

237 副腎皮質刺激ホルモン不応症

○ 概要

1. 概要

副腎皮質刺激ホルモン不応症 (ACTH 不応症) は、家族性アジソン病から独立した疾患単位であり、先天性の要因により、グルココルチコイドであるコルチゾール、および副腎アンドロゲンであるデヒドロエピアンドロステロン (DHEA) とその硫酸塩であるデヒドロエピアンドロステロンサルフェート (DHEA-S) の分泌が生体の必要量以下に慢性的に低下するが、ミネラルコルチコイドであるアルドステロンの分泌は保たれている状態である。ACTH 不応症は、無涙症 (alacrima)、アカラシア (achalasia) を合併することがあり、Triple A 症候群 (Allgrove 症候群) と呼ばれる。

2. 原因

ACTH 不応症における遺伝子異常としては、ACTH 受容体の MC2R 異常、ACTH 受容体の膜表面移送に必要な MRAP 異常、ミトコンドリアの nicotinamide nucleotide transhydrogenase (NNT) や TXNRD2 (thioredoxin reductase) の異常が、一部で同定されている。Triple A 症候群 (Allgrove 症候群) における遺伝子異常としては、ALADIN (AAAS) 異常が同定されている。

3. 症状

嘔吐、哺乳不良、色素沈着、低血糖などで発症する。発症時期は主に新生児期～乳幼児期であるが、学童になってから発症する例がある。新生児黄疸が重症・遷延化することもある。なかに高身長を呈する患者もいる。

Triple A 症候群 (Allgrove 症候群) では、ACTH 不応症に無涙症 (alacrima) とアカラシア (achalasia) を伴う。精神運動発達遅滞、構音障害、筋力低下、運動失調、自律神経障害などがみられる。

4. 治療法

急性副腎不全の発症時には、グルココルチコイドの速やかな補充と、水分・糖分の補給が必要であり、治療が遅れば生命にかかわる。その後も生涯にわたりグルココルチコイドの補充が必要である。治療が軌道に乗った後も、発熱などのストレスにさらされた際には副腎不全を起こして重篤な状態に陥ることがあるため、ストレス時にはグルココルチコイドの内服量を通常の2～3倍服用する。

5. 予後

副腎機能の回復は期待できないので、生涯にわたりグルココルチコイドの補充が必要である。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
100人未満
2. 発病の機構
不明(遺伝子の異常などが示唆されている。)
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の補充が必要となる。)
5. 診断基準
あり(研究班作成)
6. 重症度分類
1)~4)のいずれか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」
 - 2)「負荷試験への反応性低下」
 - 3)「何らかの副腎不全症状がある」
 - 4)「ステロイドを定期的に補充している者」

○ 情報提供元

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」

研究分担者 国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部 基礎内分泌研究室長 勝又規行

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>

確実例を対象とする。

副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)不応症

I. 臨床症状

1. 副腎不全症状:発症時期は新生児期から成人期までさまざまである。
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. 全身の色素沈着
3. トリプル A 症候群の場合には ACTH 不応に加え無涙症、アカラシア、精神運動発達の遅れを程度の差はあるが伴う。

II. 検査所見

1. コルチゾール、副腎アンドロゲンの産生低下
 - (1)血中コルチゾールの低値
 - (2)血中副腎性アンドロゲンの低値
 - (3)尿中遊離コルチゾールの低値
 - (4)ACTH 負荷試験における血中コルチゾールの反応性の低下または消失
2. 血中 ACTH の高値
3. 血漿アルドステロンは正常、血漿レニン活性または濃度正常

III. 遺伝子診断

MC2R 遺伝子、MRAP 遺伝子、NNT 遺伝子、TXNRD2 遺伝子等の異常
トリプル A 症候群は ALADIN 遺伝子異常。

IV. 除外項目

- ・副腎低形成症
- ・21-水酸化酵素欠損症
- ・先天性リポイド過形成症

(注1)MC2R(ACTH 受容体)、MRAP(MC2R-accessory protein)は ACTH 受容体と相互作用する蛋白、NNT (nicotinamide nucleotide transhydrogenase)、TXNRD2 (thioredoxin reductase) はミトコンドリア蛋白

[診断基準]

確実例:Iのいずれかひとつ, IIのすべておよび IIIのいずれかの1つの遺伝子異常を満たすもの。

ほぼ確実例:Iのいずれかひとつおよび IIのすべてを満たすもの。

<重症度分類>

日常生活が障害されており、かつ以下の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 $4 \mu\text{g/dL}$ 未満

2)「負荷試験への反応性低下」

迅速 ACTH 負荷($250 \mu\text{g}$)に対する血中コルチゾールの反応 $15 \mu\text{g/dL}$ 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、直近6ヵ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者については、医療費助成の対象とする。