

## チトクローム P450 オキシドレダクターゼ欠損症

2023年1月4日 Ver.1

自治医科大学 小児科 田島敏広  
大阪母子医療センター 消化器・内分泌科 川井正信  
慶應義塾大学 小児科 石井 智弘  
東京女子医科大学 内分泌内科 大月道夫  
厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業  
副腎ホルモン産生異常に関する調査研究  
日本小児内分泌学会 マスクリーニング委員会  
日本小児内分泌学会 性分化・副腎疾患委員会  
日本小児内分泌学会 移行期対応委員会

### 1 疾患名および病態

チトクローム P450 オキシドレダクターゼ(以下 POR)はマイクロゾーム分画に存在する全てのチトクローム P450 に電子伝達を行う補酵素である。POR 欠損症は *POR* 遺伝子の病的バリエーションによって発症する常染色体潜性遺伝性疾患である。17-水酸化酵素、21-水酸化酵素、さらに副腎以外でアロマターゼの機能が阻害される(1)。副腎皮質や性腺でのステロイド産生障害によって、女性(46,XX)ではアンドロゲン過剰により、男性(46,XY)ではアンドロゲンの産生不足により、男女両性に性分化疾患(disorders/differences of sex development :DSD)を生じる。日本人には *POR* 遺伝子の p.R457H の病的バリエーションが多い。本邦での頻度、発症率は不明である。

他の副腎過形成症には認めない特徴として骨症状がある。具体的には関節拘縮、上腕骨一橈骨癒合、頭蓋骨縫合早期癒合症、後鼻腔狭窄、大腿骨の弓状変形、細長い指などを認めることができる。しかし骨症状を伴わない場合も存在する(1, 2)。

また骨症状を伴わず、成人女性(46,XX)になり、月経異常や不妊を契機に見つかる症例が報告されており、非古典型と呼称することもある(3)。

### 2 小児期における一般的な診療

#### 【主な症状】

診断のきっかけは非典型的な外性器である。すなわち、女兒(46,XX)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(46,XY)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である。非典型的な外性器に加え、頭蓋骨縫合早期癒合、顔面低形成、大腿骨の彎曲、上腕骨一橈骨癒合、関節拘縮、細長い指などの骨症状により POR 欠損症の診断に至る。母親の妊娠中の男性化(低声化、ざ瘡の増加、多毛など)が特徴の一つであるが、母親の妊娠中の男性化を認めない症例もある。

男性(46,XY)、女性(46,XX)とも性ステロイド産生障害による二次性徴発来、成熟過程の異常を呈しうる。女性(46,XX)では、出生後の男性化の進行を認めない。また、多くの場合、思春期が発来せず、原発性無月経を呈する。

コルチゾール不足による重篤な副腎不全を発症する症例は少なく、ACTH 負荷試験によるコルチゾールの反応低下によって副腎不全の診断がつくことが多い。ストレス時のヒドロコルチゾン(HC)の内服を必要とすることが多い(1)。ミネラルコルチコイド不足は報告されていない。

#### 【診断の時期と検査法】

多くの症例は生後3か月以内に診断される。診断のための検査として、以下を考慮する。

- 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、17-ヒドロキシprogesteron (17OHP)の基礎値を評価する。ACTH、17OHPの上昇はコルチゾールの分泌低下を示唆する。潜在的にコルチゾールの分泌低下を示す症例が多いことから、コルチゾールの分泌を ACTH 負荷試験で評価する。
- 2) 尿中ステロイドプロフィールによる 17-水酸化酵素と 21-水酸化酵素の酵素活性の複合欠損の生化学診断が有用である。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 $\beta$ -ヒドロキシアンドロステロン (hydroxyandrostosterone: 11-OHAn)/プレグネンジオール (PD5) 低値を示す。乳児期後期以降: プレグネノロン・progesteron・DOC [11-deoxycorticosterone]・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) 代謝物高値を示す(4,5)。
- 3) 骨 X 線検査で上腕一撓骨癒合、大腿骨彎曲などの有無を検討する。
- 4) 頭蓋骨縫合早期癒合が疑われる場合には頭部 CT を施行する。
- 5) 遺伝子検査: *POR* 遺伝子検査(保険収載、アントレービクスラー症候群の診断目的)を行う。

#### 【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。思春期年齢以降では、二次性徴の身体所見や LH、FSH、性ホルモンを測定する。女性(46,XX)では思春期以降卵巣嚢腫による莖捻転が報告されており、定期的に腹部超音波検査あるいは腹部 MRI で卵巣嚢腫の有無やその程度の評価を行う。

#### 【治療法】

- 1) グルココルチコイド: 常時内服を行う症例は少ない。ACTH 負荷試験によるコルチゾールの分泌低下症例には、発熱時や胃腸炎罹患時に、ストレス量としてのヒドロコルチゾン(HC)を投与する。投与量は 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) エストロゲン・progesteron: 女性(46,XX)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、カウフマン療法へ移行する。
- 3) テストステロン: 男性(46,XY)で二次性徴の発現や進行が遅延している場合にはテストステロンエナント酸エステルを1回 25 mg、4週間毎筋注し、6か月継続。その後1回 50 mgに増量し、6か月継続。以後1回 125 mgに増量し、継続する。

思春期以降は1回 125 mg を2週間毎、あるいは1回 250 mg を4週間毎に継続する。

- 4) 頭蓋骨縫合早期癒合症を認める場合には、脳神経外科による診療を必要とする。大腿骨の彎曲、上腕骨一撓骨癒合、関節拘縮などの骨症状が日常生活動作(Activities of Daily Living: ADL)障害の原因となる場合には、外科的治療の可能性もあり、整形外科医による診療が必要である。

### 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、ストレス時の副腎不全への対応である。男性(46,XY)、女性(46,XX)とも、性ホルモンの補充を継続する。女性(46,XX)では、卵巣嚢腫による卵巣萎縮に注意する。

ただし女性(46,XX)で骨症状を、認めず、無月経、不妊を契機に診断されている例が報告されている(3)。

### 【経過観察のための検査法】

卵巣嚢腫に対しては、定期的な腹部超音波検査あるいは腹部MRIが推奨される。

### 【治療法】

副腎クリーゼ対策として、小ストレスではHC 30-50 mg/日、軽度-中程度の手術では25-75 mg/日、大手術では150 mg/日程度を目安にする

### 【合併症とその対応】

卵巣嚢腫では産婦人科との、骨症状に対しては整形外科との連携が必須である。

### 【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。骨症状によりADLが障害されている場合もあり、そのサポートも必要である。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、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。

男性(46,XY)、女性(46,XX)とも、二次性徴の欠如、生殖能力の問題があるため、その説明には十分な配慮が必要である。保護者も含めて思春期以降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が、症例毎に適切な時期を検討する。

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、性ホルモン補充、不妊に対して、産婦人科や泌尿器科との、骨症状に対しては整形外科との連携も必要となり、移行期医療は重要な役割を果たす。

## 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)】

現在まで、男性(46,XY)、において、拳児を得た症例は報告されていない。本症は常染色体潜性遺伝性疾患であり、次世代での再罹患率は高くない。

### 【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。発熱や胃腸炎罹患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。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。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。上腕-橈骨癒合により職業的制限がある可能性がある。

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よう、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

チトクローム P450 オキシレダクターゼ欠損症は、先天性副腎過形成症の中では頻度が低い疾患です。その重症度も様々で、シックデイなどのストレス時に HC 製剤による対応のみを行っている場合も少なくありません。また、副腎症状以外にも、上腕-橈骨癒合、関節拘縮などの骨病変を伴い、ADL に影響を与え、成人期にも専門医による管理を必要とします。本邦で行われた実態調査では、チトクローム P450 オキシレダクターゼ欠損症患者 29 名中 5 名において精神発達遅滞を認めたと報告されており(2)、成人期診療に際しても養育者などによる診療のサポートを必要とする場合もあります。性ステロイドの合成障害を合併する場合には、適切な性ホルモン補充療法が必要です。このように、多様な症状を呈する本疾患ですが、ストレス時の HC 補充をきちんと行い副腎不全症状をきたさないように管理を行えば、決して生命予後が悪い疾患ではありません。適切な環境整備と成人期医療の構築が患者の QOL 向上に重要であると考えます。

## 7 成人診療科医から小児科医へのメッセージ

チトクローム P450 オキシレダクターゼ欠損症では、副腎不全、性腺機能低下、骨症状などに対して、成人期にも引き続き医療を必要としますので、内分泌内科だけでなく、整形外科、婦人科など複数の成人診療科との連携・協力が重要となります。そのため、小児期・移行期を通じて、本人・ご家族に本病態は、成人期医療において複数の診療科に受診する必要があることを十分ご説明いただくことが重要です。また、シックデイなどのストレス時のみに HC 補充を行っている場合が多いため、患者自身の副腎クリーゼの予防、対応への理解が特に必要であると考えます。婦人科的合併症として

は、性腺機能低下症だけでなく、卵巣嚢腫などの合併もあり得ますので、その場合にはより専門の婦人科医によるフォローが望まれます。最後に小児科医からの適切な情報提供により、成人診療科のハブとなる医師が、個々の患者さんに必要な診療科との連携・協力体制の構築が可能となると考えます。

#### 参考文献

1. Flück CE, Tajima T, Pandey AV, Arlt W, Okuhara K, Verge CF, Jabs EW, Mendonça BB, Fujieda K, Miller WL. Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. *Nat Genet.* 2004 36:228–30.
2. Yatsuga S, Amano N, Nakamura-Utsunomiya A, Kobayashi H, Takasawa K, Nagasaki K, Nakamura A, Nishigaki S, Numakura C, Fujiwara I, Minamitani K, Hasegawa T, Tajima T. Clinical characteristics of cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: a nationwide survey in Japan. *Endocr J.* 2020 ;67:853–857.
3. Papadakis GE, Dumont A, Bouligand J, Chasseloup F, Raggi A, Catteau-Jonard S, Boute-Benejean O, Pitteloud N, Young J, Dewailly D. Non-classic cytochrome P450 oxidoreductase deficiency strongly linked with menstrual cycle disorders and female infertility as primary manifestations. *Hum Reprod.* 2020;35(4):939–949.
4. Homma K, Hasegawa T, Nagai T, Adachi M, Horikawa R, Fujiwara I, Tajima T, Takeda R, Fukami M, Ogata T. Urine steroid hormone profile analysis in cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: implication for the backdoor pathway to dihydrotestosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 91(7):2643–9.
5. Koyama Y, Homma K, Fukami M, Miwa M, Ikeda K, Ogata T, Murata M, Hasegawa T. Classic and non-classic 21-hydroxylase deficiency can be discriminated from P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants by urinary steroid metabolites. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2016; 25(2):37–44