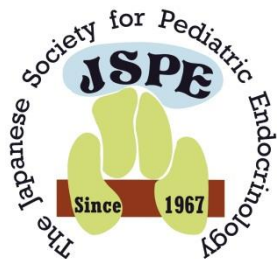


新生児17OHP高値／副腎不全

都立小児総合医療センター 内分泌・代謝科
後藤 正博





日本小児内分泌学会 CO I 開示

筆頭発表者名： 後藤 正博

日本小児内分泌学会の定める利益相反に関する
開示事項はありません

本日の内容

- 症例1,2 17 α ヒドロキシプロゲステロン
(17-OHP)高値
- 症例3,4 副腎不全
- それぞれの病態、検査、治療等の概説


症例1 日齢91 男児

- 在胎22週5日、体重543 g、体長29.5 cm、Apgar score 4点/6点で出生
- 呼吸窮迫症候群あり、人工呼吸器管理、日齢52までステロイド使用
- 濾紙血17-OHP (抽出法)

日齢4 30.0 ng/mL

日齢42 23.3 ng/mL

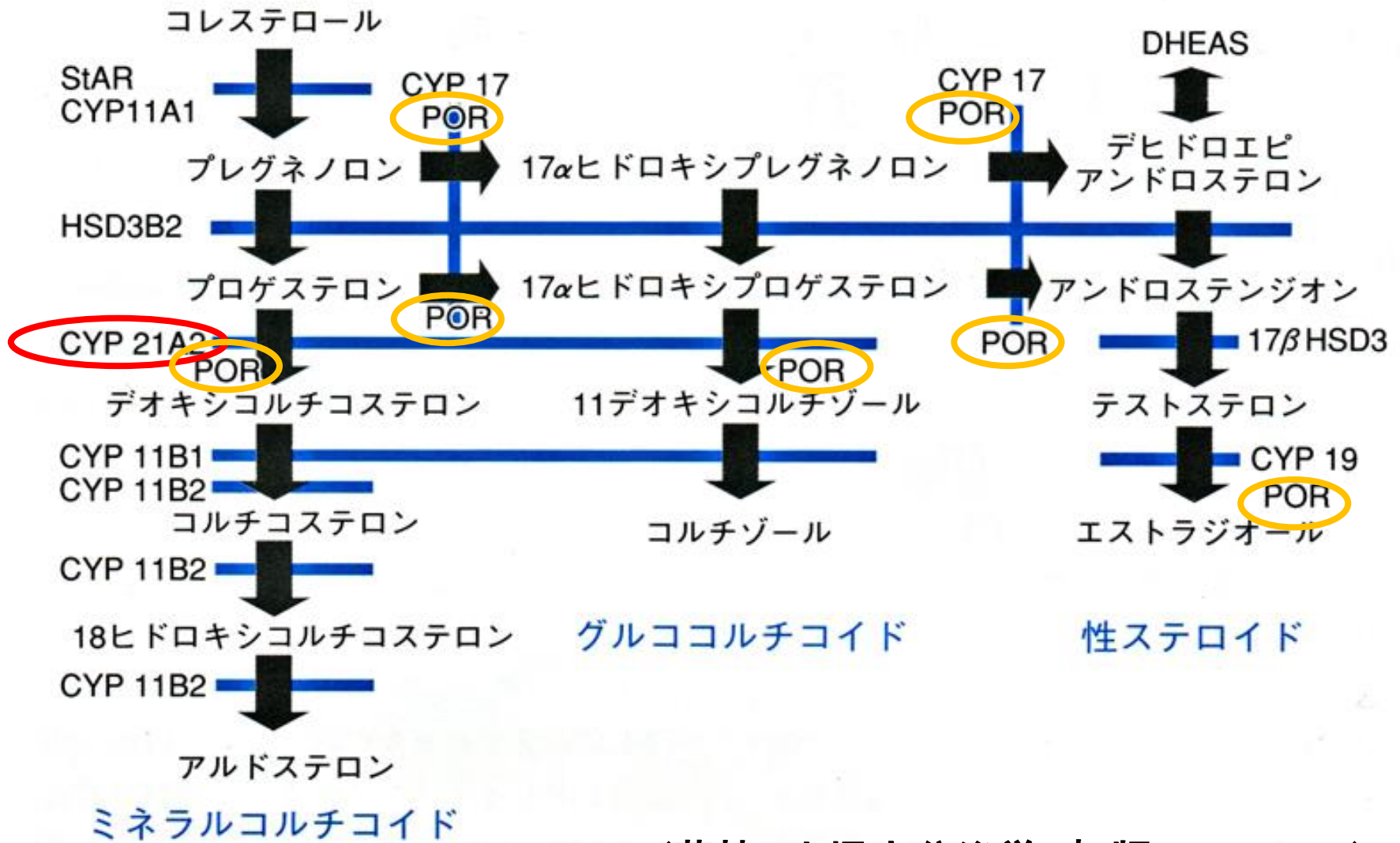
日齢62 36.5 ng/mL

		初回採血	再採血(回目)	検体番号	
	医療機関コード				
	医療機関名				
	フリガナ 母氏名				
	フリガナ 児氏名	男・女 不明	在胎週数		週
	出生日	年 月 日	出生体重		g
	哺乳開始日	年 月 日	採血時体重		g
	採血日	年 月 日	抗生剤使用		有・無
	哺乳	1. 良	2. 不良		3. 殆ど哺乳不能
	検査責任者				
	結果	正 常 ()の疑いのため	再採血必要 精密検査必要		

経過

- 日齢91 外陰部の色素沈着なし
- 日齢95 静脈血でACTH 18.4 pg/mL, 17-OHP 7.9 ng/mL
- 尿中ステロイドプロファイルで21水酸化酵素欠損症(以下、21-OHD)、P450オキシドレダクターゼ(以下、POR)欠損症はいずれも否定的
- 1歳6カ月まで無治療だが副腎不全なし

ステロイド合成酵素と代謝経路



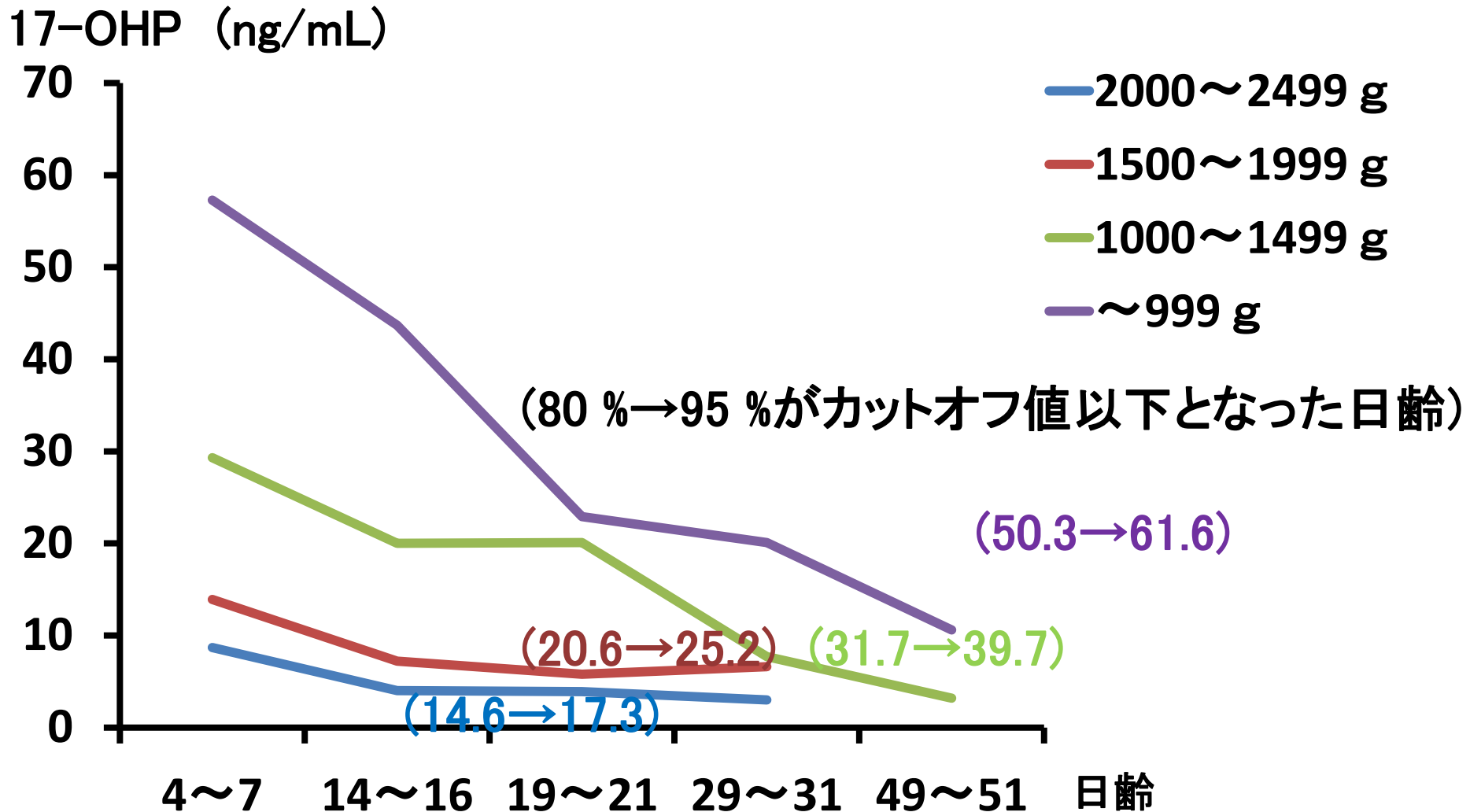
(藤枝. 小児内分泌学 初版. 2009:336)

