

2013

【柴田】

H. Shibata, R. Jo, I. Kurihara, K. Yokota, A. Murai-Takeda, Y. Mitsuishi, T. Hayashi, T. Ohyama, T. Nakamura, H. Itoh.: Mineralocorticoid receptor is pathologically activated through its O-GlcNAc modification in hyperglycemic conditions

The 38th Meeting of International Aldosterone Conference (June 13-14, San Francisco)

H. Shibata. Prevalence and genetics of PA/IHA in Japan

Progress in Primary Aldosteronism 3 (July 3-5, 2013, Munich, Germany)

H. Shibata. Adipocyte-derived factors as a potential cause of idiopathic hyperaldosteronism.

Progress in Primary Aldosteronism 3 (July 3-5, 2013, Munich, Germany)

柴田洋孝：糖尿病とミネラルコルチコイド受容体関連高血圧 第13回日本内分泌学会九州地方会特別講演（2013年8月、沖縄）

【武田】

Takeda Y, Demura M, Yoneda T. Aldosterone biosynthesis mediated by the epigenetic regulation.

ENDO 2013, Sanfrancisco, USA 2013

Takeda Y, Yoneda T, Karashima S, Yamagishi M. Is Primary Aldosteronism the Treatment -Resistant Hypertension?

第77回日本循環器学会総会学術集会（横浜，2013）

米田隆，米谷充弘，山岸正和，武田仁勇 迅速コルチゾールキットによるAVSによりACTH負荷は必要なくなるか？ 第86回日本内分泌学会学術総会（Apr.25-27,2013 仙台）

米谷充弘，青野大輔，米田隆，臼倉幹哉，大江真史，唐島成宙，出村昌史，山岸正和，武田仁勇：Subclinical primary aldosteronismの臨床像に関する検討 第36回日本高血圧学会総会（Oct.24-26,2013 大阪）

武田仁裕，米田隆，出村昌史，米谷充弘，橋本篤，松原隆夫，森俊介，澤村俊孝，武田仁勇：褐色細胞腫における副腎皮質ホルモン過剰産生例 第36回日本高血圧学会総会（Oct.24-26,2013 大阪）

【曾根】

園山拓洋，曾根正勝，他「ヒトES細胞・iPS細胞からのステロイド産生細胞の分化誘導法の開発」 第86回 日本内分泌学会学術総会 若手研究奨励賞（2013.4.25仙台市）

曾根正勝，他「原発性アルドステロン症におけるアルドステロン分泌の概日リズム」 第2回臨床高血圧フォーラム（2013.5.25東京都）

曾根正勝，他「DOC・プロゲステロン産生副腎癌の病理所見と内分泌学的解析」 第17回 日本内分泌病理学会（2013.10.5横浜市）

【佐藤】

Fumitoshi Satoh, Ryo Morimoto, Masataka Kudo, Yoshitsugu Iwakura, Yoshikiyo Ono, Ken Matsuda, Kei Takase, Celso E. Gomez-Sanchez, William E. Rainey, Hironobu Sasano, Yasuhiro Nakamura, Sadayoshi Ito. Measurement of Peripheral Blood 18-Oxocortisol as the Diagnosis Method of Primary Aldosteronism and Its Subtype.

High Blood Pressure Research 2013 ; 9/11~14 2013, New Orleans

Fumtioshi Satoh, Superselective AVS and adrenal sparing surgery.

Progress in Primay Aldosteronism III; 7/3~5 2013, Munich

佐藤文俊, 森本玲, 工藤正孝, 岩倉芳倫, 松田謙, 小野美澄, 祢津昌広, 清治和将, 高瀬圭, 荒井陽一, 中村保宏, 笹野公伸, 伊藤貞嘉. シンポジウム12「原発性アルドステロン症診断・治療の問題点」効率的スクリーニングと地域連携 第86回日本内分泌学会学術総会 (2013/4/25~27 仙台)

【笹野】

Hironobu Sasano. Pathophysiological differential diagnosis of aldosterone producing Adenoma from hyperplasia.

ISARSH2013 April, 27-28 Sendai, Japan 2013

笹野公伸: 「特集2. 副腎疾患の臨床と病理」によせて 第46回日本甲状腺外科学会学術集会 (2013.9.26-27 愛知)

【上芝】

上芝元: テストステロン長期投与とインスリン抵抗性の関連—メタボリックシンドローム男性における検討— 第4回テストステロン研究会 (軽井沢2013. 11)

【山田】

岡村孝志, 山田正信, 中島康代, 他7名 糖尿病に潜む褐色細胞腫をいかに発見するか? 第56回日本糖尿病学会年次学術総会 (横浜 2013年5月16日~18日)

中島康代, 山田正信, 他9名 本邦アルドステロン産生腺腫におけるKCNJ5遺伝子変異の特徴 第86回日本内分泌学会学術総会 (仙台 2013年4月25日~27日)

岡村孝志, 山田正信, 中島康代, 他8名 コルチゾール分泌を伴うアルドステロン産生腫瘍とKCNJ5遺伝子変異 第86回日本内分泌学会学術総会 (仙台 2013年4月25日~27日)

岡村孝志, 山田正信, 中島康代, 他9名 コルチゾール分泌とメタボリック症候群 第34回日本肥満学会 (東京 2013年10月11日~12日)

【方波見】

方波見卓行: 副腎不全の診断・治療 現状と課題. 第21回日本ステロイドホルモン学会, 2013年11月.

論文発表（そのうち主なもの）

【柳瀬】

Tanaka Y, Isobe K, Ma E, Imai T, Kikumori T, Matsuda T, Maeda Y, Sakurai A, Midorikawa S, Hataya Y, Kato T, Kamide K, Ikeda Y, Okada Y, Adachi M, Yanase T, Takahashi H, Yokoyama C, Arai Y, Hashimoto K, Shimano H, Hara H, Kawakami Y and Takekoshi K: Plasma free metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma: diagnostic accuracy and strategies for Japanese patients.

Endocrine J (in press), 2014

Miyake Y., Tanaka K., Nishikawa T., Naruse M., Takayanagi R., Sasano H., Takeda Y., Shibata H., Sone M., Satoh F., Yamada M., Ueshiba H., Katabami T., Iwasaki Y., Tanaka H., Tanahashi Y., Suzuki S., Hasegawa T., Katsumata N., Tajima T., Yanase T. Prognosis of primary aldosteronism in Japan: Results from a nationwide epidemiological study.

Endocr J (in press), 2014

Akehi Y, Kawate H, Murase K, Nagaishi R, Nomiyama T, Nomura M, Takayanagi R, Yanase T: Proposed diagnostic criteria for subclinical Cushing's syndrome associated with adrenal incidentaloma.

Endocrine J 60(7):903-912, 2013

Zhou T, Cong S, Sun S, Sun H, Zou R, Wang S, Wang C, Jiao J, Goto K, Nawata H, Yanase T, Zhao Y.: Identification of endocrine disrupting chemicals activating SXR-mediated transactivation of CYP3A and CYP7A1.

Mol Cell Endocrinol. 365(1):36-43, 2013

【諸橋】

Baba T, Otake H, Sato T, Miyabayashi K, Shishido Y, Wang C-Y, Shima Y, Kimura H, Yagi M, Ishihara Y, Hino S, Ogawa H, Nakao M, Yamazaki T, Kang D, Ohkawa Y, Suyama M, Chung B-Ch, Morohashi K. Glycolytic genes as the targets of a nuclear receptor Ad4BP/SF-1.

Nature Commun. 2014 in press

Morohashi K., Baba T., Tanaka M. Steroid hormones and the development of reproductive organs.

Sex Dev 7:61-79, 2013

Shima Y., Miyabayashi K., Haraguchi S., Arakawa T., Otake H., Baba T., Matsuzaki S., Shishido Y., Akiyama H., Tachibana T., Tsutsui K., Morohashi K. Contribution of Leydig and Sertoli cells to testosterone production in mouse fetal testes.

Mol Endocrinol 27:63-73, 2013

【宮本】

Orisaka, M., Hattori, K., Fukuda, S., Mizutani, T., Miyamoto, K., Sato, T., Tsang, B.K., Kotsuji, F., Yoshida, Y.: Dysregulation of ovarian follicular development in female rat: LH decreases FSH sensitivity during preantral-early antral transition.

Endocrinology 154(8), 2870–2880, 2013.

Yazawa, T., Kawabe, S., Kanno, M., Mizutani, T., Imamichi, Y., Ju, Y., Matsumura, T., Yamazaki, Y., Usami, Y., Kuribayashi, M., Shimada, M., Kitano, T., Umezawa, A., Miyamoto, K. : Androgen/Androgen receptor pathway regulates expression of the genes for cyclooxygenase-2 and amphiregulin in periovulatory granulosa cells.

Molecular and Cellular Endocrinology 369, 42–51, 2013.

Kawabe, S., Yazawa, T., Kanno, M., Usami, Y., Mizutani, T., Imamichi, Y., Ju, Y., Matsumura, T., Orisaka, M., Miyamoto, K. : A novel isoform of liver receptor homolog-1 is regulated by steroidogenic factor-1 and the specificity protein family in ovarian granulosa cells.

Endocrinology 154(4), 1648–1660, 2013.

Imamichi, Y., Mizutani, T., Ju, Y., Matsumura, T., Kawabe, S., Kanno, M., Yazawa, T., Miyamoto, K. : Transcriptional regulation of human ferredoxin 1 in ovarian granulosa cells.

Molecular and Cellular Endocrinology 370, 1–10, 2013.

Matsumura, T., Imamichi, Y., Mizutani, T., Ju, Y., Yazawa, T., Kawabe, S., Kanno, M., Ayabe, T., Katsumata, N., Fukami, M., Inatani, M., Akagi, Y., Umezawa, A., Ogata, T., Miyamoto, K. : Human glutathione S-transferase A (GSTA) family genes are regulated by steroidogenic factor 1 (SF-1) and are involved in steroidogenesis.

The FASEB Journal 27(8), 3198–3208, 2013.

【高柳】

Nakashima Y., Shiratsuchi M., Abe I., Matsuda Y., Miyata N., Ohno H., Ikeda M., Matsushima T., Nomura M., Takayanagi R. Pituitary and adrenal involvement in diffuse large b-cell lymphoma, with recovery of their function after chemotherapy.

BMC Endocr Disord 13:45, 2013

Sakamoto R., Matsubara E., Nomura M., Wang L., Kawahara Y., Yanase T., Nawata H., Takayanagi R. Roles for corticotropin-releasing factor receptor type 1 in energy homeostasis in mice.

Metabolism 62:1739–1748, 2013

【成瀬】

Nanba K., Tamanaha T., Nakao K., Kawashima S. T., Usui T., Tagami T., Okuno H., Shimatsu A., Suzuki T., Naruse M. Confirmatory testing in primary aldosteronism.

J Clin Endocrinol Metab 97:1688–1694, 2012

Nanba K., Tsuiki M., Sawai K., Mukai K., Nishimoto K., Usui T., Tagami T., Okuno H., Yamamoto T., Shimatsu A., Katabami T., Okumura A., Kawa G., Tanabe A., Naruse M. Histopathological diagnosis of primary aldosteronism using cyp11b2 immunohistochemistry.

J Clin Endocrinol Metab 98:1567–1574, 2013

Tanabe A., Naruse M., Nomura K., Tsuiki M., Tsumagari A., Ichihara A. Combination chemotherapy

with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine in patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma.

Horm Cancer 4:103–110, 2013

【長谷川】

Kato F., Hamajima T., Hasegawa T., Amano N., Horikawa R., Nishimura G., Nakashima S., Fuke T., Sano S., Fukami M., Ogata T. Image syndrome: Clinical and genetic implications based on investigations in three Japanese patients.

Clin Endocrinol (Oxf) (in press), 2013

Koyama Y., Homma K., Miwa M., Ikeda K., Murata M., Hasegawa T. Measurement of reference intervals for urinary free adrenal steroid levels in Japanese newborn infants by using stable isotope dilution gas chromatography/mass spectrometry.

Clin Chim Acta 415:302–305, 2013

Yamaguchi R., Kato F., Hasegawa T., Katsumata N., Fukami M., Matsui T., Nagasaki K., Ogata T. A novel homozygous mutation of the nicotinamide nucleotide transhydrogenase gene in a Japanese patient with familial glucocorticoid deficiency.

Endocr J 60:855–859, 2013

【田島】

Kondo, E., Nakamura, A., Homma, K., Hasegawa, T., Yamaguchi, T., Narugami, M., Hattori, T., Aoyagi, H., Ishizu, K. and Tajima, T. Two novel mutations of the CYP11B2 gene in a Japanese patient with aldosterone deficiency type 1.

Endocr. J. 60, 51–55, 2013

Hatta, Y., Nakamura, A., Hara, S., Kamijo, T., Iwata, J., Hamajima, T., Abe, M., Okada, M., Ushio, M., Tsuyuki, K. and Tajima, T. Clinical and molecular analysis of six Japanese patients with a renal form of pseudohypoaldosteronism type 1.

Endocr. J. 60:299–304, 2013

Morikawa S, Nakamura A, Fujikura K, Fukushi M, Hostubo T, Miyata J, Ishizu K, Tajima T. Results from 28 years of newborn screening for congenital adrenal hyperplasia in Sapporo.

Clin Pediatr Endocrinol (in press), 2013

【勝又】

Yamaguchi R, Kato F, Hasegawa T, Katsumata N, Fukami M, Matsui T, Nagasaki K, Ogata T. A novel homozygous mutation of the nicotinamide nucleotide transhydrogenase gene in a Japanese patient with familial glucocorticoid deficiency.

Endocr J 60(7):855–859, 2013

Ikeda M, Makito Hirano M, Shinoda K, Katsumata N, Furutama D, Nakamura K, Ikeda S, Tanaka T,

Hanafusa T, Kitajima H, Kohno H, Nakagawa M, Nakamura Y, Ueno S. Triple A syndrome in Japan.

Muscle Nerve 48(3): 381–386, 2013

Katsumata N. Genetic defects in pregnenolone synthesis.

Pediatr Endocrinol Rev 10(Suppl 1):98–109,2012.

【西川】

T. Nishikawa, M. Omura, J. Saito, Y. Matsuzawa, T. Kino: Editorial Comment from Dr Nishikawa et al. to Preoperative masked renal damage in Japanese patients with primary aldosteronism: Identification of predictors for chronic kidney disease manifested after adrenalectomy.

International journal of Urology 20(7), 693–694, 2013

J. Saito, Y. Matsuzawa, H. Ito, M. Omura, T. Kino, T. Nishikawa: Alkalizer Administration Improves Renal Function in Hyperuricemia Associated with Obesity.

Japanese Clinical Medicine 4, 1–6, 2013

I. Sakuma, S. Suematsu, Y. Matsuzawa, J. Saito, M. Omura, T. Maekawa, Y. Nakamura, H. Sasano, T. Nishikawa: Characterization of steroidogenic enzyme expression in aldosterone-producing adenoma: a comparison with various human adrenal tumors.

Endocrine Journal 60(3), 329–336, 2013

T. Nishikawa, M. Omura, J. Saito, Y. Matsuzawa: The possibility of resistant hypertension during the treatment of hypertensive patients.

Hypertension Research 36, 924–929, 2013

I. Sakuma, J. Saito, Y. Matsuzawa, M. Omura, S. Matsui, T. Maehara, N. Hasegawa, T. Nishikawa: Pulmonary arterial sampling was useful for localizing ectopic ACTH production in a patient with bronchial carcinoid causing Cushing syndrome.

HORMONES 12(3), 449–453, 2013

M. Fujisaki, T. Nagoshi, T. Nishikawa, T. Date, M. Yoshimura: Rapid induction of aldosterone synthesis in cultured neonatal rat cardiomyocytes under high glucose conditions.

BioMed Research International 6, 2013

Matsuzawa, Y.; Suematsu, S.; Saito, J.; Omura, M.; Nishikawa, T. Vascular Aldosterone Production at the Pre-Diabetic Stage of Young Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) Rats, Compare with Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) Rats.

Molecules 18, 15636–15647, 2013

【柴田】

Hasegawa M., Miyajima A., Jinzaki M., Maeda T., Takeda T., Kikuchi E., Shibata H., Oya M. Visceral fat is correlated with prolonged operative time in laparoendoscopic single-site adrenalectomy and laparoscopic adrenalectomy.

Urology 82:1312–1319, 2013

【武田】

Wang F, Demura M, Cheng Y, Zhu A, Yoneda T, Saijoh K, Takeda Y. CEBP-associated tissue phenotype alteration of the angiotensinogen (AGT) expression from inactive to active states through dynamic change of DNA methylation.

Hypertension.(in press), 2014

【曾根】

Honda K, Sone M (corresponding author), et al. Adrenal reserve function after unilateral adrenalectomy in patients with primary aldosteronism.

J Hypertens 31(10):2010-7, 2013

【佐藤】

Rossi GP, Auchus RJ, Brown M, Lenders JW, Naruse M, Plouin PF, Satoh F, Young WF Jr. An Expert Consensus Statement on Use of Adrenal Vein Sampling for the Subtyping of Primary Aldosteronism.

Hypertension. 63(1): 151-60, 2014

【岩崎】

Lee HA, Lee DY, Cho HM, Kim SY, Iwasaki Y, Kim IK. Histone deacetylase inhibition attenuates transcriptional activity of mineralocorticoid receptor through its acetylation and prevents development of hypertension.

Circ Res 112:1004-1012, 2013

Kageyama K, Itoi K, Iwasaki Y, Niioka K, Watanuki Y, Yamagata S, Nakada Y, Das G, Suda T, Daimon M. Stimulation of corticotropin-releasing factor gene expression by FosB in rat hypothalamic 4B cells.

Peptides. 51C:59-64. Peptides 2013 Epub. , 2013

Watanuki Y, Takayasu S, Kageyama K, Iwasaki Y, Sakihara S, Terui K, Nigawara T, Suda T. Involvement of Nurr-1/Nur77 in corticotropin-releasing factor/urocortin1-induced tyrosinase-related protein 1 gene transcription in human melanoma HMV-II cells.

Mol Cell Endocrinol 370:42-51, 2013

【笹野】

Mise K, Ubara Y, Sumida K, Hiramatsu R, Hasegawa E, Yamanouchi M, Hayami N, Suwabe T, Hoshino J, Sawa N, Hashimoto M, Fujii T, Sasano H, Takaichi K. Cushing's Syndrome after Hemodialysis for 21 Years.

J Clin Endocrinol Metab, 98(1):13-19, 2013

Sakuma I, Suematsu S, Matsuzawa Y, Saito J, Omura M, Maekawa T, Nakamura Y, Sasano H, Nishikawa T. Characterization of steroidogenic enzyme expression in aldosterone-producing adenoma: a comparison with various human adrenal tumors.

Endocr J, 60(3):329–336, 2013

Fujimoto K, Honjo S, Tatsuoka H, Hamamoto Y, Kawasaki Y, Matsuoka A, Ikeda H, Wada Y, Sasano H, Koshiyama H. Primary aldosteronism associated with subclinical Cushing syndrome.

J Endocrinol Invest, 36(8):564–567, 2013

Rege J, Nakamura Y, Satoh F, Morimoto R, Kennedy MR, Layman LC, Honma S, Sasano H, Rainey WE. Liquid Chromatography–Tandem Mass Spectrometry Analysis of Human Adrenal Vein 19–Carbon Steroids Before and After ACTH Stimulation.

J Clin Endocrinol Metab, 98(3):1182–1188, 2013

Yokoyama H, Adachi T, Tsubouchi K, Tanaka M, Sasano H. Non-functioning Adrenocortical Carcinoma Arising in an Adrenal Rest: Immunohistochemical Study of an Adult Patient.

Tohoku J Exp Med, 229(4):267–270, 2013

Hayashi M, Kataoka Y, Sugimura Y, Kato F, Fukami M, Ogata T, Homma K, Hasegawa T, Oiso Y, Sasano H, Tanaka H. A 68-year-old phenotypically male patient with 21-hydroxylase deficiency and concomitant adrenocortical neoplasm producing testosterone and cortisol.

Tohoku J Exp Med. 231(2):75–84, 2013

Felizola SJ, Nakamura Y, Satoh F, Morimoto R, Kikuchi K, Nakamura T, Hozawa A, Wang L, Onodera Y, Ise K, McNamara KM, Midorikawa S, Suzuki S, Sasano H. Glutamate receptors and the regulation of steroidogenesis in the human adrenal gland: The metabotropic pathway.

Mol Cell Endocrinol. Sep 27, 2013 [Epub ahead of print]

Wang F, Demura M, Cheng Y, Zhu A, Karashima S, Yoneda T, Demura Y, Maeda Y, Namiki M, Ono K, Nakamura Y, Sasano H, Akagi T, Yamagishi M, Saijoh K, Takeda Y. Dynamic CCAAT/Enhancer Binding Protein-Associated Changes of DNA Methylation in the Angiotensinogen Gene.

Hypertension. Nov 4, 2013 [Epub ahead of print]

Felizola SJ, Nakamura Y, Arata Y, Ise K, Satoh F, Rainey WE, Midorikawa S, Suzuki S, Sasano H. Metallothionein-3 (MT-3) in the Human Adrenal Cortex and its Disorders.

Endocr Pathol. Nov 17, 2013 [Epub ahead of print]

Iwakura Y, Morimoto R, Kudo M, Ono Y, Takase K, Seiji K, Arai Y, Nakamura Y, Sasano H, Ito S, Satoh F. Predictors of decreasing glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease after treatment of primary aldosteronism: Renal outcome of 213 cases.

J Clin Endocrinol Metab. Nov 27, 2013 [Epub ahead of print]

【山田】

Shibusawa N, Yamada M, Hashida T, Hashimoto K, Satoh T, Horiguchi J, Oyama T, Takeyoshi I, Mori M. Dilated cardiomyopathy as a presenting feature of Cushing's syndrome.

【三宅】

Miyake Y, Tanaka K, Nishikawa T, Naruse M, Takayanagi R, Sasano H, Takeda Y, Shibata H, Sone M, Satoh F, Yamada M, Ueshiba H, Katabami T, Iwasaki Y, Tanaka H, Tanahashi Y, Suzuki S, Hasegawa T, Katsumata N, Tajima T, Yanase T. Prognosis of primary aldosteronism in Japan: results from a nationwide epidemiological study.

Endocr J. (in press), 2013

H. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）

1 特許取得

【宮本】

卵子の受精可能性の検査のためのバイオマーカーおよびそれを用いた判定 特願2013-156672
(出願中)

【山田】

KCNJ5遺伝子を利用したアルドステロン産生腺腫の検査方法およびアルドステロン産生腺腫治療薬のスクリーニング方法（出願日：平成24年3月29日，出願番号：特願2012-078098，公開日：平成25年9月5日 公開番号：特願2013-172705）

【成瀬】

アルドステロン用計算尺およびその使用方法（登録日：平成25年8月23日，第5344467号）

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし

IV. 分担研究報告書

(1) 疫学・診断基準

副腎偶発腫長期予後調査 -平成25年度報告-

一城 貴政 恩賜財団済生会横浜市東部病院糖尿病・内分泌内科
上芝 元 東邦大学羽田空港国際線クリニック
東邦大学医学部内科学糖尿病・代謝・内分泌学分野
三宅 吉博 福岡大学医学部衛生・公衆衛生学
柳瀬 敏彦 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科

【研究要旨】

平成11年度より5年間にわたり、全国の医療施設計1,014施設に調査表を送付し、副腎偶発腫についての継続的な疫学調査を行った。その間に3,678例の報告を受けた。以後10年以上が経過し、各病型の自然予後経過、術後または治療後の長期経過が明らかとなってきている。よって、今回かつての副腎偶発腫全国疫学調査の結果を基に、ご協力いただいた医療機関に再度調査票を送付することにより、その長期予後追跡調査を施行した。その結果、回収率50.1%にあたる1,841例の解答があった。ホルモン非産生腺腫と考えられる症例でも経過観察期間は3年以上とすべきで、経過観察期間中のCTおよび内分泌学的検査の頻度については、画像上副腎癌が疑われるものでは3ヶ月毎の再検が推奨され、それ以外では初回のみ副腎癌を念頭に6ヶ月後に再検し、以後1年毎3年間以上の経過観察が推奨される。また、血圧・脂質・耐糖能異常の3疾患を合併する頻度は高く、早期より積極的な疾患管理が必要である。

A. 研究目的

近年、本邦でも副腎偶発腫の発見頻度は確実に増加しているが、その合併症や自然経過、術後経過など、長期予後調査は未だ行われていない。特に、ホルモン非産生腺腫(NFA)と診断した場合に、どれくらいの期間、どれくらいの頻度によって経過観察すべきか。また、経過観察中に行う検査項目は何か。経過観察期間中に、腫瘍の増大やホルモン異常を来す頻度はどれくらいかなど、診療的に重要であるが未だ不明な点が多く、多くの臨床医にとって重要な課題となっている。前回、当研究班において平成11年度より5年間にわたり全国疫学調査を施行

したが、以後約10年が経過し、上記課題に対する結果も出始めた頃であり、今回前回調査で報告を受けた症例をもとに追跡調査を施行し、本邦における副腎偶発腫の長期予後の把握をするとともに、上記の臨床的課題に対し、一定の指針案を示すことを目的とする。

B. 研究方法

副腎偶発腫を「副腎に腫瘍が、超音波、CT、MRIなどにより偶然に発見された時、それらの腫瘍を総称して副腎偶発腫という(臨床症状のない、糖尿病および高血圧の合併の有無は問わない)」と定義し、平成11年度より5年間

にわたり、全国の大学病院、200床以上の高度専門医療機関および地域中核病院の1014施設にアンケート形式の調査票を送付し、副腎偶発腫瘍の継続的な全国調査を施行した。最終的に395施設より3681例(うち除外症例3例)の報告を受け、3678例の報告をもとに解析を行った。以後、10年以上が経過し、かつて報告を受けた全症例に対し、新たに追跡調査項目を中心とした調査票(別紙)を作成し再送付の上、追跡調査を行った。調査項目は、共通項目として、経過観察期間、転帰、死亡の場合は死因と診断から死亡までの期間、診断の変更、初診時と現在の合併症として心・脳血管合併症および癌、腫瘍サイズの変化、腫瘍形状の変化、手術の有無および最終病理診断、メタボリック症候群の該当項目数、高血圧症と高LDL-C血症の診断時コントロール状況と投薬数およびその転帰、診断時耐糖能異常の有無と治療法およびその転帰とした。またサブクリニカル・クッシング症候群(クッシング症候群、以下SCS)、原発性アルドステロン症(以下PA)、褐色細胞腫(以下Pheo)および副腎癌(以下ACC)については病型別項目としての設問を行い、SCSについては病型(片側性腺腫、両側性腺腫、AIMAH、癌)、メタボリック症候群、高血圧症、高LDL-C血症、耐糖能異常、骨密度の転帰、直近降圧薬の種類、クッシング症候群に対する薬物治療、治療後のコルチゾール過剰症状の転帰、PAにおける、病型、治療後経過観察期間、血清Kの診断時値と転帰、K製剤服用の有無、治療後アルドステロン過剰症・耐糖能異常・腎機能の転帰、直近降圧薬の種類、Pheoにおける病型、転移の有無、カテコラミン過剰症の転帰、MIBGシンチの集積の有無、遺伝子検査の結果、MEN2型合併の有無とその際のRET遺伝子異常、高血圧症と耐糖能異常の転帰、直近降圧薬、ACCにおける転移・術後再発の有無、転移臓器、術前後

アジュバント治療の有無、ミトタンの使用の有無、クッシング症候群の治療、治療後のコルチゾールおよびテストステロン過剰症・高血圧症・耐糖能異常の転帰についての設問を行った。

統計学的データは平均±SDで表し、有意差検定はt検定、多重比較検定を伴った分散分析、またはPearson χ^2 検定を用いた。

C. 研究結果

1. 患者背景

今回の追跡調査の結果、1,841例(回収率50.1%)の報告を受けた。平均経過観察期間は、10.3・4.9年で最長27年間であった。診断時平均年齢は、58.4・12.9歳(前回調査58.1・13.0歳)で性別は男性942例(51.1%)、女性873例(47.4%)、未報告26例(1.4%)であった。腫瘍側は右716例(38.9%)、左803例(43.6%)、両側108例(5.9%)、未報告例214例(11.6%)であった。平均腫瘍径は2.6・1.7cm(前回調査3.0・2.2cm)で前回と比較して小さかった。

2. 病型別頻度と診断変更症例

報告を受けた病因を、以下の13のカテゴリーに分類した：NFA、subclinical Cushing症候群を含むコルチゾール産生腺腫(CPA)、アルドステロン産生腺腫(APA)、アンドロゲン産生腺腫(AnPA)、その他腺腫、過形成、副腎癌(ACC)、褐色細胞腫(Pheo)、骨髄脂肪腫(ML)、転移性悪性腫瘍(Meta)、嚢胞、神経節神経腫、偽腫瘍、不明を含むその他。これらを高頻度順に示すと、NFAが53.7%と半数以上を占め、CPA 11.9%、Pheo 7.8%、APA 5.0%の順で、前回調査と同様であった。副腎腺腫全体では71.6%に達し、副腎癌は1.5%であった。

一方、経過観察中に診断が変更となった症例は54例(4.2%)であり、その内訳はNFAからCPAまたはAPAが各3例、NFAからACCおよび

MLが各1例、NFAからその他が4例であった。また、CPAからNFAおよびAPAが各1例、CPAのうちSCSからOvert CSが1例であった。一方、前回調査で過形成および癌とされた各2例およびPheoおよび嚢胞とされた各1例は、今回NFAに診断変更となった。

3. 転帰および死因

転帰の報告を受けたのは1,276例で、継続25.4%、転院9.6%、追跡不可58.6%、死亡6.3%であった。この死亡として報告された81例のうち死因の報告があった76例の内訳は、心血管障害15.8%、脳血管障害9.2%、副腎癌以外の癌46.1%、その他28.9%で、死因の1/4は心・脳血管障害であった。病型別の心血管障害、脳血管障害、副腎癌以外の癌、その他の割合は、NFA (n=42) 28.6, 9.5, 28.6, 33.3%、APA (n=1) 0, 0, 100.0, 0%、CPA (n=6) 0, 0, 33.3, 66.7%、過形成 (n=217) 0, 0, 100.0, 0%、ACC (n= 2) 0, 0, 100.0, 0%、Pheo (n=5) 0, 0, 60.0, 40.0%、MLおよび嚢胞では報告なし、Meta (n=10) 0, 0, 90.0, 10.0%であった。

4. 合併症

診断時および直近における、心血管障害、脳血管障害、癌およびその他といった合併症の延べ頻度を病型別に検討した。診断時および直近でそれぞれ127例および92例の報告があり、上位4位までの高頻度病型での合併症の内訳を示す(括弧内は診断時頻度)。NFA (n=55)では心血管障害23.6 (28.8%)、脳血管障害21.8 (11.0%)、癌 45.5(16.4%)、その他 25.5 (47.9%)で、CPA(n=16)では心血管障害50.0 (43.8%)、脳血管障害18.8 (12.5%)、癌6.3 (12.5%)、その他37.5 (43.8%)で、Pheo(n=4)では心血管障害0(11.1%)、脳血管障害25.0 (0%)、癌0 (11.1%)、その他75 (77.8%)で、APA (n=3)では心血管障害66.7 (0%)、脳血管障害33.3 (100%)、癌0%、その他33.3 (100%)であった。

5. 腫瘍径とその変化

前述のごとく、前回調査での平均腫瘍径は 3.0 ± 2.2 cmで、今回 2.6 ± 1.7 cmで小さかった。また、病型別の腫瘍径の前回と今回の比較においては、報告があった364例において、NFA (n=229) 2.3 ± 1.3 vs. 2.2 ± 0.9 cm、APA (n=15) 1.9 ± 1.0 vs. 1.7 ± 0.6 cm、CPA (n=36) 2.8 ± 1.4 vs. 2.0 ± 1.2 cm、過形成(n=18) 3.0 ± 1.7 vs. 2.1 ± 1.3 cm、ACC (n= 2) 8.5 ± 4.5 vs. 16 ± 5.7 cm、Pheo (n=19) 4.5 ± 3.0 vs. 4.4 ± 2.9 cm、ML (n=14) 5.0 ± 2.8 vs. 4.0 ± 2.8 cm、嚢胞(n=6) 4.0 ± 2.9 vs. 4.2 ± 3.5 cm、Meta (n=6) 4.2 ± 3.0 vs. 1.5 ± 1.6 cmであった。以上のことより、ACCおよび嚢胞以外では前回調査より小さい傾向にあった。

一方、病型別腫瘍径の変化は、報告があった218例において、縮小・増大・変化なしの例がそれぞれ、NFA (n=218) 18.3, 36.2, 45.4%、APA (n=12) 45.5, 18.2, 36.4%、CPA (n=29) 21.7, 34.8, 43.5%、過形成(n=17)0, 41.7, 58.3%、ACC (n= 2) 0, 0, 100%、Pheo (n=18) 7.7, 30.8, 61.5%、ML (n=12) 50.0, 37.5, 12.5%、嚢胞(n=5) 0, 75.0, 25.0%、Meta (n=6) 33.3, 66.7, 0%で、ML以外は増大した。全体として0.5cmまたは1cm以上の増大があったものは297例中77例(25.9%)および38例(12.8%)であった。

6. 手術率

手術率は前回の平均2年間の経過観察期間と今回の平均10年間の経過観察期間の比較において、全体では45.4 vs. 51.9%で、経過観察中に手術となる例が6.5%増えた。各病型別の手術率は、NFA (n=350) 25.3 vs. 75.3%、APA (n=29) 72.9 vs. 75.9%、CPA (n=85) 68.6 vs. 76.5%、過形成(n=32) 59.6 vs. 46.9%、ACC (n= 7) 70.0 vs. 85.7%、Pheo (n=58) 85.4 vs. 89.7%、ML (n=27) 63.2 vs. 81.5%、嚢胞(n=13) 44.6 vs. 69.2%、Meta (n=14) 41.2 vs. 57.1%で、過形成を除いては、前回調査以降の経過中に手術を施行していること

が判明した。過形成で手術率が前回より少なくなった理由としては、報告症例数の大幅な減少によるものと考えられる。

7. メタボリック症候群の合併

1) 腹囲基準合致率および基準超過項目数

本邦におけるメタボリック症候群の診断基準に準拠し、腹囲は男性85cm、女性90cm以上で、かつ脂質異常症(TG \geq 150mg/dlまたはHDL-C $<$ 40mg/dl)、血圧(収縮期血圧 \geq 130mmHgまたは拡張期血圧 \geq 85mmHg)、耐糖能異常(空腹時血糖 \geq 110mg/dl)の3項目のうち2項目以上を満たす場合をメタボリック症候群と定義し、腹囲および上記3項目の超過項目数を検討した。

腹囲の報告があったのは全体では179例で、その基準合致率は全体では11.2%であった。病型別では、NFA (n=97) 11.3%、APA (n=10) 10.0%、CPA (n=27) 22.2%、過形成(n=7) 28.6%、ACC (n=2) 50.0%、その他の病型では数例ずつの報告で、いずれも基準値以下であった。

一方、上記3項目の基準超過項目数の割合は、全体では0項目が39.5%、1項目が31.3%、2項目が19.5%、3項目が9.7%であった。病型別でのそれぞれの割合は、NFA (n=97) 40.9, 32.7, 21.8, 4.5%、APA (n=11) 36.4, 45.5, 9.1, 9.1%、CPA (n=33) 27.3, 21.2, 21.2, 30.3%、過形成(n=5) 20.0, 60.0, 0, 20.0%、ACC 報告なし、Pheo (n=13) 23.1, 30.8, 30.8, 15.4%、ML (n=7) 28.6, 57.1, 0, 14.3%、嚢胞 (n=4) 75.0, 25.0, 0, 0%、Meta (n=3) 100.0, 0, 0, 0%で、CPAおよびPheoでメタボリック症候群の割合が高かった。

2) 高血圧症

収縮期血圧 \geq 140mmHg、拡張期血圧 \geq 90mmHgのいずれか、または降圧薬内服中の場合を高血圧症とすると、血圧の報告があった1,363例の診断時高血圧症の割合とその平均血圧は、全体では47.5%が高血圧症で、 $157 \pm 19/90 \pm 14$ mmHgであった。病型別に血圧を検討する

と、NFA (n=720) 42.8%, $135.8 \pm 21.6/79.1 \pm 13.3$ mmHg、APA (n=77) 75.3%, $156.3 \pm 27.9/91.8 \pm 16.7$ mmHg、CPA (n=185) 61.1%, $144.6 \pm 22.9/84.2 \pm 14.3$ mmHg、過形成(n=43) 42.8%, $141.7 \pm 25.5/81.8 \pm 16.6$ mmHg、ACC (n=17) 41.2%, $138.8 \pm 26.2/80.2 \pm 13.9$ mmHg、Pheo (n=113) 50.4%, $139.6 \pm 26.5/82.9 \pm 13.6$ mmHg、ML (n=42) 38.1%, $134.4 \pm 17.6/79.5 \pm 11.8$ mmHg、嚢胞(n=28) 35.7%, $133.0 \pm 18.2/78.7 \pm 13.7$ mmHg、Meta (n=34)20.6%, $124.8 \pm 22.7/70.9 \pm 12.7$ mmHgで、APA、CPAでNFAに比較して有意に高値であった(p $<$ 0.001)。

また、コントロール状況については、報告があった114例において、直近で降圧剤3剤以上でもコントロール不良の割合が、全体では1.6%であったが、NFA 0.9%、APA 5.9%、CPA 2.0%、Pheo 4.5%でそれ以外の病型では認められなかった。

3) 高LDL-C血症

LDL-C \geq 140mg/dlまたはスタチン内服中の場合に高LDL-C血症とした場合、報告を受けた273例において、診断時には全体で20.6%が該当し、病型別では、NFA (n=203) 5.9%、APA (n=22) 9.1%、CPA (n=58) 29.3%、過形成(n=12)25.0%、ACC(n=4) 25.0%、Pheo (n=33) 12.1%、ML (n=10) 10.0%で、それ以外の病型では認められなかった。診断時と直近のスタチン内服の有無については、NFA (n=132) 7.1 vs. 12.9%、APA (n=19) 5.0 vs. 10.5%、CPA (n=49) 20.8 vs. 34.7%、過形成(n=9) 11.1 vs.33.3%、ACC (n=1) 100 vs. 100%、Pheo (n=17) 6.7 vs. 11.8%、ML (n=8) 12.5 vs. 25.0%、嚢胞 (n=3) 0 vs. 33.3%で、Metaではなかった。以上より、全体的にスタチン内服の割合が増加傾向であった。

4) 耐糖能異常

空腹時血糖 \geq 110mg/dlまたは随時血糖 \geq 140mg/dlを高血糖とした場合、血糖値の報告が

あった734例での診断時の耐糖能異常の割合と平均血糖値は、全体では30.5%, 111.6 ± 40.1mg/dlで、各病型別では、NFA (n=382) 27.7%, 108.7 ± 34.2mg/dl、APA (n=40) 20.0%, 109.3 ± 47.1mg/dl、CPA (n=133) 33.1%, 118.7 ± 54.0mg/dl、過形成(n=24) 29.2%, 101.5 ± 5.5 mg/dl、ACC (n=7) 14.3%, 105.9 ± 54.7mg/dl、Pheo (n=58) 55.2%, 125.1 ± 44.3mg/dl、ML (n=18) 38.9%, 120.5 ± 53.3mg/dl、嚢胞 (n=15) 13.3%, 107.5 ± 48.0 mg/dl、Meta (=16) 31.3%, 104.4 ± 23.0mg/dl、CPA, Pheo, MLおよびMetaで高い傾向が認められた。

一方、インスリン治療率は初診時と直近で、全体では14.8 vs. 13.7%で、各病型別では、NFA (n=67) 17.9 vs. 20.5%、APA (n=3) 0 vs. 0%、CPA (n=31) 19.4 vs. 14.3%、過形成(n=4) 25.0 vs. 25.0%、ACCは症例報告なく、Pheo, ML, 嚢胞, Metaではいずれも数例の報告のみで0 vs. 0%であった。

D. 考察

これまでの報告によると、剖検例の検討では1.4-2.9%、腹部CTでは0.6~1.9%の症例に副腎腫瘍が見つかる。また、年齢別に見た副腎偶発腫の有病率は加齢と共に増加している。こういった副腎偶発腫の診断・治療指針案を前回調査時の平成15年度当研究班の研究報告書に報告しているが、その後約10年が経過しており、今回追跡調査により副腎偶発腫の長期経過観察の臨床像を報告した。

今回の我々の1,841例の集計による患者背景は、診断時平均年齢は58.4歳で、性差はなく、また腫瘍側は左右ほぼ同等で、腫瘍径の平均は2.6 ± 1.7cmで前回調査の3.0 ± 2.2cmより有意に小さかった(p<0.05)。これは前回報告では3.5cm以上では副腎癌の可能性が高くなることより、画像上の良悪性を問わず手術が望ましいとの報

告が反映された結果、比較的大きな腫瘍が摘除され、比較的小さな腫瘍が多く経過観察となっているためと考えられる。

今回の調査においても最も報告が多かったのは前回同様にNFAで57.3%を占め、前回調査の50.8%より増加しているが、これは他のホルモン産生腫瘍は積極的に手術を施行され、NFAは経過観察となっているために相対的に経過観察している症例割合が増えていることを反映したものと考えられた。他の病型の頻度は前回同様で、報告症例数は半数程度であるが、前回調査とほぼ同等の母集団を反映しているものと推察された。副腎偶発腫の中で、もっとも鑑別の重要な疾患は副腎癌である。一般人口における発症率は100万人に2-3人にすぎないが、予後は極めて不良であることが知られており、5年生存率は16-38%と報告されている。我々の調査では副腎偶発腫に占める割合は、前回調査で1.4%、今回調査で1.5%で、1000人に14-15人を占め、副腎偶発腫に占める副腎癌の割合は一般人口に占める割合の5000倍となっており、副腎腫瘍の診療の場ではその鑑別が最も重要な課題であることは変わらないと考える。

次に経過観察をいかに行うかという課題についてであるが、今回の調査では平均経過観察期間は10.3 ± 4.9年で最長27年間であった。また、今回経過観察期間中に診断が変更になったと報告されたのは54例(4.2%)であり、副腎偶発腫のうち25人に1人以上が経過観察期間中に診断が変更となった計算になる。このうち臨床上問題となるのが、NFAからACCやその他のホルモン産生腫瘍に変更となった症例であり、CPA 3例(1.4%)、APA 3例(3.3%)、ACC 1例(3.7%)であった。これらの症例の診断変更までの最長期間は、CPA 3年、APA 12年、ACC 3ヶ月であった。一方、1cm以上の腫瘍径増大がみられたものは、全体としては297例中38例(12.8%)で

あった。副腎偶発腫64例を10年間経過観察した文献では、1cm以上の増大を示したものが20.3%、ホルモン異常の出現は28.1%で最初の2年間の危険性が特に高いと報告されており、我々の集計と比較して、ホルモン異常の出現(診断の変更)が6倍以上、腫瘍の増大が2倍程度であり、かなりの高頻度とされている。以上より、より高頻度の報告や、本邦における集計データでもNFAからAPAへの12年後という長期データがあるものの、ほとんどは3年以内にNFAからホルモン産生腫瘍およびACCの診断がされており、経過観察期間は3年以上とすべきと考える。一方、経過観察期間中のCTおよび内分泌学的検査の頻度については、前述のACC例で3ヶ月後に診断されていることより、画像上ACCが疑われるものでは3ヶ月毎の再検が推奨され、それ以外では初回のみACCを念頭に6ヶ月後に再検し、以後1年毎3年間以上の経過観察が推奨される。また、内分泌学的検査については、CT施行時に行うことが現実的と考えられ、同様の日程で経過観察することが推奨される。これは、既報の副腎偶発腫アルゴリズムとは画像診断については矛盾しないが、内分泌学的検査はやや高頻度となるが、CTと比較して侵襲が少なく、医療保険制度が整った本邦においては現実的と考える。

経過観察中に死亡・死因が報告された76例の内訳は、心・脳血管障害が1/4で全体の約半数が副腎癌以外の癌死で、その他1/4であった。平成23年人口動態統計による一般的死因頻度と比較すると、心・脳血管障害は同等であったが、癌死が一般には30%程度であるが、副腎偶発腫では因果関係は不明だが多かった。病型別では、NFAで心・脳血管障害が34.1%に達し、一般的死因よりも多かったが、APA, CPA, Pheoではむしろ少なく、これらの病型においては診断されているからこそ心・脳血管障害に

対する予防策が早期より取られ、それらが奏功している可能性が示唆された。

合併症については、経過観察中にNFAでは脳・心血管障害が23.6および21.8%と4割以上が血管合併症を来しており、NFAであってもその発症予防管理の重要性が示唆された。また、CPAおよびAPAでは心血管障害が50.0および66.7%でさらに多く、Pheoでは脳血管障害が25.0%で最も多かった。これらの病型において脳・心血管障害が多いことは広く知られており、その結果を反映したものと考えられた。

手術率については、NFAで前回調査での平均2年間の経過観察では25.3%であったのに、今回調査では75.3%と大幅に増加している。その理由として、NFAでも36.2%が腫瘍の増大傾向を示しており、さらに、術後の病理診断でしか腺腫の確定診断が付かないことに対する担当医・患者双方の不安感・危惧といった要因で手術が成されているものと推察された。しかし、これは過剰治療である可能性が考えられ、今回NFAに対する経過観察のための指針案を示すことで、こういった点も改善されることが望まれる。

メタボリック症候群の合併については、厚労省による平成23年度特定健康診査・特定保健指導の実施状況と比較して、本調査における全体では腹囲基準を満たすものが11.2%で、上記報告より明らかに少ない。一方、血圧・脂質・耐糖能異常の3疾患を示すものの割合は、前述のごとく30-40%台で高頻度となっており、内臓脂肪蓄積とこれら3疾患の関係について検討したメタボリック症候群と比較して、副腎偶発腫においてはホルモン異常をベースとしており、3疾患の合併頻度が大きく異なるのは納得できる結果であると考ええる。よって、たとえNFAとされる副腎偶発腫でも、これら3疾患の合併頻度が高く上記心・脳血管障害発症につながるこ

とを念頭に、早期より積極的な疾患管理が必要であると考える。

最後に、ご多忙の中今回の調査にご協力頂いた各医療施設の先生方に、この場を借りて感謝申し上げたい。

E. 結論

NFAと考えられる症例でも経過観察期間は3年以上とすべきで、経過観察期間中のCTおよび内分泌学的検査の頻度については、画像上ACCが疑われるものでは3ヶ月毎の再検が推奨され、それ以外では初回のみACCを念頭に6ヶ月後に再検し、以後1年毎3年間以上の経過観察が推奨される。また、血圧・脂質・耐糖能異常の3疾患を合併する頻度は高く、早期より積極的な疾患管理が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 上芝 元：アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬オルメサルタン高用量40mg投与におけるインスリン抵抗性改善作用. Therapeutic Research 34:645-650, 2013
- 2) 上芝 元：肥満高血圧症におけるオルメサルタン長期投与のインスリン抵抗性改善作用. Progress in Medicine 33:1334-1338, 2013
- 3) Ueshiba H：Testosterone treatment improves insulin resistance in Japanese male metabolic syndrome. J Steroids Horm Sci 4：116-118, 2013

2. 学会発表

- 1) ○上芝元：オルメサルタン高用量投与におけるインスリン抵抗性改善作用. 第110回日本内科学会，東京，2013. 4
- 2) ○上芝元：インスリン抵抗性または軽症糖尿病を合併した高血圧患者の早朝高血圧

に対するL/N型Caチャンネル拮抗薬シルニジピンの効果. 第2回臨床高血圧フォーラム，東京，2013. 5

- 3) ○上芝元：肥満高血圧症におけるオルメサルタン高用量投与のインスリン抵抗性改善作用. 第34回日本肥満学会，東京，2013. 10
- 4) ○上芝元：代謝異常を合併した高血圧患者の早朝高血圧に対するL/N型Ca拮抗薬シルニジピンの効果. 第36回日本高血圧学会，大阪，2013. 10
- 5) ○上芝元：テストステロン長期投与とインスリン抵抗性の関連—メタボリックシンドローム男性における検討— 第4回テストステロン研究会，軽井沢，2013. 11

G. 知的所有権の取得状況

なし

本邦における21水酸化酵素欠損症の追加予後調査

鈴木 滋 旭川医科大学小児科

棚橋 祐典 旭川医科大学小児科

【研究要旨】

2003年～2007年の症例を対象に行われた副腎ホルモン産生異常症全国疫学調査では、21水酸化酵素欠損症の先天性副腎酵素欠損症に占める割合は90.4%であり、633例について二次調査の回答が得られた。成人身長予後、高度肥満の割合（男性23%、女性16%）、性・年齢別のグルココルチコイド投与量についての実態が明らかとなったが、高血圧、耐糖能異常、インスリン抵抗性、骨粗鬆症、不妊の原因となるadrenal rest tumorの調査は十分ではなかった。また、罹患者に対する出生前診断は、17例で行われていたという結果を得ることができたが、発端者以降の同胞ならびに罹患者の子どもに対する現状は不明である。従って、今回、これらの事項に対する実態を明らかとするため、追加予後調査を企画した。調査票ならびに倫理委員会申請書類を作成を終え、今後、関連学会と協力し調査を進める。

A. 研究目的

21水酸化酵素欠損症（21OHD）は、常染色体劣性遺伝を呈する遺伝性疾患であり、先天性副腎酵素欠損症（CAH）の中で最も頻度の高い疾患である。21水酸化酵素欠損によりコルチゾールおよびアルドステロン低下による副腎不全、塩喪失症状ならびに副腎アンドロゲン過剰による女子の外性器男性化を主徴とする。治療として、生涯にわたるグルココルチコイドならびにミネラルコルチコイド投与が行われるが、疾患の重症度（塩喪失型・単純男性化型・非古典型）や年齢に応じた至適投与量の調節は必ずしも容易ではない。そのため、低身長、肥満、高血圧、耐糖能異常、インスリン抵抗性、骨粗鬆症、不妊、これらに起因するQOLの低下の存在あるいは可能性が指摘されている。また、女児の外性器異常の予防として、出生前診断および母体へのデキサメサゾン投与による出生前治

療の有効性が報告されている一方、胎児期のグルココルチコイド曝露が出生後に与える長期予後については不明である。そこで、今回これらの実態を明らかにするため、直近の全国疫学調査（2002年～2007年）の対象患者について追加予後調査を計画した。

B. 研究方法

前回疫学調査（2003年1月1日～2007年12月31日の5年間）の患者において、回収率向上とデータの多角的な解析のため、基礎データの得られている二次調査回収例の633例を対象とした。上記目的を網羅する調査票ならびに倫理委員会申請書を作成した。

C. 結果と考察

2003年～2007年の症例を対象に行われた副腎ホルモン産生異常症全国疫学調査では、

21OHDのCAHに占める割合は90.4%であり、633例について二次調査の回答が得られた。成人身長予後、高度肥満の割合（男性23%、女性16%）、性・年齢別のグルココルチコイド（GC）投与量についての実態が明らかとなったが、高血圧、耐糖能異常、インスリン抵抗性、骨粗鬆症、不妊の原因となるadrenal rest tumorの調査は十分ではなかった。また、罹患者に対する出生前診断は、17例で行われていたという結果を得ることができたが、発端者以降の同胞ならびに罹患者の子どもに対する現状は不明であった。これらを明らかにするため、以下に示す調査票を作成した。同胞ならびに子どもの出生前診断および治療については、実施頻度に加え、実施の有無による外性器予後について推定可能な質問方法とした。また、出生前治療に用いられるグルココルチコイドの胎内曝露より懸念される発達予後については、議論のあるところであり、実際のフォローアップ期間が何歳まで成されているかを調査対象とした。

前回調査においては、GC投与回数は不明であり、体格や合併症との関連を調べるため、これを調査に加えた。また、体格については、高度肥満については前回調査で明らかとなったが、個々の体重の調査が不十分であり、その数値記入を求めた内容とした。耐糖能や血圧に関しては、必要最小限の数値記入を求めた。その他の合併症については、回収率を上げる点からも、選択肢法で網羅的に回答が得られるような質問形態とした。また、その発症年齢は一般人口と比較するためにも、記入を求めた。

D. 結論

調査票の作成、倫理委員会申請書の作成ならびに送付リストを作成した。今後、関連学会と連携し、調査を進めていく。

E. 研究発表

特になし

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし