

## 先天性リポイド副腎過形成症の移行期医療支援ガイド・診療ガイドラインの作成に関する研究

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の生合成障害、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。副腎不全の発症時期や性腺機能低下の重症度から古典型と非古典型の二病型に分類され、昨年度の本研究事業により精度の高い診断基準が策定されている。本研究では、診療ガイドライン作成を目指して臨床クエスチョンを設定し、成人期の診療が円滑に行われるように移行期医療支援ガイドを作成した。

### 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。昨年度の研究では、本研究班で行った実態調査を下に、本症の診断基準および重症度分類を診断精度の高いものへ改訂した。

本研究では、診療の均霑化を達成することを目的とし、診療ガイドラインのための臨床クエスチョンおよび成人期の診療のための移行期医療支援ガイドの作成を目指した。

### B. 研究方法

#### 1. 臨床クエスチョンの作成

全国疫学調査で収集した臨床情報に基づき、診断、治療、合併症・予後、移行期医療の項目毎にそれぞれ臨床クエスチョンを設定した。

#### 2. 移行期医療支援ガイドの作成

全国疫学調査で収集した臨床情報に基づき、成人期のフォローに必要な観点で支援ガイドを作成した。日本小児内分泌学会の性分化・副腎疾患委員会、移行期委員会の承認を取得した。

### （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. 臨床クエスチョン

##### (1) 診断

- CQ1: 副腎皮質機能低下症を合併する割合は？
- CQ2: 性分化疾患、性腺機能低下症を合併する割合は？
- CQ3: 副腎の画像検査は有用か？
- CQ4: 性腺の画像診断は有用か？
- CQ5: 鑑別すべき疾患は？
- CQ6: 遺伝子診断は有用か？
- CQ7: 古典型と非古典型をどのように鑑別するか？

##### (2) 治療

#### 糖質コルチコイド補充療法

- CQ8: 補充が必要な症例の割合は？
- CQ9: 各年齢でどの製剤を選択すべきか？
- CQ10: どのようなモニタリングが有用か？
- CQ11: ストレス時の補充はどのようにすべきか？
- CQ12: 古典型と非古典型で治療やモニタリングは異なるか？

#### 鉱質コルチコイド補充療法

- CQ13: 補充が必要な症例の割合は？

CQ14: どのようなモニタリングが有用か？  
CQ15: 古典型と非古典型で治療やモニタリングは異なるか？

女性ホルモン補充療法（古典型ないし非古典型  
46,XX症例）

CQ14: 補充が必要な症例の割合は？  
CQ15: どのようなモニタリングが有用か？  
CQ16: 古典型と非古典型で治療やモニタリングは異なるか？

男性ホルモン補充療法（非古典型46,XY症例）

CQ17: 補充が必要な症例の割合は？  
CQ18: どのようなモニタリングが有用か？

### (3) 合併症・予後

CQ19: 生命予後は他の副腎皮質機能低下症より悪いか？  
CQ20: 生殖能力低下を合併する割合とリスク因子は？  
CQ21: 卵巣のう腫、卵巣茎捻転を合併する割合とリスク因子は？  
CQ22: 副腎機能・性腺機能以外の合併症とその頻度は？

### (4) 移行期医療

CQ23: 移行期医療は有用か？  
CQ24: 推奨される導入時期は？

## 2. 移行期医療支援ガイド

### (1) 疾患名および病態

先天性副腎過形成症（CAH）は、グルココルチコイドおよびミネラルコルチコイドの分泌不全を来とし副腎腫大を伴う疾患群の総称である。先天性リポイド副腎過形成症は副腎皮質や性腺から産生される全てのステロイドホルモンの分泌不全が生じ、副腎皮質や性腺のステロイドホルモン産生細胞の細胞質にコレステロールエステルが蓄積する疾患で、大部分でsteroidogenic acute regulatory protein (StAR)をコー

ドするSTAR遺伝子の両アレル性の機能喪失型病的バリエーションによって生じる。CAHの中では約4%と21-水酸化酵素欠損症に次いで二番目に多く、日本人における発症頻度は約50万人に1人と推定される。

先天性リポイド副腎過形成症は古典型、非古典型の2病型に分類される。これはStAR蛋白の残存活性に依存すると考えられる。表現型が連続しているため病型判断が難しい症例はいるものの、外性器が男性化している46,XY症例、副腎不全徴候が1歳以上で顕性化する遅発例、ミネラルコルチコイド分泌能が保持される症例のいずれかを満たす場合に非古典型と判断する。日本人先天性リポイド副腎過形成症の約80%は古典型、約20%は非古典型に分類される。

### (2) 小児期における一般的な診療

#### 【主な症状】

全身の色素沈着過剰ないしは乳輪・口唇・腋窩・外陰部を中心とした皮膚の褐色変化のみならず、哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど副腎クリーゼで発症しうる。古典型46,XY症例では、女性外性器にもかかわらず外陰部に精巣が触知できることが契機で診断に至る。

古典型46,XY症例では、外性器が女性型のため、法律上の性は女性を選択され、精巣は摘出されることが多い。非古典型46,XY症例、古典型46,XX症例、非古典型46,XX症例では、法律上の性決定で検査を要することはなく、思春期も自然に発来することが多い。ただし、古典型46,XX症例の10%では思春期が初来せず、50%では成人期に早発卵巣不全を示す。

#### 【診断の時期と検査法】

古典型の大部分は6か月以内、非古典型の大部分は2歳以降に顕性化し診断される。特に、古典型の2/3は新生児期に診断される。検査として、血清電解質（Na、K）、血糖、血液ガス分析以外に、以下を検討する。

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、DHEASの基礎値を評価する。基礎値からコルチゾールの軽度の分泌不全が疑われる場

合には、ACTH負荷試験で精査を行う。尿中ステロイドプロフィール検査（保険未収載）における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は診断に有用である。

2) 画像検査：副腎腫大の有無を評価する。可能なら治療開始前に行うことが奨められる。腹部CTでfat densityを伴う副腎皮質の腫大所見が見られた場合には診断的価値が高い。

3) 遺伝子検査：非古典型46,XX症例の多くでは、ミネラルコルチコイド産生能や性ホルモン産生能が保持されるため、ACTH不応症との鑑別にはSTAR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。ハイドロコルチゾン(HC)投与量、フルドコルチゾン(FC)投与量の生化学的指標として、それぞれACTH、レニンを測定する。思春期年齢以降では、二次性徴の身体所見（精巣容積、Tanner分類など）やLH、FSH、性ホルモンも測定する。

#### 【治療法】

症状や検査所見に応じて、グルココルチコイド、ミネラルコルチコイド、性ホルモン各種の補充療法を行う。グルココルチコイド、ミネラルコルチコイドの投与量は21-水酸化酵素欠損

症での治療量に従う。エストロゲンやプロゲステンの投与量はターナー症候群での治療に準じる。

1) グルココルチコイド：成長期の維持療法としては、短時間作用型のHCを選択する。HC投与量の目安は、新生児・乳児期10-20 mg/m<sup>2</sup>/日、幼児期以降は10-15 mg/m<sup>2</sup>/日である。ただし、至適投与量には個人差が大きいため、慎重に個別に設定量を調整する。発熱時や胃腸炎罹患時には、ストレス量として、維持量の3-4倍量ないし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>/回のボース投与後、100 mg/m<sup>2</sup>/日を経静脈的に投与する。

2) ミネラルコルチコイド：古典型の全例、非古典型の2/3で必要となり、FC0.05-0.2mg/日を内服させる。

乳児期にFCを投与する際には、NaCl 0.1-0.2 g/kg/日を併用する。

3) エストロゲン・プロゲステン：古典型46,XY症例で精巣を摘出した場合、古典型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、必要に応じてカウフマン療法へ移行する。

	推奨投与量 (mg/日)	投与回数 (回/日)
ヒドロコルチゾン (HC)	15-25	2-3
プレドニゾロン (PSL)	4-6	2
デキサメサゾン (DEX)	0.25-0.5	1
フルドコルチゾン (FC)	0.05-0.2	1-2

#### 【合併症状とその対応】

アドヒアランス不良や投与量の調整不良により、HCやFCの過不足があると様々な合併症を生じうる。HC過剰では成長障害や肥満などの医原性Cushing症候群、HC不足では倦怠感などの慢性副腎不全症状や嘔吐・意識障害などの副腎クリーゼが生じうる。FC過剰では高血圧、FC不足では塩分渴望症状が生じうる。

#### (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、過剰症状や欠乏症状を来さないようにグルココルチコイドおよびミネラルコルチコイド補充を継続し、調整する。古典型46,XX症例の50%では成人期に早発卵巣不全を示すため、月経不順や続発性無月経に注意する。古典型・非古典型46,XX症例では、卵巣嚢腫による卵巣捻転に注意する。

#### 【経過観察のための検査法】

小児期と同様に血圧、ACTH、レニンなどが至適治療量の設定やモニタリングの指標となる。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】

成人の21-水酸化酵素欠損症に対する推奨投与量（以下の表）を参考に投与量を設定する。

PSLのミネラルコルチコイド作用はHCより少なく、DEXはミネラルコルチコイド作用を有しないため、HCからPSLやDEXへ変更する際にはミネラルコルチコイド作用が不足しないように留意する。成長完成後にFC投与が不要となる例もあるため、血圧・レニンをモニタリングしながらFC投与量を調整する。

#### 【合併症とその対応】

##### 1) 治療量過剰によるもの：

－医原性Cushing症候群

－肥満

－高血圧

－種々の代謝異常（高脂血症、インスリン抵抗性など）

－骨粗鬆症

##### 2) 治療量不足によるもの：

－慢性副腎不全

－副腎クリーゼ

##### 3) その他：

－精神的健康、行動上の問題

－卵巣嚢腫

#### 【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の増量、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。また、古典型46,XY症例においては、重度の男性化障害を呈し性分化疾患としての要素があるため、病態の説明を就学前後、10-12歳の思春期前、そして思春期以降という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。

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、挙児、不妊に対して、産婦人科や泌尿器科との連携も必要となる。アドヒアランスの低下による副腎クリーゼを避けるだけでなく、中長期的な合併症を予防していく上で、移行期医療は重要な役割を担う。

#### (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）】

古典型46,XY症例では、精巣を摘出されることが多く、生殖能力は望めない。非古典型46,XY症例では、精子形成能が保持される場合から乏精子症まで幅広い。古典型46,XX症例では、排卵誘発に加えて、妊娠初期にプロゲステロンを補充することで挙児に至ったとの報告が散見される。非古典型46,XX症例では、プロゲステロン補充は必須ではなく、排卵誘発なしに自然妊娠したとの報告もみられる。

先天性リポイド副腎過形成症の大部分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。ただし、優性阻害効果を示すSTAR変異が報告されているため、正確な遺伝カウンセリングを行うためには、遺伝子検査（保険未収載）が必要である。

##### 【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。昼食後など一人で内服する際には、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。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。宿泊行事の際には、体調不良

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策等研究事業）  
分担研究報告書

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が、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。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とうい。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

#### (6) 小児科医から成人診療科へのメッセージ

先天性リポイド副腎過形成症はCAHの中では二番目に多い疾患ですが、多くの成人診療科の医師にとっては馴染みの薄い疾患と思います。ただし、その管理においては、グルココルチコイドやミネラルコルチコイド補充では21-水酸化酵素欠損症や自己免疫性副腎皮質機能低下症の治療方法が参考になりますし、性ホルモン補充ではターナー症候群の治療方法が参考になります。ほとんどの患者さんは通常の就労が

可能ですし、至適な補充療法が維持されれば、疾患のない方と同様の生活を維持することが出来ます。移行期医療を円滑に進めることで、各々の患者さんに最も適した医療提供体制を構築できればと思います。

#### D. 考察

本症の診療ガイドライン策定に向けて、24の臨床クエスチョンを設定した。今後、システマティックレビューを行い、推奨文を吟味し、適正なガイドラインの作成を目指す。

本研究事業で行った全国疫学調査の結果、本症成人患者の94%が小児科でフォローされていることが判明している。これは本症の移行期医療が適正に進んでいないことを示唆している。希少疾患のため成人診療科に認知度が低いことがその理由の1つとして想定される。本研究で作成した移行期医療支援ガイドにより、本症が認知され、移行期医療が推進されることが期待される。日本内分泌学会と連携し、より多くの成人患者が成人診療科でフォローされるような体制の構築を目指していく。

#### E. 結論

本症の臨床クエスチョン、移行期医療支援ガイドを作成した。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 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