

リポイド副腎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

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ある。日本小児内分泌学会および日本内分泌学会の評議員を対象とし、本症の全国疫学調査を行い、2017年12月1日の時点での有病率を2.1人/100万人（95%信頼区間1.9–2.4）。1歳以後の副腎不全発症、男性に養育される外性器のいずれかを満たす症例を非古典型と定義すると、非古典型の割合は21.2%（95%信頼区間10.1–32.3）であった。非古典型では古典型に比し、診断時年齢の中央値が有意に高く（4.0歳 vs. 0.0歳）、フルドロコルチゾン補充を要する割合が有意に低かった（63.6% vs. 100%）。非古典型の全例で、非典型的な外性器がなく、成人期以降も性ホルモン補充は不要で、一部で生殖能力も保持された。本症の現行の診断基準の感度は49.1%にすぎず、診断基準の大項目と判定基準を見直した改訂案の感度は98.2%まで改善した。本改訂案を新たな診断基準として医療政策に利用することを提案する。

A. 研究目的

リポイド副腎過形成症（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常染色体性劣性遺伝疾患である。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以外に、副腎・性腺のステロイドホルモン生合成障害がより軽症で、遅発性に副腎不全を顕し、46,XYでは男性型外性器を有する非古典型が報告された。しかし、古典型と非古典型を明確に区別し、診療実態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、本症の現在の有病率、妥当と思われる非古典型の定義、古典型および非古典型それぞれの病型毎の割合、臨床症状、遺伝子型、発症年齢、治療、生殖予後、合併症などを解明し、小児慢性特定疾病や指定難病などの医療福祉政策に有用な精度の高い診断基準を策定すること、である。

B. 研究方法

(1) 全国疫学調査（一次調査）

日本小児内分泌学会および日本内分泌学会の評議員へ協力を依頼し、2017年12月1日の時点でフォロー中の本症の症例数を収集した。

(2) 全国疫学調査（二次調査）

一次調査の結果に基づき、各担当医に、遺伝子型、家族歴、診断時の年齢、診断時の臨床症状、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などの情報を症例毎に収集した。さらに、副腎不全の発症時年齢、46,XY症例の外性器所見に基づき、非古典型の具体的な定義を検討した。

(3) 現行の診断基準の精度評価と改訂案の策定

全国疫学調査で解析した症例に対する現行の診断基準の精度を評価し、その問題点を抽出した。診断基準の大項目及び診断区分の定義を改訂し、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）本症の有病率

一次調査では、153 施設の評議員から回答を入手した（回答率 20.2%）。日本小児内分泌学会評議員に限定すると、回答率は 55.3%まで上昇した。収集された本症の症例数は 54 例、日本小児内分泌学会評議員の施設に限定すると 51 例であった。回答の有無と患者数が独立していると仮定した場合の我が国の有病率は 2.1 人/100 万人（95%信頼区間 1.9–2.4）と推定された。

（2）古典型と非古典型の定義、割合、臨床的特徴

一次調査と二次調査を合わせて、本症 57 例[男性 3 例、女性 54 例；年齢中央値 22.4 歳（範囲 0.0–47.5）]の情報を収集した。これら 57 例の性染色体、発症時年齢、外生殖器表現型から、1 歳以後の副腎不全発症、男性として養育される外生殖器のいずれかの条件を満たす症例を非古典型と定義すると、二条件を併せ持つ古典型と明確に区別ができた。その結果、古典型 43 例[75.4%（95%信頼区間 64.3–86.6）；全例女性（XY 27 例、XX 16 例）]、非古典型 11 例[19.3%（95%信頼区間 9.1–29.5）；男性 3 例（XY）、女性 8 例（XX）]、分類不能 3 例[全例女性（XY 2 例、XX 1 例）]に分類された。

遺伝子診断は古典型 31 例、非古典型 11 例で行われていた。責任遺伝子は古典型 30 例と非古典型全例で *STAR*、古典型 1 例で *CYP11A1* であった。診断時年齢は古典型の中央値 0.0 歳（範囲 0.0–0.6）、非古典型の中央値 4.0 歳（範囲 0.0–9.7）で、非古典型で有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。病型にかかわらず、全例でヒドロコルチゾン補充を要した。古典型の 42 例（100.0%）、非古典型の 7 例（63.6%）でフルドコルチゾン補充を要し、この割合は古典型で有意に高かった（ $p < 0.001$ ）。外生殖器の形態は、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）、非古典型 XY では全例で完全男性型、非古典型 XX では全例で完全女性型であった。古典型 XX の 10 例（90.9%）は自然に乳房発育 [中央値 9.8 歳（範囲 9.0–11.0）]、初経 [中央値 11.8 歳（範囲 10.0–

13.5）を認めたが、12 歳以降の 6 例（50.0%）はエストロゲン補充[中央値 14 歳（範囲 11–25）]を要した。非古典型 XX の 8 例（100.0%）は自然に乳房発育[中央値 11.0 歳（範囲 10.3–13.0）]、初経 [中央値 13.8 歳（範囲 12.0–15.8）]を認め、成人期以降も全例でエストロゲン補充を要さなかった。非古典型 XY の 3 例全例は完全男性型外生殖器を有し、自然に思春期を来し、成人期以降もアンドロゲン補充を要さなかった。

（3）診断基準の改訂案と精度評価

現行の診断基準では、本症 57 例のうち 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。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）（資料 1）を作成した。改訂案では、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。確定およびほぼ確定を本症とすると、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（ $p < 0.0001$ ）。

D. 考察

本研究により、本症の疫学的特徴、臨床的特徴が明らかとなり、精度の高い診断基準（改訂案）が提示できた。

一次調査では、推定有病率が 100 万人当たり 2.1 人と算出された。大部分の症例が日本小児内分泌学会評議員の施設でフォローされていることが判明した。これが、不完全な移行期医療によるのか、低い回収率の影響なのか、現時点では不明である。

二次調査では、我が国の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外でも報告されていない。性染色体別では、XX が全体の 44%と XY に比し少なく、特に古典型では 37%に過ぎなかった。このことは XX の本症が副腎低形成症や 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。

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。非古典型では古典型に比し、診断時の年齢が高く、外生殖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。よって、1歳以後の副腎不全発症、男性として養育される外性器のいずれかの条件を満たす症例を非古典型とする定義は妥当と考える。

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、古典型の本症の一部、非古典型の本症の多くで同定されない副腎腫大を必須項目から外したこと、非典型的な外性器も二次性徴発来異常もみられないXXの古典型の一部と非古典型のために遺伝子診断を項目に加えたことによる。本改訂案のうち、確実およびほぼ確実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

2017年12月1日の時点で、我が国でフォローされている先天性リポイド副腎過形成症は54例で、推定有病率は2.1人/100万人であった。1歳以後の副腎不全発症、男性として養育される外性器のいずれかの条件を満たす症例を非古典型とする定義は妥当で、非古典型の割合は約20%であった。本症の診断基準を改訂案し、確実およびほぼ確実に区分される症例を対象とすると、診断感度は現行の診断基準に比べて有意に改善した。

F. 研究発表

1. 論文発表

Amano N, Narumi S, Hayashi M, Takagi M, Imai K, Nakamura T, Hachiya R, Sasaki G, Homma K, [Ishii T](#), Hasegawa T. Genetic Defects in Pediatric-onset Adrenal Insufficiency in Japan. 2017; 177: 187-194. doi: 10.1530/EJE-17-0027.

Uchida N, Amano N, Yamaoka Y, Uematsu A, Sekine Y, Suzuki M, Watanabe J, Nishimoto K, Mukai K, Fukuzawa R, Hasegawa T, [Ishii T](#). A novel case of somatic KCNJ5 mutation in pediatric-onset aldosterone-producing adenoma. J Endocrine Soc 2017; 1: 1056-1061. doi: 10.1210/js.2017-00210.

Wilson DB, Bessler M, Ferkol TW, Shenoy S, Amano N,

[Ishii T](#), Shima H, Narumi S. Comment on: Acquired monosomy 7 myelodysplastic syndrome in a child with clinical features of dyskeratosis congenita and IMAGE association. Pediatr Blood Cancer 2018; 65. doi: 10.1002/pbc.26747.

[Ishii T](#), Adachi M, Takasawa K, Okada S, Kamasaki H, Kubota T, Kobayashi H, Sawada H, Nagasaki K, Numakura C, Harada S, Minamitani K, Sugihara S, Tajima T. The incidence and characteristics of adrenal crisis in children younger than 7 Years with 21-Hydroxylase Deficiency: A nationwide survey in Japan. Horm Res Paediatr 2018; 89: 161-171.

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. doi: 10.1210/jc.2018-01752.

Mizuno Y, [Ishii T](#), Hasegawa T. In vivo verification of the pathophysiology of lipid congenital adrenal hyperplasia in the adrenal cortex. Endocrinology 2019; 160: 331-338. doi: 10.1210/en.2018-00777.

[Ishii T](#), Hori N, Amano N, Aya M, Shibata H, Katsumata N, Hasegawa T. Pubertal and adult testicular functions in nonclassic lipid congenital adrenal hyperplasia: a case series and review. J Endocr Soc 2019; 3: 1367-1374. doi: 10.1210/js.2019-00086.

Matsuoka K, Sato Y, Hoshi S, Koguchi T, Ogawa S, [Ishii T](#), Haga N, hasegawa T, Kojima Y. Congenital lipid adrenal hyperplasia: Immunohistochemical study of testosterone synthesis in Leydig cells. IJU Case Rep 2020; 23: 149. doi:10.1002/iju5.12142.

2. 学会発表

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

石井智弘 ガイドラインから学べる先天性副腎過形成症の診断と治療（第 120 回日本小児科学会学術集会 2017/4/14 東京）

Ishii T, Adachi M, Takasawa K, Okada S, Kamasaki H, Kubota T, Kobayashi H, Sawada H, Nagasaki K, Numakura C, Harada S, Minamitani K, Sugihara S, Tajima T The incidence and characteristics of adrenal crisis in children younger than 7 years with 21-hydroxylase deficiency: A nationwide survey in Japan. (International Meeting of Pediatric Endocrinology 2017/9/16 Wasington, D.C.)

石井智弘 グルココルチコイド補充療法の現状と課題（第 51 回日本小児内分泌学会学術集会 2017/9/29 大阪）

石井智弘, 安達昌功, 高澤啓, 岡田賢, 鎌崎穂高, 窪田拓生, 小林弘典, 澤田浩武, 長崎啓祐, 沼倉周彦, 原田正平, 南谷幹史, 杉原茂孝, 田島敏広 21-水酸化酵素欠損症における副腎クリーゼの罹患率と臨床的特徴: 7 歳未満小児の全国調査（第 91 回日本内分泌学会学術総会 2018/4/28 宮崎）

Mizuno Y, Ishii T, Hasegawa T. *In vivo* verification of the pathophysiology of lipoid congenital adrenal hyperplasia in the adrenal cortex. (The 18th Adrenal Cortex Conference 2018/6/27 Munich)

石井智弘, 安達昌功, 高澤啓, 岡田賢, 鎌崎穂高, 窪田拓生, 小林弘典, 澤田浩武, 長崎啓祐, 沼倉周彦, 原田正平, 南谷幹史, 杉原茂孝, 田島敏広 21-水酸化酵素欠損症における副腎クリーゼの罹患率と臨床的特徴: 7 歳未満小児の全国調査（第 52 回日本小児内分泌学会学術集会 2018/10/5 東京）

Ishii T, Hori N, Amano N, Aya M, Shibata H, Katsumata N, Hasegawa T. Long-term outcome of testicular function in nonclassic lipoid congenital adrenal hyperplasia. (The 58th Annual Meeting of the European Society of

Paediatric Endocrinology 2019/9/20 Vienna)

石井智弘, 堀尚明, 天野直子, 綾美咲, 柴田洋孝, 勝又規行, 長谷川奉延 非古典型先天性リポイド副腎過形成症の思春期・成人期の精巣機能（第 53 回日本小児内分泌学会学術集会 2019/9/27 京都）

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