

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 福岡徳洲会病院 心療内科・内分泌・糖尿病内科 部長

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。長期的には、徐放性ヒドロコルチゾン製剤の臨床的有用性の検討およびその結果を用いた治療アプローチの検証も必要である。

A. 研究目的

アジソン病（原発性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る。典型例としては、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。近年、ヨーロッパのコホートを用いて、アジソン病を対象とした世界で初めてのゲノムワイド関連解析（GWAS）が報告され（Eriksson et al. Nat Commun, 2021）、今後、病因の解明における遺伝学的アプローチの位置づけは、ますます重要になってくることが予想される。

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

「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」を慶應義塾大学医学部倫理委員会に申請し、承認プロセスを得ていたが、学内倫理規定の改訂に伴い再申請が必要となり、再度の倫理申請を行った。

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、本研究結果を活用する予定であったが、上述の理由で研究開始が遅れていること、また研究班員へのアンケート調査では、アジソン病の難病申請に使用する臨床調査票の文言に関する修正提案はあったものの、診断基準・重症度分類の大きな見直しを求め意見はなかったことなどから、今回は臨

床調査票の小規模な改訂にとどめるに至った。

D. 考察

近年報告された注目すべき研究として、上述の GWAS の他、Lancet 誌に、英国 2000 万人規模のコホートを用いた自己免疫疾患における CVD リスク解析の結果が報告された (Conrad et al. Lancet, 2022)。アジソン病は、SLE や全身性硬化症（強皮症）に並んで高い CVD リスクを有することが示され、今後、病因診断のみならず、治療戦略も含めたアジソン病に対する診療アプローチの検証が必要になってくることが予想される。現在、アジソン病に対する治療の基本はヒドロコルチゾンの投与であるが、以前より、従来 of ヒドロコルチゾン製剤を用いた治療では日内変動に代表されるコルチゾールの生理的リズムを模倣するのは難しいことが指摘されており、現在、徐放性ヒドロコルチゾン製剤の開発が進められている。今後臨床現場で使用可能になることが期待される徐放性ヒドロコルチゾン製剤の臨床的有用性の検討、さらにその検討結果を用いたアジソン病診療ガイドラインの作成も、本研究班の長期的検討課題の 1 つとして扱うべきと考えられた。

E. 結論

今後も本研究を遂行し、その結果の解析や国内外の研究に関する情報収集を通じて、アジソン病に対する診療アプローチの見直しを行っていく。

F. 健康危険情報

なし。

	(予定を含む。)
G. 研究発表	1. 特許取得
1. 論文発表	なし
なし	
	2. 実用新案登録
2. 学会発表	なし
なし	
	3. その他
H. 知的財産権の出願・登録状況	なし