

<b>1. 研究テーマ（研究課題）</b>	
21 水酸化酵素欠損症に関する予後調査	
<b>2. 実施体制（所属）</b>	<b>氏名</b>
研究責任者 小児科学講座	棚橋 祐典
研究分担者 小児科学講座	鈴木 滋
研究分担者 小児科学講座	古谷 曜子
研究分担者 小児科学講座	岡野 聡美
<b>3. 研究目的・意義</b>	
<p>21 水酸化酵素欠損症（210HD）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、女兒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。</p> <p>当講座が解析主体として行った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、210HD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投与量についての実態が明らかとなったが、上記の合併症および予後について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にするため、追加予後調査を行う。</p>	
<b>4. 研究方法および期間</b>	
<p>(1) 研究の種類・デザイン 後向き観察研究</p> <p>(2) 研究・調査項目 対象患者について、以下の項目の調査をおこなう（別紙調査票添付）。調査方法は、対象者の通院中の病院・診療科の担当医師に、診療情報に関する調査票を送付する。調査票は上記目的に合致する情報から構成され、通常の診療で得られた過去の診療記録から抽出、記入される。調査票は提供元から提供先である研究責任者に郵送され、結果の集計を行う。調査票は研究発表後10年が経過した日までの間保存する。</p> <p>調査項目：年齢、性別、診断名、治療内容、身体所見、検査結果、家族歴等。</p> <p>(3) 研究期間 倫理委員会承認日～平成30年3月31日</p>	
<b>5. 研究対象者の選定方針</b>	
2003年～2007年の症例を対象に行われた平成20年度副腎ホルモン産生異常症全国疫学調査における210HD症例において、二次調査の回答のあった633例。	

## 6. 研究の科学的合理性の根拠

210HDの治療目標として、グルココルチコドならびにミネラルコルチコイド投与による副腎不全の予防が第一にあげられるが、健常人と同様な成長発達と二次性徴を獲得し、成人期の正常な生殖能力を得ることが重要である(1)。また、女兒においては、出生時に外性器男性化を来すことから、胎児の副腎ホルモン抑制のために、母体に対する出生前診断ならびに胎内治療が試みられることがある(2)。

致死的な副腎不全の予防に関しては、我が国を含む諸外国において、新生児マススクリーニング導入後、概ね達成されている(3,4)。しかしながら、健常人と同等の成人身長を得るための至適治療量ならびに投与量決定の指標に関しては未だ確立されていない。また、近年、肥満、高血圧、2型糖尿病、脂質代謝異常症、心血管系の合併症の頻度が一般人よりも増加するという報告が相次いでいる(5,6)。このような事象の原因の一つは小児期の糖質コルチコイドの過剰が原因と考えられ、至適投与量決定が困難である別な要因である。また、胎内治療に関しては、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。

旭川医科大学小児科学講座では、平成20年度厚生労働省科学研究費補助金・難治性疾患等克服研究事業「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班 2003年1月1日～2007年12月31日(5年間)の全国疫学調査を行い、210HDの発症頻度と成人身長予後、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ならびに出生前診断についての実態を明らかにした(3)。しかしながら、上述の上記の合併症および予後について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、発端者以降の同胞に対する現状についての調査は施行されていない。今回、追加二次調査を行うことで、日本における実態が明らかとなり、患者へのケア、今後の研究の方向性に寄与しうる。

## 7. インフォームドコンセントを受ける手続き

本研究では、審査委員会で承認の得られた文書を旭川医科大学倫理委員会ホームページに掲載し情報公開を行うことで拒否機会を保障する。

## 8. 個人情報等の取扱い(匿名化する場合その方法)

調査により得られたデータを取扱う際は、対象者の個人情報保護に十分配慮する。特定の個人を識別することができないよう、対象患者に符号もしくは番号を付与する。対応表は自施設で厳重に管理し、自施設外に個人情報の持ち出しは行わない(連結可能匿名化)

## 9. 対象者に生じる負担並びに予想されるリスクと利益(負担を最小化する対策)

### (1) 予想される利益(効果)

本研究へ参加することにより対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある

### (2) 予想される不利益

本研究は既存の資料のみを用いた観察研究であるため、研究対象者に負担が生じたり、危険を及ぼすことはない。また、個人情報に関しても先述のように匿名化をはかり、研究成果公表に際しても個人が特定できることはない。

## 10. 試料・情報の保管および廃棄の方法

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書(申請書類の控え、学長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等)を、研究発

表後 10 年が経過した日までの間保存し、その後廃棄する。
<b>11. 研究機関の長への報告内容及び方法</b> 実施状況報告書・終了報告書を学長宛てに文書で提出。
<b>12. 資金源・利益相反に関する状況</b> 本研究は、研究責任者が分担研究者である、平成28年度 厚生労働省科学研究費補助金・難治性疾患等克服研究事業「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班の研究資金で実施する。また、本研究の研究者は、「旭川医科大学利益相反審査委員会規定」に従って、利益相反審査委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。
<b>13. 研究に関する情報公開の方法</b> 研究結果は、学会、論文などで報告するが、その際、個人名が特定されないよう十分に配慮する。
<b>14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応</b> 説明文書(又は情報公開文書)へ連絡先を明記し対象者からの相談に対応する。また他の参加者の個人情報や研究全体に支障となる事項以外は情報提供する。
<b>その他</b> 本研究は、匿名化された既存情報のみを医療機関より収集して行う観察研究であり、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを省略する。情報を提供する医療機関は匿名化した情報を提供するのみである。本研究の目的を含む研究の実施についての情報はホームページを通じて公開する。
<b>引用・参考文献</b> White, P. C. and T. A. Bachega (2012). "Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency: from birth to adulthood." Semin Reprod Med 30(5): 400-409. 堀川, 玲. (2012). "【クローズアップ内分泌疾患】 <副腎異常> 先天性副腎皮質過形成症の出生前診断と胎児治療." 小児内科 44(4): 593-600. 藤枝憲二ら. 先天性副腎酵素欠損症、先天性副腎低形成症の全国における実態調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究 平成 22 年度 総括・分担研究報告書 Han, T. S., G. S. Conway, et al. (2014). "Relationship between final height and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia: United Kingdom congenital adrenal hyperplasia adult study executive (CaHASE)." J Clin Endocrinol Metab 99(8): E1547-1555. Subbarayan, A., M. T. Dattani, et al. (2013). "Cardiovascular risk factors in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency." Clin Endocrinol (Oxf). Han, T. S., N. Krone, et al. (2013). "Quality of life in adults with congenital adrenal hyperplasia relates to glucocorticoid treatment, adiposity and insulin resistance: United Kingdom Congenital adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE)." Eur J Endocrinol 168(6): 887-893.