21-水酸化酵素欠損症の診断・治療のガイドライン　(2013 年改訂版)

日本小児内分泌学会マススクーリング委員会　石井智弘、安達昌功、長崎啓祐、水野晴夫、安藏　慎、鬼形和道、楠田　聡、原田正平、南谷幹史、皆川真規、堀川玲子、田島敏広

日本マススクリーニング学会　福士　勝、山上祐次

はじめに

日本では CAH 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 人 の割合で本症患児が発見されている (1-3)。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児が発見される。また最近では新たな疾患がマス・スクリーニングによって発見されることが明らかになっている。

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・治療は専門医療機関が望ましい。

1989 年に発表された最初の本症の診断の手引きは主として重症例を対象としていたが (4, 5)、1999 年に出された「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－」は臨床症状が軽症あるいは存在しない本症患者にも対応できるように改訂された (6, 7)。しかし一部の内分泌検査の問題点、新しい特殊内分泌検査、新たな鑑別すべき疾患などが明らかにされてきた。さらに、21-水酸化酵素欠損症患者の長期経過、成人期の問題点なども判明してきた。2002 年、2010 年にアメリカ小児内分泌学会、ヨーロッパ小児内分泌学会のコンセンサスが出されていたが(8)、2010 年にはアメリカ内分泌学会より新たな診療ガイドラインも公開された(9)。そこで今回これらの新しい知見を踏まえ、以前の診断の手引き、治療指針を改訂し、新たな診療治療ガイドラインを作成した。

ガイドラインにはステートメントを記載した。それぞれ「グレード」と「エビデンスレベル」を記載した。グレードは推奨度の強さを示し、エビデンスレベルはその根拠となる研究の水準を示した。

グレードによる推奨度については論文化された所見に基づくことを基本としたが、十分な論文化された所見が存在しない場合や適当と思われる場合、エキスパートオピニオンを記載した。

ただし、今回のガイドラインにおいて、外性器の手術、合併症、予後などについては記載していないが、現在日本小児内分泌学会性分化委員会との合同で、ガイドライン作成を行っている。

グレードレベル

1. 強い推奨「殆どの患者に利益を生み出す」

2. 弱い推奨　「患者にとって利益をもたらすことが多いため、考慮すべきである。当然患者の状況によって最良の選択を行う」

エビデンスレベル

エビデンスレベル

●○○　低 コントロールを伴わない症例集積、

●●○ 中コントロールを伴わないコホート研究

●●●コントロールを伴うコホート研究、非ランダム化比較試験

さらに研究はないものの、広く認知されるものはコンセンサスと表示した。

21-水酸化酵素欠損(21-OHD)の病態

先天性副腎過形成症(congenital adrenal hyperplasia, CAH)はコルチゾールの分泌不全を起こす常染色体劣性遺伝疾患群の総称である。その頻度は日本人も含めて 10,000-20,000 人に一人である(1, 2, 9)。CAH の中で、最も高頻度であるのはステロイド 21 水酸化酵素(P450c21)をコードする *CTYP21A2* 遺伝子の変異、欠損によって発症する 21-水酸化酵素欠損症(21-OHD)である(9-11)。この酵素は 17-ヒドロキシプロゲステロン(17-OHP)を 11-デオキシコルチゾール、プロゲステロンを 11-デオキシコルチコステロンに変換させる。そして、それぞれが、コルチゾール、アルドステロンに最終的に変換される。従って重症型ではコルチゾール、アルドステロンの産生が障害されることになる。

コルチゾール産生の障害は、副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の刺激により、コルチゾール前駆体の蓄積を引き起こし、この過剰な前駆体は副腎アンドロゲン産生の経路に向かう(図 1)。塩喪失(Salt-wasting, SW)型あるいは単純男性化(Simple-virilizing, SV)型の新生児の女児の重要な症状の一つは外性器の男性化である。この疾患が新生児期に見逃され、無治療な場合は、女性、男性とも急速な成長促進、思春期早発などを引き起こし、重症な SW 型の場合には塩喪失から死に至ることもある。本症の約 75%は重症な SW 型である(1, 9, 10)。また古典的な SW 型と SV 型に加え、軽症な非古典(non-classical, NC)

型が存在する (12-15)。NC 型では出生後に副腎アンドロゲンの過剰を示すが、その程度は様々であり、無症状の場合もある。ステロイド合成経路を図 1 に示したが、最近では 21-OHD 女児の外性器の男性化にバックドア経路が関与する可能性が示唆されている。(図 1 の説明参照) (16-18)。

本疾患は *CYP21A2* 遺伝子の異常により発症するが、疾患の重症度は *CYP21A2* 遺伝子型に相関することが多い(9, 19, 20)。CAH の遺伝型の診断には染色体 6q21.3 領域内においておこる *CYP21A2* 遺伝子の重複、欠損、組み替えなどにより複雑な構造をとることがあり、遺伝型の決定に間違いがおこる危険性があることに留意する。現在までに 100 個以上の *CYP21A2* 遺伝子の変異が報告されているが、大きな欠損とスプライシングの異常を引き起こすイントロン 2 の変異(スプライスアクセプター部位から-13bp 上流の C から G への変異)が約 50%の SW 型の患者のアリールに認められる。酵素活性が 1-2%残存する第 4 イントロンの Ile172Asn が SV 型に多く認められる。酵素活性が 20-50%残るエクソン 7 の Val281Leu は白人の約 70%の NC 型のアリールに認められる (12, 13)。日本人の NC 型には P30L の変異が多いことが報告されている (14)。多くの患者は二つまたはそれ以上の変異の複合ヘテロ接合体であるため、患者における残存酵素活性が様々であり、そのため患者の表現型が多様になっている可能性がある。また必ずしも *CYP21A2* の遺伝型（遺伝学的酵素活性喪失の程度）と表現型が一致しないこともある (13, 21)。

1. 新生児スクリーニングについて

【推奨】

1. 21-水酸化酵素欠損症のスクリーニングは新生児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-水酸化酵素欠損症のスクリーニングの一次検査法は免疫学的測定法（ELISA など）とし、さらに偽陽性率の低下、陽性的中率の増加のため、二次検査法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. 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)

–

解説

1-1. 新生児スクリーニングの成果

日本では 1989 年より先天性副腎過形成症（21-水酸化酵素欠損症、21-OHD）の新生児マス・スクリーニングが開始された。スクリーニング開始以前の 21-OHD 発生頻度については、諏訪らが患者調査に基づいて、1/43,674 人 程度と推定していた(22)。しかし、札幌市，東京都の一部，神奈川県，静岡県西部地域における 1981 年～1987 年 12 月末日までのスクリーニング実績の集計では、約 50 万人を対象としたスクリーニングで塩喪失型が 16 例、単純男性型が 7 例、病型不明が 2 例の計 25 例が発見され、その発生頻度は 1/20, 570 となった(23)。次いで諏訪らは、全国 51 検査機関に対するアンケート調査の集計結果を報告している(1, 3)。それによると、1982 年 4 月から 1992 年 3 月末までの 10 年間に，総スクリーニング件数は 4,085,448 件で、うち発見患者は 217 名であり、患者発生頻度は 1/18,827 であった。この調査では、男女を問わず塩喪失型が単純男性型より多く、また男女比は塩喪失型・単純男性型いずれも 1:1 であった。他の報告でも、スクリーニング以前の臨床的診断による場合には女児での発生頻度が高い一方で、スクリーニングによって診断される塩喪失型の頻度は男女同数であるとされている(24, 25)。以上より、スクリーニング以前には、単純男性型の男児が見逃されていたことが推察され、また重症塩喪失型の症例が正しく診断されず、原因不明の突然死などと取り扱われていた可能性も想定される。

1990年～1995年にかけて、全国15医療機関の共同研究が実施され、スクリーニング開始以降に発見された患者70名の追跡調査が行われている(26)。スクリーニング発見49人および症状の発現により受診した21人の計70名の平均初診日齢は前者17.6、後者7.4、全例14.6日であり、初診日齢が飛躍的に短縮されていることが明らかになった。スクリーニング結果が得られる前に受診した約3割の患児のうち、多くは外性器異常・陰核肥大を主訴とした女児であった。女児では全例に陰核肥大が認められたが、その半数は、スクリーニング結果が判明するまで受診していなかった。

その後、全国各地のスクリーニング成績が報告されているが、頻度はおおよそ 19,000-20,000 万に一人となっており、諸外国と変わりはない。(27-30)。

都道府県･政令指定都市の母子保健事業として実施される新生児スクリーニングでは、費用－便益比も重要となる。わが国での検討は、費用としてスクリーニングの検査コストおよび発見された患者の治療・管理に要する費用を算定し、便益として、早期発見にて回避される障害に伴う施設費、養育費、特別教育費を算定している (31)。その結果、

先天性甲状腺機能低下症で最も高い純便益（31億円）が得られたのに対し、21-OHDでの純便益は2億円であった。

21-OHDのスクリーニングでは、偽陽性の頻度が高い（陽性的中率が低い）ことが最大の問題点である (27, 32-40)。先述の費用－便益分析では、偽陽性者の診断に要した検査費用や、入院した場合の児の看護に要するコストは考慮されていない。さらに両親は自分たちの子供が生命の危険のある一生涯続く慢性疾患であるかもしれないという心理的不安をもつことが予想される(41)。この問題の改善には一次検査のELISA法陽性者を対象として陽性的中率がより高い二次検査法を実施する二段階スクリーニングを今後考慮する必要がある(9, 42-45) 。

1-2. スクリーニングの実際

2010年12月時点においては、国内の45検査施設全てにおいて、国内2社が販売する7位抗体ELISAキットを用いた17-OHP測定が実施されていた。一次検査では全ての検査施設が直接法による測定を行っていた。二次検査では、2施設のみ直接法を採用していて、その内1施設は2社のキットを併用していた。42施設では抽出法を採用し、その内3施設は直接法も行い両者でカットオフ値を設定していいた。残りの1施設は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) 法を採用していた (46)。

本邦では17-OHPのカットオフ値は統一されていない。これは、各スクリーニング実施主体である自治体やコンサルタント医師または連絡協議会などで、本症のスクリーニング対する考え方が多様であることに起因する (34-37, 46, 47)。また、陽性者への連絡方法や、精査方法も各地域により大きく異なり、とりわけ各地域内の小児内分泌医の有無により大きく左右される。従ってスクリーニング陽性であった新生児がどの地域でも適切な診療がうけられるように、各地方自治体では、具体的な実施要綱を作成しておくべきである。とりわけ、17-OHPの著明高値、あるいは副腎不全の臨床症状を認める場合には、可能な限り小児内分泌医にコンサルトできるような体制整備が望ましい。

早産児および低出生体重児では、17-OHP が偽陽性を示すことが多い。その理由の一つは、胎児副腎由来のステロイドが多量に分泌され、17-OHP と交叉反応を生じることである。第 2 に、早産児・低出生体重児では様々なストレスにより、17-OHP 分泌が実際に亢進しているためである (34-37, 40)。このため、欧米では出生体重別カットオフ、あるいは在胎週数別カットオフ値を設定し、再検査率の減少、陽性的中率の向上を得ている(48-51)。本邦でも低出生体重児のカットオフ値を採血日の修正在胎週数別に設定し、再採血率および精査率の低下が得られている(36)。また東京都、新潟県においても出生

体重別、在胎週数別のカットオフ値を設定することによる偽陽性率の低下が報告されている(30, 34)。しかし全国のスクリーニング施設で同様の取り組みがなされているわけではない (46)。

現時点での低出生体重児の標準的な取り扱いとしては、低出生体重児の 2 回目採血に関するガイドラインに準拠し、体重が 2,500g に達した時、生後 30 日または退院時のいずれかに再採血を実施することである(52)。生後 4〜6 日の採血で 17-OHP 高値を示した低出生体重児については、その時点では患児か否かの判定は困難であるため、主治医に初回検査の結果を参考値として報告し、その際に先天性副腎過形成である可能性も十分あることを説明して、臨床症状の注意深い経過観察を依頼することが重要である(46, 52)。また、出生体重 1,500g 以下では長期間 NICU 管理されることが多いことから、2 回目採血のガイドラインを原則としつつも、主治医の判断により継続的な採血と検査が必要となる場合もあると考えられる。さらに、精密検査が必要と判定された場合は速やかに精密検査医療機関が対応できるようにしておくことも大切である (46, 52)。

