

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関する研究

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。本研究では、本症の移行期医療支援ガイドを作成した。さらに診療ガイドラインの作成に向けてクリニカルクエスチョンを設定し、前向き観察研究を計画した。

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。本研究では、移行期医療支援ガイドを作成する。さらに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い、クリニカルクエスチョンを設定する。

B. 研究方法

移行期医療支援ガイドを作成する。診療ガイドラインの作成に向けて、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おいてクリニカルクエスチョンを設定する。さらに、診療ガイドラインのエビデンス収集のために、前向き観察研究を計画する。

（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

移行期医療支援ガイド（案）の作成：全

国疫学調査で収集した臨床情報に基づき、以下の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。

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。

	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
フルドロコルチゾン(FC)	0.05-0.2	1-2

### 【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ロ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>/回のボラス投与後、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・プロゲステロン: 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。

## －骨粗鬆症

### 【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)

#### 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。

クリニカルクエストの設定:

#### 【フォアグラウンドクエスト】

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?

診療ガイドラインのエビデンス収集のための前向き観察研究の計画:

##### (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、卵胞刺激ホルモン、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、卵巣莖捻転のうち、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、卵巣莖捻転などの合併症の有無を加える。

## D. 考察

移行期医療支援ガイドを作成した。日本小児内分泌学会および日本内分泌学会を介して周知し、移行期医療の推進を図る。診療ガイドラインの作成に向けて、11個のフォアグラウンドクエスションと10個のバックグラウンドクエスションを整理した。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。

## E. 結論

移行期医療支援ガイドを作成した。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ションを11個のフォアグラウンドクエスションと10個のバックグラウンドクエスションとした。また、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