女性化乳房をきたし, 副腎皮質腺腫を伴った 家族性21-hydroxylase 欠損症の一症例: 兄弟例での検討

関西医科大学第二内科, 外科*, 病理**

須永恭司, 西川光重, 稲葉 潔
廣實伸郎*, 井上 昇**, 四方伸明**
稲田 満夫

21-hydroxylase Deficiency Associated with Adrenal Tumor: Case Report of Two Brothers

**Yasushi SUNAGA, Mitsushige NISHIKAWA, Kiyoshi INABA,
Noburo HIROZANE*, Noboru INOUE**,
Nobuaki SHIKATA** and Mitsuo INADA**

Second Department of Internal Medicine,

*Department of Surgery,

**Department of Pathology,

Kansai Medical University

Described herein are two brothers with 21-hydroxylase deficiency (21-OHD) associated with adrenal tumors, and these possible mechanisms are discussed. A 34-year-old male was admitted on Jan. 9, 1984 because of an enlarged and tender left breast. Physical examination revealed short stature (152cm, 76.5kg), gynecomastia and shortening of metacarpal bone. His testes were small (2.6×1.6×1.9cm). Urinary excretion of 17-OHCS was within normal range (5.9mg/day), but those of 17-KS, 17-KGS and pregnanetriol were markedly increased (44.4, 110 and 22.6mg/day, respectively). Plasma concentrations of progesterone and ACTH and urinary excretions of estrone, estradiol and estriol were also increased. Urinary excretions of 17-KS were decreased to 11.7mg/day and 17-KGS to 22.3mg/day after the ingestion of 2mg/day dexamethasone for two days.

The computed tomography and a scintigraphy with ¹³¹I-Adosterol[®] revealed a tumor in the left adrenal gland, and the adrenal arteriography revealed a neovascularity and a tumor stain in the tumor. These data indicated that the patient was suffering from both 21-OHD and the left adrenal tumor. At this point, adenoma or adenocarcinoma of the adrenal gland was suspected. The left adrenal tumor (85g) was resected on April 10, 1984, and the pathological diagnosis was adrenal adenoma. The patient's endocrinological abnormalities, however, did not improve after the operation.

Urinary excretions of 17-KS and KGS were increased to 57.9 and 108.5mg/day, respectively, in the patient's elder brother, and 63.3 and 127.9mg/day, respectively, in his younger brother, indicating that they also had 21-OHD. Interestingly, an adrenal tumor was diagnosed by abdominal computed tomography in the elder brother who had the same HLA typing as the present case. The three brothers had 21-OHD, and two of them had both 21-OHD and adrenal tumor. To our knowledge, this is the first report documenting the co-existence of adrenal tumors in brothers with 21-OHD. This suggests that adenoma can be one of the complications of 21-OHD, probably due to the chronic stimulation by ACTH, and that a possible linkage to HLA may exist in such cases.

は じ め に

21-hydroxylase 欠損症 (21-OHD) は, 先天性副腎皮質過形成のうち最も頻度の高い疾患であり, 常染色体劣性の遺伝形式をとる遺伝疾患としてよく知られている。しかし, 本症に副腎皮質腫瘍を伴った報告は, 2, 3 見られるのみ⁴⁾¹¹⁾¹⁸⁾で極めてまれである。今回, 我々は, 女性化乳房を合併した21-OHD と左副腎皮質腺腫の合併例を経験し, さらに, 本症例の兄も本症例と同様に21-OHD と左副腎皮質腫瘍の合併例であることが判明した。21-OHD と副腎腫瘍の合併が, 兄弟で見られたとの報告はこれまでなく, 副腎腫瘍の発生を考えるうえで, 興味あると考えられたのでここに報告する。

症 例

症例: M. F. 34歳, 男性

主訴: 左乳房の腫脹

家族歴: 血族結婚はないが, 後述のように兄弟に同様のホルモン異常を認める。

既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 10歳頃より身長が伸び出し, この頃陰毛の出現を認めた。しかし, 13歳頃より身長の伸びが鈍化し13歳148cm, 15歳152cm となって停止した。昭和58年夏頃, 左乳房腫脹と疼痛を認め12月より増悪し, 近医受診。そのさいに, 腹部エコーにて左副腎腫瘍を指摘され, 精査目的にて昭和59年1月当科に入院した。

入院時現症: 身長152cm, 体重76.5kgと短軀で, 円形顔貌を認め, また, 両手に Albright 徴候を認めた。血圧152/94mm Hg, 脈拍90/分, 整。恥毛, 腋毛の脱落や希薄化は認めない。表在リンパ節触知せず。左乳房の腫脹と圧痛を認めたが, 乳汁分泌は認めない。胸部打聴診上, 心肺に異常所見なし。腹部では腫瘍を触知せず, 肝, 脾の肥大はない。睪丸の大きさは26×16×19mmで發育不全を認めた。

入院時検査成績: Table 1 に示すごとく末梢血検査, 肝, 腎機能に大きな異常は認めなかった。

胸部単純 X 線像に異常はなかったが, 排泄性腎盂造影で左腎の下方圧排像を認め, 左副腎に相当する部位に径 8 × 5 cm の腫瘍を認めた。腹部 CT 像 (Fig. 1) では, 同じ部位に辺縁が平滑で内部に low density area が散在する径 7 × 5 cm の腫瘍陰影を認めた。6β-iodo-methyl-19-nor-cholest-5 (10) en-3β-ol-¹³¹I (¹³¹I-Adosterol[®]) による副腎シンチグラム (Fig. 2) で, 左副腎は著明に

腫大し斑紋状の取込みを示した。右副腎には異常を認めなかった。選択的動脈造影 (Fig. 3) では、左腎上方に腫瘤陰影が認められ、その main feeder は中および下副腎動脈よりなり、末梢で腫瘤を取り囲むように fine neovascularity を認めた。

Table 1. Laboratory findings on admission.

Peripheral blood		Blood chemistry	
RBC	529×10 ⁴ /mm ³	TP	8.1 g/dl
Hb	15.0 g/dl	Alb.	4.8 g/dl
Ht	44.6%	(α ₁ 2.9%, α ₂ 7.5%, β 12.2%, γ 17.7%)	
WBC	7300/mm ³	GOT	28 IU/l
(St. 6%, Seg. 57%, Ly. 32%, Mo. 3%)		GPT	44 IU/l
Plt.	30.9×10 ⁴ /mm ³	ALP	122 IU/l
ESR	3mm/1 hr, 6mm/2 hrs	LDH	311 IU/l
Serological test		T.Bil	0.5mg/dl
CRP	(-)	γ GTP	60 IU/l
ASLO	(-)	ChE	6788 IU/l
RA	(-)	T.Chol	215mg/dl
Wa-R	(-)	TG	110mg/dl
Urinalysis		Na	140mEq/l
pH	6.0	K	4.0mEq/l
protein	(-)	Cl	104mEq/l
glucose	(-)	Ca	4.9mEq/l
		BUN	13mg/dl
		Cr	0.8mg/dl

Fig. 1. Abdominal CT scan, showing a left adrenal tumor. Multiple low density areas are demonstrated in the left adrenal tumor (arrow). Surface of the tumor is smooth.

Fig. 2. Adrenal scintiscan with ^{131}I -Adosterol®. The scan shows considerably more accumulation of the isotope in the left adrenal region than in the right.

Fig. 3. Selective adrenal angiography.

内分泌学的検査成績：各種ホルモンの基礎値を Table 2 に示した。血中ステロイドホルモンおよび尿中エストロゲンは帝国臓器臨床検査所により RIA 法で、尿中 pregnanediol, pregnanetriol は SRL により gas-chromatography 法で測定した。尿中 17-OHCS は 5.9mg/day と正常範囲であったが、17-KS, pregnanetriol は、それぞれ、44.4mg/day, 22.6mg/day と高値を示した。cortisol は正常範囲であったが、血中 progesterone, 17-OH progesterone (17-OHP) および 11-deoxycortisol は高く、ACTH も 95pg/ml と高値を示した。一方、血中 estrone (E₁)、尿中 E₁, estradiol (E₂), estriol (E₃) も高値であり、左右副腎静脈血中 E₁ は、右 213pg/ml, 左 385pg/ml で、腫瘍側が高値であ

Table 2. Endocrinological findings.

Hormones	Baseline	Dexamethasone	Post-operation
Serum			
T ₄ (4.5~13.5 μg/dl)	7.1		
T ₃ (76~160 ng/dl)	94		
TSH (~10 μU/ml)	2.9		
Plasma			
ACTH (10~90 pg/ml)	95	* 86	92
Cortisol (40~150 ng/ml)	42.3	< 20.0	39.8
21-deoxycortisol (0.03~0.4 ng/ml)	8.7	1.7	8.9
11-deoxycortisol (0.04~1.16 ng/ml)	6.9	1.1	1.4
17-OH progesterone (0.2~2 ng/ml)	76.5	2.7	224.0
Progesterone (0.1~1 ng/ml)	15.8	2.9	17.2
Deoxycorticosterone (0.08~0.28 ng/ml)	1.3	0.4	1.8
Androstenedione (0.43~1.74 ng/ml)	4.9	1.3	6.2
Testosterone (3~8 ng/ml)	5.3		5.9
Estrone (10~90 pg/ml)	167	99.7	155
Estradiol (10~60 pg/ml)	43.5	30.4	64.3
Estriol (< 5.0 pg/ml)	< 5.0	< 5.0	< 5.0
Renin activity (0.28~1.66 ng/ml/hr)	7.02		
Aldosterone (30~180 pg/ml)	423		
C-PTH (~0.5 ng/ml)	< 0.2		
Urine			
17-KS (4~14.6 mg/day)	44.4	** 11.7	43.6
17-OHCS (3.7~10.7 mg/day)	5.9	1.7	7.1
17-KGS (6.7~18.6 mg/day)	110	22.3	88.4
11-deoxy/11-oxy (< 1.0)	1.4	0.9	1.6
Pregnanediol (0.16~0.79 mg/day)	0.6		1.5
Pregnanetriol (0.13~1.6 mg/day)	22.6		35.4
Estrone (0.3~10 μg/day)	89.2		24.0
Estradiol (0.1~3 μg/day)	15.2		9.8
Estriol (0.3~10 μg/day)	82.0		13.6

Steroid hormones were determined at baseline, during dexamethasone test and at the post operative state. Figures in parenthesis indicate the normal range.

(*: 1mg/day for 1 day, **: 2mg/day for 2 days)

った。Dexamethasone (DXM) 抑制試験では, DXM 2 mg/day 2 日間投与で尿中17-KS, 17-KGS とも11.7mg/day, 22.3mg/day まで抑制された。同様に, DXM 1 mg 1 回投与により, progesterone, 17-OHP, 21-deoxycortisol (21-DOF) 等の血中ホルモンは, それぞれ2.9ng/ml, 2.7ng/ml, 1.7ng/mlまで抑制された (Table 2)。Metyrapone 負荷 (3 g/day×2 日間), ACTH 負荷 (1-24ACTH, Cortrosyn Z 1 mg/day×2 日間) では, Table 3 に示すように17KS, 17-KGS, 17-OHCS ともに増加反応を見た。他の下垂体前葉機能検査では, LH-RH 負荷試験 (LH-RH100 μ g iv) において, 血漿 LH は基礎値11mIU/mlから30分で頂値150mIU/mlと過剰反応を示した。血漿 FSH は基礎値7.5

Table 3. Results of metyrapone test (3g/day for 2 days)(a) and ACTH test (Cortrosyn Z 1mg/day for 2 days)(b).

(a)	Before	1	2	3	4 (day)
17-KS	46.7	51.3	86.4	84.1	45.4 (mg/day)
17-OHCS	5.7	8.1	12.8	17.2	5.7 (mg/day)
17-KGS	65.1	117.0	206.8	278.4	67.0 (mg/day)
(b)	Before	1	2	3	4 (day)
17-KS	56.8	82.1	147.4	74.7	26.4 (mg/day)
17-OHCS	7.9	23.6	21.7	10.2	2.8 (mg/day)
17-KGS	74.5	382	480	174.9	37.2 (mg/day)

Fig. 4. Solitary adrenal tumor removed from the patient (7×5×3cm, 85g). Microscopic section of the tumor with eosinophilic dark cells arranged in cords (HE stain ×100), indicating adrenal adenoma.

mIU/mlから60分で頂値29mIU/mlとやや遅延反応を示した。TRH 負荷試験 (TRH500 μ g iv)において、TSH は基礎値2.9 μ U/mlから15分で頂値17 μ U/ml, PRL は基礎値19ng/mlから15分で頂値81ng/mlで、ともに正常反応を示した。血漿レニン活性 (PRA), aldosterone 濃度 (PAC), deoxycorticosterone (DOC) は、それぞれ7.02ng/ml/hr, 423pg/ml, 1.3ng/mlと高値を示した。血中 T₄, T₃はそれぞれ7.1 μ g/dl, 94ng/dl と正常であった。

以上、本症例は思春期早発と性腺の発育不全、およびホルモン検査、特に尿中17-KS, pregnanetriol の上昇および、血中 ACTH, progesterone, 17-OHP, androstenedione の上昇と、これらが DXM で抑制されたことより、21-OHD 単純男性型が強く疑われた。本症例では、血圧が若干高く、11-deoxycortisol が上昇していることより、11 β -hydroxylase 欠損症の可能性も考えられたが、21-DOF, 17-OHP, pregnanetriol が高値を示すことより、11 β -hydroxylase 欠損症は否定的であった。一方、CT および血管造影などの画像診断上、左副腎に腫瘍があり、それが癌腫である可能性も否定できなかったため、昭和59年4月腫瘍を含めた左副腎の摘出術を施行した。

手術所見：腫瘍腫瘍 (Fig. 4-1) は大きさ7×5×3cmの実質性腫瘍で、重量85gであった。腫瘍は軟らかく、表面平滑で厚い被膜で覆われており、周囲への浸潤は認めなかった。断面では、赤褐色の部分为背景に黄色の部分の混在し、被膜、血管壁などへの破壊、浸潤はなかった。腫瘍組織の HE 染色標本 (Fig. 4-2) では、腫瘍細胞全体に、軽度の核の大小不同が認められたが、大多数の細胞は N/C が小で、良性域にあった。好酸性の充実細胞 (compact cell) が索状の配列を示しており、部分的に明調細胞 (clear cell) が見られた。病理組織学的には、これら両細胞の増生が見られることより、束状層由来の adenoma と考えられた。非腫瘍組織は7.5g で、組織学的に軽度 hyperplastic な所見が認められた。

術後経過：腫瘍摘出後も progesterone, 17-OHP, 21-DOF など摘出前に異常高値を示したホルモンは摘出後も依然として異常値を示した (Table 2)。また、摘出後の DXM 1 mg 1 回投与においても、これらのホルモンは術前と同程度に抑制された。そこで、ハイドロコチゾン20mg/day の補充療法を開始したが、17-KS, 17-KGS 値が正常化しにくく、DXM0.25mgに変更したところ正常化

Fig. 5 Abdominal CT scan of the patient's elder brother. A tumor (arrow) with multiple cystic areas is demonstrated in the left adrenal gland.

したので DXM0.25mg/day で経過を観察した。術後約 1 ヶ月で輸血によると思われる肝炎を併発したが 3 週間で軽快退院し、復職した。現在、右副腎には CT, シンチグラム上、特に変化は認めていない。

家族での検索：本症例の兄および弟のステロイド分析値を Table 4 (a) に示した。兄弟とも血中 17-OHP, 21-DOF, progesterone, 尿中 17-KS, 17-KGS の異常高値を認め、本症例と同じく顕性の 21-OHD と考えられた。また、兄には、CT (Fig. 5) により本症例と同様の、多数の嚢胞を伴う左副腎腫瘍が確認された。さらに、carrier の検索を行う目的で、母親に rapid ACTH 負荷試験を施行した (Table 4 (b))。17-OHP の基礎値は正常域であったが、負荷後は 2.5ng/ml 以上の過大反応を示した。21-DOF は基礎値がやや高値であるが、cortisol と同様に正常反応を示した。

本症は常染色体劣性遺伝形式をとるため、家族の HLA 検査を行った (Fig. 6)。父親は死亡しているため、母親および本症患者同胞の HLA typing より父親の typing を推定した。両親の haplotype を a/b および c/d、発症患者を a/c の組合せで表わすと、a および c が 21-hydroxylase 遺伝子と連鎖していることになる。Fig. 6 に示すように兄と弟が本症例と同様に a/c の haplotype を示すため、21-hydroxylase 障害型の発症患者であることが確認された。姉は a/d で発症因子 a を持つため両親同様 carrier であり、妹は b/d で non-carrier であった。

Table 4. Endocrinological findings in the elder and younger brothers (a) and results of rapid ACTH test (Cortrosyn[®] 0.25mg, iv) in their mother (b).

(a)	Hormones (Normal)	Elder brother	Younger brother		
Plasma					
	ACTH (10~90 pg/ml)	26.4	35.7		
	Cortisol (40~150 ng/ml)	52.3	56.7		
	21-deoxycortisol (0.03~0.4 ng/ml)	13.9	8.0		
	11-deoxycortisol (0.04~1.16 ng/ml)	1.8	5.1		
	17-OH progesterone (0.2~2 ng/ml)	56.8	56.9		
	Progesterone (0.1~1 ng/ml)	2.8	5.4		
	Deoxycorticosterone (0.08~0.28 ng/ml)	1.1	1.4		
	Estrone (10~90 pg/ml)	139	202		
	Estradiol (10~60 pg/ml)	19.0	58.1		
	Estriol (<5.0 pg/ml)	<5.0	<5.0		
Urine					
	17-KS (4~14.6 mg/day)	57.9	63.3		
	17-OHCS (3.7~10.7 mg/day)	7.1	10.6		
	17-KGS (6.7~18.6 mg/day)	108.5	127.9		
	11-deoxy/11-oxy (<1.0)	2.0	1.8		
(b)	rapid ACTH test	-15	0	30	60 (min)
	17-OH progesterone (ng/ml)	0.5	0.3	4.6	3.3
	21-deoxycortisol (ng/ml)	0.8	0.7	1.1	1.0
	Cortisol (ng/ml)	57.1	44.2	215	218

Fig. 6. HLA typing of the patient and his family.

考 案

本症例は、副腎皮質腺腫を伴った先天性酵素欠損による副腎性器症候群と診断した。副腎性器症候群の多くは先天性酵素欠損による両側副腎過形成であり、熊谷らは1963～1972年の間の副腎性器症候群127例を集計し、副腎過形成109例、男性化腫瘍16例、女性化腫瘍2例を報告した⁹⁾。最近では、加藤らが1977～1981年までの間に、副腎性器症候群346例のうち副腎過形成325例、男性化腫瘍12例を報告している¹⁰⁾。そして、その副腎過形成のうち、21-OHDが、それぞれ83%, 84.4%を占めている。

本症例では、幼小時の発育促進と骨端線の早期閉鎖による低身長、性腺の発育不全があり、術前の内分泌学的検査において、血漿 ACTH, progesterone, 17-OHP, androstenedione ならびに尿中17-KS, pregnanetriol がいずれも高値で、尿中17-OHCS が正常であったこと、DXM 投与により、血漿 androstenedione, 尿中17-KS が正常化し、progesterone, 17-OHP は正常上限近くまで抑制されており、特徴的な21-OHD のパターンを示していた。

PRA および aldosterone が、本症例において高値を示していたが、これは単純男性型21-OHD ではしばしば認められるとされ¹¹⁾、その機序として血中に増加している17-OHP, progesterone の腎尿管での aldosterone 拮抗作用による Na 喪失作用により、代償的に renin-angiotensin-aldosterone 系が亢進したためと考えられている¹¹⁾。

本症において DOC 高値を示す報告は少ないが、Biglieriらは non-salt-losing の5症例で、束状層由来の18-OH-DOC, corticosterone のレベルが正常であったのに、球状層由来の DOC, 18-OH-corticosterone, aldosterone の基礎レベルの上昇および rapid ACTH 負荷試験で部分的な増加反応を全例に認めた²⁾。そして、DOC レベルの増加は、球状層における21-hydroxylation がより強く活性化されるためであろうと報告している。

本症例では、身体的特徴として短軀および Albright 徴候を伴っていた。これは単純男性化型の不完全欠損のため思春期前期に androgen と estrogen の作用により、急速に骨の発育促進が生じ、そ

の後、骨端線の早期閉鎖により、低身長と中手骨の短縮をきたしたと推察された。また円形顔貌も認めたが、血中 Ca, PTH は正常であり、同様の体型を有するものは家族にはなく、偽性偽性副甲状腺機能低下症とは積極的に診断し難かった。さらに、本症例は乳房肥大を主訴としていた。先天性副腎性器症候群は、一般に androgen の増加のため testosterone が高値を示すが、本症例では正常下限であった。これは、思春期前期に高値を示したと思われる testosterone が成人に達するうちに、代謝経路中 Δ^4 androstenedione $\rightarrow$ testosterone より Δ^4 androstenedione $\rightarrow$ E₁への経路へ多く転換していったか、もしくは副腎内での E₁への転換酵素 (aromatase) が多いかのいずれかの可能性が推測された。そして、この estrogen の異常が、乳房肥大に関与した可能性も考えられる。一方、21-OHD では、低下するはずである 11-deoxycortisol が、本症例では上昇していた。しかし、21-DOF, 17-OHP, progesterone および尿中 pregnanetriol が高値を示すことより、11 β -hydroxylase 欠損症とは考え難かった。また、腫瘍摘出後に、11-deoxycortisol が若干低下しており、腫瘍自体でのステロイド産生における 11 β -hydroxylase 欠損合併の可能性もあるが、腫瘍のない弟でも上昇しているので、腫瘍での産生とは断定できなかった。従って、本症例で 11-deoxycortisol が上昇していた機序は不明であった。

以上のことより本症例の種々のホルモン異常値は、11-deoxycortisol の上昇があるものの、21-OHD 単純男性型として矛盾しないと考えられた。

一方、本症例で特徴的なことは、副腎腫瘍が存在したことであった。これは、CT および血管造影などの画像診断上、癌腫の可能性も指摘された。また、主訴は女性化乳房で、本邦で報告された副腎皮質女性化腫瘍はすべてが癌腫であること¹⁵⁾、そして、本症例では DXM 投与で 17-KS 排泄が抑制されたが、Kendall らは DXM suppressible adrenocortical tumor を報告し⁷⁾、腫瘍のなかには下垂体 ACTH 依存性のものもあることを示し、さらに、Rayfield らは DXM suppressible adrenocortical carcinoma を報告し¹³⁾、DXM で抑制されても副腎皮質癌を除外できないことを強調している。従って、本症例でも、副腎皮質癌を否定しきれなかった。しかし、本症例では手術により、良性の腺腫が摘出され、腺腫以外の副腎皮質は軽度過形成の像を呈すると診断された。術後は、左副腎および腫瘍の摘出にもかかわらず、摘出前と同様の異常ステロイドパターンを示し、先天性 21-OHD の存在が確かめられた。

21-OHD に伴う adrenal neoplasma の発生に関しては、古く Vines によって、理論的に適切な量の glucocorticoid hormone が長期に投与されないでいるうちに起こる、非常にまれな合併症である可能性が示唆されている¹⁹⁾。Pang らは early life における不適当な glucocorticoid hormone 投与が、慢性の ACTH 上昇をひきおこし、later life における腫瘍の発生に貢献した症例を報告している¹¹⁾。また、Van Saters らは、60才の未治療の先天性副腎皮質過形成の症例を報告し、長期にわたる cortisol 欠損による ACTH dysregulation が副腎腫瘍の発達を促進しているかもしれないと述べている¹⁸⁾。本症例もこれらの報告のように、先天性副腎性器症候群で長期間未治療のままであったために慢性の ACTH 上昇の状態が続き、副腎皮質の neoplastic formation をきたしたと考えられた。

21-OHD は常染色体劣性遺伝形式をとり、本症患者両親は heterozygous carrier であり、患者の同胞は carrier か non-carrier かのいずれかであると考えられている。21-OHD の heterozygous carrier の内分泌学的検索には、ACTH 負荷後の血中 17-OHP の測定が有用とされ、田苗らは、rapid ACTH 負荷後 (Cortrosyn[®] 0.25mg iv) の血中 17-OHP が、2.5ng/ml 以上に上昇した場合を、carrier とする判断基準を提唱した¹⁶⁾。我々は、母親に ACTH 負荷試験を施行したが、17-OHP の基礎

値は正常範囲で、負荷後30分で2.5ng/ml以上の過大反応を示した。一方、1977年、Dupontらは本症を発生させる遺伝子は第6番染色体上のHLAと密に連鎖していることを示し、HLA typingにより同胞のcarrierの同定が可能であることを指摘した⁹⁾。我々もこの点に着目し、本症例の家族について検索を行った結果、兄と弟が本症例と全く同一のgenotype(A24, Bw52, DR2/A2, Bw61, Cw3, DRw9)を示すことが判明した。遺伝学的には21-OHDの発症遺伝子がどこに存在するか非常に興味をもたれ、21-OHDと連鎖するHLA haplotypeの各々の遺伝子座について検討が行われている。欧米人では、Bw47の検出頻度が高く⁸⁾¹²⁾、21-OHD遺伝子はHLA-B遺伝子に極めて近い位置に存在することが示唆された¹⁰⁾が、斎藤らは日本人の場合は、Bw47は一例も認められず、A11, Cw1が高頻度に見られる¹⁴⁾とし、田苗らはCw1が高率に、Bw54がやや高率に出現すると報告している¹⁷⁾。しかし、本症例では上記のHLA typeはいずれも認められなかった。

さらに興味あることに、同様に本症と考えられた兄に、本症例と同様の副腎腫瘍が存在した。これは本症例が21-OHDに無症候性副腎腺腫が偶然合併したのではなく、腺腫が21-OHDと病因的に共通のものをもつ合併症であることを強く支持する所見と考えられた。本症例のように21-OHDと副腎皮質腺腫の合併が家族内発生するような例では、21-OHDを発生させる遺伝子は特殊なHLAと密に連鎖している可能性も考えられ、今後さらに検討が必要と思われる。

稿を終わるにあたり、御指導をいただいた帝京大学医学部神戸川 明先生、吉田尚義先生、ならびにステロイド分析に種々御協力いただいた本院中央検査部田辺津紀江氏に深謝します。なお、本論文の要旨は、第58回日本内分泌学会総会において報告した。

文 献

- 1) Bartter, F.C., Henkin, R.I. and Bryan, G.T.: Aldosterone hypersecretion on "Non-salt-losing" congenital hyperplasia. *J. Clin. Invest.*, 47: 1742-1752, 1968.
- 2) Biglieri, E.G., Wajchenberg, B.L., Malerbi, D.A., Okada, H., Leme, C.E. and Kater, C.E.: The zonal origins of the mineralocorticoid hormones in the 21-hydroxylation deficiency of congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 53: 964-969, 1981.
- 3) Dahl, V., Rivarola, M.A. and Bergadá, C.: Aldosterone secretion rate in the simple virilizing form of congenital adrenal hyperplasia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 34: 661-665, 1972.
- 4) Daeschner, G.L.: Adrenal cortical adenoma arising in a girl with congenital adrenogenital syndrome. *Pediatrics*, 36: 140-142, 1965.
- 5) Dupont, B., Oberfield, S.E., Smithwick, E.M., Lee, T.D. and Levine, L.S.: Close genetic linkage between HLA and congenital adrenal hyperplasia (21-hydroxylase deficiency). *Lancet*, II: 1309-1312, 1977.
- 6) 加藤堅一, 井林 博: ステロイドホルモン産生異常症全国実態調査報告(第2期), 厚生省特定疾患「ステロイドホルモン産生異常症」調査研究班 昭和57年度研究報告書, 6-61, 1983.
- 7) Kendall, J.W. and Sloop, P.R.Jr.: Dexamethasone-suppressible, adrenocortical tumor. *N. Engl. J. Med.*, 279: 532-535, 1968.
- 8) Klouda, P.T., Harris, R. and Price, D.A.: HLA and congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*, II: 1046, 1978.
- 9) 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, 1975.
- 10) Levine, L.S., Zachmann, M., New, M.I., Prader, A., Pollack, M.S., O'Neill, G.J., Yang, S.Y., Oberfield, S.E. and Dupont, B.: Genetic

- mapping of the 21-hydroxylase-deficiency gene within the HLA linkage group. N. Engl. J. Med., 299: 911–915, 1987.
- 11) Pang, S., Becker, D., Cotelingam, J., Foley, T.P., Jr. and Drash, A.L.: Adrenocortical tumor in a patient with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency. Pediatrics, 68: 242–246, 1981.
- 12) Pucholt, V., Fitzsimmons, J.S., Gelsthorpe, K., Pratt, R.F. and Doughty, R.W.: HLA and congenital adrenal hyperplasia. Lancet, II: 1046–1047, 1978.
- 13) Rayfield, E.J., Rose, L.I., Cain, J.P., Dluhy, R.G. and Williams, G.H.: ACTH-responsive, dexamethasone-suppressible adrenocortical carcinoma. N. Engl. J. Med., 284: 591–592, 1971.
- 14) 齊藤喜親, 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 (HLA typing と内分泌学的な検討)。ホルモンと臨床, 28: 41–46, 1980.
- 15) 瀬田 孝, 齊藤善蔵, 坂戸俊一, 森瀬敏夫, 一二三宣秀, 水毛生直則, 木越俊一, 上田幸生, 中林 肇, 竹田亮祐: 副腎皮質女性化腫瘍の1例。日内会誌, 72: 1026–1034, 1983.
- 16) 田苗綾子, 野崎佳枝, 日比 晶: 21-OH lase 欠損型先天性副腎皮質過形成の保因者検索 (生化学的反応による方法と HLA タイピングによる方法の一致)。厚生省特定疾患「ステロイドホルモン産生異常症」調査研究班 昭和54年度報告書, 237–246, 1980.
- 17) 田苗綾子, 野崎佳枝, 坂井光子: 21-hydroxylase 欠損 CAH の HLA タイピング。厚生省特定疾患「ステロイドホルモン産生異常症」調査研究班 昭和57年度報告書, 175–183, 1983.
- 18) Van Seters, A.P., Van Aalderen, W., Moolenaar, A.J., Gorsiro, M.C.B., Van Roon, F. and Backer, E.T.: Adrenocortical tumors in untreated congenital adrenocortical hyperplasia associated with inadequate ACTH suppressibility. Clin. Endocr., 14: 325–334, 1981.
- 19) Vines, R.: Congenital adrenal hyperplasia management problems in the teenager. Med. J. Aust., 1: 215–217, 1974. (受付日: '88. 8. 30)