

会 員 各 位

日本小児内分泌学会では、日本マス・スクリーニング学会と共同で、先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損症)に関して、新生児マス・スクリーニング陽性者の取扱基準—診断の手引き—と治療指針を纏め、今回公表されました。これまでこのような指針や基準は本学会の委員会報告の形で本誌に掲載されておりましたが、委員会が統廃合されましたので、各分科会での指針や手引きが委員会報告の形では本誌に公表されないこととなります。

そこで当編集委員会では、これらの取扱基準や診断手引きは分科会会員のみではなく、日本小児科学会会員に広く広報すべき内容であると考え、日本小児内分泌学会に御願ひして本誌にも掲載することと致しました。是非お目通し下さい。

(日本小児科学会編集委員会)

先天性副腎過形成症 (21-水酸化酵素欠損症) 新生児 マス・スクリーニング陽性者の取り扱い基準 —診断の手引き—

日本小児内分泌学会マス・スクリーニング委員会¹⁾、日本マス・スクリーニング学会²⁾

税所 純敬¹⁾ 横田 一郎¹⁾ 楠田 聡¹⁾
立花 克彦¹⁾ 五十嵐良雄¹⁾ 諏訪 城三¹⁾
梅橋 豊蔵²⁾ 福士 勝²⁾ 藤枝 憲二¹⁾

1. はじめに

先天性副腎過形成症のマス・スクリーニングが1989年1月から施行され、出生約18,000~19,000に対して1の割合で本症患者が発見されている。発見された患児は、皮膚色素沈着、女児における外性器男性化、哺乳力低下、体重増加不良などの症状を呈している場合が多いが、一方で臨床症状の極めて軽微な本症患者が発見されるようになってきている。本症は永続的な治療が必要とされる疾患であり、不必要な治療を避けるためにもマス・スクリーニング陽性者に対する確定診断は専門医療機関においてなされる必要がある。1989年に発表された本症の診断の手引きは主として重症例を対象としており、このような軽症例に対応できない面を有している。診断のための手引きにおいては、軽症例も含め可能な限り正確に診断することが必要であり、このためには最近著しい進歩を認める遺伝子診断技術を応用することや、臨床応用可能な検査技術、特殊内分泌学的検査項目を採用することも必要に

なる。今回我々は、以上の見地から新しい診断の手引きを作成したので報告する。

2. 診断に有用な検査項目

診断に最も有用な検査項目は、21-水酸化酵素の基質である17 α -hydroxyprogesterone (17-OHP)である。pregnanetriol (PT)は17-OHPの直接の尿中代謝産物であり、21-deoxycortisol (21-DOF)は17-OHPが21-水酸化を受けずに11 β -水酸化を受けたものであり、pregnanetriolone (PTL)は21-DOFの尿中代謝産物である。PT, 21-DOF, PTLは17-OHPに由来するステロイドと考えられ、本症に対する診断的価値は17-OHPを除く他のステロイドよりも優れていると考えられる。androstenedione (Δ^4 -A)は17-OHPがP450_{17 α} の17-20 desmolase 活性の作用を受けたものであるが、一部はdehydroepiandrosterone (DHEA)を経て合成されると考えられ、診断的には前記ステロイドの次に有用と考えられる。testosterone (T)は Δ^4 -Aが更に17-ketoreductaseの作用を受けたものであるが、男児に

表 新生児期における 21-水酸化酵素欠損症の診断のための手引き

A. 臨床症状	診断基準
<ul style="list-style-type: none"> 1. 副腎不全症状 哺乳力低下, 体重増加不良, 頻回の嘔吐, 脱水, 意識障害, ショック状態などを呈する. 2. 男性化症状 女児^{注1}における外性器男性化には, 陰核肥大, 陰唇癒合, 共通泌尿生殖洞があり, 男児における外性器男性化には伸展陰莖長の増大がある. 3. 皮膚色素沈着 全身の瀰漫性の色素沈着, あるいは口腔粘膜, 口唇, 乳輪, 臍部, 外陰部に強く色素沈着を認める. ・ B. 検査所見^{注2} <ul style="list-style-type: none"> 1. 血清 17-OHP 高値 ・ C. 参考所見^{注2} <ul style="list-style-type: none"> 1. 21-DOF 高値 2. 尿中 PT (あるいは PT-3-G) 高値 3. 尿中 PTL 高値 4. Androstenedione 高値 5. 血漿 ACTH 高値 ・ D. その他所見^{注2} <ul style="list-style-type: none"> 1. Testosterone 高値 2. 尿中 17-KS 高値 ・ E. 病態把握のための検査所見 <ul style="list-style-type: none"> 1. 低 Na, 高 K 血症 (Na < 130 mEq/L, K > 6.0 mEq/L など) 2. 代謝性アシドーシス 3. 血漿レニン活性 (又は濃度) 異常高値 ・ F. 除外項目^{注3} <ul style="list-style-type: none"> 1. 3β-水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症 2. 11β-水酸化酵素欠損症 3. ステロイドホルモン産生腫瘍 4. 外因性薬剤の影響 	<p>新生児期における 21-水酸化酵素欠損症の診断は, 臨床症状, および各検査所見を組み合わせで行う. 最近では遺伝子診断も行われ, これにより多くの本症で診断可能である^{注4}.</p> <p>F. の除外項目を除外し, 以下のそれぞれの場合に診断可能と考えられる.</p> <ul style="list-style-type: none"> 1 副腎不全症状, 塩喪失状態ともに認めないとき^{注5}. <ul style="list-style-type: none"> i) 男性化症状を認める女児 <ul style="list-style-type: none"> ・ 「B-1」を認めるとき ・ 「C-1, 2, 3」すべてを認めるとき ii) 男性化症状を認めない女児^{注6}. <ul style="list-style-type: none"> ・ 「B-1, C-4, 5」すべてを認めるとき ・ 「B-1, C-4」両方を満たすとともに皮膚色素沈着を認めるとき ・ 「C-1, 2, 3, 4, 5」すべてを認めるとき ・ 「B-1」を繰り返し認めるとき^{注7} iii) すべての男児^{注8}. <ul style="list-style-type: none"> ・ 「B-1」であるとともに皮膚色素沈着を認めるとき ・ 「C-1, 2, 3, 4, 5」すべてを認めるとき ・ 「B-1」を繰り返し認めるとき 2 副腎不全症状を認めるとき, または塩喪失状態のあるとき^{注9} <ul style="list-style-type: none"> i) 男性化症状を認める女児. <ul style="list-style-type: none"> ・ 「B-1」を認めるとき ・ 「C-1, 2, 3」すべてを認めるとき ii) 男児, および男性化症状を認めない女児. <ul style="list-style-type: none"> ・ 「B-1, C-4, 5」すべてを認めるとき ・ 「B-1, C-4」両方を満たすとともに皮膚色素沈着を認めるとき ・ 「C-1, 2, 3, 4, 5」すべてを認めるとき ・ 「B-1」を繰り返し認めるとき

注

- 1 半陰陽を認めた場合, 他の疾患, 病態を否定するためにも染色体検査は必要である.
- 2 これらのうちのいくつかの項目は保険収載されていないが, 民間検査機関に問い合わせることにより, その多くは測定可能である. 但しこれらの項目を実際に測定できないときは, これらを含まない基準を使用することになる. 21-水酸化酵素欠損症患者における各内分泌検査項目の値については, 諏訪らのアンケート調査¹⁾を参照. B, C-1 ~ 5, D の所見はグルココルチコイドによる治療後正常化する. 血漿 ACTH は, 患者においても比較的低値を示すことがあるので注意が必要である. D-1, 2 は Androgen 過剰の指標として C-4 に代わって応用可能である.
- 3 新生児期にこれらの項目を確実に除外することは極めて困難である. 嚴重な経過観察が必要であり, ステロイドによる治療がなされた後でも, 状況により ACTH 負荷試験²⁾が必要となることがある.
- 4 遺伝子診断については本文参照.
- 5 当初, 副腎不全を認めず, 内分泌学的検査所見が揃わないなどのため診断が確定していない間においても, 「E. 病態把握のための検査所見」が異常となった時, あるいは嘔吐, 体重増加不良などの症状を呈するようになれば 21-水酸化酵素欠損症を考え治療を開始する. 「E. 病態把握のための検査所見」が正常化し, 症状が落ちついた後 ACTH 負荷試験を行う. ACTH 負荷試験で, 17-OHP の異常な上昇を認めたとときは, 21-水酸化酵素欠損症と診断する.
- 6 これらの女児のうちでは非古典型 21-水酸化酵素欠損症が含まれる.
- 7 児の状況を見ながら日を変えて測定する.
- 8 男児では男性化症状が不明の場合が多く, 検査所見に於いてはじめてアンドロゲン過剰が証明されることがある.
- 9 副腎不全を来しているときは, 治療が急がれるべきであり, E-1, -2 で病態を把握し, 血中ステロイドなどの内分泌学的検査の結果は待たずに治療を開始する. 内分泌学的な基準を満たさなければ, 症状が落ち着いてから ACTH 負荷試験を行う. ACTH 負荷試験で, 17-OHP の異常な上昇を認めたとときは, 21-水酸化酵素欠損症と診断する.

においては、hCGの影響で新生児期には正常者でも高値であり、女兒におけるほど有用ではない。またこれまで有用と考えられていた17-KGSの11-deoy/11-oxy比高値や血清 cortisol 低値という基準は、本症患者とスクリーニング偽陽性者の間では差がなく、特にRIA測定による血清 cortisol 値は交差反応のためむしろ患者で見かけ上の高値となる傾向があり、本症の診断における有用性は認められないと考えられる。

3. 21-水酸化酵素欠損症の診断、非古典型と病態把握について

21-水酸化酵素欠損症の診断には17-OHP高値の証明と、17-OHP高値を示しうる他疾患の除外が重要である。極めて典型的な例では、副腎不全を呈したり、女兒においては外性器男性化が明らかであり、ACTHやAndrogenの上昇も明らかとなり診断は容易である。しかし、男児においては伸展陰茎長の増大などの外性器男性化所見を呈する場合は少なく、一般的に診断は困難である。スクリーニング陽性者の中には、Androgen上昇が(症状および検査所見ともに)目立たない軽症例、および胎生期にAndrogen過剰症状を来さない非古典型例が存在する可能性がある。これらの例における診断には種々の方法を用いて17-OHP高値を証明する必要がある。17-OHP基礎値の高値は1回の採血で証明できなくとも繰り返し採血・測定することにより証明されることがある。また、ACTH負荷試験が必要になる場合もある。

21-水酸化酵素欠損症の診断および治療開始については、哺乳力低下・体重減少・嘔吐などの副腎不全症状の出現に最大限の注意を払わなければならない。内分泌学的な検査結果が揃わなくとも、前記症状や、低Na血症や高K血症、代謝性アシドーシス、血漿レニン活性(あるいは濃度)の異常な高値(異常の判定に注意を要する)、などが認められれば、速やかに治療を開始する配慮が必要である。明らかな症状を呈さない古典型患者(特に男児の軽症単純男性化型)と、非古典型患者の鑑別は内分泌学的検査所見のみでは不可能で

あり、経過観察によらなければならない。男性化症状(成長促進、骨成熟促進など)が出現した際は治療が必要となるが、無治療で経過観察する場合は副腎不全症状や塩喪失所見について厳重な管理を行わなければならない。

4. 遺伝子診断について

遺伝子診断の方法として、遺伝子欠失、偽遺伝子からの遺伝子変換、遺伝子内の各エクソンあるいはイントロンにおける既知の点変異を検索する方法などがある。本症の場合、これらの方法で約90%の患者で遺伝子異常が発見可能となっており、対象者の両親の解析を加えることにより高率に本症の診断が可能となる。遺伝子診断は、男性化症状の明らかでない女兒や軽症の単純男性化型が考えられる男児などの典型的な臨床症状を呈さない症例における診断に極めて有用と考えられる。本症を確定診断するためには、3 β -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症や、11 β -水酸化酵素欠損症などの疾患を除外することが必要となるが、新生児期におけるこれらの疾患の確定診断は極めて困難である。本症とこれらの疾患の鑑別が問題となる例においても、本症に特異的な遺伝子異常を見いだすことは、確定診断のために極めて有用である。

21-水酸化酵素欠損症の診断のための検査項目の有用性を考慮し、診断時におけるスクリーニング陽性者の状態別に表のように診断のための手引きを作成した。

文 献

- 1) 諏訪城三, 楠田 聡, 豊浦多喜雄, 他. 新生児期に発見された先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損)70例の追跡調査結果 第1編 治療開始前における臨床所見. 日児誌 1997; 101: 1149-1157.
- 2) 税所純敬, 大西寿和, 鹿島田健一, 他. 先天性副腎過形成症マスキングにおける無症状陽性者の取り扱い方針. 日児誌 1999; 103: 408-414.