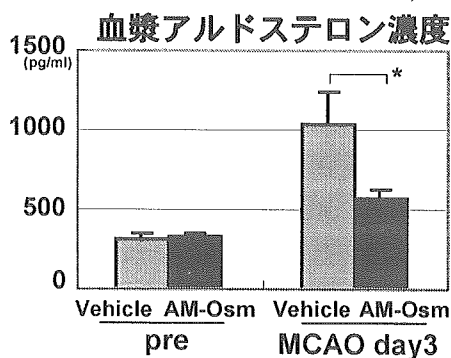


外因性AM投与による脳梗塞後アルドステロン濃度上昇の抑制

AM-Osm: AM60ng/hを浸透圧ポンプにて腹腔内投与, P<0.05 n=10



D 考察

脳梗塞後に血中アルドステロン濃度が上昇したが、その機序としては、虚血に伴い脳内での産生が亢進した可能性と、虚血後の飲水不良による脱水の影響が考えられた。

スピロラクトン投与でアルドステロンの作用を抑制すると、虚血脳のアポトーシスが減少し梗塞域が縮小した。したがって脳梗塞に伴い増加したアルドステロンは虚血脳においてアポトーシスを惹起して、脳虚血障害を増悪させる可能性が考えられた。今後、神経細胞でのミネラルコルチコイドレセプターの発現と、アルドステロンの神経細胞への直接作用につき検討する予定である。

AMもスピロラクトンと同様に、虚血脳のアポトーシスを抑制し梗塞域を縮小した。また我々のこれまでの検討では、AMが神経細胞に直接作用し、抗アポトーシス作用を発揮することを明らかにしている。さらに本研究では、AMが脳梗塞後のアルドステロン濃度の上昇を抑制することが示されたので、AMの脳保護作用におけるアルドステロン拮抗の意義に関して、今後より詳細に検討を進める予定である。

E 結論

アルドステロンの作用に拮抗する薬剤は、虚血脳のアポトーシスを抑制し、脳卒中、脳血管性痴呆、血管性パーキンソン病などの脳虚血障害に治療効果を発揮する可能性が示唆された。

F 健康危険情報

特になし

G 発表

1. 論文発表

Miyashita K et al. The Neuroprotective and Vasculo-Neuro-Regenerative Roles of Adrenomedullin in Ischemic Brain and Its Therapeutic Potential. *Endocrinology* (2005) Online published.

2. 学会発表

- 1) 第4回日本再生医療学会総会（2005年3月大阪）アドレノメデュリンの虚血脳における血管-神経再生作用の検討
- 2) 第68回日本内分泌学会（2005年7月東京）虚血脳におけるアドレノメデュリンによる血管-神経再生機序の検討
- 3) 第102回日本内科学会（2005年7月大阪）アドレノメデュリンの脳梗塞に対する血管-神経再生治療への応用の検討
- 4) 第42回日本臨床分子医学会（2005年7月京都）アドレノメデュリンの血管-神経再生作用と虚血脳再生医療への応用

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

アルドステロン産生腺腫における

組織レニン・アンジオテンシン系の病態生理学的役割

武田 仁勇、織田 展成、米田 隆
金沢大学医学部附属病院内科(血管分子遺伝学)

【緒言】

我々は局所におけるレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系(RAAS)が循環血中のRAAS系とは独立して高血圧の病因や心、血管系疾患に関与していることを報告してきたが^{1), 2)}、副腎内レニン・アンジオテンシン系(RAS)も循環血中RASとは独立して、アルドステロン(aldo)の分泌や高血圧などの病態に重要な役割を果たしていることが報告されている³⁾。原発性aldo症は高血圧患者の5-10%を占め、血圧の程度に比して心、腎血管系の合併症が進行しやすく臨床的に重要な疾患であるが、その病因は未だ明らかではない。原発性aldo症はaldo産生腺腫(APA)と特発性aldo症に大別され、APAにおけるaldo分泌にはアンジオテンシンII(AngII)反応性と不応性があるが、その理由はあきらかではない。APAにおける腫瘍内RASの病態生理学的役割を検討するために、1) APA組織における各RAS因子mRNAの発現を測定し、クッシング腺腫や非機能性副腎腺腫、正常副腎組織と比較検討した。2) APA組織におけるaldo分泌調節を検討するために、フロセミド立位試験にて血漿aldoの反応性を検討し、増加群(Ang II反応群)と非増加群(Ang II不応群)に分け、各組織におけるRAS及びステロイドホルモン分泌調節因子について検討した。

【研究方法】

手術により診断が確定したAPA16例(血圧, $165 \pm 6/100 \pm 3$ mmHg; 血清K, 2.7 ± 0.1 mmol/L; p-aldo, 958 ± 106 pmol/L; PRA, 0.49 ± 0.16 ng/ml/hr)を対象とした。クッシング腺腫(CS)、非機能性副腎腺腫(NF)は血、尿中ステロイドホルモン測定、デキサメサゾン負荷試験等より診断した。またAPA患者においてAng II刺激試験であるフロセミド80mg経口投与+2時間立位試験を施行しその前後でp-aldo, PRAを測定した。APA, CS, NF及び正常副腎組織(AT)からRNAを抽出し、RAS因子であるレニン、アンジオテンシノーゲン(Antgen)、I型Ang IIレセプター(AT1R)、II型Ang IIレセ

プター(AT2R)及びaldo合成酵素遺伝子CYP11B2, コルチゾール合成酵素遺伝子CYP11B1の各mRNAをそれぞれ特異的なプライマーを作製し、Real time PCR法にて検討した。

【結果】

Fig.1にAPAにおけるAng II刺激試験によるp-aldoの反応性を示す。Ang II刺激によりp-aldoの増加を示した群をAng II反応群(AT-R)、不変または減少した群をAng II非反応群(AT-NR)とした。Table 1にAT-R群とAT-NR群の臨床データを示す。2群間において年齢、血清K, 血圧、基礎p-aldo, PRAには有意の差を認めなかった。APA, CS, NF, ATにおいて各RAS因子mRNA, CYP11B1の発現には

差を認めなかったが、CYP11B2 mRNAはAPAに老いて有意に高値であった ($p < 0.05$)。Fig. 2にAT-R群、AT-NR群における腺腫内レニン、Antogen, CYP11B1, CYP11B2 mRNAの発現結果を示す。2群間において各RAS因子の発現には有意の差を認めなかった。Fig. 3に2群間のAT1R, AT2R mRNAの発現の結果を示す。AT1R mRNAは2群間で有意の差を認めなかったが、AT2R mRNAはAT-R群で有意に高値を示した ($p < 0.05$)。

【考案】

APAにおいて腺腫内CYP11B2 mRNAがCS、NFやATに比して増加していたが、APAにおけるaldo過剰産生は主としてaldo合成酵素活性の亢進によると考えられる⁴⁾。正常副腎ではaldoの分泌調節は主としてAng IIとカリウムによる。従来臨床的にAPAではaldoの分泌はAng II不応性が多く、IHAではAng II反応性であり、両者の鑑別に有用であると言われてきた⁵⁾。しかしながらAPAにおけるAng II不応性の原因は不明であった。今回我々の検討ではAng II反応性のAPAも半数に見られ、従来の頻度とは異なる結果であった。正常副腎ではAng IIの作用はAT1Rを介して行われる事が、培養実験などで明らかにされているが⁶⁾、AT2Rも心、血管系に比べると副腎ではその発現量が多く、何らかの生理学的役割を果たしていることが考えられる。事実AT1Rノックアウトマウスでは、aldoの分泌異常は観察されず⁷⁾、AT1R以外のレセプターがAng IIによる刺激を介在している可能性が考えられるが、未だ明らかではない。田辺らは⁸⁾APAにおけるaldo分泌にAT2Rが一部関与していることを報告している。今回我々の成績ではAng II反応性APAではAT2R mRNAの発現が増加しており、AT2Rを介するaldoの過剰分泌が想定さ

れた。しかし、AT2R以降のシグナルなど不明な点が多くさらなる検討が必要である。

【結語】

APAにおけるaldo分泌には副腎内RASの関与は少ないものと考えられた。しかしAPAにおけるaldo産生過剰の機序に一部AT2Rが関与している可能性が示唆された。

【文献】

- 1) Takeda Y. Vascular synthesis of aldosterone: role in hypertension. *Mol Cell Endocrinol* 217, 75-79. 2004
- 2) Takeda Y. Pleiotropic actions of aldosterone and the effects of eplerenone, a selective mineralocorticoid receptor antagonist. *Hypertens Res* 27, 781-789. 2004
- 3) Endemann DH, Wolf K, Boeger CA, *et al*: Adrenal aldosterone biosynthesis is elevated in a model of chronic renal failure—role of local adrenal rennin-angiotensin system. *Nephron Physiol* 97, 37-44. 2004
- 4) Takeda Y, Furukawa K, Inaba S, Miyamori I, Mabuchi H: Genetic analysis of aldosterone synthase in patients with idiopathic hyperaldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 84, 1633-1637. 1999
- 5) Young WF: Minireview: primary aldosteronism—changing concepts in diagnosis and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 144, 2208-2213. 2003
- 6) Takeda Y, Usukura M, Yoneda T *et al*:

The expression of messenger RNA for
ADP-ribosyl cyclase in
aldosterone-producing adenomas.

Clin Endocrinol 62, 504-508. 2005

7) Chen X, Li W, Yoshida H, et al.
Targeting deletion of angiotensin
1B receptor gene in the mouse.

Am J Physiol 272, F299-F304. 1997

8) Tanabe A, Naruse M, Arai K, *et. al*:
Gene expression and roles of
angiotensin II type 1 and type 2
receptors in human adrenals.

Horm Metab Res 30, 490-495. 1998

Table 1. The clinical and hormonal data of AII-R APA and AII-U APA

	AII-R APA (n=8)	AII-U APA (n=8)
Age (yr)	45.1 ± 4.5	46.8 ± 4.5
Male / Female	3 / 5	3 / 5
Systolic BP (mmHg)	164.0 ± 9.7	167.0 ± 8.2
Diastole BP (mmHg)	99.5 ± 4.3	101.6 ± 4.4
s-K (mmol/L)	2.8 ± 0.1	2.6 ± 0.3
PRA (ng/ml/hr)	0.65 ± 0.30	0.30 ± 0.05
PAC (pmol/ml)	1041.2 ± 183.4	875.0 ± 108.9

Data are the mean ± SEM. AII-R APA, Angiotensin II responsible aldosterone producing adenoma;

AII-U APA, Angiotensin II unresponsible aldosterone producing adenoma; BP, blood-pressure;

s-K, serum potassium; PRA, plasma renin activity; PAC plasma aldosterone concentration

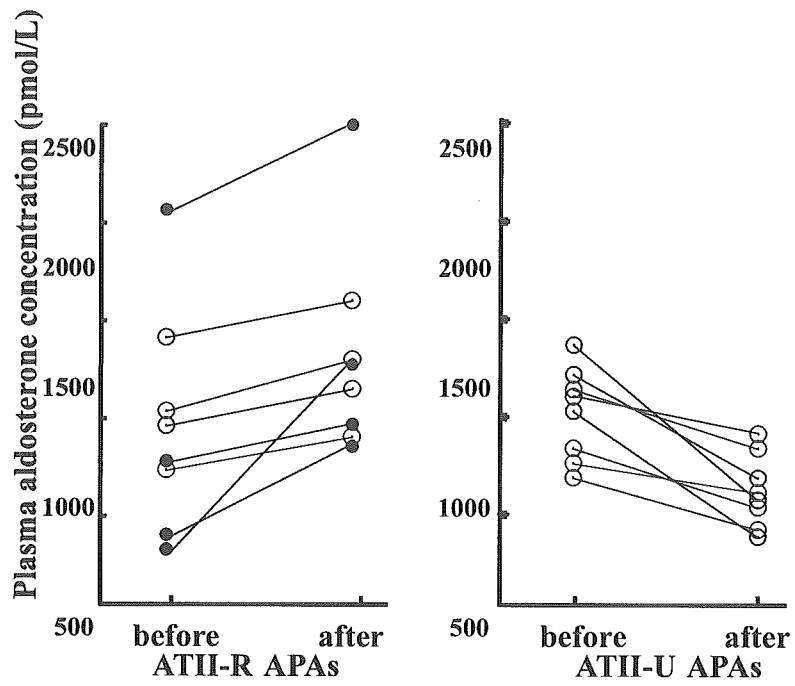


Figure 1. The data of plasma aldosterone concentration (p-ald) in the upright test or upright with furosemide administration test. 8 patients were categorized as angiotensin II-responsive APA (AII-R APAs) because of an increase of p-ald, the other 8 patients were categorized as angiotensin II-unresponsive APAs (AII-U APAs) because of a decrease of PAC after the 4h postural stimulation test and/or the furosemide plus upright posture test.

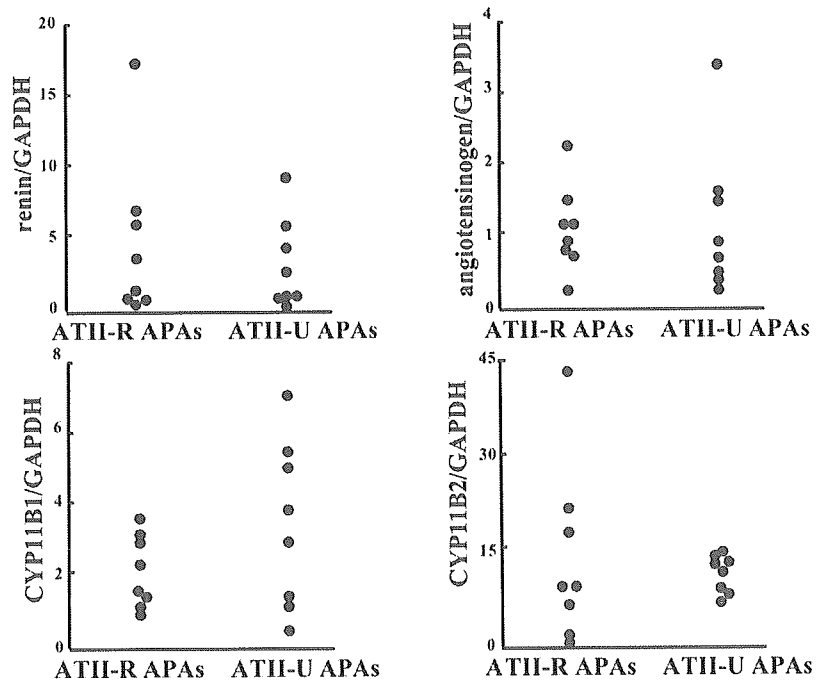


Figure 2. No significant differences of levels of mRNAs for renin, angiotensinogen, CYP11B1, CYP11B2 were seen in ATII-R APAs and ATII-U APAs. ATII-R APAs, angiotensin II-responsive aldosterone-producing adenoma; ATII-U APAs, angiotensin II-unresponsive APAs.

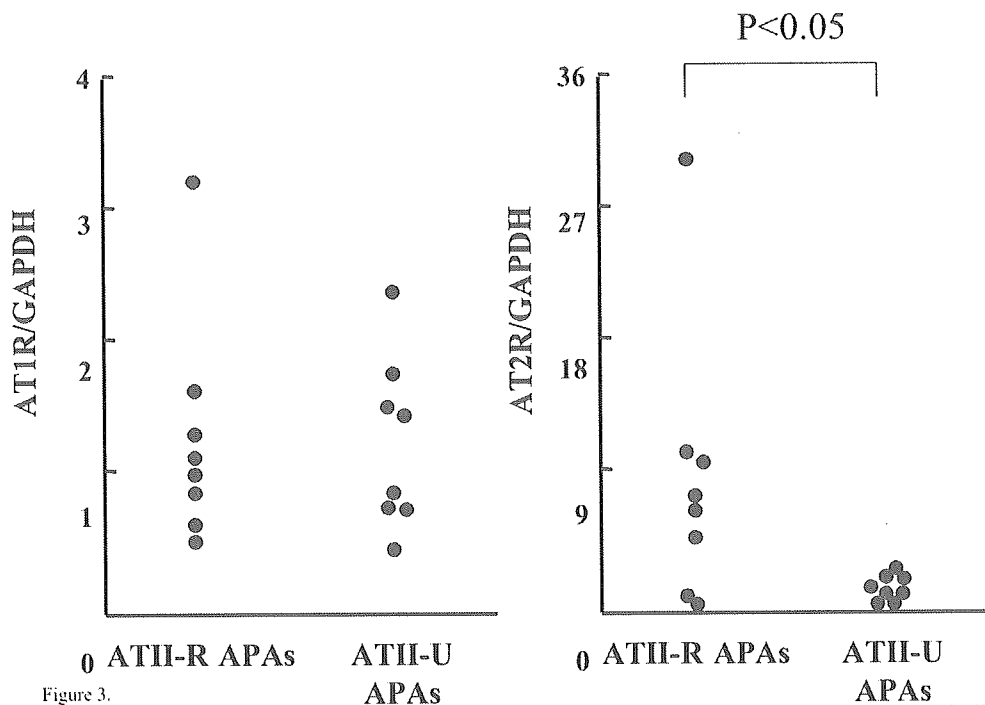


Figure 3. The expression levels of the AT1R mRNA were not increased, however, the expression levels of AT2R mRNA were significantly increased in ATII-R APAs compared with those in ATII-U APAs ($p < 0.05$). ATII-R APAs, angiotensin II-responsive aldosterone-producing adenoma; ATII-U APAs, angiotensin II-unresponsive APAs.

