

## 21-水酸化酵素欠損症の診断・治療のガイドライン（2021年改訂版）

日本小児内分泌学会（性分化・副腎疾患委員会、マススクリーニング委員会）

日本マススクリーニング学会

日本小児泌尿器科学会

日本内分泌学会

厚生労働省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）

原案完成：2021年6月30日

公開：2021年10月27日

### 【ガイドライン作成の経緯】

日本の21-水酸化酵素欠損症の診療・治療のガイドラインは、重症例を対象とした診断の手引き（1989年）からはじまり、新生児マススクリーニングで発見された症例の治療指針（1999年改訂）で軽症ないし無症状の症例を含めて改訂され、さらに診断・治療のガイドライン（2014年改訂版）で小児期・成人期を含む包括的な内容に改訂されてきた。最終改訂から7年が経過したため、新知見をもとに記載内容をアップデートし、女性外性器形成術やgender identityなど患者QOLの向上に資する項目を追加し、日本マススクリーニング学会、日本小児泌尿器科学会、一般社団法人日本内分泌学会、一般社団法人日本小児内分泌学会（副腎・性分化疾患委員会、マススクリーニング委員会）によって構成された作成委員の合議により、ガイドラインを改訂した。

### 【ガイドライン作成の目的】

21-水酸化酵素欠損症の診療に関わる医師に標準的な医療を提示し、診断・治療を支援すると共に、医療の均てん化に貢献し、患者QOLのさらなる改善を目指すことを目的とする。本ガイドラインは医師の診療方針を束縛するものではなく、実際の診療は個々の患者の状態に応じて各医師により適宜判断されるべきものである。

**【対象とする疾患】**

21-水酸化酵素欠損症

**【ガイドラインの利用者】**

- 1) 21-水酸化酵素欠損症患者を診療する医師
- 2) 内分泌を専門とする医師
- 3) 泌尿器科を専門とする医師
- 4) マスクリーニング事業に関わる検査担当者
- 5) 精神科を専門とする医師
- 6) 患者およびその家族

## 目次

	ページ数
1. 新生児マススクリーニング	7
2. 診断	11
3. 新生児の初期治療、小児の維持療法	19
4. 成長期の小児における治療のモニタリング	25
5. 成人期の治療とモニタリング	28
6. 維持療法中のストレス量	31
7. 小児期の非古典型の治療	33
8. 成人期の非古典型の治療	34
9. 出生前診断・治療	36
10. 手術治療	38
11. Gender identity (性同一性)	42

## はじめに

日本では 21-水酸化酵素欠損症 (21-hydroxylase deficiency、以下 21-OHD) 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 人に 1 人の割合で本症が発見されている (1-3)。本症は永続的な治療が必要とされる疾患であり、また不必要な治療を可能な限り回避するために、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で行われることが望ましい。1989 年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 (4, 5)。1999 年の新生児マススクリーニング発見症例の治療指針 (1999 年改訂) は軽症あるいは無症状の本症患者にも対応できるように改訂された (6, 7)。さらに、その後の国際的なガイドラインの整備 (8, 9) に伴い、2014 年に診断・治療ガイドラインとして改訂された (10)。今回は、その後の新知見や国際的なガイドラインの改訂 (11) を踏まえ、21-OHD の診療・治療のガイドラインをさらに改訂した。

ガイドラインにはステートメントを記載した。それぞれ「推奨グレード」と「エビデンスレベル」を記載した。推奨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エビデンスに基づくことを原則としたが、十分なエビデンスが存在しない場合、エキスパートオピニオンを記載した。

## 推奨グレード

1. 強い推奨 「ほとん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」

## エビデンスレベル

- 低 コントロールを伴わない症例集積による検討
- 中 コントロールを伴わないコホート研究
- 高 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

### 対象疾患の概要：21-水酸化酵素欠損症(21-OHD)

副腎皮質ステロイドホルモンの生合成の異常によるコルチゾール欠乏と副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)過剰産生による副腎腫大を伴う疾患群を先天性副腎過形成症と総称する。ほとんどが常染色体潜性(劣性)遺伝疾患で、人種によらず罹患率は10,000-20,000人に1人である(1, 2, 11)。21-OHDは先天性副腎過形成症の中で最も高頻度であり、ステロイド21-水酸化酵素(P450c21)をコードする *CYP21A2* 遺伝子の両アレル性の機能喪失バリエーションないし遺伝子欠失によって発症する(11, 12)。この酵素は17-ヒドロキシprogesteron(17-OHP)を11-デオキシコルチゾール、progesteronをデオキシコルチコステロン(DOC)に変換させる。それぞれが最終的にコルチゾール、アルドステロンに変換されるため、21-OHDでは両者が欠乏する(図1)。コルチゾールの欠乏は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)。このため新生児女児の重要な症状の一つは外性器の男性化である。この疾患が見逃された場合には、哺乳不良や体重増加不良などが新生児期に出現し、副腎危機が生後1週以降に発症しうる(13, 14)。21-OHDは成長や性成熟のみならず、生命予後に影響する疾患である。

21-OHDはP450c21の活性障害の程度により3つの病型に分類される。コルチゾール、アルドステロンともに欠乏症状を来し、副腎アンドロゲン過剰症状を伴う塩喪失(salt-wasting)型、コルチゾールのみ欠乏症状を来し、副腎アンドロゲン過剰症状を伴う単純男性(simple-virilizing)型、副腎アンドロゲン過剰症状のみの非古典(non-classic)型である。塩喪失型と単純男性型を合わせて古典型と呼び、新生児期から発症する。一方、非古典型は新生児期には無症状で、乳児期以降に発症する。三病型の中では塩喪失型が最も多く、75%を占める(1, 11, 12)。非古典型の副腎アンドロゲン過剰は多様で、成人期まで無症状の場合もある(15-17)。病型間の臨床症状の一部で重複が見られるが、病型と *CYP21A2* 遺伝子型にはある程度の相関は認められる(11, 18, 19)。

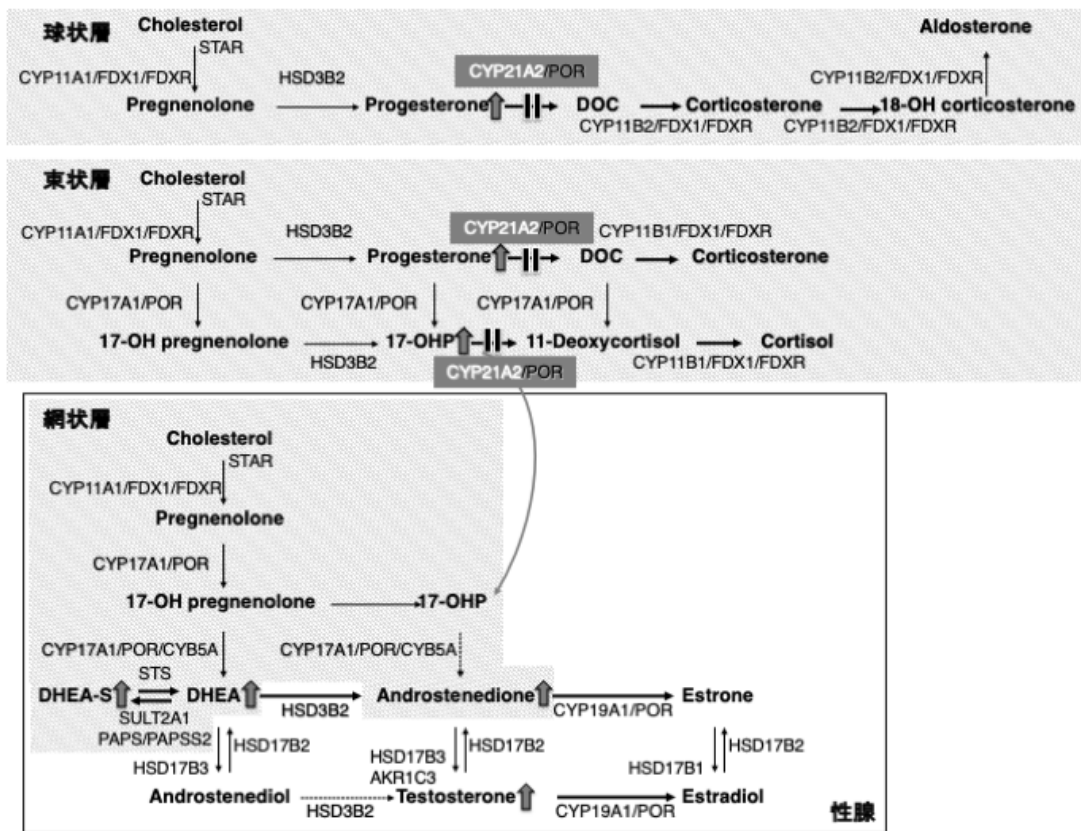


図 1. 21-水酸化酵素欠損症におけるステロイドホルモン生合成

DOC : デオキシコルチコステロン、17-OHP : 17-ヒドロキシプロゲステロン、  
DHEA : デヒドロエピアンドロステロン、DHEA-S : デヒドロエピアンドロステロン  
サルフェート

## 1. 新生児マススクリーニング

### 【推奨】

1. 21-OHD のスクリーニングプログラムは新生児マススクリーニング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-OHD の新生児マススクリーニングは免疫学的測定法 (ELISA など) とし、一次検査は直接法、二次検査は抽出法により検査を行う。偽陽性率の低下のために、在胎週数別の判定基準を用いる。1 (●●○)
3. 21-OHD の新生児マススクリーニングの偽陽性率のさらなる低下、陽性的中率の改善のため、二次検査は抽出法よりも特異性に優れた液体クロマトグラフィー-タンデム質量分析 (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が望ましい。2 (●●○)
4. 新生児マス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. 新生児マススクリーニングの成果

日本では 1989 年より 21-OHD の新生児マススクリーニングが開始された。開始以前の 21-OHD 発生頻度は 1/43,674 人程度と推定されていたが、新生児マススクリーニング後の調査では、患者発生頻度は 1/18,827 であった (1, 3, 20)。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、新生児マススクリーニング開始以前の臨床的診断による場合には女兒での発生頻度が高い一方で、新生児マス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 (21, 22)。以上より、新生児マススクリーニング開始以前には、単純男性型の男児が見逃され、塩喪失型の症例が原因不明の突然死と取り扱われていたと考えられる。

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マス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(23)。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診断への新生児マススクリーニングの効果は明らかであるが、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(24-31)。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が慢性疾患の罹患者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(32)。この問題の改善には、一次検査のenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)による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考慮する必要がある(11, 33-36)。

## 1-2. 新生児マススクリーニングの実際

本邦では17-OHPの測定法もカットオフ値が統一されていない。これは、各マス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、本症のマススクリーニングに対する考え方が多様であることに起因する(27-29, 37)。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る。したがって、マス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受けられるように、各地方自治体では、具体的なスクリーニング陽性例のフォローアップ手順を実施要綱で決めておくべきである。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。このため、初回採血検体で17-OHP著明高値の場合に精密検査の対象と判定する「即精密検査カットオフ値」と17-OHP軽度高値例で再採血(2回目の採血)と



なり再採血検体でも 17-OHP が正常化していない場合に精密検査の対象と判定する「再採血後精密検査カットオフ値」を設定しておくべきである。

2019 年 6 月時点では、国内の 36 検査施設中、7 位抗体 ELISA を用いた 17-OHP 測定が 33 施設、時間分解蛍光免疫測定法 (TRFIA) キットを用いた 17-OHP 測定が 3 施設で実施されていた。一次検査は全ての検査施設で直接法による測定を行っていた。一方、二次検査では、3 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。残りの 33 施設中 28 施設は抽出法、5 施設は LC-MS/MS を採用していた (2021 年 9 月確認、<https://www.jsms.gr.jp/contents03-05.html>)。自治体毎の検査特性を理解しておく必要がある。

早産児および低出生体重児では、17-OHP が偽高値を示すことが多い。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 が実際に高値であることである (27-29, 31)。このため、欧米では在胎週数別カットオフ値を設定し、再検査率の低下、陽性的中率の向上を得ている (38-41)。本邦でも東京都、千葉において在胎週数別のカットオフ値を設定し、早産、低出生体重児の偽陽性率の低減を試みている (42-44)。東京での 1989-2013 年の陽性的中率は 37 週以降の出生児では 33.3%であったが、37 週未満では 2%で、全体としては 25.8%であった (42, 43)。しかし、全国のマスクリーニング検査機関で同様の取り組みがなされているわけではない。

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 (45)。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、21-OHD である可能性も考慮して経過観察することが重要である。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な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には、速やかに精密検査医療機関に対応を委ねることも大切である。

近年、LC-MS/MSにより、正確なステロイドホルモン測定が可能となった。マス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(33-35, 46)。本邦でもLC-MS/MSによる新生児マススクリーニングの結果が報告されている。山岸ら(47)はろ紙血中の5種類のステロイド(コルチゾール、21-デオキシコルチゾール(21-DOF)、11-デオキシコルチゾール(11-DOF)、アンドロステンジオン(AD)、17-OHP)をLC-MS/MSで測定し、 $17\text{-OHP} \geq 50 \text{ ng/mL}$  または在胎37週以上かつ $17\text{-OHP} \geq 20 \text{ ng/mL}$ 、または $21\text{-DOF} \geq 2 \text{ ng/mL}$ を要精密検査の基準に設定した。また $17\text{-OHP} \geq 2.5 \text{ ng/mL}$  かつ $11\text{-DOF}/17\text{-OHP} \leq 0.2$  かつ $(17\text{-OHP}+\text{AD})/\text{コルチゾール} \geq 0.1$ を要再採血の基準に設定した。その結果、再採血率は0.061%と以前に比較して10分の1に低下した。特に $17\text{-OHP} \geq 2.5 \text{ ng/mL}$  かつ $11\text{-DOF}/17\text{-OHP} \leq 0.2$ を設定することにより、17-OHPのカットオフ値を下げて、偽陽性率を低く保つことができ、見逃しなく21-OHDを発見できるとしている(47)。磯部らは二次検査に免疫学的測定の出法またはLC-MS/MSを用いた際の再採血率について報告しており、LC-MS/MSを用いて11-DOF/17-OHPを指標にすることで、抽出法で1.45%であった再採血率を0.15%に低下させた(48)。

ろ紙血からDNAを抽出し、確認検査としてCYP21A2遺伝子解析を行うことは技術的に可能であり(49, 50)、日本からも報告がある(51, 52)。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. 診断

