

4. 腫瘍における Ucn ファミリーと CRF レセプターの発現

副腎皮質腺腫瘍および褐色細胞腫、副腎癌における Ucn ファミリーと CRF レセプターファミリーの局在について検討した。図 3 に原発性アルドステロン症の症例について示す (Ucn1 : A、Ucn3 : B、CRF₁ : C、CRF₂ : D)。原発性アルドステロン症の結果に代表されるように、Ucn1、Ucn3、CRF₁、CRF₂ いずれも副腎皮質腺腫および褐色細胞腫、副腎癌において発現が減弱した。また副腎皮質腺腫のホルモン産生状態に関わらず、Ucn1、Ucn3、CRF₁、CRF₂ いずれも発現が減弱した。

D. 考察

今回我々は Ucn ファミリーとそのレセプターファミリーのヒト副腎及びその病変における局在を明らかにした。Ucn1 は副腎髓質に著名な発現が見られた。一方 Ucn3 は副腎皮質に発現が見られた。さらに Ucn ファミリーのレセプターである CRF₁ および CRF₂ は主に副腎皮質で発現しており、中でも CRF₁ は網状層、束状層に強い発現が見られ、一方 CRF₂ は CRF₁ 同様網状層、束状層にシグナルが見られ、球状層にシグナルが見られる場合もあった。レセプターの副腎髓質における発現については弱いシグナルが見られる症例もあった。さらに我々は Ucn3 と CRF₂ (Ucn3 は CRF₂ にのみ結合する) の鏡面像を用いた検討より、同一細胞でのこれらの発現動態を観察した。その結果、85%以上の副腎皮質細胞で Ucn3 と CRF₂ が共発現していることを確認した (図 1F、図 1G)。これら Ucn ファミリーとそのレセプターの発現から、Ucn1 は主に paracrine にて CRF₁ および CRF₂ を介し、Ucn3 は主に autocrine お

よび paracrine にて Ucn3 を介し、副腎皮質の活動を制御していることが考えられた。

また mRNA in situ hybridization 法を用いた検討では、Ucn1 は副腎髓質細胞で、一方 Ucn3 は副腎皮質細胞にて産生される可能性を示唆した。視床下部における CRF の産生の制御にある種のサイトカインが関わるという報告があるが、副腎における Ucn ファミリーの産生制御については今後の更なる検討課題である。

一方 CRF₁ と CRF₂ は G タンパク質を活性化する。活性化された G タンパク質は細胞内において様々な機能に参与していることが考えられている。すなわち Ucn1 および Ucn3 は CRF₁ あるいは CRF₂ を介して、副腎皮質の機能の制御に関連していることが示唆された。

腫瘍における発現検討の結果より、Ucn ファミリーと CRF レセプターは共に発現が減弱している可能性が考えられた。このことは今後の研究課題であるが、細胞の腫瘍化によって CRF システムに変化が生じると考えられた。

E. 図の説明

図 1 ヒト副腎における Ucn ファミリーの免疫組織化学の結果

A : Ucn1、B : Ucn3、C : クロモグラニン A (副腎髓質のマーカー)、D : CRF₁、E : CRF₂ (x40)、F : 鏡面像による Ucn3 の染色結果、G : 鏡面像による CRF₂ の染色結果 (x200)

図 2 ヒト副腎における Ucn ファミリーの in situ hybridization 法の結果

A : Ucn1 のアンチセンスプローブ、B : Ucn1 のセンスプローブ、C : Ucn3 のアンチセンスプローブ、D : Ucn3 のセンスプローブ (x200)

図3 原発性アルドステロン症における
UcnファミリーとCRFレセプターの免
疫組織化学の結果

A : Ucn1、B : Ucn3、C : CRF₁、D :
CRF₂ (x100)

F. 研究結果

1. 論文発表

1. Bassett MH, Suzuki T, Sasano H,
White PC, Rainey WE.

The Orphan Nuclear Receptors NURR1 and
NGFIB Regulate Adrenal Aldosterone
Production.

Molecular Endocrinology 18 : 279 - 290. 2004

2. Murakami M, Aoyama M, Suzuki T,
Sasano H, Nakayama S, Iijima T.

Genetic characterization of a new splice
variant of the beta2 subunit of the voltage -
dependent calcium channel.

Molecular and Cellular Biochemistry. 254 :
217 - 225. 2003

3. Tatsuno I, Uchida D, Tanaka T, Koide
H, Shigeta A, Ichikawa T, Sasano H, Saito
Y. Vasopressin responsiveness of
subclinical Cushing's syndrome due to
ACTH - independent macronodular
adrenocortical hyperplasia.

Clinical Endocrinology (Oxf). 60:192 - 200.
2004

4. Armand R, Cappola AR, Horenstein RB,
Drachenberg CB, Sasano H, Papadimitriou
JC.

Adrenal cortical adenoma with excess black
pigment deposition, combined with
myelolipoma and clinical Cushing's
syndrome.

International journal of surgical pathology.
12 : 57 - 61. 2004

5. Inoue T, Sasano H.

Possible effects of progesterone on human
central nervous system and neurogenic
tumors.

Journal of Endocrinological Investigation.
27 : 76 - 79. 2004

6. Takahashi K, Totsune K, Murakami O,
Saruta M, Nakabayashi M, Suzuki T,
Sasano H, Shibahara S.

Expression of urocortin III/stresscopin in
human heart and kidney.

Journal of Clinical Endocrinology and
Metabolism. 89 : 1897 - 1903. 2004

7. Bulun SE, Takayama K, Suzuki T,
Sasano H, Yilmaz B, Sebastian S.

Organization of the human aromatase p450
(CYP19) gene.

Seminars in Reproductive Medicine. 22 : 5
- 9. 2004

8. Shimada N, Suzuki T, Inoue S, Kato K,
Imatani A, Sekine H, Ohara S,
Shimosegawa T, Sasano H.

Systemic distribution of estrogen -
responsive finger protein (Efp) in human
tissues.

Molecular and Cellular Endocrinology. 218:
147 - 153. 2004.

9. Nakamura Y, Suzuki T, Miki Y,
Tazawa C, Senzaki K, Moriya T, Saito H,
Ishibashi T, Takahashi S, Yamada S,
Sasano H.

Estrogen receptors in atherosclerotic
human aorta : inhibition of human vascular
smooth muscle cell proliferation by
estrogens.

Molecular and Cellular Endocrinology. 219:
17 - 26. 2004

10. Bassett MH, Suzuki T, Sasano H, De
Vries CJ, Jimenez PT, Carr BR, Rainey
WE.

The orphan nuclear receptor NGFIB
regulates transcription of 3beta -
hydroxysteroid dehydrogenase :

Implications for the control of adrenal
functional zonation.

The Journal of Biological Chemistry. 279 :
37622 - 37630. 2004

11. Tokunagaa H, Miyamura N, Sasaki K,
Yoshizato K, Itasaka M, Nakamaru K,
Suefuji M, Kawashima J, Matsumoto K,
Sasano H, Araki E.

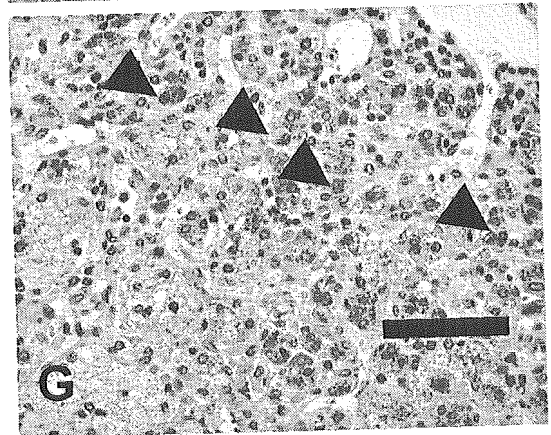
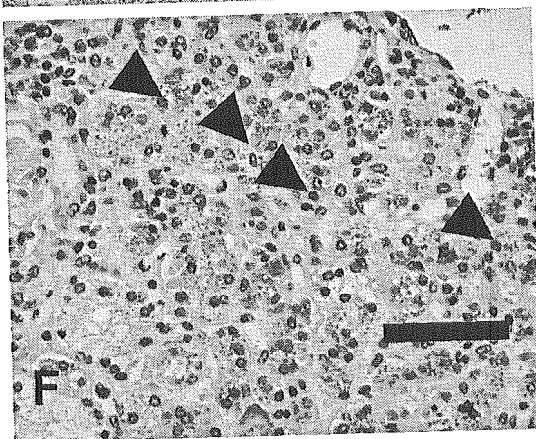
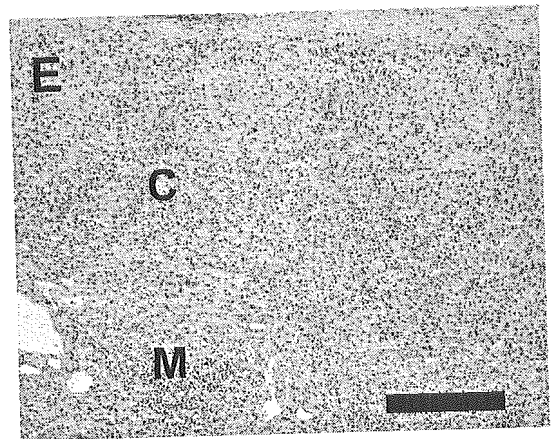
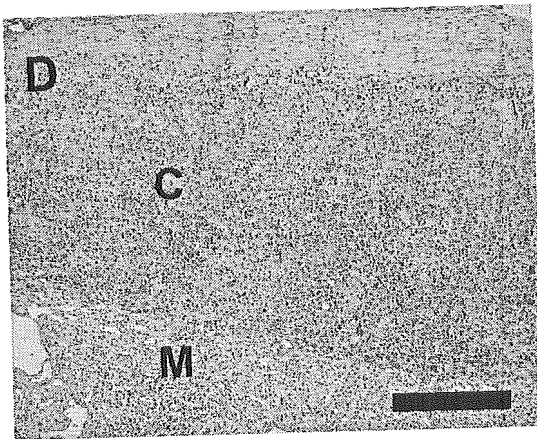
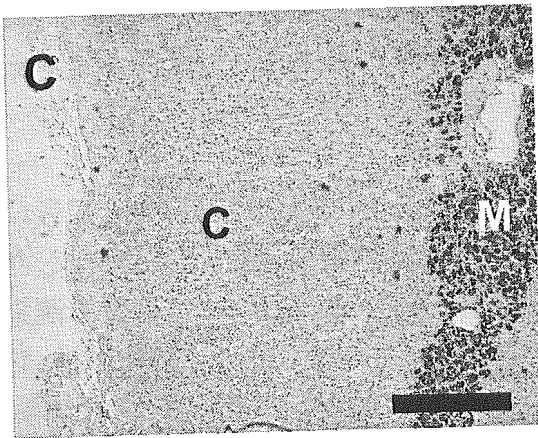
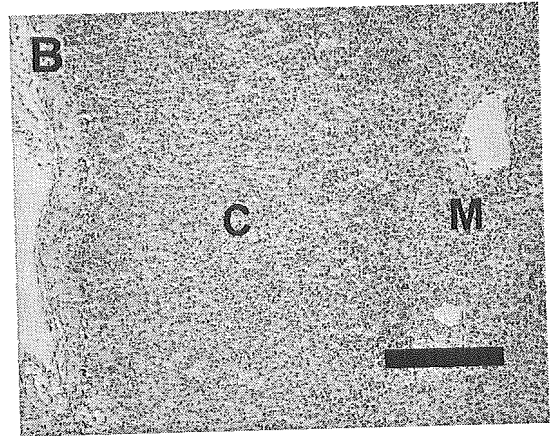
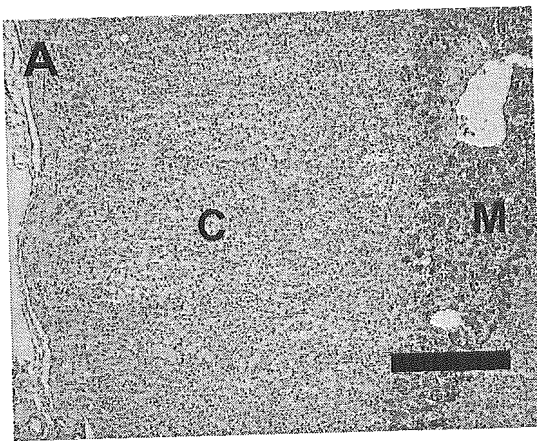
Preclinical Cushing's Syndrome Resulting
from Black Adrenal Adenoma. A Case
Report.

Hormone Research. 62 : 60 - 66. 2004

12. Suzuki T, Miki Y, Moriya T, Shimada
N, Ishida T, Hirakawa H, Ohuchi N,
Sasano H.

- Estrogen - Related Receptor $\{\alpha\}$ in Human Breast Carcinoma as a Potent Prognostic Factor.
Cancer Research. 64 : 4670 - 4676. 2004
13. Deb S, Amin S, Imir AG, Yilmaz MB, Suzuki T, Sasano H, Bulun SE. Estrogen regulates expression of tumor necrosis factor receptors in breast adipose fibroblasts.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 89 : 4018 - 4024. 2004
14. Lu L, Suzuki T, Yoshikawa Y, Murakami O, Miki Y, Moriya T, Bassett MH, Rainey WE, Hayashi Y, Sasano H. Nur - related factor 1 and nerve growth factor - induced clone B in human adrenal cortex and its disorders.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 89 : 4113 - 4118. 2004
15. Utsunomiya H, Ito K, Suzuki T, Kitamura T, Kaneko C, Nakata T, Niikura H, Okamura K, Yaegashi N, Sasano H. Steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in human endometrial carcinoma.
Clinical Cancer Research. 10 : 5850 - 5856. 2004
16. Saner KJ, Suzuki T, Sasano H, Pizzey J, Ho C, Strauss JF 3rd, Carr BR, Rainey WE. Steroid sulfotransferase (SULT2A1) gene transcription is regulated by steroidogenic factor 1 (SF1) and GATA - 6 in the human adrenal.
Molecular Endocrinology. 19 : 184 - 197. 2004
17. Oki Y, Sasano H. Localization and physiological roles of urocortin.
Peptides. 25 : 1745 - 1749. 2004
18. Saruta M, Takahashi K, Suzuki T, Torii A, Kawakami M, Sasano H. Urocortin 1 in colonic mucosa in patients with ulcerative colitis.
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 89 : 5352 - 5361. 2004
19. Nakamura Y, Igarashi K, Suzuki T, Kanno J, Inoue T, Tazawa C, Saruta M, Ando T, Moriyama N, Furukawa T, Ono M, Moriya T, Ito K, Saito H, Ishibashi T, Takahashi S, Yamada S, Sasano H. E4F1, a Novel Estrogen - Responsive Gene in Possible Atheroprotection, Revealed by Microarray Analysis.
American Journal of Pathology. 165 : 2019 - 2031. 2004
20. Sato S, Fukushima K, Naito H, Funayama Y, Suzuki T, Sasano H, Krozowski Z, Shibata C, Sasaki I. Induction of 11β - hydroxysteroid dehydrogenase type 2 and hyperaldosteronism are essential for enhanced sodium absorption after total colectomy in rats.
Surgery. 137 : 75 - 84. 2005

图 1



メタボリックシンドローム発症の潜在的病因としての胎生期からの 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 調節異常

大関武彦、中川祐一、藤澤泰子、李 仁善、齋 秀二、中西俊樹
浜松医科大学小児科

研究要旨

妊娠糖尿病で出生した児が将来メタボリックシンドロームを発症する原因を胎生期からのグルココルチコイド (GC) 代謝異常であると仮定し糖尿病妊娠モデルラットを用い解析をおこなった。妊娠糖尿病では胎盤および胎児腎臓の 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11HSD) 2 型の遺伝子発現は低下していた。出生直前の胎児ではインスリン分泌の低下を認めた。出生後では肝臓および脂肪組織における 11HSD 1 型の遺伝子発現が亢進し、成獣になったときには耐糖能異常を認めた。これらの結果は異常妊娠では胎生期より GC の増強作用が生じており、メタボリックシンドロームの潜在的発症病因となっていることを示唆している。

A. 研究目的

糖尿病母体より出生した児では将来メタボリックシンドロームの発症リスクが高いことが疫学的研究により知られている。またメタボリックシンドロームの発症にはグルココルチコイド (GC) が関与していることが明らかになってきた。これらのことから我々は胎生期からの GC 代謝異常がメタボリックシンドローム発症の潜在的病因となっていると仮説をたて解析をおこなった。

B. 研究方法

1) ストレプトゾトシン投与 (25-35mg/kg) により糖尿病妊娠ラットを作成し、母体・胎仔におけるコルチコステロン (B)・C ペプタイド・グルコースを解析した。また胎盤および胎仔の腎臓における 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 型 (11HSD2) の遺伝子発現を解析した。

2) 1) と同様な方法で作成した糖尿病妊娠ラットから出生した仔について出生

体重を測定、生後 8 週目と 12 週目に血圧測定、10 週目に OGTT を試行した。生後 12 週目に血中 B・レプチンを測定、リアルタイム PCR 法にて脂肪組織・肝臓における 11HSD1 の遺伝子発現の解析を行った。

(倫理面への配慮)

動物実験は浜松医科大学の倫理規定に基づき施行した。動物に対しては可能なかぎり麻酔等を用いて苦痛を少なくして実験を進めた。

C. 研究結果

1) 糖尿病母体および妊娠 20 日の胎仔では血中グルコースは増加し、C ペプタイドは低下していた (図 1)。糖尿病母体では血中 B は低下していたが胎仔では正常対照と同程度であった (図 2)。胎盤および胎仔腎臓における 11HSD2 遺伝子発現は低下していた (図 3)。

2) 母体の糖尿病状態が軽度 (血糖 200mg/dl 以下) な場合は出生体重は過体

重傾向であり生後 10 週目の OGTT にてインスリン分泌過剰を示した (図 4)。血圧は糖尿病母体より出生した仔は正常対照群に比べ高値を示した (表 1)。

生後 12 週目における血中レプチンは糖尿病母体より出生した仔は正常対照群と同様な値を示したが、血中 B は上昇していた (表 2)。

肝臓および内臓脂肪における 11HSD1 の遺伝子発現は糖尿病母体より出生した仔は正常対照群に比べ増加を認めた (図 5)。

D. 考察

糖尿病妊娠ラットでは胎盤および胎仔腎臓における 11HSD2 遺伝子発現は低下しており、このことは胎仔側の GC 作用が増強するように調節がおこなわれていることを示すものであると考えられた。また血中 B は糖尿病母体では正常対照に比べ減少しているにもかかわらず、胎仔では正常対照と同様な値を示した。これらの現象は異常妊娠において胎仔がストレスに曝されることに対する一種の防御反応であると推察された。

糖尿病妊娠ラットより出生した仔は成獣期には耐糖能異常を示し、正常対照群に比べインスリン分泌過剰傾向を認めた。

糖尿病妊娠ラットより出生した仔の血圧は成獣期に上昇する傾向を認めた。これまでの報告でも同様な結果があり (1)、糖尿病妊娠における fetal programming の存在を示唆しているものと思われた。

糖尿病妊娠ラットより出生した仔は成獣期において血中 B は高値を示した。一方血中レプチンには変化を認めなかった。また肝臓、内臓脂肪における 11HSD1 遺伝子発現は上昇していた。

近年 Masuzaki らによる 11HSD1 遺伝子のトランスジェニックマウスにおける

解析にて 11HSD1 の内臓脂肪における活性の増加がメタボリックシンドロームの発症の原因となっていることが示された (2)。また Paterson らは肝臓において 11HSD1 遺伝子を過剰発現する 11HSD1 遺伝子のトランスジェニックマウスにおける検討により肥満は示さないが脂質代謝異常が発症することを示した (3)。これらの結果は内臓脂肪・肝臓における 11HSD1 の活性増加すなわち GC 活性の増加がメタボリックシンドローム発症の病因となっていることを示唆しているものと思われた。我々の結果はこれらの現象を示唆するものであり、さらに胎生期から GC 活性の増加が将来におけるメタボリックシンドローム発症の病因となっていることを示唆した。

E. 結論

胎生期からの GC 活性増加がメタボリックシンドローム発症の病因となることがラットにおける研究にて明らかにされた。今後は人においても同様な現象が存在するかどうかの検討、さらには罹患率の増加が予測される糖尿病妊娠とメタボリックシンドロームの関連および予防に関するメカニズムの解明等が重要な研究課題であると思われる。

(文献)

- (1) Cho NH, Silverman BL, Rizzo TA, Metzger BE Correlations between intrauterine metabolic environment and blood pressure in adolescent offspring of diabetic mothers. *Journal of Pediatrics* 2000 ; 136 : 587 - 592.
- (2) Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H, Morton NM, Mullins JJ, Seckl JR, Flier JS. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science*. 2001 7 ; 294 (5549) : 2166 - 70.

(3) Paterson JM, Morton NM, Fievet C, Kenyon CJ, Holmes MC, Staels B, Seckl JR, Mullins JJ Metabolic syndrome without obesity. Hepatic overexpression of 11 β - hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice. Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America 2004 ; 101 : 7088 - 7093

F. 研究発表

1. 論文発表

Fujisawa Y, Nakagawa Y, Li R, Ohzeki T Streptozotocin - induced diabetes in the pregnant rat reduces 11beta - hydroxysteroid dehydrogenase type2 expression in placenta and fetal kidney. Life Sciences 2004 ; 75 : 2797 - 2805.

2. 学会発表

1. 糖尿病妊娠モデルラットより出生した仔の耐糖能・血圧・体重の変化～母体における糖尿病状態は仔のメタボリックシンドロームを惹起する～

藤澤泰子、中川祐一、李 仁善、斎秀二、中西俊樹、大関武彦 第77回日本内分泌学会学術集会

平成16年6月26日、京都

2. 糖尿病合併妊娠モデルより出生したラットにおける脂肪組織の変化について

藤澤泰子、中川祐一、中西俊樹、斎秀二、大関武彦 第25回日本肥満学会

平成16年9月29日 大阪

3. 糖尿病合併妊娠母体の出生群とその後のメタボリックシンドロームの発症における組織特異的なグルココルチコイド代謝の変化について

藤澤泰子、中川祐一、中西俊樹、斎秀二、大関武彦 第12回日本ステロイドホルモン学会

平成16年11月20日 大阪

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. 糖尿病妊娠ラットの仔における出生後の血圧 (mmHg)

	con	diabetic
8 weeks	126.7 \pm 2.3	133.6 \pm 0.7
12weeks	134.9 \pm 2.0	136.0 \pm 1.8

表2: 糖尿病妊娠ラットより出生した仔の血中コルチコステロンとレプチン

	CON	diabetic
Corticosterone (ng/ml)	596.57 \pm 192.19	697.68 \pm 83.15
Leptin (ng/ml)	0.66 \pm 0.39	1.69 \pm 0.24

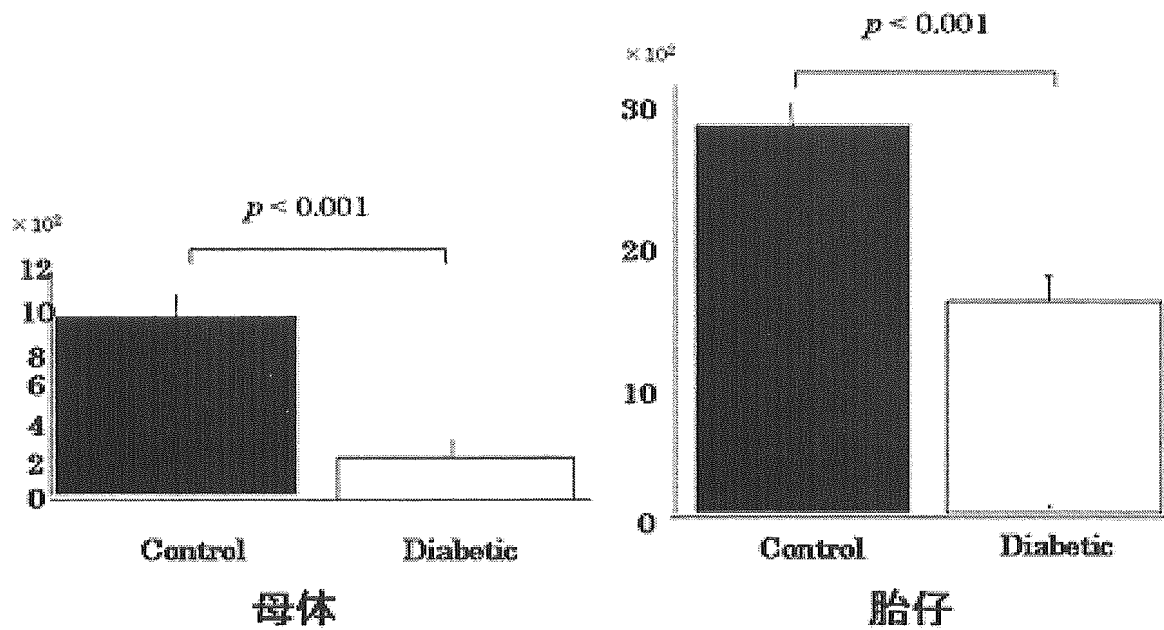


図1: 糖尿病妊娠ラットにおける母体および胎仔のC-ペプチド(pM)

