

研究計画

先天性副腎皮質過形成症 (CAH) は小児の副腎疾患のなかでは最も重要な疾患である。しかし、その治療法は専門医でも多少異っており、また一般的にみると必ずしも適切とはいえない場合もある。そこで、本症の治療指針を作製しようと計画した。他方、本症の予後を左右するのは治療法の改善や普及だけではなく、早期発見による早期治療である。また、その発生頻度からみても、本症は将来、新生児マス・スクリーニングにとり入れられるべき疾患の一つである。そこで、過去の症例を分析し、早期発見と早期治療の必要性を再確認し、マス・スクリーニングの可能性についても検討を加えることとした。

研究経過

昭和55、56年度研究結果にふまえて、本年度は各班員施設の CAH について治療と予後を再検討し、早期発見の必要性、治療方法、治療目安などの統一をはかるべく討議した。58年2月の班会議では治療法の基準的指針を作成した。

研究結果と考案

各班員の研究結果は後記の通りである。これらを総括すると次の如くなる。

1) 先天性副腎皮質過形成症の早期発見と早期治療の必要性

治療前から追跡し得た塩喪失型 CAH の血清電解質をみると、Na は生後7～10日頃から低下をはじめ、14日以後は全例で低 Na 血症をきたしていた。また K は生後7～8日ですでに上昇を示すものが多かった。臨床症状は低 Na 血症と共に出現する傾向にあった。ショック状態で来院した例は一部が10～12日、他は全例が14日以後であったことを22例で諏訪が報告、すなわち塩喪失型 CAH は生後10～14日発見し治療開始することが救命上必要であることが分った。単純型は診断年齢が遅れ、幼児期以後になるものが多いが、身長予後からみると最終身長は不良となる(加藤、諏訪)。またコントロール不良患児の身長予後は不良である(加藤)し、中枢性思春期早発症を併発しやすい(加藤)。以上の事実からだけみても CAH の早期発見は必要なことで、マス・スクリーニングの必要性が強調される。

2) 新生児マス・スクリーニングの可能性

CAH を遺伝学的背景から考えると胎児診断が重要なこと、そして羊水中 17-OH-P 測定で可能なこと(田苗)は事実である。しかし、これはハイリスク妊婦についてのみ行い得ることであり、早期診断の面から考えるとマス・スクリーニングが重要となる。尿紙血中 17-OH-P を測定することにより CAH (21-hydroxylase 欠損) マス・スクリーニングは原理的に可能であり(田苗)、実用化されており(矢田)、札幌市では行政レベルで開始されている(松浦)。しかし技術的には検討の余地が残されており、その一つは尿紙からの 17-OH-P 抽出であり、他は特異性の高い抗体作製である(松浦)。

3) マス・スクリーニング陽性児の確定診断

マス・スクリーニングで陽性になった児が真性 CAH か否か、あるいは近年明らかとなってきた cryptic CAH か否かの確定診断が要求される。特に男児では女兒と異なり半陰陽を示さないで症

状出現前の確定診断は内分泌学的検査にゆだねられる。尿中プレグナントリオール、血中17-OH-Pに加えて尿中プレグナントリオロン(ガラス毛细管ガスクロマト)や血中21-デオキシ・コーチゾール(21-DOF)のRIA(radioimmunoassay)が有用なマーカーとなる(五十嵐)。早期確定診断法については更に今後の研究が要求される。

4) 治療指針の必要性

この必要性については研究計画で述べた通りであるが、将来マス・スクリーニングが実用化され広く行われるに至った時は、非常に重要な点となる。また治療を開始した後は、治療目安をなにするかも重要である(加藤, 新美, 五十嵐, 興水)。班全員の協議のもとに、諏訪原案に修正を加えて作成したのが別項に示す「先天性副腎皮質過形成症の治療指針」である。将来は検査値などの具体的数値についても合意点を見出し、よりよい指針に改善してゆく必要はあるが、現状で合意された指針としてここに示した。

先天性副腎皮質過形成症の治療指針

A. 塩喪失型 21-hydroxylase 欠損症の治療

(1) 治療の原則

- (a) 糖質コルチコイド、鉱質コルチコイドを基本的治療薬とし、必要に応じて輸液、NaClの投与も行う。
- (b) 女兒の外陰部男性化に対しては、適當年齢に外性器形成術を施行する。戸籍上の性(sex)、名(first name)の変更を必要とする例もある。
- (c) 治療中に中枢性思春期早発症を併発した場合は、その治療も併せ行う。

(2) 脱水、ショック、急性副腎不全などの症状を呈する例の治療

輸液とホルモン療法を併せ行う(輸液を必要としない例は(3)から治療を開始する)。

(a) 輸液療法

水分補給、血清Na, K, Clの矯正、酸血症の矯正、低血糖の予防(治療)を目的として行う。グルコース(5~10%), Na⁺, Cl⁻, (各90~130mEq/l)を主成分とし、K⁺を含ませ液を用いる。Na deficitおよび喪失水分量は24~48時間で補う。(b)に述べる如きハイドロコーチゾンを併用すれば、ほぼ計算通りNa deficitを補える。水分投与は過剰(水中毒)にならぬように注意する。輸液の量と組成は血清電解質、ガス分析、臨床症状などを参考に調節することが必要である。

(注) ほとんどの例では上記の方法で効果をみるが、下記の治療を併用する必要な場合もある。

- (e) 酸血症矯正のため乳酸Naや重炭酸Na(メイロンなど)を輸液に加える。
- (f) 著しい高K血症のため心不全の危険性のある場合は陽イオン交換樹脂(Kayexalate, Kalimateなど)の注腸。

(b) ホルモン療法

静注用(水溶性)ハイドロコーチゾン10~20mg(最高100mg)を急速静注し、以後同量を24時間量として均等点滴静注する(十分大量のハイドロコーチゾンを与えれば、鉱質コルチコイドは

必ずしも必要としない)。

(3) 経口的初期治療

輸液療法〔(2)項(a)および(b)〕を行った例では経口投与可能になってから開始する。維持療法〔(4)項〕中に急性副腎不全を起こし輸液療法〔(2)項(a)および(b)〕を行った例は、必ずしも本治療段階を経る必要はなく、もとの維持療法に戻ってよい。

(a) 糖質コルチコイド

ハイドロコチゾン100~200mg/㎡/日(またはコチゾン・アセテート125~250mg/㎡/日)を分3で経口投与。以後漸減し、3~4週後に維持療法に移行する。

(b) 鉱質コルチコイド(糖質コルチコイドと併用する)

frudrocortisone acetate(フロリネフ)0.025~0.1mg/日を分2~3で経口投与する。投与量は血清電解質、PRA、血圧、浮腫の有無などを目安に、少量より開始して増減しながら適量を決定し、以後は同量を継続する。

(c) 食塩(NaCl)

特に乳児ではNaCl補給を必要とする例が多い。0.1~0.2g/kg/日(最高2g/日)をミルクに混合して与える。

(4) 維持療法

次の(a)、(b)、(c)を併せ行うのを原則とする。

(a) 糖質コルチコイド

ハイドロコチゾン(またはコチゾン・アセテート)経口投与。使用量(mg/㎡/日)の目安は下表の通りで、分3または分2で与える。必要量は個人差が大きいため症例毎に考慮する。

表 糖質コルチコイド維持量(経口)の目安

年齢	ハイドロコチゾン (mg/㎡/日)	コチゾン・アセテート (mg/㎡/日)
乳児	30 ~ 40	40 ~ 50
幼児	25 ~ 30	30 ~ 40
学童	20 ~ 25	25 ~ 30

(b) 鉱質コルチコイド

frudrocortisone acetate(フロリネフ)経口投与、分3または分2。使用量目安は、各年齢を通じて0.025~0.1mg/日であるが、年齢が長じると共に減量可能な例も少なくない。過剰投与は高Na血症、低K血症、高血圧、浮腫をきたすので注意。

(c) 食塩(NaCl)

乳児では0.1~0.2g/kg/日(最高2g/日)をミルクに追加して与える。必要量は症例により、

また鉱質コルチコイド量により異なるので過剰投与に注意。幼児以後は食事から Na Cl を摂取するので処方投与は必ずしも必要でない。

(d) 維持量決定の目安

血清 Na, K, Cl, 17-OH-P, testosterone, PRA, ACTH, 尿中プレグナントリオール, 17-KS, 11-deoxy KGS/11-oxy KGS 比, などをできるだけ正常範囲に保ち, 身長増加率, 体重増加率, 骨年齢進行速度, 血圧なども正常範囲に保つように工夫する。

(5) 維持療法中の急性悪化(副腎不全)の治療

(2)項に準じて行う。回復後は(3)を経ず, 再び維持療法にもどつてよい。

(6) 外性器形成術

女兒外性器形成術は1~3歳頃に行うのが適当である。

(7) 中枢性思春期早発症併発の治療

維持療法中に中枢性思春期早発症併発をみることがあり, cyproterone acetate (アンドロクール) (60~150mg/ml/日)を併用する(medroxyprogesterone acetate も有効である)。

B. 単純型 21-hydroxylase 欠損症の治療

(1) 治療の原則

(a) 糖質コルチコイドを基本的治療薬とする。

(b) 女兒の外陰部男性化に対しては適当な年齢に外性器形成術を施行する。戸籍上の性(sex), 名(first name)の変更を必要とする例もある。

(c) 治療中に中枢性思春期早発症を併発した場合はその治療も併せ行う。

(2) 初期治療

(a) 糖質コルチコイド

原則としてヒドロコチゾン(またはコチゾン・アセテート)を用いる。使用量, 方法はA-(3)-a に準ずるが, 合成糖質コルチコイドの効力相当量を用いた方がよい場合もある。

(b) 鉱質コルチコイド, NaCl

原則として使用しなくてもよい(但し高レニン血症を示す例では fludrocortisone-acetate 併用をすることもある。使用量は副作用ない程度で PRA を正常範囲に保つ量とする)。

(3) 維持療法

(a) 糖質コルチコイド

原則としてヒドロコチゾン(またはコチゾン・アセテート)を経口的に用いる。使用量, 方法はA-(4)-(a)に準ずる。(但し骨端線閉鎖後の例では合成糖質コルチコイドを効力相当量使用した方がよい場合もある)。

(b) 鉱質コルチコイド, NaCl

原則として使用しなくてもよい(但し高レニン血症を示す例では fludrocortisone-acetate 併用をすることもある)。

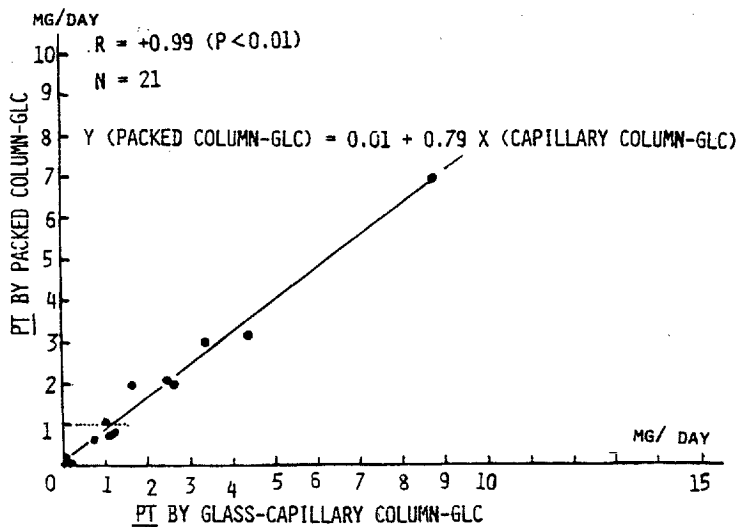
8.7ng/day, 17-OH-P 2.58ng/mlとコントロール不良を示した際も PTL 0.95mg/day であり 21-DOF も異常高値は示さなかった。このことは治療の目安としてはPTがPTLより優れていることを示すが、本症の患者以外の尿ではPTLが1μg/ml以上検出されることがない事から、本症の検索、とくに診断困難例や保因者の検索にはPTLが重要であると考えられた。

5. まとめ

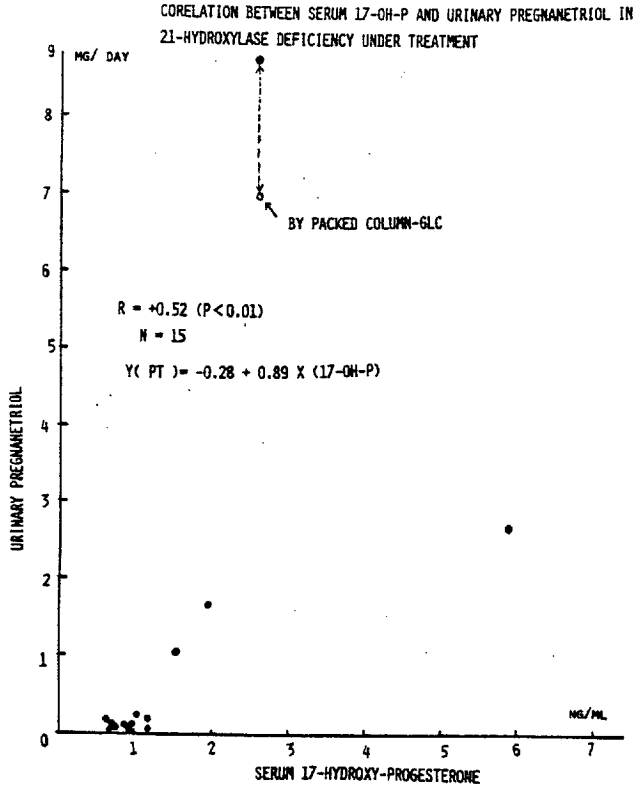
21-hydroxylase 欠損症の治療の目安としては、17-OH-P 2ng/ml以下, pregnanetriol (PT) 1mg/day 以下(ガスクロ法)を目標値とするのが良い。17-OH-P, PTは治療の目安として臨床的価値が高く, 21-DOF, pregnanetriolone (PTL)本症の疾患マーカーとして臨床的価値に近い。

図1

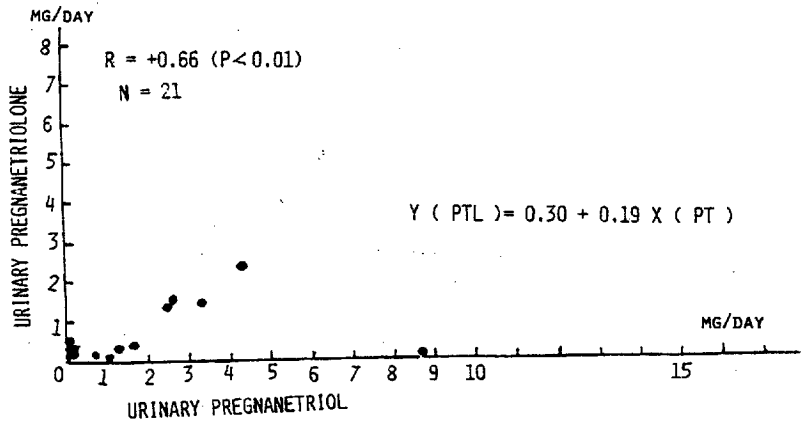
URINARY PREGNANETRIOL IN 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY UNDER TREATMENT :
CORRELATION OF VALUES BETWEEN GLASS-CAPILLARY AND PACKED COLUMN-GLC.



2



3 CORELATION BETWEEN URINARY PREGNANTRIOL (PT) AND PREGNANTRIOLONE (PTL) IN 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY UNDER TREATMENT



(c) 維持量決定の目安

A-4-(d)に準ずる。

(4) 急性副腎不全

維持療法中に急性副腎不全を起こした場合は、A-2)に準ずるが、脱水、塩喪失は必ずしも伴わないので輸液は維持輸液程度とし、ハイドロコチゾン大量投与〔A-2)-(b)参照〕を主体に治療をすすめる。

(5) 外性器形成術

A-6)に準ずるが、初診年齢の高い場合は医学的適応のみならず社会的適応力も考慮して決定する。

(6) 中枢性思春期早発症併発の治療

A-7)に準じて行う。

C. リポイド過形成症の治療

(1) 治療の原則

(a) 糖質コルチコイド、鉱質コルチコイドを基本的治療薬とし、必要に応じて輸液、NaClの投与も行う。

(b) 遺伝的性(染色体核型)の如何にかかわらず、女兒として育てる。

(c) 思春期年齢以後に性腺機能不全を示す例には性ステロイド補充療法を行う。

(2) 脱水、ショック、急性副腎不全の症状を呈する例の治療

輸液とホルモン療法を併せ行う(輸液を必要としない例は(3)から治療を開始する)。

(a) A-2)-(a)に準ずる

(b) A-2)-(b)に準ずる

(3) 経口的初期治療

輸液療法を行った例では経口投与可能になってから開始する。維持療法中に急性副腎不全を起こして輸液療法を行った例は、必ずしも本治療段階を経る必要はなく、もとの維持療法に戻る。

(a) 糖質コルチコイド

ハイドロコチゾン 50~100mg/m²/日(またはコチゾンアセテート 60~125mg/m²/日)、分3で開始し、減量しながら2~3週間で維持量を決定する。

(b) 鉱質コルチコイド

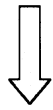
fludrocortisone-acetate(フロリネフ)0.025~0.1mg/日分3経口投与をハイドロコチゾンと併用する。

(c) NaCl

A-3)-(c)に準ずる。

(4) 維持療法

A-4)に準ずる。但し維持量決定の目安は血清Na, K, Cl, PRA, ACTH, 身長増加率, 体重増加率, 骨年齢進行速度, 血圧, その他の臨床所見を正常範囲に保つように工夫する。



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



研究計画

先天性副腎皮質過形成症(CAH)は小児の副腎疾患のなかでは最も重要な疾患である。しかし、その治療法は専門医でも多少異っており、また一般的にみると必ずしも適切とはいえない場合もある。そこで、本症の治療指針を作製しようと計画した。他方、本症の予後を左右するのは治療法の改善や普及だけではなく、早期発見による早期治療である。また、その発生頻度からみても、本症は将来、新生児マス・スクリーニングにとり入れられるべき疾患の一つである。そこで、過去の症例を分析し、早期発見と早期治療の必要性を再確認し、マス・スクリーニングの可能性についても検討を加えることとした。