

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

先天性副腎酵素欠損症に関する研究

研究分担者 田島 敏広 自治医科大学 医学部・教授

研究要旨

先天性副腎リポイド過形成症、21 水酸化酵素欠損症、P450 オキシドレダクターゼ欠損症、3β ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、11β 水酸化酵素欠損症、17α 水酸化酵素欠損症の診断基準を改訂し、アルドステロン合成酵素欠損症の診断基準を作成した。

A. 研究目的

先天性副腎リポイド過形成症、21 水酸化酵素欠損症、P450 オキシドレダクターゼ欠損症、3β ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、11β 水酸化酵素欠損症、17α 水酸化酵素欠損症の診断基準をより現実的なものとするため、改訂することを目的とした。また、アルドステロン合成酵素欠損症の診断基準を作成する。

B. 研究方法

先天性リポイド副腎過形成症、21 水酸化酵素欠損症、P450 オキシドレダクターゼ欠損症、3β ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、11β 水酸化酵素欠損症、17α 水酸化酵素欠損症の診断基準を改訂、アルドステロン合成欠損症の診断基準を作成するため、MEDLINE, The Cochrane Library, 医学中央雑誌で文献検索を行い、最近の情報を収集した。

（倫理面への配慮）

慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認

(20170131) のもと行った。

C. 研究結果

文献的に先天性リポイド副腎過形成症、21 水酸化酵素欠損症、P450 オキシドレダクターゼ欠損症、3β ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、11β 水酸化酵素欠損症、17α 水酸化酵素欠損症は臨床症状、内分泌所見で典型的ではない症例が存在することを確認し、診断基準を改訂した。すなわち遺伝子診断を診断基準に加えることとした。

アルドステロン合成酵素欠損症の診断基準を作成した。

アルドステロン合成酵素欠損症

I 臨床症状 1 と 2 の全てを満たす

1 通常、新生児期～乳児期に塩喪失症状（哺乳力低下、嘔吐、脱水、体重増加不良）を呈する。

2 全身の色素沈着がない。

II 検査所見 1 から 5 のうち 3 つ以上を

満たす

1. 血清ナトリウム低値、血清カリウム高値
2. 血漿アルドステロン低値
3. 血漿レニン活性または血漿活性型レニン濃度高値
4. 血漿 ACTH 正常、血中コルチゾール正常、血中副腎アンドロゲン正常
5. 尿中ステロイドプロファイル分析でアルドステロン代謝物低値（注1）

III 遺伝子診断(注2)

CYP11B2 遺伝子の異常

IV 除外項目 以下の全ての疾患を除外する。

偽性低アルドステロン症

21-水酸化酵素欠損症

先天性リポイド副腎過形成症

3β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

先天性副腎低形成症

(注1) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断の参考になる。

(注2) 臨床診断で確定できないが、遺伝子検査であれば診断できる症例が存在する。

<診断基準>

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例 (definite) : I + II + III を満たすもの

ほぼ確実例 (probable) : I + II + IV を満たすもの

<重症度分類>

以下2項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを重症とする。

1) 「何らかのアルドステロン分泌不全症状がある」

- ・嘔吐
- ・哺乳不良
- ・体重増加不良
- ・低血圧

・過去1年間に塩喪失症状に伴う入院歴がある

2) 「フルドロコルチゾン定期的に補充している者」

D. 考察

先天性リポイド副腎過形成症（資料1）、21水酸化酵素欠損症（資料2）、P450 オキシドレダクターゼ欠損症（資料3）の診断基準を改訂し、学会承認を得た。3βヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症（資料4）、11β水酸化酵素欠損症（資料5）、17α水酸化酵素欠損症（資料6）の診断基準を改訂した。アルドステロン合成欠損症の診断基準（下記）をあらたに作成し、学会承認を得た。

E. 結論

先天性リポイド副腎過形成症、21水酸化酵素欠損症、P450 オキシドレダクターゼ欠損症、3βヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、11β水酸化酵素欠損症、17α水酸化

酵素欠損症の診断基準を改訂した。アルドステロン合成酵素欠損症の診断基準を作成した。

F. 健康危険情報

該当なし。

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

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

資料1 先天性リポイド副腎過形成症の診断基準

<診断基準> 先天性リポイド過形成症

I. 臨床症状

1. 副腎不全症状

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。

2. 皮膚色素沈着

全身のびまん性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

3. 非典型的な外性器(注1)

46, XY 症例で男性外性器形成障害(大部分で女性型外性器、少数で性別不定性器や尿道下裂)

4. 高ゴナドトロピン性性腺機能不全

思春期発来および進行不全、早発卵巢不全

II. 検査所見

1. 全ての副腎皮質ホルモンの低下

- (1) 血中コルチゾール低値
- (2) 血中アルドステロン低値
- (3) 血中副腎アンドロゲン低値
- (4) 尿中ステロイドプロファイルにおいて、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(注2)

2. 血漿 ACTH 高値

3. 血漿レニン高値

4. 低 Na 血症、高 K 血症、低血糖症

5. 血中 LH、LSH 高値

III. 画像検査(腹部 CT)

Fat density を伴う副腎皮質の腫大(注3)

IV. 遺伝子診断

STAR 遺伝子ないし CYP11A1 遺伝子の異常(注4)

V. 除外項目

- ・先天性副腎低形成症
- ・ACTH 不応症
- ・21-水酸化酵素欠損症
- ・3β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

(注1) 性染色体の構成にかかわらず、大部分で外性器は女性型であるが、一部外性器の軽度の男性化を示す 46, XY 女性例(STAR 異常、CYP11A1 異常)、外性器が完全な男性型を示す 46, XY 男子例(STAR 異常症)が存在する。

(注2) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である(ただし本検査のみで先天性リポイド過形成症と先天性副腎低形成症との鑑別は不可)。

(注3) 先天性リポイド過形成症(とくに CYP11A1 異常)でも副腎の腫大を認めない場合があり、その場合先天性副腎低形成との鑑別は難しい。

(注4) 1歳以降に副腎不全症状や皮膚色素沈着が顕性化する非古典型の多くでは、ミネラルコルチコイド産生能や性ホルモン産生能は保持される。このため、ACTH 不応症との鑑別には遺伝子解析が必須である。

[診断基準]

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例: I+II+III+V、ないし I+II+IV+V
を満たすもの
ほぼ確実例: I+II+V を満たすもの
疑い例: I+V、ないし II+V を満たすもの

資料2 21 水酸化酵素欠損症の診断基準
＜診断基準＞ 21 水酸化酵素欠損症

I 臨床症状

1. 副腎不全症状：哺乳力低下、体重増加不良、嘔気・嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。
2. 男性化徴候：女兒における陰核肥大、陰唇癒合、共通泌尿生殖洞。女性における多毛。男子における伸展陰茎長の増大。男性における無精子症。
3. 皮膚色素沈着：全身のびまん性の色素沈着。口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。
4. 低身長：男女とも副腎アンドロゲンの過剰は早期身長発育を促すが、早期骨端線閉鎖により最終的には低身長を来す。

II 検査所見

1 血清 17-OHP の高値

参考検査所見

1. 尿中 PT 高値（注2）
2. 尿中プレグナントリオロン（Pregnanetriolone: Ptl）高値。尿中11-ヒドロキシアンドロステロン（hydroxyandosterone: 11-OHAn）／プレグナンジオール（Pregnanediol: PD）高値（注3）。
3. 血漿 ACTH 高値
4. PRA 高値

5. 低ナトリウム血症、高カリウム血症

III 遺伝子診断

遺伝子診断により P 450c21 遺伝子（CYP21A2）の異常を認める。（注4）

IV 除外項目

- ・3β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症
- ・P450 オキシドレダクターゼ（POR）欠損症
- ・11β-水酸化酵素欠損症

（注1） 1-4 のすべての症状を呈するとは限らない。

（注2） 新生児期においては特異性が低い。

（注3） 国内では尿 Ptl はガスクロマトグラフ質量分析－選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルで測定可能であり、診断に有用である。一方、ガスクロマトグラフ法では偽高値となる。

（注4） 臨床診断で確定できないが遺伝子検査であれば診断を確実にできる症例が存在する。

【診断基準】

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例：I + II(II-1 を認めればよい) + III + IV、

ないし I +III+IV を満たすもの

ほぼ確実例 : I+ II(II-1 を認めればよい)+IV

を満たすもの

資料3 P450 オキシドレダクターゼ欠損症の

診断基準

<診断基準> P450 オキシドレダクターゼ (POR)欠損症

I 臨床症状

主症状

1. 外性器異常

女兒における陰核肥大、陰唇の癒合などの外陰部の男性化。

男児における小陰茎、尿道下裂、停留精巣などの不完全な男性化。

2. 骨症状 (注1)

頭蓋骨癒合症、顔面低形成、大腿骨の彎曲。関節拘縮、くも状指。

副症状

1. 二次性徴の欠如、原発性無月経

2. 母体の妊娠中期からの男性化と児出生後の改善

3. 副腎不全

II 検査所見

血清 17-OHP の高値 (注2)

参考検査所見

1. ACTH 負荷試験 : CYP21 と CYP17 酵素活性の複合欠損の生化学診断 (注3)

ACTH 負荷試験後のプロゲステロン、17-OH プレグネノロン、17-OH プロゲステロン、デオキシコルチコステロン

(deoxycorticosterone)、コルチコステロンの上昇。

デヒドロエピアンドロステロン

(dehydroepiandrosterone : DHEA)、アンドロステロン (androstenedione : $\Delta 4A$) の上昇は認めない。

2. 尿中ステロイドプロファイルによる CYP21 と CYP17 酵素活性の複合欠損の生化学診断 (注4)。新生児期～乳児期早期 : 尿中プレグナントリオロン

(Pregnanetriolone : Ptl) 高値、及び 11-ヒドロキシアンドロステロン

(hydroxyandrosterone : 11-OHAn) / プレグナンジオール (PD) 低値。乳児期後期以降 : プレグネノロン・プロゲステロン・DOC・コルチコステロン・17OHP・21-デオキシコルチゾール

(pregnenolone・progesterone・DOC・corticosterone・17OHP・21-deoxycortisol) 代謝物高値。

3. 特徴的骨レントゲン所見 (橈骨上腕骨癒合症、大腿骨彎曲など)

4. 染色体検査

III POR (POR)遺伝子の異常

IV 除外項目

- ・21-水酸化酵素欠損症
- ・17 α -水酸化酵素欠損症
- ・3 β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症
- ・アロマトラーゼ欠損症

(注1) まれに骨奇形が軽度、あるいは認めない症例が存在する。

(注2) 新生児期においては正常上限付近のことが多い。

(注3) CYP21 と CYP17 活性の低下を証明する必要がある。いくつかの検査項目は保険収載されていないが、一部の民間検査機関で測定可能である。ただし、生後6か月までは、免疫化学的測定－直接法による血中ステロイドホルモン測定は胎生皮質ステロイドの影響を受け、生化学診断は必ずしも有用ではない。

(注4) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析－選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である。

(注5) 臨床診断で確定できないが遺伝子検査であれば診断できる症例が存在する。

[診断基準]

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例：I+II+III+IV、ないしI+III+IVを満たすもの

ほぼ確実例：I+II+IVを満たすもの

資料4 3βヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症の診断基準

<診断基準> 3β水酸化ステロイド脱水素酵素(3βHSD)欠損症

I 臨床症状

1. 副腎不全症状

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。

2. 皮膚色素沈着

全身のびまん性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

3. 外性器所見

46, XY 症例では尿道下裂、停留精巣などの不完全な男性化。

46, XX 症例では正常女性型から軽度の陰核肥大、陰唇癒合(軽度の男性化)。

II 検査所見

1. 血漿 ACTH 高値

2. PRA の高値

3. プレグネノロン (Pregnenolone) / プロゲステロン (Progesterone)、17-OH プレグネノロン/17-OH プロゲステロン、DHEA/Δ4-アンドロステンジオン (androstenedione) 比の上昇 (注1)

4. 低ナトリウム血症、高カリウム血症

5. 染色体検査

III 遺伝子診断

タイプ II 3βHSD 遺伝子 (*HSD3B2*) の異常

IV 除外項目

- ・21-水酸化酵素欠損症
- ・11β-水酸化酵素欠損症
- ・17α-水酸化酵素欠損症
- ・POR 欠損症

(注1) 内分泌学的に Δ5-/Δ4-ステロイド比の上昇がマーカーになるが 17-OHP、Δ4-アンドロステンジオンの上昇を認める場合もある。いくつかの検査項目は保険収載されていないが、一部の民間検査機関で測定可能で

ある。ただし、生後6か月までは、免疫化学的測定-直接法による血中ステロイドホルモン測定は診断に必ずしも有用ではない(測定に胎生皮質ステロイドの影響を受けるからである。)

(注2) 臨床診断で確定できないが遺伝子検査であれば診断できる症例が存在する。

[診断基準]

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例：I+II+III+IV、ないし I+III+IV を満たすもの

ほぼ確実例：I+II+IV を満たすもの

資料5 11 β 水酸化酵素欠損症の診断基準
<診断基準> 11 β 水酸化酵素欠損症

I 臨床症状

主症状

1. 高血圧

DOC 過剰産生による若年高血圧（注1）

2. 男性化（46, XX 女性）

生下時陰核肥大、陰唇陰囊融合など外性器男性化。

出生後も男性型体型、乳房発育不良、多毛などの男性化症状の進行。

3. 性早熟（46, XY 男性）

男児において性器肥大、陰毛出現などの性早熟。

副症状

低身長（男女とも）。

男女とも副腎アンドロゲンの過剰は早期身長発育を促すが、早期骨端線閉鎖により最終的には低身長を来す。

II 検査所見

1. 血漿 ACTH 高値

2. PRA 低値

3. 血清 DOC、11-デオキシコルチゾール (deoxycortisol) の基礎値、負荷後 ACTH の高値（注2）。

4. 血清テストステロン高値、DHES (DHEA-S) 高値

5. 尿ステロイドプロファイルにおける

DOC・11-デオキシコルチゾール代謝物高値（注3）。

6. 染色体検査

III 遺伝子診断

P45011 β 遺伝子 (CYP11B1) の異常

IV 除外項目

・21-水酸化酵素欠損症

・17 α -水酸化酵素欠損症

（注1）まれに高血圧が認められない症例が存在する。

（注2）生後6か月までは、免疫化学的測定-直接法による血中ステロイドホルモン測定は診断に必ずしも有用ではない。測定に胎生皮質ステロイドの影響を受けるからである。

（注3）国内ではガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である。

（注4）臨床診断で確定できないが遺伝子検査であれば診断できる症例が存在する。

[診断基準]

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例：I+II+III+IV、ないしI+

III+IV を満たすもの

ほぼ確実例：I+II+IV を満たすもの

資料6 17 α 水酸化酵素欠損症の診断基準
<診断基準> 17 α 水酸化酵素欠損症

I 臨床症状

主症状

1. 高血圧

DOC やコルチコステロン

(corticosterone) の過剰産生による若年性高血圧 (注1)

2. 性腺機能低下症 (注2)

外陰部は女性型。原発性無月経、乳房発育不全などの二次性徴の欠落。

男女とも性毛 (腋毛、恥毛) の欠如。

副症状

ミネラルコルチコイド過剰による低 K 血症に伴い、筋力低下を認めることがある。

II 検査所見

1. PRA 低値、血漿 ACTH 高値ではない

2. 血清 DOC、コルチコステロン (B) の基礎値、ACTH 負荷後のこれらの高値

3. 血清テストステロン、エストロゲンの低値

4. 尿中 17-OHCS、17KS の低値

5. 尿ステロイドプロファイルにおけるプロゲステロン、DOC、コルチコステロン代謝物の高値 (注3)

6. 染色体検査

III P450c17 遺伝子 (CYP17) の異常

IV 除外項目

- ・ 21-水酸化酵素欠損症
- ・ 11 β -水酸化酵素欠損症
- ・ POR 欠損症

(注1) まれに高血圧の認められない症例が存在する。

(注2) 軽症 46, XY 症例で外性器の男性化を認める症例もある。軽症 46, XX 症例では月経を認める症例もある。

(注3) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である。

(注4) 臨床診断で確定できないが遺伝子検査であれば診断できる症例が存在する。

[診断基準]

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例 : I+II+III+IV、ないし I+III+IV を満たすもの

ほぼ確実例 : I+II+IV を満たすもの