

2014/5062A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究

平成26年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 柳 瀬 敏 彦

平成 27 年 3 月

目次

I. 序文	1
II. 研究班構成員名簿	5
III. 総括研究報告書	9
研究代表者 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科学	
	柳瀬 敏彦
IV. 診断基準・重症度分類	19
V. 分担研究報告書	49
1. 副腎偶発腫長期予後調査最終報告 ー平成26年度報告ー	51
恩賜財団済生会横浜市東部病院 糖尿病・内分泌内科	
	一城 貴政／上芝 元
2. 原発性アルドステロン症300例を対象とした副腎分葉内支脈静脈採血による 局在診断の検討	60
横浜労災病院	
	西川 哲男
3. KCNJ5 遺伝子変異を有する微小アルドステロン産生腺腫の臨床像	65
金沢大学医薬保健研究域医学系臓器機能制御学（内分泌代謝内科）	
	武田 仁勇
4. 原発性アルドステロン症におけるアルドステロン概日リズムについての検討	68
京都大学大学院医学研究科 糖尿病内分泌栄養内科 講師	
	曾根 正勝
5. “新生児アルドステロン分泌不全診断基準作成に関する臨床的検討： 生後1週アルドステロン分泌への在胎週数の影響”	72
慶應義塾大学医学部 小児科	
	長谷川奉延

6. 健常男性における血中コルチコステロイド分画の検討……………	77
川崎医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科	
	宗 友厚
7. 副腎性サブクリニカルクッシング症候群における動脈硬化と骨代謝の関連……………	84
九州大学大学院医学研究院病態制御内科学	
	高柳 涼一
8. 副腎性subclinical Cushing症候群診断における0.5mgデキサメタゾン抑制試験 および21時血中コルチゾールの適用可能性の検討 ……………	90
福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科	
	柳瀬 敏彦
9. 副腎皮質癌に関する研究……………	96
東北大学大学院医学系研究科 病理診断学分野	
	笹野 公伸
VI. 会議記録……………	105
VII. 研究成果の刊行に関する一覧表……………	121

I. 序 文

序 文

平成26年度より厚生労働省の難治性疾患の研究事業は、難治性疾患政策研究事業として再スタートしています。本研究班の活動も単年度単位となり、従来の病因・病態の解明に重きを置いたスタイルから、疾患の実態把握に努め、今までの本班の研究成果を踏まえた上で、適切な診断基準、診療指針、重症度分類の作成を主眼とする方向性に活動をシフトしています。このような基準の作成においては、関連学会との緊密な連携も求められています。

診断基準や診療指針には、ある程度のエビデンスが必要であり、疾患によっては、臨床研究による相応のエビデンスの創出も必要となってきます。また、稀少疾患では、研究者も少ないため、研究体制の維持と継続的な研究努力も重要です。以上のような観点から、本研究班では、分野全体が抱える問題点やニーズも考慮して基盤的な臨床研究も推進する方向で活動しています。

平成26年8月末に副腎不全症のアジソン病、先天性副腎低形成症、先天性副腎過形成症の3疾患が、先行助成の指定難病110疾患の中に選定されました。そのため、本年度は上記3疾患の診断基準と重症度分類の作成を最優先課題としました。また、このことに関連して、日本内分泌学会と連携して、「副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断基準と治療指針」を作成しました。平成26年度は、上記3疾患をはじめ、現時点で診断基準の原型が存在し、比較的、コンセンサスが得られている各種副腎疾患の診断基準と重症度分類の作成を行いました。また、平成11～15年当時、当班で集積された副腎偶発腫瘍3,678症例の10年後予後調査を最終解析としてまとめました。これらの成果に関して、ご一読、ご批判、賜れば幸いに存じます。

副腎疾患に関する第3回市民公開講座も東京にて開催させていただきました。継続して患者様の声を聴取し、反映できる研究体制の構築に取り組んでまいりたいと思います。

最後に、研究遂行にご尽力いただいた研究分担者の皆様、また、大変、ご多忙の中、全国疫学研究の重要性を認識していただき疫学調査にご協力いただいた全国の先生方に心から深謝申し上げます。また、種々、ご指導いただきました厚生労働省並びに国立保健医療科学院の関係者の皆様にも深謝いたします。

平成27年3月

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班

研究代表者 柳瀬 敏彦

II. 研究班構成員名簿

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	柳瀬 敏彦	福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科	教授
研究分担者	高柳 涼一	九州大学大学院医学研究院病態制御内科	教授
	成瀬 光栄	独立行政法人国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター 内分泌代謝高血圧研究部	副センター長、部長
	西川 哲男	独立焼成法人労働者健康福祉機構横浜労災病院 内分泌糖尿病センター	院長
	笹野 公伸	東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野	教授
	長谷川 奉延	慶應義塾大学医学部小児科	教授
	田島 敏広	北海道大学大学院医学研究科小児科額	講師
	勝又 規行	独立行政法人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	室長
	棚橋 祐典	旭川医科大学小児科学	助教
	岩崎 泰正	高知大学教育研究部医療学系臨床医学部門 高知大学保健管理センター	教授
	宗 友厚	川崎医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科学	教授
	柴田 洋孝	大分大学医学部・内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学	教授
	山田 正信	群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学	教授
	武田 仁勇	金沢大学附属病院先端開発医療センター	特任教授
	曾根 正勝	京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科	特定講師
	佐藤 文俊	東北大学病院腎高血圧内分泌科	講師
	上芝 元	東邦大学医学部内科学糖尿病代謝内分泌科	准教授
方波見卓行	聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院代謝・内分泌科	病院教授	
三宅 吉博	愛媛大学大学院医学系研究科 公衆衛生・健康医学分野	教授	
事務局		〒814-0180 福岡市城南区七隈7-45-1 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科（三小田玲子） TEL 092-801-1011（内3645） FAX 092-865-5163 e-mail reikos@fukuoka-u.ac.jp	
経理事務担当者		〒814-0180 福岡市城南区七隈8-19-1 福岡大学研究推進部研究推進課（三村正彦） TEL 092-871-6631（内2824） FAX 092-866-2308 e-mail suisin@adm.fukuoka-u.ac.jp	

Ⅲ. 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）平成26年度総括研究報告書
副腎ホルモン産生異常に関する調査研究(H26－難治等(難)－一般－027)

主任研究者：柳瀬 敏彦
福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科教授

【研究要旨】

厚労省副腎班と日本内分泌学会が連携して「副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断基準と治療指針作成」を作成した（学会HPに公開）。また、副腎不全症のアジソン病、先天性副腎低形成症、先天性副腎過形成症の3疾患が、先行助成の指定難病110疾患の中に選定されたことを受けて、上記診療指針を内容に反映させた形で、3疾患の診断基準と重症度分類を作成した。そのほか、同様に副腎不全症を呈するACTH不応症に関しても診断基準を作成した。その他、褐色細胞腫・パラングリオーマの診断基準2012年版（成瀬班）を再検討し、承認し、新たに重症度分類を作成した。原発性アルドステロン症（PA）我が国独自の診療指針（原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン2009）が既に提示されていることから、現時点ではそのまま踏襲し、新たに重症度分類を作成した。また、副腎偶発腫の長期予後に関する全国疫学調査を行い、最終的に有効回答症例として回収率66.5%にあたる2,443例の報告を基に最終解析を行った。非機能性副腎腫瘍と考えられる症例でも副腎癌のリスクを考慮すると、経過観察期間は3年以上、可能であれば10年間は行うべきと考えられた。また、今後の診断基準の改訂や診療指針の作成等のための基盤的臨床研究として、PAやサブクリニカルクッシング症候群の診断、病態に関する研究、ステロイドホルモンの正常値設定の関する検討、副腎癌に関する研究等を行った。

【研究分担者】

高柳 涼一：九州大学大学院医学研究院病態制御内科教授
成瀬 光栄：京都医療センター臨床研究センター部長
西川 哲男：横浜労災病院院長
笹野 公伸：東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野教授
長谷川奉延：慶應義塾大学医学部小児科教授
田島 敏広：北海道大学大学院医学研究科小児科学講師
勝又 規行：国立成育医療研究センター研究所室長
棚橋 祐典：旭川医科大学小児科学助教
岩崎 泰正：高知大学保健管理センター教授
宗 厚友：川崎医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科学教授
柴田 洋孝：大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学教授
山田 正信：群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学教授
武田 仁勇：金沢大学大学院医薬保健総合研究科臓器機能制御学准教授
曾根 正勝：京都大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌・栄養内科講師
佐藤 文俊：東北大学病院腎・高血圧内分泌科講師
上芝 元：東邦大学医学部内科学糖尿病・代謝・内分泌科准教授
方波見卓行：聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院代謝・内分泌科病院教授
三宅 吉博：愛媛大学大学院医学系研究科公衆衛生・健康医学分野教授

A. 研究目的

副腎ホルモン産生異常症の実態把握に努め、科学的根拠に基づき、診断・診療指針を作成し、適切な診断・治療法を国民に提示することを主目的とした。また、診断基準や診療指針の作成、改訂のための基盤的研究として、全国調査による疫学研究並びに施設臨床研究を行った。実施に際しては種々の研究指針を遵守し、関連学会と連携の上、行った。

B. 研究方法

1) 各種副腎疾患の診断基準、重症度分類の作成

過去、存在する診断基準や小児慢性特定疾患で現存する診断基準を再考、修正する形で、診断基準の原案を作成した。平成26年11月20日(木)に横浜にて開催した班会議にて診断基準や重症度分類の原案を班員全員の合議で検討した。さらにその後のメール会議等を通じて、修正を重ね、最終案を作成した。

2) 全国疫学調査(副腎偶発腫の長期予後)

副腎偶発腫は副腎疾患の中で最も多い疾患で、近年の画像診断の進歩と検診が普及した結果、副腎偶発腫の発見頻度が激増している。平成11年度より5年間にわたり、当研究班の研究事業として、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。その間に報告を受けた3,678例の集計結果をもとに、本邦における副腎偶発腫の現状を報告した。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にする目的で、今回、以前の副腎偶発腫全国疫学調査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(一城、上芝、三宅、

柳瀬)。

3) 施設臨床研究

(1)原発性アルドステロン症(PA)における副腎分葉内支脈採血(ATS)を用いた診断精度に関する研究(西川)

ATSで診断したPA300例の副腎中心静脈血中アルドステロン(A)、コルチゾール(C)濃度を使用し、副腎静脈採血法(AVS)の精度を検討した。さらに4種のPA確認試験の精度を検討した。

(2)微小アルドステロン腺腫(APA)におけるKCNJ5変異の検討(武田)

本邦ではアルドステロン産生腺腫(APA)におけKCNJ5遺伝子変異が高率に報告され、同変異の有無による臨床的差異も指摘されている。微小(micro)APAにおけるKCNJ5の遺伝子変異に関する報告は少なく、その臨床像も明確ではない。CT及びAVSにて部位診断し、CYP11B1、B2、CYP17の抗体染色を含め組織学的にAPAと診断された24例(microAPA 9例(男4例),macroAPA 15例(男8例))を対象とし、患者白血球及び腫瘍組織からDNAを抽出、direct sequence法によりKCNJ5遺伝子の解析を行った。

(3) PAの血中アルドステロン濃度のACTH依存性に関する検討(曾根)

PAの血中アルドステロン濃度はACTHに依存して日内変動するとされているが、詳細な検討成績は少ない。本研究では、PAの血中アルドステロン濃度の内因性ACTHに対する依存性と概日リズムの関連について検討した。PA疑いで受診した73例の患者について、非PA群、アルドステロン産生腺腫(APA)群、特発性アルドステロン症(IHA)群の3群に分け、早朝、深夜、1mgデキサメタゾン抑制後

の血中アルドステロン濃度とその変化率について検討した。

(4) 新生児アルドステロン分泌不全症の診断基準作成に関する臨床的検討 (長谷川)

在胎週数別生後1週尿のアルドステロン代謝物基準範囲設定を目的とし、内分泌学的に異常のない在胎25-41週新生児の生後1週の2944件の尿ステロイドプロファイルをガスクロマトグラフ質量分析法により解析した。随時尿tetrahydroaldosterone (THAld)、aldosterone (Ald)を測定(mg/g creat)し、1在胎週数別にTHAld、Ald中央値を求め、Kruskal-Wallis多重比較 ($p < 0.05$)を行った。また、在胎23-36週新生児についてLCMSMSによる生後4日血中Aldと生後4日尿中THAld または尿中Aldとの相関を在胎週数別に求めた。

(5) 健常男性における血中コルチコステロイド分画の検討(宗)

コルチゾール(F)は、視床下部-下垂体-副腎系の制御下に複数のステップを経て合成され、作用に際しては受容体前のコーチゾン(E)への局所代謝も重要な役割を果たす。交叉反応や測定誤差を克服できるLC-MS/MS法を用いて中間生成物を定量し、各ステロイド合成酵素活性とF~E間代謝状態を把握し、調節系との関係を総体的に解析することを目的とし、健常男性における血中コルチコステロイド分画の検討を行った。

(6) 副腎性サブクリニカルクッシング症候群における動脈硬化と骨代謝の関連 (高柳)

副腎性サブクリニカルクッシング症候群(SCS)は、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの心血管イベントのリスク因子を高率に合併

する。SCS患者の非侵襲的血管機能評価を行った。

(7) 副腎性subclinical Cushing症候群(SCS)診断における0.5mgデキサメタゾン抑制試験(DST)および21時血中コルチゾール値に関する検討 (柳瀬) : 副腎性SCSやsubclinical Cushing病(SCD)の診断にはコルチゾール分泌の自律性の判定のため、DSTが実施される。現在、本邦のSCSおよびSCDの診断基準上、SCSでは1mgDSTが³⁾、SCDでは0.5mgDSTが提唱されている。診断基準の統一化の可否を検討する目的での検討目的でSCSのスクリーニングに0.5mgDSTが適応できるか検討した。またSCSにおいて深夜血中コルチゾール高値は診断上重要な所見であるが、21時、23時の血中コルチゾール値について、比較検討された成績はなく、本研究ではそのことも目的とした。対象として、0.5mg/1mgDSTの両者を同時期に施行した128例(A群)、21時/23時血中コルチゾール値を同日に測定した32例(B群 : AとBは一部重複)で検討した。

(8) 副腎皮質癌に関する研究(笹野) : 副腎皮質癌におけるKi67標識率は腫瘍の良悪性の鑑別診断のみならず、最も重要な臨床的予後因子の一つとしても報告されている。しかしKi67標識率の測定方法における均霑化は未だなされていない。今回、副腎皮質癌症例でKi67標識率の自動解析装置による解析(DIA:digital image analysis)、及び、目視による解析(MA>manual analysis)を行い、様々な方法で比較検討した。1990年から2013年に切除された副腎皮質癌18例(東北大学8例、福島県立医科大学4例、浜松医科大学5例)に対して、Ki67標識率の測定をhot spot法と

average法で行い、更に両者をMAとDIAを行い、臨床的因子やWeissの基準との相関性について比較検討した。

C. 結果, D. 考察

1) 各種副腎疾患の診断基準、重症度分類の作成

(1) 副腎不全症 (アジソン病、先天性副腎低形成症、ACTH不応症、先天性副腎過形成症)

厚労省副腎班と日本内分泌学会が連携して「副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断基準と治療指針作成」(委員長:柳瀬)を作成した。厚労省副腎班の班員による査読終了後、日本内分泌学会に提出し、理事会承認後、日本内分泌学会(理事長:松本 俊夫)のHPに平成26年10月14日より公開した。また、副腎不全症のアジソン病、先天性副腎低形成症、先天性副腎過形成症の3疾患が、8月末に先行助成の指定難病110疾患の中に選定されたことを受けて、上記診療指針を内容に反映させた形で、3疾患の診断基準と重症度分類を作成した(診断基準・重症分類の項を参照)。また、ACTH不応症は病態的には副腎低形成と副腎不全症を起こすが、成書によっては先天性副腎低形成に分類されている場合もあれば、されていない場合もある。ACTH不応症に関しても診断基準を作成した(診断基準・重症分類の項を参照)。平成26年11月20日(木)に横浜で開催した本班班会議での種々診断基準や重症度分類の検討、討議、その後のメール会議を通じて、上記疾患群の最終診断基準、重症度分類を作成した。

(2) 褐色細胞腫

2012年に成瀬班で作成した診断基準、診療指針が11月20日(木)の班会議にて検討した

結果、そのまま承認された。また新たに褐色細胞腫・パラガングリオーマの重症度分類案を作成し、同班会議で討議、承認された(診断基準・重症分類の項を参照)。

(3) 原発性アルドステロン症 (PA) :

PAは、我が国独自の診療指針(原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン2009)が既に提示されているが、現在、内分泌学会臨床重要課題として、一般医家向けに「PAガイドライン実施の実態調査と普及に向けた標準化に関する検討」(委員長:成瀬)に関する指針作成が進行中である。その進行状況や結論を見極めて改訂等を検討することとし、本年度は2009年版の指針をそのまま踏襲する形とした。一方、PAの重症度分類に関しては、本年の班会議で討議した。手術治療例が存在することから治療後経過を見据えた形の重症度分類の作成しか困難であるとの結論に達した。改訂の余地は残るものの、現段階で最善と判断する重症度分類を作成した(診断基準・重症分類の項を参照)。

2) 副腎偶発腫の長期予後に関する全国疫学調査 (一城、上芝、三宅、柳瀬)

昨年度は回答率50.1%にあたる1,841例の報告があり、前年度の報告書にその詳細を報告した。しかしながら、約半数の回答率しかなく、より正確な予後調査結果を得るため、昨年度未報告であった施設・症例に対し本年度再度の調査依頼をした。その結果、698例の追加報告が有り、昨年度と併せて最終的に269施設より2,594例の回答があった。うち白紙回答症例151例を除き、最終的に有効回答症例として回収率66.5%にあたる2,443例の報告があった。NFAと考えられる症例でも経過観察期間は3年以上、可能であれば10年

間とすべきで、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、副腎偶発腫に脳・心血管障害および悪性腫瘍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。

3) 施設臨床研究

(1) 原発性アルドステロン症(PA)における副腎分葉内支脈採血(ATS)を用いた診断精度に関する研究 (西川)

ATSにより術前のPAサブタイプ診断が可能となった。ATS施行時の中心静脈血中A,C濃度で検討したところ、A/C比を左右で比較する基準よりACTH後A>14000pg/mlでA過剰分泌を診断するAVS基準が最も精度が高かった。また4種の確認試験ではACTH試験が最も精度に優れていた。PAの診断は一次スクリーニング検査で低レニン性高A血症を確認し、ACTH試験でA過剰分泌を確認し、ACTH刺激後A値を用いたAVSによる診断するアルゴリズムが有用と考えられた。

(2) 微小アルドステロン腺腫 (APA) におけるKCNJ5変異の検討 (武田)

microAPAでは78%にKCNJ5の遺伝子変異が存在し、macroAPAでは87%であった。KCNJ5変異を有するmicroAPAとmacroAPAの臨床的検討では、血清カリウム値がmicroAPA(平均4.0mEq/L), macroAPA(平均3.2 mEq/L)とmacroAPAで有意に低値であった。年齢、血漿アルドステロン濃度、血漿レニン活性、収縮期及び拡張期血圧には差を認めなかった。APAにおけるKCNJ5の遺伝

子変異は欧米では4割程度の頻度であるが、日本では6割~8割と報告されており、今回の検討でもmacroAPAにおいて87%の頻度で遺伝子変異が見出された。またmicroAPAでも78%と高率に変異が存在していた。microAPAの成因に関しては不明な点も多いが、少なくともKCNJ5の遺伝子異常を有するものに関しては同一である可能性が示唆された。microAPAの成因に関しては遺伝子学的検討も含め網羅的な検索が必要である。

(3)PAの血中アルドステロン濃度のACTH依存性に関する検討 (曾根)

早朝から深夜への血中アルドステロン濃度の変化率を比較すると、非PA群は深夜で早朝の72%、IHA群では73%、APA群では70%と、全群で日内変動を認め3群間で差を認めなかった。一方、1mgデキサメタゾン抑制試験後の血中アルドステロン濃度は、非PA群では前値の87%、IHA群では76%、APA群では49%への低下を認め、APA群で他群に比べ有意に低下率が高かった。アルドステロンの内因性ACTHに対する依存性はAPA群でIHA群に比べ有意に高いにもかかわらず、その日内変動には差がないという結果から、ACTH以外にもアルドステロン概日リズム制御因子が存在し、その働きがIHAとAPAでは異なる可能性が示唆された。

(4)新生児アルドステロン分泌不全診断基作成に関する臨床的検討 (長谷川)

THAld: 生後1週中央値は、在胎37週以前0.05-0.11で横ばい(25-37週中央値0.06)、在胎38週以降有意に増加し、在胎41週に0.26になった。Aldもほぼ同様の成績であった。生後1週尿アルドステロン代謝は、正期産児においては在胎週数別に、早産児にお

いては、在胎25-36週共通の参照値を呈示することを提案する。

在胎28週以降、尿中THAldは血中Aldと有意に相関した。在胎28-36週において、尿THAldによりAld分泌能をある程度推測可能と考える。

(5) 健常男性における血中コルチコステロイド分画の検討(宗)

健常男性158例において、17-hydroxypregnenolone(17OHP5)・DHEA・progesterone(P4)・17-hydroxyprogesterone(17OHP4)・11-deoxy-F(S)・F・EをLC-MS/MS法により測定し、年齢やACTHとの関連を解析した。17OHP5及びDHEASは年齢と負に相関した。ACTHとは、 $DHEA < F < S < 17OHP5$ の順に強く正に相関した。各ステロイド合成・代謝酵素活性をproduct/precursor比で判断すると、年齢は 3β HSD活性と正相関したが³、17-hydroxylase活性・17,20-lyase活性とは有意な相関は見られず。ACTHとは、 11β -hydroxylase活性 $< 3\beta$ HSD活性 $< 17,20$ -lyase活性の順に強く負に相関し、21-hydroxylase活性や11-oxoreductase活性は弱く正相関した。ACTHはより上流の中間生成物と強く相関し、酵素活性との負相関は生理的なfeedback機構の存在を示すが³、巧妙な調節系の存在も推察される。

(6) 副腎性サブクリニカルクッシング症候群における動脈硬化と骨代謝の関連(高柳)

動脈の硬さの指標であるbaPWVとCAVIが³、非機能性副腎腫瘍患者と比較して高い傾向にあった。SCS患者において、baPWVおよびCAVIは、早朝血中コルチゾールおよび血清カルシウムと正の相関、骨代謝マーカ-

負の相関を認めた。また、大動脈石灰化指数と、早朝コルチゾールおよび血清カルシウムが正の相関を認めた。以上の結果より、SCS患者におけるコルチゾール分泌過剰が³、低骨代謝回転をもたらし、動脈硬化を促進することが示唆された。また、SCS患者において、早朝コルチゾール、骨代謝マーカー、血清カルシウムが³、動脈硬化(血管石灰化)の予測因子になることが示唆された。

(7) 副腎性subclinical Cushing症候群(SCS)診断における0.5mgデキサメタゾン抑制試験および21時血中コルチゾール値に関する検討(柳瀬)

0.5mg/1mgDSTにおける血中コルチゾール値の相関を検討した。0.5mgDSTでの血中コルチゾール値をy、1mgDSTでの値をxとした場合、128例全例での近似直線は $y=0.95x+1.11$ ($R^2=0.75$)、非SCS/CS例117例のみでの近似直線は $y=1.84x+0.42$ ($R^2=0.32$)で、現行SCS診断基準の1mgDSTのコルチゾール $3.0\mu\text{g/dl}$ は0.5mgDSTで $4.0\mu\text{g/dl}$ (128例全例で検討)、 $5.9\mu\text{g/dl}$ (非SCS/CS例のみで検討)に相当した。いずれのカットオフ値を採用した場合でも1割前後の偽陽性が生じた。一方現行診断基準でSCS/CSと確定診断された11例では、コルチゾール $\geq 4.0\mu\text{g/dl}$ は全例で満たしていた。0.5mgDSTでコルチゾール $\geq 5.9\mu\text{g/dl}$ のカットオフ値では偽陰性が多く、コルチゾール $\geq 4.0\mu\text{g/dl}$ の方が適切と考えられた。

21時コルチゾール値と23時コルチゾール値それぞれと1mgDSTのコルチゾール値の相関を検討した。21時 ($R^2=0.42$)、23時 ($R^2=0.53$)いずれも有意な相関が見られた。また、21時、23時コルチゾール値について5未満と5以上の2群に分けてそれぞれの群にお

ける1mgDSTのコルチゾール値を比較した結果、21時に関してはコルチゾール \geq 5群で有意に1mgDSTコルチゾールが高値であった。同様の解析を23時に関しても実施したが有意な差を認めなかった。0.5mgDSTにおける血中コルチゾール \geq 4.0 μ g/dlおよび21時血中コルチゾール値高値はそれぞれコルチゾール分泌自律性を反映した結果を示しており、SCSの診断に適用できる可能性が示唆された。

(8) 副腎皮質癌に関する研究(笹野)

副腎皮質癌におけるKi67標識率はhot spotにおいて平均よりも有意に高値であり、hot spotでは臨床的予後やWeissの基準と有意な相関性を示した。また、DIAによるKi67標識率はhot spot・average双方において、MAとの有意な相関を示した。DIAによるKi67標識率の解析は解析時間の短縮・再現性の向上という長所がある一方で、パラメータ設定が手動に近い点、炎症性細胞等の非腫瘍細胞を含んで測定してしまう点等が実際の臨床検体では問題になる。

(倫理面への配慮) 疫学研究および遺伝子解析研究では各倫理指針を遵守した。必要な場合には、各研究施設において倫理委員会や臨床研究審査会の承認を得て行った。

E. 結論

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究を様々な観点から行い、多くの成果が得られた。これらは本領域の病態の理解、新たな診断法や治療法の開発に有用と考える。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

刊行成果参照

H. 知的所有権の出願・取得状況

特になし

IV. 診断基準・重症度分類

平成26年度難治性疾患政策研究事業

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」で策定した診断基準、重症度分類一覧

<診断基準>

先天性副腎酵素欠損症

- ・ 21-水酸化酵素欠損症 (21-hydroxylase deficiency)
- ・ リポイド副腎過形成症 (Congenital lipoid adrenal hyperplasia)
- ・ 3 β -ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症 (3 β -hydroxysteroid dehydrogenase deficiency)
- ・ 11 β -水酸化酵素欠損症 (11 β -hydroxylase deficiency)
- ・ 17 α -水酸化酵素欠損症 (17 α -hydroxylase deficiency)
- ・ P450酸化還元酵素欠損症 (P450 oxidoreductase deficiency)
- ・ アルドステロン合成酵素欠損症 (Aldosterone synthase deficiency)

先天性副腎低形成症

- ・ DAX-1異常症
- ・ SF-1/Ad4BP異常症
- ・ IMAge症候群

ACTH不応症

アジソン病

<重症度分類>

副腎不全症：上記疾患群のうち副腎不全症を呈するもの

<その他の診断基準、重症度分類>

偽性低アルドステロン症

グルココルチコイド抵抗症

褐色細胞腫・パラガングリオーマ

原発性アルドステロン症

21-水酸化酵素欠損症 (21-hydroxylase deficiency)

診断基準

臨床症状

1. 副腎不全症状

哺乳力低下、体重増加不良、嘔気・嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。

2. 男性化徴候

女児における陰核肥大、陰唇癒合、共通泌尿生殖洞。女性における多毛。

男子における伸展陰茎長の増大。男性における無精子症。

3. 皮膚色素沈着

全身のび慢性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

4. 低身長

男女とも副腎アンドロゲンの過剰は早期身長発育を促すが、早期骨端線閉鎖により最終的には低身長をきたす。

検査所見

血清17-OHP (17-OH progesterone) の高値

参考検査所見

1. 尿中PT高値 (注1)

2. 尿中Pregnanetriolone (Ptl; 21-deoxycortisone代謝物) 高値。

尿中11-hydroxyandrosterone/pregnenediol (11-OH androstenedione/pregnenolone代謝物比) 高値 (注2)。

3. 血漿ACTH高値

4. PRA高値

5. 低Na血症、高K血症

染色体検査

遺伝子診断

P450c21遺伝子 (*CYP21A2*) の異常

除外項目

- ・ 3β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症
- ・ P450オキシドレダクターゼ(POR)欠損症
- ・ 11β -水酸化酵素欠損症

(注1) 新生児期においては特異性が低い。

(注2) 国内では尿Ptlはガスクロマトグラフ質量分析－選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイル（保険未収載）で測定可能であり、診断に有用である。いっぽう、ガスクロマトグラフ法では偽高値となる。

<診断基準>

除外項目を除外した上で、

- ・ 臨床症状を認め、新生児マススクリーニングで17-OHP高値が認められれば診断可能。
- ・ 副腎不全、塩喪失状態を認めない男性化徴候を認める女児では血清17-OHP高値であれば診断可能。ただし、血清17OHP-RIA法の在胎週数別、年齢別基準範囲は必ずしも確立していない。
- ・ 副腎不全、塩喪失状態を認めない男児では血清17-OHP高値で色素沈着を認める場合は診断可能。ただし、血清17OHP-RIA法の在胎週数別、年齢別基準範囲は必ずしも確立していない。
- ・ 新生児期に臨床症状を認めない男児、女児において血清17-OHP上昇のみの場合には、偽陽性、一過性高17-OHP血症、あるいは非古典型の可能性がある。（とくに早期産児の場合偽陽性が多いことに注意）。ガスクロマトグラフ質量分析－選択的イオンモニタリング法による尿Ptlにより鑑別診断可能である。

リポイド副腎過形成症 (Congenital lipid adrenal hyperplasia)

診断基準

臨床症状

1. 副腎不全症状

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. 皮膚色素沈着

全身のび慢性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

3. 外性器所見 (注1)

ほぼ全例女性型外性器。

参考検査所見

1. 画像検索による副腎皮質の腫大 (注2)

2. 血漿ACTH高値

3. PRA高値

4. 尿中ステロイドプロフィールにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下。特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値 (注3)

5. 低Na血症、高K血症

染色体検査

遺伝子診断

- ・ Steroidogenic acute regulatory protein (StAR) 遺伝子の異常 (90%以上の症例で同定される)
- ・ コレステロール側鎖切断酵素 (P450_{scc}) 遺伝子 (CYP11A) の異常

除外項目

- ・ 先天性副腎低形成症
- ・ ACTH不応症
- ・ 21-水酸化酵素欠損症
- ・ 3β水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症