1. 研究目的

先天性副腎皮質機能障害を呈する疾患には，先天性副腎皮質過形成症（CAHと略す）（21-hydroxylase 欠損塩喪失型，同単純型，リポイド過形成，11β-hydroxylase 欠損，3β-hydroxysteroid dehydrogenase 欠損，17α-hydroxylase 欠損，選択的 aldosterone 合成障害），先天性アジソン病（副腎無または低形成），一過性乳児アルドステロン分泌障害，先天性ACTH不応症，家族性グルココルチコイド分泌不全，Wolman 病，仮性アルドステロン症，糖質コルチコイド反応性アルドステロン症，leucoadrenodystrophy 等がある。しかし大多数はCAHである。従って主としてCAHの治療と予後について研究を行うこととした。CAHの治療は病型によって多少異なるが，同じ病型についての治療法も各施設で相異がみられる。そこで本年度の研究目的としては研究班員各施設における治療法の現状をまとめ，それぞれについて検討を加えることとした。またCAHの早期発見のためのマス・スクリーニングが将来開始された場合の早期治療法がどうあるべきかを検討する基礎的資料として，早期治療の現状分析も加えようと試みた。

2. 研究方法

CAHの治療の原則は糖質コルチコイドの投与，塩喪失型ではそれに加えて鉱質コルチコイド投与，症例によっては輸液療法や食塩投与も必要となる。初期治療として最も重要なことは塩喪失型CAHの救命処置であり，ひき続いて下垂体副腎皮質系の抑制と糖質コルチコイド，鉱質コルチコイドの補償療法，そして長期治療は成長，骨成熟，性発育などの良好な予後を得，ストレス時のショック発現防止などを目標に治療をすすめる必要がある。そこで，これらの治療法がどの様にすすめられているかについて，各研究班員の施設における成績を分析することとした。また治療をすすめる時の指標としてのホルモン動態，生化学的変化についても分析することとした。

3. 研究成績

新生児期のショック状態の塩喪失型CAHの輸液療法について，諏訪は6例の成績を分析した。Na^+ 70～150 mEq/ℓ，5%グルコース，lactate 20 mEq/ℓの液を用い水分量1日当り 100～150 mℓ/kg として静脈点滴した時に，血清 Na 濃度の上昇を計算値と実際値とで比較した。輸液中に尿中などへ喪失される Na を0と仮定した場合，輸液による血清 Na 濃度の上昇期待値（expected Δ Na）は投与 Na 量（mEq）÷体重（kg）÷ 0.6 で計算される。輸液開始直前の Na deficit は 6～15 mEq で，これを補正するのに24～36時間輸液するとして治療計画がたてられていた。expected Δ Na と実際の血清 Na 上昇を対比させると，ハイドロコーチゾン，フロリネフなど併用例では両者がよく一致したが，輸液単独では実際の Na 上昇は expected Δ Na より大きく下まわった。すなわち，輸液開始から正常 Na 血清近くまでの輸液は，ハイドロコーチゾン，鉱質コルチコイドを併用する方が良く，その間の尿中への Na 喪失は極めて少なく，輸液計画は上記式を用いてよいことが分った。

ハイドロコーチゾン使用法は，ショック時に大量を用い，以後漸減法で維持量に移行するのは各施設

とも共通していた。加藤は初期に抑制療法の目的でデキサメサゾンを使用することがあるとし，諏訪もデキサメサゾンとハイドロコーチゾン併用の試みを報告した。しかし多くの例ではハイドロコーチゾン使用が中心であった。諏訪は薬剤投与量を更に細かく年齢区分で示し，初日はハイドロコーチゾン150～250 mg/m^2/日で開始し，5～7日毎に漸減し，1カ月後には70～100 mg/m^2/日経口投与とし，その後は月齢6カ月までは30～50 mg/m^2/日，6～24カ月は25～30 mg/m^2/日，2歳以後は20～30 mg/m^2/日が適切な投与量であろうと報告した。維持量のハイドロコーチゾンは，加藤は1日分泌コーチゾール量の約3倍，田苗は20 mg/日，松浦は20.5～27.9 mg/m^2/日，五十嵐は25～40 mg/m^2/日（乳児），20～30 mg/日（0.7～1 mg/kg/日）（学童），輿水は20～24 mg/m^2/日 と報告し，いずれの施設でもほぼ同量の維持量を用いていることが分った。

