

AMCoR

Asahikawa Medical College Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本医師会雑誌（2002.06）127巻12号:S236～239.

【内分泌疾患診療マニュアル】
内分泌疾患の診断・治療
副腎疾患
先天性副腎過形成症

藤枝憲二



先天性副腎過形成症

藤枝憲二

こんなとき思い浮かべる疾患

■外性器異常，皮膚色素沈着，低Na血症，高K血症，低血糖のいずれか，あるいはすべてを認めるとき

診断のポイント

- 1) 生命に危険な病気であるとともに性の決定および性に対するケアが必要な疾患である。
- 2) グルココルチコイド不足により副腎不全症状が，ミネラルコルチコイド不足により塩喪失症状が，そしてアンドロゲン過剰あるいは不足により性分化異常症が起こる。
- 3) 遺伝形式はいずれも常染色体劣性遺伝である。
- 4) 発症時期は多くは新生児期である。21-ヒドロキシラーゼ欠損症では新生児マススクリーニングが行われている。
- 5) 21-ヒドロキシラーゼ欠損症，11 β -ヒドロキシラーゼ欠損症，3 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症では古典型の他に幼児期以降に発症する遅発型症例も存在する。
- 6) 成人では，副腎偶発腫瘍発症患者に21-ヒドロキシラーゼ欠損症が発見されることもある。

主要症状

ACTH過剰分泌による症状，欠損酵素以下のステロイドの欠乏症状と前駆ステロイドないし代謝の流れの転換による他のステロイドの過剰症状として理解され，病型により特異的な臨床像が形成される（図1，表1）。

- 1) ACTH過剰による皮膚色素沈着。
- 2) コルチゾール不足による低血糖，哺乳不足，体重増加不良など。

3) アルドステロン不足による電解質異常（低Na血症，高K血症），低血圧，脱水，あるいはその前駆ステロイド過剰（デオキシコルチコステロン）による高血圧。

4) 性ホルモン欠乏（XY個体：外性器の女性化あるいは尿道下裂，停留精巣など，XX個体：二次性徴発達不全，無月経）あるいは過剰（XX個体：外性器の男性化，陰核肥大，共通泌尿生殖洞，XY個体：陰茎肥大）による外性器異常。

5) 遅発型では新生児期には無症状であるが，それ以後副腎性アンドロゲン過剰による成長促進，早発陰毛，肥満，月経不順，ニキビなどの症状がみられる。

身体所見

皮膚色素沈着以外にさまざまな外性器異常がみられる（表1）。

1) **リポイド過形成症**：男女とも女性型の外性器を示す。

2) **3 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症**：男児では種々の程度の男性仮性半陰陽をきたし，女児では軽度から中等度の外陰部の男性化がみられる。

3) **21-ヒドロキシラーゼ欠損症**：塩喪失型，単純男性化型の女児では陰核肥大，陰唇癒合，共通泌尿生殖洞などの男性化を呈する。遅発型は出生時には無症状であるが，その後，男性化症状（成長促進，女児での生理不順など）を呈する。

