

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究

研究代表者 長谷川 奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室教授

研究要旨

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

A. 研究目的

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

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

B. 研究方法

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

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

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

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

D. 考察

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

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

E. 結論

副腎ホルモン産生異常症に関し、多くの治験が得られた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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

石井智弘、鹿島田健一、棚橋祐典、向井徳男、田島敏広、勝又規行、長谷川奉延。本邦の先天性リポイド副腎過形成症の有病率と病型別臨床像の解明 第 93 回日本内分泌学会学術総会 2020 年 7 月 20 日—8 月 31 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし