

成長期先天性副腎過形成 (CAH) の臨床的検討

札幌医科大学泌尿器科教室 (主任: 熊本悦明教授)

南部 明民, 熊本 悦明, 立木 仁, 伊藤 直樹

三熊 直人, 恒川 琢司, 高木 良雄

市立室蘭総合病院泌尿器科 (部長: 丸田 浩)

丸 田 浩

A CLINICAL STUDY OF CONGENITAL ADRENAL HYPERPLASIA

Akihito NANBU, Yoshiaki KUMAMOTO, Hitoshi TACHIKI,

Naoki ITOH, Naoto MIKUMA, Takuji TSUNEKAWA,

and Yoshio TAKAGI

From the Department of Urology, Sapporo Medical College

Hiroshi MARUTA

From the Department of Urology, Muroran General Hospital

We have compared three treatments of congenital adrenal hyperplasia (CAH) for their effect on physical development. Thirteen girls and two boys with CAH due to 21-hydroxylase deficiency were treated with three different treatments, hydrocortisone (HC), dexamethasone (DXM) and cyproterone acetate (CA).

The results showed that height growth was better with HC and CA than DXM, and bone excessive maturation were more suppressed with DXM and CA than HC. A dose-dependent relationship was revealed between body weight and dose of HC. Iatrogenic obesity was found in 42.9% and 38.1% of the patients treated with DXM and HC, but none of the patients treated with CA did become obese.

Physical growth was better with CA treatment than HC or DXM treatment, but CA may have a suppressive effect on the pituitary-adrenal axis observed carefully, especially on pre-pubertal and pubertal cases.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1831-1837, 1989)

Key words: Congenital adrenal hyperplasia, Cyproterone acetate

緒 言

成長期の先天性副腎過形成 (以下 CAH) 症例では治療開始が遅れたり, 内分泌学的に十分なコントロールが行われなかった場合, 過剰な副腎性 androgen による骨端線の早期閉鎖が起こり, 最終的な低身長をもたらすことがある。これは内分泌的なコントロールとともに, 特に成長期の CAH 症例では臨床上問題となる点である。

当教室では成長期および思春期前後の CAH 症例に対し, かつては主に hydrocortisone (以下 HC) を中心に, 症例によって dexamethasone (以下 DXM) を単独, あるいは少量併用して治療薬として用いてきた。しかし症例によっては骨の過剰成熟を抑制し, 最終身長を伸ばすという目的から steroid 剤

の投与が過剰になり, 肥満をもたらすことがあった。

最近, このように副腎性 androgen のコントロールのために, HC または, DXM の過剰投与が必要な症例に対し, 末梢での抗 androgen 作用の強い cyproterone acetate (以下 CA) による治療を行っている。

今回, 成長期および思春期前後の CAH 症例についてこれら各種薬剤の治療効果を, 特に身体発育の面を中心に臨床的検討を加えた。

また最近使用を開始した CA に関しては, 投与による内分泌学的な検討も加えた。

対象および方法

対象は1968年より1988年12月までに当教室において治療, 経過観察を行っていた成長期および思春期前

Table 1. Data on our 15 patients with congenital adrenal hyperplasia

Patients No.-Sex-Initial	Type at Initial Diagnosis	Age at Diagnosis	Duration of Follow-up	Drugs with Treatment
1 F - N.K.	Simple - Virilizing	1 mo.	14 yr.	HC, DXM, CA
2 - F T.O.		1 mo.	7 yr.	HC, DXM
3 - F Y.K.		3 mo.	11 yr.	HC, DXM, CA
4 - F - S.K.		4 mo.	7 yr.	HC
5 - F - H.K.		1 yr.	15 yr.	HC
6 - M - K.K.		3 yr.	16 yr.	HC, DXM
7 F - H.K.		5 yr.	22 yr.	HC

8 F - N.F.	Salt - losing	1 mo.	10 yr.	HC, DXM
9 F - M.A.		1 mo.	12 yr.	HC
10 F - Y.M.		1 mo.	9 yr.	HC, DXM, CA
11 F - H.F.		1 mo.	7 yr.	HC
12 - F K.O.		1 mo.	13 yr.	HC, DXM, CA
13 - F Y.O.		1 mo.	4 yr.	HC
14 - F M.F.		1 mo.	5 yr.	HC, DXM
15 - M - T.F.		1 mo.	15 yr.	HC, DXM, CA

HC : Hydrocortisone

DXM: Dexamethasone

CA : Cyproterone acetate

CAH 症例15例である。男2例，女13例であった。全例 21-hydroxylase 欠損症であり，そのうち単純男性型8例，塩喪失型7例であった (Table 1)。

成長期および思春期における治療は HC 単独投与が5例，HC 投与を基本にさらに DXM を併用，あるいは DXM 単独投与した症例は9例であった。全経過にわたり DXM のみで治療をおこなった症例は1例のみであった。なお cortisone acetate は HC と一括して検討対象とした。

また CA を単独，あるいは HC と併用し，6カ月以上経過観察しえた症例はそのうち5例であった。

肥満度の評価は各身長における標準体重に対する率 (% of standard body weight) で評価した。

身体発育の検討対象としては各症例で複数の治療を行っている場合には，その治療期間が6カ月以上であればそれを1件とした (Table 2)。ただし，身長，骨成熟等の評価項目において，評価可能な件数は各投与群でそれぞれ若干異なっている。身長発育 (linear growth) は1981年度の厚生省統計を用いた。身長年齢は暦齢に対する身長の平均値をもって評価した。

骨年齢の評価は Greulich-Pyle の atlas¹⁾ を参考にし，6カ月を最小単位とした。

また，最近当教室において使用した CA による治療効果については身体発育の面とともに，内分泌学的

Table 2. Treatments and No. of cases—Our 15 patients with congenital adrenal hyperplasia

Treatment	No. of Cases
Hydrocortisone	21
Hydrocortisone + Dexamethasone	7
Dexamethasone	7
Cyproterone acetate	5
Total	40

検討も加えた。

最後に身体発育に関し長期観察を行い，良好な経過を辿った2症例の治療経過を呈示する。

結 果

1) 各種治療薬における肥満度

各種治療薬での肥満度を Fig. 1 で比較した。標準体重の10%以上の症例数でみると HC 投与群で38.1%，HC と DXM 併用群で57.1%，DXM 単独投

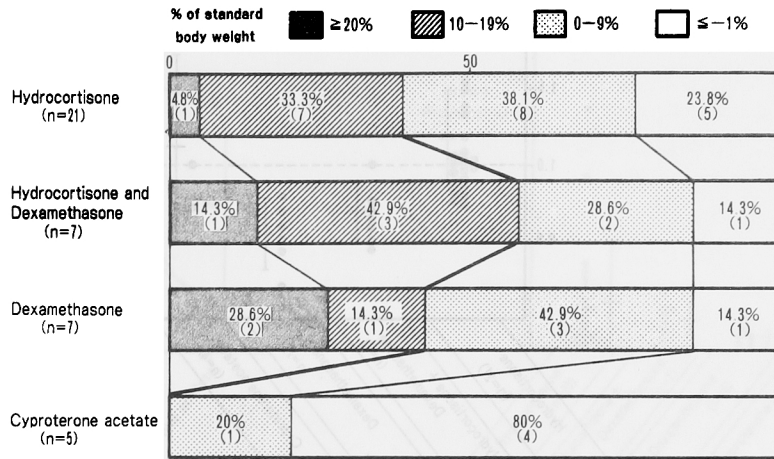


Fig. 1. Relationship between type of treatment and iatrogenic obesity

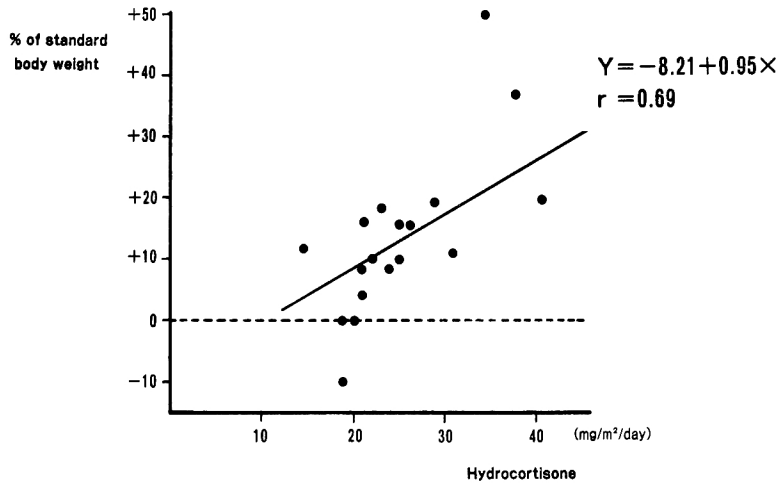


Fig. 2. Relationship between dose of hydrocortisone and % of standard body weight

与群で42.9%とSH投与群で高率であった。CA投与群では症例数は少ないが、1例も認めなかった。

2) HC投与量と肥満度

Fig. 2. にHC投与量と肥満度(各年齢の標準体重に対する%増加率)との関係を示した。なお、HC投与期間は最低6ヵ月以上のものであり、同一治療期間内の件数は平均値で示した。HC投与量の増加に伴い、肥満度は上昇しており、相関係数0.69と強い正の相関が認められた。

3) 各種治療薬による身長発育

各種治療薬による身長の伸びを、暦齢に対する身長年齢(暦齢における身長の期待値)の比で示した(Fig. 3)。HC単独投与群では身長年齢の伸び率が平均1.16

ともっとも高かった。次にCA投与群であり、HCとDXM併用群、DXM単独投与群ではHC単独投与群に比べ、有意に低下していた。

4) 各種治療薬による骨年齢に対する影響

Fig. 4 に各種治療薬による骨年齢の変化を暦齢との比で示した。骨年齢の進行率はHC単独投与群が平均1.20と最も高く、HC、DXM併用群がそれについて高く、DXM単独投与群では0.80と低値であった。CA投与群では平均0.78と他の薬剤による治療と比較して、有意に低値であった。

5) CA治療による内分泌学的変動

CA投与群において投与前後における治療における血中ACTH、尿中pregnanetriolの値の変化を

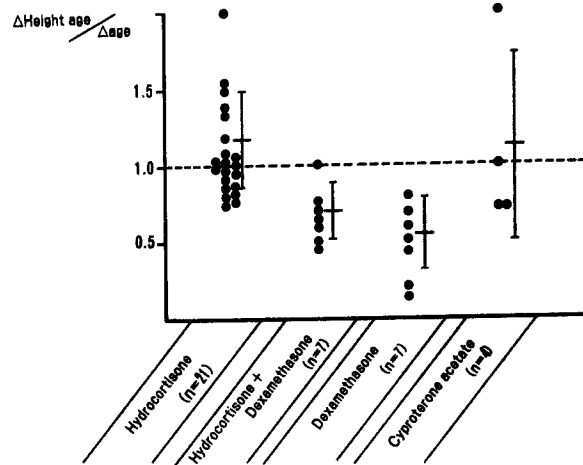


Fig. 3. Effect of various drugs on height age velocity

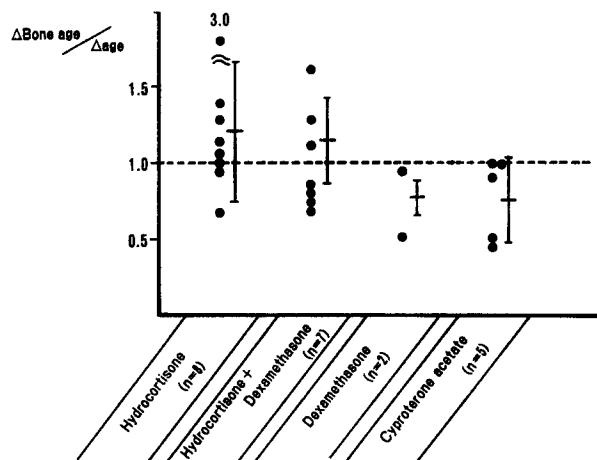


Fig. 4. Effect of various drugs on bone age velocity

Fig. 5, 6 に示した。(CA 投与前は全例 HC による治療である) CA 投与により、両者とも低下傾向が認められた。また各種薬剤による治療期間中の尿中 pregnanetriol の値を Fig. 7 に示した。有意差は認めないが、CA 投与群で高い傾向にあった。

Gonadotropin に関しては CA 投与前後において有意な差は認めなかった (Fig. 8) が、投与前後 1 カ月以内に LH-RH test を施行しえた 1 例では LH, FSH の LH-RH に対する反応性の低下が認められた (Fig. 9)。

6) 症例の治療経過

症例 1 は治療薬剤の細かな調整により、暦齢相当の身長発育を得てきたが、骨年齢は過剰進行傾向であった。13歳時より CA による治療に切り替え、身長

伸びと骨成熟の抑制を認めた (Fig. 10)。症例 2 では同様に 10歳 4 カ月より CA を投与し、骨年齢の進行抑制が認められた (Fig. 11)。

考 察

CAH 症例の治療は steroid hormone (以下 SH) 大量投与および輸液を中心とした初期療法と、その後の SH 維持療法とに分けられる。SH 維持療法では glucocorticoid の欠乏症状を起こさないことが最低限必要であるが、さらに glucocorticoid の過剰投与による副作用を防ぐことや、ACTH を抑制し、副腎性 androgen による骨の過剰成熟を抑え、最終身長

の低下を防ぐことも重要な指標である²⁾。

従来 CAH の SH 維持療法の中心となってきた

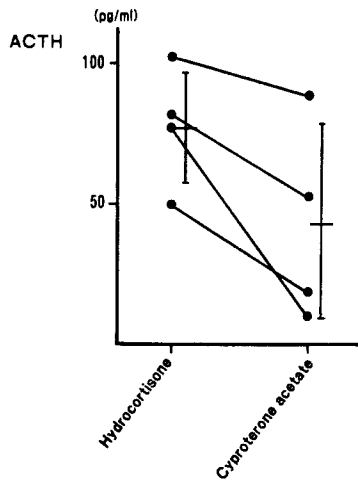


Fig. 5. Effect of cyproterone acetate on ACTH secretion

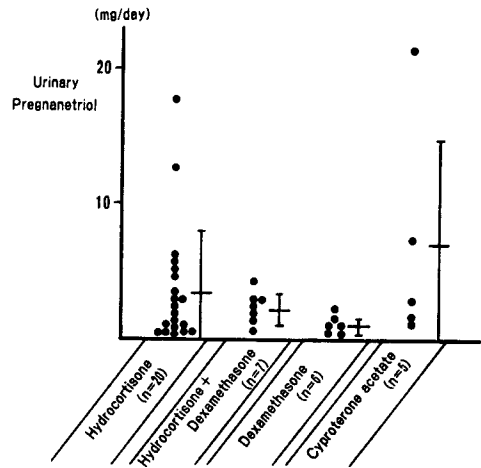


Fig. 7. Effect of various drugs on urinary pregnanetriol

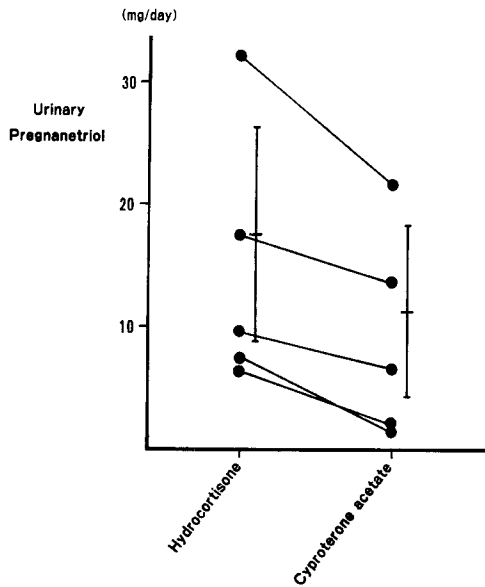


Fig. 6. Effect of cyproterone acetate on urinary pregnanetriol

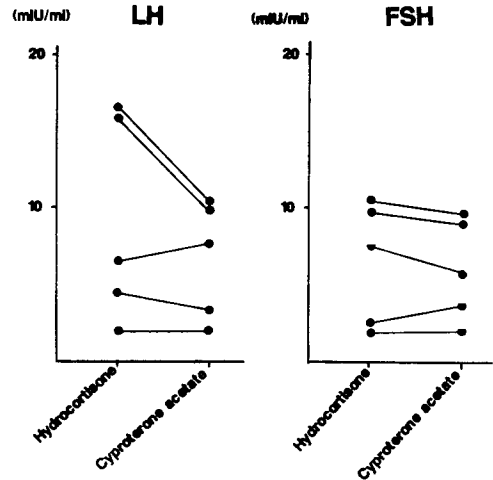


Fig. 8. Effect of cyproterone acetate on gonadotropins

HC や DXM は glucocorticoid の control の面では満足のゆく結果であったが、症例によっては glucocorticoid の過剰症状をおこさない程度の投与量では副腎性 androgen を十分に抑制できず、骨の過剰な成熟を防ぎきれない症例もあった。また Fig. 1 に示したように、HC, DXM による治療ではどうしても SH による副作用としての体重の増加が認められた症例が多かった。

