

201128204A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

本邦における非古典型21水酸化酵素欠損症の
実態把握と診断・治療指針の作成に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 長谷川 行洋

平成24年(2012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

本邦における非古典型21水酸化酵素欠損症の
実態把握と診断・治療指針の作成に関する研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 長谷川 行洋

平成24年(2012年)3月

目次

I. 総括研究報告	
研究代表者 長谷川 行洋	7
(東京都立小児総合医療センター内分泌代謝科 部長)	
II. 分担研究報告	
鹿島田 健一 (東京医科歯科大学発生発達病態学 助教)	19
石井 智弘 (慶應義塾大学医学部小児科学教室 助教)	23
田島 敏広 (北海道大学小児科 講師)	27
横田 一郎 (国立病院機構香川小児病院 臨床研究部長)	29
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	35
IV. 研究成果の刊行物・別冊	39
V. 研究班名簿	113

I . 総括研究報告

「本邦における非古典型 21 水酸化酵素欠損症の実態把握と診断・治療指針の作成」に関する研究

研究代表者 長谷川 行洋 東京都立小児総合医療センター 内分泌・代謝科 部長

研究要旨

本研究の目的は、非古典型21水酸化酵素欠損症の診断・治療指針を作成することである。このため本年度は札幌市、新潟県の新生児マススクリーニング陽性患者の追跡調査、小児内分泌専門医への全国疫学/実態調査を行い、本邦における疾患頻度、診療実態を解析した。その結果、札幌市、新潟県における罹患率は出生100万当たりそれぞれ2.0人（95%信頼区間0.0～5.9）、2.1人（0.0～6.2）であった。また、2011年10月時点における本邦の15歳未満の有病率は100万人当たり0.46人（0.14～0.79）であった。診療実態調査からは、1）発症時期が2～24歳と幅広いこと、2）血中17OHP基礎値およびACTH負荷後頂値がそれぞれ5.8～140.0 ng/mL（中央値22.4）、26.0～367.0 ng/mL（122.5）と幅広く分布していたこと、3）*CYP21A2*遺伝子型として12症例中8例がP30L、6例がR356Wを少なくとも1アレルに持っていたことが判明した。以上の研究結果により、本邦における非古典型21水酸化酵素欠損症の頻度が欧米に比し低いこと、臨床的表現型・生化学的性質・遺伝子型が幅広いことが判明した。今後、成人発症の患者を含めた検討により、診断および治療基準の作成を目指す。

研究分担者

鹿島田 健一

東京医科歯科大学小児科 助教

石井 智弘

慶應義塾大学医学部小児科 助教

田島 敏広

北海道大学医学部小児科 講師

横田 一郎

国立病院機構香川小児病院内分泌科

臨床研究部長

出生時、新生児期には無症状であり、後天的に症状が出現する疾患単位と定義される(1, 2)。従って本疾患の主な発見の契機としては、新生児マススクリーニング（以下、NS）で血中17プロゲステロン（以下、17OHP）異常高値を示す、もしくはNSで17OHP異常高値を示さず、幼児期以降、男児では思春期早発症、女児では男性化徴候、月経不順を呈する等がある(1, 2, 3)。本邦においては本症の診断基準が確立していないことから、その疾患頻度、診療実態は不明である。

本症については国内および海外でも大規模臨床研究が行なわれたことがなく、診断・治療指針が存在しない。適切な治療を受けなければ低身長、思春期早発症、男性化などの症状出現に加え、可能性としては副腎不全を発症する危険性がある(4, 5)。一方、不必要あるいは過剰な治療を受けるこ

A. 研究目的

目的は、本邦における非古典型 21 水酸化酵素欠損症（以下、本症）の疾患頻度、診療実態を把握し、診断・治療指針を作成することである。

本症は古典型 21 水酸化酵素欠損症とは異なり、

とによる医原性クッシング症候群、さらには副腎不全発症の可能性があるため、適切な診断・治療指針作成は重要である。

本疾患は本邦では希少疾患であると考えられており、的確な診断、治療は小児内分泌科専門医にとっても容易でなく、その指針が作成されることは国内全体での診断の効率化、治療法の適正化につながる。社会的成果として、今回の研究班の活動を通して本症に対する研究体制の構築、今後の新たな臨床研究のための基礎の確立が期待できる。さらに診断のための不必要な検査がなくなり、真に必要な症例にのみ治療がおこなわれるため医療費削減が期待できる。診断・治療の指針の作成から、長期的には国内治療成績の向上につながる事が期待できる。

B. 研究方法

(1) 今回の研究における本症の暫定診断基準、およびその妥当性の検討

本症の頻度を求める第一段階として、女性、男性で以下の基準の1) および2) のいずれかを満たしているものを本症と暫定的に定義した。

1) 出生時、新生児期に外性器の異常(女兒)、皮膚色素沈着、副腎不全症状等がなく、その後の小児期・成人年齢において皮膚色素沈着、成長促進、恥毛の出現、外性器の男性化(女兒)、月経不順がみられた症例のうち、生化学的分析で21水酸化酵素異常が疑われた症例。

2) 新生児期に無症状であったが治療を開始されている症例、あるいは無症状のためそのまま無治療で経過観察されている症例のうち、生化学的分析で21水酸化酵素異常が疑われた、ないしは*CYP21A2* 遺伝子解析で残存酵素活性が報告されている遺伝子変異(P30Lなど)が同定された症例(3, 5, 7)。

21水酸化酵素異常を示唆する生化学的分析結果については、乳児期以降の17OHP基礎値> 2

ng/mL、ACTH 負荷後17OHP 頂値> 10 ng/mL、尿中プレグナントリオロン>0.1 mg/gCrのいずれかを満たすときと定義した。

最も厳格に定義すると1)のみが本症と定めるべきであるが、本研究では研究協力医師が小児内分泌専門医であることを鑑み、今後発症しうるものの精査時点では未発症の症例をも含めるため、2)の条件を加えた。この定義が妥当であるかどうかについては、以下(4)に述べたアンケートの結果、すなわち、小児科内分泌専門医師が実際治療している症例の検討をもとに判断することとした(後述)。

(2) 札幌市での疫学的検討

研究分担者の田島が、2009年度末まで27年間に札幌市NSをうけた新生児を追跡調査した。すなわち、同期間の札幌市における本症の罹患率を算出した。

(3) 新潟県での疫学的検討

研究分担者の長崎が、2008年度末まで20年間に新潟県マスキリング検査をうけた新生児を追跡調査した。すなわち、同期間の新潟県における本症の罹患率を算出した。

(4) 全国疫学/実態調査のためのアンケート

小児内分泌学会の評議員135名に対し、平成23年6月上旬にアンケート調査を送付した。本症の疑いがある患者を診療していると答えた医師に対しては、同年7月に2次調査を行い、症例の詳細を確認した。2次調査では周産期歴、家族歴、マスキリング所見、初診時症状/診察・検査所見、診断確定あるいは治療開始時の症状/診察・検査所見、遺伝子解析結果あるいは解析希望の有無を問い合わせた。

なお、遺伝子解析に関して同意が得られた症例のうち一部は、当研究班で今回行った。

(倫理面への配慮) 疫学研究に関する倫理指針および臨床研究に関する倫理指針を遵守して施行した。対象施設で同意取得、倫理委員会での承認後に遺伝子解析が行われた。解析していない症例に関しては、今後の遺伝子解析研究の中である東京都立小児医療センターの倫理審査委員会での承認を得る予定である。患者情報を用いた研究については各倫理指針に基づき実施する。

C. 研究結果

(1) 暫定診断基準の妥当性の検討

後述するアンケート調査により情報が得られた症例では、以下のような経過がみられた。

A)最終的には治療が必要となる症状の出現があったものの、一定期間無症状で、その期間の血中17OHPが前述の基準を満たす症例(症例1、3-6、9、11-12、15)が存在した。このような症例の存在は暫定的基準に17OHPの基準値を含めることが妥当であるとの我々の考えと矛盾しない。

B)非古典型を示しうる遺伝子型として知られているP30Lを1アリル持つ症例において、一定期間症状が出現しなかった症例が存在する(症例1、3、5、8、10-13)。

C)上述のP30Lを持つ症例において乳児期以降に症状が出現した症例が存在する(症例1、3、5、11、12)。このB)、C)の症例の存在は、暫定的基準に遺伝子解析結果(P30L)を含めることが妥当であるとの我々の考えと矛盾しない。

(2) 札幌市での疫学的検討

札幌市でのNS27年間(1982.5.1~2010.3.31)の1次検査数は498,147であった。そのうち21水酸化酵素欠損症と診断された患者数は26人で、罹患率は出生10万当たり5.2人(95%信頼区間3.2~7.2)であった。初回検査での精査対象者は24人、残り2人は再採血での精査対象者であった。重症度分類では、塩類喪失型19人、単純男性型6

人、非古典型1人であった。これらの結果からNSでみつかるとされる札幌市における本症の罹患率は出生100万当たり2.0人(95%信頼区間0.0~5.9)であった。

(3) 新潟県での疫学的検討

新潟県NS20年間(1989.4.1~2009.3.31)の1次検査数は478,337で精査対象者は242人(0.05%)だった。そのうち21水酸化酵素欠損症と診断された患者数は26人で、罹患率は出生10万当たり5.4人(95%信頼区間3.3~7.5)であった。初回検査での精査対象者は20人、残り6人は再採血での精査対象者であった。重症度分類では、塩類喪失型18人、単純男性型7人、非古典型1人であった。これらの結果からNSでみつかるとされる新潟県における本症の罹患率は出生100万人当たり2.1人(95%信頼区間0.0~6.2)であった。

(4) アンケート結果に対する検討(表1参照)

1次調査では評議員135名のうち、114名から返答を得た(回収率85%)。1次調査で本症の可能性のある症例をもつと答えた8施設(延べ16症例)から2次アンケートの返答を得た。16症例のうち1例は月齢1までの情報しかなく、調査解析から除外した(症例7)。

15症例の詳細は表1に示した通りである。(1)(提示した本症の暫定診断基準に関連して記載した症例の結果)以外に特筆すべき主な内容として、以下の点をあげる。

1)発症時期は2歳から24歳と幅が広がった。実際、幼児期から骨年齢の促進を認め、治療が開始された症例(症例1、14)から、思春期年齢/成人年齢に診断され治療が開始された症例(症例2)まで存在した。

2)15例の精査時における血中17OHP基礎値は5.8~140.0 ng/mL(中央値22.4)、ACTH負荷後の17OHP頂値は26.0~367.0 ng/mL(中央値122.5)であった。このうち生後6か月以上のデー

タに限定すると、血中 17OHP 基礎値は 17.0～140.0 ng/mL (中央値 83.0)、ACTH 負荷後の 17OHP 頂値は 26.0～367.0 ng/mL(中央値 190.0) に分布していた。

3) CYP21A2 遺伝子解析を行った 11 症例中 8 例は P30L、6 例は R356W、1 例は R453C を少なくとも 1 アレルに持っていた。この事実は国内の既報と矛盾しない(3, 6, 7)。

アンケート結果で判明した現在小児内分泌専門医がフォロー中の 15 才未満の本症患者が 8 症例であったこと、および 2007 年 10 月 1 日時点の 15 才未満人口が 17,249,085 人(総務省統計局のデータより)であったことから、本邦における 15 歳未満の本症の 2011 年 10 月時点における有病率を類推すると少なくとも 100 万人当たり 0.46 人(95% 信頼区間 0.14～0.79) と算定した。

D. 考察

本研究で評価されうる点は、独立した 3 つの方法から本症の罹患率/有病率が解析されている点、小児内分泌専門医により詳細な症例の報告が集められている点にあると思われる。この意味では、国内において現時点で最も信頼できる検討結果である。逆に、本研究での限界としては、小児内分泌医師が中心となったため、成人年齢でみつかると症例が漏れていることがあげられる。以下、こうした特質/限界を踏まえ、項目ごとに考察する。

(1) 頻度の類推

NS で見つかる非古典型の罹患率は新潟と札幌での検討で同等であった。全国疫学調査から推察できる本症の有病率が、新潟、札幌の罹患率と比べて、低いことについては以下の理由が考えられる。全国疫学調査でお願いした過去 10 年間の経験症例を完全には迎れない施設が存在する可能性、全国疫学調査を依頼した施設以外で経過観察されている症例が存在する可能性、診断前に副腎不全で死亡している症例が存在する可能性の少なくとも 3 点は否定できない。

欧米から報告では一般的に古典型の 21 水酸化酵素欠損症に比べ、非古典型の本症の頻度は高いと言われている(1)。本邦の古典型の罹患率(約 2 万人に一人)が欧米と同等であるのに比べ、我々の検討結果での本症の罹患率は札幌市、新潟県ともに欧米に比し低値であった。本邦と欧米との本症罹患率の差異の原因として以下の 2 点があげられる。第一に、今回の本症罹患率の検討では NS 検査陽性例を追跡調査しているため、NS で異常を呈さずに成人年齢で発症する症例が漏れていることは明確である。第二に、国内での本症に P30L が多い原因が創始者効果であると仮定して、その遺伝子型頻度は欧米でいわれている創始者効果の原因となる遺伝子型、例えば、V281L の遺伝子型頻度に比べ低い可能性がある。実際、本症は欧米においても創始者効果が強いユダヤ系住民において高頻度で発症している(4)。

(2) 本症臨床像、生化学的性質、遺伝型の多様性

全国疫学調査結果から、本症と暫定診断した症例の臨床像は多様である。以下、注目すべき 3 つの点を挙げたい。

第一に、発症時期からみた表現型の多様性は小さくない(結果参照)。第二に、血中 17OHP は全ての症例で基礎値 5 ng/mL 以上、ACTH 負荷後頂値 20 ng/mL 以上で税所ら(6)の提唱した基準を上回っていたものの、分布は古典型 21 水酸化酵素欠損症と明確にオーバーラップしていた。第三に、日本人の本症に頻度が高いと報告される片アレルの P30L 以外にも、R435C のホモ接合体、R356W/del が同定され、遺伝子型にも多様性を認めたことである。今後は、判明した本症の多様性を考慮し、感度・特異度の高い臨床的有用性の高い診断基準の確定を進める必要がある。

(3) 本症の暫定診断基準の妥当性

アンケートから集積した症例のなかに、研究結

果(1)に示したような3つの症例(群)が存在したことは、暫定診断基準が妥当であるとの考え方と矛盾はしないが、決して妥当性を証明しているわけではない。この妥当性に対する完全な証明は現実問題として不可能であるが、その基準の妥当性をより確認するために成人期に発症している症例の集積は不可欠である。

(4) 本後の研究の方向性

今後、比較的早い段階で行うべきこととして以下があげられる。まず、今回、暫定的に本症として集積・検討した15症例のうち、遺伝子解析がされていない4例の遺伝子型を確認することが必要である。また、症例4では、この遺伝子型の機能(酵素活性定量)を解析し、この遺伝子型で臨床症状が説明しうるか、別の表現をすれば、この遺伝子型において残存酵素活性があるかを確認する必要がある。

来年度、平成24年度は本症の具体的な診断基準の作成を行いたい。今回の検討では、前述しているように成人期に発症している本症の解析が欠落している。これには成人領域で診断が疑われている症例の蓄積も重要である。より完全な診断基準作成のためには成人内分泌科医師、特に多くの臨床患者を診療し、遺伝子解析を集中的にされている医師との共同研究の推進が必要と思われる。来年度からの研究の申請書にその旨、提案させて頂いた。例えば、成人期に発症するP30L症例の解析により、本症の臨床像の幅がより正確に把握できる。

次の目標である本症の治療基準の作成にも、上述の共同研究が必要である。来年度にできる予定の共同研究チームにより、目標として平成25年度末までに本症治療基準を公表したい。

E. 結論

1) 本邦における本症の罹患率は出生約50万人に1人、15才未満における有病率は少なくとも約

200万人に1人と推定でき、欧米に比し低いことが判明した。

2) 本症の臨床的表現型・生化学的性質・遺伝子型は従来報告より幅広い可能性がある。

3) 今後、成人発症の患者を含めた検討が診断・治療指針作成のために重要となる。

F. 研究発表

(発表学会)

1) 田島 敏広

平成24年度日本内分泌学会、教育講演「先天性副腎皮質過形成の診断と治療の進歩」

(発表予定;平成24年4月19日;名古屋)

2) 研究員一同

平成24年度小児内分泌学会 一般講演「非古典型21水酸酵素欠損症;小児期の臨床像」

(発表予定;平成24年10月一日;大阪)

G. 知的所有権の取得状況

特にございません。

H. 参考文献

1: Extensive clinical experience: nonclassical 21-hydroxylase deficiency. New MI. J Clin Endocrinol Metab. 2006;91(11):4205-14.

2: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. White PC, Speiser PW. Endocr Rev. 2000;21(3):245-91.

3: Mutations of the CYP21 gene in nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency in Japan. Tajima T, Fujieda K, Nakae J, Mikami A, Cutler GB Jr. Endocr J. 1998;45(4):493-7.

4: Congenital adrenal hyperplasia. Merke DP, Bornstein SR. Lancet. 2005;365(9477):2125-36.

5: Clinical course of patients with nonclassical 21-hydroxylase deficiency (21-OHD) diagnosed in infancy and childhood. Kashimada K, Ono M, Onishi T, Koyama S, Toyoura T, Imai K, Saisho S, Mizutani S. *Endocr J*. 2008;55(2):397-404.

6: 税所純敬,大西寿和,鹿島田健一,他.先天性副腎過形成症マススクリーニングにおける無症状陽性者の取り扱い方針. *日本小児科学会雑誌*: 1999;103:408-414.

7: Molecular basis of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency detected by neonatal mass screening in Japan. Tajima T, Fujieda K, Nakae J, Toyoura T, Shimozawa K, Kusuda S, Goji K, Nagashima T, Cutler GB Jr. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82(7):2350-6.

表1 非古典21二次調査集計結果

症例		1	2	3	4	5	6	7	8
	性別	男	女	女	女	女	女	男	男
A 周産期	出生体重(g)	2704	不明	3410	3010	3046	詳細不明	2938	3375
	出生身長(cm)	50	不明	49.5	49.5	—	詳細不明	48.6	50
	在胎週数	40週3日	不明	40週0日	40週0日	37週	詳細不明	37週3日	39週
	MS	要再検査	不明	要精密検査	正常	要精密検査	詳細不明	要精密検査	要再検査
B 家族歴	家族歴	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	あり
C 初診時所見	乳幼児:年齢	0歳2ヶ月	—	0歳1ヶ月	—	24生日 (愛知医科大学)	—	—	2歳3ヶ月
	乳幼児:初診時の症状	MSで発見 (無症状)	—	MSで発見 (無症状)	—	MSで発見 (無症状)	MSで発見 (無症状)	MSで発見 (無症状)	MSで発見 (無症状)
	年長児:年齢	—	24歳4ヶ月	—	7歳11ヶ月	—	4歳4ヶ月	—	—
	年長児:診断の契機となった主訴、症状	—	月経不順	—	外性器の男性化 (女性)	—	外性器の男性化 (女性)	—	—
D 精査時検査所見	精査時の年齢	0歳2ヶ月	24歳4ヶ月	0歳1ヶ月	7歳11ヶ月	7歳9ヶ月	8歳7ヶ月	日令8(7/15)	日齢36
	精査時の身長(cm)	58.8	152.6	57.0	129.8	124.5	128	49.0	—
	精査時の体重(kg)	6.010	55.25	5.2	27.4	24.7	24	2.645	5.3
	17-OHP(ng/mL)	69.3 血清	124.0 血清	38 血清	11 血清	17 血清	9.29 血清	8.4	6.2-37.7
	ACTH(pg/mL)	440	64	143	36.1	26.6	—	34.3	72-154
	CYP21A2遺伝子: 変異型	P30L/IV52-13A/C	—	P30L/R356W	R435C ホモ	P30L/del or conv	—	—	Pro30L(de novo)/ Gly110Δ8np(父由来)
D 治療	未治療/治療歴あり	治療歴あり	治療歴あり	治療歴あり	治療歴あり	治療歴あり	治療歴あり	未治療	未治療
	治療開始時:年齢	2歳4ヶ月	24歳6ヶ月	0歳1ヶ月	8歳0ヶ月	7歳9ヶ月	—	—	—
	治療開始時:身長(cm)	89.3	152.6	57	129.8	124.5	—	—	—
	治療開始時:体重(kg)	12.85	55.25	5.2	27.4	24.7	—	—	—
	糖質コルチコイド	コートリル 3mg/日	デカドロン 0.25mg/日	コートリル 30mg/日	コートリル 15mg/日	コートリル 8mg/日	—	—	—
	鉱質コルチコイド	—	—	—	—	—	—	—	—
	治療を開始した理由	骨年齢促進	外性器の男性化(女性)、多毛、月経不順、不妊、17OHP高値	尿ステロイドプロフィールでPTL高値であったため主治医の判断で開始	外性器の男性化(女性)	外性器の男性化(女性)、思春期早発	外性器の男性化(女性)	—	—

表1 非古典21二次調査集計結果

症例		9	10	11	12	13	14	15	16
	性別	女	男	男	女	女	女	男	男
A 周産期	出生体重(g)	3728	3785	2910	2940	2908	3618	2404	—
	出生身長(cm)	51.5	—	—	—	49	51.5	—	—
	在胎週数	40週	—	36週	37週	40週4日	39週1日	38週	—
	MS	不明	要精密検査	要再検査	要精密検査	要再検査	要再検査	9.7 ng/mL (extraction)	—
B 家族歴	家族歴	なし	なし	あり(妹 非古典型)	あり(兄 同じ非古典型)	なし	なし	あり(弟)	あり(兄)
C 初診時所見	乳幼児:年齢	—	0歳1ヶ月	3歳3ヶ月	生後2週	0歳0ヶ月	生後2週	生後27日	生後5日
	乳幼児:初診時の症状	—	MSで発見(無症状)	症状なし 妹が非古典のため 精査	体重増加やや不良 生後2週で2890g	MSで発見(無症状)	MSで発見(無症状)	MSで発見(無症状)	家族歴あり 17OHP 2.8 ng/mL (5 days)
	年長児:年齢	7歳8ヶ月	—	—	—	—	—	—	—
	年長児:診断の契機となった主訴、症状	外性器の男性化(女性)	—	—	—	—	—	—	—
D 精査時検査所見	精査時の年齢	7歳8ヶ月	0歳1ヶ月	3歳3ヶ月	生後15日	0歳0ヶ月	生後30日	生後27日	5カ月
	精査時の身長(cm)	127.9	—	92.7	—	52	53	—	64
	精査時の体重(kg)	25	4.96	13.4	0.284	3.1	30.6	—	8.1
	17-OHP(ng/mL)	56 血清	7.0 血清	107.0 血清	27.2 血清	80.2 血清	30.6	13.4	140.0
	ACTH(pg/mL)	73	55.9	296	353	205	53	57	71
	CYP21A2遺伝子: 変異型	nt656G/del (エクソン2の上流を含む部分欠失)	P30L./Int2 A→G	P30L/I172M & R356W	P30L/I172M & R356W	P30L(+/-) R356W(+/-)	同定できず	R356W/del	R356W/del
D 治療	未治療/治療歴あり	治療歴あり	6歳まで未治療 その後不明	治療歴あり	治療歴あり 生後2週~1歳、 その後一時中止、 3歳8ヶ月より再開	未治療	未治療	治療あり	治療あり
	治療開始時:年齢	8歳0ヶ月	—	8歳2ヶ月	3歳8ヶ月	—	—	2歳10ヶ月	6カ月半
	治療開始時:身長(cm)	129.7	—	126.1	95.2	—	—	89.2	68.2
	治療開始時:体重(kg)	24.8	—	24.5	—	—	—	12.7	8.9
	糖質コルチロイド	コートリル 5mg/日	—	コートリル 18mg/日	コートリル 12mg/日	—	—	4 mg	3 mg
	鉱質コルチロイド	—	—	—	—	—	—	—	0.03 mg
	治療を開始した理由	外性器の男性化(女性)、17OHP高値	—	骨年齢促進、 成長率増加	骨年齢促進、 成長率増加	—	—	ACTH 負荷 (250mcg/m2)でのF頂 値が、8.0 mcg/dL	—

疾患概要

【疾患名】	非古典型21水酸化酵素欠損症
【患者数】	正確な頻度は不明。(他民族では Ashkenazi Jews で30人に一人、non-Jewish Caucasians で1000人に一人という報告がある。)
【概要】	21-水酸化酵素欠損症(以下、本症)は糖質コルチコイド産生が生体内で障害される疾患である副腎皮質過形成症(CAH)の一型で、最も頻度が高く、常染色体劣勢遺伝形式をとる。本症重症型である古典型と異なり、軽症型である非古典型は幼少時に明らかな症状を欠くから正確に診断されている症例が少ない。しかし本症非古典型では、幼児期から成人期以降には男性における思春期早発症、不妊、女性における男性化症状、生理不順、不妊などの少なからぬ内分泌学的異常を来たしうることが知られている。治療を適切に受けなければ、こうした症状の出現の可能性がある一方、過剰あるいは不必要な治療によっては内因性糖質コルチコイドの抑制により副腎不全発症のリスクもある。また、本症非古典型について我が国、および国際的にも大規模臨床研究が行われたことはない。そのため診断の手順や治療方針の指針、ガイドラインが存在しないのが現状であり、この疾患における大きな問題点となっている。
【原因の解明】	21-水酸化酵素欠損。この遺伝子は常染色体にコードされている。疾患の重症度は遺伝子欠損の結果生ずる酵素残存活性に依存し、古典型に比し残存活性は保たれてる。
【主な症状】	1) 無治療時 男性: 思春期早発症 女性: 男性化徴候(多毛、月経不順—無月経) 2) 治療開始後 副腎不全症状(胃腸症状、倦怠感、易疲労性、低血圧、ショック)
【主な合併症】	思春期早発症による最終的な低身長、不妊、副腎不全
【主な治療法】	糖質コルチコイド補充療法: 一般には男性化徴候を認める女性患者には投与が勧められている。しかしながら、至適量やどの時点での投与が適当か、男性にはいつの時点から投与すべきかについてはまだ明確な結論がでない。
【研究班】	(連絡先)長谷川 行洋 yukihiro_hasegawa@tmhp.jp

Disease Summary

【Name of the disease/symptom】	non-classical 21-hydroxylase deficiency
【Number of Patients】	unknown in Japan (ranging from about 1 in 30 among Ashkenazi Jews to 1 in 1,000 non-Jewish Caucasians of mixed ethnicity)
【Background】	<p>21-hydroxylase deficiency (21-OHD) is the most common type of congenital adrenal hyperplasia (CAH), a group of autosomal recessive disorders characterized by impaired cortisol synthesis. Unlike severer forms of 21-OHD called "classical type", patients with milder form, "non-classical type (NC type)" are rarely diagnosed in their childhood because of a lack of obvious symptoms in infancy. However, from childhood to adolescence, 21-OHD NC type is a potential cause of various endocrinological disorders, such as precocious puberty, infertility in male and virilization, oligo-menorrhea, infertility in female patients. In spite of its estimated high prevalence and substantial symptoms, no large scale clinical investigation of NC type have been performed in Japan or any other countries. Therefore, standardised procedures for diagnosis and treatment are not well established. In 21-OHD NC type, appropriate treatment is crucial, because under-treatment could cause any symptoms as mentioned above, whereas, overtreatment could increase the risk of adrenal insufficiency caused by suppression of endogenous adrenal function. Taken together, it is important to perform a large scale clinical investigation and to establish standardized clinical guidelines of 21-OHD NC type.</p>
【Cause】	autosomal recessive disorders of 21-hydroxylase deficiency (severity of enzymatic activity impairment is milder than classical type)
【Major symptoms】	<p>No treatment: Male: Precocious puberty Female: Virilization (hirsutism, oligomenorrhea -amenorrhea)</p> <p>After treatment: Adrenal insufficiency (gastroenteral symptoms, general malaise, general weakness, hypotension, shock)</p>
【Major complications】	Short stature caused by precocious puberty, infertility, adrenal insufficiency
【Major treatments】	Glucocorticoid replacement thrapy: It is recommended to administrate glucocorticoid for patients with sypptoms of virilization in female. However, appropriate dosage/timing in female patients and necessity in male patinets are not determined yet.
【Contact information】	yukihiro_hasegawa@tmhp.jp

Ⅱ. 分担研究報告

本邦における非古典型 21 水酸化酵素欠損症の実態把握と診断・治療指針の作成

研究分担者 鹿島田 健一（東京医科歯科大学発生発達病態学 助教）

研究要旨

本研究目的である本邦における非古典型 21 水酸化酵素欠損症の実態把握と診断・治療指針の作成にあたり、今日までに報告された非古典型の遺伝子型を文献的に検索し、その遺伝子型と表現型の関連について調査した。その結果非古典型と思われる患者については、遺伝子型を調べることが、より正確な診断に結びつくと考えられた。

共同研究者

長谷川行洋（東京都立小児総合医療センター 内分泌代謝科）

石井智弘（慶応大学 小児科）

田島敏広（北海道大学 小児科）

横田一郎（国立病院機構香川小児病院 内分泌科）

今まで報告された非古典型変異について文献的に調査を行い、それらの患者の表現型との相関、また古典型とのオーバーラップの有無について調査を行った。

（倫理面への配慮）

文献的検索を主とした研究であり、特に倫理面での配慮は行わない。

A. 研究目的

本研究の最終的な目的は、本邦における非古典型 21 水酸化酵素欠損症（以下、本症）の疾患頻度、診療実態を把握し、診断・治療指針を作成することである。

非古典型においては、臨床的なデータ、所見からだけで純粋な古典型（単純男性化型）と見分けることは、難しく、特に外性器異常を来さない男性においては、より困難を伴う。それは非古典型の定義として、出生時に男性化徴候が明らかでない、ということが含まれているが、男児においてはその有無を知ることが困難だからである。21-OHD において遺伝子型は表現型と比較的よく一致することが知られており、遺伝子検査は病型診断において大変有力な手がかりになり得ると考えられている。

そこで今年度の分担研究として、文献的に非古典型の遺伝子型を調べ、遺伝子型と表現型の関連、および遺伝型検査が非古典型の診断において果たす役割について調査し、今後の診断指針作成の方向付けを行うことを目的とした。

