

# 研究の総括

## 1. 研究目標

- a) 全国アンケート調査の治療関連事項の集計
- b) 治療法について、各研究協力者の施設の患者について検討
- c) 早期発見について

## 2. 研究経過

第一回班会議（昭和54年10月8日）：上記研究目標の設定。将来、本症治療指針を決めるための準備資料として、アンケート調査による全国の治療内容概要を検討すると同時に研究協力者施設毎に治療法の分析とまとめを行うことを決定。

第二回班会議（昭和55年3月8日）：研究成果について報告、討議。

## 3. 研究結果

### a) 予後について（早期診断の必要性）

本症の予後は病型、治療開始年齢、治療方法などによって大きく右左される。アンケート調査による治療開始年齢をみると、Tab.1の始くで、塩喪失型は早く、非塩喪失型は遅いことが平均値からうかがえる。しかしその年齢範囲は非常に大きく、早期治療、従って早期診断への努力が将来行われるべきだと考えられた。早期診断の試みの一つとして、新生児尿紙血液スポットを用いて17-OH・Progesteroneの測定が可能であることを矢田が報告した。

更に今後検討を進めるのに値する研究結果である。アンケート調査によると、488例中、現在治療が続けられていることが確実な例は、塩喪失型、非塩喪失型ともに77.5%であり、死亡確認されていたのは前者262例（病型不明だが塩喪失ある例を含む）中37例（14.1%）と高く、非塩喪失型226例では7例（3.1%）と低率ではあったが死亡する例のあることは注目される点であった。死亡例は治療中に死亡するものが多く、この点でも治療法の改善の検討が必要であると考えられる（Fig.1）。

### b) 治療法についての検討

本症の治療法は病型や年齢によって異ってくる。塩喪失型（21-hydroxylase欠損、リポイド過形成）では初期治療が非常に大切である。維持療法は決して容易ではないし、何を指標に治療をすすめるかが問題となる。維持療法中に思春期早発症（中枢性）を併発してきた場合の治療法も検討すべき点である。半陰陽に対する医学的、社会的対処についても多くの問題が残されている。以下に研究、調査結果の概要を記した。

## 1) 初期治療

初期治療は塩喪失型の救命処置という意味で大変に重要であり、そのためには大量のハイドロコチゾン投与で開始し、漸減して約1カ月位で維持療法に移行させることが望ましい(諏訪、新美)。輸液は重症例では必須であるが、鉱質コルチコイドを早くから用いるべきである。輸液が不要になった後も食塩投与(経口)はより優れた治療効果を示す。薬剤の投与量、減量の方法などは必ずしも各研究者で一致しているわけではなかった。諏訪は、ショック時の大量ハイドロコチゾン静注は別として、新生児、乳児での塩喪失型には1日50mg/ハイドロコチゾンで開始し、1週間毎に減量し、1~2カ月間以内に維持量にするがこの間に総量は1,000~1,200mgになるとした。鉱質コルチコイドとしては9 $\alpha$ -fludrocortisone acetate (フロリネフ) 0.05~0.2mg/日を必要としたが(最高初期治療量)食塩0.1g/Kg経口投与の方がコントロールが容易であるとした。

アンケート調査でみると、初期治療で使用された薬剤はFig 2の如くであった。これは塩喪失型21-hydroxycase欠損についてのものであるが、鉱質コルチコイド使用例は約半数にしかすぎない。また、1975年を境に前後で比較すると、DOCA使用が最近は激減しており、これはDOCA製造中止を反映しているものと思われた。しかし9 $\alpha$ -fludrocortisone使用例がそれだけ増加してはならず、やはり緊急入手が容易でないことを示していると思われた。早急に、9 $\alpha$ -fludrocortisoneが容易に入手できるべき方策がとられるべきであると考えられた。ハイドロコチゾンは初期には静注法によるものが、多いのは当然かと考えられるが、一部の例で合成糖質コルチコイドが初期治療に使用されていることは問題があると思われた。輸液は多くの例で行われており、NaCl経口投与も多くの例で行われていることも分った。すなわち血清電解質異常は早くに発見され補給されているといえた。

## 2) 維持療法

研究者の一致が必ずしも得られているわけではなかった。田苗は塩喪失型でのハイドロコチゾンは10~25mg/日(1才前24~48mg/m<sup>2</sup>/日、1才以後14~28mg/m<sup>2</sup>/日)で十分であり、9 $\alpha$ -fludrocortisone (フロリネフ)は0.025~0.08mg/m<sup>2</sup>/日、NaCl 1~2g/日を提案している。9 $\alpha$ -fludrocortisoneの投与量は諏訪の報告よりも少なくなっているが、これはNaCl経口投与が非常に多いことによるものと思われた。鉱質コルチコイドとNaClの投与量の比率をどの程度にするのが最もよいかは今後の検討課題であろう。

