

<疾患番号> 36
<疾患名> **突発性難聴**
idiopathic sudden sensorineural hearing loss

<Key word>
急性感音難聴 内耳障害

<概念と症状>
突然発症する一側性の高度感音難聴で発作は一回である。症状は、難聴、耳鳴り、耳閉感、めまいである。

<疫学統計>
1993年（平成5年）の全国調査で、年間24,000人の受療者、人口100万人対192.4人。

<病因・病態>
循環障害、ウイルス感染等が想定されているが、原因不明である。

<診断>
1973年（昭和48年）に研究班により診断基準が定められ、専門医により診断可能となっている。

<予後>
生命の危険はない。およそ三分の一は回復するが難聴が残り、三分の一は回復は見られない。

<今後の展望>
国内・外の研究でも、病因が解明されておらず、今後も病因解明に基礎・臨床研究を継続することが必要となる。

<疾患番号> 37

<疾患名> **突発性両側性感音難聴**
idiopathic bilateral sensorineural hearing loss

<Key word>

難聴遺伝子 免疫異常

<概念と症状>

両側性に進行する感音難聴

<疫学統計>

人口100万対6.5名と推計（厚生省特定疾患調査研究班、難病疫学調査班1992年（平成4年）による）

<病因・病態>

難聴遺伝子の変異による内耳障害（果）
免疫異常による内耳障害

<診断>

研究班による診断基準
難聴遺伝子の変異同定による診断（果）

<予後>

生命の危険はない
免疫異常、ステロイド反応性難聴にはステロイド治療が効果あり

<今後の展望>

難聴の原因が難聴遺伝子変異より解明される症例では病因に基づいた治療が可能となる。
（果）

<疾患番号> 38

<疾患名> **メニエール病**
Menier's disease

<Key word>

内リンパ水腫 耳閉塞感 めまい 難聴 耳鳴り ADH

<概念と症状>

疲労、睡眠不足などをきっかけとして内リンパ水腫を発症し、めまい、耳鳴り、難聴を主症状とする内耳病変。

<疫学統計>

18,000人（1980年（昭和60年）） 軽症例、高齢発症の増加傾向、女性に多い。

<病因・病態>

ADH高値による内リンパ水腫の発生（果）
疲労、睡眠障害によるADH分泌亢進
罹病期間の延長で不可逆病変の増加（果）

<診断>

「メニエール病診断の手引き」による

<予後>

発症1年を超えると、病態の進行する傾向あり。
罹患期間の延長と共に両側性の割合が増加。

<今後の展望>

発症、増悪要因のEBMを確立する。
生活指導の治療効果を証明する。
重症度分類を元にした前向きな疫学調査を実施する。

<疾患番号> 39
<疾患名> 遅発性内リンパ水腫
delayed endolymphatic hydrops

<Key word>
内リンパ水腫 一側聾 めまい

<概念と症状>
多くは小児期のウィルス感染や外傷後に一側聾となり、数か月から数年後にめまい発作や健側耳の難聴を来す内耳病変。

<疫学統計>
メニエール病の5～20%（900～3,600人）

<病因・病態>
内リンパ吸収機構が遅発性に障害され、内リンパ水腫が発生する。

<診断>
1987年（昭和62年）めまいの診断基準化委員会答申書による。

<予後>
比較的よい

<今後の展望>

<疾患番号> 40

<疾患名> **PRL分泌異常症**
hyperprolactinemia & hypoprolactinemia

<Key word>

プロラクチノーマ 薬物性高プロラクチン血症 視床下部病変 無月経
乳汁分泌症候群 性機能障害 セロトニン ドーパミン プロラクチン
TRH負荷試験 プロモクリプチン 画像診断

<概念と症状>

主にPRL分泌亢進症が臨床上問題となる。プロラクチンの分泌亢進により、女性では無月経、乳汁分泌、男性では性機能障害をきたす。

<疫学統計>

40,000人（1985年（昭和60年）全国患者数調査結果）
男：女=1：8.5 女性が30歳代で56.2%、男性が30歳代で34.2%

<病因・病態>

女性における性機能異常発現のメカニズムについては、間脳・下垂体のゴナドトロピン分泌抑制であることが解明された。卵巣への直接作用の可能性も示唆されている。

<診断>

- ①研究班の手による診断基準がある。
- ②専門医で診断可能である。

<治療>

- ①薬剤（プロモクリプチン、テルグリド）
- ②外科手術（根治手術）

<予後>

プロラクチノーマに関して
自然観察例では症状については悪化18.8%、軽快31.3%であった。
治療寛解後の再発率は14～16%と比較的低率であった。

<今後の展望>

プロラクチノーマについては腫瘍発生の病因の解明を行い、マス・スクリーニングの有用性を検討し、より安全で有効な治療法を確立する。

<疾患番号> 41

<疾患名> **ゴナドトロピン分泌異常症**
hypergonadism and hypogonadism

<Key word>

ゴナドトロピン分泌過剰症 中枢性思春期早発症 ゴナドトロピン産生下垂体腫
ゴナドトロピン分泌低下 遺伝子異常

<概念と症状>

正常人に比して、ゴナドトロピン分泌異常のため、性腺機能亢進あるいは低下による症状が著明であるもの。

<疫学統計>

中枢性思春期早発症268人（1984年（昭和59年）全国調査）
Kallmann症候群27人（1985年（昭和60年）全国疫学調査）

<病因・病態>

ゴナドトロピン産生分泌異常のため、性腺ステロイドホルモンの分泌亢進、低下が生じる。
以下の疾患の病因遺伝子が同化された。（果）

家族性男子思春期早発症、Kallmann症候群、DAXI異常症（果）

また、成人発症型突発性低ゴナドトロピン性性腺機能低下症の疾患概念の提唱があった。
（果）

<診断>

研究班による診断基準がある。（資料参照）
専門医で診断可能である。

<予後>

正式な調査はなされていない。

<今後の展望>

発症因子の解明が進んできたが、さらに進展させる必要がある。
予後とQOLに関する疫学調査が必要である。

<疾患番号> 42

<疾患名> **ADH分泌異常症**
diabetes insipidus & SIADH

<Key word>

中枢性尿崩症 ADH不適合分泌症候群 (SIADH) ADH 多尿多飲 尿浸透圧
血漿浸透圧 水制限試験 高張食塩水負荷試験 遺伝子異常 免疫異常
DDAVP アクアポリン

<概念と症状>

ADHの分泌異常を示す疾患には、SIADHと中枢性尿崩症がある。

SIADH：ADHの分泌過剰により倦怠感、食欲低下、意識障害など低ナトリウム血症症状が出現

中枢性尿崩症：ADHの分泌不全により多尿、多飲をきたしたものの

<疫学統計>

中枢性尿崩症388人 2001年（平成13年）間脳下垂体機能障害調査研究班

成人下垂体機能低下症全国疫学調査

受療者数 SIADH 1,700人（受療患者推定値）、469人（受療患者報告数）

<病因・病態>

中枢性尿崩症：ADHの分泌不全により腎集合管における水分の再吸収が抑制され多尿となる。

SIADH：ADHの絶対的あるいは相対的分泌過剰により水の体内貯留がおり低Na血症を呈する。

<診断>

研究班による診断の手引きがある。（資料参照）

<予後>

中枢性尿崩症 続発性 原疾患による。生命予後、5年以内に418例中49例死亡

特発性 247例中2例死亡 QOL障害も続発性で高頻度

（1995年（平成7年）間脳下垂体機能障害調査研究班報告書）

SIADH 基礎疾患による。

<今後の展望>

病因・病態の解明が進み、これに基づいた診断法・治療法が確立される。

遺伝子治療についても動物実験で検討されている。（果）

<疾患番号> 43
<疾患名> 中枢性摂食異常症（神経性食欲不振症）
eating disorders

<Key word>
思春期やせ症 月経異常 神経ペプチド 視床下部下垂体機能検査
心理テスト 栄養補給 行動療法 親子関係

<概念と症状>
思春期の女性に多発する、精神的な基盤の上に起こる食行動の異常。やせを主徴候とする疾患である。

<疫学統計>
推定患者数人口10万対10.1人（1998年（平成10年）の特定疾患重点研究「受給未対象疾患の疫学像を把握するための調査研究」（班長大野良之）による）（果）
男：女＝1：25 発症の平均年齢は18歳

<病因・病態>
“精神的基盤の上に起こる食欲行動の異常。” “やせ” と体重や体重に対するゆがんだ認識を主徴候とする疾患である。思春期の女子に圧倒的に多く、無月経、稀少月経などの月経異常を伴う。

<診断>
研究班の手による診断基準がある。

<治療>
①薬剤
②行動療法

<予後>
生存に関しては改善が認められるが、QOLに関しては治療により治癒44%、軽快39%である。

<今後の展望>
学校を対象とした疫学調査、神経ペプチドなどの病因に関する基礎的研究による治療法の開発とその普及により今後QOLの改善が期待できる。

<疾患番号> 44

<疾患名> 原発性アルドステロン症
primary aldosteronism

<Key word>

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 腎傍糸球体 副腎皮質球状層
圧受容体 交感神経 ステロイド合成酵素遺伝子 画像診断

<概念と症状>

副腎皮質よりのアルドステロンの分泌亢進により、高血圧、低カリウム血症等の症状を呈するもの。

<疫学統計>

1,450人（1997年（平成9年）の全国患者数調査結果による）。（果）

一般的に本症の頻度は高血圧症のなかで2～3%程度と言われているが、ACTH負荷による副腎静脈採血法を用いた西川らの報告では、高血圧の5～10%に本症がみとめられている。
（果）

<病因・病態>

副腎皮質よりのアルドステロンの分泌亢進により、高血圧症、低カリウム血症、レニン・アンジオテンシン系の抑制を特徴とする疾患であり、病因としては副腎皮質の腺腫、過形成、癌によるものがある。広義の原発性アルドステロン症では少なくともその一部において、CYP11B1遺伝子とCYP11B2遺伝子の不等交差によるキメラ遺伝子の形成によることが判明している。

<診断>

- ①研究班の手による診断基準がある。（資料参照）（果）
- ②専門医で診断可能である。

<治療>

腺腫による狭義の原発性アルドステロン症では通常腺腫側の副腎を摘出する。手術不能例および特発性アルドステロン症ではスピロラクトンなどによる薬物治療を行う。

<予後>

良好

<今後の展望>

さらなる病態の解明と診断率の向上が望まれる。

<疾患番号> 45

<疾患名> **偽性低アルドステロン症**
pseudohypoaldosteronism

本症は腎機能障害や鉱質コルチコイドであるアルドステロンの分泌不全がないにも拘わらず、高カリウム血症、代謝性アシドーシスなどの一見アルドステロン不応症を推定させる病態をとるためPseudohypoaldosteronism(PHA)と呼ばれる。PHAには全く病態の異なる2つの臨床型があり、PHA I型、PHA II型に分類される。

<key word>

高血圧 高K血症 代謝性アシドーシス

「偽性低アルドステロン症 I 型」

<概念と症状>

先天的な腎尿細管におけるNa再吸収とK排泄の低下のために塩類喪失症候群Salt-wasting syndromeを来すものである。

新生児期、乳児期の発症（多くは生後7か月以内）。発育不良、食欲不振（哺乳力低下）、不機嫌、嘔吐、食塩喪失症状（脱水、ショック、体重減少）

<病因・病態>

PHA I型は腎臓、大腸、唾液腺、肺などのアルドステロン標的臓器におけるアルドステロンの不応を示す疾患である。常染色体劣性遺伝形式をとり、全身のアルドステロン抵抗性を示し、一生涯治療を要する重症型のものや、一方、常染色体優性遺伝、孤発例で腎のみのアルドステロン不応を示し、乳児期以降治療することなく臨床症状が自然寛解するものなどがあり、その病因には多様性が存在する。近年、これらPHA Iの原因として、常染色体劣性遺伝型ではAmiloride-sensitive epithelial sodium channel (ENaC) 遺伝子変異、染色体優性遺伝型、孤発例ではmineral corticoid receptor (MR) 遺伝子の変異が存在することが明らかとなった。

（果）

<診断>

本症の診断には上記臨床症状と以下に示す特徴的生化学所見、ならびに腎機能障害がなく、鉱質コルチコイドに不応であることを確認する。

- 1) 低Na血症、高K血症
- 2) 代謝性アシドーシス
- 3) 腎、副腎機能正常
- 4) 血漿レニン活性、血中アルドステロン濃度高値

<治療>

9a-fluorohydrocortisone（フロリネフ）などの鉱質コルチコイド投与に無反応。
食塩補充で臨床症状と生化学所見の改善をみる。

<予後>

加齢とともに自然寛解する。

「偽性低アルドステロン症Ⅱ型」

＜概念と症状＞

腎尿細管機能異常により高K血症、高Cl血症性アシドーシスを来すが、PHAⅠと異なり塩類喪失症状はなく、循環血液量増大による高血圧を呈する常染色体優性遺伝を示す疾患である。Gordon症候群とも呼ばれる。

小児～成人に発症。高血圧、頭痛。アシドーシスや高K血症の影響で、低身長、歯牙、骨奇形、精神発達遅延を伴うことが多い。四肢筋力低下、周期性四肢麻痺など高K血症に伴う症状もみられる。

＜病因・病態＞

近年WNK1とWNK4がPHAⅡ原因因子としてポジショナルクローニングにより固定された。ともに腎遠位尿細管上皮に存在するセリンスレオニン型リン酸化酵素である。患者ではWNK1遺伝子のイントロンに欠損があり、WNK1遺伝子発現が亢進し、一方WNK4遺伝子にはミスセンス変異がみられる。WNK1はthiazide-sensitive Na-Cl cotransporter(NCCT)活性を促進させ、患者ではNCCTの機能が亢進し、腎遠位尿細管でのCl再吸収の亢進に伴うNa再吸収の増加により体液貯留が起こると共に、管腔内負の電位が低下し、KおよびH⁺の排泄が減少、高K血症とアシドーシスが奮起されることになる。(果)

＜診断＞

腎・副腎機能障害がなく、低レニン血症、高K血症、高Cl血症性アシドーシスを呈する場合本症を疑う。

- 1) 高K血症
- 2) 代謝性アシドーシス
- 3) 高Cl血症
- 4) 腎・副腎機能正常
- 5) 血漿レニン活性低値
- 6) Clシャントの存在：K利尿がNaCl負荷では起こらず、Na₂SO₄やNaHCO₃負荷でみられる。

＜治療・予後＞

- ①臨床症状に乏しい多くの症例では、食塩制限やサイアザイド投与で生化学所見が改善する。
- ②重症の高K血漿（6.0mEq/L<）を呈する例では心伝導異常により致命的となるので、イオン交換樹脂、利尿剤（サイアザイド）により高K血症の補正を行う。その後必要な諸検査を行い、診断を確定する。通常、食塩制限のみで病態は改善するが、不完全な場合、サイアザイド系利尿剤を追加する。
- ③年少者で上記治療でアシドーシスが是正されない場合、成長期の間アルカリ療法を追加する。食塩制限や利尿剤を中断すると本症は再発する。

＜今後の展望＞

PHAⅠ、PHAⅡともに近年その原因遺伝子が同定された。しかしながら、遺伝子の変異のみでは説明ができない症状もあり、それら遺伝子の機能を修飾する他の遺伝子や新たな原因遺伝子の発見が待たれる。今後はそれらの結果をもとに遺伝子治療などにより根治療法の開発が期待される。また、PHAⅡ原因遺伝子はリン酸化酵素であり、その活性を調整する薬剤による治療法も期待される。

<疾患番号> 46
<疾患名> **グルココルチコイド抵抗症**
resistance disease to glucocorticoid

<Key word>
グルココルチコイド受容体異常症

<概念と症状>

本疾患は慢性的な高コルチゾール血症を呈するにもかかわらず、満月様顔貌、中心性肥満、buffalo hump、皮膚線条などのクッシング症候群に特徴的な徴候を欠く病態であり、グルココルチコイドの作用機構の異常により生じると考えられている。重症例ではミネラルコルチコイドおよび副腎アンドロゲンの過剰の結果、高血圧、低カリウム血漿、ざ瘡、多毛、月経不順をみる。

<疫学統計>

1997年（平成9年）の時点で5家系、8孤発例の報告をみるのみで、きわめてまれな病態である。

<病因・病態>

グルココルチコイドによるネガティブフィードバックが障害される結果、視床下部一下垂体-副腎皮質系が亢進して高ACTH血症、高コルチゾール血症を呈するにもかかわらず、クッシング症候群に特徴的な徴候を欠く。グルココルチコイド受容体の遺伝子異常が認められる症例以外に、異常が認められない症例もあり（果）、そのような例ではどのようにしてグルココルチコイドの作用が障害されるのかは不明である。

<診断>

- ① 研究班の手による診断基準がある。（果）
- ② 専門医で診断可能である

<治療>

根本的な治療法はない。グルココルチコイド作用の不足がある場合にはデキサメサゾンの補充が行われるが、症状が軽微な場合にはとくに治療は行われない。

<予後>

良好

<今後の展望>

グルココルチコイド受容体の遺伝子異常が認められない症例における、グルココルチコイドの作用障害の機序の解明が望まれる。

<疾患番号> 47

<疾患名> 先天性副腎皮質酵素欠損症

enzyme defects in adrenal steroidogenesis or congenital adrenal hyperplasia

<Key word>

先天性副腎ステロイド産生異常 cytochrome P450 StAR

<概念と症状>

副腎ステロイドのコルチゾール、アルドステロン、副腎アンドロゲン合成にいたる経路にはsteroidogenic acute regulatory protein (StAR)、4つのcytochrome P450 (P450scc、P450c21、P450c17、P450c11、P450c18)並びに3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (3 β -HSD) type IIが関与する。副腎ステロイド合成異常症はこれらの酵素の先天性異常に基づくステロイド産生異常により種々の症状を呈する病態であり、障害酵素あるいは蛋白に基づき、Prader症候群 (StAR異常症)、21-水酸化酵素 (P450c21) 欠損症、17 α -hydroxylase/17,20-lyase (P450c17) 欠損症、11 β -hydroxylase (P450c11) 欠損症、18-水酸化酵素 (P450c18) 欠損症に分類される。当初、リポイド過形成症はP450sccの異常によると想定されたが、最終的にその主な原因は主にミトコンドリアのコレステロール輸送蛋白であることが判明した。(果) よって厳密には、副腎酵素欠損症ではないが、疾患の歴史的な経緯から酵素異常症の範疇で紹介する。それぞれの臨床型、病態は表1 (資料参照) にまとめた。

<疫学統計>

1998年 (平成10年) 度副腎ホルモン産生異常症全国疫学調査

表 疾患別推定患者数

	過去5年間の患者数			過去1年 推定患者数	
	男	女	計 推定患者数 (%)		
副腎酵素欠損症 (先天性副腎過形成症)	445	581	1026	1462(100)	1068
1)21-水酸化酵素欠損症	391	507	898	1275(87.2)	948
2)11 β -水酸化酵素欠損症	7	10	17	25(1.7)	16
3)17 α -水酸化酵素欠損症	9	9	18	28(1.9)	14
4)3 β -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症	8	11	19	27(1.8)	20
5)リポイド過形成症 (Prader病)	20	36	56	81(5.5)	61
6)18-水酸化酵素欠損症	1	0	1	1(0.1)	1
7)病型不明	9	8	17	25(1.7)	8

<病因・病態>

副腎ステロイド合成異常症はこれらの酵素の先天性異常に基づくステロイド産生異常により種々の症状を呈する病態であり、障害酵素あるいは蛋白に基づき、Prader症候群 (StAR異常症)、21-水酸化酵素 (P450c21) 欠損症、17 α -hydroxylase/17,20-lyase (P450c17) 欠損症、11 β -hydroxylase (P450c11) 欠損症、18-水酸化酵素 (P450c18) 欠損症に分類される。いずれの病態も常染色体劣性遺伝形式をとり、患者の遺伝子異常が証明されている。それぞれの臨床型、病態は表1 (資料参照) にまとめた。

<診断>

1. Prader症候群 (StAR異常症)

(1)臨床症状:色素沈着、塩喪失症状、嘔吐、脱水症状とともに重篤な急性副腎不全症状を呈する。染色体の性にかかわらず、外陰部は女性型を示す。

(2)検査所見:全てのステロイドホルモン産生がみられない。ACTH、PRAの高値。

ACTH負荷でコルチゾール分泌不全、hCG負荷でテストステロン分泌不全を認める。

参考所見としてLHRH負荷でLH/FSH分泌過大反応をみる。

- (3)画像所見：副腎シンチで標識コレステロールの副腎集積無し。
CT：副腎CTあるいはエコー検査で副腎の肥大を認める。

2. 3β水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

古典型と非古典型に分類されるが、古典型においては塩喪失症状、血清電解質、外性器異常の臨床症状および血中、尿中のステロイド測定によって総合的に診断する。

[古典型]

(1)臨床症状：新生児期（生後1～2週）に塩喪失症状（塩喪失症状は重篤なものから軽微のものまである）や色素沈着、嘔吐、脱水症状とともに急性副腎不全症状を呈する。軽微なものでは脱水症状を示さない。さらに種々の程度の外陰部異常を呈する。男児では尿道下裂から完全な女性型外陰部を、女児では軽度ないし中等度の陰核肥大を示す。

(2)検査所見：血中、尿中の3β-Δ5-ステロイド（Dehydroepiandrosterone(DHEA)、そのsulfate(DHEA-S)、pregnenolone、17-OH-pregnenolone、それらの代謝物）の高値が基礎値、ACTH刺激時ともみられる。血清電解質異常（低Na血症、高K血症）をみる。

(3)画像所見：副腎CTあるいはエコー検査にて副腎の過形成が存在する。

(4)遺伝子診断：II型3β水酸化ステロイド脱水素酵素遺伝子に種々の遺伝子変異が同定される。

[非古典型]

(1)臨床症状：出生時には異常はないが、思春期年齢になり男性ホルモン過剰症状としての多毛、ニキビ、生理不順、早発恥毛、骨年齢の促進などの症状を示す。

(2)検査所見：Δ5-ステロイド/Δ4-ステロイド比の増加（+2あるいは+3SD以上）

3. 21水酸化酵素欠損症

(1)表2（資料参照）を参照

(2)画像所見：副腎CTあるいはエコー検査で副腎の肥大を認める。

X線：女児において、種々の程度の共通泌尿生殖洞を認める。

4. 11β-水酸化酵素欠損症

(1)自覚症状：①女性では思春期に生理不順、または無月経を自覚

②女性では多毛

③男性では性早熟（陰茎肥大、性毛の早期出現）を自覚

④家族内発症（常染色体優性遺伝）

(2)理学所見：①高血圧：糖質コルチコイド投与により改善を認める。

②男性化（女性）：1) 外陰部の男性化（陰核肥大、陰唇陰囊融合）

2) 男性型体型、3) 乳房發育不全、4) 月経異常

5) 多毛

③性早熟（男性）：1) 陰茎肥大、2) 性毛の早期出現

(3)臨床検査成績：

①血液生化学：低K血症（一般に少ない）、アルカローシス

②心電図：T波の平低下、U波出現、PQ時間延長、不整脈（心房性期外収縮、心室性頻拍症）

③骨所見：骨端線早期閉鎖

④内分泌学的検査成績：

血中DOC値の上昇 血中レニン値またはレニン活性の低下

血中11-デオキシコルチゾール値の上昇

血中テストステロン値の上昇

血中DHEA、DHEA-S値の上昇

糖質コルチコイド投与による上記内分泌所見の改善

（参考）血中ACTH高値

5. 17 α -水酸化酵素欠損症

- (1)自覚症状 ①女性では無月経または生理不順を自覚
②筋力低下 ③家族内発症（常染色体劣性遺伝）
- (2)理学所見 ①高血圧：糖質コルチコイド投与により改善を認める。
②性腺機能不全症
1) 男性では外陰部の女性化
2) 女性では乳房発育不良
3) 男女ともに性毛（腋毛、恥毛）の欠如
- ③筋力低下
- (3)臨床検査成績

- ①血液生化学：低K血症、アルカローシス
②心電図：T波の平低化、U波出現
③骨所見：骨年齢遅延、骨塩量低下
④内分泌学的検査成績：
血中DOC、コルチコステロン値の上昇
血中レニン値またはレニン活性の低下
血中テストステロン値（男性）、エストロゲン値（女性）の低下
血中DHEA、DHEA-S値の低下
糖質コルチコイド投与による上記内分泌所見の改善
（参考）血中ACTH高値、血中アルドステロン低値

6. 18-水酸化酵素欠損症

- (1)自覚症状：塩喪失症状が著明な場合には、全身倦怠感等を伴うが、自覚症状をほとんど認めない場合もある。
- (2)理学所見：低血圧
- (3)臨床検査成績
- ①血液生化学：低Na血症、高K血症、アシドーシス
②心電図：T波増高、QT時間短縮、PQ時間延長、不整脈（心室性頻拍等）
③内分泌学的検査成績：
血中アルドステロン値低下
18水酸化コルチコステロン値低下（従来のCMO I 欠損症）
18水酸化コルチコステロン値増加（従来のCMO II 欠損症）
血中レニン値またはレニン活性の増加

<予後>

塩喪失型の病型については生下時の診断を早期に下し、ホルモン補充療法を早期に開始すれば一般に生命予後は良好である。

<今後の展望>

患者さんはステロイドの補充療法もしくは糖質コルチコイドの投与によるステロイド産生異常症の是正療法を一生余儀なくされる。遺伝子異常が全ての病態で解明されている現状から将来的にはこのような内服療法からの離脱を目的として遺伝子治療や副腎再生医療の対象疾患として考慮される。

<疾患番号> 48
<疾患名> 先天性副腎低形成（アジソン病）
adrenal hypoplasia（Addison's disease）

<Key word>
副腎低形成 副腎不全 DAX-1遺伝子異常

<概念と症状>

先天性の副腎低形成により、多くは生下時より副腎不全症状を来す。通常、X染色体上のDAX-1遺伝子異常により男子に発症する（果）が、稀に女性例も報告されている。

<疫学統計>

1998年（平成10年）度副腎疾患の全国疫学調査集計によれば過去5年間の患者数は70名（男性56名 女性14名）、推定患者数103名である。

<病因・病態>

先天性副腎低形成（abrenal hypoplasia congenita;AHC）は、通常X連鎖遺伝子形成をとり、副腎皮質機能不全症を来すが、X染色体上の隣接遺伝子との複合型欠損症としてグリセロールキナーゼ欠損症（GKD）やDuchene型筋ジストロフィー（DMD）の合併を伴う臨床型や低ゴナドトロピン性性腺機能低下症（HHG）を合併する臨床例もある。AHCは男性に多く、患者家系解析から主にX連鎖劣性遺伝形式をとることが明らかにされている。しかも、AHCにGKDやDMDを合併する患者では、Xp21領域に種々の規模の欠失が見られ、その欠失領域のマッピングからこれら一群の遺伝子はXpter-AHC-GKO-DMD-cenの順で存在することが明らかにされ、1984年末にこの領域からAHCの原因遺伝子であるDAX-1遺伝子がクローニングされた。AHCにHHGを伴う症例群では、DAX-1遺伝子にナンセンス変異等の種々の変異が存在することが証明されている。（果）

<診断>

1. 自覚症状
 - (1)副腎不全症状：急性であれば、発熱、嘔吐、意識障害
慢性であれば、低血圧、全身倦怠、低血糖
 - (2)全身性色素沈着
 - (3)性欲低下
 - (4)家族内発症（伴性劣性遺伝）
2. 理学所見
 - (1)循環血液量減少性ショック（急性副腎不全）
 - (2)低血圧
 - (3)全身性色素沈着
 - (4)性毛（腋毛、恥毛）欠如
 - (5)精巣萎縮
3. 臨床検査成績
 - (1)血液生化学：低Na、高K血症、低血糖
 - (2)心電図：T波増高、QT時間短縮、PQ時間延長、不整脈（心室性頻拍等）
 - (3)骨所見：骨年齢遅延
 - (4)内分泌学的検査成績：
尿中17OHCS、17KS値の低下
血中コルチゾール、アルドステロンおよび副腎アンドロゲンのDHEAやDHEA-S値の低下ならびに血中ACTHの著明高値。
上記各種ステロイドホルモンは、ACTH負荷に対しても増加反応を認めない。
血中LH、FSH値の低下

血中テストステロン値の低下とHGC負荷に対する良好な反応性

(注) グリセロールキナーゼ欠損症を伴う場合には、グリセロール尿を認める。

(5)遺伝子検査：DAX-1遺伝子異常

<予後>

生下時あるいは生直後に循環血漿量減少性ショックの状態では本症を含めた急性副腎機能不全症が疑わしいときには、時を移さず、糖質コルチサイドの補充や補液、昇圧剤等の投与を開始し、救命を行えば、以後の予後は良好である。一方、生命予後には関連しないが、性腺機能不全症に対しては、本症がほとんど男性患者であることから、思春期以降、必要に応じてLH-RHパルス療法やHMG/HCG療法もしくはテストステロンの補充療法を試み、二次性徴の発現を促す。

<今後の展望>

女性例の病因が解明されておらず、今後その面での研究が望まれる。

<疾患番号> 49

<疾患名> 偽性副甲状腺機能低下症
pseudohypoparathyroidism

<Key word>

副甲状腺ホルモン ホルモン不応症 Ellsworth-Howard試験 Gsa GNAS-1
ゲノムインプリンティング Albright徴候 ホルモンレセプター

<概念と症状>

腎近位尿細管における副甲状腺ホルモン（PTH）不応症であり、低身長、短指症、円形顔貌などの特徴的な骨格異常（Albright徴候）を有するIa型と有しないIb型がある。副甲状腺機能低下症と同様のミネラル代謝異常を呈する。（低カルシウム高リン血症）

<疫学統計>

203人（1998年（平成10年）全国患者調査） 男：女=1：1 発症年齢は12歳

<病因・病態>

Ia型ではGNAS-1遺伝子の機能喪失が原因でこのためGs α を情報伝達に用いる全てのホルモンの不応性が生じる可能性があるが、甲状腺機能低下症が最も多い合併症である。母親に由来する染色体上のGNAS1の変異ではIa型の偽性副甲状腺機能低下症となるが、父親に由来する染色体上に変異GNAS1遺伝子が存在する場合は、骨格の異常のみを示し腎近位尿細管における副甲状腺ホルモン（PTH）不応症は認めない偽性副甲状腺機能低下症となる。

Ib型の原因はPTH/PTHrP受容体に当初原因が求められたが変異は同定されず、受容体の欠損は極めて重症な骨系統疾患となることから、受容体に異常はないとされており、原因はGs α の腎特異的発現を調節するGNAS1遺伝子の上流の遺伝子の異常である（果）ことが考えられている。II型（PTHを外来性に投与した際、尿中のcAMP排泄は正常に認められるが、リン利尿は認めない）についてはその存在は疑問視されている。

<診断>

①研究班の手による診断基準があり1992年（平成4年）に簡便化した。

副甲状腺ホルモンの定量が可能となって偽性と特発性の鑑別は容易になり、2000年（平成12年）にそのカットオフ値を定めた。（果）

②専門医で診断可能である。

<治療>

薬剤：活性型ビタミンD製剤

<予後>

生存に関しては不変であるが、活性型ビタミンD投与によりQOLは改善される。

<今後の展望>

Ib型について家系を集積し病因を明らかにする。

GNAS1の関与する新しい病態に関する調査（進行性異所性骨化症）（果）

<疾患番号> 50
<疾患名> ビタミンD受容機構異常症
vitamin D receptor disease

<Key word>
ビタミンD受容体 家族性低リン血症性ビタミンD抵抗性くる病
ビタミンD依存性くる病Ⅱ型

<概念と症状>

通常量のビタミンDの投与では生体の機能維持をなしえない状態で、受容体自体に異常がある場合（ビタミンD依存性くる病Ⅱ型）と著しい低リン血症またはそれを惹起する液性因子のために過剰量のビタミンDに対しても中毒症状を表さない場合（家族性低リン血症性ビタミンD抵抗性くる病）がある。ビタミンD依存性くる病Ⅱ型では、低カルシウム低リン血症と低カルシウムに伴う痙攣、易感染性、重症のくる病、約半数の例で禿頭を認める。家族性低リン血症性ビタミンD抵抗性くる病では、正カルシウム低リン血症で、くる病・骨軟化症が主症状でこれによる骨格変形（O脚）などを認める。真の意味でビタミンD受容機構異常症といえるのはビタミンD依存性くる病Ⅱ型であるので以降の記載はこの疾患に限る。

