

2. 糖代謝異常を合併していない症例の方が、合併している症例と比較して、デキサメタゾン1mg抑制試験のコルチゾール値と尿中コルチゾール値が高値を示した。
3. 副腎SCS長期観察症例において、高血圧が悪化した群では、男性の割合が55%であったのに対して、非悪化群では20%と低かった。(表1)
4. 高血圧悪化例の82%が両側副腎の腫大を認めたのに対し、非悪化例では25%に留まった、最大腫瘍径は、悪化群が非悪化群と比較して小さかった。(表1)
5. 副腎アドステロールシンチグラフィでは、高血圧悪化群の67%で両側副腎への集積を認めたのに対し、非悪化群では、すべての症例で健側副腎への取り込み低下を認めた。(表1)
6. 糖代謝異常が悪化した群では、男性症例が80%であったのに対して、悪化しなかった群では27%に留まった。糖代謝異常が悪化した群は、いずれも両側副腎に腫瘤を認める症例であった。(表2)
7. 非手術群の長期観察例の結果、両側副腎腫瘍を有する症例の中で、副腎皮質シンチにおいて、片側の取り込みの抑制を認めない6例は、すべての悪性腫瘍を合併していた。(表3)

#### D. 考察

SCS診断時に高血圧を合併していた症例と、SCS長期観察例において高血圧が悪化した症例に関しては、男性の割合が高かった。これに関しては、喫煙、睡眠時間、ストレス、性ホルモンの影響などの関与が考えられるが、少数例の解析であるため、有意差が出るまでには至っていない。

両側副腎が腫大しており、副腎皮質シンチで

両側に集積を認め、AIMAH (ACTH非依存性大結節性副腎過形成) が疑われる症例では、高血圧や糖代謝異常の悪化に加えて、悪性腫瘍を高率に合併していた。AIMAHでは、異所性のホルモン受容体の発現が病因として挙げられている。両側副腎腫瘍における遺伝子発現異常に関しては、cAMP-PKAシグナル経路の活性化やWnt/ $\beta$ カテニン経路の活性化、さらにはmicro RNAの発現量の変化が報告されており、これらの異常が、腫瘍形成とホルモン産生の双方に関与しているものと推測される。

#### E. 結論

1. 副腎性SCS症例の長期観察の結果、男性症例、両側副腎症例 (副腎シンチで両側に集積を認める症例) において、高血圧、糖尿病が悪化する傾向を認めた。
2. 両側副腎腫瘍を認め、副腎皮質シンチで両側に集積を認めるSCS症例は、生活習慣病の増悪に加えて、他臓器の悪性腫瘍を高頻度に合併しているため、全身検索と積極的な治療介入が必要と考えられた。

#### F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表
  - 1) Ohnaka K, Ikeda M, Maki T, Okada T, Shimazoe T, Adachi M, Nomura M, Takayanagi R, Kono S: Effects of 16-week consumption of caffeinated and decaffeinated instant coffee on glucose metabolism in a randomized controlled trial. J Nutr Metab 207426, 2012.
  - 2) Okamura T, Yanobu-Takanashi R, Takeuchi F, Isono M, Akiyama K,

#### IV. 分担研究報告書

- Shimizu Y, Goto M, Liang YQ, Yamamoto K, Katsuya T, Fujioka A, Ohnaka K, Takayanagi R, Ogihara T, Yamori Y, Kato N: Deletion of CDKAL1 affects high-fat diet-induced fat accumulation and glucose-stimulated insulin secretion in mice, indicating relevance to diabetes. *PLoS One* 7(11):e49055, 2012.
- 3) Nomura M, Tanaka K, Wang L, Goto Y, Mukasa C, Ashida K, Takayanagi R : Activin type IB receptor signaling in prostate cancer cells promotes lymph node metastasis in a xenograft model. *Biochem Biophys Res Commun* 430(1): 340-6, 2013.
  - 4) Matsuda Y, Kawate H, Matsuzaki C, Sakamoto R, Abe I, Shibue K, Kohno M, Adachi M, Ohnaka K, Nomura M, Takayanagi R : Reduced arterial stiffness in patients with acromegaly: non-invasive assessment by the cardio-ankle vascular index (CAVI). *Endocr J* (in press).
  - 5) 高柳 涼一、河手 久弥、柳瀬 敏彦：副腎偶発腫とサブクリニカルクッシング症候群、*日本内科学会雑誌*、101(4):941-948, 2012.
2. 書籍
    - 1) 高柳 涼一、河手 久弥、柳瀬 敏彦:内分泌性高血圧 第2章 疫学 クッシング症候群とサブクリニカルクッシング症候群、宮森勇編、最新医学社、大阪、2012、p28-38.
  3. 学会発表
    - 1) 河野倫子、河手久弥、阿部一朗、松田やよい、足立雅広、大中佳三、明比祐子、柳瀬敏彦、野村政壽、高柳涼一：副腎サブクリニカルクッシング症候群患者の長期予後調査,第20回日本ステロイドホルモン学会学術集会、金沢、2012年11月18日.
    - 2) Hisaya Kawate, Michiko Kohno, Ichiro Abe, Yayoi Matsuda, Masahiro Adachi, Keizo Ohnaka, Yuko Akehi, Toshihiko Yanase, Masatoshi Nomura, Ryoichi Takayanagi : Long term follow-up of patients with adrenal subclinical Cushing syndrome. 15th International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cancer, Kanazawa, 2012年11月17日.
    - 3) 河野倫子、河手久弥、阿部一朗、松田やよい、足立雅広、大中佳三、明比祐子、柳瀬敏彦、野村政壽、高柳涼一：副腎サブクリニカルクッシング症候群患者の長期予後調査、第20回日本ステロイドホルモン学会学術集会、金沢、2012年11月18日.
    - 4) 大中佳三、河野倫子、足立雅広、河手久弥、野村政壽、高柳涼一：高齢者褐色細胞腫の臨床的特徴の検討. 第54回日本老年医学会学術集会、東京、2012年6月28日.
    - 5) 園田紀之、井口登興志、月本賢美、前田泰孝、牧村啓晃、唐崎聡子、高柳涼一：ステロイド糖尿病に対するリラグルチドの有用性に関する検討. 第55回日本糖尿病学会年次学術集会. 横浜、2012年5月18日.
    - 6) 大中佳三、高柳涼一：ステロイドと骨 ステロイドの骨に対する影響. 第56回日本リウマチ学会総会・学術総会、2012年4月28日.
    - 7) 唐崎聡子、松田やよい、阿部一朗、足立雅広、河手久弥、大中佳三、野村政壽、高柳涼一：肝多発神経内分泌腫瘍に対し、

スニチニブが奏功したvon Hippel Lindau病の一例. 第85回日本内分泌学会学術総会. 名古屋、2012年4月19日.

- 8) 松田やよい、荒木美穂、唐崎聡子、阿部一朗、浦田真吾、宮本敏浩、足立雅広、河手久弥、大中佳三、野村政壽、高柳涼一：腺外分泌機能及び多腺性内分泌機能低下症を来した続発性ヘモクロマトーシスの一例. 第85回日本内分泌学会学術総会. 名古屋、2012年4月19日.
- 9) 辰島啓太、宮田典幸、阿部一朗、中嶋康博、足立雅広、河手久弥、大中佳三、野村政壽、須藤信行、高柳涼一：視床下部・下垂体・副腎、肺に病巣をもち、汎下垂体機能低下・尿崩症を呈した悪性リンパ腫の一例. 第85回日本内分泌学会学術総会. 名古屋、2012年4月19日.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

	悪化群(n=11)	非悪化群(n=5)	有意差 (P値)
年齢	63.3±7.5 歳	63.4±14.9 歳	—
性別:男性(%)	6 (55%)	1 (20%)	—
BMI	24.3±2.5 kg/m <sup>2</sup>	25.2±2.0 kg/m <sup>2</sup>	—
腫瘍最大径	26±5 mm	37±14 mm	0.028
両側性腫瘍	9 (82%)	1 (25%)	0.010
コルチゾール基礎値	13.3±3.0 µg/dL	14.8±3.0 µg/dL	—
ACTH基礎値	11.2±8.2 pg/mL	9.7±6.7 pg/mL	—
1mg -DST (F値)	5.1±3.2 µg/dL	7.3±6.7 µg/dL	—
夜間コルチゾール	7.4±3.4 µg/dL	9.3±5.6 µg/dL	—
尿中コルチゾール	33.3±19.6 µg/day	47.5±25.8 µg/day	—
副腎シンチ(両側集積)	6 (67%)	0 (0%)	0.014
糖代謝異常合併	4 (36%)	3 (60%)	—
脂質異常症合併	9 (82%)	5 (100%)	—

表 1. 副腎性サブクリニカルクッシング症候群長期観察例における高血圧悪化群と非悪化群の比較

副腎 SCS 長期観察例において、高血圧が悪化した群では、男性の割合が高く、また両側の副腎腫大を認める症例が多かった。副腎アドステロールシンチでは、高血圧悪化群の 67%が両側副腎への取り込みを認めたのに対し、非悪化群では、全ての症例で、健側副腎への取り込み低下を認めた。

	悪化群(n=5)	非悪化群(n=11)	有意差 (P値)
年齢	63.8±9.4 歳	63.1±10.5 歳	—
性別:男性(%)	4 (80%)	3 (27%)	0.030
BMI	24.8±2.7 kg/m <sup>2</sup>	24.9±2.0 kg/m <sup>2</sup>	—
腫瘍最大径	26±4 mm	31±11 mm	—
両側性腫瘍	5 (100%)	5 (45%)	0.020
コルチゾール基礎値	13.0±4.6 µg/dL	14.9±2.5 µg/dL	—
ACTH基礎値	13.1±15.0 pg/mL	9.0±4.5 pg/mL	—
1mg -DST (F値)	4.9±3.0 µg/dL	6.8±5.1 µg/dL	—
夜間コルチゾール	8.4±4.2 µg/dL	8.2±4.2 µg/dL	—
尿中コルチゾール	23.2±10.5 µg/day	42.6±23.0 µg/day	—
副腎シンチ(両側集積)	3 (60%)	3 (38%)	—
高血圧合併	3 (60%)	6 (55%)	—
脂質異常症合併	5 (100%)	9 (82%)	—

表 2. 副腎性サブクリニカルクッシング症候群長期観察例における糖代謝異常悪化群と非悪化群の比較

糖代謝異常が悪化した群では、男性症例が 80%であったのに対して、悪化しなかった群では 27%に留まった。

糖代謝異常が悪化した群は、いずれも両側副腎に腫瘍を認める症例であった

症例	年齢性別	副腎腫瘍サイズ (mm)	副腎シンチ	悪性腫瘍の合併
1	78 M	右30, 左24	両側亢進	肺癌
2	61 M	両側多発結節 (最大18)	両側正常	膀胱癌、尿管癌
3	68 F	右17, 左23	両側正常	乳癌
4	61 M	両側多発結節 (右34, 左17)	両側亢進	大腸癌
5	56 F	両側多発結節 (右13, 左25)	右亢進, 左正常	子宮体癌
6	59 F	両側多発結節 (右27, 左20)	両側亢進	乳癌、甲状腺癌
7	63 F	右60, 左30	右亢進, 左抑制	(子宮筋腫)
8	61 M	右20, 左10	右亢進, 左抑制	
9	55 M	右25, 左15	右亢進, 左抑制	
10	57 M	右10, 左30	左亢進, 右抑制	(胃潰瘍)

表 3. 副腎性サブクリニカルクッシング症候群の長期観察における両側副腎腫瘍症例 (非手術群) の検討  
 両側副腎腫瘍を有する症例 (非手術群) の中で、副腎皮質シンチにおいて、片側の抑制を認めない6例は、  
 全ての症例で悪性腫瘍を合併していた。

## 副副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査における、 21水酸化酵素欠損症以外の先天性副腎過形成、先天性 副腎低形成、偽性低アルドステロン症についての解析

棚橋祐典、鈴木滋  
旭川医科大学小児科

### 【研究要旨】

平成20—22年度の副腎ホルモン産生異常症全国疫学調査における21水酸化酵素欠損症以外の先天性副腎過形成 (①)、先天性副腎低形成 (②)、病型毎のグルココルチコイド (GC) 補受療法の検討 (③)、偽性低アルドステロン症 (④) について二次調査のサブ解析を施行した。①リポイド過形成29例。StAR異常症17例で、そのうち発症時副腎の腫大は7例中3例と多くなく、2例は低形成であった。3βHSD異常症9例 (古典型4例、非古典型5例)。前者は副腎不全、外性器異常を伴い、後者は多毛が陽性所見であり副腎腫大は認めなかった。17α水酸化酵素欠損症5例。11β水酸化酵素欠損症男性1例。POR異常症17例 (社会的男性4例、女性13例)。17OHP高値は85%で認められ、GC投与は65%で行われていた。また、15歳以降の女子で5例中3例が性腺補充を受けていた。②DAX1変異ありは22症例、DAX1変異なしは9例、遺伝子解析の施行がなされていないもしくは不明の症例が10例、SF1変異ありが1例、ACTH不応症が15例であった。DAX1変異の有無で検討すると、男女比の他は有意差が認められなかった。遺伝子変異なし群の性比は男性56%であり、男女とも性腺機能低下の報告があった。③14歳以下では、ほぼ全例がHCの投与を受けていた。21OHDは10歳以降に、合成ステロイドの使用が開始され、25歳以上では、約半数で使用されていた。病型間で投与量に有意差はなかった④8例の報告があり全例1型であった。症状として体重増加不良が最も高率であった。治療は1歳で終了し軽快していた。日本における副腎希少疾患の臨床像をまとめた。遺伝子解析結果を得られたことにより、臨床像の特異性のみならず多様性が明らかとなった。

### A. 研究目的

先天性副腎疾患は、生涯にわたるホルモン補充療法が必要となる稀な疾患である。その中でさら頻度の少ない、21水酸化酵素欠損症 (21OHD) 以外の副腎酵素欠損症 (CAH)、先天性副腎低形成症 (AHC)、偽性低アルドステロン症 (PHA) の本邦における実態を明らかにするため、平成20—22年度の本研究班で行われた全国疫学調査のサブ解析を行った。さらに、各病型におけるグルココルチコイド補充

療法について、投与量およびその種類を年齢別に評価した。

### B. 研究方法

2003年1月1日～2007年12月31日の5年間に  
おける二次調査から、21OHD症例以外の  
CAH、AHC、PHAを抽出した。21OHD以外  
のCAH例に関しては、病型毎に臨床像を解析  
した。AHCについては、原因遺伝子別および  
ACTH不応症に分類し臨床像を比較した。PHA

以外の症例に関しては、グルココルチコイド投与量および種類を年齢別に比較検討した。

### C. 結果と考察

#### 【21OHD症例以外のCAH】

病型別の症例数は、リポイド過形成(LCAH) 29例、 $3\beta$  HSD異常症9例、 $17\beta$  水酸化酵素欠損症6例、 $11\beta$  水酸化酵素欠損症男性1例、POR異常症17例であった。21OHD以外のCAHの性年齢分布を図1に示す。男女比はほぼ1対1で、40歳未満に患者は集中していた。

リポイド過形成症の結果を表1に示す。遺伝子解析は3分の2の症例で行われており、多くはStAR遺伝子異常症であった。1例はコレステロール側鎖切断酵素異常症であり、一例はこの両者に変異が認められない症例であった。社会的性は、予想されるように全例女性であった。染色体の性は、StAR異常症では、46XXがやや多かったが、遺伝子解析未施行群では46,XYが多く、全体としてはほぼ1対1であった。本症は常染色体劣性遺伝を示すことがほとんどであるが、遺伝子解析未施行では、症例数が少ないものの同胞内発症が半数に認められた。発症年齢は、StAR異常症は全例乳児期早期に発症していた。遺伝子解析未施行群では、乳児期以降の発症例も認められた。治療前の状態として、副腎不全および塩喪失症状の陽性率は60～70%であった。生命に関わるショックの頻度は、全体として約30%であった。先天性副腎低形成症との鑑別の参考となる、副腎画像検査については、過形成の頻度は60%であった。46,XX個体においては女性ホルモン産生が保たれうることが報告されている。15歳以上の症例で女性ホルモン補充療法についてまとめると、46,XY個体においては10例、平均22.6歳において、全例補充療法を受けており、その開始年齢の平均は15.8歳であった。46,XX個体

においては、8例、平均年齢28.1歳において、25%がホルモン補充療法を必要としており、その開始年齢は13.6歳であった。

$3\beta$  HSD欠損症についての結果を表3に示す。 $3\beta$  HSD欠損症は、新生児期に副腎不全で発症する古典型と、まだ病因、病態等についても論争のある思春期以降に発症する非古典型がある。今回、それぞれ、4例、5例の症例の報告があった。古典型の男女比は、3対1であり、全例乳児期早期の発症で、3例が遺伝子解析で確定診断されていた。発症時の症状は、診断基準に合致する所見であった。非古典型は全例女性で、発症年齢は12～45歳であった。副腎不全症状はなく、多毛を全例に認めた。グルココルチコイド(GC) 補充は5例中3例で行われていた。

$17\alpha$  水酸化酵素欠損症についての結果を表4に示す。社会的性は全例女性で、発症年齢は0歳～19歳であった。遺伝子解析は2例で行われており、遺伝的性は不明の一例を除き全例46,XYであった。通常、副腎不全は起こらないとされていますが、0歳で発症した症例1は、典型的な副腎不全を来していた。また、高血圧は、幼児期までに発症した症例1、2では認められていなかった。

P450 oxidoreductase (POR) 欠損症についての結果を表5に示す。PORは、ミクロソーム内電子伝達に関与する補酵素でNADPHから電子を受け取り、全てのミクロソームP450酵素および一部の非P450酵素に電子を伝達し、POR依存性酵素の活性化を引き起こす。その結果、中核症状として、Antley Bixler症候群として知られる骨形成異常、副腎ステロイド産生障害、性分化異常が知られている。症例数は17例であり、社会的男女比は4対13で、遺伝的性とほぼ一致していた。しかし、女性の3例は男性から性別変更されていた。発症年齢の平

均は4.1±6歳であった。副腎不全症状は約20%と多くないが、ショックを認めていた症例も存在した。また、皮膚色素沈着の割合も13%と多くはなかった。男児の外性器異常は50%で認められ、女児の外性器異常は約80%で認められた。Antley-Bixler症候群の合併は、不明例を除くと93%で認められた。検査所見では、17OHP高値が85%で認められたが、ACTH高値は半数以下であった。副腎過形成は11%に認められた。ステロイド補充については、GC補充は65%で行われ、ミネラルコルチコイド (MC) は1例のみで投与されていた。

#### 【先天性副腎低形成 (AHC)】

先天性副腎低形成症の病型毎の臨床像を表6に示す。原因遺伝子であるDAX1変異ありは22症例、DAX1変異なしは9例、遺伝子解析の施行がなされていないもしくは不明の症例が10例、SF1変異ありが1例、ACTH不応症が15例であった。ACTH不応症には、MC2R変異例が2例、Allgrove症候群1例の報告があった。

DAX1変異の有無で検討すると、男女比の他は有意差が認められなかった。発症年齢は多くは乳児期であったが、1歳以上の発症が両者あわせて25%に認められた。副腎不全症状の多くは、70%前後認められましたが、ショック、低血糖は約20%であった。皮膚色素沈着、ACTH高値は全例に認められた。コルチゾールおよびアルドステロン低値はそれぞれ60%、40%認められた。副腎が描出不能である例は、両者あわせて約60%であった。

遺伝子解析未施行例についても、ほぼ同様の結果であった。

SF-1変異は1例のみ報告があったが、副腎不全症状は認められなかった。

ACTH不応症の発症年齢の平均は3.8歳で、半数が1歳以降の発症であった。副腎不全症状の発現は50%前後であったが、皮膚色素沈着

は1例を除き全例に認めた。発症時アルドステロン低値を認めたものが1例であり、レニン活性高値は60%に認めていた。副腎描出不能は半数に認められた。

治療として、GCは全例に投与されていたが、MC投与はDAX1変異陰性例では56%の投与であり、DAX1変異陽性よりやや少ない結果であった。ACTH不応症では予想されるようにMC投与はされていなかった。

DAX1異常症では、中枢性性腺機能低下症を来すことが、15歳以上の症例で1例は男性ホルモン投与を、6例はhCG/HMG療法を受けていた。

#### 【病型別GC補充療法の実態】

図2に、POR欠損症、LCAH、21OHD、AHC、ACTH不応症における投与されているGCの種類を年齢毎に示す。括弧内には症例数を示している。GCとして、ハイドロコルチゾン (HC)、酢酸コルチゾン (CA)、プレドニゾロン (P)、デキサメサゾン (D)、ハイドロコルチゾンとデキサメサゾンあるいはプレドニゾロン、酢酸コルチゾンとデキサメサゾンの組み合わせがあった。14歳以下では、21OHDを除き、ほぼ全例がHCの投与を受けていた。21OHDは10歳以降に、合成ステロイドの使用が開始され、年齢が上昇するにつれて、その使用例が増え、25歳以上では、約半数で使用されていた。また、副腎低形成においても、25歳以上では合成ステロイドが使用されていたが、その他の多くはHCが使用されていた。

次に、病型別、年齢別のHCで換算したGC投与量を図3に示す。HC換算量は、CAは0.8倍、Pは4倍、Dは30倍とした。21OHD以外は症例数が少なく、確定的なことは言えないが、統計解析が可能な症例数で検討したところ、どの群間でも有意差は認められなかった。21OHDにおいては、0-4歳での中央値は、

10mg、5-9歳および10-14歳の中央値はともに20mg、15-19歳および20-24歳の中央値はともに25mg、25歳以上の中央値は22.5mgであった。

#### 【偽性低アルドステロン症】

報告された症例は8例で、男女比は同等であった。年齢の中央値は5.2歳、診断時の中央値は1カ月であった。全例1型PHAであり、常染色体優性が3例で2例がMR遺伝子変異陽性であった。治療前検査所見として、体重増加不良7例、哺乳量力低下6例であり、発熱、ショックにいたる症例は認められなかった。発症時のナトリウム値は $126.6 \pm 6.1$  (112-131)、カリウム値は $6.8 \pm 0.6$  (6.1-7.5)でアシドーシスは30%に認められた。治療として、1例は自然軽

快し、5例は食塩補充が行われ投与量は $2.0 \pm 0.6$ g (1.2~3)とそれほど多くなかった。中止年齢は $1.0 \pm 0.0$ 歳であった。

#### E. 結 論

日本における副腎希少疾患の臨床像をまとめた。遺伝子解析結果や病型毎の二次調査結果が得られたことにより、臨床像の特異性のみならず多様性が明らかとなった。

#### F. 研究発表

特になし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

図1 21OHD以外のCAHの性・年齢分布

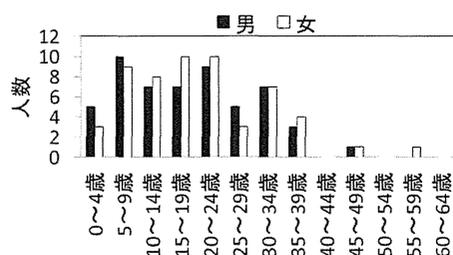


表2 LCAHのホルモン補充療法

	15歳到達		女性ホルモン補充	
	数	年齢	有無	開始年齢
46, XY	10/16	$22.6 \pm 5.2$ (17-31)	10/10 (100%)	$15.8 \pm 4.3$ (11.4-25)
46, XX	8/12	$28.1 \pm 6.2$ (17-35)	2/8 (25%)	13.6
計	18/28	$25.1 \pm 6.2$ (17-35)	12/18 (67%)	$15.6 \pm 4.1$ (11.4-25)

表1 LCAHの病型別臨床像

	StAR	SCC	両者否定	未施行
症例数	17	1	1	10
年齢	$20 \pm 12$ (0-35)	12	1	$20 \pm 6$ (11-31)
男女比(社会的)	0/17	0/1	0/1	0/10
46XY/46XX/不明	7/10/0	1/0/0	0/1/0	8/1/1
同胞内発症	3/9 (33%)	-	なし	3/5 (60%)
発症年齢	$0.0 \pm 0.1$ (0-0.4)	0.1	0	$0.5 \pm 2.9$ (0-6.1)
嘔気・嘔吐	6/8 (75%)	-	あり	2/5 (40%)
食欲不振	4/7 (57%)	-	あり	3/5 (60%)
体重増加不良	7/8 (88%)	-	あり	2/4 (50%)
脱水症状	4/7 (57%)	-	-	4/5 (80%)
ショック	2/9 (22%)	-	あり	2/5 (40%)
皮膚色素沈着	12/13 (92%)	-	あり	6/7 (86%)
副腎画像検査	7例	-	-	3例
低形成/正常/過形成	2/2/3	-	-	0/0/3

IV. 分担研究報告書

表3 3βHSD欠損症の臨床像

	古典型	非古典型
症例数	4	5
年齢	19±10 (4-25)	28±18 (13-54)
男女比(社会的)	3/1 (男75%)	0/5 (男0%)
発症年齢	0.1±0.1 (0-0.3)	23±14 (12-45)
遺伝子解析あり	3/4	0/5
嘔気嘔吐	1/1 (100%)	0/5 (0%)
食欲不振	1/2 (50%)	0/5 (0%)
体重増加不良	0/1 (0%)	0/5 (0%)
脱水症状	0/1 (0%)	0/5 (0%)
皮膚色素沈着	3/3 (100%)	0/4 (0%)
小陰茎	1/2 (50%)	-
尿道下裂	1/2 (50%)	-
停留精巣	0/2 (0%)	-
陰核肥大	1/1 (100%)	0/2 (0%)
陰唇癒合	0/1 (0%)	0/2 (%)
多毛	0/3 (0%)	5/5 (100%)
月経異常	-	2/3 (67%)
副腎腫大	3/3 (100%)	0/5 (0%)
GC投与	4/4 (100%)	3/5 (60%)
MC投与	4/4 (100%)	0/3 (0%)

表4 17αOH欠損症の臨床像

	合計(N=5)	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
年齢	26±15	8	21	35	19	46
男女比(社会的)	0/5	女	女	女	女	女
発症年齢	9.3±9.0	0	3.6	5	19	19
遺伝子解析	2/5	無	有	無	無	有
46XY/46XX	4/0	46XY	46XY	不明	46XY	46XY
高血圧	3/5 (60%)	無	無	有	有	有
食欲不振	1/3 (33%)	有	無	不明	無	無
体重増加不良	1/4 (25%)	有	無	不明	無	無
ショック	1/4 (25%)	有	無	不明	無	無
皮膚色素沈着	2/2 (100%)	有	有	不明	不明	不明
陰核肥大	3/3 (100%)	有	有	不明	不明	有
陰唇癒合	2/3 (75%)	無	有	不明	不明	有
二次性徴欠如	2/2 (100%)	-	-	-	有	有

表5 POR異常症の臨床像

症例数	17
年齢	10.4±7.3 (0-23)
性比(社会的)	4/13
46XY/46XX/不明	3/12/2
発症年齢	4.1±6.0 (0-17.1)
遺伝子解析有無	16/17
嘔気・嘔吐	3/15 (20%)
食欲不振	2/13 (15%)
体重増加不良	3/14 (21%)
脱水症状	1/14 (7%)
易疲労感	3/14 (21%)
ショック	1/15 (7%)
皮膚色素沈着	2/15 (13%)
小陰茎	2/4 (50%)
尿道下裂	2/4 (50%)
停留精巣	0/3 (0%)
陰核肥大	8/11 (73%)
陰唇癒合	9/11 (82%)
Antley-Bixler症候群	14/15 (93%)
17OHP高値	11/13 (85%)
ACTH高値	6/14 (43%)
副腎過形成	1/9 (11%)
GC投与	11/17 (65%)
MC投与	1/19 (5%)

