

ビョウキノガンボウトヨウボウ (3) : アジソン ビョウ (Addison's disease) ニツイテ

佐々木, 悠
九州大学健康科学センター

上村, 精一郎
福岡大学医学部第一内科

奥村, 恂
福岡大学医学部第一内科

<https://doi.org/10.15017/546>

出版情報 : 健康科学. 12, pp.185-190, 1990-03-28. Institute of Health Science, Kyushu University
バージョン :
権利関係 :



研究資料

病気の顔貌と容貌(3)
—アジソン病 (Addison's disease) について—

佐々木 悠 上村 精一郎* 奥村 恂*

Facial and body manifestations of diseases (3)
—Addison's disease—

Haruka SASAKI, Seiichiro KAMIMURA* and Makoto OKUMURA*

Summary

Addison's disease resulted from chronic primary adrenocortical failure. It was first described by Thomas Addison (1793-1860) in lithographs, published in 1855, which contains an illustrated description of eleven cases of the disease. In Addison's original series, tuberculosis was the commonest cause of primary adrenal failure. With the decline in the prevalence of tuberculosis, the incidence of tuberculous Addison's disease has fallen and idiopathic chronic adrenal failure (autoimmune adrenalitis) was now increased. Several diseases are associated with autoimmune Addison's disease and may thus suggest the diagnosis. These include Hashimoto's thyroiditis, hypoparathyroidism, pernicious anemia and Type I diabetes mellitus. In Japan, tuberculosis is still now common cause.

The most distinctive physical finding is hyperpigmentation. This results from increased melanin in the skin and mucous membranes, and is most readily seen in areas exposed to light or pressure. Its presence in association with any of other manifestation (weakness and fatigue, weightloss, anorexia, hypotension, postural symptoms etc) should lead to the suspicion of Addison's disease.

In this report, we presented two typical cases with tuberculous Addison's disease, especially clinical appearances and described history of this disease.

(Journal of Health Science, Kyushu University. 12: 185-190, 1990)

はじめに

世の中には色の黒い人もいれば、生まれつき色白の人もある。夏場に真っ黒に日焼けして健康そのものの様な人に出会うと、その人の“ゆとり”を感じさせるのだろうか、軽い羨望の様なものを覚えることがある。また皮膚の色には人種差のあることは言うまでもない。

全身性の皮膚にび慢性褐色の色素沈着を来す内分泌疾患の代表が Addisonian hyperpigmentation と呼ばれる“アジソン病 (Addison's disease)”である。稀な

疾患ではあるが、一度でもこの特徴的な色素沈着を見たと二度とこの疾患は見逃さないのではないかと思う。

多くの内分泌疾患がそうである様に、このアジソン病のようなホルモンの欠乏や分泌不全によって引き起こされる疾患は正しく診断し適切な補充療法を行なうと、劇的な効果を示し、同時に患者は何等の支障もなく元気で日常生活を営むことが可能である。このことをアジソン病で最初に報告したのは内科の神様と言われた英国の William Osler 卿 (カナダ生まれ; 1849-

Institute of Health Science, Kyushu University 11, Kasuga 816, Japan.

*First Department of Internal Medicine, School of Medicine, Fukuoka University, Fukuoka 814-01, Japan.

1919) (図1)である。また、かの J.F. Kennedy (図2) が結核性アジソン病に罹患しているながら、著名な内分泌学者であった Thorn 博士の適切な補充療法のおかげで第35代米大統領として常人以上の活躍ができたことを知る人はさほど多くはないようである。本症の病態と容貌について自験例を中心に紹介してみたいと思う。

ON SIX CASES OF ADDISON'S DISEASE.

WITH THE

REPORT OF A CASE GREATLY BENEFITED BY THE USE OF THE SUPRA RENAL EXTRACT.

BY

WILLIAM OSLER, M.D., F.R.C.P. (LOND.),

Professor of Medicine, Johns Hopkins University

Reprinted from the *International Medical Magazine* for February, 1894.

- 図1 Willam Osler による副腎抽出物の有効性を報告した論文 (1896年)
("A History of Endocrinology" by Medvei, V.C., 1982, P. 475)

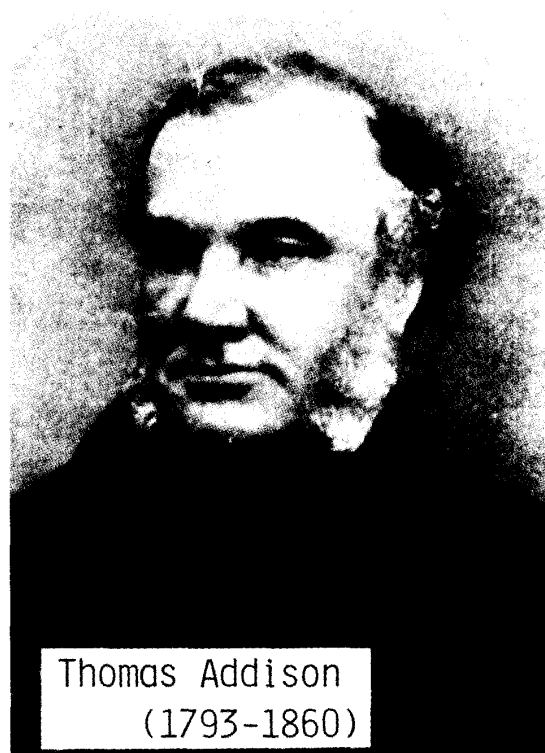


John F. Kennedy
(1960)

- 図2 1960年7月、ロサンゼルスでの民主党大会で大統領候補指名を受諾する John F. Kennedy

アジソン病の病態と顔貌・容貌

アジソン病は副腎原発性、かつ慢性の副腎皮質機能低下症 (chronic adrenocortical insufficiency or hypoadrenocorticism) であり、その臨床像は副腎皮質ステロイドホルモン、すなわちコルチゾール、アルドステロン、副腎性アンドロゲンなどの総合的な脱落症状を特徴とする疾患である。本症は1855年、英国の医師 Thomas Addison (1793-1860) (図3) によって、貧血の研究中に見出され、その剖検11例が初めて記載された (図4) である。その多くは乾酪壊死を伴う結核性のものであったが、その病因に関しては、その後幾多の変遷を経て、1930年ミネソタ大学の Guttman¹⁾ が欧米の文献報告と同大学病理例566例中の計403例を詳細に検討した。その結果、副腎結核が69.7%と最も多く、原発性副腎萎縮16.1%、腫瘍の転移1.2%、その他アミロイドーシス、血管障害による続発性副腎萎縮などが13%であることが判明したのである。その後、エジンバラ大学の Dumlop D (1963) らは結核性アジソン病の減少とは逆に特発性アジソン病の相対的増加を指摘した。これらは公衆衛生を含めた殺菌法の普及、抗結核剤の開発により結核そのものの減少に基づくものである。最近では従来より特発性副腎萎縮とされていた



Thomas Addison
(1793-1860)

- 図3 Thomas Addison (1793-1860) の肖像
("Medicine. An illustrated History" by Lyons AS et al., 1978, P. 516.)

ON THE
CONSTITUTIONAL AND LOCAL EFFECTS
OF
DISEASE
OF THE
SUPRA-RENAL CAPSULES.



LONDON
SAMUEL HIGHLEY, 32 FLEET STREET
1855

図4 Thomas Addison の Addison 病を記載した最初の論文(1855年) (“A History of Endocrinology” by Medvei, V.C., 1982. P. 227.)

本症は、その病因に自己免疫的機序が関与していることが指摘され、“自己免疫性副腎萎縮”、“自己免疫性副腎炎”、“リンパ球性副腎炎”などとも呼称され注目されている。その根拠は1) 臨床的に自己免疫疾患と考えられる疾患との合併が少なくない、2) しばしば血中に副腎をはじめ甲状腺、副甲状腺、胃(壁細胞、内因子)などの臓器抗体が高率に証明される、3) 時に家族内発症をみる、4) 組織学的に橋本甲状腺炎を始めとする自己免疫疾患の病理所見と類似する副腎組織像を認めるなどである^{5) 6) 7) 8)}。即ち、この特発性副腎萎縮例のうち約80%に橋本病、12%にI型(インスリン依存型)糖尿病、6%に特発性副甲状腺機能低下症、その他、白斑症(vitiligo, 4%)、悪性貧血(4%)などを合併する。なかでも橋本慢性甲状腺炎との合併は“Schmidt 症候群”と呼称され有名であるが、今日これらの自己免疫疾患の合併は一連の疾患群として捕らえられ“autoimmune polygranular syndrome (APS)”として一括され Type I, Type II に分類されている⁹⁾。また本症では60%に抗副腎抗体が陽性であるのに反し、結核性アジソン病では6.4%である。

