(除外項目)
・先天性副腎低形成症
・ACTH不応症
・21-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

(注1)本症では殆ど症例の外性器は女性型であるが、一部外性器の軽度の男性化を示す46,XY女性例(StAR異常、P450scc異常)、外性器が完全な男性型を示す46,XY男性例（StAR異常症）が存在する。
(注2)先天性リポイド過形成症（とくにP450scc異常）でも副腎の腫大を認めない場合があり、その場合先天性副腎低形成との鑑別は難しい。特に治療開始後に副腎の腫大を認めない際に、本症を否定することはできない。遺伝子診断を参考に診断する。
(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リポイド過形成症と先天性副腎低形成症との鑑別は不可)。

(診断基準)
除外項目を除外した上で、
・3つの臨床症状、副腎の腫大を認めた場合は、診断可能。特に副腎CTにおけるfat densityを伴う副腎腫大は診断的価値が高い。
・注1、注2にあるように非典型例では臨床症状、各種検査所見を組み合わせて診断を行う。但し副腎不全をきたしているときは治療が優先される。ステロイド補充は各種内分泌検査、染色体検査の結果を待たずに行う。症状が落ち着いてから、各種検査結果を総合して診断を確定する。必要で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4μg/dL未満
2)「負荷試験への反応性低下」
迅速ACTH負荷(250μg)に対する血中コルチゾールの反応：15μg/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。46,XY女性ではエストロゲン補充を行う。46,XX女性では二次性徴は自然に認められることが多い。しかし、月経不順、過多月経、卵巣嚢胞については婦人科的対応が必要である。

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）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。

＜POR欠損症＞

1）概要

a. 定義

P450 oxidoreductase(POR)は膜結合型 flavoprotein であり、マイクロゾームに存在するすべてのP450酵素群に電子伝達を行う酵素である。この異常によりマイクロゾームに存在する21-水酸化酵素と17α-水酸化酵素の複合欠損、さらには胎盤のP450arom(アロマターゼ)活性低下を伴うこともある。またコレステロールの合成にもP450が関与するため、細胞内コレステロールの減少により、様々な骨奇形を合併すると考えられている。以前より頭蓋骨早期癒合症などの多発奇形をともなうAntley-Bixler症候群のなかにはステロイドの産生異常を有する症例が報告されていた。このような症例はPORの異常による。

b. 疫学

正確な頻度は不明であるが、全国調査によれば、先天性副腎酵素欠損症の2.4%を占め、世界で40例以上、本邦では10例以上の報告を認める。

c. 病因

PORは膜結合型 flavoproteinでNADPHから二つの電子を受け取り、P450に移行させ，触媒反応を進行させる。その構造はFMN結合領域，Hinge領域、FAD結合領域、NADPH結合領域よりなる。PORは全てのマイクロゾーム型のP450に必要であることから、その異常は致死的と想像されていた。しかしその異常（ミスセンス変異、フレームシフト変異、スプライシング変異）によってヒトの疾患が存在することが明らかになった。日本人には特にエクソン11のR457Hのミスセンス変異が多い。

d. 症状

女児の外性器の男性化であるが、過剰に蓄積された17OHPが5αと3αの還元を受け、17OH-allopregnaloneに変換され、アンドロゲン産生に向かうバックドア経路の存在が明らかにされた。このステロイドはandrostanediolに変換され、さらに還元、酸化両者を行うことができる3α-HSDにより酸化され、DHTとなる。この経路は有袋目の哺乳類に最初に発見されたが、ヒト尿のマススペクトロメトリーによる尿ステロイド分析により、ヒトでもこの経路が証明された。このアンドロゲンにより母親の妊娠中期からの男性化がおこる。また女児においてはこのアンドロゲン過剰により陰核肥大、陰唇の癒合などの外陰部の男性化が起こる。一方男児の場合は17a-水酸化酵素の活性低下のため、完全な男性型の外性器を形成するに十分な強力なアンドロゲンが産生されず、小陰茎、尿道下裂、停留精巣をもたらす。一方、21-水酸化酵素の活性低下により、新生児マススクリーニングにて血清17-hydroxyprogesterone(17-OHP)の高値が認められる。さらに一部の症例では21-水酸化酵素の活性低下により、コルチゾールの分泌不全がおこり、副腎不全に陥ることも報告されている。17a-水酸化酵素の活性低下、アロマターゼの活性低下はエストロゲン欠乏を起こし、女性患者での原発性無月経、乳房発育不全など二次性徴の

欠落、LHの過剰刺激により、卵巣嚢胞をきたす。また男児においても17a-水酸化酵素の活性低下のためテストステロンが産生されず、二次性徴の進行は起こらないことが多い。
骨の合併症として頭蓋骨癒合症、顔面低形成、橈骨上腕骨癒合症、大腿骨の彎曲、関節拘縮、くも状指などがある。このような骨合併症をほとんど認めない症例も報告されている。

e. 治療
女性並びに男性患者の外陰部の異常については形成外科的手術を行う。基本的な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であるが、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。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は徹底すべきである。
女性では、性腺機能低下、無月経の程度に応じてプロゲストーゲン剤（ホルムストルーム療法）やエストロゲン剤・プロゲストーゲン剤併用（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)
主症状
１. 外性器異常
女児における陰核肥大、陰唇の癒合などの外陰部の男性化。
男児における小陰茎、尿道下裂、停留精巣などの不完全な男性化。
２. 骨症状（注1）
頭蓋骨癒合症、顔面低形成、大腿骨の彎曲。関節拘縮、くも状指。

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

(検査所見)
血清17-OHPの高値（注２）

(参考検査所見)

1．ACTH負荷試験：CYP21とCYP17酵素活性の複合欠損の生化学診断（注３）
ACTH負荷試験後のプロゲステロン、17-OH pregnenolone、17-OH progesterone、deoxycorticosterone、corticosteroneの上昇 。
dehydroepiandrosterone (DHEA)、androstenedione（Δ4A）の上昇は認めない。

2．尿ステロイドプロフィルによるCYP21とCYP17酵素活性の複合欠損の生化学的診断（注４）。新生児期～乳児期早期：尿中Pregnanetriolone（Ptl；21-deoxycortisone代謝物）高値。尿中11-hydroxyandrosterone/pregnenediol（11-OHandrostenedione/pregnenolone代謝物比）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、免役化学的測定－直接法による血中ステロイドホルモン測定は胎生皮質ステロイドの影響を受け、生化学診断は必ずしも有用ではない。

(注4) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析－選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロフィル（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。

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4μg/dL未満

２)「負荷試験への反応性低下」

迅速ACTH負荷(250μg)に対する血中コルチゾールの反応：15μg/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、無月経の程度に応じてプロゲストーゲン剤（ホルムストルーム療法）やエストロゲン剤・プロゲストーゲン剤併用（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。

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

アンドロゲン産生に向かうバックドア経路の異常で副腎過形成は起こさないが、46,XY個体における性分化疾患の原因となり得ることが報告された。またこのバックドア経路が21-水酸化酵素

欠損症の女児の外性器の男性化にも関与することも明らかになった。

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。

＜アルドステロン合成酵素欠損症＞

1）概要

a. 定義

本疾患は、ステロイド合成酵素のP450c18(P450aldとも呼ばれる)の先天的な障害によりアルドステロンの分泌障害をきたし、塩喪失症状を起こす遺伝性疾患である。以前corticosterone methyloxidase (CMO) I 欠損症、CMO II 欠損症として臨床的に区別されていた病態は、分子生物学的にはともにP450c18遺伝子であるCYP11B2の異常であることが判明した。

b. 疫学

正確な頻度は不明であるが、30例以上の報告を認める。CMO II 欠損症と称された症例は、イラン系ユダヤ人に多くの発症が認められる。日本人では現在まで２名の報告がある。

c. 病因

ステロイド合成酵素P450c18の先天的な障害による。以前はコルチコステロン(B)→18－OHBのステップを触媒するステップをCMO I という酵素が触媒し、18－OHB→アルドステロンのステップを触媒するステップをCMO II という酵素が触媒すると考えられ各ステップの障害によ

りアルドステロン合成が障害される病態をそれぞれCMO、CMOⅡ欠損症と呼称していた。しかし，分子生物学的に両のステップはともにP450c18(P450ald)(アルドステロン合成酵素)によって触媒されることが明らかとなった。CMOⅠ欠損症はアルドステロン欠損症の重症型，CMOⅢ欠損症はアルドステロン欠損症の軽症型と考えられる。

d．症状

塩喪失症：アルドステロンの産生低下により、Na喪失により、哺乳不良、体重増加不良、嘔吐などの症状を呈し、さらに重症な場合には循環血漿量の減少をきたし、低血圧，場合によってはショック状態となる。

e．治療

鉱質コルチコイドの9α-フルドロコルチゾン(フロリネフ®)の補充を行う。ショック状態のときには同時に，生食の輸液を行う。必要に応じて食塩(1-3g/日)の投与も併用する。

f．予後

早期診断、早期治療が行われると、生命予後は良好である。

２）診断

①診断基準

（臨床症状）

１．塩喪失症状：発症時期は新生児期～乳児期が殆どである。
　　哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、ショック、低血圧など

２．全身の色素沈着がない。

（検査所見）

１．血清ナトリウムの低下、血清カリウムの高値

２．(1)血漿アルドステロンの低値、血漿レニン活性または濃度の上昇
　　(2)尿中アルドステロン低値
　　(3)血中コルチゾール正常、血中副腎性アンドロゲン正常、血漿ACTH正常
　　(4)尿中ステロイドプロフィルにおいて、アルドステロン代謝物の低下（注1）。

（遺伝子診断）

CYP11B2遺伝子の異常

（除外項目）

・偽性低アルドステロン症

・21-水酸化酵素欠損症

・先天性リポイド過形成症
・先天性副腎低形成症

注１：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ル（保険未収載）が可能であり、診断に有用である。

（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および IIを満たすもの
確実例：I, IIおよびIIIを満たすもの
ほぼ確実例：Iおよび IIを満たすもの

②重症度分類
本症はコルチゾールの合成障害をきたさないため、副腎不全症の重症度判定の項目1)-3)には必ずしも該当しない。しかしながら、項目4)の「ステロイドを定期的に補充されている者」には、該当する。

一方、臨床病態から見た本症の重症度は、以下のように提案する。

重症：ミネラルコルチコイドの補充治療を必要とし、年１回以上の塩喪失症状を示し、入院治療が必要な場合
中等症：ミネラルコルチコイドの補充治療を必要とするが、入院治療が必要ない場合
軽症：無症候で治療を必要としない。

※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。

先天性副腎低形成症

１）概要

a. 定義

副腎皮質の発生に関与する遺伝子の異常により、副腎の低形成を起こす疾患である。発症時期は新生児期から幼小児期に多いが、小児―思春期―青年期にかけて発症する遅発型も存在する。副腎の発生障害により、ミネラルコルチコイドであるアルドステロン、グルココルチコイドであるコルチゾール、 副腎アンドロゲンであるデヒドロエピアンドロステロン（DHEA）とその硫酸塩であるデヒドロエピアンドロステロンサルフェート（DHEA-S）の分泌が生体の必要量以下に低下した状態である。

b. 疫学

先天性副腎低形成症は、約12.500出生に一人とされている。

c. 病因、病態

副腎の発生・分化に関わる転写因子の異常により副腎欠損を呈するDAX-1やSF-1遺伝子異常による先天性副腎低形成症、DAX-1遺伝子を含む大きな遺伝子欠失のために近傍のデユシャンヌ型筋ジストロフィー遺伝子やグリセロールキナーゼの欠損を伴う隣接遺伝子症候群によるもの、IMAge症候群（子宮内発育不全、骨幹端異形成、停留精巣・小陰茎などの外陰部異常、副腎低形成）がある。

d. 症状

・X連鎖性（DAX-1異常症）

嘔吐、哺乳不良、色素沈着、低血圧、ショック症状などで発症する。発症時期は主に新生児期～乳幼児期であるが、成人になってから発症する例がある。思春期年齢になっても二次性徴の発達がみられない（低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を合併する）。また精巣での精子形成は障害される。

・ 常染色体性（SF-1異常症）

副腎不全を呈する例は稀で、主に性腺形成不全による症状、XY女性と二次性徴発達不全を呈する。

・ IMAge症候群

子宮内発育不全、骨幹端異形成症、外性器異常（小陰茎、停留精巣）と副腎低形成を合併する。CDKN1C遺伝子の機能獲得型変異によって発症する。

f. 治療急性副腎不全の発症時には、グルココルチコイドとミネラルコルチコイドの速やかな補充と、水分・塩分・糖分の補給が必要であり、 治療が遅れれば生命にかかわる。その後も生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要である。新生児期・乳児期には食塩の補充も必要となる。

急性期の治療の後も、発熱などのストレスにさらされた際には副腎不全を起こして重篤な状態に陥ることがあるため、ストレス時にはグルココルチコイドの内服量を通常の1.5-3倍服用する。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。DAX1異常による低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対しては、hCG-HMG療法あるいはテストステロン療法が必要となる。これらの治療により二次性徴は順調に進行するが、精子形成能を獲得することは困難である。

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

①診断基準

＜DAX-1異常症（X連鎖性）＞

（臨床症状）

１．副腎不全症状：発症時期は新生児期から成人期までさまざまである。

哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。

２．皮膚色素沈着

全身のび慢性の色素沈着

３．低ゴナドトロピン性性腺機能不全

停留精巣、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

（検査所見）

１．全ての副腎皮質ホルモンの低下

(1) 血中コルチゾールの低値

(2) 血中アルドステロンの低値

(3) 血中副腎性アンドロゲンの低値

(4) 尿中遊離コルチゾールの低値

(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

（遺伝子診断）
DAX-1(NR0B1)遺伝子の異常

（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

（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。

（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ル（保険未収載）が可能であり、診断に有用である。(ただし本検査のみで先天性副腎低形成症と先天性リポイド過形成との鑑別は不可)

(診断基準)
確実、ほぼ確実例を対象とする。
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： IVを満たし、IおよびIIの一部を満たすもの

＜SF-1/Ad4BP異常症（常染色体性）＞
（臨床症状）
１．副腎不全症状：伴わない場合がある
哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。
２．46、XY性分化異常症
さまざまな程度の性分化異常を呈する。

（検査所見）
１．副腎不全症状を有する場合：全ての副腎皮質ホルモンの低下

(1) 血中コルチゾールの低値
(2) 血中アルドステロンの低値
(3) 血中副腎性アンドロゲンの低値
(4) 尿中遊離コルチゾールの低値
(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

（遺伝子診断）
SF-1/Ad4BP(NR5A1)遺伝子の異常

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

（診断基準）
確実、ほぼ確実例を対象とする。
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： IVを満たし、IおよびIIの一部を満たすもの

注1）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リポイド過形成との鑑別は不可)

＜IMAge症候群＞
（臨床症状）
1．子宮内発育遅延（intrauterine growth retardation：IUGR)
2．骨幹端異形成症（metaphyseal dysplasia)
3．先天性副腎低形成（adrenal hypoplasia congenita)
副腎不全症状、皮膚色素沈着。
4．外性器異常（genital anomalies)

ミクロペニス、尿道下裂など。

（検査所見）

１．全ての副腎皮質ホルモンの低下：軽症例の報告がある

(1) 血中コルチゾールの低値

(2) 血中アルドステロンの低値

(3) 血中副腎性アンドロゲンの低値

(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

（遺伝子診断）

cyclin-dependent kinase inhibitor 1(CDKN1C) 遺伝子

（機能獲得変異）

（除外項目）

・DAX-1異常症

・SF-1/Ad4BP異常症

・ACTH不応症（コルチゾール低値、アルドステロン正常）

・先天性リポイド過形成症

（診断基準）

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例：Ⅰのすべて、ⅡおよびⅢを満たすもの

ほぼ確実例：Ⅰの一部、ⅡおよびⅢを満たすもの

疑い例：Ⅰ、Ⅱの一部、およびⅢを満たすもの

②重症度分類（アジソン病、先天性副腎低形成症、先天性副腎過形成に共通）

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4μg/dL未満

２)「負荷試験への反応性低下」

迅速ACTH負荷(250μg)に対する血中コルチゾールの反応：15μg/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

慢性期、急性副腎不全症時の治療指針は、21-水酸化酵素欠損症時の治療方針に準じる（表2,表3を参照）、成人期の治療指針は後述のアジソン病の治療指針に準じる。

DAX1異常による低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対しては、hCG-HMG療法あるいはテストステロン療法が必要となる。これらの治療により二次性徴は順調に進行するが、精子形成能を獲得することは通常、困難である。

4） 鑑別診断

診断基準の除外診断の項を参照

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。

アジソン病

1）概要

a. 定義

後天的な原因による慢性副腎皮質機能低下症（アジソン病）は、ミネラルコルチコイドであるアルドステロン、グルココルチコイドであるコルチゾール、副腎アンドロゲンであるデヒドロエピアンドロステロン（DHEA）とその硫酸塩であるデヒドロエピアンドロステロンサルフェート（DHEA-S）の分泌が生体の必要量以下に慢性的に低下した状態である。原発性の慢性副腎不全は1855年英国の内科医であるThomas Addisonにより初めて報告された疾患であることから、Addison病とも呼ばれている。原発性の慢性副腎皮質機能低下症には先天性のものと後天性のものが存在し、先天性のものはアジソン病とは独立した疾患単位として扱われるようになった。このため、アジソン病は後天性の成因による病態を総称する用語として用いられている。

b. 疫学

我が国で行われた全国調査（厚生労働省特定疾患内分泌系疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常症」調査分科会）の報告によるとアジソン病の患者数は１年間で660例と推定され、病因としては特発性が42.2%、結核性が36.7%、その他が19.3%であり、時代を追うごとに特発性の比率が増加している。

c. 病因、病態

病因として感染症あるいはその他原因によるものと特発性がある。感染症では結核性が代表的であるが、真菌性や後天性免疫不全症候群（AIDS）に合併するものが増えている。特発性アジソン病は自己免疫性副腎皮質炎による副腎皮質低下症であり、しばしば他の自己免疫性内分泌異常を合併し多腺性自己免疫症候群と呼ばれている。これには特発性副甲状腺機能低下症、皮膚カンジダ症を合併するＩ型（HAM症候群）と、橋本病あるいは1型糖尿病などを合併するII型（Schmidt症候群）がある。タイプⅣは二つ以上の自己免疫疾患が合併することがあるもので、たとえばアジソン病と悪性貧血、アジソン病と尋常性白斑、アジソン病と脱毛などの合併するものをいう。特発性アジソン病では抗副腎抗体陽性のことが多く（60～70%）、ステロイド合成酵素のP450c21, P450c17などが標的自己抗原とされている。その他癌の副腎転移、代謝異常などによる副腎の変性・萎縮を起こすWolman 病などが病因としてある。

d. 症状

副腎皮質ホルモンの欠落により、易疲労感、全身倦怠感、脱力感、筋力低下、体重減少、低血圧などがみられる。食欲不振、悪心･嘔吐、下痢などの消化器症状、精神症状（無気力、不安、うつ）など様々な症状を訴える。いずれも非特異的な症状である。色素沈着は皮膚、肘や膝などの関節部、爪床、口腔内にみられる。青年期以降では女性では腋毛、恥毛の脱落を示すことがある。

e．治療
急性副腎不全の発症時には、グルココルチコイドとミネラルコルチコイドの速やかな補充と、水分・塩分・糖分の補給が必要であり、治療が遅れれば生命にかかわる。その後も生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要である。新生児期・乳児期には食塩の補充も必要となる。
治療が軌道に乗った後も、発熱などのストレスにさらされた際には副腎不全を起こして重篤な状態に陥ることがあるため、ストレス時にはグルココルチコイドの内服量を通常の2～3倍服用する。

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
①診断基準
（臨床症状）
１．副腎不全症状：発症時期は小児期から成人期までさまざまである。
腹痛、嘔吐、易疲労感、食欲不振、ストレスを契機にしたショック、意識障害など(注1)。

２．皮膚色素沈着　全身のび慢性の色素沈着(注2)。

（検査所見）
１．全ての副腎皮質ホルモンの低下
(１) 血中コルチゾールの低値（注３）
(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) 尿中遊離コルチゾールの低値
(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ルにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下、異常低値（注4）
２．血中ACTH、PRAの高値

（参考所見）
1. 低ナトリウム血症、高カリウム血症
2．抗副腎皮質抗体（保険未収載）
3. 結核の既往、ツベルクリン反応、石灰化所見

（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　・DAX１異常症
・続発性副腎皮質機能低下症　・ヘモクロマトーシス　・ポルフィリン症　など

（注1）慢性的に経過することが多く、不定愁訴との鑑別がつきにくいこともある。
（注2）起立性低血圧も同時に認めることがある。思春期以降であれば腋毛、恥毛の脱落を伴うことがある。
（注３）血清コルチゾール基礎値値4μg/dl未満あるいは迅速ＡＣＴＨ負荷試験での血清コルチゾール頂値15μg/dl未満の反応性の時には、本症が強く疑われる。基礎値低く、ACTH負荷に対する反応性をほとんど認めない完全型や基礎値正常下限でACTH負荷に対する反応性が低下している部分型アジソン病がある。
（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ィル（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や先天性リポイド過形成とアジソン病の鑑別は不可）

（診断基準）
確実例：I, II, IIIおよびIVを満たすもの
ほぼ確実例：I, IIおよびIIIを満たすもの
疑い例：IおよびIIを満たすもの

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4μg/dL未満
２)「負荷試験への反応性低下」
迅速ACTH負荷(250μg)に対する血中コルチゾールの反応：15μg/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) 維持療法

疾患予後の観点から、現在は可能な限り、生理的コルチゾールの分泌量と日内変動に近い至適補充療法が望まれている。コルチゾールの一日あたりの産生量は5～7mg/m^2/日との報告や9～11 mg/m^2/日との報告があり、10-20mg/日のHCの生理的補充量の設定目安となっている。本邦では食塩摂取量が多いこともあり、糖質コルチコイド（GC）のヒドロコルチゾン（HC）（コートリル®）10～20mg/日のみの補充で、通常、充分であり、2～3回に分割服用する。朝と夕の2回に分割する場合はおよそ朝２：夕１にする。

a. ２分割投与の場合：

コートリル®10mg/日の場合	朝7.5mg	夕2.5mg
15mg/日	朝10mg	夕　5mg
20mg/日	朝15mg	夕　5mg

b. 3分割投与の場合

体重（kg）×0.12mgで朝の投与量を決め、朝：昼：夕を3：2：1の比率で3分割投与すると、血中コルチゾール値がより生理的変動に近似する(Mah PM et al. : Clin Endocrinol 61: 367-375, 2004)

(2) 補充療法の注意点

a. 感染などいわゆるシックデイ時には副腎クリーゼの予防のため、通常の2-3倍の補充を行う。

b. 原発性副腎不全症で、コートリル®の補充だけでは、低Na血症、低血圧等の塩喪失症状が改善されない場合は、フロリネフ®0.05-0.2mgを1日1回朝、併用補充する。一般にR-A系が保持されている続発性副腎不全では補充を必要としない。適切な補充量の設定のためには血圧、浮腫の有無、血中Na, K、尿中Na排泄量、PRAなどを参照する。PRAを設定指標とする場合には、PRAの完全正常化により高血圧、浮腫、低K血症が助長される場合があり、正常範囲内の高めに設定する。

c. 結核性副腎不全症でリファンピシン投与を必要とする際には、薬物代謝（CYP3A1）誘導によるコートリルの薬効低下があり得るため、コートリルを通常の2-3倍量投与する。薬物代謝酵素（CYP3A4など）誘導により、HC増量を考慮する必要のあるその他の薬剤としては、フェニトイン、フェノバルビタール、カルバマゼピン、バルプロ酸、プリミドン、エトスクシミドなど