### 【推奨】

1. 新生児マススクリーニングで 17-OHP 高値（各検査施設での即精密検査カットオフ以上）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（各検査施設での再採血後精密検査カットオフ以上）、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、低ナトリウム血症や高カリウム血症、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。1（コンセンサス）

### 【解説】

#### 2-1. 臨床症状

新生児マススクリーニングが広汎に運用されている日本では、小児の古典型 21-OHD はほぼ全てマススクリーニングを契機に発見される(43, 53)。したがってマススクリーニングで要精密検査と判定された場合には、臨床症状を詳しく調べるとともに、速やかに精査を行うことが奨められる。

臨床症状は以下の 3 つの病態に分けて考える。①副腎不全および塩喪失による症状、②46, XX 症例における胎生期アンドロゲン過剰による外性器の男性化、③ACTH 過剰による皮膚色素沈着、である。副腎不全および塩喪失の有無は、哺乳不良を含む全身状態の観察により判断する。生後 7-14 日の体重増加の程度は塩喪失の有無を知る上でよい指標となる(13)。外性器男性化の程度は Prader 分類で判定される(54)。46, XX 症例で、ほぼ正常男性に近い外性器を示す場合もあるが、性腺は正常卵巣で腹腔内にあるため、精巣は触知できない。陰唇癒合、陰核肥大などの外性器男性化は出生時に判明

することが多く、検査日齢を前倒しして 17-OHP が測定される (13, 53)。46, XX 症例の約半数がマススクリーニング以前に発見されると報告されている (21, 22, 55)。逆に非典型的な外性器をみた場合に 17-OHP 測定は最初に考慮すべき検査である。なお 46, XY 症例において外性器の男性化を陰茎長の増大から知ることは困難とされる (21, 22)。皮膚色素沈着は外性器や腋窩の他、口唇口腔内などにも認め、糖質コルチコイド治療開始で速やかに消失する。

## 2-2. 生化学検査、内分泌検査、画像検査

17-OHP 高値の児について行うべき精査の目的は 4 つある。一つめは、偽陽性（正常）と罹患者の鑑別であり、さらに罹患者では重症度、即ち非古典型（軽症）、古典型（重症）の鑑別である。二つめは 17-OHP 高値となる他の先天性副腎過形成症の否定と 21-OHD の確定診断、三つめは主に最重症型でみられる塩喪失症状や全身状態、副腎不全の迅速かつ適切な評価、四つめは 46, XX 症例の適切な性別判定、である。緊急性の高いものから順次適切な検査を行い、遅滞なく必要な対応を行うことが重要である。

### 1) 診断のための検査

診断に最も有用な検査項目は血液中の 17-OHP 値である (11, 56)。17-OHP は 21-OHD 以外の先天性副腎過形成症 (11 $\beta$ -水酸化酵素欠損症、3 $\beta$ -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症、チトクローム P450 オキシドリダクターゼ欠損症) でも高値になること、交叉反応による偽高値を示すことがあるため注意する。21-OHD の診断に用いる際には、その解釈に留意し、必要に応じて繰り返し検査をするとともに、ACTH 負荷試験や他の評価方法を組み合わせることが必要である。

17-OHP の検査方法として、免疫学的測定法と質量分析法がある。免疫学的測定法では、交叉反応が問題となる。特に胎児副腎が残存している早産児で顕著であり、しば

しば新生児マススクリーニングで偽陽性となる。質量分析法、特に LC-MS/MS による 17-OHP 測定は信頼度が高い(57, 58)。しかし、2021 年 7 月時点で国内において保険収載された計測法は特定のキットを用いた ELISA による免疫学的測定のみである。各測定方法の特性を鑑みた上で、データの解釈を行う必要がある。

21-OHD の診断に有用な他の内分泌学的検査としては、21-DOF の測定、尿中ステロイドプロフィール、ACTH 負荷試験などが挙げられる。21-DOF は 17-OHP が 21-水酸化反応を受けずに 11-水酸化反応を受け生成される。21-DOF は 21-OHD の診断をする上で有用な指標とされる(59, 60)。保険未収載であるが、現在国内で導入されている LC-MS/MS による 21-OHD の新生児マススクリーニングでは、17-OHP に加え、21-DOF、11-DOF、アンドロステンジオン、コルチゾールを同時に測定できるものが多い。尿中ステロイドプロフィール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を用い、複数の尿中ステロイド代謝産物の同時測定するものである。保険未収載の検査であるが、早産児における偽陽性との鑑別が可能であり、単独で 21-OHD を他の先天性副腎過形成症と鑑別可能である(61-63)。非侵襲的に検体を採取することが可能であり、臨床上有用な検査法である。その他、17-OHP/11-DOF など、複数の血清ステロイド比を用いることで、より高い特異度で 21-OHD を診断できる可能性がある。現在日本で順次導入されている新生児マススクリーニングの LC-MS/MS による 17-OHP 測定では、11-DOF なども同時に測定可能であり、より簡便な指標となる可能性がある(47)。ACTH 負荷試験は、21-OHD を他の先天性副腎過形成症と区別し確定診断できると同時に、21-OHD の重症度(古典型、非古典型、偽陽性)を推測できる古典的で確立された検査法である(11, 56)。ACTH は薬理量である  $250 \mu\text{g}/\text{m}^2$  を投与する(64)。一般に ACTH は静注で負荷されるが、生後 24-48hr 以降であれば  $250 \mu\text{g}/\text{m}^2$  筋肉内投与 60 分後の 17-OHP で評価可能である(11)。

他の先天性副腎過形成症と鑑別するためには、17-OHP の他に、コルチゾール、デオキシコルチコステロン(DOC)、11-DOF、17-OH プレグネノロン、デヒドロエピアンドロ

ステロン (DHEA)、ADなどを目的に併せて適宜測定する(64)。ただし多くは保険未収載である。

## 2) 病態把握のための検査

### a) 性分化疾患 (DSD) の初期評価

非典型的な外性器がある場合、DSDという認識のもと、21-OHDの46, XX症例を念頭におきつつ、DSDの診療上基本とされるデータや所見を確実にかつ迅速に集めることが重要である。染色体検査を行うとともに、外性器所見を含む身体所見、超音波検査での性腺の位置や、内性器の有無を迅速に把握する。特に21-OHD、11 $\beta$ -水酸化酵素欠損症では性腺は正常に分化するので、卵巣は腹腔内に留まり、精巣は下降する。また外性器が完全男性型でも46, XX症例で重度の男性化を伴う症例である可能性があることにも留意する。超音波検査は、非侵襲的にかつ簡便であり性腺の位置や内性器の状態を把握する上で有用な検査法である。

### b) 塩喪失および脱水の評価

17-OHP高値の児では、副腎不全の有無も含めた全身状態、病態把握のための検査が必須である。具体的には、血漿ACTH、血清電解質、血漿グルコース、血漿アルドステロン、血漿レニン活性または濃度、血液ガス分析などの測定である(65)。コントロール不良な状態や治療前では、アルドステロンは高値を取り得ることに留意する(65)。これらの検査所見を併せて、診断の確実性を高める参考にすると同時に、塩喪失型か単純男性型などの病型把握を行う。臨床症状と検査所見より21-OHDが強く疑われ、かつ副腎不全徴候あるいは前兆が存在する場合には、糖質コルチコイド治療を優先する(64)。その際に治療前の血清や尿の保存を行うと、21-OHDの診断を確実にする上で役立つ。

### 3) 非古典型の診断

新生児マススクリーニングは本来非古典型 21-OHD の発見を目的としたものではないが、一定の割合の非古典型症例が 17-OHP 高値を示し発見される。諸外国に比べ非古典型の頻度は少なく、新生児マススクリーニングで発見される非古典型の頻度は概ね 50 万人に 1 名程度と考えられている (66)。

非古典型の定義は、女性 (46, XX 症例) で新生児期に非典型的な外性器を伴わず、かつ内分泌学的に 21-OHD と診断できるものを指す。男性では単純男性化型との区別が難しく、家族歴や ACTH 負荷後の 17-OHP 値を参考に診断される (56)。日本人では p. Pro31Leu の遺伝子型を持つものが多く、遺伝学的検査が診断の補助となる (66, 67)。成人期では多嚢胞性卵巣症候群との鑑別が重要となる。前方視的研究では、アンドロゲン過剰徴候を示す成人女性の 2.2% が非古典型 21-OHD であった (68)。この研究においては、血清 17-OHP のカットオフを 1.7 ng/ml とすると、非古典型 21-OHD の診断感度は 100% であった。

### 4) 遺伝学的検査

21-OHD の診断は内分泌学的検査のみで可能であるため、遺伝子検査は必須ではない (11)。遺伝学的検査の適応として、詳細な内分泌学的検査を経ずに 21-OHD の診断を確定できること、男性の非古典型と古典型の区別ができること、遺伝カウンセリングへ利用できること、などが挙げられる。21-OHD 男性では非古典型と単純男性化型の区別が難しく (56)、遺伝学的検査は診断の補助となる。CYP21A2 遺伝子の病的バリエーションによる 21-水酸化酵素の活性障害の程度と臨床症状の重症度は概ね一致するため、重症度予測の参考となる (69)。

CYP21A2 遺伝子は偽遺伝子 CYP21A1P 遺伝子と隣接し、さらに HLA 遺伝子の近傍に位置する。よって、両遺伝子間の遺伝子変換や不等交叉が起きやすい。このため、Sanger

法や次世代シーケンサー法では解析できず、MLPA法とNested PCRを組み合わせた解析方法が用いられる(70, 71)。CYP21A2遺伝子の解析に慣れた研究機関に依頼する必要がある。結果の解釈が複雑であるため、両親の検体を合わせたトリオ解析が望まれる。また、本疾患では *de novo* の病的バリエーションの割合が他の常染色体潜性（劣性）遺伝疾患に比較して多いことに留意する(11)。

## 5) 鑑別診断

新生児において21-OHD以外で17-OHP高値となるものは、早産児、生後早期、および21-OHD以外の先天性副腎過形成症、副腎腫瘍、過成長症候群などが挙げられる。このうち、早産児の17-OHP高値については、21-水酸化酵素の発現量が低い胎児副腎が残存し、17-OHPの産生が正期産児に比べ亢進していることに加え、胎児副腎由来による未同定のステロイド代謝産物の一部が17-OHP測定系と交叉反応を起こすこと、が考えられている。新生児マススクリーニングの偽陽性の多くを占め、37週未満での陽性適中率は著しく低い(43)。また、生後48時間以内や感染症などでストレスがかかったときも一過性に17-OHPが上昇することが知られている。交叉反応による偽高値は、特異性が高い測定方法であるLC-MS/MSを用いることで解決可能である(11, 47)。

21-OHD以外の病型で17-OHP高値を来たしうる先天性副腎過形成症は、11 $\beta$ -水酸化酵素欠損症、3 $\beta$ -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症、チトクロームP450オキシドリダクターゼ欠損症の3疾患が知られている。先天性副腎過形成症は糖質コルチコイド産生障害という共通点は持つものの、臨床像は異なるため、治療法や臨床的なアプローチは各疾患に合わせる必要がある。特に先天性副腎過形成症はいずれの疾患においても新生児期に非典型的な外性器を生じうる。17-OHP高値をとる先天性副腎過形成症は殆どが21-OHDであるが、正確な病型診断は必須である。

一般に3 $\beta$ -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症では $\Delta 5/\Delta 4$ ステロイド比（例：17-ヒドロキシプレグネノロン/17-OHP）(72)、チトクロームP450オキシドリダクターゼ欠



損症では尿中ステロイドプロフィール(62, 73)、 $11\beta$ -水酸化酵素欠損症では血中 DOC や 11-DOF 値、尿中ステロイドプロフィールが鑑別に有用である。

非常にまれではあるが、17-OHP 高値を契機に過成長症候群や副腎腫瘍が発見されることがある(74, 75)。15年間30万人の新生児マススクリーニングを対象とした後方視的研究では、17-OHP 高値かつ正期産で不当過大児であった9名のうち、2人が過成長症候群 (Beckwith-Wiedemann 症候群1人、Perlman 症候群1人) であったと報告されている。

a)  $3\beta$ -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症 (OMIM : 201810)

*HSD3B2* 遺伝子の病的バリエーションにより、副腎皮質や性腺に存在するII型 $3\beta$ -水酸化ステロイド脱水素酵素 ( $3\beta$ -HSD) の活性が低下する疾患である。稀な疾患で、発症頻度は100万人に1人、先天性副腎過形成症の約1%を占める。本疾患では、 $\Delta 4$ -ステロイドである17-OHPの産生は障害され、低値をとることが予測されるが、実際には逆説的に高値を示す例がいることが知られており、その値は時に21-OHDの古典型に匹敵する(76)。

b)  $11\beta$ -水酸化酵素欠損症 (OMIM : 202010)

*CYP11B1* 遺伝子の病的バリエーションにより、副腎皮質束状層や網状層に存在する $11\beta$ -水酸化酵素 (P450c11) の活性が低下する疾患である。日本では稀で、発症頻度は100万人に1人、先天性副腎過形成症の約1%を占める(77)。P450c11は11-DOFをコルチゾールに、DOCをコルチコステロンに変換する酵素である。本疾患で過剰となるDOCは鉱質コルチコイド作用を有するため、21-OHDとは異なり、患者の2/3が低レニン性高血圧を来す。ただし、高血圧は新生児期から乳児期では明らかでなく、幼児期から明らかになることが多い。

### 3) チトクローム P450 オキシドリダクターゼ欠損症 (OMIM : 201750)

*POR* 遺伝子の病的バリエーションや欠失によるチトクローム P450 オキシドレダクターゼ (POR) 活性障害により生じる疾患である。POR は様々なミクロソーム酵素の補酵素として働くため、この疾患では POR 活性に依存して酵素活性が維持される  $17\alpha$ -水酸化酵素 (P450c17)、P450c21、アロマトラーゼ (P450arom) などの活性が低下する (78)。正確な頻度は不明だが、先天性副腎過形成症の 2~3% を占めると推測されている (79)。頭蓋骨早期癒合症、顔面中央部低形成、橈骨上腕骨癒合症、関節拘縮、細長い指などの骨病変を伴うことがあり、Antley-Bixler 症候群とも呼ばれる (78)。

### 3. 新生児の初期治療、小児の維持療法

#### 【推奨】

#### 糖質コルチコイド

1. 古典型21-OHDの新生児期の初期治療では、高用量の糖質コルチコイド投与により亢進した副腎アンドロゲン産生を速やかに抑制できる。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) を推奨する。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推奨しない。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。1 (コンセンサス)

#### 鉱質コルチコイド

5. 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。1 (●●●)

表1. 初期治療と維持療法の投与量の目安

		HC (mg/m <sup>2</sup> /日, 分3)	FC* (mg/日, 分2)	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	10-20	0.025-0.2	0.1-0.2
	乳児期			
	幼児期	10-15	0.025-0.2****	
	学童期			
思春期				
	成人期	10-15***	0.025-0.2****	

\* FC と塩化ナトリウムは塩喪失型のほとんどで必要となる。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、血圧などを見ながら投与量を設定する。

\*\* 臨床症状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 をボラス投与 (25-50 mg/m<sup>2</sup>) する。塩喪失や体重増加不良を認めない場合、維持量 (10-20 mg/m<sup>2</sup>) からの治療開始も検討する。

\*\*\* 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. 成人期の古典型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するため、減量・中止できる例があることに留意する。

## 【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

古典型では、高アンドロゲン血症と糖質コルチコイド過剰とのバランスを保つことが重要となる(11)。過去の日本の治療指針では、新生児期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<sup>2</sup>/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<sup>2</sup>/日、典型的にはHC 10-15 mg/m<sup>2</sup>/日と低用量に設定されており、高用量のHC投与量は副腎アンドロゲンレベルが目標範囲に到達した時点で速やかに減量することを推奨している(8, 11)。その

際、17-OHP値の正常化を目指すとはHCの過剰投与となるため注意を要し、頻繁に血液検査等での評価を行うことも推奨されている(11)。欧米の初期量で治療した場合、女兒では生後3か月まで、男児では生後6か月まで17-OHP高値が続くことから、副腎アンドロゲンの速やかな抑制には不十分であることが示唆される(80)。しかし、3歳時には骨年齢の促進なく目標身長SD値にほぼ到達し、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SD値が低下し、2-3歳時の身長SD値が成人身長と有意に相関する(81-84)。この期間の身長SD値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(81-84)。乳児期でHC 20 mg/m<sup>2</sup>/日より多い例では成人身長が低下し得ると報告されている(11)。よって初期投与量以降では、細やかに個々の症例に応じたホルモンと電解質バランスの評価を行い、適切なHC投与量に調整し維持することが望まれる(85)。

一方、初期治療量に関しては、低用量(HC 9-15 mg/m<sup>2</sup>/日)に設定した報告(8)と、日本の治療指針に基づき高用量で設定した報告(86, 87)では、ともに1歳時の身長は-1 SD相当であった。初期治療HC 150 mg/m<sup>2</sup>/日以上とHC 100 mg/m<sup>2</sup>/日の群で、3歳までの身長SD値に有意差は認められなかった(88)。よって、少なくとも生後早期の身長SD値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。また、いずれの報告も後方視的検討であり、今後、前向き検討による初期治療量の評価が期待される。

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。したがって、本ガイドラインは2014年ガイドライン(10)を踏襲し、新生児期の初期治療の目安をHC 25-100 mg/m<sup>2</sup>/日とした(上記表1)。副腎クリーゼないしクリーゼに準ずる場合には、非経口投与でボラス投与後にHC 100 mg/m<sup>2</sup>/日で開始する。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、臨床症状の有無や生化学的データを評価し、慎重に治療の必要性を検討する。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、あるいは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

成長期の糖質コルチコイド維持療法は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副作用、特に成長障害、肥満、骨密度低下のリスクが低いと報告されている(89)。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(90)、デキサメタゾン70-80倍(91)と報告されている。以上から、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1日3回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(92)。生理的なコルチゾール産生はHC換算で5-6 mg/m<sup>2</sup>/日と考えられている(93-95)。乳児期に20 mg/m<sup>2</sup>/日を超える場合、ならびに思春期に15-17 mg/m<sup>2</sup>/日を超える場合、成人身長が低下すると報告されている(81-83, 96, 97)。思春期開始時に20 mg/m<sup>2</sup>/日未満であると身長が高くなるとの報告もあり(98)、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(82-84, 99)。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SD値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骨年齢促進を起こさず、可能な範囲で少ない用量で治療するのが妥当と考える。

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。また、糖質コルチコイド治療(HC、プレドニゾロン、デキサメタゾン)の安全性・有効性についても、長期経過を追った研究に乏しく、結論が出ていない(101)。思春期に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(102)。成人身長に到

達した場合には、プレドニゾロン、デキサメタゾンといった中間・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もある。これらの合成ステロイド使用中には骨密度低下や肥満合併しやすいことに注意を要する(89, 103, 104)。

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、成人身長を低下させる。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。したがって、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. 鉍質コルチコイド

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, 10, 11, 105, 106)。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, 8, 10, 11)。新生児期にはアルドステロン不応状態にあると報告されている(107)。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(105)。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の投与量を減少させ、成人身長を改善させると考えられている(108)。また、先に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SD値はFC治療群では非治療群に比し有意に高値であった(109)。

本ガイドラインでは、2014年ガイドライン(10)を踏襲し、表の様に定めた。(上記表1)。欧米のガイドラインでは古典型全例でFCの投与を推奨している(7, 8, 11)。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。糖質コルチコイドを高用量(HC 100 mg/m<sup>2</sup>/日)で開始した際には、十分な鉍質コ

ルチコイド作用があるため、維持療法へ減量する間に鉍質コルチコイド欠乏が顕性化する可能性がある(7)。

新生児期から乳児期早期には、尿細管でのナトリウム再吸収能が未熟であり、相対的な鉍質コルチコイド不応状態であるため、塩喪失型の場合、FCに加えて塩化ナトリウムの投与も併用する(10, 11, 110, 111)。FCに対する感受性は年齢によって変化するため、一般的には乳児期を過ぎれば塩化ナトリウム補充は不要となる。高用量FCによって塩化ナトリウム不要という報告(112)もあるが、FC過剰による高血圧は乳幼児期から認められるため注意を要する(113, 114)。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. 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、2歳以降で骨年齢を定期的に評価する。1（コンセンサス）
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学的検査で治療を評価する。2（●○○）
4. 糖質コルチコイド投与量は過量による有害作用（医原性クッシング症候群）を生じないように調節する。1（コンセンサス）
5. 鉱質コルチコイド投与量は過量による有害作用（高血圧など）を生じないように調節する。1（●●○）
6. 10歳以降の男児例では、超音波検査で精巣副腎遺残腫瘍（testicular adrenal rest tumor、TART）を定期的にスクリーニングする。2（●●○）

##### 【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, 8, 10, 11, 115)。したがって、前回の2014年版ガイドライン(10)を踏襲し、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、骨年齢の変化なども考慮し、総合的に判断するとした。

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、骨年齢などの成長と成熟の評価を定期的に行う。Adiposity reboundが早まり、小児期より肥満が顕在化しうるため、肥満度や身長年齢調整BMIを定期的に評価する(116-118)。無治療の古典型でも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2歳以降に開始する。通常は年1回の

評価で良いが(7, 10, 11)、急速に成長速度が変化した時ないしは思春期には6か月毎に評価する。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, 10, 11, 119, 120)。血清AD、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(7, 10-12, 121)。しかし、ADは日本では保険適応外検査であり、目標とすべき性別年齢別の基準範囲を設定されていない。同様に、テストステロンはコントロール良好として目標とすべき性別年齢別の基準範囲を設定されていない。将来的に、LC-MS/MSが一般化した際には、血清21-DOFや11-oxygenated androgensなどの中間代謝物も治療指標として有望である(11, 122)。

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(10-12, 119)。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4-12 ng/mLとする報告(12, 120)や、思春期で5.9 ng/mL未満とする報告がある(80)。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。尿ステロイド分析も治療指標として有用と報告されている(11, 123)。17-OHPの尿中代謝物である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, 10, 124-126)。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<sup>2</sup>/dayがコントロール良好の指標と報告されている(125)。その他、総アンドロゲン代謝物やアンドロステンジオン代謝物もコントロール不良の指標として有用との報告もある(127)。現状の日本では、早朝服用前の採血は困難を極める。したがって、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。内分泌学的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。

鉍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。FCが過剰であれば、乳幼児期であっても収縮期血圧が上昇するため(127-130)、定期的な血圧測定が推奨される。血漿レニンは各年齢の基準値を参考にモニタリングする。新生児期や乳児期は生理的にレニン高値を示す時期のため、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ため(113)、血漿レニン値は正常上限から軽度高値を目標として、過剰な抑制を避ける(111, 131)。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(132)。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(11)。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おり、幼児期以降も定期的な投与量の見直しが必要である。

男児における精巣副腎遺残腫瘍 (testicular adrenal rest tumor、TART) の有病率は10歳以降で増加し、18歳未満で20-30%と報告されている(133-135)。10歳以降の小児においては、1-2年毎に精巣エコーによる定期的なスクリーニングを考慮する(11)。

## 5. 成人期の治療とモニタリング

1. 古典型 21-OHD 患者は個々の糖質コルチコイド欠乏状態に応じて維持療法を行う。肥満、インスリン抵抗性の観点より、糖質コルチコイド製剤はデキサメタゾンより HC、プレドニゾロンを選択する。2 (●●○)
2. 糖質コルチコイド単独、または糖質コルチコイドと鉱質コルチコイドの併用治療を行っている場合、定期的な診察により臨床所見、内分泌学的検査などでモニタリングを行う。1(●●○)
3. 糖質コルチコイド治療中（特にデキサメタゾンの場合）には、過量による有害作用（医原性クッシング症候群）を生じないように留意し、骨密度、肥満およびそれに伴うインスリン抵抗性、QOL の変化に注意する。1 (●●○)
4. 早朝の糖質コルチコイド服用前の血清 17-OHP がモニタリングの指標の一つとして推奨される。2 (●○○)
5. 妊娠を希望する女性の維持療法では、胎盤通過性の低い糖質コルチコイド製剤を選択する。1 (●○○)
6. 可能な範囲で計画的に成人診療科への移行を奨める。1 (コンセンサス)

表2. 成人期患者の維持療法（文献11を改変）

	推奨投与量 (mg/日)	投与回数 (/日)
糖質コルチコイド		
ヒドロコルチゾン	15-25	2-3
プレドニゾロン	4-6	1-2
デキサメタゾン	0.25-0.5	1
鉱質コルチコイド		
フルドロコルチゾン	0.05-0.2	1-2

### 【解説】

成人期の古典型に対する治療目標は、①副腎不全を予防すること、②副腎アンドロゲン過剰をコントロールすることである。21-水酸化酵素活性はCYP21A2遺伝子の病的バリエーションの位置や種類により異なるため、個々の患者に応じた糖質コルチコイドと鉱質コルチコイド補充量の決定が必要である。小児期においては成長障害のリスクを考慮し、HCが選択されるが、成人期に関しては副腎アンドロゲン過剰のコントロール目的でデキサメタゾンも選択肢となっている(表2)(11, 136)。

英国の成人21-OHD患者を対象としたThe United Kingdom Congenital Adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE) 研究では、デキサメタゾンはHC、プレドニゾロンに比べ、副腎アンドロゲン、ACTHをより低下させるが、インスリン抵抗性が上昇していた(137)。また、QOLの低下は肥満、インスリン抵抗性、プレドニゾロンまたはデキサメタゾンの使用と関連していた。19の論文のメタアナリシスでは、デキサメタゾンはHCやプレドニゾロンに比べ、有意に副腎アンドロゲン産生を抑制するものの、BMIが有意に高く、骨密度が有意に低かった(85)。デキサメタゾン投与量はHC換算でHCとプレドニゾロンより有意に高用量であった。一方で、HCとプレドニゾロンの間には、副腎アンドロゲン産生、BMI、骨密度に有意な違いがみられなかった。HCでコントロール良好な成人患者60名をデキサメタゾンへ変更後(デキサメタゾン治療期間 $11.5 \pm 4.9$ 年)の代謝変化の検討では、メタボリックシンドロームの指標であるウエスト/身長比、インスリン抵抗性の指標であるHOMA-Rは有意に上昇するが、メタボリックシンドロームや高血圧の頻度には変更前後で差を認めなかった(138)。現在までにHC、プレドニゾロン、デキサメタゾンのそれぞれの治療を受けた古典型患者の長期経過のランダム化比較試験は報告されていない(11)。しかし、デキサメタゾンは上記のように代謝およびQOLへの悪影響が報告されていることから、糖質コルチコイド補充の第一選択としてはHCまたはプレドニゾロンが推奨される。デキサメタゾンを使用する場合には、より低用量からの使用を考慮する。

糖質コルチコイド治療中は、糖質コルチコイド過剰症候(皮膚菲薄化、満月様顔貌、中心性肥満などのクッシング症候、骨粗鬆症、インスリン抵抗性、耐糖能障害など)、糖質コルチコイド不足(副腎不全)および副腎アンドロゲン過剰症候(多毛、

無月経、不妊など) の評価を行い、治療の最適化に努める(139)。特に17-OHPを完全に正常化することは、糖質コルチコイドの過剰投与となることに注意する(11)。医原性クッシング症候群の重要な表現型は高血圧である(140)。このため血圧の定期的なモニタリングは必須である。副腎アンドロゲン過剰は女性に月経不順、男性にゴナドトロピン抑制による精子形成障害を来し、ともに不妊の要因となる。月経歴の聴取、精液検査などもモニタリング項目に入れる。以上の糖質コルチコイド補充に加え、より生理的な補充を目的とした2相性放出経口HCおよびHC24時間皮下持続注入ポンプ療法、副腎アンドロゲン過剰をコントロールする選択的な副腎皮質刺激ホルモン遊離ホルモン1型受容体拮抗薬やメラノコルチン2型受容体拮抗薬の検討、開発が海外で行われている(141)。

古典型21-OHD女性が妊娠を希望した場合には、副腎由来のプロゲステロンを抑制することが必要である(目標は0.6 ng/mL未満)。デキサメタゾンは胎盤にて代謝されず、胎児に作用するため、妊娠中は禁忌である。したがって、妊娠中はHC、プレドニゾロンまたは両方を2-3分割した投与が行われる。また、TARTを有する古典型男性に関しては、ACTHを抑制し、TARTを縮小させるために糖質コルチコイド療法の強化(デキサメタゾン1日2回投与など)が必要となる(141)。