<疫学統計>

全国レベルでの疫学統計はない。ビタミンD依存性くる病Ⅱ型は現在までに10例に満たない報告しかない。

<病因・病態>

ビタミンD受容体の欠損により活性型ビタミンDの生理活性が発揮されない状態で、完全なビタミンD欠乏状態である。

<診断>

低カルシウム低リン血症を認めながらも、血中1,25dihydroxyvitaminDの異常高値、24,25dihydroxyvitamin Dの異常低値を認めるくる病で診断可能である。遺伝子診断を行えば確実である。

<予後>

生命予後は治療に対する反応性によって決定される。重症度は症例毎に異なり、禿頭を認めるものは一般に重症で生命予後も不良である。活性型ビタミンDの大量投与に反応する例も認める一方で、低カルシウム血症に対して経静脈的にカルシウムを持続的に投与しないと維持できない例も存在する。

活性型ビタミンDの大量投与に反応する例では、思春期前後で活性型ビタミンDの必要量が減少し不要となる場合もある。（新）

<今後の展望>

ビタミンD依存性くる病Ⅱ型は非常に稀な疾患で、症例の発見に努める。

<疾患番号> 51
<疾患名> TSH受容体異常症
thyroid stimulating hormone receptor disease

<Key word>
TSH受容体 TSH不応症 高TSH血症 常染色体劣性遺伝 プランマー病

<概念と症状>

TSH受容体は甲状腺濾胞上皮細胞膜に存在する甲状腺特異蛋白である。TSH受容体自体の異常に基づく甲状腺機能異常症をTSH受容体異常症という。本症にはTSH受容体の変異により機能亢進と機能低下という相反する2つの病態を示す疾患がある。甲状腺機能亢進症を呈する者として、自立性を持つ機能性甲状腺腫（機能性甲状腺腺腫（プランマー病）、中毒性多結節性甲状腺腫）がある。

甲状腺機能低下症として常染色体劣性遺伝形式をとる先天性原発性甲状腺機能低下症がある。前者は甲状腺の結節性腫大と軽い甲状腺機能亢進症が見られる。後者は先天性甲状腺機能低下症（クレチン症）となり重症例で無治療だと発達・発育不全を来す。軽症例では血中TSH値のみが高値でほとんど症状が明かでないことも多い。

なお関連疾患としてTSH受容体に対してできた自己抗体が甲状腺を過剰刺激して発生するバセドウ病と、阻害型抗体による甲状腺機能低下症がある。

<疫学統計>

機能性甲状腺腺腫（プランマー病）の日本における発生頻度は欧米に比べ低く、甲状腺機能亢進症全体の0.3%位であり、これに対し米国約2%、イギリス約5%、ドイツ・フランスは33%という報告があり、地域差が非常に大きい。欧州、特にアルプス地方に見られるヨード摂取量の低い地域で発生頻度が高いようである。最近小杉らの報告では、我が国のプランマーの25例中11例（44%）にTSH受容体遺伝子活性化型体細胞変異（果）を認めている。

常染色体劣性遺伝形式を取る先天性甲状腺機能低下症の病因の1つとしてのTSH受容体異常は、現在まで世界からの報告を合わせても20例程度と極めて稀である。最近我が国でも鬼形らの報告も含め5例が報告（果）されている。

<病因・病態>

機能性甲状腺腺腫の一部の症例において、TSH受容体の第3細胞内ループから第6膜貫通領域を好発部位（hot spot）とする変異（oncogenic mutation）が欧州から報告されている。検出率は、報告により異なるが、8～82%と高頻度に検出されている。これに対して日本の症例では、従来ほとんど変異は見つからないとされていたが、上記のごとく44%の頻度で変異が見られている。

TSH不応症に基づく先天性特発性甲状腺機能低下症の報告は稀であり、その中でTSH受容体遺伝子の変異についての報告は我が国でも最近5例が報告されるに至っている。変異を中心として受容体機能が喪失したため甲状腺機能低下症が発生する。現在のところ、TSH不応症を来す原因としては、TSH受容体の構造異常の他にもGs α 欠損、c-AMP以後のシグナル伝達の異常が推測されているが、未だ証明はされていない。

<診断>

プランマー病型では機能性甲状腺腺腫の存在をまず認める。TSH受容体遺伝子の機能喪失型変異による甲状腺機能低下症では、TSH不応症の形を取る。いずれにしてもTSH受容体の遺伝子解析により変異を証明することが必要である。