

**厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業**

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究

平成 29 年度総括・分担研究報告書

研究代表者 長谷川 奉延

平成 30 (2018) 年 5 月

目 次

| | | |
|--|-------|----|
| I . 総括研究報告 | | |
| 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究 | ----- | 1 |
| 長谷川奉延 | | |
| II . 分担研究報告 | | |
| 1 . 21水酸化酵素欠損症に関する研究 | ----- | 3 |
| 棚橋祐典 | | |
| (資料1) 研究計画書 | | |
| (資料2) アンケート調査票最終版 | | |
| (資料3) 依頼文2017年10月 | | |
| 2 . リポイド過形成症に関する研究 | ----- | 14 |
| 石井智弘 | | |
| (資料4) 日本小児内分泌学会、日本内分泌学会における全国疫学調査のWebフォームの概要 | | |
| 3 . 先天性副腎低形成症に関する研究 | ----- | 19 |
| 勝又規行 | | |
| (資料5) 難病情報センターホームページの診断・治療指針概要(診断基準を含む)の改訂案 | | |
| 4 . 原発性アルドステロン症に関する研究 | ----- | 28 |
| 成瀬光栄・山田正信・笹野公伸・佐藤文俊・齋藤淳・栗原勲・柴田洋孝・西本紘嗣郎 | | |
| (資料6) DIAによる定量的病理組織像の解析方法 | | |
| (資料7) <i>KCNJ5</i> 変異型および野生型APAの定量的病理組織像の相違 | | |
| (資料8) 細胞形態像とCYP11B2局在との相関性 | | |
| (資料9) <i>KCNJ5</i> 変異型および野生型APAのミトコンドリア | | |
| 5 . 潜在性副腎性Cushing症候群に関する研究 | ----- | 43 |
| 片波見卓行・柳瀬敏彦 | | |
| (資料10) 潜在性Cushing症候群の診断アルゴリズム | | |

| | | |
|---------------------------------|-------|----|
| 6 . 副腎偶発腫に関する研究 | ----- | 63 |
| 上芝元・曾根正勝 | | |
| (資料11) 非機能性良性腫瘍の経過観察方法および | | |
| 副腎偶発腫診断のアルゴリズム | | |
| 7 . 褐色細胞腫に関する研究 | ----- | 68 |
| 成瀬光栄・田辺晶代 | | |
| (資料12) 褐色細胞腫・パラガングリオーマの診療アルゴリズム | | |
| および診断基準 | | |
| 8 . 両側副腎皮質多結節性過形成に関する研究 | ----- | 73 |
| 宗友厚・柳瀬敏彦 | | |
| (資料13) 両側副腎皮質多結節性過形成文献 | | |
| 9 . 副腎クリーゼに関する研究 | ----- | 79 |
| 石井智弘・大月道夫・武田仁勇・曾根正勝・岩崎泰正・ | | |
| 方波見卓行・田島敏広・前田恵理 | | |
| 10 . 副腎ホルモン産生異常症に関する研究 | ----- | 82 |
| 田島敏広・勝又規行・向井徳男・高橋克敏・石井智弘・ | | |
| 長谷川奉延 | | |
| III . 研究成果の刊行に関する一覧表 | ----- | 84 |

副腎ホルモン産生異常に関する研究

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、原発性アルドステロン症、潜在性副腎性 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ついて、実態調査、レジストリの構築、我が国の新規のエビデンス創出、文献検索、診断基準改定案作成、等をおこなった。

A. 研究目的

本研究の最終目的は、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、原発性アルドステロン症、潜在性副腎性 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、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である。本年度は、実態調査、レジストリの構築、我が国の新規のエビデンス創出、文献検索、診断基準改定案作成、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う。リポイド過形成症の症例数を全国調査する。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）の改定案を作成する。原発性アルドステロン症に関し、国立研究開発法人日本医療開発機構（AMED）と連携しレジストリを構築し、また我が国新規のエビデンスを創出する。潜在性 Cushing 症候群の新診断基準を作成する。副腎偶発腫に関する国内外のエビデンスを様々な角度から収集する。褐色細胞腫の診断基準を改定する。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、さらに文献検索によりハイドロコルチゾン自己注射の重要性を検討する。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いて遺伝子診断システムを確立し、運用する。

（倫理面への配慮）

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」（平成 20 年 3 月 31 日付け科発 第 0331001 号厚生労働省大臣官房厚生科学課長決定）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った。リポイド過形成症の症例数を全国調査した。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）の改定案を作成した。原発性アルドステロン症に関し、国立研究開発法人日本医療開発機構（AMED）と連携しレジストリを構築し、さらに我が国新規のエビデンス（心血管合併症の頻度、高齢者の臨床像、副腎静脈サンプリング実施推奨のグレーディング、術後の生化学的 outcome、など）を創出した。潜在性 Cushing 症候群の新診断基準を作成した。副腎偶発腫に関する国内外のエビデンスを収集した。褐色細胞腫の診断基準を改定した。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、さらに文献検索によりハイドロコルチゾン自己注射の重要性を示した。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確立し、運用を開始した。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

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、原発性アルドステロン症、潜在性副腎性 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。カーニー複合および顕性副腎性 Cushing 症候群については次年度以降の課題である。

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

(和文)

1) 長谷川奉延。 副腎ステロイド合成異常症 内科学第 11 版 朝倉書店 pp1641-1645(2017)

2. 学会発表

(国内)

1) 市橋洋輔、石井智弘、柴田浩憲、天野直子、井ノ口美香子、阿部貴行、長谷川奉延。 小児期発症副腎皮質機能低下症患者における副腎クリーゼの罹患率と危険因子 第 120 回日本小児科学会学術集会 2017 年 4 月 14 日 - 16 日

2) 長谷川奉延。 遺伝性副腎皮質機能低下症の進歩と革新 第 90 回日本内分泌学会学術総会 教育講演 2017 年 4 月 20 日 - 22 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

21 水酸化酵素欠損症に関する研究

研究分担者

棚橋祐典 旭川医科大学小児科講座講師

研究要旨

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った。

A. 研究目的

本研究の目的は、21 水酸化酵素欠損症（以下 21OHD）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、合併症等を含む実態把握である。すなわち 2003 年～2007 年の症例を対象に行われた平成 20 年度副腎ホルモン産生異常症全国疫学調査における 21OHD 症例において、二次調査の回答のあった 633 例のその後の追加調査（アンケート）をおこなう。

B. 研究方法

平成 20 年度厚生労働省科学研究費補助金・難治性疾患等克服研究事業「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班 2003 年 1 月 1 日～2007 年 12 月 31 日（5 年間）に全国疫学調査を行い、21OHD の発症頻度と成人身長予後、高度肥満の割合（男性 23%、女性 16%）、性・年齢別のグルココルチコイド投与量ならびに出生前診断についての実態を明らかにした。しかしながら、合併症および予後についての調査は十分ではなかった。また、罹患者に対する出生前診断は、17 例で行われていたという結果を得ることができたが、発端者以降の同胞に対する現状についての調査は施行されていない。平成 29 年に、21OHD 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う。

（倫理面への配慮）

研究は旭川大学医学部大学医学部の承認のもとに行った（資料 1 参照）。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」（平成 20 年 3 月 31 日付け科発 第 0331001 号厚生労働省大臣官房厚生科学課長決定）を遵守した。

C. 研究結果

アンケート調査票を対象症例の機関に送付した（資料 2 および資料 3 参照）。当初の結果回収は平成 29 年 12 月末日であったが、回収率はおよそ 45%であった。現在、未回収の施設に再度協力を依頼し、回収率をあげる努力を継続している。

D. 考察

今回、実態把握の追加二次調査を行った。次年度に結果を解析予定である。

E. 結論

21OHD 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った。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

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

| | |
|---|-----------|
| 1. 研究テーマ（研究課題） | |
| 21 水酸化酵素欠損症に関する予後調査 | |
| 2. 実施体制（所属） | 氏名 |
| 研究責任者 小児科学講座 | 棚橋 祐典 |
| 研究分担者 小児科学講座 | 鈴木 滋 |
| 研究分担者 小児科学講座 | 古谷 曜子 |
| 研究分担者 小児科学講座 | 岡野 聡美 |
| 3. 研究目的・意義 | |
| <p>21 水酸化酵素欠損症（210HD）は、常染色体劣性遺伝を呈する遺伝性疾患であり、先天性副腎酵素欠損症（CAH）の中で最も頻度の高い疾患である。21 水酸化酵素欠損によりコルチゾールおよびアルドステロン低下による副腎不全、塩喪失症状ならびに副腎アンドロゲン過剰による女子の外性器男性化を主徴とする。治療として、生涯にわたるグルココルチコイドならびにミネラルコルチコイド投与が行われるが、疾患の重症度（塩喪失型・単純男性化型・非古典型）や年齢に応じた至適投与量の調節は必ずしも容易ではない。そのため、低身長、肥満、高血圧、耐糖能異常、インスリン抵抗性、骨粗鬆症、不妊、これらに起因するQOLの低下の存在あるいは可能性が指摘されている。また、女兒の外性器異常の予防として、出生前診断および母体へのデキサメサゾン投与による出生前治療の有効性が報告されている一方、胎児期のグルココルチコイド曝露が出生後に与える長期予後については不明である。</p> <p>当講座が解析主体として行った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では、210HDのCAHに占める割合は90.4%であり、633例について二次調査の回答が得られた。成人身長予後、高度肥満の割合（男性23%、女性16%）、性・年齢別のグルココルチコイド投与量についての実態が明らかとなったが、上記の合併症および予後についての調査は十分ではなかった。また、罹患者に対する出生前診断は、17例で行われていたという結果を得ることができたが、発端者以降の同胞に対する現状は不明である。従って、今回、これらの事項に対する実態を明らかにするため、追加予後調査を行う。</p> | |
| 4. 研究方法および期間 | |
| <p>(1) 研究の種類・デザイン 後向き観察研究</p> <p>(2) 研究・調査項目 対象患者について、以下の項目の調査をおこなう（別紙調査票添付）。調査方法は、対象者の通院中の病院・診療科の担当医師に、診療情報に関する調査票を送付する。調査票は上記目的に合致する情報から構成され、通常の診療で得られた過去の診療記録から抽出、記入される。調査票は提供元から提供先である研究責任者に郵送され、結果の集計を行う。調査票は研究発表後10年が経過した日までの間保存する。</p> <p>調査項目：年齢、性別、診断名、治療内容、身体所見、検査結果、家族歴等。</p> <p>(3) 研究期間 倫理委員会承認日～平成30年3月31日</p> | |
| 5. 研究対象者の選定方針 | |
| 2003年～2007年の症例を対象に行われた平成20年度副腎ホルモン産生異常症全国疫学調査における210HD症例において、二次調査の回答のあった633例。 | |

6. 研究の科学的合理性の根拠

210HDの治療目標として、グルココルチコドならびにミネラルコルチコイド投与による副腎不全の予防が第一にあげられるが、健常人と同様な成長発達と二次性徴を獲得し、成人期の正常な生殖能力を得ることが重要である(1)。また、女兒においては、出生時に外性器男性化を来すことから、胎児の副腎ホルモン抑制のために、母体に対する出生前診断ならびに胎内治療が試みられることがある(2)。

致死的な副腎不全の予防に関しては、我が国を含む諸外国において、新生児マススクリーニング導入後、概ね達成されている(3,4)。しかしながら、健常人と同等の成人身長を得るための至適治療量ならびに投与量決定の指標に関しては未だ確立されていない。また、近年、肥満、高血圧、2型糖尿病、脂質代謝異常症、心血管系の合併症の頻度が一般人よりも増加するという報告が相次いでいる(5,6)。このような事象の原因の一つは小児期の糖質コルチコイドの過剰が原因と考えられ、至適投与量決定が困難である別な要因である。また、胎内治療に関しては、胎児期のグルココルチコイド曝露が出生後に与える長期予後については不明である。

旭川医科大学小児科学講座では、平成20年度厚生労働省科学研究費補助金・難治性疾患等克服研究事業「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班 2003年1月1日～2007年12月31日(5年間)の全国疫学調査を行い、210HDの発症頻度と成人身長予後、高度肥満の割合(男性23%、女性16%)、性・年齢別のグルココルチコイド投与量ならびに出生前診断についての実態を明らかにした(3)。しかしながら、上述の上記の合併症および予後についての調査は十分ではなかった。また、罹患者に対する出生前診断は、17例で行われていたという結果を得ることができたが、発端者以降の同胞に対する現状についての調査は施行されていない。今回、追加二次調査を行うことで、日本における実態が明らかとなり、患者へのケア、今後の研究の方向性に寄与しうる。

7. インフォームドコンセントを受ける手続き

本研究では、審査委員会で承認の得られた文書を旭川医科大学倫理委員会ホームページに掲載し情報公開を行うことで拒否機会を保障する。

8. 個人情報等の取扱い(匿名化する場合その方法)

調査により得られたデータを取扱う際は、対象者の個人情報保護に十分配慮する。特定の個人を識別することができないよう、対象患者に符号もしくは番号を付与する。対応表は自施設で厳重に管理し、自施設外に個人情報の持ち出しは行わない(連結可能匿名化)

9. 対象者に生じる負担並びに予想されるリスクと利益(負担を最小化する対策)

(1) 予想される利益(効果)

本研究へ参加することにより対象者に直接の利益は生じないが、研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある

(2) 予想される不利益

本研究は既存の資料のみを用いた観察研究であるため、研究対象者に負担が生じたり、危険を及ぼすことはない。また、個人情報に関しても先述のように匿名化をはかり、研究成果公表に際しても個人が特定できることはない。

10. 試料・情報の保管および廃棄の方法

研究責任者は、研究等の実施に係わる重要な文書(申請書類の控え、学長からの通知文書、各種申請書・報告書の控、その他データの信頼性を保証するのに必要な書類または記録等)を、研究発

| |
|---|
| 表後 10 年が経過した日までの間保存し、その後廃棄する。 |
| 11. 研究機関の長への報告内容及び方法 実施状況報告書・終了報告書を学長宛てに文書で提出。 |
| 12. 資金源・利益相反に関する状況 本研究は、研究責任者が分担研究者である、平成28年度 厚生労働省科学研究費補助金・難治性疾患等克服研究事業「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班の研究資金で実施する。また、本研究の研究者は、「旭川医科大学利益相反審査委員会規定」に従って、利益相反審査委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。 |
| 13. 研究に関する情報公開の方法 研究結果は、学会、論文などで報告するが、その際、個人名が特定されないよう十分に配慮する。 |
| 14. 研究対象者等及びその関係者からの相談等への対応 説明文書(又は情報公開文書)へ連絡先を明記し対象者からの相談に対応する。また他の参加者の個人情報や研究全体に支障となる事項以外は情報提供する。 |
| その他 本研究は、匿名化された既存情報のみを医療機関より収集して行う観察研究であり、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを省略する。情報を提供する医療機関は匿名化した情報を提供するのみである。本研究の目的を含む研究の実施についての情報はホームページを通じて公開する。 |
| 引用・参考文献 White, P. C. and T. A. Bachega (2012). "Congenital adrenal hyperplasia due to 21 hydroxylase deficiency: from birth to adulthood." Semin Reprod Med 30(5): 400-409. 堀川, 玲. (2012). "【クローズアップ内分泌疾患】 <副腎異常> 先天性副腎皮質過形成症の出生前診断と胎児治療." 小児内科 44(4): 593-600. 藤枝憲二ら. 先天性副腎酵素欠損症、先天性副腎低形成症の全国における実態調査. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究 平成 22 年度 総括・分担研究報告書 Han, T. S., G. S. Conway, et al. (2014). "Relationship between final height and health outcomes in adults with congenital adrenal hyperplasia: United Kingdom congenital adrenal hyperplasia adult study executive (CaHASE)." J Clin Endocrinol Metab 99(8): E1547-1555. Subbarayan, A., M. T. Dattani, et al. (2013). "Cardiovascular risk factors in children and adolescents with congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency." Clin Endocrinol (Oxf). Han, T. S., N. Krone, et al. (2013). "Quality of life in adults with congenital adrenal hyperplasia relates to glucocorticoid treatment, adiposity and insulin resistance: United Kingdom Congenital adrenal Hyperplasia Adult Study Executive (CaHASE)." Eur J Endocrinol 168(6): 887-893. |

【追跡調査票】

施設名 _____

調査対象番号 _____

性別 _____

イニシャル _____

生年月 _____

厚生労働省科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班

2003年1月1日～2007年12月31日（5年間）の全国疫学調査における

21 水酸化酵素欠損症に関する追加調査

1. 現在の受診科について、当てはまるものを以下から全て選択して下さい。

内科 小児科 泌尿器科 産婦人科 その他（ ）

2. 小児科から成人科へのトランジションについて、以下の質問にお答えください。

不明 なし あり（移行年月：西暦（ ）年（ ）月あるいは年齢：（ ）歳）

3. 結婚歴について、以下の質問にお答えください。

不明 なし あり（初婚年月：西暦（ ）年（ ）月あるいは年齢：（ ）歳）

4. 発端者の弟・妹に対する出生前診断・治療について、以下の質問にお答え下さい。

(ア) 弟・妹の有無について、以下から選択して下さい。

弟（一人、二人、三人以上） 質問（イ）以下にお答え下さい。

妹（一人、二人、三人以上） 質問（イ）以下にお答え下さい。

なし 質問5以下にお答え下さい。

不明 質問5以下にお答え下さい。

(イ) 弟・妹に対する出生前診断・治療について、以下から選択して下さい。

有（一人、二人、三人以上）

無（一人、二人、三人以上）

不明

(ウ) 弟・妹が患者であったかどうか、以下から選択して下さい。

罹患者であった

弟；（一人、二人、三人以上） 質問5以下にお答え下さい。

妹；（一人、二人、三人以上） 質問（エ）以下にお答え下さい。

罹患者ではなかった

弟；（一人、二人、三人以上） 質問（オ）以下にお答え下さい。

妹；（一人、二人、三人以上） 質問（エ）以下にお答え下さい。

不明 質問5以下にお答え下さい。

(工) 妹（罹患者）の出生時外性器の男性化の程度（Prader 分類）について、以下から選択して下さい。

男性化は認めなかった（度）（一人、二人、三人以上）

男性化を認めた

度（一人、二人、三人以上）

度（一人、二人、三人以上）

度（一人、二人、三人以上）

度（一人、二人、三人以上）

不明

(オ) 弟・妹が非罹患者であった場合のフォローアップ期間についてお答えください。

出生時～新生児期（一人、二人、三人以上）

新生児期以降まである年齢まで

一人目（ ）歳、二人目（ ）歳、三人目（ ）歳

フォロー継続中

一人目（ ）歳、二人目（ ）歳、三人目（ ）歳

5. 発端者の子どもに対する出生前診断・治療について、以下の質問にお答え下さい。

(ア) 子どもの有無について、以下から選択して下さい。

男児（一人、二人、三人以上） 質問（イ）以下にお答え下さい。

女児（一人、二人、三人以上） 質問（イ）以下にお答え下さい。

なし 質問 6 以下にお答え下さい。

不明 質問 6 以下にお答え下さい。

(イ) 子どもに対する出生前診断・治療について、以下から選択して下さい。

有（一人、二人、三人以上）

無（一人、二人、三人以上）

不明

(ウ) 子どもが罹患者であったかどうか、以下から選択して下さい。

罹患者であった

男児；（一人、二人、三人以上） 質問 6 以下にお答え下さい。

女児；（一人、二人、三人以上） 質問（エ）以下にお答え下さい。

罹患者ではなかった

男児；（一人、二人、三人以上） 質問（オ）以下にお答え下さい。

女児；（一人、二人、三人以上） 質問（エ）以下にお答え下さい。

不明 質問 6 以下にお答え下さい。

(工) 女兒（罹患者）の出生時外性器の男性化の程度（Prader 分類）について、以下から選択して下さい。

男性化は認めなかった（度）（一人、二人、三人以上）

男性化を認めた

度（一人、二人、三人以上）

度（一人、二人、三人以上）

度（一人、二人、三人以上）

度（一人、二人、三人以上）

不明

(オ) 子どもが非罹患者であった場合のフォローアップ期間についてお答えください。

出生時～新生児期（一人、二人、三人以上）

新生児期以降ある年齢まで

一人目（ ）歳、二人目（ ）歳、三人目（ ）歳

フォロー継続中

一人目（ ）歳、二人目（ ）歳、三人目（ ）歳

6. 現在の治療について分かる範囲で選択（あてはまるもの全て）あるいは記載して下さい。

・グルココルチコイド補充療法について

投与薬剤名；1.（ ） 1日総投与量（ ）mg、投与タイミング（朝・昼・夜）

2.（ ） 1日総投与量（ ）mg、投与タイミング（朝・昼・夜）

3.（ ） 1日総投与量（ ）mg、投与タイミング（朝・昼・夜）

・ミネラルコルチコイド補充療法について

投与薬剤名；1.（ ） 1日総投与量（ ）mg、投与タイミング（朝・昼・夜）

2.（ ） 1日総投与量（ ）mg、投与タイミング（朝・昼・夜）

7. 以下について、直近の測定値を分かる範囲で記載して下さい。

・身長（ ）cm、体重（ ）kg

：測定年月；西暦（ ）年（ ）月あるいは年齢：（ ）歳

・HbA1c（ ）%、空腹時血糖（ ） 随時血糖（ ） 空腹時インスリン（ ） AST（ ）

ALT（ ） LDL-C（ ） HDL-C（ ） 中性脂肪（ ） ALP（ ）

：測定年月；西暦（ ）年（ ）月あるいは年齢：（ ）歳

・収縮期血圧（ ）mmHg、拡張期血圧（ ）mmHg

：測定年月；西暦（ ）年（ ）月あるいは年齢：（ ）歳

8. 男性患者の場合の精巣副腎遺残腫瘍（adrenal rest tumor）のスクリーニングについて選択して下さい。

施行している 未施行 不明

9. 女性患者の場合、外性器再建手術の有無について、以下から選択の上、分かる範囲で記入してください。

不明

未施行（施行年月：西暦（ ）年（ ）月あるいは年齢：（ ）歳） 未施行 不明

施行

1 回目（施行年月：西暦（ ）年（ ）月あるいは年齢：（ ）歳）

2 回目（施行年月：西暦（ ）年（ ）月あるいは年齢：（ ）歳）

3 回以上（施行年月：西暦（ ）年（ ）月あるいは年齢：（ ）歳）

10. 合併症の有無について、以下から当てはまるものを**全て**選択し、分かる範囲で記入して下さい。

肥満（診断年月：西暦（ ）年（ ）月あるいは年齢：（ ）歳）

耐糖能異常（境界型）（診断年月：西暦（ ）年（ ）月あるいは年齢：（ ）歳）

糖尿病（診断年月：西暦（ ）年（ ）月あるいは年齢：（ ）歳）

高血圧（診断年月：西暦（ ）年（ ）月あるいは年齢：（ ）歳）

脂肪肝（診断年月：西暦（ ）年（ ）月あるいは年齢：（ ）歳）

肝機能異常（診断年月：西暦（ ）年（ ）月あるいは年齢：（ ）歳）

骨塩量低下/骨粗鬆症（診断年月：西暦（ ）年（ ）月あるいは年齢：（ ）歳）

BMD;YMA()%, T スコア()SD:(診断年月：西暦（ ）年（ ）月あるいは年齢：（ ）歳）

不妊症（診断年月：西暦（ ）年（ ）月あるいは年齢：（ ）歳）

精巣副腎遺残腫瘍（診断年月：西暦（ ）年（ ）月あるいは年齢：（ ）歳）

月経異常（診断年月：西暦（ ）年（ ）月あるいは年齢：（ ）歳）

自閉症スペクトラム障害（診断年月：西暦（ ）年（ ）月あるいは年齢：（ ）歳）

11. 副腎クリーゼに関して、以下の質問にお答えください。副腎クリーゼの診断は以下を満たすものとします。

他の疾患が除外され、下記(A)、(B)の両方を満たすものとします。（Odenwald B, et al. Eur J Endocrinol 2016; 174: 177 -186）

(A)不活発 /倦怠感、吐気 /嘔吐、嗜眠傾向、嘔吐、血圧低下、低ナトリウム血症 (<132mEq/L)/高カリウム血症 (>5.5mEq/L)、低血糖 (<60mg/d L)のなかで、二つ以上を示した。

(B) (A)の症状がグルコチドの欠乏によるもので、グルコルチド静脈注射後に軽減した。

(ア) 副腎クリーゼの有無について、以下から選択してください。

あり（ 1 回、 2 回、 3 回、 4 回、 5 回以上：（ ）回） 質問（イ）以下にお答え下さい。

なし 質問は終了です。

不明 質問は終了です。

(イ) 副腎クリーゼの診断年月あるいは年齢と誘因について、記入してください。

1 回目(診断年月：西暦()年()月あるいは年齢：()歳)：誘因()

2 回目(診断年月：西暦()年()月あるいは年齢：()歳)：誘因()

3 回目(診断年月：西暦()年()月あるいは年齢：()歳)：誘因()

4 回目(診断年月：西暦()年()月あるいは年齢：()歳)：誘因()

5 回目(診断年月：西暦()年()月あるいは年齢：()歳)：誘因()

6 回目(診断年月：西暦()年()月あるいは年齢：()歳)：誘因()

(ウ) 副腎クリーゼ発症時のステロイド服用量について、以下から選択し、記入してください。

| | | | | |
|------|-----------|-----|------------------|----|
| 1回目： | 内服していなかった | 通常量 | ストレス量（通常量の（　　）倍） | 不明 |
| 2回目： | 内服していなかった | 通常量 | ストレス量（通常量の（　　）倍） | 不明 |
| 3回目： | 内服していなかった | 通常量 | ストレス量（通常量の（　　）倍） | 不明 |
| 4回目： | 内服していなかった | 通常量 | ストレス量（通常量の（　　）倍） | 不明 |
| 5回目： | 内服していなかった | 通常量 | ストレス量（通常量の（　　）倍） | 不明 |
| 6回目： | 内服していなかった | 通常量 | ストレス量（通常量の（　　）倍） | 不明 |

質問は以上です。ご協力ありがとうございました。

資料3 依頼文 2017年10月

診療科 担当者様

診療科 責任者様

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班
(研究代表者: 慶応義塾大学医学部小児科講座教授 長谷川奉延)
研究分担者 棚橋 祐典(旭川医科大学小児科学講座)

「2003年1月1日～2007年12月31日(5年間)の全国疫学調査における
21水酸化酵素欠損症に関する追加調査」のご協力をお願い

謹啓

皆様におかれましては、ますます御健勝のこととお慶び申し上げます。

2003年1月1日～2007年12月31日(5年間)の患者様を対象に行われた、副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査(二次調査)(研究代表者 旭川医科大学小児科 前教授 故 藤枝憲二)へのご協力をいただきありがとうございました。この度、本調査における21水酸化酵素欠損症に関し、未解決な重要な事項(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)につきまして実態把握のため、追加調査を行わせていただくことになりました。

調査対象は、2003年1月1日～2007年12月31日(5年間)の全国疫学調査における21水酸化酵素欠損症の二次調査にご回答いただいた対象者です。2003年1月1日から2016年9月30日までの診療録により、同封の調査票にご記入をお願い申し上げます。調査票右上に、以前の二次調査でご回答いただいた連結可能情報を記入しておりますので、それぞれ該当の調査票をご使用ください。また、同封の「他の研究機関への試料・情報の提供に関する記録」についてもご記入いただきご返送いただくとともに、その写しを貴院で保存いただきますよう、よろしくお願い申し上げます。

