

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～4年度 総合研究報告書

研究代表者 長谷川 奉延

令和4(2023)年5月

# 目次

## I. 総合研究報告

- 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究 ----- 2  
長谷川奉延

## II. 分担研究報告

1. 21 水酸化酵素欠損症に関する研究 ----- 11  
棚橋祐典
2. 先天性リポイド副腎過形成症に関する研究 ----- 13  
石井智弘
3. 先天性副腎酵素欠損症に関する研究 ----- 19  
田島敏広  
    (資料1) 先天性リポイド副腎過形成症の診断基準  
    (資料2) 21水酸化酵素欠損症の診断基準  
    (資料3) P450オキシドレダクターゼ欠損症の診断基準  
    (資料4) 3 $\beta$ 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5) 11 $\beta$ 水酸化酵素欠損症の診断基準  
    (資料6) 17 $\alpha$ 水酸化酵素欠損症の診断基準
4. 先天性副腎低形成症に関する研究 ----- 31  
天野直子
5. カーニー複合に関する研究 ----- 33  
向井徳男
6. ACTH不応症に関する研究 ----- 35  
鹿島田健一
7. 原発性アルドステロン症に関する研究 ----- 37  
柴田洋孝・西本紘嗣郎・成瀬光栄・高瀬圭・山田正信・武田仁勇・佐藤文俊・  
斎藤淳

8. 潜在性（サブクリニカル）副腎性Cushing症候群に関する研究-----	44
片波見卓行	
9. アジソン病に関する研究-----	46
栗原勲・田邊真紀人・西山充	
10. 褐色細胞腫・パラガングリオーマに関する研究-----	48
田辺晶代・成瀬光栄	
11. 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-----	50
宗友厚・田邊真紀人・西本紘嗣郎・笹野公伸・鈴木貴・曾根正勝・方波見卓行・田 辺晶代	
12. 副腎偶発種に関する研究-----	52
上芝元	
13. 副腎クリーゼに関する研究-----	54
大月道夫・曾根正勝・高橋克敏・前田恵理	
14. 副腎ホルモン産生異常に関する研究1 遺伝子診断システム-----	56
田島敏広・勝又規行・天野直子・石井智弘・長谷川奉延	
15. 副腎ホルモン産生異常に関する研究2 普及と啓発-----	58
栗原勲・石井智弘・長谷川奉延	
I I I . 研究成果の刊行に関する一覧表-----	60

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. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

総合研究報告書

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・教授

## 研究要旨

21 水酸化酵素欠損症、先天性リポイド副腎過形成症、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、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、アジソン病、褐色細胞腫・パラガングリオーマ、両側副腎皮質大結節性過形成、副腎偶発腫、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・診断の手引きの作成・改訂と学会承認、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、遺伝子診断システムの継続運用、国民・患者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、先天性リポイド副腎過形成症、P450 オキシドレダクターゼ欠損症、3 $\beta$  ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、11 $\beta$  水酸化酵素欠損症、17 $\alpha$  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、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、アジソン病、褐色細胞腫・パラガングリオーマ、両側副腎皮質大結節性過形成、副腎偶発腫、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・診断の手引きの作成・改訂、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、遺伝子診断システムの継続運用、国民・患者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：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、移行期医療の状況、成人期の合併症と治療内容の関連、等について解析する。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する。

先天性リポイド副腎過形成症：移行期医療支援ガイドを作成する。診療ガイドラインの作成に向けてクリニカルクエストを設定する。さらに、診療ガイドラインのエビデンス収集のために、前向き観察研究を

計画する。

先天性副腎酵素欠損症：診断基準を改訂、あるいは作成する。

先天性副腎低形成症：診断基準・重症度分類の改訂のために論文および患者情報を収集する。そのうえで、新規責任遺伝子による先天性副腎低形成症（新規症候群）の徴候をまとめる。

カーニー複合：診断基準および重症度分類を改訂し、全国規模の学術集会以啓発活動を行う。さらに、疾患レジストリのシステム構築を行い、運用する。

ACTH 不応症：文献を収集する。日本内分泌学会、日本小児内分泌学会の評議員を対象にアンケートを行う。

原発性アルドステロン：診療ガイドラインを策定する。「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」に関する一次調査を行う。片側性原発性アルドステロン症例に対する代替治療としてのラジオ波焼灼術を保険適応とする。

潜在性（サブクリニカル）副腎性 Cushing 症候群：原発性アルドステロン症において、軽微なコルチゾールの自律生産性の有無による腎合併症有病率を比較する。副腎性 Cushing 症候群を起点から 5 年以内と 5 年以上前に分類し、臨床像、生化学・内分泌所見を比較する。

アジソン病：全国の内分泌診療を専門とする施設を対象として、アンケートによる一次調査を行う。さらに抗副腎抗体の測定と遺伝学的検査を行う。

褐色細胞腫・パラガングリオーマ：褐色細胞腫・パラガングリオーマの診断ガイドラ

インを改訂するため、項目案を検討し、また文献を収集する。症例レジストリシステムを移転、再構築する。

両側副腎皮質大結節性過形成：レジストリ登録 47 症例を用いて、発見の契機、臨床症状を検討する。

副腎偶発種：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コンセンサスステートメントを作成する。

副腎クリーゼ：実態を明らかにするための調査を本研究班班員への調査を行う。

副腎ホルモン産生異常：単一遺伝子病による副腎ホルモン産生異常の遺伝子診断システムを継続運用する。さらに、国民・患者を対象とした副腎ホルモン産生異常の普及と啓発を行う。

（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所属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：25 歳以上の症例のうち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。210HD の移行期医療支援ガイドを以下に発表した。  
<http://jspe.umin.jp/medical/files/tran>

sition/CAH.pdf

先天性リポイド副腎過形成症：移行期医療支援ガイド(案)の作成：全国疫学調査で収集した臨床情報に基づき、以下の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。診療ガイドラインの作成に向けて、11個のフォアグラウンドクエスションと10個のバックグラウンドクエスションを整理した。前向き観察研究を設定した。

先天性副腎酵素欠損症：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、 $3\beta$ ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、 $11\beta$ 水酸化酵素欠損症、 $17\alpha$ 水酸化酵素欠損症の診断基準を改訂し、アルドステロン合成酵素欠損症の診断基準を作成した。

先天性副腎低形成症：必要な論文、情報を収集した。とくに近年新たに先天性副腎低形成症の責任遺伝子として報告された *SAMD9* 遺伝子、*SGPL1* 遺伝子についての論文を収集した。

カーニー複合：診断基準および重症度分類を改訂実施した。第55回日本小児内分泌学会学術集会において口演発表を行った。

疾患レジストリにおいて、令和4年度末の時点で登録された CNC 患者は0名であった

ACTH 不応症：609の文献を収集した。全国調査により15例の患者がいることを確認した。二次調査実施に関する倫理委員会の承認を得た。

原発性アルドステロン症：診療ガイドライン2021が策定された。「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、3家系の症例が候補であることが判明し、また遺伝学的診断法パネルを作成した。片側性原発性アルドステロン症で手術希望や手術適応がない症例における代替治療として、ラジオ波焼灼術が保険適用となった。

潜在性(サブクリニカル)副腎性 Cushing 症候群：原発性アルドステロン症患者において、軽微なコルチゾールの自律生産性は腎合併症に対する独立したリスク因子であった。副腎性顕性 Cushing 症候群においてここ最近早期診断に関する顕著な予後改善はなかった。

アジソン病：「成人発症の原発性副腎皮質機能低下症(アジソン病)における先天性原発性副腎皮質機能低下症の責任遺伝子解析と自己抗体測定：全国規模の疫学調査」を倫理委員会に再申請中である。

褐色細胞腫・パラガングリオーマ：診療ガイドラインの改訂が必要な項目を整理し、論文の一次レビューを実施した。またレジストリにより336例を登録した。

両側副腎皮質大結節性過形成：男性例の多くがサブクリニカルな状態で推移するが、女性例の1/3は顕性化した状態で発見される、と示唆された。ほとんどの例に高血圧を認め、耐糖能異常と脂質異常も高率に合併していた。

副腎偶発種：日本内分泌学会の臨床重要課題に採択され、コンセンサスステートメントの作成を開始した。

副腎クリーゼ：本研究班員の施設内に副腎クリーゼを発症した患者がいること、副腎クリーゼ発症時にヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム製剤が使用されていることが明らかとなった。

副腎ホルモン産生異常：単一遺伝子病による副腎ホルモン産生異常の遺伝子診断システムを継続運用した。3年間、毎年市民公開講座をweb開催した。

#### D. 考察

先天性副腎酵素欠損症、先天性副腎低形成症、カーニー複合、ACTH 不応症、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、アジソン病、褐色細胞腫・パラガングリオーマ、両側副腎皮質大結節性過形成、副腎偶発腫、副腎クリーゼ、副腎ホルモン産生異常に関して多くの知見を得た。

#### E. 結論

副腎ホルモン産生異常に関し、多くの知見が得られた。

#### F. 健康危険情報

なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Onuma S, et al. Two girls with a neonatal screening-negative 21-hydroxylase deficiency who required treatment with hydrocortisone for virilization in late childhood. Clin Pediatr Endocrinol 2021 Jul 10;30(3): 143-148. doi: 10.1297/cpe.30.143

Takasawa K, et al. Current status of transition medicine for 21-hydroxylase deficiency in Japan: from the perspective of pediatric

endocrinologists. Endocr J. 2022, 69:75-83. doi:10.1507/endocrj.EJ21-0292.

Naruse M, et al. Japan Endocrine Society clinical practice guideline for the diagnosis and management of primary aldosteronism 2021. Endocr J. 2022 Apr 12. Doi: 10.1507/endocri.EJ21-0508.

Yoshida Y, et al. Adrenal Vein Sampling With Gadolinium Contrast Medium in a Patient With Florid Primary Aldosteronism and Iodine Allergy. J Endocr Soc. 2022;6(3):bvac007

Ozeki Y, et al. Re-Assessment of the Oral Salt Loading Test Using a New Chemiluminescent Enzyme Immunoassay Based on a Two-Step Sandwich Method to Measure 24-Hour Urine Aldosterone Excretion.

Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13:859347.

尾関良則、他 高血圧 二次性高血圧の原因として多い原発性アルドステロン症を非専門医が見落とさないようにするコツとその治療を教えてください

Medicina、58: 1521-1524, 2021

日本内分泌学会. 原発性アルドステロン症診療ガイドライ 2021、日本内分泌学会雑誌、97 Suppl, 2021.

上芝 元 副腎偶発腫 medicina 58(9):1446-1449, 2021

Ueshiba H Adrenal incidentaloma in Japan. Toho J Med 7(3):99-103, 2021

Ishinoda Y, Uto A, Yamada Y, Okazaki M, Asada H, Wakamatsu S, Kurihara I, Shibata H, Ishii T, Hasegawa T, Kumagai H, Kasuga A. An Elderly Patient with

17 $\alpha$ -Hydroxylase Deficiency  
Misdiagnosed as Primary Aldosteronism:  
A Case Report. BMC Endocr Disord 2022  
Dec 2;22(1):300.  
Kawasaki Y, Sato T, Nakano S, Usui T,  
Narumi S, Ishii T, Hasegawa T. High-  
dose fludrocortisone therapy was  
transiently required in a female  
neonate with 21-hydroxylase deficiency.  
Clin Pediatr Endocrinol 2022; 31  
(2):93-97.  
Watanabe K, Tsuji-Hosokawa A, Hashimoto  
A, Konishi K, Ishige N, Yajima H, Sutani  
A, Nakatani H, Gau M, Takasawa K, Tajima  
T, Hasegawa T, Morio T, Kashimada K.  
The High Relevance of 21-Deoxycortisol,  
(Androstenedione + 17 $\alpha$ -  
Hydroxyprogesterone)/Cortisol, and 11-  
Deoxycortisol/17 $\alpha$ -Hydroxyprogesterone  
for Newborn Screening of 21-Hydroxylase  
Deficiency. J Clin Endocrinol  
Metab. 2022 Nov 25;107(12):3341-3352.

## 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  
長谷川奉延 遺伝性原発性副腎皮質機能低  
下症 - 私たちはどこにいるのか? どこに  
向かうのか? - 第 28 回特定非営利活動

法人東北内分泌研究会・第 40 回日本内分泌  
学会東北地方会 2021年4月10日  
長谷川奉延 私たちは今どこにいるの? ど  
こに向かうの? - 小児期発症原発性副腎  
機能低下症から日本小児内分泌学会まで  
- 第5回日本小児内分泌学会九州・沖縄  
地方会 2022年2月11日  
長谷川奉延 ステロイドホルモン産生異常  
症・ステロイドホルモン受容体異常症~基  
礎と臨床の融合~ および 日本ステロイ  
ドホルモン学会の方向性 第29回日本ステ  
ロイドホルモン学会学術集会 2022年2月  
19日  
草野知江子、長谷川奉延、他 STAR遺伝子  
p.Arg272Cysを認めた非古典型先天性リポ  
イド過形成症の1男児例 第94回日本内分  
泌学会学術総会 2021年4月22日-24日  
天野直子、長谷川奉延、他 副腎低形成症の  
新たな遺伝的病因の同定: ZNRF3 遺伝子の  
エクソン2欠失 第 54 回日本小児内分  
泌学会学術集会 2021年10月28日-30日  
石井智弘、長谷川奉延、他 本邦の先天性  
リポイド副腎過形成症: 病型別の頻度と表  
現型 第54回日本小児内分泌学会学術集  
会 2021年10月28日-30日  
中尾佳奈子、長谷川奉延、他 文献レビュー  
に基づく MIRAGE 症候群/SAMD9 異常症の臨  
床的特徴 第 54 回日本小児内分泌学会学  
術集会 2021年10月28日-30日  
進藤淳也、長谷川奉延、他 GnRH agonist  
投与後に Kaufmann 療法を行い、卵巣囊腫の  
予防を試みた 46, XX 古典型先天性リポイド  
副腎過形成症 第 54 回日本小児内分泌学  
会学術集会 2021年10月28日-30日  
村中あかり、長谷川奉延、他 古典型先天性  
リポイド副腎過形成症における副腎不全発

症前後のステロイドホルモン産生能の検討  
第 54 回日本小児内分泌学会学術集会  
2021 年 10 月 28 日—30 日

関祐子、長谷川奉延、他 発症時期の異な  
ったDAX1異常症の一家系例 第5回日本小  
児内分泌学会九州・沖縄地方会 2022年2  
月11日

棚橋祐典、他 北海道における小児期発症  
内分泌疾患の小児科から成人科へのラン  
ジションについて 日本内分泌学会北海道  
地方会 2021 年 10 月 31 日

田島敏広 21 水酸化酵素欠損症の未来像  
第 54 回日本小児内分泌学会学術集会 2021  
年 10 月 28 日 - 30 日

田島敏広 21-水酸化酵素欠損症の未来像  
第 54 回日本小児内分泌学会学術集会 2021  
年 10 月 28 日 - 30 日

柴田洋孝 原発性アルドステロン症診療の  
現状と展望 第 94 回日本内分泌学会学術総  
会 2021 年 4 月 22 日 - 4 月 24 日

柴田洋孝. 原発性アルドステロン症の再検  
討：アルドステロン測定法の標準化と今後  
の展望 第 21 回日本内分泌学会九州支部学  
術集会 2021 年 9 月 4 日

柴田洋孝 副腎腫瘍とステロイドホルモン  
原発性アルドステロン症と MR 関連高血圧  
第 29 回日本ステロイドホルモン学会  
2022 年 2 月 10 日

柴田洋孝 肥満に合併する多彩な臓器障害、  
肥満症に隠れた原発性アルドステロン症  
第 42 回日本肥満学会・第 39 回日本肥満症  
治療学会学術総会 2022 年 3 月 26 日 - 27  
日

一城貴政, 他 副腎偶発腫瘍のマネーজে  
メント 第 94 回日本内分泌学会学術総会  
2021 年 4 月 22 日 - 4 月 24 日

高澤啓、宇都宮朱里、天野直子、石井智  
弘、長谷川奉延、長谷川行洋、位田忍。

21-水酸化酵素欠損症における移行期医療  
の現状と課題～小児内分泌科医の視点から  
第 95 回日本内分泌学会学術総会 2022 年  
6 月 2 日—4 日

天野直子、室谷浩二、佐藤武志、土岐真智  
子、平野泰大、上牧務、長谷川奉延。 翻  
訳開始コドンを含む微細欠失を有する小児  
期発症 DAX1 異常症の 2 例 第 55 回日本  
小児内分泌学会学術集会 2022 年 11 月 1  
日—3 日

細川真弓、市橋洋輔、柴田奈央、長谷川行洋、  
濱島崇、永松扶紗、鈴木滋、沼倉周彦、天野  
直子、佐々木悟郎、西垣五月、永原敬子、曾  
根田瞬、有安大典、前田美和子、鎌崎穂高、  
麻生敬子、長谷川奉延、石井智弘。 副腎ク  
リーゼの罹患率と危険因子～多施設共同前  
向き観察研究による real world evidence～  
第 55 回日本小児内分泌学会学術集会  
2022 年 11 月 1 日—3 日

向井徳男、長谷川奉延。 カーニー複合：指  
定難病診断基準の改定案策定に関して 第  
55 回日本小児内分泌学会学術集会 2022  
年 11 月 1 日—3 日

関祐子、柿本令奈、徳永美菜子、三浦希和子、  
堀口達史、森田智、溝田美智代、玉田泉、奥  
章三、内田登、天野直子、長谷川奉延。 発  
症時期の異なった DAX1 異常症の一家系例  
第 55 回日本小児内分泌学会学術集会  
2022 年 11 月 1 日—3 日

川崎裕介、佐藤武志、中野さつき、臼井健、  
鳴海覚志、石井智弘、長谷川奉延。 高用量  
のフルドロコルチゾンを一過性に必要とし  
た 21-水酸化酵素欠損症の新生児女児例  
第 55 回日本小児内分泌学会学術集会

2022年11月1日－3日

長井静世、松井克之、田川晃司、北岸弥寿朗、坂井幸子、能島舞、佐藤武志、長谷川奉延、笹野公伸、丸尾良浩。女性化乳房で発症したエストロゲン産生副腎皮質腺腫の男児例 第55回日本小児内分泌学会学術集会

2022年11月1日－3日

西袋剛史、高橋萌、郁春アセフ、栗原伸芳、志村和浩、石井智弘、長谷川奉延、上牧勇。生後早期の血圧維持にステロイドを要したことを契機にMIRAGE症候群の診断に至った超低出生体重児 第55回日本小児内分泌学会学術集会

2022年11月1日－3日

牟田龍史、石井加奈子、阿部希、トカン ヴラッド、虫本雄一、長友雄作、大野拓郎、内田登、長谷川奉延、大賀正一。乳児期から高血圧を呈し、10歳時にKCNJ5変異が同定された家族性高アルドステロン症3型の女児例 第55回日本小児内分泌学会学術集会 2022年11月1日－3日

西門優一、土屋研人、北澤宏展、秋田直洋、吉田奈央、濱麻人、村瀬成彦、志村和浩、本田美紗、佐藤武志、長谷川奉延。

発作性の腹痛、背部痛を契機に発見された小児後腹膜パラガングリオーマの1例 第55回日本小児内分泌学会学術集会 2022

年11月1日－3日

高橋楓奈、足立周平、安藤悠開、下村遼太郎、星野恵美子、櫻井のどか、平川賢史、森俊彦、山岸卓弥、藤倉かおり、臼井健、長谷川奉延。新生児マスキリーニング陰性で、幼児期に診断された非古典型21水酸化酵素欠損症の女児例 第55回日本小児内分泌学会学術集会 2022年11月1日－3日

佐藤美愛、小林弘典、鞆嶋有紀、和田啓介、鬼形和道、長谷川有紀、藤脇建久、長谷川奉延、臼井健、竹谷健。単純男性型／非古典型の鑑別が困難なp.R357W/p.432K複合型ヘテロ変異を有する21-水酸化酵素欠損症の男児例 第55回日本小児内分泌学会学術集会 2022年11月1日－3日

大高幸之助、増永陽平、本間桂子、長谷川奉延、増井洋子、谷川渉、遠藤彰。尿中ステロイドプロファイル解析を契機とし17 $\alpha$ 水酸化酵素欠損症と診断した46,XY DSD症例 第55回日本小児内分泌学会学術集会 2022年11月1日－3日

越智彩子、茂木桜、豊田純也、永原敬子、安達昌功、小原淳、矢持淑子、市橋洋輔、佐藤武志、長谷川奉延、水野克己。腫瘍組織の網羅的遺伝子解析を行った乳児副腎性クッシング症候群 第32回臨床内分泌代謝 Update 2022年11月11日－12日

山本雄太郎、方波見卓行、池田七海、清水紗智、長坂智裕、竹本彩夏、本田美紗、志村和浩、本間桂子、曾根正勝、長谷川奉延。急性心筋梗塞によるCPAを契機に発見された17 $\alpha$ 水酸化酵素欠損症(17 $\alpha$ -OHD)の一例 第30回日本ステロイドホルモン学会学術集会 2023年2月25日

佐藤武志、矢野万紀子、中野さつき、下郷幸子、石井智弘、長谷川奉延。ベタメタゾン点鼻治療におけるベタメタゾン血中濃度測定の有用性を示唆する1例 第30回日本ステロイドホルモン学会学術集会 2023年2月25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

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

21 水酸化酵素欠損症に関する研究

研究分担者 棚橋 祐典 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、移行期医療の状況、成人期の合併症と治療内容の関連、等について解析した。成人科への移行はスムーズに行われているとはいいがたいと思われた。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。

A. 研究目的

21水酸化酵素欠損症（21OHD）は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。

21OHDは、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成人期合併症、同胞に対する出生前診断の現状に関して解析を行う。

また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する。

B. 研究方法

二次調査回収例の642例の通院医療機関に予後調査票を送付した。回答を得た442例について、移行期医療の状況、成人期の合併症と治療内容の関連、等について解析した。

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

25歳以上の症例のうち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（ $33.3 \pm 10.2$ 歳、移行時年齢 $25.4 \pm 7.5$ 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。

成人例（21歳以上、171例）の体格は男性 BMI25以上の割合 30.0%、女性 35.7%であった。TARTを1例に、月経異常を22%に、糖尿病を含む耐糖能異常・高血圧・脂肪肝・肝機能異常・骨塩量低下をそれぞれ5%前後に認めた。

210HDの移行期医療支援ガイドを以下に発表した。

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

#### D. 考察

受療状況として、成人後も少なくない症例が小児科に通院していることが明らかであった。本研究班で策定した移行期医療支援ガイドを普及に努め、その効果を検証し、適切な移行のあり方について今後も議論すべきである。

210HDの成人期合併症として、TART、月経異常、糖尿病を含む耐糖能異常・高血圧・脂肪肝・肝機能異常・骨塩量低下を認めた。ただし合併症についての有効回答率は低かったため、今回の調査を持って合併症頻度を正確に算出することは困難と思われた。

#### E. 結論

本邦における210HD患者の診療実態、成人期の合併症、出生前診断・治療について、

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。成人科への移行はスムーズに行われているとはいいがたいと思われ、本研究班で策定した移行期医療支援ガイドを普及に努め、スムーズな移行のあり方について今後も議論すべきである。

#### 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>

##### 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

先天性リポイド副腎過形成症に関する研究

研究分担者 石井智弘 慶應義塾大学 医学部・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の蓄積を特徴とする疾患である。本研究では、本症の移行期医療支援ガイドを作成した。さらに診療ガイドラインの作成に向けてクリニカルクエスチョンを設定し、前向き観察研究を計画した。

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潜性遺伝疾患である。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。本研究では、移行期医療支援ガイドを作成する。さらに診療の均霑化を達成することを目指し、診療ガイドラインの作成に向けてシステマティックレビューを行い、クリニカルクエスチョンを設定する。

B. 研究方法

移行期医療支援ガイドを作成する。診療ガイドラインの作成に向けて、実臨床で介入に直結するフォアグラウンドクエスチョンと直結しないバックグラウンドクエスチョンにおいてクリニカルクエスチョンを設定する。さらに、診療ガイドラインのエビデンス収集のために、前向き観察研究を計画する。

（倫理面への配慮）

慶應義塾大学医学部倫理委員会承認（20170131、20221176）のもとに行った。

C. 研究結果

移行期医療支援ガイド（案）の作成：全

国疫学調査で収集した臨床情報に基づき、以下の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。

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、フルドロコルチゾン(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。

	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
フルドロコルチゾン(FC)	0.05-0.2	1-2

### 【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ロ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/m<sup>2</sup>/日、幼児期以降は10-15 mg/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/日を内服させるよう指導する。副腎クリーゼ時には、50 mg/m<sup>2</sup>/回のボラス投与後、100 mg/m<sup>2</sup>/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・プロゲステロン: 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。

## －骨粗鬆症

### 【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)

#### 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。

クリニカルクエストの設定:

#### 【フォアグラウンドクエスト】

##### 1. 診断

CQ1: 副腎の画像検査は診断に有用か?

CQ2: 遺伝学的検査は診断に有用か?

##### 2. 治療

CQ3: 鉱質コルチコイド補充療法は身長予後に影響するか?

CQ4: 古典型XYでは、性腺は摘出すべきか?

CQ5: Kaufman療法やGnRHアナログ療法は古典型ないし非古典型XXの卵巣嚢腫・腫大を予防するか?

##### 3. 合併症

CQ6: 糖質コルチコイド補充療法の合併症リスクを予測することは可能か? リスクを低下ないし回避するための至適製剤および投与量はあるか?

CQ7: 古典型ないし非古典型XXにおける早発卵巣不全の発症リスクを予測することは可能か?

CQ8: 古典型ないし非古典型XXにおける卵巣嚢腫、卵巣腫大、卵巣茎捻転の発症リスクを予測することは可能か? リスクを低下ないし回避するための方法はあるか?

CQ9: 非古典型XYにおける男性ホルモン分泌不全、精子形成不全の発症リスクを予測することは可能か?

#### 4. その他

CQ10: 移行期医療はQOLを改善するか?

CQ11: 出生前診断は有用か?

【バックグラウンドクエスチョン】

##### 1. 疫学

CQ12: 本症の有病率は?

##### 2. 症状

CQ13: 診断時の臨床症状は?

CQ14: 遺伝子型と表現型に関連はあるか?

##### 3. 診断

CQ15: 診断基準は?

CQ16: 鑑別すべき疾患は?

##### 4. 治療

CQ17: 糖質コルチコイド補充療法が必要な症例の割合は?

CQ18: 糖質コルチコイド補充量は何を指標とすべきか?

CQ19: 鉱質コルチコイド補充療法が必要な症例の割合は?

CQ20: 鉱質コルチコイド補充量は何を指標とすべきか?

##### 3. その他

CQ21: 副腎・性腺以外の合併症とそれぞれの罹患率、リスク因子は?

診療ガイドラインのエビデンス収集のための前向き観察研究の計画:

##### (1) 研究対象者

指定難病の本症診断基準のうち、「確実例」、「ほぼ確実例」を満たす患者のうち、本研究の参加に関する同意を文書で得られた方を対象とする。

##### (2) 観察項目

6か月毎の観察及び検査等で以下のデータを収集する。

##### 1) 背景

- ・ 人口統計学情報: 生年月日、性別
- ・ 生活習慣・嗜好: 喫煙歴、飲酒歴
- ・ 病歴: 既往歴、合併症、アレルギー
- ・ 妊娠・出産歴(本人ないしパートナー)
- ・ 移行期医療
- ・ 染色体核型
- ・ STAR遺伝子型

##### 2) 身体所見

- ・ バイタル: 血圧
- ・ 身長・体重・腹囲
- ・ 乳房・恥毛Tanner分類、月経周期(女

性)

- ・ 伸展陰茎長、精巣容積、恥毛Tanner分類(男性)

##### 3) 臨床検査

- ・ 血液生化学的検査  
AST、ALT、LDH、ALP、尿素窒素、クレアチニン、尿酸、ナトリウム、カリウム、クロール、カルシウム、リン、血糖、ヘモグロビンA1C、LDLコレステロール、HDLコレステロール、中性脂肪

- ・ 内分泌学的検査(測定法も含む)  
血漿ACTH、レニン、血清黄体化ホルモン、卵胞刺激ホルモン、エストラジオール、プロゲステロン、AMH、テストステロン、コルチゾール、アルドステロン、25-(OH)ビタミンD、BAP、TRACP-5b

- ・ スポット尿検査  
クレアチニン、カルシウム、リン

- ・ 精液検査  
精液量、精子濃度、正常形態率、運動率

##### 4) 性腺超音波検査

##### 5) 骨密度検査

##### 6) 治療状況

- ・ 治療薬と投与量の確認

##### 7) 健康関連QOL

- ・ SF-36 v2日本語版

##### (3) 評価項目

主要評価項目: 肥満、高血圧、耐糖能異常、糖尿病、骨粗鬆症、性腺機能低下症、卵巣嚢腫、卵巣腫大、卵巣茎捻転それぞれの罹患率(ないし有病率)、発症年齢、リスク因子

副次評価項目: 健康関連QOL、QOLに影響する因子

##### (4) 統計解析

以下の4つの解析を行う。全ての解析において、小児群、成人群でサブグループ解析を行う。有意水準は原則として5%を用いる。

##### 1) 合併症の罹患率(ないし有病率)

解析対象集団について、肥満、高血圧、耐糖能異常、糖尿病、骨粗鬆症、性腺機能低下症、卵巣嚢腫、卵巣腫大、卵巣茎捻転それぞれの罹患率(ないし有病率)、発症年齢とそれぞれの95%信頼区間を算出する。

##### 2) 合併症のリスク因子

肥満、高血圧、耐糖能異常、糖尿病、骨粗鬆症、性腺機能低下症、卵巣嚢腫、卵巣

腫大、卵巣茎捻転のうち、頻度の高いアウトカムに対してロジスティック回帰分析によるリスク比の算定、ないしはCox回帰分析によるハザード比の算定を介して有意なリスク因子を探索する。説明変数としては、登録時の年齢、性別（男性/女性）、*STAR*遺伝子型（残存活性あり/なし）、糖質コルチコイドの体表面積あたりのヒドロコルチゾン換算平均投与量、血漿ACTH・レニン、血清LH・FSHなどから個々に6項目に絞って設定する。

### 3) 生活の質

解析対象集団について、SF36v2のスコアと信頼区間を算出する。

### 4) 生活の質に影響する因子

SF36v2のスコアに対して、重回帰分析により関連する因子を探索する。説明変数としては、登録時の年齢、性別（男性/女性）、*STAR*遺伝子型（残存活性あり/なし）、糖質コルチコイドの体表面積あたりのヒドロコルチゾン換算平均投与量に加えて、肥満、高血圧、耐糖能異常、糖尿病、骨粗鬆症、性腺機能低下症、卵巣嚢腫、卵巣腫大、卵巣茎捻転などの合併症の有無を加える。