アンケート調査での塩喪失型21-hydroxylase欠損症の維持療法中の薬剤はFig. 3に示す通りであった。糖質コルチコイドとしては、ハイドロコチゾン経口投与が最も多か

ったが、コーチゾン・アセテートを使用している例も少なくなかった。いずれの薬剤が維持療法として適当であるかは更に長期使用結果の検討によらねばならぬと考えられた。鉱質コルチコイドは1975年以後はDOCAに代ってフロリネフが頻用されていることが分った。単純型21-hydroxylase欠損症の維持療法薬剤はFig 4.の通りであった。合成ステロイドが約半数に使用されており、ハイドロコーチゾンとの優劣の比較も今後の検討が必要と考えられた。

### 3) 死亡例についての治療との関係

アンケート調査における死亡例について、治療の有無との関係をみるとFig 1.の如くなつた。治療前死亡は診断確定前に死亡したものと考えられる。治療中死亡は治療内容、死因などを分析する必要があると思われたが、今回の調査では不明であった。治療中断で死亡したというのは残念であると考えられた。Fig 5.に示したのは20例の塩喪失型21-hydroxylase欠損症死亡例の治療内容の概要であるが、鉱質コルチコイド、糖質コルチコイド使用例の頻度は非死亡例と変わっていなかった。輸液のみで死亡している例のあることは残念であった。

### 4) 治療の指標

維持療法をすすめるうえで指標とすべきものは、肥満度、成長、骨成熟、二次性徴などの理学的所見と平行して生化学的、内分泌学的検査所見が重要である。血液電解質、血清間の-OH- Progesterone、androstenedione、testosterone、DHE-S、aldosterone Progesterone、血漿レニン活性、ACTH、尿中17-KS、17-KGS、17-KGS分画、Pregnanetriol等多くの指標がある。しかし一つの指標を用いる必要のあることは多くのものの認めるところである。諏訪、田苗、矢田、楠、新美等は特にACTH、17-OH-progesterone、aldosterone、レニン活性などについて検討を加えたが、鉱質コルチコイド投与量の指標としては血清電解質のほかにレニン活性が非常に有用である点で一致した意見を得た。しかし糖質コルチコイド投与量の指標としては更に今後の検討が多分に残されていると感じられた。

### 5) 中枢性思春期早発症の治療

不適切な治療をうけていたり、治療開始が遅れたりすると、21-hydroxylase欠損や11-hydroxylase欠損では骨成熟と共に性中枢も早くに成熟し、中枢性思春期早発症を治療中に併発してくることがある。田苗はmedroxyprogesterone acetateで、加藤はcyproterone acetateを併用することにより良好な成績が得られることを報告した。

### c) 早期発見の試み

矢田は、濾紙血液スポットを用いて $17\alpha(\text{OH})$ -progesteroneを定量することによって

本症を早期発見できるとの報告を追試し、十分実用化し得る測定法を発表した。しかし、マススクリーニングとして本法をとり入れるには更に多くの検討を要するものと考えられたが、将来はガスリー法への組入れという見地から研究が進められることが望まれた。

#### 4. 結 語

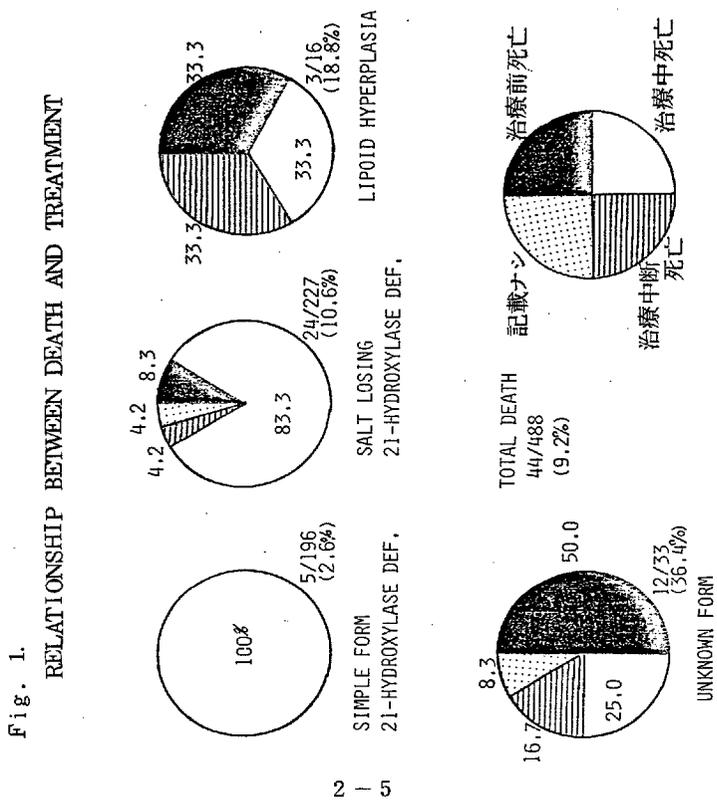
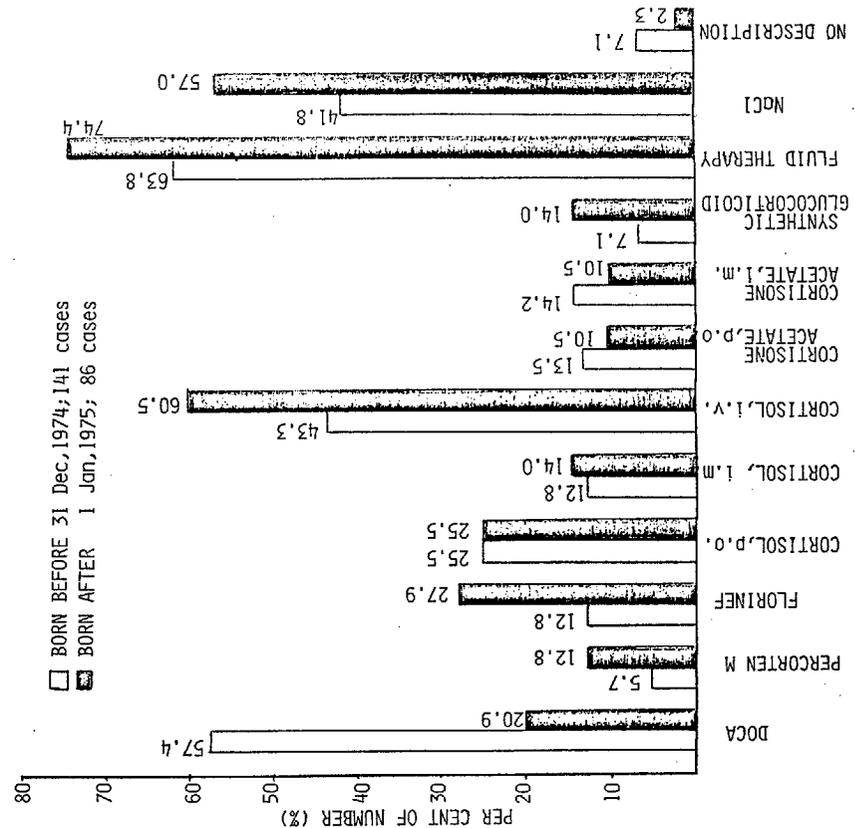
全国アンケート調査結果からみて、先天性副腎皮質過形成症の治療は必ずしも満足すべきものとは言い難く思えた。早期発見は勿論必要なことであるが、治療法が各研究者により多少異っており、特に治療の指標として何を用いるかが問題であると考えられた。しかし、標準的な基本的治療指針を早急に作製し、全国いかなるところでも適切な治療が行い得るような方策をたてるべき時期にきていると痛感された。また9 $\alpha$ -fludrocortisone acetate (フロリネフ)の早急な市販と健保適用の措置がとられることも望まれた。

#### AGE AT THE BEGNING OF THERAPY OF CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

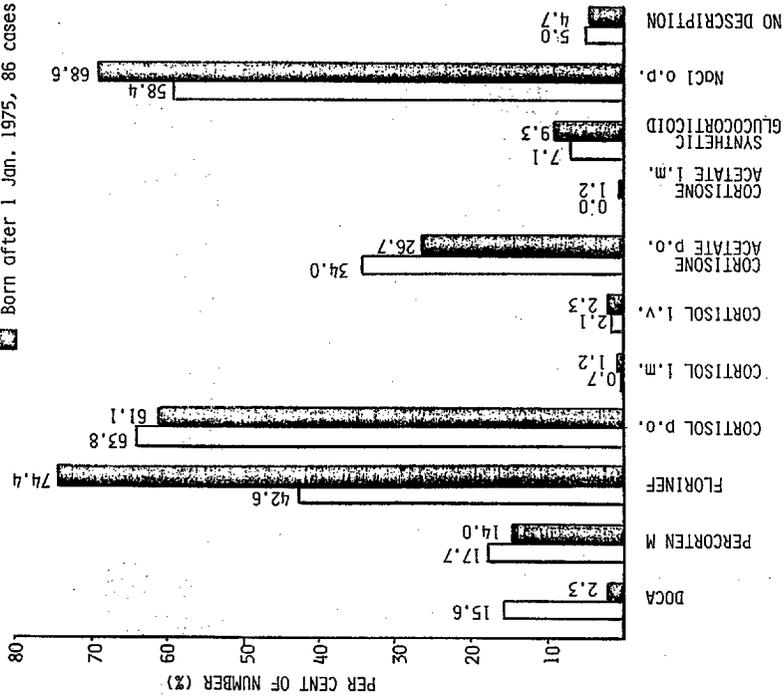
TYPE	AGE IN DAYS			N
	MEAN	SD	RANGE	
SIMPLE 21-HYDROXYLASE DEF.	2406(6y. 7m)	2354	11 - 16312	196
SALTLOSER 21-HYDROXYLASE DEF.	56	138	2 - 1430	227
11b-HYDROXYLASE DEF.	3484(9y. 6m)	2401	1248 - 5812	5
LIPOID HYPERPLASIA	63	63	2 - 213	16
17a-HYDROXYLASE DEF.	7435(20y. 4m)	3203	882 - 11960	11
TYPE UNDETERMINED	771(2y. 1m)	1750	6 - 6756	33

Fig. 2.

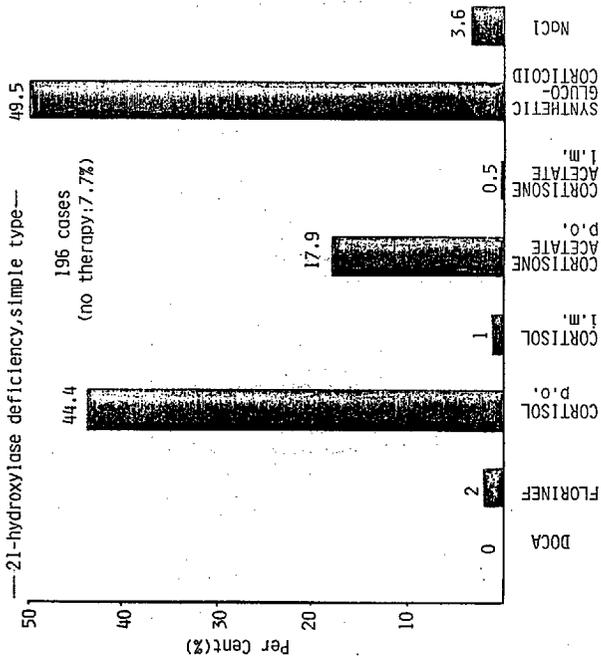
DRUGS IN INITIAL THERAPY  
 SALT-LOSING TYPE OF 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY



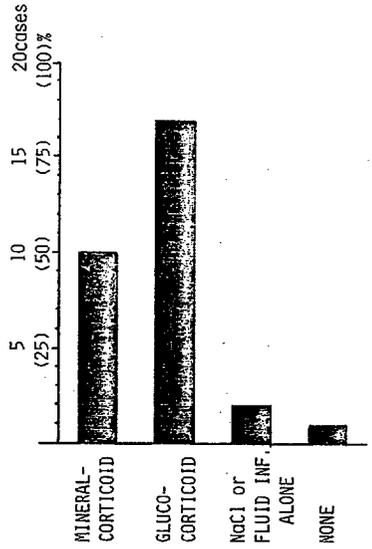
**Fig. 3.**  
**DRUGS IN MAINTENANCE THERAPY**  
**— SALT-LOSING TYPE OF 21-HYDROXYLASE DEFICIENCY —**  
 □ Born before 31 Dec. 1974, 141 cases  
 ■ Born after 1 Jan. 1975, 86 cases

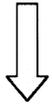


**Fig. 4.**  
**DRUGS IN MAINTENANCE THERAPY**  
**— 21-hydroxylase deficiency, simple type —**  
 196 cases (no therapy: 7.7%)

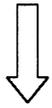


**Fig. 5.** DEATH DURING TREATMENT (21-hydroxylase def. salt-loser)





**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



#### 4. 結語

全国アンケート調査結果からみて、先天性副腎皮質過形成症の治療は必ずしも満足すべきものとは言い難く思えた。早期発見は勿論必要なことであるが、治療法が各研究者により多少異っており、特に治療の指標として何を用いるかが問題であると考えられた。しかし、標準的な基本的治療指針を早急に作製し、全国いかなるところでも適切な治療が行い得るような方策をたてるべき時期にきていると痛感された。また 9a - fludrocortisone acetate(フロリネフ)の早急な市販と健保適用の措置がとられることも望まれた。