

G. 小児内分泌疾患

1. 特発性高カルシウム血症

1) 概念

新生児、乳児期に高カルシウム（Ca）血症を認めることは比較的まれである。その原因には、リン欠乏、ビタミンAやDの過剰、皮下脂肪壊死などのほか、先天的なものとしては、Ca感知受容体（CaSR）の機能喪失により発症する家族性低Ca尿性高Ca血症やWilliams症候群などが知られている¹⁾。一方、通常一過性の高Ca血症でその原因が不明であるものは、特発性（乳児）高Ca血症と呼ばれていた。本疾患の原因は長く不明であったが、最近ビタミンD代謝にかかわる酵素の一つである24水酸化酵素遺伝子（CYP24A1）の異常が原因であることが報告された²⁾。本疾患は常染色体劣性遺伝であり、予防的なビタミンD投与に伴い起こることが判明した。しかし、CYP24A1に変異を認めない例もあり³⁾、今後さらなる研究が待たれる。

2) 病態生理

ビタミンDは食事からの吸収もしくは皮膚での紫外線による変換により生成され、肝臓で25位、さらに腎尿細管で1 α 位が水酸化されて活性型ビタミンDが産生される。活性型ビタミンDは24水酸化酵素などの代謝を受け、不活性型へと変換されていく。CYP24A1の異常により先天的に24水酸化酵素の活性が低下している場合、活性型のビタミンDが増加し、この状態に加え予防的にビタミンDを摂取することにより腸管からのCa吸収が亢進するため、高カルシウム血症となる。

3) 臨床症状

高Ca血症の症状として、哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、発熱などが見られる。尿中Ca排泄増加により、腎結石も認められる。

4) 検査

血清Ca値は、著しく高値となる。尿中Ca排泄は増加、副甲状腺ホルモンは抑制され低値となるが、ビタミンD濃度は25(OH)ビタミンDが高値、1,25(OH)₂ビタミンDは高Ca血症にもかかわらず、正常～高値である。超音波検査やCTにて腎髄質の石灰化や尿路結石を認める。

5) 診断

乳幼児期に見られる著しい高Ca血症で、他の原因を除外することにより、特発性高Ca血症と診断される。鑑別疾患としては、以下のものが挙げられる。家族性低Ca尿性高Ca血症では、尿中Ca低値、副甲状腺ホルモン高値などの検査所見や、家族歴から診断される。Williams症候群は、特徴的な顔貌や心血管系奇形（大動脈弁上狭窄など）を伴い、FISH法にて診断可能である。リン欠乏、ビタミンAやビタミンDの過剰摂取は、詳細な病歴聴取による。

6) 合併症

高Ca尿症に伴い、腎石灰化、尿路結石を来す。

7) 治療

高Ca血症が著明な急性期には、輸液や利尿剤投与が行われ、ステロイド剤あるいはビスフォスフォネート投与は、血清Ca濃度を低下させるのに有効である⁴⁾。高Ca血症を認める間は、Ca摂取は制限する。ビタミンDを補充している場合は投与を中止する。

8) 経過と予後

急性期治療により血清Ca値が正常化すれば、予後は比較的良好である。適切な治療が行われない場合は死亡することもある。

9) 特殊ミルクの有用性

高Ca血症を認めるときには、ビタミンD及びCa摂取量の制限が必要である。その意味で、ビタミンD無添加・低カルシウムフォーミュラ（明治206）はビタミンDを除去し、Ca含有量を低くしてあるた

め、血清Ca濃度を低下させるのには有用である⁵⁾。海外ではこのような特殊ミルクを使用した報告は見当たらないが、本疾患の病態を考慮すれば治療に有用であると言える。低カルシウム乳（森永MM-4）もビタミンD無添加でCa含有量が少なく、明治206と同様の効果が期待できるが、標準調乳濃度で調乳した場合のCa量を比較すると、明治206（14%）は100ml中Ca 2.1mg、森永MM-4（13%）は100ml中Ca 2.6mgと明治206の方がわずかながらCaが少ない。

