

表 4. 高血圧患者における原発性アルドステロン症 (PA) の割合

報告者, 報告年	スクリーニング数	PAの患者数と頻度 (%)	スクリーニングテスト	確定診断のための検査
Hiramatsu, 1981	348	9 (2.6%)	血中アルドステロン/ レニン活性比	施行せず
Gordon, 1994	199	17 (8.5%)	血中アルドステロン/ レニン活性比	フルドコルチゾン抑制試験
Abdelhamid, 1996	3900	257 (6.6%)	尿中アルドステロンと 代謝産物	立位負荷試験と生食負荷試験
Rosi, 1998	320	19 (5.9%)	記号論理学多変量 判別分析	施行せず
Lim, 1999	125	18 (14.4%)	血中アルドステロン/ レニン活性比	血中アルドステロン/ レニン活性比 > 750
Loh, 2000	350	16 (4.6%)	血中アルドステロン/ レニン活性比	生食負荷試験
Mosso, 2003	609	37 (6.1%)	血中アルドステロン/ レニン活性比	フルドコルチゾン抑制試験
Total (%)	5851	364 (6.6%)		

6) より改変引用

ン症と診断された (表 4)。本邦においても、西川ら<sup>7)</sup>が 1,020 例の外來の高血圧症患者の 5.4% を原発性アルドステロン症と診断したと報告した。これらの報告は、厚生省特定疾患調査研究班の調査結果と比較して血清 K 濃度が正常である症例の割合が高いことが一つの特徴である<sup>8)</sup>。今後血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比のカットオフ値の統一化や、検査時に降圧薬を中止するかどうかなどの条件の画一化を行った上での大規模な疫学調査がなされることが期待される。

## 2) 副腎性Cushing症候群

Cushing症候群はコルチゾールの慢性的な過剰分泌により特徴的な身体、臨床検査を示す症候群である。満月様顔貌、中心性肥満などの特徴的な身体所見を呈する。約 80% に高血圧症を認めるが、夜間も高血圧が持続し血圧の日内変動が欠如していることが特徴であり、コルチゾールの分泌と相関していると考えられている。1997 年の厚生省特定疾患調査研究班 (名和田班)<sup>1)</sup>における全国推定患者数は、1,250 名 (95% 信頼区間: 1,100~1,400 名) (表 1) で、男女比 1 : 3.9 と女性患者が多かった。年齢分布は、原発性アルドステロン症と同じく幅広い年齢にわたるほぼ 1 峰性の分布を示し、患者の平均年齢は男 45.9

歳、女 46.4 歳、推定発症平均年齢は男 33.0 歳、女 37.8 歳であった。

病型分類とその頻度は、1) 副腎腺腫: 47.2% (197/417), 2) 両側結節性過形成: 5.8% (24/417), 3) 副腎癌: 1.7% (7/417), 4) 下垂体腺腫: 35.7% (149/417), 5) 異所性 ACTH 症候群: 3.6% (15/417), 6) 下垂体癌: 0.2% (1/417), 7) 不明, 病因不明: 5.8% (24/417) であった。24 例の原発性結節性過形成のうち、ACTH 非依存性大結節性副腎過形成 (ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia: AIMAH) が 3.1% (13/417)、原発性色素性結節性副腎異型性 (primary pigmented nodular adrenal disease: PPNAD) が 0.7% (3/417) であった。

副腎性Cushing症候群の 88.3% (182/206) に高血圧症の合併を認め、Cushing病の 81.8% (121/148) と差を認めなかった。年齢別では、65 歳以上が 65 歳以下と比較して、中心性肥満などの典型的なCushingoid徴候を呈する頻度が少ないが、高血圧症は 65 歳以下 83.3%, 65 歳以上 88.4% と年齢差は認めず、糖尿病や骨粗鬆症の合併は 65 歳以上の患者に有意に高かった (表 5)。

治療は、片側性、両側性においても腺腫摘出術が第一選択である。副腎性Cushing症候群の

表 5. Cushing 症候群の症候

症候	全症例 (%)	年齢		病因	
		64 歳以下 (%)	65 歳以上 (%)	下垂体性 (%)	副腎性 (%)
満月様顔貌	84.3	84.2	70.7	86.0	81.6
高血圧	83.9	83.3	88.4	81.8	88.3
中心性肥満	81.2	82.3	71.8	81.4	80.7
buffalo hump	63.2	64.7	50.0	64.7	63.3
月経異常	59.8	—	—	57.7	60.0
伸展性皮膚線状	52.7	56.3	21.1	51.8	50.8
皮下溢血	45.6	45.1	48.6	45.9	43.8
筋力低下	48.6	46.3	66.7	48.1	51.5
ざ瘡 (にきび)	45.2	48.2	18.9	45.2	42.5
多毛	41.8	45.2	13.9	38.6	43.4
浮腫	50.4	48.7	62.5	49.6	48.9
糖尿病	46.7	43.4	70.5	50.7	45.2
骨粗鬆症	48.4	45.1	74.2	48.7	36.2
精神障害	17.6	17.3	21.1	18.7	15.2
色素沈着	19.9	19.5	23.5	27.3	14.4

1) より引用

98.5% (192/195) が腺腫摘出術を受け、腺腫摘出術による改善率は 95.7% (179/187) であった。

転帰では 2.6% に死亡例を認めた(表 3)。未治療の場合、高血圧症などの心血管障害や感染症が予後を規定すると言われており、原発性アルドステロン症同様に、迅速な診断治療が必要である。

### 3) 副腎性preclinical Cushing症候群

本症例は、血中・尿中コルチゾールは正常であるが、副腎からのコルチゾールの自律性分泌を認めるが、満月様顔貌、中心性肥満や野牛肩などの典型的なCushingoid徴候を欠く疾患で、1996 年の厚生省特定疾患調査研究班(名和田班)<sup>9)</sup>において診断基準が示された。1997 年の厚生省特定疾患調査研究班<sup>1)</sup>における全国推定患者数は、1,450 名(95% 信頼区間: 230~350 名)(表 1)で、男女比 1: 1.7 であった。preclinical Cushing症候群(PCS)の中でCushing症候群(CS)に移行する例はなく、発症(初診時)年齢の平均は 57.5 歳、最頻値は 68 歳であり、CS、原発性アルドステロン症、各々の最頻値 49 歳に比して高齢であり、CSとの病態の違いが指摘されている。PCS

には、高血圧症、耐糖能異常や高脂血症をきたす症例があり、副腎腺腫摘出後に正常化する例が多く報告されている。海外の報告であるが、PCS 28 例について検討した結果、正常対照群との比較において、収縮期拡張期血圧の上昇、高脂血症などの心血管危険因子の増悪を認めている<sup>10)</sup>。随伴する高血圧症が、PCSの症状なのか本態性高血圧症の合併なのか各々の症例によってその関与は異なるが、1996 年の厚生省特定疾患調査研究班<sup>7)</sup>によると、高血圧症、全身性肥満、耐糖能異常のいずれかを合併する症例の場合は手術適用も考慮すべきと提案されている。

### 4) 褐色細胞腫

褐色細胞腫は、アドレナリン、ノルアドレナリンなどのカテコールアミンの過剰分泌により、高血圧をはじめとする種々の臨床症状を呈する疾患である。1997 年の厚生省特定疾患調査研究班における全国推定患者数は、1,030 名(95% 信頼区間: 860~1,200 名)(表 1)で、男女比 1: 0.93 であった。年齢分布は幅広い年齢にわたるほぼ 1 峰性の分布を示し、患者の平均年齢は男 53.6 歳、女 51.6 歳、推定発症平均年齢は男 46.3 歳、

女 41.2 歳であった。

病型として、臨床的には発作性と持続性に分けられ、腫瘍の発生形式からは、副腎原発性と副腎外例、片側性と両側性、良性と悪性、散発性と家族性に分けられる。大部分が散発性片側副腎発生の良性腫瘍である。本調査においては、279 症例中、1) 副腎内：90.1%，副腎外：9.9%  
2) 片側性：84.4%，両側性：8.2%，不明：7.4%  
3) 良性：77.7%，悪性：11.3%，不明：11.0%  
4) 散発性：86.9%，家族内発症：5.0%，不明：8.1% であった。

局在診断として腹部CT、MRI、<sup>131</sup>I-MIBG(m-iodobenzyl guanidine)シンチグラフィ、PET (positron emission tomography)などが用いられる。<sup>131</sup>I-MIBGシンチグラフィは、<sup>131</sup>I-MIBGの分子構造がノルアドレナリンと類似していることを利用しており、副腎皮質腫瘍との鑑別、異所性や転移巣の検索に有用である。調査症例の75.5% (213/282)において試行され、陽性：86.9% (185/213)、陰性：11.3% (24/213)、不明：1.8% (4/213) であった。

治療の第一選択は腫瘍摘出術であるが、血中へのカテコールアミンの流出や腫瘍への機械的刺激などによりショックをきたす危険性があるため、従来は開腹術が主であったが、近年は腹腔鏡下にて行われることが多くなっている。本調査において、91.8% (259/282) が手術適用となったが、開腹術：85.0% (220/259)、腹腔鏡下：5.1% (39/259) であり、ショックの出現率は、開腹術：8.6% (19/220)、腹腔鏡下：5.1% (2/39) と差を認めず、今後腫瘍の大きさや周囲組織への癒着、合併症の有無等を考慮した上で、腹腔鏡下腺腫摘出術の頻度が増えてくるものと思われる。

#### 5) 副腎酵素欠損症

先天性副腎過形成は、先天性のステロイド合成障害により副腎ステロイド産生異常により種々の臨床症状を呈する疾患で、常染色体劣性遺伝形式をとり、ステロイド合成酵素の障害部位に

より6つの病型に分類される。1997年の厚生省特定疾患調査研究班において、副腎酵素欠損症の全国推定患者数は1,462名で、各々の病型で見ると21-水酸化酵素欠損症：87.2%、11β-水酸化酵素欠損症：1.7%、17α-水酸化酵素欠損症：1.9%、3β-水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症：1.8%、リポイド過形成症(Prader病)：5.5%、18-水酸化酵素欠損症：0.1%、その他：1.7%であった。この中で、高血圧症を認める疾患は、17α-水酸化酵素欠損症と11β-水酸化酵素欠損症のみである。過去5年間における推定患者数は、17α-水酸化酵素欠損症が25人、11β-水酸化酵素欠損症が28人であった。

おわりに

内分泌性高血圧症は、従来の全国的な疫学調査からも、高血圧症全体の中では比較的稀であると考えられてきた。最近、各種ホルモンのアッセイ系や画像診断進歩により、本態性高血圧症と診断されていた外来高血圧患者の中から、原発性アルドステロン症やpreclinical Cushing症候群などの副腎性高血圧症の患者を見つける可能性が高くなっている。内分泌性高血圧症は適切な治療がなされれば予後は良好であり、迅速かつ確実に診断をつけることが重要である。

#### 文 献

- 1) 名和田新：厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班、平成10年度研究報告書、1999、11-55。
- 2) 加藤堅一、他：ステロイドホルモン産生異常症第二次実態調査報告。厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班、昭和54年度研究報告書、1980、13-59。
- 3) 加藤堅一、他：ステロイドホルモン産生異常症第二次実態調査報告。厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班、昭和57年度研究報告書、1983、1-61。
- 4) 竹田亮介：厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班、昭和62年度総括研究報告書、1998、1-8。
- 5) Gordon RD, et al: High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol 21: 315-318, 1994.
- 6) Plouin PF, et al: Trends in the prevalence of primary al-

dosteronism, aldosterone-producing adenomas, and surgically correctable aldosterone-dependent hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 19:774-777, 2004.

- 7) Nishikawa T, et al: Clinical characteristics of primary aldosteronism: its prevalence and comparative studies on various causes of primary aldosteronism in Yokohama Rosai Hospital. *Biomed Pharmacother* 54(Suppl 1):83-85, 2000.
- 8) Mulatero P, et al: Increased diagnosis of primary al-

dosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1045-1050, 2004.

- 9) 名和田新, 他: 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班, 平成7年度研究報告書, 1996, 223-226.
- 10) Tauchmanova L, et al: Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4872-4878, 2002.

## ステロイド性骨粗鬆症

高柳 涼一 九州大学医学研究院  
たかやなぎ りょういち 病態制御内科学教授

ステロイド（グルココルチコイド）の副作用でもっとも頻度が高いものが骨粗鬆症である。ステロイド性骨粗鬆症への対応の重要性が認識された欧米では1996年よりその管理ガイドラインが発表

され、その改訂も行われてきた。わが国では日本骨代謝学会において2004年にわが国初の「ステロイド性骨粗鬆症に対する管理と治療のガイドライン」が策定された（図）。本ガイドラインに基づ

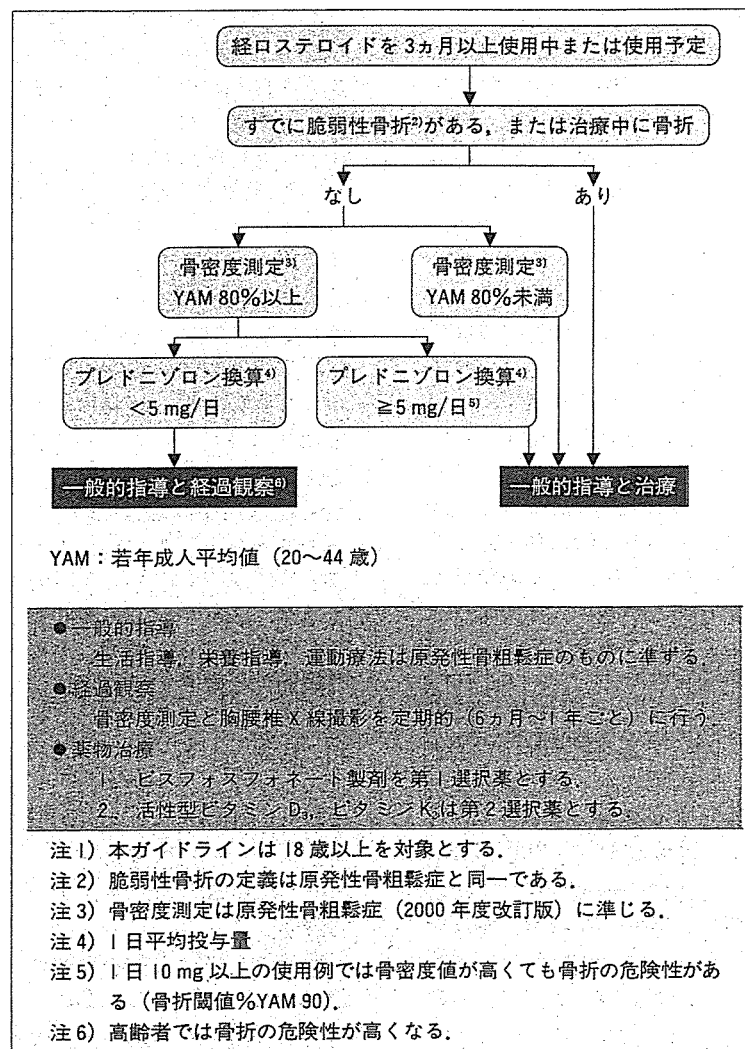


図 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン（2004年度版）<sup>1)</sup>

き、経口ステロイドを3ヵ月以上投与中ないし投与予定の症例に対しては、胸腰椎 X 線写真で、椎体骨折がすでにある場合、あるいはステロイド投与中に新規椎体骨折を認めた場合、骨密度が若年成人平均値 (YAM) の 80% 未満の場合、ステロイドの 1 日平均投与量がプレドニゾロン換算で 5 mg/日以上の場合、以上のいずれかに該当する症例は第 1 選択薬として下 ③ に加えて、①、② のいずれかを用いる。ビスフォスフォネート製剤はステロイド性骨粗鬆症による骨密度低下と骨折を抑制することが証明されている。

処方 1.

- ① フォサマック, ボナロン  
5 mg/日・分 1 早朝空腹時
- ② アクトネル, ベネット  
2.5 mg/日・分 1 早朝空腹時
- ③ 乳酸カルシウム  
1~3 g/日・分 1~3 食後

①、② は起床後コップ 1 杯の水で服用し、その後 30 分間は横にならず食物を摂らないよう服薬指導する。投与開始 1~3ヵ月後に骨代謝マーカートを測定し、投与前高値の場合、それが抑制されてい

ることを確認する。治療中は胸腰椎 X 線撮影による椎体骨折の有無、骨密度の変化の有無を最初の 1 年は 3~6ヵ月ごとに、以後は 6ヵ月~1 年ごとに確認する。ステロイドによる骨密度低下と骨折はステロイド投与開始後 6~9ヵ月間が最大となる。

多発骨折例、高齢者 (65 歳以上)、低骨密度 (YAM 70% 未満)、プレドニゾロン換算 10 mg/日以上のステロイドを投与する場合など、骨折のリスクが高い症例は、ビスフォスフォネート製剤に加えて下記 ④、⑤ のいずれかを併用する。

処方 2.

- ④ アルファロール, ワンアルファ  
0.20~1.0 μg/日・分 1 食後
- ⑤ ロカルトロール 0.25~0.5 μg/日・分 1~2 食後
- ⑥ メナテトレノン (グラケール)  
45 mg/日・分 3 毎食後

上部消化管障害などの副作用あるいは妊娠などのためビスフォスフォネート製剤が使用できない場合、第 2 選択薬として、④~⑥ のいずれかを Ca 製剤とともに用いる。

**INFORMATION**

**第 18 回 日本整形外科超音波研究会**

会 期: 2006 年 7 月 15 日 (土)  
会 場: ホテル新潟 (新潟県新潟市万代 5 丁目 11 番 20 号)  
演題募集: 主題ならびに一般演題を募集します。

- 主題
1. 外傷, スポーツ障害の超音波診断
  2. 超音波診断による皮弁作成への利用
  3. 超音波の新たな取り組み

応募締切: 2006 年 4 月末日

演題申込: インターネットでの受付とします。

発表を希望される方は、演題名、所属、演者名と 400 字以内の抄録を下記演題登録用 E-mail address までお送りください。

なお、演題の採否は会長にご一任ください。

演題登録用 E-mail address jsou18@ijn.or.jp

事務局: 〒950-0165 新潟県新潟市西町 2-5-22

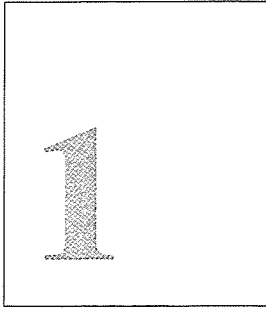
亀田第一病院 整形外科医局内 第 18 回日本整形外科超音波研究会事務局

電話 025-382-3111 (内線 236) FAX 025-382-7311 (担当: 遠藤・藤田)

E-mail k3111@ijn.or.jp

第 18 回日本整形外科超音波研究会

会長 渡辺研二 (亀田第一病院副院長)



## グルココルチコイドの骨代謝作用機構： 分化促進と骨形成抑制

大中 佳三\* 高柳 涼一\*\*

**要旨** グルココルチコイド (GC) は生命現象の維持に必須のホルモンであるが、その過剰状態ではさまざまな副作用を引き起こす。GC は骨芽細胞の機能に対し二相性の作用を示す。生理量の GC は間葉系細胞の骨芽細胞系への分化と増殖を促進するが、過剰量の GC は骨芽細胞の機能抑制やアポトーシスの誘導、局所での増殖因子の産生の抑制、骨形成を促進するシグナル経路の抑制作用などにより、骨形成を抑制し、ステロイド性骨粗鬆症を惹起する。

<Key point>

### はじめに

副腎皮質より分泌されるステロイドホルモンであるグルココルチコイド (GC) は生命現象の維持に必須であるが、その過剰状態 (内因性コルチゾール過剰の Cushing 症候群や自己免疫疾患に対するステロイド療法中など) ではさまざまな副作用を引き起こす。骨に対しても、生理量の GC は骨形成に不可欠であるが、過剰量の GC は骨形成を抑制し、ステロイド性骨粗鬆症を惹起する<sup>1)</sup>。

二相性の作用

本稿では骨形成を担う骨芽細胞の機能に対する GC の二相性の作用について、分子メカニズムを含め概説する。

### I. GC の骨代謝への作用機序

GC の骨形成に対する作用には、骨芽細胞に対する直接作用とホルモン分泌や局所産生因子の変化を介した間接作用が存在する。GC の作用では古典的な genomic 作用に加えて、non-genomic な作用も近年注目されているが、骨代謝における後者の意義について十分には解明されていない。GC は GC 受容体 (glucocorticoid receptor; GR) と結合して homodimer を形成し、標的遺伝子

**Key words** : グルココルチコイド, 骨芽細胞, 分化, 骨形成, 骨粗鬆症

\* 九州大学大学院医学研究院老年医学 \*\*同 病態制御内科学 (〒812-8582 福岡市東区馬出 3-1-1)

のプロモーター領域に存在する GC 応答領域 (GRE) に結合して転写を調節する (transactivation 作用と呼ばれる) とともに, AP-1 や NF- $\kappa$ B などの転写因子との相互作用により抗炎症・抗免疫などの作用を示す (transrepression 作用). GR には  $\alpha$  と  $\beta$  のサブタイプがあるが, 正常骨芽細胞には GR $\alpha$  が発現しており, GC の作用をおもに mediate すると考えられる.

## II. GC による骨分化促進作用

GC の細胞に対する作用は, 一般に GC の投与期間, GC 投与量, 薬剤の種類, 細胞の種類や分化段階などにより異なることが考えられる.

健康人の骨生検組織より得られた培養ヒト骨芽細胞を用いた検討<sup>2)</sup> では, GC 投与後の 6 ~ 12 時間では DNA 合成を促進するが, 24 ~ 48 時間では濃度依存性に DNA 合成を抑制する. その抑制作用の程度は GC の種類により異なり, デキサメタゾンやプレドニゾロンが強く, メチルプレドニゾロンやデフラザコートでは弱かったという.

骨芽細胞系への分化を促進

生理的濃度 (1~10nM オーダー) の GC は, ラット骨髄間質細胞の骨芽細胞系への分化を促進し<sup>3)</sup>, ラット頭蓋冠由来の細胞の bone nodule の形成を促進する<sup>4)</sup>. 骨髄間葉系細胞の骨芽細胞への分化に GC が必要であることは以前より知られていたが, その分子メカニズムは十分には解明されていない.

最近, Ikeda ら<sup>5)</sup> は cDNA マイクロアレイ解析を用いて, 後縦靭帯骨化症患者の靭帯細胞をデキサメタゾン, アスコルビン酸,  $\beta$ -グリセロリン酸で骨化誘導した際に発現がもっとも増加する遺伝子として PLZF (promyelocytic leukemia zinc finger) を同定した. PLZF は ZNF145 (zinc finger protein 145) とも呼ばれる Kruppel 型の zinc finger domain をもつ転写因子であり, 間葉系細胞から骨芽細胞への分化に Cbfa1 (Runx2) の上流で作用することが明らかになった. PLZF はデキサメタゾンにて発現が誘導されること, BMP-2 (bone morphogenetic protein-2) とは異なった経路で作用することが明らかにされ, デキサメタゾンによる骨芽細胞の早期の分化に重要な働きをすることが示された.

## III. GC による骨形成抑制作用

### 1. 骨芽細胞機能の抑制

骨芽細胞の増殖, 分化を抑制

過剰量 (薬理量: 100nM オーダー以上) の GC は骨芽細胞の増殖, 分化を抑制する (図 1). GC による骨芽細胞の増殖抑制には MAP キナーゼの抑制や細胞周期を制御する蛋白の抑制などが関与するが, MAP キナーゼの一つである ERK を不活化するホスファターゼ (MKP-1) が GC により骨芽細胞で著しく誘導されること<sup>6)</sup>, チロシンホスファターゼ阻害剤がラットのス��ロイド性骨



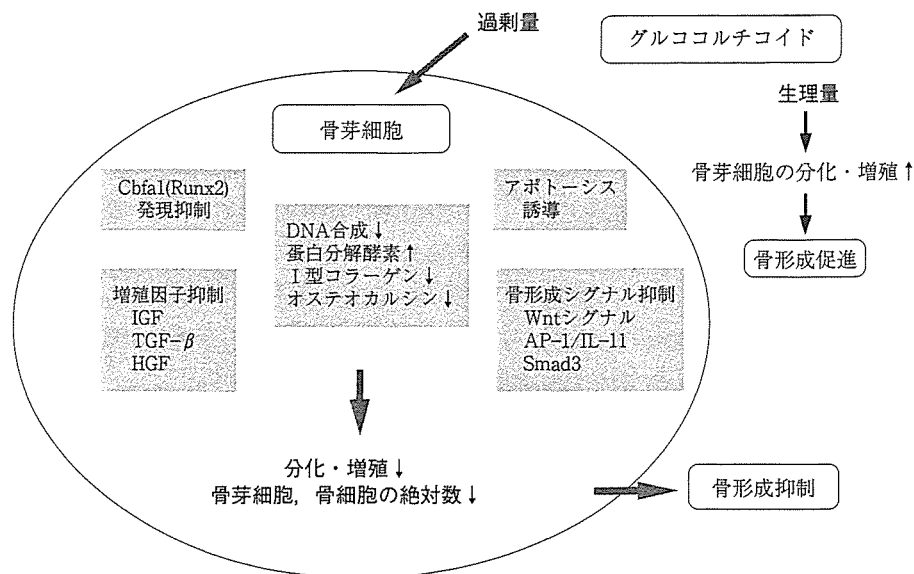


図1 グルコルチコイドの骨芽細胞に対する作用

粗鬆症を予防すること<sup>7)</sup>が報告されている。

Cbfa1 (Runx2) の発現を抑制

GCは、骨芽細胞の分化に必須の転写因子である Cbfa1 (Runx2) の発現を抑制する<sup>8)</sup>。骨形成誘導作用を有する BMP-2 も抑制することが知られている。また GC は間葉系細胞を骨芽細胞ではなく、脂肪細胞へ分化させる PPAR $\gamma$ 2 (peroxisome proliferator-activated receptor  $\gamma$ 2) を増加させる<sup>9)</sup>。

骨芽細胞のアポトーシスを促進

GCは骨芽細胞のアポトーシスを促進するが<sup>8)</sup>、その機序として Bcl-2 の発現低下と Bax の発現亢進による Bcl-2/Bax 比の低下<sup>10)</sup>が報告されている。ステロイド性骨粗鬆症のモデルマウスやプレドニゾロンを長期に内服しているヒトの骨組織の生検像でも、骨芽細胞のアポトーシスの亢進を認めている<sup>11)</sup>。

GCは骨芽細胞がつくる骨基質蛋白である I 型コラーゲンや  $\beta_1$  インテグリンの産生を低下するとともに、コラーゲンを分解するコラーゲナーゼ 3 (MMP-13) の産生を亢進させる<sup>12)</sup>。また骨芽細胞の終分化の指標となるオステオカルシンの産生を転写レベルで抑制する<sup>13)</sup>。

## 2. 局所産生因子への影響

インスリン様成長因子

GCは局所での増殖因子の産生にも影響を及ぼす。インスリン様成長因子 (insulin-like growth factor ; IGF) は強力な anabolic 作用を有するもっとも重要な局所調節因子の一つである。IGF-I や IGF-II は弱い mitogen 作用をもち、

骨芽細胞の replication を促進する。また I 型コラーゲンを増加させ、コラーゲナーゼ 3 を抑制する作用をもつ。GC は骨芽細胞の IGF-I 合成を低下させるが、その機序として C/EBP $\beta$  や C/EBP $\delta$  の発現亢進を介した転写レベルでの抑制が関与する<sup>14)</sup>。GC は IGF-II 受容体の発現を抑制し、IGFBP (IGF 結合蛋白)-3, 4, 5 を減少させ、その結果、IGF 作用を減弱させる<sup>15)</sup>。

TGF- $\beta$  (Transforming growth factor- $\beta$ ) は骨芽細胞の増殖やコラーゲン合成を促進する増殖因子である。GC により骨芽細胞からの TGF- $\beta$  の発現量は変化しないものの、リソソームのプロテアーゼ産生が増加し、latent form の TGF- $\beta$  が増加する結果、TGF- $\beta$  の作用は低下する<sup>16)</sup>。

HGF (肝細胞増殖因子) は骨芽細胞の機能を刺激するとともに、骨吸収を強力に抑制する。GC は骨芽細胞の HGF 産生を抑制することが報告されている<sup>17)</sup>。

### 3. 骨形成シグナルへの影響

#### 1) AP-1/IL-11 経路

力学的負荷の低下や加齢に伴う骨形成の低下に関与するシグナル系の研究において、AP-1/IL-11 経路が骨形成の維持に重要な役割を担うことが明らかにされている<sup>18)</sup>。GC はこの AP-1/IL-11 経路を抑制するため、骨形成を低下させる可能性がある。

#### 2) Smad 3 経路

GC は培養骨芽細胞系において Smad 3 依存性の ALP 活性や I 型コラーゲンの発現を抑制するが、この機序として Smad 3 の発現を変化させるのではなく、Smad 3 による転写活性を抑制すること<sup>19)</sup> が最近報告された。

#### 3) Wnt シグナル経路

Wnt シグナル

Wnt シグナルは胎生期の発生・分化と形態形成に加え、癌化やインスリン分泌不全・脂質代謝異常などの病態形成に関与する重要なシグナル伝達系である。Wnt シグナルが骨形成に重要であることは、易骨折性を呈する osteoporosis-pseudoglioma 症候群 (OPPG) の原因が LRP 5 (LDL receptor-related protein 5) 遺伝子の loss of function 変異であったこと<sup>20)</sup>、LRP 5 のノックアウトマウスで osteoporosis など OPPG と同様の phenotype を呈したこと<sup>21)</sup>、LRP 5 遺伝子の gain of function 変異では逆に高い骨密度と口蓋外骨腫を呈する high bone mass を発症すること<sup>22)</sup> などから明らかになった。Wnt シグナルによる骨形成は、骨の発生・分化に重要な転写因子 Cbfa1 (Runx2) の作用とは独立したものであり、出生後の骨量と骨強度の増加に重要であること<sup>21)</sup> も明らかになった。したがって、成長後の骨に対して骨芽細胞の骨形成機能を強く抑制する GC が、この Wnt シグナル系に影響を及ぼす可能性が想定された。

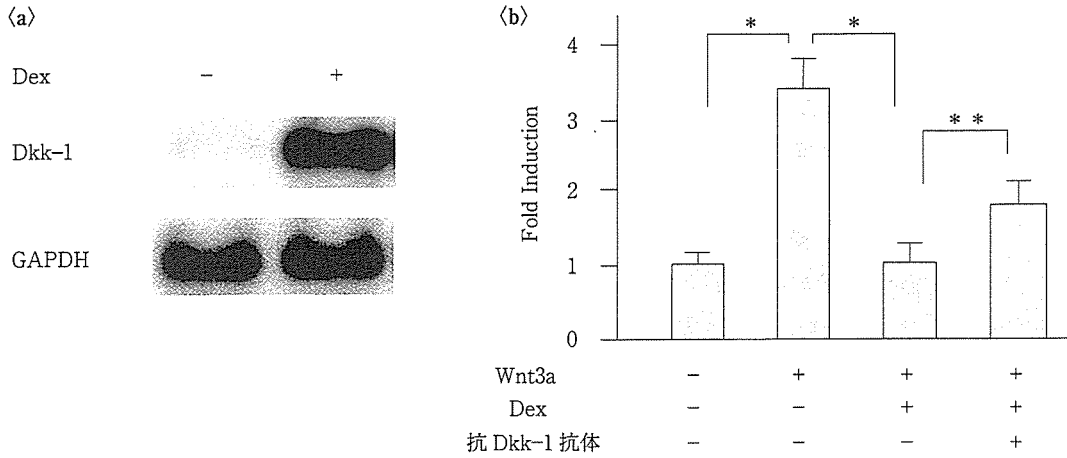


図2 培養ヒト骨芽細胞でのデキサメタゾン (Dex) による Dkk-1 の発現促進と Wnt シグナルの canonical 経路抑制 [文献 23), 24) より引用改変]

a: Dex ( $10^{-7}$ M) は Wnt のアンタゴニストである Dkk-1 (dickkopf-1) の発現を著しく増加させた。

b: Dex ( $10^{-7}$ M) は Wnt 3a による Tcf/Lef 応答性遺伝子の転写活性の亢進を完全に抑制した。

抗 Dkk-1 抗体の添加は Dex による転写抑制を部分的に解除した。

(\*:  $p < 0.01$ , \*\*:  $p < 0.05$ )

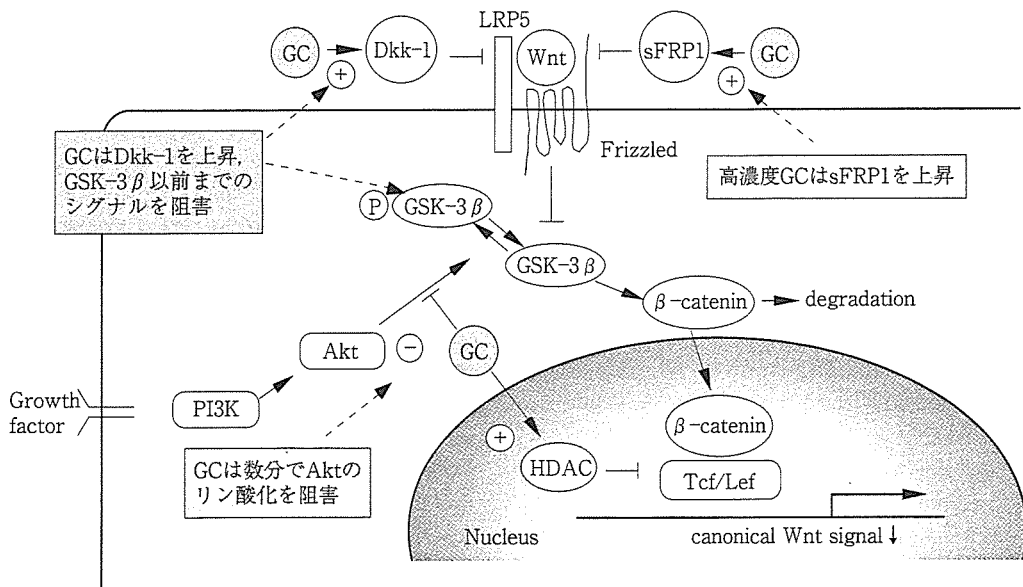


図3 グルココルチコイドの Wnt シグナルへの影響 [文献 27) より]

グルココルチコイドは骨芽細胞において Wnt シグナルのアンタゴニストである Dkk-1 や sFRP1 を増加することや, Wnt シグナルによる GSK-3β 活性の抑制を阻害することにより canonical Wnt シグナルを抑制する。

われわれはヒトの初代培養骨芽細胞において、臨床的に常用される量のGCがWntシグナルのcanonical経路を完全に抑制すること、この抑制にはLRP5に結合してWntシグナルを抑制するDkk-1 (dickkopf-1)の転写レベルでの著明な上昇と細胞内のGSK-3 $\beta$  (glycogen synthase kinase-3 $\beta$ )までの経路の抑制によること<sup>23),24)</sup>を見出した(図2)。またGCによる別のWntアンタゴニストであるsFRP1 (secreted frizzled-related protein 1)の増加作用<sup>25)</sup>や、non-genomicな経路を介したGSK-3 $\beta$ への作用<sup>26)</sup>も報告されている(図3)。GCによるWntシグナル系の抑制はステロイド性骨粗鬆症の発症に大きく関与している可能性<sup>27)</sup>があり、興味もたれる。

### おわりに

GCの骨芽細胞に対する作用と分子機構について概説した。過剰量のGCによる骨芽細胞機能の抑制と骨形成の低下は、ステロイド性骨粗鬆症発症の主要なメカニズムであり、その分子機構をさらに明らかにすることが今後、重要と考えられる。

### 文 献

- 1) Canalis E : Clinical review 83 : Mechanisms of glucocorticoid action in bone : implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab 81 : 3441-3447, 1996
- 2) Kasperk C, Schneider U, Sommer U, et al : Differential effects of glucocorticoids on human osteoblastic cell metabolism *in vitro*. Calcif Tissue Int 57 : 120-126, 1995
- 3) Leboy PS, Beresford JN, Devlin C, et al : Dexamethasone induction of osteoblast mRNAs in rat marrow stromal cell cultures. J Cell Physiol 146 : 370-378, 1991
- 4) Bellows CG, Aubin JE, Heersche JN : Physiological concentrations of glucocorticoids stimulate formation of bone nodules from isolated rat calvaria cells *in vitro*. Endocrinology 121 : 1985-1992, 1987
- 5) Ikeda R, Yoshida K, Tsukahara S, et al : The promyelotic leukemia zinc finger promotes osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells as an upstream regulator of CBFA1. J Biol Chem 280 : 8523-8530, 2005
- 6) Engelbrecht Y, de Wet H, Horsch K, et al : Glucocorticoids induce rapid up-regulation of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 and dephosphorylation of extracellular signal-regulated kinase and impair proliferation in human and mouse osteoblast cell lines. Endocrinology 144 : 412-422, 2003
- 7) Hulley PA, Conradie MM, Langeveldt CR, et al : Glucocorticoid-induced osteoporosis in the rat is prevented by the tyrosine phosphatase inhibitor, sodium orthovanadate. Bone 31 : 220-229, 2002
- 8) Chang DJ, Ji C, Kim KK, et al : Reduction in transforming growth factor beta receptor I expression and transcription factor CBF $\alpha$ 1 on bone cells by glucocorticoid. J Biol Chem 273 : 4892-4896, 1998
- 9) Wu Z, Bucher NL, Farmer SR : Induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes is mediated by C/EBPbeta, C/EBPdelta, and glucocorticoids. Mol Cell Biol 16 : 4128-4136, 1996
- 10) Gohel A, McCarthy MB, Gronowicz G : Estro-

- gen prevents glucocorticoid-induced apoptosis in osteoblasts *in vivo* and *in vitro*. *Endocrinology* 140 : 5339–5347, 1999
- 11) Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, et al : Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest* 102 : 274–282, 1998
  - 12) Delany AM, Jeffrey JJ, Rydziel S, et al : Cortisol increases interstitial collagenase expression in osteoblasts by post-transcriptional mechanisms. *J Biol Chem* 270 : 26607–26612, 1995
  - 13) Aslam F, Shalhoub V, van Wijnen AJ, et al : Contributions of distal and proximal promoter elements to glucocorticoid regulation of osteocalcin gene transcription. *Mol Endocrinol* 9 : 679–690, 1995
  - 14) Delany AM, Durant D, Canalis E : Glucocorticoid suppression of IGF I transcription in osteoblasts. *Mol Endocrinol* 15 : 1781–1789, 2001
  - 15) Gabbitas B, Pash JM, Delany AM, et al : Cortisol inhibits the synthesis of insulin-like growth factor-binding protein-5 in bone cell cultures by transcriptional mechanisms. *J Biol Chem* 271 : 9033–9038, 1996
  - 16) Oursler MJ, Riggs BL, Spelsberg TC : Glucocorticoid-induced activation of latent transforming growth factor-beta by normal human osteoblast-like cells. *Endocrinology* 133 : 2187–2196, 1993
  - 17) Skrtic S, Ohlsson C : Cortisol decreases hepatocyte growth factor levels in human osteoblast-like cells. *Calcif Tissue Int* 66 : 108–112, 2000
  - 18) Tohjima E, Inoue D, Yamamoto N, et al : Decreased AP-1 activity and interleukin-11 expression by bone marrow stromal cells may be associated with impaired bone formation in aged mice. *J Bone Miner Res* 18 : 1461–1470, 2003
  - 19) Iu MF, Kaji H, Sowa H, et al : Dexamethasone suppresses Smad3 pathway in osteoblastic cells. *J Endocrinol* 185 : 131–138, 2005
  - 20) Gong Y, Slee RB, Fukai N, et al : LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 107 : 513–523, 2001
  - 21) Kato M, Patel MS, Lévassieur R, et al : Cbfa1-independent decrease in osteoblast proliferation, osteopenia, and persistent embryonic eye vascularization in mice deficient in Lrp5, a Wnt coreceptor. *J Cell Biol* 157 : 303–314, 2002
  - 22) Boyden LM, Mao J, Belsky J, et al : High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med* 346 : 1513–1521, 2002
  - 23) Ohnaka K, Taniguchi H, Kawate H, et al : Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in human osteoblasts : novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* 318 : 259–264, 2004
  - 24) Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H, et al : Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* 329 : 177–181, 2005
  - 25) Wang FS, Lin CL, Chen YJ, et al : Secreted frizzled-related protein 1 modulates glucocorticoid attenuation of osteogenic activities and bone mass. *Endocrinology* 146 : 2415–2423, 2005
  - 26) Smith E, Frenkel B : Glucocorticoids inhibit the transcriptional activity of LEF/TCF in differentiating osteoblasts in a glycogen synthase kinase-3beta-dependent and -independent manner. *J Biol Chem* 280 : 2388–2394, 2005
  - 27) 高柳涼一, 大中佳三 : ステロイド性骨粗鬆症. 松本俊夫 監 : ファーマナビゲーター ビスフォスフォネート編. 2005, p64–77, メディカルレビュー社, 東京

Summary

**Biphasic effects of glucocorticoid on bone metabolism : promotion of osteoblast differentiation and inhibition of bone formation**

Keizo Ohnaka\*, Ryoichi Takayanagi\*\*

Glucocorticoids(GCs) are essential for the maintenance of homeostasis. However, GCs in excess doses cause various adverse effects. GCs have biphasic effects on osteoblast function. Although GCs at physiological concentrations promote differentiation of mesenchymal stromal cells into osteoblasts, GCs at pharmacological

doses suppress osteoblast function by such mechanisms as suppression of Cbfa1 expression, reduction in production of various growth factors, promotion of osteoblast apoptosis and suppression of bone formation signals including Wnt, leading to glucocorticoid-induced osteoporosis.

*Key words* : glucocorticoid, osteoblast, differentiation, bone formation, osteoporosis

\* Department of Geriatric Medicine and \*\*Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyusyu University

**FUSO**の人工腎臓透析用剤 キンダリーシリーズに  
粉末型製剤を加えさらに充実しました。

**キンダリー® 2E号・キンダリー® 3E号**

	剤型	製品名	電解質組成 (mEq/L)							ブドウ糖 (mg/dL)	セット内容
			Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Ca <sup>++</sup>	Mg <sup>++</sup>	Cl <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub> COO <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>		
重碳酸型透析用剤	粉末型	キンダリー 2E号	140.0	2.0	3.0	1.0	110.0	8.0	30.0	100.0	{ A 剤: 2,856g B 剤: 882g } × 3
		キンダリー 3E号	140.0	2.0	2.5	1.0	114.5	8.0	25.0	150.0	{ A 剤: 3,120g B 剤: 735g } × 3

◇効能・効果、用法・用量及び使用上の注意についてはそれぞれの添付文書をご参照下さい。

[資料請求先] 扶桑薬品工業株式会社 研究開発センター医薬情報部門  
〒536-8523 大阪市城東区森之宮2丁目3番30号

2005年3月作成

薬価基準収載品

 扶桑薬品工業株式会社

副腎皮質機能低下症

急性副腎皮質機能低下症

Acute adrenocortical insufficiency

Key words : グルココルチコイド, コルチゾール, ストレス, ショック, 副腎クリーゼ

大中佳三<sup>1</sup>  
高柳涼一<sup>2</sup>

1. 概 念

副腎皮質より分泌されるグルココルチコイドであるコルチゾールは、生命維持に必須のホルモンである。1日約20mgのコルチゾールが分泌されており、生体が外傷、感染などのストレスを受けた場合にはその分泌量は100-200mg/日にもおよび、これらのストレスより生体を防護する。急性副腎皮質機能低下症は副腎クリーゼ(adrenal crisis)とも呼ばれ、急激な副腎皮質ステロイド(コルチゾール)の絶対的あるいは相対的な欠乏により起こる循環不全を中心とした生命危機を伴う緊急の病態で、迅速に適切な治療を行わなければ致死的となる疾患である<sup>1,2)</sup>。

2. 病 因

急性副腎皮質機能低下症の原因は、以下の3つに大別される。第1は慢性の副腎不全状態(副腎皮質機能低下症)において、外傷、感染、手術などのストレスによりコルチゾールの相対的欠乏が生じた場合、もしくはステロイド補充が中断された場合で、これが最も多い。第2は膠原病や喘息などの治療目的で合成グルココルチコイドを長期大量服用している患者(ネガティブ・フィードバックにより内因性のコルチゾール分泌が抑制されている)が、服用を中断または不適切に減量した場合(withdrawal syndrome: 離脱症候群と呼ばれる)や、上述のようなストレスを受けた場合にもクリーゼを生じる。第3は、まれではあるが、副腎皮質組織の広範な破壊・

壊死が急激におこった場合(副腎出血など)や下垂体卒中などの場合である。髄膜炎菌などの重症感染症で紫斑病を伴う副腎出血によるクリーゼはWaterhouse-Friderichsen症候群として知られる。外傷性副腎出血や新生児副腎出血なども含まれる。表1に急性副腎皮質機能低下症の原因となる疾患を示した<sup>1,2)</sup>。

最近の我が国での調査<sup>3)</sup>では慢性副腎皮質機能低下症であるAddison病に副腎クリーゼが発症する率は37.4%(40例/107例)に及び、その誘因としては感染症が75%、ステロイド補充の中断が7.5%であったと報告されている。

3. 診 断

副腎クリーゼの症状は非特異的であり、血圧低下を伴うような全身状態不良の患者では本症を疑うことが重要である。副腎クリーゼが疑われたら直ちに治療を開始することが重要であり、いったんショックに陥るとステロイドの補充によっても回復しない例もあるので、時期を失さぬよう対処する必要がある。ショックでステロイドホルモン投与が禁忌となる病態はないので、疑われたらためらわずにステロイドを開始する。ステロイドを補給しても症状の改善がみられないときは、他の原因(エンドトキシンショックなど)を考える。ステロイド治療の開始前にコルチゾールと副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)測定用の採血を行い、凍結保存しておけば確定診断は後でもよい。

<sup>1</sup>Keizo Ohnaka: Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University  
九州大学大学院医学研究院 老年医学 <sup>2</sup>Ryoichi Takayanagi: Department of Medicine and Bioregulatory Science  
同 病態制御内科学

表1 急性副腎皮質機能低下症の原因となる疾患(文献<sup>1,2)</sup>より改変引用)

1. 原発性副腎皮質機能低下症
  - 1) Addison病(感染症, 自己免疫性など)
  - 2) 先天性副腎皮質過形成
  - 3) 先天性副腎低形成
  - 4) Waterhouse-Friderichsen症候群
  - 5) 副腎出血(外傷性, 新生児, 抗凝固剤投与など)
  - 6) 妊娠時静脈血栓症
  - 7) ステロイド合成阻害薬(ミトタン, ケトコナゾールなど)
  - 8) その他の副腎病変: 癌の副腎転移など
2. 続発性副腎皮質機能低下症
  - 1) 下垂体前葉機能低下症(腫瘍, 感染, 手術, 外傷, 分娩後出血壊死など)
  - 2) ACTH単独欠損症
  - 3) 合成グルココルチコイド長期大量投与
  - 4) Cushing症候群(副腎腫瘍), Cushing病(ACTH産生下垂体腫瘍)の腫瘍摘出後

#### a. 症 状

急性副腎皮質機能低下症は, 倦怠感, 悪心・嘔吐, 食欲不振, 下痢, 低血圧などの非特異的  
症状で発症することが多く, その後, 意識障害,  
けいれん, ショックへと至る. 一般に脱水所見  
が顕著である.

#### b. 問診, 理学的所見

病歴ではステロイド服用歴に留意する. 身体  
所見では, Addison病の患者では男女とも多く  
の場合, 特有の色素沈着(爪, 手背, 口唇, 口腔  
粘膜, 歯肉など)が認められ, 女性の副腎皮質機  
能低下症患者では副腎アンドロゲンの低下のた  
め, 腋毛・恥毛の脱落を認める. 膠原病などの  
治療目的で合成グルココルチコイドを長期大量  
服用している患者では, 医原性のCushing症候  
群の兆候(満月様顔貌, 中心性肥満, 水牛様肩な  
ど)を認める. いずれも基礎疾患の存在を疑う手  
がかりとなる.

#### c. 検 査

一般検査所見では, 低Na血症, 高K血症,  
高尿素窒素血症, 低血糖, 好酸球増多, 代謝性  
アシドーシスなどがみられる. 低血糖はグルコ  
コルチコイドの不足により, 肝臓での糖新生が  
低下するためである.

血中コルチゾールは感度以下か低値であるこ  
とがほとんどである. 血中ACTHの値は原発性  
副腎皮質機能低下症ではネガティブ・フィード  
バックの消失により高値となるが, 続発性副腎

皮質機能低下症では低値となる.

副腎不全が初めて診断された場合は, 症状が  
回復したのち病因検索のため内分泌学的検査や  
画像検査(CT, MRIなど)を行う. ACTH負荷試  
験, 副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)  
負荷試験により内因性コルチゾール, ACTHの  
分泌予備能の評価などを行い, 確定診断をつけ  
る. ヒドロコルチゾン  
系に影響するため, 検査時にはデキサメタゾン  
に一時的に切り替える必要がある.

#### 4. 治療・予後

問診, 身体所見に加えて低Na血症, 高K血  
症, 好酸球増多など, 副腎クリーゼが疑われた  
ら直ちに治療を開始する. 血管を確保し, ステ  
ロイドの投与を行うとともに, 脱水・電解質補  
正のため輸液を行う. 必要に応じて昇圧強心剤  
投与, 抗生物質投与や抗DIC治療を行う. ステ  
ロイドは, 弱いながらミネラルコルチコイド作  
用をもつヒドロコルチゾンを使用する. 表2に  
具体的なステロイド投与方法と輸液法を示す<sup>9)</sup>. 症  
状が改善すればステロイドを減量し, 最終的に  
経口のヒドロコルチゾン20mg/日に切り替えて  
維持する. 低血圧症状や低Na血症が続くときは,  
ミネラルコルチコイドであるフルドコルチゾ  
ンを追加する.

急性期を脱した後, 患者(および家族)への教  
育と服薬指導がクリーゼ再発を予防するうえで



表2 副腎クリーゼの治療<sup>4)</sup>

- 
1. 急性期(副腎クリーゼ)
    - 1) ヒドロコルチゾン(ソル・コーテフ<sup>®</sup>, サクシゾン<sup>®</sup>, ハイドロコートン<sup>®</sup>)  
100-200mg/回, 静注  
次いで
    - 2) 5%ブドウ糖 500ml+生理食塩水 500ml+ヒドロコルチゾン 100-200mgを  
1-2時間で点滴静注, 以後, 輸液とヒドロコルチゾンの補給を続ける。  
(初日は輸液量 3-4l/day, ヒドロコルチゾンは 15-25mg/hrで維持)  
2日目以降, 症状が改善すれば漸減。  
3-4日目以降, バイタルサイン, 意識レベルが安定したら, 経口ステロイド  
内服へ変更し, 最終的に下記で維持する。
  2. 慢性期
    - 1) ヒドロコルチゾン(コートリル<sup>®</sup>, 10mg/錠)  
20mg/day, 分2, 朝 1.5錠, 夕 0.5錠  
本処方では低血圧症状や低Na血症が改善しないときは, 処方2)を追加する。
    - 2) フルドロコルチゾン(フロリネフ<sup>®</sup>, 0.1mg/錠)  
分1, 朝
- 

重要となる。ステロイド補充療法中の患者に対しては、①ステロイド服用の重要性を患者本人と家族に十分に説明し、自己判断で中断しないこと、②抜歯、外傷、発熱などのストレス時にはステロイド服用量を2-3倍に増量することを指導するとともに、緊急時の対応を書いた指示

表を渡しておくといよい。緊急時に経口摂取ができない場合、米国では医療機関に行く前にデキサメタゾンの自己注射などが行われているが、我が国では認められていないので、ベタメタゾンの坐薬を緊急用に渡すなどの工夫も考えられている<sup>5)</sup>。

#### ■ 文 献

- 
- 1) Stewart PM: The adrenal cortex. In: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed (ed by Larsen PR, et al), p 491-551, WB Saunders, Philadelphia, 2002.
  - 2) Arlt W, Allolio B: Adrenal insufficiency. Lancet 361: 1881-1893, 2003.
  - 3) 名和田 新ほか: 副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査. 厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常症」調査分科会, 平成10年度研究報告書, p 11-55, 1999.
  - 4) 高柳涼一: 慢性副腎不全の急性増悪. 救急医学 28: 1075-1078, 2004.
  - 5) 佐田 晶, 肥塚直美: 急性副腎不全—診断と治療. medicina 42: 1204-1205, 2005.

## 副腎皮質機能低下症

## 慢性副腎皮質機能低下症(原発性, 続発性)

Chronic adrenocortical insufficiency(primary, secondary)

Key words : コルチゾール, アルドステロン, 副腎アンドロゲン, Addison 病

大中佳三<sup>1</sup>高柳涼一<sup>2</sup>

## 1. 概 念

副腎皮質は3層の構造よりなり, 球状層からはミネラルコルチコイドであるアルドステロンが, 束状層からはグルココルチコイドであるコルチゾールが, 網状層からは副腎アンドロゲンであるデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)とその硫酸塩であるデヒドロエピアンドロステロン-サルフェート(DHEA-S)が分泌されている。慢性副腎皮質機能低下症はこれらのステロイド分泌が生体の必要量以下に慢性的に低下した状態である<sup>1,2)</sup>。

## 2. 病 因

慢性副腎皮質機能低下症(慢性副腎不全)は, 副腎皮質自体の病変による原発性と, 下垂体の副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)分泌不全による続発性に大別される<sup>3)</sup>(表1)。

## a. 原発性慢性副腎皮質機能低下症

原発性の慢性副腎不全は1855年英国の内科医Thomas Addisonにより初めて報告された疾患で, Addison病とも呼ばれる。両側副腎皮質の90%以上の破壊により発症する。病因として感染症では結核性が代表的だが, 真菌性や後天性免疫不全症候群(AIDS)に合併するものも近年増えている。特発性Addison病は自己免疫性副腎皮質炎による副腎皮質機能低下症である。しばしば他の自己免疫性内分泌異常を合併し, 多腺性自己免疫症候群と呼ばれる。Addison病に特発性副甲状腺機能低下症, 皮膚カンジダ症を合併す

るI型(HAM症候群)と, Addison病に橋本病を合併するII型(Schmidt症候群)があるが, そのほかインスリン依存性糖尿病, Basedow病などの自己免疫疾患を合併することもある。特発性Addison病では抗副腎抗体陽性のことが多く(60-70%), ステロイド合成酵素のP450<sub>c17</sub>, P450<sub>c11</sub>などが標的自己抗原とされている。

我が国で行われた最近の全国調査(厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常症」調査分科会)の報告<sup>4)</sup>によるとAddison病の患者数は1年間で660例と推定され, 病因としては特発性が42.2%, 結核性が36.7%, その他が19.3%であり, 時代を追うごとに特発性の比率が増加している<sup>4,5)</sup>。

原発性のその他の病因としては, 副腎皮質ステロイド合成酵素欠損症による先天性副腎皮質過形成(21-水酸化酵素欠損症, 11 $\beta$ -水酸化酵素欠損症, 17 $\alpha$ -水酸化酵素欠損症, リポイド過形成など), 先天性副腎低形成, 癌の副腎転移(原発は肺癌が最も多い), ステロイド合成阻害薬などがある。

## b. 続発性慢性副腎皮質機能低下症

続発性の慢性副腎不全の病因には, 下垂体の腫瘍, 感染, 出血壊死などによる下垂体前葉機能低下症, ACTH単独欠損症, 膠原病などで長期のステロイド療法により両側副腎機能が抑制されている場合などがある。

<sup>1</sup>Keizo Ohnaka: Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University  
九州大学大学院医学研究院 老年医学 <sup>2</sup>Ryoichi Takayanagi: Department of Medicine and Bioregulatory Science  
同 病態制御内科学

表 1 慢性副腎皮質機能低下症の病因(文献<sup>3)</sup>より引用)

I. 原発性
1. Addison 病(Addison's disease)
1) 感染症: 結核, 真菌, 後天性免疫不全症候群(AIDS)
2) 自己免疫性(特発性副腎萎縮)
① 副腎皮質単独病変
② 多腺性自己免疫症候群
I型: Addison 病, 特発性副甲状腺機能低下症, 皮膚カンジダ症の合併(HAM 症候群)
II型: Addison 病, 橋本病の合併(Schmidt 症候群)
(参考)多腺性自己免疫症候群では上記の疾患以外にインスリン依存性糖尿病, パセドウ病, 原発性性腺機能低下症, 悪性貧血, 萎縮性胃炎, 白斑, 中枢神経系疾患などの自己免疫疾患の合併をみることがある.
3) そのほかの副腎病変: 癌の副腎への転移, アミロイドーシス, 巨細胞肉芽腫, 血管障害など.
4) 薬剤性: ステロイド合成阻害薬(アミノグルテチミド, o,p'-DDD, ケトコナゾールなど)
2. 先天性副腎皮質酵素欠損症
3. 先天性副腎低形成
II. 続発性
1. 下垂体前葉機能低下症(腫瘍, 感染, 手術, 外傷, 分娩後出血壊死など)
2. ACTH 単独欠損症
3. 糖質コルチコイド長期投与
4. Cushing 症候群(副腎腫瘍), Cushing 病(ACTH 産生下垂体腫瘍)の腫瘍摘出後

### 3. 診 断

#### a. 臨床症状

副腎皮質ホルモンの欠落により, 高度の易疲労感, 全身倦怠感, 脱力感, 筋力低下, 体重減少, 低血圧などがみられる。食思不振, 悪心・嘔吐, 下痢などの消化器症状, 無気力, 無関心などの精神症状もみられる。いずれも非特異的な症状であり, 注意深い観察により本症を疑うことが重要である。

#### b. 理学的所見

Addison 病の患者では多くの場合, 手背, 爪, 四肢関節伸展部, 陰部などの皮膚や, 口唇, 口腔粘膜, 歯肉などの粘膜に著明な色素沈着が認められる。続発性副腎皮質機能低下症では色素沈着を認めない。副腎アンドロゲンの低下により性機能の低下や, 女性では腋毛・恥毛の脱落, 月経異常を認めることがある。

#### c. 一般検査成績

アルドステロン分泌の低下により低 Na 血症

と高 K 血症を, コルチゾール分泌の低下により低血糖, 好酸球増多を認める。しばしば正球性貧血を認める。続発性副腎皮質機能低下症ではアルドステロン分泌がほぼ正常に保たれるため, 電解質異常が起こりにくい。

#### d. 画像診断

Addison 病の病因鑑別には腹部 CT が有用で, 結核性の場合には副腎の腫大や石灰化を, 特発性では副腎の萎縮を認める<sup>3)</sup>。また CT は癌の副腎転移の描出にも有用である。視床下部や下垂体の器質的病変の検索には MRI や CT が有用である。

#### e. 内分泌学的検査

##### 1) 血中および尿中ホルモンの基礎値

血中コルチゾール, アルドステロン, DHEA(-S)は低値で, 尿中 17-OHCS, 17-KS も低値を示す。血中 ACTH は原発性副腎皮質機能低下症ではネガティブ・フィードバックにより高値となるが, 続発性副腎皮質機能低下症では低値を示す。

## 2) 迅速ACTH負荷試験

合成ACTH<sub>1-24</sub>(酢酸テトラコサクチド：コートロシン®) 250 $\mu$ gを静脈内投与して、投与前、投与後30分、60分に血中コルチゾールを測定する。原発性副腎皮質機能低下症では無反応ないし低反応を示す。続発性副腎皮質機能低下症でも血中コルチゾールの反応はしばしば悪く、鑑別が困難なことがある。また軽度-中等度の副腎皮質機能不全の診断にはACTH 250 $\mu$ g負荷では薬理学的濃度のため発見が困難で、0.5-1.0 $\mu$ gの少量ACTHを用いた迅速ACTH試験が有用と報告<sup>6)</sup>されている。

## 3) 連続ACTH負荷試験

ACTH-Z(コートロシンZ®) 1mg/日を3日間連続で筋注して、前後で血中コルチゾールと尿中17-OHCS, 17-KSを測定する。原発性副腎皮質機能低下症では低-無反応だが、続発性副腎皮質機能低下症は有意の反応を示し、その鑑別に有用である。しかし最近では、ACTH測定の信頼性が高くなり、本試験を行わなくてもACTHの基礎値だけでその鑑別がつくことも多い。

## 4) CRH負荷試験

続発性副腎皮質機能低下症の原因が視床下部性か下垂体性かを鑑別するための試験で、静注用CRH(副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン；三菱化学)100 $\mu$ gを静脈内投与して、投与前、投与後30分、60分、90分、120分に血中ACTHとコルチゾールを測定する。下垂体性ではACTH、コルチゾールとも無反応であるが、視床下部性ではACTHは遅延反応を示す。

## 4. 治療、予後

### a. 維持療法

副腎からの1日基礎分泌量はおよそコルチゾ

ール20mg、アルドステロン0.1mgであり、これを補充する。通常、グルココルチコイドとしてヒドロコルチゾン(コートリル®)15-20mg/日を、コルチゾールの日内変動を考慮して朝2：夕1に分割して投与する。副腎不全症状の改善、色素沈着の改善、早朝ACTH濃度( $\leq 80$  pg/ml)などを指標にする。

塩分を十分に摂取していればミネラルコルチコイドの補充は必要ないが、低血圧症や低Na血症が改善されないときは、フルドロコルチゾン(フロリネフ®)0.1mg/日を追加する。補充療法の際には、起立性血圧低下、浮腫、血清K、血漿レニン活性などをモニターする。

副腎アンドロゲンの補充は必要ないが、副腎皮質機能低下症の女性ではDHEA 50mg/日の内服によりsense of well-beingの改善が報告<sup>7)</sup>されている。

### b. ストレス時の対応

抜歯、外傷、発熱などのストレス時には、グルココルチコイドの必要量が増えるのでステロイド服用量を2-3倍に増量することを指導する。

### c. 予 後

本症の予後は、副腎皮質ステロイド剤の開発により劇的に改善したものの、ステロイド服用の中断や感染症、外傷などのストレスにより誘発される副腎クリーゼを起こすと、致命的となり得る。全国調査の成績<sup>4)</sup>でもAddison病の治療・改善は80.7%である一方、死亡が3.7%に認められ、的確な診断と治療を要する。副腎クリーゼ予防のためには、①生涯にわたり、ステロイド服用の必要があること、②ストレス時には服用量を増量すること、③副腎不全で治療中であることを示すIDカードを常に携帯することなどの患者教育が最も重要と考えられる。

## ■ 文 献

- 1) Stewart PM: The adrenal cortex. In: Williams Textbook of Endocrinology, 10th ed(ed by Larsen PR, et al), p491-551, W. B. Saunders, Philadelphia, 2002.
- 2) Arlt W, Allolio B: Adrenal insufficiency. Lancet 361: 1881-1893, 2003.
- 3) 高柳涼一：慢性副腎不全の急性増悪。救急医学 28: 1075-1078, 2004.
- 4) 名和田 新ほか：副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査。厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常症」調査分科会，平成10年度研究報告書，p11-55, 1999.