

## リポイド過形成症に関する研究

研究分担者 石井智弘・慶應義塾大学医学部小児科学教室・准教授

### 研究要旨

日本小児内分泌学会評議員、日本内分泌学会評議員を対象とし、先天性リポイド副腎過形成症の診療実態に関する全国二次調査を行い、古典型の割合を 78.8%(95%信頼区間 67.7–89.9)、非古典型の割合を 21.2%(95%信頼区間 10.1–32.3)と算出した。両病型間の比較から、非古典型では古典型に比し、診断時の年齢が有意に高く(4.3 歳 vs. 0.1 歳)、フルドロールチゾン補充を要する割合が有意に低かった(63.6% vs. 100%)。さらに、非古典型では、46,XX と 46,XY とともに外性器異常はみられず、成人期以降も性ホルモン補充を要さず、一部で生殖能力が保持されていることが明らかとなった。

### 研究連携者

柴田浩憲 慶應義塾大学医学部小児科学教室・助教  
井原健二 日本小児内分泌学会小児疾患患者臨床情報登録委員会・委員長

の臨床症状、生化学的・内分泌学的所見、治療薬の種類と投与量、外科治療の種類と時期、思春期と生殖能、QOL などの情報を収集した。

### （倫理面への配慮）

慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認に基づいて行った(承認番号 20170131)

### A. 研究目的

リポイド過形成症(あるいは先天性リポイド副腎過形成症)(以下、本症)は副腎と性腺のすべてのステロイドホルモン生合成が障害される指定難病である。その病型には二種類あり、乳児期に副腎不全を顕し、性染色体の型に関わりなく女性型外性器を有する古典型と、遅発性に副腎不全を顕し、46,XY では男性に養育される外性器を有する非古典型に分類される。昨年本研究班が行なった全国一次調査により、我が国における本症の推定有病率は 2.1 人/100 万人(95%信頼区間 1.9–2.4)と判明した。しかし、古典型と非古典型を明確に区別し、臨床症状、発症年齢、必要とする治療の種類について詳細に検討した信頼性の高い報告はない。本研究の目的は、二次調査により、我が国における古典型と非古典型の本症の割合、非古典型本症の表現型を明らかにすること、である。

### C. 研究結果

二次調査により、本症 55 例[男性 3 例、女性 52 例;平均年齢 23.6 歳(SD 12.8)]の情報を収集した。病型の内訳は、古典型 41 例[78.8%(95%信頼区間 67.7–89.9)];全例女性(46,XY 27 例、46,XX 14 例)、非古典型 11 例[21.2%(95%信頼区間 10.1–32.3)];男性 3 例(46,XY)、女性 8 例(46,XX)であった。

原因遺伝子については、解析されていた古典型 31 例で STAR、1 例で CYP11A1 であり、非古典型 11 例全例で STAR であった。家族歴については、古典型 71.1%、非古典型 9.1%で陽性であった。診断時の年齢については、古典型で平均 0.1 歳(SD 0.2)、非古典型の平均 4.3 歳(SD 2.4)で、非古典型で有意に高かった(P < 0.01)。外性器の形態については、古典型では性染色体の型にかかわらず完全女性型(1例のみ軽度男性化あり)、46,XY 非古典型では全例で完全男性型、46,XX 非古典型では全例で完全女性型であった。病型にかかわらず、全例で診断時の血中 ACTH は高値で、ヒドロコルチゾン補充を要した。

### B. 研究方法

昨年度に行った日本小児内分泌学会評議員および日本内分泌学会評議員への一次調査の結果に基づき、本症の診療に携わる医師に二次調査への協力を依頼した。具体的には、遺伝子型、家族歴、診断時の年齢、診断時

古典型の39例(100%)、非古典型の7例(63.6%)でフルドコロチゾン補充を要し、この割合は古典型で有意に高かった( $P < 0.01$ )。46,XY 古典型では、乳児を除く全例で精巣摘出術、2例(8.3%)で陰形成術、10歳以降の21例全例でエストロゲン補充[平均開始年齢 14.4 歳(SD 3.9)]を要していた。46,XX 古典型の8例(88.9%)で自然に乳房発育[平均開始年齢 9.5 歳(SD 0.5)]が見られ、初経[平均開始年齢 11.8 歳(SD 1.0)]が認められたが、12歳以降の5例(50.0%)でエストロゲン補充[平均開始年齢 14.0 歳(SD 6.1)]を要していた。46,XX 非古典型の7例(100%)で自然に乳房発育[平均開始年齢 11.1 歳(SD 1.0)]が見られ、初経[平均開始年齢 13.6 歳(SD 1.3)]が認められ、成人期以降も全例でエストロゲン補充は不要であった。12歳以降の46,XX 古典型の3例(33.3%)、46,XX 非古典型の1例(14.3%)で、卵巣嚢腫により卵巣摘出術ないし卵巣嚢腫核出術を受けていた。46,XX 非古典型の成人女性2例が妊娠・出産を経験していた。46,XY 非古典型の3例全例で、外性器は完全男性型、思春期は自然に発来し、成人期以降もアンドロゲン補充は不要であった。1例の精液検査で精子濃度は基準範囲、1例では片側の停留精巣の既往があり乏精子症であった。グラスゴー・ピッツバーグ脳機能カテゴリーおよび小児脳機能カテゴリー評価では、古典型の5例(14.2%)と非古典型の1例(11.1%)が2度以上で、異常が認められた。古典型の3例(7.9%)と非古典型の2例(20.0%)で、てんかんが合併していた。脳機能障害とてんかんの一部は、低血糖によるけいれん重積や脳症によるものと示唆された。

#### D. 考察

今回の二次調査では、我が国で非古典型が本症全体の約20%を占めることが明らかになった。このような疫学データは国内のみならず、国外でも報告されていない。核型別では、46,XX が全体の42%と46,XY に比し少なく、特に古典型では34%に過ぎなかった。このことは46,XX 本症が他の先天性副腎過形成症やACTH 不応症などと診断され、見逃されている可能性を示唆する。エストロゲン補充を要する卵巣機能不全や手術を要する卵巣嚢腫のリスクを有するため、思春期前に本症と正確に診断できるよう小児科医や小児内分泌科医へのさらなる啓蒙が必要と思われる。

本調査により、古典型と非古典型の表現型の差異が明らかになった。原因遺伝子、グルココルチコイド補充療法が必要な割合には差がみられなかったが、非古典型では古典型に比し、診断時の年齢が高く、外性器の男性化障害がみられず、ミネラルコルチコイド補充療法が一部で不要で、性ホルモン補充療法が全例で不要で、生殖能力は一部で保たれていた。これにより、小児期に診断された非古典型症例に将来の性機能や生殖能力など予後や合併症に関わる情報を新たに提供できるようになった。

今回の結果から、46,XX 古典型の卵巣嚢腫や生殖能力、古典型・非古典型の脳機能障害やてんかんなど、本症のQOLを考える上で重要な課題が明らかとなった。

#### E. 結論

我が国の先天性リポイド副腎過形成症の二病型の割合は、古典型78.8%(95%信頼区間 67.7–89.9)、非古典型21.2%(95%信頼区間 10.1–32.3)であった。両病型間の比較から、非古典型では古典型に比し、診断時の年齢が有意に高く、フルドコロチゾン補充を要する割合が有意に低かった。非古典型では、46,XX と46,XY ともに外性器異常はみられず、成人期以降も性ホルモン補充は要さず、一部で生殖能力が保持されていた。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Hatabu N, Amano N, Mori J, Hasegawa Y, Matsuura H, Sumitomo N, Nishizawa K, Suzuki M, Katakura S, Kanamoto N, Kamimaki T, Ishii T, Hasegawa T. Pubertal development and pregnancy outcomes in 46,XX patients with nonclassic lipid congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1866–1870

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

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

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし