

# 新生児マス・スクリーニングで発見された先天性副腎過形成症 (21-水酸化酵素欠損症) の治療指針 (1999年改訂)

日本小児内分泌学会マス・スクリーニング委員会

楠田 聡 立花 克彦 税所 純敬 横田 一郎  
五十嵐良雄 諏訪 城三 藤枝 憲二

## 1. はじめに

先天性副腎過形成症 (21-水酸化酵素欠損症) の新生児マス・スクリーニングが1989年1月から施行され、出生約18,000人に対して1人の割合で本症患児が発見されている。本症の初期治療は緊急性が高く、また維持療法は小児の成長を考慮した永続的な治療が必要である。本症の治療指針はすでに報告された通りであるが (日本小児科学会雑誌93:1904—1906,1989)、新生児マス・スクリーニングの普及により、より軽症の状態で多くの患児が発見されるようになったこと、本症の非古典型と考えられる症例が認められたことなどから、これらの患児にも対応すべく新しい治療指針を作成した。

## 2. 治療の原則

本症は、ステロイドホルモン合成酵素(21-水酸化酵素)の先天性欠損症のために、コルチゾール、アルドステロンの分泌不全、アンドロゲンの過剰分泌を起こし、その結果、副腎不全、塩喪失、男性化現象、女児の外性器分化異常の症状を呈する疾患である。したがって、治療の原則は不足する糖質コルチコイド、および鉱質コルチコイドの生理的補充を行い、そしてその結果アンドロゲン過剰分泌を抑制することである。

1) 糖質コルチコイド、鉱質コルチコイドの適切な補充により、生命の危機に曝されることなく、また男性化の阻止により、健全な正常小児と同等の成長、成熟を確保する。

2) 女児の外性器男性化に対しては、適切な時期に外性器形成術を施行する。

3) 治療は一生にわたること、不適切な治療は患者に永続的な障害や症状の進行をひきおこす可能性があることなどから、本症は小児内分泌の専門医のもとで管理されるべきである。

## 3. 新生児の初期治療

### 1) 塩喪失症状を認めない時

新生児マス・スクリーニングで発見された患児の多くは、初期治療を経口薬で開始できる。糖質コルチコイドとしてコルチゾール (ヒドロキシコルチゾン) を100~200 mg/m<sup>2</sup>/日 (分3) を経口投与する。その後、5~7日毎に漸減し、通常3~4週後に後述の維持療法に移行する (新生児、乳児にこのような大量の糖質コルチコイドを投与するとその後の成長に悪影響を及ぼすため、最初から維持量で治療を開始した方が良いという意見もある。しかし、最初から維持量で治療を開始すると、肥大した副腎を十分に抑制できず、17-OH-プロゲステロン (17-OHP) 過剰分泌の病態の改善が遅れることが多く、その間に症状の悪化・進行が起こる可能性がある)。

コルチゾール単独治療中に血清Na値の低下 (130 mEq/l以下) などの塩喪失所見が出現した時には鉱質コルチコイドを併用する。塩喪失型でもコルチゾールの大量投与中は、その鉱質コルチコイド作用のため、鉱質コルチコイドを投与しなくても塩喪失所見が認められないことがある。しかし、コルチゾールの減量に伴って塩喪失所見が出現し、鉱質コルチコイドの併用が必要となる。鉱質コルチコイドとして、酢酸フルドコロチゾン (フロリネフ®) を用いる。通常0.025~0.05 mg/日 (分2または3) で経口投与を開始し、検査所見 (血清電解質、レニン活性、血圧など) と臨床症状 (浮腫、体重増加など) を参考に投与量を調節する。明らかな低Na血症がなくても、体重増加不良やレニン活性の高値、高K血症が続く時には、潜在性の塩喪失状態があると判断して鉱質コルチコイドの投与を行う。