21-OHD マススクリーニング

採血時修正在胎週数 (週)	~31	32~35	36~37	38~
出生時在胎週数 (週)	~29	30~34	35~36	37~
体重 (g)	~999	1,000 ~1,999	2,000 ~2,499	2,500~
17-OHP カットオフ値 (ng/mL) 抽出法	20	15	8	5

(小野ほか. 東京都予防医学協会年報. 2010; 39: 138-141 一部改変)

低出生体重児の17-OHP値

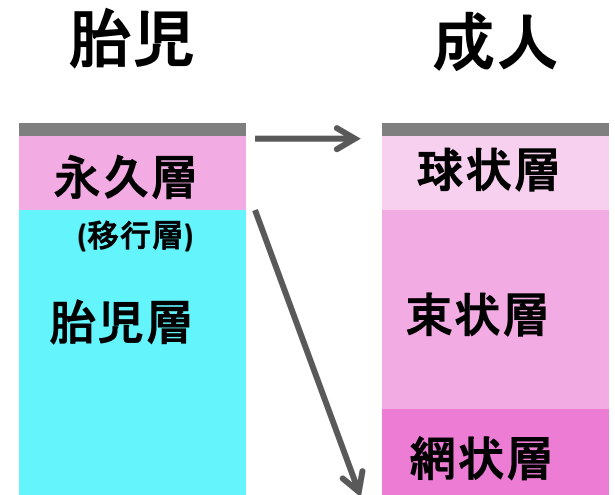


早産児の17-OHPが高値となる要因①

- 胎児副腎由来のステロイドが分泌され、

17-OHPと交叉反応を生じる

(Wong, et al. Clin Chem 1992; 38: 1830-1837)



症例2 日齢25 男児

- 在胎38週、2404g、骨盤位のため帝王切開にて出生
- その他周産期に異常なし
- 色素沈着、体重増加不良等の臨床症状なし
- 濾紙血17-OHPは日齢6に直接法 15.1 ng/mL、抽出法 9.7 ng/mL
- 日齢14に直接法 21.8 ng/mL、抽出法 9.9 ng/mL

経過

- 電解質正常
- 迅速ACTH負荷試験で17-OHP 13.4 ⇒119 ng/mL
- ACTH、17-OHP、アンドロゲン高値が続き、2歳11ヵ月よりヒドロコルチゾン 7 mg/m²/日の内服開始
- その後のCYP21A2遺伝子解析でR356WとP30Lの複合ヘテロ(⇒非古典型)と判明

21-OHD

・古典型

塩類喪失型 生後早期よりNa↓、K↑、ショック

単純男性化型 女児では外内性器の男性化

男児では診断が遅れることあり

・非古典型

臨床症状はより軽度

非古典型21-OHD

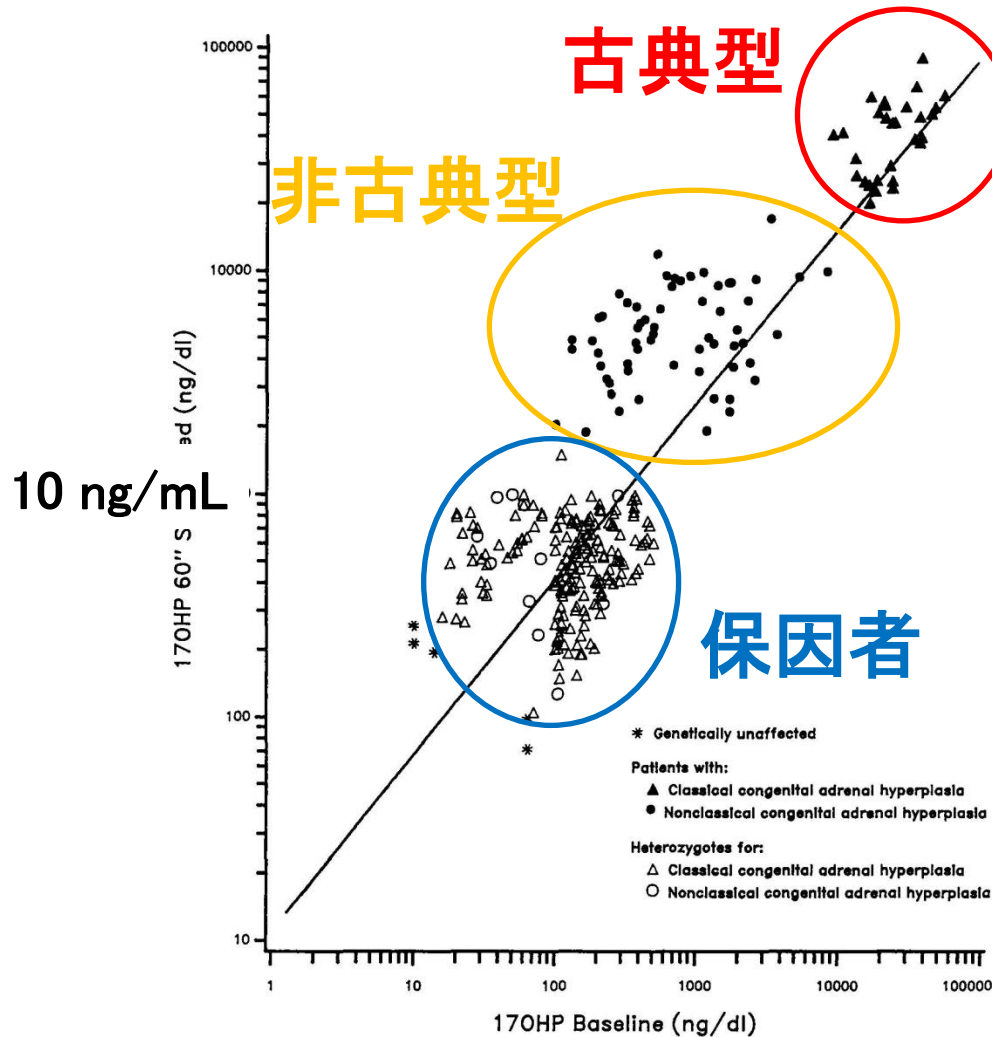
- 日本での有病率は約50万人に1人
- 21-水酸化酵素活性は20～60 %残存
- アンドロゲン過剰（早発恥毛、骨過成熟、ざ瘡、**無月経、PCOS、不妊**）
- 無症状 ⇒ 経過観察
- 副腎アンドロゲン過剰症状 ⇒ 糖質コルチコイド
- 糖質コルチコイド投与中のストレス ⇒ 増量

(Kashimada, et al. Endocr J 2015; 62: 277–282)

(New, et al. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 4205–4214)

(Livadas, et al. Clin Endocr 2015; 82: 543–549)

迅速ACTH負荷試験による鑑別



- 新生児期は夾雑物の影響
- 非古典型とPOR欠損症との鑑別は不可能

(Wilson, et al. J Clin Endocr Metab. 1995; 80: 2322-2329)

尿中ステロイドプロフィール

- 特長

ガスクロマトグラフ質量分析計を使用

血中ステロイドの尿中代謝物を一斉分析

夾雑物の影響を受けにくい

- 注意点

保険適応外

検査をおこなえる施設が限定されている



17-OHP まとめ

- 低出生体重児/早産児では17-OHPが偽陽性となりやすく、結果の解釈に注意が必要である
- 非古典型21-OHDでは17-OHPの上昇、臨床症状が軽微な者がいる

症例3 4歳男児

- 1歳より気管支喘息で加療中
- 朝から傾眠傾向があり食事摂取しなかった
- 夕方より全身性けいれん、意識障害
- 来院時に低血糖があり、ブドウ糖静注で血糖、意識障害は改善。神経学的所見異常なし
- 2時間後には再び低血糖、意識障害の悪化

(谷口ほか. 小児科臨床. 2014; 67; 1225-1230)

一般検査 (来院時)

【血算】

WBC	12760	/ μ L
Neu	59.8	%
RBC	500	$\times 10^4$ / μ L
Hb	13.9	g/dL
Plt	31.9	$\times 10^4$ / μ L

【生化学】

Alb	4.3	g/dL
BUN	25.0	mg/dL
Cre	0.25	mg/dL
Na	131	mEq/L
K	4.9	mEq/L

Cl	100	mEq/L
LDH	294	IU/L
CK	72	IU/L
AST	116	IU/L
ALT	70	IU/L
T.Bil	0.6	mg/dL
UA	7.4	mg/dL
BG	18	mg/dL
TC	192	mg/dL
LDL-C	112	mg/dL
TG	22	mg/dL
CRP	0.14	mg/dL

【静脈血液ガス】

pH	7.287	
PCO ₂	35.1	Torr
HCO ₃	16.2	mmol/L
AG	11.1	mmol/L
Lac	1.3	mmol/L

【尿検査】

潜血	(-)
蛋白	(±)
糖	(-)
ケトン体	(3+)

内分泌・代謝学的検査 (4時間後)

血糖	53 mg/dL	インスリン	2.80 μ IU/mL
遊離脂肪酸	2315 μ Eq/L	GH	13.4 ng/mL
ケトン体3分画		IGF-I	92 ng/mL
総ケトン体	6585 μ mol/L	ACTH	249 pg/mL
アセト酢酸	1675 μ mol/L	コルチゾール	1.4 μ g/dL
3ヒドロキシ酪酸	4910 μ mol/L		

経過まとめ

- 入院後の問診でセレスタミン[®] 0.5 mg/日(ベタメタゾン 0.125 mg/日含有)を間欠的に約3年間内服していたことが判明
- 低血糖時のコルチゾール低値と併せ、医原性副腎不全の診断
- ヒドロコルチゾン 100 mg/m²/日の投与で改善

本症例の病態生理

絶食による
飢餓状態

糖新生
(β 酸化)

ケトン性
低血糖

セレスタミン[®]
長期内服

~~コルチゾール
分泌~~

低血糖の
遷延

ステロイドの力価

	視床下部- 下垂体-副腎抑制	塩分貯留
ヒドロコルチゾン	1	1
プレドニゾン	4	0.75
メチルプレドニゾン	4	0.5
デキサメサゾン	17- <u>70</u> *	0
フルドロコルチゾン	12	125

