

P11B2)の二つのアイソザイムをコードする。P450c18 (ald)は副腎皮質球状層のみに発現するため、アルドステロン合成は球状層において行われる。

P450arom(CYP19A1)は主に性腺、脂肪組織などのミクロゾームに存在しアンドロゲンからエストロゲンへの変換を司る。チトクロム P450 酵素には、Type I と Type II がある。Type I はミトコンドリアに局在しアドレノドキシシン、アドレノドキシシンレダクターゼを電子伝達系として使用する。ヒトでは I 型酵素は、CYP11A1 (P450sc), CYP11B1 (P450c11β), CYP11B2 (P450c11AS) などである。II 型酵素はチトクロム酵素の大部分を占め、滑面小胞体(smooth endoplasmic reticulum)に局在する。II 型はチトクロム P450 オキシドレダクターゼ(POR)を使用する。II 型酵素は CYP17A1 (P450c17), CYP21A2 (P450c21), CYP19A1 (aromatase, P450arom) である。

ミクロゾーム P450 酵素の電子伝達系として P450 オキシドレダクターゼがあるが、POR は、ミクロゾームの電子伝達を支配し、ミクロゾームに存在する 21 (CYP21A2), 17α(CYP17A1)水酸化酵素、アロマトラーゼ(CYP19A1)酵素などを含むすべての P450 酵素およびスクワレンエポキシゲナーゼなどの複数の非 P450 酵素の活性化に必須である。

b. 水酸化ステロイド脱水素酵素群とは

$\text{NAD}^+/\text{NADP}^+$ をコファクターとして水酸化ステロイドの還元(脱水素)を触媒する酵素である。

- ①3βHSD: HSD 活性と Δ5 ステロイドを Δ4 ステロイドに変換する働きをもつ。二つのアイソザイムが存在する。Type II は副腎と性腺に、Type I は胎盤、乳腺、脂肪組織などで発現する。
- ②11βHSD: 二つのアイソザイムが存在し、11βHSD1 は肝臓、脂肪組織、肺、性腺、脳などで発現しレダクターゼ活性、11βHSD2 はおもに腎臓、胎盤などで発現しコルチゾールからコルチゾン(不活性化型)へのデヒドロゲナーゼ活性を有する。
- ③17βHSD: アンドロステンジオンからテストステロン、DHEA からアンドロステジオール、エストロンからエストラジオールの合成を触媒する。

2) 副腎皮質ホルモンの作用

グルココルチコイドはコルチゾールが主体であるが、そのコルチゾールはストレスから生体を防御するなど、生命維持に最も重要なホルモンである。糖質、蛋白質、脂質の代謝作用、免疫機能作用、水・電解質、血圧調節作用、骨・中枢神経・Ca 作用に対して多彩な作用を有する。また、ほかのホルモン作

用を修飾し、多彩な許容効果(permissive effect)を示す。糖代謝では、糖新生を促進する。蛋白の異化の促進、脂質を分解し、脂肪酸グリセロールの産生を亢進する^{2,6)}。

ミネラルコルチコイドのおもな標的臓器は腎臓で、そのほか腸管、汗腺、唾液腺、脳などである。基本的な作用はミネラルコルチコイド受容体を介して腎遠位尿細管において Na^+ の再吸収を促進し、 K^+ や H^+ の排泄を促進する。その結果 Cl^- 、水の貯留を促す^{2,6)}。

副腎アンドロゲンは、弱い男性ホルモン作用を有し、思春期頃から上昇し、陰毛の発症に関与する。C19 ステロイドの総称で、おもなものは DHEAS および DHEA でその 90% は副腎で合成される。DHEA は生体内で活性型アンドロゲンである T、または芳香族化されエストラジオールへ変換されて作用する。

3) 副腎皮質ホルモンの分泌調節

束状層におけるグルココルチコイドの産生は ACTH によって調節されている。ACTH は視床下部 CRH によって正に調節され、グルココルチコイドによって負に調節されている。ACTH 分泌は AVP によっても分泌が促進される。ACTH はパルス状に分泌され日内変動を示し、夜間は低く、早朝から上昇して朝 6 時頃にピークとなる。ACTH の血中半減期は 5~10 分程度である。コルチゾールは ACTH とほぼ同期した日内変動を示す^{1,2,6)} (図 6)。

アルドステロン合成はレニン-アンギオテンシン系で調節されている。レニンは腎の傍糸球体装置より分泌され、アンギオテンシン I (AT I) の合成を促進し、合成された AT I はアンギオテンシン変換酵素 (ACE) により AT II へ変換される (図 7)。AT II は血管収縮作用と副腎でのアルドステロン合成促進作用を有する。アルドステロンは新生児・乳幼児期では高値を示し、その後低下する。水分バランス、姿勢、ストレスでも変動する^{1,2,6)}。

副腎性アンドロゲンは、おもに ACTH により分泌調節が行われている。網状層の発達とともに分泌がみられる。特異的分泌調節因子が想定されているがいまだ同定されていない。

参考文献

- 1) Miller WL: The adrenal cortex and its disorder. In: Brook CGD, Hindmarsh PC (eds), *Clinical Pediatric Endocrinology*. 4th ed, Blackwell Science, London, 321-376, 2001
- 2) Orth DN, et al.: The adrenal cortex. In: Wilson JD, Foster DW (eds), *Text Book of Endocrinology*. 8th ed, W. B. Saunders, Philadelphia 487-619, 1992

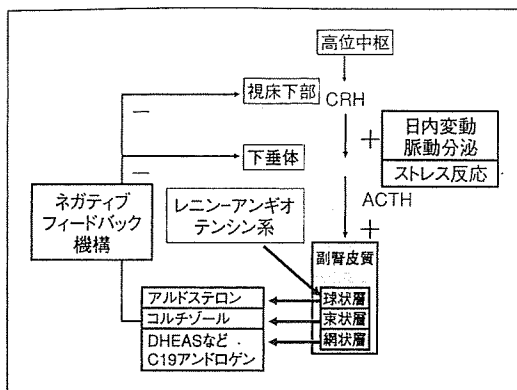


図6 視床下部-下垂体-副腎系の制御

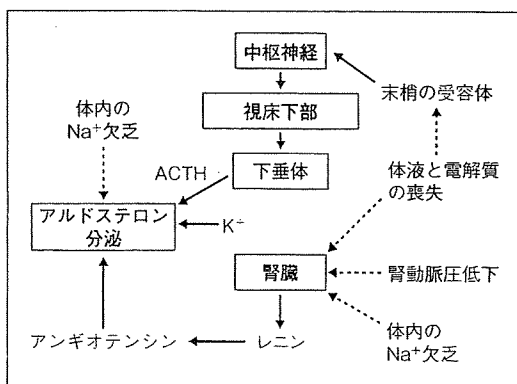


図7 アルドステロン合成と分泌調節

- 3) Miller WL: Steroidogenic acute regulatory protein (StAR), a novel mitochondrial cholesterol transporter. *Biochim Biophys Acta* 1771: 663-676, 2007
- 4) Hall PF: Cytochromes P450 and the regulation of steroid synthesis. *Steroids* 48: 131-196, 1986
- 5) 藤井義明, 他: チトクローム P450. 蛋白質・核酸・酵素 30: 789-796, 1985
- 6) 佐久間康夫: 副腎. 佐久間康夫(編), 内分泌生理学講義. 丸善, 103-122, 1999

(藤枝憲二)

C. 副腎皮質機能低下症

1 先天性原発性副腎皮質機能低下症

機能低下症は、副腎原発性と視床下部-下垂体の異常による続発性に分けられる。続発性は下垂体前葉機能低下症が多い。小児期におもにみられるのは、

原発性慢性副腎機能不全をきたす疾患である。副腎不全は、ステロイド合成障害、副腎形成障害、副腎破壊によるものに分けられるが、ステロイド合成障害によるものが多くみられる。

1. 先天性副腎低形成症

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班の先天性副腎低形成の診断の手引きを示す(表2)。その頻度は比較的まれな疾患で1万~1.5万人に1人の頻度でみられ、遺伝形式はX連鎖性と常染色体性によるものがある。X連鎖性の場合には、*DAX1* 異常によって発症し、皮質永久層の欠落と胎児層に類似した細胞が存在する(cytomegalic form)。常染色体劣性の原因は現在不明であるが、組織学的には胎児層は欠落するが、永久層の発達が十分ではない、いわゆる miniature form の形をとる。

1) X連鎖性先天性副腎皮質低形成 (*DAX1* 異常症)

本症は組織学的には胎児副腎皮質の残存と永久副腎皮質の欠如を特徴とする。この疾患はXp21に存在する dosage-sensitive sex reversal adrenal hypoplasia congenita critical region on the X-chromosome, gene-1 [*DAX1* (*NROB1*)] の異常によって発症する¹⁾。この領域の微小欠失は隣接遺伝子症候群としてグリセロールキナーゼ欠損症、Duchenne型筋ジストロフィー、精神発達遅滞を伴う。

DAX1 は、核ホルモン受容体スーパーファミリーに属する新しいオーファン受容体として分類される転写因子である。ヒト *DAX1* 遺伝子のゲノム構造は、2個のエクソンとその間に介在する1個のイントロンよりなる(図8)。ゲノム全長は8851 bpよりなり、第一エクソン1168 bp、第二エクソン245 bp、イントロン3385 bpのサイズを有する。ヒト *DAX1* 蛋白は470個のアミノ酸よりなり、そのC末端の半分の225個のアミノ酸は核ホルモン受容体である retinoid X receptor (RXR) やオーファン受容体である EAR2, COUP, APR1 などのEドメインと高い相同性をもつ。このEドメインはリガンド結合ドメイン(LBD)と推定され、ホルモンとの結合、2量体形成、転写活性化に重要である。一方通常の核ホルモン受容体ではN末端はよく保存され2個のZnフィンガーよりなるDNA結合ドメイン(Cドメイン)を形成するが、*DAX1* 蛋白においてはN末端の半分は、このCドメインが存在せず、しかるに65~67個のalanine,

表2 先天性副腎低形成症診断の手引き

<p>A. DAX-1 異常症(X連鎖性)</p> <p>I. 臨床症状</p> <ol style="list-style-type: none"> 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、ミクロペニス、二次性徴発達不全(年長児)(注1) 4. 精子形成障害 <p>II. 検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 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ィールにおいて、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 <p>III. 遺伝子診断 DAX-1(NR0B1)遺伝子の異常</p> <p>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</p> <p>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。</p> <p>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ィール(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)</p> <p>[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</p>
<p>B. SF-1/Ad4BP 異常症(常染色体性)</p> <p>I. 臨床症状</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>II. 検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 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ィールにおいて、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) 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 <p>III. 遺伝子診断 SF-1/Ad4BP(NR5A1)遺伝子の異常</p> <p>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</p> <p>[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</p>

次ページにつづく

表 2 先天性副腎低形成症診断の手引き

<p>C. IMAGe 症候群(原因不明)</p> <p>I. 臨床症状</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 <p>II. 検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 (4) 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 <p>III. 除外項目</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 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 <p>[診断基準]</p> <p>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</p> <p>疑い例: I, II の一部, および III を満たすもの</p>
--

[藤枝憲二, 他: 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究. 平成 19 年度. 総括・分担報告書, 187-190, 2007]

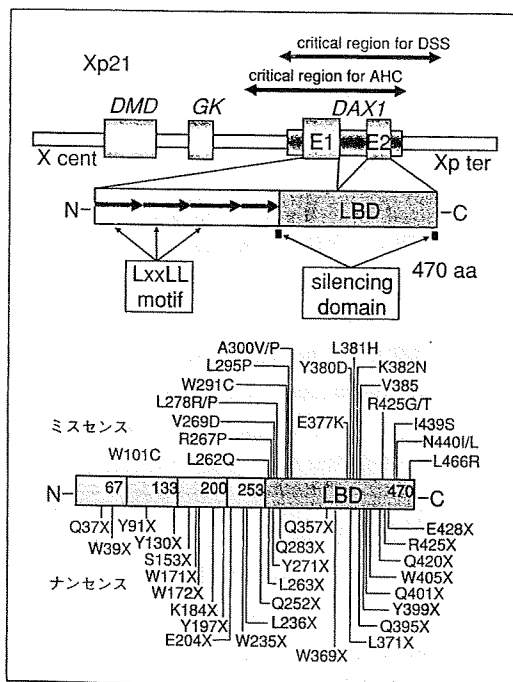


図 3 DAX1/AHC [NR0B1] の構造と遺伝子変異

glycine rich のアミノ酸からなるモチーフを 3 回半繰返す配列を示すユニークな構造を有している¹²⁾.

a. 症状・診断

DAX1 異常症では, 副腎不全と, 思春期年齢に至り低ゴナドトロピン性腺機能低下症を発症する。副腎不全症状は新生児期に発症するものがほとんど(60%)であるが, なかには幼児期や学童期に発症する例(40%)が存在する¹⁻³⁾。副腎不全発症時期の二相性は水・電解質代謝の年齢依存性, ミネラルコルチコイド産生と感受性, counter-regulatory stress responses の違いによると推定されている。新生児期の症状は体重増加不良, 嘔吐, 遷延性黄疸, 色素沈着, ショックなどである。生化学的に低ナトリウム血症, 高カリウム血症, コルチゾール, アルドステロン低値, ACTH, レニン活性高値を呈する。しかしなかにはコルチゾール正常例も見受けられる。治療としてグルココルチコイド, ミネラルコルチコイドの補充療法が必要とされる。それに反して, 小児期に発症する例では嘔吐, 体重減少, 皮膚色素沈着など微妙であり, ストレスで誘発される。

発症時期の遅い症例でも終止コドンが N 末端側に存在する症例も多く, また同じ変異を有する同一家系内でも発症時期が異なる症例が存在する。その理由は明らかではないが, ほかの遺伝因子やエピジェネティックな因子が症状発現に関与しているものと推測されている。DAX1 遺伝子異常の症例では組織

学的に胎児副腎皮質様の組織が認められ、永久層は欠如しており、巨細胞性パターンを示す。

DAX1 異常では低ゴナドトロピン性性腺機能低下症 (hypogonadotropic hypogonadism: HH) を伴うことがほとんどである。しかしこの HH の重症度もさまざまであり、全く二次性徴の認められない症例から自然に二次性徴が認められた例も報告されている¹⁻³⁾。HH を引き起こす障害部位は、内分泌学的検討から多くの場合下垂体にあるとされているが、視床下部にも障害がある例もみられ、DAX1 の作用部位は視床下部、下垂体双方にあると推定される。精巣機能に関しては、少なくとも hCG 負荷にてテストステロン産生は正常にみられる一方、精子形成が障害されているのが認められている³⁾。DAX1 変異の女性保因者は通常無症状であるが、思春期遅発を呈した症例や、女性のホモ接合体変異例で AHC を伴わず HH のみ発症した症例なども報告されている。また、思春期早発症を合併した症例や、成人期発見例もある。

b. DAX1 遺伝子変異

現在まで、100 種類以上の遺伝子変異が同定されている (図 8)。そのほとんどはナンセンス変異、塩基の欠損や挿入などで、ミスセンス変異は少ない。ミスセンス変異は C 末端側のリガンド結合ドメインに集中している。ほとんどの家系では X 連鎖劣性遺伝形式を認めるが、まれながら散発例において *de novo* 点突然変異が証明されている。副腎不全の発症が不完全であったり、また遅発型であったりする例や思春期の発達がみられたりする例では、機能喪失が不完全であることが認められている。なかには W105C 変異をもつ症例では、ミネラルコルチコイドの分泌のみが障害されコルチゾールの分泌は正常であることが報告されている⁴⁾。

2) SF1/Ad4BP 異常症

当初はステロイドホルモン合成に関与する P450 の転写促進因子として同定された。その遺伝子は 9q33 に位置しており、7 個のエクソンよりなり、461 個のアミノ酸をコードしている。構造上は核内ホルモン受容体に属する転写因子で、Zn フィンガータイプの DNA 結合ドメインを有する (図 9)。そのリガンドは長らく不明であったが、P 脂質がそのリガンドの一つであり、SF1/Ad4BP の機能を調節していると考えられてきている^{2,7)}。

ヒトでは視床下部腹内側核、下垂体前葉、副腎皮質、性腺での発現が強く、DAX1 の発現部位とオーバーラップする。各種のステロイド合成 P450 に対

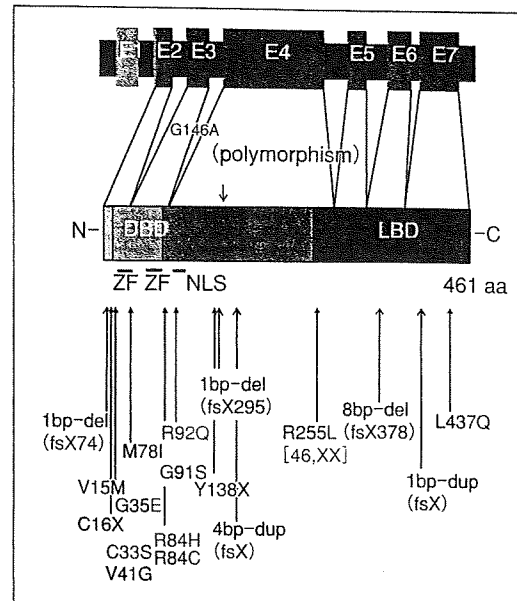


図 9 SF1/Ad4BP の構造と遺伝子変異

青字は副腎不全を伴った例の変異を示す。

して転写活性を有する。さらには DAX1, STAR, MIS, MC2R, LH, LH 受容体などに対しても転写調節を行う。

ヒトにおける SF1/Ad4BP 異常症の最初の変異は G35E のヘテロ接合体の患者で、副腎不全、精巣は低形成を示し、46,XY 核型であったが、外性器は女性型であった⁵⁾。さらに R92Q のホモ接合体の変異は 46,XY 女性で副腎低形成⁶⁾、R255L のヘテロ変異例は 46,XX 女性で、やはり副腎低形成を示した⁶⁾。しかしその後ヒトでの SF1/Ad4BP 異常の検索がされた結果、意外なことに SF1/Ad4BP のヘテロ変異を有する 17 名の患者では副腎不全を認めず、46,XY disorders of sex development (DSD) の病態を呈した⁶⁾。したがってヒトにおいては副腎皮質よりも、精巣において、変異による機能不全により鋭敏であると考えられている。46,XY DSD の程度は 46,XY 女性から尿道下裂、停留精巣の症例まで報告され、また同一家系内でも、その表現型に差がある症例が報告されている⁶⁾。さらにまた最近ではヘテロの変異によって副腎症状は示さず卵巣の低形成、機能不全に陥る 46,XX 症例が報告されている⁷⁾。このように SF1/Ad4BP の異常によって引き起こされる疾患は副腎と性腺形成不全の 2 種類の病態を示す。

3) IMAGE 症候群

この症候群は 1990 年に最初に Vilain らによって子

II 各 論

宮内発育遅滞(IUGR), 骨幹端異形成(metaphyseal dysplasia), 副腎低形成(adrenal hypoplasia congenita), 外性器異常(genital anomalies)を特徴とする疾患として報告, その後何例かが続いて報告された⁸⁾. 副腎不全は新生児期に認められることが多い. わが国においても濱嶋らが新生児期に副腎不全, 尿道下裂, 停留精巣にて診断, それを契機に兄, 姉の診断に至った家族例を報告している⁹⁾. また最近ではその詳細な骨所見の変化が Amano らによって報告されている¹⁰⁾. 本症の原因は現在のところ不明である.

4) 治療

グルココルチコイド, ミネラルコルチコイドの投与をリポイド過形成症, 21 水酸化酵素欠損症の治療と同様に行う. DAX1 異常の場合, 男子で HH を合併した場合はテストステロン補充を行う. 現在まで男子で生殖能力をもった症例は報告されていない. SF1/Ad4BP 異常症の 46,XY 女性では残存性腺の摘出を行う.

参考文献

- 1) Fujieda K, et al. : Molecular pathogenesis of lipid adrenal hyperplasia and adrenal hypoplasia congenita. *J Steroid Biochem Mol Biol* 85 : 483-489, 2003
- 2) Zanaria E, et al. : An unusual member of the nuclear hormone receptor superfamily responsible for X-linked adrenal hypoplasia congenita. *Nature* 372 : 635-641, 1994
- 3) Okuhara K, et al. : Four patients with adrenal hypoplasia congenita and hypogonadotropic hypogonadism caused by DAX-1 gene mutations : mutant DAX-1 failed to repress steroidogenic acute regulatory protein (STAR) and luteinizing hormone beta-subunit gene promoter activity. *Endocr J* 55 : 97-103, 2008
- 4) Verrijn Stuart AA, et al. : An amino-terminal DAX1 (NROB1) missense mutation associated with isolated mineralocorticoid deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 92 : 755-761, 2003
- 5) Achermann JC, et al. : A mutation in the gene encoding steroidogenic factor-1 causes XY sex reversal and adrenal failure in humans. *Nat Genet* 22 : 125-126, 1999
- 6) Hasegawa T, et al. : SF-1 mutations in human. *GGH* 24 : 1-5 (on line)
- 7) Lourenço D, et al. : Mutations in NR5A1 associated with ovarian insufficiency. *N Engl J Med* 360 : 1200-1210, 2009
- 8) Vilain E, et al. : IMAGE, a new clinical association of intrauterine growth retardation, metaphyseal dysplasia, adrenal hypoplasia congenita, and genital anomalies. *J Clin Endocrinol Metab* 84 : 4335-4340, 1999
- 9) 濱嶋直樹, 他 : IMAGE syndrome と考えられた兄弟例. 第 38 回日本小児内分泌学会抄録集 : 114, 2004
- 10) Amano N, et al. : Radiological evolution in IMAGE association : a case report. *Am J Med Genet A* 146A : 2130-2133, 2008

(藤枝憲二)

2. 先天性副腎皮質過形成症

a) 21 水酸化酵素欠損症

1) 病態

本症は 21 水酸化酵素(CYP21)遺伝子の異常によって引き起こされる常染色体劣性の疾患で, その発症頻度は約 15,000~20,000 人に 1 人である. 本症ではこの酵素欠損によってグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの不足が生じ, 低ナトリウム血症, 高カリウム血症, 低血圧, 低血糖などの副腎不全を起こす. 低血圧, 低血糖などの症状は副腎髓質の形成不全によるカテコールアミンの不足によりさらに助長される可能性がある. また女児では胎児期の過剰な副腎アンドロゲンにより外性器の男性化を起こす. 日本では 1989 年より新生児マススクリーニングの対象疾患となっている^{1,2)}

2) 病因

この本症の原因遺伝子である CYP21 はその全長がイントロン-エクソンを含めて約 2.2 kb であり, 第 6 染色体, 短腕に存在する²⁾(図 10). このなかで活性をもつ遺伝子である CYP21(P450c21B)とその偽遺伝子(pseudogene)である CYP21P(P450c21A)が並列している(図 10). CYP21 遺伝子は 10 個のエクソンよりなり, CYP21P 遺伝子とは 98%の相同性を有している. しかし偽遺伝子である CYP21P 遺伝子はいくつかの酵素活性を失活, あるいは低下させる変異をもっているため, 21 水酸化酵素としての機能は有していない^{2,3)}(図 11).

本症は CYP21 遺伝子の欠損, 遺伝子変換(gene conversion), 遺伝子変異によって引き起こされる. ほとんどの遺伝子変異はエクソンの 1~8 に起こるが, 実際には小さな遺伝子変換によるもので, CYP21P 遺伝子との遺伝子変換が本症の成因の 85%を占める. ここでの遺伝子変換は CYP21 遺伝子の一部がその偽遺伝子である CYP21P 遺伝子に置き換わっている状態をいう. 多くの患者は複合ヘテロ接合体で発症する. 遺伝子の欠損は重症な塩喪失型(後述)を起こす. また遺伝子変換による終止コドンを導入するものは, やはり塩喪失型になる. 単純男性型や非古典型の場合はアミノ酸置換によって起こることが多い. 遺伝子異常の頻度, その病型との対応について表 3 に示した^{3~6)}. 本症ではある程度, 遺伝子型と病気の重症度が相関することが理解できる. Higashi らは *in vitro* での解析によって CYP21 の変異酵素の活性を測定し, 酵素活性を完全に失活させるもの(Q318X,

表 10-13 高 Ca 血症の原因

1. PTH 作用の過剰
 - 1) 原発性副甲状腺機能亢進症
 - 2) 異所性 PTH 産生腫瘍
 - 3) 多発性内分泌腺腫症
 - 4) 家族性良性低 Ca 尿性高 Ca 血症
 - 5) 新生児重症副甲状腺機能亢進症
2. ビタミン D 作用の過剰
 - 1) ビタミン D 中毒 (過剰摂取, 過剰投与)
 - 2) 慢性肉芽腫 (サルコイドーシス, 結核)
 - 3) Williams 症候群
3. 骨吸収の亢進
 - 1) 悪性腫瘍に伴う高 Ca 血症 (PTHrP 産生腫瘍)
 - 2) 不動性骨萎縮
 - 3) ビタミン A 過剰症
4. その他
 - 1) ミルク・アルカリ症候群
 - 2) サイアザイド系利尿薬
 - 3) 副腎機能低下症

