

副腎由来機能性因子の作用機構と機能性副腎腫瘍の重症度判定因子の解明

1. 臨床研究について

九州大学病院では、最適な治療を患者さんに提供するために、病気の特徴を研究し、診断法、治療法の改善に努めています。このような診断や治療の改善の試みを一般に「臨床研究」といいます。その一つとして、九州大学病院内分泌代謝・糖尿病内科では、現在「副腎由来機能性因子の作用機構と機能性副腎腫瘍の重症度判定因子の解明」を主題とした「臨床研究」を行っています。この臨床研究は、原発性アルドステロン症、潜在性・顕性クッシング症候群、褐色細胞腫、本態性高血圧、耐糖能異常、脂質異常症、バセドウ病の患者さんを対象としています。

今回の研究の実施にあたっては、九州大学医系地区部局臨床研究倫理審査委員会の審査を経て、研究機関の長より許可を受けています。この研究が許可されている期間は、2022年3月31日までです。

2. 研究の目的や意義について

原発性アルドステロン症(PA)は、副腎からアルドステロンというホルモンが制御されずに分泌される病気で、高血圧症の約10%を占めると言われています。PAは、しばしば心血管病を起こすために、早期の診断と治療が必要かつ重要です。PAは、血液検査のホルモン値を用いてスクリーニング検査をして診断されます。しかし、ホルモン値は薬剤や塩分摂取量による影響を受け、アルドステロンの働きも個人差があり、重症度の判定は困難です。より早期に病気の重症度が判定できる方法が必要です。

グルココルチコイドを分泌するサブクリニカルクッシング症候群やクッシング症候群でも、大量のグルココルチコイドがアルドステロン様の働きを示します。また、褐色細胞腫やバセドウ病、耐糖能異常、脂質代謝異常、高血圧でも同様にアルドステロン作用の増強がみられる可能性があります。

PAは、腎臓に作用し尿中のカルシウム排泄量を増加させると考えられています。しかしながら、尿中カルシウム排泄量とPAおよびクッシング症候群の合併用進行など、疾患重症度との関連は報告されていません。そこで、PAおよびクッシング症候群に合併する腎結石の原因解明と、その病状評価への活用を目的として、PA、サブクリニカルクッシング症候群、クッシング症候群、褐色細胞腫、高血圧症、脂質異常症、耐糖能異常、バセドウ病の患者さんを対象として尿中カルシウム、腎結石有病率の比較、さらに、治療前後での臨床所見の比較を行う本研究を計画しました。

また、PAの原因として副腎の腺腫という良性の腫瘍がアルドステロンを過剰に産生することがあり、アルドステロンを産生する副腎腺腫では、KCNJ5、ATP1A1、CACNA1D等の遺伝子の異常をきたしていることが示されています。特に、カリウムの調整に関わるKCNJ5遺伝子の変異は日本人のアルドステロン産生腺腫の60-80%を占めており、若い、女性、低カリウム血症が多いなどの特徴があります。PA患者さんにおいては、これらの遺伝子の異常の有無での尿中カルシウム、腎結石有病率の比較、さらに、治療前後での臨床所見の比較

も行います。

本研究を行うことで原発性アルドステロン症の患者さんに合併する腎結石の原因解明につながるとともに、その治療法について新たな知見を得ることができると期待されます。

3. 研究の対象者について

2008年1月1日から2022年3月31日までに九州大学病院内分泌代謝・糖尿病内科で、原発性アルドステロン症、潜在性・顕性クッシング症候群、褐色細胞腫、本態性高血圧症、脂質異常症、耐糖能異常、バセドウ病と診断された患者さんで、通常診療の際に採血、検尿を必要とする方、280名を対象とさせていただく予定です。

研究の対象者となることを希望されない方又は研究対象者のご家族等の代理人の方は、事務局までご連絡ください。

4. 研究の方法について

この研究への参加に同意いただきましたら、カルテより以下の情報を取得します。治療開始後に通常診療での行われた採血、検尿、生理学検査、画像検査の情報についても取得します。また残余血液試料 2mL を用いて骨代謝を調べる検査をします。さらに、原発性アルドステロン症に対して手術を受けた方については、手術で摘出した組織を用いて腫瘍部および正常副腎部における KCNJ5、ATP1A1、CACNA1D の遺伝子変異の有無を確認します。

