

## 82 先天性副腎低形成症

### ○ 概要

#### 1. 概要

先天性副腎低形成症は、先天性の要因により、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慢性的に低下した状態である。

#### 2. 原因

副腎の発生・分化に関わる転写因子 (~~DAX-1 NR0B1~~ あるいは ~~SF-1 NR5A1~~) の異常により副腎欠損を呈するものや、~~DAX-1 NR0B1~~ 遺伝子を含む大きな遺伝子欠失のために近傍のデュシェ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が主な原因としてある。~~その他、ACTH 不応症における遺伝子異常としては、ACTH 受容体の MC2R 異常、ACTH 受容体と相互作用蛋白 MRAP 異常が同定されている。さらには ALADIN 遺伝子欠損による Triple 症候群 (Allgrove 症候群; ACTH 不応症、無涙症とアカラシアを合併する) による副腎皮質低形成もみられる。その他、原因不明なものとして 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。続発性のものとして下垂体の発生に関与する遺伝子欠損 (PROP1、HESX1、LHX4、TP1、GLI2 など) や ACTH 合成異常によるものがある。~~

#### 3. 症状

- ・X 染色体性 (~~DAX-1 NR0B1~~ 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見られない (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 NR5A1~~ 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 46,XY 性分化異常症~~ 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。
- ~~-ACTH 不応症: グルココルチコイド、副腎アンドロゲンの分泌不全による症状がみられる。多くは新生児期に発症する。嘔吐、哺乳不良、皮膚色素沈着がみられる。また新生児黄疸が重症・遷延化することもある。低血糖がみられる。なかに高身長を呈する患者もいる。~~
- ~~-Triple A 症候群 (Allgrove 症候群) : ACTH 不応症に無涙症 (alacrima) とアカラシア (achalasia) を伴う。精神運動発達遅滞、構音障害、筋力低下、運動失調、自律神経障害などがみられる。~~



#### 4. 治療法

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。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対しては、hCG-hFSH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ものの、精子形成能の獲得は必ずしも保証されない。

#### 5. 予後

副腎機能の回復は期待できないので、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。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対しては、hCG-hFSH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ものの、精子形成能の獲得は必ずしも保証されない。

#### ○ 要件の判定に必要な事項

##### 1. 患者数（研究班による）

約 1,000 人

##### 2. 発病の機構

不明（遺伝子の異常などが示唆されている。）

##### 3. 効果的な治療方法

未確立（根本的治療法なし。）

##### 4. 長期の療養

必要（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となる。）

##### 5. 診断基準

あり（研究班による）

##### 6. 重症度分類

研究班提案のものを使用し、「血中コルチゾールの低下を認める」、「負荷試験への反応性低下」、「何らかの副腎不全症状がある」、「ステロイドを定期的に補充している者」を対象とする。

#### ○ 情報提供元

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」

研究代表者 ~~福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科 教授 柳瀬敏彦~~

~~慶應義塾大学医学部小児科 教授 長谷川奉延~~

## <診断基準>

いずれも Definite、Probable を対象とする。

### ~~DAX-4-NR0B1~~(DAX-1)異常症 (X 染色体性)

#### I. 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様々である。  
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

#### II. 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) ACTH 負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
  - (5) 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

#### III. 遺伝子診断

~~DAX-4~~(~~NR0B1~~)遺伝子の異常

#### IV. 除外項目

- ・~~SF-4 NR5A1~~ 異常症
- ・IMAGe 症候群
- ・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

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。

## VI. 参考所見

デュシェンヌ (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、グリセロールキナーゼ (glycerol kinase) 欠損症を伴う **DAX-1-NR0B1** 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ァイルが可能であり、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。)

[診断のカテゴリー] Definite、

Probable を対象とする。

Definite: I、II、III 及び IV を満たすもの

Probable: I、II 及び IV を満たすもの

Possible: IV を満たし、I 及び II の一部を満たすもの

## SF-1/Ad4BP NR5A1 (SF-1/Ad4BP) 異常症 (常染色体性)

### I. 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  
様々な程度の性分化異常を呈する。

### II. 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) ACTH負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
  - (5) 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

### III. 遺伝子診断

~~SF-1/Ad4BP (NR5A1)~~ 遺伝子の異常

### IV. 除外項目

- ・~~DAX-1/NROB1~~ 異常症
- ・IMAGe 症候群
- ・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

(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ァイルが可能であり、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。)

#### [診断のカテゴリー]

Definite、Probable を対象とする。

Definite: I、II、III 及び IV を満たすもの

Probable: I、II 及び IV を満たすもの

Possible: IV を満たし、I 及び II の一部を満たすもの

## IMAGe 症候群 (原因不明)

### I. 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。

### II. 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

### III. 遺伝子診断

#### CDKN1C 遺伝子の異常

### IV. 除外項目

- ・DAX-1/NR0B1 異常症
- ・SF-1/Ad4BP-NR5A1 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

#### [診断のカテゴリー]

Definite、Probable を対象とする。

Definite: I、II、III 及び IV を満たすもの

Probable: I、II 及び IV を満たすもの

Possible: IV を満たし、I 及び II の一部を満たすもの





<重症度分類> 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 $\mu$ g/dL 未満

2) 「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷(250 $\mu$ g) に対する血中コルチゾールの反応 15 $\mu$ 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」

#### ※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る。）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であって、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. 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ものについては、医療費助成の対象とする。