(Stewart, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th Ed. 2011: 495)

*(Rivkees, et al. Pediatrics 2000: 106; 767-773)

ステロイドの投与期間、量と副腎抑制

- 教科書的には3週間以上投与されたのでなければ副腎抑制を気にせず中止可能

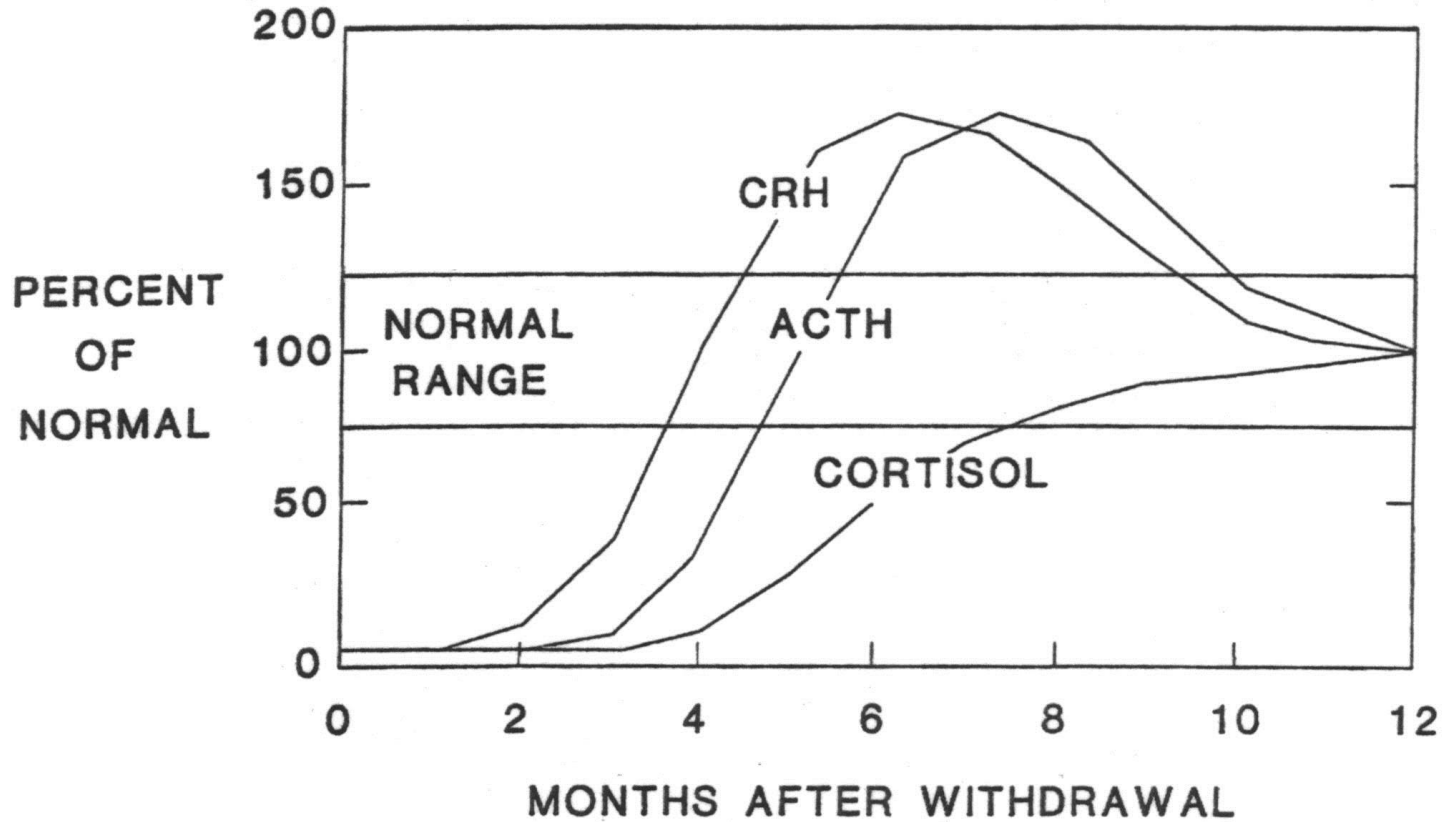
(Stewart, et al. Williams Textbook of Endocrinology. 12th Ed. 2011: 497)

- 実際には3週間未満の投与、少量投与でも副腎抑制は起こりうる

(Schlaghecke, et al. N Engl J Med 1992: 326; 226-230)

副腎抑制からの回復

視床下部→下垂体→副腎の順に回復



CRH負荷試験

ACTH

コルチゾール

低
低

亢進
低

正常
正常

副腎皮質機能の評価法

- **CRH負荷試験**

CRH 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静注 0, 15, 30, 60, 90, 120分採血

検査項目: ACTH, コルチゾール

- **迅速ACTH負荷試験**

コートロシン 250 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ 静注 0, 30, 60分採血

検査項目: コルチゾール

- **インスリン負荷試験**

症例4 3歳2カ月 男児

- 新生児期より複合型下垂体機能低下症としてGH、サイロキシン、ヒドロコルチゾンで治療中
- 前日まで元気で、2～3日続けてプールへ通っていた
- 午前2時から突然頻回の嘔吐が出現
- ストレス時用に処方されていたヒドロコルチゾンは内服できず
- 意識レベル低下したため午前4時に救急外来受診

理学の所見

- 意識障害 JCS 200
- 体温 35.4°C、血圧 90 / 54 mmHg
- 心拍数 118、呼吸数 30
- 末梢冷感強い
- グル音亢進あり

診断時検査所見

WBC	16300 /mm ³	BUN	14 mg/dL
Hct	44.3 %	Cr	0.4 mg/dL
CRP	0.1 mg/dL	Na	137 mEq/L
pH	7.295	K	3.5 mEq/L
PCO₂	43.4 mmHg	Cl	105 mEq/L
HCO₃	21.1 mmol/L	BS	93 mg/dL
BE	-5.0 mmol/L		

経過

- ヒドロコルチゾン 20 mg/m²をワンショット静注し、
100 mg/m²/日で持続静注
- 嘔吐消失し、3時間後には全身状態改善
- 経口摂取可能となり、5日後退院

副腎不全

症状

脱水、低血圧、頻脈

倦怠感、食欲低下、体重減少

記銘障害、うつ

悪心、嘔吐、腹痛

色素沈着

検査所見

低Na血症

高K血症

低血糖

好酸球増加

低コルチゾール血症

ACTH高値/低値

*原発性のみ

(Cooper, et al. N Engl J Med 2003; 348: 727-734)

(Shulman, et al. Pediatrics 2007; 119: e484-494)

重症患者の副腎皮質機能

- ・任意のコルチゾール値 $> 34 \mu\text{g/dL}$

⇒副腎不全の可能性は低い

- ・コルチゾール値 $15 \sim 34 \mu\text{g/dL}$

⇒ACTH負荷試験を追加 コルチゾール増加量

$\geq 9 \mu\text{g/dL}$ 副腎不全の可能性は低い

$< 9 \mu\text{g/dL}$ 副腎不全としてステロイド補充を検討

- ・コルチゾール値 $< 15 \mu\text{g/dL}$

⇒副腎不全としてステロイド補充を検討

急性副腎不全の治療

- ステロイド投与

ヒドロコルチゾン 20～25 mg/m²を急速静注*

その後は100 mg/m²/日を持続静注*

状態安定すれば早期に維持量まで減量

- 輸液

循環の改善、血糖の安定を目的

生食＋糖添加等で10 mL/kg/時*

低血糖あれば、先に10 %ぶどう糖液 2 mL/kgをゆっくり静注

(*重症では最大2倍まで増量)

副腎不全のまとめ

- **ステロイド使用歴のある患者では医原性副腎不全に起因する症状に注意する**
- **急性副腎不全は短時間で増悪しうる病態であり、早期の診断、治療が肝要である**