

移行期医療支援ガイド

先天性副腎過形成症(先天性リポイド副腎過形成症)

慶應義塾大学医学部小児科 石井智弘

東京女子医科大学内分泌内科 大月道夫

聖マリアンナ医科大学代謝・内分泌内科 方波見卓行

順天堂大学医学部代謝・内分泌内科 小谷野 肇

福島県立医科大学泌尿器科 小島祥敬

徳島大学産科婦人科 岩佐 武

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究

日本小児内分泌学会 性分化・副腎疾患委員会

日本小児内分泌学会 移行期対応委員会

(初版 2022年2月21日、第二版 2024年5月24日)

1 疾患名および病態

先天性副腎過形成症(CAH)は、グルココルチコイドおよびミネラルコルチコイドの分泌不全を来し副腎腫大を伴う疾患群の総称である。先天性リポイド副腎過形成症は副腎皮質や性腺から産生される全てのステロイドホルモンの分泌不全が生じ、副腎皮質や性腺のステロイドホルモン産生細胞の細胞質にコレステロールエステルが蓄積する疾患で、大部分で steroidogenic acute regulatory protein(StAR)をコードする STAR 遺伝子の両アレル性の機能喪失型病的バリエーションによって生じる。CAH の中では約 4%と 21-水酸化酵素欠損症に次いで二番目に多く(1)、日本人における発症頻度は約 50 万人に1人と推定される(2, 3)。

先天性リポイド副腎過形成症は古典型、非古典型の 2 病型に分類される。これは StAR 蛋白の残存活性に依存すると考えられる。表現型が連続しているため病型判断が難しい症例はいるものの、外性器が男性化している 46,XY 症例、副腎不全徴候が 1 歳以降で顕性化する遅発例、ミネラルコルチコイド分泌能が保持される症例のいずれかを満たす場合に非古典型と判断する(3)。日本人先天性リポイド副腎過形成症の約 80%は古典型、約 20%は非古典型に分類される(3)。

2 小児期における一般的な診療

【主な症状】

全身の色素沈着過剰ないしは乳輪・口唇・腋窩・外陰部を中心とした皮膚の褐色変化のみならず、哺乳力低

下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど副腎クリーゼで発症しうる。古典型 46,XY 症例では、女性外性器にもかかわらず外陰部に精巣が触知できることが契機で診断に至る。

古典型 46,XY 症例では、法律上の性は女性を選択され、精巣は摘出されることが多い。非古典型 46,XY 症例、古典型 46,XX 症例、非古典型 46,XX 症例では、法律上の性決定で検査を要することはなく、思春期も自然に発来することが多い。ただし、古典型 46,XX 症例の 10%では思春期が初来せず、50%では成人期に早発卵巣不全を示す(3)。

【診断の時期と検査法】

古典型の大部分は 6 か月以内、非古典型の大部分は 2 歳以降に顕性化し診断される(3)。特に、古典型の 2/3 は新生児期に診断される(3)。検査として、血清電解質 (Na、K)、血糖、血液ガス分析以外に、以下を検討する。

1) 内分泌学的検査: ACTH、コルチゾール、レニン、アルドステロン、DHEAS の基礎値を評価する。基礎値からコルチゾールの軽度の分泌不全が疑われる場合には、ACTH 負荷試験で精査を行う。

2) 画像検査: 副腎腫大の有無を評価する。可能なら治療開始前に行うことが奨められる。腹部 CT で fat density を伴う副腎皮質の腫大所見が見られた場合には診断的価値が高い(4)。

3) 遺伝学的検査: 非古典型 46,XX 症例の多くでは、ミネラルコルチコイド産生能や性ホルモン産生能が保持されるため、ACTH 不応症との鑑別には STAR 遺伝子検査(保険未収載; かずさ DNA 研究所、副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班などへ相談)が必須である。

【経過観察のための検査法】

身長、体重、血圧を経時的に測定する。ヒドロコルチゾン(HC)投与量、フルドコルチゾン(FC)投与量の生化学的指標として、それぞれ ACTH、レニンを測定する。思春期年齢以降では、二次性徴の身体所見(精巣容積、Tanner 分類など)や LH、FSH、性ホルモンも測定する。

【治療法】

症状や検査所見に応じて、グルココルチコイド、ミネラルコルチコイド、性ホルモン各種の補充療法を行う。グルココルチコイドの投与量については、21-水酸化酵素欠損症の治療量(5)を上限とし、それ以下に設定する。ミネラルコルチコイドの投与量については、21-水酸化酵素欠損症での治療量(5)に従う。エストロゲンやプロゲステンの投与量はターナー症候群での治療に準じる(6)。

1) グルココルチコイド: 成長期の維持療法としては、短時間作用型の HC を選択する。HC 投与量の目安は、新生児・乳児期 10-20 mg/m²/日、幼児期以降は 10-15 mg/m²/日である。ただし、至適投与量には個人差が大きいので、慎重に個別に設定量を調整する。発熱時や胃腸炎罹患時には、ストレス量として、維持量の 3-4

倍量ないし 50-100 mg/m²/日 を内服させるよう指導する。副腎クリーゼ時には、50 mg/m²/回のボラス投与後、100 mg/m²/日 を経静脈的に投与する。

2) ミネラルコルチコイド: 古典型の全例、非古典型の 2/3 で必要となり、FC 0.05-0.2mg/日 を内服させる。乳児期に FC を投与する際には、NaCl 0.1-0.2 g/kg/日 を併用する。

3) エストロゲン・プロゲステロン: 古典型 46,XY 症例で精巣を摘出した場合、古典型 46,XX 症例で二次性徴の発現や進行が遅延している場合には、エストロゲンを補充し、必要に応じてカウフマン療法へ移行する。

【合併症状とその対応】

アドヒアランス不良や投与量の調整不良により、HC や FC の過不足があると様々な合併症を生じうる。HC 過剰では成長障害や肥満などの医原性 Cushing 症候群、HC 不足では倦怠感などの慢性副腎不全症状や嘔吐・意識障害などの副腎クリーゼが生じうる。FC 過剰では高血圧、FC 不足では塩分渴望症状が生じうる。

3 移行期、成人期における一般的な診療

【主な症状】

成長の完成した移行期・成人期の治療は、小児期と同様に、過剰症状や欠乏症状を来さないようにグルココルチコイドおよびミネラルコルチコイド補充を継続し、調整する。古典型 46,XX 症例の 50%では成人期に早発卵巣不全を示すため、月経不順や続発性無月経に注意する。古典型・非古典型 46,XX 症例では、卵巣嚢腫による卵巣捻転に注意する。

【経過観察のための検査法】

小児期と同様に血圧、ACTH、レニンなどが至適治療量の設定やモニタリングの指標となる。卵巣嚢腫に対しては、超音波検査による定期的なサーベイランスが推奨される。

補充量の過剰に伴う糖代謝異常、高血圧、骨粗鬆症等の発症の有無に関しては、定期的に(少なくとも一年に一度)検査を行うことが推奨される。ステロイドによる骨折リスクは骨密度の低下と必ずしも関連しないことから、その発症予防はグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン(2023年版)を参照する。

【治療法】

成人の 21-水酸化酵素欠損症に対する推奨投与量(以下の表)を参考に投与量を設定する。

	推奨投与量 (mg/日)	投与回数 (回/日)
ヒドロコルチゾン (HC)	15-25	2-3
プレドニゾン (PSL)	4-6	2

デキサメサゾン(DEX)	0.25-0.5	1
フルドロコルチゾン(FC)	0.05-0.2	1-2

インスリン抵抗性の観点より、グルコルチコイド製剤はデキサメタゾンより、HC、プレドニゾロンを選択する。PSL のミネラルコルチコイド作用は HC より少なく、DEX はミネラルコルチコイド作用を有しないため、HC から PSL や DEX へ変更する際にはミネラルコルチコイド作用が不足しないように留意する。成長完成後に FC 投与が不要となる例もあるため、血圧・レニンをモニタリングしながら FC 投与量を調整する。

妊娠を希望する女性の維持療法では、胎盤通過性の低いグルコルチコイド製剤を選択する。デキサメタゾンは胎盤にて代謝されず、胎児に作用するため、他の製剤に変更する。

【合併症とその対応】

1) 治療量過剰によるもの(7):

- －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) 治療量不足によるもの:

- －慢性副腎不全
- －副腎クリーゼ

3) その他:

- －精神的健康、行動上の問題
- －卵巣嚢腫

【移行にあたっての注意点】

他の疾患と同様に、学童期以降から、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、患者の理解度を確認し、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。特に、身体的ストレス時の内服量の増量、副腎クリーゼを疑った場合の医療機関への緊急受診などの指導は定期的に確認するのが推奨される。アドヒアランスを上げるために発達段階を考慮した薬剤師による服薬指導も有用である。また、古典型 46,XY 症例においては、重度の男性化障害を呈

し性分化疾患としての要素があるため、病態の説明を就学前後、10-12歳の思春期前、そして思春期以降というキーエイジにおいて繰り返し行うことで、病態の理解度を上げていくことも重要である。

転科先のカウンターパートとしては、内分泌代謝内科に加え、特に性ホルモン補充、拳児、不妊に対して、産婦人科や泌尿器科との連携も必要となる。アドヒアランスの低下による副腎クリーゼ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)】

古典型 46,XY 症例では、精巣を摘出されることが多く、生殖能力は望めない。非古典型 46,XY 症例では、精子形成能が保持される場合から乏精子症まで幅広い(8)。古典型 46,XX 症例では、排卵誘発に加えて、妊娠初期にプロゲステンを補充することで拳児に至ったとの報告が散見される。非古典型 46,XX 症例では、プロゲステン補充は必須ではなく、排卵誘発なしに自然妊娠したとの報告もみられる(9)。

先天性リポイド副腎過形成症の大部分は常染色体潜性遺伝性疾患であり、次世代での再罹患率は高くない。ただし、優性阻害効果を示す *STAR* の病的バリエーションが報告されているため(8, 10)、正確な遺伝カウンセリングを行うためには、遺伝学的検査(保険未収載; かずさ DNA 研究所、副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班などへ相談)が必要である。

【社会的問題(就学、就労等の課題)】

就園・就学時の注意点とその対応:

内服薬のアドヒアランスを保持させることが重要である。園や学校との連携・協力体制の構築も重要である。昼食後など一人で内服する際には、自立した内服が可能となるまでは、担任教諭(保育士)・養護教諭・保護者による内服確認が望ましい。発熱や胃腸炎罹患時などの体調不良時にはストレス量の補充など速やかな対応を要する。宿泊行事の際には、体調不良時に速やかに医療機関へ受診できるように、メディカル ID カードや診療情報提供書を渡しておくことが望ましい。

就労時の注意点とその対応:

基本的には就労上の制限はないが、内服薬のアドヒアランスを保持させることが重要である。相談窓口(ハローワーク)や就職先の職場(上司など職場のキーパーソンに対して)には、定期的な医療機関受診や体調不良時に休暇を要することを説明しておくことよい。一人暮らしの場合は、体調不良時での対応で孤立しない様、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。体調不良時に速やかに医療機関へ受診できるように、メディカル ID カードを渡しておくことが望ましい。

5 医療支援制度

小児慢性特定疾病事業(20歳まで)、指定難病の対象疾患である。

【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)】

以下のいずれかを満たす場合、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医へのメッセージ

先天性リポイド副腎過形成症はCAHの中では二番目に多い疾患ですが、多くの成人診療科の医師にとっては馴染みの薄い疾患と思います。ただし、その管理においては、グルココルチコイドやミネラルコルチコイド補充では21-水酸化酵素欠損症や自己免疫性副腎皮質機能低下症の治療方法が参考になりますし、性ホルモン補充ではターナー症候群や男性性腺機能低下症の治療方法が参考になります。ほとんどの患者さんは通常の就労が可能ですし、至適な補充療法が維持できれば、疾患のない方と同様の生活を維持することが出来ます。成人移行支援を円滑に進めることで、各々の患者さんに最も適した医療提供体制を構築できればと思います。

7 成人診療科医から小児科医へのメッセージ

【内科医から】

先天性リポイド副腎過形成症の移行期では、他の疾患と同様に、疾患についての説明、これまでの経過、今後の見通しについて、小児科医から総括していただくのが良いと思います。また、本症では、シックデイ時など副腎クリーゼへの予防と対応、性腺機能低下症や卵巣嚢腫に対する対応が特に重要となります。グルココルチコイドの維持量やストレス量、ミネラルコルチコイドの維持量については、副腎低形成症と同様で、21-水酸化

酵素欠損症での成人治療量が参考になります。副腎低形成症と異なるのは、性腺の機能や形態のフォローが必要となる点です。移行期医療開始時には、小児科医より患者、家族に内科(内分泌代謝科医)ばかりでなく、産婦人科または泌尿器科との連携が必要なことをご説明いただき、診療上の疑問点や問題点について情報共有できるチーム体制作りが重要と思います。

【産婦人科医から】

古典型や非古典型 46,XX の先天性リポイド副腎過形成症女性患者においては、経時的な卵巣機能低下による早発卵巣不全の併発や手術を要する卵巣嚢腫や卵巣茎捻転のリスクがあります。成人移行支援開始時から必要に応じて、あるいは月経不順や卵巣嚢腫が見つかった場合は必ず、産婦人科でもフォローするのが望ましいと考えます。適切なホルモン補充療法を受けながら妊娠、出産まで遂げた方もいますので、育児希望のある方にはコンセプションケアに関する情報提供も必要と思われると思います。産婦人科的なフォローの必要性について、小児科医からも説明いただくと良いと思います。

【泌尿器科医から】

非古典型 46,XY の先天性リポイド副腎過形成症男性患者においては、一部で精巣機能低下が報告されています。テストステロン分泌不全を放置しますと、筋肉量低下、体脂肪増加、性機能低下、精子形成能低下などが生じ得ます。いずれも QOL に影響しますので、テストステロン補充療法の必要性を見逃さないことが重要となります。テストステロン分泌不全が疑われる場合には、泌尿器科的なフォローの必要性について、小児科医からも説明いただくと良いと思います。

引用文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究. 平成 22 年度全国調査 (<http://www.pediatric-world.com/fukujin/p05.html>).
- 2) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究. 平成 29 年度全国調査.
- 3) Ishii T, Tajima T, Kashimada K, Mukai T, Tanahashi Y, Katsumata N, Kanno J, Hamajima T, Miyako K, Ida S, Hasegawa T. Clinical Features of 57 Patients with Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia: Criteria for Nonclassic Form Revisited. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;e3929–e3937
- 4) Kohda E, Yamazaki H, Hisazumi H, Tutumi Y, Ogata T, Shiraga N. Imaging of Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia. *Radiat Med* 2006;24:217–219.
- 5) 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) (<http://jspe.umin.jp/medical/files/guide20140513.pdf>).

- 6) 日本小児内分泌学会薬事委員会. ターナー症候群におけるエストロゲン補充療法ガイドライン. 日児誌 2008;112:1048-1050.
- 7) Falhammar H, Frisén L, Hirschberg AL, Norrby C, Almqvist C, Nordenskjöld A, Nordenström A. Increased Cardiovascular and Metabolic Morbidity in Patients With 21-Hydroxylase Deficiency: A Swedish Population-Based National Cohort Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3520-3528.
- 8) Ishii T, Hori N, Amano N, Aya M, Shibata H, Katsumata N, Hasegawa T. Pubertal and Adult Testicular Functions in Nonclassic Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia: A Case Series and Review. *J Endocrine Soc* 2019;3:1367-1374.
- 9) Hatabu N, Amano N, Mori J, Hasegawa Y, Matsuura H, Sumitomo N, Nishizawa K, Suzuki M, Katakura S, Kanamoto N, Kamimaki T, Ishii T, Hasegawa T. Pubertal Development and Pregnancy Outcomes in 46,XX Patients With Nonclassic Lipoid Congenital Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1866-1870.
- 10) Baquedano MS, Guercio G, Marino R, Berensztein E, Costanzo M, Bailez M, Vaiani E, Maceiras M, Ramirez P, Chaler E. Unique Dominant Negative Mutation in the N-Terminal Mitochondrial Targeting Sequence of StAR, Causing a Variant Form of Congenital Lipoid Adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:E153-E161.