

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

令和2年度総括・分担研究報告書

研究代表者 長谷川 奉延

令和3年(2021)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 水酸化酵素欠損症の予後調査と移行期医療支援ガイドの作成に関する研究 ----- 4
棚橋祐典
(資料 1) 移行期医療支援ガイド 先天性副腎過形成症 (21水酸化酵素欠損症)
2. P450 オキシドレダクターゼ欠損症の移行期医療支援ガイドの作成に関する研究-- 12
田島敏広
(資料 2) 移行期医療支援ガイド (案) P450オキシドレダクターゼ欠損症
3. 先天性リポイド副腎過形成症の移行期医療支援ガイド・診療ガイドラインの作成
に関する研究 ----- 20
石井智弘
4. 先天性副腎酵素欠損症の診断基準作成に関する研究 ----- 26
田島敏広・石井智弘・棚橋祐典
(資料 3) 先天性リポイド副腎過形成症の診断基準
(資料 4) 21水酸化酵素欠損症の診断基準
(資料 5) P450オキシドレダクターゼ欠損症の診断基準
(資料 6) 3 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症の診断基準
(資料 7) 11 β 水酸化酵素欠損症の診断基準
(資料 8) 17 α 水酸化酵素欠損症の診断基準
5. 先天性副腎低形成症の診断基準改訂に関する研究 ----- 40
勝又規行
(資料 9) 新たな遺伝子異常に起因する先天性副腎低形成症の論文リスト
6. カーニー複合の診断基準および患者レジストリに関する研究 ----- 45
向井徳男
(資料 10) カーニー複合の診断基準
7. ACTH 不応症の診断・治療方法の開発状況に関する研究 ----- 49
鹿島田健一

8. アジソン病の全国疫学調査・遺伝子解析および副腎自己抗体解析に関する研究	--	51
栗原勲・田邊真紀人・西山充		
9. 原発性アルドステロン症の診療ガイドライン策定に関する研究	-----	54
柴田洋孝・山田正信・佐藤文俊・斎藤淳		
10. 遺伝子異常による原発性アルドステロン症に関する研究	-----	57
西本紘嗣郎		
11. 潜在性(サブクリニカル)副腎性Cushing症候群の診断と治療に関する研究	-----	59
方波見卓行		
12. 褐色細胞腫・パラガングリオーマの診療ガイドライン改訂に関する研究	-----	61
田辺晶代・成瀬光栄		
13. 副腎偶発腫の診療ガイドライン作成に関する研究	-----	63
上芝元		
14. 両側副腎皮質大結節性過形成の診断基準、診療指針の作成に関する研究	-----	65
宗友厚・田邊真紀人・西本紘嗣郎・笹野公伸		
(資料11) 両側性大結節性副腎皮質過形成		
15. 副腎クリーゼに関する研究	-----	69
大月道夫・武田仁勇・曾根正勝・西山充・田島敏広・石井智弘・前田恵理		
16. 副腎ホルモン産生異常症に関する研究1:		
診断に必要なが保険収載されていない臨床検査に関する研究	-----	71
高橋克敏・鹿島田健一		
(資料12) 班員対象アンケートに用いた予備調査表		
(資料13) 班員対象アンケートに用いた記載例および回答欄		
17. 副腎ホルモン産生異常に関する研究2: 遺伝子診断システム	-----	77
田島敏広・勝又規行・向井徳男・高橋克敏・石井智弘・鹿島田健一・長谷川奉延		
18. 副腎ホルモン産生異常に関する研究3: 普及と啓発	-----	79
長谷川奉延		
(資料14) 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班 第9回市民公開講座		

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

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

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

21 水酸化酵素欠損症、P450 オキシドレダクターゼ欠損症、先天性リポイド副腎過形成症、3βヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、11β水酸化酵素欠損症、17α水酸化酵素欠損症、アルドステロン合成酵素欠損症、先天性副腎低形成症、カーニー複合、ACTH 不応症、アジソン病、原発性アルドステロン症、潜在性(サブクリニカル)副腎性 Cushing 症候群、褐色細胞腫・パラガングリオーマ、副腎偶発腫、両側副腎皮質大結節性過形成、副腎クリーゼ、副腎ホルモン産生異常について、全国実態調査の実施と解析、診断基準・診療ガイドライン作成・改訂と学会承認あるいは検証、移行期医療の支援、レジストリの継続と活用、文献収集を含めた新規のエビデンス創出、ハイドロコルチゾン製剤の在宅自己注射の保険収載、17-OHP 新規測定キットの保険適応、遺伝子診断システムの継続運用、国民・患者・一般医師に対する副腎ホルモン産生異常の普及と啓発、等をおこなった。

A. 研究目的

本研究の最終目的は、副腎ホルモン産生異常症の全国レベルでの診療体制の構築と患者 QOL の向上である。すなわち、21 水酸化酵素欠損症、P450 オキシドレダクターゼ欠損症、先天性リポイド副腎過形成症、3βヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、11β水酸化酵素欠損症、17α水酸化酵素欠損症、アルドステロン合成酵素欠損症、先天性副腎低形成症、カーニー複合、ACTH 不応症、アジソン病、原発性アルドステロン症、潜在性(サブクリニカル)副腎性 Cushing 症候群、褐色細胞腫・パラガングリオーマ、副腎偶発腫、両側副腎皮質大結節性過形成、副腎クリーゼ、副腎ホルモン産生異常を対象とする。

具体的には、全国実態調査の実施と解析、診断基準・診療ガイドライン作成・改訂と学会承認あるいは検証、移行期医療の支援、レジストリの継続と活用、文献収集を含めた新規のエビデンス創出、ハイドロコルチゾン製剤の在宅自己注射の保険収載、17-OHP 新規測定キットの保険適応、遺伝子診断システムの継続運用、国民・患者・一般医師に対する副腎ホルモン産生異常の普及と啓発、等を行う。

B. 研究方法

21 水酸化酵素欠損症に関する予後調査を解析し、さらに移行期医療支援ガイドを作成する。P450 オキシドレダクターゼ欠損症に関する移行期医療支援ガイド(案)を作成する。先天性リポイド副腎過形成症に関する診療ガイドライン作成を目指してクリニカルクエストを設定し、移行期医療支援ガイドを作成する。先天性リポイド副腎過形成症、21 水酸化酵素欠損症、P450 オキシドレダクターゼ欠損症、3βヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、11β水酸化酵素欠損症、17α水酸化酵素欠損症の診断基準の改訂を行う。アルドステロン合成酵素欠損症に関する論文を収集する。先天性副腎低形成症の診断基準改定に必要な論文を収取する。カーニー複合の診断基準を改定し、学会承認を得る。また、患者レジストリをすすめるための基盤整備を行う。ACTH 不応症ならびにアジソン病に関する論文を収集する。原発性アルドステロン症に関し、日本内分泌学会と連携し診療ガイドラインを作成する。遺伝子異常による原発性アルドステロン症(家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症)に関して実態調査を開始する。潜在性副腎性 Cushing 症候群に関するレジストリデータベースを用いて

エビデンスを創出する。褐色細胞腫・パラガングリオーマに関して、診療ガイドライン改訂の準備、およびレジストリデータベースを用いた診断基準の検証を開始する。副腎偶発腫に関し、長期予後調査の継続的解析を行う。さらにエビデンスを収集したうえで診療ガイドライン(案)作成の準備を開始する。両側副腎皮質大結節性過形成の診断基準(案)を作成・修正中する。さらにレジストリを開始する。副腎クリーゼに対するヒドロコルチゾン自己注射を保険収載する。副腎ホルモン産生異常に関し、17-OHP 新規測定キットを保険適応とする。また遺伝子診断システムを継続運用する。さらに、国民・患者・一般医師を対象とした普及と啓発を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は慶應義塾大学医学部倫理委員会および/または各研究分担者施設の倫理委員会の承認のもとに行った。（慶應義塾大学医学部倫理委員会承認番号 20170131）また「厚生労働科学研究における利益相反（Conflict of Interest : COI）の管理に関する指針」を遵守した。

C. 研究結果

21 水酸化酵素欠損症に関する二次調査の結果を解析した。403 例の調査時の年齢は 24.1 ± 11.7 歳で、現在の診療科は小児科 66%、内科 29%であった。25 歳以上の症例のうち 39%は小児科通院を継続中であった。21 水酸化酵素欠損症における移行期医療支援ガイドを作成し、公表した。P450 オキシレダクターゼ欠損症に関する移行期医療支援ガイド(案)を作成した。先天性リポイド副腎過形成症の診療ガイドライン作成を目指して臨床クエスチョンを設定した。さらに、先天性リポイド副腎過形成症成人期の診療が円滑に行われるように移行期医療支援ガイドを作成した。先天性リポイド副腎過形成症、21 水酸化酵素欠損症、P450 オキシレダクターゼ欠損症の診断基準を改訂し、学会承認を得た。3 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、11 β 水酸化酵素欠損症、17 α 水酸化酵素欠損症の診断基準を改訂した。アルドステロン合成欠損症の診断基準の改訂のため文献を収集した。先天性副腎低形成症の診断基準の改訂に必要な論文を収集した。カーニー複合の最近の論文を確認したうえで

診断基準を改訂し、日本小児内分泌学会の承認を得た。また、患者レジストリをすすめるための基盤整備として、AMED 研究班の中央倫理審査が承認を獲得し、所属研究期間の倫理審査も承認を得た。ACTH 不応症に関して、国内外の診断・治療方法の開発状況および国内の治療成績の改善状況を把握するために文献を収集した。アジソン病の全国規模の疫学調査を行うために必要な論文を収集した。「原発性アルドステロン症診療ガイドライン 2021」（日本内分泌学会）がほぼ完成した。遺伝子異常による原発性アルドステロン症（家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症）の実態調査を開始し、遺伝学的検査方法の一部を確立した。潜在性副腎性サブクリニカルクッシング症候群の手術適応を検討する目的で、確立したレジストリデータベースを用い、潜在性副腎性サブクリニカルクッシング症候群、顕性クッシング症候群、副腎偶発腫での心血管代謝疾患有病率を比較し、心血管疾患リスク因子を保有し、F 産生能が比較的高い SCS は早期手術すべきであることを明らかとした。「褐色細胞腫・パラガングリオーマの診療ガイドライン 2018」の改訂、重症度策定、英文化の準備作業、およびレジストリシステムの症例を用いてガイドライン 2018 で示した診断基準の検証に向けた作業を行った。副腎偶発腫は日本内分泌学会の臨床重要課題に採択された。両側副腎皮質大結節性過形成の診断基準(案)を作成・修正し、またレジストリを開始した。副腎クリーゼに対するヒドロコルチゾン自己注射が保険収載された。副腎ホルモン産生異常に関する保険未収載のうち、体外診断医薬品として 17-OHP 新規測定キット(17-OH プロゲステロン ELISA「DP」)が承認・保険適応となった。単一遺伝子病による副腎ホルモン産生異常症の遺伝子診断システムを継続運用した。市民公開講座などを通じ、国民・患者・一般医師に対して副腎ホルモン産生異常の普及と啓発を行った。

D. 考察

21 水酸化酵素欠損症、P450 オキシレダクターゼ欠損症、先天性リポイド副腎過形成症、3 β ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、11 β 水酸化酵素欠損症、17 α 水酸化酵素欠損症、アルドステロン合成酵素欠損症、先天

性副腎低形成症、カーニー複合、ACTH 不応症、アジソン病、原発性アルドステロン症、潜在性（サブクリニカル）副腎性 Cushing 症候群、褐色細胞腫・パラグングリオーマ、副腎偶発腫、両側副腎皮質大結節性過形成、副腎クリーゼ、副腎ホルモン産生異常に関して多くの治験を得た。

E. 結論

副腎ホルモン産生異常症に関し、多くの治験が得られた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

長谷川奉延。副腎ホルモン産生異常症に関する調査研究班の取り組みと最近の話題 第 93 回日本内分泌学会学術総会シンポジウム 2020 年 7 月 20 日-8 月 31 日

石井智弘、鹿島田健一、棚橋祐典、向井徳男、田島敏広、勝又規行、長谷川奉延。本邦の先天性リポイド副腎過形成症の有病率と病型別臨床像の解明 第 93 回日本内分泌学会学術総会 2020 年 7 月 20 日—8 月 31 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 水酸化酵素欠損症の予後調査と移行期医療支援ガイドの作成に関する研究

研究分担者 棚橋 祐典 旭川医科大学小児科講師（現 市立稚内病院 小児科副院長）

研究要旨

2003年～2007年の症例を対象に行われた副腎ホルモン産生異常症全国疫学調査における、21水酸化酵素欠損症の先天性副腎酵素欠損症について追加予後調査を行い、403例について解析し、発表した。

一方、移行期医療を含めた診断指針作成の第一歩として、21水酸化酵素欠損症における移行期医療支援ガイドを作成し、公表した。

A. 研究目的

21水酸化酵素欠損症(21OHD)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。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。

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、21OHDのCAHに占める割合は90.4%であり、642例について二次調査の回答が得られた。これらの症例に関し、追加予後調査を行い移行期医療を含めた治療および合併症に関する解析を行った。

一方、移行期医療を含めた診断指針作成の第一歩として、21水酸化酵素欠損症における移行期医療支援ガイドを作成し、公表することを目標とした。

B. 研究方法

前回疫学調査(2003年1月1日～2007年12月31日の5年間)の患者において、回収率向上とデータの多角的な解析のため、基礎データの得られている二次調査回収例の642例を対象とした。調査票を対象例について回答のあった医療機関に依頼状を送付し、回答を得た。調査内容は、現在の診療科と小児から成人科への移行の状況について解析をおこなった。

また、移行期医療支援ガイドを作成した。

(倫理面への配慮)

当研究は旭川医科大学倫理委員会で承認(承認番号16109-3)のもと行った。

C. 研究結果

返信症例数(率)は442(68.8%)で、追跡不能を除く有効回答数(率)は403(91.1%)であった。調査時の年齢は 24.1 ± 11.7 歳で、男女比は1:1.3であった。現在の診療科は小児科66%、内科29%で、小児科から内科への移行例は130例(33.3 ± 10.2 歳、移行時年齢 25.4 ± 7.5 歳)であった。25歳以上の症例のうち、39%は小児科通院を継続中であった。

21水酸化酵素欠損症における移行期医療支援ガイドを作成し、公表した(資料1)。

D. 考察

成人後も少なくない症例が小児科に通院していることが明らかとなった。トランジションは段階的に行われていく

のがよいかと考えられているが、今後その実際についての調査や適切な移行について議論していく必要があると思われた。

これらの結果から 21 水酸化酵素欠損症の小児から成人への移行期医療を含めた適切な診療指針の作成が急務と思われる。

まず、今年度では移行期医療支援ガイドを公表した。今後は、それをもとに小児科成人科との議論を深めていく必要がある。

E. 結論

本邦における 21OHD 患者の診療実態、成人期の合併症について、2003 年～2007 年の全国調査症例を対象に、追加予後調査を行った。トランジションの状況からは成人科への移行はスムーズに行われていると言いがたいと思われた。本症の QOL 改善のために、小児科から成人科にわたる全生涯における系統だったフォローアップに関するガイドライン（診療指針）作成が必要と思われた。第一歩として、21 水酸化酵素欠損症における移行期医療支援ガイドを作成し、公表した。今後は、予後調査の解析結果の公表とともに、これを踏まえた上で小児・成人を一体化した体制で研究。診療システムの構築を成人科の先生と共に目指していきたい。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

高澤啓、宇都宮朱里、棚橋祐典、大月道夫、長谷川行洋、位田忍。移行期医療支援ガイド 先天性副腎過形成症（21 水酸化酵素欠損症

<http://jspe.umin.jp/medical/files/transition/CAH.pdf>

棚橋祐典、鈴木滋、鹿島田健一、向井徳男、勝又規行、石井智弘、田島敏広、長谷川奉延。本邦における 21 水酸化酵素欠損症の予後調査

日本内分泌学会雑誌 Vol. 96 Suppl. Update Jul 2020

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

移行期医療支援ガイド

先天性副腎過形成症(21 水酸化酵素欠損症)

東京医科歯科大学 発生発達病態学分野 高澤 啓
広島大学病院 小児科 宇都宮 朱里
旭川医科大学 小児科 棚橋 祐典
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
東京都立小児総合医療センター 内分泌・代謝科 長谷川 行洋
大阪母子医療センター 消化器・内分泌科 位田 忍

1 疾患名および病態

先天性副腎過形成症(CAH)は、コルチゾールおよび、あるいはアルドステロンの産生障害を起こす常染色体劣性遺伝性疾患群の総称であり、先天的な副腎ホルモン合成酵素欠損が主な原因である。CAHの中で最も高頻度で(約90%)発症するのが、21水酸化酵素(P450c21)をコードするCYP21A2遺伝子の変異によって生じる21水酸化酵素欠損症(21-OHD)であり、本邦での発症頻度は、約18,000~19,000人に1人である。以下、21-OHDについて、言及する。

この酵素欠損により、コルチゾール、アルドステロンの産生障害とその前駆物質の蓄積によって起こる副腎アンドロゲンの過剰が生じる。この酵素の残存活性が表現型としての重症度に影響すると考えられる。表現型は連続しているものの、学術的に学術的に古典型、非古典型に分類される。症例の約95%以上は古典型で、さらに塩喪失型(SW)と単純男性型(SV)に分類される。古典型での重要な症状は、新生時期から男女共に生じうる副腎不全、女兒での外性器の男性化である。

2 小児期における一般的な診療

【主な症状】

古典型では出生直後から全身の色素沈着ならびに乳輪・口唇・腋窩・外陰部を中心として黒色の色素沈着を認め、女兒は陰核肥大・共通泌尿生殖洞の遺残などの外性器異常で気づかれる。日齢とともに活気・哺乳不良、嘔吐、体重増加不良を認め、重症では生後1-2週以降に副腎不全を呈する(1,2)。

【診断の時期と検査法】

新生児マススクリーニング検査で17-OHP高値となり精査受診となる。検査として、血清電解質(Na、K値)、血液ガス分析での代謝性アシドーシス、各種ホルモンの学的検査(コルチゾール、ACTH、血漿レニン活性、アルドステロン、テストステロン*、濾紙血17-OHP)を測定する。尿検査では尿中プレグナントリオール(PT)(1,2)、尿中ステロイドプロファイル検査(保険未収載)が診断に有用である(3)。

*: テストステロンの測定は、他の代謝物との交差が大きいため、測定値の解釈には注意を要する。LC-MSでの測定がのぞましい。

【経過観察のための検査法】

身長・体重の推移、血圧を確認すると共に、1歳以降では骨年齢の測定も行いながら、適正治療量を総合的に評価する(1,2)。ハイドロコルチゾン(HC)、フルドコルチゾン(FC)投与量の生化学的指標として早朝内服前の血清17-OHPとPT、外来時間であれば、幅広い時間帯で評価可能な血圧、血清電解質、血漿レニン活性それぞれ用いる(2,3)。

【治療法】

診断後は、速やかな HC 薬投与を行う。重症例では 50 mg/m²/回静脈注射後、50~100 mg/m²/日の持続点滴投与がひとつの方法である(1,3)。経口可能となれば経口薬で維持量への減量を行う。明らかな副腎不全を認めない場合では HC 25-50 mg/m²/日を初期量として経口投与する(1)。

維持療法における HC 投与量は、10-20 mg/m²/日(幼児期以降は 10-15 mg/m²/日)となるが、過少投与、過剰投与を避けるように慎重に個別に設定することが奨められる。思春期年齢では 15-25 mg/m²/日程度に投与量は増大する。塩喪失型では初期より FC 0.05-0.2mg/日を併用投与し、乳児期では必要に応じ 0.1-0.2 g/kg/日の NaCl を投与する(1)。成長期の維持療法には、成長への影響を考慮し、長時間作用型の糖質コルチコイド製剤は原則として使用しない(1)。

【合併症状とその対応】

成長抑制、肥満:主に HC 過剰により認められるため、減量等の投与量調整を行う(4)。

成長促進、骨年齢促進:ACTH 抑制不十分に伴う副腎アンドロゲン過剰により認められるため、HC 治療量増量を検討する。ゴナドトロピン依存性思春期早発症を合併した際には LHRH アナログによる性腺抑制治療を併用する(4)。

3 移行期、成人期における一般的な診療

【主な症状】

成長の完了した移行期・成人期の治療は、治療量不足による副腎皮質ホルモン欠乏症状、ゴナドトロピン分泌異常、女性の男性化・月経不順、性腺の副腎遺残腫瘍を起こさせないことを目的とする(1)。同時に、糖質コルチコイド過剰による医原性クッシング症候群、鉱質コルチコイド過剰による高血圧を生じない至適治療量を検討する必要がある。特に、鉱質コルチコイドの必要量は、成人期以降減少するため注意を要する。

【経過観察のための検査法】

至適治療量の設定やモニタリング指標として、早朝 17-OHP 400-1200 ng/dL が提唱されている(5)が、投与量、設定範囲は個別化が必要である。血圧、BMI、Cushing 徴候の有無などの身体所見を継続して定期的に評価する。ゴナドトロピン抑制の有無のための血中ゴナドトロピン測定、鉱質コルチコイドの治療量評価のための血中 K 値・血漿レニン活性のモニタリングも行われる。精巣の副腎遺残腫瘍(testicular adrenal rest tumor; TART)に対しては定期的な精巣超音波検査が推奨される一方、卵巣の評価は腹部超音波検査では難しいこともある。

【治療法】

成人 CAH に対しては、米国のガイドライン(6)では表の投与量が推奨されている。

	推奨投与量(mg/日)	投与回数(回/日)
Hydrocortisone(HC)	15-25	2-3
Prednisolone(PSL)	4-6	2
Dexamethasone(DEX)	0.25-0.5	1
Fludrocortisone(FC)	0.05-0.2	1-2

成人 CAH に対する糖質コルチコイド治療の選択は国によっても異なることが報告されている(1)。成長完了後に FC 投与が不要となる例もあるため、血圧・血漿レニン活性をモニタリングしながら投与

量を調整する。PSL の鉱質コルチコイド作用は HC より少なく、DEX は鉱質コルチコイド作用を有しないため、HC からの変更の際には、FC 投与量に留意する。

【合併症とその対応】

- 1) 治療(糖質・鉱質コルチコイド)量過剰によると思われるもの:
 - －医原性 Cushing 症候群
 - －肥満
 - －高血圧
 - －種々の代謝異常(高脂血症、インスリン抵抗性など)
 - －骨粗鬆症

- 2) 治療量不足によると思われるもの:
 - －急性・慢性副腎不全
 - －ゴナドトロピン分泌低下・不妊
 - －男性化・月経不順(女性)
 - －TART

- 3) その他:
 - －精神的健康、行動上の問題
 - －腔狭窄、尿路感染症など(女性での小児期手術に関連)

【移行にあたっての注意点】

マスキングの普及によって、大半の 21-OHD 患者は、新生児期に診断されるようになったため、小児(内分泌)科医の介入は新生児期より開始される。乳幼児期は患者・患者家族との関係性の構築に努めるとともに、就学以降は患者の心理的発達段階に応じて、治療に対する自立および主体性の獲得を目標としたサポートを進めていく。移行期にはチェックリストなどを用いながら理解度を確認し、療養行動や将来的な健康管理に対する理解を深めていく。カウンターパートとして内分泌代謝内科に加え、特に拳児や不妊に対して、産婦人科・泌尿器科や臨床遺伝科との連携も必要となる。怠薬等による副腎不全を避けるだけでなく、中長期的な合併症を予防していく上で、移行期医療は重要な役割を担う。

4 移行期・成人期の課題

【生殖の問題(妊娠・出産、遺伝の問題等)】

妊娠・出産に関する問題:

適切に治療された 21-OHD 患者の大部分は妊孕性が維持されると考えられているが、治療量の不足は不妊の原因となりうる。女性では、アンドロゲン過剰による卵巣機能低下の他、手術に関連した腔狭窄による性交障害なども不妊の原因となりうる。また、手術を受けたことによる精神的な不安から、そもそも性交に至らない率が高いことが報告されており、精神的なサポートや泌尿器科・婦人科の継続的なケアが求められる。妊娠期の推奨治療量は確立されておらず、個別に至適治療量を検討する必要があるため、計画的な妊娠・出産および CAH 治療に精通した産婦人科医や生殖内分泌科医、内分泌内科医との連携が推奨される(6)。男性の生殖能低下は、TART の存在や副腎アンドロゲン過剰による低ゴナドトロピン性性腺機能低下症による。欧州のガイドラインでは、不妊を呈する非古典型 CAH 患者に対する糖質コルチコイド補充が提案されている(6)。

遺伝の問題:

CYP21A2 遺伝子解析は、現在コマーシャルラボで可能(保険未収載)であり、約 90%の患者で遺伝子異常を同定できるとされる(1)。21-OHD は常染色体劣性遺伝性疾患であり、もしパートナーがともに既知の変異の保因者であった場合、児が罹患する可能性は 25%である。次子に対する出生前診断・治療は、母体に胎盤移行性のある DEX を投与することにより、21-OHD 罹患胎児の副腎アンドロゲン産生を抑制し、罹患女児の外性器男性化の軽減、外科的手術の回避を目的とする治療であるが、非罹患児のステロイド曝露や治療を受けた児の長期予後、健常母体の長期予後など不明な点も多く、未だ確立した治療法ではないことを考慮する必要がある(1)。

【社会的問題(就学、就労等の課題)】

就学年齢前後での注意点とその対応:

内服薬のコンプライアンス低下を予防することが重要である。主として昼食後などの内服の実施と大人による確認が望ましい。患者自身で自立した内服が可能となる状況までは、担任教諭(保育士)・養護教諭・保護者による内服確認が望まれる。協力が困難な場合は、内服時間をずらして下校・帰宅後に内服するなどの対応を行うこともある。また、園や学校との連携・協力体制の構築も重要である。発熱時などの体調不良時にはステロイド補充等、速やかな対応を要することから、園や学校での担任教諭(保育士)・養護教諭とこまめに連絡をとる。宿泊行事の際は、体調不良時に速やかに医療機関へ受診できるようにかかりつけ医の紹介状持参や事前連携を行うことが望ましい。

就労時の注意点とその対応:

就職先として定期内服・定期受診が継続でき、不規則勤務がなく体調が安定しやすい、といった環境で就労できるように考慮する。相談窓口(ハローワーク)や就職先の上司など職場のキーパーソンに対して、職場でも内服継続が必要であること、定期的な病院受診や体調不良時に休暇を要することも説明しておくことよい。職場での内服が困難な場合は、合成ステロイド剤を使用するなどして内服の調節を行うことも考慮する。一人暮らしの場合は、体調不良時での対応で孤立しないよう、関係の医療機関や勤務先、家族との連携体制を確認しておく。緊急時用のカード(病名、処置、緊急連絡先を記載)の携帯も推奨される。

5 医療支援制度

CAH は、20 歳まで小児慢性特定疾病事業の対象疾患である。多くの場合、新生児期より治療が開始され、成人期も継続されるため、難病特定疾患事業による支援へ移行する。

【小児慢性特定疾病医療費助成制度】

治療で薬物療法を 1 剤以上行っている場合、助成の対象となる。

【難病医療費助成制度(指定難病)】

以下の場合、助成の対象となる。

- 1) 血中コルチゾールの低下を認める
- 2) 負荷試験への反応性低下
- 3) 何らかの副腎不全症状がある
- 4) ステロイドを定期的に補充している者

6 小児科医から成人診療科へのメッセージ

21-OHD は古くから知られた疾患単位です。全国に新生児期でのマススクリーニングが導入されてからすでに 30 年以上が経過しています。小児科年齢では、新生児乳児期のベストの治療方法、小児期の良好なコントロールの目安となる生化学的パラメーターなど、まだまだ、研究として模索が必要な事項が存在します。一生の管理が必要な本疾患において、思春期以降、移行期医療がされる時期の治療内容、合併症に対する研究はほとんどされていません。成人期のコントロール、治療内容

に対する検討も非常に少ないです。また、小児期のコントロール状態と成人期での合併症を縦断的に検討されている研究は、国際的にもほとんど存在しないのが現状です。移行期医療をこの疾患単位で行うときに、我々小児科医は、成人診療科の先生がたへ軟着陸するような移行をどのように進めるべきか相談させて頂きたいだけでなく、上述したような移行期、成人期に関連する臨床研究と一緒にさせていただきたいです。こうした移行に関する協働、臨床研究の成果については、全て患者さんに還元できる日々が来ると思いますので。

7 成人診療科医から小児科医へのメッセージ

私が 21-OHD を初めて診療したのは、治療中断により男性化した 30 代の女性患者さんでした。この患者さんは、11 歳までは糖質コルチコイド治療を受けていましたが、家庭の事情で治療が中断してしまいました。その後 16 歳より無月経、20 歳より多毛、25 歳より男性型脱毛となり、男性化の精査目的で受診されたのです。当科へ受診された時、21-OHD であることさえ、ご本人は理解されておられませんでした。私が移行期医療の重要性を痛感したとても大きな経験でした。移行期医療における内科医は、21-OHD 患者さんをご紹介いただく立場(受け身)と当初は考えていました。しかし移行期医療に関して小児科の先生方と議論させていただく中で、21-OHD 患者さんの成人期をフォローする我々内科医は、逆に小児期、思春期に患者さんがどのようにこの病気を考え、治療を受けてきたかをより積極的(前向き)に理解しなければいけないと考えが変わってきています。今後ですが、先生方のご意見のように移行期も含めた成人期の 21-OHD 患者さんの問題点、解決策を明らかにし、小児科の先生方と共に 21-OHD 患者さんの「生涯フォロー指針」を作成できればと考えています。

引用文献

- 1) 日本小児内分泌学会マス・スクリーニング委員会他:21 水酸化酵素欠損症の診断・治療のガイドライン(2014年改訂版)jspe.umin.jp/medical/files/guide20140513_2.pdf
- 2) 田島敏広. 21 水酸化酵素欠損症. 小児内分泌学 改訂第 2 版, 2016;371-377.
- 3) Finkelstein GP, Kim MS, Sinaii N, Nishitani M, Van Ryzin C, Hill SC, Reynolds JC, Hanna RM, Merke DP. Clinical characteristics of a cohort of 244 patients with congenital adrenal hyperplasia. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97:4429-4438.
- 4) 天野直子. 小児慢性疾患の成人期以降の現状と問題点:副腎皮質機能低下症(21 水酸化酵素欠損症)について. 小児科臨床 Vol69 No4 2016;639-642 日本小児医事出版社
- 5) Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi Y, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Miyamura N, Shimizu C, Otsuki M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S. Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline [Opinion]. Endocr J. 2016;63:765-784.
- 6) Speiser PW, Arlt W, Auchus RJ, Baskin LS, Conway GS, Merke DP, Meyer-Bahlburg HFL, Miller WL, Murad MH, Oberfield SE, White PC. Congenital Adrenal Hyperplasia Due to Steroid 21-Hydroxylase Deficiency: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2018;103:4043-4088.

P450 オキシドレダクターゼ欠損症の移行期医療支援ガイドの作成に関する研究

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

研究要旨

P450 オキシドレダクターゼ欠損症の日本での実態調査を行い、本症の病状、診察状況について把握を行い、英語論文として発表した。その結果をもとに、本症の移行期医療支援ガイド(案)を作成した。

A. 研究目的

P450 オキシドレダクターゼ欠損症の本邦での実態を調査し、移行期医療支援ガイドを作成することを目的とした。

B. 研究方法

P450 オキシドレダクターゼ欠損症の本邦での実態を調査するために日本小児内分泌学会評議員にアンケート調査を行った。

(倫理面への配慮)

アンケート調査にあたっては共同研究者である日本小児内分泌学会マススクリーニング委員会八ッ賀秀一が所属する久留米大学医学部の臨床研究倫理委員会の許可のもと行った。

C. 研究結果

アンケート調査の結果、39名の患者が確認された。二次調査で回答があった30名の患者についてその実態を把握した。診断は3か月未満になされており、早期に診断されていた。潜在的副腎皮質機能不全が患者の70%に認められ、ストレス時のヒドロコルチゾン内服が行われていた。また80%の患者に関節拘縮、橈骨—上腕骨癒合の症状が認められた。5名の患者で発達の遅れを認めた。

D. 考察

P450 オキシドレダクターゼ欠損症は希少疾患であるが、

早期に診断されており、疾患が十分に専門医に認識されていることが明らかになった。潜在性副腎皮質機能不全を伴っている例が多く、移行期診療支援のポイントと考えられた。また関節拘縮などの骨症状、発達の遅れがあることにより、将来の就労についての支援が必要になる可能性が高いことが示された。

E. 結論

P450 オキシドレダクターゼ欠損症の本邦での実態を把握し、それを基に移行期医療支援ガイドの原案を作成した(資料2)。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yatsuga S, Amano N, Nakamura-Utsunomiya A, Kobayashi H, Takasawa K, Nagasaki K, Nakamura A, Nishigaki S, Numakura C, Fujiwara I, Minamitani K, Hasegawa T, Tajima T. Clinical characteristics of cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: a nationwide survey in Japan. *Endocr J*67:853-857, 2020

田島敏広. 周産期の薬. 副腎過形成・低形成、副腎皮質機能低下症 周産期医学(増刊号). 50:659-661, 2020

田島敏広. 先天性副腎過形成症. 遺伝子医学. 31:91-97, 2020

2. 学会発表

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

田島敏広 小児副腎不全の診断、治療の問題点. (クリニカルアワー)第93回日本内分泌学会学術総会:2020年
web 開催

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

1 疾患名および病態

P450 オキシドレダクターゼ（以下 POR）はマイクロゾーム分画に存在する全てのチトクローム P450 に電子伝達を行う補酵素である。POR 欠損症は POR 遺伝子の病的バリエーションによって発症する常染色体劣性遺伝性疾患である。17-水酸化酵素欠損、21-水酸化酵素、さらに副腎以外でアロマトラーゼの機能が阻害される(1)。副腎皮質や性腺でのステロイド産生障害によって、女兒ではアンドロゲン過剰により、男児ではアンドロゲンの産生不足により、男女両性に disorders/differences of sex development (DSD)を生じる。日本人には POR 遺伝子の p.R450H の病的バリエーションが多い。本邦での頻度、発症率は不明である。

他の副腎過形成症には認めない特徴として骨症状がある。具体的には関節拘縮、上腕一橈骨癒合、頭蓋早期癒合症、後鼻腔狭窄、大腿骨の弓状変形、細長い指などを認めることがある。しかし骨症状を伴わない場合も存在する (1, 2)。

また骨症状を伴わず、成人女性になり、月経異常や不妊を契機に見つかる症例が報告されており、非古典型と呼称することもある(3)。

2 小児期における一般的な診療

【主な症状】

診断の最初のきっかけは DSD である。非典型的な外性器所見、つまり女兒における陰核肥大、陰唇の癒合などの外陰部の男性化と男児における小陰茎、尿道下裂、停留精巣などの不完全な男性化である。DSD に加え、頭蓋骨癒合症、顔面低形成、大腿骨の彎曲。関節拘縮、細長い指などの骨症状により POR 欠損症の診断に至る。母親の妊娠中の男性化（変声、ざ瘡の増加、多毛など）が出産後軽快することも特徴の一つであるが、母親の妊娠中の男性化を認めない症例もある。

男児、女兒とも多くの症例で二次性徴は発来せず、女性では原発性無月経を呈する。

コルチゾール不足による重篤な副腎不全を発症する症例は少なく、ACTH 負荷試験によるコルチゾールの反応低下によって副腎不全の診断がつくことが多い。ストレス時のハイド

ロコルチゾン(HC)の内服を行うことがおおい(1)。ミネラルコルチコイドの不足を呈することは報告されていない。

【診断の時期と検査法】

多くの症例は生後3か月以内に診断される。診断のための検査として、以下を考慮する。

- 1) 内分泌学的検査：ACTH、コルチゾール、レニン、アルドステロン、17-ヒドロキシプロゲステロンの基礎値を評価する。潜在的にコルチゾールの分泌低下を示す症例が多いことから、コルチゾールの分泌をACTH 負荷試験で評価する。
- 2) 尿中ステロイドプロファイルによるCYP21とCYP17酵素活性の複合欠損の生化学診断が有用である。新生児期～乳児期早期：尿中プレグナントリオロン(Pregnanetriolone：Ptl) 高値、及び11-ヒドロキシアンドロステロン(hydroxyandosterone：11-OHAn) / プレグナンジオール(PD) 低値。乳児期後期以降：プレグネノロン・プロゲステロン・DOC・コルチコステロン・17OHP・21-デオキシコルチゾール(pregnenolone・progesterone・DOC・corticosterone・17OHP・21-deoxycortisol) 代謝物高値を示す(4)。
- 3) 骨レントゲンで橈骨上腕骨癒合症、大腿骨彎曲などの有無を検討する。
- 4) 早期頭蓋骨癒合が疑われる場合には頭部CTを施行する。
- 5) 遺伝子検査：46,XX 症例で無月経、不妊の場合にはPOR遺伝子検査(保険未収載)が必須である。

【経過観察のための検査法】

身長、体重、血圧を経時的に測定する。思春期年齢以降では、二次性徴の身体所見やLH、FSH、性ホルモンも測定する。女兒では思春期以降卵巣嚢腫による莖捻転が報告されており、定期的に腹部超音波検査あるいは腹部MRIで評価を行う。

【治療法】

- 1) グルココルチコイド：常時内服を行う症例はすくない。ACTH 負荷試験によるコルチゾールの分泌低下症例には、発熱時や胃腸炎罹患時に、ストレス量としてのヒドロコルチゾン(HC)を投与する。投与量は50-100 mg/m²/日を内服させるよう指導する。副腎クリーゼ時には、50 mg/m²/回のボラス投与後、100 mg/m²/日を経静脈的に投与する。
- 2) エストロゲン・プロゲステン：46, XX 症例で二次性徴の発現や進行が遅延している場

合には、エストロゲンを補充し、カウフマン療法へ移行する。

3) テストステロン：テストステロンエナント酸エステルを1回 25 mg、4週間毎筋注し、6か月継続。その後1回 50 mgに増量し、6か月継続。以後1回 125 mgに増量し、継続する。思春期以降は1回 125 mgを2週間毎、あるいは1回 250mgを4週間毎に継続する。

3 移行期、成人期における一般的な診療

【主な症状】

成長の完成した移行期・成人期の治療は、小児期と同様に、ストレス時の副腎不全への対応である。男性、女性とも、性ホルモンの補充を継続する。女性では、卵巣嚢腫による卵巣捻転に注意する。

ただし女性で骨症状を、認めず、無月経、不妊を契機に診断されている例が報告されている(3)。

【経過観察のための検査法】

卵巣嚢腫に対しては、定期的な超音波検査が推奨される。

【治療法】

副腎クリーゼ対策として、小ストレスでは HC 30-50mg/日、軽度-中程度の手術では 25-75mg/日、大手術では 140mg/日程度を目安にする

【合併症とその対応】

卵巣嚢腫では産婦人科との連携が必要である。

【移行にあたっての注意点】

他の疾患と同様に、学童期以降から、患者の心理的発達段階に応じて、治療に対する自立および主体性の獲得を目標としたサポートを進めていく。移行期には、患者の理解度を確認し、療養行動や将来的な健康管理に対する理解を深めていく。特に、身体的ストレス時の内服量、副腎クリーゼを疑った場合の医療機関への緊急受診などの指導は定期的に

確認するのが推奨される。アドヒアランスを上げるために発達段階を考慮した薬剤師による服薬指導も有用である。

男性、女性の両症例とも、二次性徴の欠如、生殖能力の問題があるため、その説明には十分な配慮が必要である。保護者も含めて思春期以降キーエイジにおいて繰り返し行うことで、病態の理解度を上げていくことも重要であるが、症例毎に適切な時期を検討する。

転科先のカウンターパートとしては、内分泌代謝内科に加え、特に性ホルモン補充、不妊に対して、産婦人科や泌尿器科との連携も必要となり、移行期医療は重要な役割を果たす。

4 移行期・成人期の課題

【生殖の問題（妊娠・出産、遺伝の問題等）】

現在まで、男性、女性において、拳児を得た症例は報告されていない。本症は常染色体劣性遺伝性疾患であり、次子での再罹患率は高くない。

【社会的問題（就学、就労等の課題）】

就園・就学時の注意点とその対応：

内服薬のアドヒアランスを保持させることが重要である。園や学校との連携・協力体制の構築も重要である。発熱や胃腸炎罹患児時などの体調不良時にはストレス量の補充など速やかな対応を要する。自立した内服が可能となるまでは、担任教諭（保育士）・養護教諭・保護者による内服確認が望ましい。宿泊行事の際には、体調不良時に速やかに医療機関へ受診できるように、メディカル ID カードや診療情報提供書を渡しておくことが望ましい。

就労時の注意点とその対応：

基本的には就労上の制限はない。上腕橈骨癒合により職業的制限がある可能性がある。

相談窓口（ハローワーク）や就職先の職場（上司など職場のキーパーソンに対して）には、定期的な医療機関受診や体調不良時に休暇を要することを説明しておくことよい。一人暮らしの場合は、体調不良時での対応で孤立しない様、関係の医療機関や勤務先、家族と

の連携体制を確認しておく。体調不良時に速やかに医療機関へ受診できるように、メディカル ID カードを渡しておくことが望ましい。

5 医療支援制度

小児慢性特定疾病事業（20 歳まで）、指定難病の対象疾患である。

【小児慢性特定疾病医療費助成制度】

治療で薬物療法を 1 剤以上行っている場合、助成の対象となる。

【難病医療費助成制度（指定難病）】

以下のいずれかを満たす場合、助成の対象となる。

- 1) 血中コルチゾールの低下を認める
- 2) 負荷試験への反応性低下
- 3) 何らかの副腎不全症状がある
- 4) ステロイドを定期的に補充している者

参考文献

1. Flück CE, Tajima T, Pandey AV, Arlt W, Okuhara K, Verge CF, Jabs EW, Mendonça BB, Fujieda K, Miller WL. Mutant P450 oxidoreductase causes disordered steroidogenesis with and without Antley-Bixler syndrome. *Nat Genet.* 2004 36:228-30.
2. Yatsuga S, Amano N, Nakamura-Utsunomiya A, Kobayashi H, Takasawa K, Nagasaki K, Nakamura A, Nishigaki S, Numakura C, Fujiwara I, Minamitani K, Hasegawa T, Tajima T. Clinical characteristics of cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: a nationwide survey in Japan. *Endocr J.* 2020 ;67:853-857.
3. Papadakis GE, Dumont A, Bouligand J, Chasseloup F, Raggi A, Catteau-Jonard S, Boute-Benejean O, Pitteloud N, Young J, Dewailly D. Non-classic cytochrome P450 oxidoreductase deficiency strongly linked with menstrual cycle disorders and female infertility as primary manifestations. *Hum Reprod.* 2020;35(4):939-949.
4. Homma K, Hasegawa T, Nagai T, Adachi M, Horikawa R, Fujiwara I, Tajima T, Takeda R, Fukami M, Ogata T. Urine steroid hormone profile analysis in cytochrome P450

oxidoreductase deficiency: implication for the backdoor pathway to dihydrotestosterone.
J Clin Endocrinol Metab. 2006 91(7):2643-9.

先天性リポイド副腎過形成症の移行期医療支援ガイド・診療ガイドラインの作成に関する研究

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

先天性リポイド副腎過形成症（以下、本症）は副腎と性腺のすべてのステロイドホルモンの生合成障害、ステロイドホルモン産生細胞の細胞質への脂肪滴蓄積を特徴とする疾患である。副腎不全の発症時期や性腺機能低下の重症度から古典型と非古典型の二病型に分類され、昨年度の本研究事業により精度の高い診断基準が策定されている。本研究では、診療ガイドライン作成を目指して臨床クエスチョンを設定し、成人期の診療が円滑に行われるように移行期医療支援ガイドを作成した。

A. 研究目的

先天性リポイド副腎過形成症（以下、本症）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常染色体性劣性遺伝疾患である。その病型には二種類あり、乳児期に副腎不全を顕し、性染色体の型に関わらず女性型外性器を有する古典型と、遅発性に副腎不全を顕し、性染色体 XY では男性に養育される外性器を有する非古典型に分類される。昨年度の研究では、本研究班で行った実態調査を下に、本症の診断基準および重症度分類を診断精度の高いものへ改訂した。

本研究では、診療の均霑化を達成することを目的とし、診療ガイドラインのための臨床クエスチョンおよび成人期の診療のための移行期医療支援ガイドの作成を目指した。

B. 研究方法

1. 臨床クエスチョンの作成

全国疫学調査で収集した臨床情報に基づき、診断、治療、合併症・予後、移行期医療の項目毎にそれぞれ臨床クエスチョンを設定した。

2. 移行期医療支援ガイドの作成

全国疫学調査で収集した臨床情報に基づき、成人期のフォローに必要な観点で支援ガイドを作成した。日本小児内分泌学会の性分化・副腎疾患委員会、移行期委員会の承認を取得した。

（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（承認番号 20170131）。

C. 研究結果

1. 臨床クエスチョン

(1) 診断

- CQ1: 副腎皮質機能低下症を合併する割合は？
- CQ2: 性分化疾患、性腺機能低下症を合併する割合は？
- CQ3: 副腎の画像検査は有用か？
- CQ4: 性腺の画像診断は有用か？
- CQ5: 鑑別すべき疾患は？
- CQ6: 遺伝子診断は有用か？
- CQ7: 古典型と非古典型をどのように鑑別するか？

(2) 治療

糖質コルチコイド補充療法

- CQ8: 補充が必要な症例の割合は？
- CQ9: 各年齢でどの製剤を選択すべきか？
- CQ10: どのようなモニタリングが有用か？
- CQ11: ストレス時の補充はどのようにすべきか？
- CQ12: 古典型と非古典型で治療やモニタリングは異なるか？

鉱質コルチコイド補充療法

- CQ13: 補充が必要な症例の割合は？

CQ14: どのようなモニタリングが有用か？
CQ15: 古典型と非古典型で治療やモニタリングは異なるか？

女性ホルモン補充療法（古典型ないし非古典型
46,XX症例）

CQ14: 補充が必要な症例の割合は？
CQ15: どのようなモニタリングが有用か？
CQ16: 古典型と非古典型で治療やモニタリングは異なるか？

男性ホルモン補充療法（非古典型46,XY症例）

CQ17: 補充が必要な症例の割合は？
CQ18: どのようなモニタリングが有用か？

(3) 合併症・予後

CQ19: 生命予後は他の副腎皮質機能低下症より悪いか？
CQ20: 生殖能力低下を合併する割合とリスク因子は？
CQ21: 卵巣のう腫、卵巣茎捻転を合併する割合とリスク因子は？
CQ22: 副腎機能・性腺機能以外の合併症とその頻度は？

(4) 移行期医療

CQ23: 移行期医療は有用か？
CQ24: 推奨される導入時期は？

2. 移行期医療支援ガイド

(1) 疾患名および病態

先天性副腎過形成症 (CAH) は、グルココルチコイドおよびミネラルコルチコイドの分泌不全を来し副腎腫大を伴う疾患群の総称である。先天性リポイド副腎過形成症は副腎皮質や性腺から産生される全てのステロイドホルモンの分泌不全が生じ、副腎皮質や性腺のステロイドホルモン産生細胞の細胞質にコレステロールエステルが蓄積する疾患で、大部分で steroidogenic acute regulatory protein (StAR) をコー

ドする *STAR* 遺伝子の両アレル性の機能喪失型病的バリエーションによって生じる。CAH の中では約4%と21-水酸化酵素欠損症に次いで二番目に多く、日本人における発症頻度は約50万人に1人と推定される。

先天性リポイド副腎過形成症は古典型、非古典型の2病型に分類される。これは *StAR* 蛋白の残存活性に依存すると考えられる。表現型が連続しているため病型判断が難しい症例はいるものの、外性器が男性化している46,XY症例、副腎不全徴候が1歳以上で顕性化する遅発例、ミネラルコルチコイド分泌能が保持される症例のいずれかを満たす場合に非古典型と判断する。日本人先天性リポイド副腎過形成症の約80%は古典型、約20%は非古典型に分類される。

(2) 小児期における一般的な診療

【主な症状】

全身の色素沈着過剰ないしは乳輪・口唇・腋窩・外陰部を中心とした皮膚の褐色変化のみならず、哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど副腎クリーゼで発症しうる。古典型46,XY症例では、女性外性器にもかかわらず外陰部に精巣が触知できることが契機で診断に至る。

古典型46,XY症例では、外性器が女性型のため、法律上の性は女性を選択され、精巣は摘出されることが多い。非古典型46,XY症例、古典型46,XX症例、非古典型46,XX症例では、法律上の性決定で検査を要することはなく、思春期も自然に発来することが多い。ただし、古典型46,XX症例の10%では思春期が初来せず、50%では成人期に早発卵巣不全を示す。

【診断の時期と検査法】

古典型の大部分は6か月以内、非古典型の大部分は2歳以降に顕性化し診断される。特に、古典型の2/3は新生児期に診断される。検査として、血清電解質 (Na, K)、血糖、血液ガス分析以外に、以下を検討する。

1) 内分泌学的検査: ACTH、コルチゾール、レニン、アルドステロン、DHEASの基礎値を評価する。基礎値からコルチゾールの軽度の分泌不全が疑われる場

合には、ACTH負荷試験で精査を行う。尿中ステロイドプロフィール検査（保険未収載）における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代謝物低値は診断に有用である。

2) 画像検査：副腎腫大の有無を評価する。可能なら治療開始前に行うことが奨められる。腹部CTでfat densityを伴う副腎皮質の腫大所見が見られた場合には診断的価値が高い。

3) 遺伝子検査：非古典型46,XX症例の多くでは、ミネラルコルチコイド産生能や性ホルモン産生能が保持されるため、ACTH不応症との鑑別にはSTAR遺伝子検査（保険未収載）が必須である。

【経過観察のための検査法】

身長、体重、血圧を経時的に測定する。ハイドロコルチゾン(HC)投与量、フルドコロチゾン(FC)投与量の生化学的指標として、それぞれACTH、レニンを測定する。思春期年齢以降では、二次性徴の身体所見（精巣容積、Tanner分類など）やLH、FSH、性ホルモンも測定する。

【治療法】

症状や検査所見に応じて、グルココルチコイド、ミネラルコルチコイド、性ホルモン各種の補充療法を行う。グルココルチコイド、ミネラルコルチコイドの投与量は21-水酸化酵素欠損

症での治療量に従う。エストロゲンやプロゲステンの投与量はターナー症候群での治療に準じる。

1) グルココルチコイド：成長期の維持療法としては、短時間作用型のHCを選択する。HC投与量の目安は、新生児・乳児期10-20 mg/m²/日、幼児期以降は10-15 mg/m²/日である。ただし、至適投与量には個人差が大きいため、慎重に個別に設定量を調整する。発熱時や胃腸炎罹患時には、ストレス量として、維持量の3-4倍量ないし50-100 mg/m²/日を内服させるよう指導する。副腎クリーゼ時には、50 mg/m²/回のボーナス投与後、100 mg/m²/日を経静脈的に投与する。

2) ミネラルコルチコイド：古典型の全例、非古典型の2/3で必要となり、FC0.05-0.2mg/日を内服させる。

乳児期にFCを投与する際には、NaCl 0.1-0.2 g/kg/日を併用する。

3) エストロゲン・プロゲステン：古典型46,XY症例で精巣を摘出した場合、古典型46,XX症例で二次性徴の発現や進行が遅延している場合には、エストロゲンを補充し、必要に応じてカウフマン療法へ移行する。

	推奨投与量 (mg/日)	投与回数 (回/日)
ヒドロコルチゾン (HC)	15-25	2-3
プレドニゾロン (PSL)	4-6	2
デキサメサゾン (DEX)	0.25-0.5	1
フルドコロチゾン(FC)	0.05-0.2	1-2

【合併症状とその対応】

アドヒアランス不良や投与量の調整不良により、HCやFCの過不足があると様々な合併症を生じうる。HC過剰では成長障害や肥満などの医原性Cushing症候群、HC不足では倦怠感などの慢性副腎不全症状や嘔吐・意識障害などの副腎クリーゼが生じうる。FC過剰では高血圧、FC不足では塩分渴望症状が生じうる。

(3) 移行期、成人期における一般的な診療

【主な症状】

成長の完成した移行期・成人期の治療は、小児期と同様に、過剰症状や欠乏症状を来さないようにグルココルチコイドおよびミネラルコルチコイド補充を継続し、調整する。古典型46,XX症例の50%では成人期に早発卵巣不全を示すため、月経不順や続発性無月経に注意する。古典型・非古典型46,XX症例では、卵巣嚢腫による卵巣捻転に注意する。

【経過観察のための検査法】

小児期と同様に血圧、ACTH、レニンなどが至適治療量の設定やモニタリングの指標となる。卵巣嚢腫に対しては、定期的な超音波検査が推奨される。

【治療法】

成人の21-水酸化酵素欠損症に対する推奨投与量（以下の表）を参考に投与量を設定する。

PSLのミネラルコルチコイド作用はHCより少なく、DEXはミネラルコルチコイド作用を有しないため、HCからPSLやDEXへ変更する際にはミネラルコルチコイド作用が不足しないように留意する。成長完成後にFC投与が不要となる例もあるため、血圧・レニンをモニタリングしながらFC投与量を調整する。

【合併症とその対応】

1) 治療量過剰によるもの：

－医原性Cushing症候群

－肥満

－高血圧

－種々の代謝異常（高脂血症、インスリン抵抗性など）

－骨粗鬆症

2) 治療量不足によるもの：

－慢性副腎不全

－副腎クリーゼ

3) その他：

－精神的健康、行動上の問題

－卵巣嚢腫

【移行にあたっての注意点】

他の疾患と同様に、学童期以降から、患者の心理的発達段階に応じて、治療に対する自立および主体性の獲得を目標としたサポートを進めていく。移行期には、患者の理解度を確認し、療養行動や将来的な健康管理に対する理解を深めていく。特に、身体的ストレス時の内服量の増量、副腎クリーゼを疑った場合の医療機関への緊急受診などの指導は定期的に

確認するのが推奨される。アドヒアランスを上げるために発達段階を考慮した薬剤師による服薬指導も有用である。また、古典型46,XY症例においては、重度の男性化障害を呈し性分化疾患としての要素があるため、病態の説明を就学前後、10-12歳の思春期前、そして思春期以降というキーエイジにおいて繰り返し行うことで、病態の理解度を上げていくことも重要である。

転科先のカウンターパートとしては、内分泌代謝内科に加え、特に性ホルモン補充、挙児、不妊に対して、産婦人科や泌尿器科との連携も必要となる。アドヒアランスの低下による副腎クリーゼを避けるだけでなく、中長期的な合併症を予防していく上で、移行期医療は重要な役割を担う。

(4) 移行期・成人期の課題

【生殖の問題（妊娠・出産、遺伝の問題等）】

古典型46,XY症例では、精巣を摘出されることが多く、生殖能力は望めない。非古典型46,XY症例では、精子形成能が保持される場合から乏精子症まで幅広い。古典型46,XX症例では、排卵誘発に加えて、妊娠初期にプロゲステロンを補充することで挙児に至ったとの報告が散見される。非古典型46,XX症例では、プロゲステロン補充は必須ではなく、排卵誘発なしに自然妊娠したとの報告もみられる。

先天性リポイド副腎過形成症の大部分は常染色体劣性遺伝性疾患であり、次子での再罹患率は高くない。ただし、優性阻害効果を示すSTAR変異が報告されているため、正確な遺伝カウンセリングを行うためには、遺伝子検査（保険未収載）が必要である。

【社会的問題（就学、就労等の課題）】

就園・就学時の注意点とその対応：

内服薬のアドヒアランスを保持させることが重要である。園や学校との連携・協力体制の構築も重要である。昼食後など一人で内服する際には、自立した内服が可能となるまでは、担任教諭（保育士）・養護教諭・保護者による内服確認が望ましい。発熱や胃腸炎罹患児時などの体調不良時にはストレス量の補充など速やかな対応を要する。宿泊行事の際には、体調不良

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策等研究事業）
分担研究報告書

時に速やかに医療機関へ受診できるように、メディカルIDカードや診療情報提供書を渡しておくことが望ましい。

就労時の注意点とその対応：

基本的には就労上の制限はないが、内服薬のアドヒアランスを保持させることが重要である。相談窓口（ハローワーク）や就職先の職場（上司など職場のキーパーソンに対して）には、定期的な医療機関受診や体調不良時に休暇を要することを説明しておくこととよい。一人暮らしの場合は、体調不良時での対応で孤立しない様、関係の医療機関や勤務先、家族との連携体制を確認しておく。体調不良時に速やかに医療機関へ受診できるように、メディカルIDカードを渡しておくことが望ましい。

(5) 医療支援制度

小児慢性特定疾病事業（20歳まで）、指定難病の対象疾患である。

【小児慢性特定疾病医療費助成制度】

治療で薬物療法を1剤以上行っている場合、助成の対象となる。

【難病医療費助成制度（指定難病）】

以下のいずれかを満たす場合、助成の対象となる。

- 1) 血中コルチゾールの低下を認める
- 2) 負荷試験への反応性低下
- 3) 何らかの副腎不全症状がある
- 4) ステロイドを定期的に補充している者

(6) 小児科医から成人診療科へのメッセージ

先天性リポイド副腎過形成症はCAHの中では二番目に多い疾患ですが、多くの成人診療科の医師にとっては馴染みの薄い疾患と思います。ただし、その管理においては、グルココルチコイドやミネラルコルチコイド補充では21-水酸化酵素欠損症や自己免疫性副腎皮質機能低下症の治療方法が参考になりますし、性ホルモン補充ではターナー症候群の治療方法が参考になります。ほとんどの患者さんは通常の就労が

可能ですし、至適な補充療法が維持されれば、疾患のない方と同様の生活を維持することが出来ます。移行期医療を円滑に進めることで、各々の患者さんに最も適した医療提供体制を構築できればと思います。

D. 考察

本症の診療ガイドライン策定に向けて、24の臨床クエスチョンを設定した。今後、システムティックレビューを行い、推奨文を吟味し、適正なガイドラインの作成を目指す。

本研究事業で行った全国疫学調査の結果、本症成人患者の94%が小児科でフォローされていることが判明している。これは本症の移行期医療が適正に進んでいないことを示唆している。希少疾患のため成人診療科に認知度が低いことがその理由の1つとして想定される。本研究で作成した移行期医療支援ガイドにより、本症が認知され、移行期医療が推進されることが期待される。日本内分泌学会と連携し、より多くの成人患者が成人診療科でフォローされるような体制の構築を目指していく。

E. 結論

本症の臨床クエスチョン、移行期医療支援ガイドを作成した。

F. 健康危険情報

なし

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

（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

先天性副腎酵素欠損症の診断基準作成に関する研究

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

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

研究分担者 棚橋 祐典 旭川医科大学小児科講師（現 市立稚内病院小児科副院長）

研究要旨

先天性副腎リポイド過形成症、21 水酸化酵素欠損症、P450 オキシドレダクターゼ欠損症の診断基準の改訂を行い、学会承認を得た。3βヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、11β水酸化酵素欠損症、17α水酸化酵素欠損症の診断基準の改訂を行った。アルドステロン合成酵素欠損症については診断基準の作成と学会承認に向け論文収集を行っている。

A. 研究目的

先天性副腎リポイド過形成症、21 水酸化酵素欠損症、P450 オキシドレダクターゼ欠損症、3βヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、11β水酸化酵素欠損症、17α水酸化酵素欠損症の診断基準をより現実的なものとするため、改訂することを目的とした。また、アルドステロン合成酵素欠損症の診断基準作成のために、資料となる論文の収集を開始した。

B. 研究方法

先天性リポイド副腎過形成症、21 水酸化酵素欠損症、P450 オキシドレダクターゼ欠損症、3βヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、11β水酸化酵素欠損症、17α水酸化酵素欠損症の診断基準を改訂、アルドステロン合成欠損症の診断基準を作成するため、MEDLINE, The Cochrane Library, 医学中央雑誌で文献検索を行い、最近の情報を収集した。

（倫理面への配慮）

慶應義塾大学医学部医学部倫理委員会の承認（承認番号 20170131）のもと行った。

C. 研究結果

文献的に先天性リポイド副腎過形成症、21 水酸化酵素欠損症、P450 オキシドレダクターゼ欠損症、3βヒドロ

キシステロイド脱水素酵素欠損症、11β水酸化酵素欠損症、17α水酸化酵素欠損症は臨床症状、内分泌所見で典型的ではない症例が存在することを確認した。アルドステロン合成欠損症の診断基準の作成について以下の論文を収集した（下線は当班の研究者）。

Aldosterone synthase deficiency and related disorders. White PC. Mol Cell Endocrinol. 2004, 217(1-2):81-7.

Aldosterone synthase deficiency.

Takeda Y. Nihon Rinsho. 2006, Suppl 1:702-4.

Two novel mutations of the CYP11B2 gene in a Japanese patient with aldosterone deficiency type 1.

Kondo E, Nakamura A, Homma K, Hasegawa T, Yamaguchi T, Narugami M, Hattori T, Aoyagi H, Ishizu K, Tajima T. Endocr J. 2013, 60(1):51-5.

Novel mutations in the CYP11B2 gene causing aldosterone synthase deficiency. Li N, Li J, Ding Y, Yu T, Shen Y, Fu Q, Shen Y, Huang X, Wang J. Mol Med Rep. 2016, 13(4):3127-32.

Analysis of novel heterozygous mutations in the CYP11B2 gene causing congenital aldosterone synthase deficiency and literature review. Miao H, Yu Z, Lu L, Zhu H, Auchus RJ, Liu J, Jiang J, Pan H, Gong F, Chen S, Lu Z. Steroids. 2019, 150:108448.

D. 考察

先天性リポイド副腎過形成症、21 水酸化酵素欠損症、 なし
P450 オキシドレダクターゼ欠損症、3βヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、11β水酸化酵素欠損症、17α水酸化酵素欠損症は臨床症状、内分泌所見で典型的ではない症例が存在することを確認したため、遺伝子診断を診断基準に加えることとした。アルドステロン合成欠損症の診断基準の作成について現在論文収集中である。アルドステロン合成欠損症の論文の多くは症例報告であり、多数例での検討の論文は2報のみであった。本邦からのアルドステロン合成欠損症の報告は2例のみと思われる。

E. 結論

先天性リポイド副腎過形成症（資料3）、21水酸化酵素欠損症（資料4）、P450オキシドレダクターゼ欠損症（資料5）の診断基準を改訂し、学会承認を得た。3βヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症（資料6）、11β水酸化酵素欠損症（資料7）、17α水酸化酵素欠損症（資料8）の診断基準を改訂した。アルドステロン合成欠損症の診断基準の改訂のため MEDLINE, The Cochrane Library, 医学中央雑誌で文献検索を行い、収集作業を行っている。

F. 健康危険情報

なし

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

（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

資料3 先天性リポイド副腎過形成症の診断基準

<診断基準> 先天性リポイド過形成症

I. 臨床症状

1. 副腎不全症状

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

全身のびまん性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

3. 非典型的な外性器(注 1)

46, XY 症例で男性外性器形成障害(大部分で女性型外性器、少数で性別不定性器や尿道下裂)

4. 高ゴナドトロピン性性腺機能不全

思春期発来および進行不全、早発卵巣不全

II. 検査所見

1. 全ての副腎皮質ホルモンの低下

(1) 血中コルチゾール低値

(2) 血中アルドステロン低値

(3) 血中副腎アンドロゲン低値

(4) 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代謝物低値(注 2)

2. 血漿 ACTH 高値

3. 血漿レニン高値

4. 低 Na 血症、高 K 血症、低血糖症

5. 血中 LH、LSH 高値

III. 画像検査(腹部 CT)

Fat density を伴う副腎皮質の腫大(注 3)

IV. 遺伝子診断

STAR 遺伝子ないし *CYP11A1* 遺伝子の異常(注 4)

V. 除外項目

・先天性副腎低形成症

・ACTH 不応症

・21-水酸化酵素欠損症

・ 3β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

(注1) 性染色体の構成にかかわらず、大部分で外性器は女性型であるが、一部外性器の軽度の男性化を示す 46, XY 女性例(STAR 異常、CYP11A1 異常)、外性器が完全な男性型を示す 46, XY 男子例(STAR 異常症)が存在する。

(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リポイド過形成症と先天性副腎低形成症との鑑別は不可)。

(注3) 先天性リポイド過形成症(とくにCYP11A1 異常)でも副腎の腫大を認めない場合があり、その場合先天性副腎低形成との鑑別は難しい。

(注4) 1歳以降に副腎不全症状や皮膚色素沈着が顕性化する非古典型の多くでは、ミネラルコルチコイド産生能や性ホルモン産生能は保持される。このため、ACTH 不応症との鑑別には遺伝子解析が必須である。

[診断基準]

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例:I+II+III+V、ないし I+II+IV+V を満たすもの

ほぼ確実例:I+II+V を満たすもの

疑い例:I+V、ないし II+V を満たすもの

資料4 21 水酸化酵素欠損症の診断基準

<診断基準> 21 水酸化酵素欠損症

I 臨床症状

1. 副腎不全症状：哺乳力低下、体重増加不良、嘔気・嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。
2. 男性化徴候：女兒における陰核肥大、陰唇癒合、共通泌尿生殖洞。女性における多毛。男子における伸展陰茎長の増大。男性における無精子症。
3. 皮膚色素沈着：全身のびまん性の色素沈着。口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。
4. 低身長：男女とも副腎アンドロゲンの過剰は早期身長発育を促すが、早期骨端線閉鎖により最終的には低身長を来す。

II 検査所見

1 血清 17-OHP の高値

参考検査所見

1. 尿中 PT 高値（注2）
2. 尿中プレグナントリオロン（Pregnanetriolone：Ptl）高値。尿中 11-ヒドロキシアンドロステロン（hydroxyandosterone：11-OHAn）／プレグナンジオール（Pregnanediol：PD）高値（注3）。
3. 血漿 ACTH 高値
4. PRA 高値
5. 低ナトリウム血症、高カリウム血症

III 遺伝子診断

遺伝子診断により P450c21 遺伝子（CYP21A2）の異常を認める。（注4）

IV 除外項目

- ・ 3β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

- ・ P450 オキシドレダクターゼ (POR) 欠損症
- ・ 11 β -水酸化酵素欠損症

(注1) 1-4のすべての症状を呈するとは限らない。

(注2) 新生児期においては特異性が低い。

(注3) 国内では尿 Ptd 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で測定可能であり、診断に有用である。一方、ガスクロマトグラフ法では偽高値となる。

(注4) 臨床診断で確定できないが遺伝子検査であれば診断を確実にできる症例が存在する。

【診断基準】

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例： I +II(II-1 を認めればよい)+III+IV、ないし I +III+IV を満たすもの

ほぼ確実例： I+ II(II-1 を認めればよい)+IV を満たすもの

資料5 P450 オキシレダクターゼ欠損症の診断基準

<診断基準> P450 オキシレダクターゼ(POR)欠損症

I 臨床症状

主症状

1. 外性器異常

女児における陰核肥大、陰唇の癒合などの外陰部の男性化。

男児における小陰茎、尿道下裂、停留精巣などの不完全な男性化。

2. 骨症状（注1）

頭蓋骨癒合症、顔面低形成、大腿骨の彎曲。関節拘縮、くも状指。

副症状

1. 二次性徴の欠如、原発性無月経

2. 母体の妊娠中期からの男性化と児出生後の改善

3. 副腎不全

II 検査所見

血清 17-OHP の高値（注2）

参考検査所見

1. ACTH 負荷試験：CYP21 と CYP17 酵素活性の複合欠損の生化学診断（注3）

ACTH 負荷試験後のプロゲステロン、17-OH プレグネノロン、17-OH プロゲステロン、デオキシコルチコステロン（deoxycorticosterone）、コルチコステロンの上昇。

デヒドロエピアンドロステロン（dehydroepiandrosterone：DHEA）、アンドロステロン（androstenedione： Δ 4A）の上昇は認めない。

2. 尿中ステロイドプロファイルによる CYP21 と CYP17 酵素活性の複合欠損の生化学診断（注4）。新生児期～乳児期早期：尿中プレグナントリオロン（Pregnenetriolone：Ptl）高値、及び 11-ヒドロキシアンドロステロン（hydroxyandrostosterone：11-OHAn）/プレグナンジオール（PD）低値。乳児期後期以降：プレグネノロン・プロゲステロン・DOC・コルチコステロン・17OHP・21-デオキシコルチゾール（pregnenolone・progesterone・DOC・corticosterone・17OHP・21-deoxycortisol）代謝物高値。

3. 特徴的骨レントゲン所見（橈骨上腕骨癒合症、大腿骨彎曲など）

4. 染色体検査

III POR (POR)遺伝子の異常

IV 除外項目

- ・ 21-水酸化酵素欠損症
- ・ 17 α -水酸化酵素欠損症
- ・ 3 β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症
- ・ アロマターゼ欠損症

(注1) まれに骨奇形が軽度、あるいは認めない症例が存在する。

(注2) 新生児期においては正常上限付近のことが多い。

(注3) CYP21 と CYP17 活性の低下を証明する必要がある。いくつかの検査項目は保険収載されていないが、一部の民間検査機関で測定可能である。ただし、生後6か月までは、免疫化学的測定－直接法による血中ステロイドホルモン測定は胎生皮質ステロイドの影響を受け、生化学診断は必ずしも有用ではない。

(注4) 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。

(注5) 臨床診断で確定できないが遺伝子検査であれば診断できる症例が存在する。

[診断基準]

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例：I+II+III+IV、ないし I+III+IV を満たすもの

ほぼ確実例：I+II+IV を満たすもの

資料 6 3β ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症の診断基準

<診断基準> 3β 水酸化ステロイド脱水素酵素 (3β HSD) 欠損症

I 臨床症状

1. 副腎不全症状

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

全身のびまん性の色素沈着。

口腔粘膜、口唇、乳輪、臍、外陰部に強い色素沈着。

3. 外性器所見

46, XY 症例では尿道下裂、停留精巣などの不完全な男性化。

46, XX 症例では正常女性型から軽度の陰核肥大、陰唇癒合（軽度の男性化）。

II 検査所見

1. 血漿 ACTH 高値

2. PRA の高値

3. プレグネノロン (Pregnenolone) / プロゲステロン (Progesterone)、17-OH プレグネノロン/17-OH プロゲステロン、DHEA/ Δ 4-アンドロステンジオン (androstenedione) 比の上昇 (注1)

4. 低ナトリウム血症、高カリウム血症

5. 染色体検査

III 遺伝子診断

タイプ II 3β HSD 遺伝子 (*HSD3B2*) の異常

IV 除外項目

- ・ 21-水酸化酵素欠損症
- ・ 11β -水酸化酵素欠損症
- ・ 17α -水酸化酵素欠損症
- ・ POR 欠損症

(注1) 内分泌学的に Δ 5-/ Δ 4-ステロイド比の上昇がマーカーになるが 17-OHP、 Δ 4-ア

ンドロステンジオンの上昇を認める場合もある。いくつかの検査項目は保険収載されていないが、一部の民間検査機関で測定可能である。ただし、生後6か月までは、免疫化学的測定-直接法による血中ステロイドホルモン測定は診断に必ずしも有用ではない（測定に胎生皮質ステロイドの影響を受けるからである。）

（注2） 臨床診断で確定できないが遺伝子検査であれば診断できる症例が存在する。

[診断基準]

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例：I+II+III+IV、ないし I+III+IV を満たすもの

ほぼ確実例：I+II+IV を満たすもの

資料 7 11 β 水酸化酵素欠損症の診断基準

<診断基準> 11 β 水酸化酵素欠損症

I 臨床症状

主症状

1. 高血圧

DOC 過剰産生による若年高血圧（注1）

2. 男性化（46, XX 女性）

生下時陰核肥大、陰唇陰囊融合など外性器男性化。

出生後も男性型体型、乳房発育不良、多毛などの男性化症状の進行。

3. 性早熟（46, XY 男性）

男児において性器肥大、陰毛出現などの性早熟。

副症状

低身長（男女とも）。

男女とも副腎アンドロゲンの過剰は早期身長発育を促すが、早期骨端線閉鎖により最終的には低身長を来す。

II 検査所見

1. 血漿 ACTH 高値

2. PRA 低値

3. 血清 DOC、11-デオキシコルチゾール（deoxycortisol）の基礎値、負荷後 ACTH の高値（注2）。

4. 血清テストステロン高値、DHES（DHEA-S）高値

5. 尿ステロイドプロファイルにおける DOC・11-デオキシコルチゾール代謝物高値（注3）。

6. 染色体検査

III 遺伝子診断

P45011 β 遺伝子（CYP11B1）の異常

IV 除外項目

・ 21-水酸化酵素欠損症

・ 17 α -水酸化酵素欠損症

(注1) まれに高血圧が認められない症例が存在する。

(注2) 生後6か月までは、免疫化学的測定-直接法による血中ステロイドホルモン測定は診断に必ずしも有用ではない。測定に胎生皮質ステロイドの影響を受けるからである。

(注3) 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。

(注4) 臨床診断で確定できないが遺伝子検査であれば診断できる症例が存在する。

[診断基準]

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例：I+II+III+IV、ないし I+III+IV を満たすもの

ほぼ確実例：I+II+IV を満たすもの

資料 8 17 α 水酸化酵素欠損症の診断基準

<診断基準> 17 α 水酸化酵素欠損症

I 臨床症状

主症状

1. 高血圧

DOC やコルチコステロン (corticosterone) の過剰産生による若年性高血圧 (注1)

2. 性腺機能低下症 (注2)

外陰部は女性型。原発性無月経、乳房発育不全などの二次性徴の欠落。

男女とも性毛 (腋毛、恥毛) の欠如。

副症状

ミネラルコルチコイド過剰による低 K 血症に伴い、筋力低下を認めることがある。

II 検査所見

1. PRA 低値、血漿 ACTH 高値ではない

2. 血清 DOC、コルチコステロン (B) の基礎値、ACTH 負荷後のこれらの高値

3. 血清テストステロン、エストロゲンの低値

4. 尿中 17-OHCS、17KS の低値

5. 尿ステロイドプロファイルにおけるプロゲステロン、DOC、コルチコステロン代謝物の高値 (注3)

6. 染色体検査

III P450c17 遺伝子 (*CYP17*) の異常

IV 除外項目

・ 21-水酸化酵素欠損症

・ 11 β -水酸化酵素欠損症

・ POR 欠損症

(注1) まれに高血圧の認められない症例が存在する。

(注2) 軽症 46, XY 症例で外性器の男性化を認める症例もある。軽症 46, XX 症例では月経を認める症例もある。

(注3) 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。

(注4) 臨床診断で確定できないが遺伝子検査であれば診断できる症例が存在する。

[診断基準]

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例：I+II+III+IV、ないし I+III+IV を満たすもの

ほぼ確実例：I+II+IV を満たすもの

先天性副腎低形成症の診断基準改訂に関する研究

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断基準の改訂に必要な論文を収集した。

A. 研究目的

先天性副腎低形成症の診断基準を改定し、学会承認を得る。

B. 研究方法

近年、同定された先天性副腎低形成症の新規原因遺伝子に関する論文を収集する。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

近年、先天性副腎低形成症の新規原因遺伝子として *SAMD9* 遺伝子および *SGPL1* 遺伝子が同定されていることを確認した。*SAMD9* 遺伝子および *SGPL1* 遺伝子に関する論文を収集した（資料9）。

D. 考察

収集した論文は *SAMD9* 遺伝子異常および *SGPL1* 遺伝子異常を含む先天性副腎低形成症の診断基準の改訂をするのに役立つ。

E. 結論

先天性副腎低形成症の診断基準・重症度分類の改訂に必要な論文を収集した。

F. 健康危険情報

なし

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

（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

資料9

新たな遺伝子異常に起因する先天性副腎低形成症の論文リスト

本研究班の代表・分担研究者をアンダーラインで示す

「SAMD9 異常に起因する先天性副腎低形成症」

SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7.

Narumi S, Amano N, Ishii T, Katsumata N, Muroya K, Adachi M, Toyoshima K, Tanaka Y, Fukuzawa R, Miyako K, Kinjo S, Ohga S, Ihara K, Inoue H, Kinjo T, Hara T, Kohno M, Yamada S, Urano H, Kitagawa Y, Tsugawa K, Higa A, Miyawaki M, Okutani T, Kizaki Z, Hamada H, Kihara M, Shiga K, Yamaguchi T, Kenmochi M, Kitajima H, Fukami M, Shimizu A, Kudoh J, Shibata S, Okano H, Miyake N, Matsumoto N, Hasegawa T. Nat Genet. 2016 Jul;48(7):792-7.

Somatic mutations and progressive monosomy modify SAMD9-related phenotypes in humans.

Buonocore F, Kühnen P, Suntharalingham JP, Del Valle I, Digweed M, Stachelscheid H, Khajavi N, Didi M, Brady AF, Blankenstein O, Procter AM, Dimitri P, Wales JKH, Ghirri P, Knöbl D, Strahm B, Erlacher M, Wlodarski MW, Chen W, Kokai GK, Anderson G, Morrogh D, Moulding DA, McKee SA, Niemeyer CM, Grütters A, Achermann JC. J Clin Invest. 2017 May 1;127(5):1700-1713.

Genetic defects in pediatric-onset adrenal insufficiency in Japan.

Amano N, Narumi S, Hayashi M, Takagi M, Imai K, Nakamura T, Hachiya R, Sasaki G, Homma K, Ishii T, Hasegawa T. Eur J Endocrinol. 2017 Aug;177(2):187-194.

MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Update on pathogenesis of primary adrenal insufficiency: beyond steroid enzyme deficiency and autoimmune adrenal destruction.

Flück CE. Eur J Endocrinol. 2017 Sep;177(3):R99-R111.

A novel SAMD9 mutation causing MIRAGE syndrome: An expansion and review of phenotype, dysmorphology, and natural history.

Jeffries L, Shima H, Ji W, Panisello-Manterola D, McGrath J, Bird LM, Konstantino M, Narumi S, Lakhani S. *Am J Med Genet A*. 2018 Feb;176(2):415–420.

Somatic mosaic monosomy 7 and UPD7q in a child with MIRAGE syndrome caused by a novel SAMD9 mutation.

Csillag B, Ilencikova D, Meissl M, Webersinke G, Laccone F, Narumi S, Haas O, Duba HC. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Apr;66(4):e27589.

A novel SAMD9 variant identified in patient with MIRAGE syndrome: Further defining syndromic phenotype and review of previous cases.

Perisa MP, Rose MJ, Varga E, Kamboj MK, Spencer JD, Bajwa RPS. *Pediatr Blood Cancer*. 2019 Jul;66(7):e27726.

Reversion SAMD9 Mutations Modifying Phenotypic Expression of MIRAGE Syndrome and Allowing Inheritance in a Usually de novo Disorder.

Roucher-Boulez F, Mallet D, Chatron N, Dijoud F, Gorduza DB, Bretones P, Morel Y. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019 Sep 11;10:625.

Primary adrenal insufficiency: New genetic causes and their long-term consequences.

Buonocore F, Achermann JC. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020 Jan;92(1):11–20.

A Rare Etiology of 46,XY Disorder of Sex Development and Adrenal Insufficiency: A Case of MIRAGE Syndrome Caused by Mutations in the SAMD9 Gene.

Mengen E, Küçükçongar Yavaş A, Uçaktürk SA. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2020 Jun 3;12(2):206–211.

「SGPL1 異常に起因する先天性副腎低形成症」

Mutations in sphingosine-1-phosphate lyase cause nephrosis with ichthyosis and adrenal insufficiency.

Lovric S, Goncalves S, Gee HY, Oskouian B, Srinivas H, Choi WI, Shril S, Ashraf S, Tan W, Rao J, Airik M, Schapiro D, Braun DA, Sadowski CE, Widmeier E, Jobst-Schwan T, Schmidt JM, Girik V, Capitani G, Suh JH, Lachaussée N, Arrondel C, Patat J, Gribouval O, Furlano M, Boyer O, Schmitt A, Vuiblet V, Hashmi S, Wilcken R, Bernier FP, Innes AM, Parboosingh JS, Lamont RE, Midgley JP, Wright N, Majewski J, Zenker M, Schaefer F, Kuss N, Greil J, Giese T, Schwarz K, Catheline V, Schanze D, Franke I, Sznajer Y, Truant AS, Adams B, Désir J, Biemann R, Pei Y, Ars E, Lloberas N, Madrid A, Dharnidharka VR, Connolly AM, Willing MC, Cooper MA, Lifton RP, Simons M, Riezman H, Antignac C, Saba JD, Hildebrandt F. *J Clin Invest.* 2017 Mar 1;127(3):912–928.

Sphingosine-1-phosphate lyase mutations cause primary adrenal insufficiency and steroid-resistant nephrotic syndrome.

Prasad R, Hadjidemetriou I, Maharaj A, Meimaridou E, Buonocore F, Saleem M, Hurcombe J, Bierzynska A, Barbagelata E, Bergadá I, Cassinelli H, Das U, Krone R, Hacıhamdioglu B, Sari E, Yesilkaya E, Storr HL, Clemente M, Fernandez-Cancio M, Camats N, Ram N, Achermann JC, Van Veldhoven PP, Guasti L, Braslavsky D, Guran T, Metherell LA. *J Clin Invest.* 2017 Mar 1;127(3):942–953.

Deficiency of the sphingosine-1-phosphate lyase SGPL1 is associated with congenital nephrotic syndrome and congenital adrenal calcifications.

Janecke AR, Xu R, Steichen-Gersdorf E, Waldegger S, Entenmann A, Giner T, Krainer I, Huber LA, Hess MW, Frishberg Y, Barash H, Tzur S, Schreyer-Shafir N, Sukenik-Halevy R, Zehavi T, Raas-Rothschild A, Mao C, Müller T. *Hum Mutat.* 2017 Apr;38(4):365–372.

Nephrotic syndrome and adrenal insufficiency caused by a variant in SGPL1.

Linhares ND, Arantes RR, Araujo SA, Pena SDJ. *Clin Kidney J.* 2018 Aug;11(4):462–467.

MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Update on pathogenesis of primary adrenal insufficiency: beyond steroid enzyme deficiency and autoimmune adrenal destruction.

Flück GE. Eur J Endocrinol. 2017 Sep;177(3):R99–R111.

SGPL1 Deficiency: A Rare Cause of Primary Adrenal Insufficiency.

Settas N, Persky R, Faucz FR, Sheanon N, Voutetakis A, Lodish M, Metherell LA, Stratakis CA. J Clin Endocrinol Metab. 2019 May 1;104(5):1484–1490.

Primary adrenal insufficiency: New genetic causes and their long-term consequences.

Buonocore F, Achermann JC. Clin Endocrinol (Oxf). 2020 Jan;92(1):11–20.

カーニー複合の診断基準および患者レジストリに関する研究

研究分担者 向井 徳男 旭川厚生病院小児科部長

研究要旨

カーニー複合の最近の論文を確認したうえで診断基準を改定し、日本小児内分泌学会の承認を得た。また、患者レジストリをすすめるための基盤整備として、AMED 研究班の中央倫理審査が承認を獲得し、所属研究期間の倫理審査も承認を得た。

A. 研究目的

カーニー複合に関して、本疾患に関係する最新の情報を入手し、診断基準を改定する。また、患者レジストリをすすめるための基盤整備を行う。

B. 研究方法

カーニー複合に関する文献を確認したうえで、診断基準を改定する。また、AMED 研究（難治性副腎疾患の診療に直結するエビデンス創出（成瀬班））と連携する。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

文献検索を行い、本疾患の長期経過観察の必要性に関して有用と思われる以下の文献を収集した。Espiard S, et al. Frequency and incidence of Carney complex manifestations: A Prospective multicenter study with a three-year follow-up. J Clin Endocrinol Metab. 2020, 105(3); e436-e446.

文献も参照のうえで、診断基準を改定し（資料 10）、日本小児内分泌学会の承認を得た。

AMED 研究班の中央倫理審査が承認を獲得し、一部変更についても承認がされた。これに付随して、所属研究期間の倫理審査も承認を得た。

D. 考察

診断基準を改定する際に、遺伝子診断を診断基準に加えることとした。また倫理審査を通過したことで、患者レジストリをすすめるための基盤が整備された。

E. 結論

カーニー複合の診断基準を改定し、日本小児内分泌学会の承認を得た。また、患者レジストリをすすめるための基盤が整備された。

F. 健康危険情報

なし

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

（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

資料 10

＜診断基準＞ カーニー複合

A.主要徴候

- 1.点状皮膚色素沈着(口唇、結膜、眼角、外陰部)*
- 2.粘液腫(皮膚、粘膜)**
- 3.心粘液腫**
- 4.乳房粘液腫症**、または脂肪抑制 MRI で乳房粘液腫症を疑わせる所見
- 5.原発性色素性結節状副腎皮質病変(PPNAD)**、またはデキサメサゾン負荷試験(Liddle 法)における尿中グルココルチコイドの奇異性陽性反応
- 6.成長ホルモン産生腺腫**による先端肥大症
- 7.大細胞石灰型セルトリ細胞腫**、または精巣超音波検査での石灰化像
- 8.甲状腺癌**、または若年者における甲状腺超音波検査での低エコー多発結節。
- 9.砂腫状黒色神経鞘腫**
- 10.青色母斑、類上皮性青色母斑(多発性)**
- 11.乳管腺腫(多発性)**
- 12.骨軟骨粘液腫**

(*点状皮膚色素沈着については、診断に際し、当該疾病に関する十分な経験が必要であるため、皮膚科専門医による診察が望ましい。)

(**病理診断で確定したもの)

B.補足診断項目

- 1.一親等以内にカーニー(Carney)複合罹患者の存在

2.PRKAR1A 遺伝子の不活化変異

<診断のカテゴリー>

Definite: A項目の1つ以上と、B項目の2を満たす。

Probable: A項目の1つ以上と、B項目の1を満たす。または、A項目のうち2つ以上。

<重症度分類>

1)または 2)に該当するものを対象とする。

1)手術適応者及び術後1年間以内の患者。

2)下記に示す項目のうち最も重症度の高い項目を疾患の重症度とし、中等症以上を対象とする。

軽症: 血清 GH 濃度 1ng/mL 未満

血清 IGF-1 濃度 SD スコア +2.5 未満

治療中の合併症がある。

中等症: 血清 GH 濃度 1ng/mL 以上 2.5ng/mL 未満

血清 IGF-1 濃度 SD スコア +2.5 以上

臨床的活動性(頭痛、発汗過多、感覚異常、関節痛のうち、2つ以上の臨床症状)を認める。

重症: 血清 GH 濃度 2.5ng/mL 以上

血清 IGF-1 濃度 SD スコア +2.5 以上

臨床的活動性及び合併症の進行を認める。

※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って、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って、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。

ACTH 不応症の診断・治療方法の開発状況に関する研究

研究分担者 鹿島田 健一 東京医科歯科大学発生発達病態学講師

研究要旨

ACTH 不応症に関して、国内外の診断・治療方法の開発状況および国内の治療成績の改善状況を把握するために文献を収集した。今後、全国調査も行った上で診断基準の改訂を目指す。

A. 研究目的

ACTH 不応症は副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)の刺激にも関わらず、副腎皮質より糖質コルチコイド、副腎アンドロゲンの分泌が障害され、副腎不全を起こす状態をいう。アルドステロン分泌は保たれているため、いわゆる副腎皮質機能全般が障害される Addison 病や先天性副腎低形成症とは区別される。家族性であり、約半数の症例で ACTH の受容体である *MR2* 遺伝子やその修飾タンパクである *MRAP* 遺伝子の異常が見つかったが、原因不明な症例もある。また近年では細胞内の主なステロイド合成の場であるミトコンドリア機能に関連した遺伝子の異常により生じることが報告されている。

本疾患の臨床上的問題点は、いくつかある。1: 明らかな病態、発症機序が依然不明であること、2: グルココルチコイド補充を生涯に渡って必要となり、音痴療法が確立していないこと、3: 疫学的な頻度などが不明であること、4: 疾患概念として確立しているものの、临床上所見のみで診断できる診断基準がなく、临床上明らかに ACTH 不応と診断可能であるにもかかわらず、明らかな遺伝子異常をもたない患者が指定難病の対象とならないこと、である。

本研究では上記のうち、国内外の診断・治療方法の開発状況を確認し、3、4 の解明を主な目的とする。長期的には、1、2 の問題への解決への端緒となることを目指す。

B. 研究方法

文献の収集: 現在 Pubmed で、ACTH 不応症(英語名 Familial Glucocorticoid Deficiency)の検索で 564 の文献

が該当する(2021年3月30日現在)。国際定期的なガイドラインは作成されておらず、このうち、タイトルに本病名があり、文書形式が総説であるものは、12 文献(最新は 2015 年)である。

国内外の診断・治療方法の開発状況を確認するとともに、あわせて全国調査を行い、国内の治療成績の改善状況の把握をする予定である。

(倫理面への配慮)

慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認に基づいて行った(承認番号 20170131)。さらに全国調査を行う上で、東京医科歯科大学の倫理審査も受ける予定である。

C. 研究結果

現在、本疾患における疫学的研究を扱い、かつ重要と思われる論文 30 ほどの候補を選定中である。今後これらの文献の収集を行う。

D. 考察

現状では、まだ病態が明らかとなっていない ACTH 不応症において、現在の診断基準では、遺伝子変異が同定されなかった症例が指定難病の対象として認められず、その点において診断基準の改訂が必要である。

E. 結論

ACTH 不応症に対して診断基準の改訂、治療状況の把握は、今後の本疾患における指定難病としての医療の質向上において必須である。

F. 健康危険情報

なし

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

（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

アジソン病の全国疫学調査・遺伝子解析および副腎自己抗体解析に関する研究

研究分担者 栗原 勲 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科講師

研究分担者 田邊 真紀人 福岡大学医学部講師

研究分担者 西山 充 高知大学保健管理センター教授

研究要旨

全国規模の疫学調査を行うために必要な論文を収集した。今後、全国疫学調査、自己免疫性アジソン病や原因未特定の症例などを対象とした遺伝子解析および副腎自己抗体解析を実施し、これらの知見を基にアジソン病の診断基準・治療指針の改訂を行う。

A. 研究目的

アジソン病は、後天的に原発性副腎皮質機能低下症を呈する疾患であり、21 水酸化酵素欠損症などの先天性副腎皮質過形成症や先天性副腎低形成症とは異なる疾患単位として扱われる。病因は、大きく自己免疫性と非自己免疫性に分けられる。前者の診断マーカーとして抗副腎皮質抗体が知られているが、診断における信頼性は確立されていない。一方後者は、結核などの感染症、悪性腫瘍、出血など様々な病因が報告されているが、病因が不明な症例も少なくない。治療は、副腎皮質ホルモン補充療法が行われるが、QOL の改善、副腎クリーゼの予防などの点で十分な効果が得られていない症例もあり、治療面での課題も残している。

本研究班では、平成 22 年に、本邦における疫学調査を行い、アジソン病の推定患者数を 911 名と報告した。平成 27 年 1 月より本疾患は指定難病に選定され、診断基準、重症度分類が作成された。その後の指定難病受給者証所持者の推移を調査したところ、平成 27 年度 142 名→平成 30 年度 258 名と、年々増加は認めているものの、推定患者数との間に乖離があり、また受給者証発行に地域差があったことから、実際の有病率を反映していない可能性が高いと考えられた。

そこで、アジソン病に関する研究目的として以下の 2 点を挙げる。1 点目は、全国規模の疫学調査を行うことである。2 点目は、診断基準・重症度分類の改訂を行うことである。

B. 研究方法

本年度はまず、全国規模の疫学調査を行うために必要な論文を収集する。

次いで、内分泌学会員を対象とした全国疫学調査を行う。一次調査として、日本内分泌学会評議員、日本小児内分泌学会評議員、協力施設代表者に質問紙を送付し、原発性副腎皮質機能低下症（疑診断例を含む）の診療症例数等の調査を実施する予定である。二次調査として、診療経験のある両学会評議員、協力施設代表者に調査票を送付し、後方視的に臨床情報の収集を依頼する予定である。

自己免疫性アジソン病または原因未特定の症例に対しては、遺伝子解析および副腎自己抗体の解析を行う予定である。

上記を整理した上で診断基準・重症度分類を改訂する。

（倫理面への配慮）

全国規模の疫学調査については慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認（承認番号 20170131）に基づいて行う。自己免疫性アジソン病または原因未特定の症例に対する遺伝子解析および副腎自己抗体の解析については、あらたに慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得る予定である。

C. 研究結果

全国規模の疫学調査を行うために必要な論文、とくに新規診断法・治療法に関する国内外の知見について以下の論文を収集した。

Addison's disease in Japan: characteristics and changes revealed in a nationwide survey. Nomura K, Demura H, Saruta T. Intern Med. 1994 Oct;33(10):602-6.

Predicting the onset of Addison's disease: ACTH, renin, cortisol and 21-hydroxylase autoantibodies. Baker PR, Nanduri P, Gottlieb PA, Yu L, Klingensmith GJ, Eisenbarth GS, Barker JM. Clin Endocrinol (Oxf). 2012 May;76(5):617-24.

Addison's disease: a survey on 633 patients in Padova. Betterle C, Scarpa R, Garelli S, Morlin L, Lazzarotto F, Presotto F, Coco G, Masiero S, Parolo A, Albergoni MP, Favero R, Barollo S, Salvà M, Basso D, Chen S, Rees Smith B, Furmaniak J, Mantero F. Eur J Endocrinol. 2013 Oct 21;169(6):773-84.

Late onset adrenal insufficiency and achalasia in Allgrove syndrome. Thomas J, Subramanyam S, Vijayaraghavan S, Bhaskar E. BMJ Case Rep. 2015 Feb 26;2015:bcr2014208900.

A novel stop mutation (p.(Gln22*)) of DAX1 (NR0B1) results in late-onset X-linked adrenal hypoplasia congenita. Gerards J, Ritter MM, Kaminsky E, Gal A, Hoepfner W, Quinkler M. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2017 Sep 4;2017:17-0054.

Late-onset X-linked adrenal hypoplasia (DAX-1, NR0B1): two new adult-onset cases from a single center. Kyriakakis N, Shonibare T, Kyaw-Tun J, Lynch J, Lagos CF, Achermann JC, Murray RD. Pituitary. 2017 Oct;20(5):585-593.

A novel missense mutation in NR0B1 causes delayed-onset primary adrenal insufficiency in adults. Oh CM, Chun S, Lee JE, Lee JS, Park S, Gee HY, Kim SW. Clin Genet. 2017 Sep;92(3):344-346.

Incidence, prevalence and seasonal onset variation of Addison's disease among persons with type 1 diabetes mellitus: nationwide, matched cohort studies. Chantzichristos D, Persson A, Eliasson B, Miftaraj M, Franzén S, Svensson AM, Johannsson G. Eur J Endocrinol.

2018 Jan;178(1):113-120. Effect of once-daily, modified-release hydrocortisone versus standard glucocorticoid therapy on metabolism and innate immunity in patients with adrenal insufficiency (DREAM): a single-blind, randomised controlled trial. Isidori AM, Venneri MA, Graziadio C, Simeoli C, Fiore D, Hasenmajer V, Sbardella E, Gianfrilli D, Pozza C, Pasqualetti P, Morrone S, Santoni A, Naro F, Colao A, Pivonello R. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018 Mar;6(3):173-185. Buonocore F, Achermann JC. Clin Endocrinol (Oxf). 2020 Jan;92(1):11-20.

さらに現在、自己免疫性アジソン病または原因未特定の症例に対する遺伝子解析および副腎自己抗体の解析に関する研究計画を作成中である。

D. 考察

収集した論文を参考の上で、全国疫学調査のための調査票を作成する。一次調査、二次調査を実施する予定である。自己免疫性アジソン病または原因未特定の症例に対する遺伝子解析および副腎自己抗体解析も行ったうえで、診断基準・重症度分類を改訂する。

E. 結論

1855年にアジソン氏によって最初に報告された本疾患であるが、近年の解析技術の進歩に伴い、疾患像の見直しが求められている。本研究の成果を活用し、本疾患の診断基準・治療指針を改定していく。

F. 健康危険情報

なし

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 (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

原発性アルドステロン症の診療ガイドライン策定に関する研究

研究分担者 柴田 洋孝 大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座教授
研究分担者 山田 正信 群馬大学大学院医学系研究科内科学講座内分泌代謝内科学教授
研究分担者 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
研究分担者 斎藤 淳 横浜労災病院内分泌/糖尿病センター長

研究要旨

原発性アルドステロン症の診療ガイドラインについて、「高血圧治療ガイドライン 2019」（日本高血圧学会）に加えて、「原発性アルドステロン症診療ガイドライン 2021」（日本内分泌学会）がほぼ完成した。今後、関連学会およびパブリックコメントを反映させて最終版となる予定である。本研究班と日本内分泌学会が連携して統一された診療ガイドラインであり、日常診療で迅速な診断と治療介入により脳心血管病を減らし、本疾患患者の QOL の向上と医療費の抑制を図ることを目指している。

A. 研究目的

原発性アルドステロン症(PA)は、二次性高血圧の中で最も頻度が高い内分泌性高血圧である。治療抵抗性高血圧をきたしやすく、同程度に血圧をコントロールした本態性高血圧と比べて脳心血管合併症が約3~5倍多い。しかし、早期の診断および治療介入により高血圧の改善や治癒が期待できることから、日常診療において使用しやすい診療ガイドラインの改訂が求められている。

B. 研究方法

日本高血圧学会(JSH)において、2000年以降、5年ごとに高血圧治療ガイドラインの改訂が行われており、2019年4月に第5版「高血圧治療ガイドライン 2019 (JSH2019)」が策定された(日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会)。「日本医療機能評価機構(Minds)資料ガイドライン作成の手引き」に従い、Clinical Question (CQ)を作成し、Systematic Review (SR)を行い、数多くのエビデンスの評価、統合後に推奨文を作成する方式を一部採用し、推奨文の評価にはDelphi法を用い、従来の教科書的な解説も残した。

(倫理面への配慮)

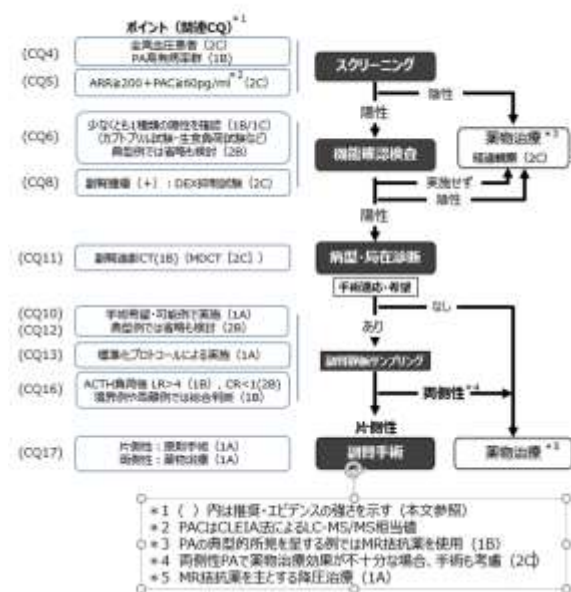
日本医学会の「診療ガイドライン策定参加資格基準ガイドライン(平成29年)」に従い、利益相反管理をも行ったうえで執筆者等を決定した。JSH2019の最終案は、関連するリエゾン学会や患者団体等も含む評価委員の方々、パブリックコメントの意見等も参考にした。

C. 研究結果

原発性アルドステロン症(PA)は治癒可能な二次性高血圧で、治療抵抗性高血圧の原因となること、本態性高血圧よりも脳心血管病、慢性腎臓病が高頻度なことから、適切な診断と治療が必要である。本態性高血圧との鑑別が困難な例も多いため、全高血圧患者でのスクリーニングが望ましいが、費用対効果が未確立なため、PAが疑われる高血圧患者で積極的にスクリーニングを行う。スクリーニングではアルドステロンとレニンの比(ARR)>200かつ血中アルドステロン濃度(PAC)≥60pg/mlで陽性と判定する。アルドステロンの過剰分泌は少なくとも1種類の機能確認検査の陽性で証明するが、PAの典型的所見を呈する例では省略が可能である。副腎腫瘍の検出のため副腎CTを施行するが、腫瘍がある場合はコルチゾール同時産生の評価のためデキサメタゾン抑制試験を実施

する。手術を考慮する場合は片側性 PA の確実な診断のため副腎静脈サンプリング(AVS)が推奨されるが、画一的に施行するのではなく個々の患者毎に慎重に実施適応を検討する。AVS は専門医療施設での標準化されたプロトコルで実施する。AVS のカテーテル挿入の成否判定には ACTH 負荷後 Selectivity Index ≥ 5 を用いる。局在判定には ACTH 負荷後 Lateralized ratio >4 が推奨されるが、より厳密な判断には Contralateral Ratio <1.0 を加える。判定値が境界域や判定基準間で結果が乖離した場合は、総合的に局在判定する。片側性 PA では病側の副腎摘出術、両側性 PA や患者が手術を希望しない、あるいは手術適応が無い場合は、MR 拮抗薬を第一選択とする薬物治療を行う(下図)。

原発性アルドステロン症 (PA) の診療アルゴリズム



D. 考察

JSH2019 における PA 診療ガイドラインは、従来のもの
と比べて、日常診療で実施しやすいように改訂された。現時点では、日本内分泌学会による PA 診療ガイドラインおよびコンセンサスステートメントと日本高血圧学会の JSH2019 が発表されているが細部における差異があることが一般医家において問題となっている。本研究班と日本内分泌学会において国内で統一された PA 診療ガイドライン策定を目指すことにより、診療の質が担保されることが期待される。

E. 結論

高血圧症の中で有病率が高い PA の診療ガイドライン策定は日本発のエビデンスをもとに日常診療で実施しやすい形で行われるべきである。そして、それに基づいて診断、治療された PA 症例のレジストリー蓄積により、長期予後との関連が明らかになることで、高額の医療費がかかる副腎静脈サンプリングをどのような症例に行うべきか、また手術治療と薬物治療との長期予後に差があるか否かなどが明らかになることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishimoto K, Umakoshi H, Seki T, Yasuda M, Araki R, Otsuki M, Katabami T, Shibata H, Ogawa Y, Wada N, Sone M, Okamura S, Izawa S, Miyauchi S, Yoshimoto T, Tsuiki M, Naruse M, JRAS Study Group

Diverse pathological lesions of primary aldosteronism and their clinical significance. Hypertens Res 2021, in press
 Fujii Y, Takeda Y, Kurihara I, Itoh H, Katabami T, Ichijo T, Wada N, Shibayama Y, Yoshimoto T, Ogawa Y, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, Takahashi K, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, Shibata H, Kamemura K, Otsuki M, Yamamoto K, Ogo A, Yanase T, Okamura S, Miyauchi S, Fujita M, Suzuki T, Umakoshi H, Ogasawara T, Tsuiki M, Naruse M; JPAS Study Group. Historical changes and between-facility differences in adrenal venous sampling for primary aldosteronism in Japan. J Hum Hypertens. 4: 34-42, 2020

Satoh F, Ito S, Itoh H, Rakugi H, Shibata H, Ichihara A, Omura M, Takahashi K, Okuda Y, Iijima S. Efficacy and safety of esaxerenone (CS-3150), a newly available nonsteroidal mineralocorticoid receptor blocker, in hypertensive patients with primary aldosteronism. Hypertens Res Nov 16. doi: 10.1038/s41440-020-00570-5., 2020

Yoshida Y, Yoshimura S, Kinoshita M, Ozeki Y, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Shibata H.

Oral Salt Loading Test is Associated With 24-Hour Blood Pressure and Organ Damage in Primary Aldosteronism Patients. J Endocr Soc. 4(10): bvaa116, 2020

Yoshida Y, Yoshida R, Shibuta K, Ozeki Y, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Shibata H. Quality of life of primary aldosteronism patients by mineralocorticoid receptor antagonists. J Endocr Soc, bvab020, 2021

Ozeki Y, Tanimura Y, Nagai S, Nomura T, Kinoshita M, Shibuta K, Matsuda N, Miyamoto S, Yoshida Y, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Kambara K, Shibata H. Development of a new chemiluminescent enzyme immunoassay using a two-step sandwich method for measuring aldosterone concentrations. Diagnostics, 11: 433, 2021

吉田雄一、柴田洋孝. 原発性アルドステロン症の薬物療法 MR 拮抗薬を中心に、Medical Practice、37: 115-120, 2020

吉田雄一、柴田洋孝. 原発性アルドステロン症の最新治療、日本臨床、78 増刊号:323-328, 2020

吉田雄一、柴田洋孝. 原発性アルドステロン症の診断方法と治療の基本、腎と透析、89: 654-657, 2020

柴田洋孝. 原発性アルドステロン症、新臨床内科学第 10 版(矢崎義雄編集)、医学書院、p.916-920, 2020

2. 学会発表

柴田洋孝. シンポジウム1 副腎疾患の診断と治療の最前線 原発性アルドステロン症の診断と治療:ガイドラインと展望 第93回日本内分泌学会学術総会(2020年7月20日～8月31日、WEB開催)

柴田洋孝. 原発性アルドステロン症とMR関連高血圧:診断過程とMR拮抗薬の使い分け 第58日本腎臓学会西部学術大会(2020年10月16日、WEB開催)

柴田洋孝. シンポジウム: 原発性アルドステロン症診療の現状と課題, 第28回日本ステロイドホルモン学会学術集会(2021年2月27日、WEB開催)

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

遺伝子異常による原発性アルドステロン症に関する研究

研究分担者 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

本邦における「遺伝子異常による原発性アルドステロン症(家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症)の実態調査」を開始した。すなわち、遺伝学的検査方法の一部を確立した。さらに google form を用いて次調査を行っている。

A. 研究目的

原発性アルドステロン症は、副腎からの過剰なアルドステロンが産生により、高血圧となる疾患である。過剰なアルドステロンは全身の血管に直接働き炎症やリモデリングを引き起こす。高血圧や血管の異常は、高頻度に脳卒中や腎不全などの臓器障害を合併させる (Funder, J.W. et al. The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab, 2016. **101**(5): 1889-916.)。したがって、原発性アルドステロン症の治療では、降圧だけでは不十分であり、アルドステロン過剰の制御が重要となる。

原発性アルドステロン症は、主にアルドステロン産生腺腫、特発性アルドステロン症、および家族性アルドステロン過剰症に分類される。家族性アルドステロン過剰症はさらに1-4型に分類される (FH 1-4)。FH 1はアルドステロン合成酵素 (CYP11B2) とコルチゾールの合成酵素 (CYP11B1) のキメラ遺伝子が原因となる (Ise, T. et al. A chimeric CYP11B1/CYP11B2 gene in glucocorticoid-insuppressible familial hyperaldosteronism. Clin Endocrinol (Oxf), 2001. **55**(1): 131-4. Yokota, K. et al., Japanese family with glucocorticoid-remediable aldosteronism diagnosed by long-polymerase chain reaction. Hypertens Res, 2001. **24**(5): 589-94.)。この遺伝子産物は、プロモーター領域が CYP11B1 で、発現領域が CYP11B2 であるため、通常コルチゾールが産生される副腎側状層 (副腎皮質で最も広い領域) から過剰なア

ルドステロンが産生される。FH 2、FH 3、および FH 4 はそれぞれ chloride voltage-gated channel 2 (*CLCN2*)、potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 5 (*KCNJ5*)、および calcium voltage-gated channel subunit α 1H (*CACNA1H*) の生殖系列細胞の遺伝子変異が原因となる。さらに、てんかん発作と神経学的異常を伴う原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism with seizures and neurologic abnormalities [PASNA], calcium voltage-gated channel subunit α 1D [*CACNA1D*] 生殖系列細胞の遺伝子変異が原因) (Pinggera, A. et al. CACNA1D de novo mutations in autism spectrum disorders activate Cav1.3 L-type calcium channels. Biol Psychiatry, 2015. **77**(9): 816-22.)も報告されている。FH1-4 および PASNA は小児期・思春期発症かつ重症であることが多い。

本研究では、本邦における「遺伝子異常による原発性アルドステロン症(家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症)の実態調査」を行うことを目的とする。具体的な目的は以下の4つである。

目的 1 「遺伝子異常による原発性アルドステロン症(家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症)」の診断法を確立する。

目的 2 「遺伝子異常による原発性アルドステロン症(家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症)」の実態調査: 一次調査を行い、後、対象

となる患者には、二次調査を行う。

目的 3 「家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症」の確定診断を行う。

目的 4 「家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症」の診断基準を策定する。

B. 研究方法

実態調査を行うためには、遺伝子異常による原発性アルドステロン症(家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症)を確定診断するための検査法の確立が必要である。具体的には、*YP11B2* と *CYP11B1* のキメラ遺伝子、*CLCN2*、*KCNJ5*、*CACNA1H*、*CACNA1D* 各遺伝子の解析方法(遺伝学的検査方法)を確立する。

実態調査の一次調査は google form を用いる。診断未定の症例は上記の遺伝学的検査を用いて確定診断する。

以上の結果を参照して、遺伝学的検査法の適応、およびそれを用いた診断の診断基準を策定する。

(倫理面への配慮)

埼玉医科大学国際医療センターおよび慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認(承認番号 20170131)を得て行っている。

C. 研究結果

遺伝子異常による原発性アルドステロン症(家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症)を確定診断するための遺伝学的検査の一部を既に確立した。

日本内分泌学会、日本内分泌外科学会、日本高血圧学会、日本小児内分泌学会、および日本小児腎臓病学会に実態調査(一次調査)を依頼した。現時点で 87 名の評議員より回答を得ている。すでに、我が国においても遺伝子異常による原発性アルドステロン症(家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、

あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症)」が存在することを明らかになっている。

D. 考察

遺伝子異常による原発性アルドステロン症(家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症)」の遺伝学的検査が確立し、また我が国における実態が明らかになると期待される。最終的には診断基準を策定を目指す。

E. 結論

本邦における「遺伝子異常による原発性アルドステロン症(家族性原発性アルドステロン症、重症特発性アルドステロン過剰症、あるいは小児期・思春期発症の原発性アルドステロン症)」の実態調査を開始した。

F. 健康危険情報

なし

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

潜在性（サブクリニカル）副腎性 Cushing 症候群の診断と治療に関する研究

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代謝・内分泌内科病院教授

研究要旨

潜在性副腎性サブクリニカルクッシング症候群（SCS）の手術適応を検討する目的で、確立したレジストリデータベースを用い、SCS、顕性 CS、副腎偶発腫での心血管代謝疾患有病率を比較した。心血管疾患リスク因子を保有し、F 産生能が比較的高い SCS は早期手術すべきである。

A. 研究目的

潜在性（サブクリニカル）副腎性サブクリニカルクッシング症候群（SCS）は軽微だが、自律性のコルチゾール（F）過剰分泌を呈する疾患である。本症は顕性クッシング症候群（OCS）のような特徴的身体徴候を欠く一方で、OCS と類似した心血管疾患の合併が多いとの報告もあるが、一定した見解は得られていない。また、その手術適応についても国際的な合意は得られていない。そこで本研究では、OCS、SCS、非機能性副腎偶発腫（NFAI）における併存骨、心血管代謝疾患の有病率を比較した。

B. 研究方法

対象は難治性副腎疾患の診療の質向上と病態解明に関する研究（ACPA-J）ならびに難治性副腎疾患の診療に直結するエビデンス創出研究（JRAS）のデータベースに登録された副腎疾患患者の中から、SCS と診断されかつ比較的高い F 産生能の高いデキサメサゾン抑制試験（DST）後 $F \geq 5 \mu\text{g}/\text{dL}$ の例を SCS 群と定め、診断時の併発症有病率を OCS、NFAI 例と比較した。

（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（承認番号 20170131）。

C. 研究結果

OCS 群の骨折、骨粗鬆症、高血圧、脂質異常の併発は NF 群または SCS 群に比し高率だった。心血管疾患有

病率については、OCS の心不全が高値の傾向を示した以外、複合心血管イベント（MACE）を含め有意差はなかった。

一方、ロジスティック回帰分析での独立説明変数は、骨粗鬆症では性別、高血圧の有無、DST 後 F 値が、骨折では DST 後 F 値のみが選択され。また、DST 後 F 値は高血圧、耐糖能障害、高血圧の独立説明変数の一つであったが、心不全を除く心血管疾患については選択されなかった。

D. 考察

副腎偶発腫の心血管疾患発症を予知因子とする DST 後 F の閾値は $1.5 \sim 1.8 \mu\text{g}/\text{dL}$ と思いのほか低いとする報告が散見され、他の危険因子組み入れにより予知確度上昇するとの結果が多い。 $1 \text{ mg DST 後の } F \geq 5 \mu\text{g}/\text{dL}$ の例は心血管疾患危険因子保有リスクの高い一群だが、手術による F 過剰是正が心血管疾患の発症・進展防止につながるかは明らかでない。

E. 結論

DST 後 $F \geq 5 \mu\text{g}/\text{dL}$ の SCS では、手術の直接的な心血管疾患発症・進展予防効果は低い可能性があるが、そのリスク因子改善は期待できるため、リスク因子を保有している場合は手術を推奨、提案すべきである。

今後も継続して、AMED 難治性疾患実用化研究事業研究班、国際医療研究開発研究班と共に構築したデータベース・レジストリの更新・維持して、本症の実態調査・疫学研究を発展させる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

方波見卓行。第 30 回臨床内分泌代謝 Update、Meet
The Expert 副腎性 Subclinical Cushing 症候群の手術適
応日本内分泌学会雑誌 96(2):447、2020.

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

褐色細胞腫・パラングリオーマの診療ガイドライン改訂に関する研究

研究分担者 田辺 晶代 国立国際医療研究センター病院糖尿病内分泌代謝科医長

研究分担者 成瀬 光栄 医療法人医仁会武田総合病院内分泌センター長

研究要旨

平成 30 年に策定した「褐色細胞腫・パラングリオーマの診療ガイドライン 2018」の改訂、重症度策定、英文化の準備作業、およびレジストリシステムの症例を用いてガイドライン 2018 で示した診断基準の検証に向けた作業を行った。

A. 研究目的

分担研究として褐色細胞腫・パラングリオーマを担当した。褐色細胞腫は代表的な内分泌性高血圧症である。放置すると致死的不整脈を生じることから早期診断・早期治療が重要である。診断の契機は高血圧、動悸、副腎偶発腫瘍などであるが、稀少疾患であることから内分泌医のみならず、他領域の診療を専門とする医師にとって有用な診断基準、診療ガイドラインの策定が必要である。本研究では、平成 21 年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の作成研究班(PHEO-J)」(主任研究者 成瀬光栄)により作成された「褐色細胞腫診療指針 2012」の改訂作業を日本内分泌学会臨床重要研究課題委員会と共同で行い、さらに、AMED 難治性副腎疾患研究班、国立国際医療研究センター研究開発事業と合同で症例レジストリ構築を行うことを目的とした。

さらに、国際医療研究開発費(国立国際医療研究センター)難治性および悪性副腎疾患の疾患コホート形成と診療の質向上に資するエビデンス創出(ACPA-J)研究、AMED 研究「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」で構築された疾患レジストリと連携する。

B. 研究方法

本年度は平成 30 年に策定した「褐色細胞腫・パラングリオーマの診断ガイドライン 2018」の改訂、重症度策定のためのエビデンス収集作業、英文化に向けた各章のス

テートメント・エビデンス文章の短縮化作業を行った。さらに日本医療研究開発機構(AMED)研究費(難治性疾患実用化研究事業)「難治性副腎疾患の診療に直結するエビデンス創出」研究班と国立国際医療研究センター国際医療研究開発研究班と共同で運営しているレジストリシステムの症例を用いて、診断ガイドライン 2018 で示した診断基準の検証を行う準備を開始した。さらに、診療の質の向上を目的として、現行の診療における問題点を検討した。

(倫理面への配慮)

慶應義塾大学医学部医学部倫理委員会の承認のもと行った(承認番号 20170131)。

C. 研究結果

《重症度》重症度はカテコラミン過剰の程度、カテコラミン過剰に伴う上昇の程度、合併症の程度を加味して策定されることが望ましい。他のホルモン過剰症の重症度との齟齬がないことも重要である。これらを踏まえて重症度分類(案)を作成した。今後レジストリシステムに登録された症例を用いてそれぞれの重症度に該当する症例数を確認し、妥当性を検証する必要がある。

《英文化》英文化に向けてガイドライン2018から特に重要な項目の抽出、各章のステートメント・エビデンス文章の短縮化作業を継続中である。

《診療ガイドライン》2022年のガイドライン改訂をめざし、2019年4月以降に保険適用となった、血中遊離メタネフリン測定、カテコラミン合成阻害薬に関するエビデンスが収集

された。今後、改訂のための執筆作業を継続する。

《現行の診療における問題点》

診療の障碍となる問題点として遺伝子検査、造影CT検査を抽出した。欧米の診療ガイドラインでスタンダードな検査に位置づけられる遺伝子検査、造影CT検査であるが、本邦では遺伝子検査は保険適用がなく、造影CT検査は造影剤添付文書に原則禁忌と記載されおり施行が困難である。今後、本邦での現状を調査することとなった。

さらに難治性および悪性副腎疾患の疾患コホート形成と診療の質向上に資するエビデンス創出(ACPA-J)研究、AMED研究「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」で構築された疾患レジストリと連携し、症例数、臨床経過、診療実態の把握を行っている。なおこの連携は本研究の全期間を通じて行う。

D. 考察

ガイドラインの普及によりわが国での診療の均てん化が期待できる。今後もガイドラインの継続的な改訂のための実態調査およびエビデンスの収集が必要である。さらに診療の質の向上のため、本邦における診療の問題点解決への取り組みが必要である。

E. 結論

「褐色細胞腫・パラガングリオーマの診療ガイドライン2018」の改訂、重症度策定、英文化の準備作業、およびレジストリシステムの症例を用いてガイドライン 2018 で示した診断基準の検証に向けた作業を行った

F. 健康危険情報

なし

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

(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

副腎偶発腫の診療ガイドライン作成に関する研究

研究分担者 上芝 元 東邦大学医学部内科学糖尿病・代謝・内分泌分野教授

研究要旨

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った。さらに、日本泌尿器科学会、日本内分泌外科学会、日本内分泌学会と連携し、国内外のエビデンスを収集したうえで診療ガイドライン(案)作成の準備を開始した。すなわち日本内分泌学会の臨床重要課題に採択された。

A. 研究目的

副腎偶発腫についての国内外のエビデンスを収集し診療ガイドラインを作成する。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。日本内分泌学会の臨床重要課題に申請を行う。

B. 研究方法

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データを使用する。日本泌尿器科学会、日本内分泌外科学会、日本内分泌学会と連携し、国内外のエビデンスを収集したうえで診療ガイドラインを作成する。その準備段階として、日本内分泌学会の臨床重要課題に申請する。

(倫理面への配慮)

慶應義塾大学医学部医学部倫理委員会の承認のもと行った(承認番号 20170131)。

C. 研究結果

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

瘍を合併する頻度は高く、早期より積極的な疾患管理が必要である(昨年度 Endocrine Journal に first report を掲載した:A nationwide survey of adrenal incidentalomas in Japan: the first report of clinical and epidemiological features. Ichijo T, et al. Endocr J. 2020 Feb 28;67(2):141-152.)。

日本泌尿器科学会からは副腎腫瘍取扱い規約が発行されている。また日本内分泌外科学会からは内分泌非活性副腎腫瘍診療ガイドラインの発行が準備中である。日本内分泌学会の臨床重要課題に採択された。

D. 考察

日本内分泌学会の臨床重要課題に採択されたことから、今後診療ガイドライン作成に向け、CQ 作成や包括的文献レビューを予定する。

E. 結論

副腎偶発異種が日本内分泌学会の臨床重要課題に採択された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

上芝元, 一城貴政:副腎腫瘍の疫学. 別冊日本臨床 内分泌腺腫瘍(第2版):557-565, 2020

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

両側副腎皮質大結節性過形成の診断基準、診療指針の作成に関する研究

研究分担者 宗 友厚 川崎医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科教授
研究分担者 田邊 真紀人 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科准教授
研究分担者 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教授
研究分担者 笹野 公伸 東北大学医学部病理診断学分野教授

研究要旨

両側副腎皮質大結節性過形成 (bilateral macronodular adrenal hyperplasia, BMAH) の診断基準・診療指針の作成にむけて、診断基準(案)の作成・修正中である。日本医療研究開発機構研究費(AMED)(難治性疾患実用化研究事業)「難治性副腎疾患の診療に直結するエビデンス創出」研究班との合同レジストリを開始した。

A. 研究目的

両側副腎皮質大結節性過形成 (bilateral macronodular adrenal hyperplasia BMAH) の診断基準・診療指針を作成する。

B. 研究方法

疾患の定義自体が最も問題となる点と思われたため、診断基準(案)の作成および修正に取り組む。

(倫理面への配慮)

慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認のもとに行っている(承認番号 20170131)。

C. 研究結果

BMAH 診断基準(資料 11)を作成中である。さらに、日本医療研究開発機構研究費(AMED)(難治性疾患実用化研究事業)「難治性副腎疾患の診療に直結するエビデンス創出」研究班との合同レジストリを開始した。

D. 考察

BMAH の成因研究の進歩は目覚ましいものがある。ARMC5 変異が高頻度に見出されることが明らかになっているが、種々の G 蛋白共役型受容体(G protein-coupled receptors, GPCRs) の異所性・正所性過剰発現や

cAMP/PKA シグナル経路の恒常的活性化につながるGNAS 変異等も報告されている。このような変異と臨床型の関係性が今後の課題である。また頻度は高くない疾患とは云え、症例報告や個々の症例の治療経過なども臨床的に重要と考えられる。最終的にグループとして、診療指針に関するコンセンサスステートメントの作成を行う予定である。今後は、診断基準(案)の修正を進めるとともに、日本医療研究開発機構研究費(AMED)(難治性疾患実用化研究事業)「難治性副腎疾患の診療に直結するエビデンス創出」研究班との合同レジストリを用い、本邦での診療実態の解析、臨床症状、合併症、治療についての解析、予後などの点を明らかにしていく必要があると考えている。

E. 結論

両側副腎皮質大結節性過形成(BMAH)の診断基準や診療指針の作成を目的として、診断基準(案)の作成に取り掛かった。AMED「難治性副腎疾患の診療に直結するエビデンス創出」研究班との合同レジストリを開始した。

F. 健康危険情報

なし

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

（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

資料 11

両側性大結節性副腎皮質過形成 (BMAH; bilateral macronodular adrenal hyperplasia) 診断基準 (案) (version 3)

【診断基準】 (案)

1. 画像診断 (注 1)
両側副腎の多発結節を伴う腫大
2. 症候
コルチゾール過剰分泌の程度により潜在性～顕性の Cushing 症候群 (副腎性)
3. 内分泌学的検査
(1)血中コルチゾール正常～高値で血漿 ACTH 相対的低値～低値、いずれも日内変動なし、(2)尿中遊離コルチゾール排泄正常～増加、(3)デキサメサゾン抑制試験でコルチゾール分泌抑制なし、(4) ACTH 試験陽性 (コルチゾール過大反応)、(5)CRH 試験陰性 (ACTH 上昇せず)、(6)血中 DHEA-S 低値
4. 病理学的特徴 (注 2)
マクロ的に大小不同の淡黄色副腎皮質結節が多発し、非結節部は萎縮。ミクロ的に比較的大型の淡明皮質細胞から構成される細胞群の中に小型の副腎皮質細胞の集塊を認める。Ki67/MIB-1 標識率 1～2% で細胞増殖能は低い。17 α -hydroxylase は小型細胞のみ、3 β -hydroxysteroid dehydrogenase は大型細胞に存在するなどステロイド合成酵素の発現パターンは非生理的で、細胞あたりのステロイド合成能は高くない。
5. 関連合併症 (注 3)
副腎外に腫瘍性病変を合併する頻度が高い。
6. 除外規定 (鑑別診断) (注 4)
両側副腎腺腫、ACTH 依存性結節性過形成

(注 1) 副腎シンチグラフィーで両側副腎への取り込み増強

(注 2) 種々の G 蛋白共役型レセプターの異所性発現或は正所性過剰発現が見られる。癌抑制遺伝子と想定される *ARMC5* (アルマジロリピート含有蛋白 5) の胚細胞変異並びに体細胞変異 (結節内) が半数例に検出される。

(注 3) 乳がん、大腸癌、甲状腺癌・腺腫、子宮がん、副甲状腺腫瘍、肺がん、膵 NET、など

(注 4) 症候は異なるが形態的にマイルドな副腎皮質過形成を来たしうる、多発性内分泌腺腫症 (MEN) I 型、*GNAS1* 変異による McCune-Albright 症候群、*APC* 変異による家族性大腸腺腫症、フマル酸ヒドラターゼ変異による遺伝性平滑筋腫症・腎細胞癌症候群、も鑑別対象となる。

診断の基準

確実例：すべてを満たすもの

臨床診断例：1、2、3、6を満たすもの

副腎クリーゼに関する研究

研究分担者 大月 道夫 大阪大学大学院医学系研究科准教授
研究分担者 武田 仁勇 浅ノ川総合病院糖尿病内分泌センターセンター長
研究分担者 曾根 正勝 聖マリアンナ医科大学医学部教授
研究分担者 西山 充 高知大学教育研究医療学系臨床医学部門教授
研究分担者 田島 敏広 自治医科大学医学部教授
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
研究分担者 前田 恵理 秋田大学大学院医学系研究科准教授

研究要旨

本邦成人における副腎クリーゼの実態を明らかにするための調査票の修正を行った。副腎クリーゼに対するヒドロコルチゾン自己注射が保険収載された。

A. 研究目的

本邦成人における副腎クリーゼの実態を明らかにする。さらに副腎クリーゼに対するヒドロコルチゾン自己注射を保険収載する。

B. 研究方法

本邦成人における副腎クリーゼの実態調のための調査票を用い、本研究班班員への調査を行い、調査票の修正を行う。副腎クリーゼに対するヒドロコルチゾン自己注射の保険収載を本研究班・日本内分泌学会・日本小児内分泌学会合同で申請した。

(倫理面への配慮)

慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得て行った（承認番号 20170131）。

C. 研究結果

本邦成人における副腎クリーゼの実態調のための調査票の修正を行った。令和 2 年 4 月に副腎クリーゼに対するヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム製剤が在宅自己注射可能薬として保険で認められた。

D. 考察

本邦成人における副腎クリーゼの実態調のための調査票の修正が終了したことにより、全国調査の準備がほぼ整った。副腎クリーゼに対するヒドロコルチゾン自己注射が保険収載され、患者家族の QOL が改善した。

E. 結論

本邦成人における副腎クリーゼの実態調のための調査票の修正を行った。副腎クリーゼに対するヒドロコルチゾン自己注射が保険収載された。

F. 健康危険情報

なし

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

(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

副腎ホルモン産生異常に関する研究1 診断に必要なだが保険収載されていない臨床検査に関する研究

研究分担者 高橋 克敏 公立昭和病院代謝内科担当部長
研究分担者 鹿島田 健一 東京医科歯科大学発生発達病態学講師

研究要旨

副腎ホルモン産生異常症の保険未承認の臨床検査では、21-水酸化酵素欠損症(21-OHD)に対する17 α -ヒドロキシprogesteron (17-OHP)の必要性が最も高い。そこで、新規17-OHP測定キットの体外診断薬承認に向けての臨床研究に協力した。体外診断医薬品として17-OHP新規測定キット(17-OH progesteron ELISA「DP」)をPMDAに申請後、2020年12月、17-OHPが承認・保険適応となった(保険点数213点)。副腎ホルモン産生異常症に関する未承認・適応外・禁忌の医薬品・医療機器の予備調査も実施中である。

A. 研究目的

副腎ホルモン産生異常を呈する難治性副腎疾患の診療には、臨床検査による正確な診断と病態把握が不可欠だが、本邦では保険未収載の検査が少なくない。我々は本研究班の全国調査から、「本邦では、21-水酸化酵素欠損症(21-OHD)に対する17 α -ヒドロキシprogesteron (17-OHP)の必要性が最も高い」ことを明らかにした。今年度の目標は、17-OHP保険収載のための臨床研究を行うこと、また、副腎ホルモン異常症の診療に必要なだが未承認・適応外・禁忌の医薬品・医療機器の予備調査を行うことである。

B. 研究方法

1. 17-OHP測定キットの臨床研究

体外医薬品の承認を目指した17-OHP測定キット(#KAP1401)の臨床試験(下記注1参照)に参加し、PMDAへの申請に協力した。臨床試験の目的は、「既承認品との関連データ」の作成で、既承認品は「17-OHP D-ELISA”栄研”II」(栄研化学)である。(注1: DENISファーマ社[旧セティ株式会社]が、DIAsource社製の17-OHP測定キット[#KAP1401]を用いた臨床試験を、東京医科歯科大学小児科、および東京都予防医学協会との共同研究のもとに実施した)

2. 副腎ホルモン異常症に必要な未承認・適応外・禁忌の医薬品の調査(体外診断薬を除く)

予備調査表を作成し(資料12および13)、電子メールによる班員対象アンケート調査を実施した。ガイドライン記載が望まれる項目は関係者に周知した。

(倫理面への配慮)

血清17 α -OHP測定キット(KAP1401)の臨床試験は、東京医科歯科大学倫理委員会で、班員対象アンケート調査は、慶應義塾大学医学部(承認番号20170131)および公立昭和病院の倫理委員会で、各々承認済みである。

C. 研究結果

1. 17-OHP測定キットの保険収載

東京医科歯科大学通院中の21-水酸化酵素欠損症患者(0歳-35歳)から、合計81血液検体(男性47検体、女性34検体)を採取し、既存の濾紙血17-OHPと#KAP1401との整合性を21OHD患者検体で確認した。17-OHP濃度は、比較的低値から著明高値まで幅広い検体であり、既承認品との良好な相関が得られた(R=0.971)。

2. 副腎ホルモン異常症に必要な未承認・適応外・禁忌の医薬品の調査(体外診断薬を除く)

結果は現在解析中だが、診療ガイドライン改定作業が

最終段階にある原発性アルドステロン症 (PA) についての指摘 (MR 拮抗薬と K 製剤の併用) については、PA ガイドライン作成委員長に情報共有し、ガイドラインへの記載を検討中である。

D. 考察

今回、鹿島田らが協力した 17-OHP 測定キットの臨床研究結果を用いて DENIS ファーマ株式会社が体外診断薬医薬品として PMDA に申請し、2020 年 12 月 2 日に承認、12 月 31 日に 17-OH プログステロン ELISA「DP」が保険適用となった。我々は本研究班の全国調査から、本邦における副腎ホルモン産生異常症の保険未承認臨床検査では、17-OHP の必要度が最も高いことを明らかにしており、今回の保険承認は、21OHD 患者と内分泌専門医双方にとっての吉報である。

一般に、本邦で臨床的有用性の高い検査が保険未収載の理由として、①疾患の稀少性 (採算や検体不足の問題)、②医師のコンセンサス不足 (ガイドラインへの記載を含む)、③検査会社や検査施設の問題、などが考えられる。今回、17-OHP が保険収載された理由として、①の検体不足は鹿島田らの協力で解消され、②は本研究班と小児内分泌学会性分化・副腎疾患委員会が協力して行った全国調査により解消され、③は DENIS ファーマ株式会社により解消された。既に本研究班でおこなった全国調査により明らかとなった臨床的有用性の高い保険未収載検査である、尿ステロイドプロファイル、唾液コルチゾール、抗副腎皮質抗体についても、保険収載を目指し、このような対応が必要である。

「副腎ホルモン異常症に必要な未承認・適応外・禁忌の医薬品 (体外診断薬を除く)」については予備調査結果の解析中だが、必要に応じて、まず本邦ガイドラインに反映させるなどの作業が必要である。今後は、現状・課題・問題点を抽出・整理し、具体的に、医薬品あるいは検査自体の課題・国内外ガイドラインでの推奨・国内申請動向・測定可能施設・侵襲度・代替検査・海外実施状況・国内関連研究班の動向を調査する。これらを踏まえて、関連学会と連携し全国調査を実施し、優先度の高い順に保険収載を目指す。

E. 結論

新規 17-OHP 測定キットの臨床研究に協力し、体外診断医薬品として PMDA に申請後、2020 年 12 月、17-OHP が承認・保険適応となった。また、副腎ホルモン産生異常症に関する未承認・適応外・禁忌の医薬品・医療機器の予備調査を実施中である。

F. 健康危険情報

なし

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

(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

資料 12 班員対象アンケートに用いた予備調査表

■目的

副腎ホルモン産生異常症の診断や治療に必要なだが、我が国で現時点において、「未承認、適応外や禁忌となっている医薬品の実態」は必ずしも明らかではありません。このような「医薬品における齟齬の解消」を最終目標に、全国の専門施設の実態調査の予備調査として、副腎疾患のエキスパートの意見収集を目的に本研究班の班員の皆様を対象にアンケート調査を行わせていただきます。

今回の調査するのは、「内用薬・外用薬・検査薬（画像診断等）」です（前回調査した“保険未承認の臨床検査”に用いる体外診断薬は除きます）。

皆様の貴重なご意見を賜りたく、ご協力を宜しくお願いいたします。

■対象疾患

1. 指定難病

先天性副腎皮質酵素欠損症（指定難病 81）

先天性リポイド過形成症

3β-水酸化ステロイド脱水素酵素（3β-HSD）欠損症

21-水酸化酵素欠損症

11β-水酸化酵素欠損症

17α-水酸化酵素欠損症

P450 オキシドレダクターゼ（POR）欠損症

アルドステロン合成酵素欠損症

アジソン病（指定難病 83）

カーニー複合（指定難病 232）

ACTH 不応症（指定難病 237）

2. その他の副腎ホルモン産生異常症

原発性アルドステロン症

クッシング症候群

副腎偶発腫

褐色細胞腫

両側副腎皮質大結節性過形成

副腎皮質がん

■方法

1. 対象疾患は上記疾患を中心とします。エキスパートオピニオンとしての記載（可能であれば、施設としての実態）を、本研究班の班員を対象として、電子メールによるアンケート調査として依頼します。
2. 調査項目は、「医薬品名、適応外・禁忌・未承認の区分、使用内容（対象疾患を含む）、使用頻度、エビデンス（ガイドラインや使用に関する報告）、コメント、リスクマネジメント委員会等の承認」です。
（記載例を添付します；資料 15-3 参照）
3. 自由記載欄を設けて、皆様の忌憚のないご意見も募ります。
4. 各医薬品の必要度などについては、この調査結果を踏まえて、あらためて調査を行う可能性があります。

資料 13 班員対象アンケートに用いた記載例および回答欄

①医薬品リスト（例）

医薬品名	適応外・禁忌・未承認の区分	対象疾患と使用内容	使用頻度	エビデンス（ガイドラインや使用に関する報告）	コメント（解説、保険収載に向けて国内外の動向など）	リスクマネジメント委員会等の承認（あれば）
セララ®とカリウム製剤	禁忌	原発性アルドステロン症に対するセララ®とカリウム製剤の併用（併用禁忌）	多数		原発性アルドステロン症患者に対し、セララ®のみで低 K 血症が管理できない場合、カリウム製剤を併用することがある。	あり
ミネプロ®とカリウム製剤	禁忌	原発性アルドステロン症に対するミネプロ®とカリウム製剤の併用（併用禁忌）	多数		原発性アルドステロン症患者に対し、ミネプロ®のみで低 K 血症が管理できない場合、カリウム製剤を併用することがある。	あり
カプトプリル	適応外	原発性アルドステロン症の診断検査	多数	わが国の原発性アルドステロン症の診療に関するコンセンサス・ステートメント（21 頁）、高血圧治療ガイドライン 2019（187 頁）など		なし
コートリル	適応外	クッシング症候群の治療	1,2 人/年		クッシング症候群に対するメトピロン＋コートリルの投与。メトピロンで副腎不全となりやすいのでコートリルを補充する。	あり
（非イオン系）ヨード造影剤	禁忌	褐色細胞腫の画像診断	年 3～4 回	褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018（11-12 頁）、Ann Intern Med. 2009;150:27-32.		あり
ヨーベンシアニン I-131 (lobenguane I 131)	未承認	悪性褐色細胞腫の治療		NCCN ガイドライン	富士フイルム（第 3 相試験終了）→保険収載申請中	
EDP-mitotane	適応外	副腎皮質がんの治療	1,2 人/年	ESE ガイドライン（2018）		あり

②医療機器リスト（例）

医療機器名	適応外・禁忌・未承認の区分	対象疾患と使用内容	使用頻度	エビデンス（ガイドラインや使用に関する報告）	コメント（解説、保険収載に向けて国内外の動向など）	リスクマネジメント委員会等の承認（あれば）

回答欄

①医薬品リスト

医薬品名	適応外・禁忌・未承認の区分	対象疾患と使用内容	使用頻度	エビデンス（ガイドラインや使用に関する報告）	コメント（解説、保険収載に向けて国内外の動向など）	リスクマネジメント委員会等の承認（あれば）

②医療機器リスト

医療機器名	適応外・禁忌・未承認の区分	対象疾患と使用内容	使用頻度	エビデンス（ガイドラインや使用に関する報告）	コメント（解説、保険収載に向けて国内外の動向など）	リスクマネジメント委員会等の承認（あれば）

③自由記載欄：皆様のご提案やご意見を募ります。

副腎ホルモン産生異常に関する研究2 遺伝子診断システム

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
研究分担者 勝又 規行 国立成育医療研究センター研究所子内分泌研究部上級研究員
研究分担者 向井 徳男 旭川赤十字病院小児科部長
研究分担者 高橋 克敏 公立昭和病院代謝内科担当部長
研究分担者 石井 智弘 慶應義塾大学医学部小児科学教室准教授
研究分担者 鹿島田 健一 東京医科歯科大学小児科講師

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遺伝子の解析を継続している。本年度の解析総数はおよそ60例であった。

A. 研究目的

本研究班はすでに副腎ホルモン産生異常症のうち、単一遺伝子病に該当する23疾患の責任遺伝子を解析するシステムを確立している。本年度も引き続き、このシステムを継続運用することを目的とした。

B. 研究方法

すでに、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している。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)

慶應義塾大学医学部倫理委員会、自治医科大学ヒトゲノム遺伝子解析研究倫理委員会、国立成育医療研究センター倫理委員会の承認に基づいて行った(慶應義塾大学医学部倫理委員会承認番号 20170131)。

C. 研究結果

本年度も以下の23遺伝子解析の運用を継続した。
CYP21A2, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17A1, HSD3B2, POR, STAR, CDKN1C, GPX1, MCM4, NR0B1, SAMD9, PRKARIA, AAAS, MC2R, MRAP, NNT, TXNRD2, NR3C2, WNK1, WNK4, ABCD1

本年度は全国からおよそ60例の遺伝子診断の依頼を受け、実際に解析した。

D. 考察

23疾患の責任遺伝子を解析するシステムの継続運用が可能であった。

E. 結論

副腎ホルモン産生異常症のうち23疾患の責任遺伝子を解析するシステムを継続運用した。

F. 健康危険情報

なし

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

（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

副腎ホルモン産生異常に関する研究 3 普及と啓発

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

副腎ホルモン産生異常に関する国民・患者・一般医師を対象とした普及と啓発を行った。

A. 研究目的

副腎ホルモン産生異常に関する、国民・患者・一般医師を対象とした普及と啓発を目的とする。

B. 研究方法

研究代表者が市民公開講座を開催した。ホームページの改訂に着手した。

（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（承認番号 20170131）。

C. 研究結果

2020年12月20日（日）に副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班第9回市民公開講をwebで開催した（資料14）。参加者は50名強であった。さらにホームページの改訂を行っている。

D. 考察

市民公開講座により、国民・患者・一般医師に副腎ホルモン産生異常に関する普及と啓発を行うことができた。ホームページの改訂については次年度の課題である。

E. 結論

副腎ホルモン産生異常に関する国民・患者・一般医師を対象とした普及と啓発を行った。

F. 健康危険情報

なし

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

（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

資料14 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班

第9回市民公開講座

【下垂体・副腎疾患Q&A】

〈参加費無料〉

日時：2020年12月20日（日）10：00～12：00（予定）

Web開催

【講演】

「備えあれば患いなし ～ヒドロコルチゾン自己注射のコツ～」

石井智弘（慶應義塾大学医学部小児科学教室）

「COVID-19 と副腎疾患」

栗原勲（慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科）

【下垂体・副腎疾患Q&A】

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 栗原勲

慶應義塾大学医学部 小児科学教室 准教授 石井智弘

慶應義塾大学医学部 小児科学教室 教授 長谷川奉延

主催：副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班

（事務局）慶應義塾大学医学部 小児科学教室

(連絡先) 長谷川奉延 thaseg@keio.jp

Zoom ミーティングは以下の通りです。

トピック: Zoom meeting invitation - 副腎班 市民公開講座

時間: 2020 年 12 月 20 日 09:45 AM 大阪、札幌、東京

Zoom ミーティングに参加する

<https://keio-univ.zoom.us/j/83845907072?pwd=SnUvK0ZtTkw3VUhocWViSTBpdGdrZz09>

ミーティング ID: 838 4590 7072

パスコード: 629252

SIP で参加

83845907072@zoomcrc.com

H.323 で参加

162.255.37.11 (米国西部)

162.255.36.11 (米国東部)

115.114.131.7 (インドのムンバイ)

115.114.115.7 (インドのハイデラバード)

213.19.144.110 (オランダ、アムステルダム)

213.244.140.110 (ドイツ)

103.122.166.55 (オーストラリア)

149.137.40.110 (シンガポール)

64.211.144.160 (ブラジル)

69.174.57.160 (カナダ)

207.226.132.110 (日本)

パスコード: 629252

ミーティング ID: 838 4590 7072

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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

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
柴田洋孝	副腎疾患	岡庭豊	イヤート 2021内科・外 科編第30版	メディッ クメディ ア	東京	2020	66-86
柴田洋孝	内分泌疾患を理解 するためのポイント	矢崎義雄	新臨床内科学 第10版	医学書院	東京	2020	834-840
柴田洋孝	アジソン病、急性副 腎不全(副腎クリー ゼ)	福井次矢、 高木誠、小 室一成	今日の治療指 針2021	医学書院	東京	2021	804-805
柴田洋孝	クッシング症候群	福井次矢、 高木誠、小 室一成	今日の治療指 針2021	医学書院	東京	2021	823-824
柴田洋孝	副腎疾患	医療情報科 学研究所	Year note T OPICS 2021- 2022 内科・外 科疾患 11th edition 2021	南江堂	東京	2021	26-30
方波見卓行	Cushing症候群	矢崎義雄	新臨床内科学 第10版	医学書院	東京	2020	912-916
方波見卓行, 川名部新	副腎および関連疾 患 総論 画像検査 の概要	平田結喜緒	内分泌画像検 査・診断マニ ュアル 改訂第2 版	診断と治 療社	東京	2020	151-154
方波見卓行, 松葉怜	Subclinical Cushi ng症候群 副腎CT ・MRI	平田結喜緒	内分泌画像検 査・診断マニ ュアル 改訂第2 版	診断と治 療社	東京	2020	160-161
方波見卓行, 中川朋子	Subclinical Cushi ng症候群 副腎シン チグラフィ	平田結喜緒	内分泌画像検 査・診断マニ ュアル 改訂第2 版	診断と治 療社	東京	2020	162-163
方波見卓行, 久保ゆい	PMAH 副腎CT・M RI	平田結喜緒	内分泌画像検 査・診断マニ ュアル 改訂第2 版	診断と治 療社	東京	2020	164-165

方波見卓行, 山本雄太郎	PMAH副腎シンチグラフィ	平田結喜緒	内分泌画像検査・診断マニュアル 改訂第2版	診断と治療社	東京	2020	166-167
方波見卓行	原発性アルドステロン症	福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針2021	医学書院	東京	2020	821-822
宗 友厚	アジソン病・急性副腎不全 (副腎クリーゼ)	福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針2021年版	医学書院	東京	2021	820-821
大月道夫	原発性アルドステロン症. 内分泌疾患.	福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針2020年版	医学書院	東京	2020	805-806
大月道夫	4 急性副腎不全. 副腎・髄質疾患. 第7章 内分泌疾患.	矢崎義雄	新臨床内科学 第10版	医学書院	東京	2020	922-924
曾根正勝	原発性アルドステロン症:疫学と診断の最前線	楽木宏実	高血圧学 (下)	日本臨牀社	東京	2020	317-322
大月道夫	4 急性副腎不全. 副腎・髄質疾患. 第7章 内分泌疾患.	矢崎義雄	新臨床内科学 第10版	医学書院	東京	2020	922-924

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
棚橋祐典 他	本邦における21 水酸化酵素欠損症の予後調査	日本内分泌学会雑誌第29回臨床内分泌代謝Update Proceedings	Vol. 96 Suppl. Update Jul 2020	1-4	2020
Yatsuga S, Amano N, Nakamura-Utsunomiya A, Kobayashi H, Takasawa K, Nagasaki K, Nakamura A, Nishigaki S, Numakura C, Fujiwara I, Minamitani K, Hasegawa T, Tajima T.	Clinical characteristics of cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: a nationwide survey in Japan.	Endocrine Journal	67	853-857	2020
田島敏広.	周産期の薬. 副腎過形成・低形成、副腎皮質機能低下症	周産期医学 (増刊号)	50	659-661	2020
田島敏広.	先天性副腎過形成症	遺伝子医学	31	91-97	2020

Matsuoka K, Sato Y, Hoshi S, Koguchi T, Ogawa S, <u>Ishii T</u> , Haga N, <u>Hasegawa T</u> , Kojima Y.	Congenital lipoid adrenal hyperplasia: Immunohistochemical study of testosterone synthesis in Leydig cells.	IJU Case Rep	23	149	2020
<u>Ishii T</u> , <u>Tajima T</u> , <u>Kashimada K</u> , <u>Mukai T</u> , <u>Tanahashi Y</u> , <u>Katsumata N</u> , Kanno J, Hamajima T, Miyako K, Ida S, <u>Hasegawa T</u> .	Clinical features of 57 patients with lipoid congenital adrenal hyperplasia: criteria for nonclassical form revisited.	J Clin Endocrinol Metab	105	dgaa557	2020
Matsuoka K, Sato Y, Hoshi S, Koguchi T, Ogawa S, <u>Ishii T</u> , Haga N, <u>Hasegawa T</u> , Kojima Y.	Congenital lipoid adrenal hyperplasia: Immunohistochemical study of testosterone synthesis in Leydig cells.	IJU Case Rep	23	149	2020
Gau M, Konishi K, Takasawa K, Nakagawa R, Tsuji-Hosokawa A, Hashimoto A, Sutanani A, <u>Tajim T</u> , <u>Hasegawa T</u> , <u>Ishii T</u> , <u>Kashimada K</u> .	The progression of salt-wasting and the body weight change during the first 2 weeks of life in classical 21-hydroxylase deficiency patients.	Clinical endocrinology (Oxford)	94(2)	229-236.	2021
鹿島田健一.	先天性副腎過形成症の新生児マススクリーニングの現状とその課題	日本小児科学会雑誌	125(1)	11-23.	2021
齋藤洋子, 鹿島田健一.	[必携]専攻医と指導医のための新生児診療到達目標 疾患別到達目標 代謝内分泌疾患 先天性副腎過形成症	周産期医学	50(4)	684-687.	2020
<u>Nishimoto K</u> , Umakoshi H, Seki T, Yasuda M, Araki R, <u>Otsuki M</u> , <u>Katabami T</u> , <u>Shibata H</u> , Ogawa Y, Wada N, <u>Sone M</u> , Okamura S, Izawa S, Miyachi S, Yoshimoto T, Tsuiki M, <u>Naruse M</u> , JRAS Study Group	Diverse pathological lesions of primary aldosteronism and their clinical significance.	Hypertens Res		In press	2021

Fujii Y, <u>Takeda Y</u> , <u>Kurihara I</u> , Itoh H, <u>Katabami T</u> , Ichijo T, Wada N, Shibayama Y, Yoshimoto T, Ogawa Y, Kawashima J, <u>Sone M</u> , Inagaki N, Takahashi K, Watanabe M, Matsuda Y, Kobayashi H, <u>Shibata H</u> , Kamemura K, <u>Otsuki M</u> , Yamamoto K, Ogo A, Yanase T, Okamura S, Miyauchi S, Fujita M, Suzuki T, Umakoshi H, Ogasawara T, Tsuiki M, <u>Naruse M</u> :JPAS Study Group.	Historical changes and between-facility differences in adrenal venous sampling for primary aldosteronism in Japan.	J Hum Hypertens	4	34-42	2020
<u>Satoh E</u> , Ito S, Itoh H, Rakugi H, <u>Shibata H</u> , Ichihara A, Omura M, <u>Takahashi K</u> , Okuda Y, Iijima S.	Efficacy and safety of esaxerenone (CS-3150), a newly available nonsteroidal mineralocorticoid receptor blocker, in hypertensive patients with primary aldosteronism.	Hypertens Res	44(4)	464-472	2021
Yoshida Y, Yoshimura S, Kinoshita M, Ozeki Y, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, <u>Shibata H</u> .	Oral Salt Loading Test is Associated With 24-Hour Blood Pressure and Organ Damage in Primary Aldosteronism Patients.	J Endocr Soc.	4(10)	bvaa116	2020
Yoshida Y, Yoshida R, <u>Shibata K</u> , Ozeki Y, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, <u>Shibata H</u> .	Quality of life of primary aldosteronism patients by mineralocorticoid receptor antagonists.	J Endocr Soc	5(4)	bvab020	2021
Ozeki Y, Tanimura Y, Nagai S, Nomura T, Kinoshita M, Shibuta K, Matsuda N, Miyamoto S, Yoshida Y, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Kambara K, <u>Shibata H</u> .	Development of a new chemiluminescent enzyme immunoassay using a two-step sandwich method for measuring aldosterone concentrations.	Diagnostics	11	433	2021
吉田雄一、 <u>柴田洋孝</u> .	原発性アルドステロン症の薬物療法 MR拮抗薬を中心に	Medical Practice	37	115-120	2020
光富沙耶佳、 <u>柴田洋孝</u> .	二次性高血圧	臨床と研究	97	83-90	2020
<u>柴田洋孝</u>	内分泌性高血圧	日本臨床	78	321-327	2020
吉田雄一、 <u>柴田洋孝</u> .	副腎腫瘍における画像診断	腎臓内科	11	279-289	2020

工藤明子、鈴木美穂、柴田洋孝	ミネラルコルチコイド抑制と健康長寿	糖尿病・内分泌代謝科	50	184-189	2020
光富沙耶佳、柴田洋孝	見逃してはいけない副腎系の異常	循環器内科	87	714-719	2020
工藤明子、鈴木美穂、柴田洋孝	ミネラルコルチコイド抑制と健康長寿	糖尿病・内分泌代謝科	50	184-189	2020
光富沙耶佳、柴田洋孝	見逃してはいけない副腎系の異常	循環器内科	87	714-719	2020
吉田雄一、柴田洋孝	内分泌領域における高血圧学の現状と展望	日本臨床	78 Suppl 1	97-104	2020
吉田雄一、柴田洋孝	食塩感受性高血圧update	循環器内科	88	305-311	2020
吉田雄一、柴田洋孝	副腎皮質腫瘍の検査、診断概要	日本臨床	78増刊4	603-609	2020
Saiki A, Otsuki M, Mukai K, Hayashi R, Shimomura I, Kurihara I, Ichijo T, Takeda Y, Katabami T, Tsuniki M, Wada N, Ogiwara Y, Kawashima J, Sone M, Inagaki N, Yoshimoto T, Okamoto R, Takahashi K, Kobayashi H, Tamura K, Kamemura K, Yamamoto K, Izawa S, Kakutani M, Yamada M, Tanabe A, Naruse M.	Basal Plasma Aldosterone Concentration Predicts Therapeutic Outcomes in Primary Aldosteronism.	J Endocr Soc	13(4)	Bvaas011.	2020
Naruse M, Yamamoto K, Katabami T, Nakamaru R, Sone M, Kobayashi H, Tanabe A.	Age, Gender, and Body Mass Index as Determinants of Surgical Outcome in Primary Aldosteronism.	Horm Metab Res.	52(6)	454-458	2020
Kimura N, Shiga K, Kaneko K, Sugisawa C, Katabami T, Naruse M.	The Diagnostic Dilemma of GATA3 Immunohistochemistry in Pheochromocytoma and Paraganglioma.	Endocr Pathol	31(2)	95-100	2020
方波見卓行, 川名部新	クッシング病	生体の科学	71(5)	492-493	2020
方波見卓行, 久保ゆい, 川名部新	褐色細胞腫の検査・診断法	内分泌腺腫瘍(第2版)-基礎・臨床研究のアップデート	日本臨床 78(増刊4)	610-615	2020

Ohno Y, <u>Sone M</u> , Inagaki N, Kawashima A, Takeda Y, Yoneda T, <u>Kurihara I</u> , Itoh H, Tsuiki M, Ichijo T, <u>Katabami T</u> , Wada N, Sakamoto R, Ogawa Y, Yoshimoto T, Yamada T, Kawashima J, Matsuda Y, Kobayashi H, Kamemura K, Yamamoto K, <u>Otsuki M</u> , Okamura S, Izawa S, Okamoto R, Tamura K, <u>Tanabe A</u> , <u>Naruse M</u> ; JPAS/JRAS Study Group.	Nadir Aldosterone Levels After Confirmatory Tests Are Correlated With Left Ventricular Hypertrophy in Primary Aldosteronism.	Hypertension	75(6)	1475-1482	2020
上芝元, 一城貴政	副腎腫瘍の疫学	内分泌腺腫瘍(第2版)-基礎・臨床研究のアップデート	日本臨床 78(増刊4)	557-565	2020
<u>Tanabe A</u> , <u>Naruse M</u> .	Recent advances in the management of pheochromocytoma and paraganglioma.	Hypertens Res	43	1141-1151	2020
Kobayashi Y, Haze T, Yano Y, Tamura K, <u>Kurihara I</u> , Ichijo T, Yoneda T, <u>Katabami T</u> , Tsuiki M, Wada N, Ogawa Y, Kawashima J, <u>Sone M</u> , Inagaki N, Yamada T, Okamoto R, Fujita M, Kamemura K, Yamamoto K, Izawa S, <u>Tanabe A</u> , <u>Naruse M</u> ; JPAS/JRAS Study Group.	Associations Between Changes in Plasma Renin Activity and Aldosterone Concentrations and Changes in Kidney Function After Treatment for Primary Aldosteronism.	Kidney Int Rep.	5(8)	1291-1297	2020
Saiki A, <u>Otsuki M</u> , Tamada D, Kitamura T, Shimomura I, <u>Kurihara I</u> , Ichijo T, <u>Takeda Y</u> , <u>Katabami T</u> , Tsuiki M, Wada N, <u>Yanase T</u> , Ogawa Y, Kawashima J, <u>Sone M</u> , Inagaki N, Yoshimoto T, Okamoto R, <u>Takahashi K</u> , Kobayashi H, Tamura K, Kamemura K, Yamamoto K, Izawa S, Kakutani M, <u>Yamada M</u> , <u>Tanabe A</u> , <u>Naruse M</u> .	Diabetes Mellitus Itself Increases Cardio-Cerebrovascular Risk and Renal Complications in Primary Aldosteronism.	J Clin Endocrinol Metab.	105(7)	dgaa177	2020

Katabami T, Tsukiya ma H, <u>Tanabe M</u> , Matsuba R, Murakami M, Nishine A, Shimizu S, Sakai K, Tanaka Y, <u>Yanase T</u> .	Development of a simple prediction model for adrenal crisis diagnosis.	Sci Rep.	10(1)	13546	2020
Nakamaru R, Yamamoto K, Rakugi H, Akasaka H, <u>Kurihara I</u> , Ichijo T, Takeda Y, <u>Katabami T</u> , Tsuiki M, Wada N, Ogawa Y, Kawashima J, <u>Sone M</u> , Yoshimoto T, Okamoto R, Fujita M, Kobayashi H, Tamura K, Kamemura K, Okamura S, Kakutani M, <u>Tanabe A</u> , <u>Naruse M</u> ; JPAS/JRAS Study Group.	Obesity predicts persistence of resistant hypertension after surgery in patients with primary aldosteronism.	Clin Endocrinol (Oxf).	93(3)	229-237	2020
Nishimoto K, Umakoshi H, Seki T, Yasuda M, Araki R, Otsuki M, Katabami T, Shibata H, Ogawa Y, Wada N, Sone M, Okamura S, Izawa S, Miyachi S, Yoshimoto T, Tsuiki M, Naruse M; JRAS Study Group. <u>Diverse pathological lesions of primary aldosteronism and their clinical significance.</u>	Diverse pathological lesions of primary aldosteronism and their clinical significance.	Hypertens Res	44(1)	498-507	2021
Nakamaru R, Yamamoto K, Akasaka H, Rakugi H, Kurihara I, Yoneda T, Ichijo T, Katabami T, Tsuiki M, Wada N, Yamada T, Kobayashi H, Tamura K, Ogawa Y, Kawashima J, Inagaki N, Fujita M, Oki K, Kamemura K, Tanabe A, Naruse M; JPAS/JRAS study group.	Sex Differences in Renal Outcomes After Medical Treatment for Bilateral Primary Aldosteronism.	Hypertension.	77(2)	537-545	2021

Ohno Y, Naruse M, B euschlein F, Schreiner F, Parasiliti-Caprino M, Deinum J, Drake WM, Fallo F, Fuss CT, Grytaas MA, Ichi jo T, Inagaki N, Kak utani M, Kastelan D, Kraljevic I, Katabam i T, Kocjan T, Montic one S, Mulatero P, O' Toole S, Kobayashi H , Sone M, Tsuiki M, Wada N, Williams TA , Reincke M, Tanabe A.	Adrenal Venous Sampli ng-Guided Adrenalecto my Rates in Primary A ldosteronism: Results of an International Cohor t (AVSTAT).	J Clin Endocri nol Metab.	106(3)	e1400-e140 7	2021
宗 友厚	大結節性両側副腎皮質過 形成	循環器内科	88巻3号	331-334	2020
宗 友厚	急性副腎皮質機能不全 (副 腎クリーゼ)	日本医事新報	5051号	38-39	2021
Saiki A, <u>Otsuki M</u> , T amada D, Kitamura T, Shimomura I, <u>Kuri hara I</u> , Ichijo T, <u>Take da Y</u> , <u>Katabami T</u> , T suiki M, Wada N, <u>Ya nase T</u> , Ogawa Y, Ka washima J, <u>Sone M</u> , Inagaki N, Yoshimoto T, Okamoto R, <u>Taka hashi K</u> , Kobayashi H, Tamura K, Kame mura K, Yamamoto K , Izawa S, Kakutani M, <u>Yamada M</u> , <u>Tanab e A</u> , <u>Naruse M</u> .	Diabetes Mellitus Itself Increases Cardio-Cereb rovascular Risk and Re nal Complications in Pr imary Aldosteronism.	J Clin Endocri nol Metab	105 (7)	1-7	2020
Kawashima J, Araki E, <u>Naruse M</u> , <u>Kuriha ra I</u> , <u>Takahashi K</u> , T amamura K, Kobayashi H, Okamura S, Miya uchi S, Yamamoto K, Izawa S, Suzuki T, <u>Tanabe A</u> , and JPAS/ JRAS Study Group.	Baseline Plasma Aldost erone Level and Renin Activity Allowing Omiss ion of Confirmatory Tes ting in Primary Aldoste ronism.	J Clin Endocri nol Metab	105 (5)	e1990-e199 8	2020
高橋克敏	アルドステロン.	内科	125 (4)	1004	2020
高橋克敏	コルチゾール.	内科	125 (4)	1005	2020
高橋克敏	デヒドロエピアンドロス テロン (DHEA)、デヒド ロエピアンドロステロン サルフェート (DHEA-S).	内科	125 (4)	1006-1007	2020
高橋克敏	原発性アルドステロン症 患者の最適な治療を考え る.	循環器内科	88 (3)	283-289	2020

大月道夫	原発性アルドステロン症の予後の最新知見	循環器内科	88(3)	290-293	2020
西山充、岩崎泰正	高齢者の副腎機能低下症	老年内科	2(2)	132-137	2020
武田仁勇, 米谷充弘, 唐島成宙, 武田仁裕, 米田隆	原発性アルドステロン症の病型・局在診断(副腎静脈サンプリング以外)	循環器内科	88	269-272	2020
Hashimoto A, Takeda Y, Karashima S, Kometani M, Aono D, Demura M, Higashitani T, Konishi S, Yoneda T, <u>Takeda Y.</u>	Impact of mineralocorticoid receptor blockade with direct renin inhibition in angiotensin II-dependent hypertensive mice.	Hypertension Research	43	1099-1104	2020
曾根正勝	アルドステロン症のスクリーニングの課題と話題	循環器内科	第88巻3号	259-262	2020
大野洋一、曾根正勝、稲垣暢也	原発性アルドステロン症と糖脂質代謝異常	循環器内科	第88巻3号	243-248	2020
田浦大輔、曾根正勝	アジソン病	生命の科学	第71巻5号	500-501	2020
Tanaka T, <u>Satoh F.</u> , Ujihara M, Midorikawa S, Kaneko T, Takeda T, Suzuki A, Satoh M, Shimatsu A	A multicenter, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of osilodrostat, a new 11 β -hydroxylase inhibitor, in Japanese patients with endogenous Cushing's syndrome other than Cushing's disease.	Endocr J	67(8)	841-852	2020
Gao X, Yamazaki Y, Tezuka Y, Omata K, Ono Y, Morimoto R, Nakamura Y, <u>Satoh F.</u> <u>Sasano H</u>	The Effect of Extracellular Calcium Metabolism on Aldosterone Biosynthesis in Physiological and Pathological Status.	Horm Metab Res	52(6)	448-453	2020
Teruyama K, <u>Naruse M.</u> Tsuiki M, Kobayashi H	Novel chemiluminescent immunoassay to measure plasma aldosterone and plasma active renin concentrations for the diagnosis of primary aldosteronism.	J Hum Hypertens.	10.1038/s41371-020-00465-5.	In press	2021
Higashitani T, Karashima S, Aono D, Konishi S, Kometani M, Oka R, Demura M, Furukawa K, Yamazaki Y, <u>Sasano H.</u> Yoneda T, Takeda Y.	A case of renovascular hypertension with incidental primary bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia.	Endocrinol Diabetes Metab Case Rep.	Aug 6:2020	19-0163	2020
Kitamoto T, Kitamoto KK, Omura M, Takiguchi T, Tsurutani Y, Kubo H, Yamazaki Y, <u>Sasano H.</u> Saito J, Nishikawa T.	Precise Mapping of Intra-Adrenal Aldosterone Activities Provides a Novel Surgical Strategy for Primary Aldosteronism	Hypertension	Sep;76(3)	976-984	2020

Yamazaki Y, Gao X, Pecori A, Nakamura Y, Tezuka Y, Omata K, Ono Y, Morimoto R, <u>Satoh F, Sasano H</u>	Recent Advances in Histopathological and Molecular Diagnosis in Pheochromocytoma and Paraganglioma: Challenges for Predicting Metastasis in Individual Patients.	Front Endocrinol (Lausanne)	Oct 27;11	587769	2020
Nanba K, Yamazaki Y, Bick N, Onodera K, Tezuka Y, Omata K, Ono Y, Blinder AR, Tomlins SA, Rainey WE, <u>Satoh F, Sasano H</u> .	Prevalence of Somatic Mutations in Aldosterone-Producing Adenomas in Japanese Patients.	J Clin Endocrinol Metab	Nov 1;105(1)	e4066-73	2020
Gao X, Yamazaki Y, Tezuka Y, Pieroni J, Ishii K, Atsumi N, Ono Y, Omata K, Morimoto R, Nakamura Y, <u>Satoh F, Sasano H</u> .	Intratumoral heterogeneity of the tumor cells based on in situ cortisol excess in cortisol-producing adenomas: An association among morphology, genotype and cellular senescence~	J Steroid Biochem Mol Biol.	Nov;204	105764	2020
Gao X, Yamazaki Y, Pecori A, Tezuka Y, Ono Y, Omata K, Morimoto R, Nakamura Y, <u>Satoh F, Sasano H</u>	Histopathological Analysis of Tumor Microenvironment and Angiogenesis in Pheochromocytoma.	Front Endocrinol (Lausanne)	Nov 10;11	587779	2020
Babaya N, Okuda Y, Noso S, Hiromine Y, Taketomo Y, Niwano F, Ueda K, Tanaka Y, Yamazaki Y, <u>Sasano H</u> , Kawabata Y, Ohno Y, Ikegami H.	A Rare Case of Adrenal Cysts Associated With Bilateral Incidentalomas and Diffuse Hyperplasia of the Zona Glomerulosa.	J Endocr Soc	Nov 27;5(2)	bvaa184	2020
Williams TA, Gomez-Sanchez CE, Rainey WE, Giordano TJ, Lam AK, Marker A, Mete O, Yamazaki Y, Zerbini MCN, Beuschlein F, Satoh F, Burrell J, Schneider H, Lenders JWM, Mulatero P, Castellano I, Knösel T, Papotti M, Saeger W, <u>Sasano H</u> , Reincke M.	International Histopathology Consensus for Unilateral Primary Aldosteronism	J Clin Endocrinol Metab.	Jan 1;106(1)	42-54	2021
Teragawa H, Oshita C, Orita Y, Hashimoto K, Nakayama H, Yamazaki Y, <u>Sasano H</u> .	Primary aldosteronism due to bilateral nodular hyperplasia and concomitant subclinical Cushing's syndrome: A case report.	World J Clin Cases.	Feb 16;9(5)	1119-1126	2021

Matsunaga H, Tezuka Y, Kinoshita T, Ogata H, Yamazaki Y, Shiratori B, Omata K, Ono Y, Morimoto R, Kudo M, Seiji K, Takase K, Kawasaki Y, Ito A, <u>Sasano H</u> , Harigae H, <u>Satoh F</u>	The Potential of Computed Tomography Volumetry for the Surgical Treatment in Bilateral Macronodular Adrenal Hyperplasia: A Case Report.	Tohoku J Exp Med.	Feb;253(2)	143-150	2021
Gao X, Yamazaki Y, Tezuka Y, Omata K, Ono Y, Morimoto R, Nakamura Y, <u>Satoh F</u> , <u>Sasano H</u> .	The Genotype-Based Morphology of Aldosterone-Producing Adrenocortical Disorders and Their Association with Aging.	Endocrinol Metab (Seoul).	Feb;36(1)	12-21	2021
Tezuka Y, Yamazaki Y, Nakamura Y, <u>Sasano H</u> , <u>Satoh F</u> .	Recent Development toward the Next Clinical Practice of Primary Aldosteronism: A Literature Review	Biomedicines.	Mar 17;9(3)	310	2021
Gao X, Yamazaki Y, Tezuka Y, Omata K, Ono Y, Morimoto R, Nakamura Y, <u>Satoh F</u> , <u>Sasano H</u> .	Gender differences in human adrenal cortex and its disorders.	Mol Cell Endocrinol	Apr 15;526	111177	2021
Nakai K, Tsurutani Y, Inoue K, Matsui S, Makita K, Yamazaki Y, <u>Sasano H</u> , Makita N, Nangaku M, Saito J, Omura M, Nishikawa T.	Steroidogenic Activity in Unresected Adrenals Associated With Surgical Outcomes in Primary Aldosteronism.	Hypertension.	May 5;77(5)	1638-1646	2021
笹野公伸、山崎有人、中村保宏、渡辺みか	17. 内分泌 c. 副腎第3部 腫瘍の鑑別に用いられる抗体 (各臓器別)	病理と臨床	vol. 38 (臨時増刊)	209-215	2020
笹野公伸、山崎有人	原発性アルドステロン症 (PA: primary aldosteronism) の病理	循環器内科	第88巻第3号	277-282	2020
笹野公伸、山崎有人	副腎皮質疾患	糖尿病・内分泌代謝科	第51巻第6号	445-451	2020

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 長谷山 彰

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
 (氏名・フリガナ) 長谷川 奉延・ハセガワ トモフ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 長谷山 彰

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授
 (氏名・フリガナ) 石井 智弘・イシトモヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 長谷山 彰

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・専任講師
 (氏名・フリガナ) 栗原 勲・クハラ イサ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 福岡大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 朔 啓二郎

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 福岡大学病院・准教授
(氏名・フリガナ) 田邊 真紀人・タナベ マキト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 医療法人医仁会武田総合病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 三森 経世

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 内分泌センター・センター長
(氏名・フリガナ) 成瀬 光栄 ・ ナルセ ミツヒデ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

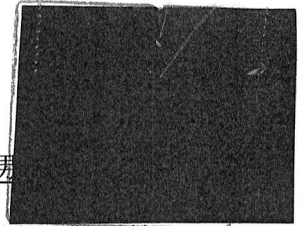
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 1 月 18 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学
所属研究機関長 職名 総長
氏名 大野 英男



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科 教授
(氏名・フリガナ) 笹野 公伸 (ササノ ヒロノブ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法
所属研究機関長 職名 学長
氏名 北野 正剛

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 柴田 洋孝 (シバタ ヒロタカ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	大分大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人群馬大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 平塚 浩士

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 山田 正信・ヤマダ マサノブ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

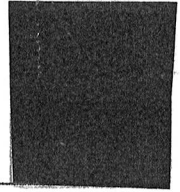
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 3 月 15 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 浅ノ川総合病院
所属研究機関長 職 名 院長
氏 名 荒木一郎



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 糖尿病 内分泌センター・センター長
(氏名・フリガナ) 武田仁勇・タケダヨシユウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 聖マリアンナ医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 北川 博昭



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 曾根 正勝・ソネ マサカツ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	聖マリアンナ医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

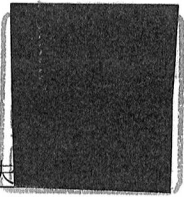
研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

- (留意事項)
- ・該当する□にチェックを入れること。
 - ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 川崎医科大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 福永 仁夫



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
 (氏名・フリガナ) 宗 友厚 ・ ムネ トモアツ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。



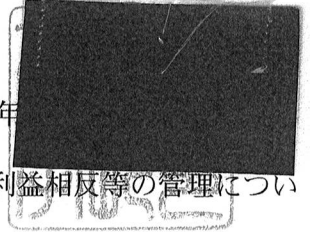
令和 3年 3月 19日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 高知大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 櫻井 克年



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 教育研究部医療学系臨床医学部門・教授
(氏名・フリガナ) 西山 充 (ニシヤマ ミツル)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	高知大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> 有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 1 月 19 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 大野 英男

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・特任教授
(氏名・フリガナ) 佐藤 文俊 (サトウ フミトシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した。)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 3 月 22 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 永井 良三

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 教授
(氏名・フリガナ) 田島 敏広 (タジマ トシヒロ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	自治医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 3 月 10 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立成育医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 五十嵐 隆

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 分子内分泌研究部・研究員
(氏名・フリガナ) 勝又規行・カツマタノリュキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月9日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 旭川医科大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 吉田 晃敏

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・講師
(氏名・フリガナ) 棚橋 祐典・タナハシ ユウスケ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	旭川医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 3 月 23 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東邦大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 高松 研

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 上芝 元・ウエシバ ハジメ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

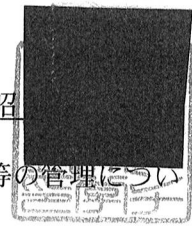
研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

機関名 聖マリアンナ医科大学
 所属研究機関長 職名 学長
 氏名 北川 博昭



次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・病院教授
 (氏名・フリガナ) 方波見 卓行 ・ カタバミ タクユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	聖マリアンナ医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 2 月 24 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人大阪大学

所属研究機関長 職名 大学院医学研究科

氏名 森井 英一

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・准教授

(氏名・フリガナ) 大月 道夫・オオツキ ミチオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年1月25日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立昭和病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 上西 紀夫

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 代謝内科・担当部長

(氏名・フリガナ) 高橋 克敏・タカハシ カツトシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	公立昭和病院・慶應義塾大学病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3 年 3 月 17 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人
国立国際医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 國土 典宏

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 糖尿病内分泌代謝科・医長

(氏名・フリガナ) 田辺 晶代・タナベ アキヨ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3年 3月 12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 別所 正美

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・准教授
(氏名・フリガナ) 西本 紘嗣郎・ニシモト コウシロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	埼玉医科大学国際医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人秋田大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山本 文雄

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・准教授

(氏名・フリガナ) 前田 恵理 (マエダ エリ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3年 3月 22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 旭川赤十字病院
所属研究機関長 職名 院長
氏名 牧野 憲一

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 小児科・部長
(氏名・フリガナ) 向井 徳男・ムカイ トクオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	旭川赤十字病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	旭川赤十字病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 3年 1月 13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 田中 雄二郎

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯学総合研究科 講師

(氏名・フリガナ) 鹿島田 健一 (カシマダ ケンイチ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和3年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 横浜労災病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 梅村 佳

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 内分泌・糖尿病センター長
(氏名・フリガナ) 齋藤 淳・サイトウ ジュン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	横浜労災病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	横浜労災病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。