

先天性副腎過形成症

先天性副腎皮質酵素欠損症

1. 疾患名ならびに病態

先天性副腎過形成症（リポイド副腎過形成症、 3β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、 11β -水酸化酵素欠損症、 17α -水酸化酵素欠損症、 21 -水酸化酵素欠損症、P450酸化還元酵素欠損症）（小慢）

先天性副腎皮質酵素欠損症（指定難病）

先天性副腎過形成症（CAH または先天性副腎皮質酵素欠損症）は、コルチゾールおよび、あるいはアルドステロンの産生障害を起こす常染色体潜性遺伝性疾患群の総称であり、先天的な副腎ホルモン合成系の欠損が主な原因である。CAHの中で最も高頻度で（約90%）発症するのが 21 水酸化酵素欠損症（ 21 -OHD）であり、本邦での発症頻度は、約18,000～19,000人に1人である。 21 -OHD以外の疾患の正確な頻度は解っていない。

代表的な疾患である 21 -OHDでは、コルチゾール、アルドステロンの産生障害とその前駆物質の蓄積によって起こる副腎アンドロゲンの過剰が生じる。この酵素の残存活性が表現型としての重症度に影響すると考えられ、学術的に古典型、非古典型に分類される。症例の約95%以上は古典型で、さらに塩喪失型（SW）と単純男性型（SV）に分類される。古典型での重要な症状は、新生時期から男女共に生じうる副腎不全、女兒での外性器の男性化である。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

古典型 21 -OHDでは出生直後から全身の色素沈着ならびに乳輪・口唇・腋窩・外陰部を中心として黒色の色素沈着を認め、女兒は陰核肥大・共通泌尿生殖洞の遺残などの非典型的な外性器で気づかれる。日齢とともに活気・哺乳不良、嘔吐、体重増加不良を認め、重症では生後1-2週以降に副腎不全を呈する(1,2)。

P450酸化還元酵素欠損症（PORD）では、非典型的な外性器が診断の契機となる。女兒(46,XX)における陰核肥大、陰唇の癒合などの外陰部の男性化、男児(46,XY)における小陰茎、尿道下裂、停留精巣などの不完全な男性化である。非典型的な外性器に加え、d、顔面低形成、大腿骨の彎曲、上腕骨一桡骨癒合、関節拘縮、細長い指などの骨症状によりPORDの診断に至る。母親の妊娠中の男性化（低声化、ざ瘡の増加、多毛など）が特徴の一つであるが、母親の妊娠中の男性化を認めない症例もある。

リポイド副腎過形成症（LCAH）では、全身の色素沈着過剰ないしは乳輪・口唇・腋窩・外陰部を中心とした皮膚の褐色変化のみならず、哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど副腎クリーゼで発症しうる。古典型46,XY症例では、女性外性器にもかかわらず外陰部に精巣が触知できることが契機で診断に至る。古典型46,XY症例では、法

律上の性別は女性で、精巣は摘除されることが多い。古典型 46, XX 症例の 10%では思春期が初来せず、50%では成人期に早発卵巣不全を示す。

11 β -水酸化酵素欠損症 (11 β 0HD) は、女兒(46, XX)における外陰部の男性化に加え、中間産物である DOC (デオキシコルチコステロン) の過剰による若年性高血圧を生じうるが、高血圧の顕在化は出生後数年以降から青年期に生じるため、21-0HD と誤認される可能性には注意が必要である。

3 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症 (3 β HSDD) では、女兒(46, XX)における外陰部の男性化だけでなく、男児(46, XY)においても胎生期のアンドロゲン産生障害による外性器の男性化障害を生じる。

◇ 診断の時期と検査法

21-0HD、新生児マススクリーニング検査で17-0HP高値となり精査受診となる。および PORD、11 β 0HD、3 β HSDDでも、新生児マススクリーニング検査で17-0HPが上昇し発見される場合がある。検査として、血清電解質 (Na、K値)、血液ガス分析での代謝性アシドーシス、各種ホルモンの学的検査 (コルチゾール、ACTH、血漿レニン活性、アルドステロン、テストステロン*、17-0HP) を測定する(2, 3)。尿検査では尿中プレグナントリオール (PT) (1, 2)が診断に有用である。

*: テストステロンの測定は、他の代謝物との交差が大きいため、測定値の解釈には注意を要する。

治療開始後は、身長・体重の推移、血圧を確認すると共に、1歳以降では骨年齢の測定も行いながら、適正治療量を総合的に評価する。ヒドロコルチゾン (HC)、フルドコルチゾン (FC) 投与量の生化学的指標として早朝内服前の血清17-0HPとPTに加え、血圧、血清電解質、血漿レニン活性/濃度を用いる(1-3)。

21-0HD、11 β 0HDでは女兒の外性器男性化[46, XX 性分化疾患(DSD)]、LCAHでは男児の外性器男性化障害(46, XY DSD)、PORC、3 β -HSDでは46, XX DSDおよび46, XY DSDいずれも生じるため、非典型的な外性器が診断契機となりうる。いずれの病型においても古典型では副腎不全を生じるため、早期診断が望まれる。

◇ 治療法

21-0HDに対する治療を記載する。診断後は、速やかなHC薬投与を行う。重症例では50 mg/m²/回静脈注射後、50~100 mg/m²/日の持続点滴投与がひとつの方法である。経口可能となれば経口薬で維持量への減量を行う。明らかな副腎不全を認めない場合ではHC 25-50 mg/m²/日を初期量として経口投与する。維持療法におけるHC投与量は、10-20 mg/m²/日 (幼児期以降は10-15 mg/m²/日) となるが、過少投与、過剰投与を避けるように慎重に個別に設定することが奨められる(4)。思春期年齢では15-25 mg/m²/日程度に投与量は増大する。塩喪失型では初期よりFC 0.05-0.2mg/日を併用投与し、乳児期では必要に応じ0.1-0.2 g/kg/日のNaClを投与する。成長期の維持療法には、成長への影響を考慮し、長時間作用型の糖質コルチコイド製剤は原則として使用しない。外性器異常に対しては生後2~3歳頃までに外性器形成術を行うことが多い(1)。

PORC では、常時内服を行う症例は少ない。ACTH 負荷試験によるコルチゾールの分泌低下症例には、発熱時や胃腸炎罹患時に、ストレス量としての HC を投与する。投与量は 50-100

mg/m²/日を内服させるよう指導する。副腎クリーゼ時には、50 mg/m²/回のボラス投与後、100 mg/m²/日を経静脈的に投与する。女性（46, XX）で二次性徴の発現や進行が遅延している場合には、エストロゲンを補充し、エストロゲン・プロゲステルゲン療法へ移行する。男性（46, XY）で二次性徴の発現や進行が遅延している場合にはテストステロンエナント酸エステルを1回 25 mg、4週間毎筋注し、6か月継続。その後1回 50 mgに増量し、6か月継続。以後1回 125 mgに増量し、継続する。思春期以降は1回 125 mgを2週間毎、あるいは1回 250 mgを4週間毎に継続する。頭蓋骨縫合早期癒合症を認める場合には、脳神経外科による診療を必要とする。大腿骨の彎曲、上腕骨一桡骨癒合、関節拘縮などの骨症状が日常生活動作（Activities of Daily Living：ADL）障害の原因となる場合には、外科的治療の可能性もあり、整形外科医による診療が必要である。

LCAH では、症状や検査所見に応じて、グルココルチコイド、ミネラルコルチコイド、性ホルモン各種の補充療法を行う。グルココルチコイドの投与量については、21-OHD の治療量を上限とし、それ以下に設定する。ミネラルコルチコイドの投与量については、21-OHD の治療量に従う。古典型 46, XY 症例で精巣を摘出した場合、古典型 46, XX 症例で二次性徴の発現や進行が遅延している場合には、エストロゲンを補充する。古典型 46, XX 症例では必要に応じてエストロゲン・プロゲステルゲン補充を行う。

11βOHD では、21-OHD の治療量を上限として、グルココルチコイド投与を行う。DOC の作用により、通常、ミネラルコルチコイドの補充は必要ではない。十分なグルココルチコイド投与下でも高血圧が持続する場合、降圧薬（スピロノラクトン、カルシウム拮抗薬、アミロライドなど）を併用する。

3βHSDD では、21-OHD の治療に準じて、グルココルチコイド、ミネラルコルチコイドの補充を行う。男女ともに性腺機能低下のリスクが推察されるが、適切なグルココルチコイド補充が為されれば、自然経過で二次性徴を遂げる症例が多い。

◇ 合併症および障がいとその対応

成長抑制、肥満：主にHC過剰により認められるため、減量等の投与量調整を行う。成長促進、骨年齢促進：ACTH抑制不十分に伴う副腎アンドロゲン過剰により認められるため、HC治療量増量を検討する。ゴナドトロピン依存性思春期早発症を合併した際にはLHRHアナログによる性腺抑制治療を併用する。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

マススクリーニングの普及によって、大半の 21-OHD 患者は、新生児期に診断されるようになったため、小児（内分泌）科医の介入は新生児期より開始される。11βOHD, 3βHSDD, PORD も 17-OHP が上昇するため、マススクリーニングで発見されることもある。乳幼児期は患者・患者家族との関係性の構築に努めるとともに、就学以降は患者の心理的発達段階に応じて、治療に対する自立および主体性の獲得を目標としたサポートを進めていく。移行期にはチェックリストなどを用いながら理解度を確認し、療養行動や将来的な健康管理に対する理解を深めていく。カウンターパートとして内分泌代謝内科に加え、特に拳児や不妊に対して、産婦人科・泌尿器科や臨床遺伝科との連携も必要となる。PORD の骨症状に対しては、

整形外科との連携が必要となる。怠薬等による副腎不全を避けるだけでなく、中長期的な合併症を予防していく上で、移行期医療は重要な役割を担う。

◇ 成人期の診療の概要

成長の完了した移行期・成人期の治療は、治療量不足による副腎皮質ホルモン欠乏症状、ゴナドトロピン分泌異常、女性の男性化・月経不順、性腺の副腎遺残腫瘍を起こさせないことを目的とする。同時に、糖質コルチコイド過剰による医原性クッシング症候群、鉍質コルチコイド過剰による高血圧を生じない至適治療量を検討する必要がある。21-OHDなどでは、治療量不足によるゴナドトロピン分泌抑制、女性の男性化・月経不順、性腺の副腎遺残腫瘍を起こさせないことも目的とする。鉍質コルチコイドの必要量は、成人期以降減少するため注意を要する。また、精神的健康、行動上の問題や女性での小児期手術に関連した腔狭窄、尿路感染症などにも注意が必要である。

至適治療量の設定やモニタリング指標として、21-OHDでは、早朝17-OHP 400-1200 ng/dLが提唱されているが、投与量、設定範囲は個別化が必要である。血圧、BMI、Cushing徴候の有無などの身体所見を継続して定期的に評価する。ゴナドトロピン抑制の有無のための血中ゴナドトロピン測定、鉍質コルチコイドの治療量評価のための血圧・血中K値・血漿レニン活性のモニタリングも行われる。精巣の副腎遺残腫瘍に対しては定期的な精巣超音波検査が推奨される一方、卵巣の評価は腹部超音波検査では難しいこともある。

PORD、LCAH、3βHSDDでは、必要な症例に対して、性ホルモン補充療法を継続する。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

上述のように、至適治療量は個別化を要するとともに、年代に応じて変化するため、適切な評価と対応が求められる。

◇ 生殖の問題

適切に治療された21-OHD患者の大部分は妊孕性が維持されると考えられているが、治療量の不足は不妊の原因となりうる。女性では、アンドロゲン過剰による卵巣機能低下の他、手術に関連した腔狭窄による性交障害なども不妊の原因となりうる。性交頻度が低いことが報告されており(5)、精神的なサポートや泌尿器科・婦人科の継続的なケアが求められる。妊娠期の推奨治療量は確立されておらず、個別に至適治療量を検討する必要があるため、計画的な妊娠・出産およびCAH治療に精通した産婦人科医や生殖内分泌科医、内分泌内科医との連携が推奨される(6)。男性の生殖能低下は、精巣の副腎遺残腫瘍の存在や副腎アンドロゲン過剰による低ゴナドトロピン性性腺機能低下症による。11βOHDでも、上述の問題点に関して、21-OHDと同様の注意が必要である。3βHSDDでは、(副腎および性腺の)性ステロイド合成障害により、二次性徴の進行不全や排卵障害／造精障害に伴う不妊を来しうる。PORDでは、現在まで、男性(46,XY)、において、拳児を得た症例は報告されていない。本症は常染色体潜性遺伝性疾患であり、次世代での再罹患率は低い。LCAH(古典型)の46,XY症例では、精巣を摘出されることが多く、生殖能力は望めない。46,XX症例では、排卵誘発に加えて、妊娠初期にプロゲステルジェンを補充することで拳児に至ったとの報告が散見される。非古典型46,XX症例では、プロゲステルジェン補充は必須ではなく、排卵誘発なしに

自然妊娠したとの報告もみられる。46, XX 症例では、古典型非古典型にかかわらず、卵巣嚢腫などによる卵巣茎捻転のリスクがあるため、超音波検査などによる定期的なサーベイランスが必要となる。

CYP21A2遺伝子解析は、現在コマーシャルラボで可能（保険未収載）であり、約90%の患者で遺伝子異常を同定できるとされる。21-OHDは常染色体潜性遺伝性疾患であり、もしパートナーがともに既知の変異の保因者であった場合、児が罹患する可能性は25%である。次子に対する出生前診断・治療は、母体に胎盤移行性のあるDEXを投与することにより、21-OHD罹患女児の外性器男性化の軽減、外科的手術の回避を目的とする治療であるが、非罹患児のステロイド曝露や治療を受けた児の長期予後、健常母体の長期予後など不明な点も多く、未だ確立した治療法ではないことを考慮する必要がある。

POR, STAR, CYP11B1, HSD3B2遺伝子解析も、現在コマーシャルラボで可能（保険未収載）である。遺伝学的確定診断は、CAHの病型確定や適切な遺伝相談に有用な場合がある。

◇ 社会的問題

就学年齢前後では、内服薬のアドヒアランス低下を予防することが重要である。主として昼食後などの内服の実施と大人による確認が望ましい。患者自身で自立した内服が可能となる状況までは、担任教諭（保育士）・養護教諭・保護者による内服確認が望まれる。また、園や学校との連携・協力体制の構築も重要である。発熱時などの体調不良時にはステロイド補充等、速やかな対応を要することから、園や学校での担任教諭（保育士）・養護教諭とこまめに連絡をとることが望ましい。就労時は、就職先として定期内服・定期受診が継続でき、不規則勤務がなく体調が安定しやすい、といった環境で就労できるように考慮する。相談窓口（ハローワーク）や就職先の上司など職場のキーパーソンに対して、職場でも内服継続が必要であること、定期的な病院受診や体調不良時に休暇を要することも説明しておくことよい。一人暮らしの場合は、体調不良時での対応で孤立しないよう、関係の医療機関や勤務先、家族との連携体制を確認しておく。緊急時用のカード（病名、処置、緊急連絡先を記載）の携帯も推奨される。DSDとしての側面から、多職種チームによる心理・社会的なサポートを小児期より継続することが望まれる。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

CAHは、20歳まで小児慢性特定疾病事業の対象疾患である。多くの場合、新生児期より治療が開始され、成人期も継続されるため、難病特定疾患事業による支援へ移行する。

小児慢性特定疾病医療費助成制度：治療で薬物療法を1剤以上行っている場合、助成の対象となる。

難病医療費助成制度（指定難病）：以下の場合、助成の対象となる。

- 1) 血中コルチゾールの低下を認める
- 2) 負荷試験への反応性低下
- 3) 何らかの副腎不全症状がある
- 4) ステロイドを定期的に補充している者

◇ 生活支援

適切な治療が行われていれば、生活支援や家事援助は不要である。

【参考文献】

- 1) 日本小児内分泌学会マス・スクリーニング委員会他：21 水酸化酵素欠損症の診断・治療のガイドライン（2014 年改訂版）
https://jspe.umin.jp/medical/files/guide20140513_2.pdf
- 2) 田島敏広. 21 水酸化酵素欠損症. 小児内分泌学改訂第 2 版, 2016;371-377.
- 3) Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, Reynolds JC, Hanna RM, Merke DP. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyper-plasia. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:4429-4438.
- 4) 天野直子. 小児慢性疾患の成人期以降の現状と問題点：副腎皮質機能低下症（21 水酸化酵素欠損症）について. 小児科臨床 Vol69 No4 2016;639-642 日本小児医事出版社
- 5) Almasri J, Zaiem F, Rodriguez-Gutierrez R, Tamhane SU, Iqbal AM, Prokop LJ, Speiser PW, Baskin LS, Bancos I, Murad MH. **Genital Reconstructive Surgery in Females With Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis.** J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:4089-4096.
- 6) Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:4043-4088.

【文責】

日本小児内分泌学会