

先天性副腎性器症候群の1例

千葉大学医学部泌尿器科（主任：島崎 淳教授）

角	谷	秀	典
川	村	健	二
片	海	善	吾
布	施	秀	樹
伊	藤	晴	夫
島	崎		淳

A CASE OF CONGENITAL ADRENOGENITAL SYNDROME

Hidegori SUMIYA, Kenji KAWAMURA, Zengo KATAUMI,
Hideki FUSE, Haruo ITO and Jun SHIMAZAKI

*From the Department of Urology, Chiba University School of Medicine
(Director: Prof. J. Shimazaki)*

A 52-year-old woman was admitted, complaining of an abdominal mass and jaundice. The abdominal mass was revealed to be myoma uteri. We explored her hormonal data for her virilizing signs. Urinary 17KS and pregnanetriol levels were elevated and decreased by cortisol administration. She was diagnosed to have 21-hydroxylase deficiency and has been well controlled at our out-patient clinic.

Key words: Adrenogenital syndrome, Adult case

緒 言

先天性副腎皮質過形成（Congenital adrenocortical hyperplasia）による副腎性器症候群（Adrenogenital syndrome）は、副腎皮質における酵素欠損により、ステロイドの生合成の障害をきたす。このうちもっとも多い 21-hydroxylase 欠損では、17 α -hydroxyprogesterone からコーチゾルへの転換が抑制され、ACTH の過剰分泌、アンドロゲンの過剰産生がおこり、男性化・皮フ色素沈着などをきたす。今回、われわれは比較的高齢時に発見された 21-hydroxylase 欠損の副腎性器症候群を経験したので報告する。

症 例

M. T., 52歳, 女性, 未婚
初診 1978年6月13日
主訴：腹部腫瘤・黄疸

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：5歳半陰陽にて陰核形成術施行。34歳以降、腎炎にて近医通院中。月経なし。

現病歴：20年前より下腹部腫瘤を自覚していたが放置していた。1978年6月初めより、黄疸出現し、次第に腹部膨満感が増強したため精査希望して当科受診。

現症：身長 136 cm, 体重 53 kg,

血圧 138/80 mmHg, 脈拍66整

体格：筋肉質, 顔貌；口髭著明で男性様, 胸部～大腿剛毛あり。

乳房：扁平で乳頭・乳輪に色素沈着あり。

胸部：打聴診上, 異常なし。

腹部：臍を中心に小児頭大の表面平滑, 弾性硬で可動性良好な腫瘤を触れる。圧痛（－）(Fig. 1)。

外陰部：陰毛は男性型であり, 大陰唇正常であるが, 小陰唇は欠如し, 陰は盲端で, 外尿道口は腔内に開く。陰核部に手術痕あり。

直腸診：腫瘤下端のみ触知する。

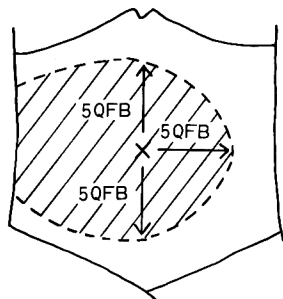


Fig. 1. There is a large, movable, nontender mass in the right abdomen.

Table 1. Hormonal data

1. PLASMA HORMONE	
LH	7.1 mIU/mL
FSH	4.2 5.3 mIU/mL
TESTOSTERONE	370 - 560 ng/dL
CORTISOL	7.6 µg/dL
ESTROGEN E-1;	94.3 pg/mL
E-2;	63.0 pg/mL
E-3;	< 5 pg/mL
2. URINARY STEROIDS	
17-KS	33.4 - 43.4 mg/day
17-OHCS	3.8 - 4.1 mg/day
17-KGS	66.26 mg/day
PREGNANTRIOL	26.09-32.20 mg/day
PREGNANDIOL	2.13 mg/day
3. LH-RH TEST : RESPONSE (-)	
4. HCG TEST : RESPONSE (-)	
5. DEXAMETHASONE SUPPRESSION TEST : SUPPRESSION (+)	
6. METOPIRON TEST : RESPONSE (+)	
7. RAPID ACTH TEST : RESPONSE (+)	

