

## 13 内分泌疾患

### 原発性アルドステロン症

#### 1. 概要

副腎から自律的なアルドステロンの過剰産生が起こり、その結果、水・Na 貯留による高血圧と低カリウム血症、代謝性アルカローシスなどの症状を呈する病態である。病型には、片側性のアルドステロン産生腺腫(aldosterone-producing adenoma: APA) (狭義の Conn 症候群)と、両側性副腎過形成による特発性アルドステロン症(idiopathic hyperaldosteronism: IHA)、片側性副腎過形成などが多くを占める。典型例では、低カリウム血症やそれに伴う症状があるが、食塩バランスや薬物の影響により初診時に必ずしも低カリウム血症を示さない症例も多い。

#### 2. 疫学

平成 22 年度全国疫学調査では、5 年間(2003-2007)の推定患者数 7487 人と報告されているが、高血圧患者への本症スクリーニングが普及した結果、全高血圧症患者の 5-10%程度とも推定されている。

#### 3. 原因

(1)アルドステロン産生腺腫(aldosterone-producing adenoma: APA)、(2)両側副腎過形成(特発性アルドステロン症 idiopathic hyperaldosteronism: IHA)、(3)片側性副腎過形成(primary adrenal hyperplasia: PAH)、(4)糖質コルチコイド反応性アルドステロン症(glucocorticoid-remediable aldosteronism: GRA)、(5)アルドステロン産生癌腫(aldosterone-producing carcinoma: APC)などがあり、(1)がもっとも多い。GRA ではアルドステロン合成酵素とステロイド 11 $\beta$ -水酸化酵素の 2 つの遺伝子が不均等交差によりキメラ遺伝子ができ、副腎過剰発現することによる発症する。最近、家族性アルドステロン症および孤発性 APA 症例群の一部においてカリウムチャンネルの一種である Kir3.4 をコードする KNCJ5 のそれぞれゲノムレベル及び体細胞(腫瘍細胞)レベルにおける変異が同定されている。

#### 4. 症状

高血圧および低カリウム血症が典型例での症状である。低カリウム血症がある場合は、口渇、多尿、多飲、筋力低下、四肢麻痺などを示すことがあるが、低カリウム血症を呈するのは PA の約半数以下であるので、PA の診断における感度・特異度は低い。

#### 5. 合併症

本症を放置すると脳卒中、心筋梗塞、不整脈、腎不全を高率に合併する。また、アルドステロン高値が長期にわたると、血圧値とは無関係に心血管系や腎臓に構造的な損傷が起こる可能性を示唆する報告もある。

#### 6. 治療法

PA と確定診断された時は、手術を希望する場合は局在診断まで行い、片側副腎病変か否かを確定し、副腎摘出術を行う。また、局在診断の結果、両側副腎病変と判定された場合や全身状態から手術不能例では、薬物療法(アルドステロン受容体拮抗薬が第一選択で、降圧が不十分な場合カルシウム拮抗薬や ACE 阻害薬/ARB を併用し、さらに不十分であればサイアザイド系利尿薬あるいはループ利尿薬の併用を考慮)を行う。

#### 7. 研究班

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班

## 13 内分泌疾患

### 偽性低アルドステロン症

#### 1. 概要

体液量の維持、電解質代謝に重要なアルドステロン作用に不応性を示す疾患で、I～III型に分類される。I型は古典的PHAともいわれ、大多数が生後約6ヶ月以内に発症し、散発例もあるが多くの家族発症例で常染色体優性と常染色体劣性遺伝とがあり、それぞれ責任遺伝子が同定されている。II型の発症年齢は小児から成人までと幅広く、散発例と家族発症例があり、家族発症の遺伝形式は常染色体性優性遺伝である。原因遺伝子が複数報告されているが、病因の一部を説明できるにすぎない。III型は一過性あるいは二次性のアルドステロン不応症を呈する病態である。

#### 2. 疫学

1988年の集計でI型は9例、II型は散発1例、家族発症1家系の報告がある。平成22年度全国調査の推定患者数は258人（5年間）である。

#### 3. 原因

I型で常染色体優性遺伝を示すものはミネラルコルチコイド受容体の異常によって起こり、常染色体劣性遺伝を示すものはアミロライド感受性ナトリウムイオンチャンネルの異常によって起こる。II型では遺伝子変異部位により、2A(1q31-42)、2B(17q21-22)、2C(12p13)の3亜型に分類される。セリン/スレオニンプロテインキナーゼファミリーのWNKのうち2B型ではWNK4の、2C型ではWNK1の遺伝子異常が同定されている。2A型の責任遺伝子は不明である。III型は一過性あるいは腸管切除、汗腺の異常や尿路閉塞による腎障害などによって起こる二次性のアルドステロン不応性を呈する病態である。

