

アジソン病の全国疫学調査・遺伝子解析および副腎自己抗体解析に関する研究

研究分担者 栗原 勲 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科講師

研究分担者 田邊 真紀人 福岡大学医学部講師

研究分担者 西山 充 高知大学保健管理センター教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

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

B. 研究方法

本年度はまず、全国規模の疫学調査を行うために必要な論文を収集する。

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

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

上記を整理した上で診断基準・重症度分類を改訂する。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし