

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究

主任研究者：柳瀬 敏彦
福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科

研究要旨

「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」（日本内分泌学会雑誌 91(suppl)1-78, 2015)の英語版に相当する英文論文(Endocrin J 63:765-784, 2016)を出版した。さらに、日本内分泌学会との連携下にサブクリニカルクッシング症候群(SCS)の新診断基準と新取り扱い目安を作成した。また、日本内分泌学会の臨床重要課題である「原発性アルドステロン症診療におけるコンセンサスステートメントの作成」(委員長:成瀬光栄)に関しても、学会、当班の連携下に発刊した。偽性低アルドステロン症の診断基準を含む診療指針並びに重症度分類を改訂した。

<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特別研究員
西川 哲男： 横浜労災病院内分泌・糖尿病センター部長
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医療センター教授
勝又 規行： 国立成育医療研究センター研究員
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・先端医療開発センター特任教授
曾根 正勝： 京都大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌・栄養内科特定准教授
佐藤 文俊： 東北大学医学系研究科腎・高血圧・内分泌科特任教授
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
大月 道夫： 大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科講師
三宅 吉博： 愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学教授

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目的とする。

B. 研究方法

副腎不全症の診療指針の英語版の作成にあたっては、診療ガイドライン作成委員会(日本内分泌学会雑誌91(suppl)1-78, 2015に掲載)の

メンバーと協議しながら進めた。また、最終作成原稿は、さらに本班研究者の間で、査読、改訂を行った。

副腎性サブクリニカルクッシング症候群の診断基準の作成にあたっては、エビデンス構築を目的として平成26-27年度に作成した副腎腫瘍 530例)のデータベース(ワーキンググループによる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、浜松医科大学の各施設の倫理委員会の承認下で実施)のデータ解析結果に関する委員会を

平成28年10月8日(土)、東京にて開催した。その協議内容や関連論文等を参考に、複数回のメール会議を経て、新診断基準案並びに取り扱い目安の原案を作成した。作成された原案は副腎班会議でその妥当性を議論、検証した。

偽性低アルドステロン症の診断基準を含む診療指針、重度分類の改訂に当たっては関連学会(日本小児内分泌学会、日本腎臓学会)と協議しながら、改訂作業を進め、最終的に本班の班会議で作成改訂案の妥当性を議論、検証した。

原発性アルドステロン症診療におけるコンセンサスステートメントの作成は日本内分泌学会の臨床重要課題(委員長:成瀬光栄先生)であり、学会主導で作成後、メール会議、本班班会議等で検証した。

C. 結果

(1) 副腎不全症(アシソン病、先天性副腎低形成症、ACTH 不応症、先天性副腎酵素欠損症:何れも指定難病)

厚労省副腎班と日本内分泌学会が承認・連携して出版した「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」(日本内分泌学会雑誌 91(suppl)1-78, 2015)の英語版に相当する英文論文を出版した(Endocrin J 63:765-784, 2016)。なお、上記副腎不全症を呈する指定難病の診断基準を含む診療指針は、日本内分泌学会の承認済みである。

(2) サブクリニカルクッシング症候群(SCS)

国際的な整合性等の観点から、長年、議論が続いているSCSの診断基準、取り扱いめやすの改訂、作成を行った。多施設共同の臨床研究から現行基準の1mgDSTの血中コルチゾール値 $3\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満の条件で非機能性副腎と判断される症例群の中で1mg DSTの血中コルチゾール値 $1.8\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の症例は何らかの合併症リスクを高率に内包することが示唆され、 $1.8\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上を非健常と判断するカットオフ値として採用した。多くの海外ガイド

ライン(GL)がこの基準をスクリーニング基準として採用しており、国際的な整合性にも配慮した。一方で、改訂に伴う国内の混乱を避ける意味で、現行の1mg DSTの血中コルチゾール値 $3.0\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の診断基準はそのまま残した。また、診断基準として、多くの海外の診療GLが、自律性の強さの観点から、1mg DST時の血中F値 $5\mu\text{g}/\text{dl}$ を単独でSCSの診断基準として採用している点も考慮し、1mgDST後の血中F値 $5\mu\text{g}/\text{dl}$ 単独でSCSの診断可能とした。このことは、今回の多施設共同研究においても、1mg DST後の血中F値 $5\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の条件では、ほぼ全例で陽性項目の何れかを全て満たすことから裏付けられ、付帯陽性項目の設定は基本的に不要と判断した。この1mgDST後の血中F値 $5\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の診断基準の設定は、SCS症例の手術是非を問う「取り扱いめやす」でも採用した。上記の内容を盛り込んだ診断基準案とその取り扱い目安案を2016年11月25日(金)の班会議で提示し、議論の末、了承が得られた。本診断基準の提示に際しては議論のプロセスが分かるように、解説も提示した。本診断基準案、取り扱い目安案は、本班の学会承認を得るために日本内分泌学会に提出中である(資料1)。

なお、副腎偶発腫瘍の診療指針作成も予定していたが、2015年3月に泌尿器学会・日本病理学会・日本医学放射線学会・日本内分泌学会・日本内分泌外科学会を中心に取りまとめられた副腎腫瘍取り扱い規約(日本内分泌外科学会編(金原出版)1-123, 2015)が既に発刊されていることから、混乱を避けるため、新たな作成は取り止めた。その代わりに、SCSの副腎腫瘍の取り扱い目安では、副腎腫瘍取り扱い規約2015で提言を取り入れた。すなわち、副腎腫瘍か副腎癌である可能性に配慮した手術選択の重要性に関して、腫瘍径に関しては、現行SCSの取り扱い目安は5cmを、副腎腫瘍取り扱い規約2015に準じ、腫瘍径3cm以上で画像所見上、副腎癌の可能性を否定できない場合には手術を考慮する旨に、改訂した。

(3) 原発性アルドステロン症 (PA)

「PA診療におけるコンセンサスステートの作成」(委員長:成瀬光栄)が日本内分泌学会の臨床重要課題として学会主導でまとめ、本班でも協議の末、承認した。平成28年6月に新たな指定難病の追加候補疾患となり、厚労省に資料を提出したが、結果的にPAは、第三次追加指定難病には選定されなかったが、平成28年11月25日の副腎班会議で、上記のコンセンサスステートメントを反映したPA診断基準案の作成に関して検討を重ねた。副腎静脈サンプリングの陽性所見の注意書きの必要性の是非に関して、最終的合意形成には至らず、最終診断基準に関しては、平成29年度の持ち越し課題となった。

(4) 副腎偶発腫瘍:

「副腎偶発腫瘍の診療指針」の作成を予定し、ワーキンググループによる委員会を10月8日(土)、東京にて開催し、協議した。また、11月25日(金)(横浜)での副腎班会議(資料3)でも議論したが、既述のように、2015年3月に副腎腫瘍取り扱い規約が既に発刊されていることから、新たな作成は取り止め、SCSの副腎腫瘍の取り扱い目安に、副腎腫瘍取り扱い規約2015の提言を取り入れるに止めた。

(5) 偽性低アルドステロン症

診断基準を含む診療指針、重症度分類を平成28年度に改訂した。平成28年6月に厚労省より新たな指定難病の追加候補疾患として要請があり、資料を提出した。資料の提出に際し、診断基準、診療指針上、III型(後天性)が欠けていたことから、新たに追加作成した。また重症度分類も若干修正した。これらの改訂版は、日本内分泌学会、日本腎臓学会、厚労省副腎班の承認を得た。また、11月25日の班会議に改訂案が承認された(資料2)。なお本疾患は、結果的に第3次の追加指定難病の選定からは漏れた。

(倫理面への配慮)

臨床研究は、施設の承認下に倫理指針を遵守して行われた。

D. 考察

指定難病の副腎不全症4疾患(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)に病的に共通する副腎不全症の診療指針が英文化されたことから、今後、我が国の副腎不全症並びに副腎クリーゼの診療指針が国際的にも認知されると同時に、その妥当性に関してグローバルな議論が可能となる。

副腎性サブクリニカルクッシング症候群(SCS)の診断基準、取り扱い目安の改定は、10年来、議論されてきた懸案事項であった。今回、国際的整合性にも配慮して改訂案を作成したことから、診療、研究面での混乱の解消と同時に、今後の活用が期待される。また、関連学会と協議しながら、原発性アルドステロン症の診療上のコンセンサスステートメントを提示し得た。今後、一般診療における活用が期待される。

副腎性サブクリニカルクッシング症候群の診断基準や原発性アルドステロン症のコンセンサスステートメントの提示は、内分泌領域では疾患頻度から重要な臨床課題になっており、学会、政策研究班で一致協力した活動と見解の提示が求められている。その意味で、本班の班員が両疾患の専門家として学会活動においても指導的役割を果たしているメンバーが多く、整合性の取れた円滑な議論が可能であった点は大きい。

偽性低アルドステロン症の診断基準を含む診療指針や重症度分類等の改訂を行ったことから、今後、新たな追加指定難病候補疾患としての具体的議論が可能となると期待される。

副腎偶発腫瘍の診療指針の作成は今回、見送ったが、副腎性SCSの取り扱い目安の改訂では、副腎腫瘍の取り扱い規約2015と整合性をとる形で、新たな基準を提示できた。今後、診療指針の乱立

による現場の混乱を回避するためにも関連学会との情報交換や協議がひじょうに重要となる。

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、診断基準や診療指針に関する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（総括研究報告書にてまとめて記載）

なし

G. 研究発表

巻末の業績を参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし