

## 21-水酸化酵素欠損症の診断・治療のガイドライン 推奨 (2014年改訂版)

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

2014年5月13日

### 1. 新生児マス・スクリーニングについて

#### 【推奨】

1. 21-水酸化酵素欠損症(21-OHD)のマス・スクリーニングは新生児マス・スクリーニングプログラムの一環として実施されるべきである。1 (コンセンサス)
2. 21-OHD のマス・スクリーニングは免疫学的測定法 (ELISA など) とし、一次検査は直接法、二次検査は抽出法により検査を行う。今後さらに偽陽性率の低下、陽性的中率の増加のため、二次検査は特異性に優れた液体クロマトグラフ-タンデム質量分析計 (LC-MS/MS)によるステロイドプロファイル測定により行うことを奨める。1 (●○○)。
3. マス・スクリーニング陽性となった新生児が迅速で適切な診療を受けられるように、実施主体の都道府県・政令指定都市は先天性 代謝異常等検査実施要綱を作成し、具体的な診療手順を定めておくべきである。1 (コンセンサス)

### 2. 21-OHD の診断

#### 【推奨】

1. 新生児マス・スクリーニングで 17-ヒドロキシprogesterone(17-OHP)高値 (各マス・スクリーニング検査施設での即精密検査基準以上) の場合、外性器異常や色素沈着や副腎不全症状の有無にかかわらず精査を行う。1 (コンセンサス)
2. 新生児マス・スクリーニングで 17-OHP 高値が指摘され、再採血でも 17-OHP 高値が正常化していない場合 (各マス・スクリーニング検査施設での再採血での正常上限以上) 外性器異常や色素沈着や副腎不全症状の有無にかかわらず精査を行う。1 (コンセンサス)
3. 21-OHD の診断については、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などが認められれば、速やかに治療を開始することが必要である。1 (コンセンサス)

### 3. 新生児期の初期治療，成長期の維持療法

#### 【推奨】

#### 糖質コルチコイド

1. 古典型21-OHDの新生児期の初期治療では，亢進した副腎アンドロゲン産生を速やかに抑制するためには，維持療法での投与量以上の高用量の糖質コルチコイド投与が必要であることを考慮する。2(●○○)
2. 古典型21-OHDの成長期の維持療法には，ヒドロコルチゾン（HC）を使用することを奨める。1(●○○)
3. 古典型21-OHDの成長期の維持療法には，長時間作用型の糖質コルチコイド製剤を使用しないことを奨める。1(●○○)
4. 維持療法中の糖質コルチコイド投与量は過少投与、過剰投与を避けるように慎重に個別に設定することを奨める。1(コンセンサス)

#### 鉱質コルチコイド

4. 塩喪失型の新生児および乳児期では，フルドロコルチゾン（FC）と塩化ナトリウムを投与することを奨める。1(●●●)

表1 初期治療と維持療法の投与量の目安

|      |      | HC<br>(mg/m <sup>2</sup> /日，分3) | FC*<br>(mg/日，分2-3) | 塩化ナトリウム*<br>(g/kg/日，分3-8) |
|------|------|---------------------------------|--------------------|---------------------------|
| 初期治療 | 新生児期 | 25-100**                        | 0.025-0.2          | 0.1-0.2                   |
| 維持療法 | 新生児期 | 10-20                           | 0.025-0.2          | 0.1-0.2                   |
|      | 乳児期  |                                 |                    |                           |
|      | 幼児期  | 10-15                           | 0.025-0.2          |                           |
|      | 学童期  |                                 |                    |                           |
| 思春期  |      |                                 |                    |                           |
|      | 成人期  | 10-15***                        | 0.025-0.2****      |                           |

\* FC と塩化ナトリウムは、古典型 21-OHD の塩喪失型では必要となることが殆どである。FC と塩化ナトリウムは血清ナトリウム、血清カリウム、血漿レニン活性または濃度、体重増加などを見ながら投与量を設定する。（末尾表 1 注 4 に新生児期-1 ヶ月の血漿レニン活性の基準値を目安として記載した。）

\*\* 臨床症状の程度によって投与量を調節する。副腎クリーゼを疑う場合には、まず HC をボーラス投与（50 mg/m<sup>2</sup>）する。

\*\*\*成人期ではプレドニンまたはデキサメタゾンに変更も可能である。（7. 成人古典型 CAH に対する治療についての項目参照）

\*\*\*\* 年齢とともに必要量が減少し、中止できることもある。

#### 4. 維持療法中のストレス量について

##### 【推奨】

1. 発熱性疾患(>38.5°C)、脱水を伴う胃腸炎、全身麻酔を伴う手術、大規模な外傷などの状況では、糖質コルチコイド投与量を増加させることを奨める。1 (●●○)
2. 副腎機能不全があることを示す医療識別票を常に着用あるいは携行させることを考慮する。2 (●○○)
3. 精神的や感情的ストレス、軽微な疾病、ならびに軽い運動前には糖質コルチコイド投与量を増加しないことを考慮する。2 (●○○)

表2 ストレス量投与の目安例

| 身体的ストレスの程度 | 具体的な状況  | HC投与量  |
|------------|---|--|
| 軽度         | 予防接種<br>微熱までの上気道炎                                     | 維持量  |
| 中等度*       | 高熱(>38.5°C)を伴う感染症<br>嘔吐、下痢、摂食不良、不活発<br>小手術、外傷、歯科治療、熱傷 | 維持量の3-4倍ないし<br>50-100 mg/m <sup>2</sup> /day** |
| 重度*        | 敗血症、大手術   | 100 mg/m <sup>2</sup> /day**                   |

\*副腎クリーゼを疑う場合、全身麻酔による手術前の場合、ストレス量が内服困難な場合には、まずHC 50 mg/m<sup>2</sup>（乳幼児25 mg、学童50 mg、成人100 mg）非経口的にボーラス投与する。ライン確保が難しい場合には、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルを筋注投与する（日本ではリン酸エステルは静注適応のみ）。

\*\*静注する場合には、6時間毎に分割してボース投与するより、持続投与が望ましい。

## 5. 成長期の小児における治療のモニタリング

### 【推奨】

1. 小児における治療のモニタリングは、各種検査所見に加え、成長率の変化、骨年齢なども考慮し、総合的に判断する。1(コンセンサス)
2. 成長期の全年齢で身長、体重、血圧、1歳以降で骨年齢を定期的に評価することを考慮する。2(●○○)
3. 早朝の糖質コルチコイド服用前など一貫したタイミングでの内分泌検査で治療を評価することを考慮する。2(●○○)
4. 糖質コルチコイド過量により生じる有害作用の徴候（Cushing徴候）を評価し、内因性の副腎ステロイド分泌を完全に抑制しないようにコントロールすることを奨める。1(●○○)

## 6. 非古典型の治療

### 【推奨】

1. 非古典型では、成長率の促進、骨年齢の促進、女性の男性化などの副腎アンドロゲン過剰症状が認められた時に、古典型に準じて維持療法を行うことを考慮する。2(●○○)
2. 無症状の非古典型では、治療を行わないことを奨める。1(●○○)
3. 糖質コルチコイド治療中の非古典型では、発熱性疾患(>38.5℃)、脱水を伴う胃腸炎、全身麻酔を伴う手術、大規模な外傷などの状況では、ストレス量の糖質コルチコイドを投与することを奨める。1(●○○)

## 7. 成人古典型 CAH に対する治療について

1. 古典型CAH患者は短時間作用型あるいは長時間作用型糖質コルチコイドで治療を行うことを考慮する。2(●○○)
2. 糖質コルチコイドと鉱質コルチコイド治療を行っている場合には、少なくとも年に2回の診察および適切なホルモン測定に基づくモニタリングを考慮する。2(●○○)
3. 成人期においても各種検査所見と臨床症状を総合的に判断し、モニタリングを行うことを奨める。1(●○○)

4. モニタリングの指標の一つとして早朝の糖質コルチコイド服用前の血清 17-OHP が 400-1,200 ng/dL とすることを考慮する。 2(●○○)
5. 糖質コルチコイド投与量が推奨量より多く、クッシング徴候を伴う場合には骨密度の測定を考慮する。2(●○○)

## 8. 出生前診断・治療

### 【推奨】

出生前診断・治療については未だ確立した治療法ではないことを考慮する。各施設の倫理委員会の承認のもとに、十分な経験がある医師、遺伝カウンセリングを整備している施設で行うことを考慮する。2(●○○)