

図15 17α水酸化酵素欠損症の副腎皮質ステロイド代謝異常

実線は束状層、破線は球状層でのステロイド合成を示す。17α水酸化酵素活性の欠損により、束状層でのコルチゾールの産生は低下し、ACTHの分泌が亢進する。その結果束状層より、DOC、コルチコステロンが過剰に分泌する。これらのステロイドのミネラルコルチコイド作用のため、Naの貯留、高血圧、低カリウム血症を起こす。したがってレニン-アンジオテンシン系は抑制され、球状層でのステロイド合成は低下し、アルドステロン分泌は抑制される。

第7章  
副腎疾患

表8 17α水酸化酵素欠損症診断の手引き

<p><b>臨床症状</b></p> <p><b>主症状</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 高血圧 DOCやBの過剰産生による若年性高血圧(注1)</li> <li>2. 性腺機能低下症(注2) 外陰部は女性型、原発性無月経、乳房発育不全などの二次性徴の欠落。男女とも性毛(腋毛、恥毛)の欠如</li> </ol> <p><b>副症状</b></p> <p>ミネラルコルチコイド過剰による低K血症に伴い、筋力低下を認めることがある。</p> <p><b>参考検査所見</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. PRA 低値、血漿 ACTH 高値ではない</li> <li>2. 血漿 DOC、コルチコステロン(B)の基礎値、ACTH 負荷後のこれらの高値</li> <li>3. 血清テストステロン、エストロゲンの低値</li> <li>4. 尿中 17-OHCS、17KS の低値</li> <li>5. 尿ステロイドプロフィールにおける progesterone, DOC, corticosterone 代謝物の高値(注3)</li> </ol> <p><b>染色体検査</b></p> <p><b>遺伝子診断</b></p> <p>P450c17 遺伝子(CYP17)の異常</p> <p><b>除外項目</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 21-水酸化酵素欠損症、・ 11β-水酸化酵素欠損症、・ POR 欠損症</li> </ul> <p>(注1) まれに高血圧の認められない症例が存在する。 (注2) 軽症 46, XY 症例で外性器の男性化を認める症例もある。軽症 46, XX 症例では月経を認める症例もある。 (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。</p> <p><b>[診断基準]</b></p> <p>除外項目を除外した上で、</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 主症状を認める場合は各種検査を参考にして診断する。</li> <li>・ 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。</li> </ul>
---

[藤枝憲二, 他: 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班. 平成 19 年度. 総括・分担報告書, 178-179, 2007]

- 12 : 91-108, 1991
- 2) Yanase T, *et al.* : 17 $\alpha$ -hydroxylase/17, 20-lyase defects. *J Steroid Biochem Molec Biol* 53 : 153-157, 1995
  - 3) Ahlgren R, *et al.* : Compound heterozygous mutations (Arg239 to Stop, Pro432 to Thr) in the CYP17(P450c17 $\alpha$ ) gene lead to ambiguous external genitalia in a male patient with partial combined 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 74 ; 667-672, 1992
  - 4) Geller DH, *et al.* : The genetic and functional basis of isolated 17, 20 lyase deficiency. *Nat Genet* 17 : 201-205, 1997
  - 5) Sherber DP, *et al.* : CYP17 mutation E305G causes isolated 17, 20 lyase deficiency by selectively altering substrate binding. *J Biol Chem* 268 : 25811-25817, 2003
  - 6) Satoh M, *et al.* : Long-term follow-up of a 46, XY phenotypic girl with 17 $\alpha$ -hydroxylase deficiency treated with alternate day dexamethazone. *Endocr J* 45 285-290, 1998

(田島敏広)

**d) 11 $\beta$ 水酸化酵素欠損症(CYP11B1 異常症) -**

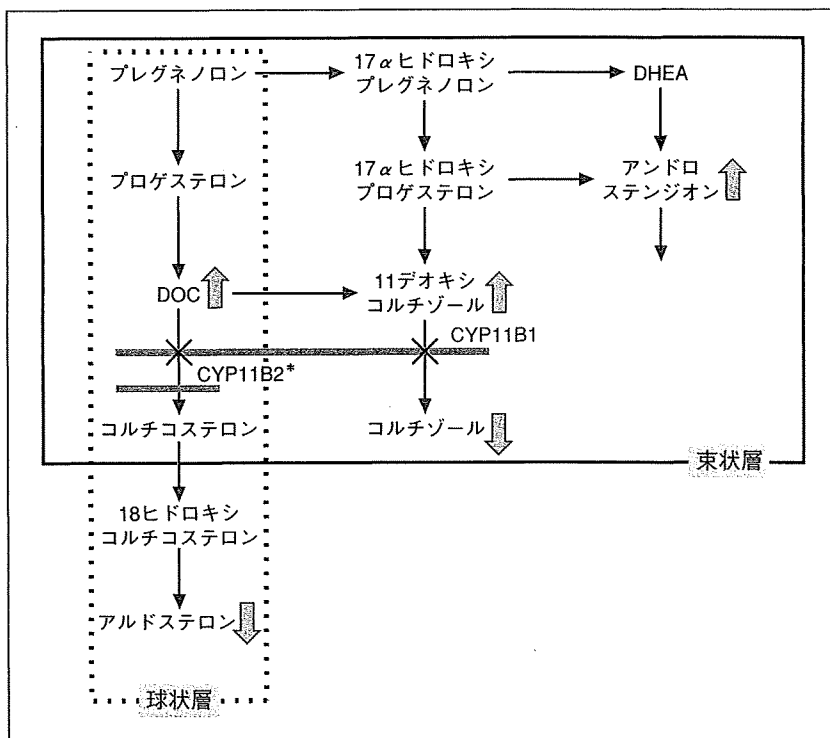
**1) 病因・病態**

11 $\beta$ 水酸化酵素の二つのアイソザイムのうち一つをコードする CYP11B1 の異常によって発症する常染色体劣性遺伝性疾患である<sup>1-3)</sup>。CYP11B は球状層、束状層に発現するが、この酵素欠損によって束状層の

コルチゾールの合成障害が起こり、その結果 ACTH 分泌は亢進し、副腎アンドロゲンは過剰に分泌され男性化を引き起こす(図 16)。さらに酵素活性低下により CYP11B の基質であるデオキシコルチコステロン(DOC)，11 デオキシコルチゾールの分泌は増加する。DOC はミネラルコルチコイド作用を有するため、低レニン性高血圧を引き起こす。わが国での頻度は先天性副腎皮質過形成症の 1%と少ないと考えられている<sup>4,5)</sup>。

**2) 症状・検査所見**

男性化および高血圧を主徴とする。DOC の過剰分泌が起こるため、塩喪失症状は起こしにくい。高血圧は患者の 2/3 にみられる。46, XX 女児で出生時に陰核肥大、陰唇・陰囊融合など外性器男性化、色素沈着などの症状があった場合には 21 水酸化酵素欠損症とともに本症も疑う。その後はアンドロゲンの過剰分泌により男児では性早熟が進行し、早発陰毛、成長促進、思春期早発症を示す。女児では男性化が進行する。本症のなかには血中 17OHP が軽度から中等度の増加を示す例、塩喪失を示した症例、レニン活性、アルドステロン高値を呈した例もあることか



**図 16** 11 $\beta$ 水酸化酵素欠損症の副腎皮質ステロイド代謝異常

実線は束状層、点線は球状層を示す。CYP11B1 は束状層のみに発現する。この酵素活性の低下のため、束状層のコルチゾール分泌は低下し、ACTH の分泌は亢進する。その結果、副腎アンドロゲン分泌は亢進する。束状層ではミネラルコルチコイド作用をもつ DOC の分泌は増加するが、逆にレニン活性は抑制される。

\* 球状層でのミネラルコルチコイド合成は球状層のみに発現する CYP11B2 によって可能であるが、レニン活性の抑制によりアルドステロン合成は低下する。

ら 21 水酸化酵素欠損症との鑑別が重要である<sup>2,3)</sup>。

高血圧は幼児期ないしは学童期にはじめて明らかになってくることが多い。しかし生後3ヶ月で高血圧を示した症例も存在する<sup>6)</sup>。逆に高血圧を認めない症例も存在する。外性器の男性化と高血圧の程度は相関しない。

DOC の過剰により、低カリウム血症を示すことがある。内分泌学検査ではレニン活性は低下、アルドステロンも低値を示す。迅速 ACTH 負荷試験によって中間代謝産物である DOC, 11 デオキシコルチゾールの過剰反応を認める。さらに尿中へのこれらのおもな代謝産物であるテトラヒドロデオキシコルチコステロン、テトラヒドロ-11 デオキシコルチゾールの排泄亢進を認める。グルココルチコイド投与により、DOC, 11 デオキシコルチゾールの分泌が抑制される。表9に副腎ホルモン産生異常に関する調査研

究班の診断の手引きを示す。

### 3) 治療

基本的にはグルココルチコイドの補充が行われる維持療法やストレス時の対応も、21 水酸化酵素欠損症と同様である。治療の指標としては DOC, 11 デオキシコルチゾールの正常化、血圧の正常化を目指す。コントロール不良の場合、血漿レニン活性は低下するため、正常範囲内を目指す。成長が終了した患者では、合成ステロイドの投与も考慮する。

骨年齢が進み、思春期が進行している場合は、グルココルチコイド投与後に中枢性思春期早発症に移行する可能性があるため、その場合は GnRH アナログの治療も考慮する。

十分なグルココルチコイド投与によっても高血圧が持続する場合には降圧薬の投与を行う。

表9 11 $\beta$ 水酸化酵素欠損症診断の手引き

#### 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. 血清テストロン高値、DHES(DHEA-S)高値

##### 5. 尿中ステロイドプロファイルにおける D・11-deoxycortisol 代謝高値(注3)

##### 染色体検査

##### 遺伝子診断

##### P45011 $\beta$ 遺伝子診断

##### 除外項目

・21-水酸化酵素欠損症、・17 $\alpha$ -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]

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。

[藤枝憲二, 他: 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班. 平成19年度. 総括・分担報告書, 182-183, 2007]

## 文 献

- 1) White PC, *et al.* : Steroid 11 beta-hydroxylase deficiency and related disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 23 : 325-339, 1994
- 2) Chemaitilly W, *et al.* : Hypertension and adrenal disorders. *Curr Hypertens Rep* 5 : 498-504, 2003
- 3) Nimkarn S, *et al.* : Steroid 11 $\beta$ -hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia. *Trends in Endocrinol Metab* 19 : 96-99, 2008
- 4) Nakagawa Y, *et al.* : Missense mutation in CYP11B1 (CGA [Arg-384]-->GGA [Gly]) causes steroid 11 beta-hydroxylase deficiency. *Eur J Endocrinol* 132 : 286-289, 1995
- 5) Naiki Y, *et al.* : A nonsense mutation (TGG [Trp116]-->TAG [Stop]) in CYP11B1 causes steroid 11 beta-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 77 : 1677-1682, 1993
- 6) Mimouni M, *et al.* : Hypertension in a neonate with 11-beta hydroxylase deficiency. *Eur J Pediatr* 143 : 231-233, 1985

(田島敏広)

e) 3 $\beta$ 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症 —

## 1) 病因・病態

3 $\beta$ 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症は、まれな

グルココルチコイドとミネラルコルチコイドの欠損を示す疾患である。3 $\beta$ HSDには二つのアイソザイムが存在し、3 $\beta$ HSDタイプI、タイプIIが存在する。このうちタイプIは胎盤と末梢組織に発現し、タイプIIは副腎と性腺に発現している<sup>1-3)</sup>。本疾患はタイプII遺伝子の異常によって発症する常染色体劣性遺伝疾患である。タイプIの異常症は現在まで報告されていない。わが国から3 $\beta$ HSDタイプIIの異常はL205P, R249X, T259Rの変異が報告されている<sup>4,5)</sup>。

