

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

先天性リポイド副腎過形成症における移行期医療ガイドと診療ガイドラインの作成

研究分担者 石井智弘 慶應義塾大学 医学部・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の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る。稀少疾患であるため、本症の移行期医療支援ガイドや診療ガイドラインはともに国内外で作成されていない。

昨年度の本研究事業で作成した本症の移行期医療支援ガイドについて、日本小児内分泌学会、日本内分泌学会から意見聴取を行い、日本小児内分泌学会のホームページで公開した。また、昨年度に設定したクリニカルクエスチョンをバックグラウンドクエスチョンとクリニカルクエスチョン（狭義）に分類し、文献検索によりシステマティックレビューを行い、各クエスチョンに対応するエビデンスを整理した。

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潜性遺伝疾患である。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、診療の均霑化を達成することを目指し、成人期医療への移行期医療支援ガイドを作成し、診療ガイドラインの作成に向けて24個のクリニカルクエスチョンを設定した。

本年度では、移行期医療支援ガイドを公開周知し、クリニカルクエスチョンの分類と文献検索を行った。

B. 研究方法

1. 移行期医療支援ガイドの公開

日本小児内分泌学会の移行期対応委員会と理事会、日本内分泌学会の移行期医療委員会から意見聴取を行った。

2. クリニカルクエスチョンの分類

24個のクリニカルクエスチョンを整理し、実臨床で介入に直結しないバックグラウンドクエスチョン（BQ）と直結するクリニカルクエスチョン（狭義）（CQ）に分類した。

3. システマティックレビュー（SR）

PubMed上で以下の検索条件により文献検索を行った。

言語：English、期間：1971/12/17-2022/3/31

検索語句：“lipoid congenital adrenal hyperplasia”ないし“lipoid”AND “congenital adrenal hyperplasia”

4. BQおよびCQに対応するエビデンスの抽出

設定したBQおよびCQに対応するエビデンスに関連する文献をそれぞれ抽出した。

（倫理面への配慮）

慶應義塾大学医学部倫理委員会承認 (20170131) のもとに行った。

C. 研究結果

1. 移行期医療支援ガイドの公開

意見聴取を元に、移行期医療支援ガイドの最終版を作成し、小児内分泌学会のホームページ（移行期医療支援ガイド、以下のURL参照）において公開した（資料1）。

<http://jspe.umin.jp/medical/transition.html>

日本内分泌学会のホームページ（Hot Topics、以下のURL参照）において、移行期医療支援ガイドが公開された旨を周知した。

http://www.j-endo.jp/modules/news/index.php?content_id=149

2. クリニカルクエスションの分類

13個のBQと16個のCQに分類した(4.の項目を参照)。

3. システマティックレビュー (SR)

検索語句“lipoid congenital adrenal hyperplasia”により 79 文献、“lipoid” AND “congenital adrenal hyperplasia”により 149 個の文献を得た。そのうち、3 例以上のケースシリーズ、ケースコントロール研究、コホート研究、ランダム化比較試験、総説に該当するもの 25 個を BQ や CQ のエビデンス候補として抽出した（資料2）。

4. BQ および CQ に対応するエビデンスの抽出

以下のようにエビデンスに対応させた（文献の番号はいずれも資料2参照）。

(1) 診断に関するBQ

Q1: 副腎皮質機能低下症を合併する割合は？（文献2）

Q2: 性分化疾患、性腺機能低下症を合併する割合は？（文献2）

Q3: 鑑別すべき疾患は？（文献6）

Q4: 古典型と非古典型をどのように鑑別するか？（文献2）

(2) 診断に関するCQ

Q5: 副腎の画像検査は診断に有用か？（該当文献なし）

Q6: 性腺の画像診断は診断に有用か？（該当文献なし）

Q7: 遺伝学的検査は診断に有用か？（該当文献なし）

(3) 治療に関するBQ

Q8: 糖質コルチコイド補充が必要な症例の割合は？（文献2）

Q9: 鉱質コルチコイド補充が必要な症例の割合は？（文献2）

Q10: 女性ホルモン補充が必要な症例の割合は？（文献2）

Q11: 男性ホルモン補充が必要な症例の割合は？（文献2）

(4) 治療に関するCQ

Q12: 各年齢でどの糖質コルチコイド製剤を選択すべきか？（該当文献なし）

Q13: ストレス時の糖質コルチコイド補充は副腎皮質機能低下症と同じで良いか？（該当文献なし）

Q14: 糖質コルチコイド補充に対して、どのようなモニタリングが有用か？（該当文献なし）

Q15: 古典型と非古典型で糖質コルチコイド補充療法やモニタリングは同じで良いか？（該当文献なし）

Q16: 鉱質コルチコイド補充に対して、どのようなモニタリングが有用か？（該当文献なし）

Q17: 古典型と非古典型で鉱質コルチコイド補充療法やモニタリングは同じで良いか？（該当文献なし）

Q18: 女性ホルモン補充に対して、どのようなモニタリングが有用か？（該当文献なし）

Q19: 古典型と非古典型で女性ホルモン補充療法やモニタリングは同じで良いか？（該当文献なし）

Q20: 男性ホルモン補充療法に対して、どのようなモニタリングが有用か？（該当文献なし）

(5) 合併症・予後に関するBQ

Q21: 生命予後は他の副腎皮質機能低下症

より悪いか？（該当文献なし）

Q22: 生殖能力低下を合併する割合は？
（該当文献なし）

Q23: 卵巣のう腫、卵巣茎捻転を合併する割合は？（文献2）

Q24: 副腎機能・性腺機能以外の合併症とその頻度は？（文献2）

(6) 合併症・予後に関するCQ

Q25: 生殖能力低下のリスク因子と回避する方法は？（該当文献なし）

Q26: 卵巣のう腫、卵巣茎捻転のリスク因子と回避する方法は？（該当文献なし）

(7) 移行期医療に関するBQ

Q27: 移行期医療が行われている割合は？
（該当文献なし）

(8) 移行期医療に関するCQ

Q28: 移行期医療は有用か？（該当文献なし）

Q29: 移行期医療はいつから導入すべきか？（該当文献なし）

D. 考察

昨年度までの本研究により、本症の成人診療科への移行が進んでいないことが示唆されている。希少疾患のため成人診療科に認知度が低いことが要因の1つと推測される。このため、日本小児内分泌学会および日本内分泌学会のホームページで移行期医療支援ガイドを公開することで、成人診療科への周知が進み、本症の移行期医療の推進が期待される。

本症の診療ガイドライン策定に向けて、13個のBQと16個のCQを設定し、エビデンスとしての文献を抽出した。対応するエビデンスが得られたのは全体のうちの10個（34.5%）にとどまっていた。しかも、対応する文献は2個のみであった。これは本症が希少疾患で、信頼できる臨床研究が不足しているためと思われる。このため、本研究で準備している疾患レジストリを利用した前向き観察研究によりエビデンスの収集に努めることを計画している。また、診療ガイドラインに先んじてコンセンサスステートメントを作成することを検討している。

E. 結論

本症の移行期医療支援ガイドを作成し、周知した。また、本症のシステマティックレビューを行い、BQとCQに対応するエビデンスを抽出した。

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

資料1 移行期医療支援ガイド 先天性副腎過形成症(先天性リポイド副腎過形成症)

慶應義塾大学医学部小児科 石井智弘

東京女子医科大学内分泌内科 大月道夫

聖マリアンナ医科大学代謝・内分泌内科 方波見卓行

順天堂大学医学部代謝・内分泌内科 小谷野 肇

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 副腎ホルモン産生異常に関する
調査研究

日本小児内分泌学会 性分化・副腎疾患委員会

日本小児内分泌学会 移行期対応委員会

日本内分泌学会 移行期医療委員会

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た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ントによって生じる。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(1)、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(2, 3)。

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(3)。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(3)。

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、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巢不全を示す(3)。

【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(3)。特に、古典型の 2/3 は新生児期に診断される(3)。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ァイル検査(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(4)。

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。ヒドロコルチゾン(HC)投与量、フルドロコルチゾン(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の投与量については、21-水酸化酵素欠損症の治療量(5)を上限とし、それ以下に設定する。ミネラルコルチコイドの投与量については、21-水酸化酵素欠損症での治療量(5)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(6)。

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/m²/日、幼児期以降は 10-15 mg/m²/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/m²/日を内服させるよう指導する。副腎クリーゼ時には、50 mg/m²/回のボラス投与後、100 mg/m²/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。

【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。

補充量の過剰に伴う糖代謝異常、高血圧、骨粗鬆症等の発症の有無に関しては、定期的に(少なくとも一年に一度)検査を行うことが推奨される。ステロイドによる骨折リスクは骨密度の低下と必ずしも関連しないことから、その発症予防はステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン(2014年版)を参照する。

【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。

	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
プレドニゾン(PSL)	4-6	2
デキサメサゾン(DEX)	0.25-0.5	1
フルドロコルチゾン(FC)	0.05-0.2	1-2

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。

妊娠を希望する女性の維持療法では、胎盤通過性の低い糖質コルチコイド製剤を選択する。デキサメタゾンは胎盤にて代謝されず、胎児に作用するため、他の製剤に変更する。

【合併症とその対応】

1) 治療量過剰によるもの(7):

- 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(8)。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(9)。

先天性リポイド副腎過形成症の大部分は常染色体潜性遺伝性疾患であり、次世代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(8, 10)、正確な遺伝カウンセリングを行うためには、遺伝学的検査(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

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や男性性腺機能低下症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、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。

7 成人診療科医から小児科医へのメッセージ

先天性リポイド副腎過形成症の移行期では、他の疾患と同様に、疾患についての説明、これまでの経過、今後の見通しについて、小児科医から総括していただくのが良いと思います。また、本症では、シックデイ時など副腎クリーゼへの予防と対応、性腺機能低下症や卵巣嚢腫に対する対応が特に重要となります。グルココルチコイドの維持量やストレス量、ミネラルコルチコイドの維持量については、副腎低形成症と同様で、21-水酸化酵素欠損症での成人治療量が参考になります。副腎低形成症に比べて、性腺の機能や形態のフォローがより必要となります。古典型や非古典型 46,XX の女性患者については、経時的な卵巣機能低下による早発卵巣不全の併発や手術を要する卵巣嚢腫や卵巣茎捻転のリスクがあります。移行期医療開始時から必要に応じて、あるいは月経不順や卵巣嚢腫が見つかった場合は必ず、産婦人科にもフォローしていただくのが望ましいと考えます。適切なホルモン補充療法を受けながら妊娠、出産まで遂げた方もいますので、挙児希望のある方にはコンセプションケアに関する情報提供も必要と思われるます。また、非古典型 46,XY の男性患者についても、精巣機能のフォローを要する方がいますので、泌尿器科との連携が望まれます。以上のように、移行期医療開始時には、小児科医より患者、家族に内科(内分泌代謝医)ばかりでなく、産婦人科または泌尿器科との連携が必要なことをご説明いただき、診療上の疑問点や問題点について情報共有できるチーム体制作りが重要と思います。

引用文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究. 平成 22 年度全国調査 (<http://www.pediatric-world.com/fukujin/p05.html>).
- 2) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究. 平成 29 年度全国調査.
- 3) Ishii T, Tajima T, Kashimada K, Mukai T, Tanahashi Y, Katsumata N, Kanno J, Hamajima T, Miyako K, Ida S, Hasegawa T. Clinical Features of 57 Patients with Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia: Criteria for Nonclassic Form Revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105:dgaa557.
- 4) Kohda E, Yamazaki H, Hisazumi H, Tutumi Y, Ogata T, Shiraga N. Imaging of Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia. *Radiat Med* 2006;24:217-219.
- 5) 日本小児内分泌学会マス・スクリーニング委員会他. 21 水酸化酵素欠損症の診断・治療のガイドライン(2014 年改訂版) (<http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20140513.pdf>).
- 6) 日本小児内分泌学会薬事委員会. ターナー症候群におけるエストロゲン補充療法ガイドライン. *日児誌* 2008;112:1048-1050.
- 7) Falhammar H, Frisé L, Hirschberg AL, Norrby C, Almqvist C, Nordenskjöld A, Nordenström A. Increased Cardiovascular and Metabolic Morbidity in Patients With 21-Hydroxylase Deficiency: A Swedish Population-Based National Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3520-3528.
- 8) Ishii T, Hori N, Amano N, Aya M, Shibata H, Katsumata N, Hasegawa T. Pubertal and Adult Testicular Functions in Nonclassic Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia: A Case Series and Review. *J Endocrine Soc* 2019;3:1367-1374.
- 9) 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 Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1866–1870.

- 10) Baquedano MS, Guercio G, Marino R, Berensztein E, Costanzo M, Bailez M, Vaiani E, Maceiras M, Ramirez P, Chaler E. Unique Dominant Negative Mutation in the N-Terminal Mitochondrial Targeting Sequence of StAR, Causing a Variant Form of Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E153–E161.

資料2 システマティックレビュー文献 25 個

- 1) Zhang T, Ma X, Wang J, et al. Clinical and molecular characterization of thirty Chinese patients with congenital lipid adrenal hyperplasia. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2021;206:105788.
- 2) Ishii T, Tajima T, Kashimada K, et al. Clinical Features of 57 Patients with Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia: Criteria for Nonclassic Form Revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(11):1870-9.
- 3) Chen H, Zhang Q, Chen R, et al. Lipoid congenital adrenal hyperplasia due to steroid acute regulatory protein (STAR) variants in Three Chinese patients. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;200:105635.
- 4) Ishii T, Hori N, Amano N, et al. Pubertal and Adult Testicular Functions in Nonclassic Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia: A Case Series and Review. *J Endocr Soc* 2019;3(7):1367-74.
- 5) Hatabu N, Amano N, Mori J, et al. Pubertal Development and Pregnancy Outcomes in 46,XX Patients With Nonclassic Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104(5):1866-70.
- 6) Amano N, Narumi S, Hayashi M, et al. Genetic defects in pediatric-onset adrenal insufficiency in Japan. *Eur J Endocrinol* 2017;177(2):187-94.
- 7) Kang E, Kim Y-M, Kim G-H, Lee BH, Yoo H-W, Choi J-H. Mutation Spectrum of STAR and a Founder Effect of the p.Q258* in Korean Patients with Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia. *Mol Med* 2017;23:149-54.
- 8) Ishii T, Fukuzawa R, Sato T, et al. Gonadal macrophage infiltration in congenital lipid adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2016;175(2):127-32.
- 9) Huang Z, Ye J, Han L, et al. Identification of five novel STAR variants in ten Chinese patients with congenital lipid adrenal hyperplasia. *Steroids* 2016;108:85-91.

- 10) Koh JW, Kim GH, Yoo HW, Yu J. Clinical features of congenital adrenal insufficiency including growth patterns and significance of ACTH stimulation test. *J Korean Med Sci* 2013;28(11):1650-6.
- 11) Kim J-M, Choi J-H, Lee JH, et al. High allele frequency of the p.Q258X mutation and identification of a novel mis-splicing mutation in the STAR gene in Korean patients with congenital lipid adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2011;165(5):771-8.
- 12) Sahakitrungruang T, Soccio RE, Lang-Muritano M, Walker JM, Achermann JC, Miller WL. Clinical, genetic, and functional characterization of four patients carrying partial loss-of-function mutations in the steroidogenic acute regulatory protein (StAR). *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95(7):3352-9.
- 13) Metherell LA, Naville D, Halaby G, et al. Nonclassic lipid congenital adrenal hyperplasia masquerading as familial glucocorticoid deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(10):3865-71.
- 14) Baker BY, Lin L, Kim CJ, et al. Nonclassic congenital lipid adrenal hyperplasia: a new disorder of the steroidogenic acute regulatory protein with very late presentation and normal male genitalia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(12):4781-5.
- 15) Bhangoo A, Gu W-X, Pavlakis S, et al. Phenotypic features associated with mutations in steroidogenic acute regulatory protein. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(11):6303-9.
- 16) Flück CE, Maret A, Mallet D, et al. A novel mutation L260P of the steroidogenic acute regulatory protein gene in three unrelated patients of Swiss ancestry with congenital lipid adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(9):5304-8.
- 17) Chen X, Baker BY, Abduljabbar MA, Miller WL. A genetic isolate of congenital lipid adrenal hyperplasia with atypical clinical findings. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(2):835-40.
- 18) Tanae A, Katsumata N, Sato N, Horikawa R, Tanaka T. Genetic and endocrinological

evaluations of three 46,XX patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia previously reported as having presented spontaneous puberty. *Endocr J* 2000;47(5):629-34.

19) Bose HS, Sato S, Aisenberg J, Shalev SA, Matsuo N, Miller WL. Mutations in the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) in six patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(10):3636-9.

20) Shima M, Tanae A, Miki K, et al. Mechanism for the development of ovarian cysts in patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia. *Eur J Endocrinol* 2000;142(3):274-9.

21) Yoo HW, Kim GH. Molecular and clinical characterization of Korean patients with congenital lipoid adrenal hyperplasia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1998;11(6):707-11.

22) Fujieda K, Tajima T, Nakae J, et al. Spontaneous puberty in 46,XX subjects with congenital lipoid adrenal hyperplasia. Ovarian steroidogenesis is spared to some extent despite inactivating mutations in the steroidogenic acute regulatory protein (StAR) gene. *J Clin Invest* 1997;99(6):1265-71.

23) Aya M, Ogata T, Sakaguchi A, Sato S, Matsuo N. Testicular histopathology in congenital lipoid adrenal hyperplasia: a light and electron microscopic study. *Horm Res* 1997;47(3):121-5.

24) Bose HS, Sugawara T, Strauss JF 3rd, Miller WL, International Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia Consortium. The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 1996;335(25):1870-8.

25) Lin D, Sugawara T, Strauss JF 3rd, et al. Role of steroidogenic acute regulatory protein in adrenal and gonadal steroidogenesis. *Science* 1995;267(5205):1828-31.