尿路感染、骨脱灰による骨痛・骨折もある。経過が長い例では腎機能が障害される。

検査所見・診断 血清 Ca 高値, P 低値, PTH 高値, 尿細管リン酸再吸収率 (% TRP) 低下 (尿中 P の排泄増加) を認める。高 Ca 血症を呈する疾患はすべて鑑別診断の対象である。

治療 副甲状腺を亜全摘する。

b 二次性副甲状腺機能亢進症 secondary hyperparathyroidism

慢性腎不全などで尿中への P 排泄が低下し、高 P 血症を来し、これにより PTH の分泌過剰になった状態である。これが継続すると、骨膜下吸収などの骨変化が進行する。高度になると副甲状腺は自動能を有し、血清 PTH の上昇が続くことがあり、三次性副甲状腺機能亢進症と呼ばれる。

E 副腎疾患

1 副腎ステロイドホルモンの産生と作用

副腎は腎上極に存在し、中胚葉由来の皮質と外胚葉由来の髄質より成る。成人副腎皮質は球状層、束状層、網状層の 3 層から成るが、胎児期の副腎は特有な胎児層と成人型副腎皮質と類似した永久層で構成される。胎児期副腎では、 3β -水酸化ステロイド脱水素酵素 (3β -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。胎児層は、生後 2 週から 6~12 か月で退縮する。永久層は生後 6 か月くらいから発達し、さらに 8 歳くらいになると網状層の発達とともに副腎皮質の基本構造がほぼ完成される。

副腎皮質では血中のコレステロールを取り込み、種々の酵素の作用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が合成される。副腎皮質に取り込まれたコレステロールは steroidogenic acute regulatory protein (StAR) の作用により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 (P450_{scc}) などの作用によりプレグネノロンが合成される。その後、 3β -水酸化ステロイド脱水素酵素、 17α -水酸化酵素、 21 -水酸化酵素、 11β -水酸化酵素などの作用を受ける。 3β -HSD 以外はシトクローム P450 系酵素である。またアルドステロンの合成には 18 -水酸化酵素および 18 -脱水素酵素活性が必要である (図 10-16)。

グルココルチコイドの代表はコルチゾールであるが、糖新生作用を有し脂肪分解、細胞外水分量の維持、抗炎症作用、電解質代謝などその作用は多岐にわたっており、生命維持に重要である。ミネラルコルチコイドは腎尿細管に作用し Na^+ の再吸収を促進し、 K^+ や H^+ の排泄を促進する。その結果、 Cl^- 、水の貯留を促す。副腎性アンドロゲンは、弱い男性ホルモン作用を有し、思春期

表 10-14 原発性慢性副腎機能不全の分子基盤

疾患	遺伝子	染色体局在	OMIM
先天性副腎過形成症 (CAH)			
リポイド過形成症	StAR, CYP11A1	8p11.2, 15q23-24	201710
3 β -HSD II 型欠損症	HSD3B2	1p11-13	201810
P450 _{c17} 欠損症	CYP17	10q24.3	202110
P450 _{c21} 欠損症	CYP21A2	6p21.3	201910
P450 _{c11} 欠損症	CYP11B1	8p21	202010
POR 異常症	POR	7q11.2	201750
Wolman 病	LIPA	10q24-q25	278000
Smith-Lemli-Opitz 症候群	DHCR7	11q12-q13	270400
Mitochondria 病			
先天性副腎低形成症 (AHC)	Mt DNA		
X-連鎖型 AHC	DAX-1(NROB1)	Xp21.3-p21.2	300200
SF-1 異常による AHC	SF-1(NR5A1)	9q33	184757
常染色体劣性型 AHC	不明		
IMAGe 症候群	不明	不明	300290
ACTH 欠損症			
単独型	TPIT	1q23-q24	201400
複合型	PROP1, HESX1, LHX4	5q, 3p21.2-p21.1, 1q25	601538, 601802, 602146
ACTH 不応症			
家族性グルココルチコイド欠損症	MC2R, others	18p11	607397
Triple A 症候群	AAAS, ALADIN	12q13	231550
自己免疫性副腎不全			
APS1	AIRE-1	21q22.3	270400
APS2 & 単独型副腎炎	HLA class II, CTLA-4, その他	6p21, 2q33	
副腎白質ジストロフィー	ALD	Xq28	300100

人でみられる。このため新生児マススクリーニングが実施されている。遅発型 21-水酸化酵素欠損症は、欧米では通常 0.2% ぐらいの頻度で見られるが、日本人における発症頻度は不明である。そのほか、日本人では先天性リポイド過形成症、17 α -水酸化酵素欠損症が比較的多く発症がみられる。

病態生理 CAH では、ステロイド合成酵素の異常によりコルチゾール産生が障害されるために ACTH が過剰に分泌される。このため障害された酵素以下のステロイド分泌が低下し、逆に前駆ステロイドは増加する。したがって、リポイド過形成症以外の CAH では、ACTH 過剰分泌による症状、欠損酵素以下のステロイドの欠乏症状と前駆ステロイドないし代謝の流れの転換によるほかのステロイドの過剰症状がみられる。

リポイド過形成症では、ミトコンドリア内膜へコレステロールを移送する StAR あるいはコレス

テロール側鎖切断酵素に異常があるために利用されないコレステロールが細胞質内に蓄積し細胞内小器官を障害することで発症する。副腎、精巣は胎生期から活動していることから早期に障害される。一方、卵巣は思春期開始まで機能を発揮しないためコレステロール蓄積が遅れる。このため副腎不全、精巣不全は早期に出現するが、卵巣機能は維持され二次性徴の出現が起こる。P450 オキシドレダクターゼは、ミクロソームの電子伝達を支配する。したがってこの酵素に異常があるとミクロソームに存在する 21, 17 α -水酸化酵素、アロマトラーゼ酵素などを含むすべての P450 酵素およびスクアレンエポキシダーゼなどの複数の非 P450 酵素の活性化が障害され、複合型の酵素異常症が起こる。CMO(アルドステロン合成酵素)は、デオキシコルチコステロンからアルドステロン合成最終 3 段階(11-水酸化, 18-水酸化, 18-酸化)を触媒する。この酵素に異常があるとアルドステ

表 10-15 副腎ステロイド合成異常症の責任遺伝子, 病型別症状と内分泌所見

病型	責任遺伝子 (染色体部位)	症状	追加所見
21-水酸化酵素欠損症 単純男性化型 塩喪失型 遅発型	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, ニキビ, 不妊	17-OH progesterone 21-DOC, T, PRA, DHEA Pregnantriol, Pregnantriolone
11 β -水酸化酵素欠損症 古典型 遅発型	CYP11B1(8q21)	色素沈着, 男性化, 高血圧 男性化	11-DOC, 11-DOB Androgen TH-S, TH-DOC
17 α -水酸化酵素欠損症	CYP 17 (10q24.3)	性腺機能不全, 高血圧, 色素沈着	Progesterone, DOC, B, 18-OHB, 11-DOB, TH-DOC
3 β -水酸化ステロイド 脱水素酵素欠損症	3 β -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	Pregnenolone, 17-OH Pregnenolone Pregnandiol Pregnenatriol
リポイド過形成症	StAR(8p11.2) CYP11A (15q23-24)	塩喪失, 外性器女性化, 性腺機能不全	
CMO I 欠損症	CYP11B2(8q21)	塩喪失	18-OHB
CMO II 欠損症	CYP11B2(8q21)	塩喪失	18-OHB
グルココルチコイド抑制 性高アルドステロン症	5'CYP11B1/3' CYP11B2(8q21)	高血圧	Aldosterone
P450 オキシドレダクターゼ異常症	POR(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 Progesterone
11 β -水酸化ステロイド 脱水素酵素欠損症 I 型	11 β -HSD 1 (1q32.2), H6PD(1p36.2)	多嚢性卵胞, 多毛, 生理不順, 肥満	Androgen, TH-E TH-F/TH-E 比の減少

ロン合成が障害される。しかし 11-水酸化はデオキシコルチコステロンからコルチコステロンへの変換に必要であるが、束状層細胞にある関連酵素 CYP11B1(アルドステロン合成酵素異常症では障害されない)による作用を受けるので、コルチゾール生合成は正常となる。

アルドステロン合成酵素異常症は I 型, II 型に分類されている。この違いは 18-ヒドロキシコルチコステロン値の違いによる。I 型では低値に, II 型では高値になる。グルココルチコイド抑制性高アルドステロン症は, ACTH によって調節を受ける副腎束状層において本来球状層でアルドス

テロンを合成する CYP11B2 様の活性が発現することで発症する。アルドステロン合成には, P450_{11 β} (CYP11B1)と P450_{aldo}(CYP11B2)の 2 種類のチトクローム P450 が関与する。正常副腎では, CYP11B1 は高いレベルで発現し ACTH によって調節されている。一方, CYP11B2 の発現は低くアンジオテンシン II により調節されている。本症は, CYP11B1 の 5'-調節領域と CYP11B2 コード領域が, 不等交叉により融合して生じたキメラ遺伝子を有する。この遺伝子はアルドステロンを合成する能力を有している。

臨床所見と検査所見 CAH, 副腎ステロイド

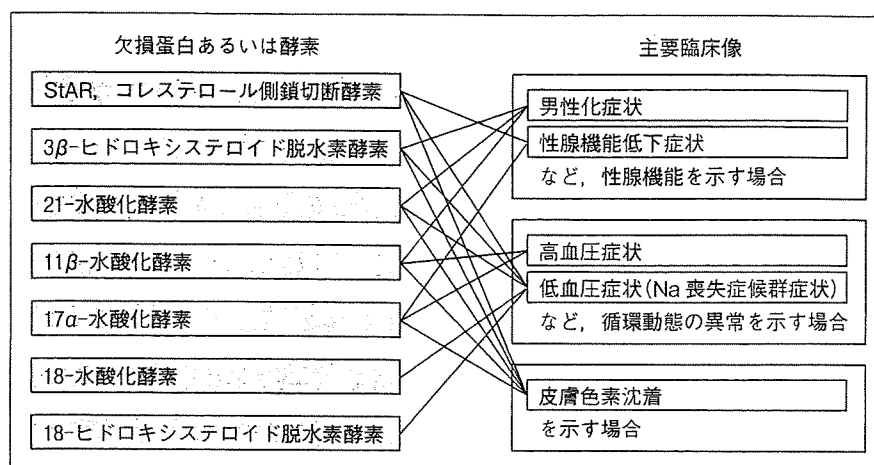


図 10-17 先天性副腎過形成症と臨床像

合成異常症の各病型とも欠損する酵素の障害の程度により、それぞれ特異的な病態、内分泌異常が形成される。主な症状として副腎不全症状、性分化異常症がみられる(図 10-17)。

CAH の症状として、ACTH 過剰による皮膚色素沈着、コルチゾール不足による低血糖、哺乳不足、体重増加不良など、アルドステロン不足による電解質異常(低 Na 血症、高 K 血症)、低血圧、脱水、あるいはその前駆ステロイド過剰(デオキシコルチコステロン)による高血圧、そして性ホルモン欠乏(XY 個体: 外性器の女性化あるいは尿道下裂、停留精巣など、XX 個体: 二次性徴発達不全、無月経)あるいは過剰(XX 個体: 外性器の男性化、陰核肥大、共通泌尿生殖洞、XY 個体: 陰茎肥大)による外性器異常がみられる。リポイド過形成症、3β-HSD 欠損症、17α-水酸化酵素欠損症では、男性ホルモン分泌障害により 46,XY 性分化異常 disorders of sex development (DSD) (男性仮性半陰陽)が、21-水酸化酵素欠損症、11β-水酸化酵素欠損症では男性ホルモン分泌過剰により 46,XX 性分化異常(女性仮性半陰陽)がみられる。

CMO 欠損症 I 型、II 型ではアルドステロン分泌低下による電解質異常、グルココルチコイド抑制性高アルドステロン症では高アルドステロン症による低 K 血症と高血圧がみられる。

(1) リポイド過形成症 生後早期から重篤な副腎

不全症状を呈し、さらに外性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。一方、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、思春期年齢以降はしだい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。副腎、性腺由来のすべてのステロイドホルモン値が低値である。ACTH、性腺刺激ホルモン値は高値を示す。StAR 遺伝子異常によるものが多くみられ、遺伝子変異として日本人では Q258X が多い。

(2) 3β-HSD 欠損症 副腎および性腺の 3β-HSD 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)の過剰産生を来たす。症状として、新生児期に塩喪失症状を呈するものと呈さないものがある。外性器は男児では女性化を来たし、尿道下裂、停留精巣、二分陰囊がみられる。女兒の場合は正常あるいは軽度の男性化を示す。また、多毛、月経不順、多嚢胞性卵巣が思春期や成人期に起こる。本症には古典型と遅発型とがある。古典型で 3β-HSD Type II 型に遺伝子変異が同定される。

(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ロンあるいは 17α -ヒドロキシprogesterone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DHEA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〔デオキシコルチコステロン(DOC)〕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。コルチコステロン合成は障害されないため副腎不全を発症することはない。男性では女性的表現型(精巣は鼠径部または陰唇に触知する)あるいは不完全男性を呈する。女性では思春期年齢以降に性腺機能低下を呈する。

(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喪失型、単純男性化型、遅発型の3つの病型がみられる。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、塩喪失型は酵素障害の程度が強く、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性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Na血症、高K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。単純男性化型は塩喪失症状を伴わないものである。

血清 17α -ヒドロキシprogesterone、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。*CYP21A2*に遺伝子変異が同定される。

(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、男性化を主徴とする遅発型がある。コルチコステロンが産生されることから副腎不全を呈することはまれである。高血圧は患者の $2/3$ にみられる。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と同定される。

(6)P450オキシドレダクターゼ(POR)異常症 副腎不全、外陰部異常、性腺機能低下、Antley-Bixler症候群という先天性骨系統疾患(頭蓋骨早期癒合、上腕骨構骨癒合など)がみられる。また、患者妊娠母体では男性化がみられる。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。また、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。*POR*遺伝子変異として日本人ではR457Hが多くみられる。

(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 I型、CMO II型) 両者とも塩喪失症状を示す。CMO 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 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、 $P450_{aldo}$ 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)グルココルチコイド抑制性高アルドステロン症 アルドステロン過剰分泌に基づく低レニン血症、低K血症を伴う高血圧を主症候とする。幼児期から高血圧を示すことが多く、遅くとも 20 歳までに高血圧が発症する。また家系には脳出血の発症が多い。常染色体優性遺伝性疾患である。 18 -オキシコルチゾール、 18 -ヒドロキシコルチゾールの尿中、血漿レベルが上昇する。デキサメタゾン少量連日投与にて正常化する。

診断と鑑別診断 新生児期に外性器の男性化がみられたら、染色体検査を行う。

また電解質検査、内分泌検査、画像検査を行う。低Na血症、高K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 -OHP、性ステロイド(テストステロン、DHEA、アンドロステロンなど)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。副腎ステロイド合成異常症に属する疾患の責任遺伝子はすべてクローニングされているので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。女兒では先天性副腎低形成症との鑑別は治療開始前の副腎画像診断が有用である。女兒における原発性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。

治療と予後 CAHの治療は、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。小児期ではグルコ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 $20\sim 40\text{ mg/m}^2$ 、幼児期 $15\sim 30\text{ mg/m}^2$ 、学童期 $15\sim 25\text{ mg/m}^2$ を目安として投与する。塩喪失型においてはミネラルコルチコイドの投与を必要とする。ミネラルコルチコイドとして酢酸フルドコロチゾン $0.05\sim 0.2\text{ mg/日}$ を分2~3で投与する。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。CMO欠損症I型、II型では、酢酸フルドコロチゾンを、グルココルチコイド抑制性高アルドステロン症では通常プレドニゾンまたはデキサメタゾンを投与する。

外科的治療として46,XX性分化異常(女性仮性半陰陽)を呈する $21, 11\beta$ -水酸化酵素欠損症の女兒例では、陰核形成術、膣形成術を行う。46,XY性分化異常(男性仮性半陰陽)を呈する 3α -HSD欠損症では、外陰部の形成術が必要になる。 17α -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療法が行われる。先天性リポイド過形成症の男児では精巢の摘出を行う。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。

3 その他の副腎不全を来たす疾患

a 先天性副腎低形成症

先天性副腎低形成症は、副腎の永久層の欠如を特徴とし、副腎不全と思春期年齢に至り認められる低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を呈する疾患である。発症頻度は12,500出生に1人と推定されている。遺伝形式はX連鎖型と常染色体性によるものがある。X連鎖型はDAX-1遺伝子の異常により発症する。副腎不全の発症時期は主に新生児期であるが、年長になっても発症がみられる。副腎は組織学的にcytomegalic typeを示す。すべてのステロイドホルモンの低下がみられる。治療はヒドロコルチゾン、ミネラルコルチコイド(フロリネフ®)を投与する。思春期年齢で性腺系の治療を行う。

b ACTH 不応症

常染色体劣性あるいはX連鎖型劣性の遺伝形式をとり、副腎皮質からのアルドステロン分泌は正常に保たれているがグルココルチコイドの分泌が障害されており、さらにACTHに反応しない疾患である。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とも呼ばれている。その病因は多様性に富むが、ACTH不応症の一部にACTH受容体異常が同定される。Allgrove症候群(triple A症候群)は、ACTH不応症にアカラシア、無涙症を合併する。

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する。症状は、皮膚色素沈着、けいれん、意識障害のほか、高身長が多くみられる。ACTHの過剰分泌、コルチゾールの分泌低下、アルドステロン分泌正常であれば診断で

きる。ヒドロコルチゾンの補充療法を行う。

C Addison 病

Addison 病とは、狭義には後天性慢性副腎皮質機能低下症を呈する疾患と定義される。何らかの原因で、副腎皮質が萎縮あるいは破壊され副腎皮質からのステロイド分泌が生体の必要量以下に低下するために生じる。主に特発性と結核性のものによるが、真菌症、アミロイドーシス、悪性リンパ腫、膠原病などによる血管障害に続発したもの、また adrenoleukodystrophy (ALD) によるものがある。結核性ものは少ない。

特発性は自己免疫性多腺性内分泌不全症 autoimmune polyendocrine syndrome (APS) の一病態を形成することが多い。副腎不全、副甲状腺機能低下症、慢性皮膚粘膜カンジダ症の三主徴よりなる I 型 (APS-I) は、autoimmune regulator (AIRE) 遺伝子の異常により、常染色体劣性の遺伝形式をとる。通常 5 歳前に皮膚カンジダ症がみられ、次いで 10 歳前に副甲状腺機能低下症、最後に 15 歳ごろまでに副腎不全がみられる。副腎不全は、初期には低アルドステロン症のみであることがある。II 型 (APS-II) である Schmidt 症候群は、1 型糖尿病、粘液水腫などを合併し、常染色体優性遺伝形式をとる。成人期、特に中年女性に発症がみられる。1 型糖尿病、悪性貧血、粘液水腫、甲状腺機能亢進症などを呈する。ALD は、極長鎖脂肪酸が蓄積する X 連鎖型劣性の遺伝病である。通常 3~10 歳ごろに発症する。情緒不安定、学業成績の低下、難聴、視力障害、認知行動障害を呈し、けいれん、視神経萎縮もみられ、発症後 2 年前後で寝たきりになる。

予後 副腎不全そのものは、適切な副腎皮質ホルモン補充療法が行われていると良好である。ただし、感染症や手術などのストレス下には、急性副腎不全を起こしうることを注意すべきである。また、Addison 病では、原病そのものの疾患の重症度により予後は異なる。

診断基準 狭義の副腎不全症状、副腎機能低下を示す内分泌所見とその他の症状の有無により診断しうる。

治療 急性副腎不全で発症した場合には、時を

移さず補液、グルココルチコイドの投与、昇圧薬の投与を行い救命を図る。その後補充療法に移る。ヒドロコルチゾン、グルココルチコイドによる補充療法を行う。ミネラルコルチコイドの補充療法も必要なら行う。

d AME (apparent mineralocorticoid excess) 症候群

原発性高アルドステロン症とよく似た高血圧、低 K 血性アルカローシスを示す。11 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素 2 型、ステロイド A 環還元酵素欠損による発症する。

e 偽性低アルドステロン症 I 型

塩喪失、脱水、低 Na 血症、高 K 血症、代謝性アシドーシスなどの症状を呈しながらアルドステロン分泌は亢進し、さらにミネラルコルチコイド不応症を示す疾患である。ミネラルコルチコイド (MR) 受容体とアミロライド感受性ナトリウムチャンネル (ENaC) の異常による。MR 受容体異常によるものは、腎臓のみの障害を示し常染色体優性遺伝を示す。ENaC 異常は、重症で腎臓のほか汗腺、唾液腺、大腸粘膜など多臓器の障害を示す。常染色体劣性遺伝を示す。食塩の投与を行う。

4 副腎機能亢進を来たす疾患

a Cushing 症候群

グルココルチコイドの慢性的過剰による病態である。Cushing 病、異所性 ACTH 症候群、副腎原発 Cushing 症候群に分けられる。小児期のいずれの時期にも発症するが、11~15 歳に多くみられ、50% が Cushing 病、40% が副腎がん、10% が副腎腺腫による。Cushing 病は、下垂体からの過剰な ACTH 分泌により両側副腎皮質過形成が起こる。過剰なコルチゾール分泌にもかかわらず、ACTH の分泌抑制がみられない。異所性 ACTH 症候群は副腎外での CRH、ACTH 産生による。副腎性は、副腎腫瘍による ACTH 非依存

性のコルチゾールの過剰産生が起こり、対側副腎萎縮、下垂体 ACTH 分泌の抑制を認める。

症状 成長障害、肥満、男性化、多毛、高血圧、皮膚線条がみられる。

診断 成長障害、肥満、グルココルチコイド過剰による症状を呈していた場合には本症を疑う。内分泌学的にはコルチゾール分泌過剰と視床下部-下垂体-副腎皮質系ホルモン分泌調節の異常の存在を明らかにする。コルチゾール過剰は、24 時間尿中遊離コルチゾールの増加、血中コルチゾールの上昇と日内リズムの消失による。さらにデキサメタゾン抑制試験にてコルチゾール過剰の抑制がみられるかどうか判定する。Cushing 病では抑制の程度が低い。コルチゾール過剰が明らかとなったらホルモン動態検査、画像診断(超音波、CT、MRI、副腎シンチ)、下錐体静脈洞サンプリングを組み合わせて病因を検索する。

治療 外科的治療を原則とする。副腎性腫瘍では腫瘍側の副腎摘出を行う。下垂体性では、経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出術を行う。

b 原発性アルドステロン症

副腎皮質からアルドステロンが自律的に過剰分泌されている病態で、低レニン高アルドステロン血症を特徴とする。原因疾患としてアルドステロン産生腺腫(腺腫)、両側性小結節性副腎皮質過形成(過形成)がある。いずれも小児ではまれな疾患である。

c 副腎髓質疾患(褐色細胞腫)

副腎髓質あるいは傍神経節から生じる腫瘍で、アドレナリン、ノルアドレナリンなど、カテコラミンを産生して高血圧を来す疾患である。大部分は良性腫瘍であるが、約 10% は悪性である。良性と悪性の区別は病理組織学的には困難で、肝臓、骨、肺などへの遠隔転移の有無によっている。本症の一般的な症状としては、著しく変動する血圧、頭痛・発汗・悪心・腹痛などの発作、頻脈・不整脈・蒼白・体重減少・尿糖などの他覚症状が重要であるが、小児では次のような特徴がある。高血圧は発作型でなく大部分が持続型である。症状が激しく、診断までの平均症状持続年数は

は約 1.5 年、やせ(肥満度 - 20% 以下)は約半数にみられる。Keith-Wagener 分類Ⅲ～Ⅳの高度の眼底異常所見を呈するものが約半数に達する。両側性や副腎外性の割合が比較的大きい(合計約 40%)。尿中カテコラミンでは、ノルアドレナリンがアドレナリンに比して著しく優位である。20～59 歳の症例が 80% 以上を占めているが、15 歳以下の症例も約 5% ある。

診断は、前記症状を認めたら本症を疑って尿中カテコラミンを測定する。CT、MRI、超音波検査などの画像検査により部位診断が可能である。¹²³I-MIBG シンチグラフィでは、腫瘍に集積像がみられる。治療の基本は外科的切除が基本である。内科的には手術前に血圧を安定した状態にコントロールすること、術前に高血圧クリーゼを予防し、あるいは迅速に対応すること、手術直後の血圧の変動をコントロールすることが治療の主眼である。また、手術不能例や悪性型については、内科的に対処せざるをえない。合併症として、本症と甲状腺髄様がん、時に副甲状腺過形成の合併は Sipple 症候群(MEN 2A)と呼ばれており、本症の 6.9% を占める。MEN 2A は RET proto-oncogene の異常による常染色体優性遺伝疾患である。本症を放置した場合には、脳血管障害や心不全を起こし予後は不良である。しかし、腫瘍が完全に摘除されれば予後は良好である。

F

性腺疾患

1

思春期の発達

思春期には、二次性徴の発達と成長速度の一過性の増大(思春期の成長加速 adolescent growth spurt)がみられる。主に視床下部-下垂体-性腺系によって調節されている。男児、女児とも 10 歳ごろからゴナドトロピンの分泌が上昇し、それに伴って性ホルモンの本格的な上昇が始まる