末梢に存在する3 $\beta$ HSD活性によりホルモン動態が修飾される。タイプII 3 $\beta$ HSDはプレグネノロンをプロゲステロンへ、17OHプレグネノロンを17OHPへ、DHEAをアンドロステンジオンに変換する酵素であり、グルココルチコイドとミネラルコルチコイドが欠損する。しかしこの欠損により大量の17OHプレグネノロンが産生され、その結果、末梢組織の3 $\beta$ HSDで変換され、17OHPの上昇を認めることがあり、新生児マススクリーニングで陽性になる場合もある<sup>3,6)</sup>。しかしこの17OHP量では副腎皮質のグルココルチコイドの合成には不十分である。

表 10 3 $\beta$ 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症診断の手引き

## 臨床症状

1. 副腎不全症状  
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  
全身のび漫性の色素沈着。口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着
3. 外性器所見  
46,XY症例では尿道下裂、停留精巣などの不完全な男性化  
46,XX症例では正常女性型から軽度の陰核肥大、陰唇癒合(軽度の男性化)

## 参考検査所見

1. 血漿 ACTH 高値
2. PRA 高値
3. Pregnenolone/Progesterone, 17-OH pregnenolone/17-OH progesterone, DHEA/ $\Delta$ 4-androstenedione 比の上昇(注1)
4. 低Na血症、高K血症

## 染色体検査

## 遺伝子診断

タイプII 3 $\beta$ HSD 遺伝子(HSD3B2)の異常

## 除外項目

・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、・POR欠損症

(注1) 内分泌学的に $\Delta$ 5-/ $\Delta$ 4-ステロイド比の上昇がマーカーになるが17-OHP、 $\Delta$ 4-androstenedioneの上昇を認める場合もある。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)。

## [診断基準]

除外項目を除外した上で、

- ・3つの臨床症状を認める場合は診断可能。
- ・染色体検査は時間がかかるため、副腎不全をきたしている場合は治療が優先される。この場合症状が落ちついたら、各種検査結果を総合して診断を確定する。必要があれば遺伝子診断を行う。

[藤枝憲二, 他: 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班. 平成19年度. 総括・分担報告書, 176-177, 2007]

完全に酵素欠損を起こす変異の場合には出生後早期より塩喪失症状を示すことが多いが、酵素活性が残存している変異の場合、新生児期から乳児期の副腎不全症状からではなく、成長促進、早発陰毛を契機に診断に至った女性患者が報告されている<sup>7)</sup>。

## 2) 症状

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班の診断の手引きを示す(表10)。大量にDHEAが産生され、そのごく一部が副腎外でテストステロンに変換される。したがって46,XX女児で陰核肥大など軽度の男性化を認めることが多いが、完全に正常女性型外性器で出生する場合もある。一方46,XY男児においては外性器の完全な男性化に必要な十分量のテストステロンは産生されないため、停留精巣、尿道下裂などの不完全な男性化あるいは性別判定がむずかしい場合も存在する。グルココルチコイドとミネラルコルチコイドの重度欠損により、出生後早期に副腎不全を示す場合から、乳児期に哺乳不全、体重増加不良などの副腎不全症状、あるいは色素沈着で診断される場合もある。特に46,XX女性で外性器が完全女性型の場合には、小児期の早発陰毛、成長促進、あるいは思春期年齢での無月経で診断に至った症例も存在する。46,XX女児では、乳房発達、月経がみられる症例も報告されている<sup>7)</sup>。卵巣に弱いながらタイプI 3βHSDが発現しているのがその理由と考えられている。また塩喪失型の男性患者で生殖能力を認めた患者も存在する<sup>1)</sup>。

## 3) 診断

前述の症状に加え、低ナトリウム血症、高カリウム血症、内分泌学的には血漿PRAの上昇を認める。さらに基礎値、ACTH負荷後の $\Delta 5-\Delta 4$ -ステロイド比の上昇、つまりプレグネノロン/プロゲステロン、17OHプレグネノロン/17OHプロゲステロン、DHEA/アンドロステジオン比の上昇が指標となる。ただし、先に述べたように17OHP、アンドロステジオンの異常高値を認めた症例も存在し、新生児マススクリーニングでは17OHPの上昇する疾患の一つである。

## 4) 治療

グルココルチコイド、ミネラルコルチコイド療法を、21水酸化酵素欠損症に準じて行う。

## 文献

- 1) Rheaume E, et al.: Congenital adrenal hyperplasia due to point mutations on the type II 3β-hydroxysteroid dehydrogenase gene. *Nat Genet* 1: 239-245, 1999
- 2) Simard J, et al.: Congenital adrenal hyperplasia due to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/Delta(5)-Delta(4) isomerase deficiency. *Reprod Med* 20: 255-276, 2002
- 3) Simard J, et al.: Molecular biology of the 3β-hydroxysteroid dehydrogenase/ $\Delta 5-\Delta 4$  isomerase gene family. *Endocr Rev* 26: 525-582, 2005
- 4) Tajima T, et al.: Molecular analysis of type II 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene in Japanese patients with classical 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Hum Mol Genet* 4: 969-71, 1995
- 5) Katsumata N, et al.: A novel missense mutation in the type II 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase gene in a family with classical salt-wasting congenital adrenal hyperplasia due to 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *Hum Mol Genet* 14: 745-6, 1995
- 6) Johannsen TH, et al.: Delayed diagnosis of congenital adrenal hyperplasia with salt wasting due to type II 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 2076-80, 2005
- 7) Alos N, et al.: A novel A10E homozygous mutation in the HSD3B2 gene causing severe salt-wasting 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase deficiency in 46,XX and 46,XY French-Canadians: evaluation of gonadal function after puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1968-74, 2000

(田島敏広)

## 〔F〕 P450 オキシドレダクターゼ(POR)欠損症 -

### 1) 病因・病態

PORはマイクロゾーム分画に存在するすべてのチトクロムP450に電子伝達を行う補酵素である(図17)。この疾患はPOR遺伝子異常によって発症する常染色体劣性遺伝疾患で、17水酸化酵素欠損、21水酸化酵素欠損、さらに副腎以外でアロマターゼの機能が阻害される<sup>1-5)</sup>。POR遺伝子解析の結果、14個のミスセンス変異、8個のフレームシフト変異、一つの欠損、3個のスプライシングの変異が同定されている<sup>1-5)</sup>。日本人にはR450Hの変異が多い。しかし、約10%の患者では一つのアリルの変異のみしか同定されない。したがってこのような患者においてはPORの機能を制御するほかの蛋白の異常も存在する可能性があるが、真の原因は不明である。

