

先天性副腎皮質過形成

久留米大学医学部泌尿器科学教室（主任：重松 俊教授）

教	授	重	松	俊
助	教	江	藤	耕
大	学	院	学	生
		嶺	井	定
				一

CONGENITAL ADRENOCORTICAL HYPERPLASIA

Shun SHIGEMATSU, Kosaku ETO and Teiichi MINEI

*From the Department of Urology, Kurume University School of Medicine
(Director: Prof. S. Shigematsu, M. D.)*

A case of congenital adrenocortical hyperplasia of a 10-years old girl was experienced in our clinic.

The patient was admitted with complaint of abnormality of the external genitalia.

Physical examination revealed ambiguous external genitalia with an enlarged clitoris, perineal urethral meatus and cleft labial folds. No gonads were palpable. A buccal smear test showed the female pattern. Forty-six sex chromatin masses were present per 100 nuclei. By examination of blood film, 18 typical drumstick appendages were found in 100 neutrophil leukocytes. Endocrine studies showed that the urinary excretion of 17-ketosteroids was 27.4mg, per day and urinary gonadotrophins had moderately elevated. Presacral retroperitoneal pneumography demonstrated left adrenal and right adrenal calcifications. Surgical treatment was performed in two stages; the first surgery consisted of the left adrenalectomy and the second one, partial resection of right adrenal gland. The histological examination of the adrenal glands showed adrenocortical hyperplasia. A discussion was made on adrenogenital syndrome.

I. 緒 言

1905年 Bulloch 等が仮性半陰陽と副腎の関係を報告して以来、副腎性器症候群についての研究ならびに報告が活発となつた。1912年 Gallais は副腎皮質の機能亢進によつて起こる性徴の変化を Syndrome g nitosurr nal と名づけた。今日では副腎性器症候群、あるいは副腎性男性化症とも称せられ大部分は分泌過剰による女性の男性化であり、男子に生ずれば性早熟 (sexual precocity) を示す。従来、副腎皮質過形成及び副腎皮質腫瘍（腺腫及び癌）は Androgen の分泌過剰により男性化を来す点で一括して副腎性器症候群の中に含まれていたが、副腎に関する研究が急速に進歩した今日で

は、各々独立した疾患として広く認められるようになった。又、1940年コーチゾンの合成が行なわれ、最近では優れた副腎皮質ホルモン製剤が次々と発表されるようになり、副腎疾患の治療面に於いても内科的療法及び外科的療法が容易に行なわれ、本症も徐々に解明されるようになった。本症の外科的侵襲に対しては、副腎皮質ホルモン療法が無効な場合及び診断の不確実なもの、並びに腫瘍の疑いのある場合に副腎を直接検べる必要があることは勿論であるが、副腎剔除の可否については議論があり、開腹して検討する機会には恵まれていない。従つて、尚不明の点も多い。

我々は今回、本症に対し開腹検討する機会

を得、本症に対する解明に資する所が多いと思われるので、その概要を報告する。

II. 症 例

患者：山○靖○。10才3カ月の女兒。

主訴：男性化傾向がある為、精密検査を希望。

既往歴：胎児期に母体に異常はなく、ホルモン療法も受けていない。出産は10カ月で正常分娩。

家族歴：両親は健在で、血族結婚は認められない。

患者は3人中の第1子で、又同胞には奇形その他特記すべき疾患にかかったものはない。

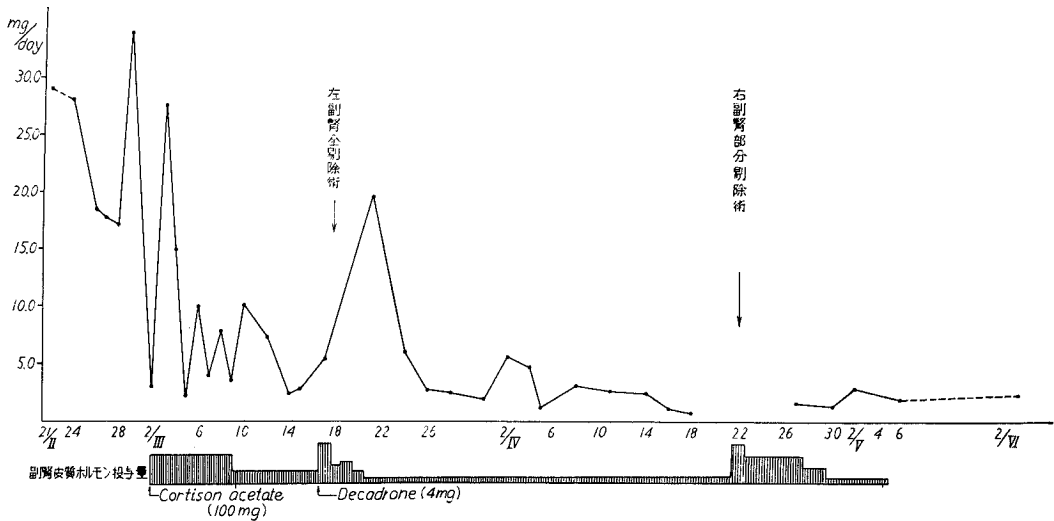
現病歴：母親は生下時より外陰部の異常に気づき、助産婦に相談した。陰核は多少大きかったが、外陰部は全体として女性的なので戸籍は女性とし、現在まで放置しておいた。4才頃から体つきが男児様に发育する傾向が見られ、急速に陰核の肥大が目立つ様になり、同時に陰毛の発生にも気づいた。その後、音声も男性的となつて低く、体格も青年男子様となり、陰核はますます大きくなり陰茎様となつてきた。動作は活発で性格、趣味、その他においても男性的となり、最近では男児と遊ぶ様になつてきた。

入院時所見：身長は普通であるが、体重は 52.2kg で、筋肉はよく発達し男性型。顔面には鬚髯が生え、痤瘡も認められる。音声は声変りの男子の如く低い濁音である。血圧は最高112~124、最低62~72である。知能は年令に相応して発達し、学校の成績はトップである。生殖器は陰毛が密生し、陰核は陰茎様に著しい发育を示し約 5cm。大陰唇はよく发育しているが、男性の陰囊様で皺皮を認める。小陰唇の发育は著明でない。外尿道口は男児尿道下裂様で陰核腹面より外尿道口にかけて包皮小帯様のもので連なっている。陰入口部は非常に小さく、外尿道口との鑑別は困難であつた。その他、睾丸様抵抗は触知しない。

臨床検査成績：1) 一般検査成績、一般検査成績を一括して表示すると第1表に示す通りである。血液像、血液化学所見、肝機能および腎機能に異常はなく、尿中糖、タンパクも陰性。2) 内分泌学的検査成績、尿中 17-KS 値は6日間平均 27.4mg/day で、正常に比しかなり高値を示している。尿中 Gonadotropin 量は幼若マウス子宮重量法で 3m. u. n. 以下である。基礎代謝率は +10% で正常範囲を示すが、Thorn-test は好酸球減少率が32%で、軽度の副腎機能障害が推測される。Jailer-test の成績は第1図に示す如く Cortison 投与により尿中 17-KS 値の著しい減少を認めた。3) 性別判定検査成績、Sex chromatin は46%。Drumstik は 18/100、chromosome

第1表. 一般検査成績

血	赤血球数	520×10 ⁴	
	血色素量 (Sahli)	80%	
	ヘマトクリット値	40%	
	白血球数	7000	
	白血球百分率		
液	桿状核 分葉核 好酸球 好酸基球 リンパ球 単核球	6%	
		44%	
		3%	
		0	
		46%	
像		1%	
	赤血球沈降速度	30' 1mm 60' 2mm 120' 3mm 中等価 1.75	
	梅毒血清反応	(-)	
	血	Na mEq/l	141.5
		K mEq/l	5.0
Cl mEq/l		109.5	
Ca mg/dl		9.4	
P mg/dl		5.7	
コレステロール mg/dl		120	
総タンパク量		6.9	
液	血糖 mg/dl	91	
	糖	(-)	
	タンパク	(-)	
化	ウロビリノーゲン	(±)	
	高田反応	(-)	
	クンケル	9.5単位	
学	チモール	1.2単位	
	B. S. P.	30' 1.8% 45' 1.0%	
	腎機能	P. S. P. 15' 27.5% 45' 33.1% 60' 35.1% 120' 38.1%	



第1図 尿中 17-KS の変動

は Karyotype で46, 性染色体 XX で明らかに女性型を示している. 4) レ線学的検査成績, (1) 骨年齢, 橈骨骨端線は融合し, 指骨骨端核融合も認められる. これらの点より骨年齢は16~18才と判定できる. (2) トルコ鞍, 大きさ, 形, 輪廓に異常所見なし. (3) 胸部レ線像, 異常所見はない. (4) I. P., 両側腎より造影剤の排泄は正常であるが, 軽度の右腎廻転異常が認められる. (5) P. R. P., 左副腎陰影は増大しているが, 三角形を保持し鈍円化した部分は認められない. 右副腎部に結石様陰影が認められるが, 増大像は認められない. (6) 腎部単純撮影及び断層撮影, 単純撮影で右副腎部に結石様陰影が認められ, 断層撮影で 7 cm の部位で最も明瞭に認められる. (7) 陰造影, 判然たる陰像が認められる. (8) 陰, 膀胱重複造影, 陰及び膀胱は判然と区別され異常所見は認められない.

臨床診断: 以上の検査成績により, 時に (1) 進行性男性化症状がある. (2) 17-KS 値が高値を示している. (3) P. R. P. で左副腎の肥大を認める. (4) 性別判定で女性型である. 従つて一応副腎性器症候群の診断を下したが, これが過形成によるものか腫瘍性のものかの鑑別を行う為, Jailer-test を行つた. Cortison によつて 17-KS 値が著明に抑制されることから第2表に示す鑑別に従つて腫瘍を否定し, 先天性副腎皮質過形成による副腎性器症候群の診断を下した. 尚, 癌反応も試みたが, 5反応のうちマリグノリピン反応だけが陽性を示し, 残る4反応は陰性であつた.

手術所見: 先ず, 左側副腎全切除術を行うことにし

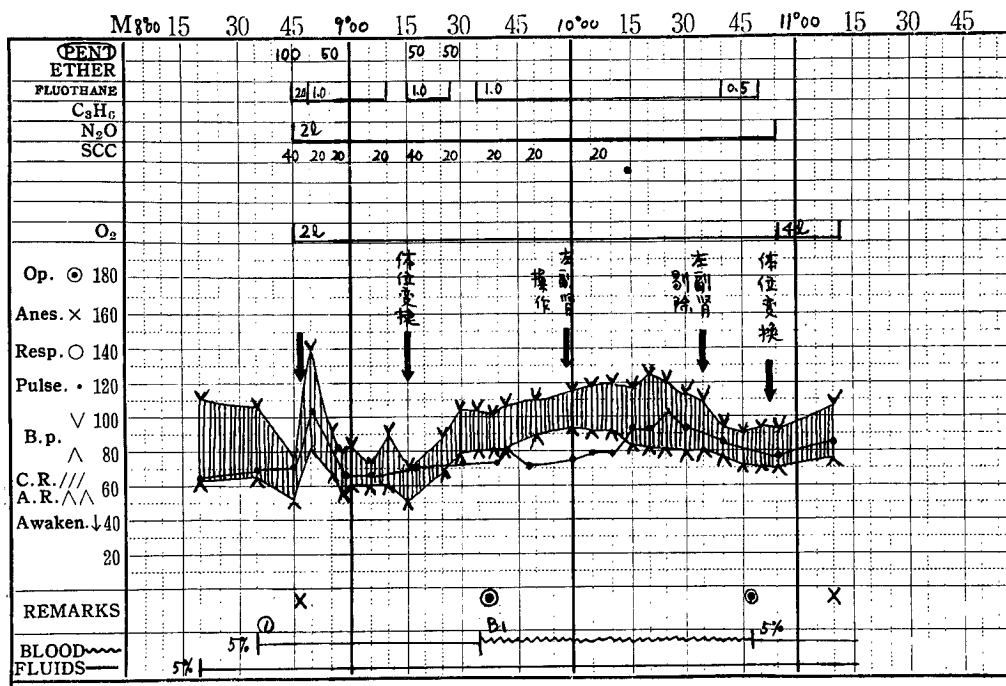
第2表. 鑑別診断

	Hyperplasia	Adenoma	Carcinoma
17-OHCS	++	+ ±	+++
17-KS	+	±	+++
Stimulation-test (ACTH)	++	+	-
Suppression-test (Cortisone)	++	-	-

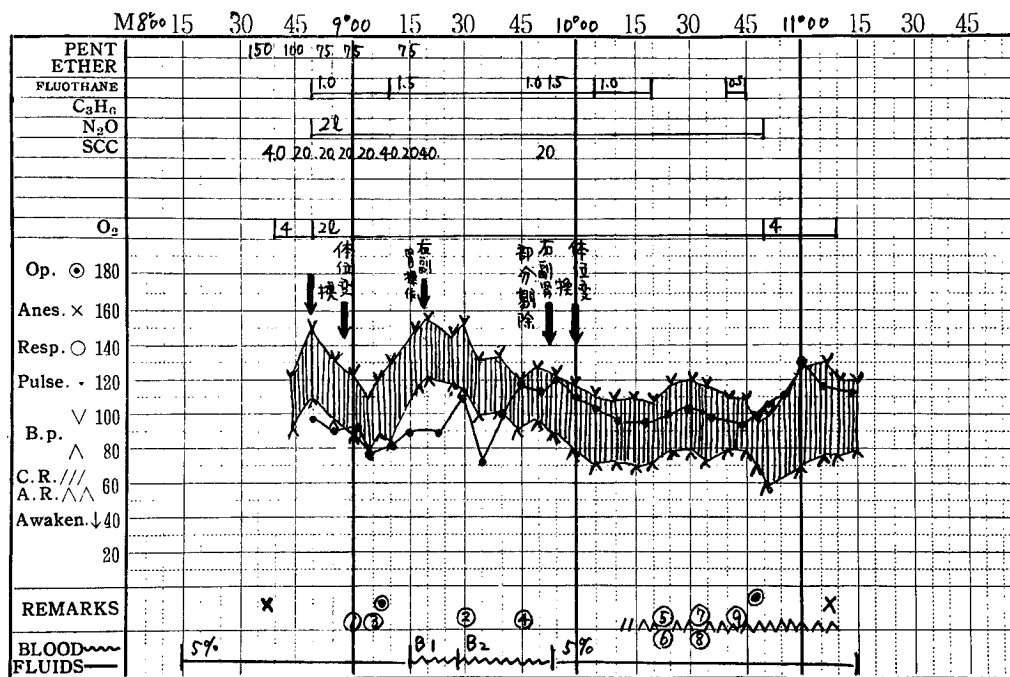
た. 気管内麻酔の下に左11肋骨上に沿つて腰部斜切開を加え, 同肋骨を切除した後, 後腹膜腔に達した. 左副腎の著しく肥大せることを確認し, 全切除術を行なつた. 術中の血圧変動は第2図に示す如く, 副腎操作中は血圧の上昇を見たが, 副腎切除後は一時的に下降を見, 次第に正常に復した. 1ヵ月後, 前回同様麻酔を実施, 右11肋骨上に沿つて腰部斜切開を加え, 同肋骨を切除した後, 後腹膜腔に達し, 右副腎の肥大は認めなかつたが, 1/3部分切除術を行なつた. 血圧の変動は第3図に示す如く, 前回と変りはなかつた. 次いで陰核切除術を行なつた.

別除標本: 左別除副腎は半月状を呈し, 大きさ 7.0 × 6.0 × 2.4 cm, 重さ 28.4 g. 表面は暗褐色で硬度は正常のものとは異なりはない. 剖面は皮質部と思われる部は黄褐色を呈し, 髓質と思われる部は暗紅色を示していた. 右部分切除副腎は表面は暗褐色で異常所見は認めえなかつたが, 剖面に石灰化様の所見を認めた.

組織学的所見: 左副腎は皮質部の球状帯, 束状帯及び網状帯ともに瀰漫性に増生しているが, 特に束状帯及び網状帯の増生が著明である. 右副腎は皮質の網状



第 2 図



第 3 図

帯部に石灰化が認められ、その周囲は増生像が認められる。

経過：術前、術中、術後は第3表に示す如く副腎皮質ホルモン補充を行った。術後の経過は頻脈と嘔吐が

第3表. 副腎皮質ホルモン剤の投与方法

期 間	副 腎 皮 質 ホ ル モ ン 剤	投 与 方 法	17-KS 値	備 考
2/Ⅲ～9/Ⅲ	Cortison acetate (注)	50mg×2	9.9	手術
10/Ⅲ～16/Ⅲ	〃	25mg×2	6.3	
17/Ⅲ～	Decadron (注)	0.5mg×2	3.0	
18/Ⅲ～	〃	2mg×2		
19/Ⅲ～	〃	0.5mg×3		
20/Ⅲ～	〃	0.5mg×4		
21/Ⅲ～	〃	0.5mg×2		
22/Ⅲ～24/Ⅲ	〃	0.5mg	6.0	
24/Ⅲ～21/Ⅳ	Decadron (内)	0.5mg×2	3.2	
22/Ⅳ	Decadron (注)	2mg×2		
23/Ⅳ～27/Ⅳ	〃	2mg	1.6	
28/Ⅳ～29/Ⅳ	〃	1mg	1.6	
30/Ⅳ～5/V	〃	0.25mg	1.2	

2日程続いたのみで血圧の変動もなく順調であった。尿中17-KSの変動は第1図に示す如く、副腎皮質ホルモン剤投与前27.4mg/dayであつたが、著しく減少し、第2回目手術後、2カ月を経過しているが1.4mg/day前後を示している。

Ⅲ. 考 按

先天性副腎皮質過形成による副腎性器症候群は従来、半陰陽として取扱われ、女性仮性半陰陽の大部分を占めていた、しかしSex chromatin及びchromosomeによる性別検査法の实用化、又内分泌学の進歩によつて、その内分泌異常の機構が、漸次解明されつつある今日では、半陰陽或いは腫瘍を含む副腎性器症候群としてではなく、一つの独立した疾患として取扱うべきものと思われる。

1) 原因：遺伝学的にはある種の遺伝子の突然変異による先天性劣性遺伝による副腎酵素障害としてあらわれると説明されており、生化学的には、先づBartter (1951)等は副腎皮質か