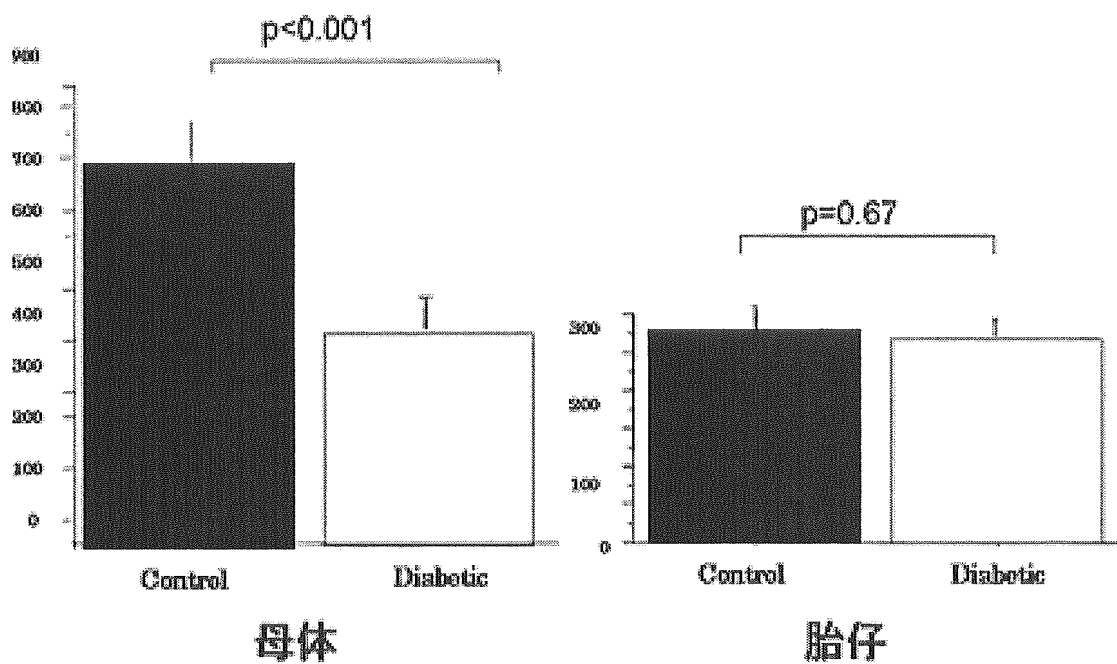


図2: 糖尿病妊娠ラットにおける母体および胎仔のコルチコステロン(ng/ml)

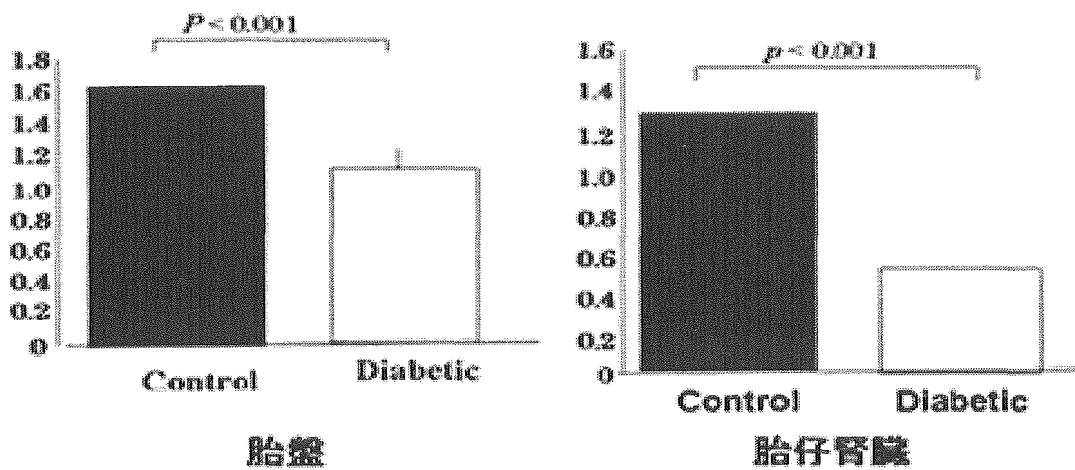


図3: 胎盤および胎仔腎臓における11β-hydroxysteroid dehydrogenase type 2の遺伝子発現

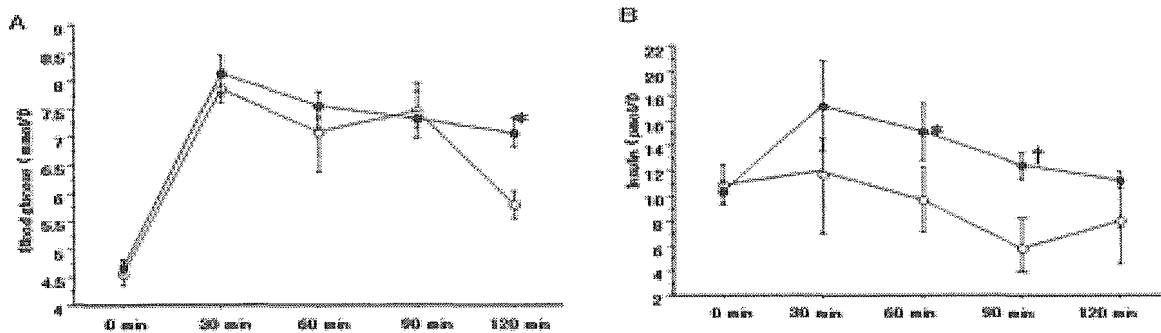


図4: 妊娠糖尿病ラットの仔におけるOGTT
○正常対照 ●妊娠糖尿病ラットの仔(生後10週目)

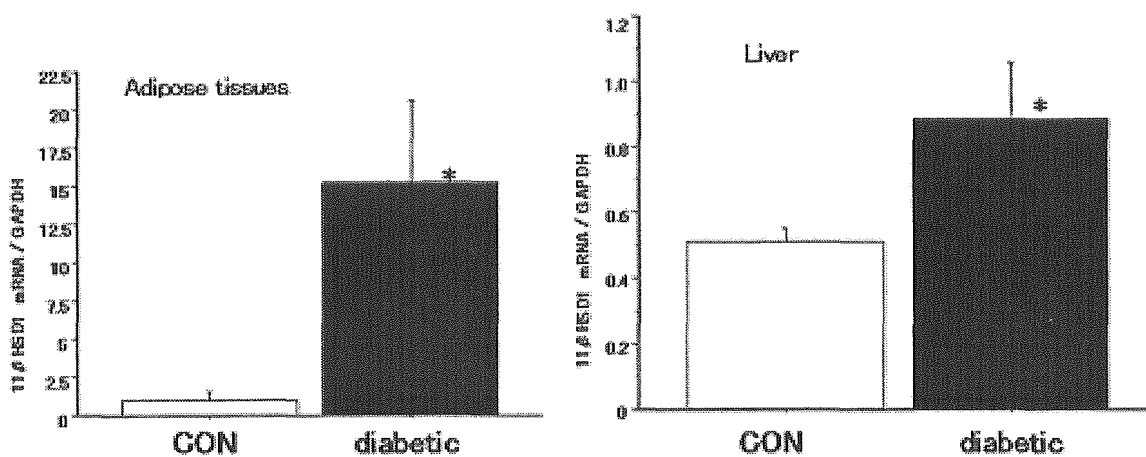


図5: 糖尿病妊娠ラットの仔における内臓脂肪と肝臓における11β-hydroxysteroid dehydrogenase type1遺伝子発現

(5) 副腎偶発腫全国調査

本邦における5年間の継続的副腎偶発腫疫学調査 －最終報告－

一城貴政、上芝 元

東邦大学医学部内科学糖尿病・代謝・内分泌科

研究要旨

副腎偶発腫は副腎疾患の中でも最も多い疾患で、近年の腹部CT、超音波、MRIなどの画像診断の進歩と、人間ドックなどの検診が普及した結果、副腎偶発腫の発見頻度が激増している。しかしながら、詳細な疫学調査およびそれによる診断・治療指針は未だ確立されていない。そこで、平成11年度より本研究班のプロジェクトの一つとして、平成11年度現在の病床数が200床以上の大学病院に調査表を送付し、継続的な疫学調査を施行してきた。今回、5年間のプロジェクトを終えるに当たり、これまでに報告を受けた3,678例の集計結果と共に、本邦における副腎偶発腫の治療・診断指針の一案を示す。

