

課題番号 : 27指1402
 研究課題名 : 難治性副腎疾患の診療の質向上と病態解明に関する研究 (ACPA-J)
 主任研究者名 : 田辺 晶代
 分担研究者名 : 梶尾 裕、久米 春喜、高橋 淳子、加藤 規弘、成瀬 光栄、武田 仁勇、
 方波見 卓行、曾根 正勝、柴田 洋孝、大月 道夫、伊澤 正一郎
 キーワード : 副腎腫瘍、疾患レジストリ、褐色細胞腫/傍神経節細胞腫、クッシング症候群、
 サブクリニカルクッシング症候群、ACTH 非依存性大結節性副腎過形成、副腎皮質癌、
 電子的臨床検査情報収集 (Electronic Data Capture ; EDC) システム、
 研究成果 :

本研究では、難治性副腎疾患における1) 疾患レジストリの構築と疾患コホートの形成、集積されたデータに基づく診療ガイドラインの質向上に資する検査・治療法、疾患予後に関するエビデンスの創出、2) 副腎バイオバンクの構築、3) バイオリソースを用いた病因・病態の解明、新たな診断・治療法の開発が可能な研究体制の構築を目的としている。難治性副腎疾患は原因不明で特異的治療法が未確立な疾患群である。その稀少性ゆえに、診療の質向上に必要なエビデンスの構築と病因・病態の解明には、多施設共同研究体制と継続性のある疾患レジストリとバイオバンクの確立が必須である。

3 年度の目標は難治性副腎疾患の疾患レジストリを構築し、最適な診断法、治療法に関する主要 CQ の解決に必要な診療情報の収集を継続することである。国立国際医療研究センター病院 (NCGM) および研究協力施設において過去 10 年間に経験された難治性副腎疾患の診療情報を1年度から2年度にかけて作成した紙調査票を用いて収集した。さらに紙調査票の調査項目をベースにして WEB 症例登録サイト (電子的臨床検査情報収集 (Electronic Data Capture ; EDC) システム) の構築を行った。さらに分担研究者である成瀬光栄が厚生労働省難治性疾患克服研究事業で実施した褐色細胞腫の全国疫学調査および疾患レジストリ (PHEO-J) データベースを本研究 WEB データベースと並行して活用するための倫理的手続きを行った。併せて、AMED 事業による「重症型 原発性アルドステロン症の診療の質向上に資するエビデンス構築」と合同で難治性副腎疾患研究プロジェクトポータルサイトを開設した。

WEB 症例サイトは1. 基本情報、2. 一般検査、3. 内分泌検査、4. 画像所見、5. 治療内容、6. 評価の指標となるイベント・転帰からなり、褐色細胞腫/傍神経節細胞腫、クッシング症候群、サブクリニカルクッシング症候群、ACTH 非依存性大結節性副腎過形成、副腎皮質癌、非機能性副腎腫瘍の6疾患を登録する。2017年7月から EDC システムへの症例登録を開始した。

2018年3月末までに NCGM および共同研究施設から登録された難治性副腎疾患症例は計 1241 例 (褐色細胞腫/傍神経節細胞腫 (PHEO) 192 例、クッシング症候群 (CS) 115 例、サブクリニカルクッシング症候群 (SCS) 180 例、ACTH 非依存性大結節性副腎過形成 (AIMAH) 40 例、副腎皮質癌 (ACC) 46 例、非機能性腫瘍 652 例) であった。各疾患の特徴を以下に述べる。

| 疾患名 | 登録症例数 | |
|-------------|-------------|-----------|
| | 2017.10.30 | 2018.3.31 |
| PHEO | 176 | 192 |
| CS | 110 | 115 |
| SCS | 180 | 180 |
| CS/SCS 登録もれ | 20 (集計から除く) | |
| AIMAH | 38 | 40 |
| ACC | 45 | 46 |
| 非機能性腫瘍 | 596 | 652 |
| 重複のため中止 | 4 | |
| 計 | 1169 | 1241 |

褐色細胞腫/傍神経節細胞腫のうち解析可能なデータを 161 例から取得した。平均年齢 52.5±17.4 歳、男性 44%、女性 56%（男女比 1 : 1.3）であった。転移を有していない症例 97 例、転移を有している症例 40 例（欠測値 24 例）、腫瘍最大径は 45.0±35.2 mm であった。161 例中、褐色細胞腫/傍神経節細胞腫に特徴的な症候を呈さず偶発腫瘍として発見された症例（無症候群）が 88 例（55%）、特徴的な症候を呈しその精査で腫瘍が発見された症例（有症候群）が 73 例（45%）であった。

クッシング症候群のうち解析可能なデータを 96 例から取得した。平均年齢 47.9±14.0 歳、91%が女性（男女比 1 : 19）であった。腫瘍局在は右副腎 28 例（29%）、左副腎 51 例（53%）、両側腫瘍 15 例（16%）（欠測値 2 例）であり、左副腎腫瘍の頻度が高かった。腫瘍最大径は右腫瘍 25.4±10.8 mm、左腫瘍 24.6±8.3 mm で左右差はなかった。8 時の ACTH は全例で測定感度以下、8 時の血中コルチゾール 17.1±4.8 µg/dl、全例で日内変動の消失を認めた。デキサメタゾン抑制試験（DEX）1mg 後コルチゾールは 17.4±4.5 µg/dl、DEX 8 mg 後コルチゾールは 18.4±4.5 µg/dl であった。BMI は 24.6±5.6、合併症は 77%の症例に高血圧、40%の症例に耐糖能異常、60%の症例に脂質異常症を認めた。高血圧症例の薬物治療は 80%、耐糖能異常の薬物治療は 25%、脂質異常症の薬物治療は 50%で施行されていた。全例で手術が施行されており、全例で術後にステロイド補充療法が行われ、ステロイド補充療法の期間は 3~120 ヶ月、中央値 16.8 ヶ月であった。

サブクリニカルクッシング症候群のうち解析可能なデータを 179 例から取得した。年齢は平均 59.0±14.2 歳、男性 35%、女性 65%であった。腫瘍局在は右副腎 56 例（31%）、左副腎 93 例（52%）、両側 26 例（15%）（欠測値 4 例）であり、左副腎腫瘍の頻度が高かった。腫瘍最大径は右腫瘍 23.0±9.3 mm、左腫瘍 23.4±9.8 mm で左右差はなかった。

早朝コルチゾール値 2.2~28.4 (12.1±4.0) µg/dl（欠測値 23 例のため 156 例で解析）、早朝コルチゾール正常上限値を 18 µg/dl と設定して以後の解析を行った。早朝コルチゾール 18 µg/dl 未満が 146 例（94%）、18 µg/dl 以上が 10 例（6%）であった。DEX 1mg 後コルチゾール値 1.1~23.3 (6.7±4.2) µg/dl（欠測値 14 例のため 165 例で解析）、DEX 1mg 後コルチゾール 1.8 µg/dl 未満が 4 例（2.4%）、1.8~3.0 µg/dl 未満が 15 例（9.1%）、3.0~5.0 µg/dl 未満が 53 例（32.1%）、5.0 µg/dl 以上が 93 例（56.4%）であった。DEX 8mg 後コルチゾール値 1.0~26.4 (7.2±5.3) µg/dl（欠測値 73 例のため 106 例で解析）、DEX 8mg 後コルチゾール 1.8 µg/dl 未満が 5 例（4.7%）、1.8~3.0 µg/dl 未満が 18 例（17%）、3.0~5.0 µg/dl 未満が 24 例（22.6%）、5.0 µg/dl 以上が 59 例（55.7%）であった。早朝 ACTH 値 1.0~48.0 (9.3±8.2) pg/ml（欠測値 19 例のため 160 例で解析）、ACTH 10 pg/ml 未満が 105 例（66%）、10 pg/ml 以上が 55 例（34%）であり ACTH が抑制されている症例が大半を占めた。夜間コルチゾール値 2.5~21.0 (7.8±3.6) µg/dl（欠測値 23 例のため 144 例で解析）、夜間コルチゾール 5 µg/dl 以上が 114 例（79%）、5 µg/dl 未満が 30 例（21%）であり、日内変動が消失している症例が大変を占めた。

100 例（56%）で手術が施行され、うち 87 例（87%）で術後長期のステロイド補充療法が行われ、ステロイド補充療法の期間は 7 日~72 ヶ月、中央値 6 ヶ月であった。

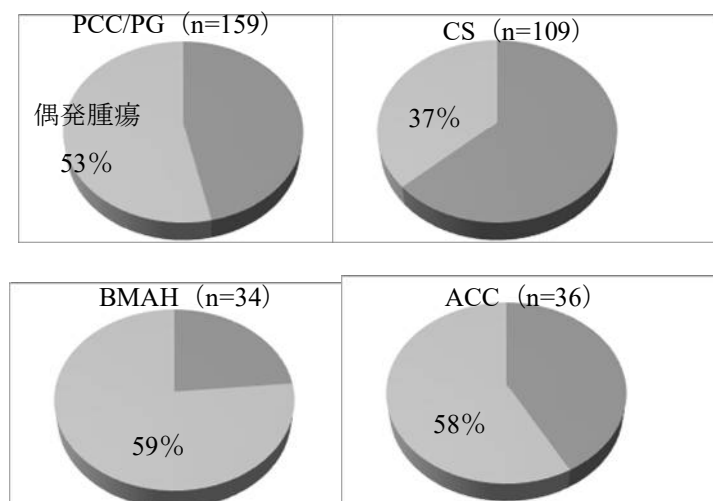
ACTH 非依存性大結節性副腎過形成のうち解析可能なデータを 34 例から取得した。年齢は平均 57.5±7.4 歳、男性 55%、女性 45%であった。発見の契機は症候の精査目的が 1 例、偶発腫瘍が 14 例で、14 例（93%）がクッシング徴候を伴わないサブクリニカルクッシング症候群であった。副腎サイズは右副腎 24.4±14.2 mm、左副腎 30.3±19.3 mm で左副腎病変が大きかった。サブクリニカルクッシング症候群を呈した症例の 8 時の ACTH は 7.3±5.9 pg/ml で、5 pg/ml 未満が 4 例（29%）、5~10 pg/ml 未満が 7 例（50%）、10 pg/ml 以上が 3 例（21%）であった。また、8 時のコルチゾール 12.4±3.6 µg/dl、23 時のコルチゾール 7.3±3.4 µg/dl で、9 例（64%）で日内変動が消失していた。DEX 1mg 後コルチゾールは 7.3±6.1 µg/dl、DEX 8mg 後コルチゾールは 8.5±5.5 µg/dl で、ともに全例で基準値以下に抑制されていなかった。13 例（38%）で手術が施行されており、術式は腹腔鏡手術 11 例、開腹手術 2 例、4 例が右副腎のみ摘出、6 例が左副腎のみ摘出、3 例が両側副腎摘出術であった。手術例の 2 症例で術前にメチラポン治療が行われていた。手術例の 6 症例で術後にステロイド補充療法が行われ、ステロイド補充療法の期間は 7 日~25 ヶ月、中央値 12 ヶ月であった。

副腎皮質癌のうち解析可能なデータを 34 例から取得した。発見の契機は症候の精査目的が 16 例、偶発腫瘍が 14 例であった。年齢は平均 54.5±15.5 歳、男性 16 例、女性 18 例であった。腫瘍局在は右

副腎 17 例、左副腎 11 例、不明 6 例、腫瘍最大径は右腫瘍 80.4±27.6 mm、左腫瘍 72.5±34.9 mm で左右差はなかった。ENSAT 腫瘍 Stage 分類では Stage I 1 例、Stage II 8 例、Stage III 10 例、Stage IV 10 例、Stage V 0 例（欠測値 5 例）であり腫瘍径 5 cm 以上でリンパ節転移や周囲への浸潤などを呈する進行癌が多かった。ホルモン産生能は、非機能性 14 例、コルチゾールのみ 10 例、性ホルモンのみ 1 例、コルチゾール+性ホルモン 6 例、コルチゾール+アルドステロン 3 例、コルチゾール+アルドステロン+性ホルモン 0 例であった。遠隔転移を認めた症例 13 例、認めなかった症例 17 例（欠測値 4 例）で、遠隔転移は肺 11 例、肝 12 例、リンパ節 3 例、脊椎 5 例（重複あり）であった。34 例のなかで手術所見のデータが得られたのは 29 例であった。原発巣手術施行例 29 例、術式は腹腔鏡手術 7 例、開腹手術 17 例、不明 5 例であった。転移巣手術施行例 4 例で全例が開腹手術であった。原発腫瘍摘出標本の病理解析で Weiss の criteria は 1 点が 1 例、2 点が 1 例、3 点が 4 例、4 点が 5 例、5 点が 3 例、6 点が 5 例、7 点が 4 例、8 点が 2 例（欠測値 4 例）、KI 67 標識は 3~30%、中央値 8%であった。化学療法はミトタン 8 例、ミトタン+EDP 療法 0 例、EDP 療法単独 0 例であった。Weiss の点数あるいは KI 67 標識%は転移の有無、腫瘍サイズ、Stage 分類と関連を認めなかった。

本レジストリの対象となる疾患は基本的に副腎ホルモンを過剰産生する機能性腫瘍である。機能性副腎腫瘍は過剰ホルモンによる特徴的症候を契機に発見されるが、特徴的症候が認められない症例、症候が軽微な症例、特徴的症候を看過された症例は偶発腫瘍として発見される可能性がある。そこで、本症例データベースを用いて、偶発腫瘍で発見された機能性副腎腫瘍の特徴を解析した。

各疾患の偶発腫瘍の頻度は褐色細胞腫/傍神経節細胞腫 159 例の 53%、クッシング症候群 109 例の 37%、ACTH 非依存性大結節性副腎過形成 34 例の 59%、副腎皮質癌 36 例の 58%と高頻度であった。



偶発腫瘍は非偶発腫瘍と比べて、褐色細胞腫/傍神経節細胞腫、クッシング症候群、ACTH 非依存性大結節性副腎過形成では年齢が高い傾向が見られたが有意差はなかった。腫瘍径、代謝合併症頻度に差を認めなかった。褐色細胞腫/傍神経節細胞腫では偶発腫瘍でカテコラミン値が低かったが、クッシング症候群、ACTH 非依存性大結節性副腎過形成ではコルチゾール自律分泌能に有意差を認めなかった。副腎皮質癌では偶発腫瘍において非機能性腫瘍の頻度が高かった。

まとめ

本研究により構築された難治性副腎疾患データベースは EDC システムを活用し本邦で初めて多施設共同にて確立された貴重なデータベースである。難治性疾患は患者数の「稀少性」が大きな制約となるため、診療水準の向上に資する質の高いエビデンスを創出するためには可能な限り多くの症例の臨床情報を蓄積したコホート研究が必須で、確立したデータベースの継続と悉皆登録によるレジストリを確立する必要がある。今後、AMED 難治性疾患実用化研究事業における原発性アルドステロン症に関する研究班と連携し、より包括的な取り組みを行うとともに、同研究班で本年度から開始された副腎疾患に関するアジア・レジストリとも連携し、本研究のグローバル化を目指したい。

Subject No. : 27 指 1402
Title : Advancing Care and Pathogenesis of Intractable Adrenal diseases in Japan (ACPA-J)
Researchers : Akiyo Tanabe, Hiroshi Kajio, Haruki Kume, Atsuko Takahashi, Norihiro Kato,
Mitsuhide Naruse, Yoshiyu Takeda, Takuyuki Katabami, Masakatsu Sone, Hirotaka Shibata,
Michio Otsuki, Shoichiro Izawa
Key word : Adrenal tumor, Patient registry system, Pheochromocytoma/paraganglioma, Cushing syndrome,
subclinical Cushing syndrome, ACTH independent macronodular adrenal hyperplasia,
Adrenocortical carcinoma, Electronic Data Capture (EDC) system,

Abstract :

Aims of this study are 1) to construct patient registry system and to create evidence to improve management in intractable adrenal disease, 2) to construct biomaterial registry (biobank) system, and 3) to organize research system and group for intractable adrenal diseases. Intractable adrenal disease includes several adrenal tumorous diseases with incompletely understood pathogenesis and unestablished specific treatments. Adrenal tumors are rare and therefore progress with regard to their diagnosis and treatment can only be achieved by combining the efforts of researchers and clinicians from several institutes and constructing patient registry.

A target in the third year of this study was constructing patient registry system and collecting patients' data. We investigated patients' data from medial record retrospectively in National Center for Global Health and Medicine (NCGM) hospital and collaborative institutes. We used a paper survey system which we developed in the first and the second study year. We constructed EDC system and created patient registry WEB-site for this study simultaneously. An Electronic Data Capture (EDC) system is a computerized system designed for the collection of clinical data in electronic format for use mainly in human clinical trials. EDC can increase the data accuracy and decrease the time to collect data for studies.

Moreover we integrated data of "Pheochromocytoma registry system in Japan (PHEO-J)" to our study (ACPA-J). PHEO-J is national surveillance accomplished by Research on Measures for Intractable Diseases Ministry of Health, Labor and Welfare in Japan (principle investigator was Mitsuhide Naruse). We collaborate with Advancing Care of Primary Aldosteronism in Japan Study; Japan Primary Aldosteronism Study (JPAS) (principle investigator was Mitsuhide Naruse) by Japan Agency for Medical Research and Development (Practical Research Project for Rare/Intractable Diseases) and established a website of "Intractable Adrenal Disease Research Project".

The EDC system for ACPA-J contains data of 1. Clinical background, 2. General investigation, 3. Hormonal investigation, 4. Imaging findings, 5. Treatment, 6. Outcome. Pheochromocytoma/paraganglioma, Cushing syndrome, subclinical Cushing syndrome, ACTH independent macronodular adrenal hyperplasia, Adrenocortical carcinoma and nonfunctioning adrenal tumor were subjected. The EDC system for ACPA-J opened in July 2017.

1241 cases from NCGM hospital and collaborative institutes have been registered until March, 2018; 192 cases of Pheochromocytoma/paraganglioma, 115 cases of Cushing syndrome (adrenocortical adenoma), 180 cases of subclinical Cushing syndrome (adrenocortical adenoma), 40 cases of ACTH independent macronodular adrenal hyperplasia, 46 cases Adrenocortical cancer and 652 cases of nonfunctioning adrenal tumor (Table 1). Herein we describe characteristics of patients of each disease.

Pheochromocytoma/paraganglioma

Data from 161 cases were feasible for analysis. Mean age was 52.5 ± 17.4 years, 44% of the cases were male and 56% of the cases were female.

Patients without metastasis were 97 cases and with metastasis were 40 cases (unknown in 24 cases). Mean tumor size was 45.0 ± 35.2 mm. Of 161 cases, 88 cases (55%) were found as incidentaloma and 73 (45%) cases were found by disease specific symptoms.

Cushing syndrome (adrenocortical adenoma)

Data from 96 cases were feasible for analysis. Mean age was 47.9 ± 14.0 years, 91% of the cases were female. In terms of tumor localization, 28 cases (29%) had a tumor in right adrenal gland and 51 cases (53%) had a tumor in left adrenal gland, bilateral tumors were seen in 15 cases (16%) and unknown localization were in 2 cases. This data showed that left tumor was more frequent. Mean tumor size was 25.4 ± 10.8 mm in right tumor and 24.6 ± 8.3 mm in left tumor.

Morning ACTH levels were undetectable in all cases, mean morning plasma cortisol level was 17.1 ± 4.8 $\mu\text{g/dl}$, diurnal rhythm of plasma cortisol was disappeared in all cases. Plasma cortisol level after 1mg dexamethasone was 17.4 ± 4.5 $\mu\text{g/dl}$ and after 8 mg dexamethasone was 18.4 ± 4.5 $\mu\text{g/dl}$.

Mean body mass index was 24.6 ± 5.6 , 77% cases had hypertension, 40% cases had glucose intolerance, 60% cases had dyslipidemia. 80% cases with hypertension, 25% cases with glucose intolerance and 50% cases with dyslipidemia were treated medically, respectively. All patients had adrenalectomy. After surgery, all patients had steroid replacement therapy with duration of 3-120 months (median; 16.8 months).

Subclinical Cushing syndrome (adrenocortical adenoma)

Data from 179 cases were feasible for analysis. Mean age was 59.0 ± 14.2 years, 35% cases were male and 65% cases were female. 56 cases (31%) had a tumor in right adrenal gland and 93 cases (53%) had a tumor in left adrenal gland, bilateral tumors were seen in 26 cases (15%) and unknown localization were in 4 cases. This data showed that left adrenal tumor was more frequent as well as Cushing syndrome. Mean tumor size was 23.0 ± 9.3 mm in right tumor and 23.4 ± 9.8 mm in left tumor.

Morning plasma cortisol levels showed 2.2 to 28.4 (12.1 ± 4.0) $\mu\text{g/dl}$. When we set an upper limit of reference value of plasma cortisol level to 18 $\mu\text{g/dl}$, plasma cortisol levels were less than 18 $\mu\text{g/dl}$ in 146 cases (94%) and those were more than 18 $\mu\text{g/dl}$ in 10 cases (6%). Plasma cortisol levels after 1mg dexamethasone were 1.1 to 23.3 (17.4 ± 4.5) $\mu\text{g/dl}$; less than 1.8 $\mu\text{g/dl}$ in 4 cases (2.4%), 1.8 to 3.0 $\mu\text{g/dl}$ in 15 cases (9.1%), 3.0 to 5.0 $\mu\text{g/dl}$ in 53 cases (32.1%), more than 5.0 $\mu\text{g/dl}$ in 93 cases (56.4%). Plasma cortisol levels after 8 mg dexamethasone were 1.0 to 26.4 (7.2 ± 5.3) $\mu\text{g/dl}$; less than 1.8 $\mu\text{g/dl}$ in 5 cases (4.7%), 1.8 to 3.0 $\mu\text{g/dl}$ in 18 cases (17%), 3.0 to 5.0 $\mu\text{g/dl}$ in 24 cases (22.6%), more than 5.0 $\mu\text{g/dl}$ in 59 cases (55.7%). Morning ACTH levels were 1.0 to 48.0 (9.3 ± 8.2) pg/ml ; less than 10 pg/ml in 105 cases (66%) and more than 10 pg/ml in 55 cases (34%). Midnight plasma cortisol levels were 2.5 to 21.0 (7.8 ± 3.6) $\mu\text{g/dl}$; more than 5 $\mu\text{g/dl}$ in 114 cases (79%), less than 5 $\mu\text{g/dl}$ in 30 cases (21%). 100 cases (56%) had adrenalectomy, and 87 cases (87%) had steroid replacement therapy after surgery with duration of 7 day to 72 months (median; 6 months).

Table 1

| | Number of cases | |
|---|-----------------|--------------|
| | Oct 30, 2017 | Mar 31, 2018 |
| Pheochromocytoma/paraganglioma | 176 | 192 |
| Cushing syndrome | 110 | 115 |
| subclinical Cushing syndrome | 180 | 180 |
| unknown of CS or SCS | 20 (deleted) | |
| ACTH independent macronodular adrenal hyperplasia | 38 | 40 |
| Adrenocortical carcinoma | 45 | 46 |
| nonfunctioning adrenal tumor | 596 | 652 |
| cancelled | 4 | |
| Total | 1169 | 1241 |

ACTH independent macronodular adrenal hyperplasia

Data from 34 cases were feasible for analysis. Mean age was 57.5 ± 7.4 years, 55% cases were male and 45% cases were female. Of 34 cases, 1 case was found by Cushing feature, 14 cases showed subclinical Cushing syndrome and were found as incidentaloma. Mean tumor size was 24.4 ± 14.2 mm in right tumor and 30.3 ± 19.3 mm in left tumor.

Morning ACTH levels in subclinical Cushing syndrome were 7.3 ± 5.9 pg/ml; less than 10 pg/ml in 11 cases (79%) and more than 10 pg/ml in 3 cases (21%). Mean morning plasma cortisol level was 12.4 ± 3.6 μ g/dl and mean midnight plasma cortisol level was 7.3 ± 3.4 μ g/dl. Diurnal rhythm of plasma cortisol was disappeared in 9 cases (64%). Plasma cortisol level after 1mg dexamethasone was 7.3 ± 6.1 μ g/dl and after 8 mg dexamethasone was 8.5 ± 5.5 μ g/dl. 13 cases (38%) had adrenalectomy; laparoscopic surgery was performed in 11 cases and open surgery was performed in 2 cases. 4 cases had right adrenalectomy and 6 cases had left adrenalectomy and 3 cases had bilateral adrenalectomy. 6 cases had steroid replacement therapy after surgery with duration of 7 day to 25 months (median; 12 months).

Adrenocortical carcinoma

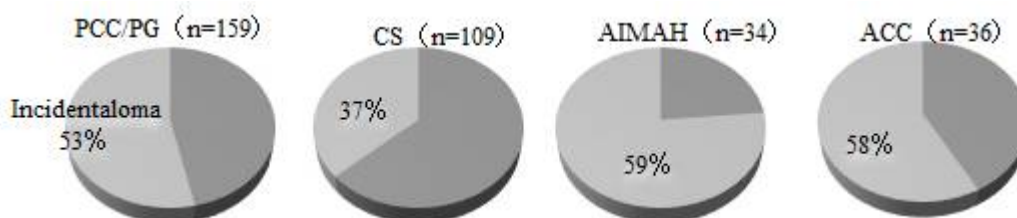
Data from 34 cases were feasible for analysis. 16 cases (47%) were found by disease specific symptoms (e.g. Cushing feature, virilization, etc.), and 14 cases (41%) were found as incidentaloma. Mean age was 54.5 ± 15.5 years, 47% cases were male and 53% cases were female.

In terms of tumor localization, 17 cases (50%) had a tumor in right adrenal gland and 11 cases (32%) had a tumor in left adrenal gland, and unknown localization was in 6 cases. Mean tumor size was 80.4 ± 27.6 mm in right tumor and 72.5 ± 34.9 mm in left tumor. Steroid hormone production was found in 20 cases; cortisol in 10 cases, male hormone in 1 case, cortisol and male hormone in 6 cases, cortisol and aldosterone in 3 cases.

According to ENSAT tumor staging system, 1 case in Stage I, 8 cases in Stage II, 10 cases in Stage III, 10 cases in Stage IV, no case in Stage V. Metastasis was found in 17 cases; lung in 11 cases, liver in 12 cases, lymph node in 3 cases and vertebral bone in 5 cases. Of 34 cases, surgical information for primary tumor was obtained in 24 cases. 7 cases had laparoscopic surgery, 17 cases had open surgery. Pathologically, Weiss scoring system showed less than 2 points in 2 cases (8%).

Incidentaloma

Data analysis in our database showed high frequency of incidentaloma among functioning adrenal tumors. Incidentally discovered tumors seen in 53% cases in Pheochromocytoma/paraganglioma, 37% cases in Cushing syndrome (adrenocortical adenoma), 59% cases in ACTH independent macronodular adrenal hyperplasia and 58% cases in Adrenocortical carcinoma.



Conclusions

Our EDC registry system of Intractable Adrenal diseases is established with collaboration of multi-institution for the first time in Japan. Reality is one of big obstacle for study for intractable diseases. Therefore, registry system is necessary to creating high quality evidences for improvement of management of those diseases. We are going to apply new grant next year to maintain and expand our registry system.

研究の概要

目的

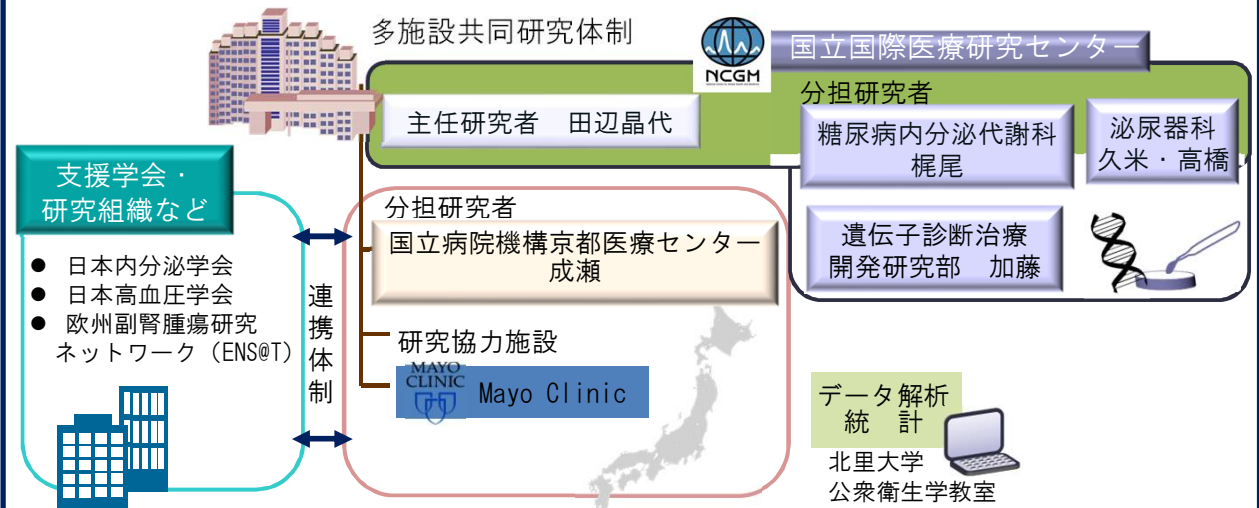
- ・診療ガイドラインの質向上に資するエビデンスの構築
- ・疾患レジストリー・コホート形成による予後・治療効果の解明
- ・副腎バイオバンクの構築とゲノム解析による病因・病態の解明

対象

難治性副腎疾患

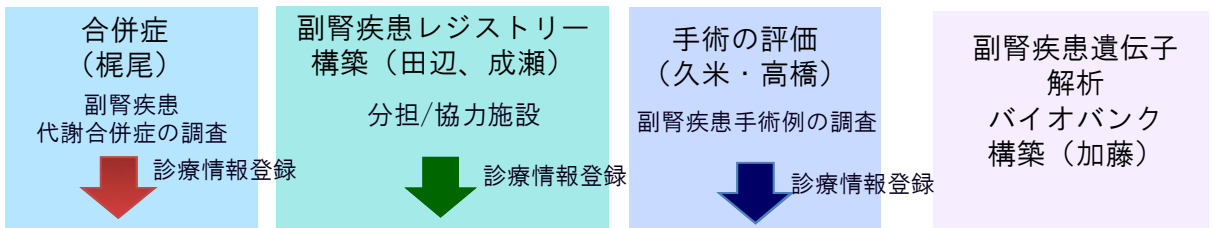
- ・褐色細胞腫/傍神経節細胞腫 (PC/PGL)
- ・クッシング症候群・サブクリニカルクッシング症候群 (CS・SCS)
- ・ACTH非依存性大結節性副腎皮質過形成 (AIMAH)
- ・副腎癌 (ACC)
- ・非機能性副腎腫瘍

研究体制

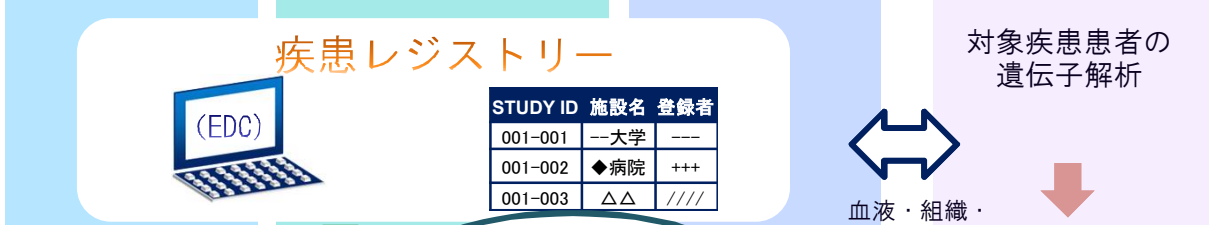


方法

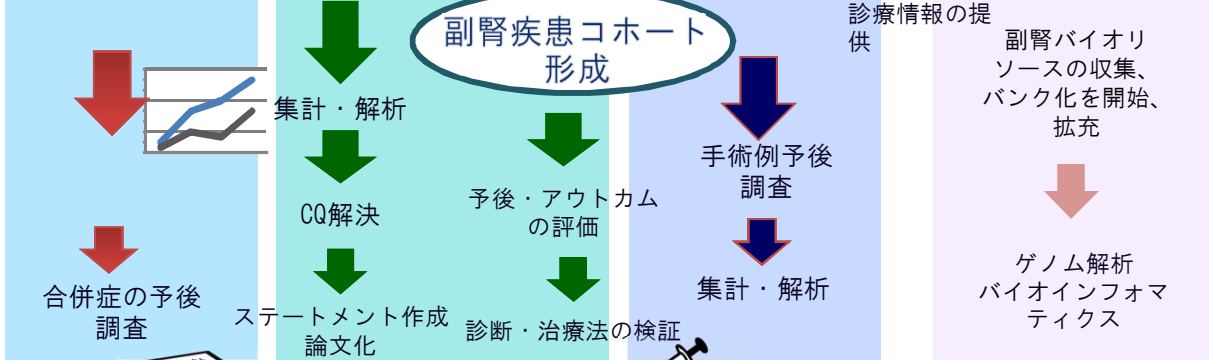
初年度



2年度



3年度



今後の目標



期待される成果

1. 診療ガイドラインの改訂・精緻化による質の向上
2. 難治性副腎疾患の診断・治療の標準化・均てん化
3. 疾患レジストリーとバイオバンクによる継続的取組の基盤構築
4. 病態解明に基づく革新的な診断・治療法開発への応用

難治性副腎疾患研究プロジェクトポータルサイト

難治性副腎疾患研究プロジェクト
Research projects for Rare/Intractable Adrenal Diseases

Adrenal glands

HOME

- ごあいさつ
- 難病対策の変遷
- 研究プロジェクトの概要
- 研究プロジェクト
 - 原発性アルドステロン症

お知らせ・新着情報

- 2016年09月28日 告知 台湾-Japan PA Consortium 2016 開催報告
- 2016年08月17日
- 2016年07月19日
- 2016年06月22日
- 2016年06月20日
- 2016年05月25日
- 2016年05月24日

難治性副腎疾患研究プロジェクト
Research projects for Rare/Intractable Adrenal Diseases

HOME > 研究プロジェクト > 褐色細胞腫 > ACPA-J

褐色細胞腫

▶ PHEO-J ▶ ACPA-J

難治性副腎疾患の診療の質向上と病態解明に関する研究 (ACPA-J)

【研究代表者】 田辺 晶代
【所属機関名】 国立研究開発法人 国立国際医療研究センター病院 糖尿病内分泌代謝科 医長

試験URL

<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000024726&language=J>

目的

Research projects for Rare/Intractable Adrenal Diseases

日本語 English

難治性副腎疾患の代表疾患である副腎腫瘍疾患を対象として、1) 新たな診

Research projects for Rare/Intractable Adrenal Diseases

Home

Welcome

History of strategy for rare / Intractable diseases

Overview of activities

Research projects

- Primary aldosteronism (PA)
- Pheochromocytoma (PHEO)
- AIMAH
- Cushing syndrome (CS)
- Subclinical Cushing syndrome (SCC)
- Adrenocortical cancer (ACC)
- Miscellaneous

Contact

HOME > Home > Research projects > AIMAH

AIMAH

▶ ACPA-J

Advancing Care and Pathogenesis of Intractable Adrenal Diseases in Japan (ACPA-J)

・ Principle investigator: Akiyo Tanabe

・ Organization:
Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, National Center for Global Health and Medicine

Study URL

<https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr.cgi?function=brows&action=brows&type=summary&recptno=R000024726&language=J>

Aim

難治性副腎疾患症例登録WEBサイト

ACPA-J レジストリー
国際医療研究開発事業費
『難治性副腎疾患の診療の質向上と病態解明に関する研究』

難治性副腎疾患の
長期追跡・予後解明の
体制確立

ACPA-J ログイン

- クッシング
- サブクリニカルクッシング
- AIMAH (BMAH)
- ACC
- その他副腎腫瘍
- PHEO (PC/PGL) (画像検査詳細)

PHEO-J ログイン

- PHEO (PC/PGL) (画像検査を除く臨床情報)

主任研究者：国立研究開発法人国立国際医療研究センター 糖尿病内分泌代謝科 田辺 晶代
〒162-8655 東京都新宿区戸山 1-21-1 国立国際医療研究センター
TEL : 03-3202-7181 (代表) FAX : 03-3207-1038 (代表)

ACPA-J 事務局
〒612-8555 京都市伏見区深草向原町 1-1
国立病院機構 京都医療センター 臨床研究センター臨床研究企画推進部内 (副腎プロジェクト)
TEL : 075-645-8401 (内線 6137) FAX : 075-645-8409 E-mail : pcwm2015.acpa@nii.ac.jp

https://edmsweb16.eps.co.jp/edmsweb/

検索 表示(W) お気に入り(A) プレビュー(H) ヘルプ(H)

E-DMSonline
Web Based Clinical Trial System
ver.3.1

ユーザー名

パスワード

ログイン

[レポート送信 Web ブラウザ](#)
[Web ブラウザ対応メニュー](#)

サービスメンテナンス(システム一時停止)のお知らせ
サービスメンテナンス作業を行いました。システムは一時停止して Web になり、ご迷惑をおかけいたしますが、ご容赦いただけますようお願い申し上げます。
【システム停止期間】
◆2017年05月12日(金) 9:00~10:00
◆毎日 1:00~1:10

https://edmsweb16.eps.co.jp/edmsweb/index.aspx

E-DMSonline
WEB SYSTEM

【ログイン者】 田辺 晶代 (パスワード変更)
前回のログイン: 2016/10/11 16:08:51

【試験一覧】

| コード | 試験名 | 試験期間 |
|-----|---------------------------|-------------------------|
| AD | 難治性副腎疾患の診療の質向上と病態解明に関する研究 | 2015/12/16 ~ 2018/03/31 |

[症例登録および症例調査再入力](#)
[<データダウンロード>](#)
[データダウンロード](#)
[<臨床試験関連情報>](#)
[ユーザー登録依頼書_医療機関用](#)
[EDCシステム操作マニュアル_医療機関用](#)
[<臨床試験マスター情報管理>](#)
[施設管理](#)
[ユーザー管理](#)

・検索を選択するには、試験コードをクリックして下さい。
 ・全ての作業を終了するには、(ログアウト) ボタンをクリックして下さい。

ログアウト

電子的臨床検査情報収集 (Electronic Data Capture ; EDC) 画面

内分泌検査

| | | |
|---|----------------------------|--|
| 貴院診断確定日 | | 2009/01/01 |
| P C S / P G L | A I M A C H | 内分泌検査 <small>*内分泌検査(検査項目)にて臨床検査を入力してください。 *診断確定日以降に検査項目を入力する場合は、「>>>」をクリックしてください。</small> |
| | | 7件 |
| <input type="checkbox"/> 削除 <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 | | |
| 未実行項目がある場合チェック <input type="checkbox"/> 空欄は未実行 <input type="checkbox"/> 空欄は未実行 | | |
| 診断確定日からの時期 検査日: 2009/03/06 2010/09/23 | | |
| P C S / P G L | A I M A C H | 朝 (6~10時) 採血時刻 (24時間表記) <input type="text"/> 時 <input type="text"/> 時 ACTH (pg/ml) <input type="text"/> コルチゾール (µg/dl) <input type="text"/> |
| | | 夜 採血時刻 (24時間表記) <input type="text"/> 時 <input type="text"/> 時 ACTH (pg/ml) <input type="text"/> コルチゾール (µg/dl) <input type="text"/> |
| P C S / P G L | A I M A C H | DEX 1mg 後 ACTH (pg/ml) <input type="text"/> コルチゾール (µg/dl) <input type="text"/> |
| | | DEX 8mg 後 ACTH (pg/ml) <input type="text"/> コルチゾール (µg/dl) <input type="text"/> |
| P C S / P G L | A I M A C H | DHEA-S (µg/dl) <input type="text"/> 35 |
| | | 尿中遊離コルチゾール (µg/日) <input type="text"/> 22.1 |
| P C S / P G L | A I M A C H | PAC (ng/ml) <input type="text"/> 185 <input type="text"/> 35 |
| | | PRA (ng/ml/h) <input type="text"/> 1.1 <input type="text"/> 0.8 |
| P C S / P G L | A I M A C H | CRH 試験 ACTH <input type="text"/> 前値 <input type="text"/> ピーク値 <input type="text"/> |
| | | コルチゾール <input type="text"/> 前値 <input type="text"/> ピーク値 <input type="text"/> |

| | | |
|---|----------------------------|--|
| P C S / P G L | A I M A C H | 血中A (µg/ml) <input type="text"/> 1.8 <input type="text"/> 0.21 |
| | | 血中NA (µg/ml) <input type="text"/> 1.1 <input type="text"/> 0.19 |
| P C S / P G L | A I M A C H | 血中DA (µg/ml) <input type="text"/> 0.02 <input type="text"/> 0.02 |
| | | 尿中A (µg/日) <input type="text"/> 146 <input type="text"/> |
| P C S / P G L | A I M A C H | 尿中NA (µg/日) <input type="text"/> 166 <input type="text"/> |
| | | 尿中DA (µg/日) <input type="text"/> 640 <input type="text"/> |
| P C S / P G L | A I M A C H | 尿中M (mg/日) <input type="text"/> 3.9 <input type="text"/> |
| | | 尿中NM (mg/日) <input type="text"/> 0.77 <input type="text"/> |
| P C S / P G L | A I M A C H | 随時尿中M <input type="text"/> 3.76 <input type="text"/> 0.2 * µg/mg.Cr @ µg/l * µg/mg.Cr @ µg/l |
| | | 随時尿中NM <input type="text"/> 0.76 <input type="text"/> 0.5 * µg/mg.Cr @ µg/l * µg/mg.Cr @ µg/l |
| (Cr未補正の場合) 随時尿中Cr (mg/dl) <input type="text"/> | | |
| P C S / P G L | A I M A C H | 負荷試験 <small>*負荷試験(検査項目)にて臨床検査を入力してください。 *診断確定日以降に検査項目を入力する場合は、「>>>」をクリックしてください。</small> |
| | | 6件 |
| <input type="checkbox"/> 削除 <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 | | |
| 未実行項目がある場合チェック <input type="checkbox"/> 空欄は未実行 <input type="checkbox"/> 空欄は未実行 | | |
| 診断確定日からの時期 検査日: 検査日: 検査日: | | |
| P C S / P G L | A I M A C H | LI1-R1試験 検査日: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 検査日: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| | | AVP試験 検査日: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 検査日: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| P C S / P G L | A I M A C H | 食事負荷試験 検査日: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 検査日: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| | | 75g OGTT 検査日: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 検査日: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| P C S / P G L | A I M A C H | 立位試験 検査日: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 検査日: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| | | ARB負荷試験 検査日: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 検査日: <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> |
| その他の負荷試験 <small>*その他の負荷試験(検査項目)にて臨床検査を入力してください。 *診断確定日以降に検査項目を入力する場合は、「>>>」をクリックしてください。</small> | | |

画像所見

| | | |
|---|----------------------------|--|
| 貴院診断確定日 | | 2009/01/01 |
| P C S / P G L | A I M A C H | PHEO-J への症例登録 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> 有 <input type="checkbox"/> 不明 |
| | | 門圧O-Jへの症例登録 (有の場合) PHEO-Jの登録番号 <input type="text"/> 372 |
| P C S / P G L | A I M A C H | 腫瘍所見 CT または MRI <small>*腫瘍所見(検査項目)にて臨床検査を入力してください。 *診断確定日以降に検査項目を入力する場合は、「>>>」をクリックしてください。</small> |
| | | 6件 |
| <input type="checkbox"/> 削除 <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 | | |
| 未実行項目がある場合チェック <input type="checkbox"/> 空欄は未実行 <input type="checkbox"/> 空欄は未実行 | | |
| 診断確定日からの時期 検査日: 検査日: 検査日: | | |
| P C S / P G L | A I M A C H | 右腎臓腫瘍 無 有 有 単発 多発 単発 多発 単発 多発 ① ② ③ ④ ① ② ③ ④ ① ② ③ ④ ① ② ③ ④ |
| | | 左腎臓腫瘍 無 有 有 単発 多発 単発 多発 単発 多発 ① ② ③ ④ ① ② ③ ④ ① ② ③ ④ ① ② ③ ④ |
| P C S / P G L | A I M A C H | CT または MRI 右腎臓腫瘍 無 有 有 単発 多発 単発 多発 単発 多発 ① ② ③ ④ ① ② ③ ④ ① ② ③ ④ ① ② ③ ④ |
| | | 左腎臓腫瘍 無 有 有 単発 多発 単発 多発 単発 多発 ① ② ③ ④ ① ② ③ ④ ① ② ③ ④ ① ② ③ ④ |

ACPA-J登録症例数

2018年3月末時点 1241例

| | 褐色細胞腫/ 傍神経節 細胞腫 | クッシング 症候群 | サブクリニカル クッシング 症候群 | ACTH非依存性 大結節性 副腎過形成 | 副腎 皮質癌 | 非機能性 腫瘍 |
|------------------------|-----------------------|--------------|-------------------------|---------------------------|-----------|------------|
| ACPA-J 登録症例数 | 192 | 115 | 180 | 40 | 46 | 652 |
| 本邦での 推定症例数 (例/年) | 2600*1 | 1250*2 | 1829*3 | 不明*2 | 不明*2 | |

- * 1 2009年厚生労働省難治性疾患克服研究事業
「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成研究班 (PHEO-J)」
- * 2 1997年厚生省特定疾患調査研究班
- * 3 2010年厚生労働省特定疾患調査研究班



課題番号 : 27指1402
研究課題名 : 難治性副腎疾患の診療の実態調査と検討
主任研究者名 : 田辺 晶代
分担研究者名 : 梶尾 裕

キーワード : クッシング症候群、サブクリニカルクッシング症候群、副腎癌、代謝合併症
研究成果 :

1. 研究目的

難治性副腎疾患における1) 疾患レジストリーの構築と疾患コホートの形成、集積されたデータに基づく診療ガイドラインの質向上に資する検査・治療法、疾患予後に関するエビデンスの創出、2) 副腎バイオバンクの構築、3) バイオリソースを用いた病因・病態の解明、新たな診断・治療法の開発が可能な研究体制の構築を目的とする。

2. 研究の目標

難治性副腎疾患の疾患レジストリーを構築し、最適な診断法、治療法に関する主要 CQ の解決に必要な診療情報の収集を開始する。具体的には、国立国際医療研究センター病院 (NCGM) および研究協力施設において過去 10 年間に経験された難治性副腎疾患の診療情報を収集し解析する。

3. 成果

1) NCGM における対象症例の臨床情報を調査し、電子的臨床検査情報収集 (Electronic Data Capture ; EDC) システムを用いて Web 上の疾患レジストリーに登録した。

2) 2017 年 10 月末までに NCGM および共同研究施設から登録された症例は計 1169 例であった。このうち、副腎ステロイドホルモン過剰症を呈するクッシング症候群、サブクリニカルクッシング症候群、ACTH 非依存性両側副腎過形成、副腎皮質癌を対象として、高血圧、耐糖能異常、脂質異常症などの代謝合併症について解析した。

3) クッシング症候群

クッシング症候群 109 例。年齢は平均 47.9 ± 14.0 歳、91% が女性であった。BMI は 24.6 ± 5.6 、合併症は 77% の症例に高血圧、40% の症例に耐糖能異常、60% の症例に脂質異常症を認めた。高血圧症例の薬物治療は 80%、耐糖能異常の薬物治療は 25%、脂質異常症の薬物治療は 50% で施行されていた。高血圧、耐糖能異常、脂質異常症の有無とコルチゾール基礎値、夜間コルチゾール値、デキサメタゾン 1mg 抑制後のコルチゾール値には関連を認めなかった。

4) サブクリニカルクッシング症候群

サブクリニカルクッシング症候群 179 例。年齢は平均 59.0 ± 14.2 歳、男性 35%、女性 65% であった。BMI は 22.9 ± 3.5 、合併症は 65% の症例に高血圧、27% の症例に耐糖能異常、50% の症例に脂質異常症を認めた。高血圧症例の薬物治療は 90%、耐糖能異常の薬物治療は 47%、脂質異常症の薬物治療は 52% で施行されていた。高血圧、耐糖能異常、脂質異常症の有無とコルチゾール基礎値、夜間コルチゾール値、デキサメタゾン 1mg 抑制後のコルチゾール値には関連を認めなかった。

5) ACTH 非依存性両側副腎過形成

ACTH 非依存性両側副腎過形成 15 例。年齢は平均 61.1 ± 10.2 歳、男性 55%、女性 45% であった。BMI は 26.7 ± 4.6 、合併症は 96% の症例に高血圧、56% の症例に耐糖能異常、60% の症例に脂質異常症を認めた。高血圧症例の薬物治療は 100%、耐糖能異常の薬物治療は 48%、脂質異常症の薬物治療は 75% で施行されていた。高血圧、耐糖能異常、脂質異常症の有無とコルチゾール基礎値、夜間コルチゾール値、デキサメタゾン 1mg 抑制後のコルチゾール値には関連を認めなかった。

6) 副腎癌

副腎癌 34 例。年齢は平均 54.5±15.5 歳、男性 16 例、女性 18 例であった。ホルモン産生能は、非機能性 14 例、コルチゾール産生のみ 10 例、性ホルモン産生のみ 1 例、コルチゾール+性ホルモン産生 6 例、コルチゾール+アルドステロン産生 3 例、コルチゾール+アルドステロン+性ホルモン産生 0 例であった。BMI は 24.2±4.8、合併症は 52%の症例に高血圧、36%の症例に耐糖能異常、45%の症例に脂質異常症を認めた。ホルモン産生能別に見ると、非機能性では高血圧 7/14 例 (50%)、耐糖能異常 5/14 例 (36%)、脂質異常症 7/14 例 (50%)、コルチゾール産生では高血圧 10/13 例 (77%)、耐糖能異常 8/13 例 (62%)、脂質異常症 8/13 例 (62%) であった。コルチゾール+アルドステロン産生では高血圧 2/3 例 (67%)、耐糖能異常 2/3 例 (67%)、脂質異常症 1/3 例 (33%) であった。高血圧症例の薬物治療は 100%、耐糖能異常の薬物治療は 67%、脂質異常症の薬物治療は 67%で施行されていた。

4. まとめ

クッシング症候群、サブクリニカルクッシング症候群、ACTH 非依存性両側副腎過形成では高血圧合併頻度が高く、ついで脂質異常症が多かった。また、多くの症例がそれぞれの代謝異常症に対して薬物治療を受けていた。各合併症の有無とコルチゾール分泌能の指標であるコルチゾール基礎値、夜間コルチゾール値、デキサメタゾン 1mg 抑制後のコルチゾール値には関連が見られなかった。一方、高コルチゾール血症の罹病期間の推定が困難であり、罹病期間との関連は不明であった。副腎癌ではホルモン産生能により代謝合併症の頻度が異なっていた。いずれも稀少疾患であることから今後も研究協力施設と共同で症例を蓄積して検討する必要がある。

クッシング症候群における代謝合併症とコルチゾール分泌能

| | 合併あり | 合併なし |
|--|----------|----------|
| 高血圧 | | |
| コルチゾール基礎値 ($\mu\text{g/dl}$) | 17.5±5.9 | 16.7±6.4 |
| 夜間コルチゾール値 ($\mu\text{g/dl}$) | 17.6±5.7 | 16.8±5.9 |
| デキサメタゾン 1mg 抑制試験後のコルチゾール値 ($\mu\text{g/dl}$) | 18.6±5.8 | 17.4±6.2 |
| 耐糖能異常 | | |
| コルチゾール基礎値 ($\mu\text{g/dl}$) | 17.7±5.2 | 17.1±6.6 |
| 夜間コルチゾール値 ($\mu\text{g/dl}$) | 17.2±4.7 | 17.5±6.5 |
| デキサメタゾン 1mg 抑制試験後のコルチゾール値 ($\mu\text{g/dl}$) | 18.6±5.1 | 18.1±6.5 |
| 脂質異常症 | | |
| コルチゾール基礎値 ($\mu\text{g/dl}$) | 18.2±5.7 | 16.0±6.2 |
| 夜間コルチゾール値 ($\mu\text{g/dl}$) | 18.2±4.9 | 16.2±6.6 |
| デキサメタゾン 1mg 抑制試験後のコルチゾール値 ($\mu\text{g/dl}$) | 19.2±5.1 | 16.8±6.8 |

(Mean±SD)

課題番号 : 27指1402
研究課題名 : 難治性副腎疾患の診療の実態調査と検討
主任研究者名 : 田辺 晶代
分担研究者名 : 久米 春喜、高橋 淳子

キーワード : クッシング症候群、副腎癌、手術治療

研究成果 :

1. 研究目的と方法

難治性副腎疾患における 1) 疾患レジストリーの構築と疾患コホートの形成、集積されたデータに基づく診療ガイドラインの質向上に資する検査・治療法、疾患予後に関するエビデンスの創出、2) 副腎バイオバンクの構築、3) バイオリソースを用いた病因・病態の解明、新たな診断・治療法の開発が可能な研究体制の構築を目的とする。難治性副腎疾患の疾患レジストリーを構築し、最適な診断法、治療法に関する主要 CQ の解決に必要な診療情報の収集を開始する。具体的には、国立国際医療研究センター病院 (NCGM) および研究協力施設において過去 10 年間に経験された難治性副腎疾患の診療情報を収集する。

2. 成果

NCGM における対象症例の臨床情報を調査し、電子的臨床検査情報収集 (Electronic Data Capture ; EDC) システムを用いて Web 上の疾患レジストリーに登録した。2017 年 10 月末までに NCGM および共同研究施設から登録された症例は計 1169 例であった。このうち、副腎腫瘍摘出術を施行した副腎皮質癌、クッシング症候群、サブクリニカルクッシング症候群、ACTH 非依存性両側副腎過形成について解析を行った。

1) 副腎皮質癌

副腎癌 34 例、腫瘍局在は右副腎 17 例、左副腎 11 例、不明 6 例、年齢は平均 54.5 ± 15.5 歳、男性 16 例、女性 18 例であった。腫瘍最大径は右腫瘍 80.4 ± 27.6 mm、左腫瘍 72.5 ± 34.9 mm で左右差はなかった。ENSAT 腫瘍 Stage 分類では Stage I 1 例、Stage II 8 例、Stage III 10 例、Stage IV 10 例、Stage V 0 例 (欠測値 5 例) であり腫瘍径 5 cm 以上でリンパ節転移や周囲への浸潤などを呈する進行癌が多かった。ホルモン産生能は、非機能性 14 例、コルチゾール産生のみ 10 例、性ホルモン産生のみ 1 例、コルチゾール+性ホルモン産生 6 例、コルチゾール+アルドステロン産生 3 例、コルチゾール+アルドステロン+性ホルモン産生 0 例であった。34 例のなかで手術所見のデータが得られたのは 29 例であった。原発巣手術施行例 29 例、術式は腹腔鏡手術 7 例、開腹手術 17 例、不明 5 例であった。転移巣手術施行例 4 例で全例が開腹手術であった。原発腫瘍摘出標本の病理解析で Weiss criteria は 1 点が 1 例、2 点が 1 例、3 点が 4 例、4 点が 5 例、5 点が 3 例、6 点が 5 例、7 点が 4 例、8 点が 2 例 (欠測値 4 例)、KI 67 標識は 3~30%、中央値 8% であった。化学療法はミトタン 8 例、ミトタン+EDP 療法 0 例、EDP 療法単独 0 例であった。Weiss の点数あるいは KI 67 標識% は転移の有無、腫瘍サイズ、Stage 分類と関連を認めなかった。

2) クッシング症候群

クッシング症候群 96 例。年齢は平均 47.9 ± 14.0 歳、91% が女性であった。腫瘍局在は右副腎 28 例 (29%)、左副腎 51 例 (53%)、両側腫瘍 15 例 (16%) (欠測値 2 例) であり、左副腎腫瘍の頻度が高かった。腫瘍最大径は右腫瘍 25.4 ± 10.8 mm、左腫瘍 24.6 ± 8.3 mm で左右差はなかった。全例で手術が施行されており、7 例 (7%) の症例で術前にメチラポン治療が行われていた。全例で術後にステロイド補充療法が行われ、ステロイド補充療法の期間は 3~120 ヶ月、中央値 16.8 ヶ月であった。

3) サブクリニカルクッシング症候群

サブクリニカルクッシング症候群 179 例。年齢は平均 59.0±14.2 歳、男性 35%、女性 65%であった。腫瘍局在は右副腎 56 例 (31%)、左副腎 93 例 (52%)、両側 26 例 (15%) (欠測値 4 例) であり、左副腎腫瘍の頻度が高かった。腫瘍最大径は右腫瘍 23.0±9.3 mm、左腫瘍 23.4±9.8 mm で左右差はなかった。100 例 (56%) で手術が施行され、うち 87 例 (87%) で術後長期のステロイド補充療法が行われ、ステロイド補充療法の期間は 7 日~72 ヶ月、中央値 6 ヶ月であった。

4) ACTH 非依存性両側副腎過形成

ACTH 非依存性両側副腎過形成 34 例。年齢は平均 57.5±7.4 歳、男性 55%、女性 45%であった。副腎サイズは右副腎 24.4±14.2 mm、左副腎 30.3±19.3 mm で左副腎病変が大きかった。13 例 (38%) で手術が施行されており、術式は腹腔鏡手術 11 例、開腹手術 2 例、4 例が右副腎のみ摘出、6 例が左副腎のみ摘出、3 例が両側副腎摘出術であった。手術例の 2 症例で術前にメチラポン治療が行われていた。手術例の 6 症例で術後にステロイド補充療法が行われ、ステロイド補充療法の期間は 7 日~25 ヶ月、中央値 12 ヶ月であった。

まとめ

現在までに登録された副腎癌、クッシング症候群、サブクリニカルクッシング症候群、ACTH 非依存性両側副腎過形成に関する臨床データについて手術所見を中心に解析した。ACTH 非依存性両側副腎過形成以外は積極的に外科的治療が施行されていた。今後は治療法と予後との関連、予後を決定する因子などについて明らかにするため、いずれも稀少疾患であることから研究協力施設と共同で症例を蓄積する必要がある。

