

81 先天性副腎皮質酵素欠損症

○ 概要

1. 概要

副腎皮質では、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産生されている。副腎皮質酵素欠損症は、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性に欠損することで起こる病気である。ステロイドホルモンが作られる過程には五つのチトクローム酵素(P450)と3βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼの六つの酵素が関与している。したがって、副腎皮質酵素欠損症として六つの病気があることになる。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来すものを先天性副腎過形成症と呼ぶ。これには、リポイド過形成症、21水酸化酵素欠損症、11β水酸化酵素欠損症、17α水酸化酵素欠損症、3βヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ(3β-HSD)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分泌過剰を来さないものとして18-ヒドロキシラーゼ欠損症がある。遅発型を示すものは21水酸化酵素欠損症、11β水酸化酵素欠損症でみられている。更に最近では、21水酸化酵素、17α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た(P450 オキシンドレダクターゼ欠損症)。

2. 原因

副腎皮質酵素欠損症は、責任酵素の異常によるとされている。ただし、リポイド副腎過形成は、ミトコンドリアのコレステロール輸送蛋白のStARの異常又はステロイド合成酵素のコレステロール側鎖切断酵素の異常によって起こる。

3. 症状

先天性副腎過形成症では、病型を問わずコルチゾールの低下を来すことから、未治療例では、易疲労感等の副腎不全症状を呈する場合もあるが、無症状例も存在する。21水酸化酵素欠損症、リポイド副腎過形成などの鉱質コルチコイドが不足する疾患では、塩喪失に伴う低血圧、ショックなどの症状がみられる。またACTH過剰による症状として皮膚に色素沈着もみられる。また、リポイド副腎過形成、17α水酸化酵素活性低下症では、性ホルモンが不足することから、男女とも性腺機能不全症を認める。すなわち、男子では外陰部の女性化等の男性仮性半陰陽が、女子では無月経、乳房発育不良等の二次性徴の欠落症状を認める。一方、21-水酸化酵素欠損症、11β水酸化酵素欠損症、3β-HSD欠損症女児では、アンドロゲン過剰のために男性化兆候を認める。その他、11β水酸化酵素欠損症、17α水酸化酵素欠損症では高血圧を呈する。P450 オキシンドレダクターゼ欠損症では女児では出生時、外性器の異常が認められる。またこの病気では、頭蓋骨癒合症、橈骨上腕骨癒合症、大腿骨の彎曲、関節拘縮を伴うことがある。

4. 治療法

副腎皮質ステロイドの補充を行う。急性副腎不全の症状がある場合には、副腎皮質ステロイドの静脈内投与や電解質異常の正常化を図る。

5. 予後

不足している副腎皮質ステロイドを服用していれば生命予後は良好である。

しかし、薬をきちんと決められた量で飲まないと、成長障害、二次性発達不全、生理不順などがみられる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(研究班より)

約 1,800 人

2. 発病の機構

不明(遺伝子の異常などが示唆される。)

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

<診断基準>

1. 先天性リポイド過形成症

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

全身のびまん性の色素沈着。

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. 低ナトリウム血症、高カリウム血症

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(P450_{scc}) 遺伝子 (*CYP11A*) の異常

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)本症では殆どが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、P450_{scc} 異常)、外性器が完全な男性型を示す 46, XY 男子例(*StAR* 異常症)が存在する。

(注2)先天性リポイド過形成症(特に P450_{scc} 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一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。)

<確定診断>

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、「先天性リポイド過形成症」と診断する。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で診断を行う。ただし、副腎不全を来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. 3 β -水酸化ステロイド脱水素酵素(3 β -HSD)欠損症

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

全身のびまん性の色素沈着。

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. プレグネノロン(Pregnenolone)／プロゲステロン(Progesterone)、17-OH プレグネノロン/17-OH プロゲステロン、DHEA/ Δ 4-アンドロステンジオン(androstenedione)比の上昇 (注1)

4. 低ナトリウム血症、高カリウム血症

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-アンドロステンジオン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。ただし、生後6か月までは、免疫化学的測定-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。)

<確定診断>

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 3 β -HSD 欠損症と診断する。
- ・染色体検査は時間がかかるため、副腎不全を来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。

3. 21-水酸化酵素欠損症

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

女兒における陰核肥大、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

全身のびまん性の色素沈着。

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来す。

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. 尿中プレグナトリオロン(Pregnanetriolone:Ptl) 高値。

尿中 11-ヒドロキシアンドロステロン(hydroxyandrostosterone:11-OHAn)ノプレグナンジオール(Pregnanediol:PD)高値(注2)。

3. 血漿 ACTH 高値

4. PRA 高値

5. 低ナトリウム血症、高カリウム血症

染色体検査

遺伝子診断

P450c21 遺伝子(CYP21A2)の異常

除外項目

・3β水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

・P450 オキシレダクターゼ(POR)欠損症

・11β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ィールで測定可能であり、診断に有用である。一方、ガスクロマトグラフ法では偽高値となる。

(注3) 新生児において基準値はなく、特異性も低い。

<確定診断>

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 21-水酸化酵素欠損症と診断する。
- ・ 副腎不全、塩喪失状態を認めない男性化徴候を認める女兒では血清 17-OHP 高値であれば診断する。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おらず、慎重に判断する。
- ・ 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する。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おらず、慎重に判断する。
- ・ 新生児期に臨床症状を認めない男児、女兒において血清 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。(特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 により鑑別診断を行うこと。

4. 11-β-水酸化酵素欠損症

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来す。

参考検査所見

1. 血漿 ACTH 高値

2. PRA 低値

3. 血清 DOC、11-デオキシコルチゾール(deoxycortisol)の基礎値、負荷後 ACTH 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-デオキシコルチゾール代謝物高値(注3)。

染色体検査

遺伝子診断

P45011β遺伝子(*CYP11B1*)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

(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か月までは、免疫化学的測定-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が可能であり、診断に有用である。

<確定診断>

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 11-β水酸化酵素欠損症と診断する。
- ・ 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 11-β水酸化酵素欠損症と診断する。
- ・ 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が、まれな事例であり、慎重に診断する。

5. 17 α -水酸化酵素欠損症

臨床症状

主症状

1. 高血圧

DOC やコルチコステロン(corticosterone)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. 尿中 17-OHCS、17KS の低値

5. 尿ステロイドプロファイルにおけるプロゲステロン、DOC、コルチコステロン代謝物の高値(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

・11 β -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-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。

<確定診断>

除外項目を除外した上で、

・主症状のいずれも認める場合は、各種検査を参考にして 17 α -水酸化酵素欠損症と診断する。

・主症状のうち1つを認める場合は、副症状、各種検査を参考にして 17 α -水酸化酵素欠損症と診断する。

6. P450 オキシドレダクターゼ (POR) 欠損症

臨床症状

主症状

1. 外性器異常

女兒における陰核肥大、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 プレグネノロン、17-OH プロゲステロン、デオキシコルチコステロン(deoxycorticosterone)、コルチコステロンの上昇。

デヒドロエピアンドロステロン(dehydroepiandrosterone: DHEA)、アンドロステロン(androstenedione: $\Delta 4A$)の上昇は認めない。

2. 尿中ステロイドプロフィールによる CYP21 と CYP17 酵素活性の複合欠損の生化学診断(注4)。新生児期～乳児期早期:尿中プレグナトリオロン(Pregnanetriolone: Ptl) 高値、及び 11-ヒドロキシアンドロステロン(hydroxyandrostosterone: 11-OHAn)/プレグナンジオール(PD)低値。乳児期後期以降:プレグネノロン・プロゲステロン・DOC・コルチコステロン・17OHP・21-デオキシコルチゾール(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

・17 α -水酸化酵素欠損症

・3 β -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

・アロマトラーゼ欠損症

(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か月までは、免疫化学的測定—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ァイルが可能であり、診断に有用である。

<確定診断>

除外項目を除外した上で、

- ・ 主症状を全て認め、血清 17-OHP が上昇している場合は P450 オキシドレダクターゼ (POR) 欠損症と診断する。
- ・ 骨症状及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 P450 オキシドレダクターゼ (POR) 欠損症と診断する。
- ・ なお、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な性を検討すべきである。

<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 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」

※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。