

先天性副腎過形成の治療に関する班内各施設におけるアンケート回答の集計結果について

分担研究者	諏訪 城 三
集計責任者	
研究協力者	加藤 精 彦 野崎 豊 雨宮 伸

今回当研究班において、班内各施設における先天性副腎過形成の治療を、何を指標として、どのような治療方式で現在迄行って来ているか、その実情を知るために、その治療経験について、各班員から回答を求めた。これらを参考にして、今後当研究班において、先天性副腎過形成の基本的な治療方式を作成したいという目的もあって、各施設の治療法の具体的な問題点を、代表例を挙げ乍ら、その個々の項目に就いて指摘して貰い、治療が適正であったか否かの分析、そしてより良き指標の確立に役立つ問題点の列挙などを依頼したので、その回答集計を行なった結果を報告する。

1. 対象ならびに方法

厚生省心身障害研究「先天性副腎過形成の臨床的並びに疫学的研究」の班員のうち6施設（千葉大小児科、神奈川こども医療センター、慶応義塾大学小児科、国立小児病院内分泌代謝科、京都府立医大小児科、東京医科歯科大小児科）の過去10年間の治療経験症例数合計131名（男50名、女81名、死亡4例）のなかで、治療が順調にいった症例と、何等かの問題点を有するか、あるいは治療の難渋した症例について、代表的な症例を、新生児、乳児、幼児学童および思春期別に、夫々1～10例を選び出して、各症例毎に記載を依頼した。また別に、総括的な意見を、治療方法の基本方針を中心にして別紙に記載して貰った。

そのアンケートの内容項目は、別紙表1、2の通りで、各施設における治療の従来の基本方針の大綱を記載して貰う総括用紙と、各症例毎に書き込む用紙に分け、症例別のアンケート用紙に、実際の発育成長の実測値をプロット出来る成長発育（身長、体重、年令別）標準曲線（パーセントイル別）グラフを添付するようにした。

本アンケートの特徴として、具体的な経験症例毎の問題点を、要領よくその概要と意見を述べて貰うことを目的としたので、出来るだけ記述方式を採用した。

2. 集計結果

上述の10年間の経験症例から、各施設で選んで具体的に記載した症例数は、21-hydroxylase 障害の単純型27名（男6名、女21名）同じく塩類喪失型40名（男22名、女18名）およびリポイド過形成5名（男0名、女5名）で、総計72名であった。

内科的治療の中心話題は、hydrocortisone と Fludrocortisone acetate (以下 Florinef) であったが、初期治療と維持療法に大別して、長期に亘たる follow up 成績が評価の決め手となるところから、後者の問題がより大きく取り扱われた。

外科的治療については、各施設とも、女兒の陰核切除術を、内科的治療による男性化抑制が充分滲透した時点で、概ね 2～3 才前後に施行していた。猶脛發育不全による脛造成術は最終的に思春期に完成させている方法が報告された。

主として内科的治療に就き、以下に項目を分けて結果を述べる。

1) 初期治療について

特に塩類喪失症状を伴う新生児・乳児期に発見される先天性副腎過形成については、その初期治療が生死の問題に関わるため、一般的な治療指針を作成することが必要な課題の一つであることが強調されている。今回の回答報告の塩類喪失型の本症は、21-hydroxylase 障害とリポイド過形成 (Prader-Siebenman 症候群) の 2 型に限られていたが、塩類補充を含む輸液、初期 glucocorticoid および mineralo corticoid 投与、更にその漸減法の標準的方法に就て、今後検討し乍ら、その大綱を示す方向でまとめたとする意見が多かった。

2) 維持療法について

回答の多くは、glucocorticoid として hydrocortisone の投与量や投与方法について、また mineraloaction のあるステロイドとして Fludrocortisone acetate (以下 Florinef とす) を中心とする治療法について回答があり、また性早熟傾向に対する対応が述べられてあった。

(a) Glucocorticoid 投与について

大部分の施設では glucocorticoid として hydrocortisone $20-30 \text{ mg/m}^2/\text{day}$ を維持投与量として、新生児・乳児期ではそれより多少とも多い量を与える方針をとっていた。投与方法については大部分が 3 分割乃至は 4 分割で hydrocortisone を投与していたが、ある施設では塩類喪失型では 2 分割で朝その $1/3$ 量を、夜その $2/3$ 量を投与し、単純型では夜 1 回投与方法にてよい成績を得ていると報告があった。この点に関しては、今後長期の follow up により評価がなされるであろう。

(b) Mineralocorticoid 投与について

特に塩類喪失型においては、電解質不均衡を是正するため、mineralocorticoid の投与が必要になることも多く、従来 Deoxycorticosterone acetate (以下 DOCA) や持続型 DOCA-trimethyl acetate (Percorten など) が用いられて来たが、入手困難なこともあって、最近では経口投与剤ではあるが、Florinef の投与が多く、今回の回答でも

各施設とも Florinef が使用されていた。多くの施設で 0.05～0.1 mg/day を維持量として用いていた。しかし個々の症例では、0.1～0.2 mg/day と比較的大量の Florinef を必要としたものも回答された。また乳児や新生児では、0.025～0.05 mg/day で十分であり、過量のため高血圧を来す傾向を認めるので、無思慮に多めの投与量を初期から続けることのないことが要望された。この Florinef の長期投与についても、glucocorticoid の維持量を減少させ得る可能性や、adrenal crisis の頻度の減少への貢献などの点から必ずしも Florinef の短期使用に限らない利点が回答された。この点に就ては、長期使用による副作用の総合的チェックを施行し乍らの今後の検討が考えられた。

c) 性早熟傾向に対する治療、対策について

併発する重大な問題として、性早熟傾向に関する治療対策が、どの施設においても課題になっていた。施設間に出現頻度のばらつきはあったが、これは治療法の差によるものかどうか、今後検討されねばならない。性早熟の併発については、現在、Medroxyprogesterone acetate (以下 Provera) または、Cyproterone acetate が、計 10 数例について使用されていた。それらの症例について、歴年令、骨年令、身長実測値などから、最終身長到達値の予測を行って、途中経過の現在の状態から、これら薬剤の有効性を判断すると、有効であると考えられる症例もあるが、しかし治療効果に関する最終評価は、今後の長期的効果観察が必要であるとされた。

3) 治療適否判定のための指標について

現在、ホルモン測定として尿中 17-KS、Pregnanetriol は、ルーチンの指標となって各施設で使用されているが、更に ACTH の抑制の状態の観察、塩類喪失型における Renin 活性や aldosterone の測定値も参考とされていた。また血中 17-OH-Progesterone についても、大部分の施設で測定、あるいは指標の一つとしてとり入れられ検討がなされつつあり、思春期前で 10～20 ng/ml のレベルに抑制されておれば、概ね良好な経過と判断されることが、多くの意見であった。しかし猶、その抑制の程度が、病態の安定化にどのように反映されるか、日内変動や、測定のための検体は何時、どのような条件の際のもの采取すべきかなど、更にデータの集積が必要とされた。

次に各施設における治療の全体的な効果判定に、最終身長の予測と、性早熟の有無ならびにその程度が重要な役割を演ずることになるが、それらを集計し治療との関連を追究することは大変困難なことである。

今回は各施設報告例のうち、治療開始時骨年令が明かで、その後の身長と骨年令が同時に測定してある 58 例に就いて、各症例の骨年令に対する身長を標準曲線にプロットして、骨年令と身長より予測する最終身長を目安とした治療効果で長期的指標として分類したところ、患者

個人の酵素欠損の程度や、治療開始の時期の条件もあるが、幾つかのパターンに分けて分析することが出来た。

即ち第1は図1に示す如く、治療開始時に骨年齢で補正した身長が0.5パーセンタイルを割るものでは、治療によって改善しても最終身長が尚0.5パーセンタイル以下となってしまう場合がある。56例中17例にこの傾向がみられ殆んどが単純男性型である。一方塩類喪失型では図2に示す如く、新生児・乳児期には骨年齢は遅延傾向が目立ち、56例中9例にこの傾向がみられた。これらの症例では学童または前思春期より歴年齢と骨年齢が一致し、以降多少とも骨年齢が促進している。骨年齢が極端に遅延し、同時に実際の身長が0.5パーセンタイル以下で、3～5才になっても catch-up の明かでないものが他に17例もあり注目される。

図3では、治療開始時に多少の骨年齢の促進がみられても治療によって骨年齢と歴年齢が一致してきた症例を示した。このような症例は58例中4例ある。類似パターンとして発見が遅れても骨年齢の促進がみられないか、極く軽度のものが6例ある。また治療後も骨年齢の促進が同程度に残っているが、骨年齢と歴年齢の差はそれ程大きくなく、最終身長は極端には小さくならないものも3例あった。

これらの治療と身長推移曲線との関係は、最終身長がどうなるか、性早熟の改善が明かに持続するかを見究めなければ、最終評価は出来ないので、今後更に長期の follow up が大切であろう。

以上、今回当研究班内の諸施設の先天性副腎過形成の治療の代表的難易症例をアンケート回答を依頼した結果を集計して、その概要を報告した。

表1. アンケート用紙 (其の一)

総括:

施設名(責任者)

1. 治療症例数 (過去10年間)

例	男児	例
	女児	例
(うち死亡例)

2. 治療の基本方針 (薬剤の種類と投与法・量・期間など)

内科的治療:

外科的治療:種類、手術時期など

3. 御経験の感想

表2.

各 症 例 毎 記 入 用 紙

No.

貴 施 設 名

乳児期（新生児期）、幼児学童期、思春期

生 年 月 日

男 ・ 女

生 存 ・ 死 亡

① A：順調に治療し得た症例

B：治療に難渋した症例

② Bであれば、その理由（次の③～⑧項・およびその他について、全般的に御記入下さい。また③～⑧の各項でその推移・治療との関係等につき更に御記入下さい。）

③ 身長発育曲線

添付グラフに記入し、問題箇所を“矢印”等で示して下さい。

④ 体重曲線

③の問題点

④の問題点

⑤ 骨年齢の推移

⑥ 性 発 育

⑦ （外）性器異常およびその治療

⑧ 塩類喪失症例あればそのコントロール状態

⑨ 治療内容（入院回数も）

⑩ 治療の良否判定に用いた指標

⑪ 臨床症状と検査所見の不一致の有無（あれば具体的に）

⑫ 本症例の治療管理の御意見（日常生活、心理面も含む）

図 1.

