

含むペニス再建について患者に非現実的な期待を与えてはならない。卵形嚢またはMüller管遺残などの無症候性で性に不一致な構造物は、将来症状が現れれば外科的切除の適応となりうるが、その予防的切除が必要であるというエビデンスはない。成人期において陰茎形成が成功した男性では、海綿性人工器官を挿入してもよいが、高い罹患率を伴う。

女性として養育されたCAIS²⁹⁾およびPAIS患者の精巣は、成人期に悪性腫瘍をきたさないように切除する必要がある。エストロゲン補充療法が利用できれば、診断時の早期精巣切除が選択肢に入り、関連するヘルニアの発症、精巣の存在による精神的問題、および悪性腫瘍リスクを軽減できる。親による選択の道は、CAISにおいて最も早期に報告された悪性腫瘍が14歳であるため、思春期まで据え置くことができる³⁰⁾。男性として養育された混合型性腺形成不全症 (mixed gonadal dysgenesis : MGD) 患者の線状性腺は、小児期早期に腹腔鏡下 (または開腹術) で切除する必要がある²⁹⁾。性腺異形成とY染色体成分を有する女性 (両側索状性腺) では、小児期早期に両側性腺切除を行う。女性として養育されたアンドロゲン生合成欠損患者では、性腺切除は思春期前に行わなければならない。性腺異形成患者の陰嚢内精巣は悪性腫瘍をきたすリスクがある。最新の勧告では、carcinoma in situまたは精細管内生殖細胞腫とよばれる前癌病変の徴候を探る思春期の精巣生検が推奨されている。陽性であ

れば、局所低線量照射前に、精子 bankingを行う選択肢が考えられる³¹⁾。

DSDの外科的管理では妊孕性の保持を推進する選択肢も考慮する。無症候性卵形嚢患者では、精管の連続性維持の機会を増大するためには腹腔鏡下の切除が最良の方法である。両側卵巣精巣を有する患者では、機能性卵巣組織により生殖可能な場合がある^{29, 32)}。卵巣と精巣組織の分離は技術的に困難なことがあり、可能である場合には生後早期に施行する必要がある。

性ステロイドホルモン補充

性腺形成不全、性ステロイドホルモン生合成障害、およびアンドロゲン抵抗性を有する患者では、一般的に性腺機能低下症が認められる。思春期導入開始時期は異なりうるが、その時期は、症状について話し合い、治療に対する長期的順守の基盤を築く好機である。思春期のホルモン導入は、精神的性発達成熟のための心理社会的サポートとともに、正常な思春期成熟に即して行い、二次性徴、思春期成長スパート、至適骨塩密度を導く³³⁾。男性では、テストステロン製剤の筋内デポ注射が一般的に利用されているが、経皮製剤も利用できる³⁴⁻³⁶⁾。PAIS患者では、至適な効果を得るために超生理学的用量が必要な場合もある³⁷⁾。性腺機能低下症の女性では、二次性徴と月経を誘導するためにエストロゲン補充が必要である。黄体ホルモンは、通常、破綻出血後、またはエストロゲン継続投与から1~2年以内に追加する。周期的な黄体ホルモン補充が子宮のない女性に有効

というエビデンスはない。

心理社会的管理

専門家を含む精神保健スタッフにより提供されるDSDの心理社会的ケアは、前向きな適応を促すために統合的な管理でなければならない。この専門的技量によって、性別の割り当て/再割り当て、手術の時期、性ホルモン補充に関するチームの決定が促進される。性同一性の発達は3歳までに始まるが³⁸⁾、信頼性の高い評価ができる最低年齢は依然不明である。性別再割り当ての年齢期限が18カ月という通説は、注意して扱い、慎重に考慮する必要がある。

DSDのアウトカム

長期アウトカムには、外的および内の生殖器表現型、妊孕性・性的機能・社会的ならびに精神的性発達適応を含む身体の健康、精神の健康、QOL、社会参加を含める必要がある。

外科的アウトカム

早期手術により満足できるアウトカムが得られることが示唆されている^{15, 17, 39, 40)}。とはいえ、陰核形成のアウトカムは、性感低下、陰核組織喪失、審美的問題に関連する問題をきたしている⁴¹⁾。陰形成手技は、陰口に癒痕を形成する可能性を孕み、信頼性の高い性的機能が得られるまでに陰入り口に何度も修復を要することがある。陰形成術は新生物の発生リスクを孕んでいる⁴²⁾。陰形成によるリスクは、尿道と陰の合流点の位置によって異なる。長

期アウトカムの解析は、外科手技と診断カテゴリーの交錯で複雑化している⁴³⁾。CAIS女性患者で陰延長術を要する女性はほとんどいない⁴⁴⁾。

陰莖を有するが男性化が不足している男性のアウトカムは、尿道下裂の重症度と勃起組織の量によって決定される。女性化生殖器形成では、男性化生殖器形成と異なり、受容できるアウトカムの達成に要する手術が少なく、結果的に泌尿器科学的困難も少ない¹⁵⁾。男性性を割り当てられた患者と同様、女性性を割り当てられた患者における性的機能とQOLに関する長期データには大幅な相違がみられる。早期手術(生後12カ月未満)と後期手術(思春期および成人期)の有効性、あるいはさまざまな手技の有効性に関する対照臨床試験はない。

性腺腫瘍のリスク

腫瘍リスクが最大であったのは、TSPY (testis-specific protein Y encoded) 陽性の性腺異形成患者および腹腔内性腺を伴うPAIS患者で、最小(<5%)であったのは、卵巣精巢⁴⁵⁾およびCAIS患者であった^{46, 47)}。表4に診断別の腫瘍発生リスクの要約と管理のための勧告を示す。

今後の研究

DSDへの関与が知られている遺伝子を表5と表6に示してある。組織特異的動物ノックアウトモデル、比較ゲノムハイブリダイゼーション、およびマウス泌尿生殖器隆起のマイクロアレイスクリーンの使用は、DSDを引き起こす新しい遺伝子の同定に有用である⁴⁸⁾。この作業に国際的に協力して取り組む

機運を維持することが不可欠である。

DSDにおける性同一性の決定因子については、依然として解明すべきことが多い。今後の研究では、考察すべき決定因子が複数存在すること、性同一性が成人期に向かって変化しうることを認識しながら、代表的なサンプリングにより性同一性の慎重な評価を行う必要がある。心理学的管理の観点では、時期と内容に関する情報管理の有効性を評価する研究が求められる。

DSDにおける外科処置のパターンは、手術の時期と利用する手技に関して変化しつつある。常に進展する臨床行為により課せられる困難を認識しながら、全体的に早期手術と後期手術の効果を比較評価することは必須である。

長期アウトカムに関する情報が著しく不足していることについては明白な合意が達成された。今後の研究では、

表4 胚細胞腫瘍の発症リスク

リスク	疾患	悪性化リスク	推奨される治療	研究数	患者数
高リスク群	性腺異形成 (+Y), 腹腔内	15~35	性腺摘出	12	>350
	PAIS 陰嚢外	50	性腺摘出	2	24
	Frasier症候群	60	性腺摘出	1	15
	Dennis-Drash症候群 (+Y)	40	性腺摘出	1	5
中間リスク群	Turner症候群 (+Y)	12	性腺摘出	11	43
	17beta-HSD	28	モニター	2	7
	性腺異形成 (+Y), 陰嚢内	不明	生検と放射線?	0	0
	PAIS 陰嚢内	不明	生検と放射線?	0	0
低リスク群	CAIS	2	生検と?	2	55
	ovotestis DSD	3	精巢成分除去?	3	426
	Turner症候群 (-Y)	1	なし	11	557
無リスク群?	5alpha-reductase欠損症	0	未解明	1	3
	Leydig細胞低形成	0	未解明	2	?

(文献1, 2より引用)

表5 性分化疾患に関わる遺伝子異常：46,XY

遺伝子	座位	遺伝形式	性腺	Müller管	外陰部	疾患・その他の徴候
46,XY DSD 性腺形成異常：単一遺伝子異常						
WT1	11p13	AD	精巢異形成	+/-	F/A	Wilms腫瘍, 腎疾患, 性腺腫瘍 (WAGR, Denys- Drash, Frasier症候群) 重症型では原発性副腎不全
SF1 (NR5A1)	9p33	AD/AR	精巢異形成	+/-	F/A	
SRY	Yp11.3	Y	精巢異形成/ovotestis	+/-	F/A	
SOX9	17q24-25	AD	精巢異形成/ovotestis	+/-	F/A	campomelic dysplasia
DHH	12q13.1	AR	精巢異形成	+	F	神経障害
ATRX	Xq13.3	X	精巢異形成	-	F/A/M	αサラセミア, 発達遅滞
ARX	Xp22.13	X	精巢異形成	-	A	頭蓋骨異常, てんかん, 体温調節障害
性腺形成異常：染色体異常に伴う候補遺伝子異常						
DMRT1	9p24.3	モノソミー	精巢異形成	+/-	F/A	発達遅滞
DAX1 (NR0B1)	Xp21.3	dupXp21	精巢異形成/卵巢	+/-	F/A	
WNT4	1p35	dup1p35	精巢異形成	+	A	発達遅滞
ホルモン合成・作用の障害						
LHGCR	2p21	AR	精巢	-	F/A/矮小陰茎	Leydig細胞低(無)形成
DHCR7	11q12-13	AR	精巢	-	様々	Smith-Lemli-Opitz症候群
STAR	8p11.2	AR	精巢	-	F	先天性リポイド副腎過形成症
CYP11A1	15q23-24	AR	精巢	-	F/A	先天性副腎過形成症
HSD3B2	1p13.1	AR	精巢	-	A	先天性副腎過形成症
CYP17	10q24.3	AR	精巢	-	F/A/矮小陰茎	先天性副腎過形成症
POR	7q11.2	AR	精巢	-	M/A	複合型ステロイド合成酵素 機能低下症, Antley-Bixler 症候群
HSD17β3	9q22	AR	精巢	-	F/A	思春期の部分男性化
SRD5A2	2p23	AR	精巢	-	A/矮小陰茎	思春期の部分男性化
AMH	19p13.3-13.2	AR	精巢	+	正常男性	Müller管遺残症候群, 両側停留精巢
AMHR2	12q13	AR	精巢	+	正常男性	
AR	Xq11-12	X	精巢	-	F/A/矮小陰茎/ 正常男性	完全型-部分型

遺伝形式 AR：常染色体劣勢性, AD：常染色体優性, X：X染色体伴性, Y：Y染色体伴性
外陰部 M：男性型 A：中間型 F：女性型

(文献1, 2より引用)

表6 性分化疾患に関わる遺伝子異常：46,XX

遺伝子	座位	遺伝形式	性腺	Müller管	外陰部	疾患・その他の徴候
46,XX DSD 性腺(卵巢)形成異常						
SRY	Yp11.3	転座	精巢/ovotestis	-	M/A	
SOX9	17q24	dup17q24	検索なし	-	M/A	
アンドロゲン過剰						
HSD3B2	1p13	AR	卵巢	+	陰核肥大	先天性副腎過形成症
CYP21A2	6p21-23	AR	卵巢	+	A	先天性副腎過形成症
CYP11B1	8q21-23	AR	卵巢	+	A	先天性副腎過形成症
POR	7q11.2	AR	卵巢	+	A	複合型ステロイド合成酵素 機能低下症, Antley-Bixler 症候群
CYP19	15q21	AR	卵巢	+	A	先天性副腎過形成症
glucocorticoid-R	5q31	AR	卵巢	+	A	先天性副腎過形成症

遺伝形式 AR：常染色体劣勢性
外陰部 M：男性型 A：中間型

(文献1, 2より引用)

アウトカムを標準的な方法で評価し^{38,49)}、すべての慢性症状に関連するガイドラインを考慮した適切な手段を用いる必

要がある (<http://www.who.int/classifications/icf/en/>)。これらは本来前方視的で選択バイアスを

回避するようにデザインされていることが望ましい。

◎文献

- 1) Hughes IA, Houk C, Ahmed SF, Lee PA; LWPES/ESPE Consensus Group: Consensus statement on management of intersex disorders. *Arch Dis Child* 2006; 91: 554-63.
- 2) 緒方 勤, 堀川玲子, 長谷川奉延ほか: 性分化異常症の管理に関する合意見解. *日誌* 2008; 112: 565-78.
- 3) Conn J, Gillam L, Conway GS: Revealing the diagnosis of androgen insensitivity syndrome in adulthood. *BMJ* 2005; 331: 628-30.
- 4) Lee PA: A perspective on the approach to the intersex child born with genital ambiguity. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 133-40.
- 5) American Academy of Pediatrics. Council on Children with Disabilities. Care coordination in the medical home: integrating health and related systems of care for children with special health care needs. *Pediatrics* 2005; 116: 1238-44.
- 6) Warne G: Support groups for CAH and AIS. *Endocrinologist* 2003; 13: 175-8.
- 7) Ogilvy-Stuart AL, Brain CE: Early assessment of ambiguous genitalia. *Arch Dis Child* 2004; 89: 401-7.
- 8) Quillin JM, Jackson-Cook C, Bodurtha J: The link between providers and patients: how laboratories can ensure quality results with genetic testing. *Clin Leadersh Manag Rev* 2003; 17: 351-7.
- 9) Pagon RA, Tarczy-Hornoch P, Baskin PK, et al: Gene Tests-Gene Clinics: genetic testing information for a growing audience. *Hum Mutat* 2002; 19: 501-9.
- 10) Dessens AB, Slijper FM, Drop SL: Gender dysphoria and gender change in chromosomal females with congenital adrenal hyperplasia. *Arch Sex Behav* 2005; 32: 389-97.
- 11) Mazur T: Gender dysphoria and gender change in androgen insensitivity or micropenis. *Arch Sex Behav* 2005; 34: 411-21.
- 12) Cohen-Kettenis PT: Gender change in 46,XY persons with 5-alpha-reductase-2 deficiency and 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase-3 deficiency. *Arch Sex Behav* 2005; 34: 399-410.
- 13) Nicolino M, Bendelac N, Jay N, et al: Clinical and biological assessments of the undervirilized male. *BJU Int* 2004; 93 (suppl 3) : 20-5.
- 14) Mendonca BB, Inacio M, Costa EM, et al: Male pseudohermaphroditism due to 5alpha-reductase 2 deficiency: outcome of a Brazilian Cohort. *Endocrinologist* 2003; 13: 202-4.
- 15) Migeon CJ, Wisniewski AB, Gearhart JP, et al: Ambiguous genitalia with perineoscrotal hypospadias in 46,XY individuals: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *Pediatrics* 2002; 110: e31.
- 16) Meyer-Bahlburg HF: Gender identity outcome in female-raised 46,XY persons with penile agenesis, cloacal exstrophy of the bladder, or penile ablation. *Arch Sex Behav* 2005; 34: 423-38.
- 17) Lee PA, Witchel SF: Genital surgery among females with congenital adrenal hyperplasia: Changes over the past five decades. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 1473-7.
- 18) Rink RC, Adams MC: Feminizing genitoplasty: state of the art. *World J Urol* 1998; 16: 212-8.
- 19) Farkas A, Chertin B, Hadas-Halpren I: 1-Stage feminizing genitoplasty: 8 years of experience with 49 cases. *J Urol* 2001; 165: 2341-6.
- 20) Baskin LS: Anatomical studies of the female genitalia: surgical reconstructive implications. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 581-7.
- 21) Crouch NS, Minto CL, Laio LM, et al: Genital sensation after feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: a pilot study. *BJU Int* 2004; 93: 135-8.
- 22) Meyer-Bahlburg HF, Migeon CJ, Berkovitz GD, et al: Attitudes of adult 46,XY intersex persons to clinical management policies. *J Urol* 2004; 171: 1615-9.
- 23) American Academy of Pediatrics: Timing of elective surgery on the genitalia of male children with particular reference to the risks, benefits, and psychological effects of surgery and anaesthesia. *Pediatrics* 1996; 97: 590-4.
- 24) Eroglu E, Tekant G, Gundogdu G, et al: Feminizing surgical management of intersex patients. *Pediatr Surg Int* 2004; 20: 543-7.
- 25) Alizai NK, Thomas DF, Lilford RJ, et al: Feminizing genitoplasty for congenital adrenal hyperplasia: what

- happens at puberty? *J Urol* 1999; 161: 1588-91.
- 26) Bailez MM, Gearhart JP, Migeon CG, et al: Vaginal reconstruction after initial construction of the external genitalia in girls with salt wasting adrenal hyperplasia. *J Urol* 1992; 148: 680-4.
 - 27) Mouriouand PD, Mure PY: Current concepts in hypospadiology. *BJU Int* 2004; 93 (suppl 3) : 26-34.
 - 28) Bettocchi C, Ralph DJ, Pryor JP: Pedicled pubic phalloplasty in females with gender dysphoria. *BJU Int* 2005; 95: 120-4.
 - 29) Grumbach MM, Hughes IA, Conte FA: Disorders of sex differentiation. In: Williams textbook of endocrinology, 10th edition, Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky K.S, eds, WB Saunders, Philadelphia, p842-1002, 2003.
 - 30) Hurt WG, Bodurtha JN, McCall JB, Ali MM: Seminoma in pubertal patient with androgen insensitivity syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 530-1.
 - 31) Rorth M, Rajpert-DeMeyts E, Andersson L, et al: Carcinoma in situ in the testis. *Scand J Urol Nephrol Suppl* 2000; 205: 166-86.
 - 32) Nihoul-Fekete C: The Isabel Forshall Lecture. Surgical management of the intersex patient: an overview in 2003. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 144-5.
 - 33) Warne GL, Grover S, Zajac JD: Hormonal therapies for individuals with intersex conditions: protocol for use. *Treat Endocrinol* 2005; 4: 19-29.
 - 34) Rogol AD: New facets of androgen replacement therapy during childhood and adolescence. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6: 1319-36.
 - 35) Ahmed SF, Tucker P, Mayo A, et al: Randomized, cross over comparison study of the short-term effect of oral testosterone undecanoate and intramuscular testosterone depot on linear growth and serum bone alkaline phosphatase. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004; 17: 941-50.
 - 36) Mayo A, Macintyre H, Wallace AM, Ahmed SF: Transdermal testosterone application: pharmacokinetics and effects on pubertal status, short-term growth, and bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 681-7.
 - 37) Weidemann W, Peters B, Romalo G, et al: Response to androgen treatment in a patient with partial androgen insensitivity and a mutation in the deoxyribonucleic acid binding domain of the androgen receptor. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 83: 1173-81.
 - 38) Martin CL, Ruble DN, Szkrybalo J: Cognitive theories of early gender development. *Psychol Bull* 2002; 128: 903-33.
 - 39) Clayton PE, Miller WL, Oberfield SE, et al: Consensus statement on 21-hydroxylase deficiency from the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *Horm Res* 2002; 58: 188-95.
 - 40) Warne G, Grover S, Hutson J, et al; Murdoch Childrens Research Institute Sex Study Group: A long-term outcome study of intersex conditions. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 555-67.
 - 41) Creighton SM: Long-term outcome of feminization surgery: the London experience. *BJU Int* 2004; 93 (suppl 3) : 44-6.
 - 42) Steiner E, Woernle F, Kuhn W, et al: Carcinoma of the neovagina: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2002; 84: 171-5.
 - 43) Schober JM: Long-term outcomes of feminizing genitoplasty for intersex. In: *Pediatric surgery and urology: long-term outcomes*. WB Saunders Co, London, (in press).
 - 44) Wisniewski AB, Migeon CJ, Meyer-Bahlburg HF, et al: Complete androgen insensitivity syndrome: long-term medical, surgical, and psychosexual outcome. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2664-9.
 - 45) Ramani P, Yeung CK, Habeebu SS: Testicular intratubular germ cell neoplasia in children and adults with intersex. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1124-33.
 - 46) Cools M, van Aerde K, Kersenaekers AM, et al: Morphological and immunohistochemical differences between gonadal maturation delay and early germ cell neoplasia in patients with undervirilization syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5295-303.
 - 47) Hannema SE, Scott IS, Rajpert-DeMeyts E, et al: Testicular development in the complete androgen insensitivity syndrome. *J Pathol* 2006; 208: 518-27.
 - 48) Small CL, Shima JE, Uzumcu M, et al: Profiling gene expression during the differentiation and development of the murine embryonic gonad. *Biol Reprod* 2005; 72: 492-501.
 - 49) Zucker KJ: Measurement of psychosexual differentiation. *Arch Sex Behav* 2005; 34: 375-88.

は得られていない。しかしながら、軽症とはいえ、高血圧、糖尿病、高脂血症などの生活習慣病や骨粗鬆症の二次的な発症背景要因になっている可能性が指摘されており、手術適応は個々の症例に応じて判断されるべきと考えられる。

(柳瀬敏彦)

4 先天性副腎皮質過形成症, 先天性副腎酵素異常症

congenital adrenal hyperplasia, congenital disorder of adrenal steroidogenesis

■概念

先天性副腎酵素異常症とは、副腎皮質ステロイド合成にかかわる酵素の異常により発症する疾患群をいい、このうちコルチゾール産生障害をもたらす、その結果起こる ACTH 過剰分泌により副腎が過形成を呈するものを先天性副腎皮質過形成症という。先天性副

腎皮質過形成症には、リポイド過形成症、 3β ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、 17α 水酸化酵素欠損症、 21 水酸化酵素欠損症、 11β 水酸化酵素欠損症と P450 オキシドレダクターゼ欠損症の 6 病型がある。いずれも副腎不全症状のほか、性分化異常症を呈する。

その他、先天性副腎酵素異常症として鉱質コルチコイド合成障害を起こすコルチコステロンメチルオキシダーゼ (CMO) 欠損症 I 型、II 型、さらには糖質抑制性高アルドステロン症がある (表 6-45, 図 6-24)。副腎性器症候群とは、副腎における酵素活性の先天性低下、あるいは後天的に副腎腫瘍によって起こる副腎性アンドロゲンの過剰産生の結果として起こる脱女性・男性化を主徴とする症候群である。先天性副腎皮質過形成症のうち副腎性アンドロゲンの過剰分泌をもたらす 21 水酸化酵素欠損症と 11β 水酸化酵素欠損症は、先天性副腎性器症候群とも呼ばれている。

■病因・病態生理

21 水酸化酵素欠損症が最も多くみられ、先天性副

表 6-45 先天性副腎皮質過形成症の責任遺伝子, 病型別症状と内分泌所見

病型	責任遺伝子 (染色体部位)	臨床症状	増加するホルモン	遺伝子変異
21 水酸化酵素欠損症 単純男性化型 塩類喪失型 遅発型	<i>CYP21A2</i> (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, にくび, 不妊	17-OH プロゲステロン 21-DOC, T, PRA, DHEA プレグナントリオール, プレグナントリオロン	30 kb 欠失, <i>656A/C-G</i> (イントロン 2) <i>Cluster</i> (エクソン 3), <i>I172N</i> (エクソン 4), <i>R356W</i> (エクソン 8), <i>P30L</i> (エクソン 1)
11β 水酸化酵素欠損症 古典型 遅発型	<i>CYP11B1</i> (8p21)	色素沈着, 男性化, 高血圧 男性化	11-DOC, 11-DOB アンドロゲン TH-S, TH-DOC	<i>W116X</i> (エクソン 2), <i>T318M</i> (エクソン 5), <i>R448H</i> (エクソン 8)
17α 水酸化酵素欠損症	<i>CYP17</i> (10p24.3)	性腺機能不全, 高血圧, 色素沈着	プロゲステロン, DOC, B, 18-OHB, 11-DOB, TH-DOC	<i>W17X</i> (エクソン 1), <i>S106P</i> (エクソン 2), <i>E194</i> (エクソン 3)
3β ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症	<i>3\beta</i> -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	プレグネノロン 17-OH プレグネノロン プレグナンジオール プレグナントリオール	<i>A82T</i> (エクソン 3), <i>V248N</i> (エクソン 4), <i>Y253</i> (エクソン 4)
リポイド過形成症	<i>StAR</i> (8p11.2) <i>CYP11A</i> (15q23-24)	塩喪失, 外性器女性化, 性腺機能不全		<i>O258X</i> (エクソン 7)
CMO欠損症 I 型	<i>CYP11B2</i> (8q21)	塩喪失	18-OHB	<i>5bpdel</i> , <i>L461P</i> , <i>G255T</i> , <i>G198A</i>
CMO欠損症 II 型	<i>CYP11B2</i> (8q21)	塩喪失	18-OHB	<i>A181T</i> , <i>V386A</i> , <i>T185I</i>
糖質抑制性高アルドステロン症	<i>5' CYP11B1/3' CYP11B2</i> (8q21)	高血圧	アルドステロン	
P450 オキシドレダクターゼ欠損症	<i>POR</i> (7q11.2)	副腎不全, 外陰部異常, 性腺機能低下, 先天性骨系統疾患, 妊娠母体の男性化	17-OH プロゲステロン	<i>R457H</i>

ンが合成できない。そのため生後早期から重篤な副腎不全症状を呈し、さらに外生殖器が遺伝的性にかかわらず女性型を呈する。XY 個体では精巣障害が早期に起こることから二次性徴の発達はみられないが、XX 個体では卵巣機能が温存されるためにほぼ正常の二次性徴の発達がみられ、さらには月経周期の出現が認められる。しかし、思春期年齢以降は次第に卵巣機能も廃絶し、高ゴナドトロピン性性腺機能低下症を呈する。

② 3βヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症

副腎および性腺の3βヒドロキシステロイド脱水素酵素が先天的に欠損することにより、グルココルチコイド、ミネラルコルチコイドおよび性ステロイドの合成障害とΔ5ステロイド(プレグネノロン、17-OH プレグネノロン、DHEA、それらの尿代謝産物)の過剰産生をきたす。症状として新生児期に塩類喪失症状を呈するものと、呈さないものがある。外生殖器は男児では女性化をきたし、女児の場合は正常あるいは軽度の男性化を示す。本症には古典型と遅発型とがある。

③ 17α水酸化酵素欠損症

副腎、性腺においてプレグネノロンあるいはプロゲステロンから17位の水酸化反応にて産生される17αヒドロキシプレグネノロンあるいは17αヒドロキシプロゲステロンの産生が障害され、さらには17、20位の側鎖切断反応、すなわち17、20リアーゼ反応を受けて産生される性ステロイドであるデヒドロエピアンドロステロンおよびアンドロステンジオンの合成が障害される。その結果、ミネラルコルチコイドの過剰分泌に伴う高血圧および性ステロイドの低下に伴う性腺機能不全がみられる。

④ 21水酸化酵素欠損症

酵素の障害の程度の違いにより臨床的に塩類喪失型 salt-wasting (SW)、単純男性化型 simple-virilizing (SV)、遅発型 nonclassical (NC) と cryptic 型の4つの病型に分類される。共通する症状は過剰な副腎性アンドロゲンによって起こるもので、酵素障害の程度が強い塩類喪失型、単純男性化型では出生時より遺伝的女児において陰核肥大、陰唇癒合、共通泌尿生殖洞などの外生殖器の男性化が起こる。酵素障害の程度が軽い遅発型では、出生時には無症状である。これら3病型とも無治療の男女において成長促進、骨年齢促進、早発恥毛、思春期早発症、生理不順などの症状がみられる。

塩類喪失型は、この男性化症状のほか、アルドステロン合成不全による低ナトリウム血症、高カリウム血症、ショックなどの循環不全、低血糖を示す重症型であり、早期の治療が必須である。単純男性化型は塩類喪失症状を伴わないものである。血清17ヒドロキシプロゲステロン、副腎性アンドロゲン、尿中プレグナントリオールの高値がみられる。女性仮性半陰陽を呈する代表的疾患である。CYP21A2にみられる遺伝子変異のうち、E3dl、E63a、E8RW、E8nonは完全に

酵素活性をなくす変異、I2g、E4INは5~15%の酵素活性を現す変異、E1PL、E7VLは20~40%酵素活性を現す変異である。完全に酵素活性を失わせる変異はそのほとんどが塩類喪失型に認められ、部分的に酵素活性を減少させる変異ではE4INが単純男性型に、またE1PL、E7VLが遅発型に多く分布している。I2gの変異では無症状から、単純男性型、塩類喪失型いずれの病型でもみられる(図6-25)。

⑤ 11β水酸化酵素欠損症

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がある。血清デオキシコルチコステロン、デオキシコルチゾール、アンドロゲンの高値がみられる。CYP11B1遺伝子異常は古典型のみに同定される。

⑥ P450オキシドレクターゼ(POR)欠損症

症状として、副腎不全、外陰部異常、性腺機能低下、Antley-Bixler(アントレー-ビクスラー)症候群という先天性骨系統疾患(頭蓋骨早期癒合、上腕骨橈骨癒合など)がみられる。また患者妊娠母体では、男性化などがみられる。副腎病変は、通常の生活では副腎不全症状をみることはないが、ストレス下で顕在化する。新生児スクリーニング時に17-OHPが高値を示すことがある。

⑦ コルチコステロンメチルオキシダーゼ欠損症Ⅰ型、Ⅱ型(CMO欠損症Ⅰ型、CMO欠損症Ⅱ型)

両者とも塩類喪失症状を示す。CMO欠損症Ⅰ型は、CYP11B2のナンセンス変異によって起こり、コルチコステロンから18ヒドロキシコルチコステロンへの変換が障害される。一方、CMO欠損症Ⅱ型はミスセンス変異によって起こることから、18ヒドロキシコルチコステロンからアルドステロンへの変換が障害されるが、P450ald活性がわずかながら機能しているため、アルドステロンの産生は完全には欠如していない。

⑧ 糖質抑制性高アルドステロン症

低レニン性高アルドステロン症による高血圧と低カリウム血症を呈し、糖質コルチコイド投与により正常化ないし改善する。

■ 診断・鑑別診断

新生児期に外生殖器の男性化がみられたら、染色体検査を行い性の確認を行う。また電解質検査、内分泌検査、画像検査を行う。低ナトリウム血症、高カリウム血症、アシドーシスがみられればアルドステロン分泌の低下が疑われる。内分泌検査としてコルチゾール、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)、17-KS、17-OHCSなどの尿中ホルモンの検査を行い、副腎酵素欠損の存在を確認する。

典型例の診断は症状、内分泌所見だけで容易に行え

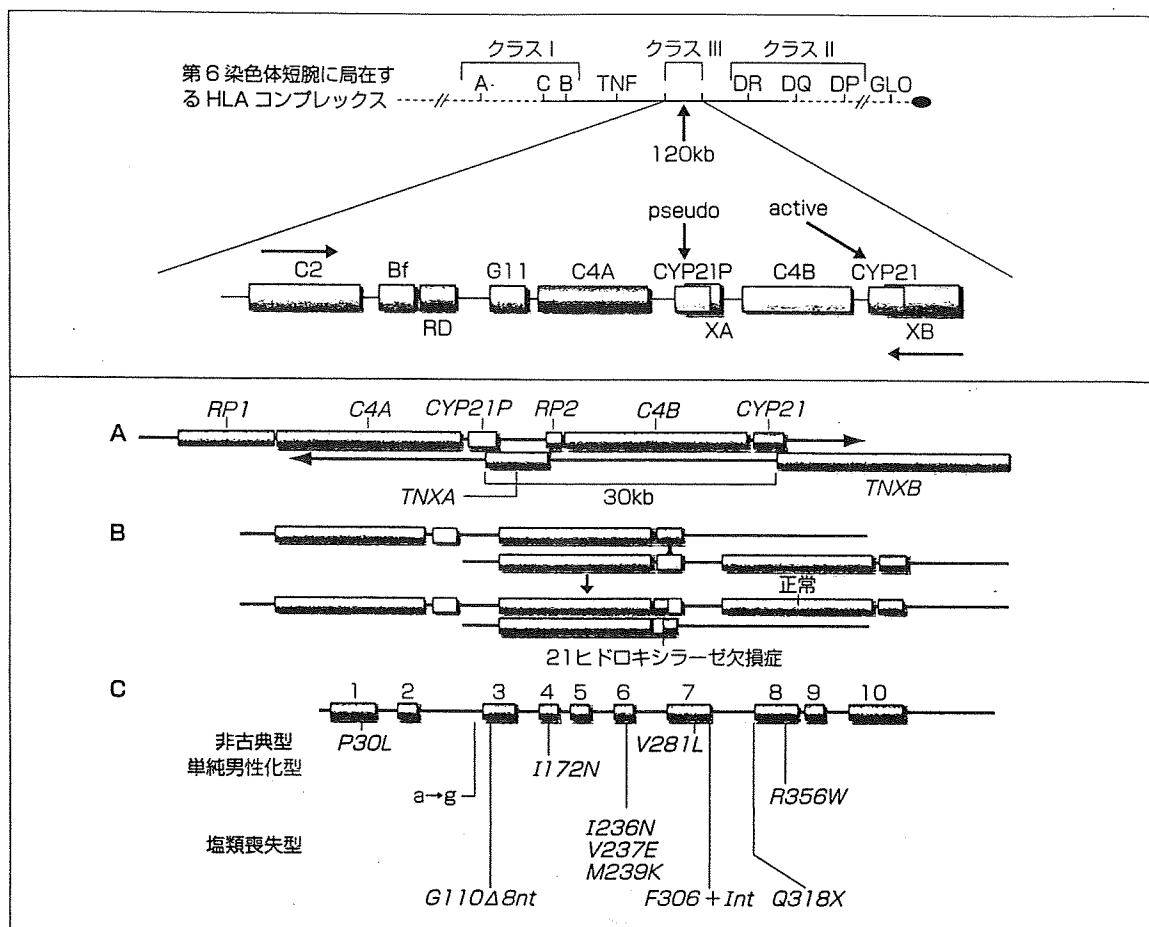


図6-25 21水酸化酵素の遺伝子構造と遺伝子変異

上段は、21水酸化酵素遺伝子の染色体局在と遺伝子構造を示す。下段には、同定されている遺伝子点突然変異を示す。変異遺伝子は偽遺伝子からの不等交差によるものである。(P30L: Pro30Leu, A→G: インtron 2のスプライスサイト変異, G110Δ8nt: 8塩基欠失, I172N: Ile172Asn, I236N: Ile236Asn, V237E: Val237Glu, M239K: Met239Lys, V281L: Val281Leu, F306+Int: 1塩基挿入, Q318X: Gln318のナンセンス変異, R356W: Arg356Trp)

(Speiser PW, et al: Congenital adrenal hyperplasia. N Engl J Med 349: 776, 2003 より一部転載)

るが、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て総合的に行うことが必要となる。先天性副腎皮質過形成症では、腹部MRI検査で副腎の過形成がみられる。その他、共通泌尿生殖洞の有無を検索する。副腎ステロイド合成異常症に属する疾患の病因遺伝子はすべてクローニングされているから遺伝子診断が可能であり、確定診断に有用である。年長児で外性器の男性化が認められたら、内分泌検査、画像検査で内分泌性腫瘍性病変の有無を確認する。

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

診断によって行う。女児における原発性腺機能低下症の鑑別診断として17α水酸化酵素欠損症を考慮する必要がある。

■治療・予後

治療は不足する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、また性分化異常に対する外科的処置が必要となる。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。成人では、生理的副腎皮質ステロイドであるヒドロコルチゾンではコントロールがうまくいかないことがあるため、合成副腎皮質ステロイドであるデキサメタゾン、プレドニゾンなどが用いられることがある。塩類喪失型においては鉱質コルチコイドの投与を必要とする。鉱質コルチコ

表 6-46 遺伝性あるいは家族性褐色細胞腫を呈する遺伝子変異と症候群, 悪性褐色細胞腫の頻度

遺伝子	RET	VHL	NF1	SDHD & SDHB
症候群	多発性内分泌腺腫症 2A 型 & 2B (multiple endocrine neoplasia type 2A & type 2B)	von Hippel-Lindau 病 (von Hippel-Lindau syndrome type 1)	von Recklinghausen 病 (neurofibromatosis type 1)	hereditary paraganglioma/pheochromocytoma syndrome
略名	MEN 2A & MEN 2B	VHL	NF-1	HPPS
主発生部位	副腎	副腎, 副腎外	副腎, 副腎外	副腎外, (副腎)
悪性頻度	3%	5%	11%	50%(SDHB)
随伴疾患	甲状腺髄様癌 副甲状腺機能亢進症	網膜血管芽腫 中枢神経系の血管芽腫 腎細胞癌	多発性カフェオレ斑 神経線維腫 神経膠腫	頸動脈小体腫瘍 傍神経節腫瘍

イドとして酢酸フルドコロチゾン 0.05~0.2 mg/日を, 分 2~3 で投与する. PRA (血漿レニン活性) を正常上限程度に維持するよう投与量を調節する. 1 歳ごろまでは食塩の補充が必要となる. 治療は, 適切な成長を維持することなどを目安とする. 糖質抑制性高アルドステロン症では通常, プレドニゾロンまたはデキサメタゾンを投与する.

外科的治療として女性仮性半陰陽を呈する 21, 11 β 水酸化酵素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 α 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 水酸化酵素欠損症では, 実際に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. さらに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 (カウフマン) 療法が行われる. 先天性リポイド過形成症の男児では異所性精巢の摘出を行う. 思春期以降では性ホルモン補充により二次性徴を出現させる.

予後は, ヒドロコロチゾンを服用していれば, 一般的に悪くない.

(藤枝憲二)

5 褐色細胞腫 pheochromocytoma

■概念

褐色細胞腫は副腎髄質に存在するクロム親和性細胞が腫瘍化したもので, カテコールアミンなどの種々の生理活性物質を生成分泌することで高血圧などの多彩な臨床症状を呈する. 大部分が腫瘍切除により治療可能であるが, 不適切な対応で致命的合併症をきたす例もある. 発症頻度は高血圧患者の 0.1~0.6% とまれで, 副腎偶発腫瘍の 5% 程度にみられ, 性差はなく 20~50 歳代に多くみられる.

■病理

副腎髄質は胎生期の神経堤 neural crest が交感神経母細胞→褐色芽細胞→髄質細胞と分化しながら副腎皮質内に遊走・進入して形成されたものである. カテコールアミン産生能を有する髄質細胞は重クロム酸カリウムで褐色調を呈することから, ここを発生母地とした腫瘍が褐色細胞腫と名づけられ, 1886 年に Fränkel によって初めて報告された. 副腎髄質と同様に交感神経母細胞→交感神経芽細胞→神経節細胞と分化して形成される器官として, 頸動脈小体, 大動脈傍体, 交感神経幹, 腹大動脈傍節 [Zuckerkindl (ツッカーカンドル) 器官] などの傍神経節がある. これらを発生母地とする腫瘍は頸胸部に好発して傍神経節腫 paraganglioma と呼ばれ, 大部分はカテコールアミン産生能を有さない. しかし, 腹部 (Zuckerkindl 器官, 腹腔内あるいは膀胱周囲の交感神経節) に好発する傍神経節腫はカテコールアミン産生能を有し, これらは副腎外褐色細胞腫と称されている. 本腫瘍はあらゆる大きさにわたって発見されるが, 有症状者では一般的に大きい. 腫瘍実質は内部に出血・壊死を認める例が多く, 剖面の性状が多様であることが特徴であり, 周囲に副腎皮質層を認めることがある. 組織学的には淡明な胞体をもつ腫瘍細胞が線維血管性隔壁によって胞巣状配列を示し, 免疫組織ではクロモグラニン A, NSE (神経特異エノラーゼ), S-100 などが陽性に染まる. 低分化傾向あるいは悪性度が高い腫瘍ではこれらの染色性が低く, Ki-67 (MIB-1) の染色率が高いが, 組織像のみで悪性度を判定することはきわめて困難であり, 他臓器転移をきたす悪性例は本症の 10% 程度に認められる.

また悪性例の頻度に加えて, 副腎外発症例, 両側性, 家族性, 小児例の頻度もそれぞれ本症の 10% 程度を占めるとされ, 従来「10% 病」と称され本症の特徴を理解するうえで有用であった. 病因遺伝子が明らかな家族性あるいは遺伝性褐色細胞腫も 10% 程度とされ, その他の散発性褐色細胞腫の多くは病因不明であった. しかし, 近年の臨床知見集積はこれらの頻度に変化を

III. 疾患

3. 急性副腎不全

a. 病因・病態

- コルチゾールおよびアルドステロンの絶対的あるいは相対的欠乏により、重篤なショック症状や電解質バランスの障害を呈して生命にかかわる緊急事態(表 1)
- 原発性と続発性に分類されるが、多くは慢性副腎不全を呈する疾患において発症する
- 発症時期に年齢特異性がある。小児期によくみられるものは、副腎出血、先天性副腎過形成症および先天性副腎低形成症によるもの、さらにグルココルチコイド投与によるステロイド消退症候群に基づくものなどである

表 1 副腎不全をきたしうる疾患

1. 主として新生児期・乳幼児期に発症するもの
A. 原発性
副腎低形成、無形成症(DAX-1, SF-1 異常症), ACTH 不応症, 副腎酵素欠損症(先天性副腎過形成症, アルドステロン欠損症), 偽性低アルドステロン症, 副腎白質ジストロフィー, Wolman 症候群, 副腎出血
B. 続発性
無脳症, 下垂体低形成・無形成, 下垂体前葉機能低下症(PROP-1, HESX-1, LHX4 など), ACTH 単独欠損症, CRH 欠損症
2. 幼児期以降に発症するもの
A. 原発性
Addison 病, 副腎摘出, 副腎外傷, 動脈血栓による副腎出血, 副腎出血を伴う重症感染症, Waterhous-Friderichsen 症候群
B. 続発性
間脳・下垂体異常による ACTH 分泌不全(間脳下垂体部の破壊性病変, 腫瘍, 下垂体出血, 下垂体摘出など), 医原性(steroid withdrawal syndrome, ACTH 長期使用後), 薬剤によるもの(グルテチミド, アミノグルテチミド, メトロピン, o,p-DDD)

b. 症状・身体所見

- 臨床症状は非特異的で多彩である。症状はコルチゾール不足とアルドステロン不足による症状に分けられ、食欲不振、嘔気、嘔吐、下痢、脱水、循環血液量減少、低血圧、ショック、筋力低下、麻痺、徐脈、不整脈、心停止、低血糖などがみられる
- 原因により副腎不全症状の出現年齢や症候に特徴がある
- 新生児の副腎出血は、生後 2~3 日に発症する
- 先天性副腎過形成症・低形成症では生後 1 週間ぐらまでは症状の発現がないことが多い。先天性副腎過形成症では、皮膚色素沈着と男性化症状(女児で陰核肥大、共通泌尿生殖洞など)がみられる
- 副腎低形成症では、約半数に色素沈着がみられない
- 副腎出血では、副腎不全症状と出血症状がみられる
- 先天性下垂体機能低下症は原発性に比べて症状は軽く、ミネラルコルチコイド欠乏症状はなく、他の下垂体ホルモン不足があればその症候が認められる
- 年長児では慢性副腎不全が多い
- 他の疾患に罹患したり、グルココルチコイドの投与を急に中止したり、また下垂体、視床下部の病変、髄膜炎菌の菌血症のような重症感染などにより発症する

c. 検査・診断

- 治療開始前に必ず採血して血清、血漿を保存する。血中 ACTH、コルチゾールの測定を行う。ACTH 高値・コルチゾール低値であれば副腎原発性で、ACTH 低値であれば続発性と診断しうる
- その他、血清電解質、血糖、血液ガス、CBC、GOT、GPT、LDH、クレアチニン、コレステロールを検査する
- 高 K 血症があり、血清 Na が正常かあるいは低下していて、血清 Na/K 比が 30 以下であれば副腎不全の存在が疑われる。血糖値は、ステロイド作用不足により糖新生が低下するので多くの場合低値となる。高 K 血症があるとテント状 T 波の増高をみる

- アルドステロン欠乏の診断は血漿レニン活性の測定が役立つ。欠乏でレニン活性は上昇する
- 必要に応じて迅速 ACTH 負荷試験を実施し、副腎不全の証明と病型診断を行う。この際、尿中ステロイド分析が有用である

d. 治療と処方例

- 治療の基本方針は、急性副腎不全の治療は一刻を争うもので、原因の如何を問わず、また検査結果を待たず治療を開始することである
- 治療の原則は、十分なグルココルチコイドの補充と、水・電解質バランスの正常化による循環不全の改善にある
- 輸液療法は生理食塩液 (Na 90 mEq/L, Cl 130 mEq/L) と 10%ブドウ糖液 (乳幼児), 5%ブドウ糖液 (年長児) 1:1 混合液を主成分とし, $[K^+]$ を含まない液を用い, 20~40 mL/kg を最初の 2 時間で注入し, 以後 120~150 mL/kg を 24 時間で点滴する
- ステロイドの投与はグルココルチコイドとミネラルコルチコイド双方の作用を持つコルチゾール製剤を使用する。10~20 mg/kg (最大 100 mg) をワンショットで注入する (乳幼児では 25 mg/回, 年長児では 50~100 mg/回)
- 急性副腎不全が改善されたら、適宜 $[K^+]$ を含んだ維持輸液に変更し、経口摂取が可能となればステロイド維持療法に移行する。コルチゾール 100~200 mg/m²/日を分 3 で経口投与し、以後漸減し 3~4 週間で維持療法に移行する
- 維持療法は、ヒドロコルチゾン (コートリル®) を乳児期には 20~40 mg/m²/日、幼児期 15~30 mg/m²/日、学童期 15~25 mg/m²/日を目安として投与する。必要量には個人差が大きいので、内分泌所見、慎重、体重増加率、骨成熟などを指標として症例ごとに調整する。年長者には就寝前にデキサメサゾン 0.4 mg を投与する。発熱時、ストレス時にはヒドロコルチゾン投与量を 2~3 倍にする
- 塩類喪失があればフロリネフ® を投与する。新生児期では 0.025~0.05 mg/日 で開始する。維持量は各年齢で 0.025~

0.2 mg/日 で投与する

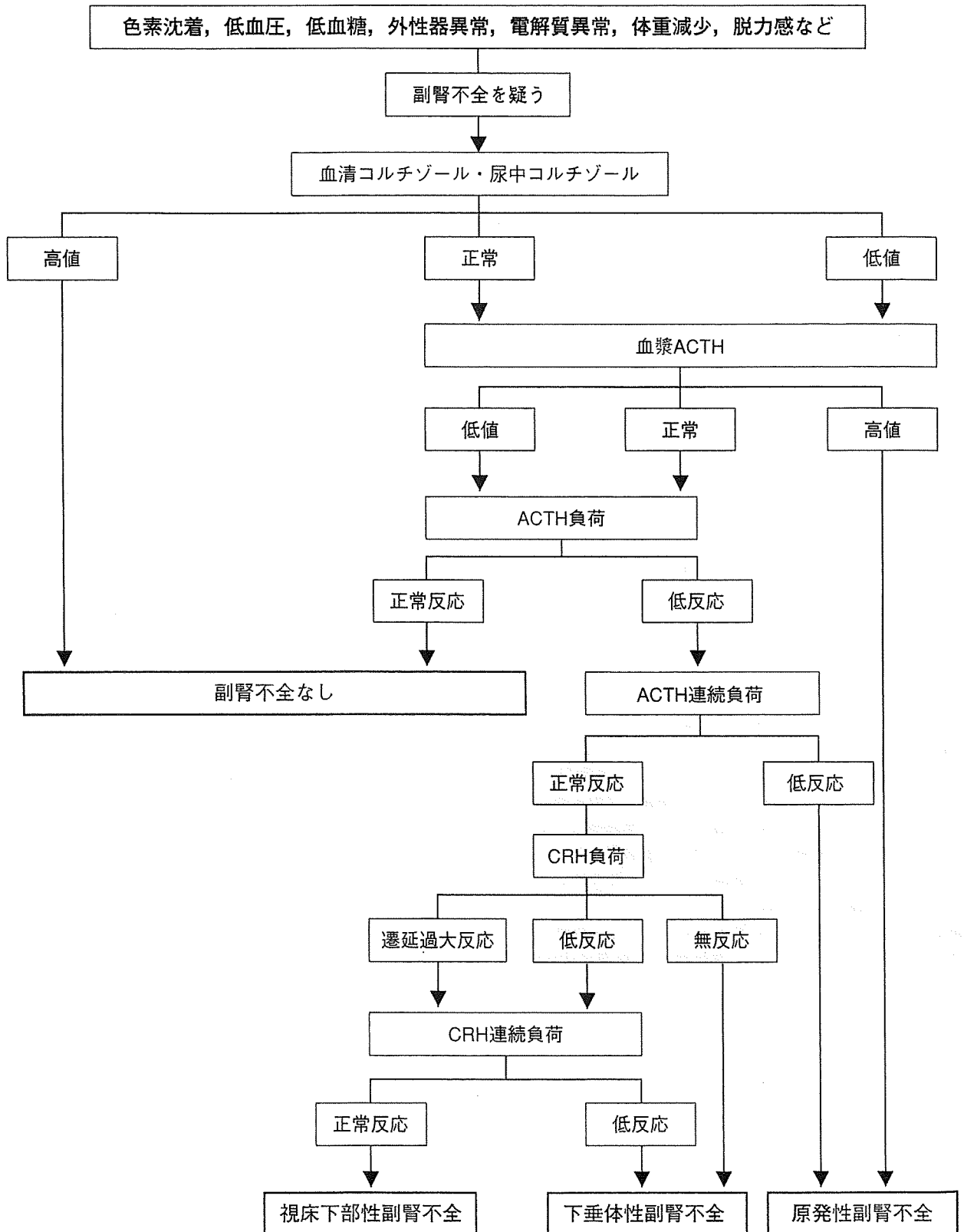
文 献

- 1) 藤枝憲二: 副腎ステロイド合成酵素異常症の診断基準・病型分類・重症度, 内科 95: 1835-1839, 2005
- 2) Fujieda K, Tajima T: Molecular basis of adrenal insufficiency. *Pediatr Res* 57: 62R-69R, 2005

副腎不全

向井徳男 藤枝憲二* 旭川医科大学医学部小児科学講座 *同教授

副腎不全の鑑別診断フローチャート



概念

副腎におけるステロイド分泌能が低下し、生体の必要量を供給できない状態を副腎不全(副腎皮質機能低下症)という。臨床経過より慢性副腎不全と、慢性副腎不全の急性増悪を含めた急性副腎不全(副腎クリーゼ)に分かれる。副腎不全を呈する疾患は、①原発性、②下垂体性(ACTH分泌低下)、③視床下部性(CRH分泌低下)に分類される。頻度の高い疾患ではないが、診断・治療の遅れにより病態の重篤化を招き、不幸な転帰をとる場合がある。また、特異的な局所症状がないため見過ごされた

り、誤診されたりする可能性があるため、副腎不全の可能性を念頭に置いて診療にあたることが重要である。

症状・症候

急性副腎不全では悪心、嘔吐、血圧低下、意識障害、発熱、ショック、呼吸困難、チアノーゼなど非特異的症候、あるいは消化器(下痢、腹痛)、神経(痙攣)、循環器疾患を思わせる臨床症状の頻度が高い。また、原発性副腎皮質機能低下症ではACTHの過剰分泌のために色素沈着をきたす場合がある。慢性副腎不全では易疲労感、食欲不振、体重減少、脱力感、脱

毛、月経異常などの非特異的症候や無気力、無関心、不安感などの精神症状を呈する場合が多い。

必須検査項目・鑑別診断

血糖、電解質、コルチゾール(血清・尿中)、ACTH、血液ガス分析、CBC、BUN、Cr、PRA、アルドステロン、心電図、ACTH負荷試験、CRH負荷試験、頭部・腹部(副腎)MRI、17-OHプロゲステロン、性ステロイド、染色体検査(遺伝的性の確認)、遺伝子診断など。

その他、内分泌疾患を含めた既往歴や、ステロイド剤の治療歴を聴取することが重要である。

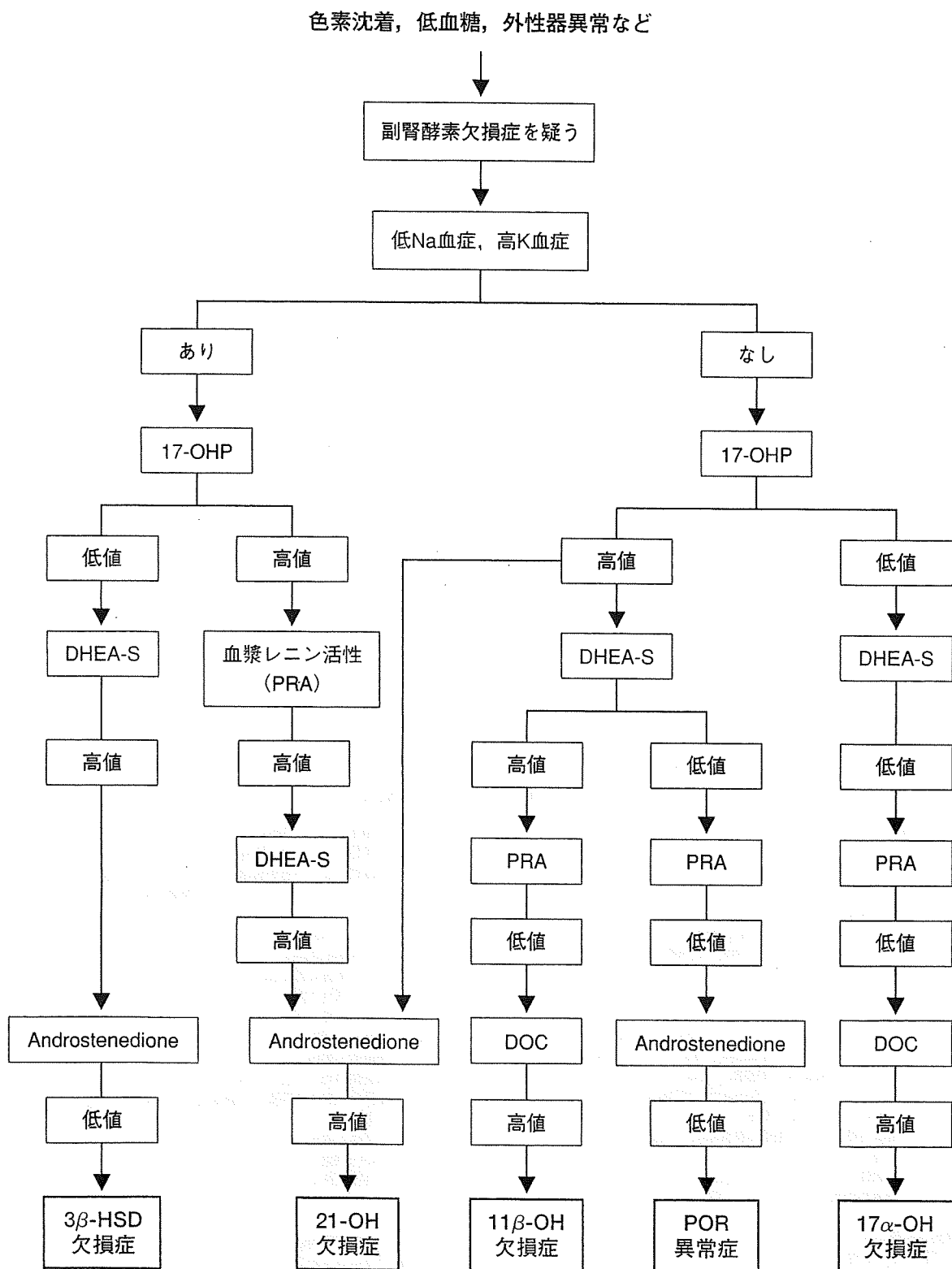
表. 副腎不全の原因疾患

1) 原発性副腎不全	
先天性	感染症：結核、真菌症など
先天性副腎皮質過形成症	血管性病変：出血、梗塞、Sheehan症候群など
先天性副腎低形成症	腫瘍性病変：下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫、胚芽腫、ラトケ嚢胞、empty sella、悪性腫瘍の転移など
先天性低アルドステロン症	外傷
パルオキシソーム病：副腎白質ジストロフィー、Zellweger症候群	医原性：薬剤性、手術、放射線
ACTH不応症	ACTH単独欠損症
Triple-A(Allgrove)症候群	先天性下垂体形成異常
後天性	リンパ球性下垂体炎
特異性副腎萎縮：アジソン病、Schmidt症候群、HAM症候群、AIRE、CTLA-4異常症など	全身性疾患：サルコイドーシス、Hand-Schuller-Christian病など
感染症：副腎結核、真菌症、AIDS、Waterhouse-Friderichsen症候群など	視床下部性(3次性)
血管性病変：出血、梗塞	感染症：結核など
腫瘍性病変：悪性腫瘍の副腎転移、嚢胞	血管性病変：出血、梗塞
外傷	腫瘍性病変：胚芽腫、頭蓋咽頭腫、悪性リンパ腫、悪性腫瘍の転移など
医原性：薬剤性、手術、放射線	外傷
全身性疾患：サルコイドーシス、アミロイドーシスなど	医原性：薬剤性、手術、放射線
	CRH欠損症
	全身性疾患：サルコイドーシス、ヒストオサイトーシスなど
2) 続発性副腎不全	
下垂体性(2次性)	3) その他
	ステロイド離脱症候群
	原発性グルココルチコイド不応症

副腎酵素欠損症

向井徳男 藤枝憲二* 旭川医科大学医学部小児科学講座 *同教授

副腎酵素欠損症の鑑別診断フローチャート



概念

副腎皮質では3種類のステロイドホルモンが合成される。①塩類調節に重要な役割を果たす鉱質コルチコイド、②生命維持、ストレス反応に重要な働きをする糖質コルチコイド、③性発達に関係する副腎性アンドロゲン(性ステロイド)である。これらステロイドホルモンはコレステロールを原料として種々の酵素を介して合成される。副腎酵素欠損症は、このステロイドホルモンの合成過程に関与する酵素が先天的に欠損することで起こる病気である。発症の大部分は新生児期～乳児期であるが、遅発型は幼児期以降になって発症する。責任酵素の欠損は遺伝子異常によることが明らかとなっている。21-水酸化酵素欠損症(21-OHD)は1989年より新生児マススクリーニング対象疾患の1つで、発症頻度は1.5万～2万人に1人である。

症状・症候

先天性副腎過形成症ではコルチ

ゾールとアルドステロンが不足することから、低血糖、食欲不振、易疲労感、低血圧、塩喪失、循環障害、ショックなどがみられる。電解質異常として低ナトリウム血症、高カリウム血症がみられ、またACTH過剰による症状として皮膚の色素沈着もみられる。その他病型によりさまざまな外性器異常がみられるが、性ステロイド過剰による外性器異常として女児外性器の男性化(陰核肥大、共通泌尿生殖洞など)、逆に性ステロイド不足による異常として男児に尿道下裂、停留睪丸や女性型外性器などがみられる。男児のリポイド過形成症、3 β -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症(3 β -HSDD)、17 α -水酸化酵素欠損症(17 α -OHD)では、性ステロイド不足が起こることから外性器は女性化の異常を示し、一方、女児の21-OHD、11 β -水酸化酵素欠損症(11 β -OHD)では外性器の男性化の異常がみられる。新生児期から治療をうけていない場合には男女とも思春期早発症がみられることがある。さらに女児の

3 β -HSDDでは性ステロイドが増加することから外性器の男性化がみられる。女児の17 α -OHDでは女性ホルモンが不足することから二次性徴発達不全や無月経がみられる。11 β -OHDではDOCの過剰から高血圧がみられる。その他、鉱質コルチコイドが不足する18-水酸化酵素欠損症、18-水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症ではアルドステロン不足のみの異常であることから低血圧、塩喪失などの症状が主にみられる。

必須検査項目・鑑別診断

染色体検査(遺伝的性の確認)、電解質、コルチゾール、ACTH、PRA、アルドステロン、17-OHプロゲステロン、性ステロイド、尿中ステロイドプロファイル、ACTH負荷試験、遺伝子診断、腹部(副腎)MRIなど。

その他

主として遺伝子異常による先天性副腎低形成症も、副腎皮質ホルモンの合成障害をきたす。

表. 副腎酵素欠損症の分類

病型	責任酵素・蛋白	責任遺伝子(染色体)	臨床症状
先天性副腎皮質過形成症			
21-水酸化酵素欠損症	P450c21	CYP21(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, 不妊, ニキビ
単純男性化型 塩喪失型 遅発型(非古典型)			
11 β -水酸化酵素欠損症	P450c11 β	CYP11B1(8p21)	色素沈着, 男性化, 高血圧 男性化
古典型 遅発型			
3 β -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症	3- β HSD	3- β HSD(1p13.1)	尿道下裂・停留精巣, 軽度陰核肥大などの女性男性化, 色素沈着
17 α -水酸化酵素欠損症	P450c17 α	CYP17(10q24.3)	性腺機能不全, 高血圧, 色素沈着
リポイド過形成症(Prader病)			塩喪失, 女性化, 性腺機能不全, 色素沈着
StAR異常症	StAR	StAR(8p11.2)	
P450scc(CYP11A1)異常症	P450scc	CYP11A1(15q23-q24)	
P450 oxidoreductase (POR)異常症	POR	POR(7q11.2)	外陰部異常, 性腺機能低下, 副腎不全, 先天性骨系統疾患(Antley-Bixler症候群), 患者妊娠母体の男性化
その他			
18-水酸化酵素欠損症	P450c18	CYP11B2(8q21)	塩喪失, 低血圧
(附)			
先天性副腎低形成症			
X連鎖性: DAX-1/AHC異常症	DAX-1/AHC	NR0B1(Xp21.3-p21.2)	副腎不全, 性腺機能低下, 精子形成異常
常染色体性: SF-1異常症	SF-1/Ad4BP	NR5A1(9q33)	副腎不全(一部), 女性化, 性腺機能低下

第7章

副腎疾患

A. 副腎の発生・分化

副腎は腎上極に存在する三角錐形の内分泌腺で中胚葉由来の皮質と外胚葉由来の髄質よりなる。ヒト成人では副腎皮質は、組織学的に三層〔外側被膜直下に球状層(zona glomerulosa)、中間に束状層(zona fasciculata)、内側に網状層(zona reticularis)]に分かれる(図1a)。球状層は皮質の約5%を占め、ミネラルコルチコイドを分泌し、束状層は皮質の約70%を占め、おもにグルココルチコイドを分泌する。網状層は内側の25%を占め、副腎性アンドロゲンを分泌する。

胎児期の副腎皮質は成人副腎と異なり、特有な胎児層と成人型副腎皮質と類似した永久層、さらに形態学的に胎児層、永久層の両細胞に類似する移行層より構成される^{1,2)}(図1b)。この移行層は妊娠初期には胎児層と機能的に同一であるが、妊娠25~30週以降にコルチゾール産生を行うと考えられている。副腎皮質とステロイドホルモン産生細胞を内部に保有する生殖腺は共通の原基から分化していく。副腎・生殖腺共通原基に始原生殖細胞が侵入し、その後、副腎皮質原基と生殖腺原基とが分離していく。副腎皮質原基から胎児皮質が形成される途中に交感神経から由来する神経堤細胞が副腎の内方に侵入し、そこで細胞索や細胞集団をなして配列する。これら神経系の細胞が副腎髄質となるが、クロム塩で褐色に

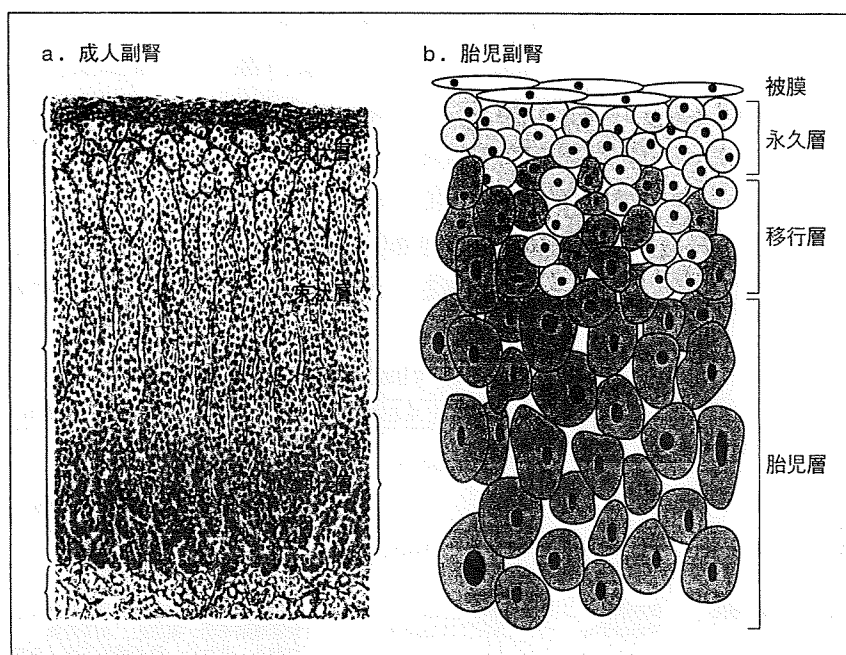


図1 胎児副腎と成人副腎

[Messiano S, et al.: Developmental and function of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev* 18: 378-404, 1997]

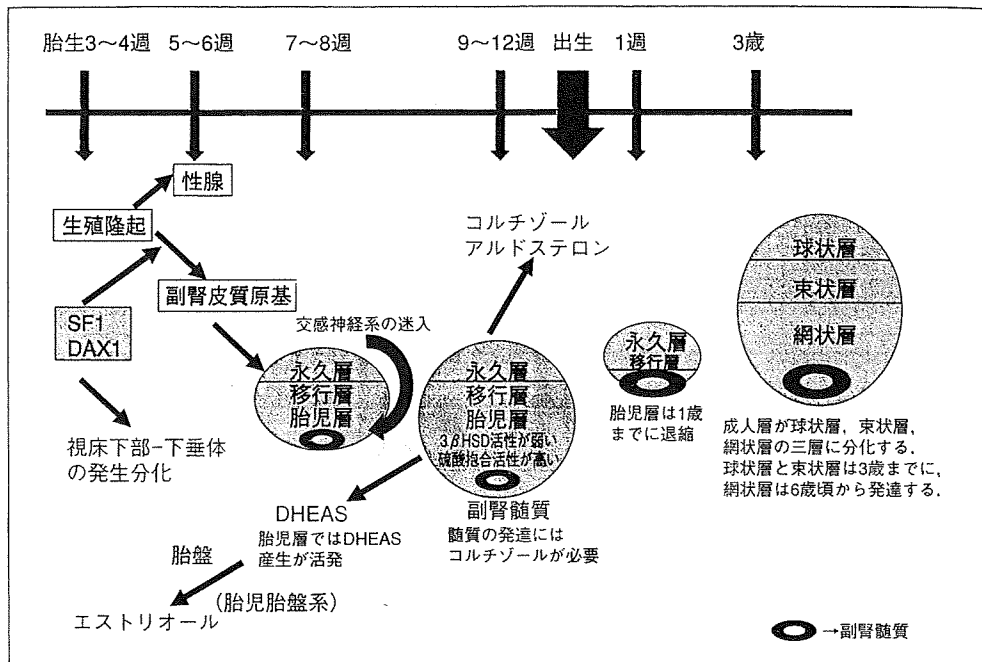


図2 副腎の発生・分化

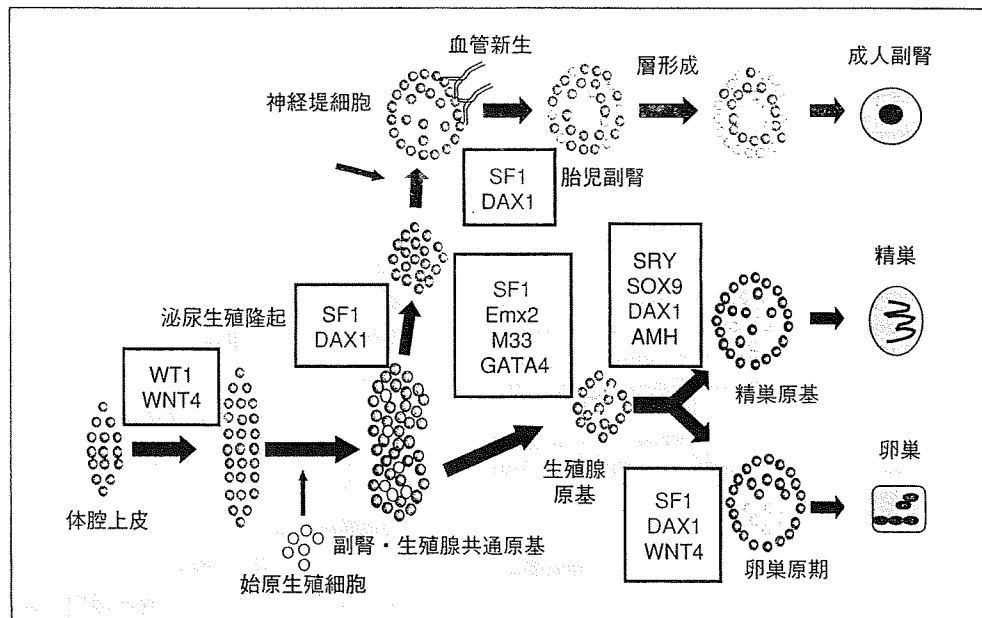


図3 副腎発生にかかわる転写因子

[Fujieda K, et al. : Molecular basis of adrenal insufficiency. *Pediatr Res* 57 : 62-69, 2005]

染まることからクロム親性細胞(chromaffin cells)ともよばれる。神経堤細胞が侵入すると同時に副腎皮質は被膜化される。さらに血管新生などの発生過程や、副腎皮質細胞群の内部で層構造を形成する過程を経て、副腎の分化が進むとされる²⁻⁴⁾(図2)。

ヒト胎児では、副腎性腺共通原基は、在胎4週時

に泌尿生殖隆起と背側腸間膜の間に体腔上皮肥厚として現れる(図3)。胎生2ヶ月にはじまり、まず中皮細胞が増殖を開始し、下層の間葉へ侵入する。ここで中皮細胞は分化し、胎生皮質を形成する。その後中皮からの遊走細胞がさらに間葉に侵入し、胎生皮質を取り囲むようになる。妊娠中期には胎生皮

質を取り囲む細胞が永久皮質(成人の副腎皮質)となる definitive cortex を形成する。胎生期の副腎皮質の大半は胎生皮質である。このような複雑な発生・分化過程においては、数多くの因子(転写因子や増殖因子など)がかかわっており、時間的・空間的に複雑な発現様式が想定されているが、まだ未解明の部分が多い。転写因子として、WT1, SF1, DAX1, CITED2, WNT4 などが同定されている²⁻⁵⁾(図3)。

胎生期の胎生皮質は胎生6ヶ月頃より急速に増大し、出生まで成長を続ける。このときの副腎重量は約1.5gとなり、総体重比では成人の約35倍に相当する。出生後、形態的にも機能的にも大きな変化を示す。出生時、副腎重量は左右合計で平均6gであるが、生後数日間のうちに退縮し、生後6ヶ月以降では全く永久副腎にかわってしまう。このときの副腎重量は左右合計5gである。胎生皮質は退縮し、生後2ヶ月で1/4の大きさに、生後1年までに消失するといわれている。出生時に永久皮質球状層、および束状層は組織学的に識別できるまで発達している。一方、網状層は6歳頃から出現し、15歳以上で完全に分化する。胎児期副腎では、3 β HSDの活性が低い。このため胎児-胎盤系を形成し、ステロイド産生を行っている(図2)。

参考文献

- 1) Messiano S, et al. : Developmental and function of the primate fetal adrenal cortex. *Endocr Rev* 18 : 378-404, 1997
- 2) Fujieda K, et al. : Molecular basis of adrenal insufficiency. *Pediatr Res* 57 : 62-69, 2005
- 3) Else T, et al. : Genetic analysis of adrenal absence : agenesis and aplasia. *Trends Endocrinol Metab.* 16 : 458-468, 2005
- 4) Hammer O, GD, et al. : Minireview : transcriptional regulation of adrenocortical development. *Endocrinology.* 146 : 1018-1024, 2005
- 5) Hatano O, et al. : Identical origin of adrenal cortex and gpnads as revealed by expression profiles of Ad4BP/SF-1. *Genes Cells* 1 : 663-671, 1996

(藤枝憲二)

B. 副腎ホルモン産生・作用

1) 副腎ホルモン産生

副腎皮質でのステロイドホルモンの生合成はコレステロールからはじまる。副腎皮質細胞は酢酸からコレステロールを合成できるが、大部分は血中の

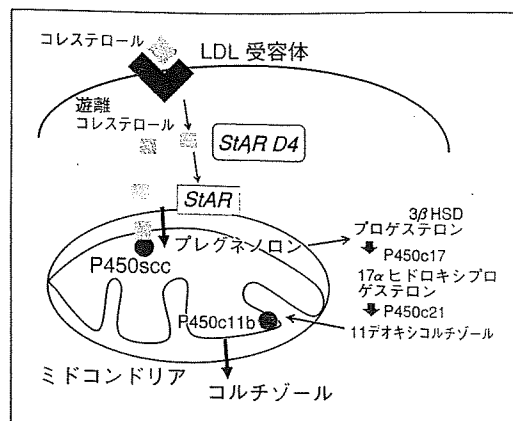


図4 副腎皮質細胞でのコレステロールの取り込み

LDL コレステロールが細胞表面の LDL 受容体を介したエンドサイトーシスによって細胞質内に取り込まれた LDL コレステロールエステルがコレステロールエステラーゼによって分解され、遊離コレステロールとなりステロイド産生に供給される。ヒトにおいては HDL コレステロールもステロイドホルモン産生に重要な働きをする¹⁻³⁾(図4)。たとえば無 β リポ蛋白血症、遺伝性アポリポ蛋白 B 欠損症、家族性高コレステロール血症患者において副腎不全がみられないことから示唆される。

ステロイドホルモンは、ミクロゾームとミトコンドリアを往復しながら五つのチトクロム P450 (P450scc, P450c21, P45011 β , P450c18 (ald), P450c17) と 3 β 水酸化ステロイド脱水素酵素(3 β HSD)で触媒されることによって、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の3種のステロイドホルモンが産生される^{1,2,4,5)}(図5)。表1にステロイドホルモン生合成にかかわるチトクロム P450 酵素をまとめた。ステロイドホルモン合成の律速段階はコレステロール→pregnenolonの反応である。この過程は、①コレステロールエステルの分解、②ミトコンドリア内への転送、③C20-C22 側鎖の切断、④生じたpregnenolonを細胞質内へ転送の4段階に分けられる。細胞質からミトコンドリアへのコレステロール取り込みには StAR(steroidogenic acute regulatory protein)が関与する。コレステロールは StAR の作用により細胞質からミトコンドリア内膜に運ばれコレステロール側鎖切断酵素(P450scc)などの作用によりpregnenolonが合成される^{1,3)}(図5)。その後 3 β 水酸化ステロイド脱水素酵素(3 β HSD)、17 α 水酸化酵素(P450c17)、21 水酸化酵素(P450c21)、11 β 水酸化酵素(P45011 β)などの作用を受ける。

