

# AMCoR

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

日本臨床 (2006.09) 別冊 内分泌症候群Ⅲ:494～496.

【内分泌症候群(第2版) その他の内分泌疾患を含めて】性機能低下を伴う遺伝性(先天性)症候群 ステロイドサルファターゼ欠損症

鈴木滋, 藤枝憲二

ステロイドサルファターゼ欠損症

鈴木 滋, 藤枝 憲二

旭川医科大学小児科

キーワード ; ステロイドサルファターゼ, 胎盤性サルファターゼ, X 連鎖性劣性遺伝性魚鱗癬 (X-linked ichthyosis : XLI), 隣接遺伝子症候群

英文表題 ; steroid sulphatase deficiency

英文著者名 ; Suzuki Shigeru, Fujieda Kenji

英文著者所属名 ; Department of Pediatrics, Asahikawa Medical College

## 1. 概念，定義

ステロイドサルファターゼ（steroid sulphatase；STS）欠損症は，別名，胎盤性サルファターゼ（placental sulphatase）欠損症ともいわれ，1969年に妊娠後期にエストロゲン低値をとる病態として報告された<sup>1)</sup>．その後，ShapiroらによってX連鎖性劣性遺伝性魚鱗癬患者（X-linked ichthyosis：XLI）の皮膚線維芽細胞においてSTSが欠損していることが同定された<sup>2)</sup>．Xp22.32に座位するSTS遺伝子はXLIの原因遺伝子である（MIM308100）．発症頻度は，男子出生2000～6000人に1人とされている．保因者である女性は臨床症状を示さない<sup>3,4)</sup>が，女子での発症はこれまで3例が報告されている<sup>5,6,7)</sup>．

STS欠損胎児を有する妊娠では，しばしば，経管熟化が進まず分娩遅延を引き起こし誘発分娩や帝王切開となる．魚鱗癬は生下時から遅くとも1年以内に発症する．STS欠損症に

合併する頻度の高いものとして、停留精巣、角膜混濁、低身長がある<sup>8,9)</sup>。また、性腺機能低下を伴う疾患である Rud 症候群<sup>10)</sup>、Kallmann 症候群<sup>11)</sup>と STS 欠損症の合併も報告されている。後者は染色体微小欠失による隣接遺伝子症候群として知られている。その他、隣接遺伝子症候群としては chondrodysplasia punctata も報告されており、また微小欠失症例では中等度の精神発達遅滞を合併することが多い<sup>3)</sup>。

## 2. 病因

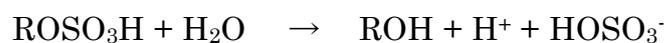
責任遺伝子である STS 遺伝子は Xp22.32 に座位しており、STS 欠損症の約 90% は遺伝子の欠失であり残りは点変異による<sup>3,12)</sup>。これまで報告されている点変異は、基質の結合に重要な部位である STS の C 端側にみられる<sup>13)</sup>。

STS 遺伝子は、X 染色体の不活化を免れる擬似常染色体領域に隣接しており、STS 活性は、男性より女性が 1.6 倍高いことから、部分的に X 染色体の不活化を免れる部位と考えら

れている。STS 遺伝子欠失が高頻度で起こるメカニズムとして、この領域に CRI-232 と呼ばれる繰返し配列が存在し、減数分裂時の不対合や不均衡な組換えを来すことによる<sup>3)</sup>。

### 3. 病態

サルファターゼは不活性型である硫酸化ステロイドを脱硫酸化反応により活性型ステロイドを産生する作用を有する。：



STS は、ミクロソームに存在し、デヒドロエピアンドロステロン硫酸 (DHEA-S)、コレステロール硫酸をはじめとする  $3\beta$ -ステロイド硫酸を基質とし、不活性型である硫酸化ステロイドを脱硫酸化し活性型ステロイドを産生する。STS 活性は、脳、肝臓、副腎、胎盤、皮膚、性腺、白血球に認められている<sup>3)</sup>。

