

原 著

## 長期の静脈栄養をおこなっている腸管不全患者4例における内分泌学的検討

東京都立小児総合医療センター内分泌・代謝科

後藤 正博 仁科 範子 長谷川行洋

### 要 旨

静脈栄養 parenteral nutrition (PN) の発達により腸管不全の患者の救命が可能となってきたが、小児科領域においては乳児期からの栄養管理や感染制御が困難であるために長期生存者は今なおまれであり、内分泌学的合併症についての報告は少ない。私たちは当院で長期 PN 管理を行っている小児期発症の腸管不全患者について吸収、栄養の評価と内分泌学的検査を行い、成長障害、骨代謝異常、性腺機能異常の観点から検討をおこなった。

対象は7～23歳の4名(男子1名、女子3名)。基礎疾患は広範囲 Hirshsprung 病1名、Hirshsprung 病類縁疾患1名、短腸症候群2名。PN 開始時年齢は0～7歳、開始後の期間は7～23年。PN 投与量は760～1,532kCal/日(年齢別性別のエネルギー必要量の51～71%)で、全例がPNの他に経口摂取をしていた。身長SDスコアは-3.3～0.8SDで低身長は必発ではなく、内分泌学的異常の関与も否定的であった。腰椎の骨塩量 z-score は-4～-2.2SDと全例で低下しており、2例でVit D 欠乏の関与が示唆された。思春期年齢以降の女子2名には続発性無月経、思春期発来の遅延が見られたが、低栄養による可逆的なものと考えられた。

キーワード：静脈栄養、腸管不全、代謝性骨疾患、低身長、性腺機能

### はじめに

静脈栄養(PN)による長期管理の発達・普及により、十分な経腸栄養が困難な病態にある患者の長期生存が可能になった。小児科領域においても、出生後早期より腸閉塞症状を呈する広範囲 Hirshsprung 病、Hirshsprung 病類縁疾患、何らかの後天的な要因のために小腸の広範囲切除をおこなった結果生じる短腸症候群などの腸管不全を持つ児がPNにより救命できるようになってきている<sup>1)～3)</sup>。

しかしながら乳児期からの栄養管理や感染制御が困難であるために長期の生存者は現在もなおまれであり、その実態調査は少ない<sup>2)3)</sup>。長期PN患者の内分泌学的異常についてはこれまでに成人領域で高カルシウム尿症と骨塩量低下を呈する代謝性骨疾患という病態が知られているが<sup>4)5)</sup>、小児においては骨代謝<sup>6)</sup>や成長障害に関する検討<sup>1)2)8)</sup>が散見される程度である。わが国からは著しい成長障害と高カルシウム尿症を呈した女児が報告されているが<sup>7)</sup>、PNで長期管理されている腸管不全の小児の内分泌学的異常についてのまとまった報告はない。

小児期に発症した腸管不全の患者における成長障

害/低身長、骨塩量の低下/骨粗鬆症、二次性徴の遅れ/月経異常といった症状の内分泌学的評価にあたっては、それらの患者の栄養学的側面とともに検討する必要がある。これらの患者においてはPNからの多量の栄養摂取が肝障害を進行させ死亡原因となりうることから<sup>9)</sup>、長期にわたって栄養制限がおこなわれ、必要なエネルギー量を十分に投与されていないことが多いからである。しかし、これまでに栄養学的側面と合わせて内分泌学的な長期予後を検討したまとまった報告も小児では存在しない。

今回、私たちは当院でPNを用いて長期管理を行っている小児期発症の腸管不全患者について吸収、栄養の評価と内分泌学的検査を行った。成長障害は栄養障害のために高率に起こるが必発ではなくホルモン分泌不全によるものではないこと、骨塩量の低下は小児期からすでに始まっており成長が保たれている者でも起こりうること、性腺機能異常は低体重、体重減少による可逆的なものであり性腺機能低下症に起因するものではないことを明らかにした。

### 対象と方法

当院の前身である東京都立八王子小児病院および都立清瀬小児病院から小児期発症の腸管不全のために2年以上にわたって長期PNを行っている患者6名(4～23歳)を対象とした。

このうち、乳児期の低酸素性脳症による精神運動発

(平成23年4月11日受付)(平成24年10月22日受理)

別刷請求先：(〒183-8561)府中市武蔵台2-8-29

東京都立小児総合医療センター内分泌・代謝科

後藤 正博

表1 4症例の臨床経過のまとめ

	症例1	症例2	症例3	症例4
年齢	7歳	23歳	14歳	15歳
性	女	女	男	女
診断	Hirschsprung病	Hirschsprung病 類縁疾患	短腸症候群	短腸症候群
在胎週数	38週6日	41週	38週	38週6日
出生時体重 (g)	2,792	3,700	2,870	3,306
PN開始時年齢	0歳	0歳	0歳	7歳4か月
残存小腸 (cm)	45	60	2.7	0
PN栄養量 (kCal) (A)	760	1,380	1,532	1,150
年齢別性別エネルギー必要量 (kCal) (B)	1,450	1,950	2,500	2,250
(A)/(B)	0.52	0.71	0.61	0.51
PNからのビタミンD投与量 ( $\mu$ g/日)	5	10	10	4.5
現在の身長 (cm)	111.2	154.2	172.0	139.8
身長SDスコア (SD)	-1.9	-0.7	0.8	-3.3
目標身長 (cm)	159	156.5	178	155.3
目標身長のSDスコア (SD)	0.2	-0.3	1.2	-0.5
現在の体重 (kg)	19.4	41.9	50.7	31.7
体重SDスコア (SD)	-1.0	-1.4	-0.6	-2.4
肥満度 (%)	2.1	-11.2	-19.0	-8.4

遅延滞があり、管理上の理由で栄養摂取を制限している1名と、検査について家族の同意が得られなかった1名を除いた4名(7~23歳, 男子1名, 女子3名)について検討した。基礎疾患は広範囲Hirschsprung病1名, Hirschsprung病類縁疾患1名, 短腸症候群2名であった(表1)。

一般的な血清, 尿生化学項目と血清中TSH,  $fT_3$ ,  $fT_4$ については院内検査室で測定し, IGF-1, GH, 25水酸化ビタミンD [25(OH)D],  $1\alpha, 25$ 水酸化ビタミンD [ $1\alpha, 25$ (OH) $_2$ D], iPTH, LH, FSH, エストラジオール( $E_2$ ), テストステロン, プレアルブミン, トランスフェリン, レチノール結合蛋白, 便中脂肪についてはSRL社に, D-キシロース吸収試験における尿中D-キシロースの測定についてはBML社に委託した。なお,  $E_2$ は日立製作所ECLIAキット, 25(OH)DはDiaSorin社RIAキットを用いて測定した。IGF-1SDスコアはIsojimaら<sup>10)</sup>のデータをもとに算出した。腰椎の骨塩量はDXA QDR-4500 (Hologic社)を用いて測定し, 6~20歳未満では西山ら<sup>11)</sup>が標準化した正常値をもとに, 20歳以上では日本骨代謝学会が原発性骨粗鬆症の診断基準<sup>12)</sup>に掲載している基準値をもとに年齢相当のz-scoreを算出した。

## 症 例

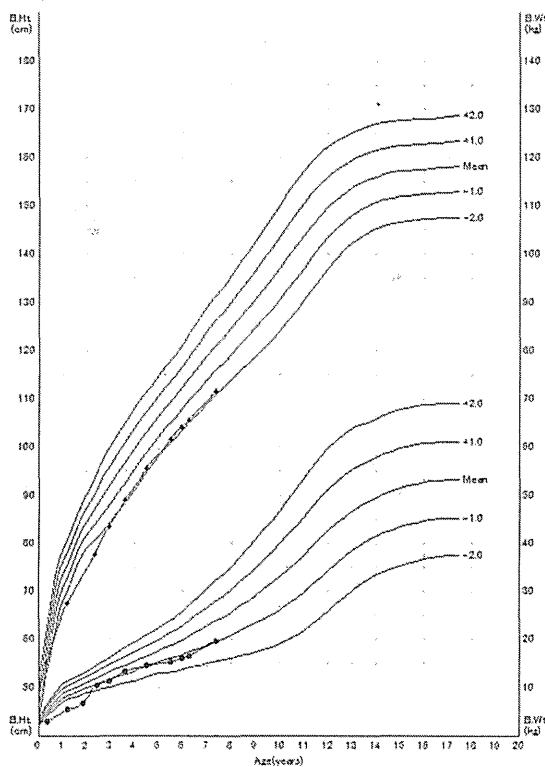
【症例1】7歳女子

診断: 広範囲Hirschsprung病

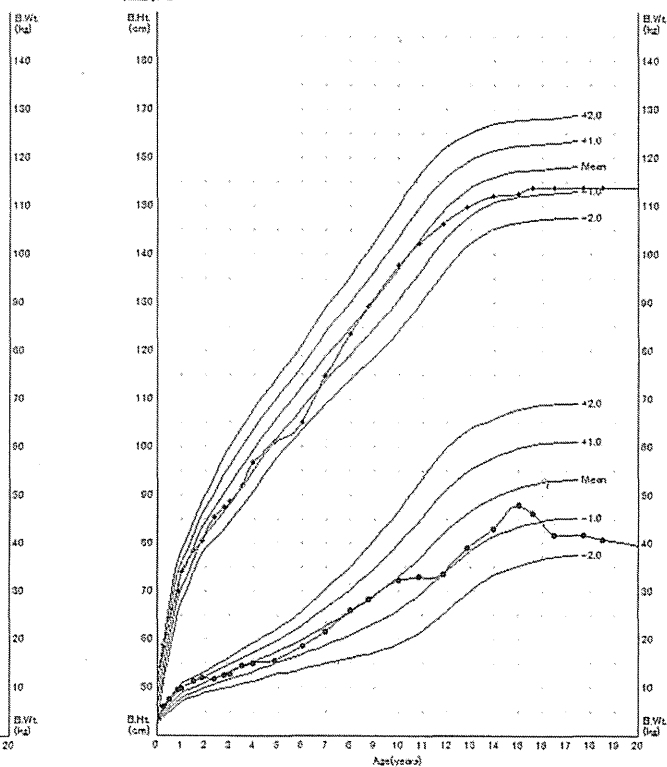
経過: 妊娠34週から腸管拡張を指摘されていた。在

胎38週6日に予定帝王切開で出生。出生時体重2,792g。日齢0の注腸造影で回腸閉鎖症が疑われ同日に開腹したが, 閉鎖を認めなかった。次にHirschsprung病を疑い生検をおこなった結果, 空腸, 回腸, 虫垂, 横行結腸に無神経節を認め上記と診断し, 回腸瘻を造設した。経腸栄養を可能とする目的で後日, 蠕動のない回腸52.5cmを切除し, 回腸瘻からの経腸栄養剤の注入とPNにて栄養管理をおこなった。しかし, 高度の脱水を呈する腸炎を繰り返したために十分な経腸栄養が困難であったことに加え, 約30回のカテーテル感染のエピソード, PNからのカロリー投与の増量により胆汁うっ滞性肝機能障害を合併したことから, カロリー摂取量の増量に難渋した。2歳時にはPNから511kcal(年齢別性別のエネルギー必要量の57%)が投与されていたが, 2歳2か月時の体重は7.8kg(-2.9SD)と低体重を認めた。その後, 経口摂取の増量が可能となってから体重は徐々に増加し, 3歳時には11.5kg(-1SD)まで改善した(図1)。2歳6か月時に回腸瘻については閉鎖し, 空腸回腸結腸側々吻合術と空腸瘻S状結腸瘻造設術を施行した。残存小腸は45cm(空腸40cm, 回腸5cm)。大腸は上行結腸の一部から横行結腸, 下行結腸までを切除し, S状結腸は残存している。現在の栄養はPN760kcal(年齢別性別のエネルギー必要量の52%, 糖10.7g/kg/日, アミノ酸1.3g/kg/日)+経口摂取(約1,500kcal)で, 7歳4か月現在の身長111.2cm(-1.9SD), 体重19.4kg(-1.0SD)となっている(図1, 表1)。

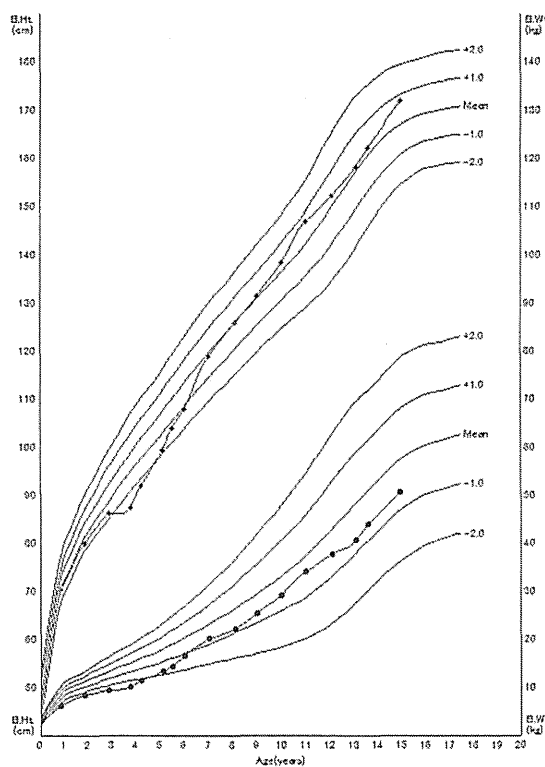
症例 1



症例 2



症例 3



症例 4

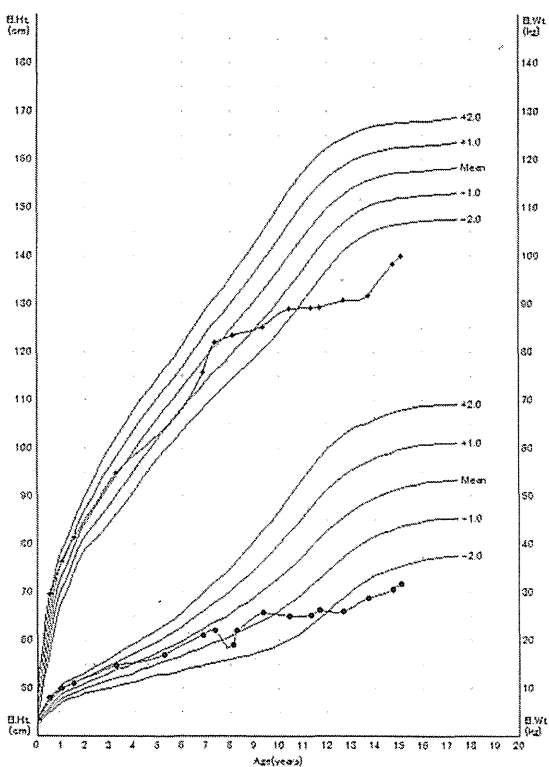


図1 症例1～4の成長曲線  
 低体重は4例すべてに認めるが、成長障害が顕著なのは症例1, 4のみであった

表2 吸収試験, 栄養評価の結果

	症例1	症例2	症例3	症例4	参考値
D-キシロース吸収試験 (g)	未施行	未施行	未施行	*0.3	≥1.5
便中脂肪	1+	(-)	(-)	*3+	
アルブミン (mg/dL)	3.8	3.2	4.6	**3.9	3.8~4.8
プレアルブミン (mg/dL)	20	19.5	25.1	**18.7	22~40
トランスフェリン (mg/dL)	312	287	254	**149	200~340
レチノール結合蛋白 (mg/dL)	2.5	2.2	2.9	**2.4	1.9~4.6

症例1は6歳5か月, 症例2は22歳10か月, 症例3は14歳6か月時にそれぞれ検査施行  
症例4の\*は11歳3か月, \*\*は14歳9か月時に施行

検査結果(6歳5か月時): 便中脂肪陽性で吸収障害を認め, 栄養状態の指標はアルブミン3.8mg/dL, プレアルブミン20mg/dL, レチノール結合蛋白2.5mg/dLと軽度低下していた(表2). IGF-1は92ng/mL(-1.3SD)と正常で, 甲状腺機能, 骨年齢(Greulich-Pyle法; G-P法)も正常だった. 血清Ca9.1mg/dL, P5.4mg/dL, Al-P639U/Lはいずれも正常だった. 25(OH)D4.2ng/mL,  $1\alpha, 25(OH)_2D$ 13pg/mLといずれも低値であったが, iPTHも8.6pg/mLと低値であり, 尿中Ca/Cr比も0.54と軽度高値であった. 腰椎の骨塩量z-scoreは-2.2SDと低下していた. 超音波で腎尿路系の結石はみられなかった.

#### 【症例2】23歳女性

診断: Hirshsprung病類縁疾患(神経節細胞減少症)  
経過: 在胎41週, 体重3,700g, 体長52cmにて出生. 日齢1に小腸閉鎖の疑いで開腹したが閉鎖は認めず, Hirshsprung病を疑い, 生検と回腸瘻造設術を施行した. その後に空腸から結腸の神経節細胞減少症による機能的腸閉鎖症と診断し, 数回にわたって腸切除を施行している. 残存小腸は60cmだが回腸は残っておらず, 大腸もほとんど切除している. 新生児期よりPNにて栄養され, 1歳10か月時には857kcal(年齢別性別のエネルギー必要量の95%), 6歳10か月時には1,120kcal(同77%)が投与されていた. 10歳時より間欠的PNに変更され体重が停滞したが, 12歳9か月時よりPN投与量を1,680kcal(同75%)に増量して体重増加が見られるようになった(図1). しかし, 浮腫を合併したために14歳8か月より1,380kcal(同62%)に減量したところ, その後体重が減少して11歳時よりほぼ定期的であった月経は19歳頃より不規則, 20歳時に続発性無月経となった. 肝機能障害は見られていなかった. 21歳時に婦人科を受診した際の内分泌学的検査ではLH7.41mIU/mL, FSH4.23mIU/mL,  $E_2$ 19pg/mLで, 超音波検査で多のう胞性卵巣と診断されていた. Kaufmann療法を開始されていたがその後に体重が回復し, 22歳7か月より月経が再び自然に見られる

ようになった. カテーテル感染, 腸閉塞, 脱水等で30回以上入院を繰り返している. 現在の栄養はPN1,380kcal(エネルギー必要量の71%, 糖7.0g/kg/日, アミノ酸1.2g/kg/日)+経口摂取(約200kcal). 23歳7か月現在の身長154.2cm(-0.7SD), 体重41.9kg(-1.4SD)となっている(表1).

検査結果(22歳10か月時): 便中脂肪は陰性であった. 栄養状態の指標はアルブミン3.2mg/dL, プレアルブミン19.5mg/dL, レチノール結合蛋白2.2mg/dLと低値であり, 低栄養の状態にあると考えられた(表2). IGF-1は147ng/mL(-2.2SD)と低値であった. 血清Ca, Pは経過中の変動が激しく低値となることもあったが, 22歳10か月時にはそれぞれ9.6mg/dL, 4.5mg/dLと正常で, Al-Pも446U/Lと正常であった.  $1\alpha, 25(OH)_2D$ 6.6pg/mLと低値を認めたが, 25(OH)D21ng/mL, iPTH18.5pg/mLと正常であった. 腰椎の骨塩量z-scoreは-3.4SDと低下していた. 超音波で腎尿路系の結石はみられなかった. LH, FSH,  $E_2$ は正常であった(表3).

#### 【症例3】14歳男子

##### 診断: 短腸症候群

経過: 在胎38週, 体重2,870gにて出生. 日齢2に腸回転異常症に起因する中腸軸捻転のために広範囲小腸壊死があり, 日齢3に広範囲小腸切除を施行して短腸となり, その後よりPNを継続している. 残存小腸は十二指腸側から2.7cmだが, 成長してからのレントゲンでは30cm長の小腸様構造物が見られた. 大腸は全長を温存している. 新生児期よりPNと経腸栄養の併用がおこなわれていたが, 1歳頃よりトランスアミナーゼ100~300U/Lの肝機能障害が出現したために経静脈的に十分な栄養が入られず(2歳1か月時に240kcalで年齢別性別のエネルギー必要量の24%), 2歳10か月時の身長86cm(-1.7SD), 体重9.31kg(-2.8SD)と発育不良であった. 3歳10か月よりPNからのカロリー量を580kcal(同45%)に増量したのちに身長, 体重の改善が見られるようになった. 現在の栄養

表3 内分泌学的検査の結果

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	参考値
IGF-1 (ng/mL)	92	147	398	***117	
IGF-1 SD スコア (SD)	-1.3	-2.2	0.7	***-3.8	
GH 頂値 (ng/mL)	未施行	未施行	未施行	****13.65	
TSH (μIU/mL)	1.249	1.393	1.218	***1.462	0.5~5
fT <sub>3</sub> (pg/mL)	5.41	2.4	3.45	***3.74	2.3~4.3
fT <sub>4</sub> (ng/dL)	0.83	0.9	0.96	***0.89	0.9~1.7
骨年齢 (G-P 法)	6歳3か月 (6歳5か月時)	未施行	14歳6か月 (14歳6か月時)	11歳 (14歳3か月時)	
血清 Ca (mg/dL)	9.1	9.6	9.4	***9.3	9.1~10.3
血清 P (mg/dL)	5.4	4.5	4.8	***5	3.9~5.8
Al-P (U/L)	639	446	981	***1,455	460~1,250
25 (OH) D (ng/mL)	4.2	21	25	***16	10~30
1α, 25 (OH) 2D (pg/mL)	13	6.6	42.8	***55.2	20~70
iPTH (pg/mL)	8.6	18.5	22.6	***121	10~65
尿中 Ca (mg/dL)	3.7	14.3	3.4	***9.4	
尿中 P (mg/dL)	2.9	12	6	***15.5	
尿中 Cr (mg/dL)	6.91	62.31	17.32	***78.33	
Ca/Cr 比	0.54	0.23	0.20	***0.12	
骨塩量 z-score (SD)	-2.2	-3.4	-2.8	***-4.0	
腎臓超音波	結石なし	結石なし	結石なし	***結石なし	
LH (mIU/mL)	<0.1	4.13	1.87	***1.4	
FSH (mIU/mL)	2.35	3.55	4.44	***4.64	
エストラジオール (pg/mL)	<10	52	未施行	***14	
テストステロン (ng/mL)	未施行	未施行	2.95	未施行	1.31~8.81

症例1は6歳5か月、症例2は22歳10か月、症例3は14歳6か月時にそれぞれ検査施行  
 症例4の\*\*\*は14歳6か月、\*\*\*\*は12歳9か月時に施行

はPN 1,532kcal(同61%, 糖6.6g/kg/日, アミノ酸0.8g/kg/日)+経口摂取(約2,300kcal). 二次性徴は自然に発来しており, 現在は Tanner stage 3度となっている. 14歳11か月現在の身長172cm (+0.8SD), 体重50.7kg (-0.6SD)であった(図1, 表1).

検査結果(14歳6か月時): 便中脂肪は認めなかった. 栄養状態の指標もアルブミン4.6mg/dL, プレアルブミン25.1mg/dL, トランスフェリン254mg/dL, レチノール結合蛋白2.9mg/dLといずれも正常であった(表2). IGF-1は398ng/mL(0.7SD)と正常で, 甲状腺機能も正常, 骨年齢(G-P法)も暦年齢相当であった. 血清Ca 9.4mg/dL, P 4.8mg/dL, Al-P 981U/L, 25(OH)D 25ng/mL, 1α, 25(OH)2D 42.8pg/mL, iPTH 22.6pg/mLといずれも正常であったが, 腰椎の骨塩量 z-scoreは-2.8SDと低下していた. 超音波で腎尿路系の結石はみられなかった. 性腺機能についてはLH 1.87mIU, FSH 4.44mIU/mL, テストステロン2.95ng/mLと思春期の男子としては正常な値であった(表3).

【症例4】15歳女子  
 診断: 短腸症候群

経過: 在胎38週6日, 出生体重3,306g. 生来健康であったが, 7歳4か月時に中腸軸捻転による腸壊死のため回腸から上行結腸を切除した. 7歳7か月時におこなった3回目の手術で小腸は全切除した. 十二指腸と結腸を吻合し, 胃瘻を造設している. 大腸は横行結腸からS状結腸まで残存している. 発症時の身長122cm (+0.3SD), 体重22kg (-0.3SD)と発育は正常であったが, 発症後は8歳2か月時に19kg(-1.4SD)まで体重が減少した. PNから820kcal(年齢別性別のエネルギー必要量の48%)の栄養投与をおこない, 9歳4か月には身長125.2cm(-1.2SD), 体重25.6kg(-0.7SD)となったが, ALT 100~300IU/Lの肝機能障害が続くことからPNからの栄養は増量できず, 成長率の低下と体重の増加不良が見られていた. 10歳7か月より運動後の腰痛, 関節痛が出現. その後に症状が悪化したため11歳4か月時に腰椎の骨塩量を検査したところ, z-scoreは-5.0SDと著しい低下を認めた. 11歳5か月時よりビスホスホネート製剤(当初はパミドロネート0.6~3mg/kg/回×3~4回/年, 2年10か月後よりゾレドロン酸0.0125~0.05mg/kg/回×4回/年)の

表4 長期PN管理をおこなった腸管不全患者の身長予後

	Moukarzel (1994)	Ikema (2000)	Colomb (2002)	自験例 (2012)
症例数 (名)	6	1	16	4
基礎疾患 (名)	短腸症候群 5 Crohn 病 1	Hirschsprung 病 1	短腸症候群 5 難治性乳児下痢症 4 Hirschsprung 病 4 類縁疾患 Hirschsprung 病 3	Hirschsprung 病 1 Hirschsprung 病 1 類縁疾患 短腸症候群 2
年齢 (歳)	9.5 ~ 16	5	8 ~ 16	7 ~ 23
PN 期間 (年)	5 ~ 10	5	8 ~ 16	7 ~ 23
*PN からの栄養量の割合	不明	0.8	0.65 ± 0.28	0.51 ~ 0.71
身長 SD スコア	< -1	-4.2	-1.5 ± 1.3	-3.3 ~ 0.8
体重 SD スコア	不明	-1.8	-0.7 ± 0.8	-2.4 ~ -0.6

\*PN 栄養量/年齢別性別エネルギー必要量

投与を開始し腰痛は軽快している。二次性徴の遅延が見られていたが、12歳10か月にPNからの栄養量が1,150kcalに増量されてから体重の改善傾向、14歳2か月より乳房発育を認め、同じ頃より成長率の増加も認めている。現在の栄養はPN 1,150kcal(年齢別性別のエネルギー必要量の51%、糖7.9g/kg/日、アミノ酸1.3g/kg/日)+経口摂取(カロリー量の詳細は不明)。15歳1か月現在の身長139.8cm(-3.3SD)、体重31.7kg(-2.4SD)となっている(表1)。

検査結果:11歳3か月時に施行した5g経口法のDキシロース吸収試験では5時間後の尿中Dキシロースは0.3gと低下し(正常は1.5g以上)、便中脂肪も3+と陽性であり、糖質、脂質の吸収障害が明らかであった。栄養状態の指標では14歳9か月時のアルブミン3.9mg/dL、プレアルブミン18.7mg/dL、トランスフェリン149mg/dL、レチノール結合蛋白2.4mg/dLといずれも正常下限か低値であった(表2)。IGF-1は14歳6か月時に117ng/mL(-3.8SD)と低値であったが、12歳9か月時に施行されていたアルギニン負荷試験でのGH頂値は13.65ng/mLと正常であり、成長ホルモン分泌不全は認めなかった。甲状腺機能も正常であった。骨年齢(G-P法)は14歳3か月時に11歳と著明な遅れを認めた。血清Ca 9.3mg/dL、P 5mg/dLは正常、血清ALP 1,455U/Lは思春期年齢としては正常であった。1 $\alpha$ , 25(OH) $_2$ Dは55.2pg/mLと正常であったが25(OH)Dは16ng/mLで、iPTHも121pg/mLと亢進していることからビタミンDは不足していると考えられた。腰椎の骨塩量z-scoreも-4.0SDと低下していた。超音波で腎尿路系の結石はみられなかった。LH、FSH、E $_2$ は正常であった(表3)。

### 考 察

これまで長期PN管理をおこなっている腸管不全の

小児の実態についての報告は少なく、内分泌学的検討をおこなっているものはわずかである<sup>130-8)</sup>。その理由としては広範囲Hirschsprung病やHirschsprung病類縁疾患、短腸症候群などの長期PN管理を要する慢性腸疾患の小児では、腸内容うっ滞による腸炎やbacterial translocation、あるいはカテーテル感染のために菌血症や敗血症に陥りやすいこと<sup>13)</sup>、また長期PN管理では肝不全や腎障害のリスクも高いために、新生児期から乳児期の臨界期を乗り切ることが近年に至るまで困難であったことが挙げられる<sup>131)14)</sup>。

今回の検討から、腸管不全の小児では低身長が多いが必発ではないことをあらためて確認した。症例1,4の身長SDスコアは目標身長のSDスコアより-2.1~-2.8SD低く、成長障害が顕著であったが、症例2,3については目標身長のSDスコアに近い身長SDスコアとなっていた。過去の文献ではMoukarzelら<sup>8)</sup>が検討した6例では全員に-1SD未満の低身長が見られ、わが国からもIkemaら<sup>7)</sup>が5歳のHirschsprung病の女児で-4.2SDの低身長があったと報告している一方、Colombら<sup>1)</sup>の報告した16人の腸管不全の小児では平均身長SDスコアは-1.5SDと低かったが2SDの高身長を呈した者も見られている(表4)。

腸管不全の小児に多く見られる低身長は内分泌学的異常に起因するものではないと考えられる。Ikemaら<sup>7)</sup>の症例ではアルギニン、GRF、グルカゴシンプロプラノロール負荷試験に対するGHの反応はいずれも正常で、甲状腺ホルモンの値も正常であった。我々の症例においてもIGF-1は症例1,3で正常範囲内であった。さらに症例2では154.2cmという最終身長から、症例4ではアルギニン負荷試験でのGH頂値から、いずれも成長ホルモン分泌不全は否定的であった。甲状腺機能も明らかな異常は認めなかった。

腸管不全の小児において経腸栄養が困難なおもな理

由としては消化管からの吸収障害と腸蠕動の消失/低下の2点が挙げられる。小腸の大半が切除されている短腸症候群や、残存小腸も蠕動が消失/低下している広範囲 Hirshsprung 病/Hirshsprung 病類縁疾患では経口摂取した栄養素の消化管からの吸収はわずかであると推測される<sup>9)</sup>。症例4でD-キシロース吸収試験の結果が低値であったこと、症例1と4で便中脂肪が陽性であったことはそれを裏付けている。消化管の蠕動の消失/低下はまた、腸内容のうっ滞により腸内細菌叢の乱れをおこし、腸炎や bacterial translocation から菌血症や敗血症を引き起こすリスクとなり<sup>13)</sup>、経腸栄養を制限する一因となっている。

長期PN管理においてはPNからの栄養制限も不可避となる<sup>9)15)</sup>。その理由の1つとして、PNからの大量の栄養摂取が胆汁うっ滞性の肝障害を引き起こし、さらには肝硬変、肝不全へと進展しうることが挙げられる<sup>13)19)16)</sup>。さらに、栄養摂取をPNだけに依存して経腸栄養を行わなければ腸肝循環が保たれず、肝機能障害や肝不全へと進行することも挙げられる<sup>9)13)</sup>。実際、今回の4症例においてもPNからの投与量は肝機能障害等の合併症が起こらないよう長期にわたって制限されており、現在の投与量は年齢性別別のエネルギー必要量の51~71%にとどまっている(表1)。

