

# 移行期医療支援ガイド

## 先天性副腎過形成症(21 水酸化酵素欠損症)

東京医科歯科大学 発生発達病態学分野 高澤 啓  
広島大学病院 小児科 宇都宮 朱里  
旭川医科大学 小児科 棚橋 祐典  
大阪大学大学院 医学系研究科 内分泌・代謝内科学 大月 道夫  
東京都立小児総合医療センター 内分泌・代謝科 長谷川 行洋  
大阪母子医療センター 消化器・内分泌科 位田 忍

### 1 疾患名および病態

先天性副腎過形成症(CAH)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劣性遺伝性疾患群の総称であり、先天性な副腎ホルモン合成酵素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(P450c21)をコードするCYP21A2遺伝子の変異によって生じる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。以下、21-OHDについて、言及する。

この酵素欠損により、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る。表現型は連続しているものの、学術的に学術的に古典型、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、女児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、女児は陰核肥大・共通泌尿生殖洞の遺残などの外性器異常で気づかれる。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)。

#### 【診断の時期と検査法】

新生児マススクリーニング検査で17-OHP高値となり精査受診となる。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\*、濾紙血17-OHP)を測定する。尿検査では尿中プレグナントリオール(PT)(1,2)、尿中ステロイドプロファイル検査(保険未収載)が診断に有用である(3)。

\*: 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。LC-MSでの測定がのぞましい。

#### 【経過観察のための検査法】

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(1,2)。ハイドロコルチゾン(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-OHPとPT、外来時間であれば、幅広い時間帯で評価可能な血圧、血清電解質、血漿レニン活性それぞれ用いる(2,3)。

### 【治療法】

診断後は、速やかな HC 薬投与を行う。重症例では 50 mg/m<sup>2</sup>/回静脈注射後、50~100 mg/m<sup>2</sup>/日の持続点滴投与がひとつの方法である(1,3)。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/m<sup>2</sup>/日を初期量として経口投与する(1)。

維持療法における HC 投与量は、10-20 mg/m<sup>2</sup>/日(幼児期以降は 10-15 mg/m<sup>2</sup>/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。思春期年齢では 15-25 mg/m<sup>2</sup>/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(1)。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(1)。

### 【合併症状とその対応】

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(4)。

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(4)。

## 3 移行期、成人期における一般的な診療

### 【主な症状】

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(1)。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、鉱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。特に、鉱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。

### 【経過観察のための検査法】

至適治療量の設定やモニタリング指標として、早朝 17-OHP 400-1200 ng/dL が提唱されている(5)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、鉱質コルチコイドの治療量評価のための血中 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(testicular adrenal rest tumor; TART)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。

### 【治療法】

成人 CAH に対しては、米国のガイドライン(6)では表の投与量が推奨されている。

	推奨投与量(mg/日)	投与回数(回/日)
Hydrocortisone(HC)	15-25	2-3
Prednisolone(PSL)	4-6	2
Dexamethasone(DEX)	0.25-0.5	1
Fludrocortisone(FC)	0.05-0.2	1-2

成人 CAH に対する糖質コルチコイド治療の選択は国によっても異なることが報告されている(1)。成長完了後に FC 投与が不要となる例もあるため、血圧・血漿レニン活性をモニタリングしながら投与

量を調整する。PSL の鉱質コルチコイド作用は HC より少なく、DEX は鉱質コルチコイド作用を有しないため、HC からの変更の際には、FC 投与量に留意する。

#### 【合併症とその対応】

- 1) 治療(糖質・鉱質コルチコイド)量過剰によると思われるもの:
  - －医原性 Cushing 症候群
  - －肥満
  - －高血圧
  - －種々の代謝異常(高脂血症、インスリン抵抗性など)
  - －骨粗鬆症
  
- 2) 治療量不足によると思われるもの:
  - －急性・慢性副腎不全
  - －ゴナドトロピン分泌低下・不妊
  - －男性化・月経不順(女性)
  - －TART
  
- 3) その他:
  - －精神的健康、行動上の問題
  - －腔狭窄、尿路感染症など(女性での小児期手術に関連)

#### 【移行にあたっての注意点】

マスキ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。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。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。

#### 4 移行期・成人期の課題

##### 【生殖の問題(妊娠・出産、遺伝の問題等)】

妊娠・出産に関する問題:

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。また、手術を受けたことによる精神的な不安から、そもそも性交に至らない率が高いことが報告されており、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、TART 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。欧州のガイドラインでは、不妊を呈する非古典型 CAH 患者に対する糖質コルチコイド補充が提案されている(6)。

遺伝の問題:

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(1)。21-OHD は常染色体劣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 罹患胎児の副腎アンドロゲン産生を抑制し、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(1)。

#### 【社会的問題(就学、就労等の課題)】

就学年齢前後での注意点とその対応:

内服薬のコンプライア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。協力が困難な場合は、内服時間をずらして下校・帰宅後に内服するなどの対応を行うこともある。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。宿泊行事の際は、体調不良時に速やかに医療機関へ受診できるようにかかりつけ医の紹介状持参や事前連携を行うことが望ましい。

就労時の注意点とその対応:

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。職場での内服が困難な場合は、合成ステロイド剤を使用するなどして内服の調節を行うことも考慮する。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。

#### 5 医療支援制度

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

#### 6 小児科医から成人診療科へのメッセージ

21-OHD は古くから知られた疾患単位です。全国に新生児期でのマススクリーニングが導入されてからすでに 30 年以上が経過しています。小児科年齢では、新生児乳児期のベストの治療方法、小児期の良好なコントロールの目安となる生化学的パラメーターなど、まだまだ、研究として模索が必要な事項が存在します。一生の管理が必要な本疾患において、思春期以降、移行期医療がされる時期の治療内容、合併症に対する研究はほとんどされていません。成人期のコントロール、治療内容

に対する検討も非常に少ないです。また、小児期のコントロール状態と成人期での合併症を縦断的に検討されている研究は、国際的にもほとんど存在しないのが現状です。移行期医療をこの疾患単位で行うときに、我々小児科医は、成人診療科の先生がたへ軟着陸するような移行をどのように進めるべきか相談させて頂きたいだけでなく、上述したような移行期、成人期に関連する臨床研究と一緒にさせていただきたいです。こうした移行に関する協働、臨床研究の成果については、全て患者さんに還元できる日々が来ると思いますので。

## 7 成人診療科医から小児科医へのメッセージ

私が 21-OHD を初めて診療したのは、治療中断により男性化した 30 代の女性患者さんでした。この患者さんは、11 歳までは糖質コルチコイド治療を受けていましたが、家庭の事情で治療が中断してしまいました。その後 16 歳より無月経、20 歳より多毛、25 歳より男性型脱毛となり、男性化の精査目的で受診されたのです。当科へ受診された時、21-OHD であることさえ、ご本人は理解されておられませんでした。私が移行期医療の重要性を痛感したとても大きな経験でした。移行期医療における内科医は、21-OHD 患者さんをご紹介いただく立場(受け身)と当初は考えていました。しかし移行期医療に関して小児科の先生方と議論させていただく中で、21-OHD 患者さんの成人期をフォローする我々内科医は、逆に小児期、思春期に患者さんがどのようにこの病気を考え、治療を受けてきたかをより積極的(前向き)に理解しなければいけないと考えが変わってきています。今後ですが、先生方のご意見のように移行期も含めた成人期の 21-OHD 患者さんの問題点、解決策を明らかにし、小児科の先生方と共に 21-OHD 患者さんの「生涯フォロー指針」を作成できればと考えています。

## 引用文献

- 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)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 hyperplasia. 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) Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi Y, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Miyamura N, Shimizu C, Otsuki M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline [Opinion]. Endocr J. 2016;63:765-784.
- 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.