

先天性副腎皮質過形成症の臨床的並びに疫学的研究

分担研究者

神奈川県立こども医療センター 諏訪 城 三

研究協力者

浜松医科大学小児科 五十嵐 良 雄

慶応義塾大学小児科 加藤 精 彦

京都府立医科大学小児科 楠 智 一

国立小児病院 田 苗 綾 子

千葉大学小児科 新 美 仁 男

東京医科歯科大学小児科 矢 田 純 一

研 究 の 総 括

1. 研究目標

53年度の研究目標は次の通りとした。

- a) 全国アンケート調査の分析と集計
- b) 21-hydroxylase 欠損症の診断基準の作成
- c) 治療法についての検討
- d) 病態、遺伝に関する研究

2. 研究経過

第1回班会議（昭和53年9月30日）：上記の研究目標を設定し、研究の分担を行った。特に治療法については、研究協力者の治療法についての限定アンケートを行うことにより概要をつかみ、今後の研究の資料とすることとした。

第2回班会議（昭和54年2月22日）：全国アンケート調査結果のその後の集計報告（諏訪）、診断基準の作製（五十嵐）、治療アンケート集計報告（加藤）が行われ、その他の研究報告がなされた。

3. 研究結果

a) 全国アンケート調査集計結果（諏訪）

患者総数488例（塩喪失型243、49.8%、非塩喪失型245、50.2%）の住所別分布地図をみると、前年度に示した病院別患者分布程ではないが、やはり大都市集中傾向が認め

られた。しかし、このことが真の患者分布を反映するものかどうかについては慎重に検討を加える必要があると思われた。

診断平均年齢は塩喪失型で早く(21-hydroxylase 欠損 5 4.5 日、リポイド過形成 4 8.4 日)、早期診断例の多いことが分ったが、一部のものはかなり遅れていた。このことは、未治療本症の生命予後不良な点から考えると、未診断のまま死亡している例の存在することを暗示しているものと思われた、非塩喪失型の診断平均年齢は遅く(単純型 6.0 歳、高血圧型 8.7 歳、17 α -hydroxylase 欠損 20.1 歳)、このことは生命予後が塩喪失型程に不良ではないことを反映している反面、法的性と genetic sex の不一致、性発育異常、高血圧などの治療が遅れることにも連るものであろうと考えられた。

主要症状から型不明 3 3 例を分析した結果、半数以上(1 9 例、5 7.6 %)が塩喪失型と考えられ、特に男児 1 3 例中 1 1 例は塩喪失型であろうと推測された。

死亡は 4 4 例(9.0 %)で、治療の有無との関連をみると、治療中断中の死亡が一部にみられたことは残念であった。また治療中死亡も単純型に 5 例、塩喪失型 21-hydroxylase 欠損に 2 0 例、リポイド過形成に 1 例、型不明に 3 例あることは本症の治療法につき更に検討の余地があることを暗示していると思われた。

家族状況をみると、血族結婚率の高いことが分り、同胞内原因不明死も多数例に認められ、同胞内の本症発生も多く(21-hydroxylase 欠損で 1 3.2 %の家系)、本症が遺伝性疾患であることを疫学的な面からも裏付ける結果が得られた。

b) 診断基準の作製

昨年度の原案に対して更に検討が加えられ、別表の如き診断基準が作製された。小児科領域で多く診療される 21-hydroxylase に限って診断基準を作ったものであるが、その他の病型についてのものは将来の課題として残された。

c) 治療法に関する検討

本症の治療方式の基準化をはかるために、まず班員各施設の患者について治療法アンケートをとり、その大綱をつかむべく調査を行った。7 2 例についての集計結果(加藤)、および研究報告の概要を示すと次の如くなった。塩喪失型の初期治療の基本は glucocorticoid、mineralcorticoid、輸液の三法を組合せることにあるが、急性期は重症度、年齢などの差により個々の症例でかなり差がみられ、一定基準としてどの程度の指針を作製するかは次年度の検討にもちこされた。

維持療法としては、hydrocortisone 2 0 ~ 3 0 mg/m²/日経口投与とするものが多く(新生児期、乳児期では多少とも多い量を使用)、3 ~ 4 分割投与であるが、1 日 1 回投与でも良好な成績が得られるとの意見(田苗)もあった。鉱質コルチコイドとしては 9 α -fluoro-

hydrocortisone (Florinef) がすべての施設で使用されており、良好な結果が得られていた。投与量としては経口的に 0.05~0.1mg/日が平均的であった。副作用としては高血圧が一部の症例でみられるので、過量投与に注意すべきと考えられた。また、9 α -fluoro-hydrocortisone は glucocorticoid を節約させる作用もあり、adrenal crisis を減少させると考えられ、血漿レニン活性からみても幼児期以後も長期に使用する必要があることが指摘された(新美、諏訪)。

本症では治療中に中枢性思春期早発症を起こすことが、特に単純型 21-hydroxylase 欠損症や高血圧型の男性化を伴う病型で治療開始時期が幼児期以後のもので繁々みられることが指摘され(田苗)、その対策についても検討を加える必要があると考えられた。

治療適否の判定の指標として何を用いるかについても検討された。最も古くより用いられている 17-KS の測定法に関しては、OSKIT ないしは神戸川川は十分に使用に耐えられるものであることが報告された(五十嵐)。その他、各施設とも pregnanetriol が用いられているが、本検査が健保適用になっていないのは治療上支障をきたしていないとは断言できず、将来の改善策が要望される。その他血中ホルモンとしては ACTH 値(加藤)、17-OH-progesterone 値(楠)も指標としてよいことが報告された。Testosterone 値は必ずしも良好な指標とならないとされた。思春期早発あるいは将来の正常な二次性徴発育がどうなるかを LH-RH テストで確認することは困難であることも分った(諏訪)。身長、体重、骨年齢の経過を追うことは治療法の総合的適否判断資料としては是非必要であり(田苗、加藤)、この点からみた治療法の改善についても将来検討が加えられるべきものと考えられた。

最後に、治療薬としての 9 α -fluoro-hydrocortisone の国内開発が早急にすすめられるよう各研究委員から強い要望がだされた。

d) 遺伝性について

本症は常染色体劣性遺伝であるが、HLA の typing によりこれが確認されるとともに、同胞内の保因者と正常者の区別がつき、将来は羊水診断の可能性についても指摘された(矢田)。生化学的に保因者を見つけることは必ずしも容易でないが、保因者である両親は、ACTH 負荷に対する血中 17-OH-progesterone の反応性に異常があるのではないかとの報告(矢田、田苗)があり、将来は同胞内の保因者発見に役立ち得ることが期待された。

↓
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
↓

研究の総括

1. 研究目標

53年度の研究目標は次の通りとした。

- a) 全国アンケート調査の分析と集計
- b) 21-hydroxylase 欠損症の診断基準の作成
- c) 治療法についての検討
- d) 病態、遺伝に関する研究