## D. 考察

移行期医療支援ガイドを作成した。日本小児内分泌学会および日本内分泌学会を介して周知し、移行期医療の推進を図る。診療ガイドラインの作成に向けて、11個のフォアグラウンドクエスションと10個のバックグラウンドクエスションを整理した。これらに対してエビデンスレベル、推奨度を設定していく。原案は当研究班内で作成予定である。今回設定した前向き観察研究により、将来の診療ガイドラインに直結するエビデンスが得られると期待できる。

## E. 結論

移行期医療支援ガイドを作成した。本症の診療ガイドライン策定のためのクリニカルクエスションを11個のフォアグラウンドクエスションと10個のバックグラウンドクエスションとした。また、前向き観察研究を設定した。

## 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

先天性副腎酵素欠損症に関する研究

研究分担者 田島 敏広 自治医科大学 医学部・教授

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、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し、アルドステロン合成酵素欠損症の診断基準を作成した。

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を作成する。

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倫理委員会の承認

(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、診断基準を改訂した。すなわち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酵素欠損症の診断基準を作成した。

アルドステロン合成酵素欠損症

I 臨床症状 1と2の全てを満たす

1 通常、新生児期～乳児期に塩喪失症状（哺乳力低下、嘔吐、脱水、体重増加不良）を呈する。

2 全身の色素沈着がない。

II 検査所見 1から5のうち3つ以上を

満たす

1. 血清ナトリウム低値、血清カリウム高値
2. 血漿アルドステロン低値
3. 血漿レニン活性または血漿活性型レニン濃度高値
4. 血漿 ACTH 正常、血中コルチゾール正常、血中副腎アンドロゲン正常
5. 尿中ステロイドプロファイル分析でアルドステロン代謝物低値（注1）

III 遺伝子診断(注2)

*CYP11B2* 遺伝子の異常

IV 除外項目 以下の全ての疾患を除外する。

偽性低アルドステロン症

21-水酸化酵素欠損症

先天性リポイド副腎過形成症

3β 水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症

先天性副腎低形成症

(注1) 国内ではガスクロマトグラフ質量分析-選択的イオンモニタリング法による尿ステロイドプロファイルが可能であり、診断の参考になる。

(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 (definite) : I + II + III を満たすもの

ほぼ確実例 (probable) : I + II + IV を満たすもの

<重症度分類>

以下2項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを重症とする。

1) 「何らかのアルドステロン分泌不全症状がある」

- ・嘔吐
- ・哺乳不良
- ・体重増加不良
- ・低血圧

・過去1年間に塩喪失症状に伴う入院歴がある

2) 「フルドロコルチゾン定期的に補充している者」

D. 考察

先天性リポイド副腎過形成症（資料1）、21 水酸化酵素欠損症（資料2）、P450 オキシドレダクターゼ欠損症（資料3）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4）、11β 水酸化酵素欠損症（資料5）、17α 水酸化酵素欠損症（資料6）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（下記）をあらたに作成し、学会承認を得た。

E. 結論

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した。アルドステロン合成酵素欠損症の診断基準を作成した。

F. 健康危険情報

該当なし。

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

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

## 資料1 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2 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 P 450c21 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
- ・11β-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 Ptl 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3 P450 オキシドレダクターゼ欠損症の

#### 診断基準

<診断基準> P450 オキシドレダクターゼ (POR)欠損症

#### I 臨床症状

##### 主症状

##### 1. 外性器異常

女兒における陰核肥大、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 :  $\Delta 4A$ ) 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

(Pregnanetriolone : Ptl) 高値、及び 11-ヒドロキシアンドロステロン

(hydroxyandrosterone : 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 $\alpha$ -水酸化酵素欠損症
- ・3 $\beta$  水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症
- ・アロマトラーゼ欠損症

(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4 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(3βHSD)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/Δ4-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 3βHSD 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 Δ5-/Δ4-ステロイド比の上昇がマーカーになるが 17-OHP、Δ4-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5 11 $\beta$  水酸化酵素欠損症の診断基準  
<診断基準> 11 $\beta$  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 $\beta$  遺伝子 (CYP11B1) の異常

IV 除外項目

・21-水酸化酵素欠損症

・17 $\alpha$ -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6 17 $\alpha$ 水酸化酵素欠損症の診断基準  
<診断基準> 17 $\alpha$ 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 $\beta$ -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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

先天性副腎低形成症に関する研究

研究分担者 天野直子 さいたま市立病院 小児科・科長

研究要旨

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、患者情報を収集した。新規責任遺伝子による先天性副腎低形成症（新規症候群）の徴候をまとめる。

A. 研究目的

次世代シーケンサーを用いた網羅的遺伝子解析技術により、*SAMD9* 遺伝子バリエーションによる MIRAGE 症候群、*SGPL1* 遺伝子異常症などの先天性副腎低形成をきたす新たな疾患（症候群）が発見された。新規責任遺伝子による先天性副腎低形成症（症候群）の徴候をまとめ、先天性副腎低形成症の診断基準、重症度分類の改訂につなげる。

B. 研究方法

国内外の文献、および personal communication から新規責任遺伝子による先天性副腎低形成症（新規症候群）の徴候をまとめる。

（倫理面への配慮）

慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認（20170131）のもとに行った。

C. 研究結果

必要な論文、情報を収集している。近年新たに先天性副腎低形成症の責任遺伝子として報告された *SAMD9* 遺伝子（MIRAGE 症候群の責任遺伝子）、*SGPL1* 遺伝子、その他の

うち、*SAMD9* 遺伝子、*SGPL1* 遺伝子についての論文を収集した。現在その他の遺伝子に関する論文を収集中である。とくに *Znrf3* 遺伝子に注目し、国内の患者の臨床情報を整理している。

D. 考察

収集した論文は先天性副腎低形成症の診断基準、重症度分類の改訂に役立つ。

E. 結論

必要な論文、情報を収集した。

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

内田登、天野直子、他 *Znrf3* エクソン 2 はマウス X-zone の分化に重要である：ゲノム編集による *in vivo* 解析 第 25 回小児分子

内分泌学会研究会 2022年8月4日—8月

5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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

カーニー複合に関する研究

研究分担者 向井 徳男 旭川赤十字病院 小児科・部長

研究要旨

カーニー複合（CNC）は粘液腫、皮膚色素斑、内分泌機能亢進状態を合併した症例をまとめて名付けられた比較的新しい疾患概念で、合併する内分泌疾患から診断に至ることが多いとされる、多発性の家族性腫瘍症候群である。CNC の診断基準および重症度分類の改定を行った。改訂後の普及をはかることと、本疾患の啓発を目的に第 55 回日本小児内分泌学会学術集会において発表した。難治性副腎疾患にかかわる疾患レジストリのシステム構築に参加し、令和 4 年度末までの登録患者数は 0 件であった。

A. 研究目的

カーニー複合（CNC）は粘液腫、皮膚色素斑、内分泌機能亢進状態を合併した症例をまとめて名付けられた比較的新しい疾患概念で、合併する内分泌疾患から診断に至ることが多いとされる、多発性の家族性腫瘍症候群のひとつである。

平成 27 年 7 月、CNC は新規に難病指定されたこともあり、疾患概念については以前よりも普及が図られたと考えられた。診断基準の一層の普及を図り、多彩な症状を呈するが故に診断が遅れる可能性のある本疾患の認知をより一層広めて、早期の診断・治療・長期管理など本邦における CNC 診療レベルの向上を目指すことを目標に、平成 29 年度から改めて全国調査を実施した。有効回答率は低かったものの、診断確定患者を 32 例把握し、有する病変や遺伝子診断の有無などについて検討した結果を既に報告した。希少疾患ゆ

えに疾患認知度は回答者の 15.6%と低く、本疾患が指定難病であることを知っていたのはわずか 33.2%であったが、実施した全国調査において本疾患の概要や診断基準を文書で送付しており、本疾患の認知および難病指定疾患である事実を広げるきっかけになったものと推察され、国内学会での症例報告例も徐々にではあるが増えてきている。

本研究では、CNC の診断基準及び重症度分類の改訂を行うことを目的とした。さらに、この改訂した診断基準および重症度分類の一層の普及をはかるため全国規模の学術集会で発表する。

さらに、疾患レジストリのシステム構築を行う。

B. 研究方法

CNC の診断基準および重症度分類を改訂した。また内分泌学領域の学会が開催する

全国規模の学術集会での発表を計画した。

AMEDの「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)」と連携して疾患レジストリのシステム構築を行い、運用する。

(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所属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)。

#### C. 研究結果

令和3年度にCNCの診断基準および重症度分類を改訂実施した。一層の普及と疾患のさらなる啓発を目的として、第55回日本小児内分泌学会学術集会において口演発表を行った。

難治性副腎疾患にかかわる疾患レジストリにおいて、令和4年度末の時点で登録されたCNC患者は0名であった。

#### D. 考察

CNCにおいては診断確定後にも定期的な全身的检查などを行って、新たな徴候の出現に関して早期に対応することが必要であり、長期間にわたるフォローアップが重要かつ必要であることが海外からの報告によっても確かめられた。今後も最新情報の収集を積み重ねていくとともに、長期間にわたる患者フォローアップのためにも、移行期医療を含めた診療指針の必要性があり、作成に向けての準備を進めていく。

#### E. 結論

指定難病としての本疾患の診断基準および重症度分類を改訂し、その普及と疾患啓発を目的に学会発表を行った。疾患レジストリのシステムを構築した。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

特になし

##### 2. 学会発表

向井徳男、長谷川奉延 カーニー複合：指定難病診断基準の改定案策定に関して 第55回日本小児内分泌学会学術集会 2022年11月1日-3日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

##### 1. 特許取得

特になし

##### 2. 実用新案登録

特になし

##### 3. その他

特になし

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

ACTH 不応症に関する研究

研究分担者 鹿島田健一 東京医科歯科大学 大学院医歯学総合研究科・准教授

研究要旨

ACTH 不応症に関する国内外の診断・治療方法の開発状況および国内の治療成績の改善状況の把握を行う。この達成のための全国調査、および文献的検索を踏まえた上で、本疾患の診断、および治療の最適化を図る予定である。

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、副腎不全を起こす疾患の総称である。

本疾患の臨床上的問題点は、以下の4点に集約される。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、根治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: 临床上所見のみで診断できる診断基準がないこと、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

以下2つの研究を行った。1. 文献の収集により本疾患の診療現状把握 2. 全国調査による疾患頻度の見積もり: 日本内分

泌学会、日本小児内分泌学会の評議員にあてて、診療経験に関するアンケートを行った。

(倫理面への配慮)

全国調査を行う上で、東京医科歯科大学の倫理審査を受け承認された。

C. 研究結果

1. 現在 Pubmed で、ACTH 不応症(英語名 Familial Glucocorticoid Deficiency)の検索で609の文献が該当した。国際ガイドラインは作成されていなかった。
2. 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、15例の患者がいることを確認した。二次調査に向け倫理申請を行い、東京医科歯科大学内で承認された(M2022-176)。現在診療経験がある施設の診療録データを抽出する予定である。

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

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

原発性アルドステロン症に関する研究

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 教授

研究分担者 西本紘嗣郎 埼玉医科大学 医学部・准教授

研究分担者 成瀬光荣 医仁会武田総合病院 内分泌センター センター長

研究分担者 高瀬圭 東北大学大学院医学系研究科 放射線科 教授

研究分担者 山田正信 群馬大学大学院医学系研究科 内分泌代謝内科学 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 佐藤文俊 東北大学大学院医学系研究科難治性高血圧・糖尿病代謝疾患  
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 センター長

研究要旨

「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）が完成し刊行した。スクリーニングおよび機能確認検査の新基準の妥当性の検証を予定している。遺伝性原発性アルドステロン症の疫学調査（実態調査）を行い、一次調査により3家系の症例候補を同定した。今後遺伝子パネル検査の精度を検証する。片側性原発性アルドステロン症に対する代替療法としてのラジオ波焼灼術（RFA）の保険適用が承認された。RFA治療症例のレジストリを構築予定である。

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を刊行する。

一方、PAの中では稀な遺伝性PAの本邦における実態は不明であり、疫学調査が必要である。本邦における「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）を実施する。また「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」の遺伝学的診断法を確立する。

さらに、片側性PAと診断された症例は片側副腎摘出術の適応となるが、手術希望や手術適応がない症例に対する代替治療としてラジオ波焼灼術（RFA）が保険適応となり臨床治験の成績のまとめや本邦でレジストリを行い、本治療の有効性と安全性の検証を行う。

## B. 研究方法

日本高血圧学会において、2019年4月に「高血圧治療ガイドライン2019(JSH2019)」が策定された。一方、日本内分泌学会では「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を作成し、Systematic Reviewを行いエビデンスの評価と推奨文を作成して「原発性アルドステロン症診療ガイドライン2021」を策定した。

埼玉医科大学国際医療センター泌尿器腫瘍科、慶應義塾大学医学部小児科学教室と関西医科大学泌尿器科が共同で本邦の実態調査の一次調査を行った。

東北大学が中心となり、片側性PA症例に対する代替治療としてのRFAを行い、多施設前向き試験の結果をまとめた。

(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ダンス(平成29年)」に従い、利益相反管理を行った上で執筆者等を決定した。また、慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た(20170131)。

## C. 研究結果

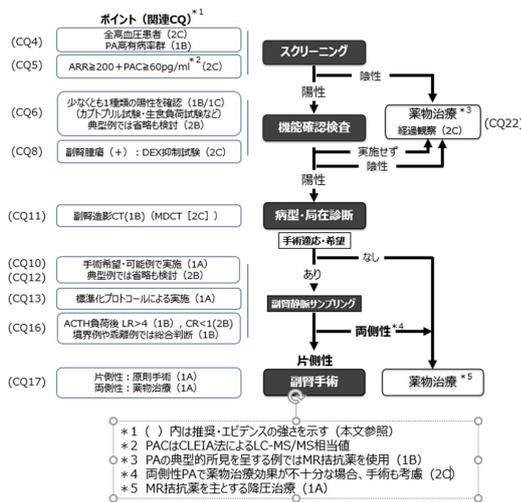
PAの診療ガイドライン2021が策定された。スクリーニングではアルドステロンとレニンの比(Arr)  $\geq 200$ かつ血中アルドステロン濃度(PAC)  $\geq 60\text{pg/ml}$ で陽性と判定する。また、Arr 100~200でPAC  $\geq 60\text{pg/ml}$ では「暫定陽性」と判定する。これは、わが国におけるアルドステロン測定法がRIAからCLEIAに変更になり、CLEIAで測定したPACはLC-MS/MS測定値と非常に近似する(LC-MS/MS相当値)が、従来法RIA測定値より低い値となることに基づいて定められた。このスクリーニング検査では、CLEIAによるアルドステロンの実測値とキット間精度比較研究で導き出された換算式を用いてRIA値に変換した値の両者が実臨床では混在して使用されており、混乱が生まれている。日本内分泌学会および日本高血圧学会からはCLEIA実測値を用いた判定を推奨している。

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  $\geq 5$ 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(図参照)。

3家系の症例が「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」の候補であることが判明した。「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」の遺伝学的診断法パネルを作成し、実際の症例において矛盾の無い解析結果が示された。

片側性PAでも手術希望や手術適応がない症例における代替治療として、ラジオ波焼灼術(RFA)が保険適用となった。

原発性アルドステロン症 (PA) の診療アルゴリズム



D. 考察

PAの診療において、「原発性アルドステロン症診療ガイドライン2021」が策定され、実地診療のアルゴリズムは明確化した。今後、本研究班においてPAに関する未達成の課題は以下のとおりである。1. アルドステロン測定法の変更(2021年4月以降)に伴うスクリーニング検査および機能確認検査の新基準(カットオフ値)の妥当性を検証する。2. 重症のPAは脳心血管疾患が高頻度であることから、PAの重症度分類を策定し、重症度ごとの有病率の全国調査をおこなう。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」の遺伝子パネル検査の精度を検証する。4. 2022年8月の保健適応となったRFA治療症例のレジストリを行い、RFA治療成績および安全性を検証する。

E. 結論

「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)を刊行した。遺伝性原発性アルドステロン症の一次調査により3家系の症例候補を同定した。片側性原発性アルドステロン症に対する代替療法としてのラジオ波焼灼術の保険適用が承認された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. Yoshida Y, Shibata H. Fat mass: the most sensitive predictor of persistent hypertension in unilateral primary aldosteronism. *Hypertens Res.* 2023 Apr 10. doi: 10.1038/s41440 - 023 - 01276 - 0.
2. Yoshida Y, Shibata H. Visceral fat: a bad companion for mineralocorticoid receptor overactivation. *Hypertens Res.* 2023 Mar 1. doi:10.1038/s41440 - 023 - 01238 - 6.
3. Miyamoto S, Yoshida Y, Ozeki Y, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Nishida H, Fujinami H, Shin T, Daa T, Asayama Y, Shibata H. Pitfalls in the diagnosis and treatment of a hypertensive patient with unilateral primary aldosteronism and contralateral pheochromocytoma: a case report. *BMC Endocr Disord.* 2023 23(1):44. doi: 10.1186/s12902 - 023 - 01297 - 3.
4. Shibata H. Adrenal ablation therapy for unilateral primary aldosteronism: pros and cons. *Hypertens Res.* 2023 Mar;46(3):787 - 789.
5. Yokota K, Shibata H, Kurihara I, Itoh H, Sone M. CASZ1: a promising factor modulating aldosterone biosynthesis and mineralocorticoid receptor activity. *Hypertens Res.* 2023 46(2):417 - 420. doi: 10.1038/s41440 - 022 - 01131 - 8.
6. Yoshida Y, Fujiki R, Kinoshita M, Sada K, Miyamoto S, Ozeki Y, Mori Y, Matsuda N, Noguchi T, Nakama H, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Shibata H. Importance of dietary salt restriction for patients with primary aldosteronism during treatment with mineralocorticoid receptor antagonists: The potential importance of post - treatment

- plasma renin levels. *Hypertens Res.* 2023, 46(1):100 - 107. doi: 10.1038/s41440 - 022 - 01045 - 5.
7. Jo R, Shibata H, Kurihara I, Yokota K, Kobayashi S, Murai - Takeda A, Mitsuishi Y, Hayashi T, Nakamura T, Itoh H. Mechanisms of mineralocorticoid receptor associated hypertension in diabetes mellitus: the role of O - GlcNAcmodification. *Hypertens Res.* 2023, 46(1):19 - 31
8. Ozeki Y, Masaki T, Kamata A, Miyamoto S, Yoshida Y, Okamoto M, Gotoh K, Shibata H. The Effectiveness of GLP - 1 Receptor Agonist Semaglutide on Body Composition in Elderly Obese Diabetic Patients: A Pilot Study. *Medicines (Basel).* 2022, 9(9):47. doi: 10.3390/medicines9090047.
9. Takase R, Nakata T, Aoki K, Okamoto M, Fukuda A, Fukunaga N, Goto K, Masaki T, Shibata H. The Relationship Between Edema and Body Functions in Patients With Chronic Kidney Disease: A Preliminary Study. *Cureus.* 2022 14(7):e27118. doi: 10.7759/cureus.27118.
10. Mogi M, Maruhashi T, Higashi Y, Masuda T, Nagata D, Nagai M, Bokuda K, Ichihara A, Nozato Y, Toba A, Narita K, Hoshide S, Tanaka A, Node K, Yoshida Y, Shibata H, Katsurada K, Kuwabara M, Kodama T, Shinohara K, Kario K. Update on Hypertension Research in 2021. *Hypertens Res.* 2022, 45(8):1276 - 1297. doi: 10.1038/s41440 - 022 - 00967 - 4.
11. Ozaki T, Kamiyama N, Saechue B, Soga Y, Gotoh R, Nakayama T, Fukuda C, Dewayani A, Chalalai T, Ariki S, Ozaka S, Sonoda A, Hirose H, Gendo Y, Noguchi K, Sachi N, Hidano S, Maeshima K, Gotoh K, Masaki T, Ishii K, Osada Y, Shibata H, Kobayashi T. Comprehensive lipidomics of lupus - prone mice using LC - MS/MS identifies the reduction of palmitoylethanolamide that suppresses TLR9 - mediated inflammation. *Genes Cells.* 2022 Jul;27(7):493 - 504. doi: 10.1111/gtc.12944.
12. Naruse M, Katabami T, Shibata H, Sone M, Takahashi K, Tanabe A, Izawa S, Ichijo T, Otsuki M, Omura M, Ogawa Y, Oki Y, Kurihara I, Kobayashi H, Sakamoto R, Satoh F, Takeda Y, Tanaka T, Tamura K, Tsuiki M, Hashimoto S, Hasegawa T, Yoshimoto T, Yoneda T, Yamamoto K, Rakugi H, Wada N, Saiki A, Ohno Y, Haze T. Japan Endocrine Society clinical practice guideline for the diagnosis and management of primary aldosteronism 2021. *Endocr J.* 2022, 69(4):327 - 359. doi: 10.1507/endocrj.EJ21 - 0508.
13. Sada K, Hidaka S, Kashima J, Morita M, Sada K, Shibata H. Renoprotective effect of additional sodium - glucose cotransporter 2 inhibitor therapy in type 2 diabetes patients with rapid decline and preserved renal function. *J Diabetes Investig.* 2022, 13(8):1330 - 1338. doi: 10.1111/jdi.13795.
14. Abe M, Arima H, Yoshida Y, Fukami A, Sakima A, Metoki H, Tada K, Mito A, Morimoto S, Shibata H, Mukoyama M. Optimal blood pressure target to prevent severe hypertension in pregnancy: A systematic review and meta - analysis. *Hypertens Res.* 2022, 45(5):887 - 899. doi: 10.1038/s41440 - 022 - 00853 - z.
15. Sada K, Hidaka S, Takemaru M, Ueno D, Shibata H. A case of polyneuropathy associated with diabetic ketoacidosis in new - onset type 1 diabetes. *J Diabetes Investig.* 2022, 13(5):918 - 922. doi: 10.1111/jdi.13724.
16. 福田顕弘、柴田洋孝. DKD の治療法の進歩

- ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の腎保護効果. *Progress in medicine*, 4382): 137-142, 2023
17. 吉田雄一、柴田洋孝. 各種降圧薬の特性と使い方 MR拮抗薬、臨床と研究、100(1): 29-34, 2023
18. 柴田洋孝、西山 成. CKD患者に対するMR拮抗薬の使い方について 蛋白尿陽性例では最大忍容用量のRAS阻害薬にMR拮抗薬を併用する、日本医事新報、5159: 48, 2023
19. 福田顕弘、柴田洋孝. 慢性腎臓病 (CKD) 治療薬の特徴と今後の期待. 日本医師会圧死 151(9): 1616-1618, 2022
20. 尾関良則、柴田洋孝. 原発性アルドステロン症と高血圧診療、日本臨床、81(1): 78-82, 2023
21. 福田顕弘、柴田洋孝. 各種病態にみられる腎障害 内分泌疾患 低レニン性低アルドステロン症、日本臨床 別冊腎臓症候群 III, p. 26-31, 2022
22. 福田顕弘、柴田洋孝. 各種病態にみられる腎障害 内分泌疾患 原発性アルドステロン症 (Conn症候群)・家族性アルドステロン症、日本臨床 別冊腎臓症候群 III, p. 13-17, 2022
23. 吉田雄一、柴田洋孝. ステロイドの副作用対策のポイント 糖尿病・脂質異常・高血圧、臨床と研究、99(10): 1240-1244, 2022
24. 吉田雄一、柴田洋孝. ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬(MRB)の新たな治療コンセプトと新規MRB フィネレノン、循環器内科、92(4): 470-476, 2022
25. 尾関良則、柴田洋孝. 治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 原発性アルドステロン症、日本医事新報、5136: 42-43, 2022
26. 吉田雄一、柴田洋孝. アルドステロンの生理的役割、糖尿病・内分泌代謝科、55(2): 145-154, 2022
27. 吉田雄一、柴田洋孝. 副腎皮質腫瘍の臨床診断の進歩、病理と臨床、40(4): 336-343, 2022
28. 後藤孔郎、柴田洋孝. 食塩の嗜好性と肥満高血圧 食塩感受性と血圧との関連、*Medical Science Digest*, 48(4): 174-177, 2022
29. Oguro S, Morimoto R, Seiji K, Ota H, Kinoshita T, Kawabata M, Ono Y, Omata K, Tezuka Y, Satoh F, Ito S, Moriya N, Matsui S, Nishikawa T, Omura M, Nakai K, Nakatsuka S, Kurihara I, Miyashita K, Koda W, Minami T, Takeda Y, Kometani M, Oki Y, Oishi T, Ushio T, Goshima S, Takase K. Safety and feasibility of radiofrequency ablation using bipolar electrodes for aldosterone-producing adenoma: a multicentric prospective clinical study. *Sci Rep*. 2022, 12(1):14090.
30. Naruse M, Katabami T, Shibata H, Sone M, Takahashi K, Tanabe A, Izawa S, Ichijo T, Otsuki M, Omura M, Ogawa Y, Oki Y, Kurihara I, Kobayashi H, Sakamoto R, Satoh F, Takeda Y, Tanaka T, Tamura K, Tsuiki M, Hashimoto S, Hasegawa T, Yoshimoto T, Yoneda T, Yamamoto K, Rakugi H, Wada N, Saiki A, Ohno Y, Haze T. Japan Endocrine Society clinical practice guideline for the diagnosis and management of primary aldosteronism 2021. *Endocr J*. 2022 Apr 12. doi: 10.1507/endocrj.EJ21-0508.
31. Yoshida Y, Nagai S, Shibata K, Miyamoto S, Maruno M, Takaji R, Hata S, Nishida H, Miyamoto S, Ozeki Y, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Shin T, Mimata H, Daa T, Asayama Y, Shibata H. Adrenal Vein Sampling With Gadolinium Contrast Medium in a Patient With Florid Primary Aldosteronism and Iodine Allergy. *J Endocr Soc*. 2022;6(3):bvac007
32. Ozeki Y, Kinoshita M, Miyamoto S, Yoshida Y, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Kambara K, Shibata H. Re-Assessment of the Oral Salt Loading Test Using a New Chemiluminescent Enzyme Immunoassay Based on a Two-Step Sandwich Method to Measure

24-Hour Urine Aldosterone Excretion. Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13:859347.

33. 尾関良則、柴田洋孝 高血圧 二次性高血圧の原因として多い原発性アルドステロン症を非専門医が見落とさないようにするコツとその治療を教えてください

Medicina, 58: 1521-1524, 2021

34. 日本内分泌学会. 原発性アルドステロン症診療ガイドライ 2021、日本内分泌学会雑誌、97 Suppl., 2021.

## 2. 学会発表

1. 柴田洋孝. 原発性アルドステロン症患者の最適管理を目指す、第95回日本内分泌学会学術総会 (2022年6月2日~6月4日、別府国際コンベンションセンター)

2. 柴田洋孝. アルドステロン研究の現在、過去そして未来、第95回日本内分泌学会学術総会 (2022年6月2日~6月4日、別府国際コンベンションセンター)

3. 柴田洋孝. 日本人の高血圧を考える：肥満症、睡眠時無呼吸と原発性アルドステロン症、第10回臨床高血圧フォーラム (2022年6月18日~19日、ロイトン札幌)

4. 柴田洋孝. 知っているようで知らない高血圧の話、第22回日本内分泌学会九州支部学術集会 (2022年9月3日、熊本城ホール)

5. 柴田洋孝. 心腎連関におけるミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の役割、第37回日本糖尿病合併症学会 (2022年10月21日、国立京都国際会館)

6. Shibata H. Mineralocorticoid receptor-associated hypertension and its organ damage in diabetes, The 29<sup>th</sup> Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (October 15, 2022, Kyoto International Conference Center)

7. Shibata H. MR blockers as the possible first-line therapy in hypertension, The 29<sup>th</sup> Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (October 14, 2022,

Kyoto International Conference Center)

8. 柴田洋孝. 高血圧診療におけるMR拮抗薬の位置付け：MR関連高血圧・臓器障害、第32回臨床内分泌代謝 Update (2022年11月11日~11月12日、Web配信)

9. 柴田洋孝. 内科医が知っておきたい2型糖尿病に合併する慢性腎臓病治療の柱、第73回日本内科学会九州支部・生涯教育講演会 (2022年11月27日、Web配信)

10. 柴田洋孝. 病態生理から見たMR関連高血圧の管理：原発性アルドステロン症の最適管理を目指す、第21回日本内分泌学会近畿支部学術集会 (2022年11月26日、奈良県コンベンションセンター)

11. 柴田洋孝. 高血圧診療におけるMR拮抗薬の位置付け、第43回日本臨床薬理学会学術総会 (2022年12月1日、パシフィコ横浜)

12. 柴田洋孝. 2型糖尿病を合併する慢性腎臓病治療の柱：残余リスクと新規MRAの役割、第52回日本腎臓学会西部学術大会 (2022年11月18日、熊本城ホール)

13. 柴田洋孝. 糖尿病性腎症に対するMRAの使い方、第57回糖尿病学の進歩 (2023年2月18日、東京国際フォーラム)

14. 柴田洋孝. 内分泌代謝疾患におけるMR関連臓器障害、第30回日本ステロイドホルモン学会学術集会

(2023年2月25日、久留米大学筑水会館およびWEB配信)

15. 柴田洋孝. 原発性アルドステロン症診療の現状と展望、第94回日本内分泌学会学術総会 2021年4月22日~4月24日

16. 柴田洋孝. 原発性アルドステロン症の再検討：アルドステロン測定法の標準化と今後の展望 第21回日本内分泌学会九州支部学術集会 2021年9月4日

17. 柴田洋孝. 原発性アルドステロン症とMR関連高血圧、第29回日本ステロイドホルモン学会 2022年2月10日

18. 柴田洋孝. 肥満症に隠れた原発性アルドステロン症 第42回日本肥満学会・第39回日

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

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

潜在性（サブクリニカル）副腎性 Cushing 症候群に関する研究

研究分担者 方波見卓行 聖マリアンナ医科大学 医学部・病院教授

研究要旨

原発性アルドステロン症（PA）患者において、軽微なコルチゾールの自律生産性（MACS）は腎合併症に対する独立したリスク因子である。副腎性顕性 CS を診断時期により 2 群に分類し、両群の臨床的、生化学的所見を比較したところ、ここ最近、早期診断に関する顕著な予後改善はなかった。

A. 研究目的

原発性アルドステロン症（PA）患者における軽微なコルチゾールの自律生産性（MACS）の影響を検討する。また最近の軽症 Cushing 症候群（CS）の診療実態を解析する。

B. 研究方法

1310 例の PA 患者のうち、デキサメサゾン抑制試験後の血中コルチゾール濃度が  $>1.8\mu\text{g}/\text{dL}$  の MACS 群 ( $N=340$ ) と、 $\leq 1.8\mu\text{g}/\text{dL}$  の non-MACS 群 ( $N=970$ ) に分類し、両群の腎合併症有病率を比較した。

副腎性 CS 102 例を、起点（2016 年 11 月）から 5 年以内（After 群 50 例）と 5 年以上前（Before 群：52 例）に分類し、臨床像、生化学・内分泌所見を比較した。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た（20170331）。

C. 研究結果

MACS 群の eGFR 低下 ( $<60\text{mL}/\text{分}/1.73\text{m}^2$  で

定義)、尿蛋白（試験紙法+1 以上）の有病率は non-MACS 群と比べ、約 2 倍高値だった。

After 群と before 群の診断年齢、性、特徴的 Cushingoid、非特異的症候の有病率、早朝・夜間・1mg デキサメサゾン負荷後の血中コルチゾール濃度や尿中遊離コルチゾール濃度、血圧、血清 K、糖・脂質・骨代謝異常、心血管障害に群間差はなかった。

D. 考察

PA 患者における MACS の腎合併症に及ぼす影響を明らかにした。

わが国では、少なくとも 2005 年以降のおおよそ 10 年間に早期診断に関する顕著な予後改善はない。

E. 結論

MACS は PA 患者の腎合併症に対する独立したリスク因子である。ここ最近、早期診断に関する顕著な予後改善はない。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Katabami T, et al. Primary aldosteronism with mild autonomous cortisol secretion increases renal complication risk. Eur J Endocrinol 2022 186(6):645-655.

2. 学会発表

方波見卓行 副腎性 Cushing 症候群；診断法の現状と課題 第 30 回日本ステロイドホルモン学会学術集会 2023 年 2 月 25 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

アジソン病に関する研究

研究分担者 栗原勲 慶應義塾大学 医学部・非常勤講師

研究分担者 田邊真紀人 福岡徳洲会病院 心療内科・内分泌・糖尿病内科・部長

研究分担者 西山充 高知大学 教育研究部医療学系臨床医学部門・教授

研究要旨

アジソン病を代表疾患とする成人発症の原発性副腎皮質機能低下症を対象として、全国調査を行い、その中で採取・収集された患者血液検体を用いて、抗体検査および遺伝学的検査を実施する。さらにアジソン病の診断基準・重症度分類の改訂案を作成する。

A. 研究目的

アジソン病（原発性副腎皮質機能低下症）は、副腎から分泌される主要なホルモンである cortisol の分泌不全に伴い、全身倦怠感や食思不振など多様な臨床症状を呈する疾患である。抗副腎抗体による自己免疫的機序で副腎が破壊される病態が知られているが、抗副腎抗体陰性のアジソン病も確認されており、その病因については未解明な点が多い。

本研究では、成人におけるアジソン病の全国調査を行い、先天性副腎皮質機能低下症の原因として報告されている既知の遺伝子異常について、その成因への関与を評価することを目的とする。

B. 研究方法

全国の内分泌診療を専門とする施設を対象として、アンケートによる一次調査を行う。さらに同意が得られた場合は、血液サン

プルの採取を行う。血液サンプルは、抗副腎抗体の測定と遺伝学的検査に使用する。

（倫理面への配慮）

慶應義塾大学医学部倫理委員会の審査を受け、研究協力者の権利・負担に配慮した適切な運用を行う。

C. 研究結果

「成人発症の原発性副腎皮質機能低下症（アジソン病）における先天性原発性副腎皮質機能低下症の責任遺伝子解析と自己抗体測定：全国規模の疫学調査」を慶應義塾大学医学部倫理委員会に申請し、承認プロセスを得ていたが、学内倫理規定の改訂に伴い再申請が必要となり、再度の倫理申請を行っている。

D. 考察

成人におけるアジソン病の病因に対する

遺伝子異常の関与が示されると期待される。

2. 学会発表  
なし

E. 結論

アジソン病における、抗体検査および遺伝学的検査を実施する。

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

F. 健康危険情報  
なし。

2. 実用新案登録  
なし

G. 研究発表

1. 論文発表  
なし

3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

## 褐色細胞腫・パラグングリオーマに関する研究

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 医仁会武田総合病院 内分泌センター・センター長

### 研究要旨

「褐色細胞腫・パラグングリオーマの診断ガイドライン2018」の改訂作業を継続した。また症例レジストリシステムを再構築し、既登録症例の経過データを登録した。

#### A. 研究目的

本研究では、「褐色細胞腫・パラグングリオーマの診断ガイドライン2018」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うことを目的とする。さらに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の再構築を行う。

#### B. 研究方法

「褐色細胞腫・パラグングリオーマの診断ガイドライン2018」の改訂項目案を検討した。また改訂作業に必要なエビデンスを収集するため文献を収集した。また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症例レジストリシステムを移転、再構築する。

（倫理面への配慮）

人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に従い、慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認を得た（20170331）。

#### C. 研究結果

診療ガイドライン改訂：ガイドライン改訂をめざし、改訂が必要な項目を選別、以下を選定した。

総論）診療アルゴリズム、転移性・浸潤性PPGLのアルゴリズム、診断基準、転移性・浸潤性PPGLの診断基準、用語・略語。褐色細胞腫・パラグングリオーマ）総論、疫学調査、機能診断、画像診断、内科的治療、外科的治療、高血圧クリーゼ、妊婦における診断・治療、小児期発症PPGLの標準的診断・治療法、病理組織診断、遺伝子解析、予後および経過観察法。転移性・浸潤性褐色細胞腫・パラグングリオーマ）悪性度の評価法、遺伝子変異に応じた診療アルゴリズム、化学療法、核医学治療、放射線外照射、骨転移の治療、疼痛の治療、便秘の治療、Perspectives。

レジストリ登録：令和5年3月までに336例の褐色細胞腫・パラグングリオーマ症例が登録された。

#### D. 考察

診療ガイドラインの改訂には実態調査およびエビデンスの収集が必要である。今後

は症例レジストリシステムから創出されたエビデンスをガイドラインへ反映させる。

#### E. 結論

「褐色細胞腫・パラガングリオーマの診断ガイドライン」の改訂作業を継続した。さらに、症例レジストリシステムに登録作業を行った。

#### 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

1. 高島響子、高野 梢、荒川玲子、下村昭彦、小島康志、中西美紗緒、冨尾賢介、田辺晶代、北川 大、清水千佳子、大石 元、加藤規弘。患者遺伝情報の家系員との共有における倫理的ジレンマの類型化試行。日本人類遺伝学会第 67 回大会、2022 年 12 月 14～17 日

2. 寺川瞳子、田辺晶代、橋本真紀子、中山秀次、梶尾 裕。悪性褐色細胞腫・パラガングリオーマに対する放射線外照射の有効性。第95回日本内分泌学会学術総会、2022年6月2～4日

3. 田辺晶代。画像所見から副腎偶発腫瘍を鑑別する。第 95 回日本内分泌学会学術総会、2022 年 6 月 2～4 日

4. 田辺晶代。ガイドライン 2018 に基づく PPGL 診療と新知見。第 95 回日本内分泌学会学術総会、2022 年 6 月 2～4 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

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

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 福岡徳洲会病院 心療内科・内分泌・糖尿病内科・部長  
研究分担者 西本紘嗣郎 埼玉医科大学 国際医療センター・准教授  
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  
研究分担者 鈴木貴 東北大学 医学部病理診断学分野・教授  
研究分担者 曾根正勝 聖マリアンナ医科大学 代謝・内分泌内科・教授  
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・教授  
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診療実態を解明するため、疾患レジストリ登録症例の臨床症状、合併症、臨床検査データを検討した。

A. 研究目的

両側副腎皮質大結節性過形成 (BMAH) の診断基準・診療指針の作成にむけて、我が国の診療実態を解明する。

B. 研究方法

日本医療研究開発機構研究費（難治性疾患実用化研究事業）「難治性副腎疾患の診療に直結するエビデンス創出」研究班のレジストリに登録された BMAH47 症例の発見の契機、臨床症状や合併症、臨床検査データなどについて検討した。

（倫理面への配慮）

研究班全体の研究計画に関して、慶應大学医学部倫理委員会の承認が得られている (20170131)。

C. 研究結果

サブクリニカルクッシング症候群 (SCS) が 39 例（男性 26 例、女性 13 例；44～82 歳）、顕性クッシング症候群 (CS) が 8 例（男性 1 例、女性 7 例；48～72 歳）であった。

合併症に関して、高血圧は CS 全例と SCS の 36 例に、耐糖能異常は CS 6 例と SCS 24 例に、脂質異常は CS 6 例と SCS 25 例に、骨粗鬆症は CS 2 例と SCS 4 例に認められた。

D. 考察

男性例の多くがサブクリニカルな状態で推移するが、女性例の 1/3 は顕性化した状態で発見される、と云う可能性が示唆され

ている。ほとんどの例に高血圧を認め、耐糖能異常と脂質異常も高率に合併していた。

なし

#### E. 結論

両側副腎皮質大結節性過形成 (BMAH) の診療実態の解明にむけ、疾患レジストリ登録症例について、発見の契機、臨床症状や合併症、臨床検査データに関して検討した。

#### 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

#### F. 健康危険情報

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策等研究事業）  
分担研究報告書

副腎偶発腫に関する研究

研究分担者 上芝元 東邦大学 医学部・教授

研究要旨

H26年～28年に行った副腎偶発腫の長期予後調査の継続的解析を行い、コンセンサステートメントの作成を開始した。

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コンセンサステートメントを作成することを目的とする。

副腎偶発腫に関して着実な成果が得られた。さらに診療ガイドライン作成に向けCQ作成中である。

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コンセンサステートメントを作成する。

F. 健康危険情報

なし

C. 研究結果

日本内分泌学会の臨床重要課題に採択され、コンセンサステートメントの作成を開始した。

G. 研究発表

1. 論文発表

上芝元 副腎偶発腫 *medicina*  
58(9):1446-1449, 2021

Ueshiba H. Adrenal incidentaloma in  
Japan. *Toho J Med* 7(3):99-103, 2021

2. 学会発表

一城貴政, 上芝元 副腎偶発腫瘍のマネージメント 第94回日本内分泌学会学術総会 2021年4月22日-24日

上芝元 副腎偶発腫瘍の診断と管理 第23回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会 2022年9月9日-10日

D. 考察

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、各学会からの見解が矛盾なく一致するよう、コンセンサステートメントの作成を開始した。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

E. 結論

なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

副腎クリーゼに関する研究

研究分担者 大月道夫 東京女子医科大学 医学部・教授  
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 高橋克敏 公立昭和病院 診療部門・代謝内科・担当部長  
研究分担者 前田恵理 秋田大学 医学部・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、2022年2-3月に本研究班班員を対象とする調査を行った。現在結果の解析中である。

A. 研究目的

副腎クリーゼは副腎不全の予後規定因子である。本邦の小児および成人における副腎クリーゼの実態を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

本邦の小児および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を作成し、2022年2-3月に本研究班班員への調査を行った。その調査結果を詳細に検討・解析中である。

（倫理面への配慮）

慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認（20170131）のもとに行っている。

C. 研究結果

2017年1月1日から2021年12月31日に、班員の施設内に副腎クリーゼを発症した患者がいること、副腎クリーゼ発症時にヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム製剤が使用されていることが明らかと

なった。現在さらに副腎クリーゼを発症した患者の背景・症状など、副腎クリーゼに対してヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム製剤を用いた患者の背景・症状など、副腎クリーゼに対してヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム製剤を用いなかった患者の背景・症状など、を検討・解析中である。

D. 考察

19施設より調査に対する回答を得て、現在さらに詳細を解析中である。本調査の特徴は、副腎クリーゼ時のグルココルチコイド自己注射の使用状況の項目があること、また小児、大人を分けてデータを収集していること、の2点である。副腎クリーゼ対策に対してより具体的な提案ができる可能性がある。

E. 結論

本邦小児、成人における副腎クリーゼの実態を明らかにするため検討・解析を継続

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

分担研究報告書

副腎ホルモン産生異常に関する研究1 遺伝子診断システム

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 勝又規行 国立成育医療研究センター 研究所分子内分泌研究部・上級研究員

研究分担者 天野直子 さいたま市立病院 小児科・科長

研究分担者 石井智弘 慶應義塾大学 医学部・准教授

研究代表者 長谷川奉延 慶應義塾大学 医学部・教授

研究要旨

副腎ホルモン産生異常のうち単一遺伝子病 23 疾患の責任遺伝子の遺伝子解析・遺伝子診断を継続している。3 年間の解析総数は 100 例以上であった。

A. 研究目的

本研究班は、副腎ホルモン産生異常のうち単一遺伝子病 23 疾患の責任遺伝子の遺伝子解析・遺伝子診断するシステムを確立し運用している。本研究の目的はこのシステムを継続運用することである。

以下の 23 遺伝子の解析を継続運用した。すなわち、*CYP21A2*, *CYP11A1*, *CYP11B1*, *CYP11B2*, *CYP17A1*, *HSD3B2*, *POR*, *STAR*, *CDKN1C*, *GPX1*, *MCM4*, *NROB1*, *SAMD9*, *PRKARIA*, *AAAS*, *MC2R*, *MRAP*, *NNT*, *TXNRD2*, *NR3C2*, *WNK1*, *WNK4*, *ABCD1* 各遺伝子である。3 年間の全国からの遺伝子解析・診断の依頼総数は 100 例以上であった。

B. 研究方法

23 疾患の責任遺伝子の遺伝子解析をする方法として、PCR-ダイレクトシーケンスあるいは次世代シーケンサーを用いる解析系はすでに確立している。

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。

（倫理面への配慮）

慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認（20170131）のもとに行っている。

E. 結論

副腎ホルモン産生異常のうち単一遺伝子病 23 疾患の責任遺伝子の遺伝子解析・遺伝子診断するシステムを継続運用している。

C. 研究結果

## 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

草野知江子、長谷川奉延、他 STAR遺伝子 p.Arg272Cysを認めた非古典型先天性リポイド過形成症の1男児例 第94回日本内分泌学会学術総会 2021年4月22日-24日

村中あかり、長谷川奉延、他 古典型先天性リポイド副腎過形成症における副腎不全発症前後のステロイドホルモン産生能の検討 第54回日本小児内分泌学会学術集会 2021年10月28日-30日

関祐子、長谷川奉延、他 発症時期の異なったDAX1異常症の一家系例 第5回日本小児内分泌学会九州・沖縄地方会 2022年2月11日

天野直子、室谷浩二、佐藤武志、土岐真智子、平野泰大、上牧務、長谷川奉延。 翻訳開始コドンを含む微細欠失を有する小児期発症DAX1異常症の2例 第55回日本小児内分泌学会学術集会 2022年11月1日-3日

関祐子、柿本令奈、徳永美菜子、三浦希和子、堀口達史、森田智、溝田美智代、玉田泉、奥章三、内田登、天野直子、長谷川奉延。 発症時期の異なったDAX1異常症の一家系例 第55回日本小児内分泌学会学術集会 2022年11月1日-3日

牟田龍史、石井加奈子、阿部希、トカン ヴラッド、虫本雄一、長友雄作、大野拓郎、内田登、長谷川奉延、大賀正一。 乳児期から高血圧を呈し、10歳時に *KCNJ5* 変異が同定された家族性高アルドステロン症3型の女児例 第55回日本小児内分泌学会学術集会 2022年11月1日-3日

越智彩子、茂木桜、豊田純也、永原敬子、安達昌功、小原淳、矢持淑子、市橋洋輔、佐藤武志、長谷川奉延、水野克己。 腫瘍組織の網羅的遺伝子解析を行った乳児副腎性クッシング症候群 第32回臨床内分泌代謝 Update 2022年11月11日-12日

山本雄太郎、方波見卓行、池田七海、清水紗智、長坂智裕、竹本彩夏、本田美紗、志村和浩、本間桂子、曾根正勝、長谷川奉延。 急性心筋梗塞によるCPAを契機に発見された17 $\alpha$ 水酸化酵素欠損症(17 $\alpha$ -OHD)の一例 第30回日本ステロイドホルモン学会学術集会 2023年2月25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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
分担研究報告書

副腎ホルモン産生異常に関する研究2 普及と啓発

研究分担者 栗原勲 慶應義塾大学 医学部・非常勤講師  
研究分担者 石井智弘 慶應義塾大学 医学部・准教授  
研究代表者 長谷川奉延 慶應義塾大学 医学部・教授

研究要旨

市民公開講座などを通じて副腎ホルモン産生異常に関する国民・患者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2020年、2021年、2022年ともに市民公開講座を開催した。また本研究班のホームページの改訂を継続した。

（倫理面への配慮）

慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認（20170131）のもとに行っている。

C. 研究結果

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班による第9回、第10回、第11回市民公開講座を2020年12月20日（日曜日）、2021年12月19日（日曜日）、2022年12月11日（日曜日）にそれぞれweb開催した。参加者は40数名から50数名であった。

引き続き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は今後の課題である。

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

なし

2. 実用新案登録

3. その他

なし

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

## 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
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）	日本臨床社	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
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とはどんな病気ですか		原発性アルドステロン症診療ガイドライン2021	診断と治療社	東京	2021	
佐伯絢, 大月道夫	高血圧患者における原発性アルドステロン症（PA）の頻度はどれ位ですか		原発性アルドステロン症診療ガイドライン2021	診断と治療社	東京	2021	
天野 直子	性分化疾患		小児科診療 84巻8号			2021	1105-1110
天野 直子	先天性副腎過形成症の移行期医療		Medical Science Digest47巻6号			2021	302-305
天野 直子	内分泌・代謝疾患 急性副腎不全		小児内科53巻4号			2021	599-602
天野 直子	内分泌・代謝疾患 急性副腎不全		小児内科53巻4号			2021	599-602
田島敏広	内分泌疾患（性分化疾患）	日本人類遺伝学会、日本カウンセ	臨床遺伝専門医テキスト	診断と治療社	東京	2021	155-157
方波見卓行, 松葉 脩, 山本	Cushing 症候群		内分泌疾患	総合医学社		2021	404-410
方波見卓行	クッシング症候群とサブクリニカルクッシング症候群		日本医師会雑誌	南江堂	東京		109-111

方波見卓行	原発性アルドステロン症	原発性アルドステロン症診療ガイドライン策定と診療水	診療ガイドライン	診断と治療社	東京	2021	1-55
宗友厚	副腎皮質機能低下症（副腎クリーゼを含む）	門脇孝, 下村伊一郎	最新ガイドラインに基づく代謝・内分泌疾患診療指針	総合医学社	東京	2021	434-440
鹿島田健一	3β水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症	日本小児内分泌学会	小児内分泌学改訂第3版	診断と治療社	東京	2022	
鹿島田健一	副腎ホルモン産生・作用	日本小児内分泌学会	小児内分泌学改訂第3版	診断と治療社	東京	2022	
宗友厚	副腎インシデンタローマ（偶発腫）	福井次矢, 高木誠, 小室一成	今日の診療指針2022年版	医学書院	東京	2022	813-814
宗友厚	Addison病・急性副腎不全	矢崎義雄, 小室一成	内科学第12版	朝倉書店	東京	2022	268-271
方波見卓行	クッシング症候群		今日の診療指針2022年版	医学書院	東京	2022	812-813
方波見卓行	副腎髄質		内科学第2版	朝倉書店	東京		284-289
鹿島田健一	3β水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症	日本小児内分泌学会編	小児内分泌学改訂第3版	診断と治療社	東京	2022	129-132
鹿島田健一	副腎ホルモン産生・作用	日本小児内分泌学会	小児内分泌学改訂第3版	診断と治療社	東京	2022	401-405
宗友厚	副腎インシデンタローマ（偶発腫）	福井次矢, 高木誠, 小室一成	今日の診療指針2022年版	医学書院	東京	2022	813-814
宗友厚	Addison病・急性副腎不全	矢崎義雄, 小室一成	内科学第12版	朝倉書店	東京	2022	IV-268-271
長谷川奉延	副腎ステロイド合成異常症		内科学第12版	朝倉書店	東京	2022	277-282
上芝元	副腎酵素異常症	横手幸太郎	内分泌疾患診療ハンドブックVer. 3	中外医学社	東京	2023	291-297
柴田洋孝	原発性アルドステロン症	福井次矢, 高木誠, 小室一成	今日の診療指針2023年版	医学書院	東京	2023	782-783

柴田洋孝	副腎疾患	岡庭 豊、 荒瀬康司、 三角和雄	イヤート 2024内科・外 科編	メディッ クメディ ア	東京	2023	D-64～D- 84
柴田洋孝	男性ホルモン製 剤、視床下部・下垂 体ホルモン製剤、 代謝異常症治療薬	川合眞一、 伊豆津宏 二、今井靖、 桑名正隆、 北村正雄、 寺田智裕	今日の治療薬 2023	南江堂	東京	2023	476-484

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
Noriaki Lukas Sano, Nishimoto Koshiro	Editorial Comment to Adrenal metastasis in nivolumab-treated renal cell carcinoma: A unique entity as a sanctuary site	International Journal of Urology	In press	In press	In press
Saiki A, Otsuki M, Tamada D, Kitamura T, Shimomura I, Kurihara I, Ichijo T, Takeda Y, Katabami T, Tsuiki M, Wada N, Yanase T, Ogawa 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.	Diabetes Mellitus Itself Increases Cardio-Cerebrovascular Risk and Renal Complications in Primary Aldosteronism.	J Clin Endocrinol Metab	105 (7)	1-7	2020
Kawashima J, Arai E, Naruse M, Kurihara I, Takahashi K, Tamura K, Kobayashi H, Okamura S, Miyachi S, Yamamoto K, Izawa S, Suzuki T, Tanabe A, and JPAS/JRAS Study Group.	Baseline Plasma Aldosterone Level and Renin Activity Allowing Omission of Confirmatory Testing in Primary Aldosteronism.	J Clin Endocrinol Metab	105 (5)	e1990-e1998	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, Takeda Y.	Impact of mineralocorticoid receptor blockade with direct renin inhibition in an angiotensin II-dependent hypertensive mouse.	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, Satoh F, Ujihara M, Midorikawa S, Kaneko T, Takeda T, Suzuki A, Sato M, Shimatsu A	A multicenter, phase 2 study to evaluate the efficacy and safety of osilodrostat, a new 11 $\beta$ -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, Satoh F, Sasano H	The Effect of Extracellular Calcium Metabolism on Aldosterone Biosynthesis in Physiological and Pathological Status.	Horm Metab Res	52(6)	448-453	2020
Higashitani T, Karashima S, Aono D, Konishi S, Kometsu M, Oka R, Demura M, Furukawa K, Yamazaki Y, Sasano H, 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, Sasano H, 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, Satoh F, Sasano H.	Recent Advances in Histopathological and Molecular Diagnoses 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, Satoh F, Sasano H.	Prevalence of Somatic Mutations in Aldosterone-Producing Adenomas in Japanese Patients.	J Clin Endocrinol Metab	Nov 1;105(11)	e4066-73	2020
Gao X, Yamazaki Y, Tezuka Y, Pieroni J, Ishii K, Atsumi N, Ono Y, Omata K, Morimoto R, Nakamura Y, Satoh F, Sasano H.	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	Histopathological Analysis of Tumor Microenvironment and A	Front Endocrinol (Lausanne)	Nov 10;11	587779	2020

a K, Morimoto R, Nakamura Y, Sato H F, Sasano H	angiogenesis in Pheochromocytoma.				
Babaya N, Okuda Y, Noso S, Hiromine Y, Taketomo Y, Niwano F, Ueda K, Tanaka Y, Yamazaki Y, Sasano H, Kawabata Y, Ohno Y, Ikegami H.	A Rare Case of Adrenal Cysts Associated With Bilateral Incidentalomas and Diffuse Hyperplasia of the Zona Glomerulosa.	J Endocrinol	Nov 27;5(2)	bvaa184	2020
Saito Y, Takasawa K, Gau M, Yamuchi T, Nakagawa R, Miyakawa Y, Sutani A, Hosokawa-Tsuji A, Takishima S, Matsubara Y, Morio T, Kasahimada K	Adrenal suppression and anthropometric data at two years of age was not influenced by the initial hydrocortisone dose in patients with 21-hydroxylase deficiency	Clin Pediatric Endocrinol	30(4)	155-161	2021
Tsuji-Hosokawa A, Kashimada K	Thirty-Year Lessons from the Newborn Screening for Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH) in Japan	Int J Neonatal Screen	7(3)	36	2021
Fushimi Y, Tsumi F, Sanada J, Shimoda M, Kamei S, Nakanishi S, Kaku K, Mune T, Kaneto H	Concurrence of overt Cushing's syndrome and primary aldosteronism accompanied by aldosterone-producing cell cluster in adjacent adrenal cortex	BMC Endocrinol Disord	21(1)	163	2021
Katakura Y, Kimura T, Kusano T, Tatsumi F, Iwamoto Y, Sanada J, Fushimi Y, Shimoda M, Kohara K, Nakanishi S, Kaku K, Mune T, Kaneto H	A Variety of Immune-Related Adverse Events Triggered by Immune Checkpoint Inhibitors in a Subject With Malignant Melanoma: Destructive Thyroiditis, Aseptic Meningitis and Isolated ACTH	Front Endocrinol	12	722586	2021
宗 友厚	副腎クリーゼ 内分泌疾患・糖尿病・代謝疾患—診療のエッセンス	日本医師会雑誌	150	64-66	2021

Takeda T, Hakoza ki K, Yanai Y, M asuda T, Yasumiz u Y, Tanaka N, Matsumoto K, Mo rita S, Kosaka T, Mizuno R, Kuriha ra I, Asanuma H, Itoh H, Oya M	Risk factors for hae modynamic instabili ty and its prolongat ion during laparosco pic adrenalectomy f or pheochromocytom a	Clin Endo crinol (Ox f)	95(5)	716-726	2021
Saito K, Kurihara I, Itoh H, Ichijo T, Katabami T, Ts uiki M, Wada N, Yoneda T, Sone M, Oki K, Yamad a T, Kobayashi H, Tamura K, Ogaw a Y, Kawashima J, Inagaki N, Ya mamoto K, Yamad a M, Kamemura K, Fujii Y, Suzuki T, Yasoda A, Tan abe A, Naruse M	Japan Primary Aldo steronism Study/Jap an Rare Intractable Adrenal Diseases St udy Group. Subtype -specific trends in t he clinical picture o f primary aldostero nism over a 13-year period	J Hyperte ns	39(11)	2325-233 2	2021
Yokota K, Shibata H, Kurihara I, K obayashi S, Murai -Takeda A, Itoh H	CASZ1b is a novel transcriptional core pressor of mineraloc orticoid receptor	Hypertens Res	44(4)	407-416	2021
Hiromune Katsud a, Shomei Ryoza w a, Yuki Tanisaka, Akashi Fujita, To moya Ogawa, Mas ahiro Suzuki, Yoic hi Saito, Mei Ham ada, Masanori Yas uda, Koshiro Nish imoto, Masafumi Mizuide	A Case of Adrenoco rtical Carcinoma Di agnosed by Endosco pic Ultrasound-guid ed Fine-needle Aspi ration	Internal Medicine	60(24)	3889-389 6	2021

Koshiro Nishimoto, Hironobu Umakoshi, Tsugio Seki, Masanori Yasuda, Ryuichiro Araki, Michio Otsuki, Takuyuki Katabami, Hirotaka Shibata, Yoshihiro Ogawa, Norio Wada, Masakatsu Sone, Shintaro Okamura, Shochiro Izawa, Shozo Miyauchi, Takanobu Yoshimoto, Mika Tsuiki, Mitsuhide Naruse	Diverse pathological lesions of primary aldosteronism and their clinical significance	Hypertension Research	44(5)	498-507	2021
上芝 元	テストステロンの産生と生理作用	泌尿器科	13(4)	369-373	2021
上芝 元	副腎偶発腫	Medicina	58(9)	1446-1449	2021
Ueshiba H	Adrenal incidentaloma in Japan	Toho J Med	7(3)	99-103	2021
Ushijima K, Ogawa Y, Terao M, Asakura Y, Muroya K, Hayashi M, Ishii T, Hasegawa T, Sekido R, Fukami M, Takada S, Narumi S	Identification of the first promoter-specific gain-of-function <i>SOX9</i> missense variant (p. E50K) in a patient with 46,XX ovotesticular disorder of sex development	Am J Med Genet A	185(4)	1067-1075	2021
Hayakawa T, Fukuhara A, Saiki A, Otsuki M, Shimomura I	$\gamma$ ENaC/CD9 in urinary extracellular vesicles as a potential biomarker of MR activity	J Endocrinol	252(2)	81-90	2021
Mitsui-Sekinaka K, Narumi S, Sekinaka Y, Uematsu K, Yoshida Y, Amano N, Shima H, Hasegawa T, Nonoyama S	Clinical and Immunological Analyses of Ten Patients with MIRAGE Syndrome	J Clin Immunol	41(3)	709-711	2021
Ushijima K, Ogawa Y, Terao M, Asakura Y, Muroya K, Hayashi M, Ishii T, Hasegawa T, Narumi S	Identification of the first gain-of-function <i>SOX9</i> missense variant (p.E50K) in a patient with 46,XX ovotesticular disorder of sex development.	Am J Med Genet	185(4)	1067-1075	2021

Higa M, Zaha A, Takushi A, Morishima N, Majikina T, Touma T, Shimabukuro M, Masuzaki H, Honda M, Hasegawa T	Novel <i>STAR</i> gene variant in a patient with classic lipoid congenital adrenal hyperplasia and combined pituitary hormone deficiency	Hum Genome Var	8(1)	6	2021
Onuma S, Fukuoka T, Miyoshi Y, Fukui M, Satomura Y, Yasuda K, Kimura T, Tachibana M, Bessho K, Yamamoto T, Tanaka H, Katsumata N, Fukami M, Hasegawa T, Ozono K	Two girls with a neonatal screening-negative 21-hydroxylase deficiency who required treatment with hydrocortisone for virilization in late childhood	Clin Pediatric Endocrinol	30(3)	143-148	2021
中川央充、本間桂子、涌井昌俊、村田満、長谷川奉延	先天性副腎過形成症におけるGC/MS尿ステロイドプロファイル検査の意義	糖尿病・内分泌代謝科	53	111-119	2021
田島敏広	21-水酸化酵素欠損症の胎児治療	日本マスコリーニング学会誌	31	291-296	2021
田島敏広	先天性副腎皮質酵素欠損症 内分泌疾患・糖尿病・代謝疾患—診療のエッセンス—	日本医師会雑誌	150	121-123	2021
Kimura N, Shiga K, Kaneko KI, Okii Y, Sugisawa C, Saito J, Tawara S, Akahori H, Sogabe S, Yamashita T, Takekoshi K, Naruse M, Katabami T	Immunohistochemical Expression of Choline Acetyltransferase and Catecholamine-Synthesizing Enzymes in Head-and-Neck and Thoracoabdominal Paragangliomas and Pheochromocytomas	Endocr Pathol	32(4)	442-451	2021
Haze T, Yano Y, Hatano Y, Tamura K, Kurihara I, Kobayashi H, Tsuki M, Ichijo T, Wada N, Katabami T, Yamamoto K, Okamura S, Kai T, Izawa S, Yoshikawa Y, Yamada M, Chiba Y, Tanabe A, Naruse M	Association of achieved blood pressure after treatment for primary aldosteronism with long-term kidney function.	J Hum Hypertens	In press	In press	2021

Kawashima A, Sone M, Inagaki N, Okamoto K, Tsuiki M, Izawa S, Otsuki M, Okamura S, Ichijo T, Katabami T, Takeda Y, Yoshimoto T, Naruse M, Tanabe A	Pheochromocytoma and paraganglioma with negative results for urinary metanephrines show higher risks for metastatic diseases.	Endocrine	74(1)	155-162.	2021
Haze T, Hirawa N, Yano Y, Tamura K, Kurihara I, Kobayashi H, Tsuiki M, Ichijo T, Wada N, Katabami T, Yamamoto K, Oki K, Inagaki N, Okamura S, Kai T, Izawa S, Yamada M, Chiba Y, Tanabe A, Naruse M.	Association of aldosterone and blood pressure with the risk for cardiovascular events after treatments in primary aldosteronism	Atherosclerosis	324	84-90	2021
Ohno Y, Naruse M, Beuschlein F, Schreiner F, Parasiliti-Caprino M, Deinum J, Drake WM, Fallo F, Fuss CT, Grytaas MA, Ichijo T, Inagaki N, Kakutani M, Kastelan D, Kraljevic I, Katabami T, Kocjan T, Monticone S, Mulatero P, O'Toole S, Kobayashi H, Sone M, Tsuiki M, Wada N, Williams TA, Reincke M, Tanabe A	Adrenal venous sampling guided adrenalectomy rates in primary aldosteronism: results of an international cohort (AVSTAT)	J Clin Endocrinol Metab	106(3)	e1400-e1407	2021
方波見卓行, 常見真吾, 山本雄太郎	テストステロン補充療法と心血管イベント	泌尿器科	13(4)	436-441	2021
方波見卓行, 長坂智裕, 山本雄太郎	メチラポン, トリロスタンとミトタン	糖尿病・内分泌代謝科	53(1)	12-18.	2021
方波見卓行, 松葉怜, 山本雄太郎	副腎性サブクリニカルクッシング症候群	糖尿病・内分泌代謝科	53(6)	653-664	2021
方波見卓行	クッシング・サブクリニカルクッシング症候群に伴う糖尿病	月間糖尿病	13(8)	21-29	2021
方波見卓行, 清水紗智, 松葉怜	褐色細胞腫, パラガングリオーマ 交感神経刺激症候のある高血圧を見逃さない!	Medicina	58(9)	1435-1439	2021

久保ゆい, 方波見卓行, 川名部新, 松葉怜, 山本雄太郎, 姜知佳, 白井健, 中川朋子, 曾根正勝	膵癌、甲状腺癌を併発したARMC5変異陽性PMAHの一例	ACTH RELATED PEPTIDES	31	13-15	2021
常見真吾, 方波見卓行, 月山秀一, 松葉怜, 川名部新, 久保ゆい, 蜂須賀智, 北島和樹, 山田隆之, 山崎有人, 笹野公伸, 曾根正勝	鑑別困難だったカテコラミ; 経度高値、サブクリニカルクッシング症候群 (SCS) を伴った血管嚢胞合併副腎腺腫の1例	ACTH RELATED PEPTIDES	31	16-18	2021
Naruse M, Tanabe A, Yamamoto K, Rakugi H, Kometa ni M, Yoneda T, Kobayashi H, Abe M, Ohno Y, Inagaki N, Izawa S, Sone M	Adrenal Venous Sampling for Subtype Diagnosis of Primary Hyperaldosteronism	Endocrinol Metab (Seoul)	36(5)	965-973	2021
Yonamine M, Wasano K, Aita Y, Sugasawa T, Takahashi K, Kawakami Y, Shimano H, Nishiyama H, Hara H, Naruse M, Okamoto T, Matsuda T, Kosugi S, Horiguchi K, Tanabe A, Watanabe A, Kimura N, Nakamura E, Sakurai A, Shiga K, Takekoshi K	Prevalence of Germline Variants in a Large Cohort of Japanese Patients with Pheochromocytoma and/or Paraganglioma	Cancers (Basel)	13(16)	4014	2021

Rossi GP, Crimi F, Rossitto G, Amar L, Azizi M, Rieder A, Reincke M, Degenhart C, Widimsky J, Naruse M, Deinum J, Schultze Kool L, Kocjan T, Negro A, Rossi E, Kline G, Tanabe A, Sato H, Rump LC, Vonend O, Willenberg HS, Fuller PJ, Yang J, Chee NY, Magill SB, Shafiqullina Z, Quinkler M, Oliveras A, Wu VC, Kratka Z, Barbiero G, Seccia TM, Battistel M	Identification of Surgically Curable Primary Aldosteronism by Imaging in a Large Multiethnic International Study.	J Clin Endocrinol Metab	106(11)	e4340-e24349	2021
Okamoto K, Ohno Y, Sone M, Inagaki N, Ichijo T, Yoneda T, Tsuiki M, Wada N, Oki K, Tamura K, Kobayashi H, Izawa S, Tanabe A, Naruse M	Should Adrenal Venous Sampling Be Performed in PA Patients Without Apparent Adrenal Tumors?	Front Endocrinol (Lausanne)	12	645395	2021
Nakamaru R, Yamamoto K, Akasaka H, Rakugi H, Kurihara I, Yoneda T, Ichijo T, Katayama T, Tsuiki M, Wada N, Yamada T, Kobayashi H, Tamura K, Ogawa Y, Kawashima J, Inagaki N, Fujita M, Watanabe M, Kamemura K, Okamura S, Tanabe A, Naruse M	Age-stratified comparison of clinical outcomes between medical and surgical treatments in patients with unilateral primary aldosteronism	Sci Rep	11(1)	6925	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	Sex Differences in Renal Outcomes After Medical Treatment for Bilateral Primary Aldosteronism	Hypertension	77(2)	537-545	2021
Ohno Y, Naruse M, Beuschlein F, Schreiner F, Parasiliti-Caprino M, Deinum J, Drake WM, Fallo F, Fuss CT, Grytaas MA, Ichijo T, Inagaki N, Kakutani M, Kastelan D, Kraljevic I, Katabami T, Kocjan T, Monticone S, Mulatero P, O'Toole S, Kobayashi H, Sone M, Tsuiki M, Wada N, Williams TA, Reincke M, Tanabe A	Adrenal Venous Sampling-Guided Adrenalectomy Rates in Primary Aldosteronism: Results of an International Cohort (AVSTAT)	J Clin Endocrinol Metab	106(3)	e1400-e1407	2021
Miyamoto S, Yoshida Y, Ozeki Y, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Nishida H, Shibuya T, Shin T, Daa T, Mimata H, Kimura N, Shibata H	Dopamine-Secreting Pheochromocytoma and Paraganglioma	J Endocr Soc	5(12)	bvab163	. 2021
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	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, Shibata H	Development of a New Chemiluminescent Enzyme Immunoassay Using a Two-Step Sandwich Method for Measuring Aldosterone Concentrations	Diagnostic Res (Basel)	11(3)	433	2021
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	44(4)	464-472	2021
Shibata H	Exosomes and exosomal cargo in urinary extracellular vesicles: novel potential biomarkers for mineralocorticoid-receptor-associated hypertension	Hypertens Res	44(12)	1668-1670	2021
Nishikawa T, Satoh F, Takashi Y, Yanase T, Itoh H, Kurihara I, Shibata H, Oki Y, Naruse M, Sasamoto H, Kuwa K	Comparison and commutability study between standardized liquid chromatography-mass spectrometry/mass spectrometry (LC-MS/MS) and chemiluminescent enzyme immunoassay for aldosterone measurement in blood	Endocr J	69(1)	45-54	2021
尾関良則、柴田洋孝	高血圧 二次性高血圧の原因として多い原発性アルドステロン症を非専門医が見落とさないようにするコツとその治療を教えてください	Medicina	58	1521-1524	2021

吉田雄一、柴田洋孝	糖尿病の療養指導 Q&A 第3世代の MR拮抗薬 第3世代 のMR拮抗薬ともい われる薬剤(開発中 のフィネレノンを含む) について、糖尿病患者 における利点と使用 上の留意点を、腎病態 との関係のうえで教 えてください	糖尿病プラ クティス	38	372-374	2021
吉田雄一、柴田洋孝	原発性アルドステロ ン症	日本医師会 雑誌	150	S106-S10 8	2021
Teruyama K, Nar use M, Tsuiki M, Kobayashi H	Novel chemilumines cent immunoassay to measure plasma aldosterone and pla sma active renin co ncentrations for the diagnosis of prima ry aldosteronism.	J Hum H ypertens.	1. 10.1 038/ s413 71- 020- 0046 5-5.		2021
Williams TA, Gome z-Sanchez CE, Rai ney WE, Giordano TJ, Lam AK, Mark er A, Mete O, Yam azaki Y, Zerbini M CN, Beuschlein F, Sato F, Burrello J, Schneider H, Le nders JWM, Mulat ero P, Castellano I, Knösel T, Papotti M, Saeger W, Sasa no H, Reincke M.	International Histop athology Consensus f or Unilateral Primar y Aldosteronism	J Clin End ocrinol Met ab.	Jan 1;10 6(1)	42-54	2021
Teragawa H, Oshit a C, Orita Y, Hash imoto K, Nakayam a H, Yamazaki Y, Sasano H.	Primary aldosteronism due to bilateral mic ronodular hyperpl asia and concomitant subclinical Cushing's syndrome: A case re port.	World J Cl in Cases.	Feb 16;9 (5)	1119-1126	2021
Matsunaga H, Tez uka Y, Kinoshita T, Ogata H, Yama zaki Y, Shiratori B, Omata K, Ono Y, Morimoto R, Ku do M, Seiji K, Tak ase K, Kawasaki Y, Ito A, Sasano H, Harigae H, Satoh F	The Potential of Co mputed Tomography Volumetry for the S urgical Treatment in Bilateral Macronodu lar Adrenal Hyperpl asia: A Case Report.	Tohoku J Exp Med.	Feb;253 (2)	143-150	2021

Gao X, Yamazaki Y, Tezuka Y, Omat a K, Ono Y, Morimoto R, Nakamura Y, Satoh F, Sasano H.	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, Sasano H, Satoh F.	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, Omat a K, Ono Y, Morimoto R, Nakamura Y, Satoh F, Sasano H.	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, Sasano H, Makita N, Nan gaku 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
Ryuichi Nakagawa, Kei Takasawa, Maki Gau, Atsumi Tsuji-Hosokawa, Hideya Kawaji, Yasuhiro Murakawa, Shuji Takada, Masashi Mikami, Satoshi Narumi, Maki Fukami, Rajini Sreenivasan, Tetsuo Maruyama, Elena Tucker, Liang Zhao, Josephine Bowles, Andrew Sinclair, Peter Koopman, Yoshihide Hayashizaki, Tomohiro Morio, Kenichi Kashimada	Two ovarian candidate enhancers, identified by time series enhancer RNA analyses, harbor rare genetic variations identified in ovarian insufficiency.	Hum Mol Genet	In press	In press	2022

Kohata N, Kurihara I, Yokota K, Kobayashi S, Murai-Takeda A, Mitsui Y, Nakamura T, Morisaki M, Kozuma T, Torimitsu T, Kawai M, Itoh H	Lysine-specific demethylase 1 as a corepressor of mineralocorticoid receptor	Hypertens Res	45(4)	641-649	2022
Arisa Ohta, Wataru Hobo, Shoujiro Ogawa, Yuki Sugiura, Tetsuo Nishikawa, Koshiro Nishimoto, Shoichi Nishimoto-Kusunose, Tatsuya Higashi	A method for determination of aldosterone concentrations of six adrenal venous serum samples during a single LC/ESI-MS/MS run using a sextet of Girard reagents.	Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis	207	114423	2022
Yoshikawa H, Sato T, Ishikawa T, Ito J, Yamazaki F, Shima H, Honda M, Shibata H, Ishii T, Asanuma H, Shimada H, Hasegawa T	Potential benefits of rapid genetic testing for germline <i>WT1</i> in infants with bilateral renal tumors: A case report	Pediatr Blood Cancer	69	e29368	2022
Katsura M, Sato T, Morita K, Ishii T, Kishi K, Hasegawa T	Iatrogenic Cushing syndrome due to topical corticosteroids after skin graft surgery for giant nevi: A case report	Pediatr Dermatol	39(1)	147-148	2022
Sato T, Ishii T, Ichihashi Y, Asanuma H, Hasegawa T	Ultrasound finding of vaginal bleeding in infants with 21-hydroxylase deficiency	Pediatr Int	64(1)	e14966	2022
Sato T, Nakano S, Asanuma H, Ishii T, Hasegawa T	Effectiveness of dihydrotestosterone ointment on glans penis size increment in a 5-alpha-reductase type 2 deficiency patient	Pediatr Int	64(1)	e15079	2022
Sato T, Ishii T, Fukami M, Ogata T, Hasegawa T	The first adult case of cytochrome P450 oxidoreductase deficiency with sufficient semen volume and sperm concentra	Congenit Anom(Kyoto)	62(3)	136-137	2022

Kawasaki Y, Sato T, Nakano S, Usui S, Ishii T, Hasegawa T	High-dose fludrocortisone therapy was transiently required in a female neonate with 21-hydroxylase deficiency	Clin Pediatr Endocrinol	31(2)	93-97	2022
Saiki A, Otsuki M, Tamada D, Kitamura T, Mukai K, Yamamoto K, Shimomura I	Increased Dosage of MRA Improves BP and Urinary Albumin Excretion in Primary Aldosteronism With Suppressed Plasma Renin	J Endocr Soc	6(1)	bvab174	2022
Takasawa K, Nakamura-Utsunomiya A, Amano N, Ishii T, Hasegawa T, Hasegawa Y, Tajima T, Ida S	Current status of transition medicine for 21-hydroxylase deficiency in Japan: from the perspective of pediatric endocrinologists	Endocr J	69(1)	75-83	2022
志村和浩、長谷川奉延	出生後のステロイド代謝（日内リズムも含めて）	周産期医学	52	24-27	2022
田島敏広	ステロイド投与による将来的な副腎機能への影響	周産期医学	52	114-117	2022
Izawa S, Matsumoto K, Matsuzawa K, Katabami T, Yoshimoto T, Otsuki M, Sone M, Takeda Y, Okamura S, Ichijo T, Tsuiki M, Suzuki T, Naruse M, Tanabe A	Sex Difference in the Association of Osteoporosis and Osteopenia Prevalence in Patients with Adrenal Adenoma and Different Degrees of Cortisol Excess	Int J Endocrinol	18	5009395	2022
方波見卓行	どんなときにサブクリニカルクッシング症候群を疑うのか	Medical View Point	In press	In press	2022
Katabami T, Matsuba R, Kobayashi H, Nakagawa T, Kurihara I, Ichijo T, Tsuiki M, Wada N, Ogawa Y, Sone M, Inagaki N, Yoshimoto T, Takahashi K, Yamamoto K, Izawa S, Kakutani M, Tanabe A, Naruse M	Primary aldosteronism with mild autonomous cortisol secretion increases renal complication risk	Eur J Endocrinol	EJE-21	1131	2022

Rossi GP, Crimi F, Rossitto G, Amar L, Azizi M, Riestner A, Reincke M, Degenhart C, Widimsky J, Naruse M, Deinum J, Kool LS, Kocjan T, Negro A, Rossi E, Kline G, Tanabe A, Satoh F, Rump LC, Vonend O, Willenberg HS, Fuller PJ, Yang J, Chee NYN, Magill SB, Shafiqullina Z, Quinkler M, Oliveras A, Wu VC, Kratka Z, Barbiero G, Battistel M, Seccia TM	Feasibility of imaging-guided adrenalectomy in young patients with primary aldosteronism	Hypertension	79(1)	187-195	2022
Rossi GP, Rossitto G, Amar L, Azizi M, Riestner A, Reincke M, Degenhart C, Widimsky J, Naruse M, Deinum J, Schultze Kool L, Kocjan T, Negro A, Rossi E, Kline G, Tanabe A, Satoh F, Rump LC, Vonend O, Willenberg HS, Fuller PJ, Yang J, Chee NYN, Margill SB, Shafiqullina Z, Quinkler M, Oliveras A, Lee BC, Wu VC, Kratka Z, Seccia TM, Lenzini L	Drug-resistant hypertension in primary aldosteronism patients undergoing adrenal vein sampling: the AVIS-2-RH study	Eur J Prev Cardiol	29(2)	e85-e93	2022
Yoshida Y, Nagai S, Shibata K, Miyamoto S, Maruno M, Takaji R, Hata S, Nishida H, Miyamoto S, Ozeki Y, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Shin T, Mimata H, Daa T, Asayama Y, Shibata H	Adrenal Vein Sampling With Gadolinium Contrast Medium in a Patient With Florid Primary Aldosteronism and Iodine Allergy	J Endocr Soc	6(3)	bvac007	2022

Ozeki Y, Kinoshita M, Miyamoto S, Yoshida Y, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Kambara K, Shibata H	Re-Assessment of the Oral Salt Loading Test Using a New Chemiluminescent Enzyme Immunoassay Based on a Two-Step Sandwich Method to Measure 24-Hour Urine Aldosterone Excretion	Front Endocrinol (Lausanne)	13	859347	2022
Kohata N, Kurihara I, Yokota K, Kobayashi S, Murai-Takeda A, Mitsuishi Y, Nakamura T, Morisaki M, Kozuma T, Torimitsu T, Kawai M, Itoh H.	Lysine-specific demethylase 1 as a corepressor of mineralocorticoid receptor.	Hypertens Res	45(4)	641-649	2022
Nomura M, Kurihara I, Itoh H, Ichijo T, Katabami T, Tsuki M, Wada N, Yoneda T, Sone M, Okikawa T, Yamada T, Kobayashi H, Tamura K, Ogawa Y, Inagaki N, Yamamoto K, Otsuki M, Yabe D, Iizawa S, Takahashi Y, Suzuki T, Yasoda A, Tanabe A, Naruse M; JPAS/JRAS Study Group.	Association of cardiovascular disease risk and changes in renin levels by mineralocorticoid receptor antagonists in patients with primary aldosteronism.	Hypertens Res	45(9)	1476-1485	2022
鹿島田健一	先天性副腎過形成の新生児マススクリーニング実施成績	東京都予防医学協会年報 2022年版	52	141-145.	2022
Kazuhiro Watanabe, Atsumi Tsuji-Hosokawa, Atsuko Hashimoto, Kaoru Konishi, Haruyuki Ishige, Harumi Yajima, Akito Sutani, Hisae Nakatani, Maki Gau, Kei Takasawa, Toshihiro Tajima, Tomonobu Hasegawa, Tomohiro Morio, Kenichi Kasahimada.	The High Relevance of 21-Deoxycortisol, (Androstenedione + 17 $\alpha$ -Hydroxyprogesterone)/Cortisol, and 11-Deoxycortisol/17 $\alpha$ -Hydroxyprogesterone for Newborn Screening of 21-Hydroxylase Deficiency.	J Clin Endocrinol Metab	107	3341-3352	2022

Kei Takasawa, Kenichi Kashimada.	Toward Improving the Transition of Patients With Congenital Adrenal Hyperplasia From Pediatrics to Adult Healthcare in Japan.	Front Pediatr	10	936944	2022
Tomohiro Ishii, Kenichi Kashimada, Naoko Amano, Kei Takasawa, Akari Nakamura-Utsunomiya, Shuichi Yatsuga, Tokuo Mukai, Shinobu Ida, Mitsuhsa Isobe, Masaru Fukushi, Hiroyuki Satoh, Kaoru Yoshino, Michio Otsubaki, Takuyuki Katayama, Toshihiro Tajima.	Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of 21-hydroxylase deficiency (2021 revision).	Clin Pediatr Endocrinol.	31	116-143	2022
鹿島田健一	21-水酸化酵素欠損症の診断・治療ガイドライン(2021年改訂版)解説	糖尿病・内分泌代謝科	55	372-378	2022
家村綾正 鹿島田健一	【周産期のステロイド】臨床編 新生児先天性副腎過形成に対するステロイド療法	周産期医学	51	101-104	2022
Ozeki Y, Masaki T, Kamata A, Miyamoto S, Yoshida Y, Okamoto M, Gotoh K, Shibata H	The Effectiveness of GLP - 1 Receptor Agonist Semaglutide on Body Composition	Medicines (Basel).	9	47	2022
吉田雄一、柴田洋孝	副腎皮質腫瘍の臨床診断の進歩	病理と臨床	40	336-343	2022
Takase R, Nakata T, Aoki K, Okamoto M, Fukuda A, Fukunaga N, Goto K, Masaki T, Shibata H	The Relationship Between Edema and Body Functions in Patients With Chronic Kidney Disease: A Preliminary Study	Cureus.	14	27118.	2022

Mogi M, Maruhashi T, Higashi Y, Masuda T, Nagata D, Nagai M, Bokuda K, Ichihara A, Nozato Y, Toba A, Narita K, Hoshide S, Tanaka A, Node K, Yoshida Y, Shibata H, Katsurada K, Kuwabara M, Kodama T, Shinohara K, Kario K.	Update on Hypertension Research in 2021	Hypertens Res	45	1276-1297	2022
吉田雄一、柴田洋孝	アルドステロンの生理的役割	糖尿病・内分泌代謝科	55	145-154	2022
尾関良則、柴田洋孝	治療法の再整理とアップデートのために 専門家による私の治療 原発性アルドステロン症	日本医事新報	5136	42-43	2022
Naruse M, Katabami T, Shibata H, Sone M, Takahashi K, Taguchi A, Izawa S, Itoh T, Otsuki M, Oomura M, Ogawa Y, Oki Y, Kurihara I, Kobayashi H, Sakamoto R, Satoh F, Takeda Y, Tanaka T, Tamura K, Tsuiki M, Hashimoto S, Hasegawa T, Yoshimoto T, Yoneda T, Yamamoto K, Rakugi H, Wada N, Saiki A, Ohno Y, Hatazaki T.	Japan Endocrine Society clinical practice guideline for the diagnosis and management of primary aldosteronism 2021	Endocr J.	69	327-359	2022
福田顕弘、柴田洋孝	各種病態にみられる腎障害 内分泌疾患 原発性アルドステロン症 (Conn症候群)・家族性アルドステロン症	日本臨床	別冊腎臓症候群III	13-17	2022
吉田雄一、柴田洋孝	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (MRB) の新たな治療コンセプトと新規MRBフィネレノン	循環器内科	92	470-476	2022

Iwamoto Y, Tatsumi F, Itoh T, Sasaki T, Mori S, Sugisaki T, Nakao E, Ohnishi M, Kusano T, Takenouchi H, Iwamoto H, Sanada J, Fushimi Y, Katakura Y, Kimura T, Shimoda M, Nakanishi S, Kaku K, Mune T, Kaneto H.	Usefulness of cortisol/ACTH ratio (CAR) for diagnosis of cushing's syndrome: comparison of CAR with findings in dexamethasone suppression test.	Sci Rep.	12(1)	17680	2022
Kaneto H, Tatsumi F, Ohnishi M, Iwamoto Y, Katakura Y, Shimoda M, Nakanishi S, Kaku K, Mune T.	Addison's disease triggered by infection with mycobacterium abscessus, but not by adrenal tuberculosis or MAC pulmonary disease, in a subject with type 2 diabetes mellitus: case report.	BMC Endocrinol Disord.	22(1)	257	2022
上芝 元, 一城貴政	高齢で診断された副腎偶発腫/サブクリニカルクッシング症候群のマネージメント	糖尿病・内分泌代謝科	55 (3)	287 -291	2022
Kometani M, Yoneda T, Karashima S, Takakeda Y, Tsuiki M, Yasoda A, Kurihara I, Wada N, Katabami T, Sone M, Ichijo T, Tamura K, Ogawa Y, Kobayashi H, Okamura S, Inagaki N, Kawashima J, Fujita M, Oki K, Matsuda Y, Tanabe A, Naruse M.	Effect of Intraprocedural Cortisol Measurement on ACTH-stimulated Adrenal Vein Sampling in Primary Aldosteronism.	Endocr Soc.		6(9):bvac104.	2022

Spyroglou A, Handgriff L, Müller L, Schwarzmüller P, Parasiliti-Caprino M, Füssler CT, Remde H, Hirsinger A, O'Toole SM, Thuzar M, Petramala L, Letizia C, Defloranne E, Amar L, Vrbckovnik R, Kocjan T, Zhang CD, Li D, Singh S, Katabami T, Yoneda T, Murakami M, Wada N, Inagaki N, Quinkler M, Ghigo E, Maccario M, Stowasser M, Drake WM, Fassnacht M, Bancos I, Reincke M, Naruse M, Beuschlein F.	The metabolic phenotype of patients with primary aldosteronism: impact of subtype and sex - a multicenter-study of 3566 Caucasian and Asian subjects.	Eur J Endocrinol.	187	361-372	2022
Ishinoda Y, Uto A, Yamada Y, Okazaki M, Asada H, Wakamatsu S, Kurihara I, Shibata H, Ishii T, Hasegawa T, Kumagai H, Kasuga A.	An Elderly Patient with 17 $\alpha$ -Hydroxylase Deficiency Misdiagnosed as Primary Aldosteronism: A Case Report.	BMC Endocrinol Disord	22(1)	300	2022
Kawasaki Y, Sato T, Nakano S, Usui T, Narumi S, Ishii T, Hasegawa T.	High-dose fludrocortisone therapy was transiently required in a female neonate with 21-hydroxylase deficiency.	Clin Pediatr Endocrinol	31 (2)	93-97	2022
Sato T, Ishii T, Fukami M, Ogata T, Hasegawa T	The first adult case of cytochrome P450 oxidoreductase deficiency with sufficient semen volume and sperm concentration.	Cong Anom (kyoto)	62(3)	136-137	2022
福田顕弘、柴田洋孝	各種病態にみられる腎障害 内分泌疾患 低レニン性低アルドステロン症	日本臨床	別冊腎臓症候群III	26-31	2022
Shibata H.	Adrenal ablation therapy for unilateral primary aldosteronism: pros and cons.	Hypertens Res	46	787-789	2023

Yoshida Y, Shibata H.	Fat mass: the most sensitive predictor of persistent hypertension in unilateral primary aldosteronism	Hypertension Research	April 10	doi:10.1038/s41440-023-01276-0.	2023
Yoshida Y, Shibata H	Visceral fat: a bad companion for mineralocorticoid receptor overactivation	Hypertension Research	March 1	doi:10.1038/s41440-023-01238-6	2023
Miyamoto S, Yoshida Y, Ozeki Y, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Nishida H, Fujinami H, Shin T, Daa T, Asayama Y, Shibata H	Pitfalls in the diagnosis and treatment of a hypertensive patient with unilateral primary aldosteronism and contralateral pheochromocytoma: a case report.	BMC Endocrinol. Disord.	23	44	2023
Yoshida Y, Fujiki R, Kinoshita M, Sada K, Miyamoto S, Ozeki Y, Mori Y, Matsuda N, Noguchi T, Nakama H, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Shibata H	Importance of dietary salt restriction for patients with primary aldosteronism during treatment with mineralocorticoid receptor antagonists: The potential importance of post-treatment plasma renin levels	Hypertension Research	46	100-107	2023
福田顕弘、柴田洋孝	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の腎保護効果	Progress in Medicine	43	137-142	2023
福田顕弘、柴田洋孝	ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の腎保護効果	Progress in Medicine	43	137-142	2023
吉田雄一、柴田洋孝	各種降圧薬の特性と使い方 MR拮抗薬	臨床と研究	100	29-34	2023
柴田洋孝、西山 成	CKD患者に対するMR拮抗薬の使い方について 蛋白尿陽性例では最大忍容用量のRAS阻害薬にMR拮抗薬を併用する	日本医事新報	5159	48	2023

尾関良則、柴田洋孝	臨床検査の最新エビデンスと高血圧診療 原発性アルドステロン症と高血圧診療	日本臨床	71	78-82	2023
Karashima S, Kawakami M, Nambo H, Kometani M, Kurihara I, Ichijo T, Katabami T, Tsuiki M, Wada N, Oki K, Ogawa Y, Okamoto R, Tamura K, Inagaki N, Yoshimoto T, Kobayashi H, Kakutani M, Fujita M, Izawa S, Suwa T, Kamemura K, Yamada M, Tanabe A, Naruse M, Yoneda T; JPAS/JRAS Study Group.	A hyperaldosteronism subtypes predictive model using ensemble learning.	Sci Rep	21	3043	2023
Kobayashi H, Nakamura Y, Abe M, Tanabe A, Sone M, Katabami T, Kurihara I, Ichijo T, Tsuiki M, Izawa S, Wada N, Yoneda T, Takahashi K, Tamura K, Ogawa Y, Inagaki N, Yamamoto K, Rakugi H, Naruse M; JPAS/JRAS Study Group.	Impact of a change to a novel chemiluminescent immunoassay for measuring plasma aldosterone on the diagnosis of primary aldosteronism.	Endocr J.	Feb 16. doi: 10.1507/endocrj.EJ22-0585.		2023

Naruse M, Murakami M, Katabami T, Kontarajan T, Parasiliti-Canning M, Quinkler M, St-Jean M, O'Toole S, Ceccato F, Kraljevic I, Kastelan D, Tsuiki M, Deinum J, Torre EM, Puar T, Markou A, Piaditis G, Laycock K, Wada N, Grytaas MA, Kobayashi H, Tanabe A, Tong CV, Gallego NV, Gruber S, Beuschlein F, Kürzinger L, Sukor N, Azizan EABA, Ragnarsson O, Nijhoff MF, Maiolino G, Dalmazi GD, Kalugina V, Lacroix A, Furnica RM, Suzuki T.	International multicenter survey on screening and confirmatory testing in primary aldosteronism.	Eur J Endocrinol.	188	Jan 10; (1):lvac002.	2023
Kawanabe S, Katabami T, Oshima R, Yanagisawa N, Sone M, Kimura N.	A rare case of multiple paragangliomas in the head and neck, retroperitoneum and duodenum: A case report and review of the literature	Front Endocrinol (Lausanne).	13	1054468.	2023
Sakaguchi S, Okamoto R, Inoue C, Akao M, Kamemura K, Kurihara I, Takeda Y, Ohno Y, Inagaki N, Rakugi H, Katabami T, Tsuiki M, Tanabe A, Tamura K, Fujita S, Yano Y, Dohi K; JRAS investigators; Naruse M.	Associated factors and effects of comorbid atrial fibrillation in hypertensive patients due to primary aldosteronism.	J Hum Hypertens.		Sep 24. doi: 10.1038/s41371-022-00753-2.	2023
Jo R, Shibata H, Kurihara I, Yokota K, Kobayashi S, Murai T, Takeda A, Mitsuishi Y, Hayashi T, Nakamura T, Itoh H.	Mechanisms of mineralocorticoid receptor-associated hypertension in diabetes mellitus: the role of O-GlcNAc modification.	Hypertens Res.	46(1)	19-31	2023
Yokota K, Shibata H, Kurihara I, Itoh H, Sone M.	CASZ1: a promising factor modulating aldosterone biosynthesis and mineralocorticoid receptor activity.	Hypertens Res.	46(2)	417-420	2023

