

25mgのACTHを肘静脈よりボラスで負荷し30分後に右次に左にカテーテルを挿入して負荷後のサンプリングを行う。

C. 研究結果

1) サンプリングが正確に行えた症例は130例中110例の84.6%であった(図1)。不成功例では、0.5～1.0年後に再検査するようにしている。

2) 既に我々の報告の如く、ACTH刺激前の副腎静脈PACが200ng/dl以上であればPAと診断可能であるが、一部の本態性高血圧症例で重複が認められた。すなわち、通常の負荷なしAVSではPAと確定診断出来ない症例が存在した。一方、ACTH刺激後のPACは、本態性高血圧症全例で1400ng/dl以下であり、原発性アルドステロン症では1400ng/dl以上であった。また、ACTH負荷後の副腎静脈血中コルチゾール濃度は200 μ g/dl以上であることより、適切にカテーテルが挿入されているか否かの判定が可能であった。

3) PA疑い症例74例のAVSの結果から片側、両側病変の鑑別を行った内訳を図2に示した。いずれの結果からも手術を行い血圧などの改善度も比較した(図2)。なお、正常と判定した群の詳細は、ACTH刺激後のPACが、わずかに1400ng/dlに達していない症例であるも、左右差がAVSでみられCT上の病変部位と一致しているためその側の副腎摘出を行っている。

4) 診断に苦慮した症例

内分泌検査成績にて明らかにPAだが、CT画像は左右共正常所見であった症例を示す(図3)。AVSの結果(図3下段)から、右副腎病変によるPAと診断し、そちらの手術摘出を行った。病理所見では結節性過形成を認めた(図4)。術後一

過性に降圧を認めるも数ヶ月後のPACは、再度上昇していた。

D. 考察

最近の5年間にて当院にて施行したACTH負荷前後のAVSの結果を報告した(図1)。その結果サンプリングが正確に行えた症例は130例中110例の84.6%と、血管走行のアノマリーなどの影響で約15%の症例はサンプリング(実施出来ても正しく採血されてない)が不可能であった。術者の手技の問題やカテーテルの先端の工夫が不十分な結果が生じていると想像された。

AVSにてACTH刺激前の副腎静脈PACが200ng/dl以上であればPAと診断可能であるが、一部の本態性高血圧症例で重複が認められる。従って、通常の負荷なしAVSではPAと確定診断出来ない症例も存在した。一方、ACTH刺激後のPACは、本態性高血圧症全例で1400ng/dl以下であり、PAでは1400ng/dl以上であった。この基準をもとに、PA疑い症例74例にAVSを施行し片側、両側病変の鑑別を行い(図2)、片側病変(疑いも含め)であればそちら側の摘出をおこない、両側病変が明確であれば手術を行わず薬物療法を行ってきた。なお、両側過剰アルドステロン血症疑いの場合、CTやシンチの結果で左右差が明確な際には(必ず高コルチゾール血症を否定してから)そちら側の摘出を行い高アルドステロン血症の是正がなされている。なお、AVSにて正常と判定した群では、いずれもACTH刺激後のPACが、わずかに1400ng/dlに達していない症例であり、左右差がAVSでみられCT上の病変部位と一致していたことより、そちら側の副腎摘出を行いPAの改善を認めている。CT画像にて腫瘍の同定が困難な症例に

遭遇したら、特発性アルドステロン症 (IHA) と判定する前に ACTH-loaded AVS を施行して上記基準に照らし合わせ、左右の比較を行い病変部位を特定すべきである。すなわち、CT 画像では病変の存在を特定できない片側性微小副腎病変による PA (例えば、aldosterone-producing microadenoma, unilateral adrenocortical multiple micronodules, unilateral adrenal hyperplasia 等) を鑑別するには ACTH-loaded AVS が必須である。片側性微小副腎病変による PA の治療は原則的に外科的摘出術であり、IHA のそれはスピロラクトンを基本に薬物療法を行うので、その鑑別は極めて重要となってくる。今回の我々の診断に苦慮した症例は AVS の結果 (図 3 下段) から、右副腎病変による PA と診断したが、対側副腎からの PAC が必ずしも抑制されず ACTH 負荷後も良好な増加反応がみられ、こちら側の副腎も過剰アルドステロン産生能を保持していた可能性が示唆された。術後一過性に降圧を認めるも数ヶ月後の PAC は、再度上昇していたこと、および病理検査の結果結節性過形成を認めた (図 4) ことにより、本例は IHA と診断すべき症例と考えられた。なお、内分泌検査成績にて明らかに PA だが、ACTH-loaded AVS の負荷前後で右副腎静脈にカテーテルが挿入できない様なカテーテル失敗例では、CT 画像で右に腫瘍像を認め ACTH-loaded AVS の負荷前後で左副腎静脈血中の PAC が正常或は低値であれば、右副腎腫瘍による PA と診断することも可能である。このような場合、可能な限り半年後に再度 ACTH-loaded AVS を施行するようにしている。

E. 結論

PA は決して稀な疾患ではない。そこで、適切な局在診断が望まれるが、現状の副腎 CT 画像では病変部を特定できない例も多く、微小病変による PA は全体の 40～50% にも達する。そこで、ACTH-loaded AVS の負荷前後で PAC を測定して PA の診断、並びに片側か両側性かの鑑別を行う必要がある。

F. 健康危険情報

特に無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T: Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 27: 193-202, 2004.
- 2) Nishikawa T, Omura M, Saito J, Soyama A, Nagata M, Ito H, Yamaguchi K: Prospective study on the incidence of endocrine hypertension among hypertensive patients in Japan. *International Proceedings of 12th International Congress of Endocrinology (Lisbon, Aug. 31 ~ Sept. 4, 2004)* p. 1439-p.1446, 2004.

2. 学会発表

- 1) 大村昌夫、斎藤寿一、齋藤 淳、祖山暁子、伊藤浩子、西川哲男: 初診高血圧患者における二次性高血圧の頻度とスクリーニング法の検討。第 101 回日本内科学会講演会 (東京、平成 16 年 4 月 8 日～4 月 10 日)
- 2) 和泉 梢、齋藤 淳、伊藤 譲、祖山暁子、伊藤浩子、西川哲男: 副腎由来褐色細胞腫との鑑別困難であった傍神経節腫瘍の 1 例。第 518 回日本内科学会関東地方会 (東京、平成 16 年 6 月 12 日)
- 3) 西川哲男: 原発性アルドステロン症スクリーニングと確定診断法の諸問題。第 77 回日本内分泌学会学術総会 (京都、平成 16 年 6 月 24 日～26 日)

- 4) 成瀬光栄、大村昌夫、沖 隆、小田桐恵美、方波見卓行、齋藤 淳、柴田洋孝、田辺晶代、土井 賢、西川哲男、平田結喜緒、(株)ビーエムエル：Preclinical Cushing 症候群 (PreCS) の診断基準に関する多施設共同研究：デキサメサゾン (Dex) 抑制試験の判定基準に関する検討。第 77 回日本内分泌学会学術総会 (京都、平成 16 年 6 月 24 日～26 日)
- 5) 祖山暁子、齋藤 淳、伊藤 譲、下山立志、伊藤浩子、角田幸雄、西川哲男：両側性副腎褐色細胞腫を主表現型とする多発性内分泌腺腫症 (MEN) 2A の一家系。第 77 回日本内分泌学会学術総会 (京都、平成 16 年 6 月 24 日～26 日)
- 6) 大村昌夫、齋藤寿一、齋藤 淳、祖山暁子、伊藤浩子、笹野公伸、西川哲男：アルドステロン産生微小腺腫による原発性アルドステロン症の病態。第 77 回日本内分泌学会学術総会 (京都、平成 16 年 6 月 24 日～26 日)
- 7) 齋藤 淳、西川哲男：副腎外組織アルドステロン産生能の検討。第 77 回日本内分泌学会学術総会 (京都、平成 16 年 6 月 24 日～26 日)
- 8) Nishikawa T, Omura M, Saito J, Soyama A, Nagata M, Ito H, Yamaguchi K, Prospective studies on the incidence of endocrine hypertension among hypertensive patients in Japan. 12th International Congress of Endocrinology (Lisbon, Aug. 31 ~ Sept. 4, 2004)
- 9) Omura M, Saito J, Soyama A, Ito H, Nishikawa T : Can we predict the prognosis of hypertension and its complications in patients with primary aldosteronism by ACTH-stimulated adrenal venous sampling? 12th International Congress of Endocrinology (Lisbon, Aug. 31 ~ Sept. 4, 2004)
- 10) Naruse M, Omura M, Oki T, Odagiri E, Katabami T, Shibata H, Tanabe A, Nishikawa T, Hirata Y : Multi-center cooperative study for the diagnostic criteria of subclinical Cushing's syndrome : assay method as a key factor affecting the results of dexamethasone suppression tests. 12th International Congress of Endocrinology (Lisbon, Aug. 31 ~ Sept. 4, 2004)
- 11) 和泉 梢、齋藤 淳、伊藤 譲、祖山暁子、伊藤浩子、西川哲男：二次性高血圧スクリーニングに漏れた腎血管性高血圧の一例。第 27 回日本高血圧学会総会 (平成 16 年 10 月 7 日～9 日)
- 12) 河村晋平、清野うらら、伊藤 譲、田中宏明、和泉 梢、齋藤 淳、伊藤浩子、西川哲男：大腿部筋膿瘍を合併した 2 型糖尿病の一例。第 42 回日本糖尿病学会関東甲信越大会 (つくば市、2005 年 1 月 29 日)

H. 知的財産権の出願・登録状況 特に無し。

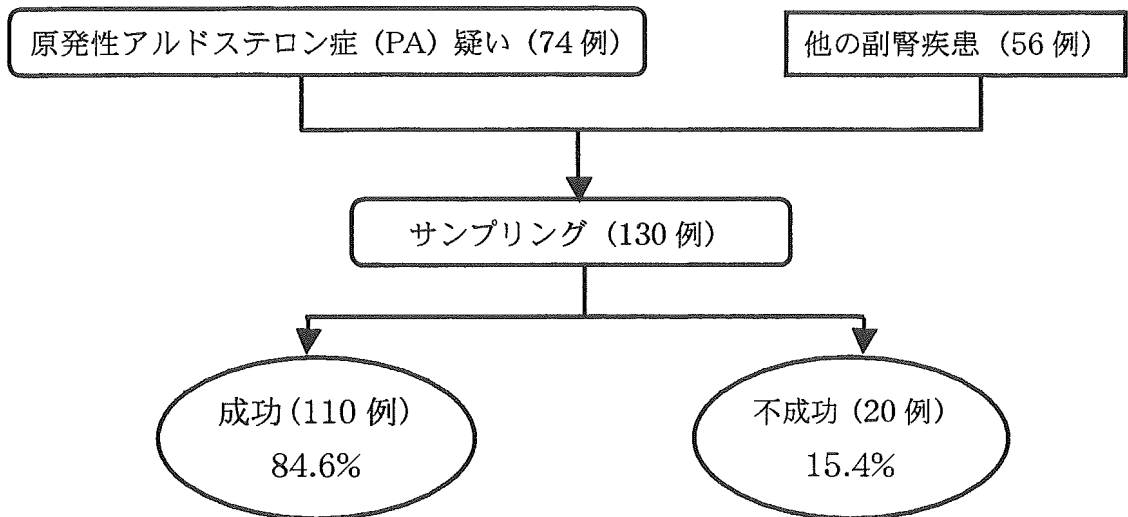


図1. 当院における最近5年間のサンプリング成績

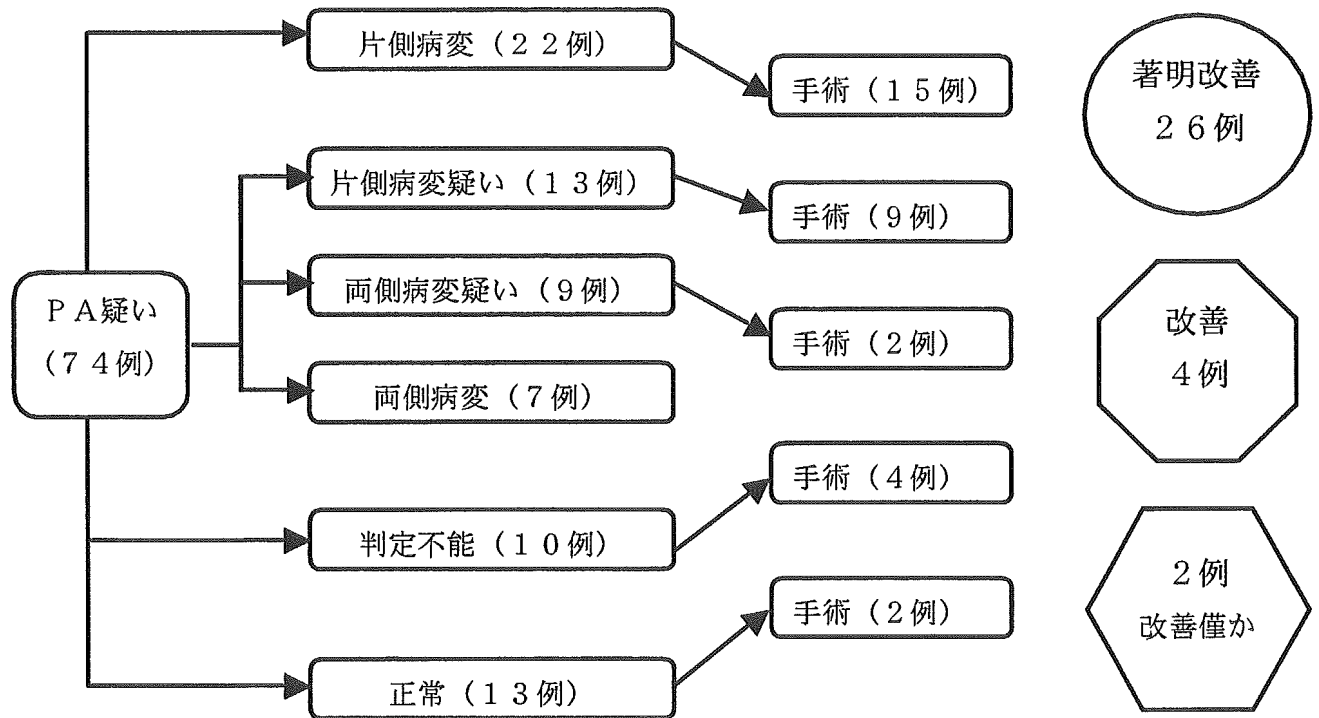
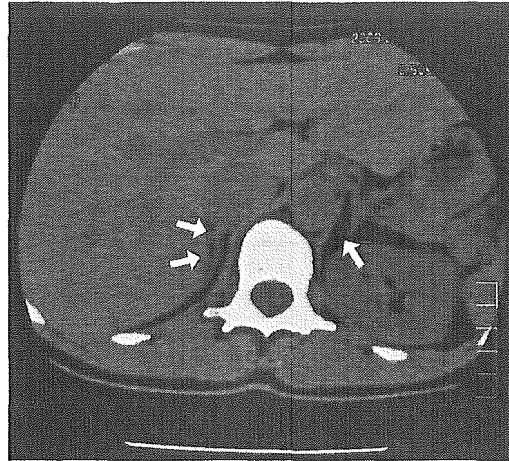


図2. PA 疑い例のサンプリング診断と術後ホルモン結果



	Rt. Ad. V	Lt. Ad. V
aldosterone (ng/dl)	80.9 → 4760.8	161.1 → 1170.9
cortisol (μg/dl)	76.3 → 759.0	270.0 → 741.0

(ACTH 0min→ACTH 30min)

