

日本内分泌学会臨床重要課題
「アルドステロン合成酵素欠損症の診断基準・重症度分類」
日本内分泌学会、日本小児内分泌学会、
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班合同作成

臨床重要課題ワーキンググループ委員

大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座	柴田洋孝 (委員長)
大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座	吉田雄一
聖マリアンナ医科大学・医学部	方波見卓行
東京女子医科大学 内分泌内科学分野	大月道夫
慶應義塾大学医学部小児科	長谷川奉延
慶應義塾大学医学部小児科	石井智弘
旭川赤十字病院小児科	向井徳男
東京都立小児総合医療センター内分泌・代謝科	天野直子
国立成育医療センター内分泌・代謝科	鹿島田健一
自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科	田島敏広

緒言

アルドステロン合成酵素欠損症は、新生児、乳児期にアルドステロンの分泌不全により、哺乳不良、活気低下、重症な場合にはショックで発症し、生命予後に関わる疾患であり、一生涯のアルドステロンの補充が必要となる可能性もある。本疾患はアルドステロン合成酵素遺伝子（CYP11B2 遺伝子）の病的バリエーションにより発症する常染色体潜性遺伝疾患であるが、その希少性により、本邦での実態、長期予後は不明である。

本疾患は小児慢性特定疾病 47 「アルドステロン合成酵素欠損症」と認定されているが、他の先天性副腎皮質酵素欠損症と異なり、指定難病とされていない。本疾患は小児期に診断されるが、他の先天性副腎酵素欠損症と同様に、一生涯のフォローが必要であり、小児診療科と成人診療科との緊密な連携を柱とした診断基準・重症度分類の策定は臨床的・社会的に意義が高いと考えられ、難病申請の要件である。

このような経緯から、本臨床重要課題ワーキンググループ委員会を 2024 年に立ち上げた。2024 年 10-11 月にかけて、日本内分泌学会評議員、日本小児内分泌学会評議員に「アルドステロン合成酵素欠損欠損症」の一次調査、二次調査を行い、本疾患の実態を把握した。

その上でワーキンググループ委員会による議論を経て、原案の作成を行った。原案作成後 2024 年 12 月 14 日の難治性疾患政策研究事業「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班会議に提示させていただき、その時にいただいた班員の皆様のご意見、その後のパブリックコメントを経て、本疾患診断基準・重症度分類を最終決定した。尚この診断基準・重症度分類は他の先天性副腎皮質酵素欠損症の診断基準・重症度分類と整合性をとったものである (https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/File/081-202404-kijyun.pdf)。

大変ご多忙の中、本診断基準・重症度分類の作成に御尽力いただいた諸先生方、一次調査、二次調査に協力していただいた諸先生方に深謝申し上げますと同時に、この診断基準・重症度分類が、皆様の希少疾患の診療の一助になることを祈念したい。

「アルドステロン合成酵素欠損症の診断基準・重症度分類」

作成委員会・委員長

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」研究代表者

柴田洋孝

「アルドステロン合成酵素欠損症の診断基準・重症度分類」

<アルドステロン合成酵素欠損症の診断基準>

I 臨床症状 1と2を満たす。

1. 塩喪失症状（哺乳力低下、嘔吐、脱水、体重増加不良）を呈する。
2. 皮膚色素沈着を認めない。

II 検査所見 1から3を全て満たす。

1. 血清ナトリウム低値、血清カリウム高値
2. 血漿アルドステロン低値～正常、血漿レニン活性または血漿活性型レニン濃度高値
3. 血中コルチゾール低値を認めない（注1、2）。

参考検査所見

1. 血中 ACTH 高値を認めない（注3）。

（注1） 「副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針」

https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrine/91/Suppl.September/91_1/_article/-char/ja/では成人において早朝コルチゾール値（9時までの採血が望ましい）が

- 1) 18 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上であれば、副腎不全症を否定できる。
- 2) 4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満であれば、副腎不全の可能性が高い。
- 3) 4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上かつ 18 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満は可能性を否定できない。

2), 3)の場合は、迅速 ACTH 負荷試験[合成 1-24ACTH(コートロシン) 250 mg 静注]を施行し、血中コルチゾールの増加反応を確認する。

（注2） 「副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針」

https://www.jstage.jst.go.jp/article/endocrine/91/Suppl.September/91_1/_article/-char/ja/では小児の原発性副腎不全症の確定診断の目安は血中コルチゾールが 10 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 未満である。

（注3） 早朝血中 ACTH（9時までの採血が望ましい）の基礎値に関しては、キット毎の正常値設定を参考に判定する。

III 遺伝子診断

遺伝子診断により *CYP11B2* 遺伝子の異常を認める。（保険適用外）

IV 除外項目

- 偽性低アルドステロン症
- 21-水酸化酵素欠損症
- 先天性リポイド副腎過形成症
- 先天性副腎低形成症

<診断基準>

Definite と Probable を対象とする。

Definite： I + II + III + IV を満たすもの

Probable： I + II (1 から 3 を全て満たす) + IV を満たすもの

<重症度分類>

以下の 2 項目のうち、少なくとも 1 項目以上を満たすものを重症とする。

1) 以下に示すアルドステロン分泌不全症状がある。

- ・嘔吐
- ・哺乳不良
- ・体重増加不良
- ・低血圧

2) 「フルドロコルチゾンを定期的に補充している者」

補足

1. 本疾患は常染色体潜性遺伝を取る。現在まで約 40 個の病的バリエーションが報告されている。イラン系のユダヤ人コミュニティに本疾患を多く認め、p.Val386Ala、p.Arg181Trp が hot spot として知られている。日本人には特に hot spot の報告はない。
2. 食塩摂取量の多い日本では成人期以降、フルドロコルチゾンの補充を行わずに、無症状の場合が多いことが考えられる。しかし、本邦での長期的予後は明らかではない。

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等があって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近 6 か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。