

末梢動脈閉塞と虚血性脳卒中との関連

¹⁾九州大学大学院 感染環境医学 (総合診療部)

²⁾原三信病院 循環器科

澤山泰典¹⁾, 濱田真紀¹⁾, 大田黒 滋¹⁾, 前田晋至¹⁾

大西八郎¹⁾, 平 祐二²⁾, 林 純¹⁾

【目的】脳血管障害における末梢動脈閉塞 (PAD) の関与を明らかにするために、虚血性脳卒中を対象に末梢動脈閉塞合併率および動脈硬化の危険因子を検討した。

【方法】対象は平成 14 年 7 月から平成 15 年 12 月まで原三信病院救急外来に救急搬送された虚血性脳卒中と診断された 70 例 (平均年齢 71 歳) である。NINDS (1990 年) の分類に従ってラクナ脳梗塞 (LAC), アテローム血栓性脳梗塞 (ATI), 心原性脳梗塞 (CE) に分けた。採血, 心電図, 頭部 CT, MRI・MRA, 超音波 (頸動脈, 心, 下肢動脈), 下肢造影 MRA, フォルム (ABI/baPWV), ホルター心電図等の検査を施行。下肢造影 MRA, 下肢動脈エコーで閉塞あるいは有意狭窄を認め, かつ ABI < 0.9, 動脈触知不良, 自覚症状のうち 2 つ以上を満たすものを PAD と診断した。

【結果】PAD の合併は, 70 例 (83.3%) と高率にみられ, 病型別では, LAC で 51 例

(72.8%), ATI で 7 例 (10.0%), CE で 12 例 (17.2%) であった。Fontaine 分類では, I 度が 38 例 (58.5%), II 度が 29 例 (41.0%) で III 度が 3 例 (0.5%) と, 半数以上が I 度の無症候性の PAD であった。ABI は PAD 群で 1.09 ± 0.13 と非 PAD 群 (1.15 ± 0.08) 比較し, 低値傾向を示すも有意差は認めなかったが, baPWV, IMT は PAD 群が非 PAD 群と比較し有意に高値を示した。血清 CRP, D-D, 及び TAT では有意差は認めなかったが, PAD 群で高値を示し, HDL-C は PAD 群が非 PAD 群と比較し有意に低値を示した。modified Rankin Scale は入院時 (3.21 vs 2.64) 及び退院時 (1.96 vs 1.78) のいずれも PAD 群が高値傾向を示した。

【考察】虚血性脳卒中中に PAD を合併した場合, 機能予後や生命予後に悪影響を及ぼす可能性があり, PAD を早期診断をすることが重要であると考えられた。

Letters to the Editor

Factor XII gene (F12) -4C/C polymorphism in combination with low protein S activity is associated with deep vein thrombosis

Taisuke Kanaji, Kumiko Watanabe, Sachiko Hattori, Michiyo Urata, Hiroko Iida, Sachiko Kinoshita, Yuzo Kayamori, Dongchon Kang, Naotaka Hamasaki

Department of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, Kyushu University Hospital, Fukuoka, Japan

Dear Sir,

Blood coagulation is thought to be triggered by plasma proteinase factor VIIa (FVIIa) that binds to membrane protein tissue factor (TF). In contrast, coagulation factor XII (FXII, Hageman factor) is not believed to play an important role in coagulation, as deficiencies in FXII do not cause bleeding in humans. Therefore, FXII was long considered unimportant for clotting *in vivo*.

Recently, Renne et al. showed that FXII-deficient mice have no tendency to bleed; however, these mice were protected against thrombosis in response to vessel injury, with inhibition of FXII protecting mice from ischemic brain injury (1, 2). That study demonstrated that FXII works as an inducer of pathologic fibrin formation but is not necessary for hemostasis, suggesting that high levels of FXII may be a risk factor for thrombosis. We previously demonstrated that a C>T polymorphism four nucleotides upstream of the start codon of the FXII gene (-4C>T, originally

referred to as a 46C>T polymorphism) has been linked with low FXII levels (3). Bertina et al. observed a slight protective effect of the -4T allele against deep vein thrombosis (DVT) in a Leiden factor thrombophilia study (4). This observation agrees with results of the FXII-deficient-mouse thrombosis model. It is therefore worth reevaluating the role of factor XII in thrombosis.

The effect of the -4C>T polymorphism in the factor XII gene (F12) on thrombosis risk was reevaluated in a case control study using previously analyzed DVT patients (5).

This study included 81 Japanese patients (38 males and 43 females) with DVT (aged 10 to 76 years, mean 45.3, SD 16.0) and 151 healthy control subjects (61 males and 90 females, aged 21 to 61 years, mean 36.2, SD 13.0). This clinical study has been formally approved by the Institutional Review Board of the Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University. Anticoagulant activity of protein S (PS) was determined using the Staclot protein S kit (Diagnostica Stago, Asnières, France).

Isolation of genomic DNA and detection of FXII -4C>T genotype were generated as described previously (3, 5).

Association between factor XII genotype and DVT was assessed in terms of odds ratio (OR), with adjustment for sex and age, and statistical significance determined by 95% CI. Adjusted OR and 95% CI were calculated using unconditional logistic regression analysis. All statistical calculations were performed using Stata Statistical Software Release 8.0 (Stata Corporation, USA).

Frequency of the -4C allele was 0.301 in control and 0.364 in DVT patients. There was an allele-specific dose-dependent ef-

Correspondence to:

Taisuke Kanaji, MD, PhD
Division of Hematology, Department of Medicine
Kurume University School of Medicine
67, Asahimachi, Kurume
Fukuoka, 830-0011, Japan
Tel.: +81 942 31 7852, Fax: +81 942 31 7854
E-mail: kanajit@med.kurume-u.ac.jp

Received September 9, 2006

Accepted after revision October 17, 2006

Prepublished online November 7, 2006 doi:10.1160/TH06-09-0505

Thromb Haemost 2006; 96: 854-5

Table 1: Factor XII -4c/t polymorphism risk association for deep vein thrombosis.

FXII genotype	Patients n (%)	Controls n (%)	Adjusted OR*	95% CI
-4T/T	35 (43.2%)	72 (47.7%)	1.00	1.00 (reference)
-4C/T	33 (40.7%)	67 (44.4%)	1.05	0.57-1.93
-4C/C	13 (16.1%)	12 (7.9%)	2.69	1.06-6.82
FXII genotype	Low PS DVT (<60%)		High PS DVT (≥60%)	
	n†	OR* (95% C.I.)	n†	OR* (95% C.I.)
-4T/T	10/72	1.00 (reference)	8/72	1.00 (reference)
-4C/T	7/67	0.79 (0.28-2.20)	14/67	2.50 (0.90-6.90)
-4C/C	7/12	4.54 (1.42-14.56)	2/12	2.65 (0.44-16.04)

*Adjusted for sex and age; †Number of cases/controls.

fect of -4T allele on plasma FXII activity and antigen levels. There was no overall difference in FXII activity and antigen levels between controls and DVT patients. For each genotype (C/C, C/T, T/T), however, FXII activity and antigen levels were generally lower in DVT patients than controls (data not shown).

Table 1 shows frequency of the -4C/T genotypes in DVT patients and controls. Age and sex adjusted OR was calculated as an estimate of relative risk. Homozygous carriers of -4C had an increased risk of venous thrombosis (OR -4C/C-carriers 2.69, 95% CI 1.06–6.82) (Table 1, top). A total of five studies, including data from this study, have addressed the association between FXII -4C/C polymorphism and risk of DVT (4, 6–8). The combined OR (random effect model) for -4C/C versus -4T/T genotype is estimated to be 1.051 (95% CI 0.69–1.61 $p = 0.089$), suggesting that FXII -4C/C polymorphism in itself is neutral and is not an independent risk factor for DVT.

We previously reported that frequency (19/85 = 0.22) of PS mutation was very high in Japanese DVT patients (5). Therefore, association with the -4C/T polymorphism was examined in

combination with PS activity. Patients with no warfarin intake were selected for this study. Low PS activity (<60%) in combination with -4C/C polymorphism was related to an increased risk of DVT compared to high protein S activity alone ($\geq 60\%$). Adjusted OR for low PS activity and homozygous carriers of -4C was 4.54 (95% CI 1.42–14.56) (Table 1, bottom). The -4C/C polymorphism in the factor XII gene (F12) in combination with low PS activity is associated with DVT. F12 -4C/C polymorphism, indicating a high level of FXII, might be an accelerated risk factor for DVT. Future studies of F12 -4C/C polymorphism in combination with other established risk factors, such as PS deficiency or factor V Leiden, will provide a better understanding of the role factor XII in thrombosis.

Acknowledgements

We would like to thank Professor S. Kono (Kyushu University) for statistical analysis and Professor W. Renner (Medical University Graz) for providing detailed data for the analysis.

References

1. Renne T, Pozgajova M, Gruner S, et al. Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XII. *J Exp Med* 2005; 202: 271–81.
2. Kleinschnitz C, Stoll G, Bendszus M, et al. Targeting coagulation factor XII provides protection from pathological thrombosis in cerebral ischemia without interfering with hemostasis. *J Exp Med* 2006; 203: 513–8.
3. Kanaji T, Okamura T, Osaki K, et al. A common genetic polymorphism (46 C to T substitution) in the 5'-untranslated region of the coagulation factor XII gene is associated with low translation efficiency and decrease in plasma factor XII level. *Blood* 1998; 91: 2010–4.
4. Bertina RM, Poort SR, Vos HL, et al. The 46C-->T polymorphism in the factor XII gene (F12) and the risk of venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 597–9.
5. Kinoshita S, Iida H, Inoue S, et al. Protein S and protein C gene mutations in Japanese deep vein thrombosis patients. *Clin Biochem* 2005; 38: 908–15.
6. Grunbacher G, Marx-Neuhold E, Pilger E, et al. The functional -4C>T polymorphism of the coagulation factor XII gene is not associated with deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 2815–7.
7. Tirado I, Soria JM, Mateo J, et al. Association after linkage analysis indicates that homozygosity for the 46C-->T polymorphism in the F12 gene is a genetic risk factor for venous thrombosis. *Thromb Haemost* 2004; 91: 899–904.
8. Kimura R, Honda S, Kawasaki T, et al. Protein S-K196E mutation as a genetic risk factor for deep vein thrombosis in Japanese patients. *Blood* 2006; 107: 1737–8.

Classification of patients with antiphospholipid syndrome into risk categories: An evolving process

Vittorio Pengo

Clinical Cardiology, Thrombosis Center, Department of Cardiac Thoracic and Vascular Sciences, University of Padova, Padova, Italy

Dear Sir,

Antiphospholipid Syndrome (APS) was formerly defined as the association between clinical events (venous/arterial thromboembolism or pregnancy morbidity) and the positivity of at least one

laboratory test detecting antiphospholipid antibodies, namely lupus anticoagulant (LAC) and anti-cardiolipin (aCL) antibodies (1). Although this definition is still valid, a new laboratory criterion [anti- $\beta 2$ -glycoprotein I (a $\beta 2$ GPI) antibodies] was introduced in the recently published consensus conference (2). This raised the possibility of multiple-test positivity with consequent interpretation. Participants in the Sydney consensus conference decided that the presence of more than one of the three laboratory tests in any combination should be considered a strong indicator of definite APS, and these patients are allocated in classification category I. Conversely, patients with a single laboratory criterion are classified in category IIa, IIb and IIc according to the sole positivity of LAC, aCL and a $\beta 2$ GPI, respectively. From now on, all three laboratory tests must be performed, and clinicians should analyze and interpret the antiphospholipid-antibody profiles of their patients.

Correspondence to:

Vittorio Pengo, MD
Clinical Cardiology, Thrombosis Centre
University of Padova School of Medicine
'Ex Busonera' Hospital
Via Gattamelata 64
I-35128 Padova, Italy
Tel.: +39 (0)49 8215658, Fax: +39 (0)49 8215658
E-mail: vittorio.pengo@unipd.it

Received September 25, 2006

Accepted after revision November 2, 2006

Prepublished online November 7, 2006 doi:10.1160/TH06-09-0537

Thromb Haemost 2006; 96: 855–6

17. 高齢者の内分泌疾患の特徴

高柳 涼一

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学

はじめに

高齢者の内分泌疾患の特徴として、臨床症状が無症候となりやすく、あっても非定型的となる傾向がある。ほけ、意識障害などの精神・神経症状が出やすい。また、高齢者では正常値や、生理的、薬理的刺激に対するホルモンの分泌反応が異なることがある。

加齢による内分泌系の変動

加齢によりホルモン分泌は低下する群（エストロゲン、テストステロン、副腎アンドロゲン）、不変群（インスリン、甲状腺ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン、コルチゾールなど生命維持に不可欠のもの）、上昇する群（性腺刺激ホルモン）に大別される（図1）¹⁾。

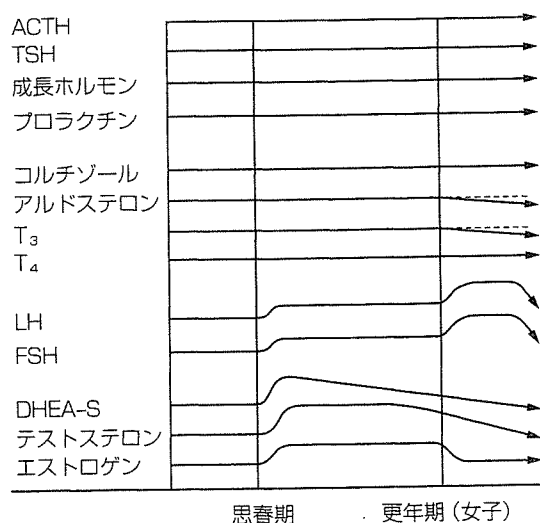


図1 各種ホルモンの血中濃度の加齢に伴う変動¹⁾

① 視床下部-成長ホルモン-IGF-1系、プロラクチン

GHは10歳代にピークがあり、加齢と共に低下し、GRHに対するGHの反応も低下する。IGF-1（ソマトメジンC）も加齢に伴い低下する。プロラクチンの基礎分泌値は男女とも加齢と共に軽度上昇する。

② 視床下部-下垂体-甲状腺系

T₄、遊離T₄、TSHは加齢によってほとんど変化しない。一方末梢におけるT₄からT₃への変換が低下するため、血中T₃は遊離T₃と共に加齢により低下する。また、非活性のrT₃が増加する。高齢者ではしばしば他の全身性疾患の合併によりT₃が低下（low T₃症候群）するが、原発性甲状腺機能低下症と異なりTSHは上昇せず、ホルモン補充を必要としない。

③ 視床下部-下垂体-副腎皮質系

下垂体よりのACTH分泌の日内変動は加齢による影響はほとんどない。コルチゾールの代謝速度は加齢と共に遅延するが、その基礎値および日内変動は、加齢によってあまり変化を受けない。またACTHやインスリン低血糖刺激に対する反応、デキサメサゾンによる分泌抑制にも加齢変化は認めない。一方、アルドステロンの分泌は、血中レニン活性と共に加齢により低下し、食塩制限や立位負荷などの刺激に対するレニンおよびアルドステロンの分泌反応も著明に低下する。また、副腎アンドロゲン（DHEA、DHEA-S）の血中濃度は、20歳代をピークに加齢と共に直線的に低下し、老化のよい指標となる。

④ 視床下部-下垂体-性腺系

テストステロンは20歳代でピークとなり加齢と共に減少し、70歳代で20歳代の30%程度と

なる。インヒビンの血中濃度も加齢と共に減少する。これに伴い、50歳代以降、黄体刺激ホルモン（LH）およびFSHの血中濃度は高値となり、LH-RHに対し高反応となる。一方、男性におけるエストロゲン値に加齢変化は認めない。女性では閉経を契機に血中エストロゲン値は劇的に低下する。エストラジオール（E2）およびエストリオール（E3）値は、それぞれ成人の10%および30%程度に低下する。これに伴い、血中LHおよびFSH値は著明に高値となる。60歳以降は、閉経前と比較し高値ではあるものの、LHおよびFSH値は低下傾向となる。

⑤ 抗利尿ホルモン、カルシウム代謝調節ホルモン他

ADHの基礎値は加齢による変化を認めないが、各種刺激に対する分泌反応は増大する。高齢者ではCa吸収能が低下しており、これには1,25-(OH)₂ビタミンDの血中濃度およびその反応性の低下の関与が考えられている。PTHは、一般に加齢と共に高値となる。一方カルシトニン基礎値、Ca注入に対する反応性とも加齢と共に低下し、標的器官の応答性も低下する。これらの変化は骨粗鬆症に促進的に働くとされる。血中ノルエピネフリンは加齢と共に上昇する。心房性ナトリウム利尿ペプチドの血中濃度は加齢と共に高値となり、容量負荷に対する分泌反応も増加する。レプチンは加齢と共に低下する。血中メラトニン濃度も加齢により低下する。

高齢者の各内分泌疾患の特徴

① 下垂体疾患

① 下垂体機能低下症と下垂体腫瘍

下垂体機能低下症は種々の病因で起こるが、成人の場合、頻度の高いものは下垂体腺腫で、とくに高齢者ではホルモンの産生能のない非機能性腺腫が多く、大きく発育して視力障害をきたすまで患者が無自覚のことが多い。汎下垂体機能低下症が高齢者では、動脈硬化や糖尿病性血管合併症で下垂体前葉の梗塞により発症することがある。汎

下垂体機能低下症の症状はいわゆる老化現象と類似しているため見過ごされやすい。

② 先端巨大症

長期経過観察した高齢者の先端巨大症の合併症は糖尿病、高血圧、高脂血症が多く、成人病として治療されている症例が存在する。一方、悪性腫瘍の合併例も多く、とくに大腸ポリープ、大腸癌の合併が高く、50歳以上で10年以上の罹病期間を持つ例は大腸の検査が必須である。

③ クッシング病

1997年度の全国調査におけるクッシング症候群の主要症状を表1に示す²⁾。下垂体性、副腎性で症状の出現頻度に差は認められなかったが、65歳以上の高齢者では満月様顔貌、中心性肥満、水牛様脂肪沈着、進展性皮膚線条、にきび、多毛の出現頻度が低く、筋力低下、浮腫、糖尿病、骨粗鬆症は逆に出現率が高かった。すなわち、高齢者のクッシング症候群では特徴的な症候を欠く傾向が認められた。このように高齢者では、特徴的な症候が乏しいこと、罹病期間の長い例が多く、筋萎縮、皮膚萎縮が進み、高血圧、糖尿病、感染症の合併が多いことからクッシング症候群がmask

表1 Cushing症候群の症候の出現率(%)

	全症例	年 齢	
		64歳以下	65歳以上
満月様顔貌	84.3	82.4	70.7
高血圧	83.9	83.3	88.4
中心性肥満	81.2	82.3	71.8
buffalo hump	63.2	64.7	50.0
月経異常	59.8	-	-
伸展性皮膚線条	52.7	56.3	21.1
皮下溢血	45.6	45.1	48.6
筋力低下	48.6	46.3	66.7
ざ瘡(にきび)	45.2	48.2	18.9
多毛	41.8	45.2	13.9
浮腫	50.4	48.7	62.5
糖尿病	46.7	43.4	70.5
骨粗鬆症	48.4	45.1	74.2
精神障害	17.6	17.3	21.1
色素沈着	19.9	19.5	23.5

されることがある。また、老年者クッシング症候群では、低K血症、低蛋白血症の程度が強い³⁾。

② 甲状腺疾患

① 甲状腺機能亢進症

高齢者においてはしばしば無気力、無表情、非活動的となり、*apathetic hyperthyroidism*と呼ばれる。さらに、甲状腺腫や眼球突出を欠き、心血管系、呼吸器系、消化器系などの1つの器官の症状が前面に出てこれら器官特有の疾患と間違えられることもあり、*masked hyperthyroidism*と呼ばれる。体重減少が著しいことが多く、多食より、むしろ食欲不振となることがある。また、心房細動の合併が多い。検査所見では、 T_4 、 T_3 は軽度の上昇に留まることも多く、とくに T_3 は前述のごとく高齢者で低値をとりやすい。 ^{123}I 摂取率も、高齢者では1/3程度の患者で正常となる。高齢者では、甲状腺腫があまり大きくない症例も多く、抗甲状腺剤に対する反応も良好なことが多い。

② 甲状腺機能低下症

本症はその典型的症状がしばしば老化現象として軽視され、見逃されることが多い。高コレステロール血症、貧血、頑固な便秘、痴呆症状の裏に本症が潜む可能性を念頭に置くべきである。また、明らかな甲状腺機能低下症状を示さなくとも、TSHが上昇してくる症例が加齢に伴って増加し、潜在的甲状腺機能低下症 (*subclinical hypothyroidism*) と呼ばれる。

③ 副腎疾患

① Cushing 症候群

各副腎皮質疾患における65歳以上の老年者の割合は1997年度の全国調査^{2,4)}ではクッシング症候群(広義)、原発性アルドステロン症、アジソン(Addison)病、褐色細胞腫、各々、10.6%、14.0%、49.5%、23.4%であり、アジソン病で高齢者の割合が高かった。稀な疾患ではあるが高齢者では両側性に多発性に結節形成が認められるACTH非依存性両側副腎皮質大結節性過形成(AIMAH)を認めることがある。

② 続発性選択的低アルドステロン症

高齢者では後天的なレニン分泌不全のため、続発的にアルドステロン分泌が低下する続発性選択的低アルドステロン症がみられる。とくに糖尿病を基礎疾患として発症することが多い。その症状は易疲労感、脱力感、食欲不振など老年者に多くみられる非特異的症狀が主で、見逃されやすい疾患であり、高K血症を示す高齢者では本症の存在を念頭に置く必要がある。

③ インシデンタローマ、副腎性プレクリニカルクッシング症候群

最近、画像検査の進歩によりインシデンタローマとして発見される機会の多くなった非機能性副腎腫瘍では老年者の占める割合が多い。褐色細胞腫は高齢者ではインシデンタローマとして発見されることが多い。インシデンタローマは非機能性副腎腫瘍が大部分を占めるが、悪性腫瘍が5~10%、ホルモン分泌腫瘍が5~7%存在することは注意すべき点と考えられる³⁾。

④ ミネラルコルチコイド反応性低Na血症 (mineralocorticoid-responsive hyponatremia of the elderly : MRHE)⁵⁾

高齢者に特異的にみられる低Na血症で、ミネラルコルチコイドで改善されるという特徴がある。血中Kは正常である。本症は加齢により、腎におけるNa保持能が低下するため、尿中へのNa排泄が増加し、循環血漿量が軽度低下するが、レニン・アルドステロン系が加齢のため十分に活性化されない。そのため、不足したNaが補償されない。高齢者では、加齢による尿の濃縮力の減退や血管の圧受容器機能の減退に対してAVPの分泌が代償的に亢進する。これに加えて、本症では、軽度の循環血漿量の低下がさらにAVPの分泌を助長する。その結果、低Na血症をきたす。血中AVPは血漿浸透圧に比し、高値であり、一見、SIADHの診断基準と合致するため、SIADHと診断される危険性がある。SIADHでは水制限により、病態は改善するが、MRHEでは悪化し、水制限を継続すると致命的となりうる。MRHE

ではミネラルコルチコイドの投与により低Na血症が改善できる。高齢者の頭部外傷後にMRHEが発症することが報告されている。SIADHと診断されても、水制限で改善されず、高齢者で初診時、軽度の脱水が疑われた場合は本症の存在を念頭に置く必要がある。

おわりに

高齢者の内分泌疾患の理解に必要な加齢による内分泌系の生理的変化と各疾患の高齢者における

特徴を概説した。

◎文 献

- 1) 後藤公宣, 他: 実験医学 16: 2386, 1998.
- 2) 名和田新, 他: 副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査, 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班平成10年度研究報告書, 11, 1999.
- 3) 高柳涼一, 他: Geriat Med 34: 1323, 1996.
- 4) Takayanagi R, et al: Biomed & Pharmacother 54: 164s, 2000.
- 5) Ishikawa S, et al: J Clin Endocrinol Metab 86: 1665, 2001.

トピックス

I. 内分泌性高血圧症の分類と疫学

2. 内分泌性高血圧症の疫学：本邦における全国疫学調査

高柳 涼一

要 旨

内分泌性高血圧症は下垂体性のCushing病と副腎ホルモン産生異常による副腎性高血圧症が主なものである。本邦においては以前より厚生省特定疾患調査研究班による副腎ホルモン産生異常症の全国的な疫学調査が行われてきた。この中で1997年の名和田班¹⁾による全国的な疫学調査結果は従来の調査とはほぼ同様であったが、初めて統計的に信頼できる全国推定患者数を算出したことが注目すべき成果であった。従来、これらの内分泌性高血圧症は全高血圧症の1%以下であるとされていたが、最近、正カリウム性の原発性アルドステロン症の患者は予想以上に多く、高血圧患者の約6%に達するという報告があり、注目を集めている。

〔日内会誌 95：622～628, 2006〕

Key words：二次性高血圧，疫学調査，内分泌性高血圧，原発性アルドステロン症，Cushing症候群，preclinical Cushing症候群，褐色細胞腫

はじめに

内分泌性高血圧症は下垂体からのACTH (adrenocorticotrophic hormone) 過剰分泌によるCushing病と副腎腫瘍からの自律的ホルモン過剰分泌による副腎性高血圧症が主なものである。内分泌性高血圧症は外科的治療または薬物治療にて完治が期待できるものであり、迅速かつ的確な診断が必要である。従来、内分泌性高血圧症の頻度は全高血圧症の1%以下とされてきたが、最近、正カリウム性の原発性アルドステロン症の患者が予想以上に多く、高血圧患者の約6%に達するという報告があいついでなされ、内分泌性高血圧症の見直しの気運が高まっている。本稿では、1997年の厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班による全国疫学調

査結果¹⁾を基に、副腎性高血圧を来す各疾患の疫学および臨床統計について概説する。

1. 副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査

本邦における厚生省特定疾患としての副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査には、1975年に厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班としてスタートし、本邦における実態調査と臨床病態の解明に向けて研究が行われてきた。井林(1972～76年)²⁾、(1972～76年)³⁾、竹田(1982～86年)⁴⁾、名和田(1977年)⁵⁾らを班長とする調査研究班による全国疫学調査が報告されている。1997年の名和田班によるアンケート調査では、全国の4,060の診療科に対して、1997年1月から同年12月までの患者数を調査し(1次調査)、各疾患患者の存在が示された診療科に対して各患者の詳しい情報を依頼し情報を得た

たかやなぎ りょういち：九州大学大学院医学研究院
病態制御内科学

(2次調査). 1次調査によるアンケートの回収率は63.7%で, 2次調査による回収率は53.0%であった. 従来の「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班においては, 対象病院を特定したため真の疫学調査と言い難い面もあったが, 当調査においては, 一定規模以上の病院は全てを, 小規模の病院は無作為に抽出することで, 精度の高い疫学調査となった. また当調査において, 初めて統計的に信頼できる全国推定患者が算出された. 各疾患の疫学調査では, Addison病で結核性が減少し, 特発性が増加した点以外は, 従来とほぼかわらなかった. また, 下垂体性Cushing病はCushing症候群として調査に含まれている. 以下, 各疾患の調査結果について概説する.

1) 原発性アルドステロン症

原発性アルドステロン症は, 副腎腺腫あるいは稀ではあるが副腎過形成により, 副腎皮質からのアルドステロンの分泌が増加し, 腎臓でのナトリウム再吸収の促進により循環血液量の増加を来し, 高血圧症と低レニン血症をきたす疾患である. 副腎性高血圧症をきたす疾患では最も頻度の多い疾患で, 全高血圧症例の約0.05%を占めると言われている. 1997年の厚生省特定疾患調査研究班(名和田班)¹⁾における全国推定患者数は, 1,450名(95%信頼区間: 1,250~1,650名)(表1)で副腎ホルモン産生異常症の中で最も多く, 男女比1:1.5であった. 年齢分布は1峰性の分布を示し, ピークは男女とも50歳前後にあった. 患者の平均年齢は男53.4歳, 女52.2歳, 推定発症平均年齢は男43.6歳, 女42.1歳であった. 後述するが, 最近正K性のアルドステロン症の割合が全体の50%近くあるという報告があり, 今後, 原発性アルドステロン症の頻度は見直しが必要である. 1997年の全国調査における病型分類とその頻度は, 1)アルドステロン産生腺腫(aldoosterone-producing adenoma: APA)84.4%(367/435), 2)両側性副腎過形成(特発性アルドステロン症(idiopathic hyperaldosteronism: IHA))8.3%(36/435), 3)片側性副腎過形

成(原発性副腎過形成(primary adrenal hyperplasia: PAH))1.6%(7/435), 4)グルココルチコイド奏効性アルドステロン症(glucocorticoid-remediable aldosteronism: GRA)0.2%(1/435), 5)その他: 5.5%(24/435)であった.

主要検査の陽性率は, 1)低K血症: 87.3%(365症例中), 2)高アルドステロン血症: 94.4%(387症例中), 3)低レニン血症: 86.1%(348症例中), 4)レニン刺激試験に低反応: 77.9%(176症例中)であった. 局在診断は, エコー, CT(computed tomography), MRI(magnetic resonance imaging), I¹³¹-アドステロール副腎シンチによってなされるが, APAの微小腺腫例や, IHAの診断においては, 局在診断が困難な場合が多い. 全体の57.8%で選択性副腎静脈サンプリングが施行されており, 診断の有用性は腺腫例で64.4~71.4%と集計され, 局在診断における有用性が示された. 副腎静脈, 特に右副腎静脈が細く, サンプリングが放射線科医の技量に依存してしまうため, その差をなくすことや, 副腎静脈の選択性を評価するために用いる副腎静脈コルチゾール値/下大静脈コルチゾール値やACTH負荷時のサンプリング値の統一化, などが今後の課題である.

APAでは, 腫瘍の摘出が第一選択であるが, 手術不可能例においては, スピロノラクトンによる薬物療法を行う. IHAでは外科的治療の有用性は確立しておらず, スピロノラクトンによる薬物療法が第一選択となる. APAの85.2%が腫瘍摘出を受け, IHAの88.9%が薬物療法の適用となった(表2). 全アルドステロン症患者の高血圧症は, 手術療法にて88.5%(293/331), 薬物療法にて74.1(63/85)%の頻度で改善を認めた(表2). 転帰では, 死亡例は認めず(表3), 比較的予後は良好で, 適切な治療が行われれば治療効果は高いことが示されたが, 近年アルドステロンが血管炎を基盤とした直接的臓器障害作用を持つことが明らかとなっており, 迅速で的確な診断が必要である. 最近の話題として, 1994

表 1. 主要な副腎ホルモン産生異常症の全国推定患者

疾患	患者数			全国推定患者数 [95% 信頼区間]	2次調査での 悪性症例数
	男	女	計		
原発性アルドステロン症	331	494	825 (1:1.5)	1450 [1250-1650]	1/435 (0.2%)
Cushing 症候群	151	586	737 (1:3.9)	1250 [1100-1400]	5/417 (1.2%)
副腎性 preclinical Cushing 症候群	61	102	163 (1:1.7)	290 [230-350]	0/78 (0%)
褐色細胞腫	270	252	522 (1:0.93)	1030 [860-1200]	30/279 (10.8%)

1) より引用

表 2. 原発性アルドステロン症における腫瘍摘出術と薬物療法の効果

	高血圧症			低K血症		
	改善	不変	不明 (%)	改善	不変	不明 (%)
原発性アルドステロン症全例						
腫瘍摘出 76.1% (331/435)	88.5	8.8	2.7	87.6	6.3	6.1
薬物療法 19.5% (85/435)	74.1	18.8	7.1	76.5	18.8	4.7
片側性副腎腺腫						
腫瘍摘出 85.2% (305/358)	88.9	8.1	3.0	87.5	6.6	5.9
薬物療法 12.3% (44/358)	65.9	27.3	6.8	75.0	15.9	9.1
特発性アルドステロン症						
腫瘍摘出 8.3% (3/36)	100	0	0	100	0	0
薬物療法 88.9% (32/36)	81.3	9.4	9.4	81.3	18.7	0

腫瘍摘出例は薬物療法併用を含む

1) より引用

表 3. 原発性アルドステロン症, Cushing 症候群, preclinical Cushing 症候群, 褐色細胞腫の転帰

	症例数 (人)	治癒 (%)	改善 (%)	不変 (%)	悪化 (%)	死亡 (%)	不明
原発性アルドステロン症	435	37.5	50.3	8.3	0.5	0	3.4
Cushing 症候群	417	37.9	49.2	7.9	0.2	2.6	2.2
preclinical Cushing 症候群	78	28.2	23.1	44.9	1.3	0	2.6
褐色細胞腫	279	55.6	25.8	10.8	2.9	1.8	3.1

1) より引用

年にGordonら⁵⁾によって、199名の高血圧症患者に対して、立位での血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比40をカットオフ値としてスクリーニングし、フルドロコルチゾン抑制試験を行った結果、8.5%が原発性アルドステロン症患者で

あり、その半数において血清K濃度が正常であり、その1/3以上の症例で血漿アルドステロン濃度が正常であったと報告している。Plouinら⁶⁾が、7つの報告をまとめた結果、5,851例の高血圧患者のうち364例(6.6%)が原発性アルドステロ

表 4. 高血圧患者における原発性アルドステロン症 (PA) の割合

報告者, 報告年	スクリーニング数	PA の患者数 と頻度 (%)	スクリーニングテスト	確定診断のための検査
Hiramatsu, 1981	348	9 (2.6%)	血中アルドステロン/ レニン活性比	施行せず
Gordon, 1994	199	17 (8.5%)	血中アルドステロン/ レニン活性比	フルドコルチゾン抑制試験
Abdelhamid, 1996	3900	257 (6.6%)	尿中アルドステロンと 代謝産物	立位負荷試験と生食負荷試験
Rosi, 1998	320	19 (5.9%)	記号論理学多変量 判別分析	施行せず
Lim, 1999	125	18 (14.4%)	血中アルドステロン/ レニン活性比	血中アルドステロン/ レニン活性比 > 750
Loh, 2000	350	16 (4.6%)	血中アルドステロン/ レニン活性比	生食負荷試験
Mosso, 2003	609	37 (6.1%)	血中アルドステロン/ レニン活性比	フルドコルチゾン抑制試験
Total (%)	5851	364 (6.6%)		

6) より改変引用

ン症と診断された (表 4). 本邦においても, 西川ら⁷⁾が 1,020 例の外来の高血圧症患者の 5.4% を原発性アルドステロン症と診断したと報告した. これらの報告は, 厚生省特定疾患調査研究班の調査結果と比較して血清 K 濃度が正常である症例の割合が高いことが一つの特徴である⁸⁾. 今後血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比のカットオフ値の統一化や, 検査時に降圧薬を中止するかどうかなどの条件の画一化を行った上での大規模な疫学調査がなされることが期待される.

2) 副腎性 Cushing 症候群

Cushing 症候群はコルチゾールの慢性的な過剰分泌により特徴的な身体, 臨床検査を示す症候群である. 満月様顔貌, 中心性肥満などの特徴的な身体所見を呈する. 約 80% に高血圧症を認めるが, 夜間も高血圧が持続し血圧の日内変動が欠如していることが特徴であり, コルチゾールの分泌と相関していると考えられている. 1997 年の厚生省特定疾患調査研究班 (名和田班)¹⁾における全国推定患者数は, 1,250 名 (95% 信賴区間: 1,100~1,400 名) (表 1) で, 男女比 1:3.9 と女性患者が多かった. 年齢分布は, 原発性アルドステロン症と同じく幅広い年齢にわたるほぼ 1 峰性の分布を示し, 患者の平均年齢は男 45.9

歳, 女 46.4 歳, 推定発症平均年齢は男 33.0 歳, 女 37.8 歳であった.

病型分類とその頻度は, 1) 副腎腺腫: 47.2% (197/417), 2) 両側結節性過形成: 5.8% (24/417), 3) 副腎癌: 1.7% (7/417), 4) 下垂体腺腫: 35.7% (149/417), 5) 異所性 ACTH 症候群: 3.6% (15/417), 6) 下垂体癌: 0.2% (1/417), 7) 不明, 病因不明: 5.8% (24/417) であった. 24 例の原発性結節性過形成のうち, ACTH 非依存性大結節性副腎過形成 (ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia: AIMAH) が 3.1% (13/417), 原発性色素性結節性副腎異型性 (primary pigmented nodular adrenal disease: PPNAD) が 0.7% (3/417) であった.

副腎性 Cushing 症候群の 88.3% (182/206) に高血圧症の合併を認め, Cushing 病の 81.8% (121/148) と差を認めなかった. 年齢別では, 65 歳以上が 65 歳以下と比較して, 中心性肥満などの典型的な Cushingoid 徴候を呈する頻度が少ないが, 高血圧症は 65 歳以下 83.3%, 65 歳以上 88.4% と年齢差は認めず, 糖尿病や骨粗鬆症の合併は 65 歳以上の患者に有意に高かった (表 5).

治療は, 片側性, 両側性においても腺腫摘出術が第一選択である. 副腎性 Cushing 症候群の

表 5. Cushing 症候群の症候

症候	全症例 (%)	年齢		病因	
		64 歳以下 (%)	65 歳以上 (%)	下垂体性 (%)	副腎性 (%)
満月様顔貌	84.3	84.2	70.7	86.0	81.6
高血圧	83.9	83.3	88.4	81.8	88.3
中心性肥満	81.2	82.3	71.8	81.4	80.7
buffalo hump	63.2	64.7	50.0	64.7	63.3
月経異常	59.8	—	—	57.7	60.0
伸展性皮膚線状	52.7	56.3	21.1	51.8	50.8
皮下溢血	45.6	45.1	48.6	45.9	43.8
筋力低下	48.6	46.3	66.7	48.1	51.5
ざ瘡 (にきび)	45.2	48.2	18.9	45.2	42.5
多毛	41.8	45.2	13.9	38.6	43.4
浮腫	50.4	48.7	62.5	49.6	48.9
糖尿病	46.7	43.4	70.5	50.7	45.2
骨粗鬆症	48.4	45.1	74.2	48.7	36.2
精神障害	17.6	17.3	21.1	18.7	15.2
色素沈着	19.9	19.5	23.5	27.3	14.4

1) より引用

98.5% (192/195) が腺腫摘出術を受け、腺腫摘出術による改善率は 95.7% (179/187) であった。

転帰では 2.6% に死亡例を認めた(表 3)。未治療の場合、高血圧症などの心血管障害や感染症が予後を規定すると言われており、原発性アルドステロン症同様に、迅速な診断治療が必要である。

3) 副腎性preclinical Cushing症候群

本症例は、血中・尿中コルチゾールは正常であるが、副腎からのコルチゾールの自律性分泌を認めるが、満月様顔貌、中心性肥満や野牛肩などの典型的なCushingoid徴候を欠く疾患で、1996年の厚生省特定疾患調査研究班(名和田班)⁹⁾において診断基準が示された。1997年の厚生省特定疾患調査研究班¹⁾における全国推定患者数は、1,450名(95%信頼区間:230~350名)(表1)で、男女比1:1.7であった。preclinical Cushing症候群(PCS)の中でCushing症候群(CS)に移行する例はなく、発症(初診時)年齢の平均は57.5歳、最頻値は68歳であり、CS、原発性アルドステロン症、各々の最頻値49歳に比して高齢であり、CSとの病態の違いが指摘されている。PCS

には、高血圧症、耐糖能異常や高脂血症をきたす症例があり、副腎腺腫摘出後に正常化する例が多く報告されている。海外の報告であるが、PCS 28例について検討した結果、正常対照群との比較において、収縮期拡張期血圧の上昇、高脂血症などの心血管危険因子の増悪を認めている¹⁰⁾。随伴する高血圧症が、PCSの症状なのか本態性高血圧症の合併なのか各々の症例によってその関与は異なるが、1996年の厚生省特定疾患調査研究班⁷⁾によると、高血圧症、全身性肥満、耐糖能異常のいずれかを合併する症例の場合は手術適用も考慮すべきと提案されている。

4) 褐色細胞腫

褐色細胞腫は、アドレナリン、ノルアドレナリンなどのカテコールアミンの過剰分泌により、高血圧をはじめとする種々の臨床症状を呈する疾患である。1997年の厚生省特定疾患調査研究班における全国推定患者数は、1,030名(95%信頼区間:860~1,200名)(表1)で、男女比1:0.93であった。年齢分布は幅広い年齢にわたるほぼ1峰性の分布を示し、患者の平均年齢は男53.6歳、女51.6歳、推定発症平均年齢は男46.3歳、

女 41.2 歳であった。

病型として、臨床的には発作性と持続性に分けられ、腫瘍の発生形式からは、副腎原発性と副腎外例、片側性と両側性、良性と悪性、散発性と家族性に分けられる。大部分が散発性片側副腎発生の良性腫瘍である。本調査においては、279 症例中、1) 副腎内：90.1%，副腎外：9.9% 2) 片側性：84.4%，両側性：8.2%，不明：7.4% 3) 良性：77.7%，悪性：11.3%，不明：11.0% 4) 散発性：86.9%，家族内発症：5.0%，不明：8.1% であった。

局在診断として腹部CT, MRI, ^{131}I -MIBG(m-iodobenzyl guanidine)シンチグラフィ、PET (positron emission tomography)などが用いられる。 ^{131}I -MIBGシンチグラフィは、 ^{131}I -MIBGの分子構造がノルアドレナリンと類似していることを利用しており、副腎皮質腫瘍との鑑別、異所性や転移巣の検索に有用である。調査症例の75.5% (213/282)において試行され、陽性：86.9% (185/213), 陰性：11.3% (24/213), 不明：1.8% (4/213) であった。

治療の第一選択は腫瘍摘出術であるが、血中へのカテコールアミンの流出や腫瘍への機械的刺激などによりショックをきたす危険性があるため、従来は開腹術が主であったが、近年は腹腔鏡下にて行われることが多くなっている。本調査において、91.8% (259/282) が手術適用となったが、開腹術：85.0% (220/259), 腹腔鏡下：5.1% (39/259) であり、ショックの出現率は、開腹術：8.6% (19/220), 腹腔鏡下：5.1% (2/39) と差を認めず、今後腫瘍の大きさや周囲組織への癒着、合併症の有無等を考慮した上で、腹腔鏡下腺腫摘出術の頻度が増えてくるものと思われる。

5) 副腎酵素欠損症

先天性副腎過形成は、先天性のステロイド合成障害により副腎ステロイド産生異常により種々の臨床症状を呈する疾患で、常染色体劣性遺伝形式をとり、ステロイド合成酵素の障害部位に

より6つの病型に分類される。1997年の厚生省特定疾患調査研究班において、副腎酵素欠損症の全国推定患者数は1,462名で、各々の病型で見ると21-水酸化酵素欠損症：87.2%, 11 β -水酸化酵素欠損症：1.7%, 17 α -水酸化酵素欠損症：1.9%, 3 β -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症：1.8%, リポイド過形成症 (Prader病)：5.5%, 18-水酸化酵素欠損症：0.1%, その他：1.7% であった。この中で、高血圧症を認める疾患は、17 α -水酸化酵素欠損症と11 β -水酸化酵素欠損症のみである。過去5年間における推定患者数は、17 α -水酸化酵素欠損症が25人、11 β -水酸化酵素欠損症が28人であった。

おわりに

内分泌性高血圧症は、従来の全国的な疫学調査からも、高血圧症全体の中では比較的稀であると考えられてきた。最近、各種ホルモンのアッセイ系や画像診断進歩により、本態性高血圧症と診断されていた外来高血圧患者の中から、原発性アルドステロン症やpreclinical Cushing症候群などの副腎性高血圧症の患者を見つける可能性が高くなっている。内分泌性高血圧症は適切な治療がなされれば予後は良好であり、迅速かつ確実に診断をつけることが重要である。

文 献

- 1) 名和田新：厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班、平成10年度研究報告書、1999, 11-55.
- 2) 加藤堅一、他：ステロイドホルモン産生異常症第二次実態調査報告、厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班、昭和54年度研究報告書、1980, 13-59.
- 3) 加藤堅一、他：ステロイドホルモン産生異常症第二次実態調査報告、厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班、昭和57年度研究報告書、1983, 1-61.
- 4) 竹田亮介：厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班、昭和62年度総括研究報告書、1998, 1-8.
- 5) Gordon RD, et al: High incidence of primary aldosteronism in 199 patients referred with hypertension. Clin Exp Pharmacol Physiol 21: 315-318, 1994.
- 6) Plouin PF, et al: Trends in the prevalence of primary al-

- dosteronism, aldosterone-producing adenomas, and surgically correctable aldosterone-dependent hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 19:774-777, 2004.
- 7) Nishikawa T, et al: Clinical characteristics of primary aldosteronism: its prevalence and comparative studies on various causes of primary aldosteronism in Yokohama Rosai Hospital. *Biomed Pharmacother* 54(Suppl 1):83-85, 2000.
 - 8) Mulatero P, et al: Increased diagnosis of primary aldosteronism, including surgically correctable forms, in centers from five continents. *J Clin Endocrinol Metab* 89:1045-1050, 2004.
 - 9) 名和田新, 他: 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班, 平成7年度研究報告書, 1996, 223-226.
 - 10) Tauchmanova L, et al: Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 87:4872-4878, 2002.

グルココルチコイドの骨代謝作用機構

高柳涼一* 大中佳三*

グルココルチコイド(GC)は生命現象の維持に必須のホルモンであるが、その過剰状態ではさまざまな副作用を引き起こす。GCは骨芽細胞の機能に対し二相性の作用を示す。生理量のGCは間葉系細胞の骨芽細胞系への分化と増殖を促進する。骨芽細胞の分化の極初期ではGCは転写因子PLZFの発現を誘導し、PLZFは転写因子Cbfa1を誘導し骨芽細胞前駆細胞の分化と増殖を促進する。一方、過剰量のGCは骨芽細胞の分化の後期を抑制、アポトーシスを誘導、局所での増殖因子の産生の抑制、さらにWntなどの骨形成シグナルを抑制して骨形成を抑制し、ステロイド性骨粗鬆症を惹起する。

Key words グルココルチコイド, 骨芽細胞, Wnt, 骨形成抑制, 骨粗鬆症

はじめに

副腎皮質より分泌されるステロイドホルモンであるグルココルチコイド(GC)は生命現象の維持に必須であるが、過剰状態ではさまざまな副作用を引き起こす。骨に対しても、生理量のGCは骨の分化・形成に必須であるが、過剰量のGCは骨形成を抑制し、ステロイド性骨粗鬆症を引き起こす。

本稿ではGCの骨組織に対する直接作用の最近の知見について、われわれの成績を含めて概説する。

る後者の意義については十分に解明されていない。GCはグルココルチコイド受容体(GR)と結合してホモダイマーを形成し、標的遺伝子のプロモータ領域に存在するグルココルチコイド応答領域(GRE)に結合して転写を調節するtransactivation作用と、AP-1やNF- κ Bなどの転写因子とヘテロダイマーを形成することにより、抗炎症・抗免疫などの作用を示すtransrepression作用がある。GCの骨組織に対する作用はtransactivation作用と推定されている。GRには α と β のサブタイプがあるが、正常の骨芽細胞にはGR α が発現しており、GCの作用はGR α を介すると考えられる。

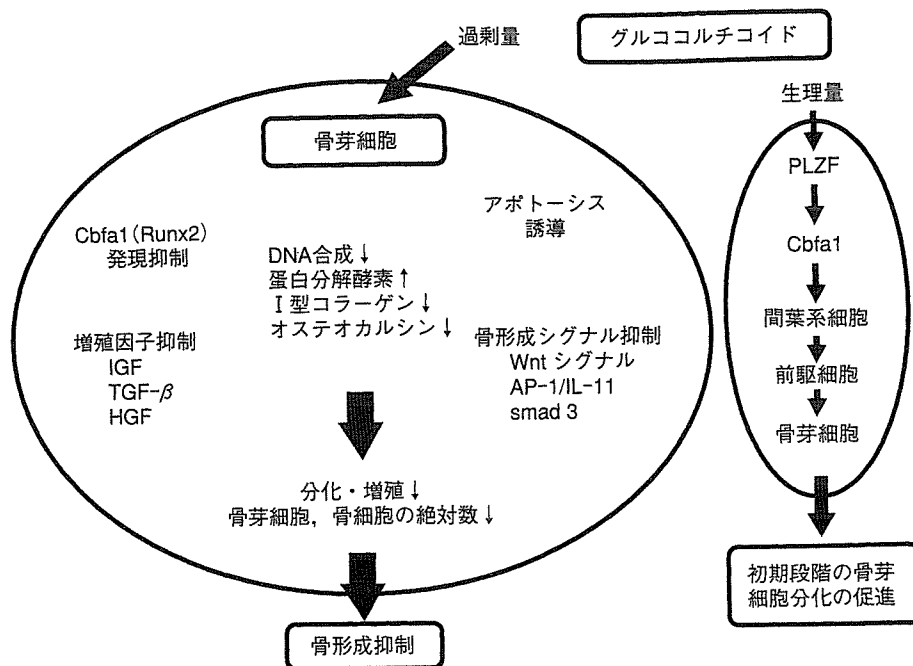
GCとグルココルチコイド受容体(GR)の作用機構

GCの作用には古典的なgenomic作用に加えて、non-genomicな作用も近年注目されているが、骨代謝におけ

GCによる骨分化促進作用

生理的濃度(1nM~10nMオーダー)のGCは、ラット骨

* TAKAYANAGI Ryoichi, OHNAKA Keizo/九州大学大学院医学研究院老年医学



図① グルココルチコイドの骨芽細胞に対する二面性の作用機序
 グルココルチコイド(GC)は骨芽細胞の分化増殖に対して二面性の作用を示す。骨芽細胞の分化の極初期ではGCは転写因子PLZFの発現を誘導し、PLZFは転写因子Cbfa1を誘導し骨芽細胞前駆細胞の分化と増殖を促進する。一方、過剰量のGCは骨芽細胞の分化の後期を抑制、アポトーシスを誘導、さらにWntなどの骨形成シグナルを抑制して骨形成を抑制する。

髄間質細胞の骨芽細胞系への分化を促進し¹⁾、ラット頭蓋冠由来の細胞のbone noduleの形成を促進する²⁾。このGCの作用は骨芽細胞前駆細胞の分化と増殖を促進することによる³⁾。

従来より実験的に、髄間質細胞を骨芽細胞へ分化させるのに、アスコルビン酸やグリセロリン酸に加えてGCが必須であることが知られていたが、その分子メカニズムは不明であった。最近、Ikedaら⁴⁾はcDNAマイクロアレイ解析を用いて、後縦靭帯骨化症患者の靭帯細胞をデキサメタゾン、アスコルビン酸、 β -グリセロリン酸で骨化誘導した際に発現が最も増加する遺伝子としてpromyelocytic leukemia zinc finger (PLZF)を同定した。PLZFはzinc finger protein 145 (ZNF145)ともよばれるKrupple型のzinc finger domainをもつ転写因子であり、間葉系細胞から骨芽細胞への分化において、Cbfa1 (Runx2)の上流で作用することが明らかになった。PLZFはデキサメタゾンにて発現が誘導されること、PLZFを欠くとCbfa1の誘導が消失するので、デキサメタ

ゾンによる骨芽細胞の早期の分化に重要なはたらきを示ることが示された(図①)。

GCによる骨形成抑制作用

1) 骨芽細胞機能の抑制

過剰量(薬理量：100nMオーダー以上)のGCは骨芽細胞の増殖、分化を抑制する(図①)。GCによる骨芽細胞の増殖抑制にはmitogen activated protein (MAP) キナーゼの抑制や細胞周期を制御する蛋白の抑制などが関与するが、MAPキナーゼの1つであるextracellular regulated kinase (ERK)を不活化するホスファターゼ(MKP-1)がGCにより骨芽細胞で著しく誘導されること⁵⁾、チロシンホスファターゼ阻害剤がラットのステロイド性骨粗鬆症を予防すること⁶⁾が報告されている。GCは骨芽細胞の分化に必須の転写因子であるCbfa1 (Runx2)の発現を抑制する⁷⁾。骨形成誘導作用を有するbone morphogenetic protein (BMP)-2も抑制することが知られている。また

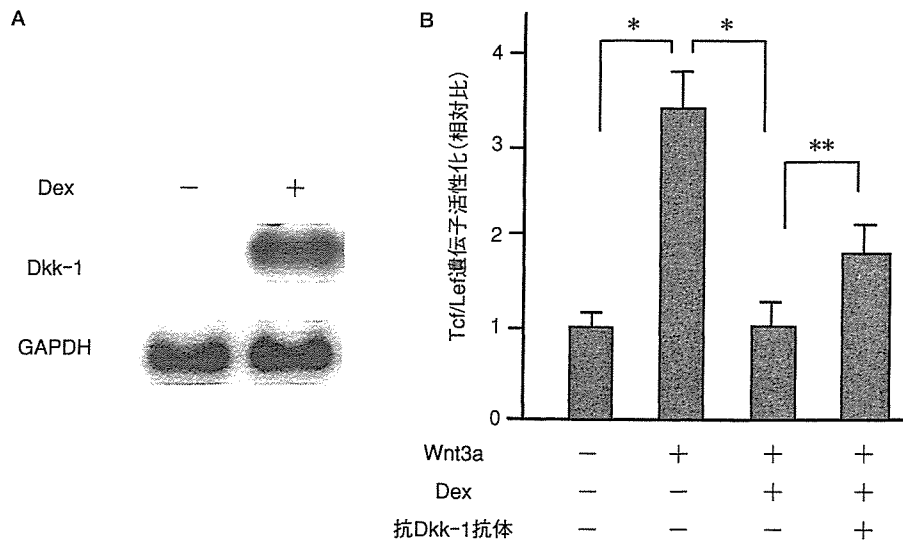


図2 培養ヒト骨芽細胞での $10^{-7}M$ デキサメタゾン (Dex) によるDkk-1の発現増加と canonical Wnt signalの抑制

A. DexはWntのアンタゴニストであるdickkopf-1 (Dkk-1)の発現を強力に誘導する。
 B. DexはWnt3aによるTcf/Lef応答性遺伝子の転写活性の亢進を完全に抑制するが、抗Dkk-1抗体の添加により、Dexによる転写抑制が部分的に回復される。
 (* $p < 0.01$, ** $p < 0.05$)

(Ohnaka K *et al*, 2004²², Ohnaka K *et al*, 2005²³)より改変引用)

GCは間葉系細胞を骨芽細胞ではなく、脂肪細胞へ分化させるperoxisome proliferator-activated receptor (PPAR) γ を増加させる⁸⁾。GCは骨芽細胞のアポトーシスを促進するが、その機序としてBcl-2の発現低下とBaxの発現亢進によるBcl-2/Bax比の低下⁹⁾が報告されている。ステロイド性骨粗鬆症のモデルマウスやプレドニゾロンを長期に内服しているヒトの骨組織の生検像でも、骨芽細胞のアポトーシスの亢進を認めている¹⁰⁾。GCは骨芽細胞がつくる骨基質蛋白であるI型コラーゲンや $\beta 1$ インテグリンの産生を低下するとともに、コラーゲンを分解するコラーゲナーゼ3 (MMP-13)の産生を亢進させる¹¹⁾。また骨芽細胞の終分化の指標となるオステオカルシンの産生を転写レベルで抑制する¹²⁾。

2) 局所産生因子への影響

GCは局所での増殖因子の産生にも影響を及ぼす。インスリン様成長因子 (Insulin-like growth factor: IGF)は強力なanabolic作用を有する最も重要な局所調節因子の1つである。IGF-IやIGF-IIは弱いmitogen作用をもち、骨芽細胞のreplicationを促進する。またI型コラーゲンを増加させ、コラーゲナーゼ3を抑制する作用をもつ。GCは

骨芽細胞のIGF-I合成を低下させるが、その機序としてC/EBP β やC/EBP δ の発現亢進を介した転写レベルでの抑制が関与する¹³⁾。GCはIGF-II受容体の発現を抑制し、IGF結合蛋白 (IGFBP)-3, 4, 5を減少させ、その結果IGF作用を減弱させる¹⁴⁾。Transforming growth factor (TGF)- β は骨芽細胞の増殖やコラーゲン合成を促進する増殖因子である。GCにより骨芽細胞からのTGF- β の発現量は変化しないものの、ライソゾームのプロテアーゼ産生が増加し、latent formのTGF- β が増加する結果、TGF- β の作用は低下する¹⁵⁾。肝細胞増殖因子 (HGF)は骨芽細胞の機能を刺激するとともに、骨吸収を強力に抑制する。GCは骨芽細胞からのHGFの産生を抑制することが報告されている¹⁶⁾。

3) 骨形成シグナルへの影響

a. AP-1/IL-11経路

力学的負荷の低下や加齢に伴う骨形成の低下に関与するシグナル系の研究において、AP-1/インターロイキン (IL)-11経路が骨形成の維持に重要な役割を担うことが明らかにされている¹⁷⁾。GCはこのAP-1/IL-11経路を抑制するため、骨形成を低下させる可能性がある。

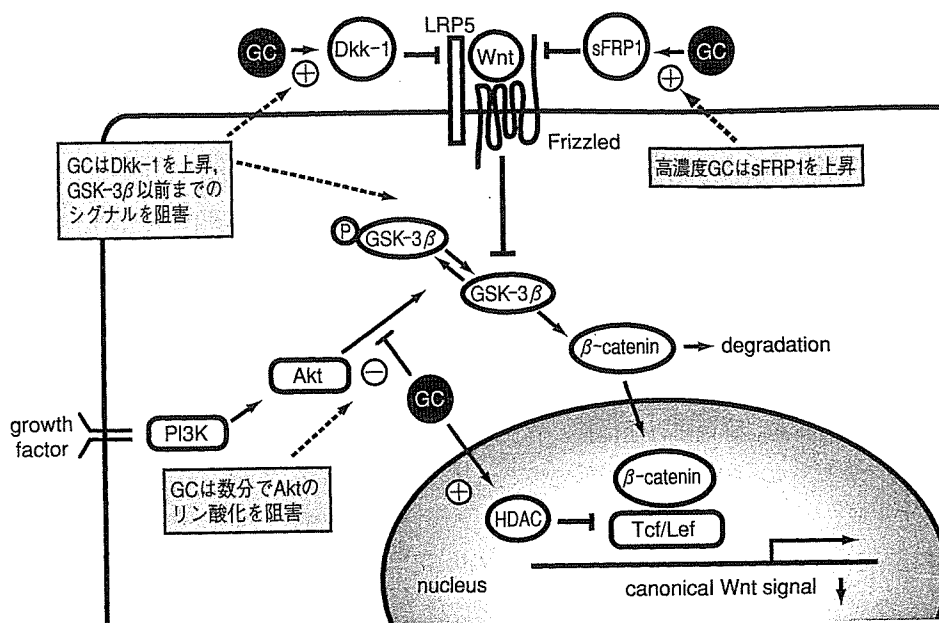


図3 グルコルチコイドのWntシグナルへの影響
 グルコルチコイドは骨芽細胞においてWntシグナルのアンタゴニストであるDkk-1やsFRP1の上昇や、WntシグナルによるGSK-3β活性の抑制を阻害することによりcanonical Wnt signalを抑制する。
 (高柳涼一ほか, 2005²⁶⁾より改変引用)

b. Smad3経路

GCは培養骨芽細胞系においてSmad3依存性のALP活性やI型コラーゲンの発現を抑制するが、この機序としてSmad3の発現を変化させるのではなく、Smad3による転写活性を抑制すること¹⁸⁾が最近報告された。

c. Wntシグナル経路

Wntシグナルは胎生期の発生・分化と形態形成に加え、癌化やインスリン分泌不全・脂質代謝異常などの病態形成に関与する重要なシグナル伝達系である。Wntシグナルが骨形成に重要であることは、易骨折性を呈するosteoporosis-pseudoglioma症候群(OPPG)の原因がLRP5遺伝子のloss of function変異であったこと¹⁹⁾、LRP5のノックアウトマウスでosteoporosisなどOPPGと同様のフェノタイプを呈したこと²⁰⁾、LRP5遺伝子のgain of function変異では逆に高い骨密度と口蓋外骨腫を呈するhigh bone massを発症すること²¹⁾などから明らかになった。Wntシグナルによる骨形成は、骨の発生・分化に重要な転写因子Cbfa1(Runx2)の作用とは独立したものであり、出生後の骨量と骨強度の増加に重要であること²⁰⁾も明らかになった。したがって、成長後の骨に対して骨芽細胞の骨形成機能を強く抑制するGCがこのWntシグナル系に

影響を及ぼす可能性が想定された。われわれ²²⁾²³⁾はヒトの初代培養骨芽細胞において、臨床的に常用される量のGCがWntシグナルのcanonical経路を完全に抑制すること、この抑制にはLRP5に結合してWntシグナルを抑制するdickkopf-1(Dkk-1)の転写レベルでの著明な上昇と細胞内のGSK-3βまでの経路の抑制によることを見出した(図2)。またGCによる別のWntアンタゴニストであるsecreted frizzled-related protein(sFRP)1の増加作用²⁴⁾や、nongenomicな経路を介したGSK-3βへの作用²⁵⁾も報告されている(図3)²⁶⁾。GCによるWntシグナル系の抑制はステロイド性骨粗鬆症の発症に大きく関与している可能性があり、興味もたれる。

GCの骨吸収と骨形成に対する作用

ヒトのステロイド性骨粗鬆症は、ステロイド投与初期の3~6ヶ月は急激に骨量が減少し、その後は緩やかな減少に移行する二相性を示す。マウスモデルの検討では急性期の骨組織では、骨芽細胞数は著しく減少し、骨芽細胞のアポトーシスが亢進していた。一方、破骨細胞数は増加しており、破骨細胞数/骨芽細胞数の比は骨密度低

下の割合とよく相関していた。すなわち、ステロイド投与初期は骨形成の急激な低下に加え、骨吸収の亢進により急激な骨量低下が起こることが示唆された²⁷⁾。慢性期の骨組織では、骨芽細胞数の減少とともに破骨細胞数も減少していた。すなわち、慢性期では骨形成、骨吸収ともに抑制され、骨代謝全体が低下するため、緩やかな骨量の低下をきたすことが示唆された¹⁰⁾。このような骨代謝全体の抑制がヒトでもステロイド投与の慢性期に起こっていることを示す例として、クッシング症候群術後の骨代謝マーカーの検討の報告がある。副腎腫瘍摘出後、骨代謝マーカーは骨形成、骨吸収ともに術後3ヵ月以内に急激に正常域を超えて上昇し、以後緩やかに減少し正常化した²⁸⁾。この現象は、ステロイド過剰が慢性的に持続した状態では骨形成、骨吸収ともに強く抑制されており、急にステロイド過剰が解除されたために骨代謝全体のリバウンドが起こったものと推測される。ステロイドの投与量や期間により破骨細胞機能が変動することが原因と推定されるが、これまでの報告では、破骨細胞の骨吸収に対するステロイドの影響は一定の見解が得られていない。



おわりに



GCの骨組織に対する二面性の作用はおもに*in vitro*や動物実験にもとづいた成績に由来する。実際に、生理量のGCが骨形成を抑制しないかどうかの評価については、副腎不全であるAddison病の患者に対して補充量のGCを長期間投与したときの骨密度測定の成績が報告されている。最近では、補充量、すなわち、生理量のGCは骨密度を低下させないと報告されているが、GCの種類によっては骨密度低下が指摘されている²⁹⁾³⁰⁾。また、骨折に対しては不明であり、骨質も含めて骨強度に影響しないかどうかの結論は得られていない。過剰量のGCによる骨芽細胞機能の抑制と骨形成の低下は、ステロイド性骨粗鬆症発症の主要なメカニズムであり、その分子機構をさらに明らかにすることが今後重要と考えられる。



文 献

- 1) Bellows CG, Aubin JE, Heersche JN : Physiological concentrations of glucocorticoids stimulate formation of bone nodules from isolated rat calvaria cells *in vitro*. *Endocrinology* **121** : 1985-1992, 1987
- 2) Leboy PS, Beresford JN, Devlin C *et al* : Dexamethasone induction of osteoblast mRNAs in rat marrow stromal cell cultures. *J Cell Physiol* **146** : 370-378, 1991
- 3) Tenenbaum HC, Heersche JN : Dexamethasone stimulates osteogenesis in chick periosteum *in vitro*. *Endocrinology* **117** : 2211-2217, 1985
- 4) Ikeda R, Yoshida K, Tsukahara S *et al* : The promyelotic leukemia zinc finger promotes osteoblastic differentiation of human mesenchymal stem cells as an upstream regulator of CBFA1. *J Biol Chem* **280** : 8523-8530, 2005
- 5) Engelbrecht Y, de Wet H, Horsch K *et al* : Glucocorticoids induce rapid up-regulation of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 and dephosphorylation of extracellular signal-regulated kinase and impair proliferation in human and mouse osteoblast cell lines. *Endocrinology* **144** : 412-422, 2003
- 6) Hulley PA, Conradie MM, Langeveldt CR *et al* : Glucocorticoid-induced osteoporosis in the rat is prevented by the tyrosine phosphatase inhibitor, sodium orthovanadate. *Bone* **31** : 220-229, 2002
- 7) Chang DJ, Ji C, Kim KK *et al* : Reduction in transforming growth factor beta receptor I expression and transcription factor CBFA1 on bone cells by glucocorticoid. *J Biol Chem* **273** : 4892-4896, 1998
- 8) Wu Z, Bucher NL, Farmer SR : Induction of peroxisome proliferator-activated receptor gamma during the conversion of 3T3 fibroblasts into adipocytes is mediated by C/EBPbeta, C/EBPdelta, and glucocorticoids. *Mol Cell Biol* **16** : 4128-4136, 1996
- 9) Gohel A, McCarthy MB, Gronowicz G : Estrogen prevents glucocorticoid-induced apoptosis in osteoblasts *in vivo* and *in vitro*. *Endocrinology* **140** : 5339-5347, 1999
- 10) Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM *et al* : Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest* **102** : 274-282, 1998
- 11) Delany AM, Jeffrey JJ, Rydziel S *et al* : Cortisol increases interstitial collagenase expression in osteoblasts by post-transcriptional mechanisms. *J Biol Chem* **270** : 26607-26612, 1995
- 12) Aslam F, Shalhoub V, van Wijnen AJ *et al* : Contributions of distal and proximal promoter elements to glucocorticoid

- regulation of osteocalcin gene transcription. *Mol Endocrinol* **9** : 679-690, 1995
- 13) Delany AM, Durant D, Canalis E : Glucocorticoid suppression of IGF I transcription in osteoblasts. *Mol Endocrinol* **15** : 1781-1789, 2001
 - 14) Gabbitas B, Pash JM, Delany AM *et al* : Cortisol inhibits the synthesis of insulin-like growth factor-binding protein-5 in bone cell cultures by transcriptional mechanisms. *J Biol Chem* **271** : 9033-9038, 1996
 - 15) Oursler MJ, Riggs BL, Spelsberg TC : Glucocorticoid-induced activation of latent transforming growth factor-beta by normal human osteoblast-like cells. *Endocrinology* **133** : 2187-2196, 1993
 - 16) Skrtic S, Ohlsson C : Cortisol decreases hepatocyte growth factor levels in human osteoblast-like cells. *Calcif Tissue Int* **66** : 108-112, 2000
 - 17) Tohjima E, Inoue D, Yamamoto N *et al* : Decreased AP-1 activity and interleukin-11 expression by bone marrow stromal cells may be associated with impaired bone formation in aged mice. *J Bone Miner Res* **18** : 1461-1470, 2003
 - 18) Iu MF, Kaji H, Sowa H *et al* : Dexamethasone suppresses Smad3 pathway in osteoblastic cells. *J Endocrinol* **185** : 131-138, 2005
 - 19) Gong Y, Slee RB, Fukai N *et al* : LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* **107** : 513-523, 2001
 - 20) Kato M, Patel MS, Lévassieur R *et al* : Cbfa1-independent decrease in osteoblast proliferation, osteopenia, and persistent embryonic eye vascularization in mice deficient in Lrp5, a Wnt coreceptor. *J Cell Biol* **157** : 303-314, 2002
 - 21) Boyden LM, Mao J, Belsky J *et al* : High bone density due to a mutation in LDL-receptor-related protein 5. *N Engl J Med* **346** : 1513-1521, 2002
 - 22) Ohnaka K, Taniguchi H, Kawate H *et al* : Glucocorticoid enhances the expression of dickkopf-1 in human osteoblasts : novel mechanism of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun* **318** : 259-264, 2004
 - 23) Ohnaka K, Tanabe M, Kawate H *et al* : Glucocorticoid suppresses the canonical Wnt signal in cultured human osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun* **329** : 177-181, 2005
 - 24) Wang FS, Lin CL, Chen YJ *et al* : Secreted frizzled-related protein 1 modulates glucocorticoid attenuation of osteogenic activities and bone mass. *Endocrinology* **146** : 2415-2423, 2005
 - 25) Smith E, Frenkel B : Glucocorticoids inhibit the transcriptional activity of LEF/TCF in differentiating osteoblasts in a glycogen synthase kinase-3beta-dependent and-independent manner. *J Biol Chem* **280** : 2388-2394, 2005
 - 26) 高柳涼一, 大中佳三 : ステロイド性骨粗鬆症. ファーマナビゲーター ビスフォスフォネート編, 松本俊夫監修, メディカルレビュー社, 大阪, 2005, p.64-77
 - 27) Weinstein RS, Chen J, Powers CC *et al* : Promotion of osteoclast survival and antagonism of bisphosphonate-induced osteoclast apoptosis by glucocorticoids. *J Clin Invest* **109** : 1041-1048, 2002
 - 28) Hermus AR, Smals AG, Swinkels LM *et al* : Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **80** : 2859-2865, 1995
 - 29) Jodar E, Valdepenas MP, Martinez G *et al* : Long-term follow-up of bone mineral density in Addison's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* **58** : 617-620, 2003
 - 30) Zelissen PM, Croughs RJ, van Rijk PP *et al* : Effect of glucocorticoid replacement therapy on bone mineral density in patients with Addison disease. *Ann Intern Med* **120** : 207-210, 1994

たかやなぎ・りょういち

高柳涼一 九州大学大学院医学研究院老年医学教授

福岡県生まれ。

専門は、老年医学、内分泌代謝学。

研究テーマは、骨粗鬆症、核内受容体、生活習慣病。