近年、液体クロマトグラフ–タンデム質量分析計（LC-MS/MS）法により、正確なステロイドホルモン測定が可能となった。諸外国より、スクリーニング検査の二次検査としてLC-MS/MSを用いることで、再検査率の低下および陽性的中率の上昇が報告されている (42-44)。ただしアメリカからの報告ではLC-MS/MSにより、偽陰性率が増加したとする報告があり(53)、適切なカットオフ値の設定の困難さを示している。本邦でも、藤倉らが、スクリーニングの二次検査としての検討結果を示しているが、今後 (LC-MS/MS) による適正なカットオフ値の設定が重要である(45)。今後本邦でも広く利用されていく可能性がある。

一方、濾紙血から DNA を抽出し、確認検査として CYP21A2 遺伝子変異を検討することは技術的に可能であり（54, 55）、日本からも報告がある(56, 57)。しかし、遺伝子検査のルーチン化には多くの困難があり、スクリーニングの二次検査段階での有用性を評価した大規模な研究はない。

2. 21-OHD の診断

【推奨】

1. 新生児マス・スクリーニングで 17-OHP 高値（各スクリーニング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（各スクリーニング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)

【解説】

診断の手引き(表 1)、フローチャート(図 2)を記載した。

2-1. 臨床症状

17-OHP が非常に高く、即精密検査の場合には、外性器所見、哺乳不良、脱水など副腎不全の有無、色素沈着の有無を診療する。21-OHD の女児の男性化では、精巣が触れない。次に膣口があるか、尿道口は存在するかなどの、共通泌尿生殖洞の有無についても診察する。出生時の陰唇癒合、陰核肥大などの外性器の男性化のため、マス・スクリーニング以前に精査になることもある。この場合には 21-OHD を疑い、迅速に濾紙血を採取し、17-OHP の測定をマス・スクリーニング施設に依頼することを考慮する。21-OHD の女児の約半数が外性器異常によりスクリーニング以前に精査対象となるとの報告がある(24, 25, 30, 58)。正常な男児の外性器所見で、17-OHP が高値の場合にも、同様に、副腎不全の有無、色素沈着などを診療し、21-OHD の可能性を検討する。男児の場合には SW, SV 型においても、陰茎長の増大という男性化症状の評価は難しい(24, 25, 27, 30)。

2-2. 生化学検査、内分泌検査、画像検査

上記の診療に引き続き、生化学的検査、内分泌検査を行う。特に女児の外性器の男性化、あるいは男児の外性器の女性化を疑う場合には他の疾患の鑑別も含めて染色体検査は必須である。

診断に最も有用な検査項目は血液中 17- OHP である。血清ないし濾紙血 17-OHP の測定に関しては、承認されたキットで測定したときのみ保険適応検査と認められているため、各検査機関、マス・スクリーニング検査施設へ確認するのが望ましい。17-OHP は繰り返し測定を行うことが必要である。21-デオキシコルチゾール(21-DOF）は 17-OHP が 21-水酸化を受けずに 11-水酸化を受けたものであるが、21-DOF も診断に有用である（表 1, 注 3 参照）（保険未収載）。

尿中 Pregnanetriol (PT)は 17-OHP の直接の尿中代謝産物であり、その上昇は本症の診断に有用と考えられてきたが、一般正常児とのオーバーラップ、一過性高 17-OHP 血症、早産児においても増加が報告され、診断への有用性は低い(59)。

さらに診断を確実にするためで、ガスクロマトグラフ質量分析−選択的イオンモニタリング法による尿中ステロイド代謝産物(尿中ステロイドプロファイル)の測定が有用である(表 1、注 2)。Homma らは、この方法を用いた尿中 Pregnanetriolone (PTL) / Cr 比を用いて、59 名の本疾患、83 名の一過性高 17-OHP 血症、62 名の正常コントロールで比較検討し、満期産児・早期産児ともに、21-OHD との鑑別が可能であったと報告した(59, 60)。また、アンドロステンジオンとプレグネノロンの尿中代謝物の比 11β-OHandrosterone / pregnenediol の上昇も診断に有用であったとしている。従って、保険未収載の検査ではあるが、診断に有用であり、「厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服事業副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班による 21-水酸化酵素欠損症の診断の手引き」にも記載されている(61)。

診断の参考になる検査、病態把握のために必要な検査は血漿 ACTH、血清電解質、低血糖の有無、血漿アルドステロン、血漿レニン活性または血漿レニン濃度、血液ガス分析などの測定である (6, 9)。これらの所見は診断の確実性を高める参考所見、SW, SV 型などの病態把握としてとらえる。特に新生児期には鉱質コルチコイド不応答にあること(62)、すべての 21-OHD の患者は新生児期に鉱質コルチコイド不足を起こしうるという報告もある(63)。フローチャート(図 2)には SW, SV の鑑別を記載しているが、明確に区別できないこともある。臨床症状、検査異常より、21-OHD が疑われ、副腎不全徴候あるいは前兆が存在する場合には、治療が優先されることはいうまでもない 。

画像検査として、迅速に行えるものとして超音波検査がある。腫大した副腎を同定できることができるが、確実に副腎腫大をとらえるのは熟練が必要である。しかし内分泌検査、染色体検査は結果を得るためには日数を要するので、副腎以外に、子宮を描出できれば、46, XX である 21-OHD を示唆する所見として参考になる。

2-3. 遺伝子診断

遺伝子診断の方法として、現在コマーシャルラボで解析可能である（保険未収載）。本症の場合，これらの方法で約 90%の患者で遺伝子異常を同定できる (9)。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。しかし上記の臨床症状、検査所見より、21-OHD の確定診断に至った場合には、診断上 *CYP21A2* 遺伝子診断は必ずしも必要ではない。しかし遺伝子診断は，男性化症状の明らかでない女児や軽症の

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示さない症例、NC 型における診断に補助的に用いることが可能である。また遺伝カウンセリングを予定する場合には重要な情報を得ることができる。ただし本疾患では *de novo* 変異の割合が他の常染色体劣性疾患に比較して多いことに留意する(64-66)。また *CYP21A2* 遺伝子とその偽遺伝子である *CYP21A1P* との構造が複雑なため、欠失、点変異の同定が十分に行えない可能性があり、サザンブロットや RFLP 解析が必要とする報告もある(67, 68)。また先に述べたように必ずしも遺伝型と表現型が一致しないことがある。

2-4. 鑑別診断

マス・スクリーニングで 17-OHP 高値を示す他の CAH には P450 オキシドレダクターゼ(POR)欠損症、3βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(HSD)欠損症、11β水酸化酵素欠損症がある。POR 欠損症の 46, XX 女児では外性器の男性化、46, XY 男子では不完全な男性化を起こし、頭蓋早期癒合症、特徴的容貌、上腕骨―橈骨癒合、関節の拘縮などの症状を伴うことが多い(69, 70)。POR 欠損症の場合には電解質は正常で、副腎不全を新生児期に示すことはほとんどない。この POR 欠損症と 21-OHD との鑑別は尿中ステロイドプロファイル測定によって可能である(16)。3βHSD 欠損症では 46, XX 女児の男性化、46, XY 男児の不完全な男性化がおこり、副腎不全を示すが、この疾患も 17-OHP が上昇することがある(71, 72)。この場合、血清中の各種ステロイド代謝物の測定が必要で、プレグネノロン/プロゲステロン、17-OH プレグネノロン/17-OHP、DHEA/アンドロステンジオンの比率の測定により診断可能である(11, 61)。11β水酸化酵素欠損症の場合には高血圧を示すことが一つの特徴であるが、新生児に高血圧を認めない症例も存在する　(11, 73, 74)。21-OHD と異なり、内分泌学的には血漿レニン濃度、あるいは血漿レニン活性、血漿アルドステロンは低い値を示し、デオキシコルチコステロン、11-デオキシコルチゾールの基礎値、ACTH 負荷試験後の上昇で診断する(61)。尿中ステロイドプロファイル測定による 3βHSD 欠損症と 11β水酸化酵素欠損症の診断は 21-OHD と POR 欠損症と違い、生後 3-4 ヶ月まで数回の検査で確認してゆく必要がある

POR 欠損症、3βHSD 欠損症、11β水酸化酵素欠損症の鑑別には上記検査に加え、遺伝子診断も有用である。これらの遺伝子検査は研究施設によって行われている。

副腎腫瘍においても 17-OHP 高値を示し発見される例が報告されている(75, 76)。CAH マス・スクリーニングでの偽陽性は特に低出生体重児や早期産児で多いことは前述した。この鑑別にも尿ステロイドプロフィルの決定により、在胎週数・日齢に関わらず有用である(59, 60)。

2-5. 新生児マス・スクリーニングで発見される NC 型・非常に軽症な SV 型の診断

マス･スクリーニング陽性者の中にはアンドロゲン上昇が症状および検査所見ともに目立たない軽症例，NC型が存在することが明らかになっている(6, 9, 77-81)。石井らの検討によれば、日本でのNC型の有病率は200万人に1人であった(81)。また全国のアンケート調査の結果では14名の回答があり9名がマス･スクリーニング､5名が男性化の症状、成長促進で診断されている (80)。

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 (6)。軽症なSV型、NC型の場合、ACTH負荷試験による17-OHPの過剰な上昇の有無を確認する。NC型の場合には、ランダムな17-OHPの測定では正常値を示すことがあるので、朝8:00前に基礎の17-OHPを測定する必要がある (9, 82, 83)。その後ACTH負荷試験を行い、NC型、他の先天性副腎過形成症との鑑別を行う。

ACTH 負荷試験前後の 17-OHP については諸外国より報告がある(82, 83)。コートロシン(ACTH 1-24) 250 mg/m^2 を静脈投与し、30 分ごとに 90 分まで採血する。この刺激試験では 21-OHD だけではなく、17-OHP に加えて，コルチゾール、デオキシコルチコステロン、11 デオキシコルチゾール、17-OH プレグネノロン、デヒドロエピアンドロステロン(DHEA)、アンドロステンジオンをコートロシン負荷後に測定することにより、他の CAH との鑑別に役立つ(いくつの検査項目は保険未収載)。

明らかな症状を呈さない古典型、特に男児の軽症 SV 型と、NC 型患者の鑑別は内分泌学的検査所見、遺伝子検査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こともある。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(78, 80)。

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-水酸化酵素欠損症（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 (mg/m^2/日，分 3)	FC* (mg/日，分 2-3)	塩化ナトリウム* (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 乳児期	10-20	0.025-0.2	0.1-0.2
	幼児期 学童期 思春期	10-15	0.025-0.2	
	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。（表 1 に新生児期－1 ヶ月の血漿レニン活性の正常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^2）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。

【解説】

3-1. 治療の原則

21-OHDの治療の原則は，不足する糖質コルチコイド，および鉱質コルチコイドを補充し、副腎アンドロゲン産生亢進を抑制し，健常小児と同等の成長，成熟を確保することである。治療が一生涯にわたること，不十分な治療が身体的ストレスへの耐性低下による副腎クリーゼ（急性かつ重症の副腎不全）や骨年齢の促進による成人身長の低下を引き起こすこと，過剰な治療が低身長，肥満，高血圧などの医原性クッシング症候群を引き起こすことから、本症は可能な限り小児内分泌の専門医のもとで管理されることが望まれる。

3-2. 糖質コルチコイド：新生児期の初期治療

古典型21-OHDの新生児期には、副腎アンドロゲン産生が著明に亢進している。過去の日本の治療指針では、この副腎アンドロゲン産生を抑制する目的で，高用量の初期治療（HC 100-200 mg/m^2/日）が設定された (7)。これに比較し，欧米のガイドラインでは、初期治療は最大HC 25 mg/m^2/日、典型的にはHC 10-15 mg/m^2/日と低用量に設定されている(8-10)。欧米の初期量で治療した場合，女児では生後3ヶ月まで，男児では生後6ヶ月まで17-OHP高値が続く(84)。この用量では副腎アンドロゲン産生が十分に抑制されないことが示唆される。しかし，3歳時には目標身長SDSにほぼ到達し，骨年齢の促進はなく，副腎不全は胃腸炎の1名のみであった(84)。よって、副腎アンドロゲン産生の速やかな抑制には低用量では不十分であるが，低用量の初期治療がデメリットをもたらすという明確な根拠はない。

古典型21-OHDでは、生後から1-2歳にかけて身長SDSが低下し、2-3歳時の身長SDSが成人身長と有意に相関する(85-89)。この期間の身長SDSの低下と糖質コルチコイド投与量が有意に相関すると報告されている(85-89)。一方，初期治療を低用量（HC 9-15 mg/m^2/日）に設定した報告(84)、日本の治療指針に基づき高用量で設定した報告 (90, 91)では、ともに1歳時の身長は-1SD相当であった。初期治療HC 150 mg/m^2/日以上の群とHC 100 mg/m^2/日の群で、1，2，3 歳での身長SDSに有意差は認められなかった(92)。よって、少なくとも生後早期の身長SDS低下と初期治療の糖質コルチコイド投与量との関連は不確定で、高用量の初期治療が身長予後を悪化させるという明確な根拠はない。

糖質コルチコイド初期治療の至適投与量については，明確なエビデンスをみいだすことはできなかった。従って本ガイドラインでは，日本小児内分泌学会評議員を対象にしたアンケート調査に基づき新生児期の初期治療の目安をHC 25-100 mg/m^2/日とした（表

1）。副腎クリーゼないしクリーゼに準ずる場合には、非経口投与でボーラス投与後にHC 100 mg/m^2/日で開始することを目安とした。多くの小児内分泌医によって行われている治療と思われる。

副腎クリーゼが否定的な場合には、より低用量で開始してよい。副腎不全徴候がみられない場合には、非古典型の可能性があるため、すぐには治療を開始しないで、慎重に症状の有無や生化学的データを評価することもある。治療開始後に副腎アンドロゲン産生が抑制されたのちには、5-7日毎を目安に速やかに投与量を減量し、生後3−4週までには維持療法へ移行させる。これらの投与量、投与方法はあくまで目安であることに留意し、実際の投与に際しては症例毎、あるいが臨床経験を基に個別化して対応することが大切である。

3-3. 糖質コルチコイド：成長期の維持療法

成長期の維持療法では、糖質コルチコイドとしてHCを使用する。HCの半減期は短いため，より強力な長時間作用型の糖質コルチコイドにより生じる有害な副作用，特に成長障害のリスクが低いからである。HCに比較した成長抑制作用については，プレドニゾロンは15倍(93)，デキサメタゾンは70-80倍(94)と報告されている。成長期の維持療法では，長時間作用型の糖質コルチコイドは使用すべきではない。

HCは分3で投与されていることが多い。午前中あるいは夕方の用量を多くすることについて，明確なメリットは確認されていない(95)。

生理的なコルチゾール産生はHC換算で5-6 mg/m^2/日と考えられている(96-98)。乳児期に20 mg/m^2/日を超える場合、ならびに思春期に15–17 mg/m^2/日を超える場合，成人身長が低下すると報告されている(85-89, 99)。本症の成人身長と思春期早期の糖質コルチコイド投与量には負の相関が報告されている(87-89)。一方，本症の成人身長についてのメタ分析では，両親の身長で補正した成人身長SDSと糖質コルチコイドの投与総量には有意な相関はみられなかった(100)。維持療法の糖質コルチコイド投与量と身長予後との相関は不確定であるが、少なくとも思春期前の小児では可能な範囲で少ない用量で治療するのが妥当と考える。本ガイドラインでは，日本小児内分泌学会評議員を対象にしたアンケート調査を参考に，HCの維持療法の推奨量を欧米のガイドラインと同等とした（表1）。維持療法の適正投与量には個人差が大きいが、その要因は不明である。思春期には，適切な補充療法が行われ、かつコンプライアンスが良好であったとしても、コルチゾールのクリアランスが増加するため、コントロールが不十分となる場合がある(101)。実際、小児内分泌学会評議員のアンケート調査からは、HCの維持療法の今回の

推奨量を上回る投与量が必要な症例や、思春期ではあるが、デキサメタゾンなど長時間作用型の糖質コルチコイドの投与により、短～中期的に良好なコントロールを得られている症例が存在することが明らかになった。

先にのべたように過少投与は副腎不全、副腎アンドロゲンの過剰を招き、成長を抑制する。一方過剰投与は肥満、クッシング徴候を招き、成長をやはり抑制してしまう。従ってこのバランスを常に考慮し、治療することが肝要である。投与量、投与方法はあくまで目安であることに留意し、実際の投与に際しては症例毎，年齢毎に個別化して対応することが大切である。

3-4. 鉱質コルチコイド (フルドロコルチゾン、以下FC)

古典型21-OHDの塩喪失型では、HCのみでは治療は不十分で、FC投与が必要である(7, 9, 63, 102)。また乳児期には、母乳や人工乳のナトリウム摂取量では不十分で、塩化ナトリウム補充が必要である((7-9)。また新生児期にはアルドステロン不応状態にあるとする報告もある(62)。アルドステロン欠乏が臨床的に明らかになるのは塩喪失型のみであるが、単純男性型においても潜在的なアルドステロン欠乏が存在すると報告されている(63)。適切なナトリウムバランスの維持は、バゾプレッシンとACTHレベルを低下させ、HCの投与量を減少し、成人身長を改善させるとする説もある(103)。また先ののべた成人身長のメタ解析の結果では、両親の身長で補正した成人身長SDSはFC治療群では非治療群に比し有意に高値であった(100)。今回の小児内分泌学会評議員のアンケート調査からは、FCの投与量が新生児期～1歳まで0.2 mgまで必要であった症例も存在した。

本ガイドラインでは，FCの維持療法の目安を過去の日本の治療指針、米国のガイドライン、日本小児内分泌学会評議員へのアンケート調査の結果を基に表の様に定めた。（表1）(7, 9, 104)。欧米のガイドラインでは全例でFCの投与を推奨している(8, 9)。ただし，全例で投与するメリットについては、明確な根拠は示されていない。初期からFCを投与しない場合でも、体重増加不良、血漿レニン活性または濃度高値、電解質異常（低ナトリウム血症，高カリウム血症）がみられた際に塩喪失型と判断しFCを開始する。その後のFCの投与量は血漿レニン活性または濃度、電解質、体重増加などを見ながら決定してゆく。ただし血圧上昇などの副作用に注意する。糖質コルチコイドを高用量（HC 100 mg/m^2/day）で開始した際には、十分な鉱質コルチコイド作用があるため、維持療法へ減量する間に鉱質コルチコイド欠乏が顕性化する場合がある (7)。ここで提示した投与量、投与方法はあくまで目安であることに留意し、実際の投与に際しては症例毎、年齢毎に個別化して対応する。

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℃)、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 微熱までの上気道炎	維持量
中等度*	高熱(>38.5℃)を伴う感染症 嘔吐、下痢、摂食不良、不活発 小手術、外傷、歯科治療、熱傷	維持量の3-4倍ないし 50-100 mg/m^2/day**
重度*	敗血症，大手術	100 mg/m^2/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^2（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(9)。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ラス投与するより持続投与が望ましい(105)。

【解説】

21-OHDでは，身体的ストレスに対して十分にコルチゾールが反応せず，副腎クリーゼを発症しうる。副腎クリーゼは10歳未満、特に1歳未満で多く、胃腸炎に伴う発症が多い(106)。よって、発熱性疾患や脱水を伴う胃腸炎、手術、あるいは外傷などの際には、糖質コルチコイド投与量を一時的に増加させる必要がある。大量のHCが投与される場合には、鉱質コルチコイド作用が発揮されるため、FC投与は不要である。患者が

安定化すれば、すぐに維持療法を再開する。低年齢の小児では、低血糖や電解質異常のリスクがあるため長時間の飢餓状態を避け、グルコースとナトリウムの静注投与も必要に応じて行う。副腎クリーゼに対して迅速かつ適切な治療が受けられるよう、副腎皮質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。

軽い運動や心理的ストレス（例，不安や試験）では、糖質コルチコイド投与量の増加は不要であると報告されている(107)。一方、消耗を伴う激しい運動（例，マラソン）では、日本小児内分泌学会評議員へのアンケート調査で増量されている症例がみられた。身体的負担の程度を症例毎に把握し、増量の適否を検討することを考慮してもよい。

投与量を増加すべき身体的ストレスの種類, 実際の投与量や投与方法については議論が定まっていない。本ガイドラインでは、日本小児内分泌学会評議員を対象にしたアンケート調査と欧米のガイドラインを参考に、身体的ストレスの種類、HCのストレス量の目安を例示した（表2）。提唱している状況や投与量は経験的に設定されていることに留意し、実際の投与に際しては症例毎に個別化して対応する。適切な投与量や投与方法に関する大規模な比較研究が待たれる。

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 (●○○)

【解説】

21-OHD では，治療を適正にモニタリングするのは容易ではない(7-10)。今回行った小児内分泌学会評議員へのモニタリングの指標についてのアンケート調査においても、完全な糖質コルチコイド至適量の決定のための内分泌学的指標がないこと、様々な検査

所見を参考にし、患者の臨床症状をみながら、現在の治療の適否を総合的に判断していることが明らかになった。従って 今回のガイドラインでは小児における治療のモニタリングについては、各種検査所見に加え、成長率、骨年齢の変化なども考慮し、総合的に判断することとした。

糖質コルチコイドが過剰であれば成長率の低下や肥満, 不十分であれば成長率の促進や骨年齢の促進がみられる。鉱質コルチコイドが不十分であれば成長率の低下や体重増加不良がみられる。よって、身長、体重などの成長の評価を定期的に行う。無治療の古典型21-OHDでも1歳～1歳半ごろまでは骨年齢が促進しないため、骨年齢の評価は1歳以降に行う。通常は年1回の評価で良いが(7, 9, 108)、急速に成長速度が変化した時ないしは思春期には年2回測定することもある。成長と成熟が年齢相応に進行することは長期的な指標として重要である。

内分泌学検査については、精度の高い方法で測定し，適切な基準値で評価する．副腎皮質ステロイドホルモンでは、測定法により値が変化しうるため、抽出法による免疫学的測定法や LC-MS/MS で測定するのが望ましい。糖質コルチコイド治療の最もよい指標は血清 17-OHP である (7, 9, 109, 110) 。血清ないし濾紙血 17OHP の測定に関しては、承認されたキットで測定したときのみ保険適応検査と認められているため、各検査機関、マス・スクリーニング検査施設へ確認するのが望ましい。血清アンドロステンジオン、テストステロン（思春期前では男女とも，思春期以降では女性のみ）も治療モニタリングの目安として測定されることもある(7, 9, 10, 111)。しかし、アンドロステンジオンは日本では保険適応外検査であり、性別年齢別の基準範囲を設定されていない。テストステロンはコントロール良好として目指すべき性別年齢別の基準範囲を設定されていない。

血漿ACTHについても、日内変動が大きく、モニタリングの指標とするのは難しい。血清17-OHPも日内変動および日差変動を示すため，早朝の糖質コルチコイド服用前に一貫して測定することが望ましい(9, 10, 109-110)。しかし日本での小児内分泌学会評議員へのアンケート調査では、日本での外来診療の状況から、随時17-OHPの測定を行っている場合がほとんどであった。血清17-OHP目標値に関しては、小児期、成人期ともに早朝の服用前で400-1,200 ng/dLとする報告(10, 110)や、思春期で590 ng/dL未満とする報告がある(84)。17-OHPの正常化は糖質コルチコイドの過剰投与を示唆する。17-OHPの尿中代謝物であるプレグナントリオール(PT)を蓄尿で測定しモニタリングする方法も提唱されている(7, 112-114)。新生児、思春期を除いた日本人小児21-OHDの検討で,

1.2-2.1 mg/m^2/dayがコントロール良好の指標と報告されている(113)。現状の日本での早朝服用前の採血は困難を極める。従って、特にコントロール困難例に遭遇した場合には、17-OHPの日内変動、日差変動を念頭におきつつ、早朝の糖質コルチコイド服用前の17-OHPの測定、蓄尿によるPTのモニタリングを考慮するのも選択の一つである。内分泌検査は採取条件で変動しうる短期的な指標が多いため、複数回の結果をみて総合的に判断する。

鉱質コルチコイド治療のモニタリングの指標としては、血圧、血清電解質、血漿レニンが上げられる。鉱質コルチコイドが過剰であれば、収縮期血圧が上昇する(115)。血漿レニンは可能な限り各年齢の基準値に近づけるようにする。新生児期や乳児期では健常小児でも高値を示すことが多いので、参考所見にとどめる。血漿レニン低値は FC ないし塩化ナトリウムの過剰投与を示唆する。FC 投与中の乳児 134 例中 10 例で高血圧、下肢浮腫が認められ、そのうちの 7 例の FC 投与量は 0.025-0.05 mg/day に過ぎなかったと報告されている(104)。新生児期には尿細管でのナトリウム再吸収能が未熟で FC 投与を要するが、その後 FC の減量が必要となる症例も知られている。これは FC に対する感受性に個人差が大きいこと、感受性が年齢によって変化するためと考えられている.

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 (●○○)

【解説】

内分泌検査で21-OHDの特徴を認めるが、糖質コルチコイドや鉱質コルチコイドの欠乏症状を全く認めない非古典型では、定期的に身体所見、身長、体重、骨年齢を評価し治療開始のタイミングを見極める必要がある (7, 9, 80, 81)。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は、古典型に準じ

て維持療法を開始することを考慮する。無症状の非古典型に対する治療のメリットを示す大規模な研究は存在しない。日本で小児期に診断された非古典型については，発症時年齢は2-8歳に分布し，骨年齢の促進ないしは女性の外性器男性化で顕性化していた(80, 81)。欧米に多い，早発恥毛，多毛，ざ瘡，月経不順の報告はみられなかった。また，治療開始後に副腎クリーゼを発症した症例があり、維持療法下でのストレス量の投与の重要性が示唆されている(78)。非古典型においても，古典型と同様に，身長，骨年齢の進行速度が年齢相当となる適正投与量を症例毎に決定する必要がある。

7. 成人古典型 CAH に対する治療について

1. 古典型CAH患者は糖質コルチコイド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提案する。　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も考慮する。2 (●○○)

【解説】

成人 CAH 患者に対する治療は、1．副腎皮質ホルモン欠乏症状を起こさない、2　女性患者では男性化と月経不順を起こさせない、3　男女両方においてゴナドトロピン分泌異常をおこさせない、4．男性における精巣の副腎遺残腫瘍(adrenal rest tumor)を抑制するためである。しかしながら、糖質コルチコイドの過剰投与は医原性クッシング症候群を、不足は易疲労などの慢性副腎不全症状など、鉱質コルチコイド過剰投与は高血圧をきたす。現在までのところ成人期の至適な糖質コルチコイド、鉱質コルチコイド投与量の決定のための大規模なランダム化対照試験は存在しない。

日本でのアンケート調査の結果では成人期で投与されている糖質コルチコイドは HC が最も多く、男性で 47%（平均 22.5 mg/日）、女性で 61%（平均 20.0 mg/日）であった。他の症例は、合成糖質コルチコイド単剤投与か HC との併用投与がなされていた。デキ

サメタゾン単独投与は、男性 29%（平均 0.5 mg/日）、女性 15%（平均 0.5 mg/日）、プレドニゾロン単独投与は、男性 5%（平均 5 mg/日）、女性 5%（平均 7.5 mg/日）であった(116)。欧州の小児内分泌医の CAH 患者に対する成人期の補充療法は HC(平均 13.75 mg/m^2)が 36%、プレドニゾロン（4.74mg/日）が 14%、デキサメタゾン（0.5 mg/日）が 33%という結果であった(117)。

英国における全国レベルの 203 名の成人患者での調査においても HC が 26% [平均一日投与量 25 mg, (10-60 mg)]、プレドニゾロンが 43% [平均一日投与量 7.6 mg, (2.5-10 mg)]、デキサメタゾンが 19% [平均一日投与量 0.5 mg, (0.25- 0.75 mg)]、10%は HC とプレドニゾロンかデキサメタゾンの併用投与が行われていた (118)。

米国の 224 名の CAH に対する調査でも、小児では約 80% に HC、投与量は一日量で 15.0±5.9 mg/m^2、成人では 17.9±7.6 mg/m^2 で HC、プレドニゾロン、デキサメタゾンが約 30%ずつ使用されていた(119)。従って、小児期の HC 投与で、特に支障がない場合、成人期にもおいて同様な治療が可能である。またプレドニゾロンやデキサメタゾンにも変更可能であるが、投与量については慎重に決定する。いずれの調査においても長時間作用型糖質コルチコイドは、小児よりも成人で使用されることが多かった。

糖質コルチコイド投与の至適投与量の設定のためのモニタリング方法についても少数例の検討があるのみである (9, 120)。米国からの報告では糖質コルチコイド治療のモニタリングは小児期と同様に、早朝の糖質コルチコイド服用前の血清 17-OHP が 100－1,200 ng/dL の範囲が提唱されているが、やはり投与量、設定範囲は個別化が必要である。妊娠可能な女性患者の場合には早朝糖質コルチコイド服用前の 17-OHP を＜800 ng/dl に、あるいは精巣の副腎遺残腫瘍のない男性患者では、早朝グルココルチコイド服用前の 17-OHP を＜2,500 ng/dL でよいとする報告もある (120)。しかしいずれも大規模な臨床研究は存在しない。先にのべた米国での成人患者の調査では早朝の糖質コルチコイド服用前の血清 17-OHP が 100－1,200ng/dL にあった患者は約 30%で、約 70%は過剰投与あるいは過少投与が考えられた (119)。英国からの報告でも、17-OHP の値が目標域になっている割合は 10%程度であった(118) 。したがって成人期での糖質コルチコイド投与による治療が難しいことがわかる結果であった。

英国の最近の報告では HC に比べ、プレドニゾロン、デキサメサゾン投与を受けている成人患者で生活の質(Quality of life , QOL)が低下していると報告された(121)。しかし実際にプレドニゾロン、デキサメサゾンが QOL を低下させていのか、あるいはよりコントロール困難例にプレドニゾロン、デキサメサゾンが使用されることが反映している

のかは不明である。男性におけるテストステロン値は副腎機能より生殖機能を反映するので、治療のモニタリングには有用でない。精巣内に大きな副腎遺残腫瘍がある男性では、早朝のテストステロン低値を認める場合にはライディッヒ細胞の機能不全を考える(9)。

FC の投与についてであるが、成人における至適投与量について、正確に検討されている報告は存在しない。先にのべた英国での全国調査の結果では FC は 72%の患者に投与されており、投与量の平均は 0.125 mg (0.01-0.5 mg/日)であった (118)。

しかし年齢とともに FC の必要量が減少することが知られている (5)。成人内分泌医の経験によれば、成人期以降、小児期に FC 投与が行われていた患者でも、その投与が不要になることがある。従って血圧、血漿レニン活性または濃度をモニタリングしながら、FC の投与を調整する必要がある。中止後レニン活性が上昇する場合には再投与を考慮する。ただしプレドニゾロンは HC より鉱質コルチコイド作用は少なく、デキサメサゾンでは鉱質コルチコイド作用を有していない。したがって HC をこれらの薬剤に変更する場合には、FC の投与量について注意を払う。

成人期の 21-OHD でいくつかの代謝異常症を合併するとされる (118, 119, 123-127)。その一つは骨密度(BMD)減少、骨折、骨粗鬆症の存在であるが、相反する報告が存在する (124, 125)。30 歳以上の成人と閉経後の女性において BMD の低下を認めたとする報告がある (124)。一方、思春期および若年成人の検討では、対照に比し BMD は低下していないとする報告もある (125)。糖質コルチコイド総投与量と BMD の相関についても相反する報告が存在する (126-128)。現在のところルーチンに骨密度をモニターすることを支持するエビデンスはないが、糖質ステロイド投与量が推奨量より多く、肥満、クッシング徴候を認める場合には BMD の検査を考慮する。

英国からの全国レベルの調査では 203 人の成人の検討では肥満が 41％に、高コレステロール血症の合併が 46％、インスリン抵抗性が 29%、骨減少症が 40％、骨粗鬆症が 7％に認めたとしている (118)。さらに同じグループの報告ではインスリン抵抗性と脂肪量の増加が QOL の低下と関連するとされた (121)。

米国からの成人の調査結果では 30%が肥満、高血圧が 60%、18%でメタボリック症候群、50%で BMD の減少を認めた (119)。

日本での副腎班の検討では、BMI 30 以上の高度肥満の割合は、男性 23%、女性 16%であり、糖質コルチコイドの種類で差は認めなかったが、HC 投与量は逆に高度肥満有

りの群で有意に少なかった(116)。症例数が少ないため、この結果からは糖質コルチコイド投与と肥満との明確の関連については、検討不可能であった。

21-OHD で様々な代謝異常の存在が存在する可能性があることが示唆されているが、その代謝異常症が糖質コルチコイド過剰投与と関連するか否かは明らかではない。また糖質コルチコイド至適設定量のためのモニタリングの方法については小児領域と同様に現在確かなものがない。従って、成人期における糖質コルチコイド、鉱質コルチコイド投与方法、モニタリング方法、代謝合併症の検討の大規模で体系的な臨床研究が今後必要である。

8. 出生前診断・治療

【推奨】

1. 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 (●○○)

【解説】

9-1. 出生前診断・治療について

母体に胎盤移行性のあるデキサメタゾンを投与することにより、21-OHD の胎児の副腎アンドロゲンの産生抑制が可能であることが示されている (129-131)。出生前治療はこの作用を利用して罹患女児の外性器の男性化の軽減、外科的手術の必要性を回避することが一つの目的である。また外性器異常を伴う児を出生することによる、両親の心理的負担、不安を取り除く又は軽減する点がもう一つの目的である (129-133)。しかし、出生前治療を行っても、疾患自体が完治しうることはなく、定期的かつ慎重なフォローと治療が必要であること、副腎クリーゼの危険がなくなることはない。

現在出生前治療の方法は過去の報告に基づいて行われているが (129, 132)、適切なデキサメタゾンの量や投与期間については必ずしも確立しているわけではない。通常は胎児期のコルチゾール濃度は妊娠初期には非常に低く(134)、その後 8-12 週までに上昇するが、それでも妊娠中期の母体の約 10%である (135, 136)。したがって妊娠早期よりのデキサメタゾンの投与は妊娠中期の胎児の生理的な濃度の 60 倍に達する可能性がある(137)。そこで、本症の胎児治療のデキサメタゾンを外性器の形成が終了した妊娠後期に、減量する方法も提唱されている (137, 138)。

21-OHD は常染色体劣性遺伝疾患であり、もし女性が本疾患の子供を出産した場合には、同じパートナーからの妊娠で胎児が 21-OHD の確立は 4 分の 1 である。罹患した女子の胎児の外性器の男性化は受胎から 6 週までにおこるので、治療は女性が妊娠に気づいた時点で可能なかぎり早期に行う必要がある。治療薬として胎盤の不活化を受けない、デキサメタゾンが使用される(139)。このように治療は 6-7 週には開始しなければならないが、絨毛穿刺による遺伝学的診断は 10-12 週まで行うことができない。従って胎児の CAH への罹患の確立は 4 分の 1 であるが、発症のリスクのあるすべての妊娠において少なくとも、初期は母体にデキサメタゾンの投与を行わなければならない。より早期に性別を判定し、男児においては可能なかぎり、デキサメタゾン投与を短期間とする試みとして、妊娠 6 週時点で、母体血を応用し、胎児の性別を判定する方法を、21-OHD の出生前治療に応用した報告がある (140, 141)。Y 染色体を検出できれば、より早期に不必要な治療を終了できる。

このような試みにもかかわらず、この治療により利益を受けるのは 21-OHD 罹患の女児のみであるので、真に治療が必要なのは、全妊娠の 8 分の 1 にすぎない。従って、必要のないデキサメタゾン投与を行うことになる。この点については諸外国、本邦でも倫理的問題があるとされる (133, 142-145)。

9-2. 胎児の安全性・長期予後

21-OHD の出生前治療として、デキサメタゾンの投与を受けたこどもたちへのアンケート調査ではデキサメタゾンの投与を受けたこどもたちは一般に比較し内向的で、抑制的であると報告されている(146)。しかし 174 名の出生前治療を受けた患者と、313 名の未治療のコントロールを比較した別のアンケート調査では、9 つの社会・発達指標の項目について、特に差は認めなかったとしている(147)。症例数は少ないが、スウェーデンから、一定の治療プロトコールで出生前に治療をけたこどもたちと性、年齢の一致したコントロールのこどもたちに対して、アンケート調査と一人の臨床心理士が標準的な神経心理学的検査を行うという厳密な研究結果が報告された(148)。その結果では知能、技能、長期の記憶力について問題なかった。しかし短期間のみデキサメタゾン投与を受けた 21-OHD に罹患していない児で、言語による作業記憶, 学業成績での自己認識が低い、主観的社会不安の増加が報告された(148, 149)。同時に行動能力、適応能力には差がないことも示された。さらに同じグループらは、デキサメタゾン治療を短期間受けた罹患していない 7 名の男児で、性別に基づく行動がコントロール男児よりも中性的行動をとることが多いと報告した(150)。筆者らは一連の解析で、非罹患児でのみ差が生じ