#### a. 胎盤における病態

胎盤での STS 活性は高く，妊娠中期から後期にかけてのエストロゲン産生に重要な役割を果たしている．エストロゲン産生に必要な前駆物質である DHEA-S， $16\alpha$ -OH-DHEA-S を母体および胎児に依存しており，これらの前駆物質が STS で脱硫酸化され，DHEA からはエストロン，エストラジオールが  $16\alpha$ -OH-DHEA からエストリオールが産生される（図 1）．

DHEA-S は 50% ずつが母体および胎児から供給される． $16\alpha$ -OH-DHEA-S は 90% 以上が胎児から供給される．このため，STS 欠損では特に母体エストリオールが異常低値となる．STS 欠損症の胎児を有する妊娠では，陣痛発来遅延や経管成熟不全をとなることがあり帝王切開や誘発分娩に至ることがある<sup>3)</sup>．

#### b. 皮膚における病態

XLI 患者においては，皮膚組織にコレステロール硫酸が増加することにより角質細胞間の負電荷が増大し，角質剥離遅延のため角

層が厚くなる。生後まもなくから発症し主に下腿伸側を侵すが腹部や頸部にも及ぶ<sup>3)</sup>。

c. 合併する内分泌学的異常の病態

性腺機能低下を合併する場合には隣接遺伝子症候群である Kallmann 症候群を考慮しなければならない<sup>11)</sup>。また、停留精巣の合併が約 20% に認められ、高ゴナドトロピン性性腺機能低下をしめす症例も報告されている<sup>14)</sup>。しかし、STS 欠損がどのように関与するかは明らかではない。

低身長も報告されており、隣接遺伝子症候群の関与するものとそうでないものの双方に認めると報告されている。このうち奇形を伴わない低身長 2 例に対して、成長ホルモン、甲状腺ホルモン、副腎皮質機能の検討がされているが、正常との結果が示されている<sup>9)</sup>。XLI 患者の副腎皮質ホルモンに関する検討はなされていないが、副腎不全など臨床的に異常を呈した症例の報告はない。

#### 4. 診断と鑑別診断

##### a. 生化学的検査所見

STS 欠損症胎児を有する妊婦は，妊娠後期の血中および尿中エストロゲン低値を認める．エストロゲン低値を示す病態として，重症子宮内胎児発育不全や子宮内胎児死亡，胎児副腎低形成，無脳児，Down 症候群などが挙げられる．確定診断は，STS 活性を直接測定する，あるいは STS の基質である  $3\beta$ -ステロイド硫酸の上昇を証明することである．具体的には，羊水穿刺による線維芽細胞の培養，羊水中の DHEA-S の測定がある．非侵襲的な方法として，妊婦の尿を用いた GC/MS 法による  $3\beta$ -ステロイド硫酸の測定やより簡便ではあるが半定量的な薄層クロマトグラフィーでの測定も報告されている<sup>4)</sup>．

一方，先天性魚鱗癬を呈する児においては，尋常性魚鱗癬やアトピー性皮膚炎などが鑑別に挙げられるが，皮膚線維芽細胞，リン

パ 球 ， 角 層 の STS 活 性 の 検 討 が 確 定 診 断 に 有 用 で あ る 。

#### b. 細 胞 ・ 分 子 遺 伝 学 的 検 査 所 見

STS 欠 損 症 の 90% は ， 遺 伝 子 欠 失 に よ る も の で あ り ， サ ザ ン ブ ロ ッ ト や in situ hybridization で の 解 析 に よ り 欠 失 を 証 明 す る 。 欠 失 を 認 め な い 例 で は ， PCR 法 を 用 い た sequence に よ り 点 変 異 を 同 定 す る <sup>3)</sup> 。 魚 鱗 癬 以 外 の 合 併 症 を 有 し ， 隣 接 遺 伝 子 症 候 群 が 疑 わ れ る 際 に は ， X 染 色 体 短 腕 の 高 精 度 分 析 や 遺 伝 子 解 析 が 必 要 で あ る 。

#### 5. 治 療 と 予 後

STS 欠 損 症 の 児 を 有 す る 妊 婦 に お い て は ， 分 娩 時 に 誘 発 を 要 し た り ， 帝 王 切 開 と な る こ と が あ る 。 児 の 魚 鱗 癬 に 対 す る 治 療 は ， 尿 素 配 合 軟 膏 や コ レ ス テ ロ ー ル 軟 膏 な ど に よ る 対 症 療 法 が 行 わ れ る が ， そ の 効 果 は 症 例 に よ り 異 な る 。 合 併 す る こ と が あ る 停 留 精 巢 に

については，適切な治療のためには見逃さないことが重要であるが，長期的な予後についての検討はない．また，停留精巣のない STS 欠損患者において精巣腫瘍の報告があるが，多数での解析はなされていない<sup>15)</sup>．

6. 文 献

- 1) France, J.T., Liggins, G.C. : Placental sulfatase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **29** : 138-141, 1969.
- 2) Shapiro, L.J. et al. : X-linked ichthyosis due to steroid-sulphatase deficiency. *Lancet.* **i** : 70-72, 1978.
- 3) Hernandez-Martin, A. et al. : X-linked ichthyosis: an update. *Br. J. Dermatol.* **141** : 617-627, 1999.
- 4) Lykkesfeldt, G. et al. : Placental Steroid Sulfatase Deficiency: Biochemical Diagnosis and Clinical Review. *Obstet. Gynecol.* **64** : 49-54, 1984.
- 5) Solomon, I.L. & Schoen, E.J. : Sex-linked ichthyosis in X0 gonadal dysgenesis. *Lancet.* **1** : 1304-1305, 1971.
- 6) Merovah, B. et al. : X-linked recessive ichthyosis in three sisters: evidence for homozygosity. *Br. J. Dermatol.* **105** : 711-717, 1981.
- 7) Thauvin-Robinet, C. et al. : X-linked recessive ichthyosis in a girl: strategy for identifying the causal mechanism. *Br. J. Dermatol.* **152** : 191-193, 2005.
- 8) Lykkesfeldt, G. et al. : Steroid sulphatase deficiency disease. *Clin. Genet.* **28** : 231-237, 1985.
- 9) 松本隆彦 : ステロイドサルファターゼ欠

損症の臨床的検討 第1報 臨床的多様性について. 日小児会誌 95: 64-70, 1991

- 10) Munke, M. et al. : Genetic heterogeneity of the ichthyosis, hypogonadism, mental retardation, and epilepsy syndrome : Clinical and biochemical investigations on two patients with Rud syndrome and review of the literature. *Eur. J. Pediatr.* **141** : 8-13, 1983.
- 11) Bick, D. et al. : Male infant with ichthyosis, Kallmann syndrome, chondrodysplasia punctata, and an Xp chromosome deletion. *Am. J. Med. Genet.* **33** : 100-107, 1989.
- 12) Sugawara, T. et al. : Molecular analysis of X-linked ichthyosis in Japan. *Horm. Res.* **56** : 182-187, 2001.
- 13) Reed, M.J. et al. : Steroid Sulfatase: Molecular Biology, Regulation, and Inhibition. *Endocr. Rev.* **26** : 171-202, 2005.
- 14) Traupe, H. & Happle, R. : Clinical spectrum of steroid sulfatase deficiency: X-linked recessive ichthyosis, birth complications and cryptorchidism. *Eur. J. Pediatr.* **140** : 19-21, 1983.
- 15) Lykkesfeldt, G. et al : Steroid sulphatase deficiency associated with testis cancer. *Lancet* **ii** : 8365-66, 1983.

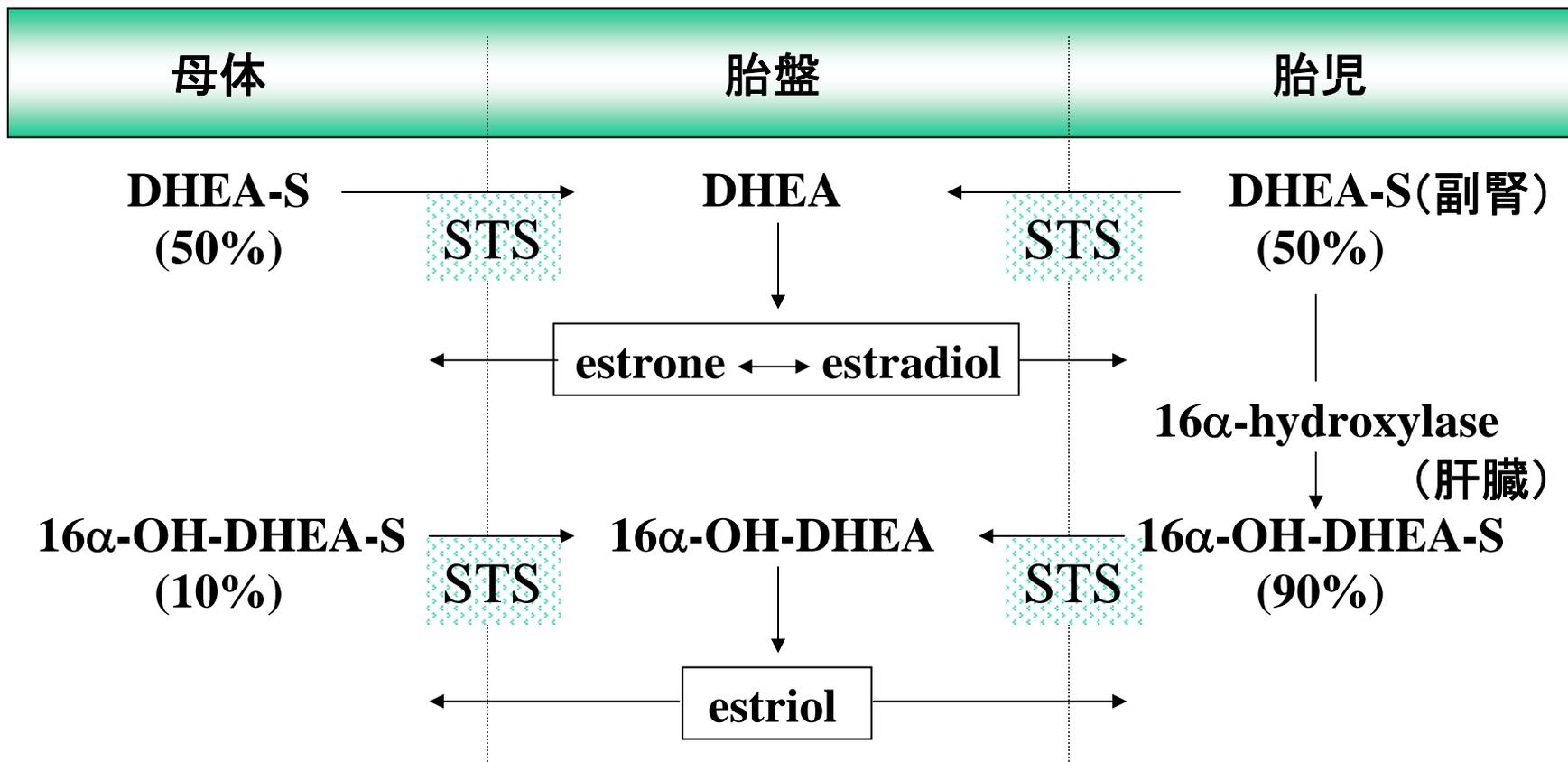


図1 胎盤におけるエストロゲン産生とSTSの作用

括弧内の数字は母体および胎児由来の割合を示す

DHEA-S : dehydroepiandrosterone sulfate,

DHEA : dehydroepiandrosterone, STS : steroid sulphatase