



Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本臨床 (2001) 59巻 増刊8:167-176.

【本邦臨床統計集】 内分泌, 栄養・代謝疾患 先天性副腎皮質過形成

伊藤善也, 藤枝憲二

日本臨床 本邦改訂臨床統計集

先天性副腎皮質過形成

congenital adrenal hyperplasia

旭川医科大学小児科

伊藤善也、藤枝憲二

〒078-8510

旭川市緑が丘東2条1丁目1-1

旭川医科大学小児科

Tel 0166-68-2481、Fax 0166-68-2489

e-mail : yoito5p@asahikawa-med.ac.jp

30枚

1. 疫学統計

a. 患者数

先天性副腎皮質過形成(CAH)の病型にはリポイド過形成症(Prader 症候群 ; LCAH)、21-水酸化酵素欠損症(21OHD)、11 β -水酸化酵素欠損症(11OHD)、17 α -水酸化酵素欠損症(17OHD)、3 β -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症(3 β HSDD)の5病型が知られている。これらの病型について厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常症」調査分科会が平成9年に全国調査¹⁾を行った。本調査は新生児マス・スクリーニング事業対象疾患に21OHDが正式に加えられた平成元年以降にはじめて実施された全国調査である。

これによると CAH は 5 年間で 1,462 名の患者数が存在すると推計された(表 1)。このうち 21OHD が 87.2% と最も多く、次いで LCAH(5.5%)、17OHD(1.9%)、3 β HSDD(1.8%)、11OHD(1.7%)であった。このうち 3 β HSDD は後述するように疾患単位として確立していな

表
1

い部分もあるので除外して考えれば、個々の病型が占める割合は従来報告されているものとほぼ同等である。また LCAH が多いのは本邦の特徴である。

昭和 52 年に実施された調査²⁾をもとに回収率から CAH 患者数を推計すると 1,066 例、そのうち 21OHD が 892 例であった。調査対象病院が平成 9 年調査とは異なるので単純な比較はできないが、推定患者数は増加している。これは新生児マス・スクリーニング対象疾患に 21OHD が加えられて、確実かつ早期に診断されるようになったことに加え、成人領域での診断例の増加、遅発型や無症候型が診断されるようになったためであろう。

小児においては小児慢性特定疾患治療研究事業(小慢事業)が厚生労働省と各都道府県により行われている。ここには CAH が含まれており、この 2 年間の全国規模のデータが公表されている³⁾(表 1)。これによると CAH と副腎性器症候群に分類されるものが平成 10 年

度 878 人、平成 11 年度 925 人である。小慢事業においては生活保護による医療給付や乳幼児医療給付によって診療を受けているものはここに含まれないこと、主治医の申告に基づく登録なので、診断精度は確認されていないこと、全ての自治体からデータが集積していないこと、先天性副腎過形成症(E25.0)として分類されているものが多く、欠損酵素が登録されていないものが多数あること、さらに副腎性器症候群として登録されているものがあることはデータの解釈の際に注意を要する。

b. 年齢分布

厚生省研究班調査によると患者の年齢は ~~30~~ 歳未満に偏っていた(図 1)。しかしながら調査対象とした 5 年間における死亡例は二次調査で 21OHD 517 例中 3 例、LCAH 38 例中 1 例に過ぎず⁴⁾、生命予後が極端に悪いとは思われない。また調査対象を 300 床以上を有する病院としたために多くの患者が調査から漏れた可能性があることが偏りの要因として考えら

図
1

れる。今後さらなる調査が必要である。

b.発症率

21OHD について Suwa らが平成 4 年にその頻度を調査した⁵⁾。これによると 10 年間の新生児マス・スクリーニング検査対象数 4,085,448 件から 217 人の患者が発見されており、発症率は 18,827 人に 1 人であった。新生児マス・スクリーニングに 21OHD が追加される以前と比較すると男児の単純男化型と塩喪失型の割合が増加し、全体の頻度は約 2 倍となった。これは単純男化型の男児が見逃されずに発見されていることに加え、原因不明の突然死とされていた塩喪失型が早期に発見されたためと考えられる。

c.性差

男女比をみると CAH 全体で 1:1.3 と女性が多い。特に 21OHD でその傾向が明らかである。しかしながら年齢群別に男女比をみると 5 歳未満群では、また新生児マス・スクリーニング診断例では男女がほぼ同数である⁴⁾。同様

なことは小慢事業においても言える(表 2)。

d. 地域別頻度

21OHD について Suwa らは地域別頻度を発表している⁵⁾(表 3)。これによると四国地方においては全国平均を約 3 倍も上回る頻度であった。これに次いで中国地方、北陸地方で高い発見率である。

同様に小慢事業に登録された患者数においても地域差が認められており、先の Suwa らの報告を支持している。

e. 病因

1) ホルモン動態

副腎皮質ではミトコンドリア内膜に取り込まれたコレステロールがチトクローム P450 に属する 5 つの酵素(P250SCC、P450C21、P45011 β 、P450C18、P450C17)と 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (3 β -HSD)によって触媒され、鉱質および糖質コルチコイドと副腎性アンドロゲンが産生される(図 2)。これらの酵素あるいは因子の異常によって発症

表
2

表
3

図
2

するのが本症の基本的病態である。それぞれの酵素あるいは因子が仲介するステップが障害されれば下流に位置する最終代謝産物が欠乏する。また障害されたステップを回避するようにホルモン代謝の流れが変わって、ホルモン過剰症状を呈する。

21OHDでは糖質および鉱質コルチコイドが低下し、副腎性アンドロゲンが増加する。11OHDでは糖質コルチコイドの合成障害と副腎性アンドロゲンの過剰産生を認めるが、デオキシコチルコステロン(DOC)の増加のために鉱質コルチコイド系はむしろ活性化し、低レニン性高血圧を呈する。しかし軽症例や遅発例が存在しており、臨床的には多様である。17OHDは糖質コルチコイドの産生が低下しているが、増加したコルチコステロンの糖質コルチコイド作用によって副腎不全症状は呈しにくく、DOCやコルチコステロンの過剰分泌による低レニン血性高血圧、低K血症や代謝性アルカローシスに加えて、性ホルモン合成

障害による性腺機能不全が主たる病像である。従って診断年齢が遅い傾向にある。3 β HSDは Δ 5-ステロイドから Δ 4-ステロイドへの変換が障害されるために、糖質コルチコイド、鉱質コルチコイドの産生障害に加え、 Δ 4-副腎性アンドロゲンが作られない。ただし女児では Δ 5-ステロイドのアンドロゲン作用によって軽度の男性化を生じる。しかしこの病型も臨床的に多様である。

LCAH はこれらのなかでは特異な位置を占めている。すなわち副腎皮質ホルモン産生の第一段階の異常であるためにホルモン過剰症状は出現せずにホルモン欠乏症状のみが現れる。また病因としてコレステロールをミトコンドリア内膜に移送する因子、Steroidogenic Acute Regulatory Protein (StAR)の異常によることが多いことも他にはない特徴である。

ただしステロイド産生細胞には StAR 非依存性のコレステロール移送系も存在するために StAR が機能的に欠損してもステロイドホ

ルモンはある程度は産生されうる。しかしこれも StAR 欠損によるコレステロールエステルの細胞内蓄積と、その二次的な細胞障害によってステロイドホルモン産生が障害されると考えられている⁶⁾。

また最近 4 歳以降に発症した非典型的な LCAH において P450SCC の異常が同定された⁷⁾。したがって P450SCC 異常による病態も考えておかねばならない。

2) 病因遺伝子

21-水酸化酵素をコードする *P450c21* 遺伝子 (*CYP21B*) は 6 番染色体短腕の HLA クラス III 領域に補体 *C4B* 遺伝子をはさんで、極めて同一性の高い不活性型の偽遺伝子 *CYP21A* と隣接して存在する。本症は常染色体劣性遺伝形式をとり、*CYP21B* 遺伝子変異の複合ヘテロ接合体あるいはホモ接合体で発症する。

21OHD は古典的には 2 型に分類することができる。すなわち塩喪失型と単純男化型であ

る。最近はこれらに加えて非古典型 (non-classical form) として遅発型 (late-onset form) や無症候型 (cryptic form) が知られるようになった。塩喪失型は *P450c21* 活性がゼロに近いと予想され、残存酵素活性が多いほど単純男化型、遅発型や無症候型を呈すると考えられている。また表現型はある程度遺伝子型と相関する⁸⁻¹⁰⁾(図3)。しかしながら同じ遺伝子変異を有した同胞例でも塩喪失型と単純男化型の両者が見られることから、残存酵素活性だけで病型の違いを説明することはできない。また *CYP21B* 遺伝子変異が同定されない症例も存在する。

図
3

LCAH の多くは常染色体劣性遺伝形式をとり、*StAR* 遺伝子の変異によって発症する。現在までに約 20 種類に変異が同定されているが、本邦では第 7 エクソンのナンセンス変異 (Q258X) が最も多い遺伝子型である。また *P450SCC* 変異によるものはヘテロ接合で発症する⁷⁾。

17OHDはその多くが *CYP17* 遺伝子の点突然変異によるものである。また 11 水酸化酵素は 2 つのアイソザイムから成っており、11OHD は *CYP11B1* 遺伝子の異常により発症する。

3 β HSD 遺伝子は type I と type II の 2 種類存在し、type I は皮膚、脂肪などの末梢組織と胎盤に、type II は副腎皮質や性腺などのステロイド産生臓器に発現している。本症には塩喪失型と軽症型、さらに遅発型が知られている。このうち前二者は type II の変異によって起き、常染色体劣性遺伝形式をとる。しかし遅発型については type I あるいは type II には変異が見つかっておらず、ひとつの疾患単位とするかどうか意見が分かれている。