表 各疾患のまとめ (外科的観点から)

| | 副腎皮質癌 | クッシング症候群 | サブクリニカルクッシング症候群 | ACTH 非依存性両側副腎過形成 |
|--------------------|------------|----------------|-----------------|------------------|
| 症例数 (男性/女性%) | 34 (47/53) | 96 (9/91) | 179 (35/65) | 34 (55/45) |
| 腫瘍局在 右/左/両側/不明 (%) | 50/32/0/18 | 29/53/16/2 | 31/52/15/2 | |
| 最大腫瘍径* 右副腎腫瘍 (mm) | 80.4±27.6 | 25.4±10.8 | 23.0±9.3 | 24.4±14.2 |
| 左副腎腫瘍 | 72.5±34.9 | 24.6±8.3 | 23.4±9.8 | 30.3±19.3 |
| 手術例 (%) | 85 | 100 | 56 | 38 |
| 術前メチラポン治療 (%) | | 7 | 0 | 6 |
| 術後ステロイド補充療法 (%) | | 100 | 87 | 18 |
| 術後ステロイド補充期間 (月) | | 中央値 16.8 ヶ月 | 中央値 6 ヶ月 | 中央値 12 ヶ月 |

*平均±標準偏差

課題番号 : 27指1402
 研究課題名 : 難治性副腎疾患の遺伝学的機序に関する研究
 主任研究者名 : 田辺 晶代
 分担研究者名 : 加藤 規弘

キーワード : 遺伝子解析、ゲノム医療

研究成果 :

本研究の目的は原因不明かつ特異的治療が未確立な難治性副腎疾患に関して、NCGMを中核とする多施設共同研究により 1) 副腎疾患レジストリを構築し、主要なクリニカルクエッションを解決、ガイドラインの質向上に資するエビデンスを創出すると共に、2) 疾患コホート形成による長期予後の解明と効果的な診断・治療法の確立、3) 副腎バイオバンクを構築し、ゲノム解析とインフォマティクス解析による研究基盤を確立することである。本分担研究では、ゲノム解析とインフォマティクス解析による研究基盤の確立に向けて、予備的検討を行った。

難治性副腎疾患である重症型原発性アルドステロン症、褐色細胞腫/傍神経節細胞腫、ACTH非依存性大結節性副腎皮質過形成、クッシング症候群/サブクリニカルクッシング症候群の病因として遺伝子変異が報告されている。特にEU諸国が参加している欧州多施設共同副腎腫瘍研究ネットワーク(ENS@T)の症例データベースに基づく研究で、重症型原発性アルドステロン症と褐色細胞腫/傍神経節細胞腫において複数の遺伝子変異が明らかになっている。しかし、その臨床的、病因的意義の全貌は明らかではない。わが国においてはこれらの疾患の遺伝子変異に関する系統的、継続的な取り組みさえなされていないのが現状である。当該疾患患者における既知の原因遺伝子変異の頻度に人種差が存在する可能性が報告され、さらに多くの原因遺伝子が未だ見つかっていない可能性がある。

本研究では被検者サンプルから抽出したDNAを用いて、次世代シーケンサーでのシーケンシングを行った。褐色細胞腫/傍神経節細胞腫および原発性アルドステロン症に関連する遺伝子として以下の遺伝子を対象とし、市販の遺伝子パネルTruSight One(遺伝性疾患に関与する4800以上の遺伝子をターゲットとしたエクソーム・シーケンシング・パネル)キットを用いて解析を行った。

褐色細胞腫/傍神経節細胞腫関連遺伝子

| | | | |
|------|----------|------|-------|
| RET | SDHAF2 | SDHB | SDHC |
| SDHD | TMEM 127 | MAX | KIF1B |

原発性アルドステロン症関連遺伝子

| | | | |
|---------|-------|---------|---------|
| CYP11B1 | KCNJ5 | CACNA1D | CACNA1H |
| ATP2B3 | | | |

当センターに新設された臨床ゲノム診療科を通じて、3名の褐色細胞腫/傍神経節細胞腫症例、1例の原発性アルドステロン症症例の遺伝子解析を行った。症例1は40歳代の褐色細胞腫、男性。30歳代中期に発症し30歳代後半に両側副腎褐色細胞腫と診断された。同胞に一側副腎褐色細胞腫の家族歴があり遺伝性疾患が疑われた。症例2は30歳代の傍神経節細胞腫、女性。30歳代前期に偶発的に腹部に多発性傍神経節細胞腫を発見され摘出術を受けた。家族歴は確認されなかった。これら2症例ともKIF1B遺伝子に生殖細胞ミスセンス変異が認められ、症例2では生殖細胞および体細胞に同一の変異が見られた。KIF1B(kinesin family member 1B)遺伝子はミトコンドリアの細胞内の移動に関与する蛋白であり、アポトーシス誘導を主とする癌抑制遺伝子として機能している可能性が報告されている。これまでに神経芽腫、肝細胞癌などで変異が報告されている。褐色細胞腫/傍神経節細胞腫でも変異が報告されているが、褐色細胞腫/傍神経節細胞腫発生の因果関係は不明である。症例3は60歳代の傍神経節

細胞腫、男性。30歳代で褐色細胞腫の摘出術を受け、40歳代中期に多発骨転移を発見された。以後抗癌剤治療を継続している。褐色細胞腫の家族歴は確認されなかった。この症例はSDHB遺伝子の生殖細胞変異が認められた。SDHB遺伝子変異を有する症例は悪性例の頻度が高いことが報告されている。症例4は30歳代の原発性アルドステロン症、女性。16歳時に低カリウム血症による四肢筋力低下を発症。同時に原発性アルドステロン症と診断された。以後内服治療を継続しているが、重症低カリウム血症が持続している。この症例はCACNA1H遺伝子の生殖細胞変異が認められた。CACNA1H遺伝子変異はこれまで世界で約10例が報告されており、多くは若年発症、家族性発症の症例である。

難治性副腎疾患は稀少疾患であることから、遺伝子解析を行うにあたっては多施設共同で構築する疾患レジストリに基づく研究が望ましい。今後、本研究で構築した疾患レジストリを活用して継続的な取り組みを行う必要がある。

課題番号 : 27指1402
 研究課題名 : 難治性副腎腫瘍の疾患レジストリーと診療実態に関する検討
 主任研究者名 : 田辺 晶代
 分担研究者名 : 成瀬 光栄

キーワード : 難治性副腎腫瘍、疾患レジストリー、診療ガイドライン
 研究成果 :

1. 研究目的

難治性副腎腫瘍は、原因不明で特異的治療法が未確立な疾患群である。当分担研究者は厚労省「副腎ホルモン産生異常症」研究班、「褐色細胞腫に関する研究」班、日本内分泌学会臨床重要課題「褐色細胞腫」および「原発性アルドステロン症」検討委員会において、個別疾患の病態、診断・治療に関する研究、PHEOの全国調査、診療指針作成、疾患レジストリ、PA診療ガイドライン作成・改定などに取り組んできた。しかしながら、難治性副腎腫瘍は希少性ゆえに、診療の質向上に必要なエビデンスの創出と病因・病態の解明には、継続性のある疾患レジストリが必須である。

NCGMではそれが可能な施設基盤が整備されていることから、全国ネットワークの拠点として多施設共同研究体制を確立し、希少疾患のデータベースの構築とエビデンス創出が可能である。本研究では代表的疾患として褐色細胞腫・パラグングリオーマ (PHEO/PGL: PPGL)、クッシング症候群 (CS)、サブクリニカルクッシング症候群 (SubCS)、ACTH非依存性大結節性副腎皮質過形成 (AIMAH)、副腎癌 (ACC) および対照疾患としての非機能性副腎腺腫 (NFA) の臨床症状、一般検査、内分泌学的検査、画像検査、治療、予後などの診療情報を収集し、疾患レジストリの構築と疾患コホートの形成により、診療ガイドラインの質向上に資する検査・治療法、疾患予後に関するエビデンスを創出する。

2. 方法

各疾患 (PPGL、CS、SubCS、AIMAH、ACC、NFA) の診療情報を収集し、疾患レジストリを構築し、データベースの解析により、診療ガイドラインの質向上のため、検査・治療に関するエビデンスを創出する。

3. 結果

登録症例は合計 636 例で、NFA が 432 例と最も多く、PPGL 97 例、SCS 65 例、CS 24 例、ACC 13 例、AIMAH 5 例の順であった。集計可能な診療情報が得られた例の臨床的特徴を表 1 にまとめた。平均年齢は ACC、PPGL、CS が比較的若年であったのに対して、AIMAH、NFA ではより高齢であった。性別では CS、SCS、ACC は女性に、AIMAH、NFA は男性に多く、疾患毎で性差を認めたが、PPGL は男女ほぼ同数であった。

PPGL SubCS、NFA では高血圧が主な合併症で糖尿病、脂質異常症よりも高頻度であったが、CS、AIMAH では高血圧、糖尿病のいずれもが高頻度で合併を認めた。ACC でも高血圧、糖尿病をほぼ同じ頻度で認めたが、他の疾患と比較して頻度は低かった。PPGL、CS、ACC の手術実施率は高かったが、SubCS では 43% で、半数は経過観察となっていた。

表 1 難治性副腎疾患の臨床的特徴

| | PPGL | CS | SubCS | AIMAH | ACC | NFA | |
|----------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|------|
| 例数 | 97 | 24 | 65 | 5 | 13 | 51 | |
| 年齢 (歳) | | | | | | | |
| 平均 | 49.2 | 49.8 | 57.2 | 68.2 | 45.5 | 63.1 | |
| 範囲 | (11-81) | (23-74) | (22-85) | (44-82) | (33-62) | (28-85) | |
| 性別 (男:女) | 1:1.1 | 1:22.8 | 1:2.2 | 1:0.7 | 1:3.3 | 1:0.5 | |
| 合併率 (%) | 高血圧 | 68.0 | 83.3 | 72.3 | 80.0 | 38.5 | 96.1 |
| | 糖尿病 | 26.8 | 75.0 | 23.1 | 80.0 | 23.1 | 31.4 |
| | 脂質異常症 | 25.8 | 83.3 | 33.8 | 40.0 | 53.8 | 35.3 |
| 手術 (%) | 79.4 | 95.8 | 43.1 | 0 | 84.6 | — | |

4. 考察

2006年から2016年までに京都医療センターで経験された難治性副腎疾患を調査し、636例がACPA-Jレジストリに登録された。各疾患の年齢、性別での特徴、高血圧などの合併症の頻度と特徴が明らかとなった。CSは特に女性に多く、SubCS、ACCでも女性が多い傾向を認めたのに対して、AIMAHは男性に多い傾向を認めた。また、合併症として、PPGL、SubCSでは高血圧が高頻度であったが、CS、AIMAH、ACCでは高血圧と糖尿病とはほぼ同程度の頻度で認められた。これらの事から、臨床的に明確な診断が得られていない副腎偶発腫瘍の鑑別診断においては、性別、合併症などにより、鑑別の優先度が異なることが明らかとなった。また、SubCSの手術率は約40%であり、過半数が経過観察となっていることから、長期に亘って腫瘍サイズ、循環代謝異常などのフォローアップが重要と考えられた。更に、両側性の大結節性過形成をきたすAIMAHは、両側副腎全摘術が一般的であるが、当院ではいずれの例も未手術で経過観察となっている。ホルモン産生能や合併症に関するフォローアップに基づき、より妥当な診療指針の確立が必要である。

5. 結論

京都医療センターで経験された難治性副腎疾患を調査し、ACPA-Jレジストリに登録した。今後、診療情報を収集、レジストリを拡充することにより、診療ガイドラインの質の向上に資する疫学、診断、治療、予後に関する多様なエビデンスの提供が可能となった。更に、疾患レジストリを副腎バンクの構築、更にゲノムデータベースの収集につなげ、難治性副腎腫瘍の病因・病態解明や新規診断・治療法開発に向けた取り組みの推進に貢献できると考えている。

課題番号 : 27指1402
 研究課題名 : クッシング症候群における合併症の実態解明
 主任研究者名 : 田辺 晶代
 分担研究者名 : 武田 仁勇

キーワード : クッシング症候群、サブクリニカルクッシング症候群、心血管系合併症
 研究成果 :

1. 研究目的

難治性副腎疾患における 1) 疾患レジストリーの構築と疾患コホートの形成、集積されたデータに基づく診療ガイドラインの質向上に資する検査・治療法、疾患予後に関するエビデンスの創出、2) 副腎バイオバンクの構築、3) バイオリソースを用いた病因・病態の解明、新たな診断・治療法の開発が可能な研究体制の構築を目的とする。

2. 研究の目標

難治性副腎疾患の疾患レジストリーを構築し、最適な診断法、治療法に関する主要 CQ の解決に必要な診療情報の収集を開始する。具体的には、国立国際医療研究センター病院 (NCGM) および研究協力施設において過去 10 年間に経験された難治性副腎疾患の診療情報を収集し解析する。本分担研究ではクッシング症候群における各種合併症について解析した。クッシング症候群では副腎からのコルチゾール過剰分泌による中心性肥満、満月様顔貌などの特徴的所見に加えて、全身性に各種合併症が認められる。クッシング症候群の予後はこれらの合併症に依存する。特に心血管系合併症は主な死亡原因となる。また、コルチゾール過剰状態では直接骨芽細胞の機能抑制する (骨形成抑制)、骨吸収亢進、腸管からのカルシウム吸収を低下、腎尿細管でのカルシウム再吸収抑制、中枢性性腺機能低下などの要因により骨量が減少し骨粗鬆症を来す。さらに高コルチゾール血症が持続すると易感染状態を生じるが、炎症反応が抑制されるため無症候性の場合が多い。日和見感染である肺真菌症、結核、カリニ肺炎は時に致死性である。

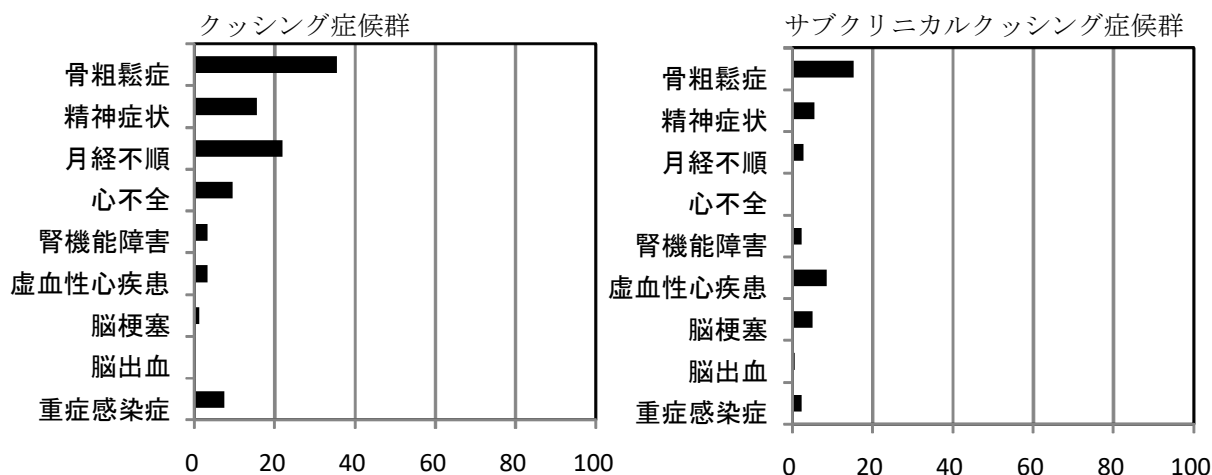
3. 成果

1) NCGM における対象症例の臨床情報を調査し、電子的臨床検査情報収集 (Electronic Data Capture ; EDC) システムを用いて Web 上の疾患レジストリーに登録した。

2) 2017 年 10 月末までに NCGM および共同研究施設から登録された症例は計 1169 例であった。このうち、副腎ステロイドホルモン過剰症を呈するクッシング症候群、サブクリニカルクッシング症候群、を対象として、高血圧、心血管系疾患、骨粗鬆症、重症感染症の合併症について解析した。

クッシング症候群は 96 例。年齢は平均 47.9 ± 14.0 歳、男性 5 例、女性 91 例であった。サブクリニカルクッシング症候群 179 例。年齢は平均 59.0 ± 14.2 歳、男性 63 例、女性 116 例であった。各合併症の頻度を図 1 に示す。

図 1 クッシング症候群、サブクリニカルクッシング症候群における各種合併症の頻度 (%)



クッシング症候群の77%の症例に高血圧、16.5%に心血管系合併症を認めた。心血管系合併症の内訳は脳出血0%、脳梗塞1.0%、虚血性心疾患3.1%、腎機能障害3.1%、心不全9.4%であった。月経不順を21.9%、精神症状を15.6%、骨粗鬆症を35.4%に認めた。各合併症の有無とコルチゾール基礎値、夜間コルチゾール値、デキサメタゾン1mg抑制後のコルチゾール値には関連を認めなかった。罹病期間が不明の症例が多く、罹病期間と合併症との関連は解析できなかった。

サブクリニカルクッシング症候群の65%の症例に高血圧、16.2%に心血管系合併症を認めた。心血管系合併症の内訳は脳出血0.6%、脳梗塞5.0%、虚血性心疾患8.4%、腎機能障害2.2%、心不全0%であった。月経不順を4.0%、精神症状を5.6%、骨粗鬆症を15.1%に認めた。各合併症の有無とコルチゾール基礎値、夜間コルチゾール値、デキサメタゾン1mg抑制後のコルチゾール値には関連を認めなかった。罹病期間が不明の症例が多く、罹病期間と合併症との関連は解析できなかった。

4. まとめ

サブクリニカルクッシング症候群と比較してクッシング症候群では年齢が若いにもかかわらず骨粗鬆症、精神症状、月経不順、心不全、重症感染症の頻度が高かった。コルチゾール基礎値、夜間コルチゾール値、デキサメタゾン1mg抑制後のコルチゾール値で評価したコルチゾール分泌能と合併症との関連は見られず、合併症発症の予測にはこれら以外の指標が必要であると考えられた。

課題番号 : 27指1402
研究課題名 : サブクリニカルクッシング症候群の診断基準の検証
主任研究者名 : 田辺 晶代
分担研究者名 : 方波見 卓行

キーワード : サブクリニカルクッシング症候群、診断基準
研究成果 :

1. 研究目的

本分担研究ではサブクリニカルクッシング症候群に関して、NCGM を中核とする多施設共同研究により 1) 疾患レジストリを構築し、主要なクリニカルクエッションを解決、ガイドラインの質向上に資するエビデンスを創出すると共に、2) 疾患コホート形成による長期予後の解明と効果的な診断・治療法の確立、病態解明が可能な研究基盤を確立する。

2. 研究の目標

難治性副腎疾患の疾患レジストリを構築し、最適な診断法、治療法に関する主要 CQ の解決に必要な診療情報の収集を開始した。具体的には、国立国際医療研究センター病院 (NCGM) および研究協力施設において過去 10 年間に経験された難治性副腎疾患の診療情報を収集し解析した。本分担研究で対象とするサブクリニカルクッシング症候群は「画像検査で偶然発見された副腎腫瘍 (副腎偶発腫) が、軽微ではあるが自律的なコルチゾール産生を有する場合」と定義される。本症では肥満、糖尿病、高血圧、骨粗鬆症のみならず、心血管疾患の発症リスク増加にも関与することが明らかとなった。また我が国の全国調査で、副腎偶発腫の発見が 1992-1996 年の 290 例から 2003-2007 年の 1829 例に急増していることからサブクリニカルクッシング症候群の適切な診断、管理法の確立が急務と考えられてきた。そこで分担研究者らはサブクリニカルクッシング症候群の診断基準に関するワーキンググループを日本内分泌学会承認の下に 2012 年から立ち上げ、7 施設の副腎偶発腫 530 例のデータベースを基盤として新診断基準案と取扱いの目安を作成したが、その妥当性の検証は行っていない。本研究では共同研究により高精度の診療データを収集し、提言した新診断基準案と取扱いの目安の妥当性を検証することを目標とする。

3. 成果

1) 当施設における対象症例の臨床情報を調査し、電子的臨床検査情報収集 (Electronic Data Capture ; EDC) システムを用いて Web 上の疾患レジストリに登録した。

2) 2017 年 10 月末までに NCGM および共同研究施設から登録された難治性副腎疾患症例は計 1169 例 (うち当施設症例 : クッシング症候群・サブクリニカルクッシング症候群 47 例、AIMAH 13 例、副腎皮質腫 5 例、非機能性腫瘍 107 例) であった。このうち、サブクリニカルクッシング症候群を対象として、診断基準に採用されているコルチゾール分泌能を評価する項目および代謝合併症について解析した。

3) コルチゾール分泌能

サブクリニカルクッシング症候群 179 例。年齢は平均 59.0 ± 14.2 歳、男性 35%、女性 65% であった。腫瘍最大径は 23.6 ± 9.4 mm であった。100 例 (56%) で手術が施行されていた。

早朝コルチゾール値 $2.2 \sim 28.4 \mu\text{g/dl}$ (12.1 ± 4.0) (欠測値 23 例のため 156 例で解析)、早朝コルチゾール正常上限値を $18 \mu\text{g/dl}$ と設定して以後の解析を行った。早朝コルチゾール $18 \mu\text{g/dl}$ 未満が 146 例 (94%)、 $18 \mu\text{g/dl}$ 以上が 10 例 (6%) であった (図 1)。

デキサメタゾン 1mg 抑制試験 (DEX1) 後コルチゾール値 $1.1 \sim 23.3 \mu\text{g/dl}$ (6.7 ± 4.2) (欠測値 14 例のため 165 例で解析)、DEX1 後コルチゾール 1.8 未満が 4 例 (2.4%)、 $1.8 \sim 3.0$ 未満が 15 例 (9.1%)、 $3.0 \sim 5.0$ 未満が 53 例 (32.1%)、5.0 以上が 93 例 (56.4%) であった (図 2)。

デキサメタゾン 8mg 抑制試験 (DEX8) 後コルチゾール値 $1.0 \sim 26.4 \mu\text{g/dl}$ (7.2 ± 5.3) (欠測値 73 例のため 106 例で解析)、DEX8 後コルチゾール 1.8 未満が 5 例 (4.7%)、 $1.8 \sim 3.0$ 未満が 18 例 (17%)、 $3.0 \sim 5.0$ 未満が 24 例 (22.6%)、5.0 以上が 59 例 (55.7%) であった (図 3)。

早朝 ACTH 値 1.0~48.0 pg/ml (9.3±8.2) (欠測値 19 例のため 160 例で解析)、ACTH 10 pg/ml 未満が 105 例 (66%)、10 pg/ml 以上が 55 例 (34%) であり ACTH が抑制されている症例が大半を占めた (図 4)。

夜間コルチゾール値 2.5~21.0 μg/dl (7.8±3.6) (欠測値 23 例のため 144 例で解析)、夜間コルチゾール 5 μg/dl 以上が 114 例 (79%)、5 μg/dl 未満が 30 例 (21%) であり、日内変動が消失している症例が大変を占めた (図 5)。

4) 代謝合併症

BMI は 22.9±3.5、合併症は 65% の症例に高血圧、27% の症例に耐糖能異常、50% の症例に脂質異常症を認めた。高血圧症例の薬物治療は 90%、耐糖能異常の薬物治療は 47%、脂質異常症の薬物治療は 52% で施行されていた。高血圧、耐糖能異常、脂質異常症の有無とコルチゾール基礎値、夜間コルチゾール値、DEX1 後のコルチゾール値には関連を認めなかった。

4. まとめ

サブクリニカルクッシング症候群の診断基準の検査所見項目について本データベース登録症例のコルチゾール分泌能の現状を解析した。今後、新診断基準案に照合し、診断基準の妥当性を検証する予定である。

図 1 早朝コルチゾール値

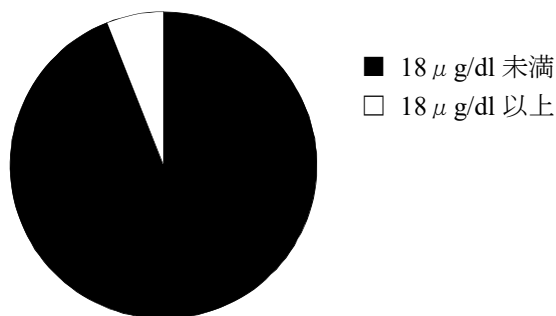


図 2 DEX1 後コルチゾール値

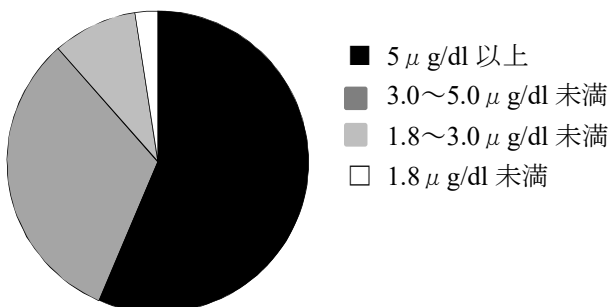


図 3 DEX8 後コルチゾール値

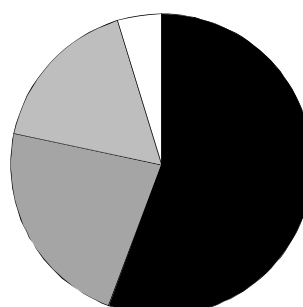


図 4 早朝 ACTH

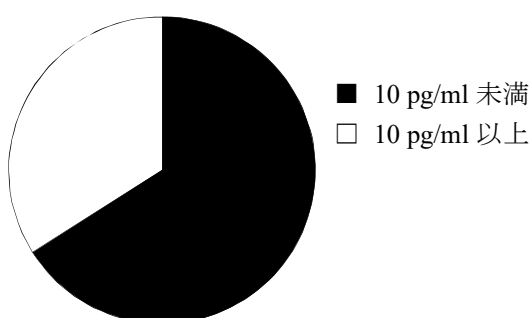
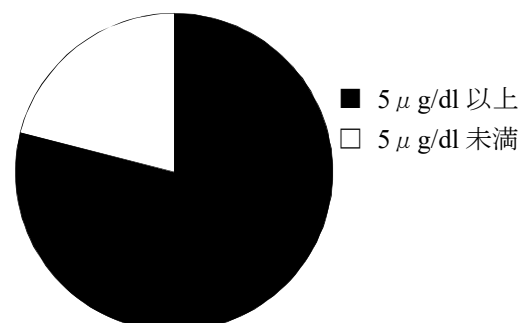


図 5 夜間コルチゾール値



課題番号 : 27指1402
研究課題名 : 無症候性褐色細胞腫の臨床的特徴と診断法の確立
主任研究者名 : 田辺 晶代
分担研究者名 : 曾根 正勝

キーワード : 褐色細胞腫/傍神経節細胞腫、無症候、高血圧

研究成果 :

1. 研究目的と方法

難治性副腎疾患における 1) 疾患レジストリーの構築と疾患コホートの形成、集積されたデータに基づく診療ガイドラインの質向上に資する検査・治療法、疾患予後に関するエビデンスの創出、2) 副腎バイオバンクの構築、3) バイオリソースを用いた病因・病態の解明、新たな診断・治療法の開発が可能な研究体制の構築を目的とする。難治性副腎疾患の疾患レジストリーを構築し、最適な診断法、治療法に関する主要 CQ の解決に必要な診療情報の収集を開始する。具体的には、国立国際医療研究センター病院 (NCGM) および研究協力施設において過去 10 年間に経験された難治性副腎疾患の診療情報を収集する。本分担研究では無症候性褐色細胞腫/傍神経節細胞腫を対象に解析を行った。褐色細胞腫/傍神経節細胞腫は本来、頭痛、動悸、発汗、発作性高血圧などの特徴的症候を呈し、これらの症候を契機に発見される。しかし実際には発作の自覚症状がない持続型高血圧が多い。また発作が更年期症状や心因性症状と誤認される場合も多い。さらに約 10%はカテコールアミン非産生腫瘍であり無症状である。これらの症例は本態性高血圧症として治療中にあるいは無症状で副腎偶発腫瘍として発見される。今回、無症候性褐色細胞腫/傍神経節細胞腫と症候性褐色細胞腫/傍神経節細胞腫の臨床像について解析を行った。

2. 成果

当施設における対象症例の臨床情報を調査し、電子的臨床検査情報収集 (Electronic Data Capture ; EDC) システムを用いて Web 上の疾患レジストリーに登録した。2017 年 10 月末までに NCGM および共同研究施設から登録された症例は計 1169 例であった。このうち、褐色細胞腫/傍神経節細胞腫について解析を行った。

褐色細胞腫/傍神経節細胞腫は 161 例、平均年齢 52.5 ± 17.4 歳、男性 78 例 (44.3%)、女性 98 例 (55.7%) であった。転移を有していない症例 97 例、転移を有している症例 40 例 (欠測値 24 例)、腫瘍最大径は 45.0 ± 35.2 mm であった。161 例中、褐色細胞腫/傍神経節細胞腫に特徴的な症候を呈さず偶発腫瘍として発見された症例 (無症候群) が 88 例 (55%)、特徴的な症候を呈しその精査目的で腫瘍が発見された症例 (有症候群) が 73 例 (45%) であった。無症候群の年齢は 59.1 ± 14.9 歳、有症候群の年齢は 50.6 ± 14.5 歳で両群に差を認めなかった。無症候群の腫瘍径は 44.5 ± 30.8 mm、有症候群の腫瘍径は 45.4 ± 40.2 mm で両群に差を認めなかった。無症候群の代謝合併症頻度は高血圧 62%、耐糖能異常 30%、脂質異常症 37%、有症候群の代謝合併症頻度は高血圧 72%、耐糖能異常 37%、脂質異常症 33% で両群に差を認めなかった。

