

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、両側性大結節性副腎皮質過形成、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、新規のエビデンス創出、診断基準・診療ガイドライン作成と学会承認あるいは検証、ハイドロコルチゾン製剤の在宅自己注射の保険収載、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、両側性大結節性副腎皮質過形成、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、新規のエビデンス創出、診断基準・診療ガイドライン作成と学会承認あるいは検証、ハイドロコルチゾン製剤の在宅自己注射の保険収載、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行う。

B. 研究方法

21 水酸化酵素欠損症に関する出生前診断治療の実態、成人科への移行、成人期の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まとめ、現行の診断基準を評価する。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。カーニー複合に関する認知に向けて情報

発信のために学会発表する。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診療ガイドラインを作成する。潜在性副腎性 Cushing 症候群と顕性副腎性 Cushing 症候群を比較することにより、潜在性副腎性 Cushing 症候群の手術治療適応を検討する。顕性副腎性 Cushing 症候群の臨床像、内分泌学的検査成績をまとめる。副腎偶発腫に関する長期予後調査の解析結果を英文論文化する。褐色細胞腫のレジストリシステム症例を用いて、診断ガイドライン 2018 で示した診断基準の検証を行う。両側性大結節性副腎皮質過形成の診断基準(案)を作成する。副腎クリーゼにおける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する全国調査をまとめる。一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。(慶應義塾大学医学部倫理委員会承認番号 20170131) 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、結果を解析した。同胞に対する出生前診断治療の実態、成人科への移行、グルココルチコイド投与量、成人身長予後、副腎クリーゼの頻度、成人期の合併症をまとめた。リポイド過形成症の診断基準改正案を作成した。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。カーニー複合の認知を高めるため、第 92 回日本内分泌学会学術総会において口演発表を行った。原発性アルドステロン症 (PA) 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、PA 診断アルゴリズムをアップデートした。デキサメタゾン抑制試験後の血清コルチゾールが $\geq 5 \mu\text{g/dL}$ の潜在性副腎性 Cushing 症候群では手術治療が推奨されることを示した。副腎皮質癌を合併しない顕性副腎性 Cushing 症候群の臨床像、内分泌学的検査所見を明らかとした。副腎偶発腫に関する長期予後調査の継続的解析を Endocrine Journal に発表した。褐色細胞腫の診療ガイドライン 2018 で示した診断基準の検証に向けた作業を行った。両側性大結節性副腎皮質過形成の診断基準 (案) を作成した。副腎クリーゼに対するハイドロコルチゾン在宅自己注射が保険収載された。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、17 β -ヒドロキシprogesteron の重要性を確認した。一昨年度確立した、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。原発性アルドステロン症 (PA) および褐色細胞腫・パラガングリオーマ (PPGL) の疾患レジストリを構築・継続運用し、診療に関するわが国独自のエビデンスを創出した。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、両側性大結節性副腎皮質過形成、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

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 (corresponding author) J Clin Endocrinol Metab 2019 104 (5), 1866-1870.

Ishii T, Hori N, Amano N, Aya M, Shibata H, Katsumata N, Hasegawa T. Pubertal and adult testicular functions in nonclassic lipoid congenital adrenal hyperplasia: a case series and review. J Endocr Soc 2019 May 16;3(7):1367-1374.

Matsuoka, Sato Y, Hoshi S, Koguchi T, Ogawa S, Ishii T, Haga N, Hasegawa T, Kojima Y. Congenital lipoid adrenal hyperplasia: Immunohistochemical study of testosterone synthesis in Leydig cells. IJU Case Reports 2020 3, 53-56.

2. 学会発表

なし

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