らのhydrocortisone生成不全にあると考え、Jailer (1955)はhydrocortisoneはprogesteroneの第11, 17および21位の炭素原子の水酸化によつて作られているが、21-hydroxylaseが先天性に欠如している場合にはhydrocortisoneの生成が防げられ、17-OH-progesteroneが大量に産生される。しかしこの物質はhydrocortisoneと異なり、ACTH分泌抑制作用がない為、ACTH生成増加を生じ、その血中濃度が低下して、ACTHの分泌が促がされ、皮質の肥大増殖を来す。しかしこれによつてもhydrocortisoneの生成は正常以上となることはなく、それよりも大量に産生される17-OH-progesteroneがAndrogenに代謝され尿中に17-KS, pregnanetriolを大量に排泄するという。そしてこの過剰Androgenの生成が本症候群の出現する原因となると推論している。Reifenstein (1956), Prader (1956), Birke (1958)等は本症は副腎皮質の酵素系障害にもとずく生体内Glucocorticoid合成機能の欠陥によつて男性ホルモンの分泌が過剰におこると云い、又Bongiovanni & Eberlein (1958)は11 β -hydroxylationの障害で高血圧を伴い、21-hydroxylationの障害では高血圧を伴わない単純性であると推定している。以上の諸説の如く、欠如せる酵素の種類により高血圧を示すもの、乏塩症候群を呈するものおよび何ら合併症を示さないもの等、種々の型が生じて来る。

2) 症状：本症の主な症状は外性器その他の男性化症状であり、しかもそれが進行性である事が特徴である。即ち3～4才頃から陰毛、腋毛の発生を認め、次第に陰核の肥大、陰唇の癒合、顔面の痤瘡及び声の男性化を生じ、筋骨の発達が著明で思春期になつても乳房の發育、月経の来潮を見ない。又、欠如せる水酸化酸素の種類により高血圧、乏塩症候を呈するもの及び何ら合併症を示さないもの等、種々の型が存在する。しかし大部分は合併症を有しない単純型であり、本症例もこれに属する。

3) 診断及び鑑別診断：本症の診断は(1)先天性で出産時既に外陰部の異常に気付く事。(2)男性化症候が進行性である事。(3)尿中17-KSの

増加, 17-OHCS の減少。(4)後腹膜気体造影で副腎陰影の増大等で容易であるが, 鑑別すべき疾患として第4表に示す如きものがある。特に副腎皮質腫瘍との鑑別が重要であるが, この両者の鑑別には従来より Cortison suppression test (Jailer test) 及び後腹膜気体造影による腫瘍乃至増大像の確認があげられている。Cortison suppression test は副腎皮質ホルモンの投与により尿中 17-KS の抑制を見るもので, 尿中 17-KS が最初2/3以下に減少すれば皮質過形成で腫瘍の場合は抑制されない。

4) 病理: 本症では副腎は両側共年齢に比し明らかに肥大しており, その重量の増加がある。Symington (1961)によると正常成人の副腎の実際の重量は男子4~4.5g, 女子では3.9g程度とみるのが妥当としているが, 本症に於ける

Blackman (1946) の症例では副腎重量は各々80, 90gであつたと報告している。我々の症例では左副腎の重量28.4gであつた。病理組織学的所見に関しては網状帯の過形成が多くの研究により認められているが, Zuelzer & Blum (1948) は塩分喪失型4例において, 顆粒帯及び網状帯は發育不良乃至欠如を示し束状帯は正常であつたと報告している。又, 百瀬等は生後13日目の剖検例で, 顆粒帯が存在していたが網状帯はあまり肥大せず, むしろ束状帯が大きいように思われたと述べている。Seelen (1961)によればこの發育不良の網状帯も年齢を経れば過形成に至るものと推論している。我々の症例では左副腎は皮質の3層とも肥大しているが時に網状帯の肥大が著明であつた。又, 右副腎には網状層に石灰化像が認められたが, 本症による副

