

2015/0094A

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27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 柳 瀬 敏 彦

平成28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	17
・アルドステロン合成酵素欠損症（重症度分類）	
・副腎性クッシング症候群（診断基準・重症度分類）	
V. 診療指針	23
VI. 分担研究報告書	81
1. 副腎偶発腫長期予後調査最終報告　－平成27年度報告－	
非機能性腺腫およびコルチゾール産生腺腫におけるメタボリック症候群	
パラメータの長期予後　－副腎偶発腫長期予後調査より－	83
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. 低濃度域血中コルチゾール測定標準化に伴う副腎性サブクリニカルクッシング	
症候群診断の再検討	92
	柳瀬 敏彦
3. 副腎腫瘍に対するデキサメタゾン（Dex）	94
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院	
	方波見 卓行
VII. 会議記録	97
VIII. 研究成果の刊行に関する一覧表	109

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、平成27年度は2年目になります。平成27年1月1日より新しい難病法の施行が開始され、この時点で110疾病（第一次）の指定難病の中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疾患が選定されました。また、平成27年7月の時点で新たに196疾病（第二次）が追加選定され、その中に副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）不応症が選定されました。以上の情勢を受けて、本班の活動も疾患の実態把握に努め、これまでの研究成果を踏まえた上で、上記4指定難病をはじめ、種々の副腎疾患の適切な診断基準、診療指針、重症度分類の作成を主眼とし活動しています。本年度は、未作成であった上記の指定難病4疾患の診療指針の作成を中心に行いました。本班の活動においては、関連学会との緊密な連携も求められていますが、平成27年度に日本内分泌学会、日本小児内分泌学会等と連携して、「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」を日本内分泌学会雑誌に刊行し、副腎不全症を呈する上記の4指定疾患に対応できる環境を整えています。また平成27年度は、平成7年度以来、改訂されていなかった副腎性クッシング症候群の診断基準と重症度分類を新たに作成しました。

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、疫学研究やその臨床研究も推進する方向で活動しています。本班の活動は、1年単位となりましたが、平成28年度の課題も見据えた臨床研究を行っており、一部、その成果を報告書に掲載しております。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4回市民公開講座も東京にて開催させていただきました。今後も継続して患者様の声を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28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	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	独立行政法人労働者健康福祉機構横浜労災病院	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	自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科	教授
	勝又 規行	国立研究開発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	講師
	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糖尿病・内分泌・栄養内科	講師
	佐藤 文俊	東北大学大学院医学系研究科 難治性高血圧・内分泌代謝疾患地域連携寄附講座	特任教授
	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疫学・予防医学講座	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	

（注）研究が採択された場合については、当該資料についてはホームページ等で公開する予定です。
事務局部分の所属等欄については、住所、電話、FAXについても記載すること。
経理事務担当者については、電話、FAX、E-MAILについても記載すること。
事務局と経理事務担当者の所属等欄が同一の場合は、同上と記載すること。
字体はMS明朝で統一すること。
研究班名は「研究課題名＋班」とすること。
表題は14ポイント、表題以外は11ポイントで統一すること。
ホームページ掲載時では「事務局」及「経理事務担当者」は、非公開といたします。

Ⅲ. 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(H27－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】

平成27年1月よりの難病法の施行を受けて、副腎疾患の中で指定難病に選定された副腎不全症のアジソン病、先天性副腎低形成症、先天性副腎酵素欠損症、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）不応症について、平成26年度に作成した診断基準、重症度分類を含め、診療指針を作成した。また、これら副腎不全症をきたす疾患全体の診療指針として、厚労省副腎班と日本内分泌学会等が連携して「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」を刊行した。また、新たな指定難病の候補疾患として、偽性低アルドステロン症、グルココルチコイド不応症の診療指針も作成した。一方、本分野が抱える問題点やニーズも考慮して、平成7年度以来、改訂されていなかった副腎性クッシング症候群の診断基準と重症度分類を新たに作成した。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、副腎偶発腫の長期予後に関する全国疫学調査のサブ解析やPAやサブクリニカルクッシング症候群の診断、病態に関する研究等を行った。

