

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

副腎ホルモン産生異常に関する研究(3)

研究分担者

成瀬光栄 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター 客員研究員・京都大学糖
尿病・内分泌・栄養内科学 客員研究員・医仁会武田総合病院 内分泌センター長
田辺晶代 国立国際医療研究センター糖尿病・内分泌代謝科 医長

研究要旨

副腎ホルモン産生異常のうち原発性アルドステロン症(PA)および褐色細胞腫・パラグングリオーマ(PPGL)の疾患レジストリを構築し、診療に関するわが国独自のエビデンスを創出した。

A. 研究目的

原発性アルドステロン症(PA)および褐色細胞腫・パラグングリオーマ(PPGL)の疾患レジストリを構築し、診療に関するわが国独自のエビデンスを創出する。

B. 研究方法

日本医療研究開発機構(AMED)難治性疾患実用化研究「難治性副腎疾患の診療に直結するエビデンス創出研究」(研究代表者 成瀬光栄)、国立国際医療研究センター国際医療研究開発事業(NCGM)「疾病研究分野」ACPA-J(研究代表者田辺晶代)、日本内分泌学会臨床重要課題褐色細胞腫検討委員会、厚労省難治性疾患政策医療研究班が連携し、疾患レジストリを構築した。

(倫理面への配慮)

文部科学省・厚生労働省「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(平成29年一部改正)」に準拠し、各施設倫理委員会および京都大学医の倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

登録例数はPA約4000例、PPGL約500例となった。難病プラットフォームの標準化レジストリの新規構築、診療情報登録に関わる研究者のクライアント認証作業、既存システムのレジストリからのデータ移行、PA、PPGLなどの副腎疾患を統合した「副腎レジストリ」の整備、倫理審査のIRBからCRBへの移行、データクリーニングなどを行った。得られたデータセットの解析に基づき、診療ガイドラインの質向上に資する多様なエビデンスを論文文化して発表した。

D. 考察

副腎難病の診療水準向上には、単施設ではなく多施設の症例を集積し、かつ、長期的な経過・予後観察、診療効果の検証が可能な体制が必須である。我々はAMED、NCGMとの連携より、長期的な副腎難病対策を可能とする標準化「副腎レジストリ」を構築、運用可能とした。

E. 結論

原発性アルドステロン症(PA)および褐色細胞腫・パラグングリオーマ(PPGL)の疾患レジストリを構築した。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1.論文発表

Takeda Y, Umakoshi H, Takeda Y, Yoneda T, Kurihara I, Katabami T, Ichijo T, Wada N, Yoshimoto T, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Takahashi K, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Kamemura K, Otsuki M, Fujii Y, Yamamoto K, Ogo A, Yanase T, Suzuki T, Naruse M, JP AS Study Group. Impact of adrenocorticotrophic hormone stimulation during adrenal venous sampling on outcomes of primary aldosteronism. J Hypertens, 37: (5), 1077-1082, 2019

Akehi Y, Yanase T, Motonaga R, Umakoshi H, Tsuchi M, Takeda Y, Yoneda T, Kurihara I, Itoh H, Katabami T, Ichijo T, Wada N, Shibayama Y, Yoshimoto T, Ashida K, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, Takahashi K, Fujita M, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Ka

- memura K, Otsuki M, Fujii Y, Yamamoto K, Ogo A, Okamura S, Miyauchi S, Fukuoka T, Izawa S, Hashimoto S, Yamada M, Yoshikawa Y, Kai T, Suzuki T, Kawamura T, Naruse M; Japan Primary Aldosteronism Study Group. High Prevalence of Diabetes in Patients With Primary Aldosteronism (PA) Associated With Subclinical Hypercortisolism and Prediabetes More Prevalent in Bilateral Than Unilateral PA: A Large, Multicenter Cohort Study in Japan. *Diabetes Care*, 42: (5), 938-945, 2019
- Wada N, Shibayama Y, Yoneda T, Katabami T, Kurihara T, Tsuiki M, Ichijo T, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Yoshimoto T, Matsuda Y, Fujita M, Kobayashi H, Tamura K, Kamemura K, Otsuki M, Okamura S, Naruse M; JPAS/JRAS Study Group. Lateralizing Asymmetry of Adrenal Imaging and Adrenal Vein Sampling in Patients With Primary Aldosteronism. *J Endocr Soc*. 3:(7), 1393-1402, 2019
- Katabami T, Fukuda H, Tsukiyama H, Tanaka Y, Takeda Y, Kurihara I, Ito H, Tsuiki M, Ichijo T, Wada N, Shibayama Y, Yoshimoto T, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, Takahashi K, Fujita M, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Kamemura K, Otsuki M, Fujii Y, Yamamoto K, Ogo A, Yanase T, Suzuki T, Naruse M; JPAS/JRAS Study Group. Clinical and biochemical outcomes after adrenalectomy and medical treatment in patients with unilateral primary aldosteronism. *J Hypertens*, 37:(7), 1513-1520, 2019
- Nagasawa M, Yamamoto K, Rakugi H, Takeda M, Akasaka H, Umakoshi H, Tsuiki M, Takeda Y, Kurihara I, Itoh H, Ichijo T, Katabami T, Wada N, Shibayama Y, Yoshimoto T, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, Takahashi K, Fujita M, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Kamemura K, Otsuki M, Fujii Y, Ogo A, Okamura S, Miyauchi S, Yanase T, Suzuki T, Kawamura T, Naruse M; JPAS Study Group. Influence of antihypertensive drugs in the subtype diagnosis of primary aldosteronism by adrenal venous sampling. *J Hypertens*, 37; (7), 1493-1499, 2019
- Kawashima A, Sone M, Inagaki N, Takeda Y, Itoh H, Kurihara I, Umakoshi H, Ichijo T, Katabami T, Wada N, Ogawa Y, Kawashima J, Fujita M, Miyauchi S, Okamura S, Fukuoka T, Yanase T, Izawa S, Yoshikawa Y, Hashimoto S, Yamada M, Kai T, Suzuki T, Naruse M. Renal impairment is closely associated with plasma aldosterone concentration in patients with primary aldosteronism. *Eur J Endocrinol*. 181: (3), 339-350, 2019
- Nakano Y, Yoshimoto T, Watanabe R, Murakami M, Fukuda T, Saito K, Fujii Y, Akashi T, Tanaka T, Yamada T, Naruse M, Ogawa Y. miRNA299 involvement in CYP11B2 expression in aldosterone-producing adenoma. *Eur J Endocrinol*. 181(1), 69-78, 2019
- Fujii Y, Takeda Y, Kurihara I, Itoh H, Katabami T, Ichijo T, Wada N, Shibayama Y, Yoshimoto T, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, Takahashi K, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Kamemura K, Otsuki M, Yamamoto K, Ogo A, Yanase T, Okamura S, Miyauchi S, Fujita M, Suzuki T, Umakoshi H, Ogasawara T, Tsuiki M, Naruse M; JPAS Study Group. Historical changes and between-facility differences in adrenal venous sampling for primary aldosteronism in Japan. *J Hum Hypertens*, 34:(1), 34-42, 2019
- Akasaka H, Yamamoto K, Rakugi H, Nagasawa M, Nakamaru R, Ichijo T, Takeda Y, Kurihara I, Katabami T, Tsuiki M, Wada N, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Kamemura K, Yoshimoto T, Matsuda Y, Fujita M, Kobayashi H, Watanabe M, Tamura K, Okamura S, Miyauchi S, Izawa S, Chiba Y, Tanabe A, Naruse M; Japan Primary Aldosteronism Study Group. Sex Difference in the Association Between Subtype Distribution and Age at Diagnosis in Patients With Primary Aldosteronism. *Hypertension*. 74; (2), 368-374, 2019
- Takekoshi K, Satoh F, Tanabe A, Okamoto T, Ichihara A, Tsuiki M, Katabami T, Nomura M, Tanaka T, Matsuda T, Imai T, Yamada M, Asada S, Kawata N, Naruse M. Correlation between urinary fractionated metanephrines in 24-hour and spot urine samples for evaluating the therapeutic effect of metyrosine: a subanalysis of a multicenter, open-label phase I/II study. *Endocr J*, 66: (12), 1063-1072, 2019
- Kobayashi H, Abe M, Nakamura Y, Takahashi K, Fujita M, Takeda Y, Yoneda T, Kurihara I, Itoh H, Tsuiki M, Wada N, Ichijo T, Katabami T, Ogawa Y, Kawashima J, Yoshimoto T, Sone M, Inagaki N, Watanabe M, Kamemura K, Matsuda Y, Izawa S, Tanabe M, Tanabe A, Suzuki T, Naruse M; JPAS/JRAS Study Group. Association Between Acute Fall in Estimated Glomerular Filtration Rate After Treatment for Primary Aldosteronism and Long-Term Decline in Renal Function. *Hypertension*. 74 (3), 630-638, 2019
- Rossi GP, Rossitto G, Amar L, Azizi M, Riester A, Reincke M, Degenhart C, Widimsky J Jr, Naruse M, Deinum J, Schultze Kool L, Kocjan T, Negro A, Rossi E, Kline G, Tanabe A, Satoh F, Christian Rump L, Vonend O, Willenberg HS, Fuller PJ, Yang J, Chee NYN, Magill SB, Shafiqullina Z, Quinkler M, Oliveras A, Dun Wu K, Wu VC, Kratka Z, Barbiero G, Battistel M, Chang CC, Vanderrielle PE, Pessina AC. Clinical Outcomes of 1625 Patients With Primary Aldosteronism Subt