第4表. 鑑別すべき疾患

	疾 患	二 次 性 徴	steroid		検 査
脳 腫 瘍	松果体腫瘍	性早熟きたす	変化なし	男子に好発 7才頃頂とし, 思春期以後退行す	頭蓋レ線撮影 眼底検査 脳波 脳脊髄圧
	Pituitary basophilic adenoma	性早発なし	変化なし		
	Pituitary basophilic adenoma	変化せず	変化なし		
卵 巢 腫 瘍	Arrhenoblastoma		17-KS 増加	思春期以後に多い	
	Hyper-nephroma Paraovarian adrenal tumor		17-KS 増加	15才以下には稀れ	
	Luteoma		Pregnane diol の増加		
	Leydig 細胞腫				
半 陰 陽	真性半陰陽	性早熟なし	17-KS 増加しない		Sex-Chromatin Chromosome Drumstick
	女性仮性半陰陽	性早熟なし	17-KS 増加しない		
副腎皮質機能亢進症	副腎皮質腫瘍	性早熟あり	17-KS 増加あり		cortison 抑制試験で 17-KS 減少しない
	過形成	性早熟あり	17-KS 増加あり	生後より外陰部の奇形に気づく	cortison 抑制試験で 17-KS 減少する
	Cushing's syndrome	男性化伴うが肥胖を伴う	正常又は増加	20才代の女子	高血圧, 浮腫, 糖尿, リンパ球減少, 好酸球減少, 過ナトリウム血症, 低クロル血症

腎の石灰化は非常に少なく臨床的にこの症例に遭遇することは稀であり、Lang (1959) はその報告例は30例に過ぎないと云っている。副腎石灰化症の病因としては結核、Addison 氏病、Niemman-Pick 氏病、嚢腫、副腎出血及び神経芽細胞腫、褐色細胞腫並びに神経節細胞腫を含む副腎腫瘍に併発することが多いとされているが、Jarvis (1959) 等によると出産時の異常が時に多い事を述べ、彼は26例中22例に出産時の異常を認めている。かように種々の原因が考えられるが、本症例においては、束状帯及び網状帯とも瀰漫性に増生しているが時に石灰化の周囲の束状帯及び網状帯の増生が著明であることから二次的に退行変性がおこり石灰化を来したものである。

5) 治療: Wilkins et al. により導入された副腎皮質ホルモンの持続投与療法は極めて有効である。此の作用機序は生成過剰の ACTH を副腎皮質ホルモンにより抑制し、同時に実際に不足している体内の corticoid を補給することにより、ホルモン抑制とホルモン補給を行う訳である。Blizzard et al. (1957) は Cortisone の投与量を第5表の如く規定しているが、投与

年 令	初回投与量 (筋注 mg/day)	経口維持量 (mg/day)
2才以下	100	15 ~20
2.6~6才	200	37.5~50
6才以上	400	50 ~75

量は患者の年齢、尿中 17-KS 排泄量により異なるものであり、尿中 17-KS 量の経過をみながら、それが正常以下に抑えられ、且つ臨床的にも男性化の進行をみない最小有効量を維持量として投与すべきである。使用する副腎皮質ホルモン剤は第6表に表示する通りであるが、継続長期投与を行う関係上副作用の少ない Dexamethasone, Triamsinolone 等が合理的である。本療法の開始は骨端閉鎖の起つたものでは、その後に治療を加えても身長には殆んど影響はないが、小児期に開始すれば身体発育や骨発達の異常促進を完全に抑えて、殆んど正常に

第6表. 副腎皮質ホルモン投与量の比較

副腎皮質ホルモン剤	投与量の比較
Cortisone	50mg
Hydrocortisone	40mg
Prednisone	10mg
Prednisolone	10mg
Triamsinolone	8mg
Dexamethasone	1mg

発育し得るものと思われる。しかし乍ら、本療法を中止すると再び尿中 17-KS は増加し、加療を永続する必要がある。しかしいつまで継続すべきかが問題となるが、これについては特に一定した基準はなく、今後本症に残された大きな問題点であろう。塩分喪失型では NaCl と水分補給を併用する必要がある。又、副腎切除術の可否については議論のある所で、Wilkins et al. は、その必要はないと云うが、副腎皮質ホルモン剤の長期投与の必要あるいは副作用の点を考慮に入れると副腎切除も必要ではないかと思われる。しかし切除方法について問題点があるが、診断を確実にするためにも副腎組織の試験切除も必要があるものと思われる。

IV. 結 語

右副腎石灰化を伴う先天性副腎皮質過形成による手術治験例を報告し、併せて本症に関する若干の考察を行なった。

(本論文の要旨は第1回、九州小児外科懇談会に於いて報告した。)

主要文献

- 1) Bartter, F. C. et al. : J. clin. Invest., 30 : 237, 1951.
- 2) Bongiovanni, A. M. & Eberlein, W. R. : Pediatrics, 21 : 661, 1958.
- 3) Birke, G. et al. : Acta endocrin., 29 : 55, 1958.
- 4) Bongiovanni, A. M. et al. : Pediatrics, 16 : 628, 1955.
- 5) Blackman : Bull. Johns Hopkins Hosp., 78 : 180, 1946.

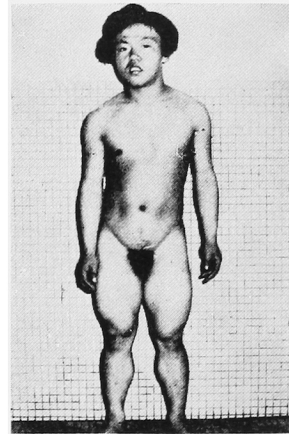
6) Prunty, F. T. G. : Chemistry and treatment of adrenocortical diseases, P. 221, C. C. Thomas, 1964.
 7) 石塚 : 日本産婦人科会誌, 15 : 273, 1963.
 8) Jarvis, J. L. & Seaman, W. B. : Am. J. Roent. Rad. Therap. & Nuc. Med., 82 : 510, 1959.
 9) Jailer, J. W. et al. : J. clin. Invest., 34 : 1639, 1955.
 10) 楠 : 日本泌尿器科全書, 8 卷 I, 88, 金原出版, 1961.
 11) 河野・他 : 日本臨牀, 20 : 57, 1962.
 12) Lang, K. : Mshr. Kinderheilk., 107 : 67, 1959.
 13) 百瀬・他 : 臨牀と研究, 40 : 111, 1963.
 14) 百瀬・他 : 日泌尿会誌, 53 : 536, 1962.
 15) Mortan A. Meyers : Diseases of the

Adrenal glands, p. 41, C. C. Thomas, 1963.
 16) 落合・他 : ホルモンと臨牀, 11 : 17, 1963.
 17) Prader, A. : Schweiz. med. Wshr., 86 : 289, 1956.
 18) Reifenstein : J. Clin. Endocrin., 16 : 1262, 1959.
 19) Seelen : Acta Endocrin., 36 : 157, 1961.
 20) Symington, T. : The Adrenal Cortex, p. 3, Pitman, 1961.
 21) 高安・他 : 日泌尿会誌, 51 : 1398, 1960.
 22) 辻・他 : ホルモンと臨牀, 10 : 695, 1962.
 23) Wilkins, L. et al. : J. clin. Invest., 38 : 1442, 1959.
 24) Zuelzer & Blum : Pediatrics, 35 : 344, 1948.

(1964年9月22日受付)