た理由は判然としないが、出生前治療を分娩まで続けた 21-OHD 罹患児の数があまりに少ないため、このような結果になった可能性も完全に否定しきれないとしている。一方 Meyer-Bahlburg らの以前のアンケート調査を行った患者のなかで、その一部に神経心理学的検査が行われ、その結果が報告されている(151)。その結果スウェーデンからの報告とはことなり、短期間のみデキサメタゾン投与を受けた 21-OHD に罹患していない児での言語による作業記憶の低下は認められなかった。しかし逆に長期にデキサメタゾン投与をうけた 21-OHD 罹患女性で、認知プロセスの僅かな低下を認めた。

9-3. 日本での動向

本邦でも 21-OHD への出生前診断・治療の報告がある(144, 145)。木下らは日本小児内分泌学会員へのアンケート調査を行っているが、1995 年から 2002 年では 13 名が出生前治療をうけたが、このうち 2 名が罹患女児で、外性器、内性器所見とも完全女性型であった。9 名が治療中断例であるが、そのうち男児が 8 名、流産 1 名であった (144)。いずれの場合においても、母子共に副作用なしとされている。しかしその後の追跡調査の結果は報告されていない。さらに 2002－2007 年までのアンケート結果で詳細な回答が得られたのは 7 例であった (145)。治療を出生までうけたのは罹患女児 4 例であった。その結果完全な女性型の外性器が 3 名、軽度の陰核肥大が 1 名であったが、軽度の陰核肥大を認めた症例では、デキサメタゾンが妊娠 8 週より治療が開始されていた。治療中断例は遺伝子診断にて正常な女児と判断されたのが 2 名、性別判定で男児と診断されたのが 1 名であった。そのほか詳細は不明であるが 2 名の自然流産、1 名の人工流産の回答があった。遺伝子診断、性別判定の方法であるが、3 例は絨毛穿刺による遺伝子診断、性別決定、2 例は羊水穿刺による遺伝子診断、性別判定であった。母体においては 2 例で軽いクッシング徴候、1 例で胃腸障害が報告されている。しかし、デキサメタゾン投与を短期間あるいは出生までうけたこどもたちの神経心理学的検査を行った報告は本邦では存在しない。またこのアンケート調査では、この治療には倫理的問題があるとする回答が 15%に達した。

9-4. 現状について

21-OHD の出生前診断のメタ分析の結果が 2010 年に報告された(152)。その結果、4 つの論文のみしか解析対象にならず、計 323 の妊娠についてその効果、胎児・母体への副作用について検討された。その結果、男性化の防止には有効であること、胎児への副作用は認めないこと、母体には浮腫、皮膚線条が有意に増加したが、重篤な副作用は認め

なかったとされている。しかし、この論文においても、筆者らは解析対象論文があまりに少なく、十分なエビデンスとは言い難いと述べている。

最近のアメリカ内分泌学会での CAH の診療ガイドラインにおいては、出生前治療・治療は母、胎児への不必要なデキサメサゾンへの暴露はさけること、デキサメタゾン投与により起こりえる有害事象を避けることが、両親、患者が外性器の男性化によって被る精神的負担より、優先するとされた (9)。

また本邦では長期予後のデータはないことから、今回のガイドラインによる出生前治療については、日本小児マス・スクリーニング委員会においては出生前診断・治療については未だ確立した治療法ではなく、慎重に考慮するとした。

謝辞

本稿を作成するにあたり、尿中ステロイドプロファイルの測定については慶應義塾大学病院中央検査部本間桂子先生、慶應義塾大学医学部小児科長谷川奉延先生に貴重なご助言、アドバイスを頂きました。

文献

1. Suwa S. Nationwide survey of neonatal mass-screening for congenital adrenal hyperplasia in Japan. Screening 1994: 3:141–51

2. Pang SY, Wallace MA, Hofman L, Thuline HC, Dorche C, Lyon IC, Dobbins RH, Kling S, Fujieda K, Suwa S. Worldwide experience in newborn screening for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Pediatrics 1988, 81:866-74

3. 諏訪城三. 先天性副腎過形成. 小児内科 1994;26：1967-72

4. 藤枝憲二：先天性副腎過形成症の新生児マススクリーニングの発展の歴史と現状 小児内科 2001;33:1674-78

5. 諏訪城三、五十嵐良雄、北川照男、下澤和彦、鶴原常雄、松浦信夫、藤枝憲二　新生児マススクリーニングにおける先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損）診断の手引き(1989 年）　日本小児科学会雑誌 1989;93:1632-33

6. 税所純敬、 横田一郎、 楠田聡、 立花克彦、五十嵐良雄、 諏訪城三, 梅橋豊蔵、 福士勝、 藤枝憲二 日本小児内分泌学会マススクリーニング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―診断の手引きー日本小児科学会雑誌 1999;103:69-71

7. 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 日本小児内分泌学会マス・スクリーニング委員会 1999 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）日本小児科学会雑誌 103:72-75

8. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group . 2002 Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab 87:4048-53

9. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HF, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC; Endocrine Society. 2010 Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 95:4133-60

10. Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP.NIH conference. Future directions in the study and management of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Ann Intern Med. 2002 ;136:320-34.

11. 藤枝憲二　副腎皮質機能低下症　pp338-pp361 小児内分泌学　日本小児内分泌学会編集　診断と治療社

12. New MI. Nonclassic 21-hydroxylase deficiency. Fertil Steril. 2006 Jul;86 Suppl 1:S2.

13. Wilson RC, Mercado AB, Cheng KC, New MI. Steroid 21-hydroxylase deficiency: genotype may not predict phenotype. J Clin Endocrinol Metab 1995;80:2322-2329

14. Tajima T, Fujieda K, Nakae J, Toyoura T, Shimozawa K, Kusuda S, Goji K, Nagashima T, Cutler GB Jr. Molecular basis of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency detected by neonatal mass screening in Japan. J Clin Endocrinol Metab. 1997;82:2350-6.

15. 長谷川行洋，鹿島田健一，小野真，石井智弘，田島敏広，横田一郎．本邦における非古典型21水酸化酵素欠損症の実態把握と診断・治療指針の作成．平成23年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業報告書

16. Homma K, Hasegawa T, Nagai T, Adachi M, Horikawa R, Fujiwara I, Tajima T, Takeda R, Fukami M, Ogata T.Urine steroid hormone profile analysis in cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: implication for the backdoor pathway to dihydrotestosterone. J Clin Endocrinol Metab. 2006 ;91:2643-9.

17. Flück CE, Meyer-Böni M, Pandey AV, Kempná P, Miller WL, Schoenle EJ, Biason-Lauber A. Why boys will be boys: two pathways of fetal testicular androgen biosynthesis are needed for male sexual differentiation. Am J Hum Genet. 2011 ;89:201-18.

18. Kamrath C, Hochberg Z, Hartmann MF, Remer T, Wudy SA.Increased activation of the alternative "backdoor" pathway in patients with 21-hydroxylase deficiency: evidence from urinary steroid hormone analysis. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:E367-75

19. Tajima T, Fujieda K, Nakayama K, Fujii-Kuriyama Y. Molecular analysis of patient and carrier genes with congenital steroid 21-hydroxylase deficiency by using polymerase chain reaction and single strand conformation polymorphism. J Clin Invest. 1993;92:2182-90.

20. New MI, Abraham M, Gonzalez B, Dumic M, Razzaghy-Azar M, Chitayat D, Sun L, Zaidi M, Wilson RC, Yuen T. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. Proc Natl Acad Sci U S A. 2013 12;110:2611-6.

21. Koyama S, Toyoura T, Saisho S, Shimozawa K, Yata J. Genetic analysis of Japanese patients with 21-hydroxylase deficiency: identification of a patient with a new mutation of a

homozygous deletion of adenine at codon 246 and patients without demonstrable mutations within the structural gene for CYP21. J Clin Endocrinol Metab. 2002;87:2668-73.
22. 諏訪城三、五十嵐良雄、加藤精彦、楠智一、田苗綾子、新美仁男、矢田純一 先天性副腎皮質過形成症の実態調査結果　第 1 編、頻度に関する検討 日本小児科学会雑誌 1981; 85: 204-10
23. 諏訪城三、五十嵐良雄、加藤精彦、楠智一、田苗綾子、新美仁男、矢田純一　先天性副腎皮質過形成症の実態調査結果　第 4 編、主症状の検討　日本小児科学会雑誌 1982; 86:2162-7
24. Balsamo A, Cacciari E, Piazzi S, Cassio A, Bozza D, Pirazzoli P, Zappulla F Congenital adrenal hyperplasia: neonatal mass screening compared with clinical diagnosis only in the Emilia- Romagna region of Italy, 1980–1995. Pediatrics 1996;98:362–7
25. BrosnanPG,BrosnanCA,KempSF,DomekDB,JelleyDH,Blackett PR, Riley WJ Effect of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. Arch Pediatr Adolesc Med 1999;153:1272–8
26. 諏訪誠三，楠田　聡、豊浦多喜雄、藤枝憲二、甲田直也、西山宋六、荒木久美子、衣笠昭彦、加藤精彦、大山宣秀、上村憲司、大関武彦、立花克彦：マス・スクリーニング等で新生児期に発見された先天性副腎過形成症（21 一水酸化酵素欠損症）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. 日本小児科学会雑誌 1997;101:1149－57.
27. TajimaT, Fujikura K, Fukushi M, Hostubo T, Mitsuhashi Y, Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Japan. Pediatr Endocr Rev 10; 72-78
28.九曜雅子、米田　豊，五十嵐　登，新生児マス･スクリーニング要精密検査児の追跡結果-10 年間のまとめ-日本マス･スクリーニング学会誌 2009;19:233-42
29. 小西薫、長谷川智美、穴澤　昭、鹿島田健一、北川照男　東京都における先天性副腎過形成(CAH)マス・スクリーニング 23 年間の報告　日本内分泌学会雑誌　2013; 89:256
30. 長崎啓祐、浅見直、 野村道代、帆苅恵子、 小田辺なお子　 新潟県における 21 水酸化酵素欠損症スクリーニング 20 年間のまとめ 日本マス・スクリーニング学会誌 2010;20: 223-7
31. 久繁哲徳 平成 5 年度厚生省心身障害研究 1994 pp 63

32. 福士勝、荒井修、水嶋好清、高杉信男、藤枝憲二、松浦信夫 先天性副腎皮質過形成（21-水酸化酵素欠損症）のマス・スクリーニングに関する研究 第4報 マイクロプレートを用いる乾燥濾紙血液Cortisolの酵素免疫測定法の開発と新生児マス・スクリーニングへの応用　日本内分泌学会雑誌;1987:63: 205-14
33. Mikami A, Fukushi M, Oda H, Fujita K, Fujieda K. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Sapporo City: sixteen years experience. Southeast Asian J Trop Med Public Health. 1999;30 Suppl 2:100-2.
34. 小西薫、原淳、 桜井恭子、 穴澤昭、 鈴木健、豊浦多喜雄　低出生体重児における濾紙血 17 健、豊浦多喜雄　低出生体重児における濾紙血濃度の継時的変化の検討　日本マス・スクリーニング学会誌　2005; 15: 63-8
35. 山上祐次、山田幸子、 間島勝徳、春木英一、立花克彦、菅原緒美、木下洋子、 森雄一、住吉好雄　先天性副腎過形成症マス・スクリーニングの問題点-出生体重別カットオフ値は有用か-　予防医学 2005;47:65-9
36. 安片恭子、 猪股弘明、 皆川真規、上瀧邦雄、廣田美和、稲田佳美、畑中美緒 先天性副腎過形成症マス･スクリーニングにおける低出生体重児のカットオフ値の有用性について　日本マス・スクリーニング学会誌　2006; 16: 57-61
37. 山野公明、市原　侃、原田正平、新井純理、藤枝憲二、工藤　亨、奥野晃正　北海道における先天性副腎過形成症マス･スクリーニングの現状と問題点 日本マス･スクリーニング学会誌 1996;6:5-10
38. 立花克彦、山上祐次　先天性副腎過形成症マス・スクリーニングにおける低出生体重児の問題点　日本マス･スクリーニング学会誌 2005;15:19-22
39. 安達昌功　17α水酸化プロゲステロン(17-OHP)-未熟児を含めた陽性者の取り扱い　小児内科　2004;36:1913-6
40. Coulm B, Coste J, Tardy V, Ecosse E, Roussey M, Morel Y, Carel JC; for the DHCSF Study Group. Efficiency of Neonatal Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia Due to 21-Hydroxylase Deficiency in Children Born in Mainland France Between 1996 and 2003. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012;166:113-20.
41. Gurian EA, Kinnamon DD, Henry JJ, Waisbren SE. Expanded newborn screening for biochemical disorders: the effect of a false-positive result. Pediatrics 2006; 117: 1915–21

42. Matern D, Tortorelli S, Oglesbee D, Gavrilov D, Rinaldo P. Reduction of the false-positive rate in newborn screening by implementation of MS/MS-based second-tier tests: the Mayo Clinic experience (2004–2007). J Inherit Metab Dis 2007;30:585–92
43. Janzen N, Peter M, Sander S, Steuerwald U, Terhardt M, Holtkamp U, Sander J Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia: additional steroid profile using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2581–29
44. Schwarz E, Liu A, Randall H, Haslip C, Keune F, Murray M, Longo N, PasqualiM Use of steroid profiling by UPLC-MS/MS as a second tier test in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia:the Utah experience. Pediatr Res 2009;66:230–5
45. 藤倉かおり, 山岸卓弥, 田上泰子, 野町祥介, 花井潤師, 高橋広夫, 三觜雄, 田島敏広, 母坪智行, 福士勝 LC-MS/MS による先天性副腎過形成症スクリーニング確認検査法の検討 日本マス・スクリーニング学会誌 2013;23:85-92
46. 福士勝　先天性副腎過形成症の新生児スクリーニングーカットオフ値の考え方― 平成 23 年先天性代謝異常症等検査技術者研修会テキスト, 恩賜財団母子愛育会, 2011 : pp4-15
47. 立花克彦、猪俣弘明、青木菊麿、黒田泰弘、山上祐次、市島正夫 新生児マス・スクリーニングで発見されなかった先天性副腎過形成症（21-水酸化酵素欠損症）症例の検討（全国調査）及びスクリーニングカットオフ値の検討　日本マス･スクリーニング学会誌 2001;11:47-52
48. Allen DB, Hoffman GL, Fitzpatrick P, Laessig R, Maby S, Slyper A. Improved precision of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia using weight -adjusted criteria for 17-hydroxyprogesterone levels. J Pediatr 1997;130:128-33
49. Olgemoller B, Roscher AA, Liebl B, Fingerhut R Screening for congenital adrenal hyperplasia: adjustment of 17-hydroxyprogesterone cut-off values to both age and birth weight markedly improves the predictive value. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5790-4
50. van der Kamp HJ, Oudshoorn CG, Elvers BH, van Baarle M, Otten BJ, Wit JM, Verkerk PH Cutoff levels of 17--hydroxyprogesterone in neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia should be based on gestational age rather than on
birth weight. J Clin Endocrinol Metab 2005;90:3904-7
51. SteigertM, Schoenle EJ, Biason-Lauber A, TorresaniT High reliability of neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Switzerland. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87:4106-4110

52. 戸刈創、楠田聡　低出生体重児の新生児マス･スクリーニング検体の採血時期に関する指針。日本未熟児新生児学会雑誌 2004;16:108
53. Sarafoglou K, Banks K, Gaviglio A, Hietala A, McCann M, Thomas W. Comparison of one-tier and two-tier newborn screening metrics for congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics. 2012 ;130:e1261-8.
54. Nordenström A, Thilén A, Hagenfeldt L, Larsson A, Wedell A. Genotyping is a valuable diagnostic complement to neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1999;84:1505-9
55. Kösel S, Burggraf S, Fingerhut R, Dörr HG, Roscher AA, Olgemöller B. Rapid second-tier molecular genetic analysis for congenital adrenal hyperplasia attributable to steroid 21-hydroxylase deficiency. Clin Chem 2005;51:298-304.
56. Mikami A, Tajima T, Yamaguchi A, Sato Y, Fukushi M, Kikuchi Y, Fujieda K. Molecular diagnosis for steroid 21-hydroxylase deficiency by polymerase chain reaction with dried blood spots. Clin Pediatr Endocrinol 1997;6:15-22
57. 三上　篤，福士　勝，藤田晃三，藤枝憲二：迅速 DNA 診断法を用いた点変異検索による 21-水酸化酵素欠損症の発生頻度　日本マス･スクリーニング学会誌 2000;10:29-34
58. Votava F, Török D, Kovács J, Möslinger D, Baumgartner-Parzer SM, Sólyom J, Pribilincová Z, Battelino T, Lebl J, Frisch H, Waldhauser F; Middle European Society for Paediatric Endocrinology -- Congenital Adrenal Hyperplasia (MESPE-CAH) Study Group.Estimation of the false-negative rate in newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. Eur. J.Endocrinol. 2005;152:869–74.
59. Homma K, Hasegawa T, Takeshita E, Watanabe K, Anzo M, Toyoura T, Jinno K, Ohashi T, Hamajima T, Takahashi Y, Takahashi T, Matsuo N. Elevated urine pregnanetriolone definitively establishes the diagnosis of classical 21-hydroxylase deficiency in term and preterm neonates. J Clin Endocrinol Metab. 2004 ;89:6087-91.
60. Koyama Y, Homma K, Fukami M, Miwa M, Ikeda K, Ogata T, Hasegawa T, Murata M.Two-step biochemical differential diagnosis of classic 21-hydroxylase deficiency and cytochrome P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants by GC-MS measurement of urinary pregnanetriolone/ tetrahydroxycortisone ratio and 11 β -hydroxyandrosterone. Clin Chem. 2012;58:741-7

61. 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服事業　副腎ホルモン産生異常に関する調査研究　先天性副腎過形成症の診断の手引き　pp 173-185, 2006
62. Martinerie L, Viengchareun S, Delezoide AL, Jaubert F, Sinico M, Prevot S, Boileau P, Meduri G, Lombès M. Low renal mineralocorticoid receptor expression at birth contributes to partial aldosterone resistance in neonates. Endocrinology. 2009 ;150:4414-24.
63. Nimkarn S, Lin-Su K, Berglind N, Wilson RC, New MI. Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:137-42
64. Asanuma A, Ohura T, Ogawa E, Sato S, Igarashi Y, Matsubara Y, Iinuma K. Molecular analysis of Japanese patients with steroid 21-hydroxylase deficiency. J Hum Genet. 1999;44:312-7.
65. Mao R, McDonald J, Cantwell M, Tang W, Ward K. The implication of de novo 21-hydroxylase mutation in clinical and prenatal molecular diagnoses. Genet Test. 2005;9:121-5.
66. Tusie-Luna MT, White PC. Gene conversions and unequal crossovers between CYP21 (steroid 21-hydroxylase gene) and CYP21P involve different mechanisms. Proc Natl Acad Sci U S A. 1995;92:10796-800.
67. Finkielstain GP, Chen W, Mehta SP, Fujimura FK, Hanna RM, Van Ryzin C, McDonnell NB, Merke DP. Comprehensive genetic analysis of 182 unrelated families with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2011;96:E161-72.
68. 臼井健、 革嶋幸子、 田上哲也、成瀬光栄、島津章　 21 水酸化酵素欠損症遺伝子診断の現状と未来　日本内分泌学会雑誌 2010;86: 735
69. Fluck CE, Tajima T, Pandey AV, Arlt W, Okuhara K, Verge CF, Jabs EW, Mendonca BB, Fujieda K, Miller WL. Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. Nat Genet. 2004;36:228-30.
70. Fukami M, Nishimura G, Homma K, Nagai T, Hanaki K, Uematsu A, Ishii T, Numakura C, Sawada H, Nakacho M, Kowase T, Motomura K, Haruna H, Nakamura M, Ohishi A, Adachi M, Tajima T, Hasegawa Y, Hasegawa T, Horikawa R, Fujieda K, Ogata T. Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of biallelic mutations and

genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients. J Clin Endocrinol Metab. 2009;94:1723-31.
71. Jeandron DD, Sahakitrungruang T. A novel homozygous Q334X mutation in the HSD3B2 gene causing classic 3β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency: an unexpected diagnosis after a positive newborn screen for 21-hydroxylase deficiency. Horm Res Paediatr 2012;77:334-8
72. Nordenstrom A, Forest MG, Wedell A. A case of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II (HSD3B2) deficiency picked up by neonatal screening for 21-hydroxylase deficiency: difficulties and delay in etiologic diagnosis. Horm Res 2007;68:204-8
73. White PC. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia. Nat Rev Endocrinol. 2009;5:490-8.
74. Valentino R, Tommaselli AP, Rossi R, Lombardi G, Varrone S. A pilot study for neonatal screening of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase and 11-beta-hydroxylase deficiency in Campania region. J Endocrinol Invest 1990;13:221-5
75. Hishiki T, Kazukawa I, Saito T, Terui K, Mitsunaga T, Nakata M, Matsuura G, Minagawa M, Kohno Y, Yoshida H. Diagnosis of adrenocortical tumor in a neonate by detection of elevated blood 17-hydroxyprogesterone measured as a routine neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: a case report. J Pediatr Surg. 2008 Oct;43(10):e19-22.
76. 佐藤武志、 室谷浩二、花川純子、朝倉由美、松井克之、丸尾良浩、安達昌功. 新生児マス・スクリーニングでの 17OHP 高値を機に見出されたアンドロゲン産生性副腎皮質腫瘍の 1 男児例　日本マス・スクリーニング学会誌 2012; 22: 244-9,
77. Therrell BL Jr, Berenbaum SA, Manter-Kapanke V, Simmank J, Korman K, Prentice L, Gonzalez J, Gunn S. Results of screening 1.9 million Texas newborns for 21-hydroxylase-deficient congenital adrenal hyperplasia. Pediatrics. 1998 ;101(4 Pt 1):583-90.
78. Kashimada K, Ono M, Onishi T, Koyama S, Toyoura T, Imai K, Saisho S, Mizutani S 2008 Clinical course of patients with nonclassical 21-hydroxylase deficiency (21-OHD) diagnosed in infancy and childhood. Endocr J 2008;55:397-404
79. Nagasaki K, Usui T, Asami , Ogawa Y, Kikuchi T, Uchiyama M H62L Mutation of CYP21A2 identified in the non-classical form of 21-hydroxylase feficiency, Cli Pediatr Endocrinol 2009;18:111-3

80. 石井智弘、鹿島田健一、長崎啓祐、田島敏広、横田一郎、長谷川行洋　本邦で小児期に診断」された非古典型 21－水酸化酵素欠損症の頻度と臨床像　第 46 回日本小児内分泌学会学術集会抄録集 pp118, 2012 年、 大阪
81. 長谷川行洋，鹿島田健一，小野真，石井智弘，田島敏広，横田一郎．本邦における非古典型21水酸化酵素欠損症の実態把握と診断・治療指針の作成．平成23年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業報告書 pp19-31, 2010
82. Armengaud JB, Charkaluk ML, Trivin C, Tardy V, Bre´art G, Brauner R, ChalumeauM Precocious pubarche: distinguishing late-onset congenital adrenal hyperplasia from premature adrenarche. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:2835–40
83. Bidet M, Bellanne´-Chantelot C, Galand-Portier MB, Tardy V, Billaud L, Laborde K, Coussieu C, Morel Y, Vaury C, Golmard JL, Claustre A, Mornet E, Chakhtoura Z, Mowszowicz I, Bachelot A, Touraine P, Kuttenn F Clinical and molecular characterization of a cohort of 161 unrelated women with nonclassical congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency and 330 family members. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:1570–8
84. Bonfig W, Schmidt H, Schwarz HP. Growth patterns in the first three years of life in children with classical congenital adrenal hyperplasia diagnosed by newborn screening and treated with low doses of hydrocortisone. Horm Res Paediatr 2011;75:32-7
85. Hargitai G, Solyom J, Battelino T, Lebl J, Pribilincova Z, Hauspie R, Kovacs J, Waldhauser F, Frisch H; MEWPE-CAH Study Group. Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21-hydroxylase deficiency. Results of a multicenter study. Horm Res 2001; 55:161-71
86. Stikkelbroeck NM, Van't Hof-Grootenboer BA, Hermus AR, Otten BJ, Van't Hof MA. Growth inhibition by glucocorticoid treatment in salt wasting 21-hydroxylase deficiency: in early infancy and (pre)puberty. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:3525-30
87. Balsamo A, Cicognani A, Baldazzi L, Barbaro M, Baronio F, GennariM,BalM,Cassio A, Kontaxaki K, Cacciari E. CYP21 genotype, adult height, and pubertal development in 55 patients treated for 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88:5680-8
88. Grigorescu-Sido A, Bettendorf M, Schulze E, Duncea I, HeinrichU Growth analysis in patients with 21-hydroxylase deficiency influence of glucocorticoid dosage, age at diagnosis, phenotype and genotype on growth and height outcome. Horm Res 2003; 60:84-90

