

生殖補助医療、性ホルモン補充を行わず、
妊娠・出産に至った先天性リポイド副腎過形成の 1 例

Pregnancy and childbearing
with nonclassic lipoid congenital adrenal hyperplasia
without assisted reproductive technologies and
sex hormone replacement : a case report

静岡赤十字病院 産婦人科¹ 同小児科² 慶應義塾大学病院 小児科³
○磯部 まり子¹ 市川 義一¹ 池ノ上 学¹ 山田 卓博¹ 根本 泰子¹
服部 政博¹ 住友 直文² 西澤 和倫² 長谷川 奉延³
Department of Obstetrics and Gynecology, Shizuoka Red Cross Hospital¹
Department of Pediatrics, Shizuoka Red Cross Hospital²
Department of Pediatrics, School of Medicine, Keio University³
Mariko ISOBE, Yoshikazu ICHIKAWA, Satoru IKENOUE,
Takuhiko YAMADA, Yasuko NEMOTO, Masahiro HATTORI,
Naohumi SUMITOMO, Kazunori NISHIZAWA,
Tomonobu HASEGAWA

キーワード : lipoid congenital adrenal hyperplasia, steroidogenic acute regulatory protein,
luteal-placental shift, progesterone, pregnancy

〈概要〉

先天性副腎過形成症は、ステロイド合成酵素の欠損、コレステロールの輸送蛋白の異常により、副腎皮質過形成となる疾患で、うち、先天性リポイド副腎過形成 (lipoid congenital adrenal hyperplasia ; LCAH) は、すべてのステロイド分泌不全が生じ、最も重症型である。コレステロールをミトコンドリア内に輸送する蛋白 (Steroidogenic Acute Regulatory Protein ; StAR) の異常により、生後早期から副腎不全症状を呈し、性ホルモン合成も障害される。一方、女性ホルモンの分泌には StAR 非依存性の回路も存在し、生殖補助医療下の妊娠出産例が報告されている。今回我々は、LCAH

非古典型患者において、性ホルモンを補充せず妊娠出産に至った症例を経験した。【症例】27 歳 0 回経妊 0 回経産。13 歳時、遺伝子検査にて LCAH と診断。27 歳時、自然妊娠。初期より女性ホルモン分泌不全はなく、妊娠 37 週 5 日、選択的帝王切開術にて健常児を得た。【考察】LCAH 非古典型患者において、性ホルモン補充を行わず、妊娠出産管理を行いうる可能性が示唆された。

〈緒言〉

先天性副腎過形成症 (congenital adrenal hyperplasia ; CAH) は、ステロイド合成酵素の欠損、コレステロールの輸送蛋白の異常により、副腎皮質過形成となる疾患で、日本人の CAH の

うち、約 10%が、先天性リポイド副腎過形成症(lipoid Congenital adrenal hyperplasia; LCAH)といわれている。LCAH は、ステロイドホルモンの合成過程に先天性な異常があり、ほとんどすべてのステロイドホルモンが合成できない疾患のひとつで、ホルモン補充がなされなければ致命的となる疾患である。コレステロールをミトコンドリア内に輸送する蛋白 (Steroidogenic Acute Regulatory Protein; StAR) の異常が認められ、グルココルチコイド、ミネラルコルチコイドの分泌低下により、生後早期から重篤な副腎不全症状を呈し、性腺でのステロイド合成も同時に障害される。しかし、女性ホルモンの分泌には StAR 非依存性の回路も存在し、生殖補助医療のもと、妊娠、出産した例が報告されている。^{1,2,3)} 今回、我々は、本疾患の非古典型患者において、生殖補助医療、性ホルモン補充を行わず、妊娠・出産に至った症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

〈症例〉

27 歳 女性 0 回経妊 0 回経産

現症：身長 143 cm 体重 41.5 kg

既往歴：特記事項なし

月経歴：初経 14 歳 月経周期 40 日型、整

結婚：27 歳

家族歴：特記事項なし

現病歴：4 歳時、低身長のため他院小児科を受診。6 歳時、発熱、嘔吐、下痢にて副腎不全症状を疑われ、内分泌学的検査を施行した。

ACTH 2110 pg/mL、Cortisol 4.1 μ g/dL、

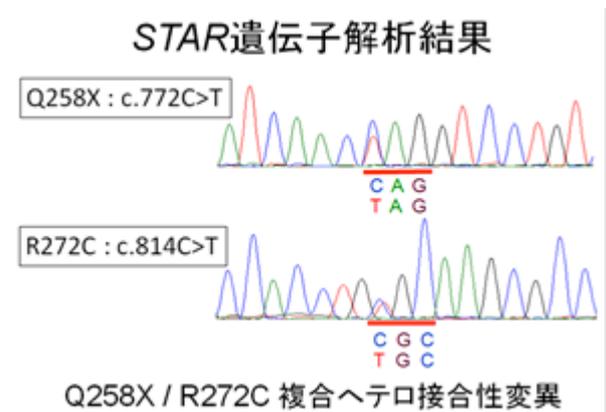
PRA 2.1 ng/ml/h、Aldosterone 25.5 ng/dL と

異常値を認め、ACTH 不応症の疑いでホルモン補充療法が開始された (フルドロコルチゾン酢酸エステル 0.05 mg 分 2 ヒドロコルチゾン 12

mg 分 3)。10 歳時、ミネラルコルチコイド産生障害を確認し、LCAH と臨床診断された。生後早期より副腎不全症状を呈さなかったことより、本患者は非古典型 LCAH と考えられた。13 歳時、遺伝子検査により、非古典型 LCAH と確定診断された。

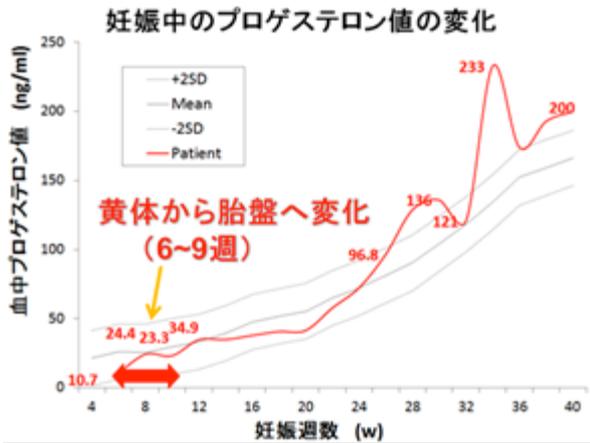
遺伝子検査：StAR 遺伝子解析

Q258X/R272C の複合ヘテロ接合性変異



(図 1) 本症例の StAR 遺伝子解析結果

14 歳時、月経が発来した(周期約 40 日)。24 歳時、LH 120 mIU/mL、FSH 17 mIU/mL、P4 0.65 mIU/ml、E2 796 mIU/ml と、LH と E2 の上昇を認め、LH サージを起こすエストロゲン産生があることを確認した。25 歳時、LH 9.7 mIU/mL、FSH 5.4 mIU/mL、P4 23.6 mIU/ml、E2 224 mIU/ml と、黄体期に相当するプロゲステロン値の上昇を認め、自然排卵が示唆された。27 歳時、自然妊娠にて当院当科初診。子宮内に妊娠 6 週相当の胎嚢を認めた。



(図 2) 妊娠中のプロゲステロン値の変化

妊娠経過：(図 2) は妊娠中の本患者のプロゲステロン値の変化を示している。

本患者においては、妊娠初期より女性ホルモン分泌不全を認めなかった。従来量のステロイドホルモン内服を継続するのみで、性ステロイドホルモンの補充を行わず、妊娠管理とした。妊娠 9 ~13 週に絨毛膜下血腫を認め、安静加療とした。妊娠 28 週に子宮収縮を認め、切迫早産の診断で塩酸リトドリン 5 mg (屯用) の内服を開始した。以後、順調に経過し、妊娠 37 週 5 日、産科的適応はないものの、LCAH 患者の妊娠出産であり貴重児であること、分娩時のストレスや痛みに対する適切なステロイドカバーが必要なこと、低身長にて待機的管理により児頭骨盤不均衡を来す可能性があることなどから、本人、家族と相談の上、選択的帝王切開術を施行した。(周術期ステロイドカバー：ヒドロコルチゾンリン酸エステル Na 88 mg/m²/day 分 3) 児は体重 2530g、女兒、Apgar Score 1 分値 8 点/5 分値 9 点、臍動脈血 pH 7.29 であった。術後 2 日よりヒドロコルチゾン 12mg 分 3 内服を再開し、術後 9 日、ステロイド内服量を常用量に減量、術後 10 日、経過良好にて自宅退院した。

