

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

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。

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、副腎不全を起こす状態をいう。アルドステロン分泌は保たれているため、いわゆる副腎皮質機能全般が障害される Addison 病や先天性副腎過形成とは区別される。家族性であり、約半数の症例で ACTH の受容体である MR2 遺伝子やその修飾タンパクである MRAP 遺伝子の異常が見つまっているが、原因不明な症例もある。また近年では細胞内の主なステロイド合成の場であるミトコンドリア機能に関連した遺伝子の異常により生じることが方向されている。

本疾患の臨床上的問題点は、いくつかある。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: 疾患概念として確立しているものの、臨床上所見のみで診断できる診断基準がなく、臨床上明らかに ACTH 不応

と診断可能であるにもかかわらず、明らかな遺伝子異常をもたない患者が指定難病の対象とならないこと、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う。(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の文献が該当する(2023年3月30日現在)。国際ガイドラインは作成され

ておらず、このうち、タイトルに本病名があり、文書形式が総説であるものは、12文献（最新は2015年）である。

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が把握された。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