

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究

I. 総括研究報告

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、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・診断の手引きの作成・改訂と学会承認、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・診断の手引きの作成・改訂、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

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：追加予後調査を解析し、移行期医療の状況、成人期の合併症と治療内容の関連、同胞に対する出生前診断・治療の有無について解析する。

先天性リポイド副腎過形成症：昨年度作成したクリニカルクエスチョンを推敲する。またエビデンス収集のために前向き観察研究を設定する。

アルドステロン合成酵素欠損症：診断基準を作成する。

先天性副腎低形成症：診断基準・重症度分類のために論文および患者情報を収集する

カーニー複合：改訂した診断基準・重症度分類の啓発を目的に学会発表する。また疾患レジストリのシステムを構築する。

ACTH 不応症：文献を収集し、さらに全国調査を行う。

原発性アルドステロン：稀なサブタイプの実態調査を行う。またラジオ波焼却術を実施する。

潜在性（サブクリニカル）副腎性 Cushing 症候群：2012 年 12 月～2016 年 11 月診断例と 2005 年 8 月～2012 年 11 月診断例を臨床的に比較検討する。

アジソン病：全国実態調査を行う。

褐色細胞腫・パラガングリオーマ：診断ガイドラインの改定に向け、文献を抽出する。またレジストリシステムを再構築する。

両側副腎皮質大結節性過形成：レジストリ登録症例を用いて、発見の契機、臨床症状を検討する。

副腎偶発種：コンセンサスステートメントの作成を開始する。

副腎クリーゼ：本研究班内で行った成人における調査結果を検討・解析する。

副腎ホルモン産生異常：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：(24.1±11.7 歳)における診療科は小児科 66%、内科 29%であった。成人例のヒドロコルチゾン換算グルココルチコイド投与量は 18.5 ± 7.6mg/m²/日であった。体格として、BMI25 以上の割合は男性 30.0%、女性 35.7%であった。成人期の合併症として、精巣副腎遺残腫瘍 1 例、月経異常 22 例を認めた。18 歳以上の結婚歴無しは男性で 60%、女性で 58%であった。治療内容の関連、同胞に対する出生前診断・治療の有無について解析する。同胞 110 例のうち、14%で出生前診断・治療が行われていた。

先天性リポイド副腎過形成症：クリニカルクエスチョンを 10 個のバックグラウンドクエスチョンと 11 個のクリニカルクエスチョンに整理した。診療実態の把握、合併症の罹患率、リスク因子の解明を目的とした前向き観察研究を計画した。

アルドステロン合成酵素欠損症：診断基準を新たに作成し、日本小児内分泌学会の承認を得た。

先天性副腎低形成症：診断基準・重症度分類のための論文および国内の患者の臨床情報を収集した。

カーニー複合：改訂した診断基準・重症度分類の啓発を目的として、第 55 回日本小児内分泌学会学術集会で口頭発表した。疾患レジストリに登録された患者数は 0 名であった。

ACTH 不応症：文献を収集した。全国調査を行い、15 例の患者がいることを把握した。二次調査実施に関する倫理委員会の承認を得た。

原発性アルドステロン：稀なサブタイプ 3 家系を確認した。また 2022 年 8 月に手術希

望や手術適応がない場合の代替治療としてラジオ波焼却術が保険適応された。

潜在性（サブクリニカル）副腎性 Cushing 症候群：2012 年 12 月～2016 年 11 月診断例と 2005 年 8 月～2012 年 11 月診断例で早期診断に関する顕著な改善はなかった。

アジソン病：「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再申請した。

褐色細胞腫・パラガングリオーマ：診断ガイドラインの項目の整理、論文の一次レビューを実施した。またレジストリにより 336 例を登録した。

両側副腎皮質大結節性過形成：レジストリ登録 47 症例中、サブクリニカル Cushing 症候群 39 例、顕性 Cushing 症候群 8 例であった。ほとんどすべての例に高血圧を認め、高率に耐糖能異常と脂質異常を合併していた。

副腎偶発種：日本内分泌学会の臨床最重要課題として診療ガイドラインの作成に着手した。

副腎クリーゼ：本研究班内で行った成人における調査結果を検討・解析中である

副腎ホルモン産生異常：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。2022 年 12 月 11 日に市民公開講座を web 開催した。

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、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

Ishinoda Y, Uto A, Yamada Y, Okazaki M, Asada H, Wakamatsu S, Kurihara I, Shibata H, Ishii T, Hasegawa T, Kumagai H, Kasuga A. An Elderly Patient with 17 α -Hydroxylase Deficiency Misdiagnosed as Primary Aldosteronism: A Case Report. BMC Endocr Disord 2022 Dec 2;22(1):300.

Kawasaki Y, Sato T, Nakano S, Usui T, Narumi S, Ishii T, Hasegawa T. High-dose fludrocortisone therapy was transiently required in a female neonate with 21-hydroxylase deficiency. Clin Pediatr Endocrinol 2022; 31 (2):93-97.

Watanabe K, Tsuji-Hosokawa A, Hashimoto A, Konishi K, Ishige N, Yajima H, Sutani A, Nakatani H, Gau M, Takasawa K, Tajima T, Hasegawa T, Morio T, Kashimada K. The High Relevance of 21-Deoxycortisol, (Androstenedione + 17 α -

Hydroxyprogesterone)/Cortisol, and 11-Deoxycortisol/17 α -Hydroxyprogesterone for Newborn Screening of 21-Hydroxylase Deficiency. J Clin Endocrinol Metab. 2022 Nov 25;107(12):3341-3352.

2. 学会発表

高澤啓、宇都宮朱里、天野直子、石井智弘、長谷川奉延、長谷川行洋、位田忍。21-水酸化酵素欠損症における移行期医療の現状と課題～小児内分泌科医の視点から 第95回日本内分泌学会学術総会 2022年6月2日～4日
天野直子、室谷浩二、佐藤武志、土岐真智子、平野泰大、上牧務、長谷川奉延。翻訳開始コドンを含む微細欠失を有する小児期発症 DAX1 異常症の2例 第55回日本小児内分泌学会学術集会 2022年11月1日～3日
細川真弓、市橋洋輔、柴田奈央、長谷川行洋、濱島崇、永松扶紗、鈴木滋、沼倉周彦、天野直子、佐々木悟郎、西垣五月、永原敬子、曾根田瞬、有安大典、前田美和子、鎌崎穂高、麻生敬子、長谷川奉延、石井智弘。副腎クリーゼの罹患率と危険因子～多施設共同前向き観察研究による real world evidence～ 第55回日本小児内分泌学会学術集会 2022年11月1日～3日
向井徳男、長谷川奉延。カーニー複合：指定難病診断基準の改定案策定に関して 第55回日本小児内分泌学会学術集会 2022年11月1日～3日
関祐子、柿本令奈、徳永美菜子、三浦希和子、堀口達史、森田智、溝田美智代、玉田泉、奥章三、内田登、天野直子、長谷川奉延。発

症時期の異なった DAX1 異常症の一家系例 第55回日本小児内分泌学会学術集会 2022年11月1日～3日
川崎裕介、佐藤武志、中野さつき、臼井健、鳴海覚志、石井智弘、長谷川奉延。高用量のフルドロコルチゾンを一過性に必要とした21-水酸化酵素欠損症の新生児女児例 第55回日本小児内分泌学会学術集会 2022年11月1日～3日
長井静世、松井克之、田川晃司、北岸弥寿朗、坂井幸子、能島舞、佐藤武志、長谷川奉延、笹野公伸、丸尾良浩。女性化乳房で発症したエストロゲン産生副腎皮質腺腫の男児例 第55回日本小児内分泌学会学術集会 2022年11月1日～3日
西袋剛史、高橋萌、郁春アセフ、栗原伸芳、志村和浩、石井智弘、長谷川奉延、上牧勇。生後早期の血圧維持にステロイドを要したことを契機に MIRAGE 症候群の診断に至った超低出生体重児 第55回日本小児内分泌学会学術集会 2022年11月1日～3日
牟田龍史、石井加奈子、阿部希、トカン ヴラッド、虫本雄一、長友雄作、大野拓郎、内田登、長谷川奉延、大賀正一。乳児期から高血圧を呈し、10歳時に *KCNJ5* 変異が同定された家族性高アルドステロン症3型の女児例 第55回日本小児内分泌学会学術集会 2022年11月1日～3日
西門優一、土屋研人、北澤宏展、秋田直洋、吉田奈央、濱麻人、村瀬成彦、志村和浩、本田美紗、佐藤武志、長谷川奉延。発作性の腹痛、背部痛を契機に発見された小児後腹膜パラングリオーマの1例 第55回日本小児内分泌学会学術集会 2022年11月1日～3日

高橋楓奈、足立周平、安藤悠開、下村遼太郎、星野恵美子、櫻井のどか、平川賢史、森俊彦、山岸卓弥、藤倉かおり、臼井健、長谷川奉延。 新生児マスキリーニング陰性で、幼児期に診断された非古典型 21 水酸化酵素欠損症の女児例 第 55 回日本小児内分泌学会学術集会 2022 年 11 月 1 日 - 3 日

佐藤美愛、小林弘典、鞆嶋有紀、和田啓介、鬼形和道、長谷川有紀、藤脇建久、長谷川奉延、臼井健、竹谷健。 単純男性型 / 非古典型の鑑別が困難な p.R357W/p.432K 複合型ヘテロ変異を有する 21-水酸化酵素欠損症の男児例 第 55 回日本小児内分泌学会学術集会 2022 年 11 月 1 日 - 3 日

大高幸之助、増永陽平、本間桂子、長谷川奉延、増井洋子、谷川渉、遠藤彰。 尿中ステロイドプロファイル解析を契機とし 17 α 水酸化酵素欠損症と診断した 46,XY DSD 症例 第 55 回日本小児内分泌学会学術集会 2022 年 11 月 1 日 - 3 日

越智彩子、茂木桜、豊田純也、永原敬子、安達昌功、小原淳、矢持淑子、市橋洋輔、佐藤武志、長谷川奉延、水野克己。 腫瘍組織の網羅的遺伝子解析を行った乳児副腎性クッシング症候群 第 32 回臨床内分泌代謝 Update 2022 年 11 月 11 日 - 12 日

山本雄太郎、方波見卓行、池田七海、清水紗智、長坂智裕、竹本彩夏、本田美紗、志村和浩、本間桂子、曾根正勝、長谷川奉延。 急性心筋梗塞による CPA を契機に発見された 17 α 水酸化酵素欠損症 (17 α -OHD) の一例 第 30 回日本ステロイドホルモン学会学術集会 2023 年 2 月 25 日

佐藤武志、矢野万紀子、中野さつき、下郷幸

子、石井智弘、長谷川奉延。 ベタメタゾン点鼻治療におけるベタメタゾン血中濃度測定の有用性を示唆する 1 例 第 30 回日本ステロイドホルモン学会学術集会 2023 年 2 月 25 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