表6 AHCの臨床像

	DAX1変異有	DAX1変異無	遺伝子解析無	SF-1	ACTH不応症*
症例数	22	9	10	1	15
年齢	17±12 (1-40)	15±11 (1-34)	14±12 (2-39)	不明	16±9 (3-36)
性比(男/女)	22/0 (男100%)	6/3 (男67%)	7/3 (男70%)	1/0	7/8 (男47%)
発病年齢	2.4±4.6 (0-18)	0.6±1.6 (0-4.9)	1.6±2.3 (0-6.2)	不明	3.8±8.0 (0-31)
1歳以降の発症	7/22 (32%)	1/9 (11%)	3/7 (43%)	不明	7/14 (50%)
同胞内発症	4/18 (22%)	1/3 (33%)	3/6 (50%)	同胞なし	2/10 (20%)
食欲不振	13/16 (81%)	5/7 (71%)	4/5 (80%)	なし	6/11 (55%)
体重増加不良	12/17 (71%)	5/6 (83%)	4/6 (67%)	なし	5/9 (56%)
脱水症状	11/16 (69%)	3/6 (50%)	4/6 (67%)	なし	8/11 (73%)
ショック	5/17 (29%)	0/5 (0%)	2/6 (33%)	なし	4/11 (36%)
低血糖	3/14 (21%)	1/5 (20%)	2/6 (33%)	なし	6/11 (55%)
皮膚色素沈着	20/20 (100%)	8/8 (100%)	5/6 (83%)	なし	13/14 (93%)
外生殖器異常	2/20 (10%)	1/5(男) (20%)、 1/2(女) (50%)	0/8 (0%)	あり	1/14 (7%)
ACTH高値	19/19 (100%)	8/8 (100%)	8/8 (100%)	なし	12/12 (100%)
コルチゾール低値	9/17 (53%)	5/6 (83%)	6/7 (86%)	なし	11/12 (92%)
アルドステロン低値	5/14 (36%)	2/5 (40%)	1/5 (20%)	なし	1/12 (8%)
PRA高値	13/15 (87%)	4/4 (100%)	4/5 (80%)	なし	6/10 (60%)
LH/FSH低値の割合	1/4 (25%)	0/1 (0%)	1/4 (25%)	正常	1/4 (25%)
副腎描出不能	11/16 (69%)	3/6 (50%)	4/10 (40%)	不明	7/13 (54%)
GC投与有の割合	22/22 (100%)	9/9 (100%)	10/10 (100%)	なし	14/14 (100%)
MC投与有の割合	20/22 (91%)	5/9 (56%)	9/10 (90%)	なし	0/13 (0%)
15歳以上症例					
性ホルモン投与	1/11 (9%)	男1/3 女0/1	男2/3 (66%)	-	0/9 (0%)
hCG/hMG療法	6/9 (67%)	1/3 (33%)	0/3 (0%)	-	0/8 (0%)

図2 病型別グルココルチコイド補充療法（種類）

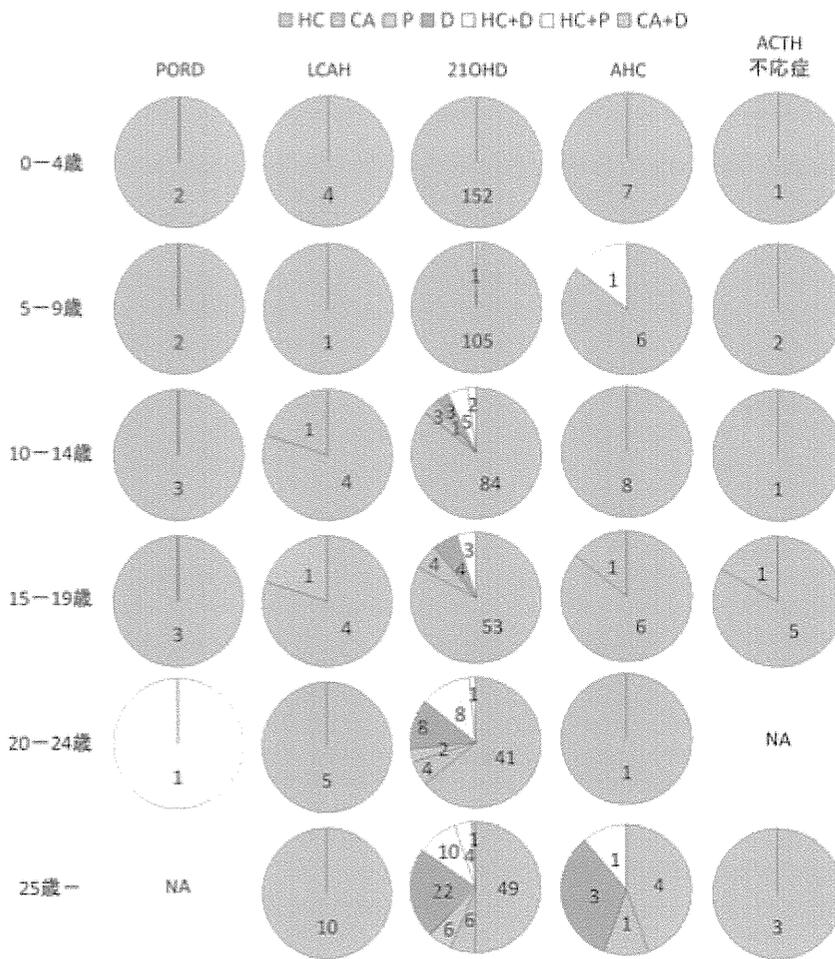
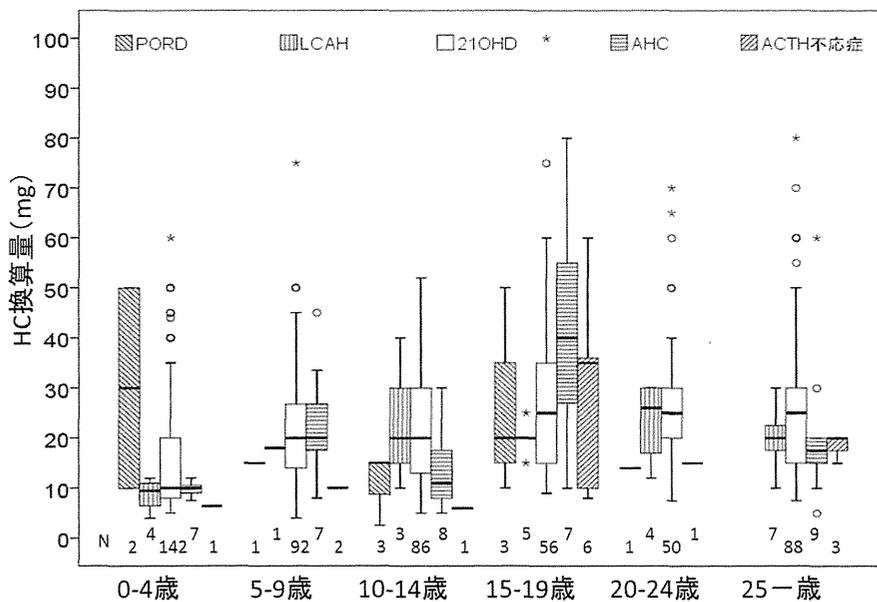


図3 病型別グルココルチコイド補充療法（投与量）



**(2) 先天性副腎酵素異常症の生化学的  
・ 遺伝子学的診断システムの確立**

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

## 本邦におけるCYP11B2遺伝子異常による アルドステロン単独欠損症について

田島敏広 北海道大学大学院医学研究科 講師

### 【研究要旨】

先天性のステロイド合成酵素欠損症の中で、アルドステロン合成酵素欠損症は稀である。この疾患は常染色体劣性遺伝疾患であり、新生児期に哺乳不良、低ナトリウム血症、高カリウム血症を呈する疾患である。本邦ではその分子遺伝学的成因を確定したものはいまままでに報告がない。今回アルドステロン合成酵素欠損症の2例のアルドステロン合成酵素をコードするCYP11B2遺伝子に変異を同定し、その成因を明らかにすることができた。

### A. 研究目的

先天性のステロイド(Ald)合成酵素欠損症の中で、アルドステロン合成酵素欠損症は稀である。この疾患は常染色体劣性遺伝疾患であり、新生児期に哺乳不良、低ナトリウム血症、高カリウム血症を呈する疾患である。本邦で分子遺伝学的成因を確定したものは今まで報告ない。そこで本邦での分子遺伝学的成因を検討するとともに、その疾患の同定、尿中ステロイド分析の有用性について検討を行うことを目的とした。

### B. 研究方法

新生児期に低Na血症、高K血症、哺乳不良を呈した2例において、CYP11B2遺伝子の解析を行い、新規変異についてはin silico解析にてその機能に与える効果を検討した。また1回尿でのAld欠損症の診断が可能かについて検討した。

### C. 研究結果

症例1. 在胎40週4日、出生体重 3262g、出生身長 50cm。生後2ヶ月に哺乳不良、体重増加不良を主訴に入院精査。血液検査で血清Na

は130 mEq/L, 血清K 6.4mEq/L、PRA 155.9 ng/ml/hr, Ald, 10.4 ng/dl。1回尿の尿中のステロイド分析にてデオキシコルチコステロン、コルチコステロン代謝物は増加、Ald代謝物は測定感度以下。CYP11B2遺伝子解析の結果ではp.W45X, p.R384Xの二つの終止コドンへの変異を同定した。p.W45Xは父由来、p.R384Xは母由来であった。

症例2. 正常分娩にて出生。生後2週目ごろより嘔吐、哺乳不良あり。1か月健診の際に2515gと体重減少があり、入院精査。Na 125 mEq/L、K 6.7 mEq/L、pH 7.306、BE -7.6、HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 17.6、ALD 18.9 ng/dl, PRA 7.3 ng/ml/hrであった。CYP11B2遺伝子解析の結果、P108L, R181W(既報)の変異を同定した。

### D. 考案

今回Ald欠損症において、終止コドンへの変異、二つのミスセンス変異を同定した。

終止コドンへの変異により、nonsense mediated decayによりmRNAが翻訳されないと考えられ、本症の原因と考えられる。また両ミスセンス変異ともPolyphen2の蛋白機能解析予測では、機能喪失と判断され、同様に原因と考え

#### IV. 分担研究報告書

られた。R181Wはユダヤ系イラン人に多く認められる変異として報告されている。日本人での変異頻度は少数の疾患であるため、困難である。

さらに重要なことは1例の1回尿の尿中アルドステロン代謝物の低値を示し、Ald欠損症が診断できることを示した。新生児期の一日蓄尿は状況によっては困難な場合が多いので、新生児期~乳児期で非常に診断に有用であることが示された。

#### E. 結論

日本人にはCYP11B2遺伝子変異の報告は今までない。低Na血症を示す疾患としてAld合成酵素欠損症はまれではあるが、本邦でも存在していることを初めて明らかにし、鑑別疾患の1つであることをあらためて提言する。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Tajima T, Fujikura K, Fukushi M, Hotsubo T, Mitsuhashi Y. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Japan. *Pediatric Endocrine Review* 2012;10:72-78
2. Hatta Y, Nakamura A, Tajima T et al. Clinical and molecular analysis of six Japanese patients with a renal form of pseudohypoaldosteronism type 1 *Endocrine Journal* [Epub ahead of print]
3. Kondo E, Nakamura A, Homma K, Hasegawa T, Yamaguchi T, Narugami M, Hattori T, Aoyagi H, Ishizu K, Tajima T. Two novel mutations of the CYP11B2 gene in a Japanese patient with aldosterone deficiency type 1. *Endocr J.* 2012 [Epub ahead of print]

4. Okamoto T, Tajima T, Hirayama T, Sasaki S. A patient with Dent disease and features of Bartter syndrome caused by a novel mutation of CLCN5. *Eur J Pediatr.* 171:401-4. 2012

#### 総説

1. 田島敏広 副腎皮質ホルモンの作用とその異常—基本的生理学とステロイドホルモンの作用について *小児内科*44:512-516 2012/12/01

#### 教科書

1. 田島敏広、先天性副腎過形成症 今日の小児の治療指針 第15版、7内分泌疾患、240-241、2012
2. 田島敏広 先天性副腎過形成症 からだの科学、ホルモン（内分泌の病気）275 118-121 日本評論社、石橋みゆき編

#### 学会発表

1. 田島敏広 先天性副腎過形成症 教育講演 第85回日本内分泌学会学術集会、4月23日、名古屋
2. 田島敏広、石津桂、中村明枝 シンジウム10 希少疾患から学ぶ内分泌疾患 パックドア経路 第85回日本内分泌学会学術集会、4月24日、名古屋
3. Tajima T Molecular basis of combined pituitary hormone deficiency in Japan. Symposium. *Pediatric Academic Societies Annual Meeting* April 30, Boston
4. 田島敏広 CYP11B2遺伝子変異を同定した日本人最初のアルドステロン欠損症タイプ1の1例 第20回日本ステロイドホルモン学会学術集会 11月18日、金沢

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

## 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究 分担研究課題 自然に思春期が発来したコレステロール側鎖切断酵素欠損症 の女兒で見いだされた変異CYP11A1遺伝子の機能解析

勝又 規行

国立成育医療研究センター 分子内分泌研究部 基礎内分泌研究室長

### 【研究要旨】

自然に思春期が発来したコレステロール側鎖切断酵素欠損症の女兒では、卵巣の嚢胞性病変が認められる。本児で同定されたp.A189Vスプライシング変異およびp.R353Wミスセンス変異CYP11A1の活性はそれぞれ野生型の16%および3-8%である。

### A. 研究目的

コレステロール側鎖切断酵素 (SCC) は、コレステロールをプレグネノロンに転換する。この反応はステロイドホルモンの生合成の第一段階であるため、本酵素が欠損すると、すべてのステロイドホルモンの生合成が低下する。SCC欠損症は、本酵素をコードするCYP11A1遺伝子変異により発症する常染色体劣性遺伝性疾患である。本症は非常に稀な疾患であり、本症女兒の二次性徴の発来に関する報告はこれまでにない。

本研究では、本症女兒で二次性徴の発来を観察し、変異CYP11A1の機能を解析した。

### B. 研究方法

対象：対象は、幼少時の経過を既に報告したSCC欠損症の女兒1例であり、CYP11A1遺伝子のp.A189Vスプライシング変異およびp.R353Wミスセンス変異の複合ヘテロ接合体であった(1)。

p.A189Vスプライシング変異CYP11A1の機能解析：CYP11A1 遺伝子の第1イントロンから第4イントロンにまたがるEcoRI 断片E1-1

に第3エクソンのp.A189Vスプライシング変異を既報の如く導入した (1)。野生型およびp.A189Vスプライシング変異E1-1の第2エクソンにCYP11A1 cDNAの5'側を、第4エクソンにCYP11A1 cDNAの3'側を結合し、CYP11A1 cDNAの第1-2エクソン部分、CYP11A1の第2イントロン、第3エクソン、第3イントロン、およびCYP11A1cDNAの第4-8エクソン部分からなる野生型およびp.A189Vスプライシング変異CYP11A1ミニ遺伝子を作成した。

リポフェクタミン2000を用いて、野生型および変異ミニ遺伝子をウシアドレノドキシン、ウシアドレノドキシ還元酵素およびヒトSteroidogenic Acute Regulatory Protein (StAR) 発現プラスミドとともにCOS-1細胞に導入し、一過性にミニ遺伝子を発現させた。細胞からRNAを抽出し、ノーザンブロット法およびRT-PCR法でCYP11A1 mRNAを解析した。細胞から蛋白を抽出し、ウエスタンブロット法でSCC蛋白を解析した。SCC活性を測定するために、培養液中のプレグネノロンを定量した。

臨床的解析：臨床情報を後方視的に解析した。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析研究は、施設の倫理審査委員会で承認された説明書・同意書を用いて同意を得た後に行った。

### C. 研究成果

臨床的解析：患児は、在胎40週、微弱陣痛のため、陣痛誘発後吸引分娩で出生した。出生時体重3150g、外性器は正常女性型であった。生下時から皮膚が黒いと気づかれていた。7カ月時から全身の色素沈着が目立つようになり、9カ月時に入院精査を行った。血漿ACTH、レニン活性が著明な高値であるにもかかわらず、血中コルチゾール、17OHP、DHEA、アンドロステンジオン、アルドステロンは正常範囲内であった。染色体は46,XXであった。以上の経過から、先天性原発性副腎不全と診断し、コートリルとフロリネフによる補充療法を開始した(1)。

補充療法開始後、患児の経過は順調であった。10歳0カ月時には前思春期であったが、その後、二次性徴が自然に発来し、13歳4カ月で初経あり、以後16歳の現在まで正常な月経周期を認めた。表1に示したように、初経後血中LHの上昇を認めた。図1に示したように、15歳時に施行した腹部MRI検査で、両側の卵巣に大きな嚢胞性腫瘍を認めた。

p.A189Vスプライシング変異CYP11A1の機能解析：図2に示したように、ノーザンブロット解析で、野生型からのCYP11A1 mRNA産生量と変異ミニ遺伝子からのそれとに差を認めなかった。全蛋白コード領域を含むCYP11A1 mRNAのRT-PCR産物のシークエンス解析で、野生型ミニ遺伝子では正常なスプライシングが認められたが、変異ミニ遺伝子では既報のスプ

ライシング異常(1)が認められた。変異ミニ遺伝子から正常mRNAと異常mRNAが産生される割合を調べるために、RT-PCR産物をpCRIIプラスミドにクローニングし、54個のクローンの塩基配列を決定した。11クローン(20%)でスプライシングが正常であったのに対して、43クローン(80%)でスプライシング異常が認められた。

図3に示したように、ウエスタンブロット解析で、変異ミニ遺伝子からのSCC蛋白の産生量は野生型の11-16%に低下していた。

培養液中のプレグネノロン産生量を指標とした、変異ミニ遺伝子のSCC活性は野生型の16%に低下していた(野生型 $67.8 \pm 3.9$  ng/ml vs. 変異型 $10.9 \pm 0.6$  ng/ml,  $n=5$ ,  $p < 0.0001$ )。

### D. 考察

CYP11A1変異によるSCC欠損症は非常に稀な疾患であり、われわれの症例を含めて世界でわずかに11例(46,XY 9例、46,XX 2例)の報告があるのみである。今回、われわれは世界で初めてSCC欠損症の46,XX女児で二次性徴が発来し、初経、月経周期の獲得に至ることを明らかにした。しかし、患児の血清LHは初経後上昇を示し、腹部MRI検査で卵巣に大きな嚢胞性腫瘍が認められることから、患児の月経周期は無排卵性である可能性が高いと考えられる。

われわれの症例で見いだされたp.R353Wミスセンス変異CYP11A1の活性は既報のように野生型の3-8%である(1,2)。一方、p.A189V変異はスプライシング異常をきたすことは明らかにされているが(1)、その残存活性は不明であったので、変異ミニ遺伝子を作成し、その機能を検討した。その結果、p.A189V変異CYP11A1のmRNAの80%はスプライシング異常をきたし、その結果SCC蛋白は野生型の11-

16%、酵素活性は16%に低下することが明らかになった。

われわれの患児の経過から、これらの残存SCC活性は、46,XX女児で二次性徴、月経周期を発生させるのに十分であると考えられる。一方、これらの残存活性では、排卵に至るには不十分であり、卵巣の嚢胞性腫瘍の発症に至ると考えられる。

#### E. 結論

自然に思春期が発生したコレステロール側鎖切断酵素欠損症の女児では、卵巣の嚢胞性腫瘍が認められる。本児で同定されたp.A189Vスプライシング変異およびp.R353Wミスセンス変異CYP11A1の活性はそれぞれ野生型の16%および3-8%である。

#### F. 参考文献

- 1) Katsumata N, et al. J Clin Endocrinol Metab 87:3808-13,2002.
- 2) al Kandaei H, et al. J Clin Endocrinol Metab 91:2821-6,2006.

#### G. 研究発表

##### 学会発表

Katsumata N, Ikemoto S. Spectrum of the AAAS gene mutations in Japanese patients with Allgrove syndrome. 94th Annual Meeting of the Endocrine Society, Houston, TX, USA, June 23-26, 2012.

Takasawa K, Kashimada K, Ono M, Matsubara Y, Hijikata A, Katsumata N, Takagi M, Ohara O, Morio T, Mizutani S. Two novel HSD3B2 missense mutations with different enzymatic activity for  $\Delta 5$  steroids: possible cause for elevated levels of 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) in  $3\beta$ -hydroxysteroid

dehydrogenase ( $3\beta$ -HSD) deficiency patients. 94th Annual Meeting of the Endocrine Society, Houston, TX, USA, June 23-26, 2012.

al Kandari HW, Katsumata N, Kutty SK, ElShafey AE. Combined  $17\alpha$ -hydroxylase/17, 20-lyase deficiency in a Kuwaiti patient caused by a homozygous point mutation in the CYP17A1 gene. 51st Annual Meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology, Leipzig, Germany, September 20-23, 2012.

Al-Dubayee M, Al Alwan I, al Kandari H, Katsumata N, Al Balwi M. Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 due to homozygous missense mutation in autoimmune regulator gene AIRE in a consanguineous Saudi family. 51st Annual Meeting of the European Society for Pediatric Endocrinology, Leipzig, Germany, September 20-23, 2012.