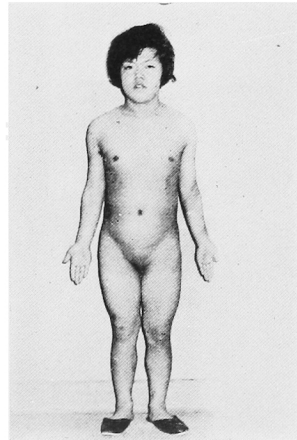
術 前



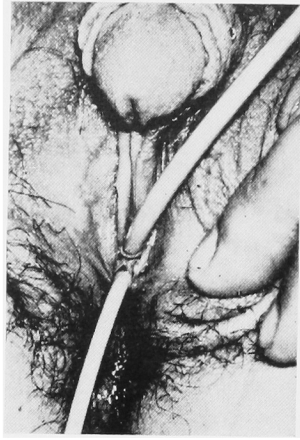
術 前



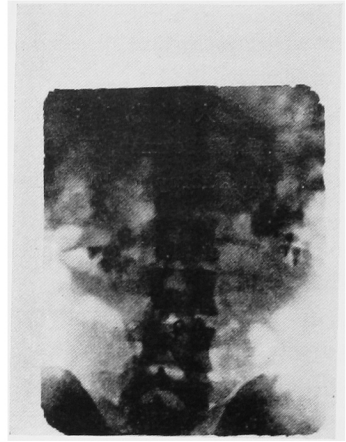
術 後



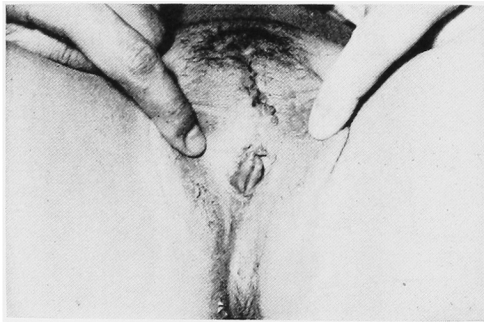
術 後



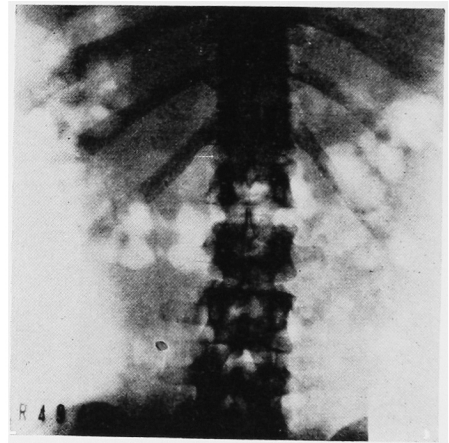
術前外陰部



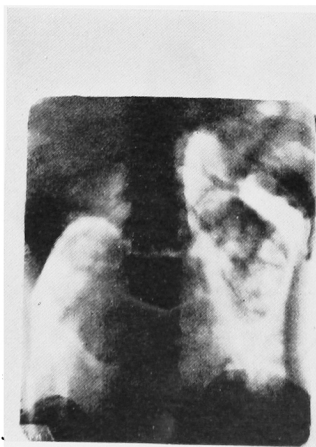
排泄性腎盂像



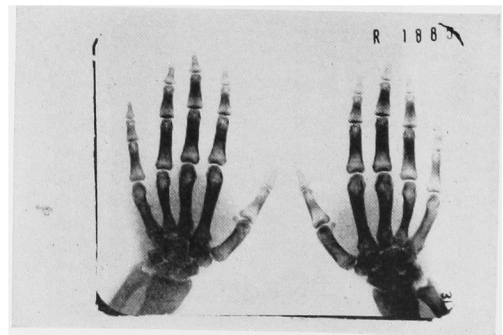
術後外陰部



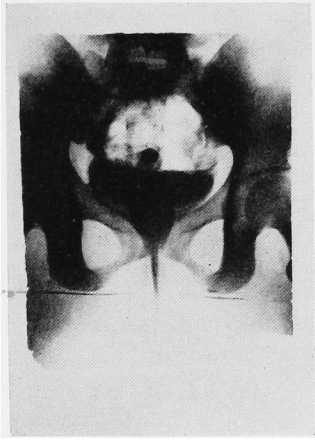
断層撮影(右副腎石灰化像)



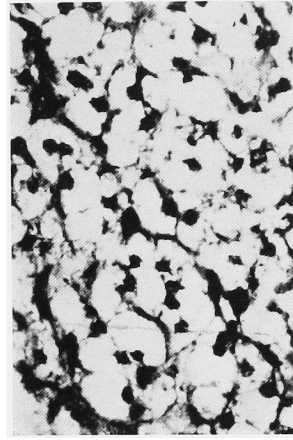
後腹膜気体造影



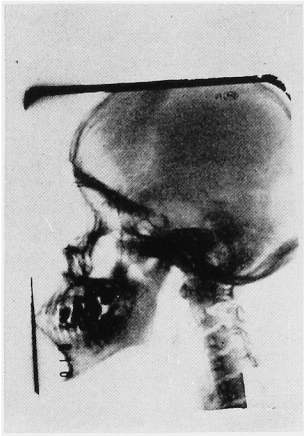
骨年齢(16~18才)



膈・膀胱重複造影



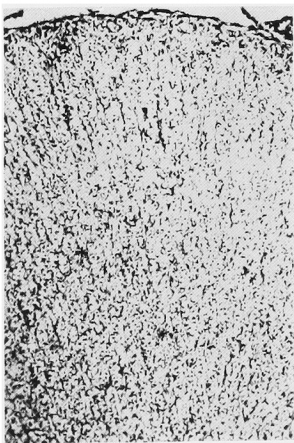
左副腎組織像



トルコ鞍像



右副腎, 石灰化像



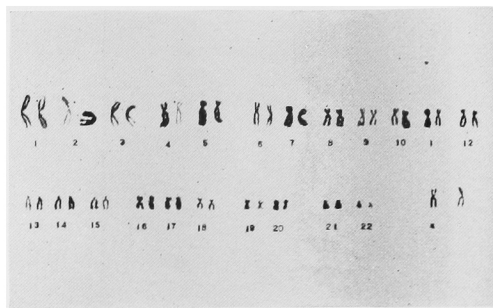
左副腎組織像



左剔出副腎



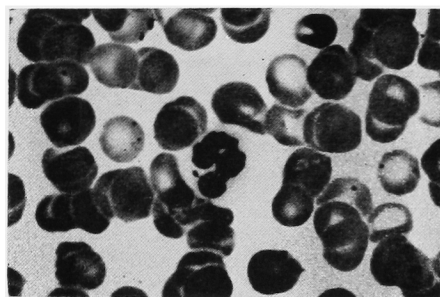
右切除副腎



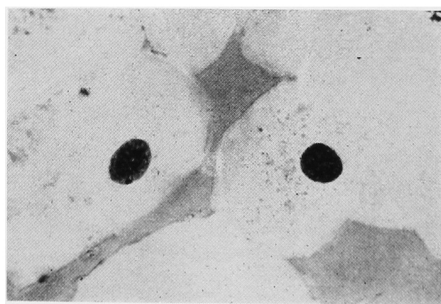
Chromosome idiogram 46, 女性型



剔除陰核



Drumstik



Sex chromatin