原発性アルドステロン症の有効な診断方法の検討：

経口食塩負荷試験の有用性

柴田 洋孝

慶應義塾大学保健管理センター

【研究要旨】

原発性アルドステロン症は、早期診断および治療により治癒が可能な副腎性高血圧であり、高血圧の中に占める割合が以前より多いことが注目されている。本疾患の診断は、血漿アルドステロン濃度高値、低レニン、およびアルドステロン/レニン比高値によりスクリーニングが行われるが、低レニン性本態性高血圧との鑑別が必須であることから、本症の確定診断が必要とされる。そこで、本研究では、経口食塩負荷試験における尿中アルドステロン排泄および、立位フロセミド負荷試験における血漿レニン値を比較して、本疾患の確定診断としての有用性を検討した。その結果、尿中 Na 排泄が 170mmol/日以上 の条件における尿中アルドステロン $>12\text{mg/日}$ が原発性アルドステロン症の確定診断に有用であることが示された（感度 81%、特異度 100%）。

A. 研究目的

原発性アルドステロン症 (PA) は、副腎皮質の腺腫または過形成病変により、アルドステロンを自律的に過剰産生する疾患である。PA は、以前は、高血圧患者の約 0.5%程度と言われていたが、近年の諸外国の報告では、5-20%を占めており、以前想定されていたよりも高頻度であることが示唆されている。PA の頻度の増加の原因は、低カリウム血症がなくても、高血圧患者全体を対象に、アルドステロン/レニン比 (aldosterone-to-renin ratio: ARR) 高値を指標にスクリーニングを広く行われたことによるが、ARR 高値のみでは偽陽性も多く、PA の確定診断が必要とされる。そこで、本研究では、副腎腫瘍を伴う高血圧患者を対象に、PA の確定診断方法として経口食塩負荷試験および立位フロセミド負荷試験を比較検討した。

B. 研究方法

対象

副腎腫瘍と高血圧を有する 81 症例を対象とした。内訳は、PA 59 例 (アルドステロン産生腺腫 47 例、特発性アルドステロン症 12 例)、非 PA 22 例 (非機能性副腎腫瘍 7 例、クッシング症候群 4 例、褐色細胞腫 3 例、その他 8 例) である。

1) 方法

経口食塩負荷試験：1 日あたり食塩 10-12g を含む食事を 3 日間摂取後、24 時間尿中アルドステロン (mg/日) (RIA 法：アルドステロン・リアキット II, アボットジャパン株式会社)、テトラヒドロアルドステロン (mg/gCr) (ガスクロマトグラフ質量分析法) 排泄量および尿中 Na 排泄量を測定した。本試験の原理は、食塩負荷により、有効循環血液量が増加し、レニンが抑制されるために、非 PA では低レニン、低アルドステロンとなるが、PA

ではアルドステロンの抑制が欠如することを示している。

立位フロセミド負荷試験：安静臥床時にフロセミド 40mg を静注後、120 分間立位を保持し、フロセミド負荷 120 分後の血漿活性レニン濃度 (pg/ml) (ARC; RIA 法、レニン IRMA「第一」株式会社 TFB) を測定した。本試験の原理は、立位およびフロセミド負荷によりレニン刺激を行うと、非 PA では高レニン、高アルドステロンとなるが、PA では低レニンが持続することを示している。

統計学的解析：ROC (receiver operating characteristic) 曲線を用いて、経口食塩負荷後の尿中アルドステロン、テトラヒドロアルドステロン排泄量および立位フロセミド負荷試験後の活性レニン濃度の感度、特異度を解析した。

(倫理面への配慮)

対象患者に対して、本研究で施行する PA の確定診断法についてのインフォームドコンセントを得て施行した。

C. 研究結果

1. 経口食塩負荷試験

対象者の尿中 Na 排泄は、平均 177 ± 72 mmol/日であった (食塩 10g/日相当)。ROC 解析の結果、尿中アルドステロン排泄のカットオフ値は、12.3mg/日 (感度 81%、特異度 100%、陽性的中率 100%、陰性的中率 78%、陽性尤度比 >10)、尿中テトラヒドロアルドステロン排泄のカットオフ値は、40.5mg/gCr (感度 89%、特異度 71%、陽性的中率 85%、陰性的中率 77%、陽性尤度比 3.1) であった。

2. 立位フロセミド負荷試験

立位フロセミド負荷 120 分後の血漿活性レニン濃度のカットオフ値は、3.3 pg/ml (感度 71%、特異度 83%、陽性的中率 97%、陰性的中率 25%、陽性尤度比 4.3)

であった。

D. 考察

PA の診断は、高血圧を対象にして、高アルドステロン血症、低レニン血症、および ARR 高値を指標にスクリーニングを行うことが有用である。以前は、高血圧および低カリウム血症を呈する患者のみを対象に PA をスクリーニングしていた結果、高血圧の 0.5% 程度の頻度であったが、ARR 高値を指標にしてスクリーニングした結果、世界各国において、高血圧の 5%~20% と明らかに高頻度で発見されるようになった。しかし、ARR は分母のレニンに大きく依存する指標であり、加齢や薬剤による低レニン血症により容易に ARR 高値となる問題点がある。また、レニン、アルドステロン共に、採血条件、採血時間、測定方法、測定キット、内服している降圧薬など多くの変動因子があることから、ARR 高値のみで PA と診断することは危険である。また、PA と診断した後は、副腎片側病変か両側病変かの局在診断が必要となることから、それらの検査以前に PA の確定診断が必要とされる。そこで、本研究では、経口食塩負荷試験における尿中アルドステロンおよびテトラヒドロアルドステロン排泄と、立位フロセミド負荷試験における血漿活性レニン濃度 120 分値を検討した。その結果、統計学的に経口食塩負荷試験における尿中アルドステロン排泄 >12 mg/日の時に、特異度 100% および陽性的中率 100% を示したことから、本試験が PA の確定診断法として極めて有用であることが示唆された (図 1)。

PA におけるアルドステロン産生は、アルドステロン産生腺腫では ACTH 依存性で、特発性アルドステロン症では angiotensin II 依存性であるのが典型的

である。しかし、アルドステロン産生腺腫でもレニン反応性にアルドステロン産生が増加する例もあり、経口食塩負荷によりレニンを抑制した際に、PAでもアルドステロンの自律的産生能が弱い症例では、アルドステロンが抑制されてしまい、尿中アルドステロン排泄が低くなる可能性がある。同様に、立位フロセミド負荷試験においても、高アルドステロン血症によるレニン抑制が軽度のPAであれば、レニン濃度120分値が上昇する可能性がある。したがって、今回比較検討した2種類の検査も、PAと低レニン性本態性高血圧を完全に分離診断することは不可能と思われる。しかし、ARR高値のみで局在診断へ進むのとは比べて、PAの二次スクリーニング検査を行う意義は医療経済的にも有意義と思われ、その中では経口食塩負荷により尿中Na排泄>170 mmol/日の条件ならば、尿中アルドステロン>12 mg/日の時にPAと診断する方法は非常に有用であることが示唆された。

E. 結論

PAのスクリーニングは、ARR高値のみならず、経口食塩負荷により尿中Na排泄>170 mmol/日の時の尿中アルドステロン排泄>12 mg/日の際に、PAと確定診断することが有用であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 柴田洋孝. アルドステロン関連遺伝子改変動物
日本臨床 63(Suppl 3):238-244, 2005.
2. 柴田洋孝. ステロイドホルモンの昇圧機構
血圧 12(7): 23-28, 2005.
3. 柴田洋孝. 原発性アルドステロン症の病型：生化学的立場から
内分泌・糖尿病科 21:229-237, 2005.
4. 柴田洋孝. 原発性アルドステロン症の診断におけるアルドステロン/レニン比の意義
ホルモンと臨床 54: 17-22, 2006.
5. 柴田洋孝, 村井彩乃, 横田健一, 須田徳子, 小林佐紀子, 栗原 勲, 林 晃一, 齊藤郁夫, 猿田享男. 高血圧におけるアルドステロン症の診断
慶應保健研究 23(1): 17-28, 2005.
6. 柴田洋孝, 中村益久. 内分泌疾患(2) 総論
Pharmacotherapy、ネオメディカル p. 508-513
7. 柴田洋孝, 中村益久. 各論 クッシング症候群
Pharmacotherapy、ネオメディカル p. 514-527
8. 柴田洋孝, 中村益久 各論 尿崩症
Pharmacotherapy、ネオメディカル p. 528-536
9. 柴田洋孝, 中村益久 各論 アルドステロン症
Pharmacotherapy ネオメディカル p. 537-541
10. 柴田洋孝, 中村益久 各論 アジソン病
Pharmacotherapy ネオメディカル p. 542-545
11. 肥後綾子, 藤井 香, 武田純枝, 広瀬 寛, 横山裕一, 森木隆典, 森 正明, 柴田洋孝, 河邊博史, 齊藤郁夫. 大学教職員を対象とした「メタボリック・シンドローム予防プログラム」の評価
CAMPUS HEALTH 42(2):75-80, 2005.
12. 柴田洋孝. クッシング症候群
ホルモンと臨床「臨床に役立つ内分泌

疾患診療マニュアル 2006」
p. 563-563, 2006.

2. 学会発表

1. 第102回日本内科学会講演会 副腎偶発腫瘍の実態調査 須田徳子、柴田洋孝、小林佐紀子、横田健一、村井彩乃、林 晃一、齊藤郁夫、村井 勝、猿田享男
2. 第78回日本内分泌学会学術総会 若手研究奨励賞審査講演 リガンド依存性にミネラルコルチコイド受容体(MR)の転写活性を増強する新規coactivator Ubc9の機能解析 横田健一、柴田洋孝、栗原 勲、小林佐紀子、須田徳子、村井彩乃、齊藤郁夫、加藤茂明、猿田享男
3. 第78回日本内分泌学会学術総会 原発性アルドステロン症の確定診断における経口食塩負荷試験および立位フロセミドレニン刺激試験の有用性の検討 村井彩乃、柴田洋孝、小林佐紀子、須田徳子、横田健一、栗原勲、林 晃一、齊藤郁夫、村井 勝、猿田享男
4. 第78回日本内分泌学会学術総会 褐色細胞腫の診断における生化学的検査および画像検査の有用性: 当院の47症例の検討 須田徳子、柴田洋孝、小林佐紀子、横田健一、村井彩乃、栗原 勲、林 晃一、齊藤郁夫、村井 勝、猿田享男
5. 第78回日本内分泌学会学術総会 副腎腫瘍症例におけるACTH負荷血中17-hydroxyprogesterone(17-OHP)および尿中pregnanetriolone(Pt1)の検討 小林佐紀子、柴田洋孝、須田徳子、横田健一、村井彩乃、栗原 勲、林 晃一、齊藤郁夫、村井 勝、猿田享男
6. 第78回日本内分泌学会学術総会 クリニカルアワー 原発性アルドステロン症の診断の問題点: 副腎静脈サ

ンプリングの役割

柴田洋孝、小林佐紀子、須田徳子、横田健一、村井彩乃、林 晃一、橋本統、栗林幸夫、齊藤郁夫、猿田享男

7. The Endocrine Society' s 87th Annual Meeting.
Ubc9 interacts with human mineralocorticoid receptor and activates receptor-mediated transcription independently of SUMOylation.
K. Yokota, H. Shibata, I. Kurihara, S. Kobayashi, N. Suda, A. Murai, I. Saito, S. Kato, T. Saruta.
8. The Endocrine Society' s 87th Annual Meeting.
Usefulness of biochemical and imaging tests in the diagnosis of pheochromocytoma.
N. Suda, H. Shibata, S. Kobayashi, K. Yokota, A. Murai, I. Kurihara, K. Hayashi, I. Saito, T. Saruta.
9. The Endocrine Society' s 87th Annual Meeting.
Usefulness of oral salt loading and of renin stimulation test by furosemide and upright posture in confirmatory diagnosis of primary aldosteronism.
A. Murai, H. Shibata, S. Kobayashi, N. Suda, K. Yokota, I. Kurihara, K. Homma, A. Ohta, K. Hayashi, I. Saito, T. Saruta.
10. The Endocrine Society' s 87th Annual Meeting.
Exaggerated 17-hydroxyprogesterone response to ACTH and high urine pregnanetriolone as evidence of decreased 21-hydroxylase activity in adrenocortical tumors.
S. Kobayashi, H. Shibata, K. Homma, N. Suda, K. Yokota, A. Murai, I. Kurihara, K. Hayashi, I. Saito,

T. Saruta.

11. 第3回副腎静脈サンプリング研究会
経口食塩負荷試験の有用性.

柴田洋孝、村井彩乃、小林佐紀子、横
田健一、須田徳子、栗原 勲、林 晃
一、齊藤郁夫、猿田享男、伊藤 裕

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を
含む。）

- | | |
|-----------|------|
| 1. 特許取得 | 特になし |
| 2. 実用新案登録 | 特になし |
| 3. その他 | 特になし |

一次スクリーニングとして、高血圧および副腎腫瘍がある症例に対して、血漿アルドステロン、活性レニン濃度を測定し、アルドステロン/レニン比 >44 を指標にスクリーニングを行う。二次スクリーニングとして、経口食塩負荷を行い、尿中Na排泄 >170 mmol/日の時の、尿中アルドステロン排泄 >12 mg/日の際にPAの確定診断とし、次の局在診断へ進む。

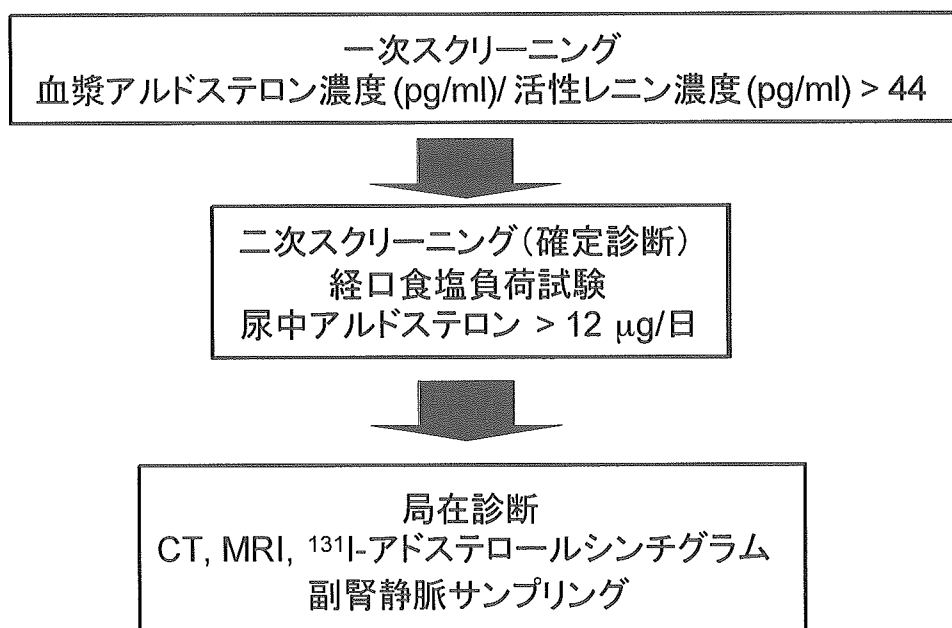


図1 原発性アルドステロン症診断のフローチャート

CT画像陰性の原発性アルドステロン症に関する検討

西川 哲男、齋藤 淳、平山 翠、松澤 陽子、伊藤 譲、伊藤 浩子
横浜労災病院内分泌代謝内科

【研究要旨】

適切な治療で治癒が期待できる原発性アルドステロン症 (PA) は、その診断と治療方針決定に際して片側性副腎病変と両側性副腎病変の鑑別が最も重要である。しかし、CTなどの画像診断で腫瘍所見が認められない例が多数存在する。そこでCTで腫瘍を指摘できない (CT陰性の) PA 74例の臨床的特徴を検討した。PAの診断に際してはカプトプリル負荷・Rapid ACTH・立位フロセミドで評価を行い、全例にCTを3mmスライスで施行し、73例に副腎静脈採血 (AVS) を行った。CTによる片側或いは両側の腫瘍・腫大は56例認められた。残り18例は腫大・腫瘍を認めず、このうち9例はAVSにて片側性副腎病変、5例は両側性副腎病変と診断された。この片側性副腎病変9例中7例に片側副腎切除を行い、腺腫4例、unilateral multiple adrenocortical micronodules 2例、過形成1例が認められた。術後アルドステロン基礎値は全例で低下し、6例で低レニンが消失した。術後1年時の血圧は7例全例で改善し、3例で降圧剤は不要となった。これらの検討からCT陰性PAでもAVSにより診断は可能であり、片側性病変では病側副腎切除が有効であることが示された。従ってPAの診断に際しては、画像検査による片側腫瘍の存在のみに重点を置かず、CT陰性でもAVSなどを用いた積極的な診断と早期治療を考慮するべきと考えられた。

A. 研究目的

高血圧は原因不明の本態性高血圧が大部分をしめ心脳血管合併症の予防のため薬物治療による血圧コントロールを生涯にわたって行う必要がある。一方、原因疾患の適切な診断と治療で治癒が期待できる2次性高血圧の原因疾患のなかで原発性アルドステロン症は、高血圧に占める頻度が近年5~10%と高頻度であることが報告されている。我々も原発性アルドステロン症のスクリーニング法を考案し、一般外来の初診高血圧患者1020例を対象にスクリーニングを行い、その6.0%に原発性アルドステロン症を確定診断している。従って、我々の結果から推測すると日本では原発性アルドステロン症患者が165万人存在することになり、

その早期診断と早期治療は患者のQOL改善のみならず、国民医療費の削減のためにも重要である。従来我々は、原発性アルドステロン症の確定診断と切除すべき副腎の部位診断にACTH負荷副腎静脈採血が有用であることを報告してきた。ところが、画像検査による片側腫瘍に重要性を見出し、PAであってもCTなどによる腫瘍所見が得られてから手術適応とする施設も多く、手術療法選択時期が一定しない。そこでCTで腫瘍を指摘できないPA例の臨床的特徴を検討した。

B. 研究方法

対象は2000年5月~2005年4月にPAを疑われて精査を行った74例の高血圧患者。PAの診断に際してはカプト

プリル負荷・Rapid ACTH・立位フロセミドで評価を行い、全例に3mmスライスでCTを施行。このうち73例にACTH負荷副腎静脈採血(AVS)を施行した。AVSは既報に従いACTH 250 μ g静注後30分の副腎静脈血中アルドステロン濃度でアルドステロン過剰分泌を判定し、片側性副腎病変(Uni)と両側性副腎病変(Bi)の鑑別を行った。このうちCTで腫瘍を指摘できないPA例の病理学的検討およびアルドステロン分泌能・血圧を術前後で比較検討した。

C. 研究結果

CTにて片側腫瘍・腫大は48例、両側性腫瘍・腫大が8例認められた(表1)。残り18例は腫大・腫瘍を認めず、このうち9例はAVSにてUni、5例はBiと診断され、他の3例は過剰分泌なく、1例はAVS不成功のため判定できなかった(表2)。Uni 9例中7例に片側副腎切除を行い、組織学的検討を行ったところ、腺腫(4例)、unilateral multiple adrenocortical micronodules (UMN: 2例)、過形成(1例)であった。術後の内分泌学的検査では、アルドステロン基礎値は全例で低下し、6例で低レニンの消失とアルドステロン/レニン活性比の低下が認められた(図1・2・3)。残り1例は術後1年経過後も低レニンが持続し、推定高血圧罹病期間が17年と長い傾向であった。更に術後1年時の血圧は7例全例で改善し、3例で降圧剤は不要となった。

D. 考案

CTは副腎腫瘍の画像診断において最も感度が高いと考えられている。しかしながら6mm以下の腫瘍では描出感度が低く、今回の検討でもCT陰性PAの7例

中4例がCTで描出できない小腺腫であった。また、一般に肉眼的な腫瘍を形成しないUMN・過形成も認められたことから、PAの診断をCTのみで行うことは出来ない事は明らかである。一方、術後の内分泌学的改善と降圧程度から見た病側副腎切除の治療効果においては、CT陰性症例数が少なく、腺腫がCTで明らかなPA例との比較検討は充分には行われていない。しかし、今回の検討では術後のアルドステロン/レニン活性比は十分に低下し、術後血圧は正常化へ改善しており、手術療法の効果が十分に認められる。一方今回の検討の中で、高血圧罹病期間が長い(17年)例では、術後の低レニンが持続していた。これまでも高血圧罹病期間が長く、腎機能障害を有するPA例では、術後に低レニン・低アルドステロン症・高K血症が遷延することが報告されている。従って長期間の放置を避け、PAの早期診断を可能とするためには、CTによる画像診断には限界があることを認識する必要があると考えられた。

E. 結論

ACTH負荷副腎静脈採血は、アルドステロン過剰分泌の存在する患側副腎の特定と原発性アルドステロン症の病型診断および部位診断に有効である。CTによる画像診断陰性例でもアルドステロン産生腺腫が存在し、UMN・過形成などが原疾患であってもACTH負荷副腎静脈採血による診断が可能となる。CT陰性例に対する患側副腎切除は、CTで腫瘍が明らかな腺腫例に対する治療効果と同等以上と推測され、ACTH負荷副腎静脈採血の普及による本症の早期診断早期治療が期待される。

23. 研究発表
1. 論文発表
- 1) Nishikawa T, Suematsu S, Saito J, et al. : Human renal mesangial cells produce aldosterone in response to low-density lipoprotein (LDL). J Steroid Biochem Mol Biol 96(3-4):309-16, 2005
- 2) Soyama A, Nishikawa T, Ishizuka T, et al. : Clinical usefulness of the thickness of preperitoneal and subcutaneous fat layer in the abdomen estimated by ultrasonography for diagnosing abdominal obesity in each type of impaired glucose tolerance in man. Endocr J 52(2):229-36, 2005
- 3) 大村昌夫, 齋藤寿一, 齋藤淳, et al. : 【原発性アルドステロン症】 原発性アルドステロン症の特殊型:アルドステロン産生微小腺腫, 片側多発副腎皮質微小結節と片側副腎過形成. 内分泌・糖尿病科 21(3):242-247, 2005
- 4) 西川哲男. : 副腎腫瘍の診断と治療. 日本内科学会雑誌 94(9):1944-1948, 2005
- 5) 西川哲男. : 【高血圧UPDATE】 高血圧の診断法の進歩 内分泌性高血圧 そのスクリーニングと確定診断法. 医学のあゆみ 214(5):352-356, 2005
- 6) 西川哲男. : 【内分泌疾患UPDATE】 副腎 原発性アルドステロン症スクリーニング法と確定診断法. 医学のあゆみ 213(5):429-434, 2005
- 7) 西川哲男, 内分泌 高血圧症に占める原発性アルドステロン症の頻度決してまれではない, Annual Review内分泌,代謝2005. p. 62-67. 2005.
- 8) 西川哲男, 伊藤浩子, 齋藤淳, et al. : 【Q&Aでわかる 肥満と糖尿病 メタボリックシンドローム】 Question メタボリックシンドロームの降圧療法は? Q&Aでわかる肥満と糖尿病 4(4):700-702, 2005
- 9) 西川哲男, 大村昌夫. : 原発性アルドステロン症とACTH試験. 内分泌・糖尿病科 21(5):558-562, 2005
2. 学会発表
- 1) 大村昌夫, 藤林和俊, 齋藤寿一, 齋藤淳, 西川哲男. 原発性アルドステロン症スクリーニング検査法の検討. 第78回日本内分泌学会総会 2005年7月、東京
- 2) 大村昌夫, 藤林和俊, 齋藤寿一, 齋藤淳, 西川哲男. 特発性アルドステロン症に対する抗アルドステロン剤の治療効果. 第102回日本内科学会講演会 2005年4月、大阪
- 3) 西川哲男. 副腎腫瘍の診断と治療. 第102回日本内科学会講演会 2005年4月、大阪
- 4) 齋藤淳, 伊藤浩子, 平山翠, 橋本直子, 松本剛, 伊藤譲, 末松佐知子, 西川哲男. HDLによる糖尿病ラット血管壁のアルドステロン産生調節. 第13回日本ステロイドホルモン学会 2005年11月、名古屋
- 5) 齋藤淳, 末松佐知子, 平山翠, 橋本直子, 伊藤譲, 伊藤浩子, KinoTomoshige, 西川哲男.

LDLによるヒト腎メサングウム細胞の
アルドステロン産生調節.

第9回日本心血管内分泌代謝学会
2005年11月、東京

6) 齋藤淳, 西川哲男.

糖尿病ラット血管壁でのアルドステ
ロン産生能の検討.

第78回日本内分泌学会総会 2005年7
月、東京

7) 和泉梢、伊藤譲、齋藤淳、伊藤浩子、
角田幸雄、西川哲男.

褐色細胞腫を合併したプレクリニカ
ルクッシング症候群2症例の検討.

第4回日本内分泌学会・関東甲信越支
部学術集会 2005年2月、栃木

8) 田中宏明、齋藤淳、伊藤譲、伊藤浩子、
角田幸雄、山口邦雄、神保りか、宮川
博、西川哲男.

慢性腎不全を合併するアルドステロ
ン産生腺腫の治療経験.

第15回臨床内分泌update 2005年3月、
札幌

9) 河村晋平、齋藤淳、伊藤譲、祖山暁子、
伊藤浩子、角田幸雄、永田真樹、西川
哲男.

術前診断が困難であった副腎神経原
性腫瘍の二例.

第15回臨床内分泌update 2005年3月、
札幌

G 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許許諾

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

表 1. 原発性アルドステロン症精査 74 例の CT 所見

副腎腫大・腫瘍所見の有無		
あり	片側腫大・腫瘍	48 例
	両側腫大・腫瘍	8 例
なし (=CT 陰性例)		18 例

表 2. CT 陰性 18 例の ACTH 負荷副腎静脈採血 (AVS) 所見

片側性副腎病変 (Uni)	9 例
両側性副腎病変 (Bi)	5 例
アルドステロン過剰分泌なし	3 例
AVS 不成功	1 例

片側性副腎病変 (Uni) : 片側性アルドステロン過剰分泌あり、両側性副腎病変 (Bi) : 両側性アルドステロン過剰分泌あり

表 3. CT 陰性 PA (7 例) の切除副腎所見

症例	年齢	性	肉眼所見	病理診断
1	38	M	多発結節	UMN
2	46	M	多発結節	Adenoma
3	50	M	多発結節	Hyperplasia
4	64	F	単発結節	Adenoma
5	36	F	多発結節	UMN
6	41	F	単発結節	Adenoma
7	55	M	単発結節	Adenoma

UMN: unilateral multiple adrenocortical micronodules

図 1. CT 陰性 PA における術前後のアルドステロン変化

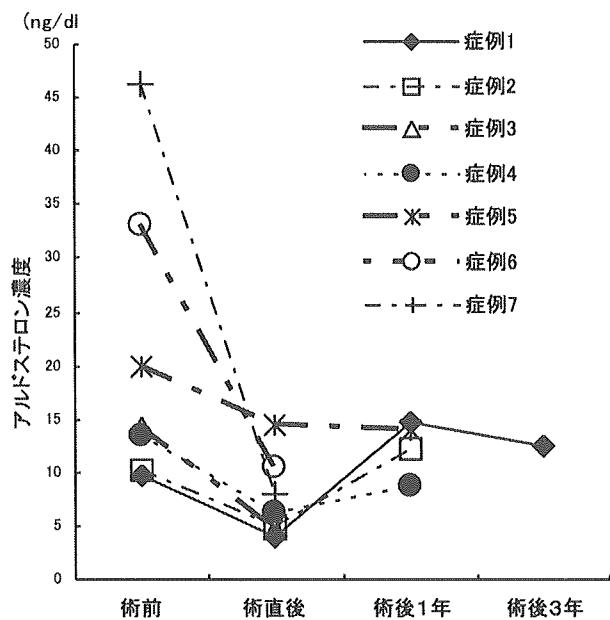


図 2. CT 陰性 PA におけるカプトリル負荷アルドステロン/レニン比 (術前後の変化)

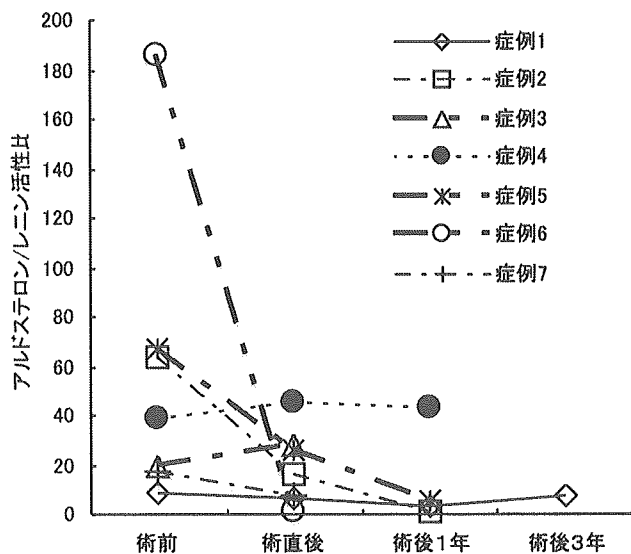
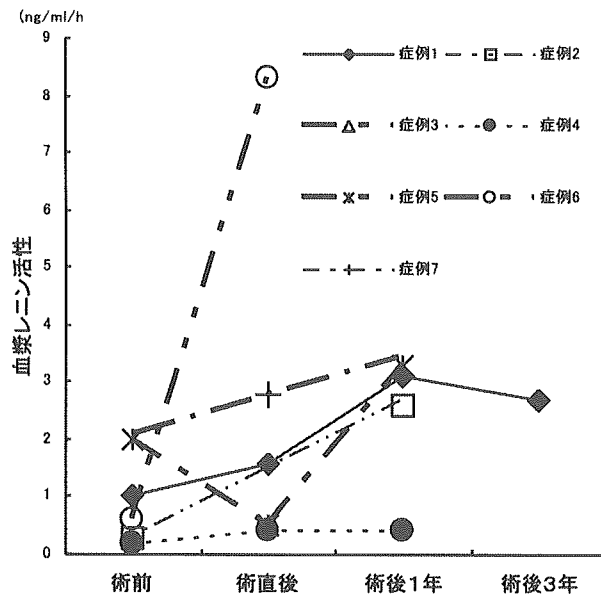


図3. CT陰性PAにおける術前後のレニン活性（立位フロセミド負荷時）変化



(4) 副腎腫瘍、DHEA