

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. 総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
総合研究報告書

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、3β ヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、11β 水酸化酵素欠損症、17α 水酸化酵素欠損症、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：2003 年～2007 年の症例を対象に行われた副腎ホルモン産生異常症全国疫学調査における、21 水酸化酵素欠損症の先天性副腎酵素欠損症について追加予後調査を行い、移行期医療の状況、成人期の合併症と治療内容の関連、等について解析する。21 水酸化酵素欠損症における移行期医療支援ガイドを作成する。

先天性リポイド副腎過形成症：移行期医療支援ガイドを作成する。診療ガイドラインの作成に向けてクリニカルクエストを設定する。さらに、診療ガイドラインのエビデンス収集のために、前向き観察研究を

計画する。

先天性副腎酵素欠損症：診断基準を改訂、あるいは作成する。

先天性副腎低形成症：診断基準・重症度分類の改訂のために論文および患者情報を収集する。そのうえで、新規責任遺伝子による先天性副腎低形成症（新規症候群）の徴候をまとめる。

カーニー複合：診断基準および重症度分類を改訂し、全国規模の学術集会以啓発活動を行う。さらに、疾患レジストリのシステム構築を行い、運用する。

ACTH 不応症：文献を収集する。日本内分泌学会、日本小児内分泌学会の評議員を対象にアンケートを行う。

原発性アルドステロン：診療ガイドラインを策定する。「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」に関する一次調査を行う。片側性原発性アルドステロン症例に対する代替治療としてのラジオ波焼灼術を保険適応とする。

潜在性（サブクリニカル）副腎性 Cushing 症候群：原発性アルドステロン症において、軽微なコルチゾールの自律生産性の有無による腎合併症有病率を比較する。副腎性 Cushing 症候群を起点から 5 年以内と 5 年以上前に分類し、臨床像、生化学・内分泌所見を比較する。

アジソン病：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。さらに抗副腎抗体の測定と遺伝学的検査を行う。

褐色細胞腫・パラガングリオーマ：褐色細胞腫・パラガングリオーマの診断ガイドラ

インを改訂するため、項目案を検討し、また文献を収集する。症例レジストリシステムを移転、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 47 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：日本泌尿器科学会、日本内分泌外科学会、日本内分泌学会と連携し、国内外のエビデンスを収集したうえでコンセンサスステートメントを作成する。

副腎クリーゼ：実態を明らかにするための調査を本研究班班員への調査を行う。

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：25 歳以上の症例のうち現在の診療科は小児科 66%、内科 29%で、小児科から内科への移行例は 130 例（33.3 ± 10.2 歳、移行時年齢 25.4 ± 7.5 歳）であった。25 歳以上の症例のうち、39%は小児科通院を継続中であった。210HD の移行期医療支援ガイドを以下に発表した。  
<http://jspe.umin.jp/medical/files/tran>

sition/CAH.pdf

先天性リポイド副腎過形成症：移行期医療支援ガイド(案)の作成：全国疫学調査で収集した臨床情報に基づき、以下の成人期のフォローに必要な観点で支援ガイドを作成した。日本小児内分泌学会の性分化・副腎疾患委員会、移行期委員会の承認を取得した。診療ガイドラインの作成に向けて、11個のフォアグラウンドクエスションと10個のバックグラウンドクエスションを整理した。前向き観察研究を設定した。

先天性副腎酵素欠損症：先天性副腎リポイド過形成症、21水酸化酵素欠損症、P450オキシドレダクターゼ欠損症、3βヒドロキシステロイド脱水素酵素欠損症、11β水酸化酵素欠損症、17α水酸化酵素欠損症の診断基準を改訂し、アルドステロン合成酵素欠損症の診断基準を作成した。

先天性副腎低形成症：必要な論文、情報を収集した。とくに近年新たに先天性副腎低形成症の責任遺伝子として報告された*SAMD9*遺伝子、*SGPL1*遺伝子についての論文を収集した。

カーニー複合：診断基準および重症度分類を改訂実施した。第55回日本小児内分泌学会学術集会において口演発表を行った。疾患レジストリにおいて、令和4年度末の時点で登録されたCNC患者は0名であった

ACTH不応症：609の文献を収集した。全国調査により15例の患者がいることを確認した。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症：診療ガイドライン2021が策定された。「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」に関して、3家系の症例が候補であることが判明し、また遺伝学的診断法パネルを作成した。片側性原発性アルドステロン症で手術希望や手術適応がない症例における代替治療として、ラジオ波焼灼術が保険適用となった。

潜在性(サブクリニカル)副腎性Cushing症候群：原発性アルドステロン症患者において、軽微なコルチゾールの自律生産性は腎合併症に対する独立したリスク因子であった。副腎性顕性Cushing症候群においてここ最近早期診断に関する顕著な予後改善はなかった。

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」を倫理委員会に再申請中である。

褐色細胞腫・パラガングリオーマ：診療ガイドラインの改訂が必要な項目を整理し、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：男性例の多くがサブクリニカルな状態で推移するが、女性例の1/3は顕性化した状態で発見される、と示唆された。ほとんどの例に高血圧を認め、耐糖能異常と脂質異常も高率に合併していた。

副腎偶発種：日本内分泌学会の臨床重要課題に採択され、コンセンサスステートメントの作成を開始した。

副腎クリーゼ：本研究班員の施設内に副腎クリーゼを発症した患者がいること、副腎クリーゼ発症時にヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム製剤が使用されていることが明らかとなった。

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。3年間、毎年市民公開講座をweb開催した。

#### D. 考察

先天性副腎酵素欠損症、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

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

## 2. 学会発表

長谷川奉延。 副腎ホルモン産生異常症に関する調査研究班の取り組みと最近の話題 第 93 回日本内分泌学会学術総会シンポジウム 2020 年 7 月 20 日-8 月 31 日  
 石井智弘、鹿島田健一、棚橋祐典、向井徳男、田島敏広、勝又規行、長谷川奉延。 本邦の先天性リポイド副腎過形成症の有病率と病型別臨床像の解明 第 93 回日本内分泌学会学術総会 2020 年 7 月 20 日-8 月 31 日  
 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জে  
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

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ガングリオーマの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 $\alpha$ 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 $\alpha$ 水酸化酵素欠損症(17 $\alpha$ -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