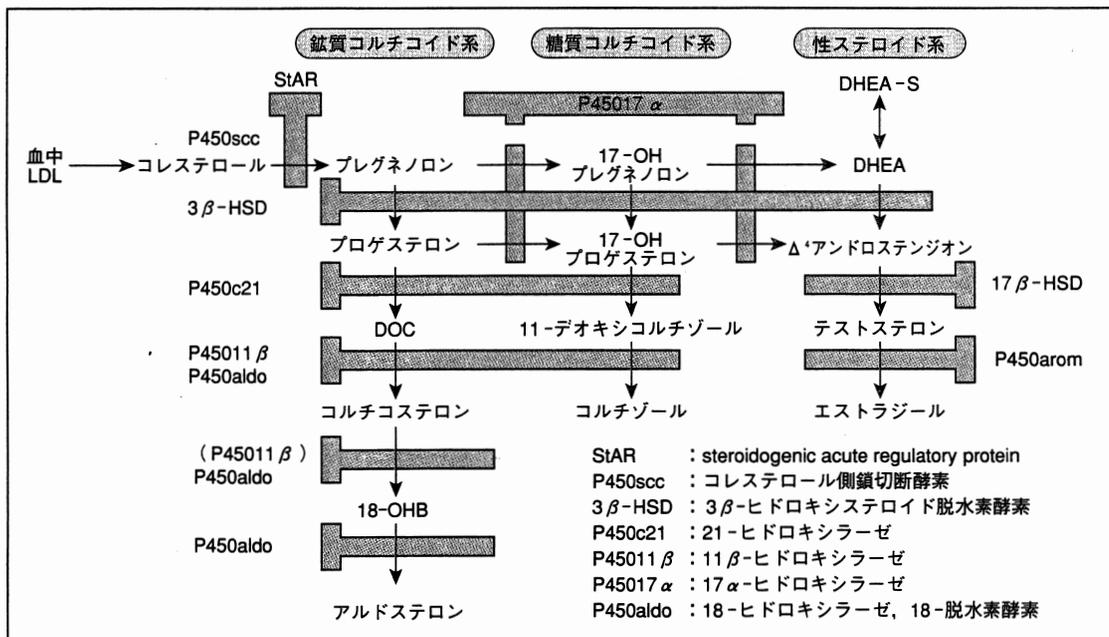


図1 ヒト副腎皮質および性腺におけるステロイド生成系と代謝系

4) 11β-ヒドロキシラーゼ欠損症：男性化および高血圧を主徴とする古典型と男性化症状を主徴とする遅発型を発症する。

5) 17α-ヒドロキシラーゼ欠損症：種々の程度の性腺機能不全がみられ、典型例では男性患者では外陰部の女性化を、女性患者では原発性無月経、二次性徴発達不全を示す。その他、低レニン性高血圧、低K血症および代謝性アルカローシスがみられる。

主要検査成績

本症を疑った場合は染色体検査を施行し、性の確認を行う。また電解質検査を行う。

内分泌検査

病型によって特異的な内分泌成績を示す(表1)。

1) 血中コルチゾール, ACTH, レニン活性, アルドステロン, 17-OHプロゲステロン, 性ステロイド(テストステロン, DHA, アン

ドロステロンなど), 尿中17-KS, 17-OHCSなどの尿中ホルモンの検査を行う。

2) 副腎酵素欠損の存在が確認されれば、その後ACTH負荷試験による詳細な血中, 尿中ステロイドの分析を行い障害部位を確定する。

3) 典型例の診断は症状, 内分泌所見だけで容易に行える。しかし, 非典型例ではさらにACTH負荷試験を行い, 酵素欠損部位の前のステロイド前駆体の過剰反応の証明, 遺伝子診断などを組み合わせ総合的に行うことが必要となる。

4) 先天性リポイド過形成症ではACTH不応症, 先天性副腎低形成症との鑑別が必要となる。ACTH不応症ではミネラルコルチコイド不足がみられない。女児では先天性副腎低形成症との鑑別は難しく, 遺伝子診断による。

画像診断

腹部MRI検査で副腎の形態をみる。通常副腎肥大像がみられる。

表 1 先天性副腎皮質過形成症の臨床的特徴と内分泌所見

| 病型 | 責任酵素・蛋白 | 責任遺伝子 (染色体部位) | 臨床症状 | 増加する主な前駆物質 血中増加ステロイドと 尿中増加ステロイド |
|---|-----------------|--|---|---|
| 21-ヒドロキシラーゼ欠損症 単純男性化型 塩喪失型 遅発型 | P450c21 | CYP21A2 (6p21.3) | 色素沈着, 男性化 副腎不全・塩喪失, 色素沈着, 男性化 成長促進, 生理不順, ニキビ, 不妊 | 血中: 17-OH プログステロン 21-デオキシコルチゾール 尿中: プレグナントリオール プレグナントリオロン |
| 11β-ヒドロキシラーゼ欠損症 古典型 遅発型 | P450c11β | CYP11B1 (8q21) | 色素沈着, 男性化, 高血圧 男性化 | 血中: 11-デオキシコルチゾール 11-デオキシコルチコステロン 尿中: テトラヒドロ-11-デオキシコルチゾール (TH-S) テトラヒドロキシデオキシコルチコステロン (TH-DOC) |
| 17α-ヒドロキシラーゼ欠損症 | P450c17α | CYP17 (10q24.3) | 性腺機能不全, 高血圧, 色素沈着 | 血中: 11-デオキシコルチコステロン コルチコステロン 尿中: テトラヒドロキシデオキシコルチコステロン (TH-DOC) テトラヒドロキシアルドステロン (THA) テトラヒドロキシコルチコステロン (THB) |
| 3β-ヒドロキシステロイド 脱水素酵素欠損症 | 3β-HSD | 3β-HSD type II (1p13.1) | 尿道下裂 (男), 軽度陰核肥大 などの男性化 (女), 色素沈着 | 血中: プレグネノロン 17-OHプレグネノロン 尿中: プレグナンジオール プレグネノロン プレグナントリオール |
| リポイド過形成症 | StAR P450scc | StAR (8p11.2) CYP11A1 (15q23-24) | 塩喪失, 外性器女性化, 性 腺機能不全 | |

