

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、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、レジストリの構築と継続、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、学会承認を得ることを目的とする。

B. 研究方法

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における 21 水酸化酵素欠損症二次調査で回答の得られた例について、追加予後調査を行った。

リポイド副腎過形成症（先天性リポイド副腎過形成症）について、全国疫学調査（一時調査および二次調査）を行い、現行の診断基準の精度を評価し、改訂案を策定した。

難病情報センターホームページの先天性副腎低形成症診断・治療指針 概要（診断基準を含む）改定案を作成し、その承認を得た。

カーニー複合に関する全国調査の解析を引き続き行うとともに、認知に向けた情報発信を行った。

原発性アルドステロン症（PA）の診療ガイドラインを日本高血圧学会とも連携して作成した。

潜在性副腎性 Cushing 症候群（Subclinical adrenal Cushing syndrome; SCS）の診断基準を改定し、さらに SCS の手術適応を検討した。

顕性副腎性 Cushing 症候群（Occult adrenal Cushing syndrome; OCS）の診断基準改定に向け、医療研究開発機構研究費（難治性疾患実用化研究事業）「難治性副腎疾患の診療に直結するエビデンス創出」研究班と国際医療研究開発費「難治性および悪性副腎疾患の疾患コホート形成と診療の質向上に資するエビデンス創出」研究班とのデータベースより副腎皮質癌を合併しない OCS を抽出し、その臨床像、内分泌学的検査所見を解析した。

副腎偶発腫の長期予後調査の継続的解析を行った。

褐色細胞腫・パラガングリオーマについては、日本内分泌学会、日本医療研究開発機構（AMED）研究費（難治性疾患実用化研究事業）「難治性副腎疾患の診療に直結するエビデンス創出」研究班と、国際医療研究センター国際医療研究開発研究班と連携した。

両側性大結節性副腎皮質過形成（bilateral macronodular adrenal hyperplasia, BMAH）の診断基準の作成にむけて、エビデンス構築のための当該分野論文の

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

査読を行ない、構造化抄録を作成した。

欧米の副腎不全のガイドラインにおける副腎クリーゼ時の対応に関して文献的検討を行い、本研究班、日本内分泌学会、日本小児内分泌学会合同で厚生労働省にハイドロコルチゾン製剤の在宅自己注射保険収載の要望書を提出した。

副腎ホルモン産生異常症に関する保険未収載の臨床検査の実態把握のため全国調査を行った。

副腎ホルモン産生異常症のうち、単一遺伝子病に該当する23疾患の責任遺伝子を解析するシステムを確立し、継続運用した。

国立研究開発法人日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究事業、日本内分泌学会臨床重要課題検討委員会、国立国際医療研究センター研究班（主任 田辺晶代）と連携し、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た。

研究代表者が毎年市民公開講座を開催した。

（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 水酸化酵素欠損症の追加予後調査により、移行期医療の現況、同胞への出生前診断・治療の施行率、ステロイド補充療法、副腎クリーゼの実態、成人期の予後について、全国規模で初めて明らかとした。

リポイド副腎過形成症の我が国の有病率は2.1人/100万人（95%信頼区間 1.9–2.4）と推定された。現行の診断基準では、本症57例のうち28例（49.1%）が確定診断に区分されたが、29例（50.9%）が除外された。改訂案の診断感度は98.2%であった。

先天性副腎低形成症診断・治療指針 概要（診断基準を含む）の改定案を作成し、日本小児内分泌学会理事会の承認を得た。

カーニー複合を認知していたのは回答者の15.6%、認知していた回答者においてもカーニー複合が難病に指定されたことを知っていたのは33.2%であった。

「高血圧治療ガイドライン 2019（JSH2019）」が発表された。

SCSの診断基準を英文および和文で刊行した。さらに1mg デキサメタゾン抑制試験後の血中コルチゾール $\geq 5 \mu\text{g/dL}$ のSCSは手術適応ありと提言した。

平成10年のOCS診断基準を見直し、変更点を提言した。

ホルモン非産生腺腫と考えられる副腎偶発腫でも経過観察期間は3年以上、可能であれば10年間とすべきである。経過観察期間中のCTおよび内分泌学的検査の頻度については、画像上副腎癌が疑われるものでは3ヶ月毎の再検が推奨され、それ以外では初回のみ副腎癌を念頭に6ヶ月後に再検し、以後1年毎3年間以上の経過観察が推奨される。また、副腎偶発腫に脳・心血管障害および悪性腫瘍を合併する頻度が高いことを明らかにした。

診断基準を含む「褐色細胞腫・パラグングリオーマ診療ガイドライン2018」を発行した。さらにその改訂、重症度策定、英文化に向けた作業を行った。

BMAHの診断基準（案）を作成した。

副腎クリーゼ時の対応に関して、ハイドロコルチゾン自己注射の重要性を明らかにした。ハイドロコルチゾン製剤の在宅自己注射の保険適応が承認された。

本邦の内分泌専門医は、保険未収載の臨床検査として21-水酸化酵素欠損症に対する17 β -ヒドロキシprogステロンの必要性が最も高いと考えていた。

3年間に全国からおおよそ100例の遺伝子診断の依頼を受け、解析した。

難病プラットフォームの標準化レジストリに準拠して新規「副腎レジストリ」を構築し、既存レジストリから、原発性アルドステロン症約4000例、褐色細胞腫・パラグングリオーマ約500例の診療情報を移行した。

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班の第6回、第7回、第8回市民公開講を開催した。参加者はそれぞれおおよそ約50名であった。

D. 考察

21 水酸化酵素欠損症に関して以下のように考察する：
受診状況として、成人後も少なくない症例が小児科に通院している。出生前診断・治療の状況を明らかとした。ステロイド補充療法について、小児および成人とも推奨量より多い投与量が実際には投与されている。成人身長に関しては、改善が認められている。副腎不全の経験頻度は欧米に比し、比較的少ない。男性で結婚の割合が少なかった。女性の月経異常の頻度が多かった。

リポイド副腎過形成症の疫学的特徴、臨床的特徴が明らかとなり、精度の高い診断基準（改訂案）が提示できた。

先天性副腎低形成症診断・治療指針 概要（診断基準を含む）の改訂案により、先天性 ACTH 不応症との鑑別が明確になった。

カーニー複合の概要や診断基準を文書で送付したこと、および日本内分泌学学会において発表したことで、カーニー複合の認知に向けた情報発信ができた。

PA 診断アルゴリズムがアップデートされ、日常診療で実施しやすいように改訂された。本研究班と日本内分泌学会において国内で統一された PA 診療ガイドライン策定が進行中である。

確立した SCS 新診断基準の有用性、妥当性については今後の検証が望まれる。提言した SCS の手術適応は日常診療上有用である。

見直した OCS 診断基準について、今後学会承認を得て、論文文化を行う予定である。

副腎偶発腫について、日本内分泌学会、日本泌尿器科学会、日本内分泌外科学会と連携し、国内外のエビデンスを収集したうえでコンセンサスステートメントを作成すべきである。

褐色細胞腫・パラグングリオーマの診断基準が策定されたことによりわが国での診療の均てん化が期待できる。今後はガイドライン普及のために英文化、関連学会や一般医家に対する周知活動を行う必要がある。

BMAH の診断基準（案）の手直しを進めるとともに、日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患実用化研究事業）「難治性副腎疾患の診療に直結するエビデンス創出」研究班との合同レジストリ作成を予定する。

ハイドロコルチゾン製剤の在宅自己注射の保険適応により、副腎クリーゼの可能性を有する患者の診療の質向

上が期待される。

21-水酸化酵素欠損症に対する 17 β -ヒドロキシプロゲステロンの早期の保険収載が望まれる。

23 疾患の責任遺伝子を解析するシステムを確立し、継続運用が可能であった。

長期的な副腎難病対策を可能とする原発性アルドステロン症および褐色細胞腫・パラグングリオーマレジストリ」を構築、運用可能とした。またその診療情報を解析し、論文文化を行った。

市民公開講座の開催により、国民・患者・一般医師に対し副腎ホルモン産生異常の普及および啓発が行われた。

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. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 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