

21 水酸化酵素欠損症に関する研究

研究分担者 棚橋祐典・旭川医科大学小児科・講師

研究要旨

2003 年～2007 年の症例を対象に行われた副腎ホルモン産生異常症全国疫学調査における、21 水酸化酵素欠損症の先天性副腎酵素欠損症の二次調査で回答の得られた 642 例について追加予後調査を行った。二次調査項目は、同胞の出生前診断・治療、成人期の診療実態、副腎クリーゼ発症、QOL に関して結婚出産や合併症の出現、等である。返信症例数(率)は 403(62.8%)で、追跡不能を除く有効回答数(率)は 373(92.6%)であり、結果集計中である。中間解析として、移行期医療および出生前診断・治療などに関してまとめた。

A. 研究目的

21 水酸化酵素欠損症(21OHD)は、常染色体劣性遺伝を呈する遺伝性疾患であり、先天性副腎酵素欠損症(CAH)の中で最も頻度の高い疾患である。治療として、生涯にわたるグルココルチコイドならびにミネラルコルチコイド投与が行われるが、疾患の重症度(塩喪失型・単純男化型・非古典型)や年齢に応じた至適投与量の調節は必ずしも容易ではない。そのため、低身長、肥満、高血圧、耐糖能異常、インスリン抵抗性、骨粗鬆症、不妊、これらに起因する QOL の低下の存在あるいは可能性が指摘されている。また、女兒の外性器異常の予防として、出生前診断および母体へのデキサメサゾン投与による出生前治療の有効性が報告されている一方、胎児期のグルココルチコイド曝露が出生後に与える長期予後については不明である。

2003 年～2007 年の症例を対象に行われた副腎ホルモン産生異常症全国疫学調査では、21OHD の CAH に占める割合は 90.4%であり、642 例について二次調査の回答が得られた。今回、上記合併症や副腎クリーゼを含めた予後、また移行期医療に関する実態を明らかとするため、追加予後調査を行った。

B. 研究方法

前回疫学調査(2003 年 1 月 1 日～2007 年 12 月 31 日の 5 年間)の患者において、回収率向上とデータの多角的な解析のため、基礎データの得られている二次調査回

収例の 642 例を対象とした。昨年度にアンケート調査票(資料1)、および調査票(資料 2)を対象例について回答のあった医療機関に依頼状を送付し、回答を得た。結果の解析を旭川医科大学小児科鈴木滋と連携して行った。

(倫理面への配慮)

当研究は旭川医科大学倫理委員会で承認(承認番号 16109-3)のもと行っている。

C. 研究結果および D. 考察

現時点で、集計し得た返信症例数(率)は 403(62.8%)で、追跡不能を除く有効回答数(率)は 373(92.6%)であった。調査時の年齢は 24.1 ± 11.9 歳で、男女比は 1:1.4 であった。

現在の診療科(不明除く)は小児科 243 例、内科 109 例で、うち両科の併診例は 7 例であった。泌尿器科併診例は 11 例、産婦人科併診例は 18 例に認められた。そのうち、15 歳以上の症例は 269 例あり、小児科から内科への移行(転科)例は 121 例(33.2 ± 10.5 歳)であり、移行時の年齢は 25.5 ± 7.6 歳であった。一方、小児科で継続診療を受けている症例は 148 例で年齢は 24.3 ± 8.7 歳であった。30 歳以上で内科および小児科通院者数はそれぞれ、75 例(39.2 ± 8.9 歳)、39 例(37.0 ± 5.3 歳)で、年齢に大きな差は認められず、30 歳を超えての小児科通院者例も 39 例と少なくなかった。

同胞の有無については、「無」が 157 例、「有」108 例、「不明」が 108 例であった。同胞の総数は 132 例であった。出生前診断の施行については、「無」が 70 家系 86 名、「有」が 16 家系 19 名で、不明が 24 家系 27 名であり、14%の症例において出生前診断・治療が行われていた。出生前診断・治療を受けたもののうち、罹患者は 7 例、非罹患者は 10 例、不明 2 例であった。同胞女児の罹患者については 21 例あり、外性器異常に対する回答は 12 例で得られた。外性器異常「無」は 3 例（出生前診断・治療 1 例）、「有」は 9 例（出生前診断・治療 1 例）であり、「有」のうち Prader 分類は、II が 5 例（出生前診断・治療 1 例）で、III は 4 例であった。出生前診断・治療を受け、非罹患者のフォローについては、1 例が 1 歳まで、発達障がい有する 1 例がフォロー継続の他、全例新生児期でフォローオフとなっていた。

18 歳以上の症例における結婚歴の有無は、男性は無 53 例（56%）、有 9 例（9%）、不明 39 例（35%）であり、結婚ありのうち 2 例（22%）が不妊であった。女性は無 89 例（56%）、有 26 例（18%）、不明 39 例（27%）であり、結婚ありのうち 14 例（54%）が出産した。17 名の罹患者から計 29 名の子が出生しており、子の罹患はなかった。出生前診断・治療は 1 家系 2 名で行われていた。

18 歳以上症例の体格は、男性（N=71, 28.3±9.6 歳）で、身長 162.5±6.5cm、BMI 23.9±3.9 で、BMI≥25 は 31%に認めた。女性（N=116, 30.3±9.6 歳）は、150.8±7.1cm、BMI 24.5±6.0、BMI≥25 は 39%に認めた。成人身長は従来の報告と同様に一般集団より低い状況であった。肥満の割合は、男性では一般集団よりやや多い程度であるものの、女性では 2 倍以上多かった。成人身長と BMI に相関は認めなかった。

成人期（18 歳以上）症例の精巣副腎遺残腫瘍（TART）のスクリーニング施行は 8%であり、うち 1 例に TART が認められていた。TART の合併率が 50%以上とする報告が多いため、スクリーニングを啓蒙する必要があると思われた。成人期（18 歳以上）症例の月経異常は 22%に認められた。

耐糖能異常（糖尿病含む）、高血圧、脂肪肝、肝機能異常、骨塩量低下の合併ありの回答は 5%前後であったが、「あり」以外の回答は、なしと無回答が含まれるため、過小評価されている可能性は否定できなかった。

副腎クリーゼの頻度は 24%の症例で 1 回以上の経験があり、2 回以上の症例が 15%に認められ、のべ 228 例の発症が認められた。乳幼児期の発症が多かったが、あらゆる年齢で認められた。

E. 結論

追加予後調査により、診療状況（移行期医療）、同胞や子に対する出生前診断の現状、成人期の体格および合併症の実態の中間解析を行った。今後、小児における体格や合併症頻度、グルココルチコイド投与量の現状および体格や血圧との関連の解析、副腎クリーゼの誘因解析を施行する予定である。

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

1) 渡邊さやか、中村明枝、山口健史、石津桂、田島敏広。当科で妊娠管理を行い、正常分娩に至った 21-水酸化酵素欠損症（塩喪失型）の 1 例

第 45 回日本マスキリーニング学会 平成 30 年 8 月 17 日

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