yped With Adrenal Vein Sampling. Hypertension. 74:(4), 800-808, 2019

Ohno Y, Sone M, Inagaki N, Takeda Y, Kurihara I, Tsuiki M, Ichijo T, Wada N, Katabami T, Ogawa Y, Okamura S, Fukuoka T, Kai T, Izawa S, Yoshikawa Y, Hashimoto S, Yamada M, Chiba Y, Naruse M; JPAS/JRAS Study Group. Latent Autonomous Cortisol Secretion From Apparently Nonfunctioning Adrenal Tumor in Nonlateralized Hypertension. J Clin Endocrinol Metab. 104:(10), 4382-4389, 2019

Morisaki M, Kurihara I, Itoh H, Naruse M, Takeda Y, Katabami T, Ichijo T, Wada N, Yoshimoto T, Ogawa Y, Sone M, Tsuiki M, Shibata H, Kawashima J, Fujita M, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Suzuki T; JPAS Study Group. Predictors of clinical success after surgery for primary aldosteronism in the Japanese nationwide cohort. Journal of the Endocrine Society, 3: (11), 2012-2022, 2019

Teragaki M, Yamamoto T, Hosomi K, Tada Y, Maeda K, Nishiya D, Miyazaki C, Takagi Y, Sakanoue Y, Nishida Y, Okuno H, Tsuiki M, Naruse M. Micturition-induced Hypertension Disclosed by Home Blood Pressure Measurement in a Patient with Small Paraganglioma. Intern Med.2019

Kobayashi H, Nakamura Y, Abe M, Kurihara I, Itoh H, Ichijo T, Takeda Y, Yoneda T, Katabami T, Tsuiki M, Wada N, Ogawa Y, Sakamoto R, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, Yoshimoto T, Yamada T, Okamoto R, Matsuda Y, Fujita M, Watanabe M, Tamura K, Tanabe A, Naruse M, JPAS/JRAS Study Group. Effect of cosyntropin during adrenal venous sampling on subtype of primary aldosteronism: analysis of surgical outcome. Eur J Endocrinol, 182: (3), 265-273, 2020

2. 学会発表

Naruse M. Session Diagnosis of PA2 Progress in Primary Aldosteronism 6 -From basic research to clinical evidence, ドイツ ミュンヘン, 2019/10/15

Naruse M The AVSTAT study Progress in Primary Aldosteronism 6 -From basic research to clinical evidence, ドイツ ミュンヘン, 2019/10/15

Naruse M. Evidence for clinical practice of PA from Japan PA Registry and AVSTAT study on AVS 15th Asian-Pacific Congress of Hypertension(APCH 2019), Australia Brisbane,

2019/11/24

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし