

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。稀少疾患であるため、本症の診療ガイドラインは国内外で過去には作成されていない。昨年度に作成した診療ガイドラインのクリニカルクエスチョンを推敲し改訂した。また、昨年度のシステマティックレビューで、クリニカルクエスチョンに対応するエビデンスが不足していることが判明したため、エビデンス収集のための前向き観察研究を設定した。

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在性遺伝疾患である。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⁽¹⁾。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、診療ガイドラインの作成に向けてシステマティックレビューを行った。その結果、クリニカルクエスチョンに対応するエビデンスが34.5%にとどまり、エビデンスの不足という課題が判明した。本年度は、昨年度に作成した診療ガイドラインのクリニカルクエスチョンを推敲し改訂するとともに、エビデンス収集のための前向き観察研究を計画した。

B. 研究方法

1. クリニカルクエスチョンの推敲

昨年度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するフォアグラウンドクエスチョンと直結しないバックグラウンドクエスチョンに分類した。

2. 前向き観察研究の設定

診療ガイドラインのエビデンス収集の

ために、診療実態の把握、合併症の罹患率、リスク因子の解明を目的とした前向き観察研究を計画した。

（倫理面への配慮）

慶應義塾大学医学部倫理委員会承認（20170131、20221176）のもとに行った。

C. 研究結果

1. クリニカルクエスチョンの推敲

11個のフォアグラウンドクエスチョンと10個のバックグラウンドクエスチョンに整理した。

【フォアグラウンドクエスチョン】

1. 診断

CQ1: 副腎の画像検査は診断に有用か？

CQ2: 遺伝学的検査は診断に有用か？

2. 治療

CQ3: 鉱質コルチコイド補充療法は身長予後に影響するか？

CQ4: 古典型XYでは、性腺は摘出すべきか？

CQ5: Kaufman療法やGnRHアナログ療法は古典型ないし非古典型XXの卵巣嚢腫・腫大を予防するか？

3. 合併症

CQ6: 糖質コルチコイド補充療法の合併症リスクを予測することは可能か？リスクを低下ないし回避するための至適製剤および投与量はあるか？

CQ7: 古典型ないし非古典型XXにおける早発卵巣不全の発症リスクを予測することは可能か？

CQ8: 古典型ないし非古典型XXにおける卵巣嚢腫、卵巣腫大、卵巣茎捻転の発症リスクを予測することは可能か？ リスクを低下ないし回避するための方法はあるか？

CQ9: 非古典型XYにおける男性ホルモン分泌不全、精子形成不全の発症リスクを予測することは可能か？

4. その他

CQ10: 移行期医療はQOLを改善するか？

CQ11: 出生前診断は有用か？

【バックグラウンドクエスチョン】

1. 疫学

CQ12: 本症の有病率は？

2. 症状

CQ13: 診断時の臨床症状は？

CQ14: 遺伝子型と表現型に関連はあるか？

3. 診断

CQ15: 診断基準は？

CQ16: 鑑別すべき疾患は？

4. 治療

CQ17: 糖質コルチコイド補充療法が必要な症例の割合は？

CQ18: 糖質コルチコイド補充量は何を指標とすべきか？

CQ19: 鉱質コルチコイド補充療法が必要な症例の割合は？

CQ20: 鉱質コルチコイド補充量は何を指標とすべきか？

3. その他

CQ21: 副腎・性腺以外の合併症とそれぞれの罹患率、リスク因子は？

2. 前向き観察研究の設定

(1) 研究対象者

指定難病の本症診断基準のうち、「確実例」、「ほぼ確実例」を満たす患者のうち、本研究の参加に関する同意を文書で得られた方を対象とする。

(2) 観察項目

6か月毎の観察及び検査等で以下のデータを収集する。

1) 背景

- ・ 人口統計学情報：生年月日、性別
- ・ 生活習慣・嗜好：喫煙歴、飲酒歴

- ・ 病歴：既往歴、合併症、アレルギー
- ・ 妊娠・出産歴(本人ないしパートナー)
- ・ 移行期医療

- ・ 染色体核型
- ・ STAR遺伝子型

2) 身体所見

- ・ バイタル：血圧
- ・ 身長・体重・腹囲
- ・ 乳房・恥毛Tanner分類、月経周期(女性)
- ・ 伸展陰茎長、精巣容積、恥毛Tanner分類(男性)

3) 臨床検査

- ・ 血液生化学的検査

AST、ALT、LDH、ALP、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、血糖、ヘモグロビンA1C、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪

- ・ 内分泌学的検査(測定法も含む)

血漿ACTH、レニン、血清黄体化ホルモン、卵巣刺激ホルモン、エストラジオール、プロゲステロン、AMH、テストステロン、コルチゾール、アルドステロン、25-(OH)ビタミンD、BAP、TRACP-5b

- ・ スポット尿検査

クレアチニン、カルシウム、リン

- ・ 精液検査

精液量、精子濃度、正常形態率、運動率

4) 性腺超音波検査

5) 骨密度検査

6) 治療状況

- ・ 治療薬と投与量の確認

7) 健康関連QOL

- ・ SF-36 v2日本語版

(3) 評価項目

主要評価項目：肥満、高血圧、耐糖能異常、糖尿病、骨粗鬆症、性腺機能低下症、卵巣嚢腫、卵巣腫大、卵巣茎捻転それぞれの罹患率(ないし有病率)、発症年齢、リスク因子

副次評価項目：健康関連QOL、QOLに影響する因子

(4) 統計解析

以下の4つの解析を行う。全ての解析において、小児群、成人群でサブグループ解析を行う。有意水準は原則として5%を用いる。

1) 合併症の罹患率（ないし有病率）

解析対象集団について、肥満、高血圧、耐糖能異常、糖尿病、骨粗鬆症、性腺機能低下症、卵巣嚢腫、卵巣腫大、卵巣茎捻転それぞれの罹患率（ないし有病率）、発症年齢とそれぞれの95%信頼区間を算出する。

2) 合併症のリスク因子

肥満、高血圧、耐糖能異常、糖尿病、骨粗鬆症、性腺機能低下症、卵巣嚢腫、卵巣腫大、卵巣茎捻転のうち、頻度の高いアウトカムに対してロジスティック回帰分析によるリスク比の算定、ないしはCox回帰分析によるハザード比の算定を介して有意なリスク因子を探索する。説明変数としては、登録時の年齢、性別（男性/女性）、*STAR*遺伝子型（残存活性あり/なし）、糖質コルチコイドの体表面積あたりのヒドロコルチゾン換算平均投与量、血漿ACTH・レニン、血清LH・FSHなどから個々に6項目に絞って設定する。

3) 生活の質

解析対象集団について、SF36v2のスコアと信頼区間を算出する。

4) 生活の質に影響する因子

SF36v2のスコアに対して、重回帰分析により関連する因子を探索する。説明変数としては、登録時の年齢、性別（男性/女性）、*STAR*遺伝子型（残存活性あり/なし）、糖質コルチコイドの体表面積あたりのヒドロコルチゾン換算平均投与量に加えて、肥満、高血圧、耐糖能異常、糖尿病、骨粗鬆症、性腺機能低下症、卵巣嚢腫、卵巣腫大、卵巣茎捻転などの合併症の有無を加える。

D. 考察

昨年度に設定したクリニカルクエスチョンを推敲し、11個のフォアグラウンドクエスチョンと10個のバックグラウンドクエスチョンに整理した。これらに対してエビデンスレベル、推奨度を設定していく。原案は当研究班内で作成し、日本小児内分泌学会、日本内分泌学会、先天性副腎過形成症の患者会と協力し、診療の均てん化に資するガイドランの策定を目指す予定である。

今回設定した前向き観察研究により、将来の診療ガイドラインに直結するエビデンスが得られると期待できる。具体的には、

1) 副腎皮質ホルモン補充療法を最適化し、合併症のリスクを低下させることが可能になる、2) 性腺機能低下症のリスクを予測して、最適な時期に性ホルモン補充療法の開始することが可能になる、3) 性染色体XX症例の卵巣嚢腫・茎捻転のリスクを予測し、最適なモニタリング、早期診断・治療へと繋げることが可能になる、など診療の質の向上に資する利益が期待できる。

E. 結論

本症の診療ガイドライン策定のためのクリニカルクエスチョンを11個のフォアグラウンドクエスチョンと10個のバックグラウンドクエスチョンに改訂した。また、診療ガイドラインに直結するエビデンスを得るために本症患者の前向き観察研究を設定した。

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