その他の検査

共通泌尿生殖洞の有無を検索する。

各病型の責任遺伝子は同定されているので、遺伝子診断は確定診断として有用である。

治療

1) 治療は不足ホルモンの生理的補充にて副腎不全状態を是正することにある。決められたヒドロコルチゾンを必ず服用するよう指導する。服用は一生必要であり勝手な服用の中止は命にかかわること、ヒドロコルチゾンの

服用量は生理的投与量であり、薬理的投与による副作用はみられないことを説明する。

2) 小児期では糖質コルチコイドとしてヒドロコルチゾンを用い、維持量として乳児期 20~40 mg/m², 幼児期 15~30 mg/m², 学童期 15~25 mg/m² を目安として投与する。思春期以降では、ヒドロコルチゾンの生理的補充だけではコントロールが十分ではないことがあり、合成ステロイド薬の追加投与が必要となることがある。成人期に診断された遅発型症例では、デキサメタゾン (デキサメサゾン®) のような合成ステロイド薬の投与のみ

でよい。必要量には個人差がある。

3) 鉍質コルチコイドはフロリネフ®を0.025～0.2mg/日投与する。

4) 1歳ごろまでは食塩の補充が必要となる。

5) 治療の評価は、適切な成長を維持すること、血漿レニン活性値をなるべく正常域に近づけることなどを目安とする。

6) 発熱、小手術などストレス下にあるときは、維持量として投与量の2～3倍量のヒドロコルチゾンを用いる。

7) 初診時あるいは維持療法中に塩喪失、脱水など副腎不全症状がみられたときには、輸液による電解質・水分の補給およびヒドロコルチゾン静脈投与を行う。著しい高K血症により心不全などの危険があるときには陽イオン交換樹脂、カルシウムグルコネート、G-I療法を考慮する。

8) 女性仮性半陰陽を呈する21-ヒドロキシラーゼ欠損症、11 β -ヒドロキシラーゼ欠損症の女児例では、陰核形成術、陰形成術を行う。男性仮性半陰陽を呈する3 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症では、外陰部の形成術が必要になる。17 α -ヒドロキシラーゼ欠損症では、ほとんどの患者は性染色体にかかわらず女性として養育されている。しかし、男性患者の外陰部の女性化は社会的性の尊重を基本とし、中間的な外陰部については必要に応じて外陰部形成術を考慮する。先天性リポイド過形成症の男児では異所性精巣の摘出を行う。

9) 性分化異常症を呈するため、精神的ケアが必要である。病型により思春期発来異常が起こりうるので二次性徴出現、月経発来の有無、さらに妊孕性について、また胎児期の男性ホルモン曝露の程度により女児の行動様式が多少男性化する可能性があることを説明する。

10) 先天性リポイド過形成症では思春期以降に性ホルモン補充により二次性徴を出現させる。女性患者の無月経に対しては、骨粗鬆症や動脈硬化症の予防の観点からKaufmann療法が行われる。

11) 小児での予防接種は健常児と同じスケジュールで行ってよい。

12) 日常生活に特に制限を加える必要はない。

13) 外来受診は、通常3ヵ月に一度の頻度でよく、小児では身長・体重測定、症状の有無(皮膚色素沈着、多毛、ニキビ、二次性徴など)、骨年齢の測定(年1～2回)、内分泌検査を行い、コントロール状態を評価する。

疾患概念

ヒト副腎皮質からはミネラルコルチコイド、グルココルチコイド、副腎性アンドロゲンが、性腺からは性ステロイドが分泌される。ステロイド産生臓器は共通のステロイド合成経路を有しており、ステロイド合成経路のどこかに異常が起こると副腎不全症状とともに性分化異常症がみられることになる。これら病態は先天性副腎過形成症と総称され、性分化異常症の中では大きな比重を占める。

このうちリポイド過形成症、3 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、17 α -ヒドロキシラーゼ欠損症では、男性ホルモン分泌障害により男性仮性半陰陽が、21-ヒドロキシラーゼ欠損症、11 β -ヒドロキシラーゼ欠損症では男性ホルモン分泌過剰により女性仮性半陰陽が発症する。発症頻度は21-ヒドロキシラーゼ欠損症が最も高く、約1.5万～2万人に1人であり、本症の約90%を占める。新生児マススクリーニングが行われている。その他、日本人では先天性リポイド過形成症、17 α -ヒドロキシラーゼ欠損症が比較的多くみられる。