検査成績 : RBC 590万/mm³, Ht 46.1%, Hb 15.2 g/dl, WBC 5,000/mm³, GOT 32 mIU/ml, GPT 42 mIU/ml, LDH 315 mIU/ml, Al-ph 105 mIU/ml, TP 7.6 g/dl, BUN 17 mg/dl, Cr 1.4 mg/dl, UA 7.0 mg/dl, Na 137 mEq/l, K 4.2 mEq/l, Cl 98 mEq/l, Ca 9.1 mg/dl, CRP (-), RA (+), Wa-R (-), FBS 108 mg/dl,

尿一般 : 蛋白 1.1 g/日, 糖 (-), 潜血 (-),

尿沈渣 : RBC 1/数視野, WBC 2/数視野, 硝子円柱 (-),

尿培養 (-),

PSP 試験 : 15分値21%, 計66%

染色体検査 : 46 XX

内分泌検査 (Table 1) : 尿中 17 KS およびプレグナントリオールの高値, 血中テストステロンの高値をみとめる. 血中コルチゾル値は, 7.6 µg/dl と低い.

X線学的および RI 検査 :

胃・十二指腸造影 : 異常なし

注腸造影 : 上行結腸の外側方への腫瘤による圧排をみとめるが, 結腸への浸潤はない.

排泄性腎盂造影 : 異常なし

腹部 CT : 骨盤腔より下腹部に腫瘤をみとめる.

副腎シンチ : (Fig. 2)

両側副腎とも大きく描出されており, 左右の RI 集積に差はない. 右副腎は左副腎よりやや大きく, 陰影欠損はない.

経過 : 1978年7月5日腫瘤は子宮との連絡をみとめ子宮筋腫と判断し, 子宮摘出術を施行 (摘出重量 3,200 g). 病理組織学的に平滑筋腫で, 左右の卵巣とも欠如し索状物の付着した卵管をみとめた. 1978年10月よりコルチゾル 30 mg/日 の内服をおこない現在外

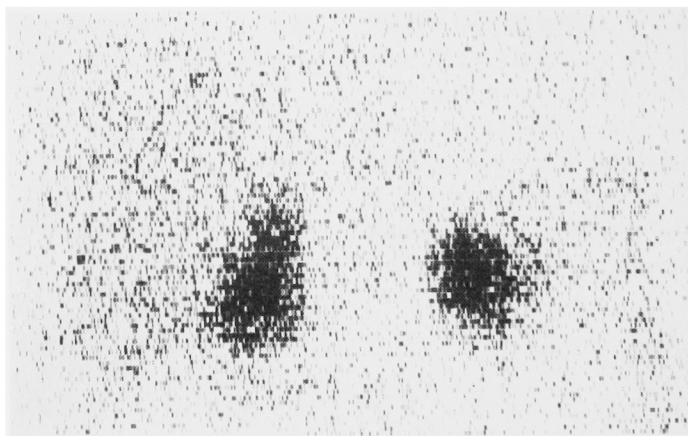


Fig. 2. Adrenal scintigram before cortisol therapy 1978, reveals no cold area and no laterality.