血中アドレナリンは無症候群 0.25 ± 0.51 ng/ml、有症候群 0.78 ± 2.80 ng/ml、血中ノルアドレナリンは無症候群 1.96 ± 2.95 ng/ml、有症候群 4.10 ± 6.82 ng/ml であり、アドレナリン、ノルアドレナリンともに有意差はなかったが無症候群で低値の傾向が見られた。尿中アドレナリンは無症候群 119.1 ± 229.0 μ g/日、有症候群 87.7 ± 191.0 μ g/日、尿中ノルアドレナリンは無症候群 665.2 ± 1064.1 μ g/日、有症候群 1143.5 ± 1491.8 μ g/日であり、アドレナリン、ノルアドレナリンともに両群で有意差はなかった。尿中メタネフリンは無症候群 1.35 ± 3.40 mg/日、有症候群 1.39 ± 3.03 mg/日で両群に有意差がなく、尿中ノルメタネフリンは無症候群 2.24 ± 3.81 mg/日、有症候群 3.65 ± 4.48 mg/日であり無症候群で低値であった。

褐色細胞腫/傍神経節細胞腫の過剰カテコールアミンのタイプにはアドレナリンのみ高値、ノルアドレナリンのみ高値、アドレナリン・ノルアドレナリンともに高値、カテコールアミン非産生があるが、これらのタイプの頻度は無症候群と有症候群で差を認めなかった。

まとめ

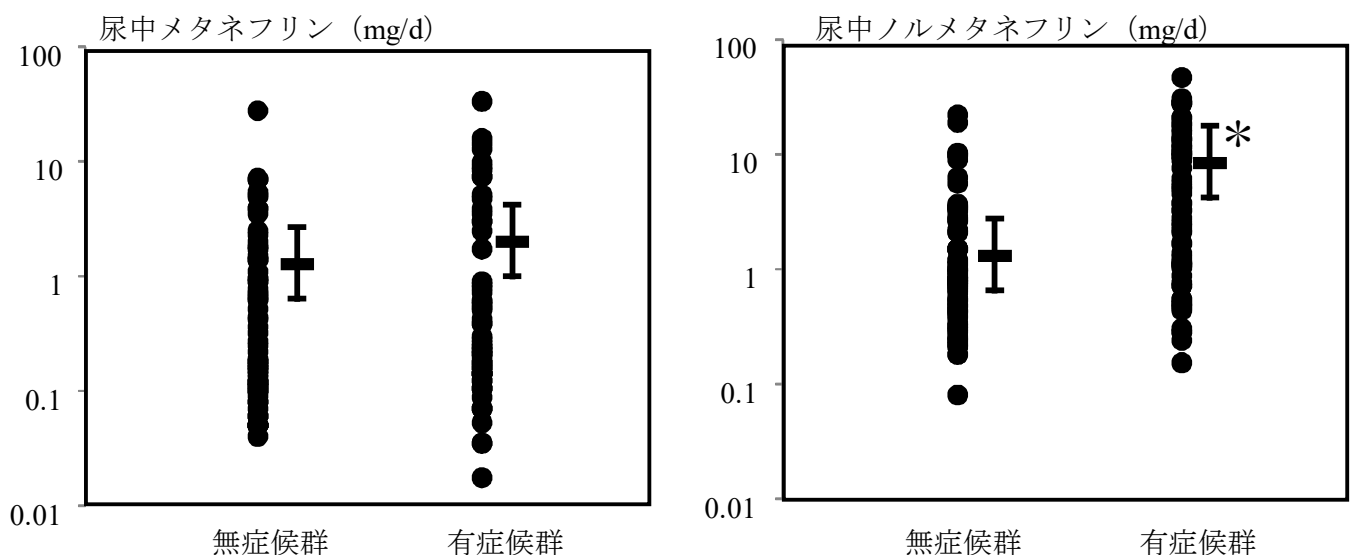
褐色細胞腫/傍神経節細胞腫の55%は特徴的な臨床症候を呈さず偶発腫瘍として発見されていた。無症候群の60%に高血圧を認めたが、特徴的な臨床症候を呈さないため本態性高血圧として加療されていた。今後、本データベースを活用して、無症候性褐色細胞腫/傍神経節細胞腫の有効なスクリーニング方法について検討する予定である。

表 無症候群と有症候群の臨床的背景

| | 無症候群 | 有症候群 |
|--------------|-----------|-----------|
| 症例数 | 88 | 73 |
| 腫瘍径 (mm) * | 44.5±30.8 | 45.4±40.2 |
| 代謝合併症 | | |
| 高血圧 (%) | 62 | 72 |
| 耐糖能異常 (%) | 30 | 37 |
| 脂質代謝異常 (%)) | 37 | 33 |

*平均±標準偏差

図 無症候群と有症候群の尿中メタネフリン分画



課題番号 : 27指1402
研究課題名 : 褐色細胞腫におけるカテコールアミン動態の解明
主任研究者名 : 田辺 晶代
分担研究者名 : 柴田 洋孝

キーワード : 褐色細胞腫/傍神経節細胞腫、カテコールアミン

研究成果 :

1. 研究目的と方法

難治性副腎疾患における1) 疾患レジストリーの構築と疾患コホートの形成、集積されたデータに基づく診療ガイドラインの質向上に資する検査・治療法、疾患予後に関するエビデンスの創出、2) 副腎バイオバンクの構築、3) バイオリソースを用いた病因・病態の解明、新たな診断・治療法の開発が可能な研究体制の構築を目的とする。難治性副腎疾患の疾患レジストリーを構築し、最適な診断法、治療法に関する主要 CQ の解決に必要な診療情報の収集を開始する。具体的には、国立国際医療研究センター病院 (NCGM) および研究協力施設において過去 10 年間に経験された難治性副腎疾患の診療情報を収集する。本分担研究では無症候性褐色細胞腫/傍神経節細胞腫を対象に解析を行った。褐色細胞腫/傍神経節細胞腫はカテコールアミン産生腫瘍であり、高カテコールアミン血症の存在は本症を疑う重要な所見である。しかし、血中、尿中カテコールアミンは健常人でもストレスや食品、薬剤による変動が大きく、褐色細胞腫/傍神経節細胞腫の診断におけるカットオフ値の設定が困難である。分担研究者らは褐色細胞腫/傍神経節細胞腫の診断基準に関するワーキンググループを日本内分泌学会承認の下に立ち上げ新診断基準案を作成したが、その妥当性の検証は行っていない。本研究では共同研究により高精度の診療データを収集し、提言した新診断基準案と取扱いの目安の妥当性を検証することを目標とする。

2. 成果

当施設における対象症例の臨床情報を調査し、電子的臨床検査情報収集 (Electronic Data Capture ; EDC) システムを用いて Web 上の疾患レジストリーに登録した。2017 年 10 月末までに NCGM および共同研究施設から登録された症例は計 1169 例であった。このうち、褐色細胞腫/傍神経節細胞腫について解析を行った。

褐色細胞腫/傍神経節細胞腫は 161 例、平均年齢 52.5 ± 17.4 歳、男性 78 例 (44.3%)、女性 98 例 (55.7%) であった。転移を有していない症例 97 例、転移を有している症例 40 例 (欠測値 24 例) であり、本検討では転移を有していない 97 例の原発腫瘍術前のデータを解析した。腫瘍径は 40.3 ± 31.0 mm であった。

血中アドレナリンは $0.01 \sim 18.63$ ng/ml、中央値 0.06 ng/ml、 0.64 ± 2.29 ng/ml であった。血中ノルアドレナリンは $0.03 \sim 40.23$ ng/ml、中央値 0.84 ng/ml、 2.79 ± 5.16 ng/ml であった。尿中アドレナリンは $0.9 \sim 1186.8$ μ g/日、中央値 26.4 μ g/日、 129.7 ± 232.9 μ g/日であった。尿中ノルアドレナリンは $12 \sim 4340.0$ μ g/日、中央値 285.0 μ g/日、 709.3 ± 915.5 μ g/日であった。尿中メタネフリンは $0.01 \sim 27.6$ mg/日、中央値 0.25 mg/日、 1.59 ± 3.28 mg/日であった。尿中ノルメタネフリンは $0.07 \sim 22.1$ mg/日、中央値 0.87 mg/日、 2.27 ± 3.27 mg/日であった。

これらの症例の中にはカテコールアミン非産生腫瘍が含まれると考えられたため、各ホルモンが基準値以上の症例において解析を行った。血中アドレナリン基準値 0.10 ng/ml 以下、血中ノルアドレナリン基準値 0.5 ng/ml 以下、尿中アドレナリン基準値 10 μ g/日以下、尿中ノルアドレナリン基準値 120 μ g/日以下、尿中メタネフリン基準値 0.2 mg/日以下、尿中ノルメタネフリン基準値 0.3 mg/日以下に設定した。

血中アドレナリン基準値以上の症例は 40 例、 $0.11 \sim 18.63$ ng/ml、中央値 0.49 ng/ml、 1.63 ± 3.54 ng/ml であった。血中ノルアドレナリン基準値以上の症例は 66 例、 $0.50 \sim 40.23$ ng/ml、中央値 2.20 ng/ml、 6.48 ± 7.01 ng/ml であった。尿中アドレナリン基準値以上の症例は 77 例、 $10.8 \sim 1186.8$ μ g/日、中央値 38.7 μ g/日、 309.7 ± 295.5 μ g/日であった。尿中ノルアドレナリン基準値以上の症例は 95 例、 $124.0 \sim 4340.0$ μ g/

日、中央値 340.0 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、 $1523.4\pm 1045.2 \mu\text{g}/\text{日}$ であった。尿中メタネフリン基準値以上の症例は 57 例、 $0.22\sim 27.6 \text{ mg}/\text{日}$ 、中央値 1.41 $\text{mg}/\text{日}$ 、 $3.95\pm 4.48 \text{ mg}/\text{日}$ であった。尿中ノルメタネフリン基準値以上の症例は 90 例、 $0.32\sim 22.1 \text{ mg}/\text{日}$ 、中央値 1.10 $\text{mg}/\text{日}$ 、 $5.05\pm 4.03 \text{ mg}/\text{日}$ であった。

まとめ

褐色細胞腫/傍神経節細胞腫におけるカテコールアミン分画およびその代謝産物であるメタネフリン分画は基準値上限同程度から基準値上限の約 40 倍まで広範囲な分布を示していた。今後、本データベースの非褐色細胞腫症例のカテコールアミン分画およびその代謝産物であるメタネフリン分画を対照として、至適カットオフ値の設定に関する検討を行う予定である。

表 カテコラミン分画およびメタネフリン分画の分布

| | 基準値 | 単位 | 最低値 | 最高値 | 中央値 | 平均 \pm SD |
|------------|-------|------------------------|-------|--------|-------|---------------------|
| 血中アドレナリン | <0.10 | ng/ml | 0.11 | 18.63 | 0.49 | 1.63 \pm 3.54 |
| 血中ノルアドレナリン | <0.5 | ng/ml | 0.50 | 40.23 | 2.20 | 6.48 \pm 7.01 |
| 尿中アドレナリン | <10 | $\mu\text{g}/\text{日}$ | 10.8 | 1186.8 | 38.7 | 309.7 \pm 295.5 |
| 尿中ノルアドレナリン | <120 | $\mu\text{g}/\text{日}$ | 124.0 | 4340.0 | 340.0 | 1523.4 \pm 1045.2 |
| 尿中メタネフリン | <0.2 | mg/日 | 0.22 | 27.6 | 1.41 | 3.95 \pm 4.48 |
| 尿中ノルメタネフリン | <0.3 | mg/日 | 0.32 | 22.1 | 1.10 | 5.05 \pm 4.03 |

課題番号 : 27指1402

研究課題名 : クッシング症候群における薬物治療の実態解明

主任研究者名 : 田辺 晶代

分担研究者名 : 大月 道夫

キーワード : クッシング症候群、薬物治療

研究成果 :

1. 研究目的と方法

難治性副腎疾患における 1) 疾患レジストリーの構築と疾患コホートの形成、集積されたデータに基づく診療ガイドラインの質向上に資する検査・治療法、疾患予後に関するエビデンスの創出、2) 副腎バイオバンクの構築、3) バイオリソースを用いた病因・病態の解明、新たな診断・治療法の開発が可能な研究体制の構築を目的とする。難治性副腎疾患の疾患レジストリーを構築し、最適な診断法、治療法に関する主要 CQ の解決に必要な診療情報の収集を開始する。具体的には、国立国際医療研究センター病院 (NCGM) および研究協力施設において過去 10 年間に経験された難治性副腎疾患の診療情報を収集する。

2. 成果

NCGM における対象症例の臨床情報を調査し、電子的臨床検査情報収集 (Electronic Data Capture ; EDC) システムを用いて Web 上の疾患レジストリーに登録した。2017 年 10 月末までに NCGM および共同研究施設から登録された症例は計 1169 例であった。このうち、副腎腫瘍摘出術を施行した副腎皮質癌、クッシング症候群、サブクリニカルクッシング症候群、ACTH 非依存性両側副腎過形成について術前および非手術例におけるコルチゾール合成阻害薬や化学療法などの薬物治療の実態調査、解析を行った。

1) 副腎皮質癌

副腎癌 34 例、腫瘍局在は右副腎 17 例、左副腎 11 例、不明 6 例、年齢は平均 54.5 ± 15.5 歳、男性 16 例、女性 18 例であった。腫瘍最大径は右腫瘍 80.4 ± 27.6 mm、左腫瘍 72.5 ± 34.9 mm で左右差はなかった。ENSAT 腫瘍 Stage 分類では Stage I 1 例、Stage II 8 例、Stage III 10 例、Stage IV 10 例、Stage V 0 例 (欠測値 5 例) であり腫瘍径 5cm 以上でリンパ節転移や周囲への浸潤などを呈する進行癌が多かった。ホルモン産生能は、非機能性 14 例、コルチゾール産生のみ 10 例、性ホルモン産生のみ 1 例、コルチゾール+性ホルモン産生 6 例、コルチゾール+アルドステロン産生 3 例、コルチゾール+アルドステロン+性ホルモン産生 0 例であった。34 例のなかで手術所見のデータが得られたのは 29 例であった。原発巣手術施行例 29 例、術式は腹腔鏡手術 7 例、開腹手術 17 例、不明 5 例であった。転移巣手術施行例 4 例で全例が開腹手術であった。原発腫瘍摘出標本の病理解析で Weiss criteria は 1 点が 1 例、2 点が 1 例、3 点が 4 例、4 点が 5 例、5 点が 3 例、6 点が 5 例、7 点が 4 例、8 点が 2 例 (欠測値 4 例)、KI 67 標識は 3~30%、中央値 8% であった。化学療法はミトタン 8 例、ミトタン+EDP 療法 0 例、EDP 療法単独 0 例であった。Weiss の点数あるいは KI 67 標識% は転移の有無、腫瘍サイズ、Stage 分類と関連を認めなかった。

2) クッシング症候群

クッシング症候群 96 例。年齢は平均 47.9 ± 14.0 歳、91% が女性であった。腫瘍局在は右副腎 28 例 (29%)、左副腎 51 例 (53%)、両側腫瘍 15 例 (16%) (欠測値 2 例) であり、左副腎腫瘍の頻度が高かった。腫瘍最大径は右腫瘍 25.4 ± 10.8 mm、左腫瘍 24.6 ± 8.3 mm で左右差はなかった。全例で手術が施行されており、7 例 (7%) の症例で術前にコルチゾール合成阻害薬であるメチラポン治療が行われていた。全例で術後にステロイド補充療法が行われ、ステロイド補充療法の期間は 3~120 ヶ月、中央値 16.8 ヶ月であった。

3) サブクリニカルクッシング症候群

サブクリニカルクッシング症候群 179 例。年齢は平均 59.0 ± 14.2 歳、男性 35%、女性 65% であった。腫瘍局在は右副腎 56 例 (31%)、左副腎 93 例 (52%)、両側 26 例 (15%) (欠測値 4 例) であり、

左副腎腫瘍の頻度が高かった。腫瘍最大径は右腫瘍 23.0±9.3 mm、左腫瘍 23.4±9.8 mm で左右差はなかった。術前にメチラポン治療が行われた症例はなかった。100 例（56%）で手術が施行され、うち 87 例（87%）で術後長期のステロイド補充療法が行われ、ステロイド補充療法の期間は 7 日～72 ヶ月、中央値 6 ヶ月であった。

4) ACTH 非依存性両側副腎過形成

ACTH 非依存性両側副腎過形成 34 例。年齢は平均 57.5±7.4 歳、男性 55%、女性 45%であった。副腎サイズは右副腎 24.4±14.2 mm、左副腎 30.3±19.3 mm で左副腎病変が大きかった。13 例（38%）で手術が施行されており、術式は腹腔鏡手術 11 例、開腹手術 2 例、4 例が右副腎のみ摘出、6 例が左副腎のみ摘出、3 例が両側副腎摘出術であった。手術例の 2 症例で術前にメチラポン治療が行われていた。手術例の 6 症例で術後にステロイド補充療法が行われ、ステロイド補充療法の期間は 7 日～25 ヶ月、中央値 12 ヶ月であった。

まとめ

現在までに登録された副腎癌、クッシング症候群、サブクリニカルクッシング症候群、ACTH 非依存性両側副腎過形成に関する臨床データについて手術所見を中心に解析した。ACTH 非依存性両側副腎過形成以外は積極的に外科的治療が施行されていた。今後は治療法と予後との関連、予後を決定する因子などについて明らかにするため、いずれも稀少疾患であることから研究協力施設と共同で症例を蓄積する必要がある。

表 各疾患のまとめ (外科的観点から)

| | 副腎皮質癌 | クッシング症候群 | サブクリニカルクッシング症候群 | ACTH 非依存性両側副腎過形成 |
|--------------------|------------|----------------|-----------------|------------------|
| 症例数 (男性/女性%) | 34 (47/53) | 96 (9/91) | 179 (35/65) | 34 (55/45) |
| 腫瘍局在 右/左/両側/不明 (%) | 50/32/0/18 | 29/53/16/2 | 31/52/15/2 | |
| 最大腫瘍径* 右副腎腫瘍 (mm) | 80.4±27.6 | 25.4±10.8 | 23.0±9.3 | 24.4±14.2 |
| 左副腎腫瘍 (mm) | 72.5±34.9 | 24.6±8.3 | 23.4±9.8 | 30.3±19.3 |
| 手術例 (%) | 85 | 100 | 56 | 38 |
| 術前メチラポン治療 (%) | | 7 | 0 | 6 |
| 術後ステロイド補充療法 (%) | | 100 | 87 | 18 |
| 術後ステロイド補充期間 (月) | | 中央値 16.8 ヶ月 | 中央値 6 ヶ月 | 中央値 12 ヶ月 |

*平均±標準偏差

課題番号 : 27指1402
研究課題名 : クッシング症候群術後の至適補充療法の確立
主任研究者名 : 田辺 晶代
分担研究者名 : 伊澤 正一郎

キーワード : クッシング症候群、手術治療、ステロイド補充療法

研究成果 :

1. 研究目的と方法

難治性副腎疾患における1) 疾患レジストリ構築と疾患コホートの形成、集積されたデータに基づく診療ガイドラインの質向上に資する検査・治療法、疾患予後に関するエビデンスの創出、2) 副腎バイオバンクの構築、3) バイオリソースを用いた病因・病態の解明、新たな診断・治療法の開発が可能な研究体制の構築を目的とする。難治性副腎疾患の疾患レジストリを構築し、最適な診断法、治療法に関する主要CQの解決に必要な診療情報の収集を開始する。具体的には、国立国際医療研究センター病院(NCGM)および研究協力施設において過去10年間に経験された難治性副腎疾患の診療情報を収集する。クッシング症候群、コルチゾール産生副腎皮質癌では、副腎腫瘍からのコルチゾール過剰分泌により視床下部CRH-下垂体ACTH系が抑制され、非腫瘍側副腎は萎縮してコルチゾール分泌が強く抑制されている。このため副腎病変摘出術後は副腎不全状態である。腫瘍摘出術後にCRH-ACTH系が回復しコルチゾール分泌が正常化するまでグルココルチコイド補充療法が必要である。この際のステロイド補充量や補充期間は経験的に実施されることが多い。本分担研究では、多施設共同研究により構築された副腎疾患レジストリを活用し、コルチゾール産生副腎病変の外科的摘出後に生じる副腎皮質機能低下症の治療実態を評価する。

2. 成果

当施設における対象症例の臨床情報を調査し、電子的臨床検査情報収集(Electronic Data Capture ; EDC)システムを用いてWeb上の疾患レジストリに登録した。2017年10月末までに共同研究施設から登録された症例は計1169例であった。このうち、副腎腫瘍摘出術を施行した副腎皮質癌、クッシング症候群について術後のステロイド補充療法の実態を解析した。

1) 副腎皮質癌

副腎癌34例、腫瘍局在は右副腎17例、左副腎11例、不明6例、年齢は平均54.5±15.5歳、男性16例、女性18例であった。このうちコルチゾール産生を呈したのは、コルチゾール産生のみ10例、コルチゾール+性ホルモン産生6例、コルチゾール+アルドステロン産生3例の計19例であった。19例のなかで手術所見のデータが得られたのは14例(原発巣手術施行例13例、転移巣手術施行例1例)であった。原発巣摘出例の3例がサブクリニカルクッシング症候群であった。術後ステロイド補充療法は、手術データのある14例中7例でヒドロコルチゾン補充、1例は薬剤不明、6例は補充療法が施行されていなかった。補充療法が施行されていなかった6例のうち2例はサブクリニカルクッシング症候群のために補充療法が不要、1例は転移があり術後も高コルチゾール血症が持続したため補充療法が不要、3例は補充療法を施行しなかった理由が不明であった。4例のみで補充療法の期間の登録があり、1~22ヶ月間であった。補充療法の有無と術前コルチゾール分泌能との関連を検討した。補充療法施行例では非施行例と比較して、術前の早朝コルチゾール基礎値、夜間コルチゾール値、デキサメタゾン1mg抑制試験後のコルチゾール値が有意に高値であった(図1)。

2) クッシング症候群

クッシング症候群96例。年齢は平均47.9±14.0歳、91%が女性であった。全例で手術が施行されており、全例で術後にステロイド補充療法が行われていた。補充療法の薬剤はヒドロコルチゾンが90例、プレドニゾロンが1例、デキサメタゾンが5例であった。ステロイド補充療法の期間は3~120ヶ月、中央値16.8ヶ月であった。補充療法の有無と術前コルチゾール分泌能との関連を検討したところ、ス

ステロイド補充療法の期間と術前の早朝コルチゾール基礎値、夜間コルチゾール値、デキサメタゾン 1mg 抑制試験後のコルチゾール値との間に関連を認めなかった (図2)。

図1 ステロイド補充療法の有無と術前コルチゾール分泌能との関連

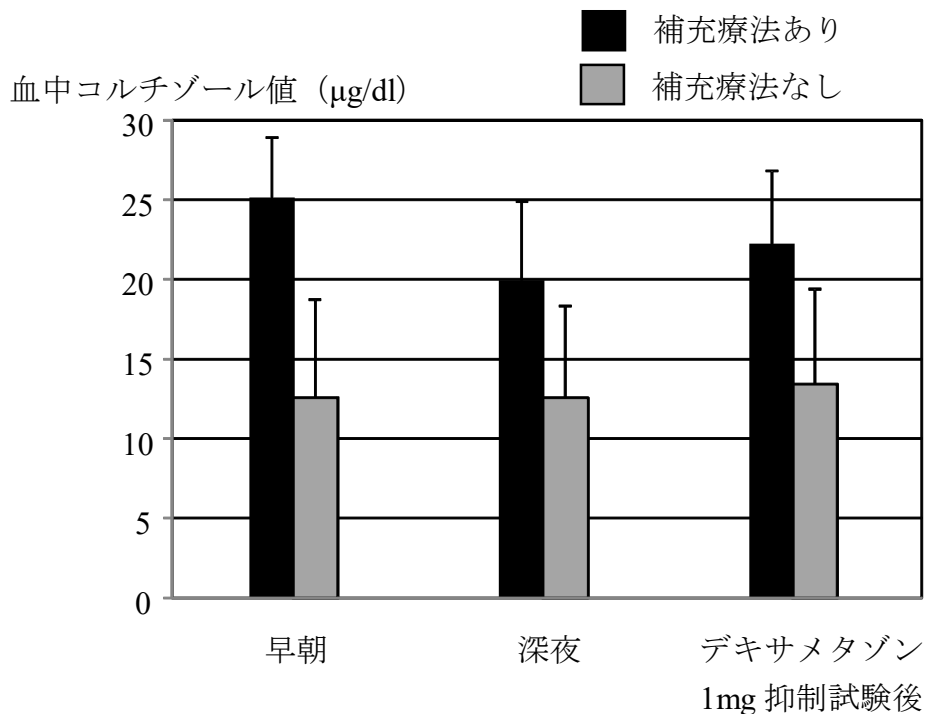
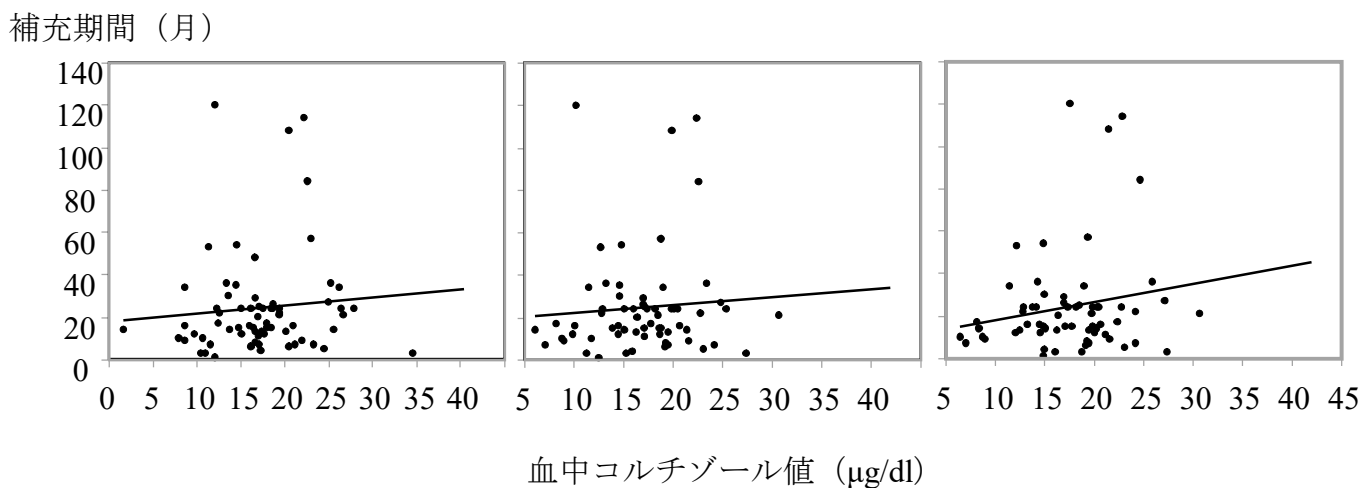


図2 ステロイド補充療法の継続期間と術前コルチゾール分泌能との関連



まとめ

今回の検討ではコルチゾール産生副腎皮質癌において、術前コルチゾール分泌能が高い症例で術後ステロイド補充療法が施行されていることが明らかになった。クッシング症候群においてはステロイド補充療法の期間と術前コルチゾール分泌能との間に相関を認めなかった。今後症例数を増やして検討を行う必要がある。

研究発表及び特許取得報告について

課題番号： 27指1402

研究課題名： 難治性副腎疾患の診療の質向上と病態解明に関する研究

主任研究者名： 田辺晶代

論文発表

| 論文タイトル | 著者 | 掲載誌 | 掲載号 | 年 |
|--------|----|-----|-----|---|
| 該当なし | | | | |

学会発表

| タイトル | 発表者 | 学会名 | 場所 | 年月 |
|---|--|---------------|----------|---------|
| 副腎偶発腫瘍における機能性副腎腫瘍の鑑別診断のポイント：難治性副腎疾患の診療の質向上と病態解明に関する研究（ACPA-J）に基づく解析 | 田辺晶代，成瀬光栄，方波見卓行，伊澤正一郎，吉本貴宣，大月道夫，曾根正勝，武田仁勇，岡村真太郎，一城貴政 | 第91回日本内分泌学会総会 | 宮崎 | 2018年4月 |
| 偶発腫瘍で発見された小褐色細胞腫 | 上野圭祐，田辺晶代，辻本哲郎，橋本真紀子，中條大輔，大杉満，久米春喜，植木浩二郎，梶尾裕 | 第91回日本内分泌学会総会 | 宮崎 | 2018年4月 |
| A case of young onset severe bilateral primary aldosteronism | Keisuke Ueno, Akiyo Tanabe, Hiroshi Kajio | END02018 | シカゴ、アメリカ | 2018年3月 |

その他発表(雑誌、テレビ、ラジオ等)

| タイトル | 発表者 | 発表先 | 場所 | 年月日 |
|------|-----|-----|----|-----|
| 該当なし | | | | |

特許取得状況について ※出願申請中のものは()記載のこと。

| 発明名称 | 登録番号 | 特許権者(申請者) (共願は全記載) | 登録日(申請日) | 出願国 |
|------|------|-----------------------|----------|-----|
| 該当なし | | | | |

※該当がない項目の欄には「該当なし」と記載のこと。

※主任研究者が班全員分の内容を記載のこと。