

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 市立稚内病院 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、回答を得た 442 例について、移行期医療の状況、成人期の合併症と治療内容の関連、同胞に対する出生前診断・治療の有無について解析した。

成人科への移行はスムーズに行われているとは言いがたいと思われ、本研究班で策定した移行期医療支援ガイドを普及に努め、スムーズな移行のあり方について今後も議論していく必要がある。また、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、さらには、同胞を含めた遺伝カウンセリングも含むガイドライン（診療指針）作成が必要と思われた。

#### A. 研究目的

21 水酸化酵素欠損症（21OHD）は、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出生後に与える長期予後については不明である。

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成人期合併症、同胞に対する出生前診断の現状に関して、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、移行期医療の状況、成人期の合併症と治療内容の関連、同胞に対する出生前診断・治療の有無について解析した。

（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

調査時の年齢は  $24.1 \pm 11.7$  歳で、男女比は 1 : 1.3 であった。最終フォロー時の診療科は、小児科 66%、内科 29% で、小児科から内科への移行例は 130 例 ( $33.3 \pm 10.2$  歳、移行時年齢  $25.4 \pm 7.5$  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。

成人例 (21 歳以上、171 例) のグルココルチコイド (GC) に占めるヒドロコルチゾン (HC) 単剤割合・HC 換算 GC 投与量 ( $\text{mg}/\text{m}^2/\text{day}$ )・フルドロコルチゾン投与割合は、35%・ $18.5 \pm 7.6$ ・71% であった。体格は男性 90 例 ( $27.0 \pm 9.2$  歳) :  $162.7 \pm 5.1 \text{cm}$ 、BMI  $24 \pm 4.0$ 、BMI25 以上の割合 30.0%、女性 143 例 ( $30.0 \pm 9.6$  歳) :  $151.2 \pm 7.0 \text{cm}$ 、BMI  $24.6 \pm 6.3$ 、BMI25 以上の割合 35.7% であった。精巣副腎遺残腫瘍 (TART) のスクリーニング施行は 14.1% であり、うち 1 例に TART が認められていた。月経異常は 22% に認められた。耐糖能異常 (糖尿病含む)、高血圧、脂肪肝、肝機能異常、骨塩量低下の合併ありの回答は 5% 前後であったが、無回答が含まれるため、過小評価されている可能性は否定できなかった。血圧は男性 ( $N=58$ ,  $29.2 \pm 9.6$  歳) において、収縮期血圧  $119 \pm 12 \text{mmHg}$ 、拡張期血圧  $71 \pm 11 \text{mmHg}$ 、平均血圧  $88 \pm 11 \text{mmHg}$ 、女性 ( $N=106$ ,  $30.7 \pm 9.6$  歳) において、収縮期血圧  $116 \pm 14 \text{mmHg}$ 、拡張期血圧  $70 \pm 12 \text{mmHg}$ 、平均血圧  $86 \pm 12 \text{mmHg}$  であり、フルドロコルチゾン投与の有無での年齢、BMI、血圧に有意な違いは認められなかった。18 歳以上の症例における結婚歴の有無は、男性は無 64 例 (60%)、有 9 例 (8%)、

不明 33 例 (31%) であり、結婚ありのうち 2 例 (22%) が不妊であった。女性は無 98 例 (58%)、有 26 例 (15%)、不明 45 例 (27%) であり、結婚ありのうち 14 例 (54%) が出産し、不妊は 4 例 (15%) であった。17 名の罹患者から計 29 名の子が出生しており、子の罹患はなかった。出生前診断・治療は 1 家系 2 名で行われていた。

同胞の有無については、有と回答があったのは 110 例で、同胞の総数は 133 例であった。出生前診断・治療の施行については、「無」が 71 家系 87 名、「有」が 17 家系 20 名で、不明が 24 家系 27 名であり、14% の症例において出生前診断・治療が行われていた。出生前診断・治療を受けたもののうち、罹患者は 8 例、非罹患者は 11 例、不明 2 例であった。出生前診断・治療を受け、非罹患者のフォロー状況は、1 例が 1 歳まで、発達障がい有する 1 例がフォロー継続の他、全例新生児期でフォローオフとなっていた。

### D. 考察

受療状況として、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であった。本研究班で策定した移行期医療支援ガイドを普及に努め、その効果を検証し、適切な移行のあり方について今後も議論していく必要があると思われた。

21OHD の成人期合併症として、妊孕性および心血管系イベントに関わる代謝異常が知られている。妊孕性に関わる要因として男性では TART が挙げられるが、今回の調査では 1 例のみ指摘されていた。しかし、TART スクリーニング施行率が 14% と低く、本病態の認知、啓発が必要であろう。女性については、月経異常の頻度が 22% であることを明

らかとした。また、結婚、妊娠出産について調査を行い、男性で結婚の割合が少なかった。血圧の平均値は男女ともに正常であり、日本人 210HD 成人の高血圧頻度は高くなかった。耐糖能異常、脂質異常、骨塩量低下については、これまでの報告によると頻度は高低ともに報告されているが、今回の調査では高くなかった。しかし、これらの合併症についての有効回答率は低かったため、今回の調査を持って結論づけることはできないと思われた。

出生前診断・治療は、一般的な医療ではないが、一定の割合で行われている現状が明らかとなった。しかし効果や同胞を含む予後については十分な情報は得られておらず、継続的なフォローが必要であると思われた。

#### E. 結論

本邦における 210HD 患者の診療実態、成人期の合併症、出生前診断・治療について、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。成人科への移行はスムーズに行われているとは言いがたいと思われ、本研究班で策定した移行期医療支援ガイドを普及に努め、スムーズな移行のあり方について今後も議論していく必要がある。また、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

続だったフォローアップ、さらには、同胞含めた遺伝カウンセリングも含むガイドライン（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

高澤 啓、宇都宮 朱里、棚橋 祐典、大月 道夫、長谷川 行洋、位田 忍

移行期医療支援ガイド

先天性副腎過形成症(21 水酸化酵素欠損症)  
<http://jspe.umin.jp/medical/files/transition/CAH.pdf>

##### 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