

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
総括研究報告書

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、P450 オキシドレダクターゼ欠損症、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・診療ガイドの作成・改訂と学会承認、移行期医療ガイドの作成、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、アルドステロン合成酵素欠損症、その他の副腎皮質酵素欠損症、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・診療ガイドの作成・改訂、移行期医療支援ガイドの作成、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 水酸化酵素欠損症に対する予後調査を解析し、移行期医療の実態についてのアンケート調査を行う。先天性リポイド副腎過形成症の移行期医療支援ガイドを公開し、さらにクリニカルクエスションに対して文献検索を行う。P450 オキシドレダクターゼ欠損症の移行期支援ガイドの作成に着手する。アルドステロン合成酵素欠損症に関する論文を検索する。先天性副腎低形成症の診断基準・重症度分類のために論文を検索する。カーニー複合の診断基準・重症度分類の改定を行う。ACTH 不応症に関する全国調査を行う。原発性アルドステロン症診療ガ

イドラインを刊行する。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対する全国実態調査を行う。原発性アルドステロン症における潜在性(サブクリニカル)副腎性 Cushing 症候群を含む軽微なコルチゾール自律性分泌の影響を検討する。アジソン病に対する本研究班内、および全国実態調査を行う。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定に向けたエビデンスを収集する。レジストリ登録症例を用いて両側副腎皮質大結節性過形成の疫学、基礎データを検討する。副腎偶発種に関するコンセンサスステートメントの作成を開始する。本研究班内で成人における副腎クリーゼの調査を行う。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 水酸化酵素欠損症の成人身長は男性で  $-1.40 \pm 1.0$  SD、女性で  $-1.32 \pm 1.29$  SD であった。女性成人身長と BMI は有意の負の相関を認めた。また北海道において移行期医療の実態についてのアンケート調査を行

った。先天性リポイド副腎過形成症の移行期医療支援ガイドを日本小児内分泌学会のホームページに公開した。さらに臨床クエスチョンを 13 個のバックグラウンドクエスチョン(BQ)と 16 個の臨床クエスチョン(CQ)に分類した。これらの BQ 及び CQ に関するシステマティックレビューを行い、エビデンスに対応させた。P450 オキシドレダクターゼ欠損症の移行期支援ガイドの作成に着手した。アルドステロン合成酵素欠損症は全世界的に 50 例程度の報告であった。先天性副腎低形成症の診断基準・重症度分類のための論文を収集中である。カーニー複合の診断基準を改定した。さらにカーニー複合に合併する疾患の重症度分類との整合性を保ちつつ、重症度分類を改定した。国内で 21 名の ACTH 不応症の存在が明らかとなった。「原発性アルドステロン症診療ガイドライン 2021」を刊行した。さらに、原発性アルドステロン症治療時の MR 拮抗薬の併用禁忌について課題としてガイドラインに記載した。本邦においても家族性原発性アルドステロン症の存在が確認された。原発性アルドステロン症において潜在性(サブクリニカル)副腎性 Cushing 症候群を含む軽微なコルチゾール自律性分泌を有することは腎イベントの発症・増悪因子であることを明らかにした。アジソン病に対する全国実態調査の具体的な方法を立案した。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定に向け、改定が必要あるいは不必要の項目を選別した。さらにレジストリ登録における調査内容を設定した。両側副腎皮質大結節性過形成については、レジストリ登録症例 47 例を解析に用いた。男性例の多くはサブクリニカルな状

態で推移し、女性の 1/3 は顕性化してから発見されることが判明した。関連各学会と連携し、副腎偶発種に関するコンセンサスステートメントの作成を開始した。本研究班内で成人における副腎クリーゼの調査を行った。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。さらに、市民公開講座などを通じて副腎ホルモン産生異常について国民・患者を対象とした普及と啓発を行った。

#### D. 考察

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、アルドステロン合成酵素欠損症、その他の副腎皮質酵素欠損症、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、副腎偶発種、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

## 2. 学会発表

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、卵巣嚢腫の予防を試みた 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ト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ジメント

第 94 回日本内分泌学会学術総会

2021 年 4 月 22 日 - 4 月 24 日

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