B. 研究方法

C. 研究結果

現在のところ非古典型の原因と成りうるとされる変異型はいずれもミスセンス変異であり、主なものとしては以下のものが報告されている (1,2)。

P30L, H62L, K121Q, V211L, V281L, V304L, R399H, R341W, R435C, P453S, P482S

これらの変異はいずれも酵素の残存活性が 20-50% 程度とされ、非古典型においても概ね遺伝子型による予測と実際の表現型とは一致する。その一方で、21-OHD において、遺伝子型と表現型が一致しない症例があることは以前よりいわれており、非古典型においても同様の現象が認められる。

即ち非古典型をとると予測される遺伝型をもつ症例の中で、実際の表現型ではより重症な単純男性化型をとる症例がある一定の割合でいることが報告されている (P30L, H65L 等) (3,4,5)。

また R356W 変異は、残存酵素活性からすると最重症の塩喪失型をとることが予測され、事実塩喪失型で多く認められる変異である。しかし今回の我々の例でも一例、この変異をもつものが認められ、また過にも

同様の方向がされている。以上より原因は明らかでないものの、R356W 変異はその残存酵素活性から予測される型とは異なるより軽症な表現型をとる可能性もあると考えられる (6)。

こうした遺伝子型と表現型の相違がなぜ生じるかについては不明な点が多い。その一つの説明として近年、*in vitro* で、変異の組み合わせによって、ある特定の変異が対立アレルの変異残存酵素活性を抑制する現象が報告されている (7)。この報告は従来の単純に両アレルの残存酵素活性の総和をもって表現型を予測することが成り立たない症例があることを示唆するものである。

D. 考察

以上、文献的な検索より以下のことが言える。

1: 遺伝子型と表現型は 21-OHD の非古典型においても多くの症例で一致すると考えられる。

2: しかし一部で一致しない症例がある。また予測された病型が実際より重症な場合、軽症な場合、双方が報告されている。

3: 遺伝子検査は非古典型の診断の有効な手段と成りうるため積極的な導入が求められるが、これだけをもってして、非古典型の診断の根拠とするには検討の余地があり、表現型との整合性の検討が常に必要になる。

4: 遺伝子診断を行う場合には、常に倫理的な側面についての配慮が必要となる。その点においては他の疾患同様、非古典型の診断を行う際にも適応の決定について症例毎に十分な検討が求められるとともに、結果説明についても遺伝相談など十分な体制を整えた上での施行が求められる。

E. 結論

文献的には非古典型の診断にあたり、遺伝子型は有用な手段と成りうるが、その解釈には常に表現型との整合性に配慮する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

【参考文献】

(1) Gene Reviews

[<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1171/>]

(2) UniProt [<http://www.uniprot.org/uniprot/P08686>]

(3) J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jun;86(6):2845-8.

(4) J Clin Endocrinol Metab. 2001 Jan;86(1):207-13.

(5) J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jul;93(7):2891-5.

(6) J Clin Endocrinol Metab. 1997 Jul;82(7):2350-6.

(7) J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jun;93(6):2416-20.

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

鹿島田健一、小野真、宮井健太郎、滝沢文彦、高澤啓、松原洋平、滝島茂、辻敦美、大西寿和、水谷修紀. 知的障害あるいは高次脳機能障害を伴った21水酸化酵素欠損症(21-OHD)の3例. 第45回日本小児内分泌学会学術集会 2011年10月6-8日 大宮

高澤啓、鹿島田健一、松原洋平、小野真、高木正稔、本間桂子、長谷川奉延、勝又規行、森尾友宏、水谷修紀. 両側アレルに2種の新規変異を認めた3 β -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症の1例. 第45回日本小児内分泌学会学術集会 2011年10月6-8日 大宮

辻敦美、石黒利佳、森丘千夏子、高澤啓、本間桂子、箕面崎至宏、長谷川奉延、鹿島田健一、水谷修紀. 甲状腺ホルモン補充後に晩期循環不全を来たし、長期間のステロイド投与を要した超低出生体重児の一例. 第45回日本小児内分泌学会学術集会 2011年10月6-8日 大宮

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

2. 実用新案登録

なし

3. その他

本邦の非古典型 21 水酸化酵素欠損症男性症例の臨床的特徴

研究分担者 石井 智弘(慶應義塾大学医学部小児科学教室 助教)

研究要旨

我が国における非古典型 21 水酸化酵素欠損症(以下 NC21OHD)男性例の有病率、診療実態を把握することを目的として、日本小児内分泌学会評議員を対象に全国疫学調査を行った。収集された男性症例は6例であった。平成23年7月時点で我が国のNC21OHD男性の有病率は少なくとも100万人当たり0.70人(95%信頼区間0.14-1.26)と推定できる。NC21OHD男児6例の臨床的特徴としては、全例が新生児マススクリーニングないし家族歴から診断に至っていたこと、血清17ヒドロキシprogesterone値が患者間のみならず同一患者内でも変動していたこと、4例が骨年齢促進ないしACTH負荷に対するコルチゾール反応不良からヒドロコルチゾン補充を要していたこと、があげられた。

共同研究者

長谷川行洋(東京都立小児総合医療センター 内分泌代謝科)

鹿島田健一(東京医科歯科大学 小児科)

田島敏広(北海道大学 小児科)

横田一郎(国立病院機構香川小児病院 内分泌科)

B. 研究方法

日本小児内分泌学会評議員135人を対象に、質問票による全国疫学調査を行った。質問票では、平成23年7月時点で過去10年間にフォローしたNC21OHDの症例数、臨床症状・検査結果・治療経過について回答してもらった。

A. 研究目的

非古典型 21 水酸化酵素欠損症(nonclassical 21-hydroxylase deficiency, 以下 NC21OHD)は、古典型 21 水酸化酵素欠損症とは異なり、新生児期や乳児期早期には無症状で、その後にグルココルチコイド欠乏ないし副腎アンドロゲン過剰のいずれかを発症する疾患である⁽¹⁾。NC21OHDの頻度に関しては、新生児マススクリーニング(MS)から診断された症例の罹患率が、アメリカでは2009年に1/130,000⁽²⁾、我が国では田島ら⁽³⁾により1991-1994年に1/1,100,000と報告されている。本研究は、診断・治療指針を作成することを目的とし、2011年の我が国におけるNC21OHD男性例の有病率、診療実態を把握することを目的とする。

C. 研究結果

日本小児内分泌学会評議員の??%(??/135)から有効回答を得た。収集されたNC21OHDの総症例数は全体で15、そのうち男児は7例で、全て小児例であった。7例中1例は無症状で、ACTH負荷試験、CYP21A2遺伝子解析を行われていないため、除外とした。他の6例では、既報のCYP21A2遺伝子変異が同定されたこと、乳児期に症状が認められていないことから、NC21OHDと判断した。総務省統計局人口推計月報で報告された我が国の15才未満の男性人口8,555,000人(平成23年10月1日時点)を考慮すると、我が国のNC21OHD男児の有病率は少なくとも100万人当たり0.70人(95%信頼区間0.14-1.26)と推定できる。

NC21OHD 男児 6 例の周産期歴，家族歴，初診時
所見，精査時検査所見，治療歴を表に示す。6 例中
4 例は新生児 MS で 17OH プロゲステロン(17OHP)
高値，2 例は家族歴を契機に精査されていた。初診
時は全例で無症状であった。全例で既報の
CYP21A2 遺伝子変異が二種類以上同定されてい
た。精査時の血清 17OHP は 7.0-140.0 ng/mL(中央
値 43.15)であった。症例 2 では，生後 1 ヶ月で
17OHP 日内変動を評価し，65.5，4.6，4.9，151.0，
23.0 であった。ACTH 負荷後 17OHP 頂値は
26.5-237.0 ng/mL(中央値 119.0)であった。6 例中 4
例はヒドロコルチゾン，1 例はフルドロコルチゾンが投
与されていた。治療開始の理由については，2 例で
骨年齢促進，1 例で ACTH 負荷に対するコルチゾール
反応不良であった。

D. 考察

NC21OHD と単純男性型 21 水酸化酵素欠損症との
鑑別は男児では時に困難である。ただし，今回集積し
た 6 例は乳児期早期に無症状であることが小児内分泌
科医により確認されているため，単純型 21 水酸化酵素
欠損症は否定的と考えられる。

今回の研究から判明した我が国の NC21OHD 男性
例の有病率は，本研究班の田島らが報告した札幌市
及び新潟県での罹患率(??)より有意に低値
($p=??, ??$)であった。有病率と罹患率の不一致は，今
回の全国調査では集積できなかった症例が存在する
可能性，診断される前に生命予後不良の転帰をたどっ
た症例が存在する可能性などが考えられる。

今回集積した 6 例はいずれも新生児 MS ないし家族
歴から診断に至っていた。一方で，思春期早発症を契
機として診断された症例は存在しなかった。血清
17OHP 基礎値と ACTH 負荷後頂値はいずれも単純男
性型などの古典型 21 水酸化酵素欠損症とオーバーラ
ップしていた。特に症例 2 で行った日内変動の検討で
は，17OHP は 4.6-151.0 ng/mL と大きく変動し，

17OHP 単回評価の限界が確認された。6 例中 4 例がヒ
ドロコルチゾン補充を要していた。治療開始の理由は，
骨年齢促進ないし ACTH 負荷へのコルチゾール反応
の低下であった。診断の契機，検査所見，治療適応な
どに一定の臨床的特徴が見いだされた。

今後の課題は，新生児 MS や家族歴で同定出来ない
症例の集積である。特に一部は思春期早発，低身長，
不妊症で発症すると報告されている⁽¹⁾。成人症例を集
積するなどして，NC21OHD のさらなる包括的解析を目
指す予定である。

E. 結論

平成 23 年 7 月時点での我が国の NC21OHD 男児の
有病率は少なくとも 100 万人当たり 0.70 人(95%信頼区
間 0.14-1.26)と推定できる。NC21OHD 男児 6 例の臨
床的特徴としては，NC21OHD 男児 6 例の臨床的特徴
としては，全例が新生児 MS ないし家族歴から診断に
至っていたこと，血清 17OHP が患者間のみならず同一
患者内でも変動していたこと，4 例が骨年齢促進ないし
ACTH 負荷に対するコルチゾール反応不良からヒドロ
コルチゾン補充を要していたこと，があげられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

参考文献