

表1 副腎酵素欠損症

病型	臨床症状				頻度
	男性化/外性器	性腺機能	高血圧	低血圧(塩喪失)	色素沈着
21-水酸化酵素欠損症					91%
塩喪失型	男性化、女性：外性器男性化			あり	あり
単純男性型	男性化、女性：外性器男性化				あり
遅発型	成長促進、ニキビ、多毛	月経不順			
11 β -水酸化酵素欠損症	男性化、女性：外性器男性化		あり		1%
17 α -水酸化酵素欠損症	男性：外性器女性化	性腺機能不全	あり		2.6%
3 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症	女性：外性器男性化 男性：尿道下裂、停留精巣	性腺機能不全		あり	あり
リポイド過形成症	男性、女性とも外性器女性化	性腺機能不全		あり	あり
POR欠損症	女性：外性器男性化 男性：尿道下裂、停留精巣	男性、女性とも 性腺機能不全		稀にあり	2.4%
アルドステロン合成酵素欠損症				あり	不明

リポイド副腎過形成症は、steroidogenic acute regulatory protein (StAR)とコレステロール側鎖切断酵素のどちらかの異常による。

<21-水酸化酵素欠損症>

1) 概要

a. 定義

本症は副腎において17 α -ヒドロキシプロゲステロン(17 α -hydroxyprogesterone、17-OHP)、あるいはプロゲステロン (progesterone) からそれぞれ11-デオキシコルチゾール(11-deoxycortisol)、11-デオキシコルチコステロン(11-deoxycorticosterone、DOC)の合成を触媒する酵素である21-水酸化酵素 (21-hydroxylase, P450 c21) が欠損する疾患である。本酵素の欠損症は常染色体性劣性遺伝を示し、臨床症状に多様性があり重症度の順に塩喪失型、単純男性型、更に遅発型に分類されている。我が国において1989年より新生児マススクリーニングが行われている。

b. 疫学

先天性副腎過形成症の約90%以上を占める。発症頻度は約1.5-2万人に1人と高頻度で認められ、また46,XX性分化疾患を示す代表的疾患である。

c. 病因・病態

本症は21-水酸化酵素をコードとするチトクロームP450c21遺伝子の異常による。酵素活性を有するチトクロームP450c21遺伝子 (B遺伝子) はその偽遺伝子であるA遺伝子とともに第6染色体の短腕上のHLA Class III 領域内にある補体第4成分に隣接して存在する。このうちB遺伝子のみが活性酵素のための情報を有して発現している。A、B遺伝子の塩基配列は遺伝子の隣接領域及びイントロンを含めて98%のホモロジーを示す。

大きな違いはB遺伝子の第3エクソンの110～112番目のアミノ酸残基 (グリシン, アスパラギン

酸、チロシン) をコードする8塩基が欠落していること、及びA遺伝子のATGコドンから25塩基下流にCTGの挿入があることである。A遺伝子ではフレームシフトにより停止コドン (TGA) が入るためA遺伝子から活性のある21水酸化酵素は発現しない。

このA、Bの両遺伝子が極めて高いホモロジーをもつことは、両遺伝子間において頻繁に遺伝子変換により遺伝情報の交換を起こしていることを示唆している。このためB遺伝子にA遺伝子からの欠損変異が挿入される頻度が増加し、本症の発生頻度が高くなっていると推測されている。遺伝子解析により様々な遺伝子の異常、遺伝子欠失、変換、点突然変異などが同定されている。B遺伝子の欠失の割合は、欧米では15-30%、本邦では10-15%である。遺伝子の欠失が認められない症例ではA遺伝子に由来する遺伝子変換あるいは点突然変異による異常が同定されている。それ以外にA遺伝子に認められない変異も同定されている。

遺伝型と表現型、つまり重症な塩喪失型、単純男性型、軽症な遅発型についてはある程度遺伝子異常と相関を認める。

d. 症状

21-水酸化酵素は17-OHPあるいはプロゲステロンからそれぞれ11-デオキシコルチゾール、DOCの合成を触媒する酵素である。本症では、この酵素が欠損した結果、コルチゾール及びアルドステロンの産生が障害される。酵素障害により17-OHPが蓄積し、これがP450c17 (CYP17) により Δ^4 アンドロステンジオン、更にはテストステロンに代謝され、過剰な副腎アンドロゲンが分泌される。この過剰な副腎アンドロゲンによって、出生時より女児において陰核肥大、陰唇の癒合などの外陰部の男性化が起こる。一方、男児において外陰部は正常であるが、成長促進、早期の男性化を起こす。塩喪失型は、上記男性化以外にアルドステロン合成不全により低Na血症、高K血症、循環不全を示す重症型で、早期の治療が必要となる。単純男性化型は塩喪失症状を伴わないものである。遅発型は、出生時には無症状であるが、その後に早発恥毛、成長促進、特に女性では男性化、生理不順などの症状を呈する。

e. 治療

ステロイドによる副腎不全症の加療と同時に、ACTH過剰分泌の抑制を主眼とする。それに伴い副腎性アンドロゲンの産生抑制を介した男性化や性早熟、外性器異常などの改善が期待される。古典型21-OHDの成長期の維持療法には、長時間作用型のGC製剤を使用しない。塩喪失型の新生児および乳児期ではフルドロコルチゾン (fludrocortisone, FC) と塩化ナトリウムを投与する。過剰投与や過小投与を避けるために、糖質コルチコイド (glucocorticoid, GC) 服用前の早朝の血中17-OHPを10.0ng/mL以下を一応の目安とするが、患者によってそれぞれ調整する必要がある。外性器異常のある例では、社会的性を尊重し、外陰部形成術、内性器形成術等を行う。

f. 予後

正確な生命予後は不明である。一般に、服薬を継続することにより生命予後は良好と考えられるが、糖質コルチコイドの過剰投与に伴う代謝異常や心血管病の発症、また副腎クリーゼの発症は

生命予後に影響を与え得る。

2) 診断

① 診断基準

(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

女児における陰核肥大、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; 21-deoxycortisone代謝物) 高値。尿中11-hydroxyandrosterone/pregnenediol (11-OHandrostenedione/pregnenolone代謝物比) 高値 (注2)。

3. 血漿ACTH高値

4. PRA高値

5. 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)

・3 β -水酸化ステロイド脱水素酵素(3 β -HSD)欠損症

・P450オキシドレダクターゼ(POR)欠損症

・11 β -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Ptl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。

(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児では血清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、女児において血清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Ptlにより鑑別診断可能である。

②重症度分類

日常生活が障害されており、かつ以下の4項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを対象とする。

1) 「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値 $4\mu\text{g/dL}$ 未満

2) 「負荷試験への反応性低下」

迅速ACTH負荷($250\mu\text{g}$)に対する血中コルチゾールの反応： $15\mu\text{g/dL}$ 未満

3) 「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すような何らかの副腎不全症状がある。

- ・ 特徴的な色素沈着
- ・ 半年間で5%以上の体重減少
- ・ 低血圧
- ・ 脱毛
- ・ 低血糖症状
- ・ 消化器症状（悪心、嘔吐など）
- ・ 精神症状（無気力、嗜眠、不安など）
- ・ 関節痛
- ・ 過去1年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある

4) 「ステロイドを定期的に補充している者」

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

3) 治療

(1) 新生児期の初期治療，成長期の維持療法

表 2 初期治療と維持療法の投与量の目安

		HC (mg/m ² /日，分 3)	FC* (mg/日，分 2-3)	塩化ナトリウム* (g/kg/日，分 3-8)
初期治療	新生児期	25-100**	0.025-0.2	0.1-0.2
維持療法	新生児期	10-20	0.025-0.2	0.1-0.2
	乳児期			
	幼児期 学童期 思春期	10-15	0.025-0.2	
	成人期	10-15***	0.025-0.2****	

HC, hydrocortisone, *FC(fludrocortisones)と塩化ナトリウムは，古典型21-水酸化酵素欠損症の塩喪失型では必要となることが殆どである。FCと塩化ナトリウムは血清ナトリウム、血清カリウム、血漿レニン活性または濃度、体重増加などを見ながら投与量を設定する。

**臨床症状の程度によって投与量を調節する。副腎クリーゼを疑う場合には，まずHCをボラス投与（50mg/m²）する。

***成人期ではプレドニンまたはデキサメタゾンに変更も可能である。

****年齢とともに必要量が減少し，中止できることもある。

(2) 治療上の注意点

21-水酸化酵素欠損症の治療の原則は，不足する糖質コルチコイド，および鉱質コルチコイドを補充し，副腎アンドロゲン産生亢進を抑制し，健常小児と同等の成長，成熟を確保することである。治療が一生涯にわたること，不十分な治療が身体的ストレスへの耐性低下による副腎クリーゼ（急性かつ重症の副腎不全症）や骨年齢の促進による成人身長の低下を引き起こすこと，過剰な治療が低身長，肥満，高血圧などの医原性クッシング症候群を引き起こす。このバランスを常に考慮し、治療することが肝要である。表2に示した投与量、投与方法はあくまで目安であることに留意し、実際の投与に際しては症例毎，年齢毎に個別化して対応することが大切である。

(3) 維持療法中のストレス量について

表 3 ストレス量投与の目安例

身体的 ストレス の程 度	具体的な状況	HC投与量
軽度	予防接種 微熱までの上気道炎	維持量
中等度*	高熱(>38.5℃)を伴う感染症 嘔吐、下痢、摂食不良、不活発 小手術、外傷、歯科治療、熱傷	維持量の3-4倍な い し 50-100 mg/m ² /day**
重度*	敗血症、大手術	100 mg/m ² /day**

*副腎クリーゼを疑う場合、全身麻酔による手術前の場合、ストレス量が内服困難な場合には、まずhydrocortisone (HC) 50mg/m² (乳幼児25mg、学童50mg、成人100mg) 非経口的にボラス投与する。ライン確保が難しい場合には、ヒドロコルチゾンコハク酸エステルを筋注投与する（日本ではリン酸エステルは静注適応のみ）。

**静注する場合には、6時間毎に分割してボラス投与するより持続投与が望ましい。

4) 鑑別診断

診断基準の除外項目を参照

5) 最近のトピックス

新生児マススクリーニングで早期発見が行われているが、いままでは早産児での検査の偽陽性率が他のスクリーニングに比較して多かった。現在一部の地域でタンデムマススクリーニングでのステロイド分析により、偽陽性率の低下への取り組みが行われ、成果を挙げている。今後、全国に普及することが期待される。

6) 本疾患に関連資料・リンク

<http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>

21-水酸化酵素欠損症の診断・治療のガイドライン

柳瀬敏彦ほか：副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針 日本内分泌学会雑誌 91(supple)：1-78, 2015

7) その他

コートリルの過剰投与による肥満などのクッシング兆候あるいは過少投与による副腎不全、男性化の両者を防ぐようにするが、困難な場合もある。患者指導のポイントは以下の通りである。

(1) 自己判断でコートリルの内服を中断しない。(2) 身体的ストレス時、たとえば、インフルエンザ、発熱、抜歯、強めの運動（長時間歩行など）などの際には、ストレス対応のため、コートリルを通常服用量の1.5-3倍の量を服用する。(3) ステロイド剤服用の自己中断やストレス時の不十分なステロイド服用量では副腎クリーゼ（急性副腎不全症）と呼ばれる病態となり、著しい全身倦怠、吐き気、嘔吐、発熱、腹痛、低血圧等の症状を認めること、さらに症状が重くなると、意識障害をきたし、ショックに至る場合があり得ることを認識する。(4) 万が一の時に備えて、緊急時用のカード（病名、処置、連絡先を記載）を携帯しておく。

<11 β -水酸化酵素欠損症>

1) 概要

a. 定義

本疾患は先天性副腎過形成の成因の1つであり、ステロイド合成酵素のP450c11（11 β -水酸化酵素）の先天的な障害により、ミネラルコルチコイドの過剰産生による高血圧とアンドロゲンの過剰産生による男性化をきたす遺伝性疾患である。

b. 疫学

本症は欧米での報告は比較的多いとされ、特にイスラエルでは先天性副腎過形成の5%を占めるが、我が国での頻度はCAH全体の1%前後である。

c. 病因

ステロイド合成酵素のP450c11の先天的な障害による。常染色体性劣性遺伝性疾患であり、原因遺伝子のCYP11B1は第8染色体上に存在し、本症患者において種々の遺伝子変異が同定されている。P450c11の障害により11-デオキシコルチコステロン（DOC）の過剰産生をきたし、高血圧が起こる。また副腎アンドロゲンの産生過剰により、男性では性早熟が、女性では男性化が認められる。

d. 症状

主症状としてDOC過剰産生による。高血圧と男性化（女性）を認める。高血圧は若年高血圧として発見されることが多いが、稀に認められない場合がある。男性化は、副腎アンドロゲンの過剰産生により、生下時陰核肥大、陰唇陰囊融合など外性器男性化を認め、生後も男性型体型、乳房発育不良、月経異常、多毛など男性化症状が進行する。男児において性器肥大、陰毛出現などの性早熟を認める。また、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となる。

e. 治療

高血圧に対しては、ACTHの分泌亢進を抑制し、DOCの過剰分泌を抑制する目的で、デキサメタゾン又はヒドロコルチゾンなどの糖質コルチコイドの投与を行う。女性患者の外陰部の男性化については社会的性の尊重を基本とし、男性化した外陰部については必要に応じて形成外科的手術を行う。

f. 予後

正確な生命予後は不明である。一般に、服薬を継続することにより生命予後は良好と考えられるが、糖質コルチコイドの過剰投与に伴う代謝異常や心血管病の発症、また副腎クリーゼの発症は生命予後に影響を与え得る。

2) 診断

①診断基準

(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、ACTH負荷後の高値（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ァイルにおけるDOC・11-deoxycortisol代謝物高値（注3）。

染色体検査

遺伝子診断

P45011 β 遺伝子 (CYP11B1) 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

(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。

②重症度分類

日常生活が障害されており、かつ以下の4項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを対象とする。

1) 「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値4 μ g/dL未満

2) 「負荷試験への反応性低下」

迅速ACTH負荷(250 μ g)に対する血中コルチゾールの反応：15 μ g/dL未満

3) 「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すような何らかの副腎不全症状がある。

- ・ 特徴的な色素沈着
- ・ 半年間で5%以上の体重減少
- ・ 低血圧
- ・ 脱毛
- ・ 低血糖症状
- ・ 消化器症状（悪心、嘔吐など）
- ・ 精神症状（無気力、嗜眠、不安など）
- ・ 関節痛
- ・ 過去1年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある

4) 「ステロイドを定期的に補充している者」

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

3) 治療

コートリル®等の補充ステロイドの時期別の具体的投与量は21-水酸化酵素欠損症の治療指針に準じる。

4) 鑑別診断

診断基準の除外項目を参照

5) 最近のトピックス

特になし

6) 本疾患に関連資料・リンク

<http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>

21-水酸化酵素欠損症の診断・治療のガイドライン

柳瀬敏彦ほか：副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針 日本内分泌学会雑誌 91(supple)：1-78, 2015

7) その他

コートリルの過剰投与による肥満などのクッシング兆候あるいは過少投与による副腎不全、男性化の両者を防ぐようにするが、困難な場合もある。患者指導のポイントは以下の通りである。

(1) 自己判断でコートリルの内服を中断しない。(2) 身体的ストレス時、たとえば、インフルエンザ、発熱、抜歯、強めの運動（長時間歩行など）などの際には、ストレス対応のため、コートリルを通常服用量の1.5-3倍の量を服用する。(3) ステロイド剤服用の自己中断やストレス時の不十分なステロイド服用量では副腎クリーゼ（急性副腎不全症）と呼ばれる病態となり、著しい全身倦怠、吐き気、嘔吐、発熱、腹痛、低血圧等の症状を認めること、さらに症状が重くなると、意識障害をきたし、ショックに至る場合があり得ることを認識する。(4) 万が一の時に備えて、緊急時用のカード（病名、処置、連絡先を記載）を携帯しておく。

<17 α -水酸化酵素欠損症>

1) 概要

a. 定義

本疾患は、先天性副腎過形成の成因の1つとして、1966年Biglieriにより初めて報告された。ス

テロイド合成酵素のP450c17の先天的な障害により、ミネラルコルチコイド過剰による高血圧と性ステロイドの欠乏による性腺機能不全をきたす疾患である。

b. 疫学

症例報告数としては世界中で約120余例を認める。先天性副腎過形成の中で占める頻度は我が国で2.6%と報告されている。

c. 病因

ステロイド合成酵素のP450c17の先天的な障害による。常染色体性劣性遺伝性疾患であり、原因酵素遺伝子のCYP17は第10染色体に存在し、本症患者において種々の遺伝子変異が同定されている。この酵素の補酵素チトクロームb5の欠損が17水酸化酵素欠損症と同様な病態を示すことが報告された。

P450c17の障害により、コルチゾールの分泌低下をきたし、ACTHの過剰分泌が起こる結果、ミネラルコルチコイドのデオキシコルチコステロン（DOC）やコルチコステロン（B）の過剰産生をきたし、高血圧をひき起こす。また性ステロイドの低下により、46,XY核型でも表現型は女性であることが多い。46,XX女性の場合には原発性無月経を始めとする二次性徴の障害をきたす。

d. 症状

DOCやBの過剰産生による。若年性高血圧として発見されることが多い。46,XY核型女性の典型例においては、出生前のテストステロンの欠乏のために外陰部の女性化をきたし、膣は盲端に終わるが、P450c17の部分欠損症では中間性のあいまいな外陰部を呈することもある。一方、女性患者ではエストロゲンの欠乏のために原発性無月経、乳房発育不全などの二次性徴の欠落をきたす。P450c17の部分欠損症では月経を認める症例が存在する。また、男女とも、性毛（腋毛、恥毛）の欠如を認める。

ミネラルコルチコイド過剰による低カリウム血症に伴い筋力低下など低カリウム血症による症状が認められることがある。

e. 治療

高血圧に対しては、ACTHの分泌亢進を抑制し、ミネラルコルチコイドの過剰分泌を抑制する目的でデキサメタゾン又はヒドロコルチゾンなどの糖質コルチコイドの投与を行う。男性患者の外陰部の女性化については社会的性の尊重を基本とし、中間性の外陰部については必要に応じて形成外科的手術を行う。

f. 予後

正確な生命予後は不明である。一般に、服薬を継続することにより生命予後は良好と考えられるが、糖質コルチコイドの過剰投与に伴う代謝異常や心血管病の発症、また副腎クリーゼの発症は

生命予後に影響を与え得る。

2) 診断

①診断基準

(臨床症状)

主症状

1. 高血圧

DOCやBの過剰産生による若年性高血圧 (注1)

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。

副症状

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。

(参考検査所見)

1. PRA低値、血漿ACTH高値ではない
2. 血清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
3. 血清テストステロン、エストロゲンの低値
4. 尿ステロイドプロファイルにおけるprogesterone、DOC、corticosterone代謝物の高値 (注3)

染色体検査

遺伝子診断

P450c17遺伝子 (CYP17) の異常

(除外項目)

- ・ 21-水酸化酵素欠損症
- ・ 11b-水酸化酵素欠損症
- ・ POR欠損症

(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ー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。

②重症度分類

日常生活が障害されており、かつ以下の4項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを対象とする。

1) 「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値 $4\mu\text{g/dL}$ 未満

2) 「負荷試験への反応性低下」

迅速ACTH負荷($250\mu\text{g}$)に対する血中コルチゾールの反応： $15\mu\text{g/dL}$ 未満

3) 「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すような何らかの副腎不全症状がある。

- ・特徴的な色素沈着
- ・半年間で5%以上の体重減少
- ・低血圧
- ・脱毛
- ・低血糖症状
- ・消化器症状（悪心、嘔吐など）
- ・精神症状（無気力、嗜眠、不安など）
- ・関節痛
- ・過去1年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある

4) 「ステロイドを定期的に補充している者」

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

3) 治療

コートリル®等の補充ステロイドの時期別の具体的投与量は21-水酸化酵素欠損症の治療指針に準じる。男性患者の外陰部の女性化については社会的性の尊重を基本とし、中間性の外陰部については必要に応じて形成外科的手術を行う。女性では無月経の程度に応じてプロゲステロゲン剤（ホルムストルーム療法）やエストロゲン剤・プロゲステロゲン剤併用（カウフマン療法）を行なう。

4) 鑑別診断

診断基準の除外項目を参照

5) 最近のトピックス

特になし

6) 関連資料・リンク

<http://jspe.umin.jp/medical/gui.html>

21-水酸化酵素欠損症の診断・治療のガイドライン

柳瀬敏彦ほか：副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針 日本内分泌学会雑誌 91(supple): 1-78, 2015

7) その他

コトリルの過剰投与による肥満などのクッシング兆候あるいは過少投与による副腎不全を防ぐようにするが、困難な場合もある。患者指導のポイントは以下の通りである。(1) 自己判断でコトリルの内服を中断しない。(2) 身体的ストレス時、たとえば、インフルエンザ、発熱、抜歯、強めの運動（長時間歩行など）などの際には、ストレス対応のため、コトリルを通常服用量の1.5-3倍の量を服用する。(3) ステロイド剤服用の自己中断やストレス時の不十分なステロイド服用量では副腎クリーゼ（急性副腎不全症）と呼ばれる病態となり、著しい全身倦怠、吐き気、嘔吐、発熱、腹痛、低血圧等の症状を認めること、さらに症状が重くなると、意識障害をきたし、ショックに至る場合があり得ることを認識する。(4) 万が一の時に備えて、緊急時用のカード（病名、処置、連絡先を記載）を携帯しておく。

<3β - 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症>

1) 概要

a. 定義

本症は副腎、性腺における3β - 水酸化ステロイド脱水素酵素（3β-HSD）が先天的に欠損するため、副腎不全及び外性器異常をきたす疾患である。遺伝形式は常染色体性劣性遺伝の形式を示す。本症には古典型のほか非古典型も存在する。

b. 疫学

古典型の本症は稀な疾患であるが、近年の報告例からみると約100万人に1人の発生頻度と推測される。非古典型の頻度は明らかとなっていない。

c. 病因・病態

古典型の本症は副腎及び性腺の3β -HSDが先天的に欠損するために、すべてのステロイドホルモンの産生が障害され発症する。ヒトの3β -HSDにはアイソザイムが存在する。I型3β -HSDは主に胎盤、皮膚、脂肪組織で実現しており、II型は主に副腎、性腺で発現している。本症はII型3β -HSD遺伝子に変異が認められ、ミスセンス変異、ナンセンス変異、フレームシフト変

異、スプライシング変異がある。

非古典型には遺伝子異常が見出されていない。そのため古典型の遺伝学的バリエーションではなく後天的要因によって発症するものと考えられている。

d. 症状

古典型では 3β -HSDの障害により、グルココルチコイド、ミネラルコルチコイド及び性ステロイドの合成障害と $\Delta 5$ -ステロイドの過剰産生をきたす。本症では副腎においてグルココルチコイドであるコルチゾールの合成が低下するため副腎皮質刺激ホルモンの分泌過剰、色素沈着をきたす。また、ミネラルコルチコイドであるアルドステロンの合成が低下するためレニンの上昇、塩喪失をきたす。男子では精巣でのテストステロンの合成が低下するため、尿道下裂などの外性器異常をきたす。女子では副腎から $\Delta 5$ -ステロイド系の男性ホルモンが過剰に分泌されるため、外性器の男性化をきたす。

塩喪失症状は重篤なものから軽微のものまである。塩喪失型では新生児期から色素沈着、塩喪失症状、嘔吐、脱水症状とともに急性副腎不全症状を呈する。非塩喪失型ではほとんど脱水症状を示さない。男児ではほぼ全例に尿道下裂、停留精巣などの外性器異常を呈する。女子では陰核肥大、陰唇癒合を認めるが、その異常は軽度である。性腺機能についての報告は少ないが、男児では塩喪失型でも思春期が到来し女性化乳房をきたした症例の報告があり、妊孕性が認められる症例も報告されている。

非古典型では出生時には異常は認められず、思春期年齢になり男性ホルモン過剰症状として多毛、ざ瘡、生理不順、早発恥毛、骨年齢の促進などの症状を示す。

e. 治療

重篤な塩喪失症状を呈する場合は、輸液、電解質補正とともに早期にグルココルチコイド、ミネラルコルチコイドを補充する。グルココルチコイドとしてはヒドロコルチゾン、ミネラルコルチコイドとしては 9α -フルドロコルチゾンが一般に使用される。用量は臨床症状、血液生化学所見、血中ホルモン値によって決定されるが、ヒドロコルチゾン、 9α -フルドロコルチゾンの投与量については21-水酸化酵素欠損症での投与量が目安になる。

女性では、性腺機能低下、無月経の程度に応じてプロゲステロゲン剤（ホルムストリーム療法）やエストロゲン剤・プロゲステロゲン剤併用（カウフマン療法）を行なう。

男性でも性腺機能低下の程度に応じて男性ホルモン補充療法を行う。

f. 予後

正確な生命予後は不明である。一般に、服薬を継続することにより生命予後は良好と考えられるが、糖質コルチコイドの過剰投与に伴う代謝異常や心血管病の発症、また副腎クリーゼの発症は生命予後に影響を与え得る。

2) 診断

①診断基準

(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。

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の高値

3. 血中Pregnenolone/Progesterone、17-OHpregnenolone/17-OHprogesterone、DHEA/androstenedione比高値（注1、2）。

4. 低Na血症、高K血症

5. 尿中17-OHpregnenolone、pregnenetriol（17-OHpregnenolone代謝物）高値（注2、3）。

染色体検査

遺伝子診断

タイプII 3 β -HSD遺伝子（HSD3B2）の異常

(除外項目)

- ・ 21-水酸化酵素欠損症
- ・ 11 β -水酸化酵素欠損症
- ・ 17 α -水酸化酵素欠損症
- ・ POR欠損症

(注1) 内分泌学的に Δ 5-/ Δ 4-ステロイド比の上昇がマーカーになるが17-OHP、 Δ 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。

(注2) 胎生皮質由来 Δ 5ステロイドがほぼ消失する月齢（正期産児生後4ヶ月、早産児生後8ヶ月）までは、本症の生化学診断は必ずしも有用ではないことがある。

(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、

- ・ 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てから、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。

②重症度分類

日常生活が障害されており、かつ以下の4項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを対象とする。

1) 「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値 $4\mu\text{g/dL}$ 未満

2) 「負荷試験への反応性低下」

迅速ACTH負荷($250\mu\text{g}$)に対する血中コルチゾールの反応： $15\mu\text{g/dL}$ 未満

3) 「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すような何らかの副腎不全症状がある。

- ・ 特徴的な色素沈着
- ・ 半年間で5%以上の体重減少
- ・ 低血圧
- ・ 脱毛
- ・ 低血糖症状
- ・ 消化器症状（悪心、嘔吐など）
- ・ 精神症状（無気力、嗜眠、不安など）
- ・ 関節痛
- ・ 過去1年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある

4) 「ステロイドを定期的に補充している者」

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

3) 治療

コートリル®等の補充ステロイドの時期別の具体的投与量は21-水酸化酵素欠損症の治療指針に準じる。女性では、性腺機能低下の程度に応じて、無月経の程度に応じてプロゲステロン剤（ホルムストルーム療法）やエストロゲン剤・プロゲステロン剤併用（カウフマン療法）を行なう。男性でも性腺機能低下の程度に応じて男性ホルモン補充療法を行う。

4) 鑑別診断

診断基準の除外項目を参照

5) 最近のトピックス

特になし

6) 本疾患に関連資料・リンク

柳瀬敏彦ほか：副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針 日本内分泌学会雑誌 91(supple)：1-78, 2015

7) その他

コートリルの過剰投与による肥満などのクッシング兆候あるいは過少投与による副腎不全、女兒における男性化の両者を防ぐようにするが、困難な場合もある。患者指導のポイントは以下の通りである。(1) 自己判断でコートリルの内服を中断しない。(2) 身体的ストレス時、たとえば、インフルエンザ、発熱、抜歯、強めの運動（長時間歩行など）などの際には、ストレス対応のため、コートリルを通常服用量の1.5-3倍の量を服用する。(3) ステロイド剤服用の自己中断やストレス時の不十分なステロイド服用量では副腎クリーゼ（急性副腎不全症）と呼ばれる病態となり、著しい全身倦怠、吐き気、嘔吐、発熱、腹痛、低血圧等の症状を認めること、さらに症状が重くなると、意識障害をきたし、ショックに至る場合があり得ることを認識する。(4) 万が一の時に備えて、緊急時用のカード（病名、処置、連絡先を記載）を携帯しておく。

<先天性リポイド副腎過形成症>

1) 概要

a. 定義

本症は、ステロイドホルモン合成の律速段階にあるコレステロールよりプレグネノロンへのステロイド合成過程に関与するコレステロール移送蛋白であるsteroidogenic acute regulatory proteinに異常があるため、副腎及び性腺におけるほとんどすべてのステロイドホルモンが合成できない病態である。そのため出生時より副腎不全症状を呈し、また46,XYの個体では精巣での男性ホルモン産生障害のため外性器が女性化する。遺伝形式は常染色体性劣性遺伝である。その他、極めてまれにコレステロール側鎖切断酵素（P450scc）の異常によるものもある。

b. 疫学

我が国における先天性副腎過形成症の4.1%を占め比較的日本人に多くみられ約100例弱が報告されている。

c. 病因、病態

コレステロールよりプレグネノロンへのステロイド合成過程はステロイドホルモン合成律速段階にあり、ミトコンドリア内膜へのコレステロールの移送とミトコンドリア内での酵素反応が関与する。ミトコンドリア内での酵素反応にはチトクロームP450scc、アドレノドキシン、アドレノドキシン還元酵素が関与するが、これにコレステロールを供給する役割を担う代謝回転の早い蛋

白の異常が本症の病因であることが明らかにされた。この蛋白は30Kの蛋白でACTH - cAMPあるいはLH/FSH - cAMPに反応して生成される。

現在まで種々のSteroidogenic acute regulatory protein(StAR)遺伝子の異常が同定されている。StAR遺伝子は、染色体の8p11.2に存在し、8kbの長さで7個のエクソン、6個のイントロンよりなる。本症で見い出されたStAR遺伝子異常としてエクソン7番目にストップコドンをつくる変異が多い。P450scc異常症は稀であり、世界で20例程度の報告がある。

d. 症状

本症はステロイドホルモン合成の初期過程が障害され、性腺と副腎がその障害となり、コルチゾール、アルドステロン、性ホルモンすべてが欠乏する。グルココルチコイド、ミネラルコルチコイド欠乏のため、出生時より著しい副腎不全症状(哺乳不良、嘔吐、不活発など塩喪失症状)、体重増加不良などをみる。典型的な46,XY個体ではLeydig細胞からテストステロン分泌がないため外陰部は女性型となる。通常、精巣下降の障害のため、腹腔内、そ径部、大陰唇に停留する。精巣の構造は正常でgerm cellも認められる。46,XX個体では卵巣での卵胞形成は認められる。しかし、StAR遺伝子異常によっても、正常な男性外性器、精巣機能正常な46,XY男性患者も存在する。

e. 治療

本症の治療は、急性期の副腎不全の治療とその後の維持療法とに分けられる。急性期の治療はグルココルチコイド及びミネラルコルチコイド欠乏、脱水、酸血症の矯正、低血糖に対して行われる。維持療法としてグルココルチコイドの投与量(mg)は体表面積当たりの1日量で、コートリルで乳幼期には、幼児期には10~20、学童期には10~15を投与する。必要量は個人差が大きいので症例ごとに考慮されるべきである。フロリネフは0.1~0.2mg/日を分2で投与する。食塩量は0.1~0.3g/kg/日(最高3g/日)を投与する。フロリネフの過剰投与による血圧上昇にも留意する。46,XY核型女性では異所性精巣摘出を行う。思春期以降は、性ホルモン補充により二次性徴を出現させる。女性において二次性徴の出現をみる例もある。また女性での出産例が報告されている。ACTH過剰による色素沈着がおこりやすく、ACTHを抑制しようとする、糖質コルチコイド過剰投与に陥るので注意する。

f. 予後

正確な生命予後は不明である。一般に、服薬を継続することにより生命予後は良好と考えられるが、糖質コルチコイドの過剰投与に伴う代謝異常や心血管病の発症、また副腎クリーゼの発症は生命予後に影響を与え得る。

2) 診断

典型的には副腎不全症状のほか、皮膚色素沈着を、また性表現型は46,XY核型、46,XX核型とも女性型を呈する。46,XY個体においては稀であるが、外性器が完全男性型、尿道下裂、停留精巣

などを示し、社会的男性の患者も存在する。ステロイドホルモン合成の初期過程が障害されるため、塩喪失症状、副腎不全による循環障害、皮膚色素沈着をみる。典型的な46,XY女性では女性の外性器を呈する。ミューラー管由来の内性器は存在しない。46,XX女性には正常な外性器、卵巣を有し、二次性徴の発達を認めることが多い。

典型的な症例においては、内分泌学的には、ステロイドホルモン合成の初期過程が障害され、性腺と副腎がその障害となる。コルチゾール、アルドステロン、性ホルモンすべてが欠乏する。その結果、ACTHの高値、レニン活性の高値、尿中C19、C21ステロイド低値を認め、更にはACTH負荷ですべてのステロイドの反応性を認めない。LH-RH試験でLH/FSHの過剰反応をみる。また低Na、高K血症をみる。家族内発症例がかなりの頻度で見られる。なお、上述したように、稀に男性患者において、コルチゾールの産生障害を認めるものの、アルドステロンや性ステロイドが正常値を呈し、性腺機能低下症を認めない不全型StAR異常症が存在し、臨床的に若年性のアジソン病と診断されている場合がある。このタイプのStAR異常症は、広義には家族性グルココルチコイド欠損症の範疇に分類される。

①診断基準

(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。

3. 外性器所見 (注1)

ほぼ全例女性型外性器。

(参考検査所見)

1. 画像検索による副腎皮質の腫大 (注2)

2. 血漿ACTH高値

3. PRA高値

4. 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3)

5. 低Na血症、高K血症

染色体検査

遺伝子診断

- ・ Steroidogenic acute regulatory protein (StAR) 遺伝子の異常 (90%以上の症例で同定される)
- ・ コレステロール側鎖切断酵素 (P450scc) 遺伝子 (CYP11A) の異常