

<診断基準>

除外項目を除外した上で

- 主症状を認める場合は各種検査を参考にして診断する。
- 主症状のうち1、3を認める場合は副症状、各種検査を参考にして診断する。

21-水酸化酵素欠損症

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
全身のび慢性の色素沈着。
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きたす。

検査所見

血清 17-OHP の高値

参考検査所見

1. 尿中 PT 高値 (注1)
2. 尿中 Pregnanetriolone (Pt1) 高値。
尿中 11-hydroxyandrostosterone (11-OHAn) / Pregnanediol (PD) 高値 (注2)。
3. 尿中 17KS 高値、尿中 17-OHCS 高値 (注3)。
4. 血漿 ACTH 高値
5. PRA 高値
6. 低 Na 血症、高 K 血症

染色体検査

遺伝子診断

P450c21 遺伝子 (CYP21A2) の異常

除外項目

- ・ 3β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症
- ・ P450 オキシドレダクターゼ (POR) 欠損症
- ・ 11β-水酸化酵素欠損症

(注1) 新生児期においては特異性が低い。

(注2) 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(保険未収載)で測定可能であり、診断に有用である。いっぽう、ガスクロマトグラフ法では偽高値となる。

(注3) 新生児において基準値はなく、特異性も低い。

<診断基準>

除外項目を除外した上で、

- 臨床症状を認め、新生児マススクリーニングで17-OHP高値が認められれば診断可能。
- 副腎不全、塩喪失状態を認めない男性化徴候を認める女兒では血清17-OHP高値であれば診断可能。ただし、血清17OHP-RIA法の在胎週数別、年齢別基準範囲は必ずしも確立していない。
- 副腎不全、塩喪失状態を認めない男児では血清17-OHP高値で色素沈着を認める場合は診断可能。ただし、血清17OHP-RIA法の在胎週数別、年齢別基準範囲は必ずしも確立していない。
- 新生児期に臨床症状を認めない男児、女兒において血清17-OHP上昇のみの場合には、偽陽性、一過性高17-OHP血症、あるいは非古典型の可能性がある。(とくに早期産児の場合偽陽性が多いことに注意)。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Pt1により鑑別診断可能である。

11-β水酸化酵素欠損症

臨床症状

主症状

1. 高血圧
DOC 過剰産生による若年高血圧（注1）
2. 男性化（46, XX 女性）
生下時陰核肥大、陰唇陰囊融合など外性器男性化。
出生後も男性型体型、乳房発育不良、多毛などの男性化症状の進行。
3. 性早熟（46, XY 男性）
男児において性器肥大、陰毛出現などの性早熟。

副症状

低身長（男女とも）。

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きたす。

参考検査所見

1. 血漿 ACTH 高値
2. PRA 低値
3. 血清 DOC、11-deoxycortisol の基礎値、負荷後 ACTH の高値（注2）。
4. 血清テストステロン高値、DHES (DHEA-S) 高値
5. 尿ステロイドプロフィールにおける DOC・11-deoxycortisol 代謝物高値（注3）。

染色体検査

遺伝子診断

P45011β 遺伝子 (CYP11B1) の異常

除外項目

- ・ 21-水酸化酵素欠損症
- ・ 17α-水酸化酵素欠損症

（注1）まれに高血圧が認められない症例が存在する。

（注2）生後6ヶ月までは、免疫化学的測定-直接法による血中ステロイドホルモン測定は診断に必ずしも有用ではない。測定に胎生皮質ステロイドの影響を受けるからである。

（注3）国内で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ィール（保険未収載）が可能であり、診断に有用である。

<診断基準>

除外項目を除外した上で

- 主症状のうち1、2を認める場合は副症状、各種検査を参考にして診断する。
- 主症状のうち1、3を認める場合は副症状、各種検査を参考にして診断する。
- 注1のように高血圧を認めない例では、主症状2または3、副症状、各種検査を参考にして診断する。

P450 オキシドレダクターゼ(POR)欠損症

臨床症状

主症状

1. 外性器異常
 女児における陰核肥大、陰唇の癒合などの外陰部の男性化。
 男児における小陰茎、尿道下裂、停留精巣などの不完全な男性化。
2. 骨症状 (注1)
 頭蓋骨癒合症、顔面低形成、大腿骨の彎曲。
 関節拘縮、くも状指。

副症状

1. 二次性徴の欠如、原発性無月経
2. 母体の妊娠中期からの男性化と児出生後の改善
3. 副腎不全

検査所見

血清 17-OHP の高値 (注2)

参考検査所見

1. ACTH 負荷試験：CYP21 と CYP17 酵素活性の複合欠損の生化学診断 (注3)
 ACTH 負荷試験後のプロゲステロン、17-OH pregnenolone、17-OH progesterone、
 deoxycorticosterone、corticosterone の上昇。
 dehydroepiandrosterone (DHEA)、androstenedione ($\Delta 4A$) の上昇は認めない。
2. 尿中ステロイドプロフィールによる CYP21 と CYP17 酵素活性の複合欠損の生化学診断 (注4)。新生児期～乳児期早期：尿中 Pregnanetriolone (Pt1) 高値、および 11-hydroxyandrostosterone (11-OHAn)/Pregnanediol (PD) 低値。
 乳児期後期以降：pregnenolone・progesterone・DOC・corticosterone・17OHP・
 21-deoxycortisol 代謝物高値。
3. 特徴的骨レントゲン所見 (橈骨上腕骨癒合症、大腿骨彎曲など)

染色体検査

遺伝子診断

POR 遺伝子の異常

除外項目

- ・ 21-水酸化酵素欠損症
- ・ 17 α -水酸化酵素欠損症

- ・3β水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症
- ・アロマターゼ欠損症

(注1) まれに骨奇形が軽度、あるいは認めない症例が存在する。その場合は内分泌検査や遺伝子診断を行い診断する。

(注2) 新生児期においては正常上限付近のことが多い。

(注3) CYP21 と CYP17 活性の低下を証明する必要がある。いくつかの検査項目は保険収載されていないが、一部の民間検査機関で測定可能である。ただし生後6ヶ月までは、免役化学的測定-直接法による血中ステロイドホルモン測定は胎生皮質ステロイドの影響を受け、生化学診断は必ずしも有用ではない。

(注4) 国内で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 (保険未収載) が可能であり、診断に有用である。

<診断基準>

- 主症状をすべて認め、血清 17-OHP が上昇している場合は診断可能。
- 骨症状および特徴的骨レントゲン所見を認めない場合は検査所見、参考所見を検討し診断する。
- グルココルチコイドの補充方法、量については各症例によって異なる。突然死の報告もあるので、ストレス時のグルココルチコイドの補充について症例毎に必要な性を検討すべきである。

先天性副腎低形成症診断の手引き

A. DAX-1 異常症 (X連鎖性)

I. 臨床症状

1. 副腎不全症状：発症時期は新生児期から成人期までさまざまである
哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。
2. 皮膚色素沈着
全身のび慢性の色素沈着。
3. 低ゴナドトロピン性性腺機能不全
停留精巣、マイクロペニス、二次性徴発達不全（年長児）（注1）
4. 精子形成障害

II. 検査所見

1. 全ての副腎皮質ホルモンの低下
 - (1) 血中コルチゾールの低値
 - (2) 血中アルドステロンの低値
 - (3) 血中副腎性アンドロゲンの低値
 - (4) 尿中 17-OHCS/コルチゾール, 17-KS の低値
 - (5) ACTH 負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
 - (6) 尿中ステロイドプロファイルにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下、特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値（注2）
2. 血中 ACTH、PRA の高値
3. 血中ゴナドトロピン低値
4. 画像診断による副腎低形成の証明

III. 遺伝子診断

DAX-1 (NR0B1) 遺伝子の異常

IV. 除外項目

- ・ SF-1 異常症
- ・ ACTH 不応症（コルチゾール低値、アルドステロン正常）
- ・ 先天性リポイド過形成症

V. 副腎病理所見

永久副腎皮質の形成障害と、空胞形成を伴う巨大細胞で形成された胎児副腎皮質の残存とを特徴とする cytomegalic form を示す。

VI. 参考所見

Duchene 型筋ジストロフィ症に先天性副腎低形成症を合併することがある。
精神発達遅滞、成長障害、glycerol kinase 欠損症を伴う DAX-1 遺伝子欠失によ

る。

(注1) 例外的にゴナドトロピン非依存性の思春期早発症を来した症例の報告がある。

(注2) 国内で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 (保険未収載) が可能であり、診断に有用である。

(ただし本検査のみで先天性副腎低形成症と先天性リポイド過形成との鑑別は不可)

[診断基準]

確実例：I、II、IIIおよびIVを満たすもの

ほぼ確実例：I、IIおよびIVを満たすもの

疑い例：I、IVおよびIIの一部を満たすもの

B. SF-1/Ad4BP 異常症 (常染色体性)

I. 臨床症状

1. 副腎不全症状：伴わない場合がある
哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。
2. 46, XY 性分化異常症
さまざまな程度の性分化異常を呈する。

II. 検査所見

1. 副腎不全症状を有する場合：全ての副腎皮質ホルモンの低下
 - (1) 血中コルチゾールの低値
 - (2) 血中アルドステロンの低値
 - (3) 血中副腎性アンドロゲンの低値
 - (4) 尿中 17-OHCS/コルチゾール, 17-KS の低値
 - (5) ACTH 負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
 - (6) 尿中ステロイドプロファイルにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下、
特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値 (注1) 特
2. 副腎不全症状を有する場合：血中 ACTH の高値
3. 画像診断による副腎低形成の証明

III. 遺伝子診断

SF-1/Ad4BP (NR5A1) 遺伝子の異常

IV. 除外項目

- ・ DAX-1 異常症
- ・ ACTH 不応症 (コルチゾール低値、アルドステロン正常)
- ・ 先天性リポイド過形成症

[診断基準]

確実例：I、IIおよびIIIを満たすもの

ほぼ確実例：I、IIを満たすもの

疑い例：I、IIの一部を満たすもの

C. IMAGE 症候群 (原因不明)

I. 臨床症状

1. 子宮内発育遅延 (intrauterine growth retardation: IUGR)
2. 骨幹端異形成症 (metaphyseal dysplasia)
3. 先天性副腎低形成 (adrenal hypoplasia congenita)
副腎不全症状、皮膚色素沈着。
4. 外性器異常 (genital anomalies)
ミクロペニス、尿道下裂など。

II. 検査所見

1. 全ての副腎皮質ホルモンの低下：軽症例の報告がある
 - (1) 血中コルチゾールの低値
 - (2) 血中アルドステロンの低値
 - (3) 血中副腎性アンドロゲンの低値
 - (5) ACTH 負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
2. 血中 ACTH の高値
3. 画像診断による副腎低形成の証明
4. X 線による長管骨の骨端部異形成
5. 高カルシウム尿症を認める場合がある
6. 骨年齢の遅延

III. 除外項目

- ・DAX-1 異常症
- ・SF-1/AD4BP 異常症
- ・ACTH 不応症 (コルチゾール低値、アルドステロン正常)
- ・先天性リポイド過形成症

[診断基準]

確実例：I のすべて、II および III を満たすもの

ほぼ確実例：I の一部、II および III を満たすもの

疑い例：I、II の一部、および III を満たすもの

VI. 研究班構成員名簿

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班

構成員名簿

平成17年度

区分	氏名	所属等	職名
主任研究者	藤 枝 憲 二	旭川医科大学小児科	教 授
分担研究者	岡 本 光 弘	大阪大学大学院生命機能研究科細胞ネットワーク	教 授
	諸 橋 憲一郎	自然科学研究機構基礎生物学研究所性差生物学研究部門	教 授
	加 藤 茂 明	東京大学分子細胞生物学研究所核内情報研究分野	教 授
	柳 瀬 敏 彦	九州大学大学院医学研究院病態制御内科	助教授
	田 中 廣 壽	東京大学医科学研究所先端医療研究センター免疫病態分野	助教授
	柴 田 洋 孝	慶應義塾大学保健管理センター	講 師
研究協力者	笹 野 公 伸	東北大学大学院医学系研究科病理診断学	教 授
	宮 森 勇	福井大学医学部第3内科	教 授
	宮 本 薫	福井大学医学部生命情報医科学講座分子生体情報学	教 授
	大 関 武 彦	浜松医科大学小児科	教 授
	高 柳 涼 一	九州大学大学院医学研究院老年医学	教 授
	寺 内 康 夫	横浜市立大学大学院医学研究科分子内分泌糖尿病内科	教 授
	笠 山 宗 正	大阪大学大学院医学系研究科分子病態内科	助教授
	伊 藤 裕	京都大学大学院医学研究科内分泌代謝科	助教授
	宗 友 厚	岐阜大学大学院医学研究科内分泌代謝病態学	助教授
	長谷川 奉 延	慶應義塾大学医学部小児科	助教授
	上 芝 元	東邦大学医学部内科学糖尿病代謝内分泌科	講 師
	武 田 仁 勇	金沢大学大学院医学系研究科血管分子遺伝学	講 師
	村 尾 孝 児	香川大学医学部第1内科	講 師
	田 島 敏 広	北海道大学大学院医学研究科小児科	助 手
	菅 原 照 夫	北海道大学大学院医学研究科分子生化学	助 手
	西 川 哲 男	横浜労災病院内分泌代謝内科	副院長
事務局	向 井 徳 男	旭川医科大学小児科	助 手
経理事務担当	同 上	同上	