A : 実際の身長推移

B : 骨年齢で補正した場合の身長推移

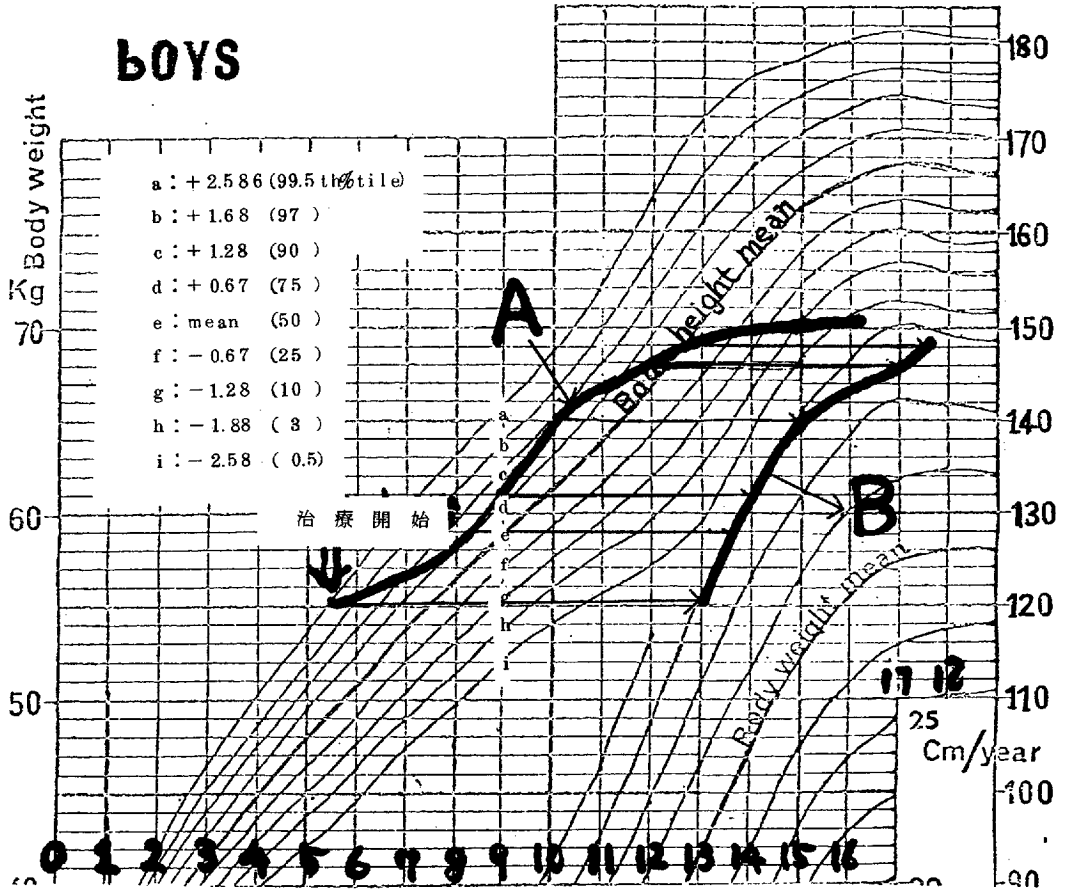


図 2.

A ——— : 実際の身長推移

B : 骨年齢で補正した場合の身長推移

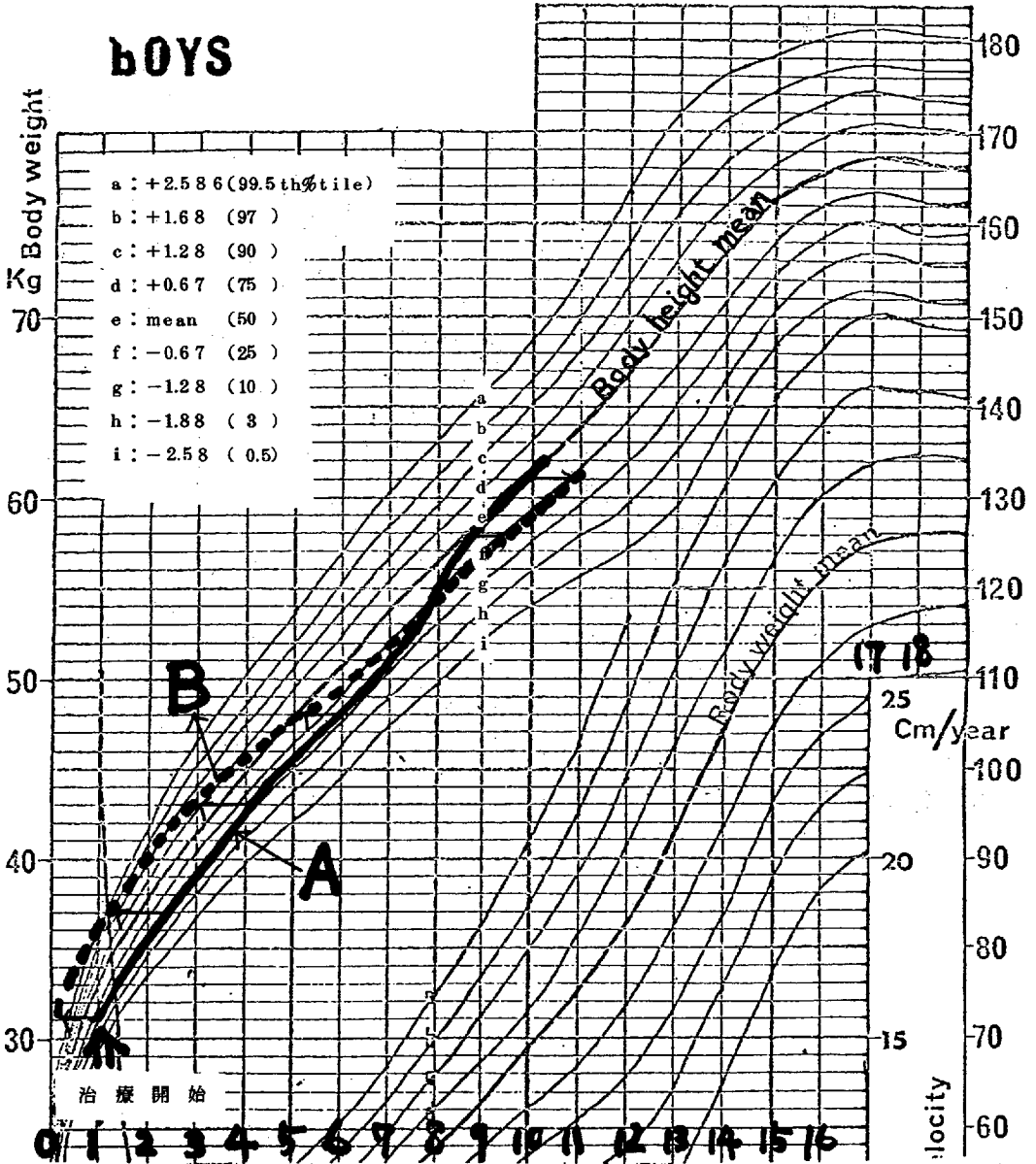
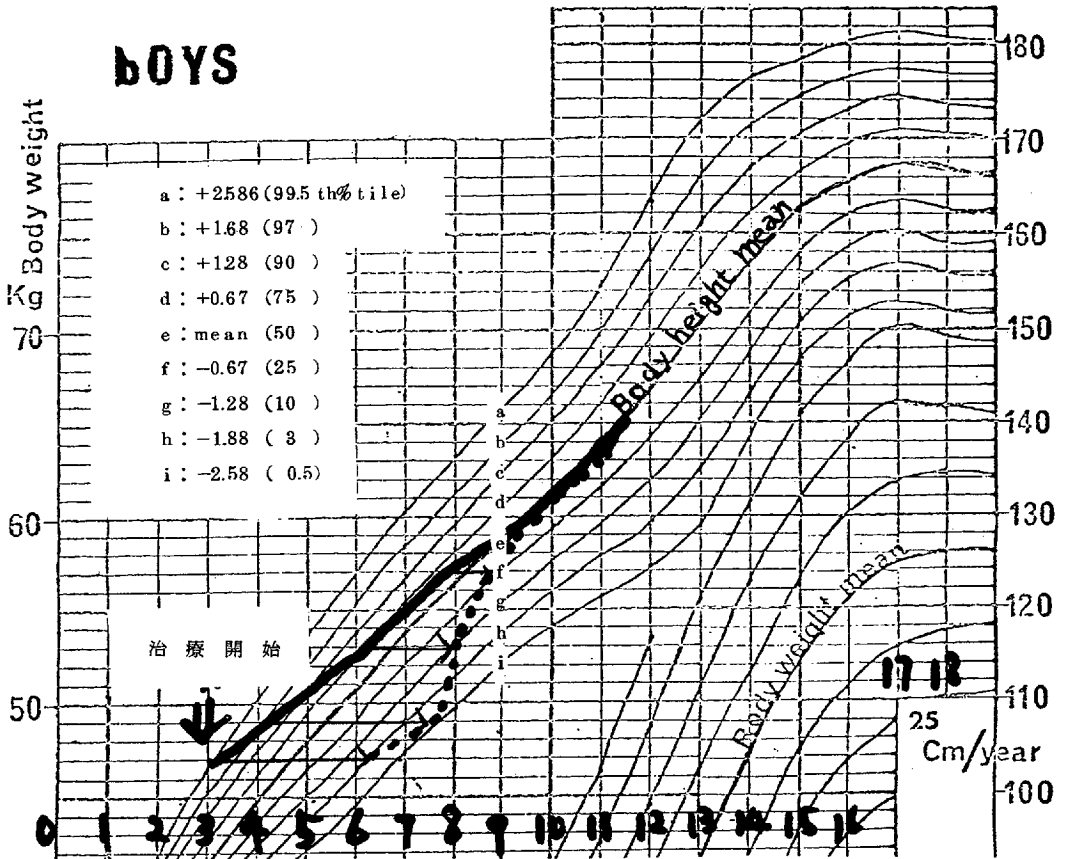


図 3.

A ———: 実際の身長推移
 B ·····: 骨年齢で補正した場合



先天性副腎皮質過形成症における LH-RH テスト

神奈川県立こども医療センター

研究班員 諏訪 城 三
 研究協力者 前坂 機 江

本症における経時的な間脳-下垂体-性腺機能は乳幼児期の過剰な androgen 及び時には estro

 **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

今回当研究班において、班内各施設における先天性副腎過形成の治療を、何を指標として、どのような治療方式で現在迄行って来ているか、その実情を知るために、その治療経験について、各班員から回答を求めた。これらを参考にして、今後当研究班において、先天性副腎過形成の基本的な治療方式を作成したいという目的もあって、各施設の治療法の具体的な問題点を、代表例を挙げ乍ら、その個々の項目に就いて指摘して貰い、治療が適正であったか否かの分析、そしてより良き指標の確立に役立つ問題点の列挙などを依頼したので、その回答集計を行なった結果を報告する。