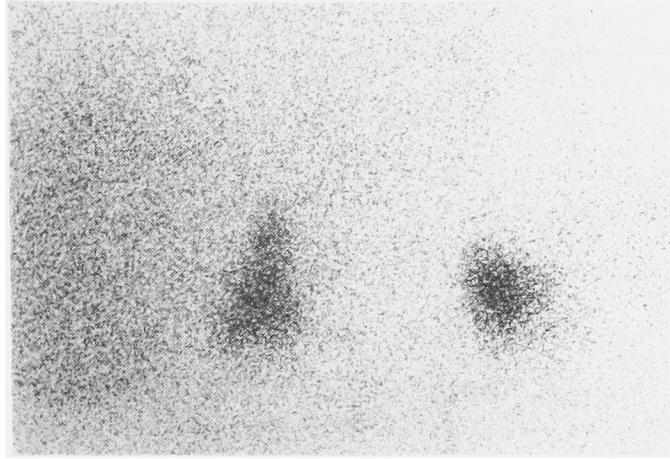


Fig. 3. Adrenal scintigram, after therapy 1984

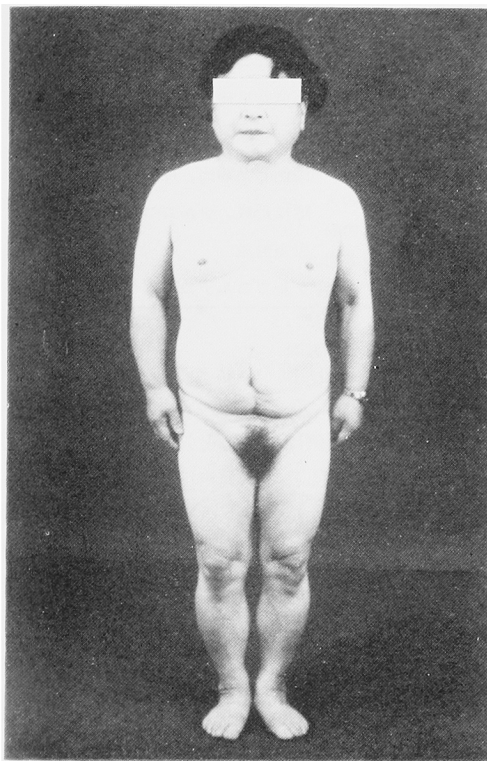


Fig. 4. General view

来通院中である。コーチゾルによる治療開始後、尿中 17 KS 値の下降をみとめ、コントロールされている (1983年6月尿 17 KS 10.7 mg/日、尿プレグナントリオール 11.15 mg/日) (Fig. 3,4)。

考 察

副腎性器症候群 (Adrenogenital syndrome: 以下

AGS と略す。) は、副腎からのアンドロゲン分泌過剰により性器に異常をきたす症候群である。先天性のものは、副腎皮質の酵素欠損による先天性副腎皮質過形成 (Congenital adrenal hyperplasia; 以下 CAH と略す。) であり、後天性のものはアンドロゲン産生副腎皮質腫瘍である。副腎皮質癌はきわめてまれであり、後天性のものほとんどが副腎腺腫である¹⁾。

CAH の発生頻度は、全出生数に対してアメリカ合衆国 1 : 80,000~100,000²⁾、本邦 1 : 38,000³⁾ と報告されている。うち 21-hydroxylase 欠損については本邦では 1 : 44,000 といわれている。CAH は、① 21-hydroxylase 欠損 (単純男性型および Na 喪失型) ② 11 β -hydroxylase 欠損 ③ 3 β -hydroxysteroid-dehydrogenase 欠損 ④ 17 α -hydroxylase 欠損 ⑤ cholesterol desmolase 欠損 (リポイド過形成) に分類される。これらのうちもっとも多い 21-hydroxylase 欠損は、CAH の 84.5% (牧ら)⁴⁾、86.7% (諏訪ら)⁵⁾、83% (熊谷ら)⁶⁾、84.3% (加藤ら)⁶⁾ を占めると報告されている。CAH は、常染色体劣性遺伝であるが、そのような先天的な酵素欠損以外にも、妊娠初期の母体への Danazol などの投与によりその抗ゴナドトロピンおよびアンドロゲン作用のため胎児が 21-hydroxylase あるいは 11 β -hydroxylase の障害をきたすことがある⁷⁾。また Dapont ら⁸⁾ が 21-hydroxylase 欠損を発症させる遺伝子は第 6 番染色体上の HLA と連鎖していると報告して以来、HLA との関連が多く指摘されている⁹⁻¹²⁾。21-hydroxylase 欠損の性差は、熊谷ら⁶⁾ は男女比 1 : 2.3、牧ら⁴⁾ は 1 : 1.6、諏訪ら⁵⁾ は 1 : 1.55 と報告している。本症は常染色体劣性遺伝なので性差は 1 : 1 と期待されるが、単純男性型の男子症例が見逃されているためこのよう

Table 2. Adult cases of adrenogenital syndrome

No.	報告者	年齢	養育上の性	染色体構成	高血圧の有無	病 型	治 療
1	王 丸	22	女	46 X X	+	CAH *	陰核形成、グルココルチコイド
2	川上・ほか	26	女	46 X X	±	I. Adrenal Adenoma	左副腎摘出
3	大倉・鉢山	18	女	46 X X	—	CAH	グルココルチコイド
4	工藤・ほか	17	女	46 X X	—	CAH	グルココルチコイド
5	松浦・村山	16	女	46 X X	—	CAH	グルココルチコイド
6	近藤・ほか	34	女	46 X X	+	nodular hyperplasia	両側副腎摘出
7	大川・ほか	32	女	46 X X	?	CAH	グルココルチコイド
8	安 倉	18	女	46 X X	—	CAH	陰核形成、グルココルチコイド
9	中村・ほか	34	女	46 X X	+	blt.Adr. Adenoma	両側副腎摘出
10	上田・ほか	38	女	46 X X	+	I.Adr. Adenoma	左副腎摘出
11	福 島	19	女	46 X X	—	CAH	陰核形成、グルココルチコイド
12	山本・今川	19	男	46 X X	?	CAH	両側卵巣摘出、尿道形成
13	池田・浜田	22	女	46 X X	—	CAH	グルココルチコイド
14	工藤・中村	16	男	46 X X	?	CAH	両側卵巣摘出、尿道形成
15	上村・ほか	54	女	46 X X	+	r.Adr. Adenoma	右副腎摘出
16	前林・ほか		男	46 X X	?	CAH	両側卵巣摘出、尿道形成
17	小 池	21	女	46 X X	—	CAH	陰核形成、グルココルチコイド
18	石田・ほか	31	男	46 X X	—	CAH	尿道形成
19	自 験 例	52	女	46 X X	—	CAH	グルココルチコイド

*CAH=Congenital Adrenal Hyperplasia

な性差が生じると考える。諏訪ら³⁾の集計によると単純男性型 21-hydroxylase 欠損 189 例の診断年齢の平均は、6 歳 5 カ月であり最高齢 44 歳 10 カ月であった。自験例は、外生殖器異常のため 5 歳時に外生殖器手術の既往があるが、21-hydroxylase 欠損と診断されたのは 52 歳であり、もっとも高齢で診断された症例といえる (Table 2)。本症の診断については、厚生省心身障害研究先天性副腎皮質過形成症の臨床的ならびに疫学的研究班により〈21-hydroxylase 欠損による先天性副腎皮質過形成の診断基準 1978 年度〉が作成されている¹³⁾ (Table 3)。自験例では出生時よりの外生殖器の半陰陽とくに共通尿生殖洞、低身長をみると、検査所見では尿中 17 KS および プレグナントリオールの 1 日排泄量の増加および糖質コルチコイドの投与によりその低下をみている。また、副腎シンチ、CT などで副腎腫瘍は否定され、血清電解質の異常もみとめず、自験例は単純男性型 21-hydroxylase 欠損といえる。女性仮性半陰陽は欠損酵素の手前にある中間代謝産物からのアンドロゲンの合成によって生じ、その程度はアンドロゲンの量に比例し、単なる陰核肥大・陰唇ゆ合により尿道腔開口部が単一となり共通尿生殖洞を形

成するもの・陰唇は陰のう状となり尿道下裂をともなった男性外陰に近くなるものまでさまざまである (Fig. 5)¹⁴⁾。自験例は小陰唇を欠如し、膣は盲端で共通尿生殖洞を形成し、外尿道口は膣に開口しており、Wilkins 分類の a) にあたる。自験例は、子宮筋腫を合併し両側卵巣を欠いていたが、子宮筋腫と CAH との関連については不明である。自験例は、両側卵巣の欠如をみると LH-RH テストで反応をみとめず、血清 LH・FSH は比較的低値であることから、下垂体ゴナドトロピンの分泌は副腎からのアンドロゲンにより抑制されていると考えられる。CAH における間脳下垂体-性腺系の状態については意見が分かれており、LH-RH に対する LH の過大反応が認められたという報告もある¹⁵⁾。

21-hydroxylase 欠損では、progesterone→11deoxycorticosterone および 17 α -hydroxyprogesterone→11deoxycortisol の転換が障害されている。女兒の仮性半陰陽・男児の思春期早発をしめす単純男性型と、生直後より低 Na 血症・高 K 血症・脱水・ショックをきたす Na 喪失型の 2 タイプがある。同一酵素欠損で、このようにまったく異なる病態をしめす原

Table 3. Diagnostic criteria

I 単純男性型21-hydroxylase 欠損症の診断基準

A 臨床症状

1. 女性で、出生時より認める外性器半陰陽
2. 女性で、進行性男性化現象（陰核肥大進行、恥毛早発、座瘡、変声など）を認める
3. 男性で、二次性徴（陰茎肥大、恥毛発生、変声、座瘡出現のいずれか一つ以上）の早期出現
4. 身長および骨年齢の異常促進、または骨端早期閉鎖と身長成長早期停止
5. 全身皮膚のびまん性色素沈着、または外性器異常色素沈着

B 検査所見

1. 尿中17-KS、17-KGS、および pregnanetriol (または pregnanetriolone) 1日排泄量増加と糖質コルチコイド投与によるその低下
2. 尿中11-deoxy-17-KGS/11-oxy-17-KGS 比の上昇と糖質コルチコイド投与によるその低下
3. 血中17 α -hydroxyprogesterone (または21-deoxycortisol) の高値と糖質コルチコイド投与によるその低下

(補強検査所見) 血漿 ACTH の高値と糖質コルチコイドによるその抑制

診断基準

1. 確実例：次の(a)、(b)および(c)の3項を満足するもの
 - (a) Aの5項目のうち1つ以上を有する
 - (b) Bの3項目のうち1つ以上を有する（補強検査所見が加わればより確実）
 - (c) Cの5項目のいずれにも該当しない
2. 疑い例：A-1～A-4のうち1つ以上とA-5を有し、Cに該当しないもの

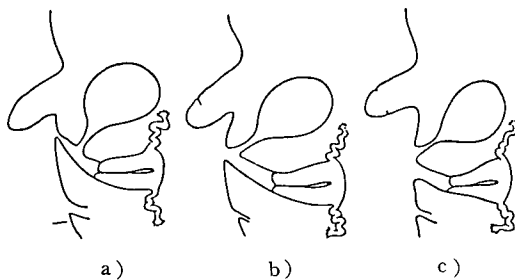


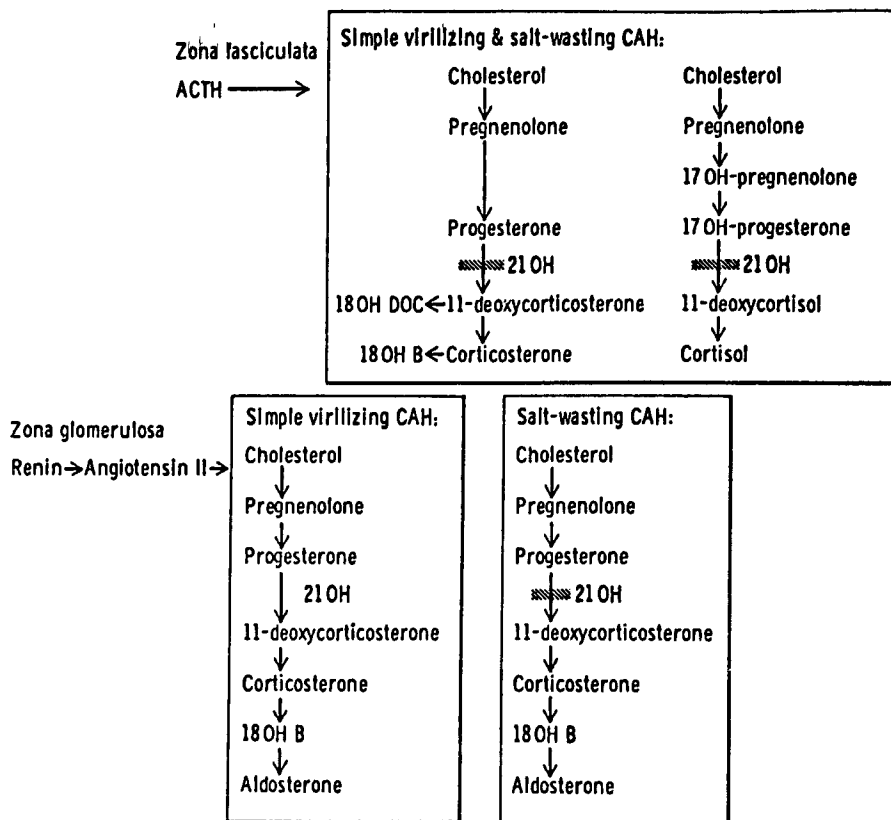
Fig. 5. Wilkins' classification

因として、以前は酵素欠損の程度の差と考えられていたが¹⁶⁾、最近では、球状層と束状層ではステロイド合成でまったく別のはたらきをしており (Table 4)、束状層の酵素にのみ欠陥のあるときは単純男性型、球状層にも酵素欠損がおよんでいれば Na 喪失型を認めずと考えられている¹⁷⁾。

CAH の維持治療として ACTH 分泌抑制・補充目的でグルココルチコイドの投与がおこなわれており、コルチゾルが用いられ成人で 50～100 mg/日を 1

日 3 回に分けて投与されている。投与量の示標としては、尿中 17KS あるいはプレグナントリオールが一般的であり、宮地らは 17KS <10 mg/日を基準としている¹⁸⁾。他に田苗らは、血中 17 α -hydroxyprogesterone (17 α -OH-P) plasma renin activity (PRA) の測定で管理しており、17 α -OH-P 5,000 ng/dl 以下、PRA 5 ng/ml /時以下を目標としている¹⁹⁾。外科手術などのストレス下では、コルチゾル投与量を 3 倍に増量し、クレーゼのときは cortisone acetate 1 mg/kg/日の 1 日 1 回筋注をおこなう。外性器異常のうち共通尿生殖洞の存在は尿路感染の原因となる。Snyder ら²⁰⁾は ① clitoris の normal sensation ② normal appearing introitus ③ vaginoplasty の 3 点を治療目的とし、外陰形成術は生後 6 カ月以内におこない、腔開口部が尿生殖洞の高位に開口している場合はそれ以降の時期におこなうとしている。われわれも、最近では陰核切断術ではなく、亀頭部を保存する Spence & Allen の陰核形成術²¹⁾の変法をおこなって良い結果をえている。新生児期からグルココルチコイド療法

Table 4. Steroid synthesis at adrenal cortex



をおこなっている場合は肥大した陰核が小さくなることもあり、陰核形成術は2年位待つという考えもある¹⁶⁾。

結 語

われわれは、52歳で発見された単純型21-hydroxylase欠損の1例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) 島崎淳・伊藤晴夫・山口邦雄：副腎癌。日本臨床 37：126～134, 1979
- 2) László A, Godó B, Kaiser G, Hajdu J and Fazekas C : HLA haplotypes in children with adrenogenital syndrome and their parents. Acta Paediat Acad Scient Hung 22 : 217～222, 1981
- 3) 諏訪城三：先天性副腎皮質過形成症の全国実態調査。ホルモンと臨床 28：731～738, 1980
- 4) 牧 俊夫・井林 博・加藤 堅一：副腎性器症候群。臨床医 9：1194～1197, 1983
- 5) 熊谷 朗・山本昌弘・西川哲男・田村 泰・鈴木 豊・松島保久：先天性副腎皮質過形成 109 例の検討。日内泌会誌 50：897～907, 1984
- 6) 加藤堅一・井林 博：ステロイドホルモン産生異常症。クリニカ 9：669～676, 1982
- 7) Castro-Magana M, Cheruvanky T, Collipp PJ, Ghavami-Maibodi Z, Angulo M and Stewart C: Transient adrenogenital syndrome due to exposure to Danazol in utero. Am J Dis Child 135: 1032～1034, 1981
- 8) Dupont B, Smithwick EM, Oberfield SE, Lee TD and Levine LS Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia. Lancet ii: 1309～1311, 1977
- 9) Francke U and Weitkamp LR : Report of the committee on the genetic constitution of chromosome 6. Cytogenet Cell Genet 25: 32～38, 1979

- 10) Check JH, Goldfarb AF, Rakoff AE and Jackson L: Sexual infantilism related to adrenogenital syndrome in conjunction with a chromosomal defect. *Am J Obstet Gynecol* **129**:919~920, 1977
- 11) Pucholt V, Fitzsimmons JS, Gelsthorpe K, Reynolds MA and Milner RDG: Location of the gene for 21-hydroxylase deficiency. *J Med Genet* **17**: 447~452, 1980
- 12) 斉藤喜親・栗林武男・下澤和彦・中川宗一・富田真佐子・櫻田則之・矢田純一・西村泰治・笹月健彦: 21-hydroxylase 欠損症における heterozygous carrier の検索. *ホルモンと臨床* **28**: 767~772, 1980
- 13) 五十嵐良雄: 先天性副腎皮質過形成の最近の動向—緒言と診断基準—. *ホルモンと臨床* **28**: 727~729, 1980
- 14) Wilkins L: The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. Thomas, Springfield, 1965
- 15) 田苗綾子・松浦幹夫・日比逸郎: 先天性副腎リポイド過形成 (Prader 症候群) と先天性副腎低形成の鑑別における LH-RH テストの有用性. *ホルモンと臨床* **24**: 775~786, 1976
- 16) 五十嵐良雄・竹内 晃・宮本礼子: 副腎性器症候群. *産科と婦人科* **48**: 1841~1852, 1981
- 17) New MI, Dupont B, Pang S, Pollack M and Levine LS: An update of congenital adrenal hyperplasia. *Recent prog in horm research* **37**: 105~181, 1981
- 18) 宮地幸隆: 副腎性器症候群. *診断と治療* **69**: 1754~1756, 1981
- 19) 田苗綾子・日比 晶・日比逸郎: 診断と治療上の問題点 2. *ホルモンと臨床* **28**: 749~756, 1980
- 20) Snyder, III HM, Retik AB, Bauer SB and Colodny AH: Feminizing genitoplasty: a synthesis. *J Urol* **129**: 1024~1026, 1983
- 21) Spence HM and Allen TD: Genital reconstructions in the female with the adrenogenital syndrome. *Br J Urol* **45**: 126~130, 1973

(1984年12月24日受付)