平成18年度

区分	氏名	所属等	職名
主任研究者	藤 枝 憲 二	旭川医科大学小児科	教授
分担研究者	岡 本 光 弘	大阪大学大学院生命機能研究科細胞ネットワーク	教授
	諸 橋 憲一郎	自然科学研究機構基礎生物学研究所性差生物学研究部門	教授
	加藤 茂 明	東京大学分子細胞生物学研究所核内情報研究分野	教授
	柳 瀬 敏 彦	九州大学大学院医学研究院病態制御内科	助教授
	田 中 廣 壽	東京大学医科学研究所先端医療研究センター免疫病態分野	助教授
	柴 田 洋 孝	慶應義塾大学保健管理センター	講師
研究協力者	笹 野 公伸	東北大学大学院医学系研究科病理診断学	教授
	宮 森 勇	福井大学医学部第3内科	教授
	宮 本 薫	福井大学医学部生命情報医科学講座分子生体情報学	教授
	大 関 武 彦	浜松医科大学小児科	教授
	高 柳 涼 一	九州大学大学院医学研究院老年医学	教授
	寺 内 康 夫	横浜市立大学大学院医学研究科分子内分泌糖尿病内科	教授
	笠 山 宗 正	大阪大学大学院医学系研究科分子病態内科	助教授
	宗 友 厚	岐阜大学大学院医学研究科内分泌代謝病態学	助教授
	長谷川 奉 延	慶應義塾大学医学部小児科	助教授
	上 芝 元	東邦大学医学部内科学糖尿病代謝内分泌科	講師
	武 田 仁 勇	金沢大学大学院医学系研究科血管分子遺伝学	講師
	村 尾 孝 児	香川大学医学部第1内科	講師
	田 島 敏 広	北海道大学大学院医学研究科小児科	講師
	菅 原 照 夫	北海道大学大学院医学研究科分子生化学	助手
	田 村 尚 久	京都大学大学院医学研究科内分泌代謝科	助手
	西 川 哲 男	横浜労災病院内分泌代謝内科	副院長
事務局	向 井 徳 男	旭川医科大学小児科	助手
経理事務担当	大 関 高 志	旭川医科大学総務部会計課出納係	係長

平成19年度

区分	氏名	所属等	職名
主任研究者	藤枝 憲二	旭川医科大学小児科	教授
分担研究者	岡本 光弘	帝塚山大学現代生活学部	教授
	諸橋 憲一郎	九州大学大学院医学研究院分子生命科学系機能高分子設計学	教授
	加藤 茂明	東京大学分子細胞生物学研究所核内情報研究分野	教授
	柳瀬 敏彦	九州大学大学院医学研究院病態制御内科	准教授
	田中 廣壽	東京大学医科学研究所先端医療研究センター免疫病態分野	准教授
	柴田 洋孝	慶應義塾大学医学部内科	講師
	笹野 公伸	東北大学大学院医学系研究科病理診断学	教授
	宮森 勇	福井大学医学部第3内科	教授
	宮本 薫	福井大学医学部生命情報医科学講座分子生体情報学	教授
	大関 武彦	浜松医科大学小児科	教授
	笠山 宗正	日本生命済生会附属日生病院総合内科	副院長
	宗友 厚	岐阜大学大学院医学研究科内分泌代謝病態学	准教授
	長谷川 奉延	慶應義塾大学医学部小児科	准教授
	上芝 元	東邦大学医学部内科学糖尿病代謝内分泌科	講師
	武田 仁勇	金沢大学大学院医学系研究科分子病態内科	准教授
	村尾 孝児	香川大学医学部内分泌代謝・血液・免疫・呼吸器内科	講師
	田島 敏広	北海道大学大学院医学研究科小児科	講師
菅原 照夫	北海道大学大学院医学研究科分子生化学	助教	
田村 尚久	京都大学大学院医学研究科内分泌代謝科	助教	
西川 哲男	横浜労災病院内分泌代謝内科	副院長	
事務局担当	向井 徳男	旭川医科大学小児科 〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1 TEL: 0166-68-2481 FAX: 0166-68-2489	助教
経理事務担当	大関 高志	旭川医科大学総務部会計課出納係 〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1 TEL: 0166-68-2154 FAX: 0166-66-1300	係長