また結核性には1例も認めなかったとする報告もある。さらに欧米では HLA (B8, DW3) との関連性も指摘されている。一方、本邦に於いては井林・竹田らの昭和57, 62年度の厚生省特定疾患調査研究班の全国調査によると結核性53%、特発性33%と、現在なお結核によるアジソン病が高率である¹⁰⁾。また欧米例もふくめて稀ではあるが、先天性副腎低形成、アミロイドや鉄の沈着、出血や梗塞による血管障害によるもの、リンパ腫、白血病や肉芽腫の浸潤、真菌症によるものも報告されている⁶⁾。

本症の主な臨床症状は (1)皮膚粘膜の色素沈着、(2)易疲労感、脱力感、(3)体重減少、(4)食欲不振、悪心・嘔吐などの消化器症状、(5)低血圧、(6)低血糖症状、(7)性功能低下などである。

アジソン病に於ける色素沈着は日の当たる部位にも当たらない部位にも全身性、び慢性に認められ、口腔粘膜や歯肉、口唇には色素斑を認める。しかし、乳暈、肛門外陰部などの生理的色素沈着部位ではさらに色素の増強を示すのが特徴的であり、肘頭、膝蓋、手関節背面などの機能的刺激を受け安い部位、手掌の皺襞、手術創、癬痕部位にも見られることが多い。特に、癬痕部位は ACTH の過剰分泌が起こってから形成されたものでは、より過剰の色素沈着を認めるが、それ以前のものではそうはならないことより、本症の発症時期を推定するのにも有用である。時に、爪に黒褐色の色素線条を認めることがある。一方、特発性アジソン病では逆に白斑(vitiligo)を認める事も少なくない。いずれにせよ、これらの色素沈着はコルチゾール分泌減少に伴うネガティブ・フィードバック機構による ACTH, β -lipotropin (β -LPL) を始めとする proopiomelanocortin の増加に基づくものである。当然のことであるが、色素沈着を来すためにはある程度の期間が必要であり、副腎破壊が急速に起こった場合には認められない。その他、本症の女性患者では腋毛の脱落、恥毛の減少が認められるが、これは副腎性アンドロジェン(DHEA-sulfate)の減少に基づくものである。その他、軟骨の石灰化による耳袋の硬化(図6)も“Thorn 徴候”として診断上重要な所見である。

著者が経験した症例は共に家族内に肺結核の既往者がおり結核性アジソン病と診断された症例であるが、その概要を紹介する。

症例1:

35歳の独身運転手、29歳頃より特に誘引なく倦怠感、食欲不振、季節にあまり関係のない全身の色素沈着にきづいた。その後、仕事を続けながら放置していたが、

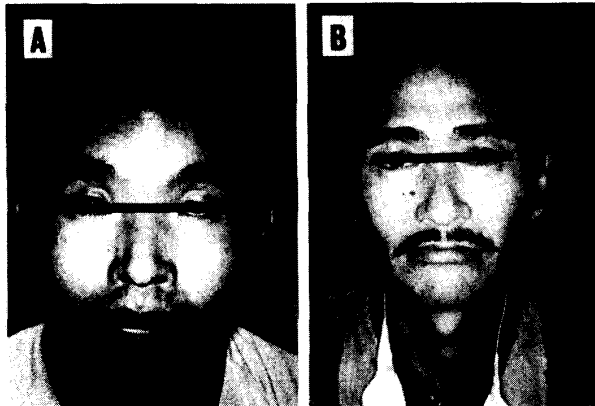


図5 顔面の色素沈着 (症例1, 2)
A: 症例1, B: 症例2



図7 口唇と歯肉の色素斑
A: 症例1, B: 症例2

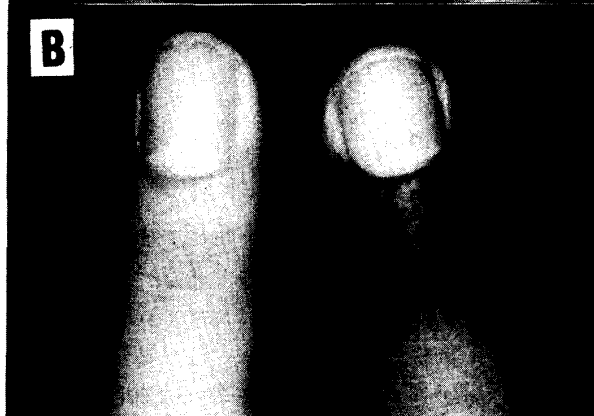


図6 A: 手掌の色素沈着
(左: 健常者, 右: 症例1)
B: 爪床の色素沈着
(左: 健常者, 右: 症例1)

悪心と嘔吐, 食欲低下が著明となり精査のため入院した。患者が小学生時代に父親が肺結核に罹患し, 同居であった。顔貌を含めた全身の色素沈着 (図5 A), 特に手指先端, 爪床 (図6), 歯肉 (図7 A) に著明であった。血液生化学検査では血清ナトリウム 142mEq/l , カリウム 3.9mEq/l , クロライド 102mEq/l ,

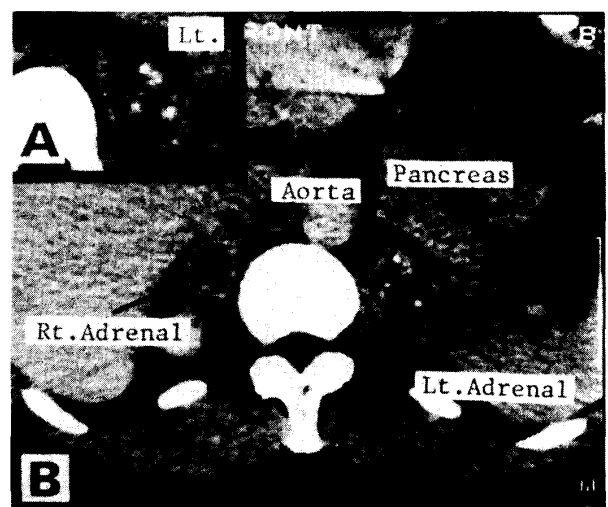


図8 副腎 CT 所見:
両側副腎腫大と石灰化 (症例1)
A: Enhanced CT, B: Plain CT

ツベルクリン反応 (PPD) は水泡形成の強陽性, 赤沈は 10mm/時 であった。胸部 X 線および断層撮影では左肺尖部に石灰化像を認め, 内分泌検査では尿中 17-OHCS , 17-KS の排泄は低値, 血中コルチゾールの日



図9 副腎 MRI 所見：
T1, T2 強調画像で共に辺縁 smooth で内部は比較的均一な low intensity mass として描出されている (症例 1)

内変動は総て $1.0 \mu\text{g/dl}$ 以下と低値, 早朝の血中 ACTH 値は 980pg/ml (正常: $<30\text{pg/ml}$) と異常高値, ACTH 負荷試験にてコルチゾールは無反応, 抗副腎抗体も陰性であった。また血中アルドステロン基礎値は低く, アンジオテンシン III 負荷に対して低反応を認めた。腹部 CT 検査にて両側副腎ともに石灰化を伴う low density mass (図 8), MRI にて low intensity mass (図 9) を認め, ^{125}I アドステロールシンチグラムにて両側ともに集積を認めなかった。以上の所見より結核性アジソン病と診断, ハイドロコチゾン $20\sim 30\text{mg}$ /日と抗結核剤 (INH) の投与により臨床症状の著明な改善を認めた。退院後の 5 年経過の現在も元気に日常生活を続けている。

症例 2 :

39 歳の無職の男性。やはり数年前より全身倦怠感, 嘔気を伴う食欲不振を主訴に受診, 肺結核が疑われたが, 全身褐色調の色素沈着 (図 5 B), 口腔粘膜の色素斑 (図 7 B), Thorn 徴候 (図 10) など本症が疑われ内分泌学検査を施行, 本症と診断された症例である。詳細は省略するが, 現在も抗結核剤, ハイドロコチゾンの補充療法にて日常生活には問題はない。

最後にアジソン病の副腎 CT 像について簡単に言及してみたい。本症の画像診断上, 従来より結核性では腹部単純 X 線に於ける副腎部位の石灰化像が重要視されてきたが, その頻度は意外に少なく, 最近では CT

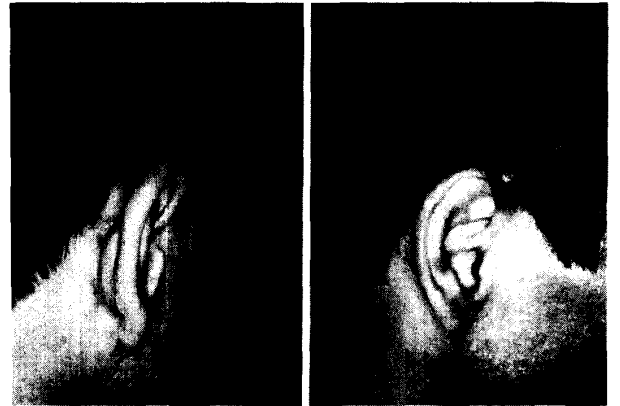


図10 耳朶の硬化 (Thorn 徴候) (症例 2)

所見が注目されている。自験例でも認められたように (図 8), CT では副腎の腫大像と石灰化が特徴的とされている。一方, 特発性アジソン病では副腎はむしろ萎縮している点对照的である¹¹⁾。

今まで述べた臨床症状は主として慢性の副腎機能不全に基づくものであるが, 一方急性に副腎不全が起こった場合, 当然のことながらアジソン病のそれとは趣を異にしている。これらは感染, 出血, 血栓などによる副腎皮質の破壊が原因となり, その代表は "Waterhouse-Friderichsen 症候群" とも呼ばれる。いわゆる adrenal crisis の状態である。直ちに充分の補充療法を開始しないと予後は極めて重篤である。アジソン病に於いても未治療で放置されたまま, 外科手術や外傷などのストレスを契機に容易に "adrenal crisis" の状態に陥ることは十分の注意が必要である。

おわりに

アジソン病の症候学について述べ, 典型的な結核性アジソン病の二症例の臨床症状を中心に紹介した。かかる色素沈着に加え, 全身倦怠感, 何等かの胃腸症状を認めた場合には本症を念頭に置き, 副腎機能をチェックすることが重要であることを強調したいと思う。

文 献

- 1) Medvei, V.C.: The birth of endocrinology-Part I. A history of Endocrinology. MTP Press, England, 1982, pp. 213
- 2) Addison, T.: On the constitutional and local effects of disease of the suprarenal capsules. London, Highley, 1855.
- 3) Thorn, G.W.: The adrenal cortex: I. Historical aspects. Johns Hopkins Med. J. **123**: 49, 1968.
- 4) Guttman, P.H.: Addison's disease: A statistical

- analysis of 566 cases and of a study of pathology. *Arch Pathol* **10**: 742, 1930.
- 5) Bethune, J.E.: The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency. In *Endocrinology Vol 2.*, Edited by DeGroot L.J. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1989, pp. 1647.
- 6) 井林 博, 加藤堅一: Addison 病, 副腎疾患のすべて, 内科シリーズ, 南江堂, 東京, 1978, pp. 168.
- 7) Nerup, J.: Addison's disease: Clinical studies. A report of 108 cases. *Acta Endocrinol.* **76**: 127, 1974.
- 8) 大藤 貞, 大藤信子: 自己免疫性副腎炎. *医学のあゆみ*, **102**: 394, 1977.
- 9) Neufeld, M., Maclaren N.K. and Blizzard, R.M.: Two type autoimmune Addison's disease associated with different polyglandular autoimmune (PGA) syndromes. *Medicine* **60**: 355, 1981.
- 10) 竹田亮祐: 厚生省特定疾患, 副腎ホルモン産生異常症調査研究班, 昭和62年度研究報告書, 1987, pp. 1.
- 11) McMurry, J.F.Jr., Long, D., McClure, R. and Kotchen, T.A.: Addison's disease with adrenal enlargement on computed tomographic scanning. *Am. J. Med.* **77**: 365, 1984.
- 12) Baxter, J.D. and Tyrell, J.B.: Primary adrenocortical insufficiency (Addison's disease). In *Endocrinology and Metabolism*. Edited by Felig P, Baxter, J.Ds, Broadus, A.E. and Frohman, L.A. McGraw-Hill Book Company, New York, 1981, pp. 447.