

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 福岡大学 医学部・准教授

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

近年、遺伝学的検査の進歩に伴い、アジソン病の疾患概念の見直しが求められている。本研究では、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、本研究で得られた結果を活用し、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

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コルチゾールの分泌不全に伴い、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り、大きく2つの病型に分けられる。1つは、下垂体などの中枢の異常により副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の分泌が低下し、それが原因で副腎からのコルチゾール分泌が低下する病態、もう1つは、副腎原発の異常によりコルチゾールの分泌低下を来し、ACTHは高値を呈する病態である。アジソン病は、成人における後者の代表疾患であり、抗副腎抗体の出現により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多く確認されており、その病因については未解明な点が多い。

本研究班では、原発性副腎皮質機能低下

症を呈する先天性疾患の1つであり、*STAR* 遺伝子の異常により発症するリポイド副腎過形成症の全国調査を行い、1歳以降に発症する非古典型が約20%存在することを報告した (Ishii et al. J Clin Endocrinol Metab, 2020)。また、生化学的に診断が困難である先天性原発性副腎皮質機能低下症を対象とした調査研究で、遺伝学的検査の有用性を報告した (Amano et al. Eur J Endocrinol, 2017)。これらの知見を背景として、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。アジソン病の診断を受けている症例に対し、主治医より研究協力に関する説明を行い、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。遺伝学的検査の対象となる遺伝子を下記に示す。

AAAS, ABCD1, CDKN1C, CYB5A, CYP11A1, CYP11B1, CYP11B2, CYP17A1, GPX1, HSD17B3, HSD3B2, MC2R, MCM4, MRAP, NNT, NROB1, POR, STAR, TXNRD2, SAMD9

(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

慶應義塾大学医学部倫理委員会に対する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」の申請を準備中である（資料5）。

また、本研究の成果をアジソン病の診断基準・重症度分類の改訂（臨床調査票記載事項の変更も含む）に活用する予定であり、事前に研究班員へのアンケート調査を行い、現行の記載の見直し・改訂すべき点の抽出を行った。

D. 考察

研究班員へのアンケート調査では、診断

基準・重症度分類における改訂すべき点として、遺伝学的検査の位置づけが挙がり、本研究により、アジソン病の診断における遺伝学的検査の有用性・妥当性の評価が必要であると考えられた。

E. 結論

本研究を遂行し、その結果の解析を通じて、アジソン病の診断基準・重症度分類の改訂案を作成する。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

資料5 慶應義塾大学医学部倫理委員会申請準備 第 1.0 版(2021 年 11 月
11 日作成)

承認番号 XXXXXXXX

説明文書

成人発症の原発性副腎皮質機能低下症における
先天性原発性副腎皮質機能低下症の責任遺伝子解析
(略称 原発性副腎皮質機能低下症(アジソン病)の遺伝子解析)

研究責任者 長谷川 奉延
研究機関名 慶應義塾大学医学
部(所属) 小児科学教室

この説明文書は、「成人発症の原発性副腎皮質機能低下症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」(略称 原発性副腎皮質機能低下症 (アジソン病) の遺伝子解析) の研究について説明したものです。この研究は、アジソン病の患者様を対象として遺伝子の作りの変化などを調べて原因を究明すること、患者様の症状や検査所見、遺伝子レベルでの特徴を明らかにすることを目標とし、慶應義塾大学医学部倫理委員会の承認および同大学医学部長の許可を受けて実施されます。あなたを研究対象者の候補とさせていただいたのは、15 歳以降にアジソン病と診断された患者様であることによります。

あなたが研究対象者としてこの研究に参加するかどうかを判断されるにあたり、説明者の口頭説明を補い、この研究についてよく理解していただくために、この説明文書をお役立ていただければ幸いです。

1 この研究の目的と意義

(1) この研究の目的

アジソン病は、副腎皮質自体の病変によって副腎皮質ホルモンの分泌が低下する疾患です。原因によって発症する時期が異なっており、遺伝子の作りの変化が原因である場合は子供の頃に発症することが多く、自己免疫、感染症、腫瘍などが原因である場合は大人になってから発症することが多いと言われています。ところが、近年、大人になってから発症した患者様であっても、遺伝子の作りの変化がアジソン病の原因であることが判明したという

報告が散見されるようになりました。この研究の目的は、一般的な検査では原因がはっきりしなかったアジソン病の患者様の遺伝子を調べて原因を究明すること、そのような患者様の症状や検査所見、遺伝子レベルでの特徴を明らかにすることです。

(2) この研究を実施する意義

遺伝子の作りの変化が原因でアジソン病を発症する機序や臨床像について、これまで明らかになっていなかったことがわかる可能性があります。

2 研究参加の任意性と撤回の自由

(1) この研究への参加は任意です。

この研究への参加に関する同意は、ご自身の、自由な意思に基づいて決めていただきたいと思います。参加に同意しないことによって、診療その他において不利な扱いを受けることは一切ありません。研究に参加しても参加しなくても、検査や治療などの診療方針はこれまでと同様で、何ら変わることはありません。

(2) この研究への参加に同意された後でも、いつでも撤回することができます。

同意の撤回により、不利益な扱いを受けることは一切ありません。同意撤回までに提供を受けた試料や臨床情報などはすべて廃棄されます。ただし、同意の撤回を希望された時期が研究成果を公表した後である場合には、撤回の効力が実質上なくなることにはご注意ください。同意を撤回した場合にも、検査や治療などの診療方針はこれまでと同様で、何ら変わることはありません。

(3) 通常の診療を超える医療行為の有無（有りの場合、他の治療方法等に関する事項）

本研究への参加により、通常の診療を超える医療行為が行われることはありません。

3 研究の実施方法・研究協力事項

(1) この研究の実施期間

研究実施許可日から、西暦 2026 年 3 月 31 日まで

(2) この研究の実施方法

15 歳以降に診断されたアジソン病の患者様を対象とし、患者様の診療情報を慶應義塾大学医学部小児科学教室に送り、データ解析を行います。原因を追究するための詳しい検査をお願いする場合は、同大学に血液検体を送り、遺伝子解析を行います。また、自己免疫性アジソン病の検査のため、海外の検査会社に委託して一律に抗体検査を行います。

(3) 協力をお願いする事項

あなたの診療情報と血液検体の提供をお願いします。身体的な侵襲は、通常診療と同様の採血のみですので軽微なものと想定しています。

もし遺伝子解析を行っても原因がはっきりしなかったとしたら、あなたとご両親の血液検体を提供いただける場合には、全ての遺伝子を一斉に解析することが可能です。

1) 取得する試料・情報

あなたの診療録から、病歴、家族歴、既往歴、身体所見、検査所見などの診療情報を取得させていただきます。

原因を追究するための詳しい検査をお願いする場合は、1回だけ、研究のための血液検体を採取させていただきます。血液量は、遺伝子解析のために3～5mL、抗体検査のために6～10mL、合計9～15mLになります。

2) 試料・情報の利用目的と取り扱い方法

診療情報は、症状や検査所見と遺伝子の作りに関連性が見いだされるかどうかなどを検討するために利用します。あなたが通院している病院から慶應義塾大学医学部小児科学教室に送り、同大学の研究担当者がパソコン上でデータ解析を行います。

血液検体は、遺伝子解析と抗体検査を行うために利用します。遺伝子解析のための血液検体は慶應義塾大学医学部小児科学教室に送り、同大学の研究担当者が遺伝子解析を行います。抗体検査のための血液検体は株式会社エスアールエルを通して Quest Diagnostics 社（アメリカ）に送り、抗体検査を行います。

(4)この研究の実施体制

1) 本研究を実施する共同研究機関（自機関も含む）と責任者

	研究機関名	責任者の情報	
		氏名	
1	慶應義塾大学	氏名	長谷川 奉延
		所属	医学部小児科学教室
		職位	教授
		役割	研究代表
2	福岡大学	氏名	田邊 真紀人
		所属	医学部 内分泌・糖尿病内科学講座
		職位	准教授
		役割	研究協力
3	国立病院機構京都医療センター	氏名	成瀬 光栄
		所属	臨床研究センター 政策医企画運営部
		職位	客員部長
		役割	研究協力
4	大分大学	氏名	柴田 洋孝
		所属	医学部 内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座
		職位	教授
		役割	研究協力
5	群馬大学	氏名	山田 正信