〈考察〉

LCAH 症例の妊娠・出産例は、これまでに世界で 4 例が報告されている (表 1)^{1,2,3)}。

妊娠・出産においては、従来量の副腎皮質ステロイドホルモンの補充に加え、月経の発来、妊娠の成立、維持のための性ステロイドホルモンの補充が必要と考えられていた。

しかし、本症例においては、以下に示す機序で、妊娠・出産のために必要量の性ステロイドホルモンの分泌が保たれていたと考えられる。

LCAHの妊娠出産例(最下段が本症例)						
報告	妊娠年齢	月経歴	妊娠契機	性ステロイド補充	妊娠転帰	遺伝子解析
2007年11月 森ら	28歳	14歳 自然発来 不順	クロミフェン 当帰芍薬散	なし	予定帝王切開 (38週4日)	46,XX M225T/Q258X 非古典型
2009年4月 Khoury, et al	25歳	14歳 無排卵	クロミフェン	なし	自然流産 (6週)	46,XX L275P 古典型
同上	26歳	同上	同上	Prometrium 200 mg	経産分娩 DDTwin (31週)	同上
同上	28歳	同上	同上	Prometrium 200 mg	経産分娩 (36週)	同上
2009年4月 森原ら	25歳	14歳 自然発来 不順	FSH-hCG GnRHa-long ICSI	性ステロイドホルモン (詳細不明)	緊急帝王切開 (週数不明)	46,XX Q258X 古典型
2012年6月	27歳	14歳 自然発来 40日周期	自然妊娠	なし	選択的帝王切開 (37週4日)	46,XX Q258X/R272C 非古典型

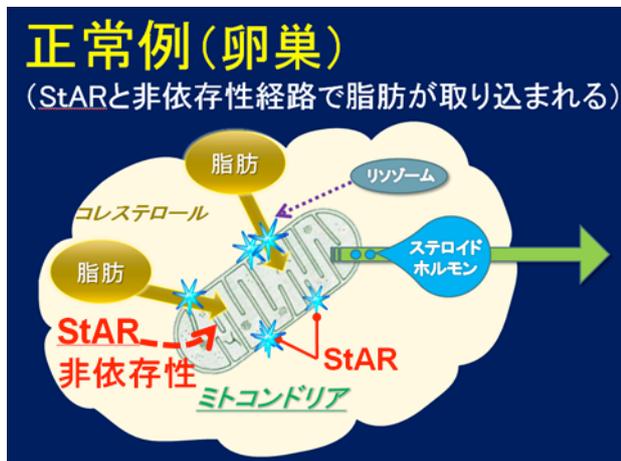
(表 1)

LCAH の妊娠出産報告例 (最下段が本症例)

ステロイドホルモンの合成には、コレステロールがミトコンドリア内へ移送されることが必要である (図 2-1)。LCAH は、その移送系である StAR 蛋白が異常をきたす疾患で、その障害の程度によって、ステロイドホルモンが完全に欠損し、出生直後より副腎不全を呈する古典型 (図 4-1, 4-2) と、StAR 蛋白の発現率の低下により、生後しばらく経ってから副腎不全症状を呈する非古典型 (図 3-1, 3-2) に分けられる。LCAH の 46, XX 患者においては、これまでに、副腎不全の起こりうる一方で、女性ホルモンの分泌には StAR 非依存性の回路が存在しているため、卵巣の女性ホルモン産生能が若年時は比較的保たれていることが報告されている。LCAH

古典型患者においても、乳腺の発達、月経の自然発来が認められ、二次性徴の発達をみることがある。しかし、思春期になると徐々に卵巣にコレステロールが蓄積し、最終的には細胞毒性により、卵巣機能も失われる。これは、他の臓器に比べ、卵巣での性ステロイドホルモンの分泌量が出生後早期には少なく、コレステロール蓄積による障害の開始時期が遅れるためと考えられている。⁴⁾

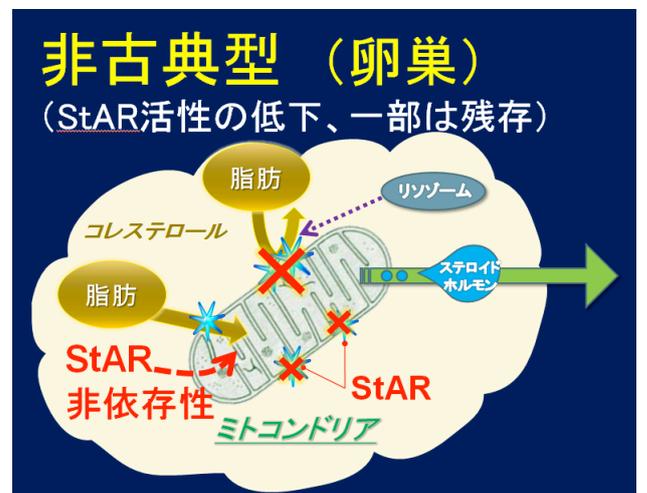
一方、本症例のように、非古典型症例においては、(図 3-1) に示すとおり、StAR 蛋白の活性が一部保たれているため、卵巣でのステロイド合成において、ミトコンドリア内へのコレステロールの取り込みが、発現している StAR 蛋白の一部の働きと、StAR 非依存性の経路とにより行われ、StAR 蛋白の活性の程度により、症例ごとに異なった性ステロイドホルモンの分泌が起こると考えられる。



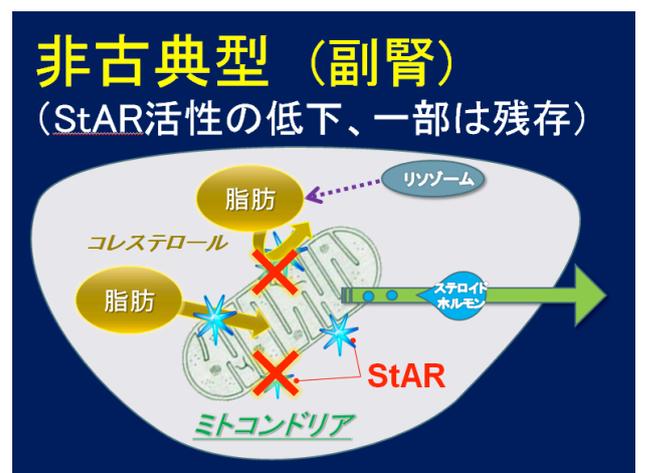
(図 2-1) 正常人の卵巣におけるステロイド合成



(図 2-2) 正常人副腎におけるステロイド合成



(図 3-1) 非古典型 LCAH 例の卵巣におけるステロイド合成



(図 3-2) 非古典型 LCAH 例の副腎におけるステロイド合成



(図 4-1)

古典型 LCAH 例の卵巣におけるステロイド合成



(図 4-2) 古典型 LCAH 例の卵巣におけるステロイド合成

StAR 遺伝子解析の結果から、Q258X 変異で StAR 蛋白の残存活性がないことがすでに報告されている。⁵⁾ 本患者は Q258X/R272C の複合ヘテロ接合性変異と診断しているが、従来量のステロイドホルモン補充のみで、性ステロイドホルモンの補充なしに正常に近い月経周期が得られており、R272C 変異では、in vivo において、StAR 残存活性があることが予測された。

妊娠の継続に必要なプロゲステロン値は、初期には母体の黄体から産生されているが、6~9 週ごろ、胎児由来の胎盤で産生されるようにな

ることが知られており、これを Luteal-placental shift と表現する。ステロイド産生臓器である胎盤には、StAR の発現が認められず、胎盤におけるコレステロールのミトコンドリア内膜への輸送系には StAR を介していないと推測される⁶⁾ こと、また、胎盤は胎児由来の組織であることから、LCAH の妊娠においては、Luteal-placental shift 以前の妊娠黄体によるプロゲステロン産生量が、妊娠維持の可否を決定すると考えられる。

本患者のプロゲステロン値は、妊娠 6~9 週の Luteal-placental shift を経て、以降、順調に上昇を認めた (図 1)。既報告例では、クエン酸クロミフェンを主とする生殖補助医療、また、妊娠の維持のために、初期よりプロゲステロン補充が行われていたが、本症例は、患者の希望もあり、生殖補助医療を行わず、自然妊娠し、また、妊娠経過中に、性ステロイドホルモンの補充も行わずに妊娠を維持し、出産に至った点において、他に報告例を見ない。

今回の経験より、非古典型 LCAH 症例において、StAR 残存活性の程度によって、自然妊娠の継続、出産までの管理が可能であることが示唆された。しかし、非古典型 LCAH 症例のプロゲステロン分泌能について、臨床の現場で、事前に推測することは困難である。非古典型 LCAH 症例の妊娠管理においては、StAR 残存活性の程度を前提としながらも、プロゲステロン値の推移をみて、女性ホルモン補充の必要性を考慮する必要がある、特に妊娠 6~9 週前後にプロゲステロン合成の場が黄体から胎盤に変化するまでに、適切な間隔で妊婦健診、採血検査を行うことが重要であると考えられる。

結論

生殖補助医療、および、性ステロイドホルモン

の補充なしに生児を得た非古典型 LCAH の 1 例を経験した。

LCAH 非古典型の患者において、プロゲステロン値の推移を厳重に観察することで、性ステロイドホルモンの補充をすることなく、分娩時まで妊娠管理を行いうる可能性があることが示唆された。

〈参考文献〉

- 1) 森潤, 衣笠朋子, 中島久和, 他. 46, XX リポイド副腎過形成症で妊娠・分娩を確認した世界初めての 1 例: 第 41 回日本小児内分泌学会抄録集 2007; pp75
- 2) Khoury K, Barbar E, Ainmelk Y, et al. Gonadal function, first cases of pregnancy, and child delivery in a woman with lipoid congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1333-1337
- 3) 桑原章, 檜尾健二, 西庄かほる, 他. 生殖補助医療により生児を得た StAR 蛋白欠損症 (Prader 病) の一例: 日本内分泌学会雑誌 2009; 84 (2): 636-637
- 4) 村尾正治, 他. 思春期年齢に到達した先天性リポイド副腎過形成の同胞例: 小児科診療 2000; 63 (4): 624-628
- 5) 藤枝憲二. 先天性副腎過形成症の分子病態: 旭川医科大学研究フォーラム 2002. 12; 3 (1): 52-60
- 6) 菅原照夫. コレステロール輸送における StAR 蛋白の役割: 医学のあゆみ 1997; 181 (11): 980-981
- 7) 長谷川奉延, 他. 先天性副腎リポイド過形成の性腺における病態 StAR ノックアウトマウスを用いた検討: 日本内分泌学会雑誌, 2001; 77 (1): 96
- 8) Khoury K, Ainmelk Y, Ouellet A, et al. A spontaneous pubertal development and a first case of pregnancy in a patient with lipoid congenital adrenal hyperplasia (CAH) due to homozygous StAR protein mutation. 12th World Congress of Gynecological Endocrinology. Gynecological Endocrinology JG 2006; 22(Suppl1): 226 (Abstract)
- 9) 西信也, 工藤正尊, 菅原照夫, 他. StAR 遺伝子の変異による先天性リポイド副腎過形成症に卵巣チョコレート嚢胞を認めた 1 例: エンドメトリオーシス研究会誌 2008;29: 161-165
- 10) 藤枝憲二, 田島敏広, 向井徳男. 先天性副腎皮質ステロイド合成異常症の分子基盤: 医学のあゆみ 2005;213 (5): 401-407
- 11) Bose, H. S, et al: N. Engl. J. Med. ;1996 335: 1870-1880
- 12) 堀川玲子. 先天性リポイド過形成症: 日本臨床 2004; 62 (2): 351-356
- 13) 田島敏広, 藤枝憲二. 特集 小児内分泌・代謝疾患の分子基盤 先天性副腎過形成症: 小児科診療 2004; 10: 1617-1621
- 14) A. E. Schindler. First trimester endocrinology: consequences for diagnosis and treatment of pregnancy failure: Gynecological Endocrinology 2004;18:51-57
- 15) Robert C. Turkey. Progesterone Synthesis by the Human Placenta: Placenta 2005;26:273-281