参考文献

- 1)北中幸子：新生児内分泌学 6. カルシウム代謝. 小児内分泌学会編：小児内分泌学. 診断と治療社、141-144、2009.
- 2)Schlingmann KP, et al: Mutations in *CYP24A1* and idiopathic infantile hypercalcemia. *N Engl J Med.* 365: 410-21, 2011.
- 3)Douber A, et al: Genetic defect in *CYP24A1*, the vitamin D 24-hydroxylase gene, in a patient with severe infantile hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 97: E268?E274, 2012.
- 4)Davies JH, et al: Investigation and management of hypercalcaemia in children. *Arch Dis Child* 97:533-538, 2012.
- 5)曾根田明子他：乳児特発性高カルシウム血症と考えられる1例. *小児科臨床* 64、471-477、2011.

2. 副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症

1) 概念

副甲状腺ホルモン（PTH）は、血清カルシウム（Ca）値を上昇させ、血清リン値を低下させる働きにより、ビタミンDとともに血中Ca濃度の制御に関与している。PTHの分泌は、副甲状腺細胞膜表面にあるCa感知受容体（CaSR）により調節されており、血中Caイオン濃度が低下すると分泌が促進され、血中Caイオン濃度が上昇すると抑制される。PTHは骨吸収を促進し、腎尿細管からのCa再吸収を促進するほか、近位尿細管での 1α 水酸化酵素活性を亢進しビタミンDを活性型にする。

副甲状腺機能低下を来す疾患には、PTH分泌不全に基づく副甲状腺機能低下症と、PTHの標的臓器の不応性に基づく偽性副甲状腺機能低下症（PHP）とがあり、いずれもPTHの作用不全により低Ca高リン血症を来す。

2) 病態生理¹⁾

PTH分泌不全による副甲状腺機能低下症は、①副甲状腺発生異常、②PTH遺伝子の異常、③CaSR遺伝子の機能獲得型変異、④副甲状腺の破壊、⑤低マグネシウム血症に伴うものなどに分類される。副甲状腺発生異常には、副甲状腺機能低下症以外の身体症状を伴う22q11.2欠失症候群、HDR症候群、Kenny-Caffey症候群や、副甲状腺の欠損を来す常染色体性のもの、X連鎖性のものがある。PTH遺伝子の異常では、PTHの産生、分泌が障害されている。CaSR遺伝子の機能獲得型変異では、血清Caが低下しても正常と認識されるためPTH分泌が起こらず、低Ca血症を来し、腎からの尿中Ca排泄が増加する（常染色体優性低Ca血症 [ADH]）。また、後天性の副甲状腺機能低下症患者で、CaSR活性化型自己抗体によるADHと同様の病態も報告されている。副甲状腺の破壊の原因には、手術や放射線照射、多腺性自己免疫症候群1型（APS1）などがある。APS1は、慢性皮膚粘膜カンジダ症、副甲状腺機能低下症、副腎不全などを起こす。低マグネシウム血症ではPTH分泌が抑制され、標的組織での不応も来す。吸収不全や中心静脈栄養、薬剤性などの他、腎のマグネシウム再吸収に関与するCLDN16、TRPM6などの異常によるものがある。ミトコンドリア病においても、しばしば腎からのマグネシウム排泄増加により副甲状腺機能低下症を呈する。

PHPは、外因性PTHに対する尿中cAMP排泄増加反応を欠く1型と、尿中cAMP排泄は増加するがリン排泄を認めない2型に分類され、1型はAlbright hereditary osteodystrophy (AHO)を伴う1aと伴わない1bに分類される。PHP及び偽性偽性副甲状腺機能低下症 (PPHP) ではGNAS1に異常が認められる。GNAS1は、PTH/PTHrP受容体とその下流でcAMPを生成するアデニル酸シクラーゼとの間の情報伝達を司るGs α サブユニットをコードする。GNAS1は組織特異的な遺伝子刷り込み現象がみられるため、GNAS1異常の病態は複雑である。PHP1aでは、母由来のGNAS1に不活性型変異を認め、PPHPでは父由来の変異を有する。1bは、近位尿細管におけるPTH抵抗性のみを呈する。GNAS1の翻訳領域には変異が存在していないが、GNAS1上流のSTX16の欠失により、GNAS1のエクソンA/Bの脱メチル化が起き、腎近位尿細管におけるGs α の発現が減少していると考えられている。

3) 臨床症状

低Ca血症により、テタニー、感覚異常、痙攣、意識消失発作などの症状を認める。

PHP1aでは、低身長、肥満、皮下骨腫、円形顔貌、中手骨短縮などのAHOや精神発達遅滞を呈する。また、PHP1aではTSHやLHなど様々なホルモン不応症も来すことがあり、甲状腺機能低下症、性腺機能低下症を伴うこともある。

PHP1bではPTH不応症が主で他のホルモンの不応症やAHOを認めないとされていたが、近年、分子学的にはPHP1bでも1aと同様にTSH抵抗性やAHOを呈する症例が報告されており、臨床症状のみでのPHP1aと1bの鑑別は困難である。

4) 検査

低Ca血症、高リン血症を認める。インタクトPTHが30pg/ml未満の場合にはPTH分泌不全、30pg/ml以上の場合にはPHPを考えPTH負荷試験 (Ellsworth-Howard試験) を行う。頭部CTで大脳基底核の石灰化を認める。

5) 診断

上記症状、検査所見により診断する。ビタミンD欠乏症でも低Ca血症を認めることがあるが、25水酸化ビタミンD測定により確定できる。低Ca血症の鑑別診断指針²⁾を参考にすると簡便に診断できるが、乳児期では非典型的な検査所見を呈することもあるので注意が必要である。

6) 合併症

治療過剰により、腎石灰化や尿路結石を来すことがある。

7) 治療

活性型ビタミンD製剤を投与する。Ca製剤を補充することもある。血清Caは8mg/dl以上、尿中Ca排泄をCa/Cr比で0.3未満に維持する。重症例では、遠位尿細管でのCa再吸収を増加させるサイアザイド利尿薬を投与する場合もある³⁾。

テタニー、全身けいれんなど緊急時はグルコン酸Ca 0.5~1ml/kgを緩徐に投与する。徐脈が出現することがあり、心電図をモニターしながら慎重に投与する。

PHP1aで甲状腺機能低下症、性腺機能低下症を認める場合は、それぞれ甲状腺ホルモン、性腺ホルモン補充を行う⁴⁾。

8) 経過・予後

適切な治療を受けていれば、低Ca血症による症状を来すことなく生命予後も良好である。高度な腎石灰化により腎機能低下を来す場合がある。

9) 特殊ミルクの有用性

副甲状腺機能低下症、偽性副甲状腺機能低下症いずれにおいても、治療の目的は低Ca血症に伴う症状を起こさないことである。そのためには、必要最小限の活性型ビタミンD製剤とCa製剤投与により、血清Ca濃度を維持することが肝要である。

一方、副甲状腺機能低下症で用いられる特殊ミルクには、リン含有量が少ない低リンフォーミュラ（明治720）、低リン乳（森永MM-5）、低カリウム・低リンフォーミュラ（明治8110）などがあり、これらは高リン血症に対して血清リン濃度を低下させる目的で使用されるものである。これらの特殊ミルクが有効であったとする報告が散見されるが⁵⁾⁶⁾、いずれも症例報告であり、海外の文献では副甲状腺機能低下症に同様の特殊ミルクを使用したとする報告は見当たらない。高リン血症は多くの場合軽度で無症状であり、活性型ビタミンD及びCa製剤投与継続に伴い血清リン濃度が低下してくる場合が多く⁷⁾、特殊ミルクの効果は限定的である。慢性的に高リン血症を認める場合には、低リンミルクが有効な可能性はある。

参考文献

- 1) 菅野潤子他：副甲状腺機能異常症. 小児疾患の診断治療基準 第4版 東京医学社 208-209, 2012.
- 2) Fukumoto S, et al: Causes and differential diagnosis of hypocalcemia--recommendation proposed by expert panel supported by ministry of health, labour and welfare, Japan. *Endocr J* 55:787-794, 2008.
- 3) 難波範行：副甲状腺機能低下症. 日本小児内分泌学会編：小児内分泌学. 診断と治療社 429-436, 2009.
- 4) Mantovani G: Pseudohypoparathyroidism: diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 96:3020-3030, 2011.
- 5) 小出武他：乳歯にエナメル質形成不全を認めた特発性副甲状腺機能低下症の1例. *小児歯科学雑誌* 35:518-525, 1997.
- 6) 太田栄治他：低リンミルクが有効であった偽性副甲状腺機能低下症と思われる低出生体重児の一例（会議録）. *日児誌* 109(2):274, 2005.
- 7) Bringhurst FR, et al: Hormones and disorders of mineral metabolism. In Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (eds): *Williams Textbook of Endocrinology*. 12th ed. Elsevier

3. 副腎皮質機能不全

はじめに

小児における副腎皮質機能不全は、主に先天性副腎過形成症や副腎低形成症などの先天性の副腎疾患で認められ、副腎皮質での糖質コルチコイド及び鉱質コルチコイドのステロイドホルモンの欠乏により起こる。ここでは、先天性副腎過形成症の大部分を占め、副腎皮質機能不全を示す代表的疾患である21水酸化酵素欠損症について述べる。

■ 21水酸化酵素欠損症

1) 概念

副腎皮質における21水酸化酵素の先天的な活性低下により、糖質コルチコイド（コルチゾール）と鉱質コルチコイド（アルドステロン）の欠乏を来し、副腎不全症状を来す。一方、コルチゾールの不足により下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）分泌が過剰となるため、副腎性アンドロゲンの産生増加のため、女児における男性化徴候や、男児での思春期早発症状を来す¹⁾。常染色体劣性遺伝であり、頻度は約1万5千人～2万人に一人である。我が国では新生児マス・スクリーニング対象疾患の一つである。

2) 病態生理

副腎皮質におけるホルモン合成は、コレステロールのミトコンドリアへの取り込みに始まり、多段階の代謝を経て行われる。21水酸化酵素は、糖質コルチコイド合成では17ヒドロキシプロゲステロン（170HP）から11デオキシコルチゾールへ変換し、最終的にコルチゾールを産生する。また鉱質コルチコイド合成にも働き、プロゲステロンからデオキシコルチコステロンへ変換し、最終的にアルドステロンを合成する。21水酸化酵素欠損症では、コルチゾール、アルドステロン欠乏のため、低血糖、血圧低下、低ナトリウム（Na）血症、高カリウム（K）血症、ショックなどの副腎不全症状を認める。

本症は21水酸化酵素の遺伝子CYP21A2（P450c21B）の欠損、遺伝子変換、遺伝子変異によって引き起こされるが、遺伝子異常と変異酵素活性とが相関しており、それらが臨床症状の重症度とある程度関連するとされ、塩類喪失型、単純男性型、非古典型の病型に分類されている²⁾。

3) 臨床症状

塩喪失症状として、嘔吐、脱水、ショックを来とし、適切に治療されないと死に至る。低血糖症状も認める。副腎性アンドロゲン過剰により、様々な程度の女児の男性化兆候を認める（陰核肥大、陰唇癒合など）。またACTH分泌過剰に伴い、皮膚の色素沈着も見られる。低身長は、糖質コルチコイド投与量が過剰な場合に見られるが、治療が不十分で副腎性アンドロゲンが高値となった場合、思春期早発症状とともに骨成熟の進行のため最終身長が低くなることもある。

4) 検査

一般検査では、低Na血症、高K血症、低血糖、代謝性アシドーシスを認める。内分泌学的検査では、170HP高値、尿中プレグナントリオール上昇、DHEAS高値、ACTH高値、血中レニン高値などを認める。

5) 診断

臨床症状に加え、上記の内分泌学的検査値の異常により診断される。尿ステロイドプロファイルでの170HP代謝産物の高値、コルチゾール代謝産物の低値も参考になる。確定診断は、CYP21A2遺伝子解析による。

6) 合併症

適切に治療されていれば合併症は見られないが、糖質コルチコイドを過剰投与すると医原性クッシング症候群を来す。

7) 治療

治療の原則は、不足する糖質コルチコイド及び鉱質コルチコイドの生理的補充を行い、その結果アンドロゲン過剰分泌を抑制することである。ヒドロコルチゾンなどの糖質コルチコイドを投与し（急性期は静注、維持療法では内服）、塩喪失症状を認めるときは鉱質コルチコイド（フルドロコルチゾン）の併用を行う。乳児期で鉱質コルチコイド併用にも低Na血症が見られる場合、食塩の投与を行う。1999年の治療指針には、高Na低Kフォーミュラを人工乳と混合して与えることで、Naの付加投与、Kの減量投与もできると記載されている³⁾。

感染症などのストレス時には、糖質コルチコイドを維持量の2～3倍増量して投与することが必要である。

ショック、末梢循環不全などの重篤な症状を認める場合は、輸液と糖質コルチコイドの大量投与を行い、著しい高K血症を伴う場合は、陽イオン交換樹脂を投与したり、グルコース-インスリン療法を施行したりする。

女児で外陰部異常を認める場合は、陰形成術、陰核形成術などを行う。

8) 経過・予後

新生児マス・スクリーニングで発見され、適切な治療が行われることにより、本症の予後は極めて良好になったが、経過中死亡例も報告されている⁴⁾。ストレス時の適切な対応が重要である。

9) 特殊ミルクの有用性

上記の通り、本症の治療の原則は必要十分量の糖質コルチコイドと鉱質コルチコイドを補充することである。乳児期に低Na血症を認めることはしばしばあるが、その場合は食塩の投与で十分コントロールできる。1999年に発表された我が国の治療指針には、高Na低Kフォーミュラの使用に関する記載があるが、現在臨床現場で用いられることは殆どなく、文献検索にても、特殊ミルクを使用した副腎過形成の報告は見つけることができなかった。東北大学病院小児科では過去10年間に11例の21水酸化酵素欠損症患者を経験しているが、全例低Na血症を認めたため糖質コルチコイドと鉱質コルチコイドを併用し、うち7例で食塩投与(0.4~1.5g/日)を要したが、生後4ヶ月から1歳4ヶ月までに中止可能であり、特殊ミルクを使用した例はなかった。

諸外国においては、明治低カリウム・高ナトリウムフォーミュラ(507-A)のような特殊ミルクを使用した報告は見当たらず、米国のガイドラインでも、塩喪失を認める例では食塩の併用投与が必要としている⁵⁾。

以上のような、我が国及び諸外国の状況を鑑み、副腎過形成の治療には特殊ミルク(明治低カリウム・高ナトリウムフォーミュラ及び森永低カリウム乳[MM-2])の意義は大きいとは言えない。

参考文献

- 1) Stewart PM and Krone NP: Congenital adrenal hyperplasia. In Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM (eds): Williams Textbook of Endocrinology. 12th ed. Elsevier 523-533, 2011.
- 2) 田島敏広: 21水酸化酵素欠損症. 日本小児内分泌学会編: 小児内分泌学. 診断と治療社 342-347, 2009.
- 3) 楠田聡他: 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) 日児誌103, 698-701, 1999.
- 4) 小川英伸他 新生児マス・スクリーニング実施後にみられた先天性副腎過形成症死亡例の調査. 日児誌107, 1003-1006, 2003.
- 5) Speiser PW, et al: Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4133-4160, 2010