		所属	大学院医学系研究科内科学講座 内分泌代謝 内科学
		職位	教授
		役割	研究協力
6	金沢大学附属病院	氏名	武田 仁勇
		所属	内分泌・代謝内科
		職位	協力研究員
		役割	研究協力
7	聖マリアンナ医科大学	氏名	曾根 正勝
		所属	代謝・内分泌内科
		職位	教授
		役割	研究協力
8	川崎医科大学	氏名	宗 友厚
		所属	糖尿病・代謝・内分泌内科学
		職位	教授
		役割	研究協力
9	高知大学	氏名	西山 充
		所属	保健管理センター
		職位	教授
		役割	研究協力
10	東北大学	氏名	佐藤 文俊
		所属	大学院医学系研究科 難治性高血圧・内分泌 代謝疾患地域連携寄附講座
		職位	特任教授
		役割	研究協力
11	東邦大学医療センター大橋病 院	氏名	上芝 元
		所属	医学部 内科学講座糖尿病・代謝・内分泌 学分野 (大橋)
		職位	教授
		役割	研究協力
12	聖マリアンナ医科大学横浜市 西部病院	氏名	方波見 卓行
		所属	代謝・内分泌内科
		職位	部長
		役割	研究協力
13	東京女子医科大学	氏名	大月 道夫

		所属	内分泌内科学
		職位	教授
		役割	研究協力
14	公立昭和病院	氏名	高橋 克敏
		所属	代謝内科
		職位	担当部長
		役割	研究協力
15	国立国際医療研究センター病院	氏名	田辺 晶代
		所属	糖尿病内分泌代謝科
		職位	内分泌代謝科医長
		役割	研究協力
16	横浜労災病院	氏名	齋藤 淳
		所属	内分泌・糖尿病センター
		職位	センター長
		役割	研究協力
17	自治医科大学	氏名	田島 敏広
		所属	医学部小児科学講座
		職位	教授
		役割	研究協力
18	旭川赤十字病院	氏名	向井 徳男
		所属	小児科
		職位	部長
		役割	研究協力
19	東京医科歯科大学	氏名	鹿島田 健一
		所属	大学院医学系研究科発達病態学
		職位	講師
		役割	研究協力
20	埼玉医科大学国際医療センター	氏名	西本 紘嗣郎
		所属	泌尿器腫瘍科
		職位	准教授
		役割	研究協力
21	秋田大学	氏名	前田 恵理
		所属	大学院医学研究科
		職位	准教授
		役割	研究協力

2) 本研究に関する研究協力機関

なし

3) 本研究に関する既存試料・情報の提供のみを行う者

なし

4 研究対象者の利益と不利益

(1) この研究への参加による利益

あなたの病気の原因がはっきりわかる可能性があります。この情報は、あなたの現在および将来的な健康管理に役立てられる可能性があります。また、血縁者の方が同じ遺伝体質を持っているかどうかを遺伝子解析などによって確かめやすくなります。

(2) この研究への参加による不利益

1) この研究への参加に伴う負担について

①身体・精神の負担

1回だけ採血量が多くなります。

②経済的な負担

特にありません。

2) この研究への参加に伴うリスクについて

(A) 遺伝子解析の結果に関してあなたやご家族の方が就職や結婚への影響などに関して不安を感じるなどの精神的な苦痛を受ける可能性、(B) 研究目的で試料や診療情報を提供することに伴って個人情報の漏洩やプライバシーが侵害される可能性、(C) 試料採取のための採血に伴って疼痛やしびれ、気分不良などが生じる可能性があります。

3) 負担・リスクの軽減について

(A) に対しては、専門医（日本人類遺伝学会・臨床遺伝専門医）による遺伝カウンセリングを受けることができますので、診療を担当する医師などにその旨を申し出てください。

(B) に対しては、診療情報も血液検体も、個人特定情報（住所、氏名、生年月日など）を削除して誰のものであるかわからない状態にして受け渡しを行うことを徹底します。(C) に対しては、研究のためだけに採血を行うことは極力避け、通常診療での採血時に合わせるなど工夫します。

① 負担軽減費について

支給はありません。

② 健康被害に対する補償について

侵襲を伴う手技は採血のみですので、採血に伴うトラブルに対しては院内で一般的な医療対応を行います。

5 個人情報等の取り扱い

この研究では個人情報等は取り扱いません。

(1) プライバシーの保護について

この研究に関わる研究者等は、研究の実施に携わる上であなたから知り得た情報を正当な理由なく漏らしてはならない守秘義務を負っており、プライバシーの保護には最大限の配慮をします。それは研究の実施に携わらなくなった後も同様です。

(2) 試料・情報の匿名化

あなたの血液検体や診療情報は、各病院で個人特定情報（住所、氏名、生年月日など）を削除して代わりに新しく符号をつけた状態で、慶應義塾大学医学部小児科学教室に送付します。あなたとこの符号を結びつける対応表は、各病院の研究担当者が作成し、データファイルにパスワードをつけるなどして厳重に保管します。原則としてこの対応表を他の機関と共有することはなく、各病院の研究担当者のみが必要な場合にのみ参照します。

(3) 共同研究機関への個人情報等の提供

提供なし

(4) 倫理審査委員会、規制当局、モニタリング・監査担当者などが、試料・情報を閲覧する場合があります。

倫理指針の規定により、あなたの秘密が保全されることを前提として、倫理審査委員会の関係者および規制当局（厚生労働省、文部科学省など）の担当者が必要な範囲内であなたに関する試料・情報を閲覧する場合があります。これらの者には守秘義務が課せられており、あなたの個人情報やプライバシーは守られます。

6 研究計画書等の開示・研究に関する情報公開の方法

(1) 研究計画書等の開示

ご希望があれば、この研究の計画書の内容を見ることができます。主治医の先生ないし研究責任者までご連絡下さい。

(2) 研究に関する情報公開

なし

7 研究対象者本人に関する研究結果等の取り扱い

あなたまたは代諾者が説明を望まれる場合に、遺伝子解析および抗体検査の結果を説明いたします。結果について説明を希望される場合は、研究協力への同意後 5 年以内に申し出て下さい。それ以後はその結果を保管できない場合があります。

遺伝子解析の結果については、アジソン病と直接関連する情報のみを開示します。この研究では全ての遺伝子を一斉に解析することがあり、アジソン病と直接関連のない病気に関する情報（将来発症する可能性のある遺伝性疾患、遺伝性疾患、保因状態、生活習慣病へのかかりやすさなど）が意図せず得られる場合がありますが、このように偶然見つかった情

報は開示しません。このような情報を得ることが研究の本来の目的とは異なること、個々の情報の解釈には不確実性が伴う場合があり、診断・予測の精度が必ずしも十分ではないこと、治療法のない病気の将来の発症や子孫への遺伝の可能性を偶然に知ることが必ずしもあなたの利益とはならないこと、がその理由です。

8 研究成果の公表

研究成果は、学術集会、学術雑誌などで公に発表されることがあります。ただし、あなた本人やその家族の氏名などを明らかにすることはありませんので、個人が特定されることはありません。

9 研究から生じる知的財産権等の帰属

この研究成果から特許権などが生じる可能性があります、その権利は国、研究機関、民間企業を含む共同研究機関および研究遂行者などに属し、あなたには属しません。また、その特許権などを基として経済的利益が生じる可能性があります、あなたはこれについても権利があるとは言えません。

10 試料・情報の保管および研究終了後の取り扱い方針

(1) 試料・情報の保管方法

試料は、慶應義塾大学の研究担当者が小児科学教室研究室の冷蔵庫または冷凍庫に保管します。情報は、慶應義塾大学の研究担当者が小児科学教室研究室のパソコンに保管します。

(2) 研究終了後の試料・情報の取り扱い

研究終了後の試料・情報は、少なくとも研究終了報告日から5年、または最終の研究結果報告日から3年の、いずれか遅い方まで、慶應義塾大学の研究担当者が(1)と同様の方法で保管し、保管期間が過ぎたら廃棄します。その際には、試料はラベルを除去した上で廃棄、情報は上書きを繰り返すなどデータを復元不可能な状態にした上で廃棄します。

(3) 将来の研究のために用いられる可能性又は他の研究機関に提供する可能性

医学の発展などに伴いより優れた解析法が開発された場合や他の研究機関でのみ実施可能な解析法がある場合に、この研究のために採取した血液検体を使って解析することが可能です。もし同意をいただけたら、保管期間を過ぎた後も慶應義塾大学医学部小児科学教室で血液検体を保存します。ただし、その場合は新たな別の研究ということになるので、あらかじめ倫理審査委員会の承認および研究機関の長の許可を受けた研究計画のもとで、同意書をいただくこととなります。

11 研究資金等および利益相反に関する事項

(1) 本研究を実施するための研究資金等について

本研究は慶應義塾大学医学部小児科学教室寄付金(JCR ファーマ株式会社、ノボノルディスクファーマ株式会社、日本イーライリリー株式会社)により実施します。

(2) 研究者等および研究機関の利益相反について

利益相反とは、研究資金の提供元の利益になるように研究成果を意図的にゆがめて公表することで、研究資金の提供元の利益が上がる一方で、公表された成果が正しくないために患者様や社会全体の不利益になることを言います。このようなことを起こさないために、この研究の立案、計画、実施、結果公表に至るまで研究資金の提供元は一切関与しないこととし、データの管理は複数の研究者で行い改ざん防止に努めます。

12 問い合わせ先

研究責任者：慶應義塾大学病院小児科 教授 長谷川 奉延（はせがわ ともおのぶ）

住 所：〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35 番地

電 話：03-5363-3816（内線）62365 慶應義塾大学病院 営業日の 9 時から 17 時まで

F A X：03-5379-1978（24 時間対応）

承認番号	20ZZZZZZ
臨床試験登録番号	UMIN0000NNNNN
研究機関名	慶應医学部・病院
患者ID	

同意文書

研究課題名

私は、上記の研究について、本同意文書と同じ版番号の説明文書を用いて説明を受け、以下の各項目について理解し、自らの意思により研究への参加に同意します。

【説明を受け理解した項目】

- 1 この研究の目的と意義
- 2 研究参加の任意性と撤回の自由
- 3 研究の実施方法・研究協力事項
- 4 研究対象者の利益と不利益
- 5 個人情報等の取り扱い
- 6 研究計画書等の開示・研究に関する情報公開の方法
- 7 研究対象者本人に関する研究結果等の取り扱い
- 8 研究成果の公表
- 9 研究から生じる知的財産権等の帰属
- 10 試料・情報の保管および研究終了後の取り扱い方針
- 11 研究資金等および利益相反に関する事項
- 12 問い合わせ先

研究対象者記入欄 (ご自身で記入して下さい)

同意日 西暦 20 年 月 日 研究対象者 氏名： _____

(必須：本人同意の場合) <署名>

(注) 代諾を取得しない研究計画の場合は
この行を削除すること (代諾者氏名・続柄欄)

代諾者 氏名： _____
(代諾を取得する場合) <署名> 続柄： _____

(研究者等記入欄)

説明日 西暦 20 年 月 日 説明者： _____

(必須：研究責任者、実務責任者、または分担者) <署名>

説明補助者： _____

(任意：上記以外) <署名>

(個人情報管理者のみ記入)

研究対象者 ID (匿名化 ID)

承認番号

20ZZZZZZ

臨床試験登録番号

UMIN000NNNNN

研究機関名

慶應医学部・病院

患者 ID

同意撤回書

成人発症の原発性副腎皮質機能低下症における
先天性原発性副腎皮質機能低下症の責任遺伝子解析
(略称 原発性副腎皮質機能低下症(アジソン病)の遺伝子解析)

私は、以下の事項について説明を受けた上で、自らの意思により同意を撤回します。

- 同意の撤回により、何ら不利益を被ることはないこと。
- 同意撤回後は、通常の保険診療を行い、研究目的で実施する医療(通常の診療を超える医療行為など)は継続できないこと。

なお、私が研究参加中に提供した試料・情報の取り扱いについて、同意撤回後は以下のようにして下さい。(どちらかの□の中に、ご自身で✓印を付けて下さい。)

- 私が同意した際の説明文書に記載された通りに取り扱って下さい。
- 可能な範囲で、すべて速やかに破棄して下さい。

研究対象者記入欄 (ご自身で記入をお願いします)

同意 西暦 20 年 月 日

研究対象者 氏名： _____

撤回日

<署名>

代諾者 氏名： _____

<署名>

続柄： _____

(研究者等確認欄)

私は、上記の研究対象者の同意撤回を確認しました。

確認日 西暦 20 年 月 日

確認者 1： _____

<署名>

確認者 2： _____

<署名>

(個人情報管理者のみ記入)

研究対象者 ID (匿名化 ID)