3. 臨床統計

a. 臨床症状と診断基準

CAH の臨床症状は鉱質コルチコイド、糖質コルチコイドと副腎性アンドロゲンの 3 系統のホルモンのうち、どれが欠乏し、どれが過

剰産生されるか、そしてその増減の程度によって決まる。また過剰産生されたホルモンがどのような作用を持っているかも症状を考える上で重要なことである。

また塩喪失症状のあるものは比較的早期に発見されるのに対して、それが伴わないものは発見が遅れる。また遺伝子型と表現型が必ずしも一致しないことがあるので、すべての症例において確定診断が容易なわけではない。

厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班が平成7年度の研究報告書¹¹⁾にそれぞれの病型について診断基準を発表している(表4)。さらに21OHDについては日本小児内分泌学会マス・スクリーニング委員会と日本マス・スクリーニング学会¹²⁾が合同で診断の手引きを作成した(表5)。

表
4

表
5

c. 治療中の問題点

新生児期に治療を開始すれば短期的な生命予後は決して悪くはない。しかし副腎性アン

ドロゲンの抑制を目指して過剰に糖質コルチコイドを投与すれば医原性クッシング症候群を、一方で補償量が少なければ副腎性アンドロゲン過剰による思春期早発症を招来する。また糖質コルチコイドには分泌の日内変動があり、これに擬すように投与計画を立てる必要があるが、実際には困難である。

さらに Quality of Life に関わる問題点が存在する。そのひとつが低身長である。治療量が不足しても過剰でも身長予後を悪化させる。さらに新生児期、あるいは乳児期に大量の糖質コルチコイドを投与するとその後の成長に悪影響があるという意見もある。現在までに治療を受けてきた集団では最終身長が標準集団を $-1.0 \sim -1.5SD$ 下回ると言われている¹³⁾。

また副腎性アンドロゲンが過剰に産生される病型の女児では陰核形成術や膣形成術が必要になることがある。さらに小児期に膣形成を行っても継続してブジー拡張をしなければ成人期になって膣狭窄を生じることとも知られ

ている。また女性の場合治療が不完全であるとアンドロゲンが過剰に産生されて排卵を伴う性周期とはならない。

男性では testicular adrenal rests が正常な精巣組織を圧迫して精子形成を障害することとも知られており¹⁴⁾、妊孕性は男女に共通した課題である。

さらに胎児期に大量のアンドロゲンに曝露されたことによって生じる行動・認識パターンの男性化については性同一化障害という観点からの経過観察が必要であろう。

このようななかでも CAH 女性が妊娠し、正常児を出産している報告は散見される¹⁵⁾。妊娠中に副腎性アンドロゲンが過剰となっても胎盤性アロマターゼにより変換されて胎児に大きな影響はないと考えられている。

また最近では 21OHD 患児を出生した母親の次回以降の妊娠時にデキサメサゾンを投与し、胎児の陰核肥大などの異常を改善する試みが行われている。この場合絨毛あるいは羊水を

用いた遺伝子解析によって胎児が女児で、かつ疾患遺伝子をホモ、あるいは複合ヘテロに保有しているかを解析し、治療継続の可否を決定する。

c. 生命予後

生命予後に関する正確な統計はない。ただし早期に発見され、治療が開始されるようになったので、ストレス時の対応を誤らなければ生命予後は悪化させることはないであろう。

3. アクセス可能なデータベース

疫学統計や臨床統計については厚生労働省研究班や小慢事業に関連した厚生労働省研究班の報告を参照すれば最新の情報が得られるであろう。また遺伝子などを含めた総合的な情報は OMIM(Online Mendelian Inheritance in Man、<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/Omim/searchomim.html>)を通じて検索するのが効率的である。

参考文献

- 1) Takayanagi R et al: Epidemiologic study of adrenal gland disorders in Japan, Biomed & Pharmacother 54(Suppl 1):164-8, 2000
- 2) 加藤堅一、他：ステロイドホルモン産生異常症第一次実態調査報告、厚生省特定疾患「ステロイドホルモン産生異常症」調査研究班昭和52年度研究報告書、pp12-35, 1978
- 3) 藤枝憲二：先天性副腎過形成症、厚生科学研究「母子保健情報の登録・評価に関する研究」分担研究「新生児マス・スクリーニングで発見された症例の追跡調査に関する研究」、平成12年度研究報告書、pp253-257, 2001
- 4) 中川秀昭、ほか：副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査成績(前期調査：稀少疾患)、厚生省特定疾患調査研究事業 特定疾患に関する疫学調査班、平成10年度研究業績集、pp65-69, 1999
- 5) Suwa S: Nationwide survey of neonatal-screening for congenital adrenal hyperplasia in Japan, Screening 3:141-151, 1994
- 6) Bose H et al: The pathophysiology and genetics of congenital lipoid adrenal hyperplasia. New Eng. J. Med. 335: 1870-1878, 1996.
- 7) Tajima T et al: Heterozygous mutation in the cholesterol side chain cleavage enzyme (p450scc) gene in a patient with 46, XY sex reversal and adrenal insufficiency, J Clin Endocrinol Metab 86:3820-3825, 2001
- 8) Tajima T et al: Molecular analysis of patient and carrier genes with congenital steroid

21-hydroxylase deficiency by using polymerase chain reaction and single strand conformation polymorphism, J Clin Invest 92:2182-2190, 1993

9) White PC, Speiser PW: Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, Endocrine Review 21:245-291, 2000

10) Krone N et al: Predicting phenotypes in steroid 21-hydroxylase deficiency?