身長発育の面では、当教室の経験では DXM を中

心とした治療では抗 androgen 作用のためか身長発育の抑制が強く働き過ぎた症例があり、それ以降は当教室では HC を中心とした治療に変更した経過がある。HC 中心の治療では身長発育に関しては、ある程度満足のいく結果であった。

しかし HC 中心の治療では思春期齢に近づくにつれ副腎性 androgen のコントロールが困難となる症例があり、投与量を増加しなければ過剰な骨成熟による骨端線の早期閉鎖がおり、最終的な低身長をもたらす結果が危惧されてきた。この場合、肥満をはじめとする、様々な副作用が問題となっている (Fig. 2)。近年、このような HC (または DXM との併用) だ

けでは副腎性 androgen の抑制が充分でなく、二次性の中枢性思春期早発症を呈している患者に対し、cyproterone acetate (CA) による治療が試みられ成果をあげている⁴⁻¹¹⁾。CA は間脳一下垂体系において gonadotropin 分泌抑制作用を有すると同時に末梢での強力な抗 androgen 作用を有しており、特に骨の過剰成熟を抑える効果についての報告は多い^{6, 8, 10, 11)}。

当教室例における CA による治療結果ではまだ経過観察期間が充分とはいえないが、骨に対する抗 androgen 作用は強く、骨の過剰成熟は HC, DXM による治療に比べ、抑制できた。また DXM による治療にみられたような身長發育自体の抑制は明らかではなかった。HC, DXM で認められた10%以上の肥満を示した症例はなかった。

内分泌的には Fig. 5,6 に示したように CA 投与前後で ACTH, 尿中 pregnanetriol の低下を認め、間脳一下垂体系への若干の抑制効果を示された。しか

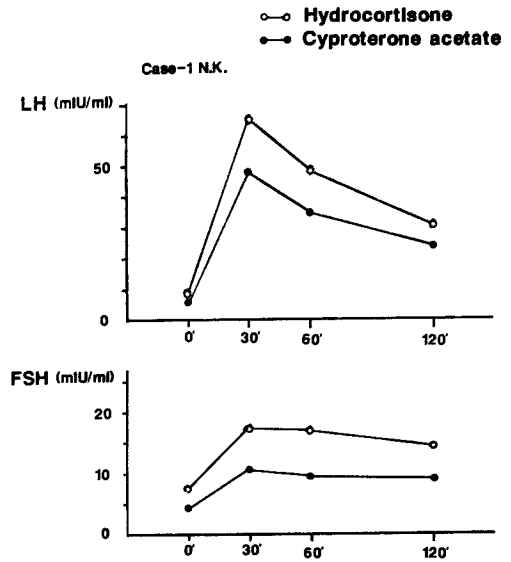


Fig. 9. Effect of cyproterone acetate on LH-RH test

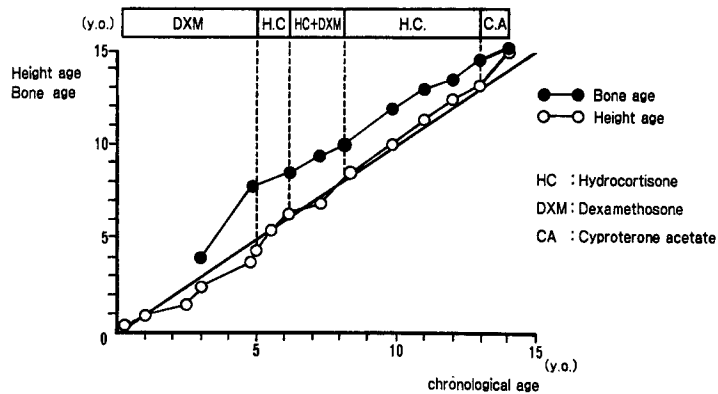


Fig. 10. Growth chart of case 1-N.K.

