

診 療

17 α -hydroxylase 欠損による男性半陰陽 —aldosterone および angiotensin II 高値を伴った 1 例—

三重大学医学部産科婦人科学教室

豊田 長康 村田 和平 田中 良則 河合 美良
山本 稔彦 西山 幸男 松本 隆史 杉山 陽一

A Case of Male Pseudohermaphroditism Due to 17 α -hydroxylase Deficiency with High Levels of Plasma Aldosterone and Angiotensin II

Nagayasu TOYODA, Kazuhira MURATA, Yoshinori TANAKA,

Yoshiro KAWAI, Toshihiko YAMAMOTO, Yukio NISHIYAMA,

Takafumi MATSUMOTO and Youichi SUGIYAMA

Department of Obstetrics and Gynecology, Mie University School of Medicine, Mie

Key words: Male pseudohermaphroditism • 17 α -hydroxylase deficiency • Intraabdominal testes • Aldosterone • Angiotensin II

はじめに

内分泌学の進歩により性分化異常の生じるメカニズムが次第に明らかにされつつある。副腎性器症候群は、先天的にステロイドホルモン合成酵素が欠損するため性分化異常や電解質異常を生ずる症候群で、中でも17 α -hydroxylase 欠損症は、1966年に初めて報告され、性分化の機構あるいはステロイドホルモンの生理的役割を理解する上で非常に興味深い疾患である。最近、原発性無月経と二次性徴欠如を主訴として来院した18歳の高校生において、性分化異常と特異なホルモン分泌パターンを呈する本酵素欠損症を経験したので概要を報告する。

症 例

患者：U.A. 18歳，高校生。

主訴：原発性無月経，二次性徴の欠如。

家族歴および既往歴：特記すべきものなし。

現病歴：14歳時，無月経を訴え，当科を初診した。その際，腔腔長が3～4cmで，直腸診にて子宮に相当する腫瘤を触知しないことを指摘されたが，経過観察の方針となつた。17歳に至るも初経

および二次性徴の発来を見ず，当科を再受診した。身長166cm，体重61kg，血圧139/88mmHg。内診にて腔が盲端に終わっており，腹腔鏡検査では，子宮，卵管を認めず，両側総腸骨動脈側方の骨盤壁に付着する母指頭大の白色腫瘤を認めた。染色体検査により karyotype は46XY と判明した。18歳時に入院させた。

現症：身長170cm，体重62kg，血圧154/87mmHg，脈拍70回/分で，血清カリウムが3.3mEq/lと低値傾向であつたほかは，血清電解質，一般検血，血清生化学，凝固学的検査，心電図，胸部X線写真など術前検査に異常を認めない。乳房発育は不良で腋毛，恥毛を欠き，外陰部は女性型で腔腔を認めるが，腔腔長は4cmで盲端に終わつていた。

手術所見：開腹時所見は，腹腔鏡所見と同様で両側睾丸摘出術を施行した（写真1）。

病理学的所見：ヘマトキシリン—エオジン染色では，両側睾丸とも同様に，小型の精細管より構成され，精子形成は明瞭ではなく，低形成または未熟な睾丸像であつた。Leidig細胞の増生は明ら

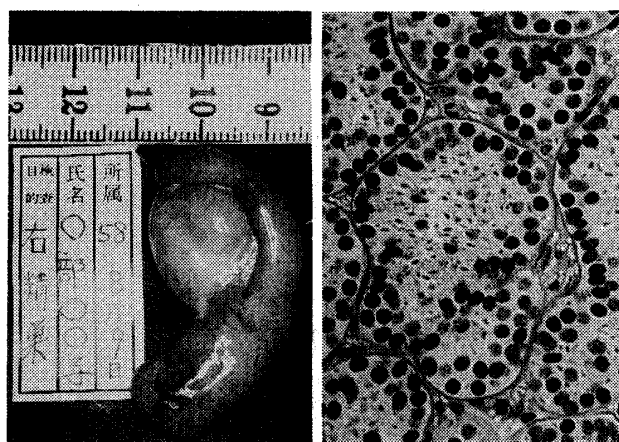


写真1 右睾丸(摘出標本) 写真2 睾丸の組織所見

かではなかった(写真2)。

睾丸摘除前の内分泌学的検査(表1):下垂体系ではLHおよびFSHの上昇,性ステロイド系ではdehydroepiandrosterone (DHEA), androstenedione, testosterone, estradiol, estroneの低値,糖質コルチコイド系では17 α -hydroxyprogesterone, 11-deoxycortisol, cortisolの低値を認め

た。鉱質ステロイド系ではprogesterone, 11-deoxycorticosterone (DOC), corticosterone, aldosteroneの上昇を認め,中でもDOCとcorticosteroneは極めて高値を呈した。ACTH負荷試験(コートロシン250 μ g静注)では17-hydroxyprogesterone, DHEA, cortisol, testosteroneの増加を認めなかった。以上よりprogesterone, pregnenoloneの17位のhydroxylationが障害されていると判断し(表2),本症例を17 α -hydroxylase欠損症と診断した。

睾丸摘除後の内分泌学的検査(表1):各ホルモン値は術前と同様の傾向を示した。また血清ACTH値は正常範囲にあり,renin-angiotensin系では血漿renin活性の低値とangiotensin IIの高値を認めた。

経過:本症例に対し,酢酸コルチゾン50mg/日,ならびに結合型エストロゲン1.25mg/日を投与した。ホルモン剤投与後の内分泌学的検査では(表1),LH,FSHの正常化,ACTHの抑制,DOC,

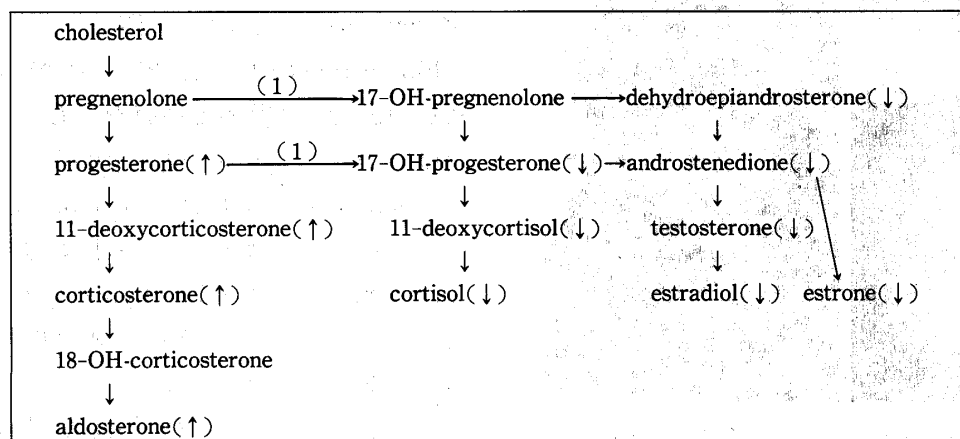
表1 症例の内分泌学的検査値

	睾丸摘除前	睾丸摘除後		9/23~ ホルモン剤投与後		
	1983年 8/5	8/19	9/22	11/22	1984年 3/5	
LH	163		127.6	10.9	10.0	11 ~ 23 mIU/ml
FSH	142		90.4	16.7	6.5	8 ~ 12 mIU/ml
ACTH		23	56	<10	<10	15 ~ 85 pg/ml
progesterone	1.00	1.33		0.37	1.57	0.1 ~ 0.4 ng/ml
11-deoxycorticosterone	1.72		0.821	0.346	0.19	0.02 ~ 0.2 mg/ml
corticosterone	175.0				3.0	0.5 ~ 10.0 ng/ml
aldosterone	32	29	26	19	19	4 ~ 18 ng/ml
17-hydroxyprogesterone	0.29		0.13	0.14	0.17	0.38 ~ 4.80 ng/ml
11-deoxycortisol	<0.20					0.2 ~ 1.2 ng/ml
cortisol	<1.0	<1.0	<1.0	23.8	23.6	4.9 ~ 14.7 ug/ml
DHEA	<0.20		<0.200	0.276	0.64	1.2 ~ 7.5 ng/ml
DHEA-S	50		<50	<50		400 ~ 1500 ng/ml
androstenedione	<0.10		<0.100	<0.1		0.5 ~ 1.5 ng/ml
testosterone	<5		<5		5	300 ~ 850 ng/ml
estrone	16			26		28 ~ 102 pg/ml
estradiol	<10			19	152	20 ~ 64 pg/ml
plasma renin activity		0.3	0.2	0.3	0.20	0.3 ~ 4.0 ng/ml/hr
angiotensin I		70		52	<25	<220 pg/ml
angiotensin II		112		34	27	<60 pg/ml
angiotensin converting enzyme					58.2	18 ~ 43 U/ml
K	3.3		3.4	3.3	4.0	3.3 ~ 5.0 mEq/l

DHEA: dehydroepiandrosterone

DHEA-S: dehydroepiandrosterone sulphate

表2 副腎皮質ステロイドの主な生合成と代謝経路



(↑) or (↓): 本症例における測定値

(1): 17 α -hydroxylase 作用部位

aldosterone, angiotensin II の正常化を認め、血圧、血清カリウムも正常化傾向を示した。しかし、血漿 renin 活性はこの時点では正常値に復しておらず、また血漿 angiotensin 転換酵素活性を測定したところ、高値が認められた。

考 案

17 α -hydroxylase は pregnenolone および progesterone をそれぞれ 17-hydroxy-pregnenolone と 17-hydroxyprogesterone に転換する酵素で、性腺と副腎における性および糖質ステロイド合成に欠くことのできないものである。17 α -hydroxylase 欠損症の研究は、1966年 Biglieri⁴⁾により、その女性例 (karyotype 46XX) が報告されたことに始まる。その主徴は、二次性徴の欠如、高血圧、低カリウム血症で、内分泌学的特徴として、性ステロイドおよび糖質ステロイドの低値、DOC や corticosterone などの鉱質ステロイドの高値、aldosterone および血漿 renin 活性の低値、ACTH およびゴナドトロピンの高値などが報告されている。また糖質コルチコイド投与により、高血圧と低カリウム血症が改善することが観察された。1970年には New⁵⁾により半陰陽を呈し他は同様の特徴を有する男性例 (karyotype 46XY) が報告されている。

一方、同時期に、上記報告例に比し各ステロイドホルモンの増減は顕著でないが、糖質コルチコイド投与により高血圧が改善する類似疾患¹⁾も発表された。これらの症例では aldosterone の分泌

はむしろ亢進し、性徴の異常は認められないとされている。

本症例の二次性徴欠如、男性半陰陽、高血圧、低カリウム血症は従来の報告例の主徴と一致し、高身長である点も指摘されている²⁾。特にこの症例の半陰陽に関しては、外性器は女性型で睾丸の下降傾向は全く認められず、睾丸性女性化症とまぎらわしい身体所見であつた。この半陰陽の程度は胎生期の testosterone 分泌の程度により左右されると考えられ、男性型ないし ambiguous genitalia を呈する例⁶⁾から女性型まで、種々の報告がみられる。

内分泌学的には、糖質および性ステロイドの低下、DOC, corticosterone などの鉱質ステロイドの上昇、血漿 renin 活性の低下、ゴナドトロピンの上昇が認められ、多くの報告と一致する。しかし aldosterone が高値である点と ACTH が高値ではない点が、本症例の特異な所見である。従来 aldosterone の高値は性徴異常を認めない部分欠損と考えられる症例に特徴的とされていたが⁴⁾、本症例は性徴異常を明らかに認めており、ステロイド分泌パターンおよび睾丸摘除前・後で各ホルモン値に大きな変化のないことから、副腎および睾丸における 17 α -hydroxylase の完全欠損と考えられた。本例のような性徴異常に高 aldosterone を伴う症例は極めて稀と考えられるが、現在までに Yazaki et al.⁷⁾および柏井ら³⁾が同様の症例を報告している。

17 α -hydroxylase 欠損症における一連のステロイドホルモンの主要な変化は、Biglieri⁴⁾によれば以下のように説明されている。まず、17 α -hydroxylase 欠損により cortisol が低下し、脳下垂体への feed back inhibition が解除され ACTH 分泌が亢進する。ACTH の高値により副腎束状帯で産生される DOC, corticosterone などの鉱質ステロイド分泌が上昇し、そのためにナトリウム貯留、カリウム喪失、高血圧を来す。体液の貯留のために renin-angiotensin 系が抑制され、angiotensin II に依存している副腎球状帯の aldosterone 分泌は低下する。そして、糖質コルチコイドを投与した場合には、ACTH 分泌が抑制され、DOC および corticosterone の分泌は正常化し、血漿 renin 活性も回復して aldosterone 値は正常化する。

しかし、本症例における aldosterone の高値と ACTH の正常値は、上記の解釈のみでは説明できない。今回、このような症例としては初めて renin-angiotensin 系の精査を行ない、血漿 renin 活性の低下にもかかわらず angiotensin II が高値を呈するという、大変興味深い結果を得た。angiotensin II は aldosterone 分泌を亢進させると考えられ⁴⁾、また、angiotensin II の投与により 17 α -hydroxylase 欠損症例において ACTH の分泌が抑制されるという報告⁶⁾もあるので、本症例の特異なホルモン分泌パターンは、この angiotensin II の高値によりある程度説明可能ではないかと考えられる。そして、angiotensin II の高値は angiotensin 転換酵素活性の上昇によりもたらされているものと推定した。

糖質コルチコイド投与により本症例の ACTH 分泌は抑制され、DOC は低下し、高血圧および低カリウム血症の改善傾向が認められた。しかし、治療の不徹底さのためか血漿の renin 活性は現在正常化していない。angiotensin II が正常化したことは興味をもたれ、なぜ糖質コルチコイドの投与により angiotensin II が正常化したのか、この点については angiotensin 転換酵素活性上昇が二次的な変化であるのかどうかという点も含めて、今後さらに検討を要する。

ま と め

原発性無月経と二次性徴欠如を主訴とする18歳の高校生において、女性型外性器、Müller 氏管由来臓器の欠如、腹腔内睾丸、karyotype 46XY、高血圧、低カリウム血症などの所見を認めた。内分泌学的検索により性ステロイドおよび cortisol など糖質ステロイドの低値、11-deoxycorticosterone, corticosterone など鉱質ステロイドの高値、血漿 renin 活性の低値、LH, FSH の高値を認め、本症例を17 α -hydroxylase 欠損症と診断した。しかし、低 aldosterone および高 ACTH は認められず、aldosterone はむしろ高値を示した。また、低血漿 renin 活性にもかかわらず angiotensin II の高値を認めた。本症例の特異なホルモン分泌パターンは、angiotensin II の高値によつてある程度説明可能と考えられ、この angiotensin II の高値は angiotensin 転換酵素活性の亢進によつてもたらされていると推定した。

文 献

1. 五十嵐良雄, 今井 正, 江木晋三, 川戸英彦, 諏訪城三: 糖質コルチコイド反応性アルデステロン症. 日本臨床, 29: 939, 1971.
2. 板津武晴, 内藤敬子, 松田成器, 松井信夫: 骨畸形を伴った 17 α -hydroxylase 欠損症の 1 例. 日内分泌誌, 69: 960, 1980.
3. 柏井健作, 平石英三, 宮下律子, 家永信彦, 村上明子, 石井 侃, 小池通夫, 小山 要, 広田真知子: 17 α -hydroxylase 欠損症の 1 例. ホと臨床, 31(夏季増刊号): 124, 1983.
4. Biglieri, E.G.: Mechanisms establishing the mineralocorticoid hormone patterns in the 17 α -hydroxylase deficiency syndrome. J. Steroid Biochem., 11: 653, 1979.
5. New, M.I.: Male pseudohermaphroditism due to 17 α -hydroxylase deficiency. J. Clin. Invest., 49: 1930, 1970.
6. Semple, P.F., Buchingham, J.C., Mason, P.A. and Fraser, R.: Suppression of plasma ACTH concentration by angiotensin II infusion in normal humans and in a subject with a steroid 17 α -hydroxylase defect. Clin. Endocrinol., 10: 137, 1979.
7. Yazaki, K., Kuribayashi, T., Yamamura, Y., Kurihara, T. and Araki, S.: Hypokalemic myopathy associated with 17 α -hydroxylase deficiency: A case report. Neurology, 32: 94, 1982.

(No. 5849 昭60・10・22受付)