以上のことから、今回の対象全例に認めた低体重は、消化管からの吸収量とPNからの投与量をあわせても十分な栄養摂取ができず、慢性的な低栄養の状態にあったことに起因すると推測される。実際、今回の4症例では栄養状態の指標が総じて正常下限から異常低値であった。特にこれらの指標がいずれも低値であった症例4では低体重、低身長が顕著であった。反対にこれらの指標が低めながらもいずれも正常範囲内にある症例3は、軽度の低体重はあるが身長は正常であった。しかし、この症例におけるPNからの投与量は経過を通じてエネルギー必要量の20~60%程度であったことから、新生児期に施行された切除術後に伸長した小腸からある程度の吸収がおこなわれていることがこの症例で良好な成長が得られている一因であると推測された。

骨代謝については長期PN管理がおこなわれている患者では骨軟化症、高Ca血症、高Ca尿症などを呈する代謝性骨疾患の病態を示すことが知られている<sup>4)~6)17)18)</sup>。成人を対象としたShikeらの報告ではTPNを平均51か月行った13例全員に骨塩量の低下が見られたとしている<sup>4)</sup>。

代謝性骨疾患の危険因子としてはPNからの蛋白質の投与をはじめ、いくつかの要因が挙げられている<sup>9)</sup>。経腸栄養では特に問題とならない蛋白質の摂取が、PNからの場合はその過剰投与、間欠的投与により糸球体

濾過率の増加と尿細管からのCaの再吸収減少を起こし、尿中Caを増加させる<sup>9)17)</sup>。長期のヘパリン投与が骨塩量の低下、椎体骨折をきたすこと<sup>9)19)</sup>、アシドーシス、サイトカインの亢進も骨塩量低下の危険因子となることが指摘されている<sup>9)</sup>。

今回の我々が検討した4症例すべてにおいて腰椎の骨塩量z-scoreが低下しており、特に症例2,3では身長SDスコアと比較しても骨塩量z-scoreの低下が顕著であったが、4症例とも上述した危険因子をすべて有していた。4症例とも7年以上にわたってPNから蛋白質が投与され、中心静脈ルートを維持するために連日500~1,000単位のヘパリンが投与されていた。また、4症例ともに経過中の繰り返す脱水や感染によりアシドーシス、サイトカインの亢進が起きていたと推測される。さらに、症例2と4にそれぞれ見られた続発性無月経と思春期発来の遅延は相対的にE<sub>2</sub>が不足していた時期があったことを示唆しており、4症例の中でも特にこの2症例の骨塩量z-scoreが低値となった一因と推測される。症例3の骨塩量z-scoreから考えると、長期PN管理の患者では栄養状態や成長が比較的保たれている場合でも骨塩量低下の発生リスクは高いと推測される。

長期PN管理がおこなわれている患者ではビタミンDの投与もまた代謝性骨疾患の危険因子であるとする報告や<sup>6)20)</sup>、投与量は最小限で良いとする総説もあるが<sup>9)</sup>、今回の検討からは異なることが示唆された。全例で4.5~10μg/日のビタミンDが投与されているが、検討した4症例の中に既報のような高Ca血症を呈した者はなく、尿中Ca/Cr比は症例1を除いて正常であった。25(OH)Dの低下についての明確な基準はないが、15ng/mLを下回る症例1とiPTHが異常高値となっている症例4については少なくともビタミンDの低下があったと考えられ、これらの2症例における4.5~5μg/日という投与量が成長過程にある小児期のPN患者では不十分である可能性が示唆された。なお、症例1の25(OH)D、1α, 25(OH)<sub>2</sub>Dが低値にもかかわらずiPTHも低値で、尿中Ca/Cr比が高値であった理由は不明である。

腸管不全の患者における性腺機能についてはこれまでの報告では検討されていないが、重度の低栄養な状態に陥らなければ本来は正常であると考えられる。今回の調査で症例3の男子は自然に二次性徴が発来、進行し、LH、FSH、テストステロンも思春期の男子としては正常な値であった。症例2では続発性無月経があったが体重の増加とともに月経が再開し、E<sub>2</sub>も自然に回復していた。症例4では二次性徴発来の遅延が見られていたが14歳2か月に自然発来し、その後の進行、E<sub>2</sub>の上昇傾向も見られている。これらの思春期年

齢以降の女子2名に見られた続発性無月経や二次性徴発来の遅延は体重の減少や増加不良の影響が大きく、体重の改善によって回復しうる可逆的なものであることが示唆された。

小児期に発症した腸管不全患者4名について内分泌学的検討を行った。今回の我々の検討もなお少数例を対象とした報告にとどまるため、病態の解明にはさらなる症例の蓄積が必要である。

謝辞 貴重な症例を御紹介いただいた、当院外科 鎌形正一郎先生、廣部誠一先生、新井真理先生、同消化器科 村越孝次先生、北原ライフサポートクリニック 仁科孝子先生に深謝いたします。

本論文の一部は、第45回日本小児内分泌学会(さいたま)、第21回臨床内分泌代謝 Update(浜松)で発表した。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

#### 文 献

- Colomb V, Dabbas M, Goulet O, et al. Prepubertal growth in children with long-term parenteral nutrition. *Horm Res* 2002 ; 58 Suppl 1 : 2—6.
- Heneyke S, Smith VV, Spitz L, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction : treatment and long term follow up of 44 patients. *Arch Dis Child* 1999 ; 81 : 21—27.
- Wales PW, de Silva N, Kim JH, et al. Neonatal short bowel syndrome : a cohort study. *J Pediatr Surg* 2005 ; 40 : 755—762.
- Shike M, Shiels ME, Heller A, et al. Bone disease in prolonged parenteral nutrition : osteopenia without mineralization defect. *Am J Clin Nutr* 1986 ; 44 : 89—98.
- Ferrone M, Geraci M. A review of the relationship between parenteral nutrition and metabolic bone disease. *Nutr Clin Pract* 2007 ; 22 : 329—339.
- Larchet M, Garabedian M, Bourdeau A, et al. Calcium metabolism in children during long-term total parenteral nutrition : the influence of calcium, phosphorus, and vitamin D intakes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991 ; 13 : 367—375.
- Ikema S, Horikawa R, Nakano M, et al. Growth and metabolic disturbances in a patient with total parenteral nutrition : a case of hypercalciuric hypercalcemia. *Endocr J* 2000 ; 47 Suppl : S137—140.
- Moukarzel AA, Goulet O, Salas JS, et al. Growth retardation in children receiving long-term total parenteral nutrition : effects of ornithine alpha-ketoglutarate. *Am J Clin Nutr* 1994 ; 60 : 408—413.
- Wessel JJ, Kocoshis SA. Nutritional management of infants with short bowel syndrome. *Semin Perinatol* 2007 ; 31 : 104—111.
- Isojima T, Shimatsu A, Yokoya S, et al. Standardized centile curves and reference intervals of serum insulin-like growth factor-I (IGF-I) levels in a normal Japanese population using the LMS method. *Endocr J* 2012 ; 59 : 771—780.
- 西山宗六, 木脇弘二, 井本岳秋, 他. 日本人小児の骨密度と体組成の年齢別推移. *日児誌* 1999 ; 103 : 69—76.
- 折茂 肇, 杉岡洋一, 福永仁夫, 他. 原発性骨粗鬆症の診断基準(1996年度改訂版). *Osteoporosis Japan* 1996 ; 4 : 643—653.
- Kelly DA. Liver complications of pediatric parenteral nutrition — epidemiology. *Nutrition* 1998 ; 14 : 153—157.
- Vargas JH, Sachs P, Ament ME. Chronic intestinal pseudo-obstruction syndrome in pediatrics. Results of a national survey by members of the North American Society of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988 ; 7 : 323—332.
- Lloyd DA, Gabe SM. Managing liver dysfunction in parenteral nutrition. *Proc Nutr Soc* 2007 ; 66 : 530—538.
- Angelico M, Della Guardia P. Review article : hepatobiliary complications associated with total parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2000 ; 14 Suppl 2 : 54—57.
- Bengoa JM, Sitrin MD, Wood RJ, et al. Amino acid-induced hypercalciuria in patients on total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1983 ; 38 : 264—269.
- Lipkin EW, Ott SM, Chesnut CH, et al. Mineral loss in the parenteral nutrition patient. *Am J Clin Nutr* 1988 ; 47 : 515—523.
- Douketis JD, Ginsberg JS, Burrows RF, et al. The effects of long-term heparin therapy during pregnancy on bone density. A prospective matched cohort study. *Thromb Haemost* 1996 ; 75 : 254—257.
- Shike M, Harrison JE, Sturtridge WC, et al. Metabolic bone disease in patients receiving long-term total parenteral nutrition. *Ann Intern Med* 1980 ; 92 : 343—350.



Endocrinological Aspects of Four Cases of Childhood-onset Intestinal Failure Receiving Long-term Parenteral Nutrition

Masahiro Goto, Noriko Nishina and Yukihiro Hasegawa

Division of Endocrinology and Metabolism, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

Although improved management of parenteral nutrition (PN) has enabled us to rescue adults with intestinal failure (IF), there are still few survivors of childhood-onset IF because of the difficulty in managing problems of nutrition or infection during infancy. We investigated the current status of height, nutrition, intestinal absorption, and endocrinological data in 4 cases of childhood-onset IF receiving long-term PN, and reviewed their growth, bone metabolism, and gonadal function. The study included 4 cases (1 boy and 3 girls) of childhood-onset IF with ages ranging from 7 to 23 years (1 with long segment Hirschsprung disease, 1 with chronic intestinal pseudo-obstruction, and 2 with short bowel syndrome). The ages at PN onset ranged from 0 to 7 years. The PN duration ranged from 7 to 23 years. Their current supply of PN remained at 760–1,532 kcal/day, which was equivalent to 51%–71% of individual daily nutritional requirements. All the subjects continued oral nutrition. Their height SD score ranged from  $-3.3$  to  $0.8$ , indicating that a short stature is not inevitable in these subjects. All 4 cases showed reduced lumbar spine bone mineral density (z-score ranging from  $-4$  to  $-2.2SD$ ), and this may be related to vitamin D deficiency in 2 subjects. Secondary amenorrhea and delayed puberty, observed in 2 older girls, were suggested to be caused by malnutrition and were proven to be reversible with weight gain.

---

原 著

## アンドロゲン受容体異常症の精神的性発達と親の受容

東京都立小児総合医療センター内分泌代謝科<sup>1)</sup>、慶應義塾大学医学部小児科<sup>2)</sup>、埼玉医科大学小児科<sup>3)</sup>、  
埼玉県立小児医療センター内分泌代謝科<sup>4)</sup>、東京大学小児科<sup>5)</sup>、東邦大学医療センター大森病院小児科<sup>6)</sup>

石井 玲<sup>1)</sup> 有安 大典<sup>2)</sup> 大竹 明<sup>3)</sup> 望月 弘<sup>4)</sup>  
佐藤 詩子<sup>5)</sup> 北中 幸子<sup>5)</sup> 佐藤 真理<sup>6)</sup> 長谷川行洋<sup>1)</sup>

### 要 旨

アンドロゲン受容体異常症は46,XYを有する個体において、アンドロゲン作用不全による外性器の不完全男性化をきたすX連鎖性遺伝形式を示す疾患である。アンドロゲン作用不全の程度により外性器は完全女性型からほぼ完全な男性型を示す。養育性女兒である場合、XYという核型、精巣の存在を説明することは、その時期、患児の年齢、表現方法によっては本人および両親に混乱を与える可能性がある。今回、われわれはアンドロゲン受容体異常症が確定している12例とその親を対象に病態説明方法と、その後の本人の精神的性発達、性自認、性的指向、性役割あるいは本人/親の受容について後方視的に検討した。本人の精神的性発達、性自認は養育性に一致し過去の報告と同様だった。精巣、核型に言及した説明の後に、3例の親の受容に混乱が生じた。事実を説明するという医療の原則を遵守するとともに、個々の症例に応じた確かな時期に、不安を与えにくい表現方法を用い、精巣、核型について説明することが必要であると考えられた。今後の多症例での研究およびその結果の現場へのフィードバックが望まれる。

キーワード：アンドロゲン受容体異常症、精神的性発達、性自認、養育性女兒

### 背 景

アンドロゲン受容体異常症は46,XYを有する個体においてアンドロゲン作用不全により外性器の不完全男性化をきたすX連鎖性遺伝形式を示す疾患である<sup>1)</sup>。アンドロゲン作用不全の程度により外性器は、完全女性型を示す完全型 (complete androgen insensitivity syndrome, 以下 CAIS)、不明瞭な外性器を示す部分型 (partial androgen insensitivity syndrome, 以下 PAIS)、男性型を示す軽症型 (mild androgen insensitivity syndrome, 以下 MAIS) に分類される<sup>2)3)</sup>。

アンドロゲン受容体異常症の長期経過、精神的性発達、性自認等に関する報告はいくつか散見される<sup>4)~6)</sup>。しかし、病態説明方法と、その後の本人の精神的性発達、本人/親の受容等との関連に注目し検討した報告はない。たとえば、XYという核型、精巣の存在を説明することは、その時期、患児の年齢、表現方法などによっては本人、および両親に混乱を与える可能性が想定されるが、具体的な指針、報告はない。実際、成人例での病態説明を受けた後、自殺した医学部学生の報告が父からされている<sup>7)</sup>。

今回、本症において核型、精巣を含む説明内容、その後本人の精神的性発達、性自認、性的指向、性役割と本人/両親の受容を検討することを目的とし後方視的に調査した。

### 対象と方法

対象はアンドロゲン受容体遺伝子変異が確定している46,XYの核型をもつ12症例(養育性女兒8例、養育性男児4例、2歳4か月~32歳7か月、1家系例を含む)と、その親11例である。各症例の年齢、臨床型、遺伝子型は以下表1、2に示した。

症例1, 2, 3, 9, 10, 11については旧都立清瀬小児病院からの古い症例で当時は、表3~5のような原則に従い説明を行った。それ以外他施設では男性ホルモンが作用しにくい体質、病気であると説明を行っている。他施設の症例の中で養育性女兒の5例の親に対しては、精巣、核型に言及した説明が行われ、この点は表3、4の説明方法とは異なっていた。なお、今回の対象での説明は医師が行い、心理療法士、児童精神科医師、カウンセラー、ソーシャルワーカーの関与はなかった。

カルテ及び主治医、患者、親への聞き取りにより後方視的に説明(特に核型、精巣の説明)の時期、方法、疾患の受容、精神的性発達、性自認、性的指向、性役割について検討した。精神的性発達に関しては、DSM-IV-TRの性同一性障害(表6)の基準をもとに判断し

(平成23年4月20日受付)(平成24年9月22日受理)

別刷請求先：(〒068-8555) 岩見沢市9条西7丁目2番地

岩見沢市立総合病院小児科 石井 玲

E-mail: luckylover@kd5.so-net.ne.jp

表1 養育性女児の概略

症例	年齢	家族歴	臨床型	遺伝子型	診断の契機	経過
1	20歳	症例2のいとこ	PAIS	R840H	1か月：陰核肥大、 鼠径ヘルニア	3歳9か月：両側性腺摘出術（生検で精巣を確認）、陰核形成術、 陰唇形成術 17歳4か月：女性ホルモン補充 18歳3か月：陰形成術
2	18歳	症例1のいとこ	PAIS	R840H	3か月：陰核肥大、 鼠径ヘルニア	1歳9か月：両側性腺摘出術（生検で精巣を確認） 6歳9か月：陰核形成術、陰形成術 11歳：女性ホルモン補充
3	21歳	なし	CAIS	R615C	2歳2か月：鼠径部腫瘍	2歳3か月：両側性腺摘出術（生検で精巣を確認） 12歳5か月：女性ホルモン補充
4	2歳4か月	なし	CAIS	V866M	出生時：鼠径ヘルニア	1か月：両側性腺摘出術（生検で精巣を確認）
5	3歳7か月	なし	CAIS	R841Q	出生時：鼠径部腫瘍	9か月：右性腺摘出術（生検で精巣を確認） 2歳1か月：左性腺摘出術
6	14歳	なし	CAIS	S791P	2歳9か月：左鼠径ヘルニア	2歳9か月：左性腺摘出術（生検で精巣を確認） 4歳4か月：右性腺摘出術 12歳6か月：女性ホルモン補充
7	7歳	症例8の姉	CAIS	E644X	1歳4か月：鼠径ヘルニア	2歳10か月：両側性腺摘出術（生検で精巣を確認）
8	6歳	症例7の妹	CAIS	E644X	10か月：鼠径ヘルニア	1歳：両側性腺摘出術（生検で精巣を確認）

表2 養育性男児の概略

症例	年齢	家族歴	臨床型	遺伝子型	診断の契機	経過
9	32歳	なし	PAIS	V746M	小陰茎，尿道下裂	4歳：尿道下裂の手術 13歳：女性化乳房を認める 17歳7か月：両側乳房切除術 18歳6か月：精巣両側12ml， 陰茎長3.5cm，勃起を認め，陰毛 TannerIV°
10	4歳4か月	なし	PAIS	G577R	尿道下裂，二分陰囊，右停留精巣	尿道下裂術前に行われた男性ホルモン投与への反応は不良
11	5歳0か月	兄：小陰茎	PAIS	A403V	小陰茎，尿道下裂	尿道下裂術前に行われた男性ホルモン投与への反応は不良
12	20歳	叔父：女性化乳房	PAIS	A843E	小陰茎，尿道下裂	2歳：尿道下裂の手術 10歳：鼠径ヘルニア，女性化乳房出現し11歳で手術 13歳：精巣両側20ml，陰茎長3.5cm

た。本人へ詳細な説明がされていない症例においては本人の精神的性発達，性役割，親への説明方法と受容（疾患を理解する，養育性を混乱なく受け入れる）を検討した。本人への説明がある程度されている症例では，本人への説明方法と本人の受容，精神的性発達，性自認，性的指向，性役割について主治医が判断した。

## 結果

養育性別に詳細を記載した。

養育性女児について

症例1（20歳5か月）

生後1か月診断時に両親へ核型，精巣に言及しない病態が説明（表3，4）され，それ以降，両親は混乱を

表3 当院での性分化異常症での説明の原則（混乱を招く用語の使用を控える.）

- ・性自認の確立の第1歩は医師の両親への説明である.
- ・両親の頭には男の子あるいは女の子の2つしかない.
- ・親には原則的に選択させない.
- ・半陰陽、副腎性器症候群、睾丸女性化症候群などの用語は用いない.
- ・養育性から考え、混乱を招く用語は用いない（精巣とはいわず未熟な性腺、男性腔とは言わず尿道に残った袋など）.

表4 アンドロゲン受容体異常症養育性女兒の場合の説明（5年前までの我々の説明方法）

両親へ：

- ・未熟な性腺があり摘出した（あるいはその予定）.
- ・子宮、腔の一部も未熟でほとんど形はなかった.
- ・原則核型、精巣には言及せず。（説明を求められれば表5のように対応）

思春期以降本人へ：

- ・卵巣に腫瘍が出来る可能性があるため、小さいときにおなかの手術をした.
- ・卵巣、子宮、腔の一部をまとめて手術で摘出した、卵巣は卵子と女性ホルモンを作るところなので赤ちゃんは作れないし、乳腺も発育しない、子宮を取ったため、生理は来ない、腔は彼とのセックスに大切である.
- ・原則核型、精巣には言及せず（説明を求められれば表5のように対応）.

表5 養育性女兒への核型、精巣についての説明

- ・核型(46,XY)：染色体だけで性別が決定されるわけではない。46,XYであってもYの成分がうまく働いていなければ、機能上は46,XXの女兒と同じである。社会的な女兒でも染色体は46,XX、45,X、46,XXと45,Xが混じる子、47,XXX、46,XYなど様々である.
- ・精巣：精巣と卵巣は同一の組織（原始性腺）から発達していく。精巣/卵巣に相当する未熟な性腺が存在し、癌化の可能性があるため摘出した.

せず受容は良好であり、女兒として受け入れている。本人は小児期、表6のA、Bに該当する項目を認めなかった。17歳4か月、女性ホルモン治療開始時に、本人に核型、精巣に言及しない病態を説明した。以後も本人は、現在まで大きな混乱なく受容し、表6のA、B、Dに該当する項目は存在しない。本人の性自認は女性であり、女性的性役割に一致した行動、発言をしている。現在、性交渉のパートナーである男性と交際中である。

## 症例2（18歳）

1歳9か月診断時両親へ核型、精巣に言及しない病態が説明（表3、4）され、それ以降、両親は混乱をせず受容は良好であり、女兒として受け入れている。本人は小児期、表6のA、Bに該当する項目を認めなかった。11歳、女性ホルモン治療開始時、本人に核型、精巣に言及しない病態を説明した。以後も本人は、現在まで混乱することなく受容し、表6のA、B、Dに該当する項目は存在しない。本人の性自認は女性であり、女性的性役割に一致した行動、発言をしている。性交渉のパートナーである男性と交際中である（なお、腔拡張術が予定されており、本人へ核型、精巣を含めた説明がされようとしている）。

## 症例3（21歳）

2歳2か月診断時両親へ核型、精巣に言及しない病態が説明（表3、4）され、それ以降、両親は混乱をせず受容は良好であり、女兒として受け入れている。本人は小児期、表6のA、Bに該当する項目を認めなかった。12歳5か月、女性ホルモン治療開始時に本人へ核型、精巣に言及しない病態を説明した。以後も本人は混乱することなく受容し、現在まで表6のA、B、Dに該当する項目は存在しない。本人の性自認は女性であり、性的役割としても女性と思われるが、性的指向、性的パートナーの有無は不明である。

## 症例4（2歳4か月）

生後1か月診断時に父へは核型、精巣に言及した病態が説明され、父親は混乱をせず受容は良好であり、女兒として受け入れている。母親はもともと躁うつ病があり、妊娠、出産を機に病状が悪化した。この母にも、核型、精巣に言及する説明を病態確定後（生後6か月）から、重ねて行った。説明開始から1か月後に母は自殺したが、この自殺の時期は遺伝形式を説明する前であった。病態の理解と躁うつ病悪化/自殺との因果関係は不明であった。本人は表6のA、Bに該当する項目を認めなかった。

表6 DSM-IV-TR 性同一性障害

<p>A: 反対の性に対する強く持続的な同一感</p> <p>【子供の場合】以下の4つ以上</p> <p>(1) 反対の性になりたいという欲求, 又は自分の性が反対であるという主張を繰り返し述べる.</p> <p>(2) 男の子の場合, 女の子の服を着るのを好むこと, 女の子の場合, 定型的な男性の服装のみを身につけたいと主張すること.</p> <p>(3) ごっこ遊びで, 反対の性の役割を取りたいという気持ちが強く持続すること, または反対の性であるという空想を続けること.</p> <p>(4) 反対の性の典型的なゲームや娯楽に加わりたいという強い欲求</p> <p>(5) 反対の性の遊び友達になるのを強く望む.</p> <p>【青年および成人の場合】</p> <p>反対の性になりたいという欲求を口にする. 反対の性として通用する, 反対の性として生きたい, または扱われたいという欲求, 反対の性に典型的な気持ちや反応を自分が持っているという確信を何度も口にする.</p> <p>B: 自分の性に対する持続的な不快感, またはその性の役割についての不適切感</p> <p>【男の子の場合】</p> <p>自分の陰茎または精巣は気持ち悪い, またはそれがなくなるだろうと主張する. または, 陰茎を持っていないほうがよかったと主張する. または乱暴で荒々しい遊びを嫌悪し, 男の子に典型的な玩具, ゲーム, 活動を拒否する.</p> <p>【女の子の場合】</p> <p>座って排尿するのを拒絶し, 陰茎を持っている, または出てくると主張する. または乳房が膨らんだり, または月経が始まってほしくないと言及する. または, 普通の女性の服装を強く嫌悪する.</p> <p>【青年および成人の場合】</p> <p>自分の第一次, 第二次性徴から解放されたい(ホルモン, 手術等の欲求)という考え. 自分は間違った性に生まれたと確信.</p> <p>C: その障害は身体的に半陰陽を伴っていない.</p> <p>D: その障害は臨床的に著しい苦痛, または社会的, 職業的または他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている.</p>
---

## 症例5 (3歳7か月)

9か月診断時に両親へ核型, 精巣に言及した病態が説明され, それ以降, 両親は混乱をせず受容は良好であり, 女兒として受け入れている. 本人は表6のA, Bに該当する項目を認めなかった.

## 症例6 (14歳)

2歳9か月診断時両親へ核型, 精巣に言及した病態(精巣性女性化症候群の診断名)が説明された. 説明後に両親は混乱し繰り返し説明を要したが, 徐々に受容可能となった. それ以降, 両親は混乱をせず受容は良好であり, 女兒として受け入れている. 本人は小児期, 表6のA, Bに該当する項目を認めなかった. 12歳6か月, 女性ホルモン治療開始時に, 両親の希望もあり本人へ核型, 精巣に言及しない病態を説明した. 以後も本人は混乱することなく受容し, 現在まで表6のA, B, Dに該当する項目は存在しない. 本人の性自認は女性であり, 女性的性役割に一致した行動, 発言をしている.

## 症例7 (7歳)

1歳4か月診断時両親へ核型, 精巣に言及した病態が説明された. はじめの頃に「この子は男の子だったのでよね」との発言があったが, 医療側が何回も説明をし, 徐々に両親は受容可能となり, 現在は女兒として受け入れている. 乳児健診の際に担当医師に病態を知らせたところ, 母子手帳に『精巣性女性化症候群』という病名を書かれ, 両親は大きなショックを受けて

いた. 本人は表6のA, Bに該当する項目を認めなかった. 本人の性役割は女性である.

## 症例8 (6歳)

1歳診断時両親へ核型, 精巣に言及した病態が説明された. 姉(症例7)の存在のため, この児での説明では理解, 受容は良好であり, 現在まで女兒として受け入れている. 本人は表6のA, Bに該当する項目は認めなかった. 本人の性役割は女性である.

## 養育性男児について

## 症例9 (32歳)

17歳診断時本人, 両親へ核型, 精巣に言及した病態が説明された. 両親は説明を受けた後も混乱をせず, 受容は良好である. 本人は小児期から現在まで, 表6のA, B, Dに該当する項目を認めなかった. 現在結婚されているが夫婦生活は『手も使って嫁さんを喜ばせている』との表現であった. 本人の性自認, 性役割は男性であり, 性的指向は女性のみに向いている.

## 症例10 (4歳4か月)

診断時両親へ核型, 精巣に言及した病態が説明された. その後, 両親は混乱をせず受容は良好であり, 男児として受け入れている. 本人は表6のA, Bに該当する項目を現在まで認めなかった. 本人の性役割は男性である.

## 症例11 (5歳0か月)

診断時両親へ核型, 精巣に言及した病態が説明された. 両親は混乱をせず受容は良好であり, 男児として

受け入れている。本人は現在まで表6のA, Bに該当する項目を認めなかった。本人の性役割は男性である。

#### 症例12 (20歳)

診断時両親へ核型、精巣に言及した病態が説明された。母方にかなり大きな家系例があり、元々母親は性腺機能低下として理解していた。父親も母方が性腺機能低下の家系であることは理解しており、混乱をせず受容は良好であり、男児として受け入れている。本人は小児期、表6のA, Bに該当する項目を認めなかった。20歳を過ぎてから本人へ核型、精巣に言及した病態を説明した。以後も本人は混乱することなく受容し、表6のA, B, Dに該当する項目は存在しない。本人の性自認は男性と思われるが、性的指向は確認できていない。

#### (1) 養育性女兒8例とその親についてのまとめ

8例の思春期前の精神的性発達達は表6のA, Bに該当する項目は存在しなかった。8例のうち4例が思春期年齢を過ぎ、本人に対し核型、精巣に言及しない説明が行われた。これら4例は大きな混乱をきたすことはなく、表6のA, B, Dに該当する項目もなく、性自認は女性であり、女性的性役割に一致した行動、発言をしていた。

8例の親のうち3例が核型、精巣に言及しない説明が行われた。その3例の受容は良好であった。残りの5例には核型、精巣に言及した説明が行われたが2例は親の受容は良好であった。2例のうち1例は同胞例の姉の存在のため受容は良好であった。核型、精巣に言及した説明を行った5例中3例の親に混乱を生じた。2例は受容に時間を要し、再三再四『この子、男の子なんですよ』などの発言がみられた。1例の母は躁うつ病治療中であったが、病態説明の1か月後に自殺した。

#### (2) 養育性男児4例とその親についてのまとめ

4例の思春期前の精神的性発達達は表6のA, Bに該当する項目は存在しなかった。4例のうち2例が思春期年齢を過ぎ本人へ、核型、精巣に言及した説明が行われた。大きな混乱をきたすことはなく、表6のA, B, Dに該当する項目もなく性自認は男性であった。親へは全例に核型、精巣に言及した説明が行われたが、受容は良好であった。

### 考 察

アンドロゲン受容体異常症における精神的性発達、性自認について、完全型では養育性と一致し、部分型、軽症型でも多くの例で養育性に一致するといわれている<sup>4)~6)8)9)</sup>。今回の結果は過去の報告と同様であった。本人へは思春期年齢以降に説明が行われたが、説明により精神的性発達、性自認に変化をきたすことはなかつ

た。

患者およびその両親へ病態、診断をいつどのように告げるかについては一定の指針がない。Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society と the European Society for Pediatric Endocrinology から出された性分化異常症のコンセンサス文書でも具体的な病態説明の時期、方法の記載はない<sup>10)</sup>。

本症に関しては表3~5に旧清瀬小児病院での説明の基本方針を示したが、これらは時代とともに変化している。すなわち、我々は、現在では5年前とは異なり、不安を与えにくくする言葉/説明方法は用いるものの、事実を診断確定時から情報として伝達することを重視し、染色体結果、精巣の存在に言及した説明をしている。実際、この研究の後に診断した2例の46,XY養育性女兒のアンドロゲン受容体異常症例の両親には、XY、精巣の存在を含めた病態を当初から説明し両親の受容の混乱は生じていない。

今回の結果から我々は、精巣、核型に関して事実を伝える際に、時期、説明方法の個別化が重要であることを認識した。一般的に患者自身へは年齢、精神的成熟度を考慮し徐々に病態、診断を告げるように勧められる<sup>10)~13)</sup>が、可能な限り、事実を説明していく方針、最終的には成人まで完全に病態を正しく理解させるという説明の根幹は守るべきである。

一方で、今回、本症の養育性女兒とその両親に対し、XYという核型、精巣という言葉を用いて説明する際の危険性が示された。養育性女兒とその両親に対して、核型、精巣を持つことを伝える際には、その事実を伝えるのみならず、不安を与えにくい説明に配慮する必要がある。このことは容易ではなく、症例ごとに個別化が必要であるが、少なくとも以下2点はどの症例においても共通して説明の際に重要と我々は考えている。第一に、性分化における患児の病態は医療者として理解可能な様々な性分化の在り方の一つであること、第二に、核型、精巣の有無により養育性が決まるものではないこと、以上の2点である。

