VII. 内科医が遭遇する副腎性器症候群・性腺疾患

柳瀬 敏彦 田邊真紀人

要 旨

内科的には男性化，生理異常，不妊等を主訴とする患者の診療に際しては，アンドロゲン過剰症としての副腎性器症候群の可能性を想起することが重要である．男性では，内因性アンドロゲン過剰により結果として無(乏)精子症をきたしている場合がある．また，二次性徴の欠如や女性化乳房の所見を認めたら，性腺機能低下症を疑い精査する．

〔日内会誌 103：901～907，2014〕

Key words 副腎性器症候群，先天性副腎過形成，副腎腫瘍，アンドロゲン，性腺機能低下症

はじめに

性腺機能異常症をきたす性分化異常症の成因は数多く存在する¹⁾が，疾患頻度としては稀で，多くは乳幼児期に小児専門医によって診断される．しかしながら，致死的病態でなければ，幼小児期には診断されずに，内科受診が初診という疾患がないわけではない．本稿では，そのような先天性疾患も含め，内科医が遭遇する可能性のある副腎性器症候群（adrenogenital syndrome：AGS）や性腺疾患の幾つかを取り上げ（表1），解説する．

1. 副腎性器症候群（AGS）

内科医が遭遇するAGSのほとんどは，21-水酸化酵素欠損症（21-hydroxylase deficiency：21-OHD）もしくはアンドロゲン産生副腎腫瘍である．これらは多毛症や生理不順を主訴に来院した女性患者で，多嚢胞性卵巣症候群が否定される場合には考慮すべき疾患となる．また，男性では，アンドロゲン過剰がゴナドトロピン分泌を抑制し，無精子症や不妊症を引き起こすことがある．これらの主訴を見逃さないことが重要となる．

AGSは先天性あるいは後天性の原因により，通常，小児または女性に種々の程度の男性化徴候を認める症候群で，副腎よりの副腎アンドロ

福岡大学内分泌糖尿病内科

Endocrine Diseases：Progress in Diagnosis and Treatments. Topics：VII. Adrenogenital syndrome and gonadal disorders experienced by internist.

Toshihiko Yanase and Makito Tanabe：Department of Endocrinology and Diabetes Mellitus, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Japan.

トピックス

表 1. 内科で遭遇する性腺機能異常症

男性化（女性）、不妊症（男性、女性）	性腺機能低下症
副腎性器症候群 先天性副腎過形成（男性化型） 3β-HSD欠損症（女性） 11β-hydroxylase欠損症 21-hydroxylase欠損症 副腎腫瘍（アンドロゲン産生） 副腎腺腫 副腎癌	原発性 性腺形成不全症 染色体異常症 Klinefelter症候群 Turner症候群 先天性副腎過形成 リポイド副腎過形成（StAR異常症） 17α-hydroxylase欠損症 自己免疫性性腺機能低下症 流行性耳下腺炎 医原性（性腺摘出，放射線など） 続発性 ゴナドトロピン単独欠損症 Kallmann症候群 Prader-Will症候群 DAX-1 異常症 リンパ球性下垂体炎 プロラクチノーマ 医原性（脳腫瘍手術，放射線など）

極端に稀な疾患は記載していない。
3β-HSD, 3β-hydroxysteroid dehydrogenase
StAR, steroidogenic acute regulatory protein

ゲンあるいはテストステロンの過剰産生をきたす。先天性の要因としては，先天性副腎過形成（congenital adrenal hyperplasia：CAH）のうちの男性化を呈する 21-OHD, 11β-水酸化酵素欠損症, 3β-HSD (3β-hydroxysteroid dehydrogenase) 酵素欠損症による。CAHはAGSの成因としては90% 以上を占め，さらに 21-OHDはCAH全体の90% を占める。よって，日常，内科医が遭遇するAGSの大半は，21-OHDといってよい。

21-OHD定型型では，生後早期より，塩喪失症状や色素沈着のエピソードを認め，性徴異常として，女児では，陰核肥大，陰裂癒合等を認め，男児では陰茎肥大等の性早熟，筋肉の発達を認める。思春期以降，女子では陰核肥大，陰裂癒合，陰毛の発育，男性型体型，乳房萎縮，男性型多毛(ピラミッド型陰毛，胸毛，顎髭)，男性型脱毛（頭頂部，前頭部）月経異常（稀発月経

や無月経），痤瘡，声の低音化等を認める。11β-水酸化酵素欠損症では，加えて高血圧を認める。Cushing症候群合併例では，満月様顔貌，中心性肥満，皮膚線条，水牛肩などを認める。定型型CAHでは多くは生下時や幼小児期に診断されるものがほとんどである。非定型型では，塩喪失症状がなく，思春期以降に男性化徴候が明らかになるので，内科を受診する症例も多い。受診者の訴えは，生理不順，多毛，痤瘡といった程度である。

21-OHD女性患者においては，アンドロゲン過剰や多嚢胞性卵巣の合併等のために妊孕性の低下が認められる。本症は未治療例の妊娠率は50% 程度であるが，治療後の妊娠率は93～100% に向上する。非古典型患者を対象にした報告によれば，糖質コルチコイド (glucocorticoid：GC) 加療を受けずに妊娠した症例群では，同加療を受

け妊娠した症例群にくらべ、中絶・流産率が高いことが報告されており、GCの補充は妊娠率の向上のみならず、流産予防の観点からも重要である。一方、本症男性患者の不妊率が高いが、要因としてもっとも重要なのは精巣腫瘍（異所性副腎遺残腫瘍）である。本症患者の精巣組織では高率に異所性副腎遺残腫瘍が発生し正常精巣組織を破壊して乏精子症やLeydig細胞機能障害を引き起こし得る。また、高テストステロン血症は低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を引き起こす。GC補充を受けていない男性患者ではこの現象はしばしば認められ、精巣の萎縮により不妊をきたすことになる。GC治療により、腫瘍の消失や縮小が認められ、妊孕性の低下の回復も報告されている。しかしながら、前述の副腎遺残腫瘍が併存しており、原発性の精巣機能不全症が既に認められる場合にはGC補充後も血中テストステロンの回復は必ずしも期待できない²⁾。

21-OHDでは血中17 α -hydroxyprogesterone (17-OHP)、尿中プレグナントリオールの高値、血中ACTH (adrenocorticotrophic hormone) 上昇を認める。11 β -水酸化酵素欠損症では、血中DOC (deoxycorticosterone)、11-deoxycortisol (S) 高値、尿中tetrahydro S (THS) 上昇を認める。3 β -HSD欠損症血中、尿中3 β - Δ 5-steroid (DHEA : dehydroepiandrosteroneなど)の高値、 Δ 5-steroid/ Δ 4-steroid比の高値を認める。しかしながら、非定型型症例では血中ステロイドホルモンの基礎値のみでは必ずしも診断に至らず、ACTH負荷による血中ステロイドの過剰反応性の評価が必要となる (図1)³⁾。

AGSの残りの10%が後天性の男性化副腎腫瘍による。男性化副腎腫瘍には腺腫と癌があり、小児では癌が多く成人では両者が半々にみられる。男性化副腎腫瘍の約1/4にCushing症候群を合併する。種々の程度の男性化徴候と血中アンドロゲンの高値、副腎腫瘍の存在が証明され

ばほぼ診断可能と言えるが、真の確定診断は副腎腫瘍摘出後の血中アンドロゲンの低下の証明による。腺腫に比して副腎癌では一般に腫瘍径が大きく、5 cmを超えるものは癌である確率が高い。男性化腫瘍で分泌されるアンドロゲンはDHEA, DHEA-Sが主体で、血中濃度も高値であるが、転換亢進のため血中テストステロンも高い。テストステロン産生副腎腫瘍では血中テストステロンは著増する。ステロイド産生は自律性を有し、大量のデキサメタゾン (dexamethasone : DEX) で抑制されず、ACTH, hCG (human chorionic gonadotropin) にも反応しないものがほとんどである。

AGSの鑑別として男性化卵巢腫瘍と多嚢胞性卵巢症候群があげられるが、いずれも卵巢に病巣が存在することから比較的、鑑別は容易である。後者は、内分泌学的には、LH (luteinizing hormone) > FSH (follicle stimulating hormone) 型の分泌乖離、インスリン抵抗性病態、多嚢胞性卵巢等を特徴とする。特発性多毛症は男性化の成因を特定できない。

AGSは成因により治療法が異なる。CAHではGCによるACTH過剰分泌の抑制を行う。それに伴い副腎性アンドロゲンの産生抑制を介した男性化の改善が期待される。過剰投与や過小投与を避けるために、21-OHDでは、血中17-OHPを10.0 ng/ml以下を目安とする。なお、成長期の小児では、一般に成長抑制作用の強いDEXの使用は勧められないが、成人期ではヒドロコルチゾン (hydrocortisone : HC) もしくはDEXの使用が可能である。生涯治療の面からは、糖質コルチゾールの過剰補充投与は、代謝面やQOL (quality of life) に悪影響を及ぼすと考えられており、可能な限り至適補充量の投与に努める⁴⁾。一方、アンドロゲン産生副腎腫瘍では、原則摘出手術を行う。副腎癌症例では腫瘍摘出後、術後アジュバント療法としてのオペプリム[®]投与による再発 (－) 生存期間の延長効果が認められ

トピックス

図 1. 非定型型（不全型）先天性副腎過形成における血中ステロイド基礎値とACTH負荷後のその反応性（文献3より引用、改変）

●：罹患者 ○：キャリア（保因者）

ており⁵⁾，勧められる。

2. 内科医が遭遇するその他の性腺関連疾患

無月経（生理不順），不妊，二次性徴の欠如，女性化乳房といった主訴で婦人科もしくは内科を受診する患者は少なくない。このような性腺

機能低下症の患者の中には，高血圧，肥満，糖尿病，骨粗鬆症といった通常，内科で頻繁に遭遇する疾患が，病態の一部として合併している場合がある。

1) 原発性性腺機能低下症

(1) Klinefelter症候群

基本的核型を 47XXY として亜型（48XXXY など）が存在する。発生頻度は 1,000 人中に一人，

図 2. Klinefelter症候群の女性化乳房（自験症例）

うちモザイクは 10,000 人に一人とされる。表現型は男性であるが、女性化乳房、矮小睾丸、精細管分化障害に伴う無精子症、高ゴナドトロピン性性腺機能低下症を呈する。体型は一般に宦官症体型を示し、手足が長く身長は高いことが多い。陰毛や髭は薄い。テストステロン値は正常範囲から低値まで分布するため、二次性徴の発現の程度は様々である。一見、二次性徴は正常な例も多く、テストステロン基礎値のみでは診断できない症例も多い。性欲の低下を認めるが、多くは性交可能であり、女性化乳房（図 2）や結婚後の不妊症の精査過程で診断されることが多い。知能障害はないか比較的軽症である。精巣は精細管の萎縮と精子形成の欠如、間質の Leydig 細胞の過形成を示し、間質の Leydig 細胞は形態的には異常細胞が多く、機能的な Leydig 細胞は減少している。合併症として、頻度は低いが、悪性腫瘍、自己免疫性疾患（SLE：systemic lupus erythematosus, RA：rheumatoid arthritis など）、内分泌疾患、糖尿病、骨粗鬆症などの合併が認められる。テストステロン低下が顕著な例では、内臓脂肪蓄積が顕著な例やインスリン抵抗性の増大で糖尿病の増悪につながっている場合がある¹⁾。骨密度の著しい低下例では、頻回

骨折や男性骨粗鬆症の精査を契機に診断される場合がある。

(2) Turner症候群

染色体 45XO を基本とし、46XXqi (Xqi：長腕 2 本からなる X)、46XXp- (Xp-：短腕を欠損する X) の 3 種類が主な型であるが、約 80% は 45XO である。頻度は一般に女性 2,500 人に一人程度とされている。臨床所見としては索状の痕跡卵巣と特有な Turner 体型を特徴とする。定型的には高ゴナドトロピン性卵巣機能不全症による原発性無月経や乳房発育不良を呈するが、その程度は症例によって異なり生理を有する症例も存在する。定型的 Turner 体型としては、低身長、頸が短く幅が広い翼状頸、左右乳頭の間隔が広く胸部前後径の厚い楕状胸が認められる。また両眼が離れ、内眼角贅皮を認める。外反肘、第 4、5 中趾骨の短縮、皮膚の色素性母斑、指掌紋における渦状紋や総隆線数の増加なども認める。また、大動脈の縮窄、大動脈弁狭窄、心房中隔欠損などの左心系の異常が多く、馬蹄腎、腎盂、尿管の拡張などの異常も認めることがある。成人例では糖尿病の合併も比較的多い。一般に性染色体のモザイク症例では非定型例が多い。知能の低下は少ないが、動作性 IQ（知能指数）が低下することがある¹⁾。

(3) 17 α -水酸化酵素/17.20-リアーゼ欠損症

CAH の一病型である。本症は CYP17 遺伝子の異常により鉱質コルチコイドの DOC, corticosterone の過剰分泌に伴う高血圧と性ステロイド（テストステロンもしくはエストロゲン）の低下に伴う性腺機能不全症を呈する。男性 (46XY) は、外陰部の女性化のため、多くは、生下時、幼小児期に診断される。一方、定型型の 46XX 女性患者では先天的なエストロゲン合成障害のために原発性無月経をはじめとする二次性徴の欠如をきたす。そのため、思春期以降に病院を訪れる場合も少なくない。また (1) 非定型的に生理を有する症例や (2) 高血圧を認めない症例が存在

トピックス

表 2. 17 α -水酸化酵素/17, 20-リアーゼ欠損症における変異酵素活性

	17 α -hydroxylase	17, 20-lyase	血圧	月経	変異
正常女性 (46XX)	100 (%)	100 (%)	正常	あり	
完全欠損型母親 (46XX)	50	50	正常	あり	
完全欠損型女性 (46XX)	0	0	高血圧	なし	Trp17End (ホモ) コドン 65 or 66 の G欠損 (ホモ)
不完全欠損型女性 (46XX)-1	30	30	白衣高血圧～正常	あり (不妊)	Tyr201Asn (ホモ)
不完全欠損型女性 (46XX)-2	20	5	高血圧	あり (不妊)	Phe (53 or 54) 欠失 (ホモ)
不完全欠損型女性 (46XX)-3	10	2.5	高血圧	あり (不妊)	Phe (53 or 54) 欠失 His373Leu (複合)

する⁶⁾。著者らの検討によれば本邦で生理を有する女性患者のCYP17には共通の変異としてPhe 53 or 54 欠失変異が認められている(表2)。生理を有する症例では見かけ上の臨床像は高血圧のみとなる。また、多くの方が不妊外来に通院されておられた。Phe 53 or 54 欠失変異は発現実験から野生型と比べて17 α -水酸化酵素活性20%、17, 20-リアーゼ活性5%と部分P450c17活性を保持している⁷⁾。この変異をもつ患者の性腺機能不全症状は比較的軽度であることから特に女性(46XX)において低レニン性本態性高血圧と診断されている患者群や不妊患者群の中にこの変異の保有者が想像以上に存在している可能性も考えられる。また、日常血圧は正常で、白衣高血圧程度の極めて軽微な臨床症状を呈した女性患者において低レニン血症の精査過程で、たまたま本症の診断が明らかになった女性症例(38歳)が存在する。本患者は初潮13歳で以後、規則的生理を有し、乳房の発育や性毛の発育も比較的良好で一見、性腺機能不全症も明白ではない症例であったが、不妊のため婦人科受診中であった。精査の結果、本症と判明し、患者CYP17にTrp201Asnのホモ接合型変異が見出された。変異の発現実験に基づく推定酵素活性P450c17活性は患者個人として17 α -水酸化酵素/17,20-リアーゼ活性とも30%程度と軽微であった⁸⁾。以上の事実は、規則

的生理を有し一見、正常に見える女性においても、不妊症があれば本症が潜んでいる可能性を疑うことの重要性を示している。

(4) 自己免疫性卵巣炎、精巣炎

特発性の場合もあるが、自己免疫性多腺性内分泌不全症の一病型として自己免疫性精巣炎を発症する場合があります。内科的には重要である。I～III型のうち、成人期発症は、II型とIII型である。II型はAddison病、自己免疫性甲状腺疾患、I型糖尿病(自己免疫性)を主病態とする。一方、III型は中年女性に多く、Addison病が見られず、自己免疫性甲状腺疾患やI型糖尿病を主病態とする。頻度は高くないが、自己免疫性性腺機能低下症はII, III型のどちらでも見られる。

3. 続発性性腺機能低下症

視床下部・下垂体系の障害によりゴナドトロピンの分泌障害をきたし結果的に性腺機能低下症をきたす病態であり、低ゴナドトロピン性性腺機能低下症とも呼ばれる。血中LHやFSHは通常、低値を示すが、部分的な分泌障害では正常範囲のこともある。LH-RHテストに対して血中LHやFSHは無-低反応を示す。視床下部性の場合にはLH-RHの1回または連続負荷試験に対して正常反応を示すことがある。この範疇に入る代

表的な疾患としてはKallmann症候群, LH単独欠損症, DAX-1 異常症, Prader-Willi症候群, Laurence-Moon-Biedle症候群, プロラクチノーマなどの下垂体腫瘍, 視床下部(鞍上部)腫瘍, 自己免疫性下垂体炎などがあり, 何れも内科医が遭遇する可能性がある疾患群である. DAX-1 異常症では, 先天性副腎低形成による副腎不全症を伴うが, 中には思春期年齢に達して副腎不全症状が明らかになる遅発症例が存在する. Kallmann症候群ではゴナドトロピン欠損症に嗅覚障害を伴うが, X連鎖型ではGnRH (gonadotropin releasing hormone) ニューロンの神経走行と嗅ニューロンの軸索進展に関与する遺伝子であるKAL遺伝子に異常が同定されている. 一方, 常染色体優性型のKallmann症候群ではFGFR1 (fibroblast growth factor receptor 1) (KAL2 遺伝子) に変異が同定されている. さらに特発性ゴナドトロピン単独欠損症の一部でG蛋白共役型受容体のロドプシンファミリーに属するGPR54(G protein-coupled receptor 54) の変異も同定された. Prader-Willi症候群では肥満, 過食, 知能発達障害, hypotoniaなど, Laurence-Moon-Biedle症候群では, 網膜色素変性症, 多指症などの特徴的徴候を伴う. 視床下部-下垂体腫瘍では, LH-RH (luteinizing hormone-releasing hormone) シグナル経路の障害や腫瘍による正常下垂体への機械的損傷などで, 性腺機能低下症を起し得る. また, 非機能性下垂体腫瘍の多くは非活性型のゴナドトロピン産生腫瘍で, 潜在的な性腺機能低下症の病態であることも指摘されている. 自己免疫性下垂体炎では, リンパ球浸潤による下垂体の腫大を特徴とし, 性腺機能低下症はしばしば一過性である⁹⁾.

4. 男子性腺機能低下症の治療

本稿では, 最近, 治療法の進歩が見られる男子性腺機能低下症に限定し紹介する. なおCAH

における性腺機能低下症の場合は既述のように, GC投与によるステロイド産生異常の是正が一義的な治療法となる.

原発性性腺機能低下症では精子形成能の回復は期待できないため, 男性ホルモンのみを補充し, 男性化や男性機能の発来や維持を治療の目的とする. この場合, 経口アンドロゲン薬は吸収の不確実性と肝障害の問題があり, テストステロンデポ製剤の筋注が一般的である³⁾. なお, 中高年男性では前立腺癌がないことを確認しておく. 続発性のうち, 下垂体に障害が無ければ(視床下部性), 男性化と造精能の両方の獲得を目指してLH-RHパルス療法が可能であるが, ポンプ携帯の煩雑さなどの理由から患者自身の治療継続性に難点がある. 現在は自己注射が保険上, 認められたことによりhCG/hFSH皮下注射による加療が主流となっている. この治療は下垂体障害の症例でも行える⁹⁾.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 柳瀬敏彦: 寄付講座 (MSD)

文 献

- 1) 柳瀬敏彦: 性分化異常症, 内科学, 杉本恒明, 矢崎義雄編, 第9版, 朝倉出版, 2009, 1425-1430.
- 2) 柳瀬敏彦: 妊娠と内分泌疾患: 先天性副腎過形成における妊娠と不妊. ホルモンと臨床 59 (9): 857-861, 2011.
- 3) Eldar-Geva T, et al: Secodmary biosynthetic defects in women with late-onset congenital hyperplasia. N Engl J Med 13: 855-863, 1990.
- 4) 明比祐子, 柳瀬敏彦: 副腎不全における副腎ホルモン補充療法. 臨床と研究 88: 43-49, 2011.
- 5) Terzolo M, et al: Ajuvant mititane treatment for adrenocortical cancer. N Engl J Med 356: 2372-2380, 2007.
- 6) Yanase T, et al: 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency: from clinical investigation to molecular definition. Endocr Rev 12: 91-108, 1991.
- 7) Yanase T, et al: Deletion of a phenylalanine in the N-terminal region of human cytochrome P45017 α results in partial combined 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency. J Biol Chem 364: 18076-18082, 1989.
- 8) Taniyama M, et al: Subtle 17 α -hydroxylase/17,20-lyase deficiency with homozygous Y201N mutation in an infertile women. J Clin Endocrinol Metab 90: 2508-2511, 2005.
- 9) 柳瀬敏彦, 他: 内科診療に役立つメンズヘルス 男子性腺機能低下症の鑑別診断と治療. Medicina 48: 1938-1941, 2011.