#### H. 謝辞

本研究にご協力いただいた名古屋市立大学大学院医学研究科新生児小児医学分野・水野晴夫先生、東北大学医学部小児科・藤原幾磨先生、帝京大学医学部小児科・小川英伸先生に深謝いたします。

#### IV. 分担研究報告書

表 1. 患者の内分泌所見

	LH (mIU/ml)	FSH (mIU/ml)	Estradiol (pg/ml)
10 歳 0 ヲ月	<0.5	2.7	<8
12 歳 9 ヲ月	2.1	3.0	47
13 歳 4 ヲ月	初経		
13 歳 5 ヲ月	6.8	7.6	18
15 歳 8 ヲ月	9.5	2.8	113
15 歳 11 ヲ月	15.9	6.8	15
16 歳 4 ヲ月	22.5	7.4	16
16 歳 10 ヲ月	22.9	4.4	18

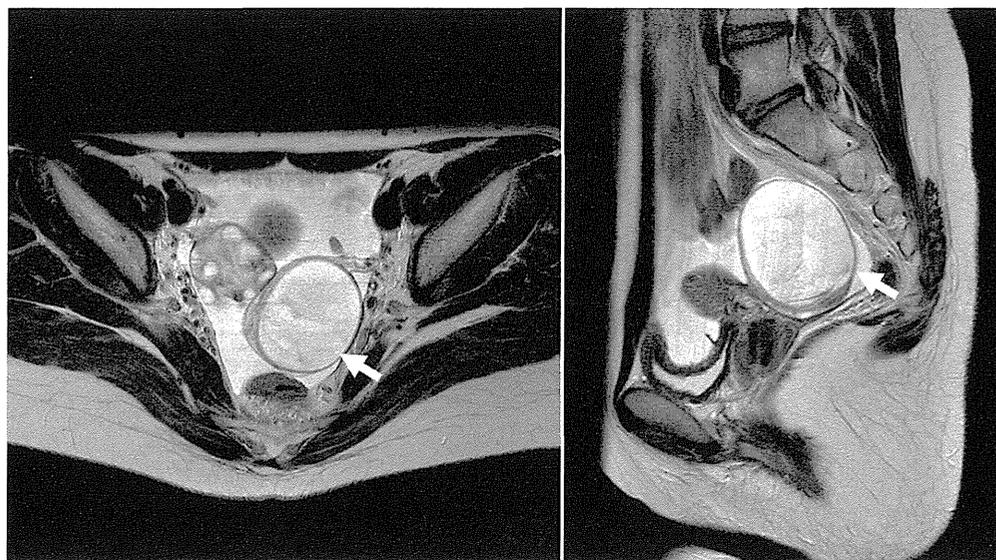


図 1. 15 歳時に施行した腹部 MRI 画像

矢印は左卵巣由来の嚢胞性腫瘍 (46X48x61 mm) を示す。右卵巣にも径 30 mm および 18 mm の嚢胞性腫瘍を認めた。

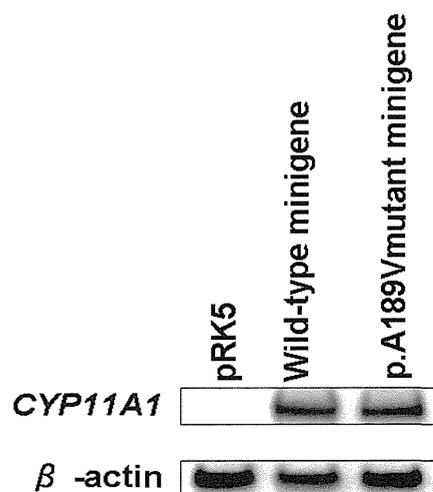


図2. ノーザンブロット解析

野生型ミニ遺伝子からの *CYP11A1* mRNA 産生と p.A189V スプライシング変異ミニ遺伝子からのそれとに差は認められなかった。

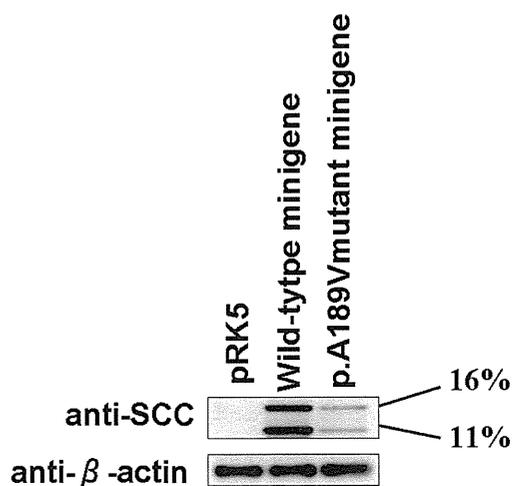


図4. ウェスタンブロット解析

p.A189V スプライシング変異ミニ遺伝子からの SCC 蛋白の産生量は、前駆体では野生型ミニ遺伝子の 16%、成熟型では野生型ミニ遺伝子の 11%に低下していた。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業）  
分担研究報告書

## 尿ステロイドプロファイルによる非古典型を含む 21-水酸化酵素欠損症およびP450 オキシドレダクターゼ欠損症の新生児・乳児期鑑別診断

長谷川 奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室 教授

### 【研究要旨】

【目的】我々が確立した古典型21-水酸化酵素欠損症（C21OHD）とP450オキシドレダクターゼ欠損症（PORD）の鑑別診断指標<sup>1)</sup>について、非古典型（NC21OHD）を含む21OHDとPORDの新生児・乳児期鑑別診断における診断精度を評価する。【対象】臨床症状および/あるいは17OHPマスキング陽性を端緒に尿ステロイドプロファイル分析したC21OHD 55例、NC21OHD9例、PORD 18例、一過性高17OHP血症（TH17OHP）57例および対照（C）2473例。日齢0～149日。在胎23-41週。【方法】1) pregnanetriolone/5 $\alpha$ および5 $\beta$  tetrahydrocortisone比（PTL/THEs）によりC21OHD+NC21OHD+PORDをTH17OHP+Cと鑑別、2) 11 $\beta$ -OHandrosterone（11OHD）によりC21OHD+NC21OHDをPORDと鑑別した場合の感度特異度を求めた。【結果】1) PTL/THEs 0.01で感度100%、特異度99.6%、2) 11OHD 0.35 mg/g creatinineで感度95.3%、特異度100%であった。【考察】尿PTL/THEsと11OHDにより、非古典型（NC21OHD）を含む21OHDとPORDを在胎週数、日齢にかかわらず、高い診断精度で鑑別可能であった。

### 研究協力者

本間桂子（慶應義塾大学病院 中央臨床検査部）

小山雄平（慶應義塾大学医学部 臨床検査医学）

村田 満（慶應義塾大学医学部 臨床検査医学）

三輪雅之（慶應義塾大学医学部 小児科）

池田一成（慶應義塾大学医学部 小児科）

石井智弘（慶應義塾大学医学部 小児科）

オキシドレダクターゼ欠損症（PORD）について、尿ステロイドプロファイルGCMSを用いた新生児・乳児期早期鑑別診断法について検討してきた<sup>1) 2) 3)</sup>。

昨年、古典型21-水酸化酵素欠損症（C21OHD）とPORDの鑑別診断法を確立した<sup>3)</sup>。図1にC21OHDとPORDにおける酵素欠損部位と、それぞれの疾患において増減するステロイドおよびその代謝物を示す。C21OHDでは、P450c21活性低下により濃いグレー背景のステロイドが高値となり、PORDではP450c21とP450c17活性低下により、薄いグレー背景のステロイドが高値となる。C21OHDとPORDの鑑別方法は、【第1ステップ】でC21OHDとPORDに共通のP450c21活性低下を反映する指標である pregnanetri-

### A. 研究目的

#### 【背景】

先天性副腎過形成新生児マスキングにおいて17OHP陽性を呈する可能性のあるステロイド産生異常症は複数あるが、臨床症状に類似点が多く鑑別診断に苦慮することが多い（表1）。我々は、これらの疾患のうち、頻度の高い21-水酸化酵素欠損症（21OHD）とP450