

21 水酸化酵素欠損症の予後調査に関する研究

研究分担者 棚橋 祐典 旭川医科大学小児科 講師
研究協力者 鈴木 滋 旭川医科大学小児科 助教

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水酸化酵素欠損症二次調査で回答の得られた642例について、本邦における疫学データが不十分であった事項について追加予後調査を行った。返信症例数(率)は442(68.8%)で、追跡不能を除く有効回答数(率)は403(91.1%)であり、移行期医療の現況、同胞への出生前診断・治療の施行率、ステロイド補充療法、副腎クリーゼの実態、成人期の予後について、全国規模で初めて明らかとした。

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。これら長期的なフォローを要する先天性の慢性疾患であり小児科から成人科へのスムーズな移行が望まれるが、本邦における移行期医療の実態も明らかとなっていない。

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・予後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。調査票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。

調査内容は、現在の診療科と小児から成人科への移行の状況、同胞に対する出生前診断・治療の有無、治療内容、体格、副腎クリーゼの実態、成人期の合併症について解析した。

(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)のもと行った。

C. 研究結果

【アンケート回収率】

返信症例数(率)は442(68.8%)で、追跡不能を除く有効回答数(率)は403(91.1%)であった。調査時の年齢は 24.1 ± 11.7 歳で、男女比は1:1.3であった。

【移行期医療の実態】

現在の診療科は小児科66%、内科29%で、小児科から内科への移行例は130例(33.3 ± 10.2 歳、移行時年齢 25.4 ± 7.5 歳)であった。25歳以上の症例のうち、39%は小児科通院を継続中であった。

【出生前診断・治療】

同胞の有無については、「無」が 168 例、「有」110 例、「不明」が 115 例であった。同胞の総数は 133 例あった。出生前診断・治療の施行については、「無」が 71 家系 87 名、「有」が 17 家系 20 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 8 例、非罹患者は 11 例、不明 2 例であった。出生前診断・治療を受け、非罹患者のフォロー状況は、1 例が 1 歳まで、発達障害がい有する 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。

【ステロイド補充療法】

グルココルチコイド (GC) に占めるヒドロコルチゾン (HC) 単剤割合・HC 換算 GC 投与量 (mg/m²/day)・フルドコルチゾン投与割合を示すと 6 - 10 歳 (29 例) : 100%・16.5 ± 3.6・97%、11 - 15 歳 (74 例) : 92%・17.6 ± 4.2・93%、16 - 20 歳 (70 例) : 67%・17.2 ± 5.5・74%、21 歳以上 (171 例) : 35%・18.5 ± 7.6・71%であった。

【身長、BMI】

17 歳 6 か月以下症例の体格については、身長 SDS は男女とも 10 歳以降低下していた。肥満度については、男女とも 15 歳まではほぼ 0%で推移し、その後上昇傾向となっていた。17 歳 7 か月以上症例の体格は男性 90 例 (27.0 ± 9.2 歳) : 162.7 ± 5.1cm、BMI 24 ± 4.0、BMI25 以上の割合 30.0%、女性 143 例 (30.0 ± 9.6 歳) : 151.2 ± 7.0cm、BMI 24.6 ± 6.3、BMI25 以上の割合 35.7%であった。身長と BMI は負の相関があり (男 ; r = -0.225, P = 0.031、女 ; r = -0.181, P = 0.031)、GC 投与量と BMI の相関は女性で認められた (r = -0.264, p = 0.002)。身長の secular trend の終了したと考えられる 35 歳未満の症例に限ると、男性 (N = 73, 身長 164.1 ± 5.31cm、-1.15 ± 0.91SD、BMI 23.4 ± 3.7)、女性 (N = 105, 身長 152.8 ± 6.3cm、-1.02 ± 1.20SD、BMI 23.4 ± 5.5)であった。

【副腎クリーゼ】

副腎クリーゼは 22%の症例が経験しており、発症は乳幼児期に多かった。副腎クリーゼの誘因は、感染症 70%、発熱 16%であり、感染症の内訳は胃腸炎 40%、上気道炎 29%、インフルエンザ 17%の順であった。GC ストレス量内服は 49%で行われ、15%は通常量、14%では内服されていない。ストレス量は通常量の 2.7 ± 1.0 倍であった。

【18 歳以上症例の結婚・妊娠出産】

18 歳以上の症例における結婚歴の有無は、男性は無 64 例 (60%)、有 9 例 (8%)、不明 33 例 (31%) であり、結婚ありのうち 2 例 (22%) が不妊であった。女性は無 98 例 (58%)、有 26 例 (15%)、不明 45 例 (27%) であり、結婚ありのうち 14 例 (54%) が出産し、不妊は 4 例 (15%) であった。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 歳以上の合併症について】

精巣副腎遺残腫瘍 (TART) のスクリーニング施行は 14.1%であり、うち 1 例に TART が認められていた。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。血圧は男性 (N = 58, 29.2 ± 9.6 歳) において、収縮期血圧 119 ± 12mmHg、拡張期血圧 71 ± 11mmHg、平均血圧 88 ± 11mmHg、女性 (N = 106, 30.7 ± 9.6 歳) において、収縮期血圧 116 ± 14mmHg、拡張期血圧 70 ± 12mmHg、平均血圧 86 ± 12mmHg であり、フルドコルチゾン投与の有無での年齢、BMI、血圧に有意な違いは認められなかった。

D. 考察

受診状況として、成人後も少なくない症例が小児科に通院していることが明らかとなった。トランジションは段階的に行われていくのがよいかと考えられているが、今後その実際についての調査や適切な移行について議論していく必要があると思われた。

出生前診断・治療の状況については、これまで小児内分泌学会評議員を対象とした、各施設における施行状況についての調査はあったが、今回予後調査として同胞に対する施行率を明らかとした。

ステロイド補充療法について、今回 GC 製剤の種類と投与量について多数例で明らかとできた。HC 換算量で考えた場合、小児および成人とも推奨量より多い投与量が実際には投与されていることが分かった。

成人身長に関しては、secular trend の終了したと考えられる 35 歳未満の症例は男性 -1.15 ± 0.91SD、女性 -1.02 ± 1.20SD と、既報のメタアナリシスによる結果 -1.38SD

(-1.56 から -1.20)と比較し改善が認められていた。

副腎不全の経験頻度については、ヨーロッパでの既報（中央値 35 歳への調査）では、およそ 50%での報告があるが、今回は 22%と比較的少ないことが分かった。誘因としては既報では胃腸炎が多かったことに対し、本邦では上気道炎が多かった。今回、副腎不全に至る時間経過は調査できていなかったが、症状出現から副腎不全に至るまでの中央値が 1 日と報告されていることから、ストレス量投与が間に合わなかった可能性も推定された。また、ストレス量投与下においても副腎不全を発症しており、ストレス量の平均が通常量の 2.7 倍であったことから、ストレス量が不足していた可能性も示唆された。

21OHD の成人期合併症として、妊孕性および心血管系イベントに関わる代謝異常が知られている。今回、結婚、妊娠出産について調査を行い、男性で結婚の割合が少なかった。妊孕性に関わる要因として男性では testicular adrenal rest tumor(TART)が挙げられるが、今回の調査では 1 例のみ指摘されていた。文献上は、約半数に TART が存在するとの報告もある。TART スクリーニング施行率が 14%と低いことが関連している可能性も考えられた。近年、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。今回、女性について妊娠を望む場合の妊孕性についての調査ではなかったが、月経異常の頻度が 22%であることを明らかとした。血圧の平均値は男女ともに正常であり、日本人 21OHD 成人の高血圧頻度は高くなかった。耐糖能異常、脂質異常、骨塩量低下については、これまでの報告によると頻度は高低ともに報告されているが、今回の調査では高くなかった。しかし、これらの合併症についての有効回答率は低かったため、今回の調査を持って結論づけることはできないと思われた。

E. 結論

今回、21OHD 症例の追加二次調査を行うことで、本邦における移行期医療の現況、同胞への出生前診断・治療の施行率、ステロイド補充療法、副腎クリーゼの実態、成人期の予後について、全国規模で初めて明らかとした。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

棚橋祐典、鈴木滋、鹿島田健一、向井徳男、勝又規行、石井智弘、田島敏広、長谷川奉延。本邦における 21 水酸化酵素欠損症の予後調査。第 29 回臨床内分泌代謝 Update 2019 年 11 月 29 日-30 日 高知

G. 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