【研究分担者】

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：自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科教授
勝又 規行：国立研究開発法人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講師
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糖尿病・内分泌・栄養内科講師
佐藤 文俊：東北大学大学院医学系研究科
難治性高血圧・内分泌代謝疾患地域連携寄附講座特任教授
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疫学・予防医学講座教授

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) 各種副腎疾患の診療指針、重症度分類の作成

副腎不全症のアジソン病、先天性副腎低形成症、先天性副腎酵素欠損症、ACTH不応症の4疾患に関して、平成27年11月20日（金）に横浜で開催した本班班会議で、診療指針を検討、討議、その後のメール会議を通じて、上記疾患群の最終診療指針を作成した。また、指定難病となった副腎酵素欠損症のうち、アルドステロン合成酵素欠損症に関しては、他の副腎酵素欠損症と異なり、唯一、hydrocortison補充療法でなく、fludrocortisone補充療法であるため、より適切な重症度分類として、本年度、新たに作成した。なお、指定難病となった副腎不全症のアジソン病、先天性副腎低形成症、先天性副腎酵素欠損症、ACTH不応症の4疾患に関して診断基準、重症度分類の学会承認は得たが、診療指針の学会承認はまだである。

2) 全国疫学調査（副腎偶発腫の長期予後）：非機能性副腎腺腫とコルチゾール産生腫瘍における代謝面の評価

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11～15年度に行った全国副腎偶発腫の疫学調査により報告を受けた3,672例の集計結果をもとに、本研究班において長期予後追跡調査を施行した。最終的に2,594例の回答があり、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。これらのうち、ホルモン非産生腺腫（NFA）と潜在性クッシング症候群を含むコルチゾール産生腺腫（CPA）におけるメタボリック症候群関連疾患のサブ解析を行った。（一城、上芝、三宅、柳瀬）。

3) 施設臨床研究

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4施設から施設臨床研究が発表された（副腎班会議抄録内容を参照）

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）

副腎不全症のアジソン病、先天性副腎低形成症、先天性副腎酵素欠損症、ACTH不応症の4疾患に関して、平成27年11月20日（金）に横浜で開催した本班班会議で、診療指針を検討、討議、その後のメール会議を通じて、上記疾患群の最終診療指針を作成した。また、指定難病となった副腎酵素欠損症のうち、アルドステロン合成酵素欠損症に関しては、他の副腎酵素欠損症と異なり、唯一、hydrocortison補充療法でなく、fludrocortisone補充療法であるため、より適切な重症度分類として、本年度、新たに作成した。なお、指定難病となった副腎不全症の

アジソン病、先天性副腎低形成症、先天性副腎酵素欠損症、ACTH不応症の4疾患に関して診断基準、重症度分類の学会承認は得たが、診療指針の学会承認はまだである。

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)の最終版を平成27年9月に日本内分泌学会、厚生労働省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」班が合同で出版した(日本内分泌学会雑誌91 (suppl) 1-78, 2015)。

(2) 偽性低アルドステロン症

新たな指定難病の追加候補疾患として、平成26年度作成の診断基準や重症度分類を盛り込んだ本疾患の資料を厚生労働省に提出した。

(3) グルココルチコイド抵抗症

新たな指定難病の追加候補疾患として、平成26年度作成の診断基準や重症度分類を盛り込んだ本疾患の資料を厚生労働省に提出した(資料4)。

(4) 副腎性クッシング症候群

後述のSCSの診断基準の改定を予定していることから、その本体疾患である副腎性クッシング症候群の診断基準(H8年副腎班作成)の改訂の必要性が生じた。副腎性クッシング症候群は近年、protein kinase A を活性化する種々のシグナル系の体細胞変異が病因として明らかにされている。本年度、そのような成因解明の進歩も盛り込んだ新たに診断基準と重症度分類を作成した。

(5) 褐色細胞腫

新たな指定難病の追加候補疾患として、平

成26年度作成の診断基準や重症度分類を盛り込んだ本疾患の資料を厚生労働省に提出した。診療指針は既に2012年に作成されたものが存在し、踏襲する。

(6) 原発性アルドステロン症 (PA)

新たな指定難病の追加候補疾患として、平成26年度作成の重症度分類を盛り込んだ本疾患の資料を厚生労働省に提出した(資料4)。PA診療の標準化を目指した日本医療研究開発機構「原発性アルドステロン症の診療の質向上に資するエビデンス構築」(主任研究者：成瀬光栄)が進行中であり、その進展を待つて、新診断基準の作成を試みる。

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)

非機能性副腎腺腫(NFA)およびコルチゾール産生腺腫(CPA)の患者背景はそれぞれ、1298例(53.1%)、283例(11.6%)で、平均年齢は 60.0 ± 11.7 歳および 55.5 ± 12.8 歳、性別男/女は56.0/44.0%および30.3/69.8%、診断時腫瘍径は 2.3 ± 1.2 および 2.8 ± 1.0 cm、手術施行率は68.2%および26.2%であった。診断時血圧は $136.0 \pm 21.3/79.3 \pm 13.5$ および $144.6 \pm 22.6/83.9 \pm 13.7$ mmHg、診断時高血圧症ありが43.8%および61.9%、降圧薬内服状況も3剤以上でコントロール不良の割合は3.2%および9.3%で、いずれもCPAで有意に高値であった。しかし、直近では3剤以上でコントロール不良の割合は1.8%および4.5%と改善していた。診断時空腹時血糖は 109.6 ± 35.3 および 119.9 ± 58.7 mg/dlで、耐糖能異常が27.3%および36.0%に認められ、CPAで有意に高値であった。直近では耐糖能が改善したとされたのは12.5%および30.8%で有意差はなかったが、

CPAでの改善が多い傾向にあった。診断時高LDL-C血症の有無は8.7および25.0%で、CPAでは27.7%で改善したと報告されたが、NFAでの報告は2例にとどまった。CPAはNFAに比較して有意に若年で女性に多く、診断時腫瘍径は大きく、約3倍の手術率であった。メタボリック症候群関連疾患については、診断時においてCPAでいずれも高頻度で高値であった。一方、直近ではいずれも有意差が消失しており、手術とともに、降圧薬、スタチンおよび血糖降下薬の投与によりメタボリック症候群関連疾患の治療介入により、コントロールが改善しているものと考えられた。

3) 施設臨床研究

(1) サブクリニカルクッシング症候群(SCS)の診断基準改定に向けた臨床研究

新基準案の作成に向けたエビデンス構築を目的に、多施設共同臨床研究(福岡大学、九州大学、大阪大学、千葉大学、弘前大学、聖マリアンナ医科大学、浜松医科大学)として、各施設の持ち寄り症例(副腎腫瘍530例)のデータベースの構築が、完了した。本年度は、コルチゾールアッセイキットの標準化により(それぞれの施設のアッセイキットを桑らが報告した補正式を用いて補正)、現行のSCSの診断(1mgDSTの血中コルチゾール $3\mu\text{g/dL}$ 以上、あるいは $1.8\mu\text{g/dL}$ 以上)に与える影響を本データベースを用いて検討した。対象は標準化のための補正式が存在するECLIA法(ロシュ・ダイアグノステックス)294例とCLEIA法(シーメンス)124例を対象に検討した。その結果、桑らの校正式で校正を行った場合、一部のSCS例においてSCSが非SCSと診断が変わったが、非SCS例は全例非SCS例のままであった。1mgDSTのコルチゾール値が現行基準で $3.0\sim 3.3\mu\text{g/dL}$ 、

新基準案で $2.0\sim 2.3\mu\text{g/dL}$ の症例でSCS→非SCSと診断が変わったがそれらの症例でも深夜血中コルチゾールが高値の例が多く、他所見を参考に総合判断が可能と思われた。校正前後の診断一致率はいずれの診断基準を用いても96%以上と高かった。低濃度域の血中コルチゾール値を診断に用いるSCSの診断基準の提示においては基準値を示した診断基準の提示と同時に、ごく一部の境界領域の症例については参考としての補正式の提示と同時に、測定値の解釈に関する注釈を加える方法を考慮する予定である。

(2) 副腎腫瘍に対するデキサメサゾン(Dex) 負荷量と血中濃度測定の検討(方波見)

0.5mgあるいは1mg dexamethasone(DEX) 投与時の薬物動態が報告され、ACTH抑制の観点からの1mgDSTの臨床的意義の高さが報告され、診断基準の作成における負荷試験の選択(0.5mgDST vs 1mgDST)に貴重なエビデンスを提供した。

(3) 原発性アルドステロン症(PA)の新しい病理組織学的分類(笹野、佐藤)

アルドステロン合成酵素であるCYP11B2の陽性細胞の局在から片側性CT陰性PAの分類を病理学的に試みた。CT-negativeのPAで臨床診断にて手術切除された15例において免疫組織化学的検討がなされた。その結果、アルドステロン合成が球状層全体かあるいは過形成性結節に局限するタイプに分類可能であった。前者はいわゆるDHMNに、後者はUMNに相当すると推定された。

(4) アルドステロン測定の標準化(西川)

現在、アルドステロン(A)の測定におい

ては標準化物質がなくその測定法が標準化されていない。そのため、アルドステロン測定のための標準化委員会が設置されこの問題が検討された。ID/MS（同位体希釈質量分析法）を用いたID-LC/MS/MSにより、シグマ社製Aの純度を確定した。健常人血清にシグマ社製Aをスパイクし、血清標準物質候補品を調製し、さらにID-LC/MS/MSで認証値を決定した。200～800pg/mLの3濃度のA血清標準物質をLC-MS/MSとA測定キット（RIA 1種、nonRIA 3種）の5種で測定し各々の校正式を算出した。LC-MS/MS測定値を対照とし、5施設で採取した患者血液を5種の測定法で測定し、比較対照法によりLC-MS/MSとA測定キット4種の相関性を検討した。A血清標準物質候補品のID-LC/MS/MS（X）とLC-MS/MS（Y）の相関性は $r=0.999$ 、 $Y=1.043X-5.9$ であった。高濃度検体を想定し調製した血清サンプルでは、5種の検査法での校正後の測定値は、平均値14,133pg/mL、CV20.9 %であった。

【結語】 A血清標準物質を用いて比較対照法と日常検査法を校正することで、日常診療でのA測定値の互換性は確保でき、標準化が可能であることが明らかとなった。

（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

- 1) アルドステロン合成酵素欠損症
・重症度分類

- 2) 副腎性クッシング症候群
・診断基準
・重症度分類

先天性副腎酵素欠損症の＜アルドステロン合成酵素欠損症＞についての重症度分類について

本症はコルチゾールの合成障害をきたさないため、副腎不全症の重症度判定の項目1)－3)には必ずしも該当しない。しかしながら、項目4)の「ステロイドを定期的に補充されている者」には、該当する。

一方、臨床病態から見た本症の重症度は、以下のような分類がより妥当と考えられ、本年度、改めて以下の重症度分類を作成した。

＜アルドステロン合成酵素欠損症＞

重 症：ミネラルコルチコイドの補充治療を必要とし、年1回以上の塩喪失症状を示し、入院治療が必要な場合

中等症：ミネラルコルチコイドの補充治療を必要とするが、入院治療が必要ない場合

軽 症：無症候で治療を必要としない。

※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。

副腎性クッシング症候群診断基準

1. 臨床症状（注1）

次の症候のいくつかがみられる。

- ①満月様顔貌 ②高血圧 ③中心性肥満・buffalo hump ④月経異常 ⑤伸展性皮膚線条（赤紫色）
- ⑥皮下溢血 ⑦筋力低下 ⑧ざ瘡（にきび） ⑨多毛 ⑩浮腫 ⑪糖尿病に伴う症状（視力障害、両上下肢のしびれ等）
- ⑫骨粗鬆症に伴う胸腰椎圧迫骨折による背部痛 ⑬精神異常 ⑭色素沈着 ⑮成長遅延（小児）

2. 検査成績

（1）一般検査成績

血液一般：白血球増加、白血球分画（相対的好中球增多、リンパ球減少、好酸球減少）

血液生化学：総蛋白低下、アルブミン低下、LDH上昇 血清カリウム低下

耐糖能異常（空腹時あるいは随時血糖高値、HbA1c高値）

（2）骨密度：低下（骨量減少、骨粗鬆症）

（3）内分泌学的検査所見

①コルチゾール過剰分泌の証明

1) 血中コルチゾール過剰分泌の証明（注2）

2) 尿中遊離コルチゾール排泄の増加（注3）

②血中コルチゾールの日内変動の消失：21－23時血中コルチゾール値が $5\mu\text{g/dl}$ 以上を示す

③ACTH分泌抑制の証明

1) 朝8－9時の血中ACTHの基礎値の低下（通常は 10pg/ml 未満）。

2) CRH負荷による血中ACTHの無－低反応

④デキサメタゾン抑制試験でコルチゾール分泌が抑制されない。（注4）

⑤画像診断による副腎病変の証明

1) 超音波検査、CT、MRIで副腎腫瘍や腫大を認める。（注5）

2) 副腎部に ^{131}I -アドステロールの集積増加を認める。（注6）

3. 除外規定（鑑別診断）

- ①クッシング病 ②異所性ACTH産生腫瘍または異所性CRH産生腫瘍 ③外因性糖質コルチコイドの投与

（注1）症候はおおよそ頻度の高い順に並べてあり、頻度の高い症候が多いほど診断は確実と考えられる。

（注2）本症では朝8－9時の血中コルチゾール基礎値 $20\mu\text{g/dL}$ 以上のことが多い。

エストロゲン投与下ではCBG高値により血中コルチゾールの高値を認めるため注意を

要する。

(注3) 施設基準値（通常20–100 μ g/日）の基準値上限の4倍以上の増加を認めることが多い。

(注4) デキサメタゾン（Dex）抑制試験の方法：Nugent法（迅速法）ではDex 1mgを午後11時に1回経口投与し、翌朝8–9時の血中コルチゾールを測定する。本症では、血中コルチゾールが5 μ g/dL以下に抑制されない。本症では高用量（8mg）Dex抑制試験でも血中コルチゾールの抑制を認めない。PPNADでは、高用量Dex抑制試験でコルチゾールの奇異性上昇を認める場合がある。高用量Dex抑制試験は、診断が明らかで鑑別診断の必要性がない症例や感染症リスクを増大させる可能性のある症例であてて行う必要はない。

(注5) 副腎腺腫病変以外に大結節性過形成（ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia, AIMAHまたはprimary macronodular adrenal hyperplasia, PMAHまたはbilateral macronodular adrenal hyperplasia, BMAH と呼称される）や原発性色素性副腎結節性異形成（primary pigmented nodular adrenal hyperplasia : PPNAD）などの病変が存在する。AIMAHやPPNADは通常、両側性。PPNADなどの小結節性病変の診断は困難な場合がある。

(注6) 片側性腺腫では片側取り込みと対側の取り込み抑制を認める。AIMAHでは両側取り込みに左右差を認める場合がある。PPNADでは、取り込みを認めない場合がある。

4. 遺伝子異常（診断には必須ではないが³、以下のような種々の体細胞変異が報告されている）
クッシング症候群副腎腺腫：PRKACA, GNAS, CTNNB1などMcCune-Albright 症候群：GNAS
Carney症候群におけるPPNAD：PRKAR1A ACTH非依存性結節性過形成 ARMC5, PDE8B, PDE11Aなど

ARMC5, armadillo repeat containing 5 ; CTNNB1, catenin beta-1 ; GNAS, guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating ; PDE, Phosphodiesterase ; PRKAR1A, protein kinase A regulatory subunit 1-alpha ; PRKACA, protein kinase A catalytic subunit alpha

（診断の基準）確実例：1, 2- (1) (2) (3) 及び3を満たすもの ほぼ確実例：1, 2- (3) 及び3を満たすもの

＜副腎性クッシング症候群の重症度分類＞

軽症：片側性副腎腫瘍によるクッシング症候群で、手術により合併症（糖尿病、高血圧、脂質異常症、骨粗鬆症等）を含めて根治が得られる。

中等症：副腎性クッシング症候群で、手術後も長期的な糖質コルチコイド補充療法（3年以上）または合併症（糖尿病、高血圧、骨粗鬆症等）の管理を必要とする。

重症：副腎性クッシング症候群で手術不能なため、合併症を含めた長期的な内科的管理を必要とする。

※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。

V. 診療指針

平成27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」班 作成の診療指針一覧

<指定難病>

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 Congenital adrenal hypoplasia

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

アジソン病 Addison's disease

副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)不応症

<指定難病以外の疾患>

偽性低アルドステロン症 Pseudohypoaldosteronism

- ・ 偽性低アルドステロン症 I 型
- ・ 偽性低アルドステロン症 II 型

グルココルチコイド抵抗症 Glucocorticoid resistance

副腎酵素欠損症

副腎皮質ではミネラルコルチコイド、グルココルチコイド、副腎性アンドロゲンが産生されている。副腎皮質酵素欠損症は、このステロイドホルモンを作る過程に関与する酵素が先天的に欠損することで起こる病気である。ステロイドホルモンが作られる過程には五つのチトクローム酵素 (P450) と3β-ヒドロキシステロイドデヒドロゲナーゼ (3β-HSD) の六つの酵素が関与している (図1)。したがって副腎皮質酵素欠損症として六つの病気があることになる。このうち、特にコルチゾールができないことにより、下垂体からACTH (副腎皮質刺激ホルモン) が過剰に分泌される結果副腎が過形成をきたすものを先天性副腎過形成症と呼ぶ。これにはリポイド過形成症、21-水酸化酵素欠損症、11β-水酸化酵素欠損症、17α-水酸化酵素欠損症、3β-HSD欠損症の五つの病気がある。その他、鉱質コルチコイドができないもので、過剰なACTH分泌過剰をきたさないものとして18-ヒドロキシラーゼ欠損症がある (表1)。遅发型を示すものは21-水酸化酵素欠損症、11β-水酸化酵素欠損症でみられている。さらに最近では21-水酸化酵素、17α-水酸化酵素活性がともに低下し、骨奇形を伴う酵素欠損症が解明された(P450 オキシドレダクターゼ欠損症)。各種ステロイドの欠乏や過剰に伴い、種々の病態を呈する (表1)。以下、各副腎酵素の欠損症について述べる。

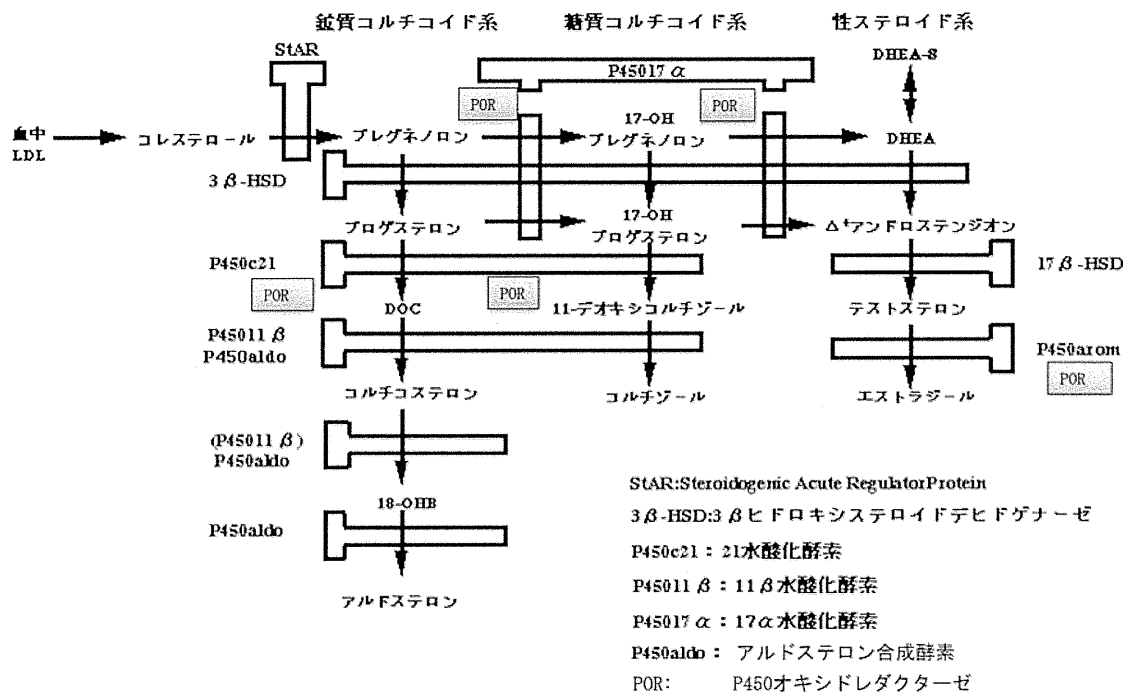


図1