

## リポイド過形成症の診療実態に関する研究

### 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

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障害、ステロイドホルモン産生細胞の細胞質への脂肪滴蓄積を特徴とする疾患で、古典型と非古典型の二病型に分類される。昨年度の全国疫学調査により収集した本症 57 例（古典型 43 例、非古典型 11 例、分類不能 3 例）を対象として現行の診断基準を評価し、57 例中 28 例（49.1%）が確定診断に区分されたが、29 例（50.9%）が除外された。次に、遺伝子診断など診断基準の大項目と判定基準を見直し、改訂案を作成し、同様の精度評価を行った。その結果、57 例中 48 例（84.2%）が確定、8 例（14.0%）がほぼ確定、1 例（1.8%）が疑いに区分された。確定とほぼ確定例を本症と診断すると、感度は 98.2%へ有意に改善した。

### A. 研究目的

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常染色体性劣性遺伝疾患である。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らず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、性染色体 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。昨年度に日本小児内分泌学会、日本内分泌学会の評議員を対象として行った診療実態に関する全国疫学調査により、我が国における本症の古典型と非古典型それぞれの臨床的特徴が判明した。

本症の診断基準は 2014 年に策定され、小児慢性特定疾病、指定難病の医療福祉政策に利用されている。しかし、この診断基準の精度評価は現在までに行われていない。本研究の本年度の目的は、現行の診断基準の精度を評価し、より精度の高い改訂案を検討することである。

### B. 研究方法

#### (1) 現行の診断基準の精度評価

全国疫学調査で解析した本症 57 例に対する診断精度を評価し、その問題点を抽出した。

#### (2) 診断基準の改訂

全国疫学調査で収集した臨床情報に基づき、診断基準の大項目及び診断区分の定義を改訂した。

#### (3) 診断基準（改訂案）の精度評価

本症 57 例に対する診断精度を再評価した。

### (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）。

### C. 研究結果

#### (1) 現行の診断基準の精度（表 1）

本症 57 例のうち、28 例（49.1%）が確定診断、29 例（50.9%）がその他に区分された。この診断基準では、本症の半数が確定診断から除外された。

表 1 診断基準（現行）による本邦 57 例の診断区分（数字は症例数を示す）

病型	性染色体	確定診断	その他
古典型	XY	16	11

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

	XX	7	9
非古典型	XY	0	3
	XX	5	3
分類不能	XY	0	2
	XX	0	1

(2) 診断基準の改訂

本症と臨床症状が類似する副腎低形成症の診断基準を参考にし、五つの大項目から構成され、三つの診断区分に分類する診断基準(改訂案)を作成した。

以下、診断基準(改訂案)。

診断区分

確実例: 大項目I + II + III + V、ないし大項目I + II + IV + Vを満たすもの

ほぼ確実例: 大項目I + II + Vを満たすもの

疑い例: 大項目I + V、ないし大項目II + Vを満たすもの

I. 臨床症状

1. 副腎不全症状

哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。

2. 皮膚色素沈着

全身のびまん性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

3. 非典型的な外性器(注1)

性染色体XYで男性外性器形成障害(大部分で女性型外性器、少数で性別不定性器)

4. 高ゴナドトロピン性性腺機能不全

思春期発来不全ないし進行不全、早発卵巣不全

II. 検査所見

1. 全ての副腎皮質ホルモンの低下

1) 血中コルチゾール低値

2) 血中アルドステロン低値

3) 血中副腎アンドロゲン低値

4) 尿中ステロイドプロファイルにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下、特に新生児期の胎生皮質ステロイド代謝物低値(注2)

2. 血漿ACTH高値

3. 血漿レニン高値

4. 低Na血症、高K血症、低血糖症

5. 血中LH、LSH高値

III. 画像検査(腹部CT)

Fat densityを伴う副腎の腫大(注3)

IV. 遺伝子診断ないし家族歴

1. STAR遺伝子ないしCYP11A1遺伝子の異常(注4)

2. 先天性リポイド副腎過形成症の家族歴

V. 除外項目

・先天性副腎低形成症

・ACTH不応症

・21-水酸化酵素欠損症

・3-水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

(注1) 性染色体の構成にかかわらず、大部分で外性器は女性型であるが、一部外性器の軽度の男性化を示す46,XY女性例(STAR異常、CYP11A1異常)、外性器が完全な男性型を示す46,XY男性例(STAR異常)が存在する。

(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ァイルが可能であり、診断に有用である(ただし本検査のみで先天性リポイド過形成症と先天性副腎低形成症との鑑別は不可)。

(注3) 先天性リポイド過形成症 (STAR異常の一部、CYP11A1異常)でも副腎の腫大を認めない場合があり、その場合先天性副腎低形成との鑑別は難しい。

(注4) 1歳以降に副腎不全症状や皮膚色素沈着が顕性化する非古典型の多くでは、ミネラルコルチコイド産生能や性ホルモン産生能は保持される。このため、ACTH不応症との鑑別には遺伝子解析が必須である。

### (3) 診断基準(改訂案)の精度(表2)

本症57例中のうち、48例(84.2%)が确实、8例(14.0%)がほぼ确实、1例(1.8%)が疑いに区分された。疑いに区分された1例においても、STAR遺伝子の片アレルにのみ病的バリエーションが同定された。确实およびほぼ确实を本症とすると、診断感度は98.2%で、現行の診断基準に比べて有意に改善した( $p < 0.0001$ )。

表2 診断基準(改訂案)による本邦57例の診断区分(数字は症例数を示す)

病型	性染色体	确实	ほぼ确实	疑い
古典型	XY	21	6	0
	XX	15	0	1
非古典型	XY	3	0	0
	XX	8	0	0
分類不能	XY	0	2	0
	XX	1	0	0

### D. 考察

今回の診断基準(改訂案)により、現行の診断基準に比べて、診断感度が有意に改善することが確認できた。これは以下の理由による。第1に、現行の診断基準では臨床症状と副腎腫大で判定しているが、古典型の一部、

非古典型の多くで副腎腫大が同定されず、治療前に副腎画像評価が行われていない症例が散見された。第2に、性染色体XXの古典型の一部と非古典型のすべてでは、非典型的な外性器が認められず、二次性徴も自然に発来し進行するため、遺伝子診断ではじめて診断に至る症例が認められた。他の先天性副腎皮質酵素欠損症、副腎低形成症と比較し、本改定案のうち、确实およびほぼ确实に区分される症例を本症と診断し、指定難病の対象とすることが妥当と考えられる。

### E. 結論

本症の診断基準の改訂案を作成した。确实およびほぼ确实に区分される症例を対象とすると、全国疫学調査で収集した本症57名に対する感度は現行の診断基準に比べて有意に改善した。

### 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 Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab (corresponding author) J Clin Endocrinol Metab 2019 104 (5), 1866-1870.  
Ishii T, Hori N, Amano N, Aya M, Shibata H, Katsumata N, Hasegawa T. Pubertal and adult testicular functions in nonclassic lipoid congenital adrenal hyperplasia: a case series and review. J Endocr Soc 2019 May 16;3(7):1367-1374.  
Matsuoka, Sato Y, Hoshi S, Koguchi T, Ogawa S, Ishii T, Haga N, Hasegawa T, Kojima Y. Congenital lipoid adrenal hyperplasia: Immunohistochemical study of testosterone

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

synthesis in Leydig cells. IJU Case Reports 2020 3,  
53-56.

**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**

なし

**2. 実用新案登録**

なし

**3. その他**

なし