可能な範囲でご記入いただき、2017年12月末日までにご返送いただきますようお願い申し上げます。

個人票の記載内容に関しましては、実態把握のためのみ使用し、個人の秘密は厳守します。

なお、本調査は旭川医科大学の倫理委員会の承認(承認番号 10169)および研究班全体として慶応義塾大学医学部の倫理委員会の承認を得て実施しております。本研究は、匿名化された既存情報のみを医療機関より収集して行う観察研究であり、研究対象者からインフォームド・コンセントを受けることを省略し、本研究の目的を含む実施についての情報は旭川医科大学倫理委員会ホームページを通じて公開しております。

先生方には多大なご負担をおかけすることとなり、誠に恐縮でございますが、本調査につきまして何卒ご協力下さいますようよろしくお願い申し上げます。

本件に関しましてご不明の点がございましたら、下記までお問い合わせ下さい。

謹白

〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1 旭川医科大学小児科

棚橋 祐典

電話: 0166-68-2481

FAX: 0166-68-2489

yutanaha@asahikawa-med.ac.jp

リポイド過形成症に関する研究

研究分担者 石井智弘 慶應義塾大学医学部小児科学教室准教授

研究要旨

日本小児内分泌学会評議員、日本内分泌学会評議員を対象とした全国一次調査を行い、2017年12月1日の時点で我が国でフォローされているリポイド過形成症54例を確認した。推定有病率は2.1人/100万人(95%信頼区間1.9~2.4)であった。

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。

A. 研究目的

リポイド過形成症(あるいは先天性リポイド副腎過形成症)は副腎と性腺のすべてのステロイドホルモン生合成が障害される指定難病である。2003~2007年を対象に行われた副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班の全国疫学調査では、29例が報告されている。その後 Bakerら(J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4781-4785)により、副腎・性腺のステロイドホルモン生合成障害がより軽症な非古典型が報告されている。本研究の目的は、古典型および非古典型を含めた先天性リポイド副腎過形成症の現時点での有病率を推定し、さらにそれぞれの病型の臨床的特徴を解明すること、である。

D. 考察

今回の全国調査では、先天性リポイド副腎過形成症が54例、推定有病率が100万人当たり2.1人と算出された。これは、2003~2007年の全国調査と同程度と考えられた。また、症例の大部分が日本小児内分泌学会評議員の施設でフォローされていることが判明した。これが、内分泌内科系施設における低い回収率の影響なのか、内科に転科している症例が極端に少ないのか現時点では不明である。今後二次調査を行い、古典型および非古典型それぞれの有病率、男女比、臨床的特徴を解明する予定である。

B. 研究方法

日本小児内分泌学会評議員および日本内分泌学会評議員へ全国調査を行い(資料4参照)、2017年12月1日の時点でフォロー中の先天性リポイド副腎過形成症の症例数を収集した。

E. 結論

2017年12月1日の時点で我が国でフォローされている先天性リポイド副腎過形成症は54例で、推定有病率は2.1人/100万人(95%信頼区間1.9~2.4)であった。

(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。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

C. 研究結果

153施設が一次調査に回答した(回答率20.2%)。日本小児内分泌学会評議員に限定すると、回答率は55.3%まで上昇した。収集された先天性リポイド副腎過形成症の総症例数は全体で54例、日本小児内分泌学会評議員の施設に限定すると51例であった。回答の有無と患者数が独立していると仮定した場合の我が

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

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

先天性リポイド副腎過形成症 一次調査

お名前、ご施設名、メールアドレスを記入後に、質問1から順にお答えください。ご協力のほどお願い申し上げます。

*必須

お名前 *

回答を入力

ご施設名 *

回答を入力

メールアドレス *

回答を入力

質問1 2017年12月1日時点で、先天性リポイド副腎過形成症（疑いを含む）の症例をフォローされていますか？ *

- はい
- いいえ
- その他: _____

質問2 2017年12月1日時点で、貴施設においてフォローされている先天性リポイド副腎過形成症（疑いを含む）の症例数をお知らせください。

回答を入力 _____

質問3 2017年12月1日時点で、原因不明の副腎不全（疑いを含む）の症例をフォローされていますか？ *

- はい
- いいえ
- その他: _____

質問4 2017年12月1日時点で、貴施設においてフォローされている原因不明の副腎不全（疑いを含む）の症例数をお知らせください。

回答を入力 _____

質問1と質問3のいずれかに「はい」と答えた方は質問5へお進み下さい。質問1と質問3とともに「いいえ」と答えた方は終了ですので、下段の送信ボタンを押してください。

質問5 二次調査を行う際にはご協力頂けますでしょうか？

- はい
- いいえ
- その他: _____

質問6 先天性リポイド副腎過形成症に関して、ご質問がございましたら下記に記載してください。

回答を入力

ご協力誠にありがとうございました。ご不明な点などございましたら、下記までお問い合わせ下さい。

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班
石井智弘、棚橋祐典、田島敏広、勝又規行、長谷川奉延

日本小児内分泌学会 性分化・副腎疾患委員会
石井智弘、堀川玲子

【お問い合わせ先】

慶應義塾大学医学部小児科 石井智弘 tishii.z2@keio.jp

先天性副腎低形成症に関する研究

研究分担者 勝又規行 国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部 上級研究員

研究要旨

先天性副腎低形成症の診療ガイドラインの改定案を作成した。

A. 研究目的

本研究の目的は、先天性副腎低形成症の診療ガイドラインを改定し、その診療を向上させることである。

B. 研究方法

難病情報センターホームページの診断・治療指針概要(診断基準を含む)を基に改定案を作成する。

(倫理面への配慮)

「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」(平成 20 年3月 31 日付け科発 第 0331001 号厚生労働省大臣官房厚生科学課長決定)を遵守した。

C. 研究結果

先天性副腎皮質刺激ホルモン不応症が新たに難病指定を受けたことを受け、整合性を保つように、先天性副腎低形成症の診療ガイドラインの改定案を作成した。

D. 考察

今後、学会の承認を得る予定である。また、近年、次々と明らかになっている先天性副腎低形成症の亜型を改定案に取り入れることを検討中である。

E. 結論

先天性副腎低形成症の診療ガイドラインの改定案を作成した(資料 5 参照)。

G. 研究発表

1. 論文発表

勝又規行。先天性副腎低形成 内分泌代謝科専門医研修ガイドブック 初版 (日本内分泌学会編)診断と治療社、東京、pp429-430, 2018

2. 学会発表

勝又規行、他。マススクリーニングで発見された非古典型 21 水酸化酵素欠損症女児 6 例の *CYP21A2* 遺伝子解析 第 90 回日本内分泌学会学術総会 京都 2017 年 4 月 20-22 日

勝又規行。 *CYP21A2* 遺伝子のフレームシフト変異 R483del1nt(CGG>CC)は *CYP21A1P* 遺伝子に由来する 第 51 回日本小児内分泌学会学術集会 大阪 2017 年 9 月 28 日-30 日

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

82 先天性副腎低形成症

概要

1. 概要

先天性副腎低形成症は、先天性の要因により、ミネラルコルチコイドであるアルドステロン、グルココルチコイドであるコルチゾール、副腎アンドロゲンであるデヒドロエピアンドロステロン(DHEA)とその硫酸塩であるデヒドロエピアンドロステロンサルフェート(DHEA-S)の分泌が生体の必要量以下に慢性的に低下した状態である。

2. 原因

副腎の発生・分化に関わる転写因子(DAX-1あるいはSF-1)の異常により副腎欠損を呈するものや、DAX-1遺伝子を含む大きな遺伝子欠失のために近傍のデュシェンヌ型筋ジストロフィー遺伝子やグリセロールキナーゼの欠損を伴う隣接遺伝子症候群によるものが主な原因としてある。その他ACTH不応症における遺伝子異常としては、ACTH受容体のMC2R異常、ACTH受容体と相互作用蛋白MRAP異常が同定されている。さらにはALADIN遺伝子欠損によるTriple症候群(Allgrove症候群;ACTH不応症、無涙症とアカラシアを合併する)による副腎皮質低形成もみられる。その他、原因不明なものとしてIMAGe症候群(子宮内発育不全、骨幹端異形成、停留精巣・小陰茎などの外陰部異常、副腎低形成)がある。続発性のもので下垂体の発生に関与する遺伝子欠損(PROP1、HESX1、LHX4、TPIT、GLI2など)やACTH合成異常によるものがある。

3. 症状

- ・X染色体性(DAX-1異常症):嘔吐、哺乳不良、色素沈着、低血圧、ショック症状などで発症する。発症時期は主に新生児期～乳幼児期であるが、成人になってから発症する例がある。思春期年齢になっても二次性徴の発達がみられない(低ゴナドトロピン性性腺機能低下症を合併する。)。また、精巣での精子形成は障害される。
- ・常染色体性(SF-1異常症)副腎不全を呈する例は稀で、主に性腺形成不全による症状、XY女性と二次性徴発達不全を呈する。
- ・IMAGe症候群:子宮内発育不全、骨幹端異形成症、外性器異常(小陰茎、停留精巣)と副腎低形成を合併する。
- ACTH不応症:グルココルチコイド、副腎アンドロゲンの分泌不全による症状がみられる。多くは新生児期に発症する。嘔吐、哺乳不良、皮膚色素沈着がみられる。また新生児黄疸が重症→遷延化することもある。低血糖がみられる。なかに高身長を呈する患者もいる。
- Triple A症候群(Allgrove症候群):ACTH不応症に無涙症(alacrima)とアカラシア(achalasia)を伴う。精神運動発達遅滞、構音障害、筋力低下、運動失調、自律神経障害などがみられる。

4. 治療法

急性副腎不全の発症時には、グルココルチコイドとミネラルコルチコイドの速やかな補充と、水分・塩分・糖分の補給が必要であり、治療が遅れれば生命にかかわる。その後も生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要である。新生児期・乳児期には食塩の補充も必要となる。治療が軌道に乗った後も、発熱などのストレスにさらされた際には副腎不全を起こして重篤な状態に陥ることがあるため、ストレス時にはグルココルチコイドの内服量を通常の2～3倍服用する。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対しては、hCG-hFSH療法あるいはテストステロン療法が必要となる。これらの治療により二次性徴は順調に進行するものの、精子形成能の獲得は必ずしも保証されない。

5. 予後 副腎機能の回復は期待できないので、生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要である。新生児期・乳児期には食塩の補充も必要となる。治療が軌道に乗った後も、発熱などのストレスにさらされた際には副腎不全を起こして重篤な状態に陥ることがあるため、ストレス時にはグルココルチコイドの内服量を通常の2～3倍服用する。適切な治療が行われれば予後は比較的良好である。低ゴナドトロピン性性腺機能低下症に対しては、hCG-hFSH療法あるいはテストステロン療法が必要となる。これらの治療により二次性徴は順調に進行するものの、精子形成能の獲得は必ずしも保証されない。

要件の判定に必要な事項

1. 患者数 (研究班による)
約 1,000 人
2. 発病の機構
不明 (遺伝子の異常などが示唆されている。)
3. 効果的な治療方法
未確立 (根本的治療法なし。)
4. 長期の療養
必要 (生涯にわたりグルココルチコイドとミネラルコルチコイドの補充が必要となる。)
5. 診断基準
あり (研究班による)
6. 重症度分類
研究班提案のものを使用し、「血中コルチゾールの低下を認める」、「負荷試験への反応性低下」、「何らかの副腎不全症状がある」、「ステロイドを定期的に補充している者」を対象とする。

情報提供元

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」

研究代表者 慶應義塾大学医学部小児科学教室 教授 長谷川奉延

< 診断基準 >

いずれも Definite、Probable を対象とする。

DAX-1 異常症(X 染色体性)

I. 臨床症状

1. 副腎不全症状：発症時期は新生児期から成人期まで様々である。
哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど
2. 皮膚色素沈着
全身のび慢性の色素沈着
3. 低ゴナドトロピン性性腺機能不全
停留精巣、マイクロペニス、二次性徴発達不全(年長児)(注1)
4. 精子形成障害

II. 検査所見

1. 全ての副腎皮質ホルモンの低下
 - (1) 血中コルチゾールの低値
 - (2) 血中アルドステロンの低値
 - (3) 血中副腎性アンドロゲンの低値
 - (4) ACTH 負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
 - (5) 尿中ステロイドプロフィールにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下、特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値(注2)
2. 血中 ACTH、PRA の高値
3. 血中ゴナドトロピン低値
4. 画像診断による副腎低形成の証明

III. 遺伝子診断

DAX-1(NR0B1)遺伝子の異常

IV. 除外項目

- ・SF-1 異常症
- ・IMAGe 症候群
- ・ACTH 不応症(コルチゾール低値、アルドステロン正常)
- ・先天性リポイド過形成症

V. 副腎病理所見 永久副腎皮質の形成障害と、空胞形成を伴う巨大細胞で形成された胎児副腎皮質の残存とを特徴とする cytomegalic form を示す。

VI. 参考所見

デュシェンヌ(Duchene)型筋ジストロフィ症に先天性副腎低形成症を合併することがある。精神発達遅滞、成長障害、グリセロールキナーゼ(glycerol kinase)欠損症を伴うDAX-1遺伝子欠失による。

(注1) 例外的にゴナドトロピン非依存性の思春期早発症を来した症例の報告がある。

(注2) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析 - 選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である(ただし、本検査のみで先天性副腎低形成症と先天性リポイド過形成との鑑別は不可。)。

[診断のカテゴリー] Definite、

Probable を対象とする。

Definite: I、II、III 及び IV を満たすもの

Probable: I、II 及び IV を満たすもの

Possible: IV を満たし、 及び II の一部を満たすもの

SF-1/Ad4BP 異常症 (常染色体性)

I. 臨床症状

1. 副腎不全症状：伴わない場合がある。
哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど
2. 46,XY 性分化異常症
様々な程度の性分化異常を呈する。

II. 検査所見

1. 副腎不全症状を有する場合：全ての副腎皮質ホルモンの低下
 - (1) 血中コルチゾールの低値
 - (2) 血中アルドステロンの低値
 - (3) 血中副腎性アンドロゲンの低値
 - (4) ACTH 負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
 - (5) 尿中ステロイドプロファイルにおいて、ステロイド代謝物の全般的低下、特に新生児期の胎生皮質ステロイド異常低値(注1)
2. 副腎不全症状を有する場合：血中 ACTH の高値
3. 画像診断による副腎低形成の証明

III. 遺伝子診断

SF-1/Ad4BP (NR5A1) 遺伝子の異常

IV. 除外項目

- ・DAX-1 異常症
- ・IMAGe 症候群
- ・ACTH 不応症 (コルチゾール低値、アルドステロン正常)
- ・先天性リポイド過形成症

(注1) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析 - 選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断に有用である (ただし、本検査のみで先天性副腎低形成症と先天性リポイド過形成との鑑別は不可。)。

[診断のカテゴリー]

Definite、 Probable を対象とする。

Definite: I、 II、 III 及び IV を満たすもの

Probable: I、 II 及び IV を満たすもの

Possible: IV を満たし、 及び II の一部を満たすもの

IMAGe 症候群(原因不明)

I. 臨床症状

1. 子宮内発育遅延 (intrauterine growth retardation: IUGR)
2. 骨幹端異形成症 (metaphyseal dysplasia)
3. 先天性副腎低形成 (adrenal hypoplasia congenita)
副腎不全症状、皮膚色素沈着。
4. 外性器異常 (genital anomalies)
ミクロペニス、尿道下裂など。

II. 検査所見

1. 全ての副腎皮質ホルモンの低下：軽症例の報告がある。
 - (1) 血中コルチゾールの低値
 - (2) 血中アルドステロンの低値
 - (3) 血中副腎性アンドロゲンの低値
 - (4) ACTH 負荷試験で全ての副腎皮質ホルモンの分泌低下
2. 血中 ACTH の高値
3. 画像診断による副腎低形成の証明
4. X 線による長管骨の骨端部異形成
5. 高カルシウム尿症を認める場合がある。
6. 骨年齢の遅延

III. 遺伝子診断

CDKN1C 遺伝子の異常

IV. 除外項目

- ・DAX-1 異常症
- ・SF-1/AD4BP 異常症
- ・ACTH 不応症 (コルチゾール低値、アルドステロン正常)
- ・先天性リポイド過形成症

[診断のカテゴリー]

Definite、Probable を対象とする。

Definite: I、II、III 及び IV を満たすもの

Probable: I、II 及び IV を満たすもの

Possible: IV を満たし、及び II の一部を満たすもの

<重症度分類> 以下の4項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを対象とする。

1)「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値4 μ g/dL未満

2)「負荷試験への反応性低下」

迅速ACTH負荷(250 μ g)に対する血中コルチゾールの反応15 μ g/dL未満

3)「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すような何らかの副腎不全症状がある。

- ・特徴的な色素沈着
- ・半年間で5%以上の体重減少
- ・低血圧
- ・脱毛
- ・低血糖症状
- ・消化器症状(悪心、嘔吐など)
- ・精神症状(無気力、嗜眠、不安など)
- ・関節痛
- ・過去1年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある

4)「ステロイドを定期的に補充している者」

診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であつて、確認可能なものに限る。)
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態であつて、直近6か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要なものについては、医療費助成の対象とする。

原発性アルドステロン症に関する研究

研究分担者

成瀬光栄 国立病院機構京都医療センター

臨床研究センター臨床研究企画運営部 特別研究員

山田正信 群馬大学病態制御内科学 教授

笹野公伸 東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野 教授

佐藤文俊 東北大学大学院医学系研究科難治性高血圧・内分泌代謝疾患地域連携寄附講座
特任教授

齋藤淳 横浜労災病院内分泌・糖尿病センター 内分泌内科部長

栗原勲 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科学教室 専任講師

柴田洋孝 大分大学内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学 教授

西本紘嗣郎 埼玉医科大学国際医療センター泌尿器腫瘍科 准教授

研究要旨

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、本研究班が連携し、我が国における原発性アルドステロン症 (PA) のレジストリを構築 (約2,850例) した。我が国の新規エビデンスとして、心血管合併症の頻度、高齢者の臨床像、副腎静脈サンプリング実施推奨のグレーディング、術後の生化学的outcome、などを明らかにした。アジアのアルドステロン産生腺腫 (APA) は約80%と高率にKC NJ5変異を認め性差がない。本邦APAのステロイド合成酵素群発現もCYP11B2発現が高く球状層様で欧米と異なる。digital image analysis (DIA) を用いた検討により、*KCNJ5*変異型APAの淡明細胞は豊富なコレステロールを貯蔵しており、その内分泌学的活性は非常に高い。PAにおいて尿中コルチコステロンおよび11-コルチコステロン代謝物の値は良悪性の鑑別に関する新たな診断マーカーである可能性を有する。アルドステロン産生細胞クラスター (Aldosterone-producing cell cluster; APCC)、偶発的 (早期) なAPA、APCCからAPAへの移行病変は退縮する可能性を有する。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策等研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

A. 研究目的

国内外から原発性アルドステロン症（以下PA）診療ガイドラインが発表され、わが国でも日本医療研究開発機構（以下AMED）、日本内分泌学会臨床重要課題PA検討委員会、および本研究班の連携により、2016年に「わが国の原発性アルドステロン症診療に関するセンサス・ステートメント」が発表された。しかしわが国独自のエビデンスは十分でない。以上を踏まえたうえでの本研究の最終目的は日本内分泌学会（臨床重要課題「原発性アルドステロン症ガイドライン実施の実態調査と普及に向けた標準化に関する検討」検討委員会）、日本高血圧学会（JSH2019作成委員会）の協力を得て、AMED研究費（難治性疾患実用化研究事業）「重症型原発性アルドステロン症の診療の質向上に資するエビデンス構築」研究班の研究成果も踏まえて、統一した内容の診断基準、重症度分類を改訂し、診療ガイドラインを策定・学会承認を得ることである。そのための各論として、我が国において以下を目的とする。（1）PAレジストリを構築、主要クリニカルクエッション（CQ）に対するわが国独自のエビデンスを創出する。（2）本邦あるいはアジアアルドステロン産生腺腫（以下APA）における*KCNJ5*変異陽性の特徴を明らかにする。（3）自動解析装置による広範囲かつ再現性の高い定量的な解析方法を用い、病理組織学的な側面から*KCNJ5*変異陽性APAにおける細胞形態像の違いと内分泌学的活性との関係性を究明する。（4）PAにおける内分泌学的特徴をガスクロマトグラフ質量分析を用いた尿ステロイドプロファイルにより再検討する。（5）アルドステロン産生組織の老化を明らかにする。

B. 研究方法

（1）AMED 難治性疾患実用化研究「重症型原発性アルドステロン症の診療の質向上に資するエビデンス構築」（JPAS）による多施設共同研究（35施設）により、副腎静脈サンプリング（AVS）を実施されたPA症例（2006年～2016年）につき、EDCによるレジストリを構築、主

要CQに対するCA（クリニカルアンサー）をエビデンスとして取りまとめた。

（2）群馬大学医学部附属病院で診断、手術が施行されたAPA 48例（男性21例、女性27例）での腫瘍の*KCNJ5*,*ATP1A1*,*ATP2B3*,*CACNA1D*,*PRKACA*,*GNAS* 遺伝子変異などを検討した。更にステロイド合成酵素群のmRNA発現量を測定し、*KCNJ5*免疫染色を施行した。

（3）東北大学病院・横浜労災病院にて切除された副腎皮質癌35例（*KCNJ5*変異型18例、*KCNJ5*野生型17例）を対象とした。1）腫瘍の代表組織切片を選択し、HE標本を用いた形態学的解析を行った（資料6参照）。腫瘍組織内の各構成成分を組織構築のpatternismにより、腫瘍細胞と間質に分類した。その後、色調の違いにより、細胞質と核に分類した。更に、細胞質の所見のみを抽出し、淡明細胞と緻密細胞に分類した。2）同様にアルドステロン合成酵素であるCYP11B2の免疫組織化学を施行し、immunoreactivityを半定量的に解析した（資料6参照）。3）*KCNJ5*変異型APA2例、*KCNJ5*野生型APA1例よりエポソ包埋樹脂を作製し、グリッド内よりランダムに視野を選択し、*KCNJ5*変異型APAの腫瘍細胞14細胞と*KCNJ5*野生型APAの腫瘍細胞15細胞につき、細胞内の脂肪滴およびミトコンドリアの数と面積を算出した（資料6参照）

（4）PA症例においてガスクロマトグラフ質量分析法による尿ステロイドプロファイル解析を行う。

（5）剖検を行った50歳から103歳までの64症例の副腎検体に対してCYP11B2の免疫組織化学染色を行い、副腎切片あたりのアルドステロン産生細胞クラスター（Aldosterone-producing cell cluster; APCC）の面積の割合（APCC area per whole adrenal area [AA/WAA], %）および切片の面積あたりのAPCCの数（number of APCC per whole adrenal area [NOA/WAA]）を測定して統計解析をおこなった。

（倫理面への配慮）

すべての研究は、慶應義塾大学医学部倫理委員会、国立病院機構京都医療センター、群馬大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会、東北大学医学部医学系研究科倫理委員会、あるいは横浜労災病院倫理委員会において承認済みである。

C. 研究結果

（1）登録例数は約2850例。1）PAの心血管系合併症の頻度は本態性高血圧よりも高く、低K血症、片側性病変などがリスク要因となる、2）高齢者の臨床像は非高齢者と同様で、共通の診断プロセスが推奨される、3）副腎CT所見と血清カリウムの組み合わせにより、AVSの実施推奨のグレーディングが可能である、4）35歳の典型的PAではAVSのスキップを考慮可能である、5）術後の生化学的outcomeはAVSの局在診断（LI）に依存、臨床的outcomeは年齢、BMIなどの臨床所見にも依存する、6）腫瘍サイズ 2cmのPAでは、コルチゾール同時産生（サブクリニカルクッシング症候群）が有意に増加するため、Dex抑制試験が必須である、顕在性クッシング症候群を除き、局在診断にLI 4の適用が可能である、7）片側性PAの副腎摘出術は薬物治療と比較して短期間の腎・心血管系イベント発生率には差を認めないが、血圧、低K血症の改善効果に優れる、などを明らかにした。

（2）1）APA48例中38例（79.2%）にKCNJ5変異を認めた（G151R G>A 16例、G151R G>C 10例、L168R 11例）。その他はGNAS変異2例であり変異の重複はなかった。2）KCNJ5変異例は若年発症、重症高血圧、血漿アルドステロン高値、血中K値低値は欧米と同様であった。3）KCNJ5変異APAはCYP11B2 mRNA発現が高く、CYP11B1とCYP17A1、CYP11A1mRNAの発現量は低値であった。4）免疫組織染色でAPAでは球状層を中心にKCNJ5発現が観察された。

（3）1）定量的病理組織像の解析：KCNJ5変異型APAではKCNJ5野生型APAに比較して、形態学的にN/C比が低く、大型の淡明細胞より構成されていた。一方でCYP11B2のimmunoreactivityにつ

いては有意差がなかった（資料7参照）。2）細胞形態像とCYP11B2局在との相関性：KCNJ5変異型APAおよびKCNJ5野生型APA共に、各々、CYP11B2のimmunoreactivityと淡明、緻密細胞の腫瘍に占める割合との間に相関性は見られなかった。しかし、検索したAPA全体では淡明細胞の割合とCYP11B2のimmunoreactivityとの間に有意な相関性が見られた（資料8参照）。3）定量的超微形態像の解析：KCNJ5変異型APAではKCNJ5野生型APAに比較して、単位面積当たりの脂肪滴数が少ない。一方で、ミトコンドリア1個当たりのサイズは小型であり、単位面積当たりのミトコンドリア数は有意に多かった。また、クリステは非常に発達していた（資料9参照）。

（4）尿中コルチコステロンおよび11-コルチコステロン代謝物の値が、良悪性の鑑別に有用である可能性が示唆された。

（5）NOA/WAAおよびAA/WAAは年齢とともに有意に減少した（それぞれ $r = -0.423$ と $r = -0.319$ ； $p < 0.0001$ 、ピアソン相関解析）。また、偶発的なAPA（病理学的なAPAであり臨床的にAPAであったかは不明）あるいはAPCCからAPAへの移行病変が、主に50-60歳の副腎に認められたが、60歳以上のそれらには検出されなかった。

D. 考察

（1）診療ガイドラインの質向上に資する多くのエビデンスを創出した。今後PA診療ガイドラインの改訂に反映する必要がある。PAレジストリは今後、新規診断法・治療薬の研究開発のインフラとして重要な意義を有する。

（2）欧米ではKCNJ5変異は女性に多いが（男性約25%：女性65%）、本検討では性差は認めず（約80%：78%）、L168R変異は男性で1例のみであった。本邦の北本らもAPAの69.4%にKCNJ5変異を報告し、台湾59.5%、韓国71.2%、中国76.8%とアジア諸国の報告でも変異は高率であった。更に北本らも台湾の報告でもKCNJ5変異に明らかな性差はなかった。KCNJ5変異APAはCYP11B2 mRNA発現が高く、CYP11B1とCYP17A1、CYP11A1mRNA低く、欧米でのCYP17A1発現

が高いとする報告とは異なった。

(3) DIAを用いた本解析方法はAPAの病理組織学的特徴を定量的かつ詳細に検討する事を初めて可能とした。その結果、従来、内分泌学的活性が低いと考えられてきた淡明細胞においてもミトコンドリアや小胞体は発達しており、ステロイドの原料であるコレステロールを豊富に貯蔵した内分泌学的に活性の高い状態にある事が示された。特に*KCNJ5*変異型APAにおいてはアルドステロン生合成の平衡(StorageとProduction)という側面から、淡明細胞はstorage dominantな状態にあり、緻密細胞はproduction dominantな状態にある事が推察された。しかしながら、本研究では治療の病理組織像に与える影響等までは追求し得ず、今後の更なる課題と考えられた。

(4) 尿中コルチコステロンおよび11-コルチコステロン代謝物の値が良悪性の鑑別に関する新たな診断マーカーである可能性を考える。今後症例を蓄積して検討する。

(5) APCCが老化とともに減少することだけでなく、偶発的(早期)なAPAおよびAPCCからAPAへの移行病変も退縮する可能性を示唆する。

E. 結論

(1) 診療ガイドラインの質向上に資する多くのエビデンスを創出した。

(2) アジアのAPAは約80%と高率に*KCNJ5*変異を認め性差がない。また本邦APAのステロイド合成酵素群発現のプロファイリングも球状層様で欧米と異なる。

(3) *KCNJ5*変異型APAは、豊富な脂肪滴とクリステルの発達した小型のミトコンドリアを多数有する内分泌学的活性の高い淡明細胞によって主に構成される非常に特徴的な形態像を示す事を初めて示した。

(4) 副腎腫瘍の良悪性鑑別における尿中ステロイド分析の有用性が示唆された。

(5) APCC、偶発的(早期)なAPA、APCCからAPAへの移行病変は退縮する可能性を有する。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Umakoshi H, Xiaomei Y, Ichijo T, Kamemura K, Matsuda Y, Fujii Y, Kai T, Fukuoka T, Sakamoto R, Ogo A, Suzuki T, Ogasawara T, Tsuiki M, Naruse M; WAVES-J Study Group. Reassessment of the cosyntropin stimulation test in the confirmatory diagnosis and subtype classification of primary aldosteronism. *Clin Endocrinol (Oxf)*.86(2),170-176;2017.
2. Kamemura K, Wada N, Ichijo T, Matsuda Y, Fujii Y, Kai T, Fukuoka T, Sakamoto R, Ogo A, Suzuki T, Umakoshi H, Tsuiki M, Naruse M. Significance of adrenal computed tomography in predicting laterality and indicating adrenal vein sampling in primary aldosteronism. *J Hum Hypertens*. 31(3):195-199,2017.
3. Nishimoto K, Koga M, Seki T, Oki K, Elise P, Gomez-Sanchez, Celso E. Gomez-Sanchez, Naruse M, Sakaguchi T, Morita S, Kosaka T, Oya M, Ogishima T, Yasuda M, Suematsu M, Kabe Y, Omura M, Nishikawa T, Mukai K. Immunohistochemistry of aldosterone synthase leads the way to the pathogenesis of primary Aldosteronism. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 5(441); 124-133,2017
4. Yoshida T, Uchiwa Y, Sugimachi K, Naruse M. A case of monozygotic twins with primary aldosteronism: a case report. *Journal of Human Hypertension advance online publication*. 1-2, 2017
5. Williams TA, Lenders JWM, Mulatero P, Burcello J, Rottenkolber M, Adolf C, Satoh F, Amar L, Quinkler M, Deinum J, Beuschlein F, Kitamoto KK, Pham U, Morimoto R, Umakoshi H, Prejbisz A, Kocjan T, Naruse M, Stowasser M, Nishikawa T, Young WF Jr, Gomez-Sanchez CE, Funder JW, Reincke M; Primary Aldosteronism Surgery Outcome (PAS

- O) investigators. Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol.*5(9);689-699,2017
6. Wada N, Shibayama Y, Umakoshi H, Ichijo T, Fujii Y, Kamemura K, Kai T, Sakamoto R, Ogo A, Matsuda Y, Fukuoka T, Tsuiki M, Suzuki T, Naruse M. Hyperkalemia in both surgically and medically treated patients with primary aldosteronism. *J Hum Hypertens.* 31(10);627-63,2017
7. Naruse M, Umakoshi H, Tsuiki M, Yokomoto M, Tagami T, Tanabe A, Shimatsu A. The Latest Developments of Functional Molecular Imaging in the Diagnosis of Primary Aldosteronism. *Horm Metab Res.* 49(12);929-935,2017
8. Fujii Y, Umakoshi H, Wada N, Ichijo T, Kamemura K, Matsuda Y, Kai T, Fukuoka T, Sakamoto R, Ogo A, Suzuki T, Nanba K, Tsuiki M, Naruse M; WAVES-J Study Group. Subtype prediction of primary aldosteronism by combining aldosterone concentrations in the left adrenal vein and inferior vena cava: a multicenter collaborative study on adrenal venous sampling. *J Hum Hypertens.*32(1);12-19,2017
9. Ohno Y, Sone M, Inagaki N, Yamasaki T, Ogawa O, Takeda Y, Kurihara I, Itoh H, Umakoshi H, Tsuiki M, Ichijo T, Katabami T, Tanaka Y, Wada N, Shibayama Y, Yoshimoto T, Ogawa Y, Kawashima J, Takahashi K, Fujita M, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Kamemura K, Otsuki M, Fujii Y, Yamamoto K, Ogo A, Okamura S, Miyauchi S, Fukuoka T, Izawa S, Yoneda T, Hashimoto S, Yanase T, Suzuki T, Kawamura T, Tabara Y, Matsuda F, Naruse M; Nagahama Study; JPAS Study Group. Prevalence of Cardiovascular Disease and Its Risk Factors in Primary Aldosteronism: A Multicenter Study in Japan. *Hypertension.* 71(3):530-537,2018
10. Umakoshi H, Ogasawara T, 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, Fujii Y, Yamamoto K, Ogo A, Yanase T, Okamura S, Miyauchi S, Suzuki T, Tsuiki M, Naruse M. Accuracy of adrenal computed tomography in predicting the unilateral subtype in young patients with hypokalaemia and elevation of aldosterone in primary aldosteronism. *Clin Endocrinol.* 88(5):645-651,2018
11. Umakoshi H, Tsuiki M, Takeda Y, Kurihara I, Itoh H, Katabami T, Ichijo T, Wada N, Yoshimoto T, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, 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; JPAS Study Group. Significance of Computed Tomography and Serum Potassium in Predicting Subtype Diagnosis of Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.*103(3);900-908,2018
12. 成瀬光栄.原発性アルドステロン症に新基準. *日経メディカル*, 590; 28-29,日経BP社, 2017
13. 成瀬光栄、立木美香、田辺晶代. 各論編 第5章副腎および関連疾患 D.原発性アルドステロン症 1.診断基準・アルゴリズム, 内分泌機能検査実施マニュアル 改訂第2版, 75,成瀬光栄、他監修,診断と治療社, 2017
14. 成瀬光栄、立木美香、田辺晶代. 各論編 第5章副腎および関連疾患 D.原発性アルドステロ

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策等研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

- ン症 2カプトプリル試験. 内分泌機能検査実施マニュアル 改訂第2版,76,成瀬光栄、他監修, 診断と治療社,2017
15. 難波多挙、成瀬光栄. 各論編 第5章副腎および関連疾患 D.原発性アルドステロン症.4. フロセミド立位試験 内分泌機能検査実施マニュアル 改訂第2版 78,成瀬光栄、成瀬光栄、他監修,診断と治療社,2017
16. 田辺晶代、立木美香、成瀬光栄. 各論編 第5章副腎および関連疾患 D.原発性アルドステロン症 7. 選択的副腎静脈サンプリング(ACTH負荷)内分泌機能検査実施マニュアル 改訂第2版,81-83,成瀬光栄、他監修, 診断と治療社,2017
17. 成瀬光栄. 2学会をつなぐ診療指針 原発性アルドステロン症.Medical Tribune, 50(18);4,(株)メディカルトリビューン,2017
18. Gomez-Sanchez CE, Qi X, Gomez-Sanchez EP, Sasano H, Bohlen MO, Wisgerhof M. Disordered zonal and cellular CYP11B2 enzyme expression in familial hyperaldosteronism type 3. *Mol Cell Endocrinol.* 439:74-80. 2017
19. Yamazaki Y, Nakamura Y, Omata K, Ise K, Tezuka Y, Ono Y, Morimoto R, Nozawa Y, Gomez-Sanchez CE, Tomlins SA, Rainey WE, Ito S, Satoh F, Sasano H. Histopathological classification of cross-sectional image negative hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 102(4):1182-1192. 2017
20. Ito A, Yamazaki Y, Sasano H, Matsubara D, Fukushima N, Tamba M, Tabata K, Ashizawa K, Takei A, Koizumi M, Sakuma Y, Sata N, Oshiro H. A case of primary aldosteronism caused by unilateral multiple adrenocortical micronodules presenting as muscle cramps at rest: The importance of functional histopathology for identifying a culprit lesion. *Pathol Int.* 67(4):214-221. 2017
21. Omata K, Yamazaki Y, Nakamura Y, Anand SK, Barletta JA, Sasano H, Rainey WE, Tomlins SA, Vaidya A. Genetic and Histopathologic Intertumor Heterogeneity in Primary Aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 102(6):1792-1796. 2017
22. Satoh F, Sasano H, Yamazaki Y, Ito S. Aldosterone-Producing Adenomas: Genotypes and Phenotypes. *Hypertension.* 70(1):38-41. 2017
23. Morimoto R, Ono Y, Tezuka Y, Kudo M, Yamamoto S, Arai T, Gomez-Sanchez CE, Sasano H, Ito S, Satoh F. Rapid Screening of Primary Aldosteronism by a Novel Chemiluminescent Immunoassay. *Hypertension.* 70(2):334-341. 2017
24. Tokumoto M, Onoda N, Tauchi Y, Kashiwagi S, Noda S, Toi N, Kurajoh M, Ohsawa M, Yamazaki Y, Sasano H, Hirakawa K, Ohira M. A case of Adrenocorticotrophic hormone -independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia concomitant with primary aldosteronism. *BMC Surg.* 17(1):97. 2017
25. Inoue K, Yamazaki Y, Tsurutani Y, Suematsu S, Sugisawa C, Saito J, Omura M, Sasano H, Nishikawa T. Evaluation of Cortisol Production in Aldosterone-Producing Adenoma. *Horm Metab Res.* 49(11):847-853. 2017
26. Omata K, Anand SK, Hovelson DH, Liu CJ, Yamazaki Y, Nakamura Y, Ito S, Satoh F, Sasano H, Rainey WE, Tomlins SA. Aldosterone-Producing Cell Clusters Frequently Harbor Somatic Mutations and Accumulate With Age in Normal Adrenals. *J Endocr Soc.* 1(7):787-799. 2017
2. 学会発表
1. Fukuda H, Katabami T, Ito H, Kurihara

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策等研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

- I, Takeda Y, Ichijo T, Tsuiki M, Umakoshi H, Tanaka Y, Naruse M, JPAS Group. Case Detection with Aldosterone to Renin Ratio and Plasma Aldosterone Concentration Identifies Primary Aldosteronism at Higher Risk for Cardiovascular and Renal Complications, ENDO2017, Orlando FL USA, 2017/4/2
2. Katabami T, Fukuda H, Ito H, Kurihara I, Takeda Y, Ichijo T, Tsuiki M, Umakoshi H, Tanaka Y, Naruse M, JPAS Group. Cardiovascular and Renal Outcomes in Unilateral Primary Hyperaldosteronism: Comparative Study Between Adrenalectomy and Medical Treatment. ENDO2017, Orlando FL USA, 2017/4/2
 3. Umakoshi H, Tsuiki M, Kurihara I, Takeda Y, Wada N, Ichijo T, Katabami T, Fujii Y, Sone M, Yamamoto K, Kamemura K, Shibata H, Yanase T, Kawashima J, Takahashi K, Tagami T, Naruse M, JPAS Group. Reassessment of the Adrenal Computed Tomography and Serum Potassium for Subtype Diagnosis of Primary Aldosteronism. ENDO2017, Orlando FL USA, 2017/4/2
 4. Naruse M, Katabami T, Kurihara I, N Li, Y Rhee, N Sukor, N S Shah, Takeda Y. Present Status of Clinical Practice of Primary Aldosteronism in East ASIA. ENDO2017, Orlando FL USA, 2017/4/2
 5. Naruse M, Umakoshi H, Ito H, Takeda Y, Ichijo T, Wada N, Katabami T, Ogawa Y, Takahashi K, Inagaki N, Kawashima J, Shibata H, Yanase T, Rakugi H, Kamemura K, Fujii Y, Yamada M, Sakamoto R, Tsuiki M, Suzuki T, Kawamura T, and JPAS Group. Bilateral Disease is a Predominant Subtype of Primary Aldosteronism: Advancing Care of Primary Aldosteronism in Japan Study (JPAS). ENDO2017, Orlando FL USA, 2017/4/2
 6. Sasai Y, Umakoshi H, Tsuiki M, Naruse M, Kurihara I, Yoshimoto T, Fukuoka T. Reliability of Subtype Diagnosis of Primary Aldosteronism associated with Hypocortisolism in Adrenal Vein Sampling. ENDO2017, Orlando FL, USA, 2017/4/2
 7. Shibayama Y, Wada N, Umakoshi H, Ichijo T, Fujii Y, Kamemura K, Kai T, Sakamoto R, Ogo A, Matsuda Y, Fukuoka T, Tsuiki M, Suzuki T, Naruse M. Combination of Aldosterone to Renin Ratio and Plasma Aldosterone Concentration Is Useful in Detecting Unilateral Subtype of Primary Aldosteronism. ENDO2017, Orlando FL, USA, 2017/4/1
 8. Takeda Y, Yoneda T, Kometani M, Katabami T, Kurihara I, Wada N, Ichijo T, Yoshimoto T, Kawashima J, Tsuiki M, Naruse M, and JPAS Investigators. Effects of ACTH Loading for the Diagnostic Performance of Adrenal Venous Sampling for Subtyping Primary Aldosteronism, ENDO2017, Orlando FL, USA, 2017/4/2
 9. Naruse M. Strategic Multi-Center study of Primary aldosteronism for clinical evidence: From Japan to East Asia 3rd Taiwan-Japan Academic Research Organization Workshop, Hakata, Japan, 2017/5/13
 10. Naruse M. New evidence from Japan Primary Aldosteronism Study (JPAS) for clinical guideline Progress in Primary Aldosteronism 5 Translation on the move! Munich Germany, 2017/7/4
 11. Naruse M, JPAS STUDY GROUP. National PA Registry-based Evidence for Clinical Practice

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策等研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

- of Primary Aldosteronism in Japan. The 39th Annual Meeting of the Endocrine Society and the Diabetes Association of the R.O.C. (Taiwan), Taipei, 2018/3/11
12. Naruse M, Umakoshi H, Tsuiki M, Yokomoto M, Takada Y, Kurihara I, Itoh H, Katabami T, Ichijo T, Wada N, Yoshimoto T, Ogawa Y, Sone M, Inagaki N, Yamamoto K, Shibata H, Suzuki T. National PA Registry-based Evidence for Clinical Practice Guideline of Primary Aldosteronism in Japan. 43rd Meeting of the International Aldosterone Conference Chicago, USA, 2018/3/16
13. Shibayama Y, Wada N, Takahashi K, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Kamemura K, Otsuki M, Fujii Y, Yamamoto K, Oga A, Okamura S, Miyauchi S, Yanase T, Naruse M. Validation of the effects of ACTH administration on Bilateral Aldosterone Suppression in Adrenal Vein Sampling in Patients with Primary Aldosteronism. 43rd Meeting of the International Aldosterone Conference Chicago, USA, 2018/3/16
14. Morisaki M, Kurihara I, Itoh H, Naruse M, Takeda Y, Katabami T, Ichijo T, Wada N, Yoshimoto T, Ogawa Y, Sone M, Umakoshi H, Yamamoto K, Shibata H, Suzuki T, JPAS Study. Predictive Resolution Score of Hypertension after Surgery for Primary Aldosteronism. 43rd Meeting of the International Aldosterone Conference, Chicago, USA, 2018/3/16
15. Naruse M, Umakoshi H, Tsuiki M, Takeda Y, Kurihara I, Itoh H, Katabami T, Ichijo T, Wada N, Yoshimoto T, Ogawa Y, Sone M, Inagaki N, Yamamoto K, Shibata H, Suzuki T. Sun-036-Evidence For Clinical Practice Guideline of Primary Aldosteronism By Japan PA Registry (JPAS). ENDO2018, Chicago, USA, 2018/3/18
16. Naruse M, Umakoshi H, Tsuiki M, Yokomoto M, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Kamemura K, Yanase T, Otsuki M, Fujii Y, Yamamoto K, Oga A, Okamura S, Suzuki T. MON-023-Accuracy Of Adrenal Computed Tomography In Predicting The Unilateral Subtype In Young Patients With Marked Primary Aldosteronism, ENDO2018, Chicago, USA, 2018/3/19
17. Umakoshi H, Tsuiki M, Yokomoto M, Takeda Y, Kurihara I, Katabami T, Ichijo T, Wada N, Yoshimoto T, Ogawa Y, Sone M, Takahashi K, Suzuki T, Naruse M. MON-015-Divergent Surgical Outcomes in Primary Aldosteronism: Impact of Lateralization Cut-Offs in Adrenal Venous Sampling, ENDO2018, Chicago, USA, 2018/3/19
18. 成瀬栄光. DEA 受賞講演 研究課題: 難治性副腎疾患の診療の向上. 第90回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2017/4/22
19. 成瀬栄光、西川哲男、柳瀬敏彦、柴田洋孝、PA 検討委員会. クリニカルアワー4 原発性アルドステロン症の診断・治療: コンセンサス・ステートメントについて. 第90回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2017/4/20
20. 西川哲男、大村昌夫、伊藤貞嘉、佐藤文俊、伊藤裕、栗原勲、柳瀬敏彦、柴田洋孝、沖隆、成瀬栄光、桑克彦. クリニカルアワー10 アルドステロン標準物質の設定と各キットによる測定の標準化. 第90回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2017/4/22
21. 方波見卓行、伊藤裕、栗原勲、武田仁勇、一城貴政、立木美香、馬越洋宜、田中逸、成瀬栄光、JPAS 研究班. 片側性原発性アルドステロン症 (UPA) の心血管・腎疾患転帰: 手術と薬

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策等研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

- 物治療の比較研究. 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2017/4/20
22. 山本浩一、武田昌生、楽木宏実、栗原勲、伊藤裕、武田仁勇、一城貴政、馬越洋宜、立木美香、高橋克敏、成瀬栄光. 副腎静脈サンプリング(AVS)を施行した高齢者の原発性アルドステロン症(PA)の臨床的特徴. 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2017/4/20
23. 馬越洋宜、立木美香、田上哲也、栗原勲、伊藤裕、武田仁勇、和田典男、一城貴政、方波見卓行、成瀬栄光、JPAS 研究班. 原発性アルドステロン症の病型診断における CT の意義の再評価. 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2017/4/20
24. 柴山惟、和田典男、馬越洋宜、一城貴政、松田祐一、亀村幸平、藤井雄一、立木美香、成瀬栄光. 原発性アルドステロン症の副腎静脈サンプリングにおける Bilateralone Suppression(BAS)に関する検討 (WAVES-J study). 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2017/4/20
25. 福田尚志、方波見卓行、伊藤裕、栗原勲、武田仁勇、一城貴政、立木美香、馬越洋宜、田中逸、成瀬栄光、JPAS 研究班. 原発性アルドステロン症のスクリーニングにアルドステロン濃度を付加する臨床的意義. 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2017/4/20
26. 武田仁勇、武田仁裕、米谷充弘、成瀬栄光、柴田洋孝、柳瀬敏彦、曽根正勝、方波見卓行. 原発性アルドステロン症患者における副腎静脈サンプリング時の ACTH 負荷の有用性 -Japan Primary Aldosteronism Study(JPAS)における検討-. 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2017/4/20
27. 藤井雄一、小川佳宏、吉本貴宣、高橋克敏、藤田恵、馬越洋宜、立木美香、柴田洋孝、安藤久恵、亀村幸平、成瀬栄光、JPAS 研究班. 原発性アルドステロン症の臨床所見の診療料
- 間差の検討. 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2017/4/21
28. 笹井有美子、馬越洋宜、立木美香、栗原勲、吉本貴宣、福岡富和、成瀬栄光、JPAS 研究班. コルチゾール自立産生を有する原発性アルドステロン症の頻度と副腎静脈採血における病型診断法. 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2017/4/21
29. 吉川雄一郎、小野寺晴子、岡野義英、服部一哉、江藤陽子、岡村ゆかり、小倉享子、宮崎康、坂口智一、米田高志、成瀬栄光. 地域病院における原発性アルドステロン症診療での取り組み: 選択的副腎静脈サンプリングから手術まで. 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2017/4/22
30. 大野洋一、曽根正勝、山崎俊成、武田仁勇、栗原勲、伊藤裕、馬越洋宜、立木美香、一城貴政、方波見卓行、川村孝、小川修、稲垣暢也、成瀬栄光、JPAS 研究班. わが国の原発性アルドステロン症患者の心血管イベント有病率と発症にかかわる因子. 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2017/4/22
31. 立木美香、馬越洋宜、和田典男、小川佳宏、吉本貴宣、曽根正勝、方波見卓行、柳瀬敏彦、成瀬栄光、JPAS 研究班. 原発性アルドステロン症の手術治療例における重症度分類の検証. 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2017/4/22
32. 成瀬栄光. ランチョンセミナー18 原発性アルドステロン症: Current & Next Challenges. 第 90 回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2017/4/22
33. 大嶋洋佑ら. 尿中ステロイド分析でデオキシコルチコステロン代謝産物高値を認めた副腎腫瘍 3 例の臨床的特徴. 第 90 回日本内分泌学会総会(2017.4, 京都)
34. Nomura-M et al. Usefulness of dexamethasone suppression test in the

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策等研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

- diagnosis of primary aldosteronism subtypes.
43th International Aldosterone Conference
(2018.3, Chicago)
35. 原発性アルドステロン症は早期発見・早期治療が重要！ポスター、吉岡誠之、中島康代、阿久沢まさ子、岡村孝志、土岐明子、石田恵美、吉野聡、堀口和彦、石井角保、小澤厚志、洪沢信行、佐藤哲郎、下村洋之助、小林功、山田正信、第90回日本内分泌学会学術集会 2018/4/28
36. アルドステロン産生腺腫における染色体コピー数多型解析、ポスター 中島康代、Santosh Spokata、堀口和彦、吉岡誠之、岡村孝志、石田恵美、山田正信、第90回日本内分泌学会学術集会 2018/4/26
37. 次世代シーケンサーによる原発性アルドステロン症の病態解明。尾股慧、森本玲、手塚雄太、山崎有人、中村保宏、ダニエルホベルソン、リウチアジェン、佐藤文俊、伊藤貞嘉、笹野公伸、スコットムリンズ、ウィリアムレイニー。第90回日本内分泌学会学術総会 2017.4.20-22 京都
38. 副腎静脈サンプリングの診断基準に関する検討。桐山加奈子、大村昌夫、齋藤淳、杉澤千穂、鶴谷悠也、山崎有人、笹野公伸、西川哲男。第90回日本内分泌学会学術総会 2017.4.20-22 京都
39. AVS で片側病変と判定されたが、術後の内分泌学的改善がなかった原発性アルドステロン症の一例。五十嵐佳那、方波見卓行、浅井志高、福田尚志、川名部新、相田芳夫、山田隆之、笹野公伸、山崎有人、田中逸。第90回日本内分泌学会学術総会 2017.4.20-22 京都
40. 副腎性 subclinical Cushing 症候群に対側アルドステロン過剰産生を合併した1例に対する免疫組織学的検討。浅野嵩博、青野大輔、武田仁裕、米谷充弘、唐島成宙、出村昌史、白倉幹哉、林研至、山岸正和、笹野公伸、米田隆、武田仁勇。第40回日本高血圧学会総会 2017.10.20-22 愛媛
41. 副腎静脈サンプリングの pitfall によって片側副腎摘出を行った multiple adrenocortical micronodules (MN) による原発性アルドステロン症の1例。和田典男、木村輔、白淵浩明、寺江聡、田中博、関利盛、山崎有人、笹野公伸。第40回日本高血圧学会総会 2017.10.20-22 愛媛
42. 非機能性副腎腫瘍を合併した特発性アルドステロン症 (IHA) の一例。櫻井華奈子、山下りか、新妻さつき、佐藤良太、中村保宏、笹野公伸、在原善英。第40回日本高血圧学会総会 2017.10.20-22 愛媛
43. 副腎静脈サンプリングで機能性を確認しえたアルドステロン産生腺腫合併の無症候性褐色細胞腫。佐久間一基、山崎有人、笹野公伸、横手幸太郎、田中知明。第40回日本高血圧学会総会 2017.10.20-22 愛媛
44. アルドステロン産生腺腫における形態学的・免疫組織化学的・遺伝学的 intratumor heterogeneity の検討。宍戸悠華、東いぶき、尾股慧、小野美澄、山崎有人、手塚雄太、森本玲、William E. Rainey、Scott A. Tomlins、中村保宏、伊藤貞嘉、笹野公伸、佐藤文俊。第21回日本臨床内分泌病理学会学術総会 2017.10.27-28 東京
45. アルドステロン産生腺腫における病理組織学的定量解析。東いぶき、宍戸悠華、尾股慧、小野美澄、山崎有人、手塚雄太、森本玲、William E. Rainey、Scott A. Tomlins、中村保宏、伊藤貞嘉、佐藤文俊、笹野公伸。第21回日本臨床内分泌病理学会学術総会 2017.10.27-28 東京
46. 潜在性コルチゾール分泌をともなったアルドステロン産生腺腫の一例。松下真弥、田辺晶代、堀江沙良、高橋信行、宮崎秀幹、猪狩亨、山

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策等研究事業（難治性疾患政策研究事業））
分担研究報告書

- 崎有人、笹野公伸、梶尾裕. 第21回日本臨床内分泌病理学会学術総会 2017.10.27-28 東京
47. KCNJ5 体細胞変異から見た原発性アルドステロン症の新分類. 笹野公伸、山崎有人、尾股慧、小野美澄、手塚雄太、森本玲、中村保宏、伊藤貞嘉、佐藤文俊. 第21回日本臨床内分泌病理学会学術総会 2017.10.27-28 東京
48. 新規アルドステロン・レニン濃度迅速測定法による高血圧診療アセスメント. 佐藤文俊、森本玲、小野美澄、手塚雄太、尾股慧、祢津昌広、岩倉芳倫、五十嵐康宏、工藤正孝、笹野公伸、伊藤貞嘉. 第21回日本臨床内分泌病理学会学術総会 2017.10.27-28 東京
49. 副腎腫瘍を合併し片側副腎摘出を行った両側性原発性アルドステロン症の2症例. 和田典男、柴山惟、宮野有希恵、小原慎司、山崎有人、笹野公伸. 第25回日本ステロイドホルモン学会学術集会 2017.11.18 東京
50. UMNによるアルドステロン過剰分泌を合併したAIMAHの一例. 雪本真代、藏城雅文、待場優里、都井律和、永田友貴、山田真介、徳本真央、小野田尚佳、山崎有人、笹野公伸、今西康雄、稲葉雅章. 第27回臨床内分泌代謝 Update 2017.11.24-25 神戸
51. 原発性アルドステロン症を合併した副腎領域 schwannoma の1例. 幕谷由佳子、馬場谷成、能宗伸輔、廣峰義久、伊藤裕進、武友保憲、山崎有人、笹野公伸、川畑由美子、池上博司. 第27回臨床内分泌代謝 Update 2017.11.24-25 神戸
52. Aldosterone-Producing Adenoma Hidden behind Chronic Renal Failure with Nephrotic Syndrome. Yuta Tezuka, Ryo Morimoto, Yoshikiyo Ono, Yoshitsugu Iwakura, Masataka Kudo, Yasuhiro Igarashi, Mariko Miyazaki, Hiroshi Sato, Kazumasa Seiji, Kei Takase, Yoichi Arai, Yuto Yamazaki, Yasuhiro Nakamura, Hironobu Sasano, Sadayoshi Ito, Fumitoshi Satoh. ENDO2017 April 1-4, USA, 2017
53. Coexistence of Five Histopathologically and Genetically Distinct Adrenocortical Adenomas in a Patient with Primary Aldosteronism. Kei Omata, Yuto Yamazaki, Yasuhiro Nakamura, Sharath Anand, Justine Barletta, Scott A Tomlins, Hironobu Sasano, William E. Rainey, Anand Vaidya. ENDO2017 April 1-4, USA, 2017
54. Expression of Salt-Inducible Kinase (SIK) Isoforms in Human Adrenal Glands with Hyperaldosteronism. Yuto Yamazaki, Yasuhiro Nakamura, Miyuki Mukai, Kazue Ise, Kei Omata, Yoshikiyo Ono, Yuta Tezuka, Ryo Morimoto, Fumitoshi Satoh, Hironobu Sasano. ENDO2017 April 1-4, USA, 2017
55. Aldosterone-Producing Cell Clusters (APCC) Frequently Harbor Somatic Mutations and Accumulate with Age in Normal Adrenals. Kei Omata, Sharath Anand, Daniel H Hovelson, Chia-Jen Liu, Yuto Yamazaki, Yasuhiro Nakamura, Fumitoshi Satoh, Sadayoshi Ito, Hironobu Sasano, William E. Rainey, Scott A Tomlins. ENDO2017 April 1-4, USA, 2017
- 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

資料6 DIAによる定量的病理組織像の解析方法

Fig. 1-A

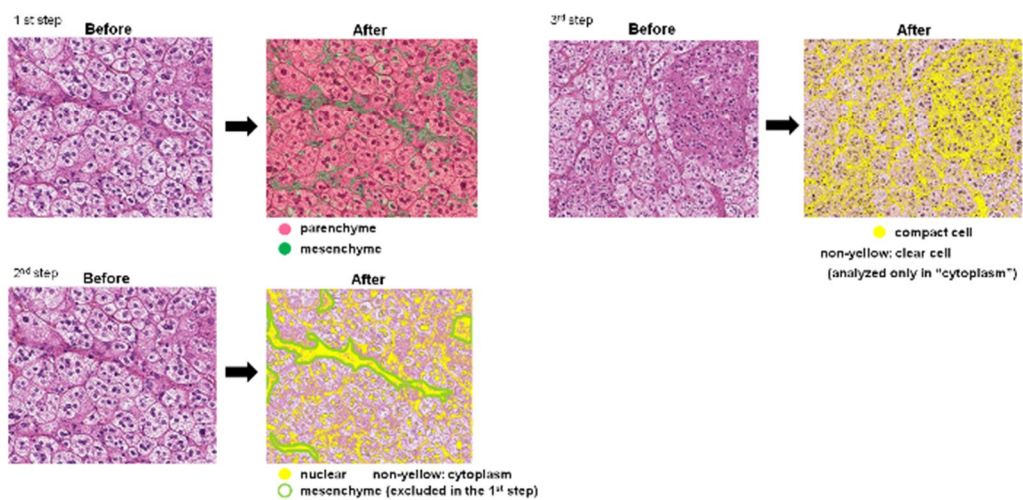
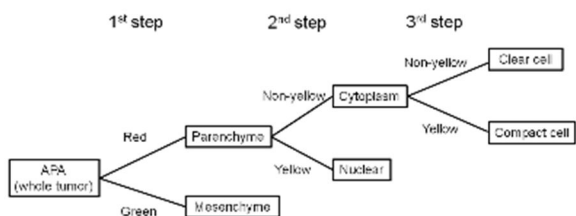


Fig. 1-B

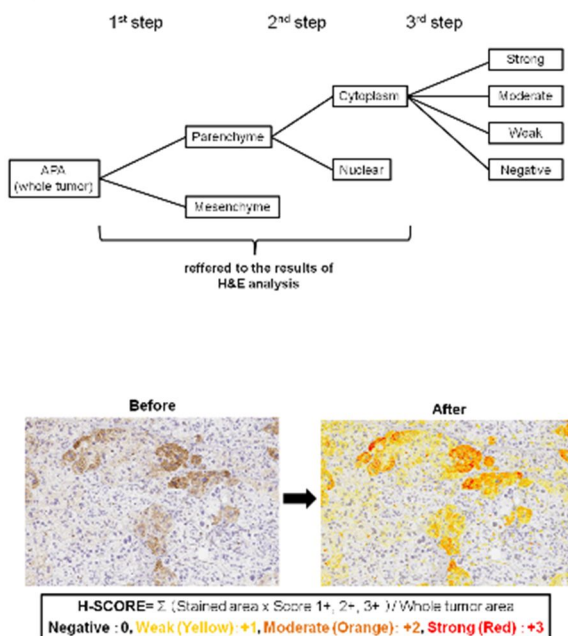
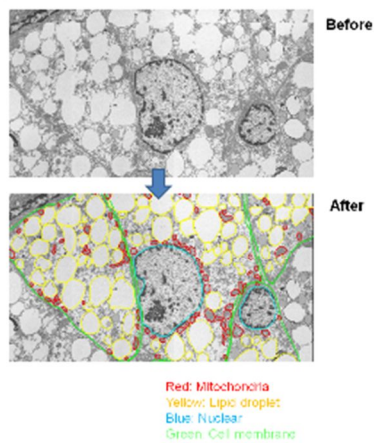


Fig. 1-C

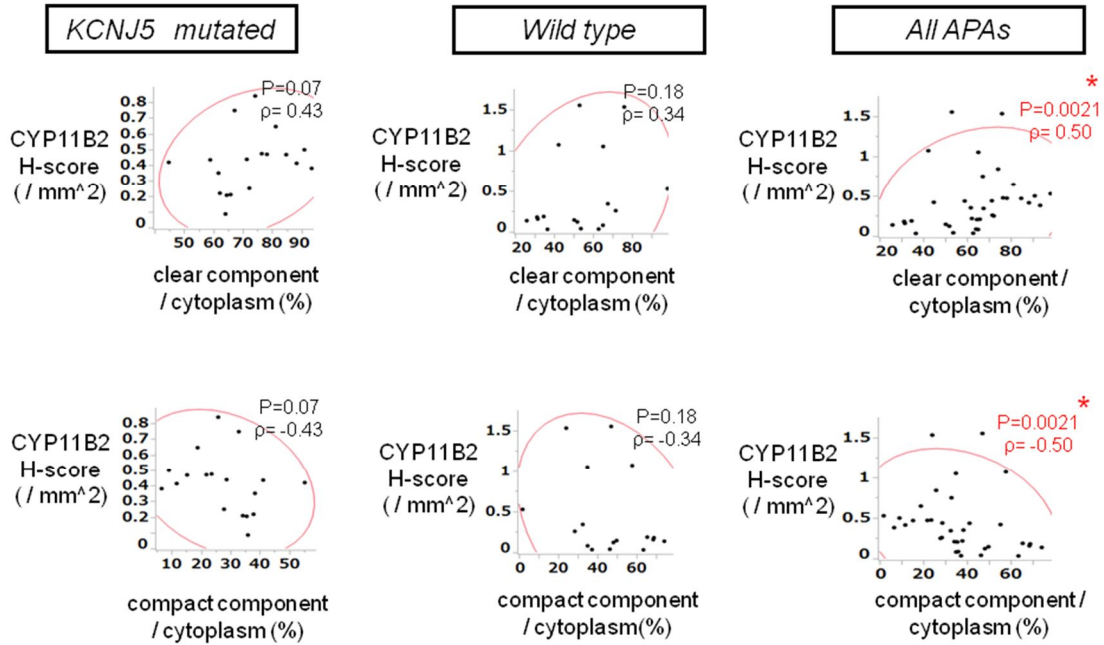


資料7 *KCNJ5* 変異型および野生型 APA の定量的病理組織像の相違

【Quantitative histological analysis】

| | <i>KCNJ5</i> mutated (n=18) | <i>KCNJ5</i> wild (n=17) | <i>P</i> value |
|---|--------------------------------|-----------------------------|-------------------|
| Parenchyme [%] | 86.50 (82.43~89.62) | 83.88 (77.99~88.70) | 0.3221 |
| Mesenchyme [%] | 13.50 (10.38~17.58) | 16.12 (11.30~22.01) | 0.3221 |
| Nuclear [%] | 6.83 (5.07~8.77) | 13.82 (11.44~18.99) | <.0001* |
| Cytoplasm [%] | 79.47 (72.55~82.84) | 69.13 (65.85~73.32) | 0.0027* |
| N/C ratio | 0.09 (0.06~0.12) | 0.21 (0.16~0.31) | <.0001* |
| Nuclear size [μm^2] | 46.84 (36.52~60.00) | 53.46 (49.08~79.14) | 0.1497 |
| Cell size [μm^2] | 448.3 (387.2~615.1) | 335.2 (241.0~513.3) | 0.0158* |
| Clear cell component / Cytoplasm [%] | 71.76 (64.17~80.42) | 53.00 (36.54~65.13) | 0.0041* |
| Compact cell component / Cytoplasm [%] | 28.25 (19.58~35.84) | 47.00 (34.87~63.46) | 0.0041* |
| CYP11B2 positive area / Cytoplasm [%] | 30.70 (21.07~34.61) | 14.02 (9.43~36.59) | 0.1058 |
| CYP11B2 H-score (Cytoplasm) [mm^2] | 0.427 (0.28~0.47) | 0.181(0.12~0.53) | 0.0989 |
| Area of adjacent ZG /cortex [%] | 13.27 (10.59~16.73) | 9.43 (7.74~15.26) | 0.2427 |

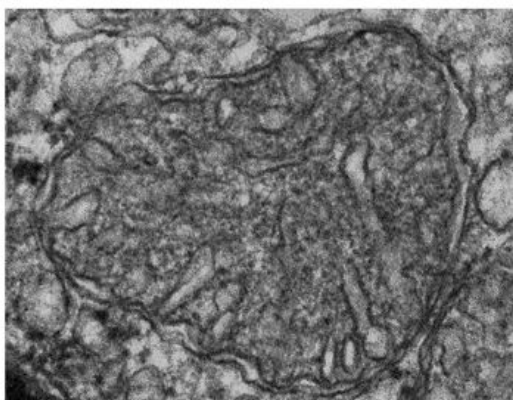
【細胞形態像とCYP11B2局在との相関性】



CYP11B2 は clear cell にも豊富に局在する。

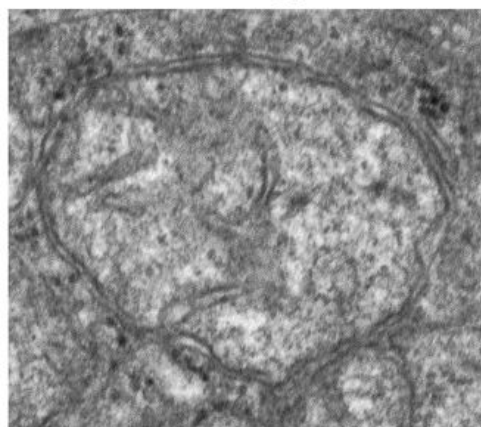
【超微形態学的定量化解析】

KCNJ5 mutated



100nm

Wild type



100nm

潜在性Cushing症候群に関する研究

研究分担者

方波見 卓行 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 副病院長

柳瀬敏彦 福岡大学内分泌糖尿病内科教授

研究要旨

潜在性（あるいは不顕性）Cushing症候群(SCS)の新診断基準を作成し、日本内分泌学会誌（和文および英文）に公表した。

A. 研究目的

本研究の目的は、潜在性（あるいは不顕性）Cushing症候群(SCS)の新しい診断基準を作成することである

B. 研究方法

本研究班、日本内分泌学会、日本ステロイドホルモン学会からなるワーキンググループをたちあげ、原案を作成した。その後、本研究班の班会議、および厚生労働省「間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する調査研究」の班会議で討論した。さらにパブリックコメントを反映させた。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針、難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第二版に準拠した。

C. 研究結果

潜在性（あるいは不顕性）Cushing 症候群(SCS)の新しい診断基準を作成した（資料 10 参照）。

D. 考察

今後、本診断基準の礎となった多施設共同研究の解析結果を論文作成予定である。また、SCS 診断後、手

術後の予後は明らかでなく、当研究班を含めた調査体制の整備を行っている。

E. 結論

潜在性（あるいは不顕性）Cushing 症候群(SCS)の新しい診断基準を作成した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 柳瀬敏彦, 沖隆, 方波見卓行, 大月道夫, 蔭山和則, 田中知明, 河手久弥, 田邊真紀人, 土井賢, 明比祐子, 一城貴政. 日本内分泌学会臨床重要課題潜在性クッシング症候群(下垂体性と副腎)の診断基準の作成「副腎性サブクリニカルクッシング症候群新診断基準」の作成と解説. 日本内分泌学会雑誌:93 (Supp),1-18, 2017
2. Yanase T, Oki Y, Katabami T, Otsuki M, Kageyama K, Tanaka T, Kawate H, Tanabe M, Doi M, Akehi Y, Ichijo T. New diagnostic criteria of adrenal subclinical Cushing's syndrome: opinion from the Japan Endocrine Society. Endocr J. Epub 2018 Mar 23.

2. 学会発表

1. 方波見卓行, 副腎性サブクリニカルクッシング症候群の新たな診断基準. 第27回臨床内分泌代謝 Update, 2017

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

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

資料 10 潜在性 Cushing 症候群の診断アルゴリズム

日本内分泌学会臨床重要課題

「潜在性クッシング症候群（下垂体性と副腎）の診断基準の作成」

（初代委員長：2007 年須田俊宏、副委員長：2007 年高柳涼一、二代目委員長：2012 年 12 月より柳瀬敏彦）

「副腎性サブクリニカルクッシング症候群 新診断基準」の作成と解説

〈臨床重要課題ワーキンググループ委員〉

| | |
|---------------------------------|------------|
| 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科 | 柳瀬 敏彦（委員長） |
| 浜松医科大学内分泌代謝内科 | 沖 隆 |
| 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院代謝・内分泌内科 | 方波見卓行 |
| 大阪大学大学院医学系研究科内分泌代謝内科学 | 大月 道夫 |
| 弘前大学医学部内分泌代謝内科学 | 藤山 和則 |
| 千葉大学医学研究院分子病態解析学講座 | 田中 知明 |
| 中村学園大学栄養科学部／九州大学大学院医学研究院病態制御内科学 | 河手 久弥 |
| 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科 | 田邊真紀人 |
| 土井内科胃腸科医院 糖尿病・内分泌内科 | 土井 賢 |

〔研究協力者〕

| | |
|---------------------|-------|
| 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科 | 明比 祐子 |
| 済生会横浜市東部病院糖尿病・内分泌内科 | 一城 貴政 |

（敬称略）

作成 一般社団法人 日本内分泌学会
日本ステロイドホルモン学会
厚生労働科学研究費補助金政策研究事業
「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班

緒言

副腎性サブクリニカルクッシング症候群 (SCS) は1996年に厚労省副腎研究班 (名和田班) より診断基準が提唱されて以来、我が国の内分泌代謝診療において重要な病態の一つとして広く認識されるに至っている。一方で、時代の変遷とともに診断や取り扱いに関する幾つかの問題点も指摘されるようになり、本学会の臨床重要課題として診断基準等の見直しが検討されることとなった。

そのような経緯の中、「副腎性サブクリニカルクッシング症候群 (SCS) 新診断基準」は、別紙ワーキンググループで構成される委員会における4年間の議論を経て、作成された。原案作成後、厚労省「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班における班会議 (2016.11.25、横浜) 並びに厚労省「間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する研究」班における班会議 (2016.12.9、京都) にても提示させていただき、その時にいただいた班員の皆様からのご意見やパブリックコメントも反映させた形で、本新診断基準を作成した。また、コルチゾール測定の特長に関する記載に関しては国立研究開発法人産業技術総合研究所の桑 克彦先生に校閲いただいた。

なお、潜在性クッシング症候群 (下垂体性) に関しては、平成17年度に須田俊宏先生を中心に0.5 mg デキサメタゾン抑制試験 (DST) を用いたサブクリニカルクッシング病 (SCD) の診断基準がまとめられ、厚労省間脳下垂体班より提唱された。同診断基準は平成21年度に改訂され、現在も引き続き、同班にて改訂作業が進行中であることを考慮し、本委員会では検討課題としなかった。DSTによる下垂体性SCDと副腎性SCSのスクリーニング基準の統一化に関して、委員会内でも若干の検討を行ったが、SCDの報告が世界的にも十数例しかないこと、0.5 mgDSTと1 mgDSTをともに施行したSCD症例がほとんどないことから、現時点で副腎性の基準を下垂体性に外挿することは困難と判断した。以上のような経過から、今回は、副腎性SCSに限定して診断基準を作成した。

大変、ご多忙の中、本診断基準の作成にご尽力いただいた諸先生方に深謝申し上げますと同時に、本書が皆様の診療の一助となることを祈念したい。

「副腎性サブクリニカルクッシング症候群 (SCS) 新診断基準」

作成委員会・委員長 柳瀬敏彦

【副腎性サブクリニカルクッシング症候群 (subclinical Cushing's syndrome: SCS) 新診断基準】

1. 副腎腫瘍の存在 (副腎偶発腫)
2. 臨床症状: Cushing 症候群の特徴的な身体徴候の欠如 (注 1)
3. 検査所見
 - 1) 血中コルチゾールの基礎値 (早朝時) が正常範囲内 (注 2)
 - 2) コルチゾール分泌の自律性 (注 3、注 4、注 5)
 - 3) ACTH 分泌の抑制 (注 6)
 - 4) 日内リズムの消失 (注 7)
 - 5) 副腎シンチグラフィーでの健側の抑制と患側の集積 (注 8)
 - 6) 血中 DHEA-S 値の低値 (注 9)
 - 7) 副腎腫瘍摘出後、一過性の副腎不全症状があった場合、あるいは付着皮質組織の萎縮を認めた場合 (注 10)

診断

1、2、および 3-1) は必須で、さらに下記 (1) (2) (3) の何れかの基準を満たす場合を確定診断とする。

- (1) 3-2) の 1 mgDST 後の血中コルチゾール値が 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の場合
- (2) 3-2) の 1 mgDST 後の血中コルチゾール値が 3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上で、かつ 3 の 3)-6) の 1 つ以上を認めた場合、もしくは 7) を認めた場合
- (3) 3-2) の 1 mgDST 後の血中コルチゾール値が 1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上で、かつ 3 の 3) 4) を認めた場合、もしくは 7) を認めた場合

注 1: 身体徴候としての高血圧、全身性肥満や病態としての耐糖能異常、骨密度低下、脂質異常症は Cushing 症候群に特徴的所見とは見なさない。

注 2: 安静、絶食の条件下で早朝に 2 回以上の測定が望ましく、常に高値の例は本症と見なさない。正常値については、各測定キットの設定に従う。

注 3: overnight 1 mg デキサメタゾン抑制試験 (DST) を施行する。スクリーニング検査を含め、1 mgDST 後の血中コルチゾール値 1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の場合、非健常と考えられ、何らかの臨床的意義を有する機能的副腎腫瘍あるいは非機能的副腎腫瘍の可能性を考慮する。

注 4: 確定診断のための高用量 (4-8 mg) DST は必ずしも必要としないが、病型診断のために必要な場合には行う。

注 5: 低濃度域の血中コルチゾール値は 10% 前後の測定のばらつき (3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 前後の血中コルチゾール値は、0.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 程度のばらつき) が生じ得ることを考慮し、陽性所見の項目数も勘案して、総合的に診断を行う。

注 6: 早朝の血中 ACTH 基礎値が 10 pg/ml 未満 (2 回以上の測定が望ましい) あるいは ACTH 分泌刺激試験の低反応 (基礎値の 1.5 倍未満)。なお、ACTH 分泌不全症でも生物活性の低い大分子型 ACTH が分泌されている場合には、測定キットによって必ずしも血中 ACTH が低値とならない場合があり、注

意を要する。

注7：21-24時の血中コルチゾール5 µg/dl以上。

注8：健側の集積抑制がコルチゾール産生能と関連するため、定量的評価が望ましい。

注9：年齢および性別を考慮した基準値以下の場合、低値と判断する。

注10：手術施行に際しては、非機能性腫瘍である可能性を含めて十分な説明と同意を必要とする。

[副腎性 SCS 新取り扱いめやす]

本症と診断され、診断(1)の場合(1 mgDST後の血中コルチゾール値が5 µg/dl以上)、治療抵抗性の合併症(高血圧、全身性肥満、耐糖能異常、骨密度低下、脂質異常症等)を有する例は副腎腫瘍の摘出を考慮する。その他の場合も、陽性項目数や合併症の有無を参考に手術もしくは慎重なる経過観察を行う。

付帯事項

- 1) 腫瘍径が3 cm以上の場合や3 cm未満でも増大傾向のあるものは、画像所見も参考に副腎癌の可能性が否定できない場合には副腎摘出術を行う。
- 2) SCSの副腎腫瘍摘出後、糖質コルチコイド補充を必要とする例があるので注意を要する。

参考資料

【現在の副腎性 SCS 診断基準】

1. 副腎腫瘍の存在 (副腎偶発腫)
2. 臨床症状: Cushing 症候群の特徴的な身体徴候の欠如 (注 1)
3. 検査所見
 - 1) 血中コルチゾールの基礎値 (早朝時) が正常範囲内 (注 2)
 - 2) コルチゾール分泌の自律性 (注 3)
 - 3) ACTH 分泌の抑制 (注 4)
 - 4) 副腎シンチグラフィでの患側の取り込みと健側の抑制
 - 5) 日内リズムの消失
 - 6) 血中 DHEA-S 値の低値 (注 5)
 - 7) 副腎腫瘍摘出後、一過性の副腎不全症状があった場合、あるいは付着皮質組織の萎縮を認めた場合

検査所見の判定: 1)、2) は必須、さらに 3)-6) のうち 1 つ以上の所見、あるいは 7) があるとき陽性と判定する。

1、2、および 3 の検査所見の陽性をもって本症と診断する。

注 1: 高血圧、全身性肥満、耐糖能異常は Cushing 症候群に特徴的所見とは見なさない。

注 2: 2 回以上の測定が望ましく、常に高値の例は本症と見なさない。

注 3: overnight デキサメタゾン抑制試験の場合: スクリーニングに 1 mg の抑制試験を行い、血中コルチゾール値 3 µg/dl 以上の場合本疾患の可能性が考えられる。ついで、8 mg の抑制試験を行い、その時の血中コルチゾール値が 1 µg/dl 以上の場合本疾患を考える。

注 4: ACTH 基礎値が正常以下 (<10 pg/ml) あるいは ACTH 分泌刺激試験の低反応

注 5: 年齢および性別を考慮した基準値以下の場合、低値と判断する。

参考資料

【現在の副腎性 SCS の取り扱いめやす】

本症と診断され、検査所見 3 の 1)、2) に加えて 3)-6) の 2 項目以上を見たとし、高血圧、全身性肥満、耐糖能異常のいずれかを有する例は副腎腫瘍の摘出を考慮する。その他の場合も慎重なる経過観察を行う。

付帯事項

- 1) 腫瘍径が 5 cm 以上の場合、5 cm 未満でも増大傾向のあるものは摘出術を行う。
- 2) 稀ではあるが、SCS の副腎腫瘍摘出後、糖質コルチコイド補充を必要とする例があるので注意を要する。

副腎性 SCS 新診断基準の作成に関する解説

【新診断基準の作成に至る背景】

現在のサブクリニカルクッシング症候群 (subclinical Cushing's syndrome: SCS) の診断基準 (参考資料) は 1996 年に厚労省副腎研究班で作成されて以来¹⁾、本症の存在と病態の理解に大きな貢献をしてきた。厚労省の全国疫学調査でも調査期間 1992-1996 年では 290 例の報告²⁾ から、2003-2007 年には 1829 例³⁾ に急増していることから明らかである。本症はクッシング症候群 (Cushing's syndrome: CS) に定型的な臨床徴候を欠くことから副腎偶発腫を契機に精査される機会が多いが、肥満、糖尿病、高血圧などの生活習慣病³⁻⁵⁾ や心血管病⁶⁾ の発症リスクとなっていることや骨量低下^{7,8)} や spinal density index (SDI) で評価した場合の骨質の低下⁹⁾ が見られることが次第に明らかにされてきた。しかしながら、その間、血中コルチゾール測定系の変化 (RIA から EIA) に伴い、overnight 1 mg dexamethasone 抑制試験 (DST) 施行時の低濃度域血中コルチゾールの測定値の再現性の問題¹⁰⁾、米国内分泌学会より提唱された CS のスクリーニング基準 (1 mg DST 後血中コルチゾール (F) 値 1.8 µg/dl 以上)¹¹⁾ との整合性や診断基準のグローバル化への対応に関する議論、8 mg DST の意義や必要性に関する問題¹²⁾ など、種々の問題点が指摘されてきた。現在の診断基準の再検討の機運が高まり、その見直しと新診断基準の作成が日本内分泌学会の臨床重要課題となった。副腎性 SCS の診断基準を検討する現在のワーキンググループ (WG) を 2012 年より正式に立ち上げ、多施設共同研究の結果を基盤に委員会の開催、メール会議等を経て、新診断基準を作成した。なお、現行基準は、1996 年の厚労省研究班から提唱されて以来、実質的に今日まで我が国の SCS 診断基準として受容されてきた経緯があるが、日本内分泌学会の正式承認などの経緯はないため、今回は、改訂ではなく、新診断基準の作成とした。

【欧米における各種 SCS 診断基準の現況】

欧米において、副腎性 SCS の clinical practice guideline (GL) が種々提唱されており、その妥当性を検証した論文¹³⁾ からの表の一部を引用、改変し提示する (表 1)。いずれの GL でも 1 mg DST は副腎性 SCS 診断の 1 次スクリーニングとしての位置づけであり、その F カットオフ値は GL により様々であるが 1.8 µg/dl または 5 µg/dl のいずれかである。2011 年のイタリアの GL は <1.8 で否定的、>5 で SCS 考慮、1.8 と 5 の間は境界域と幅を持たせている。しかしこれとは別にイタリアのあるグループは 1.8、3、5 µg/dl の 3 種類のカットオフ値において高血圧、2 型糖尿病、椎体骨折の 3 つの合併症の存在を予測した場合、3 µg/dl が最も感度、特異度が良好であったと報告している⁹⁾。Eller-Vainicher C らは、① 1 mg DST の F > 3 µg/dl ② 尿中遊離 F > 70 µg/24h ③ ACTH < 10 pg/ml のうち 2 つ以上を満たすものは、感度 65.2%、特異度 68.8% で手術により代謝改善を期待し得る SCS としている¹⁴⁾。SCS を手術するとその後の椎体骨折のリスクを減少させたとする最近のイタリアからの報告¹⁵⁾ では、1 mg DST の F > 5 µg/dl または ① 1 mg DST の F > 3 µg/dl ② 尿中遊離 F > 70 µg/24h ③ ACTH < 10 pg/ml のうち 2 つ以上を満たすものを SCS と診断している。我が国では、Akehi らにより、1 mg DST 後の血中 F 値を 1.8 µg/dl 以上をカットオフ値とした場合、血中 ACTH 10 pg/ml 未満もしくは CRH 負荷による血中 ACTH の低反応 (1.5 倍未満) 並びに 21-23 時の血中 F 値 5 µg/dl 以上の場合に、SCS と診断する診断基準を提示している。この条件下では耐糖能異常の合併を良好な感度、特異度で検出している¹⁶⁾。

表 1 に示すように、1 次スクリーニング検査として米国内分泌学会 GL¹¹⁾ のみが深夜唾液中 F も推奨している。一方、2 次スクリーニング検査 (尿中遊離 F、深夜血中ないし唾液中 F、高用量 DST) や F

表1 (文献13より引用)
欧米における各種SCS診断基準

| 検査 | NIH(2003) | 米国内分泌学会(2008) | 米国臨床内分泌学会/ 米国臨床内分泌外科 医会(2009) | フランス内分泌学会(2006) | イタリア臨床内分泌学会(2011) |
|--|------------|------------------|-------------------------------------|-----------------|--|
| <一次スクリーニング> 1-mg overnight DST | 推奨 | 推奨 | 推奨 | 推奨 | 推奨 |
| カットオフ値 | ≥5.0 µg/dl | >1.8 µg/dl | >5.0 µg/dl | >1.8 µg/dl | <1.8 µg/dl 除外 >5.0 µg/dl 考慮 1.8-5.0 µg/dl 中間 |
| 深夜唾液コルチゾール カットオフ値 | 言及なし | 推奨 >145 ng/dl | 非推奨 | 非推奨 | 非推奨 |
| <二次スクリーニング> 24-h 尿中遊離コルチゾール | 言及なし | 非推奨 | 非推奨 | 推奨 | 推奨 |
| 深夜血清コルチゾール | 言及なし | 非推奨 | 言及なし | 推奨 | 推奨 |
| 深夜唾液コルチゾール | 言及なし | 非推奨 | 非推奨 | 推奨 | 非推奨 |
| 高用量 DST | 言及なし | 言及なし | 言及なし | 言及なし | 非推奨 |
| <確認試験> 低用量 2-day DST | 言及なし | 非推奨 | 推奨 | 言及なし | 非推奨 |
| カットオフ値 | | | 非推奨 | | |
| <副腎腫瘍からの自律性 コルチゾール分泌確認> ACTH カットオフ値 | 言及なし | 推奨 抑制 | 推奨 低値 or 抑制 | 推奨 言及なし | 推奨 低値 or 抑制 |
| DHEAS カットオフ値 | 言及なし | 推奨 抑制 | 推奨 低値 | 非推奨 | 非推奨 |
| 副腎シンチグラフィ | 非推奨 | 言及なし | 言及なし | 推奨 | 非推奨 |

DST, dexamethasone suppression test; 非推奨はnot recommendedの訳: 積極的推奨検査ではないが、必ずしも必要性なしの意味ではないことに注意。
Shen J et al. Eur J Endocrinol 171:421-431, 2014 より抜粋、改変。

分泌の自律性の程度を推測する検査 (ACTH、DHEA-S、副腎シンチ) については GL ごとに採用している項目は様々である。

【WG による多施設共同研究の結果の要約】

(1) 対象

WG の弘前大、千葉大、聖マリアンナ医大、浜松医大、大阪大、九州大、福岡大の各施設の臨床研究審査委員会/倫理委員会の承認下に後ろ向きの断面研究を行った。提供症例から副腎腫瘍なしの症例を除外した。原発性アルドステロン症、褐色細胞腫は各施設において否定されている。総合的見地から SCS と診断した症例も含まれていたが、本研究では現行基準を厳密に適応してデータを見直し、最終的に 530 例を解析対象とした。男性 270 例、女性 260 例、平均年齢 60.1±11.1 歳であった。施設ごとの内訳は弘前大 43 例、千葉大 124 例、聖マリアンナ医大 89 例、浜松医大 46 例、大阪大 15 例、九州大/福岡大 213 例であった。

(2) 低濃度域血中コルチゾール濃度の標準化による SCS 診断への影響に関する検討

多施設共同研究にあたり ACTH および F の血中濃度測定に採用しているキットは施設間により異なっていた。コルチゾール測定法については ECRIA 法 (ロシュ・ダイアグノスティックス、旧エクルーシス) 294 例、CLEIA 法 (ベックマン・コールター) 112 例、CLEIA 法 (シーメンス) 124 例であった。国立研究開発法人産業技術総合研究所の桑らは認証血清標準物質 (NMIJ CRM 6401) を用いて幾つかのコルチゾール測定キットに関して、標準化のための校正式を算出している¹⁷⁾。キット測定値が 2~11 µg/dl

の範囲内で X = キット測定値、 Y = 校正値とすると、ロシユ社 $Y = -1.341 + 1.301X$ 、シーメンス社 $Y = 0.604 + 0.795X$ の校正式となる。これらの校正式を用いて 1 mg DST および夜間の血中 F 値の校正値を算出し、診断がどのように変わるか検討した。その結果、両キットを用いて測定された SCS 確診例 92 例中 11 例が非 SCS となり、非 SCS 189 例は校正後もいずれも非 SCS であった。校正前後の診断一致率は 96.1% と実際の診断が大幅に変わることはないと考えられた (1 mg DST 後の血中 F 値 $\geq 3 \mu\text{g/dl}$ の場合: 図 1, 表 2; 1 mg DST 後の血中 F 値 $\geq 1.8 \mu\text{g/dl}$ の場合: 図 2, 表 3)¹⁶⁾。一方、現状での血中 F 値の測定のばらつきは CV 10% 程度と認識して結果を解釈する必要がある (表 4)¹⁷⁾。

校正により診断がどう変わるか

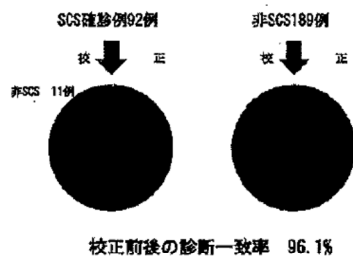


図 1 (文献 18 より引用)

表 2 (文献 18 より引用)

校正により SCS → 非 SCS となった症例

| DST-F 校正前 | DST-F 校正後 | 実測 F 校正前 | 実測 F 校正後 | 測定キット |
|-----------|-----------|----------|----------|-------|
| 3.0 | 2.56 | 3.0 | 2.56 | ロシユ |
| 3.1 | 2.69 | 7.8 | 8.11 | ロシユ |
| 3.2 | 2.78 | 4.2 | 4.07 | ロシユ |
| 3.3 | 2.85 | 6.3 | 6.90 | ロシユ |
| 3.2 | 2.82 | 5.6 | 5.60 | ロシユ |
| 3.0 | 2.56 | 5.5 | 5.94 | ロシユ |
| 3.1 | 2.69 | 4.3 | 4.16 | ロシユ |
| 3.1 | 2.69 | 5.2 | 5.42 | ロシユ |
| 3.2 | 2.82 | 5.5 | 5.94 | ロシユ |
| 3.3 | 2.85 | 6.1 | 5.29 | ロシユ |
| 3.0 | 2.56 | | | シーメンス |

表 3 (文献 18 より引用)

校正により診断がどう変わるか

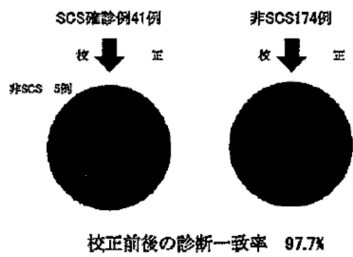


図 2 (文献 18 より引用)

校正により SCS → 非 SCS となった症例

| DST-F 校正前 | DST-F 校正後 | 実測 F 校正前 | 実測 F 校正後 | 測定キット |
|-----------|-----------|----------|----------|-------|
| 2.0 | 1.28 | 7.2 | 8.00 | ロシユ |
| 2.2 | 1.52 | 6.0 | 6.60 | ロシユ |
| 2.4 | 1.59 | 6.0 | 6.48 | ロシユ |
| 2.0 | 1.28 | 6.1 | 6.60 | ロシユ |
| 2.3 | 1.85 | 6.8 | 7.51 | ロシユ |

表 4 (文献 17 より引用)

日常検査法での測定値の収束幅の推定
(測定範囲: 2-10 $\mu\text{g/dL}$)

| 測定値 ($\mu\text{g/dL}$) | SD ($\mu\text{g/dL}$) | CV(%) |
|-----------------------------|----------------------------|-------|
| 2.0 付近 | 0.2 | 10 |
| 3.0 付近 | 0.3 | 10 |
| 5.0 付近 | 0.4 | 8.0 |
| 8.0 付近 | 0.6 | 7.5 |
| 10.0 付近 | 0.7 | 7.0 |

血清標準物質をキットによる日常検査法の校正に用いることで、最終的に得られる低濃度域の互換性の程度

最近、本邦において血中コルチゾール測定にもっとも広く用いられている Roche 社製コルチゾール測定試薬がエクルーシス試薬コルチゾールからエクルーシス試薬コルチゾール II へ変更になった。沖らが 200 名の血清検体を用いた検討では、エクルーシス試薬コルチゾール II (y 軸) とエクルーシス試薬コルチゾール (x 軸) の相関性を比較したところ、 $y=0.7912x+0.3201$, $r=0.9913$ と高い相関性を示した。血中 3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下の低濃度では、 $y=0.9011x-0.0001$, $r=0.937$ であった。新測定法で従来法に比して 10~20% 程度低値となったが、LC-MS/MS による測定値とほぼ一致した。新キットの F 測定値は、旧キットの値の校正値に近く、メーカー (製造販売業者) レベルでの校正の妥当性が確認されたことになる。現実的な意味では、本新キットにおける F 測定値については、ユーザー (検査室など) での認証血清標準物質 (NMIJ CRM 6401) を用いた再度の校正は不要と考えられる¹⁹⁾。

なお、キットにあつては、ロット更新時も含めて国際的に認められた認証血清標準物質 (NMIJ CRM 6401) による精確さの確認が、メーカー (製造販売業者) レベルで行われていることの情報提示 (例えば「本キットは、認証血清標準物質 (NMIJ CRM 6401) による精確さが確認済みである」など) が必要である。また、このような情報提示が無いキットは、測定値の精確さが不明なので日常診療には用いない。

(3) 多施設共同研究における副腎腫瘍の合併症に関する検討

530 例中、非 SCS 363 例、顕性 CS 2 例、SCS 確診例 133 例、SCS 疑い例 32 例であった。疑い例は、1 mg DST の F ≥ 3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ を満たすが現行基準におけるその他の所見が揃っていないものである。日本の学会基準に準拠し、高血圧、耐糖能異常、高コレステロール血症の各合併症を定義し、これらの合併症の有無別による 1 mg DST 値の比較を行った。その結果、症例全体で見つかった場合、各合併症の有無により 1 mg DST の血中 F 値の平均値に有意な差を認めなかった。一方、症例全体について、1 mg DST の F 値と各合併症および BMI 値との単相関を見ると、高血圧とは弱いながらも有意の正相関を示した (相関係数 0.09, $p=0.036$)。そこで、非 SCS 群のみに限定して検討したところ、高血圧あり群のほうが 1 mg DST の F 値が高血圧なし群に比べて有意に高値を認めた (1.50 ± 0.81 vs. 1.30 ± 0.76 , $p=0.025$)。耐糖能異常と脂質異常に関しては有意な差を認めなかった。同様に非 SCS 群のみで 1 mg DST の F 値と各合併症および BMI 値との単相関の検討でも高血圧とのみ正の相関 (相関係数 0.12, $p=0.026$) を示した。

非 SCS 群において、1 mg DST の F 値を 1.0 刻みで層別化したところ、0~0.99 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 群をコントロールとした場合、高血圧および耐糖能異常は 2-2.99 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 群において高頻度傾向を、高血圧と耐糖能異常両者の合併は 2-2.99 $\mu\text{g}/\text{dl}$ において有意に高頻度であった (表 5)。副腎偶発腫瘍の合併症発症の閾値が 1 mg DST の F 値 2-3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 付近にある可能性が示唆された。各群の年齢に有意差は見られなかった。

一方、SCS 確診群と SCS 疑い群において 1 mg DST の F 値を層別化 (3-4.99、5-6.99、7-10.99、 ≥ 11 $\mu\text{g}/\text{dl}$) し、合併症の発症率を比較したが、一様性の検定において有意差は認めなかった。すなわち、SCS ないし SCS 疑いと診断された症例では、1 mg DST の値の高低により合併症の発症は影響されなかった。SCS 確診例に限定した同様の層別解析でも各層に有意差はなかった。

【多施設共同研究の結果も踏まえた SCS 新診断基準の提示に関して】

0.5 mg DST と 1 mg DST のどちらを採用するかに関しては、Katabami らの検討を参考にした。彼らは SCS 症例に対して、dexamethasone (DEX) 血中濃度を高精度の LC-MS/MS を用いて測定したところ DEX 負荷後の血中濃度は個人差が大き一方で、個体内変動が小さく、1 mg 負荷後の血中濃度は 0.5 mg 負荷後の約 2 倍であった。また、負荷後の体格指数 (体重、体表面積、BMI) との間にも相関

表5 (今回の多施設共同研究データ: 非SCS群)

| 1 mgDST-F ($\mu\text{g/dL}$) | | 0-0.99 | 1-1.99 | 2-2.99 |
|--------------------------------|------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| 平均年齢 (\pm SD) | | 58.1 \pm 11.3 | 60.5 \pm 11.1 | 61.3 \pm 11.3 |
| 高血圧 | なし (n=120) | 42 (41.2) | 53 (37.1) | 25 (28.1) |
| | あり (n=214) | 60 (58.8) | 90 (62.9) | 64 (71.9) |
| p 値 (vs. 0-0.99 群) | | | 0.514 | 0.059 |
| 耐糖能異常 | なし (n=195) | 63 (61.8) | 88 (61.5) | 44 (49.4) |
| | あり (n=139) | 39 (38.2) | 55 (38.5) | 45 (50.6) |
| p 値 (vs. 0-0.99 群) | | | 0.971 | 0.087 |
| 高血圧と 耐糖能異常の両者 | なし (n=237) | 78 (76.5) | 105 (73.5) | 54 (60.7) |
| | あり (n=97) | 24 (23.5) | 38 (26.5) | 35 (39.3) |
| p 値 (vs. 0-0.99 群) | | | 0.589 | 0.018 |

性を認めなかった²⁰⁾。以上の所見から ACTH 非抑制による DST 偽陽性のリスクを軽減する意味でも 0.5 mg DST よりも 1 mg DST 施行が妥当と判断した。

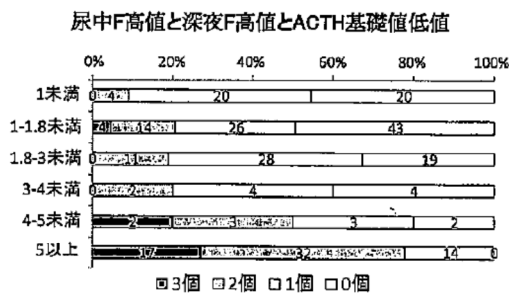
なお、4-8 mg DST の施行は、現行基準では確定診断検査として推奨されているが、コルチゾール産生の自律性の弱い SCS において確定診断の意味で行う意義はほとんどないこと、また低濃度域 F 値を指標とするため、1 mg DST では 3 $\mu\text{g/dl}$ 未満に抑制され、8 mg DST では逆に抑制されないような症例群も散見され¹²⁾、かえって診断に混乱をきたす可能性があることから、新診断基準では採用しなかった。各国の GL (表 1) でも高用量 DST は言及なし、もしくは非推奨である。CS の病型診断において必要性があれば施行する方針でよいと考えられる。

診断基準の中核となる 1 mg DST 後の血中 F 値に関して、新診断基準では 1.8 $\mu\text{g/dl}$ 、3 $\mu\text{g/dl}$ 、5 $\mu\text{g/dl}$ の 3 つの階層化した基準を提示したが、現行基準の 3 $\mu\text{g/dl}$ を残したことから、混乱は少ないと予想される。以下、これらの提示理由を示す。

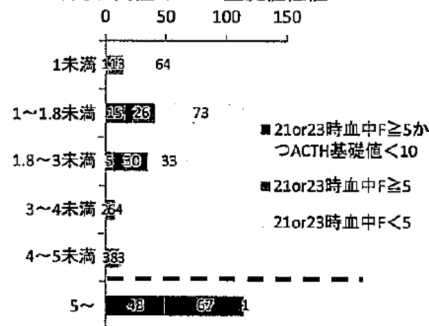
多施設共同研究の結果から 1 mg DST の血中 F 値 1.8 $\mu\text{g/dl}$ 以上は何らかの合併症リスクを高率に内包することが示唆され、非健常と判断するカットオフ値として採用した。多くの海外 GL がこの基準を SCS のスクリーニング基準として採用している (表 1) ことから、国際的な整合性にも配慮した。一方で、新診断基準作成に伴う国内の混乱を避ける意味で、現行の 1 mg DST の血中 F 値 3 $\mu\text{g/dl}$ 以上の診断基準はそのまま残した。イタリアの一部の診断基準がこの基準に極めて近いことも考慮した^{6,14,15)}。また、診断基準として、ほとんどの GL が自律性の強さの観点から、1 mg DST 時の血中 F 値 5 $\mu\text{g/dl}$ を SCS の診断基準として採用¹³⁾ していることも考慮した (表 1)。今回の多施設共同研究では、1 mg DST 後の血中 F 値 5 $\mu\text{g/dl}$ 以上の条件では、ほぼ全例で付帯陽性項目の何れかを全て満たしてしまうことから (図 3)、付帯陽性項目の設定は基本的に不要と判断し、1 mg DST 後の血中 F 値 5 $\mu\text{g/dl}$ を満たせば、これ単独で SCS の診断可能とした。また、この 1 mg DST 後の血中 F 値 5 $\mu\text{g/dl}$ 以上の診断基準の設定は、コルチゾール分泌の自律性の強さの観点から SCS 症例の手術是非を問う後述の取り扱いめやすを提示する上でも重要な意味を持つ。

一方、1 mg DST の血中 F 値のスクリーニングカットオフ値を 1.8 $\mu\text{g/dl}$ 以上とした場合、非機能性副腎腫瘍とは何かという点が問題となる。1 mg DST の血中 F 値 1.8-3 $\mu\text{g/dl}$ の間の症例の多くは非機能性

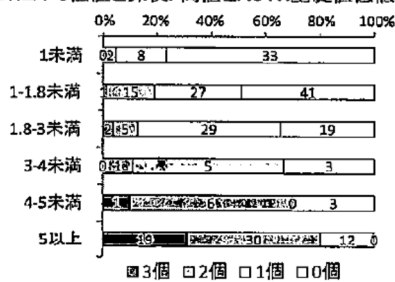
深夜F高値とACTH基礎値低値は
1mg DSTの血中F値との関連性が強い



深夜F高値とACTH基礎値低値



DHEA-S低値と深夜F高値とACTH基礎値低値



DHEA-S低値と尿中F高値

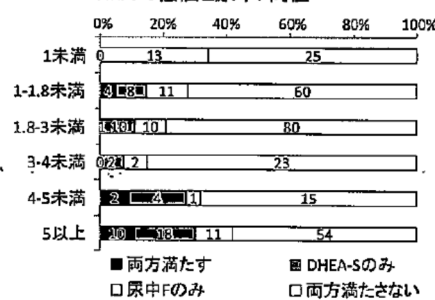


図3 (今回の多施設共同研究データ)

腫瘍であるが、全ての症例ではなく、SCSと判断される自律性を有する腫瘍が含まれていることを上記のAkehiらの報告は示している¹⁶⁾。すなわち、1 mg DST \geq 1.8 mg/dlでスクリーニングを行った上、条件を満たす場合は早朝血中ACTH $<$ 10 pg/ml (ACTH \geq 10 pg/ml 以上の場合はCRH負荷でACTH無-低反応) 及び21-23時血中F値 \geq 5 μ g/dlの双方を満たす場合、高率に耐糖能異常を検出し(感度85.7%、特異度72.7、正確度77.8%)、現行の診断基準とほぼ同等の診断能を示すことを報告している。今回の多施設共同の結果でも、21-23時F値5 μ g/dl以上とACTH $<$ 10 pg/mlは、血中DHEA-S値低値や尿中遊離コルチゾール \geq 70 μ g/日に較べて1 mg DST後の血中F値との相関性が高く、1 mg DSTにおけるコルチゾール自律分泌能を反映する指標としては、より優位性の高い指標と考えられた(図3)。以上のことから、1 mg DST後の血中F値が1.8 μ g/dl以上、3 μ g/dl未満では、早朝の血中ACTH $<$ 10 pg/ml (ACTH \geq 10 pg/ml 以上の場合はCRH負荷でACTH無-低反応) 及び21-24時血中F値 \geq 5 μ g/dlの双方を満たす場合をSCSと判定する診断基準とした。

近年のトピックとして、非機能性副腎腫瘍でも腫瘍摘出により非手術例に比して耐糖能力や高血圧の改善が認められる割合が高いと報告されている^{4,21,22,23)}。非機能性腫瘍といえども、僅かに正常を超えるホルモン産生が合併症の発症に関連している可能性が考えられる。本WGの共同研究結果における1 mg DST F値2-3 μ g/dl以上では合併症が増加してくる所見と類似した現象を反映していると考えられる。イタリアからの報告でも副腎偶発腫では、1 mg DST後血中F値50 nmol/l (1.8 μ g/dl相当) 以上で合併症(2型糖尿病、脂質異常症、中心性肥満、骨粗鬆症、椎体骨折)が増加してくることが報告されている(図4)²⁴⁾。非機能性副腎腫瘍及びSCS、CSと正常を分別するためのスクリーニング基準として1 mg DSTのF値1.8 μ g/dl以上を採用することの意義はこの点にあると言える。

副腎偶発腫では、1mg DSTの血中F値が上昇すると、合併症が増加

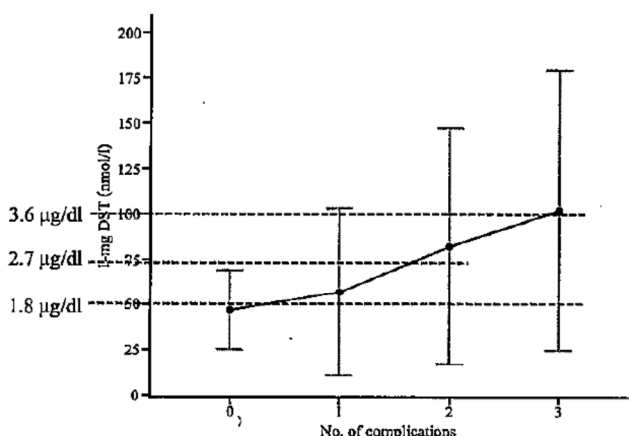


図4 (文献24より引用)

ACTH 測定値については、ACTH 分泌不全症でも生物活性の低い ACTH が分泌されている場合には、測定キットによって必ずしも血中 ACTH が低値とならない場合があり、注意を要する。一例として、ロシュ社製エクルーシスの抗体は ACTH の C 端を特異的に認識するモノクローナル抗体であり、一部の big ACTH は認識されない可能性がある。一方、東ソー社製 E テスト「TOSOH II」では、C 端がポリクローナルの抗体のため、いずれの big ACTH も認識するため、血中 ACTH は高めに出ることがある。測定系の特徴を踏まえた測定結果の解釈が重要である²⁵⁾。

手術後の付帯正常副腎部の萎縮所見に関しては、自律性コルチゾール分泌並びに ACTH 抑制を病理学的に証明する条件として、後方視的に単独で本症と診断する小項目として、従来どおり尊重した。術前画像診断で健常副腎の抑制を確認する検査としては副腎シンチグラフィーがある。WG の Katabami らは、詳細な解析から、腫瘍側の取り込み亢進よりもむしろ、健側の取り込み低下が腫瘍からの 1 mg DST によるコルチゾールの自律性分泌と相関すること、SCS を検知するための laterality ratio は 3.07 であったと報告している²⁶⁾。今後、副腎シンチグラフィーでは左右差の質的判断ではなく定量的判断に伴う健側取り込み低下の評価の普及が望まれる。

唾液 F に関しては、我が国でも SCS の診断における有用性が検討されているが、感度は高くても他の非機能性副腎腫瘍との鑑別に用いるには特異度が低いことが報告されている²⁷⁾。海外では、米国内分泌学会の GL を除いてはどの GL も唾液コルチゾールを採用していない¹³⁾。国内では唾液 F による副腎疾患の診断は保険診療も含めて一般化されておらず、研究医療に止まっている。このような状況から、今回の SCS 新診断基準に取り入れることは見送った。

【SCS 症例の新取り扱いめやすの提示について】

SCS の手術症例の予後調査は複数の施設研究で行われているが、手術により血圧や耐糖能が悪化した成績はなく、少なくとも改善もしくは不変の成績が報告されている (表 6)²⁸⁻³¹⁾。厚生省の全国疫学調査の結果でも、肥満、耐糖能異常、高血圧に関しては、手術により悪化を認めた症例は僅か 4% のみで、改善もしくは不変がほとんどである (図 5)³⁾。以上より仮に非選択的に副腎腫瘍を手術したとしても、問題点は少ないと考えられるが、現実には無症候性の場合、臨床現場での判断に迷う場合が多いと考えられる。そのため、機能的な意味での自律的 F 産生能が高いと考えられる 1 mg DST の血中 F 値

表6 (文献31より引用)
副腎性サブクリニカルクッシング症候群患者の長期予後調査
(施設研究)

| | 平均 観察 期間 | 手術群 | | | 非手術群 | | | | |
|--------------------|-----------------------------|-----|-------------|-------------|--------------|-----|--------------|--------------|--------------|
| | | 症例数 | 高血圧 | 糖尿病 | 脂質異常 | 症例数 | 高血圧 | 糖尿病 | 脂質異常 |
| | | | 改善/悪化 | 改善/悪化 | 改善/悪化 | | 改善/悪化 | 改善/悪化 | 改善/悪化 |
| Tsuiki (2008) | 手術群 1.2年 非手術群 2.3年 | 10 | 83/0 (%) | 29/0 (%) | 67/0 (%) | 12 | 0/25 (%) | 0/17 (%) | 0/0 (%) |
| Toniato (2009) | 7.7年 | 23 | 67/0 (%) | 63/0 (%) | 38/0 (%) | 22 | 0/33 (%) | 0/25 (%) | 0/44 (%) |
| Chiodini (2010) | 1.5年 | 25 | 56/0 (%) | 48/0 (%) | 36/24 (%) | 16 | 0/50 (%) | 0/38 (%) | 19/50 (%) |
| Akaza (2011) | 手術群 2.3年 非手術群 3.3年 | 8 | 63/0 (%) | 50/0 (%) | 13/0 (%) | 8 | 0/38 (%) | 0/0 (%) | 0/38 (%) |
| Kawate (2014) | 4.3年 | 10 | 71/0 (%) | 75/0 (%) | 17/0 (%) | 12 | 17/50 (%) | 40/40 (%) | 44/0 (%) |

副腎性サブクリニカルクッシング症候群の手術群と非手術群の長期観察例の比較
(Tsuiki M et al. Endocr J 2008, Toniato A et al. Ann Surg 2009, Chiodini I et al. J Clin Endocrinol Metab 2010, Akaza I et al. Hypertens Res 2011, Kawate H et al. Endocr J 2014から引用)

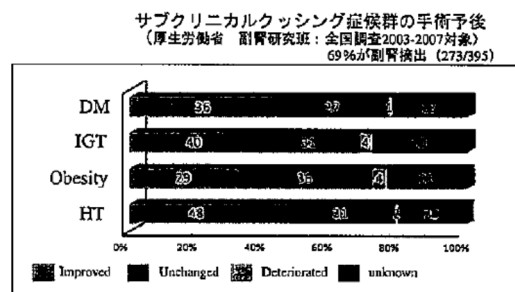


図5 (文献3より引用)

5 µg/dl 以上の場合、治療抵抗性の臨床的問題（高血圧、全身性肥満、耐糖能異常、骨密度低下、脂質異常症等）を合併している場合には、積極的に手術を考慮するめやすとして提示した。その他のケースでは、診断に際しての陽性所見項目の多さや合併症の数を考慮した上で、経過観察もしくは手術の選択めやすとした。

また、副腎腫瘍が副腎癌である可能性に配慮した手術選択の重要性に関して、従来どおり、付帯事項として記載した。その際の腫瘍径に関しては、現行のSCSの取り扱いめやすは5 cmとなっているが、2015年3月に日本泌尿器科学会を中心に取りまとめられた副腎腫瘍取り扱い規約(図6)³²⁾に準じ、腫瘍径3 cm以上で画像所見上、副腎癌の可能性を否定できない場合には手術を考慮する旨、記載した。我が国の副腎癌の集計結果によれば、腫瘍径が3 cm以上の副腎偶発腫瘍の約4%が副腎癌で、腫瘍径がそれ未満の場合は99.7%の確率で副腎癌を否定できるとしており、カットオフ値は3 cmを推奨している³³⁾ことも考慮した。また、副腎偶発腫瘍の長期フォローアップにおいて非機能性から機能性腫瘍に

副腎偶発腫診断のアルゴリズム
 (副腎腫瘍取り扱い規約第3版,
 2015年、図5より引用)

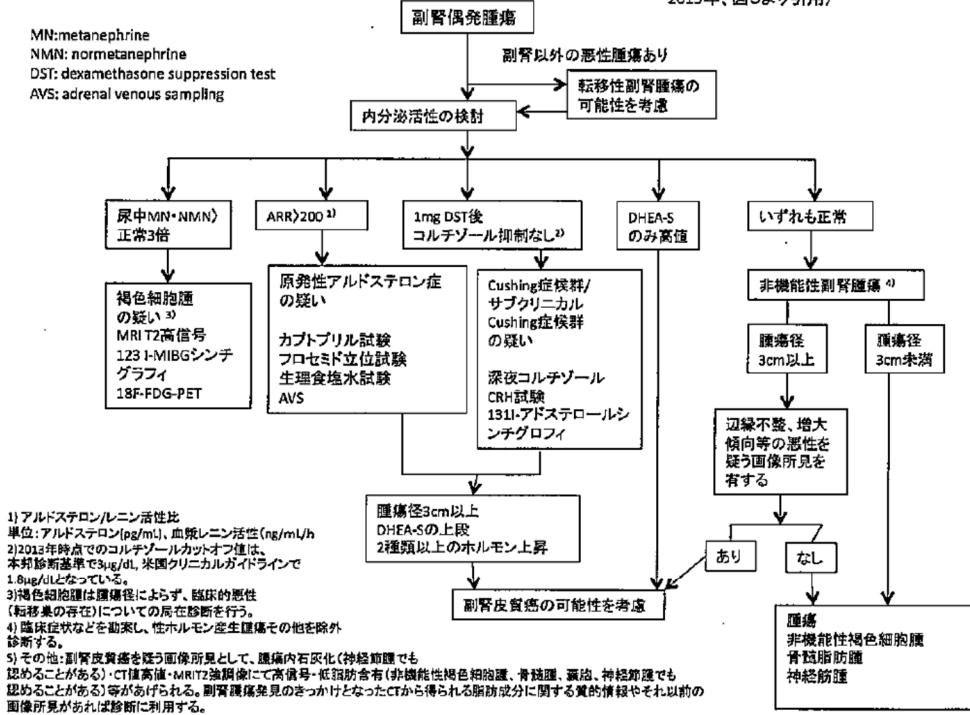


図6 (文献32より引用)

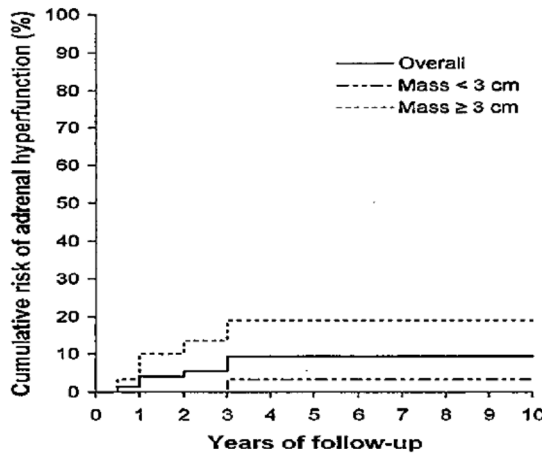


図7 (文献34より引用)

変化していく際に3 cm以上の腫瘍では機能性腫瘍に変化しやすいこと(図7)³⁴⁾や、SCSの全国疫学調査におけるSCSの病態予後解析から、腫瘍径3.5 cm以上で高血圧合併頻度が有意に高率(オッズ比2.28倍)であった点(表7)³⁵⁾なども考慮した。

表7 副腎性サブクリニカルクッシング症候群における腫瘍最大径と予後との関連
(厚生省研究班の解析から) (文献35より引用)

| | 最大径 | 割合* | 粗オッズ比 |
|-------|---------|----------------|------------------|
| 高血圧 | <3.5 cm | 87/147 (59.2) | 1.00 |
| | ≥3.5 cm | 43/56 (76.8) | 2.28 (1.16-4.75) |
| 肥満 | <3.5 cm | 113/135 (83.7) | 1.00 |
| | ≥3.5 cm | 51/56 (91.1) | 1.99 (0.76-6.19) |
| 耐糖能異常 | <3.5 cm | 105/135 (77.8) | 1.00 |
| | ≥3.5 cm | 41/49 (83.7) | 1.46 (0.64-3.66) |
| 糖尿病 | <3.5 cm | 108/138 (78.3) | 1.00 |
| | ≥3.5 cm | 43/48 (89.6) | 2.39 (0.94-7.36) |

* 分母は改善、不変、悪化のいずれかの人数で分子は不変或いは悪化の人数

【COI】

SCS 新診断基準の作成にあたり、WG における COI として以下の事項を申告する。コルチゾール測定試薬の研究では、沖 隆が、ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社と浜松医科大学として受託研究契約を行い、同社より研究費を得た。それ以外で、申告すべき COI はない。

【謝辞】

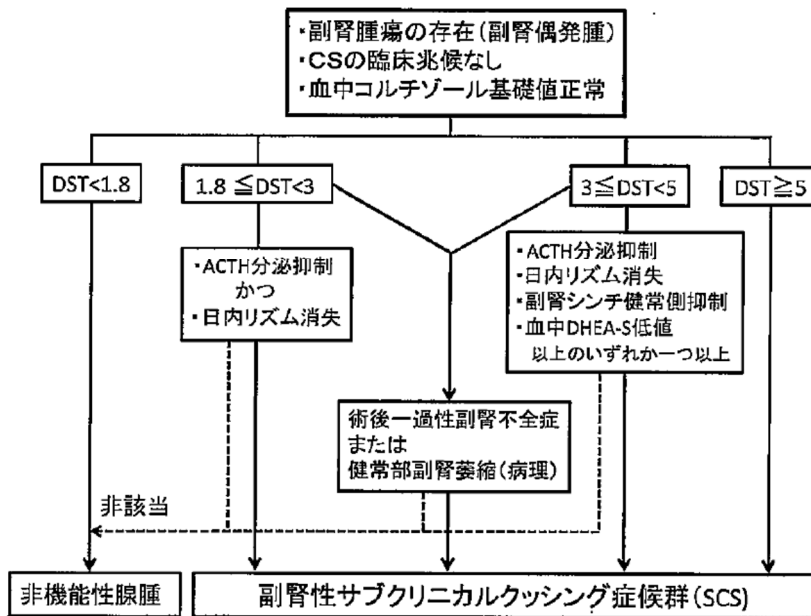
コルチゾール測定キットの標準化に関する知見をご教授いただき、本文をご校閲いただいた国立研究開発法人産業技術総合研究所物質計測標準研究部門の桑 克彦先生に深謝いたします。

【文献】

1. 名和田新：厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班平成7年度研究報告書，pp. 223-226, 1996.
2. 名和田新ら：副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査 厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常症」調査分科会 平成10年度研究報告書，pp. 11-55, 1999.
3. 柳瀬敏彦、藤枝憲二、梶野浩樹ほか：アジソン病、副腎性サブクリニカルクッシング症候群の全国における実態調査 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）平成22年度研究報告書，pp. 117-124, 2011.
4. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, Di Martino M, Battista C, Del Viscovo L, Nuzzo V, Lombardi G: Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: Clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1440-1448, 2000.
5. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G: Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4872-4878, 2002.
6. Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Savoca C, Viti R, Coletti F, Guglielmi G, Battista C, Iorio L, Beck-Peccoz P, Ambrosi B, Arosio M, Scillitani A, Chiodini I: Subclinical hypercortisolism: Correlation between biochemical diagnostic criteria and clinical aspects. *Clin Endocrinol(Oxf)* 73: 161-166, 2010.
7. Torlontano M, Chiodini I, Pileri M, Guglielmi G, Cammisa M, Modoni S, Carnevale V, Trischitta V, Scillitani A: Altered bone mass and turnover in female patients with adrenal incidentaloma: The effect of subclinical

- hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 2381–2385, 1999.
8. Chiodini I, Guglielmi G, Battista C, Carnevale V, Torlontano M, Cammisa M, Trischitta V, Scillitani A: A Spinal volumetric bone mineral density and vertebral fractures in female patients with adrenal incidentalomas: The effects of subclinical hypercortisolism and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2237–2241, 2004.
 9. Chiodini I, Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Viti R, Coletti F, Guglielmi G, Battista C, Carnevale V, Iorio L, Beck-Peccoz P, Arosio M, Ambrosi B, Scillitani A: Bone Mineral Density, Prevalence of Vertebral Fractures, and Bone Quality in Patients with Adrenal Incidentalomas with and without Subclinical Hypercortisolism: An Italian Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 3207–3214, 2009.
 10. Odagiri E, Naruse M, Terasaki K, Yamaguchi N, Jibiki K, Takagi S, Tanabe M, Takano K: The diagnostic standard of preclinical Cushing's syndrome: Evaluation of the dexamethasone suppression test using various cortisol kits. *Endocr J* 51: 295–302, 2004.
 11. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM: The diagnosis of Cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1526–1540, 2008.
 12. Katabami T, Obi R, Shirai N, Naito S, Saito N: Discrepancies in results of low-and high-dose dexamethasone suppression tests for diagnosing preclinical Cushing's syndrome. *Endocr J* 52: 463–469, 2005.
 13. Shen J, Sun MF, Zhou B, Yan JP: Nonconformity in the clinical practice guidelines for subclinical Cushing's syndrome: Which guidelines are trustworthy? *Eur J Endocrinol* 171: 421–431, 2014.
 14. Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, Battista C, Torlontano M, Coletti F, Iorio L, Cairoli E, Beck-Peccoz P, Arosio M, Ambrosi B, Scillitani A, Chiodini I: Accuracy of several parameters of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in predicting before surgery the metabolic effects of the removal of an adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 163: 925–935, 2010.
 15. Salcuni AS, Morelli V, Vainicher CE, Palmieri S, Cairoli E, Spada A, Scillitani A, Chiodini I: Adrenalectomy reduces the risk of vertebral fractures in patients with unilateral adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism. *Eur J Endocrinol* 174: 261–269, 2016.
 16. Akehi Y, Kawate H, Murase K, Nagaishi R, Nomiya T, Nomura M, Takayanagi R, Yanase T: Proposed diagnostic criteria for subclinical Cushing's syndrome associated with adrenal incidentaloma. *Endocr J* 60: 903–912, 2013.
 17. 桑 克彦: 低濃度域のコルチゾール測定標準化. *ACTH RELATED PEPTIDES* 26: 44–53, 2016.
 18. 田邊真紀人, 藤山和則, 田中知明, 方波見卓行, 沖 隆, 大月道夫, 河手久弥, 土井賢, 柳瀬敏彦: 低濃度域血中コルチゾール測定標準化に伴う副腎性サブクリニカルクッシング症候群診断の再検討 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 副腎ホルモンに関する調査研究 平成 27 年度総括・分担研究報告書, pp. 92–93, 2016.
 19. 柿沢圭亮, 大川雄太, 大石敏弘, 山下美保, 佐々木茂和, 佐橋徹, 遠山和成, 沖 隆: コルチゾール測定キット「エクルーシス試薬 コルチゾール II」の基礎性能評価の検討. *医学と薬学*, 73: 71–76, 2016.
 20. Sasaki Y, Katabami T, Asai S, Fukuda H, Tanaka Y: In the overnight dexamethasone suppression test, 1.0 mg loading is superior to 0.5 mg loading for diagnosing subclinical adrenal Cushing's syndrome based on plasma dexamethasone levels determined using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Endocr J* 2017 Jun 21. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0083. [Epub ahead of print]
 21. Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Torlontano M, Coletti F, Iorio L, Cuttitta A, Ambrosio A, Vicentini L, Pellegrini F, Copetti M, Beck-Peccoz P, Arosio M, Ambrosi B, Trischitta V, Scillitani A: Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 2736–2745, 2010.
 22. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Suzuki T, Watanabe T: The improvement of insulin resistance in patients

- with adrenal incidentaloma by surgical resection. *Clin Endocrinol(Oxf)* 54: 797–804, 2001.
23. Emral R, Uysal AR, Asik M, Gullu S, Corapcioglu D, Tonyukuk V, Erdogan G : Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: Clinical, biochemical and surgical outcomes. *Endocr J* 50: 399–408, 2003.
 24. Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Savoca C, Viti R, Coletti F, Guglielmi G, Battista C, Iorio L, Beck-Peccoz P, Ambrosi B, Arosio M, Scillitani A, Chiodini I: Subclinical hypercortisolism: Correlation between biochemical diagnostic criteria and clinical aspects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 73: 161–166, 2010.
 25. 沖 隆 : 血漿 ACTH 値解釈のピットフォーラ ACTH RELATED PEPTIDES 22 : 9–10, 2011.
 26. Katabami T, Ishii S, Obi R, Asai S, Tanaka Y: Contralateral adrenal suppression on adrenocortical scintigraphy provides good evidence showing subclinical cortisol overproduction from unilateral adenomas. *Endocr J* 63: 1123–1132, 2016.
 27. Tateishi Y, Kouyama R, Mihara M, Doi M, Yoshimoto T, Hirata Y: Evaluation of salivary cortisol measurements for the diagnosis of subclinical Cushing's syndrome. *Endocr J* 59: 283–289, 2012.
 28. Tsuiki M, Tanabe A, Takagi S, Naruse M, Takano K: Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocr J* 55: 737–745, 2008.
 29. Tonjato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo MR, Schiavi F, Ballotta E: Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: A prospective randomized study. *Ann Surg* 249: 388–391, 2009.
 30. Akaza I, Yoshimoto T, Iwashima F, Nakayama C, Doi M, Izumiyama H, Hirata Y: Clinical outcome of subclinical Cushing's syndrome after surgical and conservative treatment. *Hypertens Res* 34: 1111–1115, 2011.
 31. Kawate H, Kohno M, Matsuda Y, Akehi Y, Tanabe M, Horiuchi T, Ohnaka K, Nomura M, Yanase T, Takayanagi R: Long-term study of subclinical Cushing's syndrome shows high prevalence of extra-adrenal malignancy in patients with functioning bilateral adrenal tumors. *Endocr J* 61: 1205–1212, 2014.
 32. 副腎腫瘍取り扱い規約 (第3版: 2015年3月) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会・日本内分泌学会・日本内分泌外科学会編 (金原出版), pp. 1–123, 2015.
 33. 一城貴政、上芝 元: 本邦における5年間の継続的副腎偶発腫瘍疫学調査—最終報告—厚生労働省研究補助金難治性疾患克服研究事業 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究 平成16年度研究報告書, pp. 121–129, 2005.
 34. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M: Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 520–526, 1999.
 35. 三宅吉博、田中景子、西川哲男、成瀬光栄、高柳涼一、笹野公伸、武田仁勇、柴田洋孝、曾根正勝、佐藤文俊、山田正信、上芝 元、方波見卓行、岩崎泰正、田中廣壽、棚橋祐典、鈴木 滋、長谷川奉延、勝又規行、田島敏広、柳瀬敏彦: 全国疫学二次調査 (最終解析) 厚生労働省研究補助金難治性疾患克服研究事業 副腎ホルモンに関する調査研究 平成24年度総括・分担研究報告書, pp. 23–38, 2013.



CS:クッシング症候群 DST:1mg dexamethasone抑制試験、数字は血中コルチゾール値(μg/dl)
 ACTH分泌抑制:血中ACTH <10pg/ml またはCRH負荷に対する低反応(<1.5倍)
 日内リズム消失:21-24時血中コルチゾール ≥ 5 μg/dl

副腎性サブクリニカルクッシング症候群新診断基準
 診断アルゴリズム

副腎偶発腫に関する研究

研究分担者

上芝元 東邦大学内科学糖尿病・代謝・内分泌学分野 准教授

曽根正勝 京都大学医学部糖尿病・内分泌・栄養内科学 特定准教授

研究要旨

副腎偶発腫に関する国内外のエビデンスを文献検索した。副腎偶発腫から褐色細胞腫を鑑別する定量的指標の評価とスクリーニング法を検討した。画像所見としてのCT値は特異度は低いものの感度は高かった。本研究班で平成26年～28年に行った副腎偶発腫の長期予後調査の継続的解析を行い、副腎偶発腫は全腹部CT施行例の4%程度に認められる比較的頻度が高い疾患であること、等が判明した。

A. 研究目的

画像診断の発達により、副腎偶発腫が発見される頻度は増している。本研究の最終目的は、副腎偶発腫に関する国内外のエビデンスを様々な角度から収集し、さらに長期予後を明らかにしたうえで、コンセンサスステートメントを作成することである。

B. 研究方法

1)副腎偶発腫に関する国内外のエビデンスを文献検索する。2)副腎偶発腫として、無症候性の褐色細胞腫が見つかる機会もあるため副腎偶発腫から褐色細胞腫を鑑別する定量的指標の評価とスクリーニング法を検討する。具体的には、297例の副腎腫瘍患者(非機能性腺腫162例、アルドステロン産生腺腫47例、転移性腫瘍26例、サブクリニカルクッシング症候群22例、褐色細胞腫21例、クッシング症候群12例、副腎癌7例)のカテコラミン(血中及び尿中のアドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミン)とその代謝産物(畜尿バニルマンデル酸、ホモバニルマンデル酸、メタネフリン、ノルメタネフリン)、神経特異エノラーゼ、腫瘍サイズ、及びCT値を集め、褐色細胞腫とその他を鑑別する

上で有用なパラメータとその組み合わせを解析した。各種パラメータは受診時のデータを採用し、サイズは最大径を、CT値は腫瘍の中心部分から全体の2/3を占める形で楕円形の関心領域を作成、測定し、明らかな石灰化

部分がある場合は断面を下方向

に移動させてから測定した。統計学的解析としては、単変量解析にはMann-Whitney U testを用い、P値<0.05を有意と判定した。パラメータ同士の相関関係の評価にはSpeaman's rank correlation testを用い、R>0.4かつP値<0.05を有意な相関ありと判定した。受信者動作特性曲線(ROC曲線)の最適なカットオフ値はYouden indexが最大となる点を用いた。3)本研究班で平成26年～28年に行った副腎偶発腫の長期予後調査の継続的解析を行う。

(倫理面への配慮)

研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院の医の倫理委員会の承認のもとに行った。

C. 研究結果

1) 副腎偶発腫の手術推奨適応径は>4cmとしている報告が多い。副腎偶発腫国内外のエビデンス・副腎偶発腫診断のアルゴリズムが提唱されている(資料11参照)。

2) 副腎偶発腫患者を褐色細胞腫群とその他の群の2群に分け、単変量解析を行い、どのパラメータが褐色細胞腫の診断に有用であるかを調べた。次に、褐色細胞腫診断において最も感度、特異度が高いパラメータを検出する為、有意差を示したパラメータのROC曲線を作成した。アドレナリン、ノルアドレナリン、及びメタネフリン、ノル

メタネフリンに関しては、各々の曲線下面積がそれぞれの和よりも小さかった為、アドレナリン、ノルアドレナリンの和、及びメタネフリン、ノルメタネフリンの和を新たなパラメータとして設定した。すると全てのパラメータの中で、最も曲線下面積が大きいパラメータは畜尿メタネフリン、ノルメタネフリンの和(urineMNM)であった。ここで、各種パラメータのスピアマン相関係数を確認した所、CT 値を除いたパラメータは互いに相関関係を認められた為、CT 値は他のパラメータとは独立した変数として urineMNM と組み合わせることができると考えられた。ROC 曲線から求めた urineMNM の至適カットオフ値は 0.43 mg/24h で感度 89%、特異度 96%、CT 値は 19 HU で感度 100%、特異度 60%であった。

3) 本研究班副腎偶発腫長期疫学予後調査より、以下が判明した。

・副腎偶発腫は全腹部 CT 施行例の 4%程度に認められる比較的頻度が高い疾患である。

・その手術適応は、有症候性のホルモン過剰産生が認められる場合と悪性の可能性が疑われる場合である。

・無症候性のホルモン過剰産生が認められた場合の手術適応は、症例毎に検討する必要があるが、一部のガイドラインが確立している疾患については、それを参考とする。

・悪性を疑う根拠としては、診断時腫瘍径、画像所見、DHEA-S 高値、腫瘍の増大などから疑い、手術を検討する。

・腫瘍径は 4cm を手術適応のカットオフ値とする。

・非機能性腫瘍で悪性の疑いが低いものは、初回のみ半年後に、以後は 1 年ごとに造影 CT を中心とした画像検査を、少なくとも 3 年間、可能な限り 5 年間経過観察する。

・内分泌学的検査は副腎ホルモン基礎値とともに、頻度から SCS を疑い 1mg DST を上記画像検査施行時に施行する。

D. 考察

1) 副腎偶発腫に関する国内外のエビデンスレベルの高い報告は十分とは言えない。我が国のデータを蓄積すべきである。

2) 本研究班副腎偶発腫長期疫学予後調査により、頻度、手術適応、悪性を疑う所見、経過観察方法、内分泌

学的検査、などが判明した。

3) 画像所見において欧米の既報では腫瘍サイズが最も重要なパラメーターとして議論されることが多かったが、本研究ではサイズの小さい褐色細胞腫も多く、ROC 曲線での指摘カットオフ値 3.8cm で鑑別すると、感度 61.9%、特異度 91.9%と特異度は高いものの感度が低くスクリーニングの手段としては不適切と考えられた。また、サイズはカテコラミン系のパラメーターとの相関も強く、その点もカテコラミン系のパラメーターと組み合わせる指標としては独立性が低いと考えられた。本研究では画像所見としては CT 値は特異度は低いものの感度は高く、感度の高い CT 値と urineMNM を組み合わせると、CT 値が 19 未満の褐色細胞腫は本研究では存在せず、CT 値が 19 HU 以上かつ urineMNM が 0.43 mg/24h を超える例は 93%が褐色細胞腫であった。一方で、CT 値が 19 HU 以上かつ urineMNM が 0.43 mg/24h 以下の例は 4.3%が褐色細胞腫であった。

E. 結論

副腎偶発腫に関する国内外のエビデンスが様々な角度から収集された。長期予後の一部が明らかになった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsuo K, Sone M, Honda-Kohmo K, Toyohara T, Sonoyama T, Taura D, Kojima K, Fukuda Y, Ohno Y, Inoue M, Ohta A, Osafune K, Nakao K, Inagaki N.

Significance of dopamine D1 receptor signalling for steroidogenic differentiation of human induced pluripotent stem cells.

Sci Rep. 2017 Nov 9;7(1):15120.

Ohno Y, Sone M, Taura D, Yamasaki T, Kojima K, Honda-Kohmo K, Fukuda Y, Matsuo K, Fujii T, Yasoda A, Ogawa O, Inagaki N.

Evaluation of quantitative parameters for distinguishing pheochromocytoma from other adrenal tumors.

Hypertens Res. 2018 Mar;41(3):165-175.

Ohno Y, Sone M, Inagaki N, Naruse M, JPAS Study Group. Prevalence of Cardiovascular Disease and Its Risk Factors in Primary Aldosteronism: A Multicenter Study in Japan.

Hypertension. 2018 Mar;71(3):530-537.

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

2. 学会発表

Koji Matsuo, Masakatsu Sone, et al.

Significance Of Dopamine D1 Receptor Signaling For
Steroidogenic Differentiation Of Human Induced
Pluripotent Stem Cells

ENDO 2018 シカゴ、米国、2017年3月17日

Youichi Ohno, Masakatsu Sone, et al.

Prevalence of cardiovascular disease and its risk factors in
primary aldosteronism: A multicenter study in Japan

ENDO 2018 シカゴ、米国、2017年3月18日

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

資料 11 非機能性良性腫瘍の経過観察方法および副腎偶発腫診断のアルゴリズム

非機能性良性腫瘍の経過観察方法

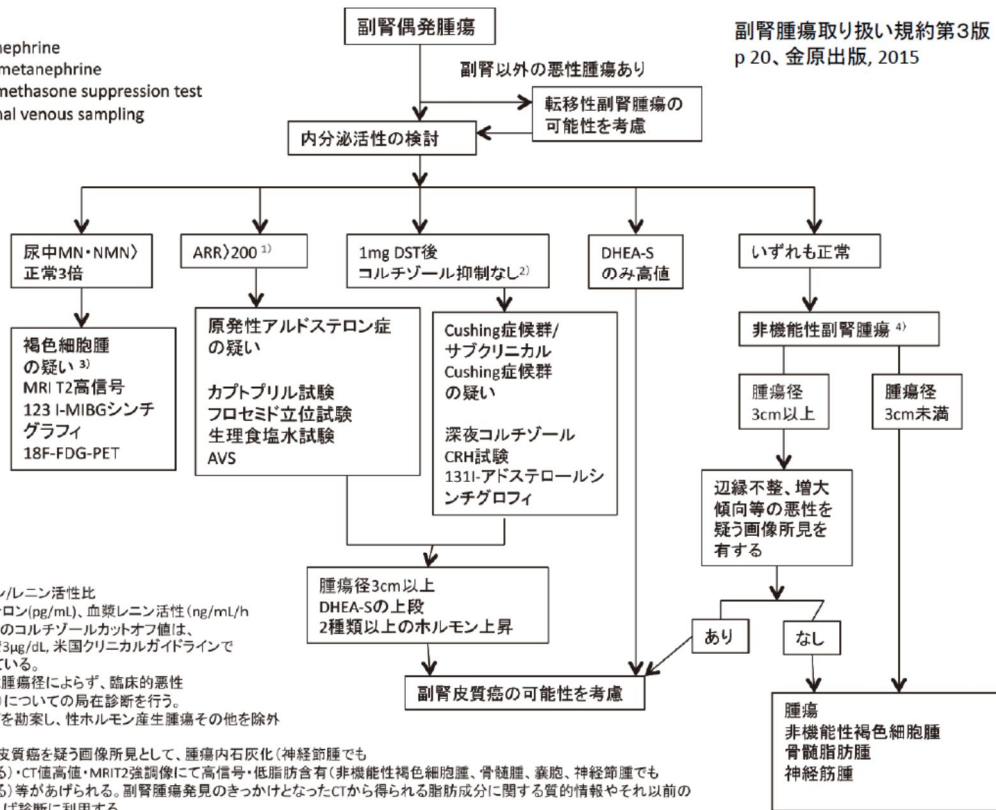
| | 手術推奨腫瘍径 | CT・MRI撮影 | ホルモン検査 | 経過観察期間 |
|---|---------|---------------------|------------|--------------------------|
| NIH Consensus Statement, 2002 ¹⁾ | > 4~6cm | 6~12ヶ月後に1回、変化なければ終了 | 4年毎 | CT・MRI: 6ヶ月 ホルモン検査? |
| Young, NEJM, 2007 ²⁾ | > 4cm | 6, 12, 24ヶ月 | 4年毎 | CT・MRI: 24ヶ月 ホルモン検査? |
| AACE/AAES guidelines, 2009 ³⁾ | > 4cm | 初回3~6ヶ月 以後1年毎 | 毎年 | CT・MRI: 1~2年 ホルモン検査5年 |
| ESE/ENSAT guideline, 2016 ⁴⁾ | > 4cm | 不要 | 新規徴候なければ不要 | なし |
| 副腎腫瘍取り扱い規約第3版 2005 ⁵⁾ | >3cm | 初回3~6ヶ月 以後1~2年毎 | 4年毎 | >10年 |
| 本研究 | > 4cm | 初回6ヶ月後、以後1年毎 | CT撮影時 | >3年、可能な限り5年 |

1) NIH Consensus State Sci Statements. 2002 Feb 4-6;19(2):1-25
 2) Young WF Jr. Clinical Practice. N Engl J Med. 2007 Feb 8;356(6):601-10
 3) AACE and AAES medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. Endocr Pract. 2009 Jul-Aug;15 Suppl 1:1-20
 4) ESE and ENSAT guideline on adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol. 2016 Aug;175(2):G1-G34
 5) 副腎腫瘍取り扱い規約第3版、金原出版、2005

副腎偶発腫診断のアルゴリズム

MN:metanephrine
 NMN: normetanephrine
 DST: dexamethasone suppression test
 AVS: adrenal venous sampling

副腎腫瘍取り扱い規約第3版
 p 20、金原出版, 2015



1) アルドステロン/レニン活性比
 単位: アルドステロン(pg/mL)、血漿レニン活性(ng/mL/h)
 2) 2013年時点でのコルチゾールカットオフ値は、本邦診断基準で3µg/dL、米国クリニカルガイドラインで1.8µg/dLとなっている。
 3) 褐色細胞腫は腫瘍径によらず、臨床的悪性(転移巣の存在)についての局在診断を行う。
 4) 臨床症状などを勘案し、性ホルモン産生腫瘍その他を除く診断する。
 5) その他、副腎皮質癌を疑う画像所見として、腫瘍内石灰化(神経節腫でも認められることがある)・CT値高値・MRI T2強調画像にて高信号・低脂肪含有(非機能性褐色細胞腫、骨髄腫、嚢胞、神経節腫でも認められることがある)等があげられる。副腎腫瘍発見のきっかけとなったCTから得られる脂肪成分に関する質的情報やそれ以前の画像所見があれば診断に利用する。

褐色細胞腫に関する研究

研究分担者

成瀬光栄 国立病院機構京都医療センター

臨床研究センター臨床研究企画運営部 特別研究員

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

日本内分泌学会臨床重要課題褐色細胞腫検討委員会と本研究班が連携して褐色細胞腫診療指針 2012 を改訂した。褐色細胞腫類縁疾患であるパラガングリオーマも取り込み、褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドラインを作成中である。

A. 研究目的

日本内分泌学会臨床重要課題褐色細胞腫検討委員会と厚生労働省難治性疾患克服研究事業研究班PHEO-J(研究代表者 成瀬光栄)(H21難治一般057:H22難治一般099)は、褐色細胞腫の実態調査を行い、褐色細胞腫診療指針2010版、2012版の作成、良性・悪性の診断基準案を作成してきた。本研究の目的は、この診断基準、診療アルゴリズムを改訂し、褐色細胞腫、およびその類縁疾患であるパラガングリオーマ(PPGL)の診療ガイドライン作成である。

B. 研究方法

日本内分泌学会臨床重要課題褐色細胞腫検討委員会と本研究班が連携して先行診療指針を改訂、診療ガイドラインを作成する。作成に際しては、Minds 診療ガイドライン作成マニュアル2007および2014に準拠し、推奨およびエビデンスの強さを付記する。日本内分泌学会会員および関連学会におけるパブリックコメント、患者団体との意見交換、外部評価と査読などを介して客観性を担保する。

(倫理面への配慮)

研究は慶應義塾大学医学部の承認のもとに行った。

C. 研究結果

褐色細胞腫診療指針2012を改訂し、褐色細胞腫・パラガングリオーマの診療ガイドラインを作成中である。資料

12に「褐色細胞腫・パラガングリオーマの診療アルゴリズム」および「褐色細胞腫・パラガングリオーマの診断基準」を示す(資料12参照)。なお、診断基準の項目である“病理所見:褐色細胞腫の所見”を“病理所見:特徴的な所見”とし、特徴的な所見の具体的な内容を注釈に加える。副項目である“画像所見:MRIのT2強調像で高信号”は非特異的所見であるため削除した。除外項目として、偽性褐色細胞腫の他に神経芽細胞腫、神経節細胞腫を追加した。さらに、診断アルゴリズムにおいてスクリーニング対象を褐色細胞腫・パラガングリオーマ高リスク群と変更し、パラガングリオーマの家族歴・既往歴を有する症例を追加した。スクリーニング方法に血中カテコラミン3分画を追加し、機能検査から同項目を削除した。“副腎CT・MRIで副腎腫瘍の有無に関わらず123-I-MIBGシンチグラフィを施行する”を“副腎CT・MRIで副腎腫瘍を認めない場合に全身検索のため123-I-MIBGシンチグラフィを施行する”に変更した。治療に現在PMDAに承認申請中のメチロシンを加えた。各検査項目の境界域症例について“経過観察・適宜再検査”を加えた。

D. 考察

褐色細胞腫・パラガングリオーマの診療ガイドラインは診療の質および患者QOLの向上に貢献し得ると考える。診療ガイドラインについては今後、改訂作業を経たうえでパブリックコメントを反映させ、日本内分泌学会の承認後に発表予定である。さらに平成24年度までの厚生労働省難治性疾患克服研究事業PHEO-J、国際医療研究開発事業研究班(主任研究者:田辺晶代)とも連携し、レジスト

りを拡充・活用し、診断基準の検証、ガイドラインの質向上に資するわが国独自のエビデンス構築を進める予定である。

E. 結論

褐色細胞腫診療指針 2012 を改訂した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Asai S, Katabami T, Tsuiki M, Tanaka Y, Naruse M Controlling Tumor Progression with Cyclophosphamide, Vincristine, and Dacarbazine Treatment Improves Survival in Patients with Metastatic and Unresectable Malignant Pheochromocytomas/Paragangliomas. *Horm Cancer*.8(2);108-118,2017
2. Yokomoto-Umakoshi M, Umakoshi H, Tsuiki M, Ogasawara T, Hamanaka-Hiroshima K, Tanabe A, Tagami T, Shimatsu A, Naruse M. Paraganglioma as a risk factor for bone metastasis. *Endocr J*. 2017
3. Naruse M,Satoh F,Tanabe A,Okamoto T,Ichihara A,Tsuiki M,Katabami T,Nomura M,Tanaka T,Matsuda T,Imai T,Yamada M,Harada T,Tanaka T,matsuda T,Imai T,Yamada M,Harada T,Kawata N,Takekoshi K. Efficacy and safety of metyrosine in pheochromocytoma/paraganglioma:a multi-center trial in japan. *Endocr J*.14,2018
4. 立木美香、成瀬栄光. 第9章副腎および関連疾患. 6.褐色細胞腫/パラグングリオーマ 内分泌代謝専門医ガイドブック 改訂第4版, 269-273,成瀬栄光、他監修, 診断と治療社, 2017

2. 学会発表

1. Yokomoto M, Umakoshi H,Tsuiki M, Ogasawara T,Sasai Y,Hiroshima K,Tagami T,Shimatsu A, Katabami T, Tanabe A,Naruse M. Bone Metastasis in Patients with Malignant Pheochromocytoma and Paraganglioma, ENDO2017, Orlando FL, USA,2017/4/1
2. Naruse M,Satoh F,Tanabe A,Ichihara A,Tsuiki

M,Katabami T,Nomura M,Tanaka T,Matsuda T,Imai T,Yamada M,Harada T,Kawada N, Takekoshi K. Clinical Trial to Assess the Efficacy and Safety of Metirosine in Patients with Pheochromocytoma/Paraganglioma in Compliance with good Clinical Practice (MCAP-J study), ENDO2017, Orlando FL USA, 2017/4/2

3. Naruse M, Satoh F, Tanabe A, Okamoto T, Ichihara A, Tsuiki M, Katabami T, Nomura M, Tanaka T, Matsuda T, Imai T, Yamada M, Harada T, Kawata N, Takekoshi K. Evidence for Efficacy and Safety of Metirosine in Pheochromocytoma/paraganglioma:a Multi-center Trial in Japan International Symposium on Phaeochromocytoma and Paraganglioma (ISP)2017, Australia, Sidney, 2017/9/1
4. Naruse M,Tsuiki M,Umakoshi H,Tagami T,Tanabe A,PHEO-J Study group,ACPA-Jstudy Group, Up-to-date of Clinical Practice of Pheochromocytoma/Paraganglioma. The 39th Annual Meeting of the Endocrine Society and the Diabetes Association of the R.O.C. (Taiwan),Taipei,2018/3/11
5. Yokomoto M, Umakoshi H, Tsuiki M, Ogasawara T, Kaneko H, Sasai Y, Hamanaka K, Tagami T, Shimatsu A, Tanabe A, Naruse M. MON-522-Risk Factors For Bone Metastasis In Patients With Malignant Pheochromocytoma And Paraganglioma:A Multicenter Study In Japan, ENDO2018, Chicago, USA, 2018/3/19
6. 吉澤宏一、横本真希、馬越洋宜、立木美香、小笠原辰樹、廣嶋佳歩、笹井有美子、田上哲也、島津章、成瀬栄光.褐色細胞腫の臨床的特徴:自験 86例での検討.第 90 回日本内分泌学会学術総会,京都, 2017/4/21
7. 成瀬栄光、馬越洋宜、立木美香、横本真希、田上哲也.褐色細胞・パラグングリオーマ. 第 6 回臨床高血圧フォーラム, 岡山, 2017/5/13
8. 奥野博、齋藤駿河、三品睦輝、成瀬栄光. 多発病変を有する褐色細胞・パラグングリオーマ 4 症例の手術経験. 第 29 回日本内分泌外科学会総会, 神

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

戸,2017/5/19

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

褐色細胞腫・パラングリオーマの診療アルゴリズム

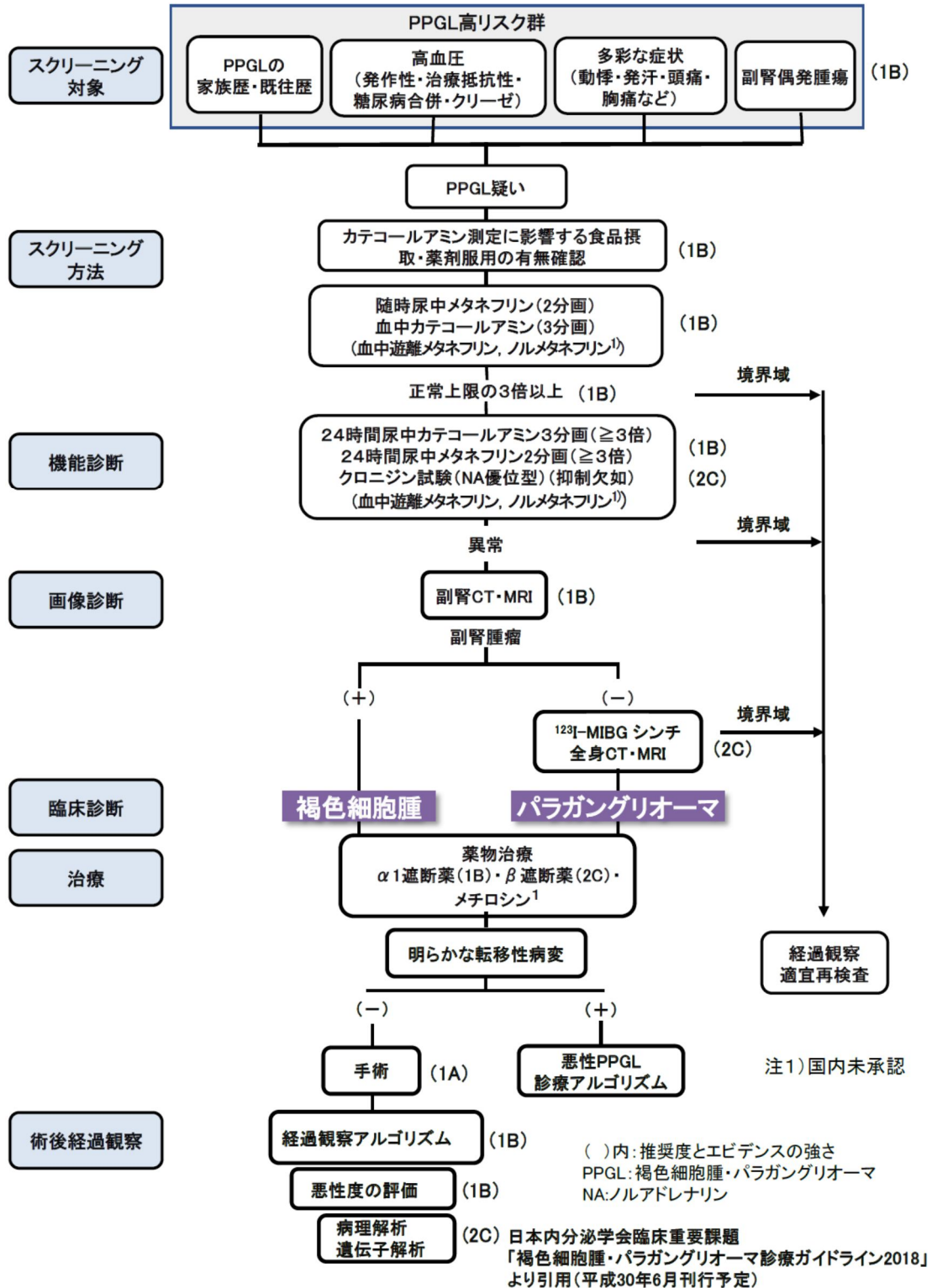


表1 褐色細胞腫・パラグングリオーマの診断基準

| |
|--|
| <p>必須項目</p> <p>①副腎髄質または傍神経節組織由来を示唆する腫瘍^(注1)</p> <p>副項目</p> <p>① 病理所見：特徴的な所見^(注2)</p> <p>②生化学所見</p> <p>1) 尿中メタネフリン分画の高値^(注3)</p> <p>2) 尿中アドレナリンまたはノルアドレナリンの高値^(注3)</p> <p>3) クロニジン試験陽性^(注4)</p> <p>1) 2) 3) のうち1つ以上の所見があるときを陽性とする。</p> <p>③画像所見</p> <p>1) 腫瘍に¹²³I-MIBG の取り込み</p> |
| <p>確実例：1) 必須項目①および副項目①を満たす場合</p> <p>2) 必須項目①および副項目②と③を満たす場合</p> <p>ほぼ確実例：必須項目①および副項目②・1) を満たす場合</p> <p>疑い例：1) 必須項目①および副項目②・2) または②・3) を満たす場合</p> <p>2) 必須項目①および副項目③を満たす場合</p> <p>除外項目：偽性褐色細胞腫、神経芽細胞腫、神経節細胞腫</p> |

注1：現在，過去の時期を問わない。

注2：腫瘍細胞の大部分がクロモグラニンA染色陽性であること。パラグングリオーマ疑いで副項目②が陰性の場合にはDBH染色が陽性であること

注3：基準値上限の3倍以上を陽性とする。尿中メタネフリン分画はメタネフリン、ノルメタネフリンの少なくともいずれかの高値。偽陽性や偽陰性があるため反復測定が推奨される。

注4：ノルアドレナリン高値例のみ該当。負荷後に前値の1/2 以上あるいは500 pg/mL 以上の場合を陽性とする。

DBH：dopamine β-hydroxylase

(日本内分泌学会悪性褐色細胞腫検討委員会・厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針作成」研究班〔平成23年10月改訂〕・日本内分泌学会悪性褐色細胞腫検討委員会・国立研究開発法人日本医療研究開発機構 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・厚生労働省難治性疾患政策研究事業「副腎ホルモン産生異常症」研究班)〔平成30年3月改訂〕

日本内分泌学会臨床重要課題「褐色細胞腫・パラグングリオーマ診療ガイドライン2018」より引用(平成30年6月刊行予定)

両側副腎皮質多結節性過形成に関する研究

研究分担者 宗友厚 川崎医科大学医学部 糖尿病・代謝・内分泌内科学教授

研究分担者 柳瀬敏彦 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科教授

研究要旨

両側副腎皮質多結節性過形成 (Bilateral Adrenocortical Macronodular Hyperplasia (AIMAH)) をキーワードとしてPubMed検索し、文献を収集した。そのうえで構造化抄録を作成中である。

A. 研究目的

本研究の最終目的は、両側副腎皮質多結節性過形成において、エビデンスレベルの把握のために文献レビューを進めること、診断基準を策定すること、全国疫学調査を実施し患者数を集計すること、である。

B. 研究方法

両側副腎皮質多結節性過形成 (Bilateral Adrenocortical Macronodular Hyperplasia (AIMAH)) をキーワードとしてPubMed検索し、文献を収集する。そのうえで構造化抄録を作成する。

(倫理面への配慮)

本研究は慶應義塾大学医学部の承認のもとに行った。

C. 研究結果

計 48 文献を収集した(資料 13 参照)、構造化抄録の作成を進めている。現時点で 12 論文の査読を済ませそれぞれについて構造化抄録を作成した。

D. 考察

文献の量が多いことに加え、内容が多様であることもあり、システマティックレビューの完了には至っていない。平成 30 年 12 月までの完了を目指している。

E. 結論

両側副腎皮質多結節性過形成エビデンスレベルの把握のために文献検索を行った。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

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

資料 13 兩側副腎皮質多結節性過形成文獻

1. Berthon A, et al. Age-dependent effects of Armc5 haploinsufficiency on adrenocortical function. *Hum Mol Genet.* 26(18):3495-507, 2017. PubMed: 28911199.
2. Hu Y, et al. Armc5 deletion causes developmental defects and compromises T-cell immune responses. *Nat Commun.*8:13834, 2017. PubMed: 28169274.
3. Albiger NM, et al. A multicenter experience on the prevalence of ARMC5 mutations in patients with primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: from genetic characterization to clinical phenotype. *Endocrine.* 55(3):959-68, 2017. PubMed: 27094308.
4. Lodish M, Stratakis CA. A genetic and molecular update on adrenocortical causes of Cushing syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* 12(5):255-62, 2016. PubMed: 26965378.
5. Drougat L, et al. Genetics of primary bilateral macronodular adrenal hyperplasia: a model for early diagnosis of Cushing's syndrome? *Eur J Endocrinol.* 173(4):M121-31, 2015. PubMed: 26264719.
6. Correa R, et al. The ARMC5 gene shows extensive genetic variance in primary macronodular adrenocortical hyperplasia. *Eur J Endocrinol.* 173(4):435-40, 2015. PubMed: 26162405.
7. El Ghorayeb N, et al. Multiple aberrant hormone receptors in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 173(4):M45-60, 2015. PubMed: 25971648.
8. Espiard S, et al. ARMC5 Mutations in a Large Cohort of Primary Macronodular Adrenal Hyperplasia: Clinical and Functional Consequences. *J Clin Endocrinol Metab.* 100(6):E926-35, 2015. PubMed: 25853793.
9. Li J, Yang CH. Diagnosis and treatment of adrenocorticotrophic hormone-independent macronodular adrenocortical hyperplasia: A report of 23 cases in a single center. *Exp Ther Med.* 9(2):507-12, 2015. PubMed: 25574224.
10. Fragoso MC, et al. Genetics of primary macronodular adrenal hyperplasia. *J Endocrinol.* 224(1):R31-43, 015. PubMed: 25472909.
11. Elbelt U, et al. Molecular and clinical evidence for an ARMC5 tumor syndrome: concurrent inactivating germline and somatic mutations are associated with both primary macronodular adrenal hyperplasia and meningioma. *J Clin Endocrinol Metab.*

100(1):E119-28, 2015. PubMed: 25279498.

12. Gagliardi L, et al. ARMC5 mutations are common in familial bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 99(9):E1784-92, 2014. PubMed: 24905064.
13. Alencar GA, et al. ARMC5 mutations are a frequent cause of primary macronodular adrenal Hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 99(8):E1501-9, 2014. PubMed: 24708098.
14. Faucz FR, et al. Macronodular adrenal hyperplasia due to mutations in an armadillo repeat containing 5 (ARMC5) gene: a clinical and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab.* 99(6):E1113-9, 2014. PubMed: 24601692.
15. Lacroix A. Heredity and cortisol regulation in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 369(22):2147-9, 2013. PubMed: 24283229.
16. Louiset E, et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med.* 369(22):2115-25, 2013. PubMed: 24283225.
17. Assie G, et al. ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 369(22):2105-14, 2013. PubMed: 24283224.
18. Vezzosi D, et al. Phosphodiesterase 11A(PDE11A) gene defects in patients with ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH): functional variants may contribute to genetic susceptibility of bilateral adrenal tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 97(11):E2063-9, 2012. PubMed: 22996146.
19. Rauschecker M, Stratakis CA. Molecular genetics of adrenocortical tumor formation and potential pharmacologic targets. *Minerva Endocrinol.* 37(2):133-9, 2012. PubMed: 22691887.
20. Almeida MQ, et al. Integrated genomic analysis of nodular tissue in macronodular adrenocortical hyperplasia: progression of tumorigenesis in a disorder associated with multiple benign lesions. *J Clin Endocrinol Metab.* 96(4):E728-38, 2011. PubMed: 21252250.
21. Assie G, et al. Systematic analysis of G protein-coupled receptor gene expression in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenocortical hyperplasia identifies novel targets for pharmacological control of adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 95(10):E253-62, 2010. PubMed: 20660048.

22. de Groot JW, et al. Aberrant expression of multiple hormone receptors in ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 163(2):293-9, 2010. PubMed: 20460422.
23. Lacroix A, et al. Aberrant G-protein coupled receptor expression in relation to adrenocortical overfunction. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 73(1):1-15, 2010. PubMed: 19719763.
24. Gagliardi L, et al. Familial vasopressin-sensitive ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia (VPs-AIMAH): clinical studies of three kindreds. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 70(6):883-91, 2009. PubMed: 19018784.
25. Louiset E, et al. Expression of vasopressin receptors in ACTH-independent macronodular bilateral adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome: molecular, immunohistochemical and pharmacological correlates. *J Endocrinol*. 196(1):1-9, 2008. PubMed: 18180312.
26. Albiger NM, et al. Food-dependent Cushing's syndrome: from molecular characterization to therapeutical results. *Eur J Endocrinol*. 157(6):771-8, 2007. PubMed: 18057385.
27. Bourdeau I, et al. 17q22-24 chromosomal losses and alterations of protein kinase a subunit expression and activity in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab*. 91(9):3626-32, 2006. PubMed: 16772351.
28. Lee S, et al. Ectopic expression of vasopressin V1b and V2 receptors in the adrenal glands of familial ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 63(6):625-30, 2005. PubMed: 16343095.
29. Christopoulos S, Bourdeau I, Lacroix A. Clinical and subclinical ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia and aberrant hormone receptors. *Horm. Res*. 64: 119-131, 2005. PubMed: 16215323
30. Bertherat J, et al. In vivo and in vitro screening for illegitimate receptors in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome: identification of two cases of gonadotropin/gastric inhibitory polypeptide-dependent hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 90(3):1302-10, 2005. PubMed: 15585558.
31. Fragoso MCBV, et al. Cushing's syndrome secondary to adrenocorticotropin-independent macronodular adrenocortical hyperplasia due to activating mutations of GNAS1 gene.

J Clin Endocrinol Metab. 88: 2147-2151, 2003. PubMed: 12727968.

32. Cartier D, et al. Overexpression of serotonin-4 receptors in cisapride-responsive adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia causing Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab. 88: 248-254, 2003. PubMed: 12519861.
33. Mune T, et al. Eutopic overexpression of vasopressin V1a receptor in adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 87: 5706-5713, 2002. PubMed: 12466375.
34. Nies C, et al. Familial ACTH-independent Cushing's syndrome with bilateral macronodular adrenal hyperplasia clinically affecting only female family members. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 110(6):277-83, 2002. PubMed: 12373631.
35. Lacroix A, Hamet P, Boutin JM. Leuprolide acetate therapy in luteinizing hormone-dependent Cushing's syndrome. N Engl J Med. 341: 1577-1581, 1999. PubMed: 10564687.
36. Swain JM, et al. Corticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia: a clinicopathologic correlation. Arch Surg. 133(5):541-5, 1998; discussion 545-6. PubMed: 9605918.
37. Lebrethon MC, et al. Food-dependent Cushing's syndrome: characterization and functional role of gastric inhibitory polypeptide receptor in the adrenals of three patients. J Clin Endocrinol Metab. 83: 4514-4519, 1998. PubMed: 9851802.
38. Lacroix A, et al. Propranolol therapy for ectopic beta-adrenergic receptors in adrenal Cushing's syndrome. N Engl J Med. 337: 1429-1434, 1997. PubMed: 9358140.
39. Wada N, et al. Adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia: immunohistochemical studies of steroidogenic enzymes and post-operative course in two men. Eur J Endocrinol. 134(5):583-7, 1996. PubMed: 8664979.
40. de Herder WW, et al. Food-dependent Cushing's syndrome resulting from abundant expression of gastric inhibitory polypeptide receptors in adrenal adenoma cells. J Clin Endocrinol Metab. 81: 3168-3172, 1996. PubMed: 8784063.
41. Horiba N, et al. Lysine vasopressin stimulation of cortisol secretion in patients with adrenocorticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 80(8):2336-41, 1995. PubMed: 7629226.

42. Findlay JC, et al. Familial adrenocorticotropin-independent Cushing's syndrome with bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab.* 76(1):189-91, 1993. PubMed: 8380604.
43. Sasano H, Suzuki T, Nagura H. ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia: immunohistochemical and in situ hybridization studies of steroidogenic enzymes. *Mod Pathol.* 7(2):215-9, 1994. PubMed: 8008746.
44. Reznik Y, et al. Food-dependent Cushing's syndrome mediated by aberrant adrenal sensitivity to gastric inhibitory polypeptide. *N Engl J Med.* 327: 981-986, 1992. PubMed: 1325609.
45. Lacroix A, et al. Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion--a new cause of Cushing's syndrome. *N Engl J Med.* 327: 974-980, 1992. PubMed: 1325608.
46. Hamet P, et al. Cushing syndrome with food-dependent periodic hormonogenesis. *Clin Invest Med.* 10: 530-533, 1987. PubMed: 2831001.
47. Kirschner MA, et al. Cushing's syndrome: nodular cortical hyperplasia of adrenal glands with clinical and pathological features suggesting adrenocortical tumor. *J Clin Endocrinol.* 24: 947-955, 1964. PubMed: 14228534.
48. Aiba M, et al. Adrenocorticotropic hormone-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia as a distinct subtype of Cushing's syndrome: enzyme histochemical and ultrastructural study of four cases with a review of the literature. *Am J Clin Path.* 96: 334-340, 1991. PubMed: 1652202.

副腎クリーゼに関する研究

研究分担者

石井智弘 慶應義塾大学医学部小児科学教室 准教授
大月道夫 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科 講師
武田仁勇 金沢大学先端医療開発センター 特任教授
曽根正勝 京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科 特定准教授
岩崎泰正 高知大学保健管理センター 教授
方波見卓行 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 副病院長
田島敏広 自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科 教授
前田恵理 秋田大学大学院医学系研究科環境保健学講座 助教

研究要旨

日本小児内分泌学会評議員を対象として全国調査を行い、7歳未満の21-水酸化酵素欠損症の副腎クリーゼの罹患率を10.9/100人年（95%信頼区間9.6～12.2）、死亡率を0.09/100人年（0.0～0.2）と算出した。また、7歳未満の21-水酸化酵素欠損症では、成人に比して、副腎クリーゼの罹患率と低血糖の合併割合が高い事を明らかにした。患者教育を充分に行っている病院においても、成人において副腎クリーゼによる複数回入院は19/59例（32%）であり、死亡も1例存在した。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、ハイドロコルチゾン自己注射の重要性を明らかとした。今後、本邦における副腎不全の疫学調査を行い、ハイドロコルチゾン自己注射のコンセンサスステートメントを作成する。今後わが国でのハイドロコルチゾン自己注射薬の保険承認が期待される。

A. 研究目的

副腎クリーゼは生命予後や機能予後に影響を及ぼす重大な病態で、すべての副腎皮質機能低下症で起こりうる。21-水酸化酵素欠損症（21-OHD）における副腎クリーゼの罹患率については、欧米では報告されているが、我が国では多数例での報告はない。本研究の目的の1つ目は、21-OHD小児の副腎クリーゼの罹患率と臨床的特徴を解明すること、である。目的の2つ目は“副腎不全カード”を患者に供与し、シックデーに関わる患者教育に尽力している1病院において、成人における副腎クリーゼの診療実態を調査することである。目的の3つ目は副腎クリーゼに対するハイドロコルチゾン自己注射の欧米でのガイドライン等における位置付けを検討することである。さらに本邦における副腎不全（原発性、続発性も含めた）の疫学

調査（副腎クリーゼの頻度も含む）により、副腎不全の実態を明らかにし、ハイドロコルチゾン自己注射のコンセンサスステートメント作成をめざす。

B. 研究方法

日本小児内分泌学会評議員を対象として全国調査を行い、2011～2106年度に副腎クリーゼで入院した7歳未満の21-OHDの臨床情報を後方視的に収集した。副腎クリーゼの定義は、グルココルチコイド（GC）欠乏による全身状態の悪化で、易疲労感、吐気・嘔吐、意識障害、低血圧、低Na血症・高K血症、低血糖のうち2項目以上を伴い、GC静注後に軽快した場合とした。

1病院において、2009年11月～2018年2月に入院した成人副腎クリーゼの患者の診療録を後ろ向きに検討した。副腎クリーゼの定義は上記と同じである。

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う。

（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き、各施設から個人情報を除いた診療情報のみを収集し、オプアウトを掲示して行った。

C. 研究結果

83 施設の評議員から回答を得た（回答率 60.1%）。経過観察期間 1,101.4 人年の 378 人の分析から、副腎クリーゼの罹患率は 10.9 /100 人年（95%信頼区間 9.6～12.2）と算出された。発症年齢の中央値は2歳で、96.9%が塩喪失型、3.1%が単純男性型であった。非古典型での報告はなかった。誘発因子は上・下気道炎（40.6%）、胃腸炎（33.3%）の順に多く、12.5%で誘因不明であった。低 Na血症は 36.2%、低血糖は 29.0%で認められた。1 人が重度の低血糖症で死亡し、死亡率は 0.09 /100 人年（0.0～0.2）と算出された。

1病院において59例が副腎クリーゼを診断された。その内訳は、男/女:29例/30例、年齢: 65.5 ± 1.6歳、原発性/続発性:16例/43例)、複数回入院19/59例(32%)、死亡1例であった。

欧米の副腎不全ガイドラインでは副腎不全患者が、副腎クリーゼ時のハイドロコルチゾン自己注射キットの使用法に関して理解し、携帯することを推奨していることが明らかとなった。

D. 考察

我が国の小児 21-OHD の副腎クリーゼの罹患率は Odenwald ら (Eur J Endocrinol 2016;174:1-10) が報告したドイツの 6 歳未満入院例の前方視的研究に比して高かったが、クリーゼの定義で調整後には有意差は見られなかった。Reisch ら (Eur J Endocrinol 2012;167:35-42) が報告した成人入院例の後方視的研究との比較からは、21-OHD の小児では、成人に比して、副腎クリーゼの罹患率および低血糖の合併割合が高いことが明らかになった。21-OHD の小児では早期診断と早期治療がより重要と考えられる。

患者教育を充分に行っている病院においても、副腎ク

リーゼによる複数回入院は19/59例(32%)であり、再発は稀ではなかった。さらに死亡も1例存在し、副腎クリーゼは現在でも死に至る可能性を有する状態である。副腎クリーゼの予防の重要性を再確認した。

欧米の副腎クリーゼ対策としてハイドロコルチゾン自己注射が重要であることが明らかとなった。今後ハイドロコルチゾン自己注射の位置付けを本邦の副腎不全の疫学調査結果も踏まえ検討する必要がある。

E. 結論

我が国の 7 歳未満の 21-水酸化酵素欠損症 (21-OHD) の副腎クリーゼの罹患率を 10.9 /100 人年 (9.6～12.2)、死亡率を 0.09 /100 人年 (0.0～0.2) と算出した。また、7 歳未満の 21-水酸化酵素欠損症では、成人に比して、副腎クリーゼの罹患率と低血糖の合併割合が高い事を明らかにした。

現行の副腎クリーゼ予防策には限界があり、再発も稀ではなく、死亡例も存在する。

副腎クリーゼに対するハイドロコルチゾン自己注射の重要性が明らかとなった。今後、本邦の副腎不全の疫学調査を行い、ハイドロコルチゾン自己注射のコンセンサステートメントを作成する。今後わが国でのハイドロコルチゾン自己注射薬の保険承認が期待される。

G. 研究発表

1. 論文発表

Ishii T, Adachi M, Takasawa K, Okada S, Kamasaki H, Kubota T, Kobayashi H, Sawada H, Nagasaki K, Numakura C, Harada S, Minamitani K, Sugihara S, Tajima T. The incidence and characteristics of adrenal crisis in children younger than 7 Years with 21-Hydroxylase Deficiency: A nationwide survey in Japan. Horm Res Paediatr 2018;89:161-171.

Matsuo K, Sone M, Honda-Kohmo K, Toyohara T, Sonoyama T, Taura D, Kojima K, Fukuda Y, Ohno Y, Inoue M, Ohta A, Osafune K, Nakao K, Inagaki N.

Significance of dopamine D1 receptor signalling for steroidogenic differentiation of human induced pluripotent stem cells

田島敏広. 副腎機能異常を疑ったときの検査の進め方.

小児内科 . 49:454-457, 2017

2. 学会発表

Ishii T, Adachi M, Takazawa K, Okada S, Kamasaki H, Kubota T, Kobayashi H, Sawada H, Nagasaki K, Numakura C, Harada S, Minamitani K, Sugihara S, Tajima T. The incidence and characteristics of adrenal crisis in children younger than 7 years with 21-hydroxylase deficiency: A nationwide survey in Japan.10th International Joint Meeting of Pediatric Endocrinology (Washington D.C., 2017)

林令子, 玉田大介, 村田雅彦, 向井康祐, 北村哲宏, 大月道夫, 下村伊一郎: 副腎皮質機能低下の脂質代謝への影響. 第90回日本内分泌学会学術総会, 京都, 2017

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

名称: ステロイド産生細胞の製造方法

発明者: 長船健二、曾根正勝、稲垣暢也、中尾一和、松尾浩司

権利者: 国立大学法人京都大学

種類: 特許

番号: 2017-020519

国内外の別: 国内

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

副腎ホルモン産生異常症に関する研究

研究分担者

田島敏広 自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児科教授
勝又規行 国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部 上級研究員
向井徳男 旭川厚生病院小児科 部長
高橋克敏 公立昭和病院代謝内科 部長
石井智弘 慶應義塾大学医学部小児科学教室准教授

研究代表者

長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室教授

研究要旨

単一遺伝子病に該当する副腎ホルモン産生異常症の 23 遺伝子の解析方法を確立し、運用した。

A. 研究目的

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各疾患の遺伝子診断システムを確立し、運用することを目的とした。

B. 研究方法

先天性副腎皮質酵素欠損症(21 水酸化酵素欠損症、リポイド過形成症、など)、先天性副腎低形成症、Carny 複合、副腎皮質刺激ホルモン不応症(以上はいずれも指定難病)を含む、単一遺伝子病に該当する副腎ホルモン産生異常症の遺伝子解析方法を確立する。具体的には PCR-ダイレクトシーケンス法、および/あるいは、次世代シーケンサーを用いた一斉遺伝子解析法を用いる。

(倫理面への配慮)

研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認のもとに行った。

C. 研究結果

以下の23遺伝子のPCR-ダイレクトシーケンス法を用いた解析方法を確立し、運用を開始した。

CYP21A2, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17A1, HSD3B2, POR, STAR, CDKN1C, GPX1, MCM4, NR0B1, SAMD9, PRKAR1A, AAAS, MC2R, MRAP, NNT,

TXNRD2, NR3C2, WNK1, WNK4, ABCD1

このうちの18遺伝子については、さらに次世代シーケンサーを用いた一斉遺伝子解析を可能とした。

本年度は全国から30例を超える遺伝子診断の依頼を受け、実際に解析した。

D. 考察

23 遺伝子のすべてにおいて解析が可能であった。この情報を日本小児内分泌学会 HP および日本内分泌学会 HP に公開し、遺伝子診断の運用を開始した。

E. 結論

単一遺伝子病に該当する副腎ホルモン産生異常症の 23 遺伝子の解析方法を確立し、運用した。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tajima T, Morikawa S, Nakamura A. Clinical features and molecular basis of pseudohypoaldosteronism type 1. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2017;26:109-117.

2. 学会発表

1. 田島敏広 新生児マススクリーニングでみつかった非古典型21-水酸化酵素欠損症の長期経過 第25回日本ステロイドホルモン学会学術集会 2017年11月18日、東京

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

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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者氏名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版社名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|------------------|---|-----------------|------------------------------|--------|-----|------|---------|
| 勝又規行 | 先天性副腎低形成 | 日本内分泌学会 | 内分泌代謝科専門医研修ガイドブック 初版 | 診断と治療社 | 東京 | 2018 | 429-430 |
| 方波見卓行 | 先天性副腎酵素欠損症（先天性副腎過形成，副腎性器症候群） | 福井次夫 | 今日の治療指針2018 | 医学書院 | 東京 | 2018 | 772-773 |
| 方波見卓行 | 6. 副腎皮質 第3部 臨床との連携 1. 原発性アルドステロン症 2. 顕性副腎性Cushing症候群 3. 副腎皮質癌 4. 副腎偶発腫 5. サブクリニカル(不顕性)Cushing症候群 | 笹野公伸 | 腫瘍病理鑑別診断アトラス NET・下垂体・副甲状腺・副腎 | 文光堂 | 東京 | 2017 | 239-247 |
| 方波見卓行，月山秀一，山本雄太郎 | 褐色細胞腫 | 成瀬光栄，平田結喜緒，楽木宏実 | 内分泌性高血圧診療マニュアル(改訂第2版) | 診断と治療社 | 東京 | 2017 | 131-135 |
| 方波見卓行，月山秀一 | 機能検査 | 成瀬光栄，平田結喜緒，田辺晶代 | 褐色細胞腫診療マニュアル(改訂第3版) | 診断と治療社 | 東京 | 2017 | 33-34 |
| 方波見卓行，浅井志高 | 薬物療法：カテコールアミン合成阻害薬，-methylparatyrosine | 成瀬光栄，平田結喜緒，田辺晶代 | 褐色細胞腫診療マニュアル(改訂第3版) | 診断と治療社 | 東京 | 2017 | 96-99 |
| 方波見卓行，田中逸 | 薬物療法：分子標的薬(臨床)，CVD療法以外の抗悪性腫瘍薬 | 成瀬光栄，平田結喜緒，田辺晶代 | 褐色細胞腫診療マニュアル(改訂第3版) | 診断と治療社 | 東京 | 2017 | 107-110 |

| | | | | | | | |
|-------------------|----------------------------------|--------|-------------------------|------------|----|------|---------|
| 方波見卓行, 村上万里子 | 褐色細胞腫・神経芽細胞腫 | 赤水尚史 | ホルモンのしくみ 疾患別ケアのポイント | メディカルレビュー社 | 東京 | 2017 | 156-161 |
| 柳瀬敏彦 | クッシング症候群 | 福井次矢ほか | 今日の治療指針 2017 | 医学書院 | 東京 | 2017 | 760-761 |
| 柳瀬敏彦, 明比祐子 | 先天性副腎過形成 | 成瀬光栄ほか | 内分泌性高血圧診療マニュアル改訂第2版 | 診断と治療社 | 東京 | 2017 | 121-124 |
| 田邊真紀人, 柳瀬敏彦 | 副腎アンドロゲン. | 赤水尚史 | ホルモンのしくみ - 疾患別ケアのポイント - | メディカルレビュー社 | 大阪 | 2017 | 33-34 |
| 方波見卓行, 西根亜実, 嶋崎初美 | カテコールアミン (CA) ノルアドレナリン・アドレナリン, 他 | 赤水尚史 | ホルモンのしくみ 疾患別ケアのポイント | メディカルレビュー社 | 東京 | 2017 | 35 |

雑誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|--|--------|-------------|------|
| Ishii T, Adachi M, Takasawa K, Okada S, Kamasaki H, Kubota T, Kobayashi H, Sawada H, Nagasaki K, Numakura C, Harada S, Minamitani K, Sugihara S, Tajima T. | Incidence and Characteristics of Adrenal Crisis in Children Younger than 7 Years with 21-Hydroxylase Deficiency: A Nationwide Survey in Japan. | Horm Res Paediatr | 89 | 166-171 | 2018 |
| Yamazaki Y, Nakamura Y, Omata K, Ise K, Tezuka Y, Ono Y, Morimoto R, Nozawa Y, Gomez-Sanchez CE, Tomlins SA, Rainey WE, Ito S, Satoh F, Sasano H | Histopathological Classification of Cross-Sectional Image-Negative Hyperaldosteronism. | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | 102(4) | 1182-1192 | 2017 |
| Chia-Hui Chang, Ya-Hui Hu, Yaon-Chou Tsai, Chen-Hsiung Wu, Shuo-Meng Wang, Liman-Yu Lin, Yen-Hung Lin, Fumitoshi Satoh, Kwann-Dun Wu, Vin-Cent Wu | Arterial stiffness and blood pressure improvement in aldosterone-producing adenoma harboring KCNJ5 mutations after adrenalectomy | Oncotarget | 8(18) | 29984-29998 | 2017 |
| Morimoto R, Ono Y, Tezuka Y, Kudo M, Yamamoto S, Arai T, Gomez-Sanchez CE, Sasano H, Ito S, Satoh F | Rapid screening of primary aldosteronism by a novel chemiluminescent immunoassay. | Hypertension | 70(2) | 334-341 | 2017 |

| | | | | | |
|---|---|-------------------------------------|--------|---------|------|
| Kobayashi Y, Yatsu K, Nakata-Shimokihara K, Inoue N, Fujikawa T, Hirawa N, Umemura S, Satoh F, Rossi GP, Tamura K | Monozygotic twins discordant for primary aldosteronism: a case report. | Journal of Human Hypertension | 31(11) | 754-755 | 2017 |
| Satoh F, Sasano H, Yamazaki Y, Ito S | Editorial Commentary: Aldosterone-Producing Adenomas : Genotype and Phenotypes. | Hypertension | 70(1) | 38-41 | 2017 |
| Williams TA, Leinders JWM, Mulatero P, Burrello J, Rottenkolber M, Adolf C, Satoh F, Amaral L, Quinkler M, Deinum J, Beuschlein F, Kitamoto KK, Pham U, Morimoto R, Umakoshi H, Prejbisz A, Kocjan T, Naruse M, Stowasser M, Nishikawa T, Young WF Jr, Gomez-Sanchez CE, Funder JW, Reincke M; Primary Aldosteronism Surgery Outcome (PASO) investigators | Outcomes after adrenalectomy for unilateral primary aldosteronism: an international consensus on outcome measures and analysis of remission rates in an international cohort. | The Lancet Diabetes & Endocrinology | 5(9) | 689-699 | 2017 |
| Omata K, Anand SK, Hovelson DG, Liu CJ, Yamazaki Y, Nakamura Y, Ito S, Satoh F, Sasano H, Rainey WE, Tomlins SA | Aldosterone-Producing Cell Clusters Frequently Harbor Somatic Mutations and Accumulate with Age in Normal Adrenals. | Journal of the Endocrine Society | 1(7) | 787-799 | 2017 |

| | | | | | |
|---|---|-------------------------------|-------|---------|------|
| Takahashi Y, Ota H, Omura K, Dendo Y, Otani K, Matsuura T, Kitami M, Seiji K, Tezuka Y, Naezu M, Ono Y, Morimoto R, Sato H F, Takase K | Image quality and radiation dose of low-tube-voltage CT with reduced contrast media for right adrenal vein imaging. | European Journal of Radiology | 98 | 150-157 | 2017 |
| Naruse M, Satoh F, Tanabe A, Okamoto T, Ichihara A, Tsuiki M, Katabami T, Nomura M, Tanaka T, Matsuda T, Imai T, Yamada M, Harada T, Kawata N, Takekoshi K | Efficacy and safety of metyrosine in pheochromocytoma/paraganglioma: a multicenter trial in Japan. | Endocrine Journal | 65(3) | 359-371 | 2018 |
| Shibayama Y, Wada N, Naruse M, Kurihara I, Itano H, Yoneda T, Takeda Y, Umakoshi H, Tsuiki M, Ichijo T, Fukuda H, Katabami T, Yoshimoto T, Ogawa Y, Kawashima J, Ohno Y, Sone M, Fujita M, Takahashi K, Shibata H, Kamemura K, Fujii Y, Yamamoto K, Suzuki T. | The Occurrence of Apparent Bilateral Aldosterone Suppression in Adrenal Vein Sampling for Primary Aldosteronism. | J Endocr Soc | 2 | 398-407 | 2018 |

| | | | | | |
|---|--|---------------------------------|------------|----------------|-------------|
| <p>Umakoshi H, Tsuiki M, Takeda Y, Kurihara I, Itoh H, Katabami T, Ichijo T, Wada N, Yoshimoto T, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, 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; JPAS Study Group.</p> | <p>Significance of Computed Tomography and Serum Potassium in Predicting Subtype Diagnosis of Primary Aldosteronism.</p> | <p>J Clin Endocrinol Metab.</p> | <p>103</p> | <p>900-908</p> | <p>2018</p> |
| <p>Umakoshi H, Ogasawara T, 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, Fujii Y, Yamamoto K, Ogo A, Yanase T, Okamura S, Miyachi S, Suzuki T, Tsuiki M, Naruse M</p> | <p>Accuracy of adrenal computed tomography in predicting the unilateral subtype in young patients with hypokalaemia and elevation of aldosterone in primary aldosteronism.</p> | <p>Clin Endocrinol (Oxf).</p> | <p>88</p> | <p>645-651</p> | <p>2018</p> |

| | | | | | |
|--|---|-------------|----|---------|------|
| Ohno Y, Sone M, Inagaki N, Yamasaki T, Ogawa O, Takeda Y, Kurihara I, Itoh H, Umakoshi H, Tsuiki M, Ichijo T, Katabami T, Tanaka Y, Wada N, Shibayama Y, Yoshimoto T, Ogawa Y, Kawashima J, Takahashi K, Fujita M, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Kamemura K, Otsuki M, Fujii Y, Yamamoto K, Ogo A, Okamura S, Miyauchi S, Fukuoka T, Izawa S, Yoneda T, Hashimoto S, Yanase T, Suzuki T, Kawamura T, Tabara Y, Matsuda F, Naruse M; Nagahama Study; JPAS Study Group. | Prevalence of Cardiovascular Disease and Its Risk Factors in Primary Aldosteronism: A Multicenter Study in Japan. | Hypertensio | 71 | 530-537 | 2018 |
| Sasaki Y, Katabami T, Asai S, Fukuda H, Tanaka Y. | In the overnight dexamethasone suppression test, 1.0 mg loading is superior to 0.5 mg loading for diagnosing subclinical adrenal Cushing's syndrome based on plasma dexamethasone levels determined using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. | Endocr J. | 64 | 833-842 | 2017 |
| 田邊 真紀人, 柳瀬 敏彦 | 【二次性糖尿病といかに向き合うか】 クッシング・サブクリニカル クッシング症候群に伴う糖尿病 | 月刊糖尿病 | 9 | 23-30, | 2017 |

| | | | | | |
|---|--|-----------------------|----------------|---------|------|
| Asai S, Katabami T, Tsuiki M, Tanaka Y, Naruse M. | Controlling Tumor Progression with Cyclophosphamide, Vincristine, and Dacarbazine Treatment Improves Survival in Patients with Metastatic and Unresectable Malignant Pheochromocytomas/Paragangliomas. | Horm Cancer. | 8 | 108-118 | 2017 |
| 柳瀬敏彦, 沖隆, 方波見卓行, 大月道夫, 蔭山和則, 田中知明, 河手久弥, 田邊真紀人, 土井賢, 明比祐子, 一城貴政 | 日本内分泌学会臨床重要課題 潜在性クッシング症候群(下垂体性と副腎)の診断基準の作成 「副腎性サブクリニカルクッシング症候群 新診断基準」の作成と解説 | 日本内分泌学会雑誌 | 93(Suppl.) | 1-18 | 2017 |
| 天神歩美, 方波見卓行, 石井聡, 浅井志高, 相田芳夫, 白井健, 山崎有人, 笹野公伸, 田中逸 | 対照的臨床像を示した新規VHL遺伝子変異を伴う家族性褐色細胞腫 | 日本内分泌学会雑誌 | 'Vol.93 Suppl. | 17-20 | 2017 |
| 月山秀一, 方波見卓行, 福田尚志, 浅井志高, 松葉怜, 相田芳夫, 松田央郎, 明石嘉浩, 山崎有人, 笹野公伸, 田中逸 | 病理学的にクッシング病による拡張型心筋症の改善を確認した1例 | ACTH RELATED PEPTIDES | 28 | 14-16 | 2017 |
| 福田尚志, 方波見卓行, 佐々木要輔, 川名部新, 五十嵐佳那, 浅井志高, 山崎有人, 笹野公伸, 田中逸 | 血中、尿中遊離コルチゾール上昇がなく、多発骨折加療に難渋した顕性Cushing症候群の一例 | ACTH RELATED PEPTIDES | 28 | 17-19 | 2017 |
| 清水紗智, 方波見卓行, 村上万里子, 石井聡, 加藤浩之, 永井義夫, 田中逸 | 急性腎障害(AKI)併発により顕著な高K血症を呈したシュミット症候群の1例 | ACTH RELATED PEPTIDES | 28 | 54-57 | 2017 |

| | | | | | |
|--|--|----------------|-----------|-----------|------|
| 方波見卓行, 福田尚志, 石井聡, 村上万里子, 西根亜実 | 原発性アルドステロン症における副腎CTの診断的意義 | 血圧 | 24 | 854-857 | 2017 |
| Murata M, Kitamura T, Tamada D, Mukai K, Kurebayashi S, Yamamoto T, Hashimoto K, Hayashi R, Kouhara H, Takeiri S, Kajimoto Y, Nakao M, Hamasaki T, Otsuki M, Shimomura I | Plasma aldosterone level within the normal range is less associated with cardiovascular and cerebrovascular risk in primary aldosteronism. | J Hypertens. | 35(5) | 1079-1085 | 2017 |
| Hayashi R, Tamada D, Murata M, Mukai K, Kitamura T, Otsuki M, Shimomura I | Saline Infusion Test highly associated with the incidence of cardio- and cerebrovascular events in primary aldosteronism. | Endocr J. | 64(5) | 507-513 | 2017 |
| Ohno Y, Sone M, Taura D, Yamasaki T, Kojima K, Honda-Kohmo K, Fukuda Y, Matsuo K, Fujii T, Yasoda A, Ogawa O, Inagaki N. | Evaluation of quantitative parameters for distinguishing pheochromocytoma from other adrenal tumors. | Hypertens Res. | Mar;41(3) | 165-175 | 2018 |
| 田島敏広 | 副腎機能異常を疑ったときの検査の進め方 | 小児内科 | 49 | 454-457 | 2017 |
| 田邊 真紀人, 柳瀬 敏彦 | 【妊婦の内分泌代謝異常】Cushing症候群と妊娠 | 内分泌・糖尿病・代内科 | 44 | 358-361 | 2017 |

| | | | | | |
|--|--|--------------------|-----------------|----------------|-------------|
| <p>Abe I, Sugimoto K, Miyajima T, Ide T, Minezaki M, Takeshita K, Takahara S, Nakagawa M, Fujimura Y, Kudou T, Miyajima S, Taira H, Ohe K, Ishii T, Yanase T, Kobayashi K.</p> | <p>Clinical Investigation of Adrenal Incidentalomas in Japanese Patients of the Fukuoka Region with Updated Diagnostic Criteria for Sub-clinical Cushing's Syndrome.</p> | <p>Intern Med.</p> | <p>in press</p> | | <p>2018</p> |
| <p>Yanase T, Oki Y, Katabami T, Otsuki M, Kageyama K, Tanaka T, Kawate H, Tanabe M, Doi M, Akehi Y, Ichiyo T.</p> | <p>New diagnostic criteria of adrenal subclinical Cushing's syndrome: opinion from the Japan Endocrine Society.</p> | <p>Endocr J.</p> | <p>65(4)</p> | <p>383-393</p> | <p>2018</p> |