#### 4. 症状

I型は生後2～3ヶ月で発症し、発育不全、哺乳力低下、不機嫌、嘔吐、脱水によるショックなどを呈する。常染色体優性遺伝の形式をとるものは乳児期を過ぎると症状は軽快し、電解質異常もみられなくなる。劣性遺伝のものは症状の軽減はみられず、治療の継続が必要とされる。II型では高カリウム血症、高クロール性代謝性アシドーシス、低レニン性高血圧症が主要な所見である。

#### 5. 合併症

I型で新生児期の診断と治療が遅れるとショックのため死亡する例もある。II型ではアシドーシス、高K血症のため低身長、歯や骨の奇形、精神発達遅延、筋力低下、周期性四肢麻痺を呈することがある。

#### 6. 治療法

I型では急性期の治療（脱水、ショック）は大量のナトリウム補充と補液を行う。高クロール性代謝性アシドーシスに対しては重曹を投与し、高カリウム血に対してはケイキサレートを投与し、カリウム制限食にする。II型では厳重な食塩制限を行った上で、サイアザイド系利尿薬を使用するほか、年少者にはアルカリ療法を行う。

#### 7. 研究班

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班

## 13 内分泌疾患

### グルココルチコイド抵抗症

#### 1. 概要

ステロイドホルモン受容体異常症の一つで、生理的濃度のコルチゾールに対し、完全あるいは不完全な臓器応答性の低下を示す家族性あるいは散発性に認められる疾患である。しかし、慢性的な高コルチゾール血症を呈するにもかかわらず、満月様顔貌、中心性肥満、buffalo hump、皮膚線条などのクッシング症候群に特徴的な徴候を欠く。またコルチゾールの生合成、分泌には異常がない病態である。

#### 2. 疫学

現在までに世界中で見ても糖質コルチコイド抵抗性を示す糖質コルチコイド受容体変異は 12 変異が見出されているのみである (Endocr Rev. 2014)。2003-2007 年の期間を対象とした我が国の全国疫学調査では患者数 0 であった。

#### 3. 原因

グルココルチコイド受容体はホルモン依存性の転写調節因子である。この受容体遺伝子に生じた変異のために、受容体に対するホルモン親和性の低下、熱不安定性、DNA 結合能の低下、受容体数の減少など受容体蛋白の質的、量的異常が生じ、その機能が障害されることが主因である。しかしながら、明らかな変異を見いだせない症例も存在することから、グルココルチコイド受容体遺伝子の変異だけがこの病態の原因とすることは困難である。

#### 4. 症状

慢性的に高コルチゾール血症が存在するにもかかわらず、クッシング症候群にみられる特徴的な徴候を呈さない。血漿 ACTH 値は正常～高値であり、日内変動、ストレス応答性は保たれている。デキサメサゾン抑制性はみられない。ACTH 過剰による副腎アンドロゲン過剰の過剰が起こり、女児では外性器形成異常、思春期早発症、ニキビ、不妊、男性型脱毛、生理不順、男児では Adrenal rest tumor、乏精子症が生じる。また、ミネラルコルチコイド作用の過剰に基づく代謝性アルカローシス、低カリウム性高血圧や低カリウム血症、副腎アンドロゲン過剰による女性の男性化徴候などをみる場合もある。臨床症状は、ほとんど無症状から重度の症例まで様々である。

#### 5. 合併症

特記すべき事項は認められない。

#### 6. 治療法

ACTH 過剰分泌を抑制し、ミネラルコルチコイド、副腎アンドロゲンの過剰を抑制することを目的とする。ミネラルコルチコイド作用を有しないデキサメタゾンの高用量 (1-3mg/日など) の補充を行う。無症状で正常血圧など症状のない場合には特に治療は行わない。

#### 7. 研究班

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班

## 13 内分泌疾患

### 副腎酵素欠損症

#### 1. 概要

副腎皮質では LDL-コレステロールを原料とし、種々の酵素を介して 3 種類のステロイドホルモンが生合成される。副腎酵素欠損症は、このステロイドホルモンを作る過程に関与する酵素が先天的に欠損することで起こる疾患である。そのほとんどは先天性で、また遺伝性のものであるが、中に、酵素障害の程度が軽いもので幼児期から思春期年齢で発症をみるタイプで遅発型と称されるものもある。このうち、特にコルチゾールができないことにより、下垂体から ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）が過剰に分泌される結果副腎が過形成をきたすものを先天性副腎過形成症と呼ぶ。

#### 2. 疫学

平成 22 年度全国調査による 5 年間の患者推定数 1791 人

#### 3. 原因

先天性副腎過形成症にはリポイド過形成症、21 水酸化酵素欠損症、11 $\beta$ -水酸化酵素欠損症、17 $\alpha$ -水酸化酵素欠損症、3 $\beta$ -ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ欠損症の五つの病気がある。その他、鉱質コルチコイドができないもので、過剰な ACTH 分泌過剰をきたさないものとして 18-ヒドロキシラーゼ欠損症、18-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ欠損症がある。さらに最近では 21 水酸化酵素、17 $\alpha$ 水酸化酵素活性がともに低下し、骨奇形を伴う酵素欠損症が報告されている (P450 オキシドレダクターゼ欠損症)。

#### 4. 症状

酵素ブロックの場所によりアンドロゲン過剰が起これば、男性化をきたし、ミネラルコルチコイド欠乏が起これば塩喪失症状、ミネラルコルチコイド過剰が起これば、高血圧をきたす。例えば 21 水酸化酵素欠損症では、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)、体重増加不良を認め、幼少期から思春期にはアンドロゲン過剰のため男性化(女兒)や性早熟(男児)をきたす。

#### 5. 合併症

精巣の副腎遺残腫瘍は 21 水酸化酵素欠損症ではしばしば見られる。他、副腎腫瘍もしばしば合併する。

#### 6. 治療法

急性期の副腎不全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。その後の維持療法としてもグルココルチコイドの投与が必要だが、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。その他、食塩の投与も必要となる場合がある。思春期以降に、性ホルモン補充にて二次性徴を出現させる必要のある病気もある。

#### 7. 研究班

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班

## 13 内分泌疾患

### 副腎低形成

#### 1. 概要

先天性の副腎低形成による副腎不全症を指す。アジソン病という呼称は後天性の成因による副腎不全症の病態を総称する用語として用いられるので、別項で取り扱う。

#### 2. 疫学

平成 22 年度全国調査における 5 年間の患者推定数 100 人

#### 3. 原因

副腎の発生・分化に関わる転写因子として DAX-1、SF-1 が知られている。下垂体低形成に伴う二次的な副腎低形成もあるが、DAX-1 遺伝子の点突然変異や DAX-1 を含む大きな遺伝子欠失のために近傍のデュ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が主な原因である。SF-1 遺伝子変異（ヘテロ接合型）でも副腎不全をきたしし得るが、必ずしも副腎低形成を伴わないことが報告されている。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。

#### 4. 症状

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。

#### 5. 合併症

DAX-1 異常症では低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を伴う場合がある。46XY 男子で曖昧な外陰部などの女性化兆候を認めたら、SF-1 異常症の可能性を疑う。Triple 症候群 (Allgrove 症候群)、IMAge 症候群における合併症は、原因のところを参照。

#### 6. 治療法

急性副腎不全の発症時には、グルココルチコイド (GC) 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、新生児期・乳児期には食塩の補充も必要となる。小児期には通常、成長障害を避けるため、プレドニンなどよりも用量調節がしやすく弱い GC の hydrocortisone が推奨される。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。

#### 7. 研究班

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班

## 13 内分泌疾患

### アジソン病

#### 1. 概要

副腎皮質の全層性の破壊（通常90%以上）により、原発性副腎皮質機能不全症をきたし、コルチゾール、アルドステロン、副腎アンドロゲンの全てのステロイドホルモンの低下をきたす病態である。低コルチゾール血症により血中ACTHの著明高値を認め、低Na血症、好酸球増多を認める。ACTH刺激に対してコルチゾールが反応しないことで診断する。

#### 2. 疫学

平成22年度全国調査における5年間の推定患者数911人

#### 3. 原因

原因として自己免疫性副腎皮質炎による特発性、感染症（結核性、真菌性や後天性免疫不全症候群など）あるいはその他の原因によるものがある。その他では癌の副腎転移、代謝異常などによる副腎の変性・萎縮を起こす副腎白質ジストロフィーなどが病因としてある。特発性が42.2%、結核性が36.7%、その他が19.3%程度である。

#### 4. 症状

アジソン病では食欲不振、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。低血圧、低血糖、色素沈着が認められ、女性で腋毛、恥毛の脱落も認める。色素沈着はACTH過剰によりもたらされ。皮膚、肘や膝などの関節部、爪床、口腔内にみられる。

#### 5. 合併症

特発性では自己免疫性内分泌腺症候群（APS）の範疇で発症するものが知られ、アジソン病、特発性副甲状腺機能低下症、皮膚カンジダ症のうち少なくとも二つを合併するI型とアジソン病（必須）に自己免疫性甲状腺疾患（橋本病またはバセドウ病）、1型糖尿病のどちらかもしくは両方を合併するII型がある。

#### 6. 治療法

急性副腎不全の発症時には、生食補液と同時に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。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。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。塩分摂取が少なければ、フロリネフを補充する。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。

#### 7. 研究班

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班