骨症状を伴うAntley-Bixler症候群の一部に女児の陰核肥大、陰唇癒合の症状、血清17OHPの高値、コルチゾールの低値が認められていたが、この症候群もPOR異常によって発症する。骨症状の発症する成因であるが、①コレステロールの合成障害の疾患で

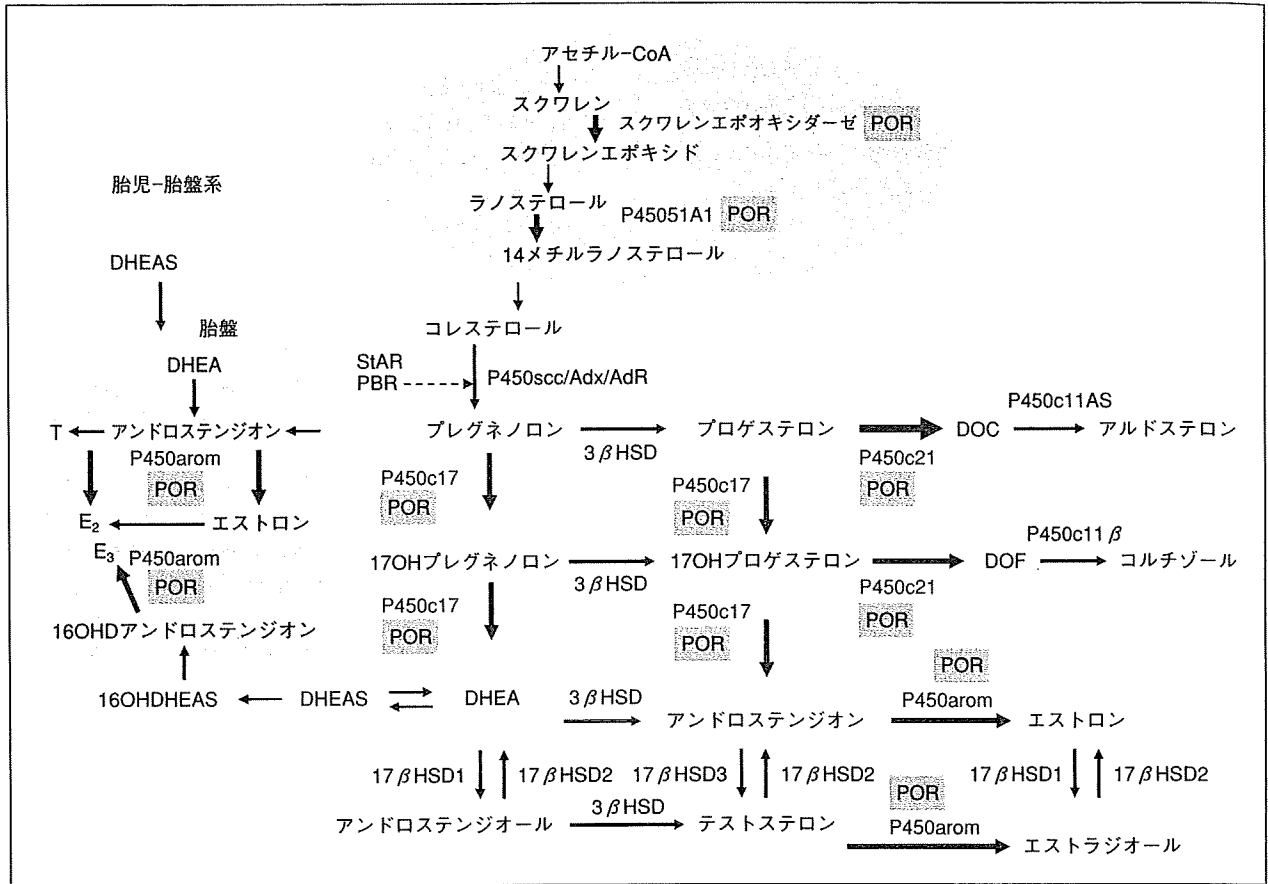


図 17 POR の関与する P450, 副腎, 性腺, 胎盤でのステロイド代謝

P450c21, P450c17, P450arom のほかに, コレステロール生合成に必要なスクワレンエポキシダーゼ, P450 51A1 も POR を補酵素とする。

ある Smith-Lemli-Opitz 症候群では骨症状を伴うこと, ②コレステロールは胎児期の成長, 構造決定に重要な hedgehog シグナル蛋白の機能発現に必要であること, ③抗真菌薬であるフルコナゾールはコレステロールの合成にかかわる P450 酵素の一つである P45051A1(ラノステロール 14 $\alpha$  ジメチラーゼ)の活性を抑制するが, このフルコナゾールが母体に投与された場合に児に Antley-Bixler 症候群様の骨症状を呈すること<sup>6)</sup>, などの点からコレステロールの生合成経路の障害が一つの要因として推定されている。

本症では男児は不完全な男性化を起こすが, その原因は POR の機能低下により, 450c17 の 17, 20 リアーゼ活性が低下し, アンドロゲン前駆物質の生成が十分ではないためである。女児では出生時に男性化を認める例も存在するが, 21 水酸化酵素欠損症とは異なり, 出生後は進展しない。この胎児期のみのアンドロゲン過剰の原因の一つとして, 上昇した 17OHP が胎児期のみ backdoor pathway を経過して, ジヒドロテストステロンが産生されるメカニズムがあげられている<sup>7)</sup>。しかし胎児期の backdoor pathway が存在する臓器については明らかにされていない。

## 2) 症状

46, XX 女児は出生時に陰核肥大, 陰唇の癒合などの男性化を認めるが, この男性化は出生後進行しない。女児では外性器が完全女性型の症例も存在する。このような場合は無月経, 卵巣嚢胞で診断されることもある<sup>1)</sup>。46, XY 男児では停留精巣, 小陰茎, 尿道下裂などの不完全な男性化が認められる。また母体に妊娠中期より, 多毛, 髭の増加, 声変わりなどの男性化徴候を認める。出生後重篤な副腎不全に陥ることはないが, 感染などのストレスを契機に副腎不全を発症する場合がある<sup>5)</sup>。また慢性副腎不全の症状として易疲労感, 哺乳不全・体重増加不良などの症状を示す患者もいる。Antley-Bixler 症候群の骨症状として, 頭蓋早期癒合症, 顔面中央部低形成, 眼球突出, 耳介異形成, 後鼻腔狭窄, 上腕-橈骨癒合, 大腿骨の弓状変形, 関節拘縮, クモ状指などを認めることがある。骨症状を伴わない場合, 骨症状が極めて軽度の症例も存在する。また同一家系内でも表現型に差がある場合もある。46, XX 患者では年齢とともに卵巣嚢胞が徐々に進行する。この嚢胞の破裂例も報告されている<sup>5)</sup>。

表 11 P450 オキシドレダクターゼ(POR)欠損症診断の手引き

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
1. 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 (Δ4 A) の上昇は認めない
2. 尿中ステロイドプロファイル：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 (Ptl) の高値、および 11-hydroxyandrostosterone (11-OHAn)/Pregnanediol (PT) の低値。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、・ 17α-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]
除外項目を除外した上で、
・ 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性を検討すべきである。

[藤枝憲二，他：副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班。平成19年度。総括・分担報告書，184-185, 2007]

### 3) 診断・治療

前述の外性器異常、骨症状などで本疾患を疑う。新生児マススクリーニングの17OHPの軽度上昇によって診断に至る場合もある。確定のためには17水酸化酵素活性と21水酸化酵素活性の両者の低下の証明が必要である。ACTH負荷に対して、17OHP、21デオキシコルチゾールは過大反応、DHEA、DHEAS、アンドロステンジオンは低反応を示す。さらに尿中ステロイドプロファイルの測定による生化学的診断

が有用である<sup>7)</sup>。副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班の診断の手引きを示す(表11)。

治療については、副腎不全発症例も存在するためACTH負荷試験により、コルチゾールの反応が不十分である場合には、グルココルチコイドの投与を考慮する。特にストレス時などに服用させることが必要である。また塩喪失のためミネラルコルチコイドの投与が必要になった症例は報告されていないが、理論上は21水酸化酵素の障害があるため、血清Na、

レニン活性などにも注意する。

文献

- 1) Fluck CE, et al. : Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. *Nat Genet* 36 : 228-230, 2004
- 2) Pandey AV, et al. : P450 oxidoreductase deficiency : a new disorder of steroidogenesis affecting all microsomal P450 enzymes. *Endocr Res* 30 : 881-888, 2004
- 3) Adachi M, et al. : Compound heterozygous mutations of cytochrome P450 oxidoreductase gene(POR) in two patients with Antley-Bixler syndrome. *Am J Med Genet A* 128A : 333-339, 2004
- 4) Fukami M, et al. : Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency : identification and characterization of biallelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab* 94 : 1723-1731, 2009
- 5) Scott RR, et al. : Genetic and clinical features of P450-oxidoreductase deficiency. *Horm Res* 69 : 266-275, 2008
- 6) Kelley RI, et al. : Abnormal sterol metabolism in a patient with Antley-Bixler syndrome and ambiguous genitalia. *Am J Med Genet* 110 : 95-102, 2002
- 7) Homma K, et al. : Urine steroid hormone profile analysis in cytochrome P450 oxidoreductase deficiency : implication for the backdoor pathway to dihydrotestosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 91 : 2643-2649, 2006

(田島敏広)

3. ACTH 不応症

1) 病因・病態

本症の病態は副腎皮質の ACTH に対する反応性の欠如, 低下であるため, グルココルチコイド, 副腎アンドロゲンの分泌は低下するが, アルドステロン分泌は保たれる。検査では外因性の ACTH に対する反応性が欠如する。先天性副腎皮質不応症あるいは単に ACTH 不応症, さらに家族性グルココルチコイド欠損症(familial glucocorticoid deficiency)ともよばれている<sup>1,2)</sup>。常染色体劣性あるいは X 連鎖性劣性の遺伝形式をとることが知られている。その病因はいくつか同定されているが, ACTH 不応症の一部に ACTH 受容体をコードする MC2R 遺伝子異常が同定される(図 18)。また MC2R accessory protein(MRAP)の異常(MRAP 遺伝子異常)も報告されている<sup>3,4)</sup>。MRAP は 1 回膜貫通型の蛋白であり, MC2R とともに発現し, MC2R の細胞膜表面への発現に必須である。しかし MC2R, MRAP 遺伝子異常の見つかる症例は ACTH 不応症の 50%以下であり, なお成因の見つからない症例も半数以上存在する<sup>4,5)</sup>。まれな病態として Allgrove 症候群(triple A 症候群)があるが,

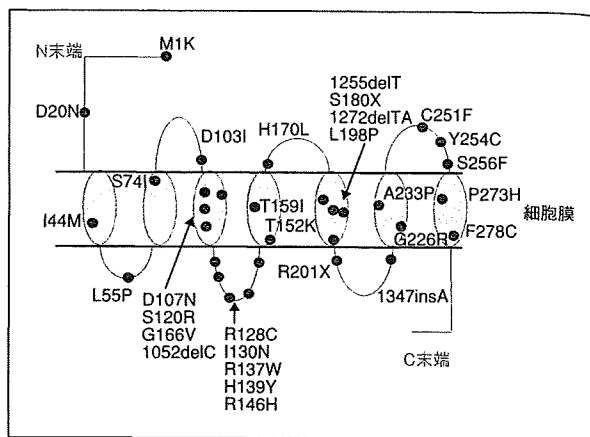


図 18 MC2R の構造とその遺伝子変異

ACTH 不応症に, アカラシア, 無涙症を合併する。この原因遺伝子は AAAS で, 546 個の ALADIN(Alacrima-Achlasia-aDrenAL Insufficiency Neurologic disorder)をコードする。この蛋白はトリプトファン・アスパラギン酸(WD)リピート配列をもち, 核と細胞質間の物質の移動に関与すると考えられているが, 詳細は不明である。

2) 症状・検査

新生児期に発症することは比較的少なく, 大部分は乳幼児期に発症し, 年長児での発症もある。新生児期発症の場合は嘔吐, 哺乳不良, けいれん, 光線療法を有する新生児黄疸がみられる。乳幼児期には低血糖によるけいれん, 意識障害がきっかけに診断される場合が多く, 感染症がその誘因となることが多い。ACTH 過剰による皮膚色素沈着は生後 1 ヶ月頃から徐々に目立つようになる。ACTH 受容体異常の場合には治療前に高身長であり, グルココルチコイド補充により正常化することが報告されている<sup>2)</sup>。

3) 治療

グルココルチコイド投与を 21 水酸化酵素欠損症に準じて行う。感染やストレス時の対応についても同様に指導する。このような補充によっても血漿 ACTH レベルの正常化は不可能である。ACTH 正常化のために過剰投与にならないように注意する。

文献

- 1) 勝又規行 : ACTH 受容体不活性化変異による家族性グルココルチコイド乏症. *日本臨牀* 60 : 260-264, 2002
- 2) Clark AJL, et al. : Adrenocorticotropin insensitivity syndromes. *Endocr Rev* 19 : 828-843, 1998
- 3) Metherell LA, et al. : The genetic of ACTH resistnace syndrome. *Best Prac Res Clin Endocrinol* 20 : 547-560, 2006



- 4) Chan LF *et al.* : Familial glucocorticoid deficiency : advances in the molecular understanding of ACTH action. *Horm Res* 69 : 75-82, 2008
- 5) Lin L, *et al.* : Severe loss-of-function mutations in the adrenocorticotropic receptor (ACTHR, MC2R) can be found in patients diagnosed with salt-losing adrenal hypoplasia. *Clin Endocrinol* 66 : 205-210, 2007

(田島敏広)

#### 4. 副腎白質ジストロフィー

##### 1) 病因・病態

副腎白質ジストロフィー (adrenoleukodystrophy : ALD) は X 連鎖性劣性の遺伝形式をとり、中枢神経の脱髄、副腎不全、飽和極長鎖脂肪酸の蓄積を起こす病態である。臨床的には非常に重症な小児型から無症状まで存在し、同一家系内でも表現型が異なることがある<sup>1-3)</sup>。男性のみならず、女性にも比較的軽症だが発症することが知られている<sup>1,3)</sup>。

本症の原因は ALD 蛋白質をコードする Xq28 に存在する *ABCD1* 遺伝子の異常による。ALD はペルオキシゾーム蛋白であり、C 端に ATP 結合領域を有し、ABC 蛋白質グループに属する<sup>1-3)</sup>。ALD は細胞膜の脂肪酸トランスポーターの構造と似ており、細胞質からペルオキシゾーム内への極長鎖脂肪酸の輸送に関与していると推測されている。ALD 遺伝子にはさまざまな異常が報告されているが、遺伝型と表現型に相関は認められない。組織学的には中枢神経系では炎症性の脱髄が起こっている<sup>1,3)</sup>。この炎症性の反応は中枢神経のみにみられ、その原因と *ABCD1* 遺伝子異常との関連については現在のところはっきりわかっていない。副腎では、ALD 蛋白質は副腎皮質にのみ発現し、髄質には発現していない。副腎皮質機能低下は飽和脂肪酸が皮質細胞に毒性を示し、アポトーシスを惹起するといわれている<sup>4)</sup>。

##### 2) 症状

小児発症型、青年発症型、adrenomyeloneuropathy (AMN)、成人大脳型に大きく分けられる。小児型は全体の約 30% 程度で 3~10 歳に性格、行動の変化、学業低下、視力聴力障害、歩行障害などで発症し、数年の経過で寝たきりの状態に陥る<sup>1-3)</sup>。発病初期は学習障害児、心身症と間違われることもある。脱髄は左右対称性に後頭、頭頂葉からはじまることが多いが、片側性の場合は前頭葉からはじまる場合もある。青少年発症型は 11~21 歳頃に発症し、前述と

同様な症状を示し、進行する。

AMN は約 25% を占め、40 歳代で発症し、脊髄が主病変である。痙性対麻痺、感覚障害、膀胱直腸障害、自律神経症を示す。欧米ではこのタイプでは副腎皮質機能障害が 2/3 に合併する。経過は緩やかで、約半数は成人大脳型になる。成人大脳型は精神症状、痴呆、大脳巣症状などで発症し、数年で寝たきりの状態になる<sup>1,3)</sup>。

副腎不全は欧米では ALD 全体の 10% ほどの頻度で発症するが、日本では少ない<sup>2)</sup>。

##### 3) 診断

血中の極長鎖脂肪酸分析によって診断される。女性保因者の約 80% も極長鎖脂肪酸が増加している。副腎不全では ACTH の増加、ACTH 負荷試験にて診断する。

##### 4) 治療

食事中の極長鎖脂肪酸の制限と Lorenzo 油の服用は血中極長鎖脂肪酸の濃度を低下させるが、臨床効果は低い。骨髄移植は発症早期に行うのが望ましい。副腎機能低下に対してはグルココルチコイド、ミネラルコルチコイド投与を行う。

##### 参考文献

- 1) Moser HW, *et al.* : X-linked adrenoleukodystrophy. *Nat Clin Pract Neurol* 3 : 140-151, 2007
- 2) Shomozawa N : Molecular and clinical aspects of peroxisomal diseases. *J Inherit Metab Dis* 30 : 193-197, 2007
- 3) Berger J, *et al.* : X-linked adrenoleukodystrophy : clinical, biochemical and pathogenetic aspects. *Biochim Biophys Acta* 1763 : 1721-1732, 2006
- 4) Powers JM : A correlative study of the adrenal cortex in adrenoleukodystrophy : evidence for a fatal intoxication with very long chain saturated fatty acids. *Invest Cell Pathol* 3 : 353-376, 1980

(田島敏広)

#### 5. アルドステロン合成酵素欠損症 (CYP11B2 異常症)

##### 1) 病因・病態

アルドステロン合成酵素欠損症はまれな常染色体劣性遺伝疾患であり、新生児期に哺乳不良、低血圧、低ナトリウム血症、高カリウム血症を呈する疾患である<sup>1-3)</sup>。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

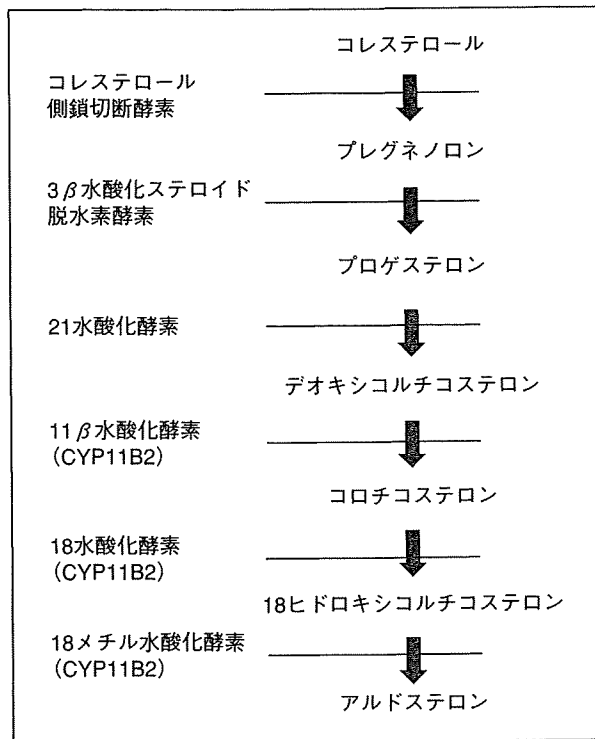


図 19 副腎皮質球状層でのアルドステロン生合成経路

アルドステロン合成酵素(CYP11B2 遺伝子によってコードされる)は三つの反応を触媒する。

るが、この酵素は CYP11B2 遺伝子によってコードされている<sup>3-5)</sup>。この酵素は副腎皮質球状層のみに存在し、アルドステロン生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(図 19)。

現在まで生化学的に二つのアルドステロン合成酵素欠損症の存在が知られ、タイプ I、タイプ II とされている<sup>2-4)</sup>。臨床的にはほぼ同一であるが、両者の分泌されるステロイドプロファイルが異なっている。タイプ I は 18 水酸化、18 メチル水酸化酵素活性の機能を喪失している。タイプ II では 18 水酸化活性は保たれているが、18 メチル水酸化酵素活性は低下している。したがってタイプ I では、18 ヒドロキシコルチコステロンは軽度低下しているが、タイプ II では 18 ヒドロキシコルチコステロンが血液中、尿中でその代謝物が著増している。アルドステロンについてはタイプ I では血液中、その尿中代謝物はほとんど測定できないが、タイプ II においては血中アルドステロンはやや低下あるいは年長児や成人では正常下限である。したがってタイプ II の診断には血液中、尿中の 18 ヒドロキシコルチコステロンとアルドステロンの比の上昇が有用である<sup>3,4)</sup>。

タイプ I の場合は CYP11B2 遺伝子の終止コドンへの変異、フレームシフト変異などにより、完全に酵

素活性が失われる。タイプ II の場合は多くはミスセンス変異のため機能喪失の程度がタイプ I に認められる変異よりも軽度であり、*in vitro* の検討ではわずかにアルドステロン合成能を有している。この遺伝型が上記の生化学的相違を生じる一つの原因である<sup>4)</sup>。

## 2) 症状・検査成績

新生児期には哺乳不良、嘔吐、脱水による症状、低ナトリウム血症、高カリウム血症を呈する。また乳幼児期に食欲不振、軽度の脱水、低ナトリウム血症、高カリウム血症にて診断されることもある。電解質異常はほぼ 4 歳頃までに改善されるが、成長の障害は小児期を通じて続く。成人期では無症状の場合が多いが、塩喪失症状を示した症例も報告されている。

内分泌学的にレニン活性は著しく高値を示す。前に述べたようにタイプ I では、18 ヒドロキシコルチコステロンは軽度低下しているが、タイプ II では 18 ヒドロキシコルチコステロンが血液中、尿中でその代謝物が増加している。タイプ I ではアルドステロン、その尿中代謝物はほとんど測定できないが、タイプ II では血中アルドステロンはやや低下あるいは年長児や成人では正常下限である。

## 3) 治療

重症な児では点滴による脱水、電解質異常の是正が必要である。さらに乳児期にはフルドコルチゾン NaCl(2 g/日)の投与が必要である。電解質異常は速やかに正常化するが、レニン活性やアルドステロン中間代謝物の正常化には数ヶ月あるいは正常化しない場合もある。NaCl の投与はレニン活性が正常化した状態で中止できる。フルドコルチゾンは小児期には必要であるが、成人期では不要になる場合が多い。

## 文 献

- 1) Ulick S, et al. : The biochemical phenotypes of two inborn errors in the biosynthesis of aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 74 : 1415-1420, 1992
- 2) Ulick S, et al. : An aldosterone biosynthetic defect in a salt-losing disorder. *J Clin Endocrinol Metab* 74 : 1415-1420, 2000
- 3) Peter M : Congenital adrenal hyperplasia : 11beta-hydroxylase deficiency. *Semin Reprod Med* 20 : 249-254, 2002
- 4) White PC : Aldosterone synthase deficiency and related disorders. *Mol Cell Endocrinol* 217 : 81-87, 2004
- 5) 藤枝憲二, 他 : 先天性副腎過形成症. 先端医療シリーズ

34 小児科の新しい流れ. 先端医療技術研究所, 51-56, 2005

(田島敏広)

## 6. 偽性低アルドステロン症

### 1) 病因・病態

本症は, その病態から3型(PHA I型, II型, III型)に分類されている<sup>1-5)</sup>(表12). 偽性低アルドステロン症I型(pseudohypoaldosteronism type I: PHA I)は, 1958年 Cheek と Perry らによって記載された疾患で, 古典的偽性低アルドステロン症ともいわれ, 遺伝形式により常染色体優性あるいは劣性遺伝を示す2型に分類されている. 偽性低アルドステロン症II型は1970年 Gordon らによって記載された病態で, 常染色体優性遺伝形式を示し高血圧, 高カリウム血症, 代謝性アシドーシスを呈するが, 腎機能は正常で, サイアザイド利尿薬で症状が軽減する特徴を有する. 血中アルドステロン値は正常から低値を示す. 病因の一部としてセリン-スレオニンキナーゼであるWNK1あるいはWNK4の異常が同定されている<sup>4,6)</sup>. 偽性低アルドステロン症III型は, 一過性あるいは腸管切除, 汗腺の異常や尿路閉塞による腎障害などによって起こる二次性のアルドステロン不応性を呈する病態である.

アルドステロンは, その標的細胞である遠位尿管上皮細胞において, 特異的受容体であるミネラルコルチコイド受容体(MR)に結合することによりその作用を発揮し, 腎尿管におけるNa再吸収機構を担っている(図20). 上皮型Naチャンネル(ENaC)は, 腎遠位尿管の管腔側に存在し, 細胞外から細胞内へのNaの受動輸送を担っている. このNaチャンネルは腎尿管のほか, 汗腺, 唾液腺, 大腸, 肺などのミネラルコルチコイドの標的組織に発現し, ミネラルコルチコイドにより制御されている.  $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ は腎尿管の基底膜側に存在し, Naを細胞内から血液に移行するためのNa能動輸送を担っている. アルドステロンは, MRに結合後アルドステロン誘導蛋白の合成を促進し管腔側にある上皮型Naチャンネルの機能を促進し, またミトコンドリアにおけるATP産生を増加させ, 血管側にある $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ を促進する.

PHA I型では, ミネラルコルチコイド受容体あるいはアルドステロン調節下にある上皮型Naイオンチャンネルの異常があることにより腎尿管における

Na再吸収障害が惹起される. そのため低ナトリウム血症, 循環血液量の減少が起こり, この状態を是正するためにレニン-アンジオテンシン系が賦活化され, 高レニン血症, 高アルドステロン血症を引き起こす. さらにNaの再吸収障害により間接的ではあるが, Kイオン, 水素イオンの分泌も影響を受け, それらのイオンの分泌が障害される. その結果K分泌低下による高カリウム血症, 代謝性アシドーシスがみられるようになる. 上皮型Naイオンチャンネルは, 腎臓以外に, 汗腺, 唾液腺, 結腸, 肺, 眼のMeibom腺などのミネラルコルチコイドの標的臓器にも存在することから, その部位でのイオンチャンネルの異常もみられることになる<sup>1,3,4)</sup>. その結果として臨床症状は, 塩喪失の重症化として現れ, それ以外に乳児期の難治性の湿疹, 鼻汁による人中周囲の皮膚炎, 眼瞼の縁への塩の析出がみられる. また, 上皮型Naイオンチャンネルの $\alpha$ サブユニットの異常では, 特に新生児期の呼吸障害, 乳幼児期の気管支分泌物の増加・喘息様症状がみられる.

#### a. ミネラルコルチコイド受容体の異常

ヒトミネラルコルチコイド受容体遺伝子は, 400 kbのサイズをもち, 10個のエクソンよりなる. エクソン2~9は機能ドメインをコードし, 特に第2エクソンは, 転写開始部位をもち, 受容体のN末のアミノ酸をコードしている<sup>1,2)</sup>. 第3, 4エクソンは, DNA結合領域を, 第5~9エクソンはリガンド結合領域をコードしている(図21). ミネラルコルチコイド受容体遺伝子変異としてさまざまな遺伝子変異が同定されている<sup>1-3,7)</sup>(図22). その異常は, いずれもヘテロ接合体変異である. したがって正常機能を有するhMR蛋白の減少により発症する, haplo-insufficiencyが基本病態である. ヒトでの本病態の塩喪失症状は軽症で, 乳児期を過ぎると症状は軽快し, 電解質異常もみられなくなる. これは, 乳児では少ない食塩摂取で最大に近いNa保持機構を作動させて恒常性を保っている結果と考えることができる. また離乳が進むに従い食塩の摂取量が増加することによって, MRの量的不足は起こりにくくなり, それが寛解につながるものと推測されている.

#### b. 上皮型Naイオンチャンネル異常

上皮型Naイオンチャンネルは $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ のサブユニットからなり, これらサブユニットのアミノ酸の相同性は約30%である<sup>1,4)</sup>.  $\alpha$ サブユニットの遺伝子は12p13.1-pterに,  $\beta$ ,  $\gamma$ 遺伝子は16p12.2-13.11に局在し, それぞれ異なった遺伝子からアミノ酸が翻訳される. *in vivo*の実験で $\alpha$ サブユニットは単独でNa

・ **JCOPY** (社)出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。  
複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構 (電  
話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail:info@jcopy.or.jp)  
の許諾を得てください。

しょうにないぶんびつがく  
**小児内分泌学**

ISBN978-4-7878-1752-5

2009年12月25日 初版第1刷発行

---

編 集 にほんしょうにないぶんびつがくかい  
日本小児内分泌学会  
発 行 者 藤実彰一  
発 行 所 株式会社 診断と治療社  
〒100-0014 東京都千代田区永田町 2-14-2 山王グランドビル 4 階  
TEL : 03-3580-2770 (営業) 03-3580-2750 (編集)  
FAX : 03-3580-2776  
E-mail : eigyobu@shindan.co.jp (営業)  
hen@shindan.co.jp (編集)  
URL : <http://www.shindan.co.jp/>  
振替 : 00170-9-30203  
表紙デザイン 大嶋常夫  
印刷・製本 三報社印刷株式会社  
用 紙 柏原紙商事株式会社

---

© 日本小児内分泌学会, 2009. Printed in Japan.  
乱丁・落丁の場合はお取り替えいたします。

[検印省略]