成人期古典型のFC至適投与量は報告されていない。年齢とともに鉍質コルチコイドの必要量が低下する。高血圧でない成人期古典型患者では、FC治療の継続が望ましい。しかし、移行期には鉍質コルチコイド補充の必要性に関し再評価すべきである(11)。21-OHDは移行期医療の対象疾患であり、個々の患者の病態・合併症の年齢変化や身体的・人格的成熟に即して適切な医療を受けられるように、また医療管理の主体を養育者から自己に適切に移行することを考慮し、可能であれば計画的に成人診療科への移行を検討ことが推奨される(142)。成人診療科への移行後は、進学、就職、パートナー獲得、育児など多くのライフイベントがある。特に育児希望の際には、次世代で21-OHDが出現する可能性について不安を生じることも考えられるため、患者とパートナーに21-OHDの病態や保因者頻度、再罹患率、本邦の新生児マススクリーニング体制についての説明を目的とした遺伝カウンセリングの提供を考慮する。

## 6. 維持療法中のストレス量

### 【推奨】

1. 発熱性疾患 (>38.5°C)、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、糖質コルチコイドを増量して投与する。1 (●●○)
2. 副腎機能低下症を示す医療識別票を常に着用あるいは携行させる。1 (●○○)
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、糖質コルチコイドの増量は必ずしも必要ではない。2 (●○○)
4. 緊急時用の糖質コルチコイド自己注射キットを処方し、指導しておく。2 (●○○)

表3. 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°C) を伴う感染症、 胃腸炎、小手術、 大規模な外傷・熱傷、歯科治療	維持量の3-4倍ないし50- 100 mg/m <sup>2</sup> /day**
重度*	敗血症、大手術	100 mg/m <sup>2</sup> /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<sup>2</sup> (乳幼児25 mg、学童50 mg、成人100 mg) 非経口的にボラス投与する。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製剤は静脈注射の適応のみ)。

\*\* 静脈注射の場合 (特に身体的ストレスが重度の場合) には、初回ボラス投与後、24時間持続静脈注射を行う (143, 144)。

### 【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(145, 146)。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。ストレス時の不十分な糖質コルチコイド補充は死亡のハイリスクであり、ストレスの重症度に見合った適切な糖質コルチコイドの増量が必要である(147)。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。患者の状態が安定化すれば、速やか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脈注射も必要に応じて行う(146, 148, 149)。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、副腎皮質機能低下症があることを示す医療識別票を常に着用あるいは携帯させる。2020年に日本でも保険適応となったステロイド自己注射キット（ヒドロコルチゾンコハク酸エステル製剤）を緊急時用に処方し、保護者に指導することを考慮する。以上のシックデイルールやステロイド自己注射は1回の指導で終了とせず、定期的に繰り返し行うことが重要である(150)。

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必ずしも必要ではないと報告されている(151, 152)。一方、マラソンやトライアスロンなどの消耗を伴う激しい運動では、増量をすすめる報告もある(153)。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。

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、2014年版のガイドラインを踏襲し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（上記表3）。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。



## 7. 小児期の非古典型の治療

### 【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、月経不順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。2 (●○○○)
2. 無症状の非古典型には維持療法を推奨しない。1 (●○○○)
3. 糖質コルチコイド維持療法中ないしACTH負荷後コルチゾール値が境界域 (15-18 mg/dL) 未満の非古典型では、発熱性疾患 (>38.5°C)、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に対してストレス量の糖質コルチコイドを投与する。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, 11, 66)。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ため、古典型と同様の治療は推奨しない。男女ともに、成長率の促進、骨年齢の促進がみられた時、女性で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の開始を検討する(154)。日本で小児期に診断された非古典型の発症時年齢は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(66)。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、補充療法開始後の身体的ストレス下で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投与の重要性が示唆されている(66, 155)。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。

## 8. 成人期の非古典型の治療

### 【推奨】

1. 小児期から糖質コルチコイド治療中の非古典型では、成人身長到達時または症状消失時に治療中止を検討する。2 (●○○)
2. アンドロゲン過剰症状を伴う多毛<sup>\*1</sup> ないし不妊を伴う非古典型女性では、糖質コルチコイド治療を行う<sup>\*2</sup>。2 (●○○)
3. 妊娠を希望する非古典型女性に糖質コルチコイド治療を行う際には、胎盤通過性の低い製剤を選択する<sup>\*3</sup>。1 (●○○)
4. 非妊娠・無症状の非古典型女性では、糖質コルチコイド治療を推奨しない。1 (●●○)
5. 非古典型男性では、原則として糖質コルチコイド治療を推奨しない。2 (●○○)
6. 糖質コルチコイド維持療法中ないしは ACTH 負荷後コルチゾール値が境界域 (15-18 mg/dL) 未満の非古典型では、発熱性疾患 (>38.5°C)、脱水を伴う胃腸炎、全身麻酔を伴う手術、大規模な外傷、出産などの状況に対してストレス量の糖質コルチコイドを投与する。1 (●○○)

\*1：家族歴を有する多毛高リスク例では、17-OHP を用いて非古典型 21-OHD をスクリーニングする。

\*2：多毛を美容上重要と考える閉経前女性例の場合には、治療を推奨する。ただし、軽症例、内分泌異常を認めない例では治療を提案しない。

\*3：妊娠中に投与すべき糖質コルチコイドの種類、投与量は古典型の治療に準ずる。ただし、糖質コルチコイド関連合併症の可能性を考慮し、必要最小量とする。

### 【解説】

成人期の非古典型21-OHDの治療に関するエビデンスは乏しいが、糖質コルチコイド治療の継続、開始、中止の可否を個別に検討する。まず、小児期に治療が開始され、思春期を迎えた例では、成人身長到達時あるいは副腎不全症候を認めないと判断した時

点で治療中止を考慮する(11)。特に生殖能低下やTARTのない非古典型男性患者の場合には、成人期の持続的糖質コルチコイド投与は一般に不要とされ、より治療中止を検討する。

非古典型女性患者の治療については、アンドロゲン過剰による不妊・流産、多毛症の有無が重要な判断材料となり、これら所見を認める例では糖質コルチコイド投与を検討する。非古典型の自然妊娠率は低下しないが、生殖年齢の女性患者の10-30%に不妊（無排卵が主因）がみられ、加療による妊娠喪失率の改善が示唆されている(154, 156)。Eyalら(157)は妊娠希望があり、追跡可能な非古典型21-OHD75例を後ろ向きに解析した。患者群の妊娠率、正産率は一般集団と類似し、糖質コルチコイド投与による流産率に改善はみられなかったが、受胎試行～糖質コルチコイド投与開始までの期間と糖質コルチコイド投与開始～受胎までの日数は、後者の方が有意に短かったことから、自然妊娠がなく、かつ顕性・不顕性の排卵障害を有する多毛併発非古典型女性に対し糖質コルチコイド治療は考慮されるべきである。

このように良質のエビデンスは存在しないが、不妊またはアンドロゲン過剰症状のある非古典型女性には糖質コルチコイド治療を提案する。不妊、流産既往のある非古典型女性には、胎盤通過性のない糖質コルチコイドを使用し、妊娠中は古典型に準じた補充療法を行う。大手術、外傷、出産に際しては、ACTH負荷後のコルチゾール値が境界域（15-18 mg/dL）未満の例に対してストレス量の糖質コルチコイド投与を考慮する。非古典型女性は心理・精神的問題（不安スコア上昇、主観的健康感低下）を抱え、心理精神学的な診断とサポートが必要と言われている(158)。

多毛の改善のみを目的する場合、非妊娠かつ無症状の女性の場合には、糖質コルチコイド投与は原則として行わない(159)。症候性の非古典型に対する糖質コルチコイド投与は症状を改善するが、糖質コルチコイド関連合併症（医原性副腎不全、心血管代謝異常、骨疾患など）の懸念があるため最少量とする(130, 160)。ただし、薬剤関連合併症の一部は非古典型の併存症と類似するため、評価に際し注意を要する。

## 9. 出生前診断・治療

### 【推奨】

1. 出生前診断・治療は未だ確立した治療法ではない。1 (●○○)
2. 出生前診断・治療を行う場合には、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。1 (●○○)
3. 安全性についての長期フォローアップ体制と臨床研究の倫理承認を得て行う必要があり、長期的なフォローアップができない施設では行わない。2 (●○○)

### 【解説】

胎盤移行性のあるデキサメタゾン之母体に投与することにより、21-OHD 罹患胎児の副腎性アンドロゲンの産生を抑制できることが示されている(161-163)。出生前治療の目的は、①罹患女児の外性器男性化の軽減をはかり外科的手術を回避すること、②患者、家族の社会的・心理的負担を軽減すること、である(161-164)。しかし、出生前治療の方法は既知の報告に基づいており(161, 164)、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。また、出生前治療を行っても疾患自体が完治することはなく、定期的なフォローアップと生涯にわたる治療が必要であり、副腎クリーゼのリスクがなくなることはない。

21-OHD の出生前診断・治療に関するメタ解析では、4 論文の計 323 の妊娠について、治療効果、胎児・母体への副作用が検討された(164)。その結果、女児の外性器男性化の抑制には有効であること、胎児への副作用を認めないこと、母体には浮腫、皮膚線条が有意に増加したが、重篤な副作用を認めなかった。しかし、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。

罹患した胎児の女性外性器の男性化は受胎から 6 週までに起こるため、出生前治療は妊娠に気づいた時点でできるだけ早期に、遅くとも外性器が完成される 8 週以前に開始する必要がある(165)。しかし、通常の絨毛穿刺による遺伝学的診断は 10 週前後まで施行できないことから、発症リスクのあるすべての妊娠において、母体にデキサメタゾン投与しなければならない。真に治療を必要とするのは罹患女児のみのため全

妊娠の1/8にすぎず、治療を必要としない7/8の妊娠でデキサメタゾン投与することになる。より早期に胎児の性別を判定し、男児のデキサメタゾン投与を短期間にする試みとして、妊娠6週時点で母体血から胎児の *SRY* を判定する方法を応用した報告(166-168)や、8週までに母体血中の胎児DNAにおける *CYP21A2* 遺伝子解析がなされた報告もある(169, 170)。出生前治療を受けた児の発達、心理的予後、高次脳機能への影響について懸念を示す報告と、あまり影響を受けないとする報告とがあり、未だ統一的な見解には至っていない(171-175)。また、肥満や脂質代謝異常、高血圧、心血管疾患などのリスクについての長期的な影響に関しては不明な点が多い(176)。出生前治療を受けた罹患女児のみならず、不必要なデキサメタゾンに暴露された胎児も含めた、多数例かつ長期間のフォローアップによる安全性情報が不足している。さらに、デキサメタゾン投与を受けた母体に体重増加や浮腫、クッシング徴候を認めた報告があり、母体合併症に対する管理も必要とされる(100)。こうした状況から21-OHDの出生前診断・治療は倫理的に解決すべき課題の多い治療とされている(8, 108)。

近年発表されたドイツ小児内分泌糖尿病学会やアメリカ内分泌学会のガイドラインなどでは、母体と胎児への不必要なデキサメタゾンの暴露を防ぎ、起こり得るデメリットを避けることが、両親と患者が外性器の男性化により被る精神的負担よりも優先するとされる。そのため、研究段階の治療として長期フォローアップを実施できる体制下でのみ行われるべきとされている。また、長期的な安全性評価のために、体制の整った特定の施設に限定し、かつ倫理委員会の承認を受けた臨床研究として、保護者への説明と同意を得た上で施行すべきとされている(11, 177, 178)。

## 10. 手術治療

### 【推奨】

1. 個々の症例に応じて手術を選択すること、しないことの利益・不利益を多職種チームのもとに検討する。1（コンセンサス）
2. 術直前から術後にかけての周術期には、糖質コルチコイドを増量して投与する。1（●●○）
3. 陰核肥大が外観上問題となる状態に対しては、陰核形成術を行う。標準手術法として、神経血管束を温存する術式を選択する。1（●○○）
4. 尿生殖洞遺残により膣口が確認できず、将来的に月経血排出や性交渉に困難が予想される状態に対しては、膣口・膣形成術を行う。2（●○○）

### 【解説】

女性外陰部形成の手術の目的は、①性に一致した外陰部外観を確保すること、②成人期の性機能・生殖機能を保持すること、③手術に関連する性機能・排尿機能合併症を最小限にすること、である。手術のタイミング（早期か晩期か）、術式（アプローチ、一期的手術か二期的手術か）についてのランダム化比較試験はなく、多くはケースシリーズまたは術前後の比較で、長期的な成績は術前の男性化の程度や手術法・内分泌学的コントロールの詳細が不明であり、エビデンスレベルは低い。

#### 10-1. 手術時期

患者会から患者本人が手術の選択に参加したいという要望が提出され、2006年のコンセンサス以降治療の選択に患者家族の参加が推奨されている。欧米では、手術を2歳未満の早期に行うか、患者本人が選択できる晩期に行うか、のタイミングが議論されている(179)。早期手術が gender identity（性同一性）に与える影響についてのエビデンス不足、陰核知覚障害の可能性、高率な膣再建から早期手術を批判する考え方がある一方、男性化徴候のまま小児期を過ごす晩期手術がよりよい結果であるというエ

ビデンスもない(180)。外陰部治療の究極のゴールは泌尿生殖機能と body image について患者が満足することである。外陰部形成術を受けた症例では、親・本人ともに外観に満足し、2歳未満の早期手術、より早期の手術を希望している(181, 182)。日本では、補充療法が安定する生後6か月以降から性別の自覚が生じる前(1歳6か月から2歳頃)までに手術を行うのが一般的である。

## 10-2. 周術期の糖質コルチコイド補充

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分泌されず、副腎クリーゼが発症しうる。外科的手術も副腎クリーゼの発症リスクのある身体的ストレスの1つと考えられている。実際に、切開を伴う手術や全身麻酔を伴う手術の周術期では、健常成人の血清コルチゾール最高濃度は平均522 nM (18.9 µg/dL)まで上昇する(144)。よって、21-OHDの周術期には、糖質コルチコイドを一時的に増量して投与する必要があると考えられており、イギリス・アイルランドの麻酔科医学会のガイドライン(183)、アメリカ内分泌学会のガイドライン(11)などでも推奨されている。副腎クリーゼを生じない必要十分な糖質コルチコイド投与量については、全身麻酔によるコルチゾールのクリアランス低下(184)、術式や麻酔薬の種類による差異、ストレス反応の個人差など複数の不確定要素のため、一定の結論が得られていない。一般的には、大手術の際には、麻酔の導入時にヒドロコルチゾン 50 mg/m<sup>2</sup> (成人では100 mg) をボラス投与し、その後50-100 mg/m<sup>2</sup>/day (成人では200 mg/day) で持続投与し、手術の侵襲度によって投与量を調節する(183, 185)。術後も50-100 mg/m<sup>2</sup>/day (成人では200 mg/day) で持続投与を維持し、患者がヒドロコルチゾン内服可能まで安定したら、投与量を漸減し、維持療法へ戻す。21-OHDの女性外陰部形成術に関しては、大手術として対応することが多い。詳細は「8. 維持療法中のストレス量について」の項を参照。

### 10-3. 陰核形成術

#### 1) 手術方法

1970年以前に行われた陰核切断術 (clitorectomy) は性機能には陰核不要という誤解に基づいていた。小児期に陰核形成術を受けた成人女性が、対照と比較して陰核の知覚低下やorgasmの低下があることが2000年代に報告され、この結果、アメリカ内分泌学会のガイドラインでは、2 cm未滿の軽度の陰核肥大では陰核形成術を延期すべきであり、中等～高度の陰核肥大については経験豊富な手術チームが行う限りにおいて陰核形成術を考慮することを推奨した(11)。陰核の機能、解剖、発達が明らかにされてきた現在では、神経血管束を温存したうえで肥大した陰核海綿体を切除する陰核形成術が標準的な術式である(186)。

#### 2) 術後合併症

陰核形成術のアプローチや手技にはバリエーションがあるが、いずれも術後の短期合併症は少ない(180)。感染・出血のほか、陰唇癒合・瘢痕・陰核萎縮などが報告されている(187)。長期成績での性機能の評価は分かれるが、多くは性的に active で手術結果に満足している(130, 187)。陰核知覚を対照と比較した報告では、術後の陰核知覚障害は少ないという報告から高度であるという報告まで様々である。陰核知覚の評価は困難であり、全体としての性機能にどのくらい影響するかも不明である。

### 10-4. 膣形成

#### 1) 手術方法

膣が低位で尿道と合流している場合には、皮弁利用膣形成 (flap vaginoplasty) が広く行われている(188-190)。膣が高位で尿道と合流し、尿生殖洞が長い場合には、



total urogenital mobilization (TUM)、partial urogenital mobilization (PUM)、pull-through vaginoplasty、anterior sagittal transrectal approach (ASTRA) 法などが行われている(188-190)。ただし、術式別の長期的成績は明確でない。

## 2) 術後合併症

出血、皮弁壊死、創部感染、下肢神経麻痺が報告されているが、1.2-12.2%と低率である(188-190)。長期合併症としては、尿路感染、下部尿路機能障害、膣狭窄、性機能低下が報告されている。尿路感染は0-8.5%と報告されているが(188, 189, 191)、手術していない21-OHD患者と差がないとの報告もあり(191)、潜在的に21-OHD女性が尿路感染を起こしやすいことが示唆されている。下部尿路機能障害は術後昼間尿失禁が30%程度に認められ、術式によりそのリスクが違うことも示唆されている(192)。膣狭窄は6-57%に認められ、再手術率が3-36%と報告されている(188, 189, 193-202)。術式別の狭窄率は明確ではない。85%が尿生殖洞の遺残、15%が膣口狭窄とも報告され、幼少期の不十分な手術が示唆されている(203)。ただし、再手術時の治療反応性は良好である(203)。

## 3) 術後の性機能・出産

術後性機能に関しては、性的覚醒性 (sexual arousal) も良好であり、80%で定期的な性交渉があり、性的欲求・性的刺激・絶頂感などは低くないと報告されている(204, 205)。21-OHD患者の妊娠299例の報告では、帝王切開のオッズ比は1.53で、膣形成術後でも妊娠・出産は良好であることが示唆される(206)。この研究は古典型と非古典型の情報を収集していないため、病型毎の予後については今後の検討が待たれる。

## 11. Gender identity (性同一性)

### 【推奨】

1. 古典型 21-OHD に罹患した 46, XX 症例では、原則として社会的性は女性を提案する。  
1 (コンセンサス)
2. 古典型 21-OHD に罹患した 46, XX 症例では、gender に対する心理社会的な支援を可能な限り多職種でかつ継続的に行う。1 (コンセンサス)

### 【解説】

21-OHDの46, XX症例で社会的性として女性を選択された場合、大多数のgender identityは女性であり、外性器の男性化との相関は認められない(207-210)。しかし、女性としてのgender identityに問題を抱える割合は一般人口に比べれば多く、概ね5%である(207, 210)。一方、46, XX症例のうち、社会的性として男性を選択された場合、10%以上がgender identityに問題を抱える(207, 211)。21-OHDの46, XX女性では、性的指向がヘテロセクシャルではない人の割合が20%程度で、一般人口に比べて多い(212, 213)。性的役割では、男性化行動を多く認めるとされるが(209, 214)、男性化行動とgender identityのゆらぎには相関はみられない(208)。また、21-OHD の46, XX症例の性腺が正常卵巣であり、内性器が女性型であることから、女性としての生殖能力が期待できる。以上を踏まえると、重度の外性器の男性化を伴う46, XX症例では、男性を選択する余地を検討すべきという意見があるものの(215)、一般には21-OHDの46, XX症例では女性を社会的性として選択することは妥当と考えられる。

以上の知見の多くは、胎生期のアンドロゲン過剰における影響を踏まえた臨床研究に基づくものである。怠薬や糖質コルチコイド過小投与など、生後のアンドロゲン過剰がgender identityにもたらす影響は検討されていない(216)。したがって、生後のアンドロゲン過剰とgender identityへの影響を踏まえた21-OHD女性における糖質コルチコイドの至適投与量、バイオマーカーなどは現段階では存在しない。さらには、gender identityの男性化は、古典型のみならず、非古典型でも認めることに注意す

る必要がある(213)。また、46, XX 症例ですでに社会的性を男性と選択されている例などでは、個別の対応も必要である。

21-OHDの女性はDSDという側面をもつ点を認識することが重要であり、成人期以降も含め、多職種による継続的な支援、カウンセリングを備えた診療体制を構築することが求められる(11)。また、genderに関する評価方法は様々な方法があり、今後改善の余地がある可能性があること(210)、心理的問題を抱えるケースが他の小児期の慢性疾患と比べ有意に多いこと(214)、などを踏まえ、小児期、移行期、成人期を通じたgenderに対する包括的かつ継続的な支援が望まれる。

## 【文献】

1. Suwa S. Nationwide survey of neonatal mass-screening for congenital adrenal hyperplasia in Japan. *Screening* 1994;3(3):141-151.
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(6):866-874.
3. 諏訪城三. 先天性副腎過形成. 小児内科 1994;12:1967-1972.
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;33:1674-1678.
5. 諏訪城三、五十嵐良雄、北川照男、他. 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-水酸化酵素欠損症）診断の手引き（1989年）. 日本小児科学会雑誌 1989;93:1632-1633.
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. 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—. 日本小児科学会雑誌 1999;103(6):695-697.
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. 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 1999;103(6):698-701.
8. Joint LWPES/ESPE CAH Working Group. 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(9):4048-4053.

9. Speiser PW, Azziz R, Baskin LS, Ghizzoni L, Hensle TW, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Montori VM, Oberfield SE, Ritzen M, White PC, Endocrine Society. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2010;95(9):4133-4160.
10. Mass Screening Committee Japanese Society for Pediatric Endocrinology, for Mass Screening, Japanese Society, Ishii T, Anzo M, Adachi M, Onigata K, Kusuda S, Nagasaki K, Harada S, Horikawa R, Minagawa M, Minamitani K, Mizuno H, Yamakami Y, Fukushi M, Tajima T. Guidelines for diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2014 revision). *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2015;24(3):77-105.
11. Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE, White PC. Congenital adrenal hyperplasia due to steroid 21-hydroxylase deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(11):4043-4088.
12. Merke DP, Bornstein SR, Avila NA, Chrousos GP. Future Directions in the Study and Management of Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-Hydroxylase Deficiency. *Ann. Intern. Med.* 2002;136(4):320-334.
13. Gau M, Konishi K, Takasawa K, Nakagawa R, Tsuji-Hosokawa A, Hashimoto A, Sutani A, Tajima T, Hasegawa T, Morio T, Kashimada K. The progression of salt-wasting and the body weight change during the first 2 weeks of life in classical 21-hydroxylase deficiency patients. *Clin. Endocrinol.* 2021;94(2):229-236.

14. Shima R, Sawano K, Shibata N, Nyuzuki H, Sasaki S, Sato H, Ogawa Y, Abe Y, Nagasaki K, Saitoh A. Timing of hyponatremia development in patients with salt-wasting-type 21-hydroxylase deficiency. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2020;29(3):105-110.
15. New MI. Nonclassic 21-hydroxylase deficiency. *Fertil. Steril.* 2006;86 Suppl 1:S2.
16. Wilson RC, Mercado AB, Cheng KC, New, M I. Steroid 21-hydroxylase deficiency: Genotype may not predict phenotype. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995;80(8):2322-2329.
17. Fujieda K, Tajima T. Molecular basis of adrenal insufficiency. *Pediatr. Res.* 2005;57(5 Pt 2):62R-69R.
18. 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(5):2182-2190.
19. New MI, Abraham M, Gonzalez B. Genotype-phenotype correlation in 1,507 families with congenital adrenal hyperplasia owing to 21-hydroxylase deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110(7):2611-2616.
20. 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 第一編 頻度に関する検討. 日本小児科学会雑誌 1981;85:204-210.
21. Balsamo A, Cacciari E, Piazzzi 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(3 Pt 1):362-367.
22. Brosnan PG, Brosnan CA, Kemp SF, Domek DB, Jelley DH, Blackett PR, Riley WJ. Effect of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* 1999;153(12):1272-1278.
23. 久繁哲徳. 厚生省心身障害研究;マス スクリーニングシステムの評価方法に関する研究. 平成5年度研究報告書 1994:63-67.
24. Tajima T, Fujikura K, Fukushi M, Hotsubo T, Mitsuhashi Y. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia in Japan. *Pediatr. Endocrinol. Rev.* 2012;10 Suppl 1:72-78.
25. 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(3):205-214.
26. 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 2:100-102.
27. 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  $17\alpha$ -hydroxyprogesterone 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(3):63-68.
28. 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(3):57-61.

29. **山野公明**. 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.
30. **立花克彦**. 先天性副腎皮質過形成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(1):19-22.
31. **Coulm B, Coste J, Tardy V, Ecosse E, Roussey M, Morel Y, Carel J-C, 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(2):113-120.
32. **Gurian EA, Kinnamon DD, Henry JJ, Waisbren SE**. Expanded newborn screening for biochemical disorders: The effect of a false-positive result. *Pediatrics* 2006;117(6):1915-1921.
33. **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(4):585-592.
34. **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(7):2581-2589.
35. **Schwarz E, Liu A, Randall H, Haslip C, Keune F, Murray M, Longo N, Pasquali M**. 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(2):230-235.



36. 藤倉 かおり, 山岸 卓弥, 田上 泰子, 花井 潤師, 高橋 広夫, 佐々木 泰子, 田島 敏広, 母坪 智行, 福士 勝, 重松 陽介. 高速液体クロマトグラフィー タンデム質量分析計による先天性副腎過形成症スクリーニング二次検査法の検討. 日本マススクリーニング学会誌 2013;23(1):85-92.
37. 立花 克彦, 猪股 弘明, 青木 菊麿, 黒田 泰弘, 山上 祐次, 市嶋 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(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 17OHP 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(3):47-52.
38. van der Kamp HJ, Oudshoorn CGM, Elvers BH, van Baarle M, Otten BJ, Wit JM, Verkerk PH. Cutoff levels of 17- $\alpha$ -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(7):3904-3907.
39. Pode-Shakked N, Blau A, Pode-Shakked B, Tiosano D, Weintrob N, Eyal O, Zung A, Levy-Khademi F, Tenenbaum-Rakover Y, Zangen D, Gillis D, Pinhas-Hamiel O, Loewenthal N, de Vries L, Landau Z, Rachmiel M, Abu-Libdeh A, Eliakim A, Strich D, Koren I, German A, Sack J, Almashanu S. Combined gestational age- and birth weight-adjusted cutoffs for newborn screening of congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019;104(8):3172-3180.
40. Torresani T, Grütters A, Scherz R, Burckhardt JJ, Harras A, Zachmann M. Improving the efficacy of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia by adjusting the cut-off level of 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone to gestational age. *Screening* 1994;3(2):77-84.

41. Nordenström A, Wedell A, Hagenfeldt L, Marcus C, Larsson A. Neonatal screening for congenital adrenal hyperplasia: 17-hydroxyprogesterone levels and CYP21 genotypes in preterm infants. *Pediatrics* 2001;108(4):E68.
42. 橋本敦子, 藤川研人, 小西薫, 間下充子, 世良保美, 鹿島田健一. 先天性副腎過形成新生児マススクリーニングにおける週数別判定基準の検討. 日本マススクリーニング学会誌 2017;27(3):277-281.
43. Tsuji A, Konishi K, Hasegawa S, Anazawa A, Onishi T, Ono M, Morio T, Kitagawa T, Kashimada K. Newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Tokyo, Japan from 1989 to 2013: A retrospective population-based study. *BMC Pediatr.* 2015;15(1):245-248.
44. 山本仁美, 安片恭子, 稲田佳美, 廣田美和, 石野彰, 海保郁男, 早田篤子, 藤澤武彦, 南谷幹史, 木下香, 他. 平成元年度から平成 25 年度までの間に千葉県で出生した新生児を対象として実施した先天性副腎過形成症の検査結果についての検討. 調査研究ジャーナル 2017;6(1):44-48.
45. 戸苅創, 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(2):230.
46. de Hora MR, Heather NL, Patel T, Bresnahan LG, Webster D, Hofman PL. Measurement of 17-hydroxyprogesterone by LC-MS/MS improves newborn screening for CAH due to 21-hydroxylase deficiency in New Zealand. *Screening* 2020;6(1):6.
47. 山岸 卓弥, 藤倉 かおり, 田上 泰子, 花井 潤師, 木田 潔, 田島 敏広, 母坪 智行. 高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を用いた先天性副腎過

- 形成症スクリーニングの判定基準の検討. 日本マススクリーニング学会誌  
2016;26(1):43-50.
48. 磯部 充久, 齋藤 裕介, 岩崎 希, 栗原 秀子. さいたま市における高速液体クロマトグラフィータンデム質量分析法を二次検査に用いた先天性副腎過形成症スクリーニングの実績. 日本マススクリーニング学会誌 2018;28(3):321-330.
49. 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(5):1505-1509.
50. 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(2):298-304.
51. 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(1):15-22.
52. 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査による 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(3):29-34.
53. Morikawa S, Nakamura A, Fujikura K, Fukushi M, Hotsubo T, Miyata J, Ishizu K, Tajima T. Results from 28 years of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in sapporo. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2014;23(2):35-43.

54. **Prader A.** Der Genitalbefund beim Pseudohermaphroditismus femininus des kongenitalen adrenogenitalen Syndroms; Morphologie, Häufigkeit, Entwicklung und Vererbung der verschiedenen Genitalformen. *Helv. Paediatr. Acta* 1954;9(3):231-248.
55. **長崎啓祐, 浅見直, 野村道代, 帆苺恵子, 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(3):223-227.
56. **White PC, New, Maria I., Dupont B.** Congenital Adrenal Hyperplasia. *N. Engl. J. Med.* 1987;316(25):1580-1586.
57. **Higashi T, Nishio T, Uchida S, Shimada K, Fukushi M, Maeda M.** Simultaneous determination of  $17\alpha$ -hydroxypregnenolone and  $17\alpha$ -hydroxyprogesterone in dried blood spots from low birth weight infants using LC-MS/MS. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2008;48(1):177-182.
58. **Tajima T, Fukushi M.** Neonatal mass screening for 21-hydroxylase deficiency. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2016;25(1):1-8.
59. **Milewicz A, Vecsei P, Korth-Schütz S, Haack D, Rösler A, Lichtwald K, Lewicka S, von Mittelstaedt G.** Development of plasma 21-deoxycortisol radioimmunoassay and application to the diagnosis of patients with 21-hydroxylase deficiency. *J. Steroid Biochem.* 1984;21(2):185-191.
60. **Franks RC.** Plasma 17-hydroxyprogesterone, 21-deoxycortisol and cortisol in congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1974;39(6):1099-1102.
61. **Caulfield MP, Lynn T, Gottschalk ME, Jones KL, Taylor NF, Malunowicz EM, Shackleton CHL, Reitz RE, Fisher DA.** The diagnosis of

- congenital adrenal hyperplasia in the newborn by gas chromatography/mass spectrometry analysis of random urine specimens. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(8):3682-3690.
62. **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/tetrahydrocortisone ratio and 11 $\beta$ -hydroxyandrosterone. *Clin. Chem.* 2012;58(4):741-747.
63. **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(12):6087-6091.
64. **White PC, Speiser PW.** Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Endocr. Rev.* 2000;21(3):245-291.
65. **Rösler A, Levine LS, Schneider B, Novogroder M, NEW, MARIA I.** The Interrelationship of Sodium Balance, Plasma Renin Activity and ACTH in Congenital Adrenal Hyperplasias. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977;45(3):500-512.
66. **Kashimada K, Ishii T, Nagasaki K, Ono M, Tajima T, Yokota I, Hasegawa Y.** Clinical, biochemical, and genetic features of non-classical 21-hydroxylase deficiency in Japanese children. *Endocr. J.* 2015;62(3):277-282.

67. 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(7):2350-2356.
68. Escobar-Morreale HF, Sanchón R, San Millán JL. A prospective study of the prevalence of nonclassical congenital adrenal hyperplasia among women presenting with hyperandrogenic symptoms and signs. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008;93(2):527-533.
69. Finkelstein JS, Lee H, Burnett-Bowie S-AM, Pallais JC, Yu EW, Borges LF, Jones BF, Barry CV, Wulczyn KE, Thomas BJ, Leder BZ. Gonadal steroids and body composition, strength, and sexual function in men. *N. Engl. J. Med.* 2013;369(11):1011-1022.
70. Choi J-H, Kim G-H, Yoo H-W. Recent advances in biochemical and molecular analysis of congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Ann Pediatr Endocrinol Metab* 2016;21(1):1-6.
71. 中川竜一, 鹿島田健一. 21-水酸化酵素欠損症の遺伝子解析. 日本マスキューリニング学会誌 2018;28(3):277.
72. Lutfallah C, Wang W, Mason JI, Chang YT, Haider A, Rich B, Castro-Magana M, Copeland KC, David R, Pang S. Newly proposed hormonal criteria via genotypic proof for type II 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002;87(6):2611-2622.
73. Koyama Y, Homma K, Fukami M, Miwa M, Ikeda K, Ogata T, Murata M, Tomonobuu H. Classic and non-classic 21-hydroxylase deficiency can be

- discriminated from P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants by urinary steroid metabolites. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2016;25(2):37-44.
74. 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;43(10):e19-e22.
75. 入月 浩美, 佐々木 直, 佐藤 英利, 小川 洋平, 長崎 啓祐, 齋藤 昭彦. 新生児マススクリーニングにおいて17-ヒドロキシプロゲステロン高値を認めた正期産の在胎不当過大児で診断された過成長症候群について. 日本マススクリーニング学会誌 2019;29(3):251-256.
76. Cara JF, Moshang T Jr, Bongiovanni AM, Marx BS. Elevated 17-hydroxyprogesterone and testosterone in a newborn with 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 1985;313(10):618-621.
77. New, M I, Lorenzen F, Lerner AJ, Kohn B, Oberfield SE, Pollack MS, Dupont B, Stoner E, Levy DJ, Pang S, Levine LS. Genotyping steroid 21-hydroxylase deficiency: Hormonal reference data. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1983;57(2):320-326.
78. Flück CE, Tajima T, Pandey AV, Arlt W, Okuhara K, Verge CF, Jabs EW, Mendonça BB, Fujieda K, Miller WL. Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. *Nat. Genet.* 2004;36(3):228-230.

79. **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(5):1723-1731.
80. **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(1):32-37.
81. **Hargitai G, Sólyom J, Battelino T, Lebl J, Pribilincová Z, Hauspie R, Kovács J, Waldhauser F, Frisch H.** Growth patterns and final height in congenital adrenal hyperplasia due to classical 21-hydroxylase deficiency. *Horm. Res. Paediatr.* 2001;55(4):161-171.
82. **Balsamo A, Cicognani A, Baldazzi L, Barbaro M, Baronio F, Gennari M, Bal M, 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(12):5680-5688.
83. **Grigorescu-Sido A, Bettendorf M, Schulze E, Duncea I, Heinrich U.** 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. Paediatr.* 2003;60(2):84-90.



84. **van der Kamp HJ, Otten BJ, Buitenweg N, de Muinck Keizer-Schrama SMPF, Oostdijk W, Jansen M, Delemarre-de Waal HA, Vulmsa T, Wit JM.** Longitudinal analysis of growth and puberty in 21-hydroxylase deficiency patients. *Arch. Dis. Child.* 2002;87(2):139-144.
85. **Whittle E, Falhammar H.** Glucocorticoid Regimens in the Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Endocrine Soc* 2019;3(6):1227-1245.
86. **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 2001;11(2):99.
87. **立花克彦.** 先天性副腎過形成症児の成長の検討. 成長科学協会研究年報 2002;26:255-258.
88. **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(11):1001-1006.
89. **Paizoni L, Auer MK, Schmidt H, Hübner A, Bidlingmaier M, Reisch N.** Effect of androgen excess and glucocorticoid exposure on metabolic risk profiles in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2020;197(105540):105540.
90. **Punthakee Z, Legault L, Polychronakos C.** Prednisolone in the treatment of adrenal insufficiency: A re-evaluation of relative potency. *J. Pediatr.* 2003;143(3):402-405.

91. **Rivkees SA, Crawford JD.** Dexamethasone treatment of virilizing congenital adrenal hyperplasia: The ability to achieve normal growth. *Pediatrics* 2000;106(4):767-773.
92. **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(12):4707-4710.
93. **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(6):1505-1510.
94. **Linder BL, Esteban NV, Yergey AL, Winterer JC, Loriaux DL, Cassorla F.** Cortisol production rate in childhood and adolescence. *J. Pediatr.* 1990;117(6):892-896.
95. **Esteban NV, Loughlin T, Yergey AL, Zawadzki JK, Booth JD, Winterer JC, Loriaux DL.** Daily cortisol production rate in man determined by stable isotope dilution/mass spectrometry. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1991;72(1):39-45.
96. **Stikkelbroeck NML, Van' t Hof-Grootenboer BAE, Hermus ARMM, 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(8):3525-3530.
97. **Bonfig W, Pozza SBD, 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(10):3882-3888.
98. **Bonfig W, Bechtold S, Schmidt H, Knorr D, Schwarz HP.** Reduced final height outcome in congenital adrenal hyperplasia under prednisone treatment: Deceleration of growth velocity during puberty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(5):1635-1639.
99. **Bizzarri C, Improda N, Maggioli C, Capalbo D, Roma S, Porzio O, Salerno M, Cappa M.** Hydrocortisone therapy and growth trajectory in children with classical congenital adrenal hyperplasia. *Endocr. Pract.* 2017;23(5):546-556.
100. **Mercè Fernández-Balsells M, Muthusamy K, Smushkin G, Lampropoulos JF, Elamin MB, Abu Elnour NO, Elamin KB, Agrwal N, Gallegos-Orozco JF, Lane MA, Erwin PJ, Montori VM, Murad MH.** Prenatal dexamethasone use for the prevention of virilization in pregnancies at risk for classical congenital adrenal hyperplasia because of 21-hydroxylase (CYP21A2) deficiency: A systematic review and meta-analyses. *Clin. Endocrinol.* 2010;73(4):436-444.
101. **Ng SM, Stepien KM, Krishan A.** Glucocorticoid replacement regimens for treating congenital adrenal hyperplasia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2020;3:CD012517.
102. **Charmandari E, Johnston A, Brook CG, Hindmarsh PC.** Bioavailability of oral hydrocortisone in patients with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *J. Endocrinol.* 2001;169(1):65-70.

103. Iervolino LL, Ferraz-de-Souza B, Martin RM, Costa FC, Miranda MC, Mendonça BB, Bachega TS. Real-world impact of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density: retrospective experience of a large single-center CAH cohort spanning 24 years. *Osteoporos. Int.* 2020;31(5):905-912.
104. Metwalley KA, El-Saied A-RA-H. Bone mineral status in Egyptian children with classic congenital adrenal hyperplasia. A single-center study from Upper Egypt. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2014;18(5):700-704.
105. Nimkarn S, Lin-Su K, Berglind N, Wilson RC, New, Maria I. Aldosterone-to-renin ratio as a marker for disease severity in 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(1):137-142.
106. 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(9):1649-1655.
107. Martinerie L, Viengchareun S, Delezoide A-L, 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(9):4414-4424.
108. Miller WL. Genetics, diagnosis, and management of 21-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994;78(2):241-246.
109. Muthusamy K, Elamin MB, Smushkin G, Murad MH, Lampropulos JF, Elamin KB, Abu Elnour NO, Gallegos-Orozco JF, Fatourehchi MM, Agrwal N, Lane MA, 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(9):4161-4172.
110. **Mullis PE, Hindmarsh PC, Brook CG.** Sodium chloride supplement at diagnosis and during infancy in children with salt-losing 21-hydroxylase deficiency. *Eur. J. Pediatr.* 1990;150(1):22-25.
111. **Webb EA, Krone N.** Current and novel approaches to children and young people with congenital adrenal hyperplasia and adrenal insufficiency. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;29(3):449-468.
112. **Bonfig W, Roehl F, Riedl S, Brämwig J, Richter-Unruh A, Fricke-Otto S, Hübner A, Bettendorf M, Schönau E, Dörr H, Holl RW, Mohnike K.** Sodium chloride supplementation is not routinely performed in the majority of German and Austrian infants with classic salt-wasting congenital adrenal hyperplasia and has no effect on linear growth and hydrocortisone or fludrocortisone dose. *Horm. Res. Paediatr.* 2018;89(1):7-12.
113. **Bonfig W, Schwarz HP.** Blood pressure, fludrocortisone dose and plasma renin activity in children with classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency followed from birth to 4 years of age. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2014;81(6):871-875.
114. **Improda N, Barbieri F, Ciccarelli GP, Capalbo D, Salerno M.** Cardiovascular health in children and adolescents with Congenital Adrenal Hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2019;10:212.

115. 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(4):320-334.
116. Sarafoglou K, Forlenza GP, Yaw Addo O, Kylo J, Lteif A, Hindmarsh PC, Petryk A, Gonzalez-Bolanos MT, Miller BS, Thomas W. Obesity in children with congenital adrenal hyperplasia in the Minnesota cohort: Importance of adjusting body mass index for height-age. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2017;86(5):708-716.
117. Matsubara Y, Ono M, Miyai K, Takizawa F, Takasawa K, Onishi T, Kashimada K, Mizutani S. Longitudinal analysis of growth and body composition of Japanese 21-OHD patients in childhood. *Endocr. J.* 2013;60(2):149-154.
118. Takishima S, Nakajima K, Nomura R, Tsuji-Hosokawa A, Matsuda N, Matsubara Y, Ono M, Miyai K, Takasawa K, Morio T, Hasegawa Y, Kashimada K. Lower body weight and BMI at birth were associated with early adiposity rebound in 21-hydroxylase deficiency patients. *Endocr. J.* 2016;63(11):983-990.
119. Zerah M, Ueshiba H, Wood E, Speiser PW, Crawford C, McDonald T, Pareira J, Gruen D, New, M I. 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(6):1662-1667.
120. 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(10):4679-4685.
121. **Merke DP, Bornstein SR.** Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet* 2005;365(9477):2125-2136.
122. **Kamrath C, Wettstaedt L, Boettcher C, Hartmann MF, Wudy SA.** Androgen excess is due to elevated 11-oxygenated androgens in treated children with congenital adrenal hyperplasia. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2018;178:221-228.
123. **Pussard E, Travers S, Bouvattier C, Xue Q-Y, Cosson C, Viengchareun S, Martinerie L, Lombès M.** Urinary steroidomic profiles by LC-MS/MS to monitor classic 21-Hydroxylase deficiency. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2020;198(105553):105553.
124. **Erhardt E, Sölyom J, Homoki J, Juricskay S, Soltész G.** Correlation of blood-spot 17-hydroxyprogesterone daily profiles and urinary steroid profiles in congenital adrenal hyperplasia. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2000;13(2):205-210.
125. **Izawa M, Aso K, Higuchi A, Ariyasu D, Hasegawa Y.** Pregnanetriol in the range of 1.2-2.1 mg/m<sup>2</sup>/day as an index of optimal control in CYP21A2 deficiency. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2007;16(2):45-52.
126. **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 in CYP21 deficiency. *Clin. Pediatr. Endocrinol.* 2008;17(3):75-80.

127. 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.* 2003;58(5):589-596.
128. Subbarayan A, Dattani MT, Peters CJ, Hindmarsh PC. Cardiovascular risk factors in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2014;80(4):471-477.
129. Maccabee-Ryaboy N, Thomas W, Kyllö J, Lteif A, Petryk A, Gonzalez-Bolanos MT, Hindmarsh PC, Sarafoglou K. Hypertension in children with congenital adrenal hyperplasia. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2016;85(4):528-534.
130. Almasri J, Zaiem F, Rodriguez-Gutierrez R, Tamhane SU, Iqbal AM, Prokop LJ, Speiser PW, Baskin LS, Bancos I, Murad MH. Genital reconstructive surgery in females with congenital adrenal hyperplasia: A systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(11):4089-4096.
131. Mooij CF, Webb EA, Claahsen van der Grinten HL, Krone N. Cardiovascular health, growth and gonadal function in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia. *Arch. Dis. Child.* 2017;102(6):578-584.
132. 立花克彦, 諏訪城三. 酢酸フルドコロチゾンの新生児・乳児期における至適投与量の再検討. 日本小児科学会雑誌 1998;102(8):880-884.



133. Aycan Z, Bas VN, Cetinkaya S, Yilmaz Agladioglu S, Tiryaki T. Prevalence and long-term follow-up outcomes of testicular adrenal rest tumours in children and adolescent males with congenital adrenal hyperplasia. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2013;78(5):667-672.
134. Claahsen-van der Grinten HL, Dehzad F, Kamphuis-van Ulzen K, de Korte CL. Increased prevalence of testicular adrenal rest tumours during adolescence in congenital adrenal hyperplasia. *Horm. Res. Paediatr.* 2014;82(4):238-244.
135. Meena H, Jana M, Singh V, Kabra M, Jain V. Growth pattern and clinical profile of Indian children with classical 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia on treatment. *Indian J. Pediatr.* 2019;86(6):496-502.
136. Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi Y, Sugawara A, Tomonobuu H, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Miyamura N, Shimizu C, Otsuki M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: A Japan Endocrine Society clinical practice guideline [Opinion]. *Endocr. J.* 2016;63(9):765-784.
137. Han TS, Stimson RH, Rees DA, Krone N, Willis DS, Conway GS, Arlt W, Walker BR, Ross RJ, United Kingdom Congenital adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE). Glucocorticoid treatment regimen and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2013;78(2):197-203.
138. Seraphim CE, Frassei JS, Pessoa BS, Scalco RC, Miranda MC, Madureira G, Mendonca BB, Bachega TASS. Impact of Long-Term

- Dexamethasone Therapy on the Metabolic Profile of Patients With 21-Hydroxylase Deficiency. *J. Endocr. Soc.* 2019;3(8):1574-1582.
139. Choi J-H, Yoo H-W. Management issues of congenital adrenal hyperplasia during the transition from pediatric to adult care. *Korean J. Pediatr.* 2017;60(2):31-37.
140. Tamhane S, Rodriguez-Gutierrez R, Iqbal AM, Prokop LJ, Bancos I, Speiser PW, Murad MH. Cardiovascular and Metabolic Outcomes in Congenital Adrenal Hyperplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(11):4097-4103.
141. Merke DP, Auchus RJ. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. *N. Engl. J. Med.* 2020;383(13):1248-1261.
142. 横谷進, 落合亮太, 小林信秋, 駒松仁子, 増子孝徳, 水口雅, 南砂, 八尾厚史. 小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言. *日本小児科学会雑誌* 2014;118(1):98-106.
143. 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(1):26-28.
144. Prete A, Taylor AE, Bancos I, Smith DJ, Foster MA, Kohler S, Fazal-Sanderson V, Komninos J, O'Neil DM, Vassiliadi DA, Mowatt CJ, Mihai R, Fallowfield JL, Annane D, Lord JM, Keevil BG, Wass JAH, Karavitaki N, Arlt W. Prevention of adrenal crisis: Cortisol responses to major stress compared to stress dose hydrocortisone delivery. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(7):2262-2274.

145. 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(1):35-42.
146. El-Maouche D, Hargreaves CJ, Sinaii N, Mallappa A, Veeraraghavan P, Merke DP. Longitudinal assessment of illnesses, stress dosing, and illness sequelae in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(6):2336-2345.
147. Dörr HG, Wollmann HA, Hauffa BP, Woelfle J, on behalf of German Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Mortality in children with classic congenital adrenal hyperplasia and 21-hydroxylase deficiency (CAH) in Germany. *BMC Endocr. Disord.* 2018;18(1):37.
148. Ishii T, Adachi M, Takasawa K, Okada S, Kamasaki H, Kubota T, Kobayashi H, Sawada H, Nagasaki K, Numakura C, Harada S, Minamitani K, Sugihara S, Tajima T. Incidence and Characteristics of Adrenal Crisis in Children Younger than 7 Years with 21-Hydroxylase Deficiency: A Nationwide Survey in Japan. *Horm. Res. Paediatr.* 2018;89(3):166-171.
149. Odenwald B, Nennstiel-Ratzel U, Dorr HG. Children with classic congenital adrenal hyperplasia experience salt loss and hypoglycemia: Evaluation of adrenal crises during the first 6 years of life. *Eur. J. Endocrinol.* 2016;174(2):1-10.
150. Makaya T, Gilbert J, Ryan F, Watts W. Adrenal insufficiency, steroid sick day rules and the paediatric endocrine nurse. *Nurs. Child. Young People* 2018;30(2):26-31.

151. **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(8):3679-3684.
152. **Simunkova K, Jovanovic N, Rostrup E, Methlie P, Øksnes M, Nilsen RM, Hennø H, Tilseth M, Godang K, Kovac A, Løvås K, Husebye ES.** Effect of a pre-exercise hydrocortisone dose on short-term physical performance in female patients with primary adrenal failure. *Eur. J. Endocrinol.* 2016;174(1):97-105.
153. **Bonnecaze AK, Reynolds P, Burns CA.** Stress-dosed glucocorticoids and mineralocorticoids before intensive endurance exercise in primary adrenal insufficiency. *Clin. J. Sport Med.* 2017;29(6):e73-e75.
154. **Carmina E, Dewailly D, Escobar-Morreale HF, Kelestimur F, Moran C, Oberfield S, Witchel SF, Azziz R.** Non-classic congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency revisited: An update with a special focus on adolescent and adult women. *Hum. Reprod. Update* 2017;23(5):580-599.
155. **Kashimada K-I, Ono M, Onishi T, Koyama S, Toyoura T, Imai K, Saisho S, Mizutani S.** Clinical course of patients with nonclassical 21-hydroxylase deficiency (21-OHD) diagnosed in infancy and childhood. *Endocr. J.* 2008;55(2):397-404.
156. **Nordenström A, Falhammar H.** Diagnosis and management of the patient with non-classic CAH due to 21-hydroxylase deficiency. *Eur. J. Endocrinol.* 2019;180(3):R127-R145.

157. Eyal O, Ayalon-Dangur I, Segev-Becker A, Schachter-Davidov A, Israel S, Weintrob N. Pregnancy in women with nonclassic congenital adrenal hyperplasia: Time to conceive and outcome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 2017;87(5):552-556.
158. Livadas S, Bothou C. Management of the female with non-classical congenital adrenal hyperplasia (NCCAH): A patient-oriented approach. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 2019;10:366.
159. Martin KA, Anderson RR, Chang RJ, Ehrmann DA, Lobo RA, Murad MH, Pugeat MM, Rosenfield RL. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: An Endocrine Society clinical practice guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018;103(4):1233-1257.
160. Falhammar H, Frisé L, Hirschberg AL, Norrby C, Almqvist C, Nordenskjöld A, Nordenström A. Increased cardiovascular and metabolic morbidity in patients with 21-hydroxylase deficiency: a Swedish population-based national cohort study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100(9):3520-3528.
161. David M, Forest MG. Prenatal treatment of congenital adrenal hyperplasia resulting from 21-hydroxylase deficiency. *J. Pediatr.* 1984;105(5):799-803.
162. Evans MI, Chrousos GP, Mann DW, Larsen JW Jr, Green I, McCluskey J, Loriaux DL, Fletcher JC, Koons G, Overpeck J. Pharmacologic suppression of the fetal adrenal gland in utero. Attempted prevention of abnormal external genital masculinization in suspected congenital adrenal hyperplasia. *JAMA* 1985;253(7):1015-1020.

163. Forest MG, David M, Morel Y. Prenatal diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 1993;45(1-3):75-82.
164. New MI, Carlson A, Obeid J, Marshall I, Cabrera MS, Goseco A, Lin-Su K, Putnam AS, Wei JQ, Wilson RC. Extensive personal experience: prenatal diagnosis for congenital adrenal hyperplasia in 532 pregnancies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001;86(12):5651-5657.
165. White PC, Mune T, Agarwal AK.  $11\beta$ -Hydroxysteroid dehydrogenase and the syndrome of apparent mineralocorticoid excess. *Endocr. Rev.* 1997;18(1):135-156.
166. 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(3):374-378.
167. 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(5 Pt 2):1135-1136.
168. Tardy-Guidollet V, Menassa R, Costa J-M, David M, Bouvattier-Morel C, Baumann C, Houang M, Lorenzini F, Philip N, Odent S, Guichet A, Morel Y. New management strategy of pregnancies at risk of congenital adrenal hyperplasia using fetal sex determination in maternal serum: French cohort of 258 cases (2002-2011). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(4):1180-1188.

169. New MI, Tong YK, Yuen T, Jiang P, Pina C, Chan KCA, Khattab A, Liao GJW, Yau M, Kim S-M, Chiu RWK, Sun L, Zaidi M, Lo YMD. Noninvasive prenatal diagnosis of congenital adrenal hyperplasia using cell-free fetal DNA in maternal plasma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2014;99(6):E1022-30.
170. Ma D, Yuan Y, Luo C, Wang Y, Jiang T, Guo F, Zhang J, Chen C, Sun Y, Cheng J, Hu P, Wang J, Yang H, Yi X, Wang W, Asan, Xu Z. Noninvasive prenatal diagnosis of 21-Hydroxylase deficiency using target capture sequencing of maternal plasma DNA. *Sci. Rep.* 2017;7(1):7427.
171. Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzén 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(2):542-548.
172. Hirvikoski T, Nordenström A, Lindholm T, Lindblad F, Ritzén 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(3):309-316.
173. Meyer-Bahlburg HFL, 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(1):103-110.
174. Van' t Westeinde A, Zimmermann M, Messina V, Karlsson L, Padilla N, Lajic S. First trimester DEX treatment is not associated with altered brain activity during working memory performance in adults. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(11):e4074-e4082.

175. Meyer-Bahlburg HFL, 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(2):610-614.
176. Falhammar H, Nyström HF, Ekström U, Granberg S, Wedell A, Thorén M. Fertility, sexuality and testicular adrenal rest tumors in adult males with congenital adrenal hyperplasia. *Eur. J. Endocrinol.* 2012;166(3):441-449.
177. Dörr HG, Binder G, Reisch N, Gembruch U, Oppelt PG, Wieacker P, Kratzsch J. Experts' Opinion on the Prenatal Therapy of Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) Due to 21-Hydroxylase Deficiency - Guideline of DGKED in cooperation with DGGG (S1-Level, AWMF Registry No. 174/013, July 2015). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015;75(12):1232-1238.
178. Bachelot A, Grouthier V, Courtillet C, Dulon J, Touraine P. Congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency: Update on the management of adult patients and prenatal treatment. *Eur. J. Endocrinol.* 2017;176(4):R167-R181.
179. Schoer MB, Nguyen PN, Merritt DF, Wesevich VG, Hollander AS. The role of patient advocacy and the declining rate of clitoroplasty in 46,XX patients with congenital adrenal hyperplasia. *Clin. Pediatr. (Phila.)* 2018;57(14):1664-1671.
180. Kaefer M, Rink RC. Treatment of the enlarged clitoris. *Front. Pediatr.* 2017;5:125.



181. **Harris RM, Chan Y-M.** Ethical issues with early genitoplasty in children with disorders of sex development. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2019;26(1):49-53.
182. **Marei MM, Fares AE, Musa N, Abdelsattar AH, Sharaf A, Hassan MM, Elkotby M, Eltagy G, Hafez M, Elbarbary MM.** Timing and outcome concerns regarding feminizing genitoplasty from the perspective of Egyptian families of girls with virilized external genitalia. *Horm. Res. Paediatr.* 2016;85(1):49-57.
183. **Woodcock T, Barker P, Daniel S, Fletcher S, Wass JAH, Tomlinson JW, Misra U, Dattani M, Arlt W, Vercueil A.** Guidelines for the management of glucocorticoids during the peri-operative period for patients with adrenal insufficiency: Guidelines from the Association of Anaesthetists, the Royal College of Physicians and the Society for Endocrinology UK. *Anaesthesia* 2020;75(5):654-663.
184. **Arafah BM.** Perioperative glucocorticoid therapy for patients with adrenal insufficiency: Dosing based on pharmacokinetic data. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2020;105(3):dgaa042.
185. **Coursin DB, Wood KE.** Corticosteroid supplementation for adrenal insufficiency. *JAMA* 2002;287(2):236-240.
186. **Piaggio LA.** Congenital adrenal hyperplasia: Review from a surgeon's perspective in the beginning of the twenty-first century. *Front. Pediatr.* 2014;1:50.
187. **Wang LC, Poppas DP.** Surgical outcomes and complications of reconstructive surgery in the female congenital adrenal hyperplasia

- patient: What every endocrinologist should know. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 2017;165:137-144.
188. **Sircili MHP, Mendonca BB de, Denes FT, Madureira G, Bachega TASS, Silva FA de Q e.** Anatomical and functional outcomes of feminizing genitoplasty for ambiguous genitalia in patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia. *Clinics (Sao Paulo)* 2006;61(3):209-214.
189. **Lesma A, Bocciardi A, Montorsi F, Rigatti P.** Passerini-glazel feminizing genitoplasty: Modifications in 17 years of experience with 82 cases. *Eur. Urol.* 2007;52(6):1638-1644.
190. **Tugtepe H, Thomas DT, Turan S, Cizmecioglu F, Hatun S, Bereket A, Dagli ET.** Does common channel length affect surgical choice in female congenital adrenal hyperplasia patients? *J. Pediatr. Urol.* 2014;10(5):948-954.
191. **Nabhan ZM, Rink RC, Eugster EA.** Urinary tract infections in children with congenital adrenal hyperplasia. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2006;19(6):815-820.
192. **Stites J, Bernabé KJ, Galan D, Felsen D, Poppas DP.** Urinary continence outcomes following vaginoplasty in patients with congenital adrenal hyperplasia. *J. Pediatr. Urol.* 2017;13(1):38.e1-38.e7.
193. **Göllü G, Yildiz RV, Bingol-Kologlu M, Yagmurlu A, Senyücel MF, Aktug T, Gökcora IH, Dindar H.** Ambiguous genitalia: An overview of 17 years' experience. *J. Pediatr. Surg.* 2007;42(5):840-844.

194. **Acimi S.** Vaginoplasty using the inner surface or mucosa of the prepuce in children with congenital adrenal hyperplasia. *J. Pediatr. Urol.* 2013;9(6 Pt B):1038-1042.
195. **Powell DM, Newman KD, Randolph J.** A proposed classification of vaginal anomalies and their surgical correction. *J. Pediatr. Surg.* 1995;30(2):271-5; discussion 275-6.
196. **Bernabé KJ, Nokoff NJ, Galan D, Felsen D, Aston CE, Austin P, Baskin L, Chan Y-M, Cheng EY, Diamond DA, Ellens R, Fried A, Greenfield S, Kolon T, Kropp B, Lakshmanan Y, Meyer S, Meyer T, Delozier AM, Mullins LL, Palmer B, Paradis A, Reddy P, Reyes KJS, Schulte M, Swartz JM, Yerkes E, Wolfe-Christensen C, Wisniewski AB, Poppas DP.** Surgical outcomes following genitoplasty in children with moderate to severe genital atypia. *J. Pediatr. Urol.* 2018;14(2):157.e1-157.e8.
197. **Bailez MM, Gearhart JP, Migeon C, Rock J.** Vaginal reconstruction after initial construction of the external genitalia in girls with salt-wasting adrenal hyperplasia. *J. Urol.* 1992;148(2 Part 2):680-682.
198. **Hendren WH, Atala A.** Repair of the high vagina in girls with severely masculinized anatomy from the adrenogenital syndrome. *J. Pediatr. Surg.* 1995;30(1):91-94.
199. **Stikkelbroeck NMML, Beerendonk CCM, Willemsen WNP, Schreuders-Bais CA, Feitz WFJ, Rieu PNMA, Hermus ARMM, Otten BJ.** The long term outcome of feminizing genital surgery for congenital adrenal hyperplasia: Anatomical, functional and cosmetic outcomes, psychosexual development, and satisfaction in adult female patients. *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.* 2003;16(5):289-296.

200. **Burgu B, Duffy PG, Cuckow P, Ransley P, Wilcox DT.** Long-term outcome of vaginal reconstruction: Comparing techniques and timing. *J. Pediatr. Urol.* 2007;3(4):316-320.
201. **Lee JH, Ji YH, Lee SK, Hwang HH, Ryu DS, Kim KS, Choo HS, Park S, Moon KH, Cheon SH, Park S.** Change in penile length in children: Preliminary study. *Korean J. Urol.* 2012;53(12):870.
202. **Willihnganz-Lawson KH, Isharwal S, Lewis JM, Sarafoglou K, Boisclair-Fahey A, Shukla AR.** Secondary vaginoplasty for disorders for sexual differentiation: Is there a right time? Challenges with compliance and follow-up at a multidisciplinary center. *J. Pediatr. Urol.* 2013;9(5):627-632.
203. **Sircili MHP, Bachega TSS, Madureira G, Gomes L, Mendonca BB, Dénes FT.** Surgical treatment after failed primary correction of urogenital sinus in female patients with virilizing congenital adrenal hyperplasia: Are good results possible? *Front. Pediatr.* 2016;4:118.
204. **Nidal S, Kocherov S, Jaber J, Levi-Khademi F, Farkas A, Chertin B.** Sexual function and voiding status following one stage feminizing genitoplasty. *J. Pediatr. Urol.* 2020;16(1):97.e1-97.e6.
205. **Binet A, Lardy H, Geslin D, Francois-Fiquet C, Poli-Merol ML.** Should we question early feminizing genitoplasty for patients with congenital adrenal hyperplasia and XX karyotype? *J. Pediatr. Surg.* 2016;51(3):465-468.
206. **Badeghiesh A, Ismail S, Baghlaif H, Suarthana E, Dahan MH.** Pregnancy, delivery and neonatal outcomes among women with congenital adrenal

- hyperplasia: A study of a large US database. *Reprod. Biomed. Online* 2020;41(6):1093-1099.
207. **Dessens AB, Slijper FME, Drop SLS.** Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch. Sex. Behav.* 2005;34(4):389-397.
208. **Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, Carlson AD, Obeid JS, New, Maria I.** Prenatal androgenization affects gender-related behavior but not gender identity in 5-12-year-old girls with congenital adrenal hyperplasia. *Arch. Sex. Behav.* 2004;33(2):97-104.
209. **Berenbaum SA, Bailey JM.** Effects on gender identity of prenatal androgens and genital appearance: Evidence from girls with congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2003;88(3):1102-1106.
210. **Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, Ehrhardt AA, New MI.** Gender development in women with congenital adrenal hyperplasia as a function of disorder severity. *Arch. Sex. Behav.* 2006;35(6):667-684.
211. **Ozbey H, Darendeliler F, Kayserili H, Korkmazlar U, Salman T.** Gender assignment in female congenital adrenal hyperplasia: A difficult experience. *BJU Int.* 2004;94(3):388-391.
212. **Frisén L, Nordenström A, Falhammar H, Filipsson H, Holmdahl G, Janson PO, Thorén M, Hagenfeldt K, Möller A, Nordenskjöld A.** Gender role behavior, sexuality, and psychosocial adaptation in women with congenital adrenal hyperplasia due to CYP21A2 deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009;94(9):3432-3439.

213. **Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C, Baker SW, New MI.** Sexual orientation in women with classical or non-classical congenital adrenal hyperplasia as a function of degree of prenatal androgen excess. *Arch. Sex. Behav.* 2008;37(1):85-99.
214. **Oner O, Aycan Z, Tiryaki T, Soy D, Cetinkaya E, Kibar E.** Variables related to behavioral and emotional problems and gender typed behaviors in female patients with congenital adrenal hyperplasia. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2009;22(2):143-151.
215. **Lee PA, Houk CP, Husmann DA.** Should male gender assignment be considered in the markedly virilized patient With 46,XX and congenital adrenal hyperplasia? *J. Urol.* 2010;184(4 Suppl):1786-1792.
216. **Razzaghy-Azar M, Karimi S, Shirazi E.** Gender identity in patients with congenital adrenal hyperplasia. *Int. J. Endocrinol. Metab.* 2017;15(3):e12537.

### 参考：21-水酸化酵素欠損症の診断基準

確実例：I+II(II-1を認めればよい)+III+IV、ないしI+III+IVを満たすもの

ほぼ確実例：I+ II(II-1を認めればよい)+IVを満たすもの

#### I 臨床症状

1. 副腎不全症状：哺乳力低下、体重増加不良、嘔気・嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。
2. 男性化徴候：女兒における陰核肥大、陰唇癒合、共通泌尿生殖洞。女性における多毛。男子における伸展陰茎長の増大。男性における無精子症。
3. 皮膚色素沈着：全身のびまん性の色素沈着。口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。
4. 低身長：男女とも副腎アンドロゲンの過剰は早期身長発育を促すが、早期骨端線閉鎖により最終的には低身長を来す。

#### II 検査所見

##### 1 血清 17-OHP 高値

#### 参考検査所見

1. 尿中 PT 高値（注2）
2. 尿中プレグナントリオロン高値。尿中 11-ヒドロキシアンドロステロン／プレグナンジオール比高値（注3）。

3. 血漿 ACTH 高値
4. PRA 高値
5. 低ナトリウム血症、高カリウム血症

### III 遺伝子診断

遺伝子診断により P450c21 遺伝子 (*CYP21A2*) の異常を認める。(注4)

### IV 除外項目

- ・ 3 $\beta$ -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症
- ・ チトクローム P450 オキシドレダクターゼ (POR) 欠損症
- ・ 11 $\beta$ -水酸化酵素欠損症

(注1) 1-4のすべての症状を呈するとは限らない。

(注2) 新生児期においては特異性が低い。

(注3) 国内では尿 Pt1 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ステロイドプロファイルで測定可能であり、診断に有用である。一方、ガスクロマトグラフ法では偽高値となる。

(注4) 臨床診断で確定できないが遺伝子検査であれば診断を確実にできる症例が存在する。



## 【作成委員】（50音順）

委員名	委員所属	専門領域（*は専門医）
天野直子	さいたま市立病院小児科  日本小児内分泌学会（マスキ リーニング委員会）  厚生労働省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）	内分泌代謝（小児科）*
石井智弘（委員長）	慶應義塾大学医学部小児科  日本小児内分泌学会（性分化副 腎疾患委員会）  厚生労働省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）	内分泌代謝（小児科）*
磯部充久	さいたま市健康科学研究センタ ー  日本マスキリーニング学会	マスキリーニング
位田忍	大阪母子医療センター臨床検査 科  日本小児内分泌学会（性分化副 腎疾患委員会）	内分泌代謝（小児科）*
宇都宮朱里	県立広島病院小児科  日本小児内分泌学会（マスキ リーニング委員会）	内分泌代謝（小児科）*
大月道夫	東京女子医科大学内分泌内科学	内分泌代謝（内科）*

	<p>日本内分泌学会</p> <p>厚生労働省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）</p>	
鹿島田健一	<p>東京医科歯科大学小児科</p> <p>日本小児内分泌学会（性分化副腎疾患委員会）</p> <p>厚生労働省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）</p>	内分泌代謝（小児科）*
方波見卓行	<p>聖マリアンナ大学横浜市西部病院代謝・内分泌内科</p> <p>日本内分泌学会</p> <p>厚生労働省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）</p>	内分泌代謝（内科）*
佐藤裕之	<p>東京都立小児総合医療センター泌尿器科</p> <p>日本小児泌尿器科学会</p>	泌尿器科*
高澤 啓	<p>東京医科歯科大学小児科</p> <p>日本小児内分泌学会（マスキリング委員会）</p>	内分泌代謝（小児科）*
田島敏広	<p>自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科</p>	内分泌代謝（小児科）*

	日本小児内分泌学会（マスキ リーニング委員会）  日本マスキリーニング学会  厚生労働省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）	
福士勝	札幌イムノ・ダイアグノスティ ック・ラボラトリー  日本マスキリーニング学会	マスキリーニング
向井徳男	旭川赤十字病院小児科  日本小児内分泌学会（性分化副 腎疾患委員会）  厚生労働省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）	内分泌代謝（小児科）*
八ツ賀秀一	久留米大学小児科  日本小児内分泌学会（マスキ リーニング委員会）	内分泌代謝（小児科）*
吉野薫	あいち小児保健医療総合センタ ー泌尿器科	泌尿器科*

【作成委員の利益相反】

一般社団法人日本小児内分泌学会利益相反（COI）に関する規則に則り、各作成委員の過去3年間の利益相反について申告をうけたが、開示すべきものはなかった。

**【作成のための資金源】**

このガイドライン作成に要した資金は一般社団法人日本小児内分泌学会の経費ならびに厚生労働省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）の科学研究費補助金に基づくものである。

**【論文精査の方法】**

以下の方法に従って、論文のタイトルと abstract を抽出し、必要に応じてフルテキストで適格性を評価した。

- 1) 検索期間 2013/1/1～2020/3/31（手術治療と Gender identity は 2013 年以前に遡って収集）
- 2) 検索ソース PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>)、医中誌 Web (<https://login.jamas.or.jp>) など
- 3) 検索ワード 21-hydroxylase deficiency、Congenital adrenal hyperplasia、  
21-水酸化酵素欠損症、先天性副腎過形成症など
- 4) 検索言語 英語、日本語
- 5) その他の検索条件 Human

**【作成の経過】**

今回は 2014 年のガイドラインのマイナーアップデートであるため、新たにクリニカルクエスチョンは設けてない。作成委員の全体会議で協議の上で、GRADE システムに基づき推奨グレードとエビデンスレベルを設定した。

1. 改訂作業の経過
  - 1) 日本小児内分泌学会性分化・副腎疾患委員会、マススクリーニング委員会合同会議においてガイドライン改定へ向けて提案（2019 年 9 月 26 日）
  - 2) 日本小児内分泌学会理事会においてガイドライン改定ワーキンググループの設立

承認（2020年1月18日）

- 3) 日本小児内分泌学会COI委員会によるガイドライン作成委員の利益相反の確認  
（2020年4月10日）
- 4) システマティックレビューの方法の決定と周知（2020年5月15日）
- 5) ガイドライン改定ワーキンググループ第1回web会議（2020年11月2日）
- 6) ガイドライン改定ワーキンググループ第2回web会議（2021年3月22日）
- 7) ガイドライン原案完成（2021年6月30日）

## 2. 外部評価

- 1) 日本小児内分泌学会学会員からの意見聴取（2021年7月1日-7月31日）
- 2) 日本マスキング学会学会員からの意見聴取（2021年7月25日-8月30日）
- 3) 日本小児泌尿器科学会学会員からの意見聴取（2021年8月1日-8月15日）
- 4) 日本内分泌学会学会員からの意見聴取（2021年7月28日-8月11日）
- 5) 患者団体・大阪CAHの会からの意見聴取（2021年7月1日-7月31日）
- 6) 患者団体・先天性副腎皮質過形成の会からの意見聴取（2021年7月1日-7月31日）
- 7) 日本小児内分泌学会ガイドライン委員会の評価と提言（2021年8月31日）
- 8) 日本小児内分泌学会（理事会承認）（2021年9月22日）
- 9) 日本小児泌尿器科学会（理事会承認）（2021年10月1日）
- 10) 日本マスキング学会（理事会承認）（2021年10月5日）
- 11) 日本内分泌学会（理事会承認）（2021年10月5日）

### 【改訂の時期】

本ガイドラインは公開5年後を目安に改訂を行う予定である。特に、エビデンスレベルが低い部分については、ブレイクスルーとなる文献、研究が発表された時点で吟味を行い、適宜改訂する。改訂に係る作成委員は関連学会の合議により組織する。な

お、本ガイドラインの内容に重大な影響を与える新たな事実が発見され緊急を要すると判断した場合には、「提言」として修正ないし付記を行うことがある。