

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

本邦における 21 水酸化酵素欠損症の予後調査と移行期医療を含めた診療指針の作成

研究分担者 棚橋 祐典 稚内病院 小児科・副院長

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 水酸化酵素欠損症の先天性副腎酵素欠損症について追加予後調査を行い、治療と体格データの揃っている 349 例についてサブ解析を行い、治療内容、身長予後、肥満の関連と現状について明らかにした。

一方、移行期医療を含めた診断指針作成の第一歩として、21 水酸化酵素欠損症における移行期医療支援ガイドを作成し、公表している。本年度は北海道において移行医療の実態についてアンケート調査を進めた。

今後は、現在、予後調査の解析結果の公表として第 1 報を投稿中である。今後この解析結果の公表を継続する。これを踏まえた上で小児・成人を一体化した体制で研究・診療システムの構築を成人科の先生と共に目指していきたい。

出生後に与える長期予後については不明である。

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

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。これらの症例に関し、追加予後調査を行い移行期医療を含めた治療および合併症に関して、詳細なサブ解析を行った。

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 例の通院医療機関に予後調査票を送付した。回答を得た 442 例について、治療内容と体格、移行期医療の現状について解析

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

治療内容と身長体重に関してデータ欠損のない症例は 349 例であった。調査時の年齢は 23.1 ± 11.1 歳で、男女比は 1 : 1.4 であった。グルココルチコイド (GC) 投与は、10 歳以下では、全例ヒドロコルチゾン (HC) で行われ、平均投与量は $16.4 \pm 3.6 \text{ mg/m}^2$ であった。HC 単独療法の他の年齢群での割合は、11-15 歳で 92%、16-20 歳で 67%、21 歳以上で 33%であった。合成 GC で使用頻度の高い製剤はデキサメサゾンが 50%を超え、次いでプレドニゾロンが 12%であった。GC の HC 換算投与量は、11 - 15 歳で $17.6 \pm 4.2 \text{ mg/m}^2$ 、16-20 歳で $17.2 \pm 5.5 \text{ mg/m}^2$ 、21 歳以上で $18.5 \pm 7.6 \text{ mg/m}^2$ であった。フルドコルチゾン (FC) 投与は 15 歳未満では 95%で行われ、16-20 歳で 79%、21 歳以上で 72%であった。投与量は年齢間で差はなく、 $0.07 \pm 0.03 \text{ mg/日}$ であった。

成人身長 SDS は男性で $-1.40 \pm 1.05 \text{ SD}$ 、女性で $-1.32 \pm 1.29 \text{ SD}$ であった。成人身長 SDS は男女とも年齢と負の相関を認めた (男、 $r = -0.267$, $P = 0.013$; 女、 $r = -0.263$, $P = 0.002$)。平均 20.6 ± 2.6 歳での成人身長 SDS は $-1.17 \pm 0.93 \text{ SD}$ であった。成人 BMI は男性で 24.0 ± 4.0 、女性で 24.7 ± 6.4 であり、年齢と正相関を示した (男、 $r = 0.301$, $P = 0.005$; 女、 $r = 0.258$, $P = 0.002$)。HC 換算投与量は男女とも年齢と相関は認められなかった。

HC 換算投与量と成人身長 SDS および BMI

との関連を解析すると、女性の BMI が有意な負の相関を示した ($r = -0.244$, $P = 0.004$)

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。

D. 考察

GC 投与について、諸外国では、HC 換算投与量は合成 GC 投与群で多いことが報告されているが、本邦では同様であった。HC 換算投与量は全年齢で、近年のガイドラインより多いという結果であったが、以前のガイドラインとは同等であった。FC 投与に関しては、成人においてはイギリスのコホートより投与割合および投与量とも少なかった。これは、本邦では塩分摂取が多いことと関連があるのかもしれない。

成人身長 SDS については、年齢と負の相関があり、近年の予後は改善していると考えられた。BMI 25 以上を肥満と定義すると、男性は一般人口よりやや多い程度 (26.8% vs. 30.2%) であったが、女性では、明らかに頻度が高かった (14.2% vs. 40.0%)。また、男女ともに年齢とともに BMI が増加することは既報と同様であった。GC 投与量が多い場合、肥満が増えることが報告されているが、今回成人女性 BMI は GC 製剤とは関連なく、HC 換算投与量と負の相関を示した。GC は筋肉量を減少させうることから、BMI が低下した可能性は否定できない。正確な病態評価のために体組成の分析が有用であると思われる。これらの結果は英語論文として現在投稿中である。

また、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。その第一歩として、今回北海道における小児期発症内分泌疾患（21 水酸化酵素欠損症を含む）の小児科から成人科へのトランジションについてアンケート調査をおこなった。これは北海道内の小児科・内科の内分泌専門医を対象としたものである。

以上より、21 水酸化酵素欠損症の小児・成人への移行期医療を含めた適切な診療指針の作成が急務と思われる。

昨年度では移行期医療支援ガイドを公表している。今後は、それをもとに、また北海道内での実態を明らかにし、小児科成人科との議論を深めていく必要がある。

E. 結論

本邦における 21OHD 患者の診療実態、成人期の体格について、2003 年～2007 年の全国調査症例を対象に、追加予後調査を行った。HC 換算投与量は現在のガイドラインよりも高く、成人の身長は一般集団よりも低く、BMI が高いことが明らかとなった。一方、成人を年齢別にみると、身長は改善し、BMI も低下していた。したがって、治療を最適化することにより、21-OHD の予後をさらに改善する余地があると考えられた。トランジションの状況からは成人科への移行はスムーズに行われているとはいいがたいと思われた。本症の QOL 改善のために、小児科から成人科にわたる全生涯における系統だったフォローアップに関するガイドライン（診療指針）作成が必要と思われた。

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

1. 棚橋祐典、伊藤善也 北海道における小児期発症内分泌疾患の小児科から成人科へのトランジションについて 日本内分泌学会北海道地方会 2021 年 10 月 31 日

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