

ヒト CRH 静注用 100 μ g「タナベ」の出荷停止に伴う CRH 負荷試験の代替試験について

ヒト CRH 静注用 100 μ g「タナベ」の出荷停止に伴い、2022 年 6 月中旬より少なくとも 3 か月強、同薬剤は欠品状態となります。皆様ご存じのように、CRH 負荷試験は、視床下部-下垂体-副腎皮質系の機能を総合的に評価できる検査法の 1 つです。主な適応は ①副腎皮質機能低下症の確定および病型診断 ②Cushing 病の診断と異所性 ACTH 産生腫瘍との鑑別になります。詳しくは、「間脳下垂体機能障害診断と治療の手引き(平成 30 年度改訂)」内、「ACTH 分泌低下症の診断の手引き」と「クッシング病の診断の手引き」をご参照ください。

① 副腎皮質機能低下症の診断

一般的に原発性副腎機能低下症におけるグルコルチコイド分泌能をダイレクトに評価するには ACTH 負荷試験が選択されるため、CRH 負荷試験は下垂体性、視床下部性副腎皮質機能低下症が疑われる症例に行われます。この目的として代替となる検査は以下となります。

1. インスリン負荷試験

インスリン負荷試験は、CRH 負荷試験同様、視床下部-下垂体-副腎皮質系を評価する検査であり、CRH 試験の代替試験の第一候補となります。ただし、本試験のみでは視床下部性、下垂体性の鑑別は困難(どちらも低反応)であり、CRH 負荷試験(視床下部性では過大遷延反応)との併用が必要です。速効性インスリン(0.1 単位/kg)静注後、投与前、30、60、90、120 分の血糖、ACTH、コルチゾール値を測定します。

低血糖を誘発するため、新生児、乳児や重症下垂体機能低下症を疑う場合は、慎重に適応を判断すべきです。また、負荷投与量の減量(0.05 単位/kg)や、早朝や低血糖時の ACTH、コルチゾール値を参考に、暫定的に診断、治療を開始し、後日 CRH 負荷試験を行うことも検討されてください。

2. メトピロン®(メチラポン)負荷試験

11 β 水酸化酵素の阻害によるコルチゾール産生障害と、そのネガティブフィードバック機構を利用し、視床下部-下垂体-副腎皮質系の反応性の評価、下垂体性副腎不全の診断、Cushing 症候群の病型診断に利用されます。インスリンや CRH が簡便に手に入る現在においては、その役割は限定的です。ACTH 分泌能を評価する場合には、負荷の軽い 1 回投与法が用いられます。急性副腎不全の副作用があり、十分な監視下で行う必要があります。

② Cushing 病の診断と異所性 ACTH 産生腫瘍との鑑別

Cushing 病のスクリーニング検査として、一晩少量デキサメタゾン抑制試験を行います。その後、異所性 ACTH 産生腫瘍と鑑別する確定診断検査として、CRH 負荷試験を行います。Cushing 病では、CRH 静注後の血中 ACTH 頂値が前値の 1.5 倍以上に増加します。Cushing 病での反応が大きい点で、異所性 ACTH 産生腫瘍と鑑別が可能です。本来は確定診断検査として、CRH 負荷試験と一晩大量デキサメタゾン抑制試験の両方を行うべきですが、CRH が使用できない場合には、一晩大量デキサメタゾン抑制試験のみで判断せざるを得ません。

1. 一晩大量デキサメタゾン抑制試験

Cushing 病と異所性 ACTH 産生腫瘍との鑑別に使用されます。前者では ACTH、コルチゾールが抑制される一方、後者では抑制がされず、両者の鑑別が可能となります。

2. CRH の代替としての DDAVP（デスマプレッシン）負荷試験

DDAVP 静注後の血中 ACTH 値が前値の 1.5 倍以上を示すことも Cushing 病の診断に有用と報告されています。海外では DDAVP が CRH の代わりに使用されていますが、本邦では負荷試験薬剤として保険収載されていません。

【補足：迅速 ACTH 負荷試験について】

CRH 負荷試験は、ACTH 分泌低下の診断だけでなく、幅広く副腎皮質機能の評価に使用されています。そこで、原発性もしくは続発性副腎機能低下症が疑われる患者に対する、コルチゾール分泌予備能を評価する目的として代替になるのが迅速 ACTH 負荷試験です。ただし、本検査では原発性と続発性を鑑別することは困難です。続発性では必ずしも低反応にならないため、CRH 負荷試験やインスリン負荷試験の結果を総合して、病型診断を行う必要があります。

迅速 ACTH 負荷試験には、標準的な高用量試験(250 μ g)と低用量試験(1 μ g)とがあります。

<標準量 ACTH 負荷試験>

コートロシン[®]注(250 μ g、小児では 250 μ g/m²)を静注する前、30 分、60 分のコルチゾールを測定します。明確な基準値は定まっておらず、コルチゾールの頂値が 18~20 μ g/dL 以上を正常反応としている施設が多いようです。続発性のうち長期ステロイド投与後の回復期など、軽度 ACTH 分泌低下を疑われる症例では コルチゾール分泌能はある程度保たれるため偽陰性を示すことがあります。

<低用量 ACTH 負荷試験>

前述のとおり、副腎機能低下の程度が軽症の場合、ACTH の負荷が 250 μ g では投与量が多く、診断感度が十分ではないという意見があります。そのような観点から、ステロイドの長期投与による副腎機能の抑制状態などでは、少量 ACTH 負荷試験(1 μ g、小児では 1 μ g/1.73m²)のほうが感度に優れているという報告があります。

[参考文献]

- 1) 間脳下垂体機能障害の診断と治療の手引（平成 30 年度改訂）
有馬 寛 他. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
「間脳下垂体機能障害に関する調査研究」班, 一般社団法人日本内分泌学会.
日本内分泌学会雑誌. 95 巻 Suppl. Page ii-60.2019

- 2) 特集【小児の負荷試験 2019】副腎皮質系機能検査
 - ・副腎皮質系機能検査の進め方 田島敏広. 小児内科 51 巻 4 号 Page450-453. 2019
 - ・CRF 負荷試験 石井智弘. 小児内科. 51 巻 4 号 Page454-456. 2019
 - ・ACTH 負荷試験 天野直子. 小児内科. 51 巻 4 号 Page457-458. 2019
 - ・デキサメタゾン抑制試験 森 潤. 小児内科. 51 巻 4 号 Page459-460. 2019
 - ・メトピロン(メチラポン)負荷試験 我有菜希 他. 小児内科 51 巻 4 号 Page461-464. 2019

- 3) Shogo Akahoshi, Yukihiro Hasegawa. Steroid-Induced Iatrogenic Adrenal Insufficiency in Children: A Literature Review. Endocrines 1, 125-137. 2020 ; doi:10.3390/endocrines1020012