患者、親への説明の際、精神的なサポート、カウンセリングも考慮する体制が重要と海外ではしばしば指摘されている<sup>10)~13)</sup>。国内ではこうした体制は取れていない施設が多いのが現状であるが、少なくともこうした視点を実際に担当医師が持つこと、他診療科医師/看護師に同席してもらうなどは可能である。東京都立小児総合医療センターでは幸いなことに、こうした体制、すなわち小児内分泌科医、泌尿器科医、外科医、児童精神科医、性同一性障害を専門とする精神科医、心理士、ソーシャルワーカー、外来看護師を加えたチームを築き、重要な説明は、担当医師を含めたチームとして行うことを始めた。

今回の我々の検討は本人、両親への説明内容と比較し、本人の精神的性発達、性自認、両親、本人の受容をはじめて検討したものである。しかし、今回の検討には、以下に述べたような明確な限界があり、確定的な結論を出すことは難しい。第一にわれわれの検討は症例の程度、養育性も多様であり全体として症例数が十分とは言えない。第二に同質の症例に対し、説明方法による比較を行う前方視的検討ではない。第三に12症例中5例が乳幼児である。特に男女の区別を理解しにくい乳幼児での精神的性発達の評価は難しい。DSM-IV-TRでは乳幼児期の評価が難しいとされ、乳幼児期の評価の際に両親および主治医の主観が入りやすい。第四に今回は当院を含め6施設での検討であり、説明する医師も異なれば、説明方法が施設間で異なる。

本研究から養育性女児のアンドロゲン受容体異常症では、精巣の存在、核型(46,XY)について両親/本人にどの時期に、どういう説明方法で行うべきかの個別化が重要であることが示唆された。今後、より多症例、多施設での検討、およびその結果の現場へのフィードバックが必要である。

日本小児科学会の定める利益相反に関する開示事項はありません。

#### 文 献

- 1) Quigley CA, De Bellis A, Marschke KB, et al. Androgen receptor defects: Historical, clinical, and molecular perspectives. *Endocrine Reviews* 1995; 16: 271—321.
- 2) <http://androgendb.mcgill.ca/>
- 3) Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS, et al. *Williams Textbook of ENDOCRINOLOGY* 11 edition. 821—828.
- 4) Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HF, et al. Complete androgen insensitivity syndrome: long term medical, surgical, and psychosexual outcome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2000; 85: 2664—2669.
- 5) Hines M, Ahmed SF, Hughes IA. Psychological Outcomes and Gender-Related Development in Complete Androgen Insensitivity Syndrome. *Archives of Sexual Behavior* 2003; 32: 93—101.
- 6) Deeb A, Mason C, Lee YS, et al. Correlation between genotype, phenotype and sex of rearing in 111 patients with partial androgen insensitivity syndrome. *Clinical Endocrinology* 2005; 63: 56—62.
- 7) 竹内 亨. 娘の一周忌を迎えるにあたって: 鹿児島市医報: 第47巻第8号2008.
- 8) Mazur T. Gender Dysphoria and Gender Change in Androgen Insensitivity or Micropenis. *Archives of Sexual Behavior* 2005; 34: 411—421.
- 9) De Vries AL, Doreleijers TA, Cohen-Kettenis PT. Disorder of Sex Development and Gender Identity Outcome in Adolescence and Adulthood: Understanding Gender Identity Development and its Clinical Implications. *Pediatric Endocrinology Reviews* 2007; 4: 343—351.
- 10) Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al. International Consensus Conference on Intersex organized by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Pediatric Endocrinology. Consensus Statement on Management of Intersex Disorders. *Pediatrics* 2006; 118: e488—500.
- 11) Goodall J. Helping a child to understand her own testicular feminisation. *Lancet* 1991; 337: 33—35.
- 12) Minogue BP, Taraszewski R, Elias S, et al. The whole truth and nothing but the truth? *Hastings Center Report* 1988; 18: 34—36.
- 13) Money J. In: *Sex Errors of the Body and related syndromes: A Guide to Counseling Children, Adolescents, and Their Families*. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore MD: Paul H. Brookes Publishing, 1994.

## Psychosexual Development and Parental Acceptance in Patients with Androgen Receptor Defect

Akira Ishii<sup>1)</sup>, Daisuke Ariyasu<sup>2)</sup>, Akira Ootake<sup>3)</sup>, Hiroshi Mochizuki<sup>4)</sup>,  
Utako Satou<sup>5)</sup>, Sachiko Kitanaka<sup>5)</sup>, Mari Satou<sup>6)</sup> and Yukihiro Hasegawa<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Tokyo Metropolitan Children's Medical Center

<sup>2)</sup>Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine

<sup>3)</sup>Department of Pediatrics, Saitama Medical University

<sup>4)</sup>Department of Endocrinology and Metabolism, Saitama Children's Medical Center

<sup>5)</sup>Department of Pediatrics, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

<sup>6)</sup>Department of Pediatrics, Toho University Omori Medical Center

Androgen receptor defect is an X-linked disorder leading to incomplete androgenization of the external genitalia due to androgen insufficiency associated with the 46,XY karyotype. The external genitalia range from a completely female phenotype to a completely male phenotype depending on the severity of the androgen insufficiency, secondary to defective androgen receptor genes. If the patient has been raised as a girl, she and her parents may experience confusion and distress depending on when and how the XY karyotype and the presence of testes are explained, as well as how old the patient is at the time of this explanation. In this study, we retrospectively examined the correlations between the contents of the explanations given regarding the disease condition and the patient's subsequent psychosexual development, gender identity, gender orientation, gender role, or the patient's/parental acceptance. The subjects were 12 patients with an established diagnosis of an androgen receptor defect. As reported previously, the psychosexual development and gender identity of these subjects was determined by the gender in which they had been raised. Confusion occurred with regard to parental acceptance in 3 cases after an explanation in which the testes and the XY karyotype were mentioned. While compliance with the medical principle of fully explaining the facts is essential, testes and the XY karyotype should be explained at an appropriate time with terms less likely to cause anxiety depending on the situations of individual cases. Further studies with more cases and feedback on their results, applicable to clinical practice, are needed.

---



## 新生児マス・スクリーニングでの17OHP高値を機に見出された アンドロゲン産生性副腎皮質腫瘍の1男児例

佐藤武志<sup>1)</sup>, 室谷浩二<sup>1)</sup>, 花川純子<sup>1)</sup>, 朝倉由美<sup>1)</sup>, 松井克之<sup>2)</sup>, 丸尾良浩<sup>2)</sup>, 安達昌功<sup>1)</sup>

1) 神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科, 2) 滋賀医科大学医学部附属病院 小児科

### 要 旨

症例は、日齢5の新生児マス・スクリーニング (MS) にて17OHP高値 (抽出法 21.5ng/mL) を指摘された男児。日齢13で初診し、軽度の色素沈着以外に異常所見を認めず、血漿ACTH濃度も正常範囲であったが、濾紙血17OHPの更なる上昇を認め (39.9ng/mL)、副腎皮質過形成症の診断にて治療を開始した。日齢63に腹部腫瘍に気づいたのを機に、アンドロゲン産生性副腎皮質腫瘍であることが判明した。保存検体を用いて、タンデム質量分析計による測定を行ったところ、血中17OHP高値が確認され、腫瘍由来の17OHPの存在が想定された。また血中17ヒドロキシプレグネノロン濃度も異常高値であり、その硫酸抱合体を含めて17OHP測定系に影響を与えたものと推察された。MSでの17OHP高値例の診療に際し、21水酸化酵素欠損症に矛盾する所見がある場合には、副腎皮質腫瘍の可能性も考慮する必要があると考えられた。

### キーワード

新生児マス・スクリーニング, 17OHP, 副腎皮質腫瘍

### はじめに

先天性副腎皮質過形成症 (21水酸化酵素欠損症, 以下21OHD) の新生児マス・スクリーニングは、濾紙血中の17 $\alpha$ 水酸化プロゲステロン (以下17OHP) を指標として行われている。<sup>1)</sup> 17OHP高値の鑑別診断には、21OHD以外の副腎過形成症 ( $\beta$ 水酸化ステロイドデヒドロゲナーゼ欠損症<sup>2)</sup>, P450オキシドレダクターゼ [POR] 異常症<sup>3)</sup>) のほか、早産児での副腎胎生皮質ステロイドの交叉反応がよく知られている。また、副腎腫瘍<sup>4)</sup> や Beckwith-Wiedemann 症候

群<sup>5,6)</sup> に伴って濾紙血17OHP高値を呈した症例報告もある。

今回われわれは、新生児マス・スクリーニングでの17OHP高値を機に診断されたアンドロゲン産生性副腎皮質腫瘍の男児例を経験し、17OHP高値となった機序について検討したので報告する。

### 症 例

初診時日齢13の男児。主訴は濾紙血17OHP高値。

[周産期歴] 母24歳, OGOP. 自然妊娠。妊娠経過は順調で、母体男性化徴候は認めなかった。在胎39週5日, 出生体重3,360g, 頭位自然分娩で出生。Apgarスコアは1分9点, 5分10点であった。

[家族歴] 血族婚なし。同胞なし。腫瘍性疾患なし。副腎疾患なし。

[現病歴] 日齢5に採取された濾紙血において、

### <連絡先>

佐藤 武志

〒232-8555 横浜市南区六ツ川2-138-4

神奈川県立こども医療センター 内分泌代謝科

Tel: 045-711-2351 (内線5130)

E-mail: sato\_tksjp@yahoo.co.jp

17OHP高値（直接法75.9ng/mL, 抽出法21.5ng/mL: 17-OHP D-ELISA ‘栄研’Ⅱによる測定）を指摘され、日齢13に滋賀医科大学医学部附属病院を受診した。全身状態および体重増加は良好であったが、陰嚢部のみ著明な色素沈着が認められた。血液検査では、Na 134mEq/L, K 5.1mEq/L, 血糖 104mg/dLと異常なく、血漿ACTH濃度も12.3pg/mLと正常域であった。しかし、濾紙血17OHPが再度高値（直接法143.7ng/mL, 抽出法39.9ng/mL）を示し、血漿レニン活性も89ng/mL/時と亢進していたため、副腎皮質過形成症と診断し、ヒドロコルチゾン、フルドコルチゾン、塩化ナトリウムを開始した。この際の超音波検査では、副腎の異常は指摘されなかったが、後方視的にみると、左腎上部に腫瘍像を示唆する所見が認められた。里帰り分娩であったため、日齢49に神奈川県立こども医療センターを紹介され受診。日齢63の診察時に左側腹部の腫瘍が疑われ、日齢76に超音波検査で左腎上部の腫瘍が確認されたため、入院のうえ精査となった。この時点で、ヒドロコルチゾン9mg/日、フルドコルチゾン0.025mg/日、塩化ナトリウム0.3g/日を内服中であった。

〔入院時現症〕体温 37.0度、血圧 80/56mmHg、心拍数 108/分、呼吸数 42/分、体重 5,628g、身長 56.3cm。活気・哺乳力とも良好であった。満月様顔貌と面皰、および顔面・背部の多毛を認めたが、色素沈着は明らかではなかった。貧血・黄疸・リンパ節腫脹は認めなかった。肺野清。心音純。左鎖骨中線上に季肋下10cmに達する弾性硬で表面平滑な腫瘍を触知した。伸展陰莖長 3.0cm。両側精巣とも陰嚢内に2ml大に触知。半身肥大なし。

〔入院後経過〕入院時検査所見を表1に示す。腹部超音波（図1）および腹部造影CT（図2）にて、左腎上極に接する後腹膜腫瘍が確認された。DHEA-Sおよびテストステロンの高値（表1）から、左副腎原発のアンドロゲン産生性副腎皮質腫瘍を疑った。日齢84にストレス量のヒドロコルチゾンを投与した後に、左後腹膜腫瘍摘出術を行った。術後1週間でDHEA-S 6μg/dL、テストステロン（ECLIA法）0.51ng/mL、濾紙血

17OHP（17-OHP D-ELISA ‘栄研’Ⅱ）直接法0.5ng/mLと速やかに低下した。病理所見から副腎皮質腫瘍と確定診断した（図3）。Wienekeの基準<sup>7)</sup>に準拠した場合、悪性の可能性は37.5%と推定された（表2）が、肉眼的に全摘出であったこと、術後にホルモン値が速やかに正常化したことから後療法は行わない方針とした。ヒドロコルチゾン、およびフルドコルチゾンを漸減・中止し、17OHP、DHEA-Sおよびテストステロン測定と画像検査を定期的に行っているが、術後1年半の時点で再発、転移等の所見は認めていない。

## 方 法

患児が17OHP高値を示した原因を知る目的で、経過中の血中ステロイド濃度をタンデム質量分析（LC-Ms/Ms）にて測定した。保存されていた新生児～乳児期の濾紙については、家族の同意を得た後に回収し、札幌市衛生研究所にて、17OHP、21DOF、11DOF、コルチゾル、アンドロステンジオン（A）を測定した。<sup>8)</sup> また、腫瘍摘出前後の血清については、あすか製薬メディカルにて、17水酸化プレグネノロン（17OHPreg）、17OHP、コルチゾル、DHEA、A、テストステロンを測定した。

## 結 果

LC-Ms/Msの結果を表3に示す。主要な産生ステロイドは、17OHPreg、DHEA、A、テストステロンと考えられた。17OHP濃度は、濾紙血・血清とも高値であり、腫瘍からの一定の17OHP産生もあったものと推察された。

## 考 察

患児は、腫瘍摘出後に血中ステロイドが速やかに正常化し、1年半の経過観察中に17OHPの再上昇を認めていない。したがって、遺伝子診断は行っていないが、21OHDは否定してよいと思われる。また同様の理由で、3β水酸化ステロイドデヒドロゲナーゼ欠損症やPOR異常症も考え難い。

現在国内で使用されている濾紙血17OHP測

表1. 入院時検査所見

(日齢76, ヒドロコルチゾン9mg/日, フルドロコルチゾン0.025mg/日, 塩化ナトリウム0.3g/日内服中)

末梢血		血中ホルモン	
WBC	8,500 / $\mu$ L	コルチゾル	10.9 $\mu$ g/dL
好中球	31.8 %	ACTH	9.3 pg/mL
好酸球	0.5 %	レニン定量	42 pg/mL
リンパ球	61.8 %	アルドステロン	228 pg/mL
単球	5.7 %	DHEA-S (CLEIA 法)	1,830 $\mu$ g/dL (0歳基準値 5-101)
RBC	456 万/ $\mu$ L	LH	0.10 mIU/mL
Hb	13.5 g/dL	FSH	0.13 mIU/mL
Ht	39.3 %	テストステロン (ECLIA 法)	9.45 ng/mL
Plt	42.8 万/ $\mu$ L	エストラジオール	52.3 pg/mL
生化学		濾紙血17OHP (17-OHP D-ELISA '栄研' II)	
TP	5.6 g/dL	直接法	10.7 ng/mL
Alb	3.9 g/dL	抽出法	3.5 ng/mL
LDH	313 IU/L	腫瘍マーカー	
AST	26 IU/L	フェリチン	213.3 ng/mL
ALT	22 IU/L	NSE	20.4 ng/mL
$\gamma$ GTP	28 IU/L	AFP・HCG・HCG- $\beta$ ・CEA・CA125・sIL2R (可溶性IL2受容体) はすべて基準範囲内	
ALP	303 IU/L	尿中ホルモン	
T-Bil	0.5 mg/dL	尿中カテコラミン・HVA・VMA・メタネフリン・ノルメタネフリンの異常高値なし	
BUN	4.8 mg/dL	尿中5 $\beta$ -20 $\alpha$ -プレグナントリオール	
Cr	0.27 mg/dL	20.291 mg/g・Cr (生後2か月男児基準値 0.076-0.343)	
血糖	84 mg/dL	尿中プレグナントリオロン	
Na	140 mEq/L	0.240 mg/g・Cr (生後2か月男児基準値 0.007-0.056)	
K	5.2 mEq/L		
Cl	108 mEq/L		
Ca	10.2 mg/dL		
IP	5.6 mg/dL		
総コレステロール	99 mg/dL		

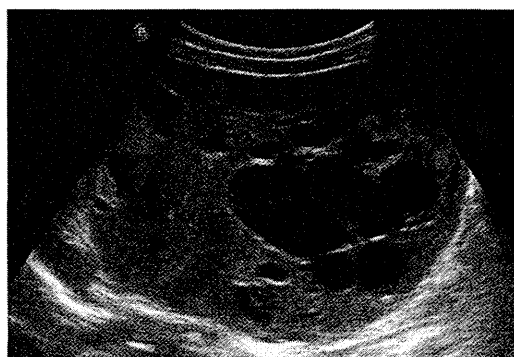


図1. 腹部超音波 (日齢63)

左腎臓の頭側前方に89×59×87mmの腫瘤を認めた。3cm程度の嚢胞構造を多数認めた。石灰化は認めなかった。

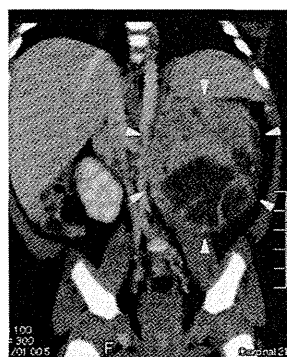


図2. 腹部造影CT (日齢67)

左腎動脈からの細動脈が腫瘍尾側に分布していた。腫瘍の静脈は、腫瘍外で下大静脈に流入していた。腫瘍内部で静脈は拡張し、造影増強効果を認めた。左腎は腫瘍に圧排されていた。

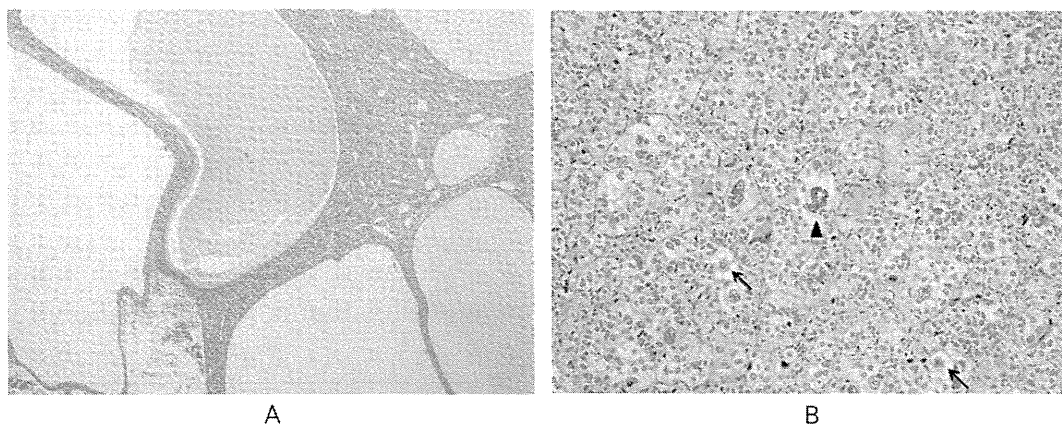


図3. 病理組織検査

摘出腫瘍は弾性軟で、外観は黄白色を呈していた。腫瘍の主な部分は85×78×68mm, 235gであった。  
A: 腫瘍部 HE染色 ×40. 充実性の部分と嚢胞状の部分が混在していた。

B: 腫瘍部 HE染色 ×200. 円形～卵形の核を有する腫瘍細胞 (矢印) と異常な核を有する多形細胞 (矢頭) がみられた。

表2. Wienekeのクライテリア<sup>1)</sup>

9項目中4項目が合致し、悪性の可能性は35%と推測された。

	本症例
本症例腫瘍重量 ≥400g	× (235g)
腫瘍サイズ >10.5cm	× (8.5cm)
副腎傍組織への進展	○
下大静脈への浸潤	×
静脈への浸潤	×
被膜浸潤	○
腫瘍壊死	○
有糸分裂 ≥15/20HPF	○
異型性のある核分裂像	×

HPF (high power field) : 400倍率での1視野

○ : 該当, × : 非該当

表3. LC-Ms/Ms法による血中ステロイドホルモンレベルの推移 (単位はすべてng/mL)

検体	日齢5	日齢13	日齢19	日齢26	日齢31	日齢35	術前 (日齢76, 81)	術後7日 (日齢91)
	濾紙血						血清	
ヒドロコルチゾン投与量(mg/日)	0	0	10	40	40	40	9	9
17-OHPreg							163.305	0.063
17-OHP	13.5	23.9	12.2	2.8	3.0	2.8	4.389	0.105
21-DOF	<4.0	<4.0	<4.0	<4.0	<4.0	<4.0		
11-DOF	5.6	10.0	7.6	<2.0	<2.0	<2.0		
Cortisol	25.0	33.7	286.1	1124.6	887.5	589.8	40.2	7.25
DHEA							628.535	0.324
Androstenedione	12.1	26.0	22.5	14.9	26.1	23.2	14.306	0.051
Testosterone							4.742	0.592
(参考) 濾紙血17OHP (直接/抽出)	75.9/21.5	143.7/39.9	136.3/22.7	42.7/5.1	45.5/5.8	28.0/5.12		

17-OHPreg: 17-hydroxypregnenolone, 17-OHP: 17-hydroxyprogesterone, DHEA: dehydroepiandrosterone  
11-DOF: 11-deoxycortisol, 21-DOF: 21-deoxycortisol