

移行期医療支援ガイド

アルドステロン合成酵素欠損症

2025年12月24日 ver1

自治医科大学小児科 田島敏広

聖マリアンナ医科大学代謝・内分泌内科 方波見卓行

東京女子医科大学内分泌内科 大月道夫

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

日本小児内分泌学会 性分化・副腎疾患委員会

日本小児内分泌学会 移行期対応委員会

1 疾患名および病態

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る(1-3)。この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し、常染色体潜性遺伝形式をとる(1-3)。アルドステロン合成はミトコンドリアに存在する、アルドステロン合成酵素によって行われるが、この酵素は *CYP11B2* 遺伝子によってコードされている(3-5)。この酵素は副腎皮質球状層のみに存在し、アルドステロン合成の最終段階である 11β 水酸化酵素、 18 水酸化酵素、 18 -メチル水酸化酵素活性をもつ(1)。

その治療はアルドステロンの補充である。しかしアルドステロンの欠乏は一生継続することになるが、その長期予後は不明である。またこの疾患はイラン系ユダヤ人に創始者効果により、比較的多く発症するが(1)、本邦での報告は稀である(4, 5)。

2 小児期における一般的な診療

【主な症状】

鉱質コルチコイドであるアルドステロンが不足することから、哺乳力低下、嘔吐、体重増加不良、活気低下、重症例では循環障害、ショックなどが、新生児期から乳児期にかけて発症する。しかし、他の副腎過形成症と比較して、色素沈着や外性器異常は認めない。

【診断の時期と検査法】

多くの症例は生後3か月以内に診断される。診断のための検査として、以下を考慮する。

- 1) 生化学的検査：血清ナトリウム低値、血清カリウム高値、代謝性アシドーシスを認める。
- 2) 内分泌学的検査：レニン、アルドステロン、ACTH、コルチゾールの基礎値を評価する。レニン、アルドステロンは年齢相当の基準を参考にする。血漿レニン活性 (PRA) または活性型レニン濃度 (ARC) は著明な高値を示す。アルドステロンは低値～正常範囲の症例も報告されている。偽性低アルドステロン症 I 型、二次性偽性低アルドステロン症の場合には、アルドステロンは高値を示す。
- 3) 遺伝学的検査： *CYP11B2* 遺伝子検査は研究レベルのみで行われている。

【経過観察のための検査法】

身長、体重、血圧を経時的に測定する。レニン活性/濃度を指標に、フルドロコルチゾンの量を調整する。小児期のフルドロコルチゾンの中止により、成長率の低下する症例(5)や胃腸炎を契機に低ナトリウム血症、高カリウム血症を示し、救急科に入院になった症例が報告されており(3)、内服を継続することが重要である。

【治療法】

1) フルドロコルチゾン：0.025-0.2 mg/日 分2で内服する。

内服できない場合の塩喪失症状、低ナトリウム血症、高カリウム血症に注意する。

2) 塩化ナトリウム：新生児から乳児期にかけて 0.1-0.2g/kg/日の投与を行う。乳児期を過ぎれば、投与の必要はない。

3 移行期、成人期における一般的な診療

成長の完成した移行期・成人期にはフルドロコルチゾンを中止しても、症状が出現しないとされている。しかし成人では軽度高カリウム血症、起立性低血圧を認める症例が報告されている(6)。無投薬で電解質異常を認めない症例でもアルドステロン濃度、コルチコステロン/アルドステロン比は低下している(7)。また成人期に偶然、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低アルドステロン血症が判明し、診断された症例もある(8)。そのため、成人期以降も定期的な経過観察が必要である。

【経過観察のための検査法】

血漿レニン活性(PRA)または活性化レニン濃度(ARC)、アルドステロン、血清ナトリウム、血清カリウム

【移行にあたっての注意点】

他の疾患と同様に、学童期以降から、患者の心理的発達段階に応じて、治療に対する自立および主体性の獲得を目標としたサポートを進めていく。移行期には、患者の理解度を確認する。転科先のカウンターパートとしては、内分泌代謝内科が考えられる。

4 移行期・成人期の課題

成人期に他疾患の精査で、低ナトリウム血症、高カリウム血症、低アルドステロン血症が判明し、診断された症例もあるため、自身の体質を理解しておく必要がある。

本症は常染色体潜性遺伝性疾患であり、次世代での再罹患率は高くない。

基本的には就労上の制限はない。相談窓口(ハローワーク)や就職先の職場(上司など職場のキーパーソンに対して)には、定期的な医療機関受診や体調不良時に休暇を要することを説明しておくことよい。一人暮らしの場合は、体調不良時での対応で孤立しない様、関係の医療機関や勤務先、家族との連携体制を確認しておく。

5 医療支援制度

小児慢性特定疾病事業(20歳まで)の対象である。成人では現状では医療助成はない。

【小児慢性特定疾病医療費助成制度】

治療で薬物療法を1剤以上行っている場合、助成の対象となる。

6 小児科医から成人診療科医へのメッセージ

アルドステロン合成酵素欠損症は古くから知られた疾患単位ですが、日本では非常にまれな疾患になります。小児科のみならず、成人診療科の医師にとっては馴染みの薄い疾患と思います。小児科年齢では、新生児乳児期の重症な疾患ですが、治療により生命予後は改善します。しかし治療の中断による成長率の低下、低ナトリウム血症の顕在化が報告されています。成人期以降は無症状で経過するといわれていますが、偶然成人期に発見されることや軽度の高カリウム血症が続くことがあります。実際成人期以降の長期の詳細については良く判っていません。

適切な経過観察をされれば、疾患のない方と同様の生活を維持することが出来ます。成人移行支援を円滑に進めることで、各々の患者さんに最も適した医療提供体制を構築できればと思います。

7 成人診療科医から小児科医へのメッセージ

アルドステロン合成酵素欠損症は、成人期以降は無症状であるとされていますが、成人期以降も定期的なレニン活性/レニン濃度、アルドステロン、血清ナトリウム、血清カリウム、血圧のチェックが必要であることを患者にご説明ください。また成人期において、心不全、慢性腎臓病等の併発時に臓器保護を目的としたレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系阻害薬投与が行われる可能性があり、アルドステロン欠乏を増悪させる懸念がありますので、本疾患の病態に精通している内分泌専門医（特に副腎を専門にしている）に管理をお願いするようにしてください。

参考文献

1. White PC. Aldosterone synthase deficiency and related disorders. *Mol Cell Endocrinol*. 2004;217(1-2):81-7. doi: 10.1016/j.mce.2003.10.013.
2. Merakou C, Fylaktou I, Sertedaki A, Dracopoulou M, Voutetakis A, Efthymiadou A, Christoforidis A, Dacou-Voutetakis C, Chrysis D, Kanaka-Gantenbein C. Molecular Analysis of the CYP11B2 Gene in 62 Patients with Hypoaldosteronism Due to Aldosterone Synthase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(1):e182-e191. doi: 10.1210/clinem/dgaa765.
3. Gurpinar Tosun B, Kendir Demirkol Y, Seven Menevse T, Kaygusuz SB, Ozbek MN, Altincik SA, Mammadova J, Cayir A, Doger E, Bayramoglu E, Nalbantoglu O, Yesiltepe Mutlu G, Aghayev A, Turan S, Bereket A, Guran T. Catch-up Growth and Discontinuation of Fludrocortisone Treatment in Aldosterone Synthase Deficiency. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(1):e106-e117. doi: 10.1210/clinem/dgab619.
4. Kondo E, Nakamura A, Homma K, Hasegawa T, Yamaguchi T, Narugami M, Hattori T, Aoyagi H, Ishizu K, Tajima T. Two novel mutations of the CYP11B2 gene in a Japanese patient with aldosterone deficiency type 1. *Endocr J*. 2013;60(1):51-5.

doi: 10.1507/endocrj.ej12-0248.

5. Koyama S, Tsuboi T, Naganuma J, Arisaka O, Yoshihara S. A Japanese girl with aldosterone synthase deficiency requiring fludrocortisone until 10 years of age. *Pediatr Int.* 2023;65(1):e15625. doi: 10.1111/ped.15625.
6. Løvås K, McFarlane I, Nguyen HH, Curran S, Schwabe J, Halsall D, Bernhardt R, Wallace AM, Chatterjee VK. A novel CYP11B2 gene mutation in an Asian family with aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(3):914–9. doi: 10.1210/jc.2008-1524.
7. Gurpinar Tosun B, Kendir Demirkol Y, Seven Menevse T, Kaygusuz SB, Ozbek MN, et al. (2022) Catch-up growth and discontinuation of fludrocortisone treatment in aldosterone synthase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 107:e106–e117.
8. Kayes-Wandover KM, Schindler RE, Taylor HC, White PC. Type 1 aldosterone synthase deficiency presenting in a middle-aged man. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(3):1008–12. doi: 10.1210/jcem.86.3.7326.