416 例の随時尿 5486 件。その内訳は、内分泌学的に異常のない対照(在胎 22-42 週 2924 例)、一過性高 17OHP 血症(23-41 週 273 例)、PORD(37-41 週 12 例)、古典型 21OHD(31-42 週 166 例)である。
2. 全検体において、尿ステロイドプロフィール GCMS 法により Ptl を測定し、Ptl/クレアチニン比を算出した。
3. 生後 0-2 日、3-6 日、2 週-1 歳別に対照、一過性高 17OHP 血症、PORD、21OHD 各群の Ptl/クレア

チニン比の範囲を求めた。3. 以上の結果をもとに、Ptl/クレアチニン比のカットオフ値を、0.1 および 0.05 とした場合の陽性率を求めた。

C. 研究結果

(表参照) 尿 Ptl/クレアチニン比は、各群において出生後徐々に増加する傾向を認めた。すなわち、対照、一過性高 17OHP 血症、PORD、古典型 21OHD いずれの群においても生後 14 日未満の尿 Ptl/クレアチニン比は、14 日以降に比し有意に低値であった。2003 年に暫定的に報告した Ptl/クレアチニン比のカットオフ値 0.1 では、生後 2 日の PORD1 例および生後 8 日の 21OHD1 例において偽陰性と判定された。Ptl カットオフ値を生後 1ヶ月以内 0.05、2ヶ月以降 0.1 とすると、感度 100%および特異度 99.7%であった。

D. 考察

生後 14 日未満の尿 Ptl/クレアチニン比は対照、一過性高 17OHP 血症、PORD、古典型 21OHD 例いずれの群においても生後 14 日以降に比し有意に低値であったことから、尿 Ptl のカットオフ値を生後 14 日未満と生後 14 日以降に分けて再設定することとした。日齢別に再設定した尿 Ptl/クレアチニン比のカットオフ値は感度 100%かつ特異度 99.7%であり、臨床的な生化学的診