

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究

研究代表者 長谷川 奉延・慶應義塾大学医学部小児科学・教授

研究要旨

21 水酸化酵素欠損症、リポイド過形成症、先天性副腎低形成症、カーニー複合、原発性アルドステロン症、潜在性副腎性 Cushing 症候群、顕性副腎性 Cushing 症候群、副腎偶発腫、褐色細胞腫、両側副腎皮質多結節性過形成、副腎クリーゼ、副腎ホルモン産生異常について、全国実態調査の実施と解析、レジストリの構築と継続、我が国の新規のエビデンス創出、文献検索、診療ガイドラインの作成、診療ガイドライン改定案の学会承認、厚生労働省に対する保険収載要望書の作成、遺伝子診断システムの継続運用、国民・患者・一般医師に対する副腎ホルモン産生異常の普及と啓発、等をおこなった。

A. 研究目的

本研究の最終目的は、副腎ホルモン産生異常症の全国レベルでの診療体制の構築と患者 QOL の向上である。具体的には、21 水酸化酵素欠損症、リポイド過形成症、先天性副腎低形成症、カーニー複合、原発性アルドステロン症、潜在性副腎性 Cushing 症候群、顕性副腎性 Cushing 症候群、副腎偶発腫、褐色細胞腫、両側副腎皮質多結節性過形成、副腎クリーゼ、副腎ホルモン産生異常に関して全国調査による実態把握に基づき、診断基準、重症度分類、診療指針の作成・検証・改訂を行い、学会承認を得る。本年度は、二次調査を含む実態調査実施と解析、レジストリの構築と継続、我が国の新規のエビデンス創出、文献検索、診療ガイドライン作成、等を行う。

B. 研究方法

21 水酸化酵素欠損症に関する小児科から成人科へのトランジション、出生前診断・治療の現状、合併症等に関する実態把握の追加二次調査を行い、結果をまとめる。リポイド過形成症に関する二次調査を行い、古典型と非古典型の割合、および非古典型の表現型を明らかにする。先天性副腎低形成症の診断・治療指針概要（診断基準を含む）の改定案を日本小児内分泌学会で学会承認を受ける。カーニー複合全国調査の解析を継続する。原発性アルドステロン症に関し、日本高血圧学会と連携しガイドラインを作成する。潜在性副腎性 Cushing 症候群の新診断基準を英文論文として公表する。潜在性副腎性

Cushing 症候群の患者登録データベース(レジストリ)を構築・継続する。顕性副腎性 Cushing 症候群においても患者登録データベース(レジストリ)を構築・継続する。副腎偶発腫に関する国内外のエビデンスを様々の角度から収集する。褐色細胞腫に関する診療ガイドラインを刊行する。褐色細胞腫の患者登録データベース(レジストリ)を構築・継続する。両側副腎皮質多結節性過形成に関して文献検索し、構造化抄録を作成する。副腎クリーゼの実態調査をおこない、さらにハイドロコルチゾン在宅自己注射保険収載を目指す。副腎ホルモン産生異常に関する保険未収載の臨床検査に関して全国調査を行う。昨年度確立した単一遺伝子病として発症する副腎ホルモン産生異常症における遺伝子診断システムを継続運用する。副腎ホルモン産生異常に関し、国民・患者・一般医師を対象とした普及と啓発を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会および/または各研究分担者施設の倫理委員会の承認のもとに行った。また「厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest : COI）の管理に関する指針」を遵守した。

C. 研究結果

21 水酸化酵素欠損症に関する追加二次調査を行い、結果を解析中である。中間解析として、移行期医療、出

生前診断の現状、成人期の体格および合併症の実態をまとめた。リポイド過形成症の古典型と非古典型の割合をそれぞれ 78.8%、21.2%と算出した。と非古典型リポイド過形成症は成人期以降も性ホルモン補充を要さないことを示した。作成した先天性副腎低形成症の診療ガイドライン改定案に関し、日本小児内分泌学会の承認を得た。カーニー複合の疾患としての認知度は15.6%、疾患として認知していた者のうち難病に指定されたことを知っていたのは33.2%にとどまっていた。原発性アルドステロン症に関し、日本高血圧学会と連携し、高血圧治療ガイドライン2019を作成した。潜在性副腎性 Cushing 症候群の新診断基準を英文論文として公表した。さらに潜在性副腎性 Cushing 症候群のレジストリを構築・開始した。顕性副腎性 Cushing 症候群のレジストリを構築・開始した。副腎偶発腫に関する長期予後調査の継続的解析を行った。褐色細胞腫の診療ガイドラインを発刊した。また褐色細胞腫のレジストリを継続している。両側副腎皮質多結節性過形成に関して文献検索し、一部の構造化抄録を作成した。副腎クリーゼの実態調査をおこない、厚生労働省に対するハイドロコルチゾン在宅自己注射保険収載要望書を作成した。副腎ホルモン産生異常に関する保険未収載の臨床検査をまとめ、 17α ヒドロキシprogesteroneの重要性を確認した。昨年度確立した、単一遺伝子病による副腎ホルモン産生異常症の遺伝子診断システムを継続運用した。市民公開講座などを通じ、国民・患者・一般医師に対して副腎ホルモン産生異常の普及と啓発を行った。

D. 考察

21 水酸化酵素欠損症、リポイド過形成症、先天性副腎低形成症、カーニー複合、原発性アルドステロン症、潜在性副腎性 Cushing 症候群、顕性副腎性 Cushing 症候群、副腎偶発腫、褐色細胞腫、両側副腎皮質多結節性過形成、副腎クリーゼ、副腎ホルモン産生異常症に関して多くの治験を得た。

E. 結論

副腎ホルモン産生異常症に関し、多くの治験が得られた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(英文)

- 1) Hatabu N, Amano N, Mori J, Hasegawa Y, Matsuura H, Sumitomo N, Nishizawa K, Suzuki M, Katakura S, Kanamoto N, Kamimaki T, Ishii T, Hasegawa T. Pubertal development and pregnancy outcomes in 46,XX patients with nonclassic lipoid congenital adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab* 2019;104:1866-1870
- 2) Igaki J, Nishi A, Sato T, Hasegawa T. A pediatric case of pheochromocytoma without apparent hypertension associated with von Hippel-Lindau disease. *Clin Pediatr Endocrinol* 2018;27(2):87-93.

(和文)

- 1) 天野直子、長谷川奉延。先天性副腎低形成症 日本臨床別冊内分泌症候群 II 5-8, 2018

2. 学会発表

(国内)

- 1) 花川純子、天野直子、石川有希美、沼沢慶太、土岐真智子、朝倉由美、安達昌功、長谷川奉延、室谷浩二。臨床症状に差異を認めた DAX1 異常症の 2 例 第 91 回日本内分泌学会学術総会 2018 年 4 月 26 日—28 日
- 2) 石野田悠暉、山田善史、浅田英知、若松成菜、春日明、栗原勲、柴田浩憲、石井智弘、長谷川奉延、熊谷裕生。アルドステロン高値を呈した 17α -水酸化酵素欠損症の 1 例 第 91 回日本内分泌学会学術総会 2018 年 4 月 26 日—28 日
- 3) 波多野雅子、井上和之、酒井豪太、引間雄介、安田重光、一色政志、長谷川奉延、井上郁夫、片山茂裕、野田光彦、島田朗。成人期に診断された先天性副腎低形成症の一例 第 91 回日本内分泌学会

学術総会 2018年4月26日—28日

4) 大森怜奈、方波見卓行、中山太雅、菱田吉明、
月山秀一、中村祐太、長谷川奉延、田中逸。カー
ニー複合の経過観察中に先端巨大症の合併を認め
た1例 第19回日本内分泌学会関東甲信越支部学
術集会 2018年9月7-8日

5) 小野裕之、沼倉周彦、本間桂子、長谷川奉延、
堤誠司、加藤芙弥子、藤澤泰子、深見真紀、緒方勤。
出生前診断されたPOR異常症男児における縦断的
ステロイドプロフィール 第52回日本小児内分泌
学会学術集会 2018年10月4日-6日

6) 天野直子、室谷浩二、佐藤武志、土岐真智子、
平野泰大、上牧務、長谷川奉延。開始コドンを含
む微細欠失を同定した小児期発症DAX1異常症の2
例 第26回日本ステロイドホルモン学会学術集会
2018年11月17日

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

3. その他

なし