厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策等研究事業）
分担研究報告書

副腎ホルモン産生異常に関する研究（1）

研究分担者　高橋　克敏　公立昭和病院代謝内科･担当部長

研究要旨

副腎疾患の適切な診療には臨床検査が必要不可欠だが、現在、一部の検査は保険未収載である。そこで、本邦の「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。本邦の内分泌専門医は、21-水酸化酵素欠損症に対する17α-ヒドロキシプロゲステロンの必要性が最も高いと考えており、早期の保険収載が望まれる。

A. 研究目的

副腎ホルモン産生異常を呈する難治性副腎疾患の診療には、臨床検査による正確な診断と病態把握が不可欠だが、本邦では保険未収載の検査が少なくない。理由として、疾患の稀少性、内分泌医のコンセンサス不足、検査会社の不十分な対応、など様々な要因が考えられる。本研究の目的は、本邦の難治性副腎疾患診療における保険未収載の臨床検査（遺伝子検査を除く）について、内分泌専門医の意見を集約し、これらの検査の保険収載に資することである。

B. 研究方法

予備調査として、上記の保険未収載臨床検査（遺伝子検査を除く）を網羅的に把握するため、当研究班員を対象に電子アンケート調査を行った（資料 1、2017 年 12 月実施）。次に、保険収載検査としての妥当性を他の班員の協力下に確かめ（注 1）、4 項目（注 2）に絞った全国調査案を準備し、2019 年 2 月より 2019 年 4 月に、日本内分泌学会および日本小児内分泌学会の評議員を対象に、電子アンケート調査として実施した（資料2、2018年2月、3 月実施）、日本小児内分泌学会では性分化･副腎疾患委員会との合同で実施）。①臨床的な必要度は 7 段階のリッカート尺度で調査し、②最近 5 年間の新規患者の診療の有無も調べた。

（注 1）①国内外の診療ガイドラインを含む先行研究の調査、②国内申請動向、③検査会社の受託状況、④「間脳下垂体機能障害に関する調査研究班」の動向。

（注 2）17α-ヒドロキシプロゲステロン（以下、17-OHP：21-水酸化酵素欠損症）、尿ステロイド･プロフィル（以下、尿プロフィル：先天性副腎皮質酵素欠損症、先天性副腎低形成症）、抗副腎皮質抗体（以下、抗副腎抗体：特発性アジソン病）、唾液コルチゾール（以下、唾液コルチ：クッシング症候群）

（倫理面への配慮）

慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認に基づいて行った（承認番号 20170131）。

C. 研究結果

1. 予備調査（資料 6）：

回答率は 90%で、全員が 17-OHP は非常に必要と回答した。次に必要度が高かったのは、尿プロフィル、DOC と B、抗副腎抗体、クロモグラニン A で、自由記載欄で唾液コルチが提案された。

2. 全国調査（資料7および資料8）：

有効回答は 163 名であった (総数 170 名。無効 7 名 [添付なし 3 名、記入ミス 3 名、重複 1 を除く])。

臨床的必要度は、17-OHP、尿プロフィル、抗副腎抗体および唾液コルチの順に、高い回答が得られた

（Wilcoxon 検定。17-OHP vs.尿プロフィル，p<.0001, 17-OHP vs. 唾液コルチ，p<0.0001, 17-OHP vs.抗副腎抗体，p<.0001，尿プロフィル vs.抗副腎抗体，p=0.0133, 尿プロフィル vs.唾液コルチ，p=0.0021， 唾液コルチ vs. 抗副腎抗体, p=0.2705）。

②全項目において、最近の新規診療のある群は、最近の新規診療がない群よりも、臨床的必要度を高く回答していた（Wilcoxon/Kruskal-Wallis の検定（順位和）、p<0.0001）。

D. 考察

難治性副腎疾患に関して、国内外の診療ガイドライン（註 3）で推奨されているが保険未承認の臨床検査に関して、本邦の内分泌専門医の意見集約を全国調査により試みた。4 項目のうち、17-OHP の必要度が最も高かった。予備調査でも同様の結果であり、本邦の内分泌専門医の一致した意見と考えられる。さらに、4 項目とも、対象疾患の最近の新規診療がある群のほうが、臨床的必要度が高かったことは、調査が実臨床を反映し、17-OHP 以外の検査項目も臨床的意義があることを示唆すると考えられる。

難治性副腎疾患は稀少疾患が多く、保険未収載検査が少なくない。今回、最も必要性が高いと認識されていた 17-OHP は 21 水酸化酵素欠損症（21-OHD）の診断・治療に必須である。かつての保険収載試薬が枯渇し保険未収載の状態が続いているが、新たなイムノアッセイ試薬の有用性を検証と、早期の保険収載が必要である。

今回の全国調査では、17-OHP に加えて、唾液コルチ、抗副腎抗体、尿プロフィルを調査項目とした。遊離コルチはクッシング症候群診断時の蓄尿等の煩雑さを回避できる検査で、2008 年に海外ガイドラインで推奨され（J Clin Endocrinol Metab 2008 93 1526-1540）、欧州で徐々に浸透しているが、各国の事情で利用率には差がある（Eur J Endocrinol. 2017;176:613-624）。抗副腎抗体は、本邦のアジソン病全国調査（猿田班）にも記載され（Intern Med 33 : 602―606, 1994）、海外ガイドラインでも推奨されているが（J Clin Endocrinol Metab 2016; 101: 364-389)、未だ保険未収載である。尿プロフィルは、慶応大学で長年検討され、21OHD と POR（チトクローム P450 オキシドレダクターゼ）欠損症の鑑別では確立し、ガイドライン記載されている（小児内分泌学会 2014：P10, 43, 46）。これらは稀少疾患の検査のため、保険収載に向けては検査費用（少数による高コスト）や質保証（標準物質の入手困難など）などの障壁の克服も必要である。

E. 結論

「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」に関して、本邦の実態把握と、小児から成人までの内分泌専門医の幅広い意見の集約のため、班員対象の予備調査に基づき作成した全国調査を実施した。予備調査と同様に全国調査でも、17-OHP の必要性が最も高かった。これらの臨床検査の早期の保険収載が望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

高橋克敏、曽根正勝、武田仁勇、岩崎泰正、石井智弘、前田恵理、長谷川奉延、厚生労働省副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班、日本小児内分泌学会 性分化・副腎疾患委員会 副腎ホルモン産生異常症に関する保険未収載臨床検査の全国調査．第 29 回臨床内分泌代謝 Update, 2019 年 11 月 29 日、高知市

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