Comprehensive genotyping in 155 unrelated, well defined patients from southern Germany, J Clin Endocrinol Metab 85:1059-1065, 2000

11) 藤枝憲二、ほか：先天性副腎皮質酵素欠損症、厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班平成七年度研究報告書、平成八年三月、pp241-251, 1996

12) 税所純敬、ほか：先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損症)新生児マス・スクリーニング陽性者の取り扱い基準 ―診断の手引き―、日児誌 103:695-697, 1999

13) Eugster EA et al: Height outcome in congenital adrenal hyperplasia caused by 21-hydroxylase deficiency: a meta-analysis, J Pediatr. 138(1):3-5, 2001

14) Cabrera MS et al: Long term outcome in adult males with classic congenital adrenal hyperplasia, J Clin Endocrinol Metab 86:3070-3078, 2001

15) Lo JC et al: Normal female infants born of mothers with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency, J Clin Endocrinol Metab 84:930-936, 1999

表 1。先天性副腎皮質過形成患者数

a)厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常症」調査分科会調査¹⁾

	過去 5 年間の患者数					過去 1 年間
	男	女	計	推定患者数	割合 %	推定患者数
酵素欠損症(先天性副腎過形成)	445	581	1,026	1,462	100.0	1,068
21 水酸化酵素欠損症	391	507	898	1,275	87.2	948
11β-水酸化酵素欠損症	7	10	17	25	1.7	16
17 α-水酸化酵素欠損症	9	9	18	28	1.9	14
3 β-水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症	8	11	19	27	1.8	20
リポイド過形成症	20	36	56	81	5.5	61
18 水酸化酵素欠損症	1	0	1	1	0.1	1
病型不明	9	8	17	25	1.7	8

※性別は遺伝的性で分類した。

b)厚生労働省小児慢性特定疾患治療研究事業登録者数³⁾

ICD	計	男	女	0-4 歳	5-9 歳	10-14 歳	15 歳 -	マスで発見	他で発見	無記入	入力なし
-----	---	---	---	-------	-------	---------	--------	-------	------	-----	------

平成 1 0 年度

E25.0	715	341	361	213	187	161	100	251	210	227	27
E25.0A	38	16	22	14	11	9	4	9	9	17	3
E25.0B	14	3	11	5	3	1	3	0	4	9	1
E25.0C	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
E25.0D	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E25.0E	3	0	3	1	1	0	1	0	1	1	1
E25.9	107	34	73	12	22	38	24	14	41	43	9

平成 1 1 年度

E25.0	739	346	390	237	192	159	108	309	253	152	25
E25.0A	46	18	28	13	15	9	7	19	19	6	2
E25.0B	26	6	20	5	8	7	5	0	8	17	1
E25.0C	1	1	0	1	0	0	0	0	0	1	0
E25.0D	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E25.0E	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
E25.9	113	41	71	12	22	46	27	21	49	38	5

E25.0:先天性副腎過形成、E25.0A:21-水酸化酵素欠損症、E25.0B:先天性リポイド過形成、E25.0C:3β-水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症、E25.0D:11β-水酸化酵素欠損症、E25.0E:17α-水酸化酵素欠損症、E25.9:副腎性器症候群

表 2。平成 10 年度小児慢性特定疾患治療研究事業に登録された先天性副腎過形成における男女比

	総 数	男 性	女 性	男 女 比	マス発見
0～4 歳	246	129	117	0.91	131
5～9 歳	224	114	110	0.96	100
10～14 歳	209	76	133	1.75	26
15～19 歳	127	48	79	1.65	10
合 計	806	367	439	1.20	267

- ・ E25.0、E25.0A、E25.0B、E25.0C、、E25.0D E25.0E、E25.9 を先天性副腎過形成とした。
- ・ マス発見：意見書にマス・スクリーニングで発見と記載したもの数
- ・ 男女比：女/男

表 3。マス・スクリーニングで発見された 21-
水酸化酵素欠損症の地域別頻度

地域	検査件数	患者 数	患者頻 度(1人 当り)	ヘテロ頻 度(1人当 り)	遺伝子 頻度
北海道	343,128	18	19,063	69.54	0.0072
東北	300,628	18	16,702	65.12	0.0077
北関東	218,776	5	43,755	105.09	0.0048
首都圏	1,119,301	50	22,386	75.31	0.0067
甲信越	168,554	5	33,711	92.31	0.0054
北陸	100,706	8	12,588	56.60	0.0089
東海	447,010	17	26,295	81.58	0.0062
近畿	502,310	29	17,321	66.31	0.0076
中国	248,488	23	10,804	52.48	0.0096
四国	122,123	18	6,785	41.69	0.0121
九州・沖縄	514,424	26	19,786	70.84	0.0071
計	4,085,448	217	18,827	69.11	0.0073
95%信頼限界					
上限			12,265	55.88	0.0090
下限			29,625	86.57	0.0058

(Suwa, Screening 3:141-151,1994 より一部改変)

表 4。先天性副腎皮質過形成の診断基準(21-水酸化酵素欠損症を除く)

リポイド過形成症

1. 臨床症状：色素沈着、塩喪失症状、嘔吐、脱水症状とともに重篤な急性副腎不全症状を呈する。染色体の性に問わず、外陰部は女性型を示す。
2. 検査所見：全てのステロイドホルモン産生がみられない。ACTH、PRA の高値、ACTH 負荷でコルチゾール分泌不全、hCG 負荷でテストステロン分泌不全を認める。参考所見として LHRH 負荷で LH/FSH 分泌過大反応をみる。
3. 画像所見：副腎シンチで標識コレステロールの副腎集積なし。
CT：副腎 CT あるいはエコー検査で副腎の肥大を認める
4. 鑑別診断：ACTH 不応症、副腎低形成症との鑑別が必要である。鑑別は遺伝子診断により可能である。すなわちリポイド過形成症(Prader 病)は Steroidogenic Acute Regulatory protein (StAR) 遺伝子に、ACTH 不応症は ACTH/MSH 受容体遺伝子に、X-連鎖副腎低形成症では、DAX-1 遺伝子に異常を同定する。

3b 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

古典型と非古典型に分類されるが、古典型においては塩喪失症状、血清電解質、外性器異常の臨床症状および血中、尿中のステロイド測定によって総合的に診断する。

<古典型>

1. 臨床症状：新生児期(生後 1-2 週)に塩喪失症状(は重篤なものから軽微なものまである。)や色素沈着、嘔吐、脱水症状とともに急性副腎不全症状を呈する。軽微なものでは脱水症状を示さない。さらに種々の程度の外陰部異常を呈する。男児では尿道下裂から完全な女性型外陰部を、女児では軽度ないし中等度の陰核肥大を示す。
2. 検査所見：血中、尿中の 3 β - Δ 5-ステロイド(Dehydroepiandrosterone(DHEA)、その sulfate(DHEA-S)、pregnenolone、17-OH-pregnenolone、それらの代謝産物)の高値が基礎値、ACTH 刺激時ともにみられる。血清電解質異常(低 Na 血症、高 K 血症)をみる。
3. 画像所見：副腎 CT あるいはエコー検査にて副腎の過形成が存在する。
4. 遺伝子診断：II 型 3 β 水酸化ステロイド脱水素酵素遺伝子に種々の遺伝子変異が同定される。

<非古典型>

1. 臨床症状：出生時には異常はないが、思春期年齢になり男性ホルモン過剰症状としての多毛、ニキビ、生理不順、早発脱毛、骨年齢の促進などの症状を示す。
2. Δ 5-ステロイド/ Δ 4-ステロイド比の増加(+2 あるいは+3SD 以上)

11 β -水酸化酵素欠損症

1. 自覚症状：①女性では思春期に生理不順、または無月経を自覚、②女性では多毛、③男性では性早熟(陰茎肥大、性毛の早期出現)を自覚、④家族内発症(常染色体劣性遺伝)
 2. 理学所見：①高血圧：糖質コルチコイド投与により改善を認める、②男性化(女性)：1)外陰部の男性化(陰核肥大、陰唇陰囊融合)、2)男性型体型、3)乳房発育不良、4)月経異常、5)多毛、③性早熟(男性)1)陰茎肥大、2)性毛の早期出現
 3. 臨床検査成績：①血液生化学：低 K 血症(一般に少ない)、アルカローシス、②心電図：T 波の平低化、U 波出現、PQ 時間延長、不整脈(心房性期外収縮、心室性頻拍症)、③骨所見：骨端線早期閉鎖、④内分泌学的検査成績：血中 DOC 値の上昇、血中レニン値またはレニン活性の低下、血中 11-デオキシコルチゾール値の上昇、血中テストステロン値の上昇、血中 DHEA、DHEA-S 値の上昇、糖質コルチコイド投与による上記内分泌所見の改善、(参考)血中 ACTH 高値
 4. 鑑別診断：21-水酸化酵素欠損症：高血圧(一)、17 α -水酸化酵素欠損症：男性化(一)
- (注)思春期に多毛、月経不順、不妊を訴える女性患者にも本症軽症例が含まれている(遅発型)

17 α -水酸化酵素欠損症

1. 自覚症状：①女性では無月経または生理不順を自覚、②筋力低下、③家族内発症(常染色体劣性遺伝)
 2. 理学所見：高血圧：糖質コルチコイド投与により改善を認める、②性腺機能不全症：1)男性では外陰部の女性化、2)女性では乳房発育不良、3)男女ともに性毛(腋毛、恥毛)の欠如、③筋力低下
 3. 臨床検査成績：①血液生化学：低 K 血症、アルカローシス、②心電図：T 波の平低化、U 波出現、③骨所見：骨年齢遅延、骨密度低下、④内分泌学的検査成績：血中 DOC、コルチコステロン値の上昇、血中レニン値またはレニン活性の低下、血中テストステロン値(男性)、エストロゲン値(女性)の低下、血中 DHEA、DHEA-S の低下、糖質コルチコイド投与による上記内分泌所見の改善、(参考)血中 ACTH 高値、血中アルドステロン低値
 4. 鑑別診断：低レニン性本態性高血圧、糖質コルチコイド反応性アルドステロン症
- (注)稀に高血圧を認めない症例や生理を有する患者が存在する。現在、本症の原因酵素である P450c17 遺伝子(CYP17)構造が解明されており、遺伝子診断が可能である。また、高血圧を認めず、性腺機能不全のみで、血中 DOC やコルチコステロン値にも異常を認めない症例は、臨床的には 17,20-リアーゼ欠損症と診断されるが、17 α -水酸化酵素活性を担う P450c17 は 17,20-リアーゼ活性も有することから、広義には、P450c17 異常症と考えられている。

(厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班平成七年度研究報告書 pp241-249, 1996 より引用)

表5。新生児期における 21-水酸化酵素欠損症の診断のための手引き

・A.臨床症状

1. 副腎不全症状：哺乳力低下、体重増加不良、頻回の嘔吐、脱水、意識障害、ショック状態などを呈する。2. 男性化症状：女児¹における外性器男性化には、陰核肥大、陰唇癒合、共通泌尿生殖器洞があり、男児における外性器男性化には伸展陰茎長の増大がある。3. 皮膚色素沈着：全身の瀰漫性の色素沈着、あるいは口腔粘膜、口唇、乳輪、臍部、外陰部に強く色素沈着を認める。

・B.検査所見²

1. 血清 17-OHP 高値

・C.参考所見²

1. 21-DOF 高値、2. 尿中 PT(あるいは PT-3-G)高値、3. 尿中 PTL 高値、4. Androstenedione 高値、5. 血漿 ACTH 高値

・D.その他所見²

1. Testosterone 高値、2. 尿中 17-KS 高値

・E.病態把握のための検査所見

1. 低 Na、高 K 血症($\text{Na} < 130 \text{mEq/L}$ 、 $\text{K} > 6.0 \text{mEq/L}$ など)、2. 代謝性アシドーシス、3. 血漿レニン活性(又は温度)異常高値

・F.除外項目³

1. 3 β -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症、2. 11 β -水酸化酵素欠損症、3. ステロイドホルモン産生腫瘍、4. 外因性薬剤の影響

診断基準

新生児期における 21-水酸化酵素欠損症の診断は、臨床症状、および各検査所見を組み合わせて行う。最近では遺伝子診断も行われ、これにより多くの本症で診断可能である⁴。

F.の除外項目を除外し、以下のそれぞれの場合に診断可能と考えられる。

1 副腎不全症状、塩喪失状態ともに認めないとき⁵

i)男性化症状を認める女児

・「B-1」を認めるとき、・「C-1,2,3」すべてを認めるとき

ii)男性化症状を認めない女児⁶

・「B-1, C-4,5」すべてを認めるとき、・「B-1, C-4」両方を満たすとともに皮膚色素沈着を認めるとき、・「C-1,2,3,4,5」すべてを認めるとき、・「B-1」を繰り返し認めるとき⁷

iii)すべての男児⁸

・「B-1」であるとともに皮膚色素沈着を認めるとき、・「C-1,2,3,4,5」すべてを認めるとき、・「B-1」を繰り返し認めるとき

2 副腎不全症状を認めるとき、または塩喪失状態のあるとき⁹

i)男性化症状を認める女児

・「B-1」を認めるとき、・「C-1,2,3」すべてを認めるとき

ii)男児、および男性化症状を認めない女児

・「B-1, C-4,5」すべてを認めるとき、・「B-1, C-4」両方を満たすとともに皮膚色素沈着を認めるとき、・「C-1,2,3,4,5」すべてを認めるとき、・「B-1」を繰り返し認めるとき

注

1 半陰陽を認めた場合、他の疾患、病態を否定するためにも染色体検査は必要である。

2 これらのうちのいくつかの項目は保険収載されていないが、民間検査機関に問い合わせることにより、その多くは測定可能である。但しこれらの項目を実際に測定できないときは、これらを含まない基準を使用することになる。21-水酸化酵素欠損症患者における各内分泌検査項目の値については、諏訪らのアンケート調査(日児誌 1997;101:1149-1157)を参照。B,C-1~5,D の所見はグルコルチコイドによる治療後正常化する。血漿 ACTH は、患者においても比較的低位を示すことがあるので注意が必要である。D-1,2 は Androgen 過剰の指標として C-4 に代わって応用可能である。

3 新生児期にこれらの項目を確実に除外することは極めて困難である。厳重な経過観察が必要であり、ステロイドによる治療がなされた後でも、状況により ACTH 負荷試験(日児誌 1999;103:408-414)が必要となることがある。

4 遺伝子診断については本文参照

5 当初、副腎不全を認めず、内分泌学的検査所見が揃わないなどのため診断が確定していない間においても、「E.病態把握のための検査所見」が異常となった時、あるいは嘔吐、体重増加不良などの症状を呈するようになれば 21-水酸化酵素欠損症を考え治療を開始する。「E.病態把握のための検査所見」が正常化し、症状が落ち着いた後に ACTH 負荷試験を行う。ACTH 負荷試験で、17-OHP の異常な上昇を認めたときは、21-水酸化酵素欠損症と診断する。

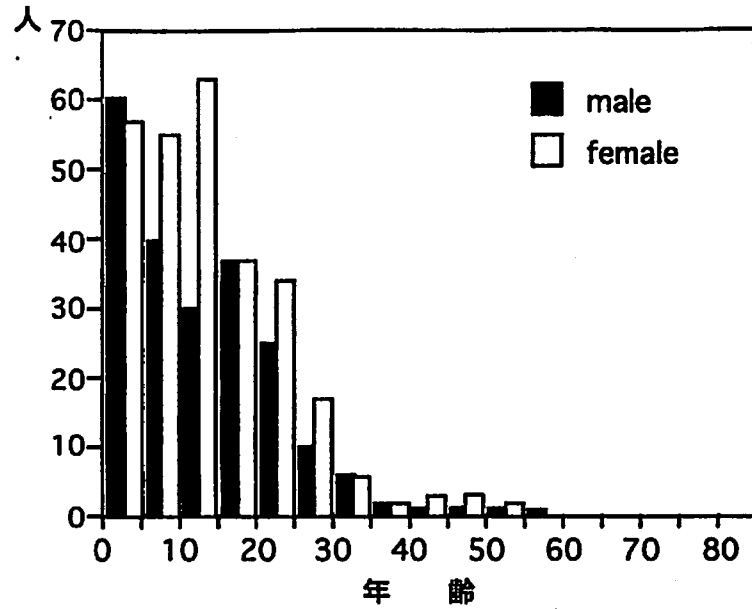
6 これらの女児のうちでは非古典型 21-水酸化酵素欠損症が含まれる。

7 児の状況を見ながら日を変えて測定する。

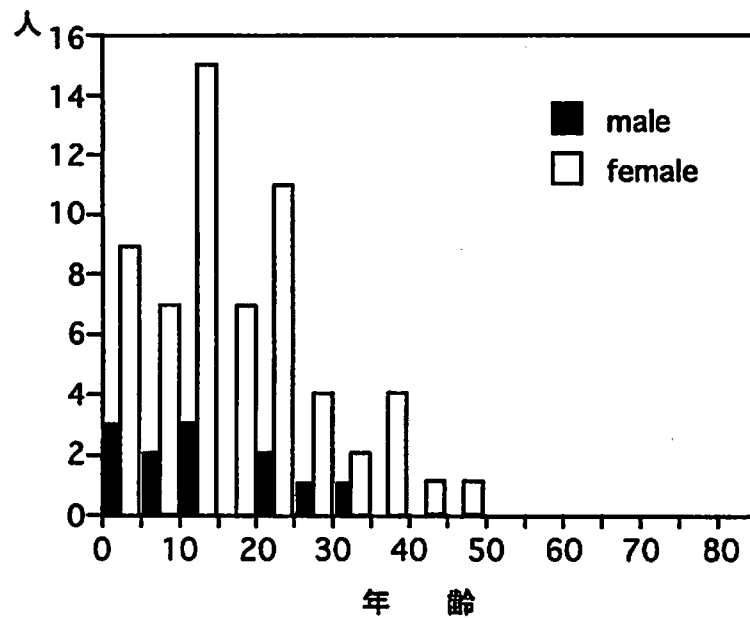
8 男児では男性化症状が不明の場合が多く、検査所見に於いてはじめてアンドロゲン過剰が証明されることがある。

9 副腎不全を来しているときは、治療が急がれるべきであり、E-1, 2 で病態を把握し、血中ステロイドなどの内分泌学的検査の結果は待たずに治療を開始する。内分泌学的な基準を満たさなければ、症状が落ち着いた後から ACTH 負荷試験を行う。ACTH 負荷試験で、17-OHP の異常な上昇を認めたときは、21-水酸化酵素欠損症と診断する。

(日児誌 103:695-697, 1999 より引用)



a).21 水酸化酵素欠損症患者の性・年齢分布



b) .21 水酸化酵素欠損症以外の先天性副腎皮質過形成患者の性・年齢分布

図 1. 先天性副腎皮質過形成患者の性・年齢分布⁴⁾

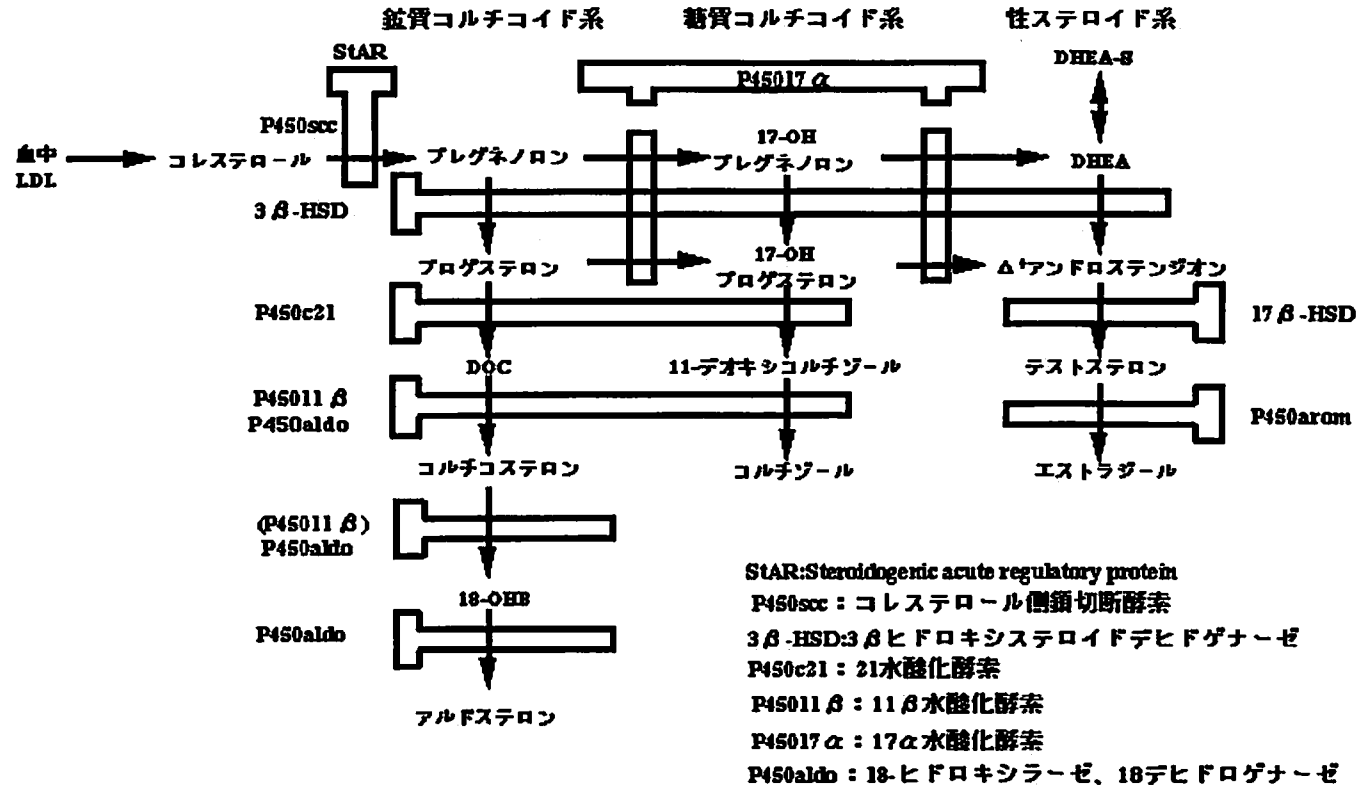


図2. ヒト副腎皮質、性腺および末梢における
ステロイド合成系と代謝系

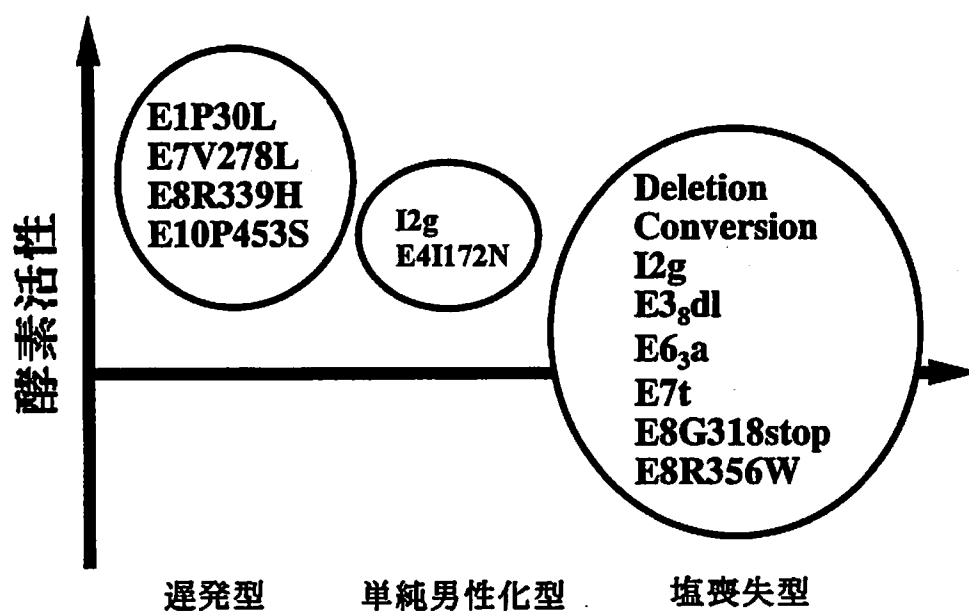


図 3。21 水酸化酵素欠損症の表現型と遺伝子型