89. Van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitenweg N, De Muinck Keizer-Schrama SM, Oostdijk W, Jansen M, Delemarre-de Waal HA, Vulsma T, Wit JM. Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. Arch Dis Child 2002;87:139-144
90. 神野和彦 新生児マス・スクリーニングで発見された 21-水酸化酵素欠損症症例の成長経過 日本マス・スクリーニング学会誌 2002;12: 21-26
91. 立花克彦，安達昌功，朝倉由美 先天性副腎皮質過形成症患児の成長の検討 成長科学協会年報 2002;26:255-8.
92. Takasawa K, Ono M, Miyai K, Matsubara Y, Takizawa F, Onishi T, Kashimada K, Mizutani S. Initial high dose hydrocortisone (HDC) treatment for 21-hydroxylase deficiency (21-OHD) does not affect linear growth during the first three years of life. Endocr J 2012;59:1001-6.
93. Punthakee Z, Legault L, Polychronakos C. Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: a re-evaluation of relative potency. J Pediatr 2003;143:402-5
94. Rivkees SA, Crawford JD. Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: the ability to achieve normal growth. Pediatrics 2000;106:767-73
95. German A, Suraiya S, Tenenbaum-Rakover Y, Koren I, Pillar G, Hochberg Z. Control of childhood congenital adrenal hyperplasia and sleep activity and quality with morning or evening glucocorticoid therapy. J Clin Endocrinol Metab 2008;93:4707-10
96. Kerrigan JR, Veldhuis JD, Leyo SA, Iranmanesh A, Rogol AD. Estimation of daily cortisol production and clearance rates in normal pubertal males by deconvolution analysis. J Clin Endocrinol Metab 1993;76:1505–10
97. Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassorla F. Cortisol production rate in childhood and adolescence. J Pediatr 1990;117: 892–6
98. Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, et al. Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. J Clin Endocrinol Metab 1991;72:39–45
99. Bonfig W, Pozza SB, Schmidt H, Pagel P, Knorr D, Schwarz HP. Hydrocortisone dosing during puberty in patients with classical congenital adrenal hyperplasia: an evidence based recommendation. J Clin Endocrinol Metab 2009;94:3882-8
100. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, MuradMH, Lampropulos JF, Elamin KB, Elnour NOA, Gallegos-Orozco JF, Fatourechi MM, Agrwal N, LaneMA, Albuquerque FN, Erwin PJ,

Montori VM. Adult height in patients with congenital adrenal hyperplasia: a systematic review and metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab 2010;95:4161-72
101. Charmandari E, Hindmarsh PC, Johnston A, BrookCG. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: alterations in cortisol pharmacokinetics at puberty. J Clin Endocrinol Metab 2001;86:2701-8
102. Frisch H, Battelino T, Schober E, Baumgartner-Parzer S, Nowotny P, Vierhapper H. Salt wasting in simple virilizing congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr Endocrinol Metab 2001;14:1649-55
103. Miller WL. Genetics, diagnosis and management of 21-hydroxylasae deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:241-6
104. 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　日本小児科学会雑誌 1998;102:880-4
105. Charmandari E, Lichtarowicz-Krynska EJ, Hindmarsh PC, Johnston A, Aynsley-Green A, Brook CG. Congenital adrenal hyperplasia: management during critical illness. Arch Dis Child 2001;85:26–28
106. Reisch N, Willige M, Kohn D, Schwarz HP, Allolio B, Reincke M, Quinkler M, Hahner S, Beuschlein F. Frequency and causes of adrenal crises over lifetime in patients with 21-hydroxylase deficiency. Eur J Endocrinol 2012;167:35-42
107. Weise M, Drinkard B, Mehlinger SL, Holzer SM, Eisenhofer G, Charmandari E, Chrousos GP, Merke DP. Stress dose of hydrocortisone is not beneficial in patients with classic congenital adrenal hyperplasia undergoing short-term, high-intensity exercise. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:3679-84
108. Kaufman FR, Sy JP. Regular monitoring of bone age is useful in children treated with growth hormone. Pediatrics 1999;104:1039-42
109. Zerah M, Ueshiba H, Wood E, Speiser PW, Crawford C, McDonald T, Pareira J, Gruen D, New MI. Prevalence of nonclassical steroid 21-hydroxylase deficiency based on a morning salivary 17-hydroxyprogesterone screening test: a small sample study. J Clin Endocrinol Metab 1990;70:1662-67
110. Charmandari E, Matthews DR, Johnston A, Brook CG, Hindmarsh PC. Serum cortisol and 17-hydroxyprogesterone interrelation in classic 21-hydroxylase deficiency: is current replacement therapy satisfactory? J Clin Endocrinol Metab. 2001;86:4679-85

111. Merke DP, Bornstein SR. Congenital adrenal hyperplasia. Lancet 2005;365:2125-36
112. Erhardt E, So´ lyom J, Homoki J, Juricskay S, Solte´sz G. Correlation of blood-spot 17-hydroxyprogesterone daily profiles and urinary steroid profiles in congenital adrenal hyperplasia. J Pediatr Endocrinol Metab 2000; 13:205-10
113. Izawa M, Aso K, Higuchi A, Aruiyasu D, Hasegawa Y. Pregnanetriol in the range of 1.2-2.1 mg/m^2/day as an index of optimal control in CYP21A2 deficiency. Clin Pedair Endocrinol 2007;16:75-80
114. Izawa M, Aso K, Higuchi A, Ariyasu D, Hasegawa Y. The range of 2.2-3.3 mg/gCr of pregnanetriol in the first morning urine sample as an index of optimal control on CYP21 deficiency. Clin Pediatr Endocrinol 2008;17:75-80
115. Roche EF, Charmandari E, Dattani MT, Hindmarsh PC. Blood pressure in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency): a preliminary report. Clin Endocrinol (Oxf) 2003;58:589-96
116. 棚橋祐典　副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査における 21-水酸化酵素欠損症の成人身長および成人期副腎ホルモン補充療法についての解析　厚生労働省研究費補助金難治性疾患克服研究事業　副腎ホルモン産生異常に関する調査研究 pp52-62, 2012
117. Riepe FG, Krone N, Viemann M, Partsch CJ, Sippell WG. Management of congenital adrenal hyperplasia: results of the ESPE questionnaire. Horm Res 2002; 58:196–205
118. Arlt W, Willis DS, Wild SH, Krone N, Doherty EJ, Hahner S, Han TS, Carroll PV, Conway GS, Rees DA, Stimson RH, Walker BR, Connell JM, Ross RJ; United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE).Health status of adults with congenital adrenal hyperplasia: a cohort study of 203 patients. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:5110-21
119. Finkielstain GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, Reynolds JC, Hanna RM, Merke DP. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:4429-38.
120. Merke DP. Approach to the adult with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:653-60.
121. Han TS, Krone N, Willis DS, Conway GS, Hahner S, Rees DA, Stimson R, Walker BR, Arlt W, Ross RJ.Quality of life in adults with congenital adrenal hyperplasia relates to

glucocorticoid treatment, adiposity and insulin resistance: United Kingdom Congenital adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE). Eur J Endocrinol. 2013;168:887-93
123. Arlt W, Krone N 2007 Adult consequences of congenital adrenal hyperplasia. Horm Res 68(Suppl 5):158–64
124. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Nordenskjo¨ ld A, Hagenfeldt K, Thore´n M 2007 Fractures and bone mineral density in adult women with 21-hydroxylase deficiency.J Clin Endocrinol Metab 92:4643–9
125. Christiansen P, Molgaard C, Muller J. Normal bone mineral content in young adults with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Horm Res 2004; 61: 133–6.
126. Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Nordenskjo¨ ld A, Hagenfeldt K, Thore´n M Metabolic profile and body composition in adult women with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 2006; 92:110–6
127. Sartorato P, Zulian E, Benedini S, Mariniello B, Schiavi F, Bilora F, Pozzan G, Greggio N, Pagnan A, Mantero F, Scaroni C. Cardiovascular risk factors and ultrasound evaluation of intima-media thickness at common carotids, carotid bulbs, and femoral and abdominal aorta arteries in patients with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2007;92:1015-8.
128. Reisch N, Arlt W, Krone N. Health problems in congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Horm Res Paediatr. 2011;76:73-85
129. David M, Forest MG 1984 Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. J Pediatr 1984;105:799–803
130. Evans MI, Chrousos GP, Mann DW, Larsen Jr JW, Green I, McCluskey J, Loriaux DL, Fletcher JC, Koons G, Overpeck J, Schulman JD. Pharmacologic suppression of the fetal adrenal gland in utero. Attempted prevention of abnormal external genital masculinization in suspected congenital adrenal hyperplasia. JAMA 1985253:1015–20
131. Forest MG, David M, Morel Y. Prenatal diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency. J Steroid Biochem Mol Biol 1993;45:75–82
132. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A, Lin-Su K, Putnam AS, Wei JQ, Wilson RC 2001 Prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86:5651-7

133. Tajima T, Fujieda K. Prenatal diagnosis and treatment of steroid 21-hydroxylase deficiency Clin Pedaitr Endcorinol 2008; 17:95-102
134. Goto M, Piper Hanley K, Marcos J, Wood PJ, Wright S, Postle AD, Cameron IT, Mason JI, Wilson DI, Hanley NA. In humans, early cortisol biosynthesis provides a mechanism to safeguard female sexual development. J Clin Invest 2006;116:953–60
135. Kari MA, Raivio KO, Stenman UH, Voutilainen R. Serum cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate, and steroid-binding globulins in preterm neonates: effect of gestational age and dexamethasone therapy. Pediatr Res 1996;40:319–24
136. Partsch CJ, Sippell WG, MacKenzie IZ, Aynsley-Green A. The steroid hormonal milieu of the undisturbed human fetus and mother at 16–20 weeks gestation. J Clin Endocrinol Metab 1991;73:969–74
137. White PC Ontogeny of adrenal steroid biosynthesis: why girls will be girls. J Clin Invest 2006;116:872–74
138. Coleman MA, Honour JW. Reduced maternal dexamethasone dosage for the prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia. BJOG2004;111:176–8
139. White PC, Mune T, Agarwal AK. 11-Hydroxysteroid dehydrogenase dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. Endocr Rev 1997;18:135–56
140 . Rijnders RJ, van der Schoot CE, Bossers B, de Vroede MA, Christiaens GC. Fetal sex determination from maternal plasma in pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia. Obstet Gynecol 2001; 98:374–8
141. Bartha JL, Finning K, Soothill PW. Fetal sex determination from maternal blood at 6 weeks of gestation when at risk for 21-hydroxylase deficiency. Obstet Gynecol 2003;101:1135–6
142. Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, Ritzen EM, Sippell WG, Speiser PW. Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:4048–53
143. Miller WL. Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. J Clin Endocrinol Metab 1994;78:241–6

144. 木下 英一, 猪股 弘明, 岡田 泰助, 小川 英伸, 楠田 聡, 税所 純敬, 田島 敏広, 立花 克彦, 田中 敏章, 西 美和, 藤枝 憲二　先天性副腎皮質過形成症の出生前診断・治療に関するアンケート調査　ホルモンと臨床 2002;50:1157-63
145. 田島 敏広, 長谷川 奉延, 小川 英伸, 堀川 玲子, 木下 英一, 原田 正平, 猪俣 弘明, 安達 昌功, 西 美和, 楠田 聡, 大関 武彦, 藤枝 憲二, 日本小児内分泌学会マススクリーニング委員会　日本における 21-水酸化酵素欠損症の出生前診断・治療の現状調査 ホルモンと臨床 2009;571021-3
146. Trautman PD, Meyer-Bahlburg HF, Postelnek J, New MI.Effects of early prenatal dexamethasone on the cognitive and behavioral development of young children: results of a pilot study. Psychoneuroendocrinology 1995;20:439–49
147. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS, New MI. Cognitive and motor development of children with and without congenital adrenal hyperplasia after early-prenatal dexamethasone. J Clin Endocrinol Metab 2004;89:610-4
148. Hirvikoski T, Nordenstro¨m A, Lindholm T, Lindblad F, Ritze´n EM, Wedell A, Lajic S Cognitive functions in children at risk for congenital adrenal hyperplasia treated prenatally with dexamethasone. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:542-8
149. Hirvikoski T, Nordenstro¨m A, Lindholm T, Lindblad F, Ritze´n EM, Lajic S. Long-term follow-up of prenatally treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia: does dexamethasone cause behavioural problems? Eur J Endocrinol 2008;159:309-16
150. Hirvikoski T, Lindholm T, Lajic S, Nordenstrom A. Gender role behaviour in prenatally dexamethasone-treated children at risk for congenital adrenal hyperplasia--a pilot study. Acta Paediatr. 2011;100:e112-9
151. Meyer-Bahlburg HF, Dolezal C, Haggerty R, Silverman M, New MI. Cognitive outcome of offspring from dexamethasone-treated pregnancies at risk for congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Eur J Endocrinol 2012 ;167:103-10
152. Fernandez-Balsells MM, Muthusamy K, Murad MH, Smushkin G, Lampropulos JF, Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Agrwal N, Gallegos-Orozco JF, Erwin PJ, Montori VM Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase (CYP21A2) deficiency: a systematic review and meta-analyses. Clin Endocrinol (Oxf) 2010;10:73 436-44

図1

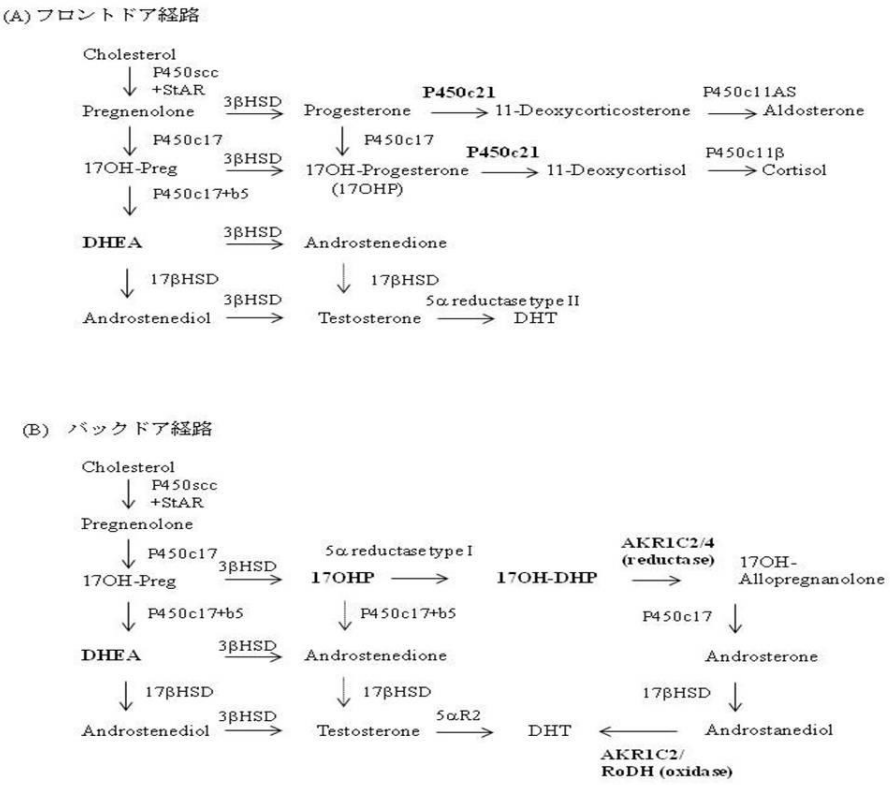
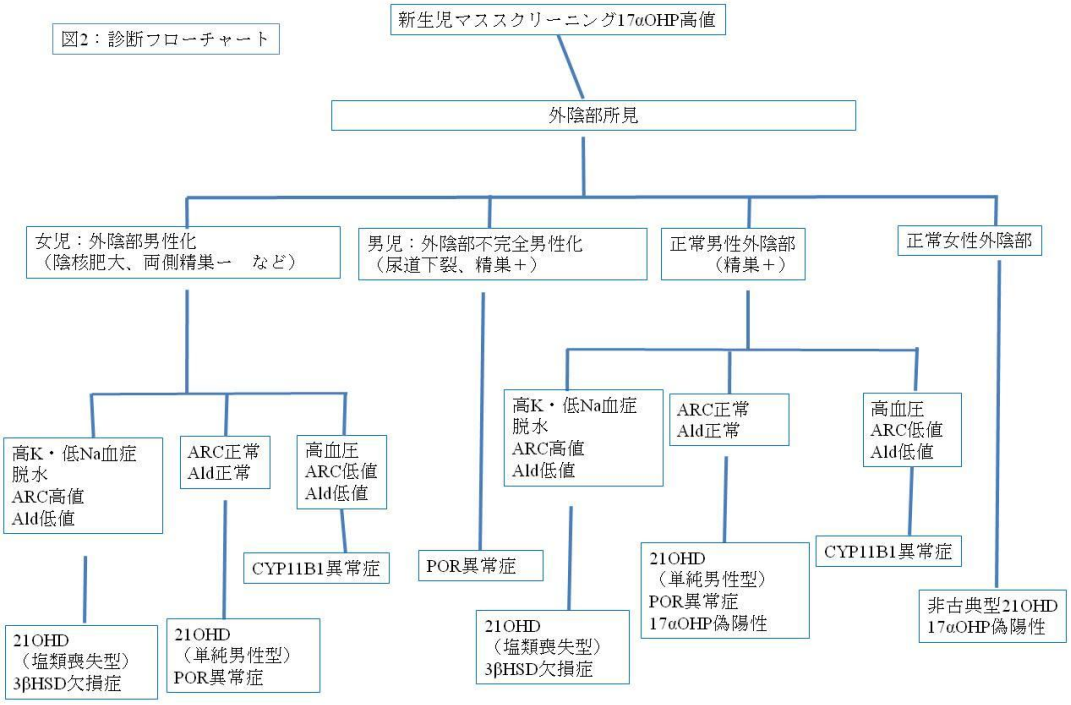


図1の説明

A正常な胎児でのステロイド産生を示す。胎児副腎では3b-HSDの活性が低いため、殆どのステロイド産生はDHEA(つづけてDHEA-S)が主体となるが、少量のステロイドはアルドステロンとコルチゾール産生経路に向かう。副腎の21-水酸化酵素はこの両者の経路に必須である。副腎は17β--HSDの作用で少量のテストステロンを産生することができる。

B. 21-水酸化酵素、P450c21の欠損する状態では、3つの経路がアンドロゲン産生を行う。第1はコレステロールからDHEAの経路である。大量のDHEAはDHEA-Sとなり、不活性化を受けるが、大量のDHEAの一部分はテストステロン、ジヒドロテストステロン(DHT)に変換される。第2に正常な副腎では、ごく少量の17-OHPがアンドロステンジオンに変換されるが、CAHで大量に産生される17-OHPはその一部がアンドロステンジオンに変換され、さらにテストステロン産生が起こる。第3の経路としては、17OHPが5αと3αの還元を受け、17OH-allopregnaloneに変換されるバックドア経路である。このステロイドはandrostanediolに変換され、さらに還元、酸化両者を行うことができる3α–HSDにより酸化され、DHTとなる。この経路は有袋目の哺乳類に最初に発見されたが、ヒト尿のマススペクトロメトリーによる尿ステロイド分析により、ヒトでも存在すると考えられており、21-OHDの女児の外性器の男性化に関与すると想定されている。

図 2



(天野直子、長谷川奉延 副腎皮質機能低低下症の診断アルゴリズム小児内科 2012; 44:588-592)

表1　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
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、除唇癒合、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茎長の増大がある。 3. 皮膚色素沈着 全身のび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 1. 血清17-OHP高値 1a. 随時採血 1b. ACTH負荷後 2. 尿中PTL高値と11OHAn/PD5比高値(注2) 3. 21-DOF高値 (注3) C 参考所見 1. 血漿ACTH 高値 D 病態把握のための検査所見 l. 低Na、高K 血症 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(注4) E. 除外項目（注5） 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. P450オキシドレダクターゼ欠損症 4. ステロイドホルモン産生腫瘍 5. 外因性薬剤の影響	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て行う。 Eの項目を除外し、以下のそれぞれの場合に診断可能と考えられる。 1. 副腎不全症状を認めるとき、または塩喪失状態にあるとき (注6) i) 男性化症状を認める女児. ① B-1を認めるとき ② B-2を認めるとき ii) 男児および男性化症状を認めない女児 ① B-1（a または b）、皮膚色素沈着を認めるとき ② B-1（a または b）、2 を認めるとき ③ B-1（aまたはb）を繰り返し認めるとき(注7) 2. 副腎不全症状、塩喪失状態ともに認めないとき i) 男性化症状を認める女児 ① B-1（aまたはb）、皮膚の色素沈着を認めるとき。 ② B-1（aまたはb）、2を認めるとき ③ B-1aと1bを認めるとき ii) 男児および男性化症状を認めない女児(注8) ① B-1aと1bと皮膚の色素沈着を認めるとき。 ② B-1aと1bとB-2を認めるとき

注

1. 外性器異常を認めた場合、他の疾患、病態を否定するためにも染色体検査は必須である。

2. 古典型 21-水酸化酵素欠損症、P450 オキシドレダクターゼ欠損症および一過性高 17OHP 血症について、新生児・乳児期に尿ステロイドプロフィルにより、在胎週数・日齢に関わらず感度特異度 100%で診断可能で鑑別する方法が報告された(文献 16)。古典型 21-水酸化酵素欠損症では

第 1 指標：pregnanetriolone (PTL)

第 2 指標：11β-OH androsterone (11OHAn) / pregnenediol (PD5)比である。

尿中ステロイドプロファイルの保険適応はない。

3. 21-DOFの測定はコマーシャルラボ（あすか製薬メディカル）にて測定可能。保険適応はない。

4. 血漿レニン活性の正常値の報告として、生後0-6日　8.83±8.67 ng/ml/hr、生後7－27日 7.40±3.74 ng/ml/hrのデータがあり、一つの目安となる。（稲田浩、今村卓司、中島良一 小児における内分泌検査マニュアル、メディカルレビュー社、改訂版、2003年、メディカルレビュー社、大阪）

5. スクリーニングで17-OHPの上昇しうる疾患として、3β-水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症、11 β -水酸化酵素欠損症、P450オキシドレダクターゼ欠損症、ステロイドホルモン産生腫瘍がある。新生児期におけるこれらの疾患の確定診断は難しいこともあり、臨床症状、内分泌検査などより、総合的に鑑別診断する必要がある。P450オキシドレダクターゼ欠損症はガスクロマトグラフ質量分析―選択的イオンモニタリング法による尿中ステロイドプロファイルにより鑑別可能である。

6. 副腎不全をきたしている時は、治療が急がれるべきであり、Dで病態を把握したのち、血中ステロイド、尿中ステロイドの結果を待たずに、治療を開始する。内分泌学的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場合には、21-水酸化酵素欠損症と診断可能である。

7. 日を変えて繰り返し測定を行う。

8. 明らかな症状を呈さない特に男児の軽症単純男性型とNC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場合もある。また遺伝子診断でCYP21A2遺伝子の変異を同定できれば、診断に役立つ。

21-水酸化酵素欠損症の診断・治療のガイドライン　推奨　(2013 年改訂版)

日本小児内分泌学会マススクーリング委員会　石井智弘､長崎啓祐､水野晴夫､安藏　慎
安達昌功、鬼形和道、楠田　聡、原田正平、南谷幹史、皆川真規、田島敏広
日本マススクリーニング学会　福士　勝、山上祐次

1. 新生児スクリーニングについて

【推奨】

1. 21-水酸化酵素欠損症のスクリーニングは新生児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-水酸化酵素欠損症のスクリーニングの一次検査法は免疫学的測定法（ELISA など）とし、さらに偽陽性率の低下、陽性的中率の増加のため、二次検査法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. 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-OHP 高値（各スクリーニング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（各スクリーニング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-水酸化酵素欠損症（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 (mg/m^2/日，分 3)	FC* (mg/日，分 2-3)	塩化ナトリウム* (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 乳児期	10-20	0.025-0.2	0.1-0.2
	幼児期 学童期 思春期	10-15	0.025-0.2	
	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。（表 1 に新生児期－1 ヶ月の血漿レニン活性の正常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^2）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℃)、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 微熱までの上気道炎	維持量
中等度*	高熱(>38.5℃)を伴う感染症 嘔吐、下痢、摂食不良、不活発 小手術、外傷、歯科治療、熱傷	維持量の3-4倍ないし 50-100 mg/m^2/day**
重度*	敗血症，大手術	100 mg/m^2/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^2（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ラ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患者は糖質コルチコイド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 (●○○)