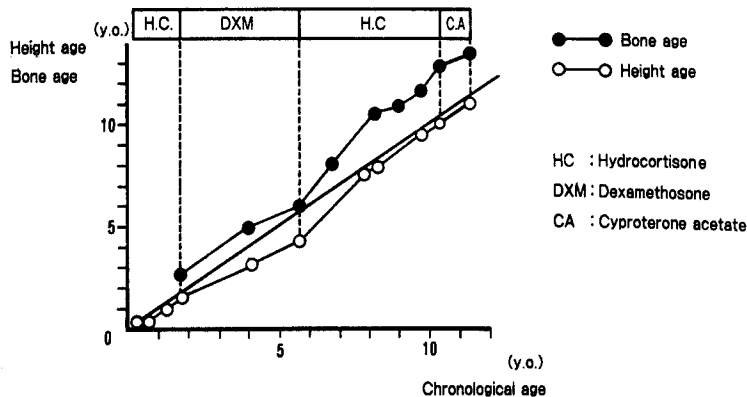


Fig. 11. Growth chart of case 2-Y.K.

しこれは Fig. 7 に示したように HC, DXM の SH 剤に比較すると弱いものと考えられた。骨成熟の抑制効果とも考え合わせると, 当教室例での結果は, 抗 androgen 作用は主に末梢性である CA の作用機序と矛盾はしない。

Gonadotropine に関しては, 血中 LH, FSH の値には差が認められなかったが, 1 例のみであるが CA 投与前および直後で LH-RH に対する反応性は抑制された。また女兒の 1 例で生理が止まった症例があり, 性腺に対する影響を考慮すると, 特に思春期齢では慎重な投与が必要であると考えられた。

このように, CA による治療では他家の報告とほぼ同様の結果がえられたが, しかし身体発育の効果を評価するには十分な経過観察がえられたとはいいがたく, われわれも含め今後もさらに検討を重ねる必要があろう。

症例で示したように CAH の治療, 特に SH 維持療法においては詳細な内分泌学的検討を加え, 治療薬を選択, あるいは量の調節をすることにより, 身体発育の面で今後さらに改善が期待できると考えられた。

文 献

- 1) Greulich WW and Pyle SI: Radiographic atlas of skeletal development of the hand and wrist, 2nd. ed, Stanford Univ. Press, California, 1959
- 2) 諏訪城三: 先天性副腎皮質過形成症の治療. ホと臨床 29: 1235-1241, 1981
- 3) Bailey CC and Komorow GM: Growth and skeletal maturation in congenital adrenal hyperplasia. Arch Dis Child 49: 4-7, 1974
- 4) Kirkland RT, Keenan BS, Holconbe JH, Kirkland JL and Clayton GW: The effect of therapy on mature in congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab 47: 1320-1324, 1978
- 5) Horrocks MP and London DR: A comparison of three glucocorticoid suppressive regimes in adult with congenital adrenal hyperplasia. Clin Endocrinol 17: 574-556, 1982
- 6) 興水 隆, 丸野民恵, 横田行史, 大塚啓子: Cyproteron Acetate を長期に投与された特発性思春期早発症の臨床的, 内分泌学的検討. ホと臨床 33: 459-466, 1985
- 7) Girard J, Baumann JB, Buhler U, Zuppringer K, Haas HG, Staub JJ and Wyss HI: Cyproteron acetate and ACTH adrenal function. J Crin Endocrinol Metab 47: 581-586, 1978
- 8) 興水 隆, 加藤精彦, 日比逸郎, 諏訪城三, 清水直容: 思春期早発症の Cyproterone Acetate による治療成績. 日内分泌会誌 57: 42-63, 1981
- 9) 大山建司, 藤本昌敏, 朝山光太郎, 雨宮 伸, 加藤精彦: 最終身長に対する Cyproteron Acetate の有効性について. 日獨医報 32: 395-400, 1987
- 10) Klingensmith GJ, Garcia SC, Jones HW Jr, Migeon CJ and Blizzard RM: Glucocorticoid treatment of girls with congenital adrenal hyperplasia: effect on height, sexual maturation and fertility. J Pediatr 90: 996-1004, 1977
- 11) 近藤琢磨, 豊嶋真理子: 思春期早発症を併発した 21-hydroxylase 欠損症におけるアンドロケールの使用経験. 日獨医報 31: 789-794, 1986

(1989年 3月 6日 受付)