

研究計画

小児の先天性副腎皮質機能障害のうちで、最も頻度が高く、かつ重要な病患は先天性副腎皮質過形成症 (CAH) である。なかでも塩喪失型 21-hydroxylase (21-OH lase) 欠損とリポイド過形成は激症を呈する病型である。CAH の治療は決して容易なものではないし、その管理は長期にわたるものである。しかし、その治療法は必ずしも統一された型が確立されているわけではない。本症治療の目的は生命予後を良くするだけでなく、成長発達予後も良好なものとし、成人した時に障害を残さないようにすることも大切である。そのためには治療指針の原則を確立し、広く応用されるよう検討する必要がある。このことは、将来 CAH のマス・スクリーニングが開始された時にも、治療上の混乱をさけるのに役立つものと考えられる。

研究経過

分担研究者ならびに研究協力者の施設で治療継続中の塩喪失型 21-OH lase 欠損とリポイド過形成について、各施設で 7~10 例をとりあげ、その急性期治療と維持療法についてアンケート様式で記入し、それを集計することとした。分析検討は各班員が分担して行った。急性期の治療は諏訪が、グルココルチコイド維持療法は加藤が、鉱質コルチコイド療法は松浦が、経口 NaCl 投与法は新美が、真性思春期早発症の発生と治療は田苗が、半陰陽の処置については興水が、治療目安としての検査所見は五十嵐が、治療目安としての理学的所見は矢田が分担して集計した。

研究結果と考察

塩喪失型 21-OH lase 欠損 52 例、リポイド過形成 6 例、単純型 21-OH lase 2 例、副腎低形成 1 例の計 61 例について分析検討した結果は次の通りであった。

1. 急性期治療

急性期の輸液療法の記載のあった塩喪失型は 32 例 (低形成 1 例、リポイド過形成 4 例、21-OH lase 欠損 27 例) であった。初期の hydrocortisone 投与量の明確な記載のあったのは 23 例で、その量は症状の程度、主治医の考え方などにより、かなりのバラツキがみられた。また 21-OH lase 欠損とリポイド過形成でも投与量が異なる可能性 (前者では抑制療法を兼ねるが、後者では補充療法のみでよい) もあったが、例数の関係でまとめて集計した。最も頻度の高かったのは hydrocortisone 10~20mg/kg/日であった。30mg/kg/日以上例も少なくなく、10mg/kg/日以上をまとめると 23 例中 15 例 (65.2%) となった。このことから、塩喪失症状があり、輸液を必要とするような症例では、少なくとも 10mg/kg/日以上、場合によっては 30mg/kg/日以上の hydrocortisone 投与が治療第 1 日目に必要であろうと考えられた。

輸液を行う場合の水分投与量は 100~200 ml/kg/日が最も例数が多く、次いで 200~300 ml/kg/日であった。水分投与量は脱水の程度、hydrocortisone 使用の有無でも異なるであろうが、200 ml/kg/日前後を必要とするものが多いと考えられた。この量は乳児における維持水分量と脱水回復に必要な水分量、輸液中に喪失される水分量を補うという点から考えて妥当な量と思われた。

輸液に際しての Na 投与量を検討した。hydrocortisone を併用せず輸液のみの経過をみると、投

与 Na の約60~80%は尿中に喪失されてしまい、極めて大量の Na を投与しても低 Na 血症の補正は不十分に終ることが分った。また少量の hydrocortisone (10mg/kg/日未満)併用、あるいは DOC 併用のみの例でも同様な傾向がみられ、十分量の hydrocortisone (10mg/kg/日以上)併用の場合のみ輸液による低 Na 血症の補正が可能であることが分った。十分量の hydrocortisone を併用した場合、 $(135\text{-血清 Na 実測値}) \times \text{体重 (kg)} \times 0.6 \text{ (mEq)}$ の Na を 1 日量として投与すれば、かなり満足すべき血清 Na 補正が可能であることが分った。

2. 維持療法としてのグルココルチコイド投与方法

乳児期は hydrocortisone 30~35mg/m²/日、幼児期 25~30mg/m²/日、学童20~25mg/m²/日が標準的投与量として推奨された。これ以下では副腎抑制が不十分であり、これ以上では、特に乳児では、Cushing 症状や成長障害などを起こす傾向がみられた。併用剤としての9 α -fludrocortisone acetate (Florinef) の有無による hydrocortisone 投与量には差がみられなかった。cyproterone acetate や medroxyprogesterone acetate 併用については、特に中枢性思春期早発症を伴う例で使用されていたが、その下垂体副腎系機能抑制が hydrocortisone 投与量を減少させ得るかどうかについては今後の検討が必要と考えられた。hydrocortisone の分割投与方法は、乳児期には3~4分割投与が多く、年長児では2分割投与方法が多かった。分割投与方法、朝、(昼)、夜の投与量などで、いずれの方法が最適かの結論はでなかった。今後の検討課題がある。

3. 鉱質コルチコイドの維持療法

最近の維持療法としての鉱質コルチコイドは9 α -fludrocortisone acetate (Florinef) が用いられていた。平均投与量 (M \pm SD) は1カ月児 (22例) 57.4 \pm 47.0 μ g/日、3カ月児 (23例) 57.2 \pm 36.3、6カ月児 (29例) 56.5 \pm 32.0、12カ月児 (32例) 51.2 \pm 27.4、3歳児 (33例) 43.7 \pm 19.4、6歳児 (22例) 37.6 \pm 15.5、6歳以上 (28例) 49.8 \pm 14.8 μ g/日であった。使用量の範囲で示すと、3カ月以下では50~100 μ g (0.05~0.1mg)/日、3カ月を越えると25~75 μ g (0.025~0.075mg)/日のものが多かった。リポイド過形成症や副腎低形成での使用量は21-OH lase 欠損症よりもやや少量投与で維持可能なものが多かった。副作用は高血圧や浮腫が一部の例にみられたが、3カ月以下では起こりにくく、それ以後に過剰投与による臨床症状がでやすいと言えた。

4. 維持療法における経口食塩投与について

経口的に薬剤としての NaCl 投与は、塩喪失型 21-OH lase 欠損症で38例が、リポイド過形成では4例が hydrocortisone や9 α -fludrocortisone acetate と共に行われていた。

例数の多い塩喪失型 21-OH lase 欠損症でみると、38例の NaCl 経口投与例中24例 (63.2%) は生後2カ月以内に投与を開始されていた。使用中年齢をみると、6カ月までに中止していたもの9例、12カ月までのもの14例全例 (38例) の36.8%が1歳までに中止していることが分った。これは離乳食などによる食品としての NaCl に依る関係であろうと考えられた。しかし幼児以後も NaCl を処方された形で内服している例が24例 (63.2%) もあった。幼児期以後に NaCl を食品のみに頼って与えるのがよいか、薬剤として一定量の NaCl を強制的に投与する方がよいかの是非はともかくとして、幼

児期以後でも十分な NaCl 補充が必要であることは事実と考えられる。

投与量は 0.3~5.0g/日と巾が大きかったが、2g/日が全体の30.8%の例で投与されていた。2g/日以下は77%であった。年齢や体重によっても投与量を考慮する必要があると思われるが、各施設で異った投与量であり、また一定の根拠に基づいての投与量検討がなされないまま投与されている傾向にあった。今後は乳幼児の本症での最低 NaCl 必要量が、hydrocortisone や 9 α -fludrocortisone acetate 投与中にどの程度であるかを検討し、NaCl 投与量を決めてゆく必要性があると考えられた。NaCl 過剰投与は 9 α -fludrocortisone acetate 併用下では高血圧、高 Na 血症などの危険性、将来成人した時に長期過剰 NaCl 摂取の影響なども検討する必要がある。

4. 中枢性思春期早発症合併の発症とその治療について

単純型 21-OH lase 欠損や 11 β -hydroxylase 欠損では治療開始（診断年齢）が幼児期以後のものが多いため、治療経過中に中枢性思春期早発症を合併してくる例が多いことは昨年度の本分担研究で明らかにした。塩喪失型 21-OH lase 欠損は新生児ないしは乳児期から治療を開始することが多いので頻度のうえでは単純型より少ないと言えたが、幼児期のコントロールが不良例では中枢性思春期早発症を起こし得ることが分った。治療は cyproterone acetate や medroxyprogesterone acetate を併用するが、これら薬剤は下垂体副腎皮質系機能も抑制するので、副腎抑制効果も期待できる。予防的に塩喪失型 21-OH lase 欠損に上記薬剤を使用すべきか否かについては更に検討する必要がある。リポイド過形成症では中枢性思春期早発症は起こり得ないし、症例も事実なかった。

5. 半陰陽の処置について

54例の 21-OH lase 欠損症のうち遺伝的性が女性なのは26例であったが、うち2例は法的に男性であった。この26例中外性器形成手術の既往のあるものは14例で、他の11例は未手術（1例は不明）であった。未手術11例の年齢は4歳以上が5例もあった。既手術14例の手術年齢は3歳以下10例、4歳以上4例であった。すなわち、外陰部形成手術の行われる年齢が遅れるか、放置されているものが専門病院ですらかなり多数にのぼっており、社会医学的、心理的な面からみても問題であると考えられ、今後は2~3歳までに形成手術を行うという理想的方向に向かうよう努力しなければならないと考えられた。

6. 治療目安としての検査所見

CAHの維持療法が適切に行われているか否かをチェックするための血中、尿中ホルモンや生化学所見は多数ある。それらのうち何が信頼性があるか、適切治療の基準値をどこにおくかを検討した。年齢、検採取条件、施設での測定法など多くの要素が関与するため、標準的なものを設定するためには更に検討が必要と考えられたが、今回の集計のみからは次の様なことが言えると考えられた。血清電解質を正常にすることは第一目標である。血清 17-hydroxyprogesterone (17-OH-P)、尿中 pregnanetsial (PT)、17-KS、11-deoxy KGS/11-oxy-KGS 比 (11-OI) などが比較的有用な検査と考えられ。血清レニン活性も塩喪失傾向のチェックには有用と思われた。血漿 ACTH、血清 testosterone などあまり信頼できる検査項目とは言い難かった。濃度の基準値は更に検討を要すると考えられた

が、17-OH-Pは10~20ng/ml以下、PTは生化学的方法では2mg/日、ガスクロ法では1mg/日以下、17-KSは乳児2mg/日以下、以後は5mg/日以下、11-OIは0.4以下、レニン活性は乳児10、幼児5、学童2ng/ml/hがよかろうと暫定的に考えられた。尿中17-OHCSはhydrocortisone内服のチェックに適していると考えられた。リポイド過形成症では血清Na, K, Cl, 血漿レニン活性がよい指標になると考えられた。

7. 治療目的としての理学的所見

身重、体重、骨成熟度は長期治療の良否判定に有用であるが、retrospectiveな目安になってしまい勝ちである。今回の集計でみると、身長はやや小さ目のもの(-10%)が多く、体重は2~7歳で肥満傾向を示した。骨成熟はほぼ標準範囲であった。すなわち、hydrocortisone投与量はやや多目のものが多いと考えられたが、不十分な治療による骨成熟促進やクリーゼ誘発にくらべると、この程度の過量投与は許容される範囲と思われた。リポイド過形成では骨成熟の遅れを示す傾向が強かったが、身長、体重は21-OHase欠損とほぼ同じであった。血圧は1歳未満児で高い値を示す例が比較的(1歳以後に比し)多かった。これはNaCl投与、9 α -fludrocortisone acetate, hydrocortisoneなどの投与量が低年齢でやや多いことを暗示していた。しかし乳児期ではショックを起こす危険率の高いことと考え合せると、ある程度の血圧が高いことは止むを得ないのかも知れない。皮膚色素沈着は、維持療法中はほとんど治療の適否として役に立たないことが分った。

塩喪失型副腎皮質機能障害の急性期治療の検討

神奈川県立こども医療センター 諏訪 城三
前坂 機江
立花 克彦

塩喪失型副腎皮質過形成症(CAH)(21-hydroxylase欠損27例、リポイド過形成4例)および副腎低形成1例の急性期(初期)治療について集計した。これら32例中27例は生後2カ月以下の初回治療であり、残る5例は3カ月~3歳で治療中に急性副腎不全を呈したものである。

1. 急性期の血清電解質などについて

入院時血清Naは32例中1例を除き全例が130mEq/l未満の低値、Kは全例が6mEq/l以上を示した(表1)。血液ガスは半数でしかしらべられていなかったが結果は表2の通りであった。治療後の体重から脱水の程度を集計しようとしたが記載例が少なく結論がでなかった。

2. 急性期治療

初期hydrocortisone投与量(1日量)と血清Na値とを対比させて示したのが表3である。10~



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

小児の先天性副腎皮質機能障害のうちで、最も頻度が高く、かつ重要な病患は先天性副腎皮質過形成症(CAH)である。なかでも塩喪失型 21-hydroxylase(21-OH lase)欠損とリポイド過形成は激症を呈する病型である。CAHの治療は決して容易なものではないし、その管理は長期にわたるものである。しかし、その治療法は必ずしも統一された型が確立されているわけではない。本症治療の目的は生命予後を良くするだけでなく、成長発達予後も良好なものとし、成人した時に障害を残さないようにすることも大切である。そのためには治療指針の原則を確立し、広く応用されるよう検討する必要がある。このことは、将来 CAH のマス・スクリーニングが開始された時にも、治療上の混乱をさけるのに役立つものと考えられる。