図3. CT上両側副腎に病変が発見できなかった症例にてA V Sの結果比較

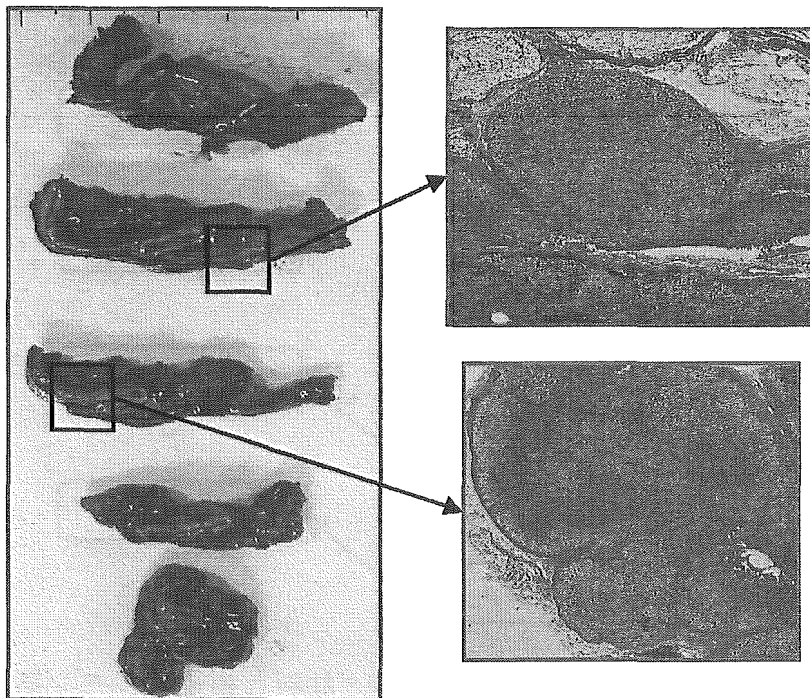


図4. 図3症例の右副腎病理所見

デキサメサゾン抑制下 迅速 ACTH 負荷試験による アルドステロン産生腺腫の診断

伊藤 裕、宮下和季、山原研一、曾根正勝、小林（万木）貴美、朴 貴典、
小山田尚史、澤田直哉、田浦大輔、中尾一和
京都大学医学部・医学研究科・内分泌代謝内科

研究要旨

アルドステロン産生腺腫の診断に内分泌学的負荷試験が用いられ、その有用性が報告されているが、定量的な診断基準は必ずしも確立されていない。これまでに我々は、迅速 ACTH 負荷試験 120 分値の血漿アルドステロン濃度（PAC）がアルドステロン産生腺腫（APA）の診断に有用である可能性を報告した。そこで今回、負荷試験の鑑別能を高める目的で、1mg デキサメサゾン抑制下での迅速 ACTH 負荷を施行し、よりの確な APA の診断が可能であるかを検討した。その結果、迅速 ACTH 負荷試験での APA 正診率が 54%であったのに対し、1mg デキサメサゾン抑制下迅速 ACTH 負荷試験では正診率が 88%となった。1mg デキサメサゾン内服による前値の抑制が ACTH 負荷試験による APA と non-APA の鑑別に有用であると考えられた。

A. 研究目的

アルドステロン産生腺腫（APA：Aldosterone-producing adenoma）の診断は、副腎 CT、デキサメサゾン抑制下副腎シンチグラフィ、副腎静脈サンプリング等の結果を総合的に判断して行われるが、CT では検出できないマイクロアデノーマや右副腎静脈の採血困難例があり、APA と non-APA の鑑別は必ずしも容易ではない。これまでに我々は、迅速 ACTH 負荷試験 120 分値の血漿アルドステロン濃度（PAC：Plasma aldosterone concentration）が APA の診断に有用である可能性を報告した。今回、負荷試験の鑑別能を高める目的で、1mg デキサメサゾン抑制下での迅速 ACTH 負荷を施行し、よりの確な APA の診断が可能であるかを検討した。

B. 研究方法

2000 年から 2004 年に当科に入院した、原発性アルドステロン症疑いの 48 例の

うち① 24 例に迅速 ACTH 負荷試験（最終診断はアルドステロン産生腺腫（APA）16 例、特発性アルドステロン症（IHA:Idiopathic hyper-aldosteronism）5 例、本態性高血圧症（EHT:Essential hypertension）4 例）② 8 例に 1mg デキサメサゾン抑制下迅速 ACTH 負荷試験（APA4 例、IHA3 例、EHT1 例）③ 23 例にカプトリル負荷試験（APA13 例、IHA7 例、EHT3 例）を施行し、これら負荷に対するアルドステロンの反応性（前値からの負荷後 PAC の変化率）により、APA と non-APA の鑑別が可能であるかを検討した。IHA と EHT はこれら負荷に対して、ほぼ同じパターンの反応を呈したため両者をまとめ non-APA 群として、APA との鑑別を検討した。各負荷試験の方法は以下の通りである。

① 迅速 ACTH 負荷試験：合成 ACTH250mg 静注前及び静注後 30、60、90、120 分の PAC を測定した。

② 1mg デキサメサゾン抑制下迅速

ACTH 負荷試験：23 時に 1mg デキサメサゾン内服後、翌朝 8 時から迅速 ACTH 負荷試験を施行した。

③カプトリル負荷試験：カプトリル 50mg 内服前及び内服後 30、60、90、120 分の PAC を測定した。

(倫理面への配慮)

対象とした患者には負荷試験の方法、意義と、考えられる有害事象について説明し、検査に対する承諾を得た。

C. 研究結果

① 1mg デキサメサゾン抑制下迅速 ACTH 負荷試験：迅速 ACTH 負荷を行った同一症例に、1mg デキサメサゾン抑制下迅速 ACTH 負荷試験を施行したところ、PAC 前値は有意に抑制されたが、非抑制下迅速 ACTH 負荷と比較し、負荷後の絶対値に大きな変化を認めなかった。ACTH 負荷により PAC120 分値は non-APA で 131%、APA で 344% 増加し、前値から 300% の増加をカットオフ値として、増加率が 300% 以上の例を APA、増加率が 300% に満たない例を non-APA とすると、正診率が 88%、APA の診断感度が 75%、特異度 100% であった。

②迅速 ACTH 負荷試験：APA と non-APA の鑑別能は PAC60 分値ないし最大値よりも 120 分値で高かった。PAC120 分値の、前値からの増加率 100% をカットオフ値として、増加率が 100% 以上の例を APA、増加率が 100% に満たない例を non-APA とすると、正診率が 54%、APA の診断感度が 44%、特異度 78% であった。

③カプトリル負荷試験：カプトリル負荷により PAC60 分値は non-APA で 35%、APA で -2% 減少し、前値からの減少率 20% をカットオフ値として、減少率が 20% に満たない例を APA、それ以

上の減少を認めた例を non-APA とすると、今回の対象では正診率が 87%、APA の診断感度が 92%、特異度 86% であった。

D. 考察

ACTH 負荷に対する PAC 増加率で APA と non-APA を鑑別すると正診率は不十分であったが、前処置として 1mg デキサメサゾンにて前値を抑制することで、カプトリル負荷試験に匹敵する高い正診率を得られた。検査のストレス、安静不良、日内変動等、ACTH 依存性の機序による PAC 前値の一過性上昇が、APA で特に強く生じ、ACTH 負荷後の PAC 増加率を低下させ得ると考えられた。

E. 結論

外来診療における APA のスクリーニングに、1mg デキサメサゾン抑制下迅速 ACTH 負荷とカプトリル負荷試験が有用と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

① Nishizawa K et al : Successful treatment of primary aldosteronism due to computed tomography - negative microadenoma. *Int J Urol.* 2003 Oct ; 10 (10) : 544 - 6.

② Yamahara K et al : New diagnostic procedure for primary aldosteronism : adrenal venous sampling under adrenocorticotrophic hormone and angiotensin II receptor blocker - application to a case of bilateral multiple adrenal microadenomas. *Hypertens Res.* 2002 Mar ; 25 (2) : 145 - 52.

③山原研一 伊藤裕：高血圧における原発性アルドステロン症の意義とその診断の重要性—新しい局在診断法の開発 *血圧* 2002 ; 9 (6) : 57 - 65.

2. 学会発表

①内分泌学的負荷試験によるアルドステロン産生腺腫と特発性アルドステロン症の新しい鑑別法の開発 第67回日本内分泌学会総会 2004年6月 京都

②内分泌学的負荷試験によるアルドステロン産生腺腫と特発性アルドステロン症の鑑別 第27回日本高血圧学会総会 2004年10月 栃木

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

原発性アルドステロン症診断における ACTH 負荷副腎静脈サンプリング法の機能的意義に関する研究

高橋克敏、本清雅子、藤田敏郎
東京大学大学院医学研究科内科

研究要旨

ACTH 負荷副腎静脈サンプリング法 (ACTH-AVS) で局在診断した原発性アルドステロン症 (PA) 13 例の成績を retrospective に解析した。PA 局在診断における ACTH 負荷法の有用性が示唆され、左右 A/C 比 (Lateralized ratio) が最も有用な指標であった。さらに、PA 片側性病変摘出後に行なった ACTH 負荷試験で健側副腎の相対的アルドステロン分泌低下の存在が全例で示された。以上から、ACTH-AVS における左右 A/C 比は、病側副腎と健側副腎のホルモン分泌病態の相違を反映することにより、最も有用な PA 局在診断の指標となることが示唆された。

A. 研究目的

近年、PA の発見頻度が高まり、高血圧患者の数パーセント以上を占めるとの報告が国内外でなされている¹⁾²⁾。PA の治療方針決定には病変の局在診断が重要で、これには副腎静脈サンプリング検査 (AVS) が最も有用である。しかし、サンプリング手技の実際、ACTH 負荷併用の意義ならびに方法、さらにこの検査の適応自体についても、今なお議論があり統一的な基準は必ずしも存在しない³⁾。今回我々は AVS における ACTH 負荷法の有用性を PA 自験例の成績を retrospective に解析することで検証し、アルドステロン産生腺種 (APA) の同定により有用な指標を検討した。さらに、ACTH 負荷法の機能的意義を明らかにするため、病側副腎摘除後の PA 症例において AVS 時と全く同じ方法で ACTH 負荷試験を行ない、残存する健側の副腎皮質機能を評価した。

B. 研究方法

(1) 当科で ACTH-AVS で局在診断を行った 12 名と、東大病院分院内科で

ACTH-AVS を行った 1 名の計 13 名 (男性 7 名、女性 6 名。平均年齢 52.0 ± 3.3 才) を対象に ACTH-AVS 結果を retrospective に解析した。片側性病変と臨床診断した 13 名中 8 名は、全員、病側副腎摘出術を行ない APA と確定診断した。ACTH-AVS は、選択的に左右副腎静脈と下大静脈から、ACTH 負荷前後で静脈血を採取し (左副腎静脈血は下横隔静脈との合流部で採血)、ACTH 負荷は肘静脈より合成 ACTH₁₋₂₄ 250 μg を bolus 投与し 30 分後に負荷前と同様に採血した。

(2) 上記 APA 患者の一部とそれ以外の APA 患者において、病側副腎摘除後に ACTH 負荷試験を ACTH-AVS と同一条件で行い、retrospective に結果を解析した。

なお、一連の検査等は臨床サービスの一環であり、倫理的問題はないと判断した。

C. 研究結果

(1) ACTH-AVS :

(1-1) AVS 採血法の評価 :

今回の解析対象全 13 例の副腎静脈コルチゾール濃度 (CS 値) を左右に分けて比較した (図 1)。副腎静脈 CS 値は、ACTH 負荷前は右 $126 \pm 61 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、左 $180 \pm 65 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、ACTH 負荷後は右 $559 \pm 120 \mu\text{g}/\text{dl}$ 、左 $518 \pm 85 \mu\text{g}/\text{dl}$ で、負荷前後とも有意な左右差はなかった。

(1-2) AVS による PA 局在診断における ACTH 負荷の有用性とより有用な指標の検討:

PA 全 13 例を片側性病変 (U) と両側性病変 (B) に分け、さらに必要に応じて前者を病側 (U 病) と健側 (U 健) に分けて、下記 3 つの指標につき検討した; ACTH 負荷前後の副腎静脈血の、アルドステロン値 (A 値: 図 2)、アルドステロン/コルチゾール比 (A/C 比: 図 3)、左右 A/C 比 (図 4: Lateralized ratio; A/C 比のより大きい値を小さい値で除した値)。A 値は、(U 病) と (U 健) の差は ACTH 負荷後に大きくなったが、(U 病) と (B) の間には値の重複がなお見られた (図 2)。A/C 比も、(U 病) と (U 健) の差が ACTH 負荷後に大きくなったが、(U 病) と (B) では値の重複例がやはり見られた (図 3)。左右 A/C 比は、ACTH 負荷前には (U) と (B) に重複例も見られたが、ACTH 負荷後には重複例がなく、そのカットオフ値は 3 であった (図 4)。

(2) APA 摘出後の ACTH 負荷試験:

病側副腎摘出前に少なくとも 1 ヶ月間スピロラクトン高用量を投与し低 K 血症も十分に治療したが、検討した APA 6 例全例で ACTH 負荷後に選択的なアルドステロン分泌低下が見られた (図 5)。一方、副腎性プレクリニカル・クッシング症候群を合併した別の APA 症例 (アルドステロンとコルチゾールの同時産生副腎腫瘍) では、残存する健側

副腎にはアルドステロンのみならずコルチゾールの分泌低下も存在していた (図 5)。

D. 考察

今回の我々の検討結果は、PA 局在診断における ACTH 負荷法の有用性を強く示唆するもので、検討した 3 つの指標はどれも ACTH 負荷によって APA 診断により有用となった。まず、西川らにより提唱された副腎静脈アルドステロン絶対値⁴⁾は我々の成績でも ACTH 負荷後には APA 病側で $1400 \text{ng}/\text{dl}$ を超える例が殆どであった。第二の A/C 比も、ACTH 負荷により APA の病側と健側の差が大きくなったが、これには健側 A/C 比の低下も寄与していた。第三に、今回の検討において PA 局在診断に最も有用であった左右 A/C 比は、ACTH 負荷後に片側性病変と両側性病変を重複なく分離しえた。ACTH-AVS による PA 片側性病変の診断基準についての従来⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾⁹⁾¹⁰⁾の報告では、左右 A/C 比のカットオフ値は 2~5 と幅がある。今回の成績 (カットオフ値 3) もこの範囲内で矛盾しないが、カットオフ値に幅がある理由としては ACTH 負荷法が報告により同一でないことがまず考えられる。また、今回の検討の限界として、両側性病変との診断例では病理診断を行っていないため、片側性病変を両側性としていた可能性が否定できず、‘真の’左右 A/C 比カットオフ値はさらに低値になる可能性がある。

さて、今回病変摘出後に ACTH-AVS と全く同一方法で行なった ACTH 負荷試験において選択的アルドステロン分泌低下が全例で観察され、健側副腎における相対的アルドステロン分泌低下の存在が明確に示された。これは APA 術後に見られる選択的低アルドステロン症の過

去の報告と合致し¹¹⁾¹²⁾¹³⁾、PA片側性病変における副腎ホルモン分泌病態の特徴の一つと考えられる。

ここで、今回検討した3つの診断指標について副腎のホルモン分泌動態の観点から考察する。これらの指標は相互に完全に独立した指標ではない点にまず注意が必要である。すなわち、副腎静脈アルドステロン絶対値は病側副腎のアルドステロン過剰分泌を主に反映するが、これは病側副腎のA/C比や左右A/C比(数式の分子側)にも反映されうる。一方、今回明確に示された健側副腎のアルドステロン分泌低下は、先の指標のうち健側副腎のA/C比と左右A/C比(数式の分母側)に反映される。従って、APAを代表とするPA片側性病変における副腎ホルモン分泌の特徴が、「病側副腎のアルドステロン過剰分泌と健側副腎のアルドステロン分泌低下」にあるとするならば、このホルモン分泌病態を単独で最もよく反映する左右A/C比がAPA同定に最も有用となることには論理的必然性がある。さらに、ACTH負荷法はPA片側性病変(特にACTH反応性を有するAPA)における、副腎ホルモン分泌病態の左右差を顕在化させることで、この指標をより鋭敏な診断指標にしようものと考えられる。

なお、比較的大きな副腎腫瘍ではアルドステロンのみならずコルチゾールの産生異常を伴う可能性があり¹⁴⁾、これは決して稀でないとされる¹⁵⁾。このような例では健側副腎のホルモン分泌低下はアルドステロンに選択的ではない(図5)。よって、左右A/C比による局在診断は困難となり、通常のカットオフ値があてはまらないことが予想される。一方、副腎静脈アルドステロン値による局在診断はこのような場合にも有用と考えられる。

従って、個々の症例においては複数の指標を組み合わせた総合的判断が必要な場合も十分ありうる。

E. 結論

ACTH負荷法により、AVSはPA局在診断により有用な検査となる。ACTH-AVSにおけるA/C比は、病側副腎と健側副腎のホルモン分泌動態の違いを反映することで、PA局在診断において最も鋭敏な指標となることが示唆された。

F. 参考文献

1. Omura M, et al., Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res.* 2004; 27: 193-202.
2. Mulatero P, et al., Increased Diagnosis of Primary Aldosteronism, Including Surgically Correctable Forms, in Centers from Five Continents. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2004; 89: 1045-1050.
3. 成瀬光栄. 原発性アルドステロン症診断の進歩. *東女医大誌.* 2003; 73: 458-459.
4. 西川哲男, 他. ACTH負荷副腎静脈採血法による副腎疾患鑑別法の検討. 平成11年度厚生科学研究費補助金. 副腎ホルモン産生異常に関する研究班. 平成12年3月.
5. Doppman JL, et al., Hyperaldosteronism: sampling the adrenal veins. *Radiology.* 1996; 198: 309-12.
6. Magill SB, et al., Comparison of adrenal vein sampling and computed tomography in the differentiation of primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86: 1066-71.
7. Phillips JL, et al., Predictive value of preoperative tests in discriminating bilateral adrenal hyperplasia from an aldosterone-producing adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85: 4526-33.
8. Rossi GP, et al., Identification of the etiology of primary aldosteronism with adrenal vein sampling in patients with equivocal computed tomography and

magnetic resonance findings: results in 104 consecutive cases. J Clin Endocrinol Metab. 2001; 86: 1083-90.

9. Espiner EA, et al., Predicting surgically remedial primary aldosteronism: role of adrenal scanning, posture testing, and adrenal vein sampling. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88: 3637-44.

10. Young WF Jr, et al., Primary aldosteronism: adrenal venous sampling. Surgery. 1996; 120: 913-9; discussion 919-20.

11. Bravo EL, et al., Selective hypoaldosteronism despite prolonged pre- and postoperative hyperreninemia in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab. 1975; 41: 611-7.

12. Weinberger MH et al., Restoration of renin-aldosterone dynamics to normal following surgery in primary aldosteronism. Clin Exp Hypertens A. 1982; 4: 1715-26.

13. Gadallah et al., Reversible suppression of the renin-aldosterone axis after unilateral adrenalectomy for adrenal adenoma. Am J Kidney Dis. 1998; 32: 160-3.

14. Imai T, et al., Dexamethasone-nonsuppressible cortisol in two cases with aldosterone-producing adenoma. J Clin Endocrinol Metab. 1991; 72: 575-81.

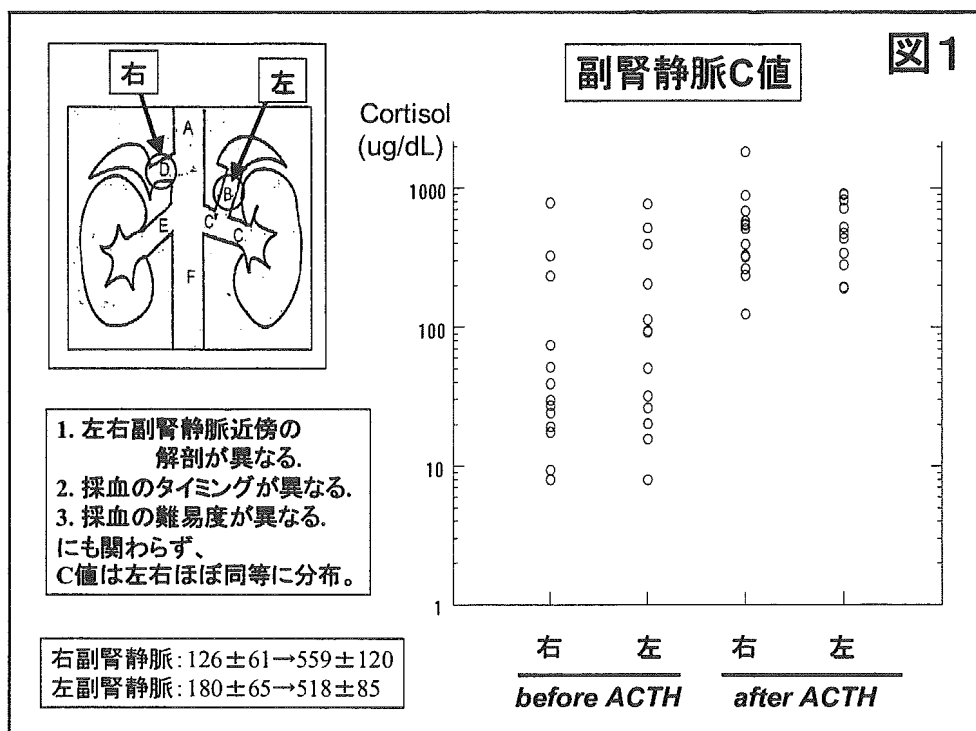
15. Adachi J, et al., A report of 7 cases of adrenal tumors secreting both cortisol and aldosterone. Intern Med. 2003; 42: 714-8.

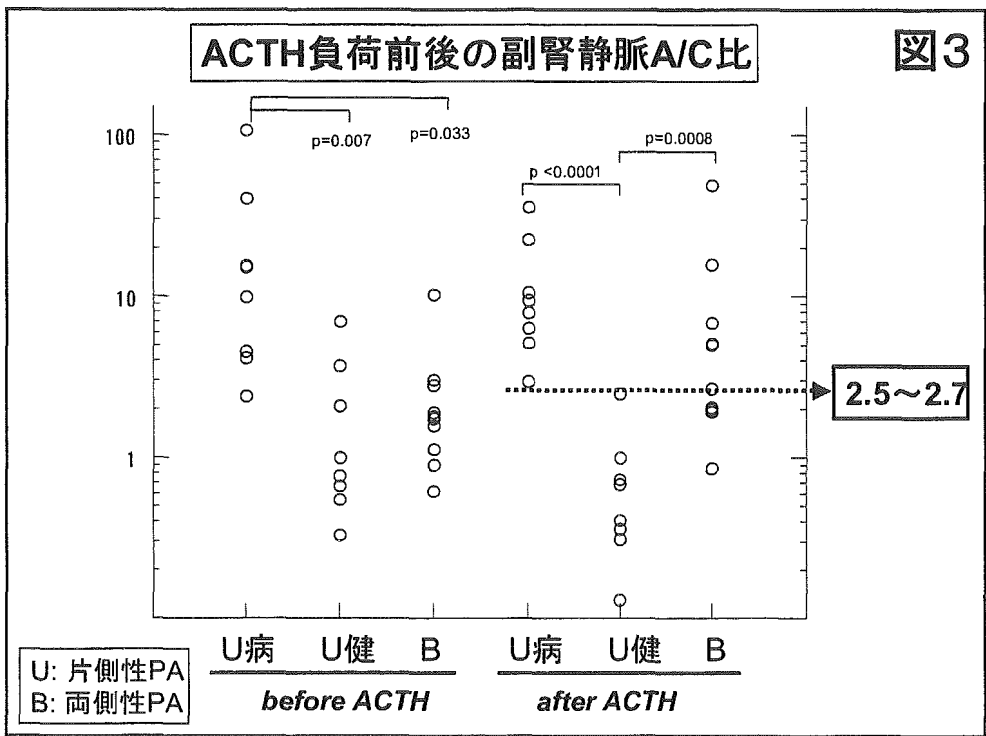
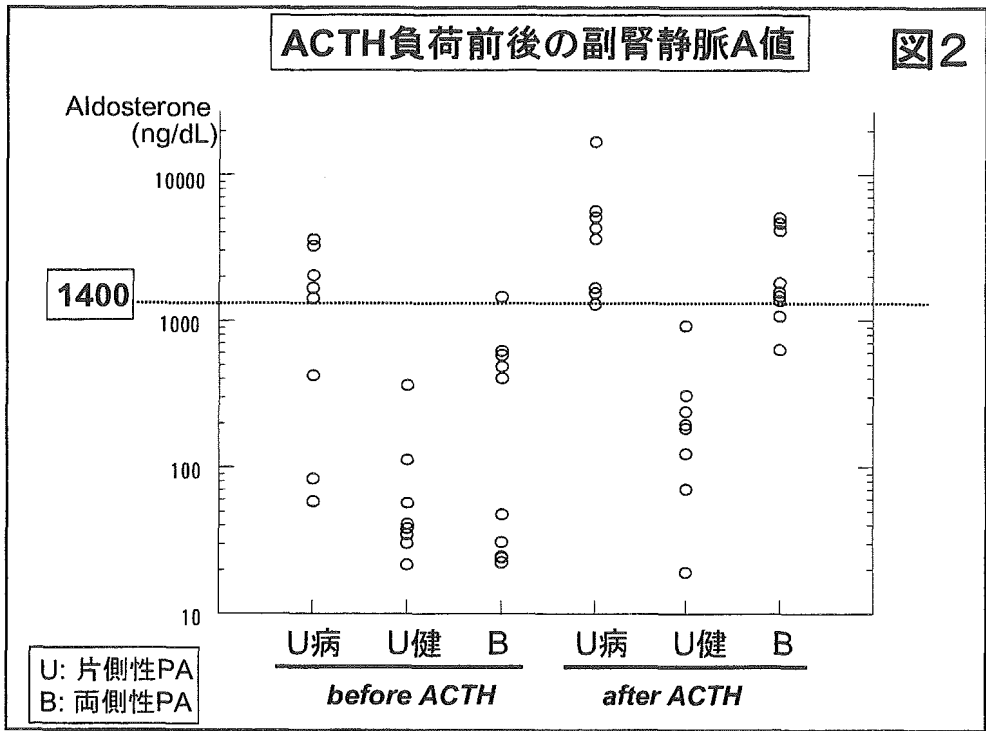
G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

H. 謝辞

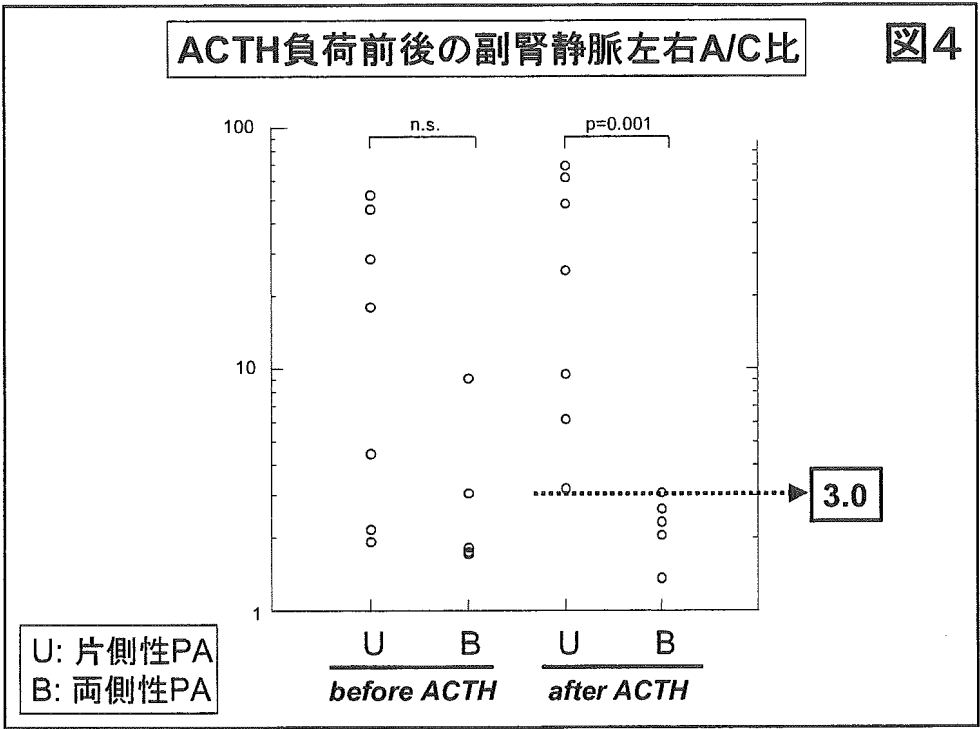
ACTH-AVSに御協力頂いた赤羽正章先生（東大病院放射線科）、片側副腎摘除後のACTH負荷試験に御協力頂いた西松寛明先生（同、男性泌尿器科）、貴重な御助言を頂いた岡崎具樹先生（同、腎臓・内分泌内科）をはじめ、本研究に御協力頂いた諸先生に深く感謝致します。





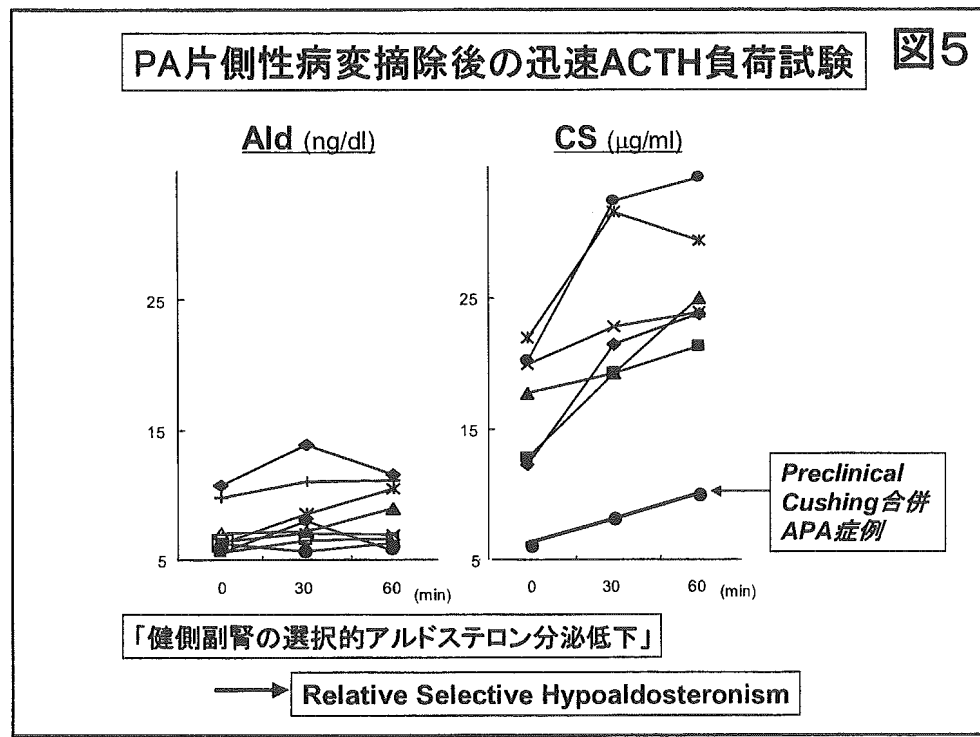
ACTH負荷前後の副腎静脈左右A/C比

図4



PA片側性病変摘除後の迅速ACTH負荷試験

図5



心血管組織における鉱質コルチコイド受容体発現と病態的意義

宮森 勇、河合康幸、吉田正博、森川玄洋
福井大学病態制御医学（第三内科）

研究要旨

アルドステロンは心血管系組織に対して直接作用し組織傷害的に働くことが明らかにされている。この腎外作用は主に心血管系に分布する鉱質コルチコイド受容体（MR）を介するとされている。我々はこれまでステロイドホルモンの心血管系作用に注目し、主として病態時におけるMRの発現ならびに抗アルドステロン薬のMR発現への影響を検討してきた。研究1 ヒト不全心におけるMRの発現を剖検左室心筋組織標本を用いて *in situ hybridization* および免疫組織学的に検討した。正常心に比べ不全心で mRNA レベル、蛋白レベルいずれにおいてもMR発現の亢進を認めた。

研究2 さらに選択的MR拮抗薬であるエプレレノンを高食塩下 Dahl 食塩感受性ラットに投与し生命予後とMR発現に与える影響を検討した。エプレレノンは著明に高食塩下 Dahl 食塩感受性ラットの生存率を改善した。エプレレノンは心肥大および間質の繊維化を抑制した。また高食塩下 Dahl 食塩感受性ラットにおいてMRの過剰発現を認めたがエプレレノンはその増加を抑制した。

A. 研究目的

心不全の進展にレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系や交感神経系などの神経体液因子が重要な役割を果たしている。近年、その中でもアルドステロンは体液過剰を介して心血管系に負担を来すのみならず、その直接作用により心肥大や心筋線維化を促進し、心血管系の独立したリスクホルモンとして注目されている。このようなアルドステロンの腎外作用による効果はスピロラクトンにより防止、改善されることからMRを介したものであり、アルドステロンの諸臓器への作用、病態形成を解明するためには受容体の動態を含めた解析が必要である。まず研究1としてヒト不全心におけるMR発現を剖検心筋組織標本を用いて免疫組織学的に検討した。さらに研究2として選択的MR拮抗薬であるエプレレノンを心不全モデルである Dahl 食塩感受性に投与し生命予後とMR発現に与

える影響を検討した。

B. 研究方法

研究1

慢性心不全と診断され心不全で死亡した患者を不全心群、心疾患の既往がなく心不全以外の原因で死亡した患者を正常心群とした。これらの患者の剖検左室心筋標本作製した。

抗MR抗体 H10E を用いて免疫組織染色をまたMR mRNA に対するRNAプローブを用いて *in situ hybridization* を行った。両群の免疫組織標本の染色性を間質を内部コントロールとし、間質とMR発現が認められる細胞質に関心領域を設け、間質に対する細胞質染色比（Cytoplasmic interstitial ratio:CIR）を比較検討した。

研究2

100匹の Dahl 食塩感受性ラットを6週齢まで1%食塩を含む飼料にて飼育する。

6週齢より8%食塩を含む飼料にて飼育し、エプレレノン(2mg/day)を投与した群(DS-Ep群、n=50)と非投与群(DS群、n=50)に無作為に分け、死亡を毎日観察した。6、8、11、13、17週齢目に3匹ずつ選び、心筋組織標本を作製した。また心筋組織の一部からRNAを抽出し、MR mRNAを定量的PT-PCRで測定した。

(倫理面への配慮)

研究1

本研究は本学倫理委員会により承認され、遺族より病理解剖承諾時に研究への組織の提供同意を文書にて得た。

研究2

本研究は本学動物実験指針に基づいて行った。

C. 研究結果

研究1

In situ hybridizationでは正常心群に比べて不全心群でより強いシグナルを認めた。また免疫組織染色では正常心群、不全心群いずれにおいてもMRが検出されたが、その染色性は不全心群でより強く認められた。半定量的に両群の染色性を比較したところ正常心群のCIRが 1.25 ± 0.19 、不全心群のCIRが 1.53 ± 0.13 と有意に不全心群が高値であった。

(図1)

研究2

Kaplan-Meierによる累積生存率はDS-Epで著明に高かった。(図2)収縮期血圧は両群とも11週齢まで上昇した。11週齢目でDS群が有意に高値であったが、DS群は徐々に血圧が低下し、逆にDS-Ep群は200mmHgを超えて上昇した。心拍数について両群間に有意差を認めなかった。(図3)ヘマトキシリン・エオジン染色による心筋組織標本において

14週齢からエプレレノンは有意に心筋細胞の肥大を抑制した。(図4)またアザン染色による心筋組織標本においてエプレレノンは17週齢で有意に間質の線維化を抑制した。(図5)

定量的RT-PCRにおいてDS群では心筋MR mRNA発現の増加を認めた。またエプレレノンはその増加を抑制した。

(図6)

D. 考察

研究1ではヒト不全心におけるMR発現を免疫組織学的に検討した結果、不全心では基礎疾患の如何にかかわらずMRの過剰発現によりアルドステロンの作用が増強される可能性が示唆された。

研究2では選択的MR拮抗薬であるエプレレノンはDahl食塩感受性ラットの生存率を著しく改善した。エプレレノンは血行動態にあまり影響を与えていないことから、その機序の一つとしてMRのdown regulationを介してアルドステロンの作用を減弱させ、心肥大や間質線維化といった心臓リモデリングを抑制することが考えられた。

E. 結論

ヒトおよびラット心不全モデルでは心筋におけるMR過剰発現が認められた。アルドステロンの心血管組織における病態解明にはアルドステロンの血中濃度のみならず受容体レベルでの検討が重要であり、抗MR拮抗薬の効果をよりの確に評価しうるものと想定される。

F. 健康危険情報

なし

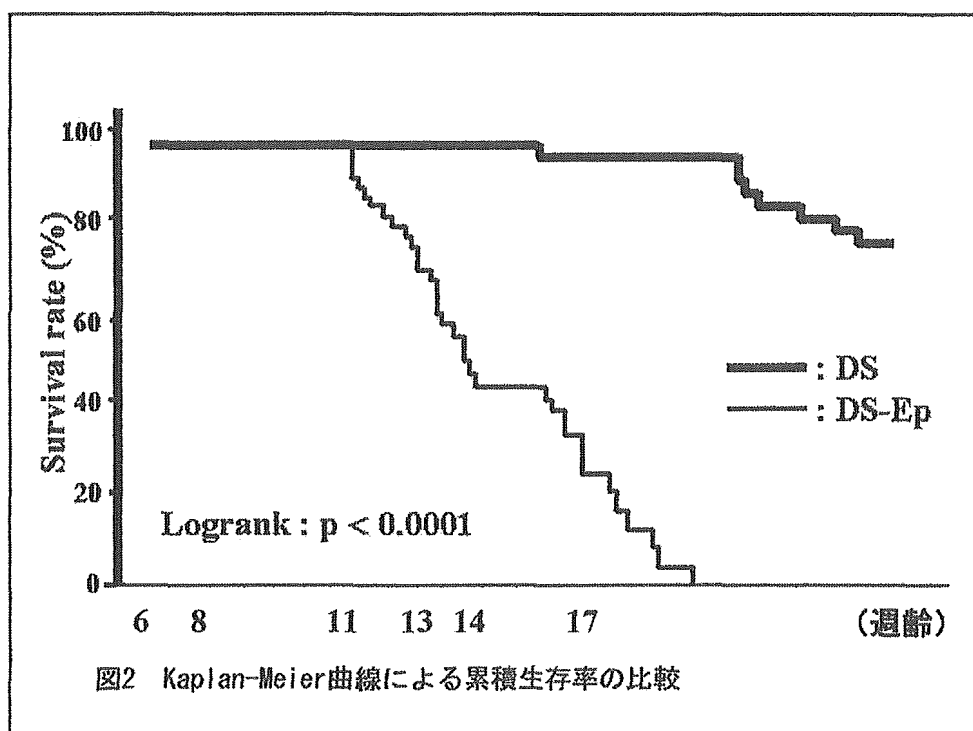
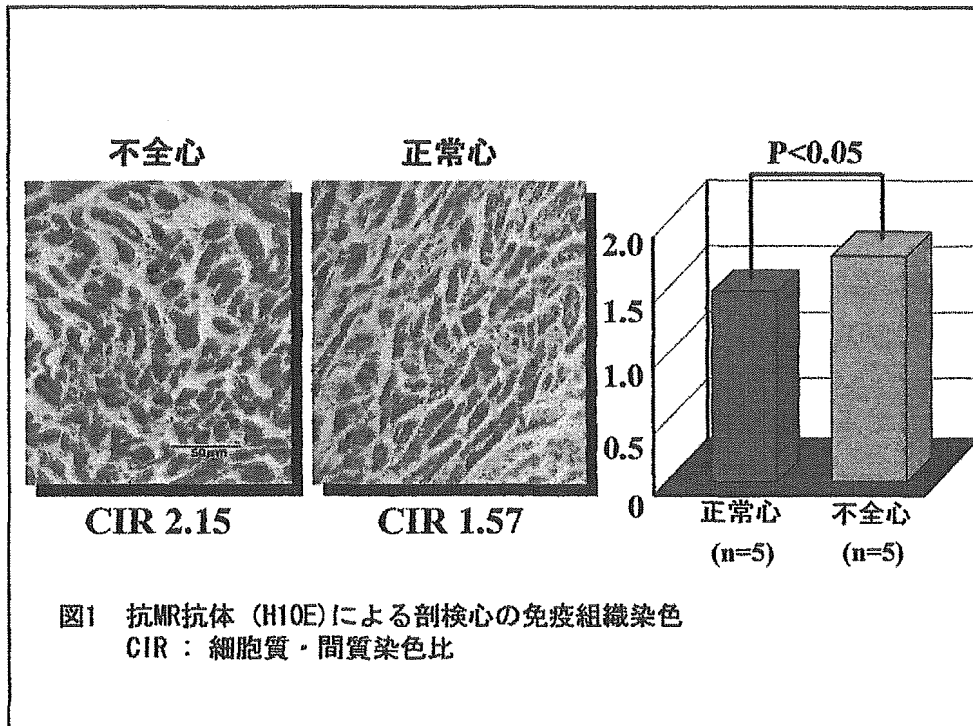
G. 研究発表

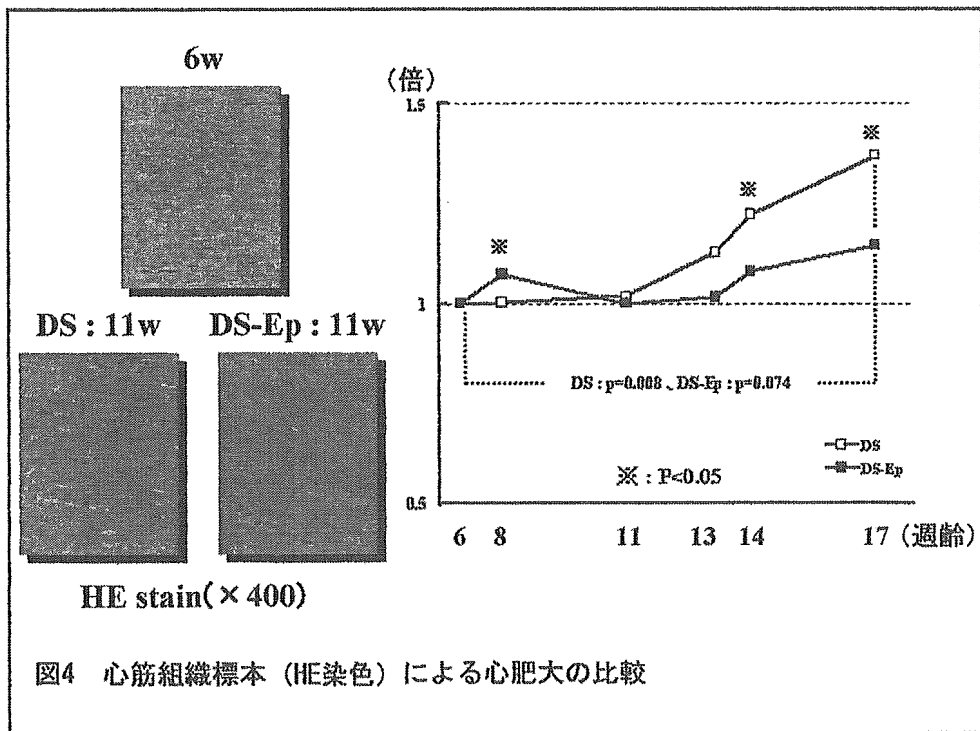
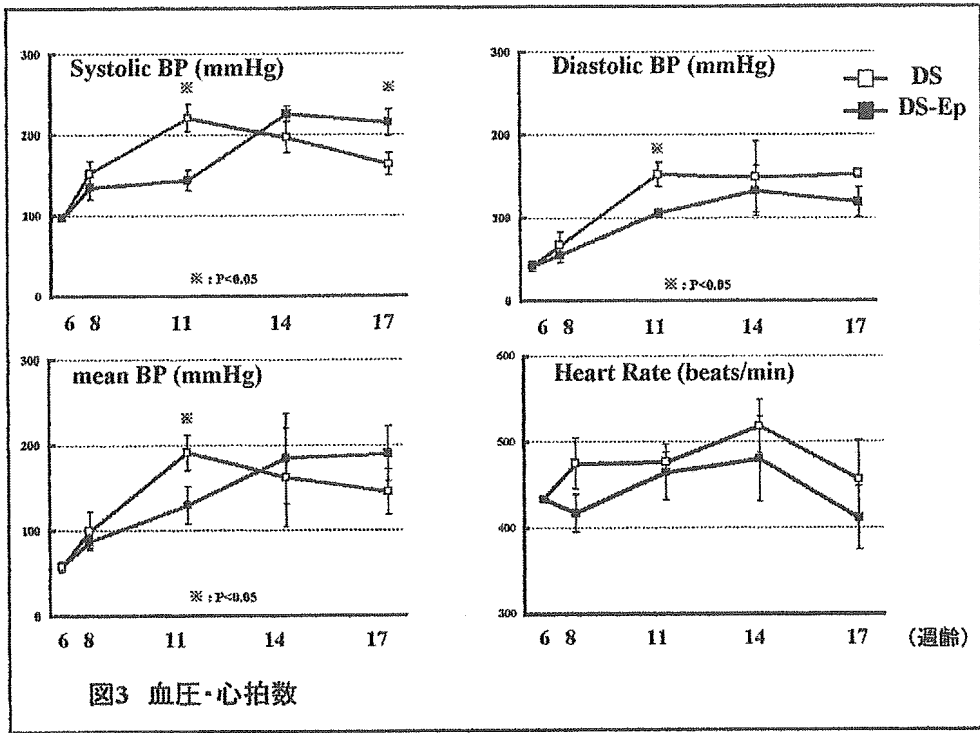
1. 論文発表

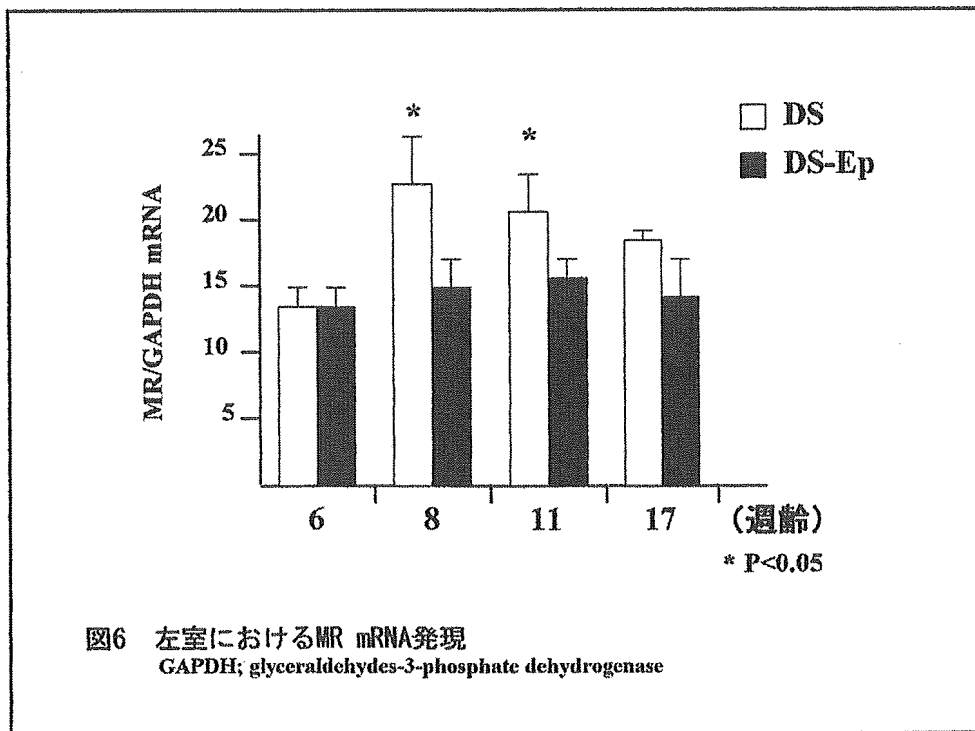
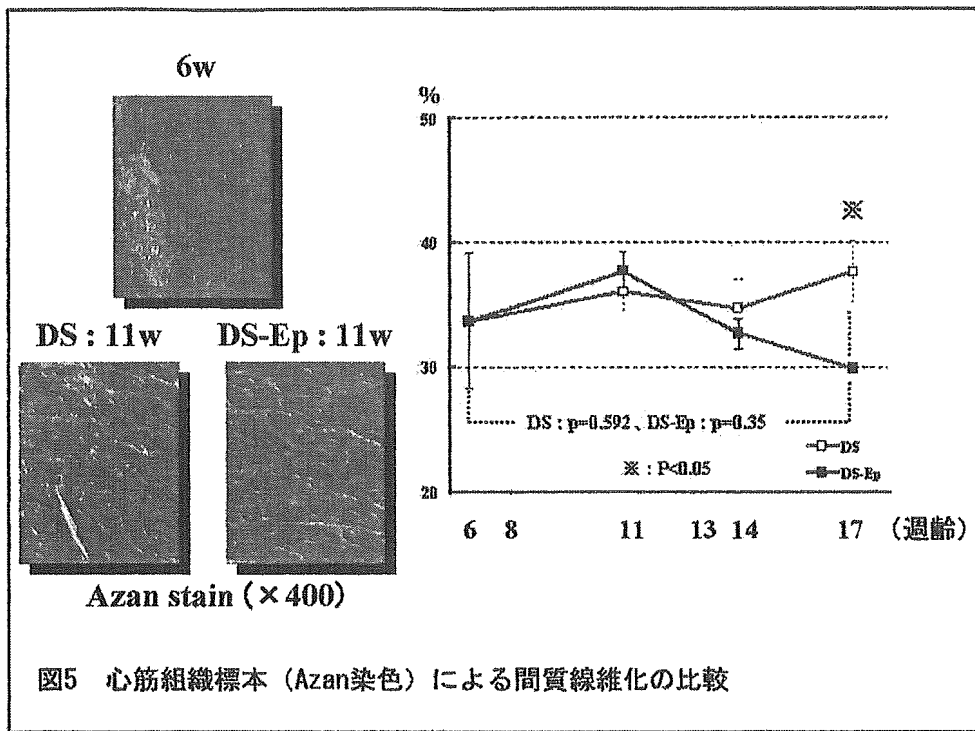
1. Yoshida M, Ma J, Tomita T, Morikawa N, Tanaka N, Masamura K, Kawai Y, Miyamori I. Mineralocorticoid receptor is overexpressed in cardiomyocytes of patients with congestive heart failure. CHF. 2005;11:12-16.
2. 宮森勇、吉田正博、河合康幸 心血管とアルドステロンに関する基礎研究の update 循環器専門医 2004;12:3-8。

2. 学会発表

- Morikawa N, Kawai Y, Yoshida M, Arkawa K, Kumamoto T, Masamura K Miyamori I. Effect of eplerenone on mortality in Dahl salt - sensitive rats. European Society of cardiology. 2004. 8. 31.
- 吉田正博 アルドステロン受容体拮抗薬（エプレレノン）の心血管作用に関する基礎的検討 第77回日本内分泌学会学術総会 2004. 6. 24。







(3) 副腎腫瘍、DHEA