〔取得する情報〕

- ・年齢、性別、高血圧の罹病期間、家族歴、既往歴、主要な合併症
- ・飲酒、喫煙歴、服用中の薬剤（降圧薬を含む）、自覚症状
- ・身長・体重、血圧（収縮期圧、拡張期圧）、脈拍、体組成
- ・血液・尿検査：CBC、生化学、内分泌機能検査
- ・骨塩定量
- ・レントゲン、超音波検査、CT、MRI の所見（腫瘍の有無、局在）
- ・手術所見
- ・病理組織所見
- ・薬物治療内容
- ・臨床経過：術前・術後の診療情報

5. 個人情報の取扱いについて

対象者の診療情報、血液試料、検査結果をこの研究に使用する際には、あなたのお名前の代わりに研究用の番号を付けて取り扱います。対象者と研究用の番号を結びつける対応表のファイルにはパスワードを設定し、九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野内のインターネットに接続できないパソコンに保存します。このパソコンが設置されている部屋は、同分野の職員によって入室が管理されており、第三者が立ち入ることはできません。

また、この研究の成果を発表したり、それを元に特許等の申請をしたりする場合にも、

対象者が特定できる情報を使用することはありません。

この研究によって取得した情報は、九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野・教授・小川 佳宏の責任の下、厳重な管理を行います。

6. 試料や情報の保管等について

〔試料について〕

この研究において得られたあなたの血液や病理組織等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野において同分野教授・小川 佳宏の責任の下、5年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

〔情報について〕

この研究において得られたあなたのカルテの情報等は原則としてこの研究のために使用し、研究終了後は、九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野において同分野教授・小川 佳宏の責任の下、10年間保存した後、研究用の番号等を消去し、廃棄します。

また、この研究で得られたあなたの試料や情報は、将来計画・実施される別の医学研究にとっても大変貴重なものとなる可能性があります。そこで、あなたの同意がいただけるならば、前述の期間を超えて保管し、将来新たに計画・実施される医学研究にも使用させていただきたいと考えております。その研究を行う場合には、改めてその研究計画を倫理審査委員会において審査し、承認された後に行います。

7. 研究に関する情報や個人情報の開示について

この研究に参加してくださった方々の個人情報の保護や、この研究の独創性の確保に支障がない範囲で、この研究の研究計画書や研究の方法に関する資料をご覧いただくことができます。資料の閲覧を希望される方は、ご連絡ください。

また、ご本人等からの求めに応じて、保有する個人情報を開示します。情報の開示を希望される方は、ご連絡ください。

8. 研究の実施体制について

この研究は以下の体制で実施します。

研究実施場所	九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野
(分野名等)	九州大学病院 内分泌代謝・糖尿病内科
研究責任者	九州大学大学院医学研究院病態制御内科学分野 教授 小川 佳宏
研究分担者	九州大学病院内分泌代謝・糖尿病内科 助教 坂本竜一
	九州大学病院内分泌代謝・糖尿病内科 助教 坂本昌平
	九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科 助教 松田やよい
	九州大学医学系学府病態制御内科学分野 大学院生 永田宙生
	九州大学医学系学府病態制御内科学分野 大学院生 緒方大型
	九州大学医学系学府病態制御内科学分野 大学院生 勝原俊亮

九州大学医学系学府病態制御内科学分野 大学院生 寺田英李子

共同研究施設 及び 試料・情報の 提供のみ行う 施設	施設名 / 研究責任者の職名・氏名	役割
--	-------------------	----

業務委託先 企業名等：
所在地：

9. 相談窓口について

この研究に関してご質問や相談等ある場合は、事務局までご連絡ください。

事務局 担当者：九州大学病院肝臓・膵臓・胆道内科 助教 松田 やよい
(相談窓口) 連絡先：〔TEL〕 092-642-5280 (内線 2158)
〔FAX〕 092-642-5280
メールアドレス：matuda-y@intmed3.med.kyushu-u.ac.jp