

## 1 疾患名および病態

P450 オキシドレダクターゼ（以下 POR）はマイクロゾーム分画に存在する全てのチトクローム P450 に電子伝達を行う補酵素である。POR 欠損症は POR 遺伝子の病的バリエーションによって発症する常染色体劣性遺伝性疾患である。17-水酸化酵素欠損、21-水酸化酵素、さらに副腎以外でアロマトラーゼの機能が阻害される(1)。副腎皮質や性腺でのステロイド産生障害によって、女兒ではアンドロゲン過剰により、男児ではアンドロゲンの産生不足により、男女両性に disorders/differences of sex development (DSD)を生じる。日本人には POR 遺伝子の p.R450H の病的バリエーションが多い。本邦での頻度、発症率は不明である。

他の副腎過形成症には認めない特徴として骨症状がある。具体的には関節拘縮、上腕一橈骨癒合、頭蓋早期癒合症、後鼻腔狭窄、大腿骨の弓状変形、細長い指などを認めることがある。しかし骨症状を伴わない場合も存在する (1, 2)。

また骨症状を伴わず、成人女性になり、月経異常や不妊を契機に見つかる症例が報告されており、非古典型と呼称することもある(3)。

## 2 小児期における一般的な診療

### 【主な症状】

診断の最初のきっかけは DSD である。非典型的な外性器所見、つまり女兒における陰核肥大、陰唇の癒合などの外陰部の男性化と男児における小陰茎、尿道下裂、停留精巣などの不完全な男性化である。DSD に加え、頭蓋骨癒合症、顔面低形成、大腿骨の彎曲。関節拘縮、細長い指などの骨症状により POR 欠損症の診断に至る。母親の妊娠中の男性化（変声、ざ瘡の増加、多毛など）が出産後軽快することも特徴の一つであるが、母親の妊娠中の男性化を認めない症例もある。

男児、女兒とも多くの症例で二次性徴は発来せず、女性では原発性無月経を呈する。

コルチゾール不足による重篤な副腎不全を発症する症例は少なく、ACTH 負荷試験によるコルチゾールの反応低下によって副腎不全の診断がつくことが多い。ストレス時のハイド

ロコルチゾン(HC)の内服を行うことがおおい(1)。ミネラルコルチコイドの不足を呈することは報告されていない。

#### 【診断の時期と検査法】

多くの症例は生後3か月以内に診断される。診断のための検査として、以下を考慮する。

- 1) 内分泌学的検査：ACTH、コルチゾール、レニン、アルドステロン、17-ヒドロキシプロゲステロンの基礎値を評価する。潜在的にコルチゾールの分泌低下を示す症例が多いことから、コルチゾールの分泌をACTH 負荷試験で評価する。
- 2) 尿中ステロイドプロファイルによる CYP21 と CYP17 酵素活性の複合欠損の生化学診断が有用である。新生児期～乳児期早期：尿中プレグナントリオロン (Pregnanetriolone : Ptl) 高値、及び 11-ヒドロキシアンドロステロン (hydroxyandosterone : 11-OHAn) / プレグナンジオール (PD) 低値。乳児期後期以降：プレグネノロン・プロゲステロン・DOC・コルチコステロン・17OHP・21-デオキシコルチゾール (pregnenolone・progesterone・DOC・corticosterone・17OHP・21-deoxycortisol) 代謝物高値を示す(4)。
- 3) 骨レントゲンで橈骨上腕骨癒合症、大腿骨彎曲などの有無を検討する。
- 4) 早期頭蓋骨癒合が疑われる場合には頭部 CT を施行する。
- 5) 遺伝子検査：46,XX 症例で無月経、不妊の場合には *POR* 遺伝子検査 (保険未収載) が必須である。

#### 【経過観察のための検査法】

身長、体重、血圧を経時的に測定する。思春期年齢以降では、二次性徴の身体所見や LH、FSH、性ホルモンも測定する。女兒では思春期以降卵巣嚢腫による茎捻転が報告されており、定期的に腹部超音波検査あるいは腹部 MRI で評価を行う。

#### 【治療法】

- 1) グルココルチコイド：常時内服を行う症例はすくない。ACTH 負荷試験によるコルチゾールの分泌低下症例には、発熱時や胃腸炎罹患時に、ストレス量としてのヒドロコルチゾン(HC)を投与する。投与量は 50-100 mg/m<sup>2</sup>/日を内服させるよう指導する。副腎クリーゼ時には、50 mg/m<sup>2</sup>/回のボラス投与後、100 mg/m<sup>2</sup>/日を経静脈的に投与する。
- 2) エストロゲン・プロゲステン：46, XX 症例で二次性徴の発現や進行が遅延している場

合には、エストロゲンを補充し、カウフマン療法へ移行する。

3) テストステロン：テストステロンエナント酸エステルを1回 25 mg、4週間毎筋注し、6か月継続。その後1回 50 mgに増量し、6か月継続。以後1回 125 mgに増量し、継続する。思春期以降は1回 125 mgを2週間毎、あるいは1回 250mgを4週間毎に継続する。

### 3 移行期、成人期における一般的な診療

#### 【主な症状】

成長の完成した移行期・成人期の治療は、小児期と同様に、ストレス時の副腎不全への対応である。男性、女性とも、性ホルモンの補充を継続する。女性では、卵巣嚢腫による卵巣捻転に注意する。

ただし女性で骨症状を、認めず、無月経、不妊を契機に診断されている例が報告されている(3)。

#### 【経過観察のための検査法】

卵巣嚢腫に対しては、定期的な超音波検査が推奨される。

#### 【治療法】

副腎クリーゼ対策として、小ストレスでは HC 30-50mg/日、軽度-中程度の手術では 25-75mg/日、大手術では 140mg/日程度を目安にする

#### 【合併症とその対応】

卵巣嚢腫では産婦人科との連携が必要である。

#### 【移行にあたっての注意点】

他の疾患と同様に、学童期以降から、患者の心理的発達段階に応じて、治療に対する自立および主体性の獲得を目標としたサポートを進めていく。移行期には、患者の理解度を確認し、療養行動や将来的な健康管理に対する理解を深めていく。特に、身体的ストレス時の内服量、副腎クリーゼを疑った場合の医療機関への緊急受診などの指導は定期的に

確認するのが推奨される。アドヒアランスを上げるために発達段階を考慮した薬剤師による服薬指導も有用である。

男性、女性の両症例とも、二次性徴の欠如、生殖能力の問題があるため、その説明には十分な配慮が必要である。保護者も含めて思春期以降キーエイジにおいて繰り返し行うことで、病態の理解度を上げていくことも重要であるが、症例毎に適切な時期を検討する。

転科先のカウンターパートとしては、内分泌代謝内科に加え、特に性ホルモン補充、不妊に対して、産婦人科や泌尿器科との連携も必要となり、移行期医療は重要な役割を果たす。

#### 4 移行期・成人期の課題

##### 【生殖の問題（妊娠・出産、遺伝の問題等）】

現在まで、男性、女性において、拳児を得た症例は報告されていない。本症は常染色体劣性遺伝性疾患であり、次子での再罹患率は高くない。

##### 【社会的問題（就学、就労等の課題）】

就園・就学時の注意点とその対応：

内服薬のアドヒアランスを保持させることが重要である。園や学校との連携・協力体制の構築も重要である。発熱や胃腸炎罹患児時などの体調不良時にはストレス量の補充など速やかな対応を要する。自立した内服が可能となるまでは、担任教諭（保育士）・養護教諭・保護者による内服確認が望ましい。宿泊行事の際には、体調不良時に速やかに医療機関へ受診できるように、メディカル ID カードや診療情報提供書を渡しておくことが望ましい。

就労時の注意点とその対応：

基本的には就労上の制限はない。上腕橈骨癒合により職業的制限がある可能性がある。

相談窓口（ハローワーク）や就職先の職場（上司など職場のキーパーソンに対して）には、定期的な医療機関受診や体調不良時に休暇を要することを説明しておくことよい。一人暮らしの場合は、体調不良時での対応で孤立しない様、関係の医療機関や勤務先、家族と

の連携体制を確認しておく。体調不良時に速やかに医療機関へ受診できるように、メディカル ID カードを渡しておくことが望ましい。

## 5 医療支援制度

小児慢性特定疾病事業（20 歳まで）、指定難病の対象疾患である。

### 【小児慢性特定疾病医療費助成制度】

治療で薬物療法を 1 剤以上行っている場合、助成の対象となる。

### 【難病医療費助成制度（指定難病）】

以下のいずれかを満たす場合、助成の対象となる。

- 1) 血中コルチゾールの低下を認める
- 2) 負荷試験への反応性低下
- 3) 何らかの副腎不全症状がある
- 4) ステロイドを定期的に補充している者

## 参考文献

1. Flück CE, Tajima T, Pandey AV, Arlt W, Okuhara K, Verge CF, Jabs EW, Mendonça BB, Fujieda K, Miller WL. Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. *Nat Genet.* 2004 36:228-30.
2. Yatsuga S, Amano N, Nakamura-Utsunomiya A, Kobayashi H, Takasawa K, Nagasaki K, Nakamura A, Nishigaki S, Numakura C, Fujiwara I, Minamitani K, Hasegawa T, Tajima T. Clinical characteristics of cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: a nationwide survey in Japan. *Endocr J.* 2020 ;67:853-857.
3. Papadakis GE, Dumont A, Bouligand J, Chasseloup F, Raggi A, Catteau-Jonard S, Boute-Benejean O, Pitteloud N, Young J, Dewailly D. Non-classic cytochrome P450 oxidoreductase deficiency strongly linked with menstrual cycle disorders and female infertility as primary manifestations. *Hum Reprod.* 2020;35(4):939-949.
4. Homma K, Hasegawa T, Nagai T, Adachi M, Horikawa R, Fujiwara I, Tajima T, Takeda R, Fukami M, Ogata T. Urine steroid hormone profile analysis in cytochrome P450

oxidoreductase deficiency: implication for the backdoor pathway to dihydrotestosterone.  
J Clin Endocrinol Metab. 2006 91(7):2643-9.