鉱質コルチコイドも塩喪失型乳児には全例用いられていた。諏訪は，DOC使用不能となった最近は9α-fludrocortisone acetate（フロリネフ）をハイドロコーチゾンと併用し，その使用量は治療開始1カ月間は1日0.025～0.1 mg，1～6カ月は0.05～0.1 mg，6～24カ月は0.025～0.1 mg，2歳以上は0.01～0.05 mg が実際の使用量であったとした。田苗は0.05 mg/日を目安とし，松浦は0.02～0.05 mg/日，五十嵐は乳児で0.05～0.1 mg/日，輿水は0.09～0.1 mg/m^2/日などを使用していると報告した。鉱質コルチコイドを何歳頃まで使用するかは検討の余地があり，加藤は最低2～3歳までは使用した方がよいとしていた。

塩食（NaCl）を補充する必要性は，特に乳児期にはミルクからの摂取量が少ないので処方して投与すべきであると各研究者が認めるところであった。投与量はフロリネフ投与量との兼合いもあり，かなりの幅があり，田苗は1日2 g，五十嵐は2～3 g，諏訪は0.1～0.2 g/kg/日としていた。新美は年長児につき NaCl 摂取につき検討を加え，尿中 Na 排泄量からみてもCAH塩喪失型では普通食としても健康児以上の NaCl を摂取しているとし，低塩食，高塩食にすると，投与薬剤（ハイドロコーチゾン，フロリネフ）が同一であっても血中ACTH，17-OHP，アルドステロン分泌に変動をきたすことを指摘した。このことは，CAHのホルモン動態を治療との関連で追求するに当っては，摂取 NaCl の影響も考慮に入れる必要のあることを指摘していた。

治療中の性腺機能発育についての研究もなされた。加藤は治療中に思春期早発を示した例には cyproterone acetate を併用し，本剤は副腎ならびに下垂体ACTH分泌抑制作用のあることを示した。田苗は単純型CAHでみると，女児では4歳以後治療開始例，男児では3歳以後治療開始例に思春期早発症を起こしやすいので，治療開始が幼時期以後の例ではかなり早期から medroxyprogesterone acetate や cyproterone acetate を併用すべきだと主張した。五十嵐も姉妹例での思春期早発症の治療を検討し，cyproterone acetate 50～75 mg/日をなるべく早く使用しないと低身長をきたすと述べた。松浦はCAHの男児の精子形成能につき検討し，治療コントロール良好なら授精能は保ち得るとした。CAHにおける思春期早発の定義について討議され，特発性思春期早発症の定義をそのまま

用いるべきかどうか再検討の余地があるとされ，また cyproterone acetate やmedroxyprogesterone の適応例と妥当な開始年齢についても検討がなされるべきとされた。

維持療法をすすめるうえで，その適切性の判断目安として何を用いるかは重要である。加藤は短期的指標としては血中ACTH，17-OHP，21-DOF（deoxycortisol），中期的指標として血中ACTH，PRA（血漿レニン活性），LH，FSH分泌能，androgens，尿中プレグナントリオール，17-KS，長期的指標として骨年齢，身長，色素沈着（皮膚），性発育の様子などをあげていたが，ACTH，PRAは必ずしも適切な指標とは言い難い例のあることも指摘した。これらの項目を指標とする点については原則的に各研究者も同意するところであったが，ホルモン測定値をどの程度に保つのがよいかに関しては必ずしも一定した意見は得られなかった。田苗は治療中の症例で17-OHPとPRA，PRAとアルドステロン，17-OHPとアルドステロンの各相関を検討したがいずれも相関はなく，多項目指標の必要性を示唆した。矢田は骨年齢増加率からホルモン動態の指標を検討し，17-OHPは1～20 ng/mℓ，PRAは2～5 ng/mℓ/hr の範囲に保つのがよいとしたが，田苗はPRAは2 ng/mℓ/hr 以下でも鉱質ステロイド過剰とは言えないとし，松浦はPRAは0.18～3.6 ng/mℓ/hr，17-OHP は0.36～75 ng/dℓ（0～0.75ng/mℓ）を指標としており，五十嵐は17-OHP＜50 ng/mℓ，PRA＜5 ng/mℓ/hr を幼時の指標に，PRA＜10 ng/mℓ/hr，ACTHは信頼性乏しく，17-OHP＜20 ng/mℓ，21-DOF＜10 ng/mℓ が乳児の指標によいとし，このほか尿中17-KGS分画，尿ガスクロ分析によるプレグナントリオール，プレグナントリオロンなども指標として用いるとよいとした。輿水は cortisol，androstendione，testosterone，progesterone，17-OHP，ACTH，PRAの24時間血中プロフィールを追求し，コーチゾール，フロリネフの分画投与方法につき検討を加え，分3投与でもよいが乳児では6時間毎投与，症例によっては就寝前増量投与が望ましい治療であろうとした。

4. まとめ

1）治療方法の原則については各研究者での意見の差は少なかったが，具体的方法については更に検討を加えなければ一定の治療方針を示すことは尚早と考えられた。

2）塩喪失型の輸液療法の検討を更に重ねる必要性があるが，低 Na 血症の補正にはハイドロコーチゾン，フロリネフを同時に使用した方がよいと言えた。

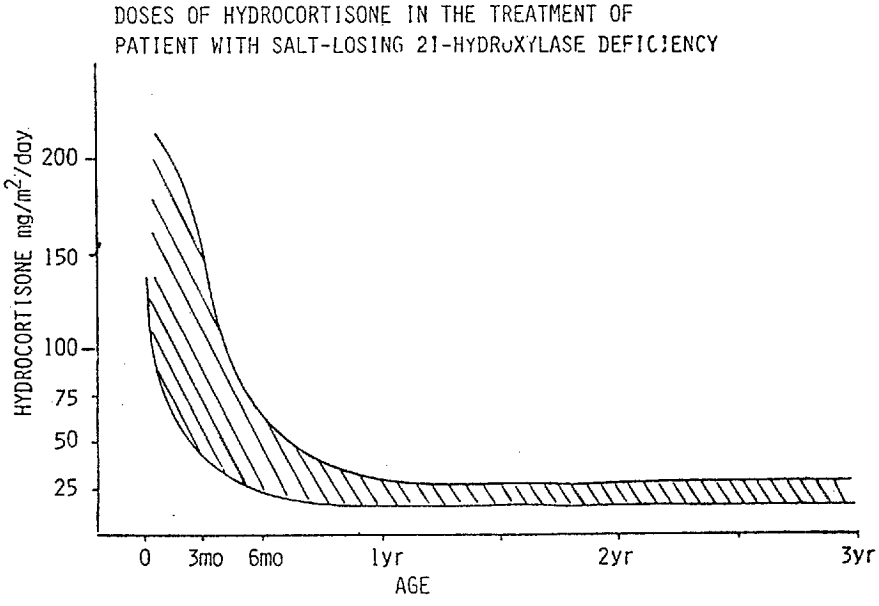
3）経口的ハイドロコーチゾンは図に示した如き投与量がほぼ共通したものと考えられた。

鉱質コルチコイドはフロリネフ経口投与が主体で，その投与量は NaCl 摂取量との兼合もあるが，初期には1日0.025～0.1 mg，年齢と共に体重当り投与量は少なくなり，1日量0.01～0.05 mg が幼児の量と考えられたが更に検討の余地がみられた。

食塩も乳児期には補充する必要があるとされたが，投与量は更に検討を要した。

4）思春期早発症併発例には cyproterone acetate，medroxyprogesterone 併用が必要である。使用適応例，開始年齢は今後検討すべき課題である。

5）治療の良否の目安としては長期的には成長，性発育，骨成熟などであるが，内分泌学的指標としては多項目があり，今後検討の余地が多分に残されていた。



塩喪失型先天性副腎皮質過形成症の治療に関する研究

神奈川県立こども医療センター　諏訪　城三
前坂　機江
横谷　　進

＜目　的＞

先天性副腎皮質過形成症（CAH），特に塩喪失型は新生児期に重篤状態となる例が多く，その初期治療は救命的に重要である。そこで本症の初期治療，すなわち輸液療法，糖質コルチコイド療法，鉱質コルチコイド療法について，われわれの経験例につき検討を加えた。更に長期にわたる維持療法についても検討を加え，当施設における本症の治療指針を作ろうと考えた。

検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用
論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります

1.研究目的

先天性副腎皮質機能障害を呈する疾患には,先天性副腎皮質過形成症(CAH と略す)(21-hydroxylase欠損塩喪失型,同単純型,リポイド過形成11βhydroxylase欠損,3β一hydroxysteroiddehydrogenase欠損,17αhydroxylase欠損,選択的aldosterone合成障害),先天性アジソン病(副腎無または低形成),一過性乳児アルドステロン分泌障害,先天性ACTH 不応症,家族性グルココルチコイド分泌不全,Wolman 病,仮性アルドステロン症,糖質コルチコイド反応性アルドステロン症,leucoadrenodystrophy 等がある。しかし大多数はCAHである。従って主としてCAHの治療と予後について研究を行うこととした。CAHの治療は病型によって多少異なるが,同じ病型についての治療法も各施設で相異がみられる。そこで本年度の研究目的としては研究班員各施設における治療法の現状をまとめ,それぞれについて検討を加えることとした。またCAHの早期発見のためのマス・スクリーニングが将来開始された場合の早期治療法がどうあるべきかを検討する基礎的資料として,早期治療の現状分析も加えようと試みた。