A. 研究目的

近年、本邦でも副腎偶発腫の発見頻度は確実に増加しているが、その詳細な疫学調査や治療指針は未だ確立されていない。よって、当研究班において5年間の継続的な疫学調査を施行し、副腎偶発腫の現状の把握と、診療指針の確立を目的とする。

B. 研究方法

副腎偶発腫を「副腎に腫瘍が、超音波、CT、MRIなどにより偶然に発見された時、それらの腫瘍を総称して副腎偶発腫という（臨床症状のない、糖尿病および高血圧の合併の有無は問わない）」と定義し、平成11年度に、全国の大学病院、200床以上の高度専門医療機関および地域中核病院の1014施設にアンケート形式の調査票を送付し、副腎偶発腫の継続的な全国調査を開始した。初年度に257施設より2576例の報告があったが、その中で症状と一般検査より明らかに副腎偶発腫ではないと考えられた470例を除き、2016例について分析を行った。更に2年

目も同様に、この2016例の追跡調査を実施するとともに、新規症例の報告を受け、新規症例から再度副腎偶発腫ではないと考えられた症例を除き、新規症例を含め325施設より2493例（除外症例なし）、以下同様に3年目には397施設より2875例（うち除外症例11例）、4年目には350施設より3247例（うち除外症例8例）、5年目には395施設より3681例（うち除外症例3例）の報告を受け、最終的に3678例の報告をもとに解析を行った。

病因についての疫学は、手術症例で病理学的検討が行われているものについてはその所見により、また経過観察症例については臨床所見およびホルモンデータより病因を決定した。

副腎偶発腫の経時的観察データは1年以上の経過観察期間があった1311例について解析を行った。

統計学的データは平均±SDで表し、有意差検定はt検定、多重比較検定を伴った分散分析、Mann-Whitney U test、Bonferroni補正Mann-Whitney U testを伴ったKruskal-Wallis test、または X^2

検定を用いた。

C. 研究結果

1. 患者背景

最終的に解析を行った 3678 例の背景は、男性 1662 例 (51.3%)、女性 1512 例 (46.7%)、平均年齢は 58.0 ± 13.0 歳 (0 ~ 92 歳) で、50 歳代後半の症例数が最も多く、性差はなかった。腫瘍側は右 1134 例 (44.4%)、左 1245 例 (48.7%)、両側 176 例 (6.9%) で左右差はなかった。腫瘍の診断法は腹部 CT が 2207 例 (69.7%) で大多数を占め、腹部超音波が 843 例 (26.6%)、MRI が 117 例 (3.7%) であった。平均腫瘍径は 3.0 ± 2.2 cm (0.5 ~ 3.0 cm) であったが、症例数では直径 1.1 ~ 2.0 cm のものが最も多く (34.9%)、次いで直径 2.1 ~ 3.0 cm の症例 (26.5%) であった。

発見の契機としては、無症状でドックなどの検診で発見される症例が 31.6% で最も多く、腹部症状の精査によって発見される症例が 16.2% で次いでいた。副腎癌の症例に限定しても、無症状の症例が 20% で最多であった。

2. 病因

報告を受けた病因を、以下の 14 のカテゴリーに分類した：ホルモン非産生腺腫、subclinical Cushing 症候群を含むコルチゾール産生腺腫、アルドステロン産生腺腫、アンドロゲン産生腺腫、その他腺腫、過形成、癌、褐色細胞腫、骨髄脂肪腫、転移性悪性腫瘍、嚢胞、神経節神経腫、偽腫瘍、不明を含むその他。これらを高頻度順に示すと、ホルモン非産生腺腫が 50.8% と半数以上を占め、コルチゾール産生腺腫 10.5%、褐色細胞腫 8.5%、アルドステロン産生腺腫 5.1% の順であった。副腎腺腫全体では 67.3% に達し、腺腫中ではホルモン非産生腺腫が 75.4%

を占めた。また副腎癌は 50 例で全体の 1.4% を占めていた。

男性症例で検討した場合には、1662 例中ホルモン非産生腺腫は 61.3% でやはり半数以上を占め、褐色細胞腫 9.7%、コルチゾール産生腺腫 6.9% で、アルドステロン産生腺腫 4.5% の順であった。また、副腎癌は 26 例で 1.6% であった。

一方、女性症例で検討した場合、同様にホルモン非産生腺腫が 54.4% と過半数を占めたものの、コルチゾール産生腺腫は 17.5% に達し、褐色細胞腫 9.5%、アルドステロン産生腺腫 7.5% の順で、副腎癌は 23 例 1.5% であった。

よって両者を比較すると、男性に比較してコルチゾールおよびアルドステロン産生腺腫の割合が女性では有意に多かった ($p < 0.0001$)

3. 平均年齢

上記の病因カテゴリー別に平均年齢を比較すると、ホルモン非産生腺腫 60.2 ± 11.8 歳、コルチゾール産生腺腫 55.4 ± 12.4 歳、アルドステロン産生腺腫 52.5 ± 12.9 歳、アンドロゲン産生腺腫 47.6 ± 19.8 歳、その他腺腫 55.8 ± 10.4 歳、過形成 60.4 ± 10.4 歳、副腎癌 58.8 ± 13.3 歳、褐色細胞腫 53.8 ± 14.7 歳、骨髄脂肪腫 56.3 ± 13.6 歳、転移性悪性腫瘍 65.1 ± 10.1 歳、嚢胞 53.5 ± 12.9 歳、神経節神経腫 42.9 ± 17.7 歳、偽腫瘍 52.7 ± 13.9 歳、その他 58.5 ± 14.8 歳であった。

以上より、コルチゾール産生腺腫 ($p < 0.0001$)、アルドステロン産生腺腫 ($p < 0.0001$)、アンドロゲン産生腺腫 ($p < 0.005$) および褐色細胞腫 ($p < 0.0001$)、骨髄脂肪腫 ($p < 0.005$)、嚢胞 ($p < 0.0001$)、神経節神経腫 ($p < 0.0001$) はホルモン非産生腺腫に比べ有意に若年症例が多く、逆に転移性悪性腫瘍は有意

に高齢の症例が多かった ($p < 0.0001$)。一方、副腎癌では明らかな傾向は認められなかった。以上のことより、褐色細胞腫を含むホルモン産生腫瘍はホルモン非産生腺腫より有意に若年発症の症例が多く、転移性悪性腫瘍は有意に高齢発症の症例が多いといえる。

4. 性別

病因カテゴリー別に性差を比較すると、ホルモン非産生腺腫は(男性 54.5%、女性 44.1%)で、以下同様に、コルチゾール産生腺腫(29.6%、68.8%)、アルドステロン産生腺腫(39.4%、60.1%)、アンドロゲン産生腺腫(37.5%、62.5%)、その他の腺腫(29.6%、63.0%)、過形成(57.5%、41.1%)、副腎癌(52.0%、46.0%)、褐色細胞腫(51.6%、45.9%)、骨髓脂肪腫(49.6%、48.0%)、転移性悪性腫瘍(69.1%、29.4%)、嚢胞(50.6%、45.8%)、神経節神経腫(64.3%、35.7%)、偽腫瘍(35.0%、65.0%)、その他(52.9%、43.0%)であった。

以上よりホルモン産生腺腫は女性に多く、過形成、転移性悪性腫瘍、神経節神経腫は男性に多かった。

5. 診断時腫瘍径

病因カテゴリー別に診断時腫瘍径を比較すると、ホルモン非産生腺腫は $2.33 \pm 1.26\text{cm}$ 、コルチゾール産生腺腫 $2.78 \pm 1.42\text{cm}$ 、アルドステロン産生腺腫 $1.91 \pm 0.97\text{cm}$ 、アンドロゲン産生腺腫 $4.66 \pm 4.29\text{cm}$ 、その他腺腫 $3.10 \pm 1.89\text{cm}$ 、過形成 $2.96 \pm 1.65\text{cm}$ 、副腎癌 $8.31 \pm 4.51\text{cm}$ 、褐色細胞腫 $4.54 \pm 2.97\text{cm}$ 、骨髓脂肪腫 $5.00 \pm 2.78\text{cm}$ 、転移性悪性腫瘍 $4.22 \pm 2.79\text{cm}$ 、嚢胞 $3.85 \pm 2.44\text{cm}$ 、神経節神経腫 $5.21 \pm 2.08\text{cm}$ 、偽腫瘍 $4.33 \pm 3.36\text{cm}$ 、その他 $5.20 \pm 3.31\text{cm}$ であった。

以上より、ホルモン非産生腺腫との比

較では、アルドステロン産生腺腫を除く全ての病因が有意に大きく ($p < 0.05$)、アルドステロン産生腺腫は有意に小さい ($p < 0.01$) が、大局的に見るとホルモン非産生腺腫 ($p < 0.0001\%$)、コルチゾール産生腺腫 ($p < 0.0001\%$)、アルドステロン産生腺腫 ($p < 0.0001\%$) では腫瘍径は有意に小さく、副腎癌 ($p < 0.0001\%$)、褐色細胞腫 ($p < 0.001\%$)、骨髓脂肪腫 ($p < 0.0001\%$)、神経節神経腫 ($p < 0.0001\%$) では有意に大きかった。

6. 腫瘍径変化

1年以上の経過観察期間があった1311例の腫瘍径変化を検討すると、997例中33.6%が増大し、23.6%が縮小し、42.8%が無変化でその年間直径増大率は $3.00 \pm 18.94\%$ だった。病因別では、ホルモン非産生腺腫では707例中増大、縮小、無変化症例の割合および年間直径増大率はそれぞれ、34.9%、20.5%、44.6%、 $2.84 \pm 13.66\%$ だった。以下同様に、コルチゾール産生腺腫63例中27.0%、36.5%、36.5%、 $0.43 \pm 12.61\%$ 、アルドステロン産生腺腫18例中11.1%、33.3%、55.6%、 $0.91 \pm 7.09\%$ 、アンドロゲン産生腺腫1例中100%、0%、0%、 $12.5 \pm 0\%$ 、その他腺腫3例中33.3%、66.7%、0%、データなし、過形成31例中25.8%、35.5%、38.7%、 $0.35 \pm 15.62\%$ 、副腎癌6例中50%、0%、50% $5.41 \pm 11.35\%$ 、褐色細胞腫26例中46.2%、19.2%、34.6%、 $0.16 \pm 12.03\%$ 、骨髓脂肪腫33例中42.4%、27.3%、30.3%、 $0.53 \pm 10.72\%$ 、転移性悪性腫瘍26例中73.1%、7.7%、19.2%、 $40.84 \pm 76.77\%$ 、嚢胞28例中32.1%、32.1%、35.7%、 $4.77 \pm 33.62\%$ 、神経節神経腫2例中50%、0%、50%、 $8.33 \pm 14.43\%$ 、偽腫瘍1例中0%、100%、0%、データ

なし、その他 79 例中 32.9%、27.8%、39.2%、 $0.06 \pm 11.72\%$ であった。

以上より、年間直径増大率をホルモン非産生腺腫と比較すると、転移性悪性腫瘍のみ有意に大きな増大率を示した ($p < 0.0001$)。

7. 腫瘍径カットオフ値による癌の鑑別

副腎偶発腫から副腎癌を鑑別する際の様々な腫瘍径カットオフ値を 1cm 単位で区切り、それぞれのカットオフ値における感度、特異度、陽性適中率および陰性適中率を検討した、これら感度と特異度を表す曲線は腫瘍径が 3.7cm の点で交差し、スクリーニング的立場から感度を優先すべきであると考慮すると、カットオフ値を 3cm とするのが適切と考えられた。その場合の陽性または陰性適中率はそれぞれ、3.9%、99.7%となり、腫瘍径が 3cm 以上の副腎偶発腫の約 4%が副腎癌で、腫瘍径がそれ未満の場合は 99.7%の確率で副腎癌を否定できると考えられる。

8. 各ホルモン産生腫瘍および副腎癌の内分泌学的検討

コルチゾール産生腺腫とホルモン非産生腺腫を内分泌学的に比較すると、血清コルチゾールはそれぞれ $16.3 \pm 8.60 \mu\text{g/dl}$ 、 $13.2 \pm 6.67 \mu\text{g/dl}$ 、血漿 ACTH は $17.4 \pm 21.6\text{pg/ml}$ 、 $26.1 \pm 20.4\text{pg/ml}$ 、コルチゾール日内変動の異常を示す症例は 70.6%、9.3%、1mg デキサメサゾン抑制試験抑制欠如症例は 64.9%、6.3%、CRH 刺激試験低反応症例は 34.2%、6.1%で、いずれの検査でもコルチゾール産生腺腫で有意に異常が認められた (全て $p < 0.0001\%$)。

アルドステロン産生腺腫とホルモン非産生腺腫の比較では、血漿レニン活性はそれぞれ $0.40 \pm 0.60\text{ng/ml/hr}$ 、 $2.00 \pm 5.10\text{ng/ml/hr}$ ($p < 0.0005\%$)、血清ア

ルドステロンは $275.3 \pm 230.9\text{pg/ml}$ 、 $76.5 \pm 61.7\text{pg/ml}$ ($p < 0.0001\%$)、血清 K は $3.3 \pm 0.7\text{mEq/L}$ 、 $4.1 \pm 0.4\text{mEq/L}$ ($p < 0.0001\%$)、血清アルドステロン-血漿レニン活性比は 195.21 ± 254.23 、 15.54 ± 30.90 ($p < 0.0001\%$)で、いずれの検査でもアルドステロン産生腺腫で有意な異常が認められた。

褐色細胞腫とホルモン非産生腺腫の比較では、血漿アドレナリンがそれぞれ $0.816 \pm 3.957\text{ng/ml}$ 、 $0.039 \pm 0.049\text{ng/ml}$ 、血漿ノルアドレナリンが $2.637 \pm 9.358\text{ng/ml}$ 、 $0.354 \pm 0.212\text{ng/ml}$ 、尿中アドレナリンが $150.3 \pm 356.2 \mu\text{g/day}$ 、 $12.3 \pm 19.9 \mu\text{g/day}$ 、尿中ノルアドレナリンが $598 \pm 964 \mu\text{g/day}$ 、 $136 \pm 359 \mu\text{g/day}$ であった。いずれの検査でも褐色細胞腫で有意に高値であった (全て $p < 0.0001\%$)。

副腎癌とホルモン非産生腺腫の比較では、血清コルチゾールが $14.9 \pm 5.7 \mu\text{g/dl}$ 、 $13.2 \pm 7.6 \mu\text{g/dl}$ 、血清アルドステロンが $80.1 \pm 46.9\text{pg/ml}$ 、 $80.6 \pm 63.4\text{pg/ml}$ 、血清 DHEA-S が $6746.1 \pm 20148.4\text{ng/ml}$ 、 $783.2 \pm 710.0\text{ng/ml}$ 、尿中 17-OHCS が $11.92 \pm 21.51\text{mg/day}$ 、 $6.44 \pm 4.33\text{mg/day}$ 、尿中 17-KS が $16.66 \pm 19.73\text{mg/day}$ 、 $5.46 \pm 3.14\text{mg/day}$ であった。よって、血清 DHEA-S、尿中 17-OHCS および尿中 17-KS は副腎癌で有意に高値を示した ($p < 0.0001\%$)。

9. 手術率

両側または片側の副腎摘除術や腫瘍切除術など外科的処置を受けた症例は 1600 例 (43.5%) であった。各病因別に検討すると、ホルモン非産生腺腫 25.3%、コルチゾール産生腺腫 68.6%、アルドステロン産生腺腫 72.9%、アンドロゲン産生腺腫 87.5%、その他腺腫 55.6%、過形

成 59.6%、副腎癌 70.0%、褐色細胞腫 85.4%、骨髄脂肪腫 63.2%、転移性悪性腫瘍 41.2%、嚢胞 44.6%、神経節神経腫 96.4%、偽腫瘍 40.0%、その他 32.9%であった。

以上より、ホルモン非産生腺腫、転移性悪性腫瘍、嚢胞、偽腫瘍、その他以外は過半数が外科的治療を受けていることが示された。

D. 考察

諸外国の報告によると、一般に臨床的に診断されたホルモン産生性副腎腫瘍は非常に稀であるが、非機能性副腎腫瘍は 30 人に 1 人が有しており、剖検例の検討では多いもので 32% の症例に副腎腫瘍が見つかったと報告されている。さらに腹部 CT では 0.6 ~ 5.0% の症例に副腎腫瘍が見つまっている。また、年齢別に見た副腎偶発腫瘍の有病率は加齢と共に増加している。

今回の我々の集計による患者背景は、副腎偶発腫の平均年齢は 58.1 歳で、性差はなく、また腫瘍側は左右ほぼ同等で、腫瘍径の平均は 3.0cm で既報のものとはほぼ同等であった。診断法では、CT での発見が 7 割を占め、これは本邦では比較的 CT が普及していることと、副腎描出には超音波より CT の方が手技的に簡便であるためと考えられる。

副腎偶発腫の中で、最も鑑別の重要な疾患は副腎癌である。一般人口における発症率は 10 万人に 3 人にすぎないが、我々の統計では副腎偶発腫に占める割合は 1000 人に 14 人を占め、副腎偶発腫に占める副腎癌の割合は一般人口に占める割合の 5000 倍となっている。また、我々の統計では、ホルモン非産生腺腫が全副腎偶発腫の半数以上を占め、腺腫全体では 67.3% におよび、コルチゾール産生腺

腫 10.5%、褐色細胞腫 8.5%、アルドステロン産生腺腫 5.1% の順であった。また、男性ではホルモン非産生腺腫、褐色細胞腫、コルチゾール産生腺腫の順で多かったが、女性ではホルモン非産生腺腫、コルチゾール産生腺腫、褐色細胞腫の順であった。各病因での性差を検討すると、各ホルモン産生腺腫は 6 割以上が女性で、一方、転移性悪性腫瘍および神経節神経腫は 6 割以上が男性例であった。これはホルモン産生腺腫では女性の方が臨床症状が出やすい為に発見されやすいことが一因と考えられ、また悪性腫瘍は比較的男性に多いという潜在的性差が転移性悪性腫瘍が男性に多いことに影響していると考えられる。また各病因での年齢分布をみると、ホルモン非産生腺腫に比較して、褐色細胞腫を含むホルモン産生腫瘍はより若年、転移性悪性腫瘍はより高齢で発見される傾向があり、臨床症状が出やすいものほど若年で発見され、また悪性腫瘍は高齢者に多いことを反映していると考えられる。

各病因の診断時腫瘍径の比較では、各腺腫は有意に小さく、副腎癌、副腎髓質腫瘍および骨髄脂肪腫は有意に大きかった。よって大きな副腎偶発腫の場合、副腎癌をより積極的に疑う必要があると考えられる。そこで腫瘍の大きさにより副腎腫瘍の良悪性の鑑別を行うための腫瘍径のカットオフ値を検討すると、感度および特異度から 3cm とするのが最適と考えられ、その場合の陽性・陰性適中率は 3.9% および 99.7% で 3cm 以上の腫瘍の約 4% が副腎癌で、3cm 未満の腫瘍の 99% 以上が副腎癌ではないかと結論づけられる。しかしながら、実際に手術適応を決定するには、腫瘍径が 1cm の副腎癌も報告されており、わずかであっても副腎癌の可能性が存在するのであれば、

悪性疾患である以上早期治療は絶対条件であり、積極的に副腎摘出を行うことは必ずしも間違いではない。画像所見、内分泌学的データなども含め総合的に判断する必要がある。

1年以上の観察期間があった1311例の腫瘍径変化の検討では、1例しかないアンドロゲン産生腺腫を除き、副腎癌、褐色細胞腫、骨髄脂肪腫、転移性悪性腫瘍および神経節神経腫では35%以上の症例で増大している。このことから、骨髄脂肪腫および神経節神経腫は必ずしも手術適応ではないが、増大傾向を示す腫瘍は積極的に外科的治療を検討する必要があると考える。

コルチゾール産生腺腫、アルドステロン産生腺腫、褐色細胞腫および副腎癌とホルモン非産生腺腫との内分泌学的比較において、これまで各病因の臨床診断として有用とされていた検査法全てが今回の解析でも有意差をもって異常と診断され、これら検査の有用性が副腎偶発腫においても再確認された。

一般に、ホルモン産生腫瘍、増大傾向を示す腫瘍および悪性が疑われる腫瘍が手術適応となるが、今回の調査でもホルモン非産生腺腫、転移性悪性腫瘍、嚢胞、偽腫瘍以外は過半数が外科的治療を受けていた。ホルモン非産生腺腫は25.3%と最も低い手術率であったが、必ずしも手術適応のない骨髄脂肪腫および神経節神経腫は6割以上の症例で外科的治療が行われており、これはこれら2病因では約半数の症例で増大傾向を示し、その割合が高いことを反映していると考えられた。

E. 結論

これまでの5年間の継続調査を元に解析を行い、本邦における副腎偶発腫の実

態を報告すると共に、本プロジェクトの目的であった診療指針の一案を示す(表1、図1)。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 上芝 元、薬師寺史厚、宮地幸隆：副腎偶発腫の疫学；厚生労働省特定疾患対策研究事業副腎ホルモン産生異常に関する研究班平成12年度報告書、2001. 5
- 2) 一城貴政、上芝 元、薬師寺史厚、宮地幸隆：副腎偶発腫の疫学；厚生労働省特定疾患対策研究事業副腎ホルモン産生異常に関する研究班平成13年度報告書、2002. 5
- 3) 一城貴政、薬師寺史厚、上芝 元、宮地幸隆：日本における副腎偶発腫の疫学調査－2年間の調査結果報告書－、ホルモンと臨床、51(春季増刊号)：147－154、2003. 3
- 4) 一城貴政、山本奈津子、上芝 元、宮地幸隆：副腎偶発腫の疫学；厚生労働省特定疾患対策研究事業副腎ホルモン産生異常に関する研究班平成14年度報告書、2003. 4
- 5) 一城貴政、山本奈津子、宮地幸隆：高齢期に見られる incidentaloma 対策－副腎腫瘍－、総合臨床 52(2)：361－370、2003
- 6) 一城貴政、本邦における3年間の継続的副腎偶発腫疫学調査、Medical Tribune：2003
- 7) 一城貴政、山本奈津子、上芝 元、宮地幸隆、副腎偶発腫瘍、副腎偶発腫瘍の疫学、ホルモンと臨床、52(1)：43－53、2004. 1
- 8) 一城貴政、山本奈津子、上芝 元、宮地幸隆、Adrenal Incidentaloma in Japan、ホルモンと臨床、52(春季増刊号)、2004. 3
- 9) 上芝 元、一城貴政、宮地幸隆：副腎偶発腫の疫学；厚生労働省特定疾患対策研究事業副腎ホルモン産生異常に関する研究班平成15年度報告書、2004. 5

2. 学会発表

- 1) 一城貴政、薬師寺史厚、上芝 元、宮地幸隆：日本における副腎偶発腫瘍の疫学と予後；第9回ステロイドホルモン学会、東京、2001. 11
- 2) 一城貴政、薬師寺史厚、上芝 元、宮地幸隆：日本における副腎偶発腫瘍の疫学と予後；厚生労働省特定疾患対策研究事業副腎ホルモン産生異常に関する研究班平成13年度研究報告会、東京、2001. 11

- 3) Miyachi Y, Ichijo T, Yakushiji F, Ueshiba H;
A Survey of Adrenal Incidentaloma in
Japan; NIH Consensus Conference, 2002. 2
- 4) 一城貴政、薬師寺史厚、上芝 元、宮地幸
隆：日本における副腎偶発腫の疫学と予後、
第9回日本ステロイドホルモン学会、東京、
2001
- 5) T. Ichijo, F. Yakushiji, H. Ueshiba, Y. Miyachi
: A survey of adrenal incidentaloma in Japan
(oral) . 83rd Annual Meeting of
Endocrinology, San Francisco CA USA 2002.
6
- 6) 一城貴政、山本奈津子、薬師寺史厚、上芝
元、宮地幸隆：副腎偶発腫の長期疫学調査集
計報告。厚生科学研究費補助金特定疾患対
策研究事業－副腎ホルモン産生異常に関す
る研究班－平成14年度研究報告会、東京、
2002. 11
- 7) 一城貴政、山本奈津子、薬師寺史厚、上芝
元、宮地幸隆：日本における3年間の副腎偶
発腫長期疫学調査、第13回臨床内分泌代謝
Update、東京、2003. 3
- 8) 上芝 元、一城貴政、山本奈津子、宮地幸
隆：副腎偶発腫の長期疫学調査集計報告。厚
生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業
－副腎ホルモン産生異常に関する研究班－
平成15年度研究報告会、東京、2004. 1
- 9) 一城貴政、山本奈津子、上芝 元：副腎偶
発腫の長期疫学調査集計報告。厚生科学研究
費補助金特定疾患対策研究事業－副腎ホル
モン産生異常に関する研究班－平成16年度
研究報告会、東京、2005. 1

G. 知的所有権の取得状況

なし

表 1. 診療指針案

副腎偶発腫の診断指針は Cost-effectiveness を十分考慮しつつ、それぞれの患者の全身状態、腫瘍の画像的特徴、年齢などを考慮して個別に適宜適応すべきである。良性の副腎腺腫は加齢現象の一つであり、若年の副腎腫瘍の存在は他の疾患の可能性を示唆するものである。よって、50歳以下の若年者においてはより積極的なアプローチが必要である。外科的治療の適応がある場合は、内視鏡的摘出術が第一選択となる。

1. まず、詳細な病歴と理学的所見により、ホルモン産生性腫瘍や悪性腫瘍の転移などのわずかな兆候を読みとる。
2. 次に全患者に、スクリーニングとして以下の検査を施行しホルモン産生性腫瘍を除外する。
 - (ア) Overnight 1 mg Dexamethasone 抑制試験によるコルチゾール産生腺腫の除外
翌朝血清コルチゾールが $3 \mu\text{g/dl}$ 以上の場合、Subclinical Cushing 症候群を含むコルチゾール産生腺腫を疑う。
 - (イ) 24時間尿中 Catecholamine, VMA または Metanephrine 測定による褐色細胞腫の除外
 - (ウ) 血清 K 値および立位血清 Aldosterone-PRA 比によるアルドステロン産生腺腫の除外
血清 K が 3.5mEq/L 未満または午前立位血清 Aldosterone-PRA 比 20 以上の場合、アルドステロン産生腺腫を疑う。
 - (エ) 血清 DHEA-S 測定によるアンドロゲン産生性の腺腫および副腎癌の除外
3. ホルモン産生腺腫が強く疑われる場合は、内視鏡的副腎摘出術を含む外科的治療を検討する。
4. 明らかなホルモン産生性が認められない場合も、高血圧、肥満、糖尿病、または骨粗鬆症といったコルチゾール産生過多に伴う症状が見られる場合には、外科的治療を検討する。
5. コルチゾール産生腺腫および Subclinical Cushing 症候群に対する外科的治療は、健側副腎萎縮の可能性から術中術後の適切なグルココルチコイド補充療法を検討する。
6. 褐色細胞腫が疑われる症例においては、正常血圧例であっても $\alpha 1$ -adrenergic antagonists (Prazosin, Doxazosin など) を術前から投与し、術中術後の急速な血圧上昇を予防する。
7. 臨床的にホルモン産生性が認められない場合でも、CT などの画像検査によって、以下の特徴から悪性 (副腎癌) が疑われる場合は、外科的治療を検討する。
 - (ア) 直径 3 cm 以上
 - (イ) 腫瘍の境界が不鮮明
 - (ウ) 不均一な内部構造
 - (エ) 通常 CT における CT 値が 20 以上
8. 臨床的にホルモン産生性が認められない場合でも、副腎シンチグラフィーでの左右副腎の不均等な取込みがみられる場合は、外科的治療を検討する。
 - (ア) 腫瘍側の取込み増強と健側の抑制 (Concordant) — コルチゾール産生腫瘍の疑い
 - (イ) 腫瘍側の取込み低下 (Discordant) — 副腎癌や骨髄脂肪腫など
9. 外科的治療の決定に際し、患者の年齢、全身状態、不安などを考慮する。
10. 直径 3 cm 未満でホルモン産生性が認められない場合、定期的な内分泌学および画像診断による経過観察を行う。
 - (ア) 診断初年度は CT などによる画像診断を、 3 、 6 、 12 ヶ月で行い、それ以降は毎年 1 回施行する。
 - (イ) 内分泌学的検査は、診断初年度は 6 、 12 ヶ月で行い、それ以降は毎年 1 回施行する。
 - (ウ) 通常 CT、造影 CT、または chemical shift MRI にて腫瘍が脂肪に富み、造影されない腫瘍は、経過観察の必要性はない。

経過観察中に、直径 1 cm 以上の腫瘍の増大やホルモン産生性が認められた場合は、外科的治療を検討する。10年間経過観察にても、直径 3 cm 未満でホルモン産生性がなく、腫瘍の増大傾向も認められない症例は、それ以上の経過観察の必要性はない。

外科的治療

腫瘍の画像的特徴と臨床状態を検討した上で、ホルモン産生性腫瘍、直径 3 cm を超える腫瘍、有意に増大傾向を示す腫瘍については、副腎摘除術を検討すべきである。副腎領域のほとんどの組織は内視鏡にて切除可能であることから、良性副腎腫瘍で外科的治療が必要な場合は、最少の侵襲である内視鏡的副腎摘出術が第一選択とされるべきである。

副腎偶発腫診断・治療指針案

2005年2月9日

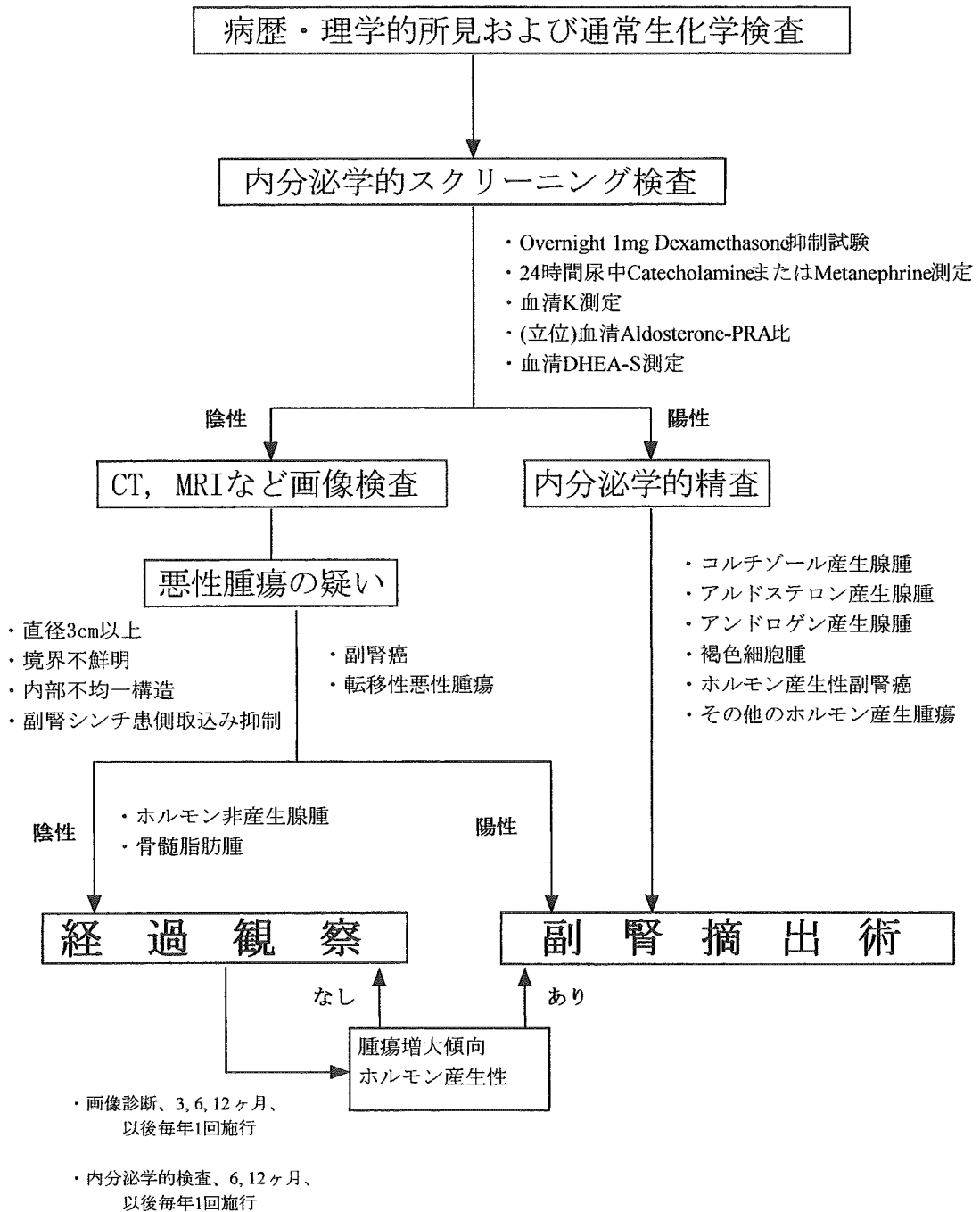


図1. 治療指針フローチャート案

Ⅲ 研究成果の刊行に関する一覧表