さらに、塩喪失症状が出現した時には、鉱質コルチコイドの投与とともに、食塩 (NaCl) の経口投与を通常1歳頃まで行う。母乳または人工乳中のNa含量は

少ないので（母乳 100 ml 中 Na 15 mg, K 48 mg, 人工乳 100 ml 中 Na 20 mg, K 65 mg を含む），食塩を経口的に通常 0.1~0.2 g/kg/日 を授乳回数に分けて哺乳時に与える。あるいは，特殊ミルク（明治 507-A, 高 Na, 低 K フォーミュラ；100 ml 中 Na 90 mg, K 33 mg を含む）を，人工乳と混合して与えることで Na の付加投与と K 摂取の減量を行うこともできる。一方，1 日数 g にも及ぶ大量の食塩を投与して塩喪失を補えば，鉍質コルチコイド投与を減量もしくは省略しても血清 Na, K の維持が可能なることもある。しかし，大量の食塩投与は大量に失われ続ける Na を補っているだけで，しかも腎臓への負担が極めて大きいので，治療の基本は欠乏している鉍質コルチコイドを補充し，塩の喪失を抑えることである。

2) ショック，末梢循環不全は認めないが，塩喪失症状を認めた時

血清 Na 値の低下（130 mEq/l 以下）などの塩喪失所見が認められた時には，「3-1）塩喪失症状を認めない時」に準じた糖質コルチコイドの大量投与を行い，糖質コルチコイドの漸減中に鉍質コルチコイド，食塩の投与を開始する。ただし，低 Na 血症は，初期には塩喪失に伴う脱水のため見かけ上補正されていることがある。そのような場合の塩喪失状態の有無は，高 K 血症（6 mEq/l 以上）の有無で判断する。一方，嘔吐などのために経口投与が不能だったり，ショックの危険性が高い時には，通常次の「3-3）ショック，末梢循環不全などの重篤症状を認めた時」に準じた輸液と糖質コルチコイド投与を行う。この時の静注用のコルチゾールは 10~20 mg/kg/日 で開始する。

3) ショック，末梢循環不全などの重篤症状を認めた時

初診時にショック，意識障害，末梢循環不全，高度な脱水，頻回嘔吐，低血糖などの重篤な塩喪失・副腎不全症状を認めた場合には，輸液と糖質コルチコイド投与を平行して行う。

輸液は，水分補給，電解質（Na, K, Cl）の補正，酸血症の矯正，低血糖の予防・治療を目的として行う。ブドウ糖（5~10%），Na, Cl（各 77~90 mEq/l）を主成分とし，K を含まない輸液剤を用いる。Na 喪失量および水分喪失量を 24~48 時間で補正する（通常 130~150 ml/kg/日）。

糖質コルチコイドは静注用のコルチゾール（コハク酸コルチゾール Na またはリン酸コルチゾール Na）を 10~20 mg/kg（最高 100 mg）を先ず一回静注し，以後

ほぼ同量を 24 時間にわたり持続点滴，または 3 回に分けて静注する。十分量のコルチゾールの投与を行っていると，その鉍質コルチコイド作用のために，鉍質コルチコイドの経口投与は必要ない。

著しい高 K 血症により不整脈，心不全の危険がある時には，陽イオン交換樹脂（カリメイト®1 g/kg など）を注腸する。すでに不整脈が認められる場合には，カルシウムグルコネート 1 ml/kg，重炭酸 Na 1 ml/kg を緩徐に静注する。これでも不整脈が消失しない時には，グルコース—インスリン療法を開始する。速効性インスリン 0.1 単位/kg をグルコース 0.5 g/kg とともに 2 時間にわたり点滴静注で投与する。十分量のコルチゾールが静注されればその後さらに高 K 血症が進行することはない。

水分投与は過剰にならないように注意する。必ず尿量を記録し，体重を毎日測定する。著しい酸血症が認められる場合には重炭酸 Na を投与する。水分，電解質，アルカリ剤が過剰投与にならないように，血清電解質，ガス分析，臨床症状を頻回にチェックしながら適宜調節する。

血清 K 濃度が 6.0 mEq/l 以下になれば K を含む輸液に変更し，経口哺乳も少量から開始する。輸液量は経口摂取水分量と合わせて調節する。経口哺乳が十分に増量できれば，コルチゾールも経口投与に変更し，「3-1）塩喪失症状を認めない時」に準じて漸減する。コルチゾールの経口投与に変更に伴ない，鉍質コルチコイド，食塩の併用も必要となる。

#### 4. 維持療法

一般的に乳児期は 20~40 mg/m<sup>2</sup>，幼児期は 15~30 mg/m<sup>2</sup>，学童期は 15~25 mg/m<sup>2</sup> がおよそ 1 日の必要量であり，分 3 で経口投与する。維持量は，個人差が大きいので，上記の一般的維持量を目安として，症例毎に適切な維持量を見つけるのが良い。酢酸コルチゾンを使用する時には，1.25 倍量を使用する。合成ステロイド製剤（例えばデキサメサゾン）は半減期が長く副腎抑制は容易であるが，成長の抑制が強いため，通常思春期前の小児には用いない。鉍質コルチコイド投与を必要とする例には，各年齢を通じて，酢酸フルドコロルチゾン 0.025~0.2 mg/日 を分 3 で併用経口投与する。食塩または特殊ミルクは，離乳食がすすみ通常の食事が摂取可能となる 1 歳頃には不要となる。

## 5. 治療の目安

治療中の指標として、短期的には、血清電解質(Na, K), 血漿レニン活性, 血清 17-OHP, 血漿 ACTH, 中期的には、尿中ステロイド分析, 長期的には成長・発達などが有用であるが、投与量の過不足はこれらの指標について総合的に判断すべきである。

1) 血清電解質 (Na, K) を正常範囲に保つことを目標とする。ただし、新生児期に血清 K を 5.5 mEq/l 以下に保とうとすると、鉍質コルチコイドの過剰となることがあり、ほかの検査値が正常であれば、多少の高 K 血症 (5.5~6.0 mEq/l) についてはこだわる必要はない。

2) 血清 17-OHP, 血漿 ACTH が正常範囲近くまで抑制されること。ただし、血清 17-OHP は、日内変動, あるいは糖質コルチコイド服用後の時間により値が変動するので、一概に目標値を設定するのは困難である。通常は 1 日を通して 1~10 ng/ml の範囲に保つことを目標とする。血漿 ACTH はさらに変動が大きいが、極端に高値を示した時は投与不足の可能性がある。

3) 血漿レニン活性値をなるべく各年齢の正常域に近づけるように工夫するが、新生児, 乳児期には正常児でも高値を示すことが多いので、参考所見にとどめる。乳児期以降は 5 ng/ml/h (安静時採血) 以下に保つようにする。ただし、0.5 ng/ml/h 以下の時には、鉍質コルチコイドと食塩の過剰投与を示すものである。

4) 1 日尿中プレグナントリオール, 17-KS, または 1 回尿中の 17-KGS 分画比をできるだけ正常範囲内に保つ。

5) 適切な成長・発達を維持すること。乳児では哺乳, 体重増加が良好であり、浮腫, 高血圧を認めないこと。年長児では身長増加率, 体重増加率, 骨成熟, 性発育などが正常範囲内であること。

6) 糖質コルチコイドの過剰があると、満月様顔貌, 食欲亢進, 肥満が出現する。さらに、過剰状態が続くと身長増加が抑制される。

## 6. 強いストレスが予測される時の治療

維持治療中に高熱などを伴う感冒などの感染症, 大きな外傷, 熱傷などでストレスに曝露された時には、維持量の 2~3 倍量のコルチゾールを投与する。また、下痢, 嘔吐などで薬物の経口摂取が不可能となった時には、通常の輸液に加え、維持量の 3 倍量のコルチゾールを点滴静注する。その後経口摂取が可能になれば、

投与量を 3~5 日間位で漸減し維持療法にもどる。

外科手術の時には、手術前に 10 mg/kg (最高 100 mg) のコルチゾールを静注し、手術中にもコルチゾールを点滴静注する。さらに、手術後は経口による服用が可能になるまで、さらに同量のコルチゾールを 24 時間かけて点滴静注する。術後は経口摂取と合わせて減量し、術後 1 週間程度で元の維持量に戻す。

## 7. 急性副腎不全を呈した場合の治療

維持療法中にショック, 意識障害, 末梢循環不全, 高度の脱水, 頻回嘔吐, 電解質異常などの塩喪失症状や副腎不全症状を認めた場合には、初期治療の「3-3) ショック, 末梢循環不全などの重篤症状を認めた時」に準じた輸液と糖質コルチコイドの静脈内投与を平行して行う。急性の副腎不全症状が改善すれば、経口摂取できる量と合わせて減量し、3~7 日程度でもとの量に戻す。

## 8. 非古典型 21-水酸化酵素欠損症の治療

内分泌学的検査で 21-水酸化酵素欠損症の異常を認めるにもかかわらず、新生児マス・スクリーニングで発見時に塩喪失症状, アンドロゲン過剰症状を全く認めないものを非古典型 21-水酸化酵素欠損症と呼ぶ。診断には定期的な血液検査, 身長, 体重, 骨年齢の経過観察が必要である。非古典型 21-水酸化酵素欠損症ではアンドロゲン過剰症状が出現するまで治療を行わない。ただし、男児の単純男性化型と非古典型の鑑別は必ずしも容易でない。経過観察中にアンドロゲン過剰症状として身長増加促進, 骨成熟の促進が認められたら、「4. 維持療法」に準じた治療を開始する。非古典型のコルチゾールの必要投与量は現時点では十分に解明されていないので、17-OHP が正常化し、身長, 骨の発育の速度が年齢相当となる量を各患者毎に決定する。ただし、非古典型 21-水酸化酵素欠損症の診断, 治療には高度な内分泌学的な判断が必要なため、診断, 治療は小児内分泌専門医に委ねるべきである。

## 9. 予防接種の受け方

21-水酸化酵素欠損症であっても免疫能には問題がないこと, 感染症に罹患すると強いストレスに曝され急性副腎不全を呈する危険が高いことから、予防接種を受けることが望ましい。ただし、維持療法中で病態が安定している時に、主治医の観察・指導のもとで、通常のスケジュールに準じて予防接種を受けるように

する。しかし、予防接種自体がストレスとなり、ショックなどの重篤な状態になる恐れもあることから、主治医は接種後の状態を慎重に観察し、発熱、食欲低下、倦怠感が認められた時には、予防的治療として「6.強いストレスが予測される時の治療」に準じて軽快するまで投与量を増やす。

#### 10. 女児の外性器異常の外科的治療

女児の外性器異常については、肥大した陰核の形成術および共通泌尿生殖洞を有する場合の膣形成術が外性器異常の程度に応じて必要となる。陰核形成術は2～3歳までに終了するのが良い。膣形成術も年少で行う方が良いとする意見もあるが、高度の泌尿生殖洞の

症例では、術後の狭窄を防ぐためにプジーを続ける必要があり、思春期年齢に達してから行う方が良いと考えられる。手術時には「6.強いストレスが予測される時の治療」に示したコルチゾールの投与を行う。

#### 文 献

- 1) 諏訪城三, 五十嵐良雄, 北川照男, 他. 新生児マス・スクリーニングで発見された先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損症)の治療指針(1989年). 日児誌 1989; 93: 1904—1906.
- 2) 立花克彦, 諏訪城三. 酢酸フルドロコルチゾンの新生児・乳児における至適投与量の再検討. 日児誌 1998; 102: 880—884.