

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：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
2. 研究開発代表者： 成瀬 光荣（内分泌代謝高血圧研究部 部長 成瀬 光荣）
3. 研究開発の成果

### 研究目的：

原発性アルドステロン症（PA）の約10%を占めるアルドステロン産生腺腫は、アルドステロン産生量が多く、臓器障害の頻度、予後から重症型 PA に位置付けられる。治療方針決定には適切な診断が必須で、国内、外でガイドラインが策定されたが標準化されておらず、診療の施設間差が重大な課題である。本研究はPA（特に重症型）を効率的、特異的に診断し、治療効果の高い治療指針を策定するため、ガイドラインの標準化に資する高品質のエビデンスを創出することが目的である。更に、PA 関連遺伝子のゲノム・エピゲノム解析から、重症型 PA 診断の新規バイオマーカーを開発する。

### 研究方法：

全国 28 施設において 2006 年から 2015 年に PA と診断され、副腎静脈サンプリング（AVS）を実施した例を対象とし、各施設倫理委員会の承認後、日本内分泌学会、日本高血圧学会の後援、難治性疾患政策医療研究班との連携で実施した。診療ステップの主要CQを解決する具体的テーマを募集、Steering Committee による review 後に PI を決定した。調査票により基本情報と臨床経過の診療情報の収集を開始、WEB システム完成後、EDC にてデータベースを構築した。基本情報の入力完了後、データクリーニングを実施、基本統計およびテーマに応じた途中解析を開始し、適宜、論文化、成果発表に向けて準備した。また、腫瘍組織のゲノム・エピゲノム解析により PA 関連遺伝子変異の頻度、DNA メチル化動態を検討した。

### 結果：

1. 主要 CQ に関する具体的テーマの決定・WEB 構築

21 の解析テーマにつき、7名の外部・内部委員からなる Steering Committee にてプロトコルを review 後、PI を決定した。新たな JPAS・WEB システムを構築した。

2. 診療情報の収集と WEB 登録・データクリーニング

WEB 構築中は調査票を用いて、基本情報（約 180 項目）と臨床経過（約 70 項目）の診療情報を収集し、WEB 完成後に先行研究のデータ移行と新規例のデータ入力を実施した。基本情報は約 1950 例の入力が完了、6 ヶ月後の臨床経過も手術例約 300 例、薬物治療例約 600 例のデータ入力を完了した。平成 28 年 3 月にデータクリーニングを実施し、データの質を担保した。

3. データ解析

基本情報に関する途中解析を実施、平均年齢 57 歳、男女比 1:1.1、高血圧罹病期間 8 年、ARR 1059（いずれも平均）、低カリウム血症合併率 37%、重要な標的臓器障害合併率 13%を明らかにした。更に個別テーマの途中解析を準備中である。

4. ゲノム・エピゲノム解析によるバイオマーカー開発

研究開発分担者施設の症例の腫瘍組織を用いて、PA 関連体細胞遺伝子変異を解析、臨床所見との関連を検討した。その結果、PA の KCNJ5 遺伝子変異は 70-80%と海外と比較して高頻度であること、変異群は若年、女性に多く、術後の高血圧・心肥大改善率が高いことが明らかになった。更に、全ゲノムメチローム解析にて、変異群での低メチル化が示された。今後、病型の鑑別に有用なバイオマーカー開発への応用が期待される。

### 考察：

オールジャパン体制で PA/AVS のデータベースを構築した。国内で類似研究はなく、欧州副腎腫瘍研究ネットワーク ENS@T (German Conn Study)、イタリアの AVIS-II 研究と比較しても、症例数、項目数、データの精度などから世界トップレベルといえる。ジャパンオリジナルの質の高い、多くのエビデンス創出が可能で、ガイドラインの標準化に大きく貢献し得る。ゲノム・エピゲノム解析結果は新規バイオマーカー開発への応用が期待できる。今後、本データベースは副腎腫瘍分野の新規診断、治療薬の開発基盤になると考えられる。