

常を惹起することは稀である。しかし、特に高用量の ICS 投与患者では、成長障害・骨折・白内障などのリスクの増大が報告されている。われわれは、①ICS 投与閉経後女性喘息患者では骨密度低下を認めること、②ICS 投与喘息患者では頸動脈硬化が軽微であること、を報告してきた。そこで、ICS 治療中の喘息患者を対象として、少量 ACTH 試験による副腎皮質機能評価を行い、骨代謝および動脈に対する ICS の影響との関連を検討した。

B. 研究方法

宮武内科通院中の ICS 治療中の喘息患者で試験実施前 1 年間に GC 薬の経口・静脈内投与がなされていない患者のうち、同意が得られた 56 名を対象とした (表 1)。午前 9 時～9 時 30 分に ACTH (コートロシン[®]) 1 μ g を静脈内投与し、投与前・投与後 30 分・60 分の血清コルチゾールを測定した。既報に基づいて、コルチゾール前値 < 11 μ g/dl かつ 30 分値 < 18 μ g/dl を低反応と判定した。

また、DXA 法により骨密度の測定を実施し得た閉経後女性 31 例について、腰椎 (L2-L4) および大腿骨頸部の骨密度と少量 ACTH 試験による副腎皮質機能の判定との関連について検討した。さらに、頸動脈超音波検査を実施し得た 25 例について、頸動脈硬化の有無と少量 ACTH 試験による副腎皮質機能の判定との関連について検討した。

培養血管内皮細胞 (HUVEC) を種々の濃度のデキサメサゾン (DEX) またはフルチカゾン (FP) で処理した後 TNF α (20ng/ml) で刺激し培養中の IL-6 濃度

を測定した。

(倫理面への配慮)

対象患者に対して本研究についての説明を行いその同意を得て実施した。

C. 研究成果

1. ACTH 試験時のコルチゾールの反応

ICS で治療中の喘息患者 12 例に対して、250 μ g ACTH 試験を実施した成績を図 1 に示す。血清コルチゾール値は 60 分後に頂値となり、全例において ≥ 20 μ g/dl であった。一方、1 μ g ACTH 試験では血清コルチゾールは 30 分後に頂値となり (図 2)、対象患者 56 例中 14 例 (25%) が低反応と判定された。正常反応例 42 例と低反応例との間には、年齢・性別・喘息罹病期間・ICS 投与量・ICS の種類に有意差を認めなかった。

2. 少量 ACTH 試験におけるコルチゾール反応性と骨密度・頸動脈硬化との関連

骨密度測定を実施した閉経後女性 31 例のうち、少量 ACTH 試験にてコルチゾール低反応と判定した 7 例では、正常反応と判定した 24 例に比して腰椎骨密度・大腿骨骨密度 Z スコアが低値の傾向であった (図 3)。

頸動脈超音波検査を実施した 25 例において、コルチゾール低反応群 8 例の頸動脈硬化の頻度は正常反応例 17 例に比して少ない傾向を認めた (図 3)。

3. 血管内皮細胞の IL-6 産生に及ぼすフルチカゾン (FP) の効果

HUVEC において、TNF α 刺激時の IL-6 産生に対して FP も DEX も濃度依存性に抑制した (図 4)。DEX は 10^{-7} M で、FP は 10^{-9} M

で最大抑制を示した(図4)。

D. 考察

ICS で治療中の喘息患者の内因性副腎皮質機能について2種類の用量の ACTH を用いた負荷試験による評価を行った。従来の 250 μ g ACTH 試験による評価では全例が正常と判定されたのに対して、少量(1 μ g)ACTH 試験による評価では25%の症例が下垂体-副腎皮質機能低下と判定された。この結果は、海外からも報告されているように、250 μ g の大量刺激では ICS 治療に伴う軽微な副腎皮質機能低下症(潜在型)を見落としてしまう可能性が高いことを示唆するものと考えられた。

少量 ACTH 試験による正常反応群と低反応群の間で、年齢・性別・喘息罹病期間・ICS 投与量・ICS の種類には有意差を認めなかった。一般的には、高用量の ICS 投与患者で下垂体-副腎皮質機能抑制を認めることが多いことが報告されている。したがって、少量 ACTH 試験による判定結果と ICS 投与量に関連を認めなかったことは予想外の結果であり、ICS 投与期間や ICS 積算投与量との関連についての検討が必要と考えられた。

次に、少量 ACTH 試験による判定の妥当性を明らかにする目的で、ICS の下垂体-副腎皮質系以外への影響との関連について検討した。すでにわれわれは、ICS 治療が骨密度低下や頸動脈硬化抑制と関連する成績を得ており、今回の検討ではこれら臨床指標を評価項目として使用した。

骨密度は年齢・性の影響を考慮し閉経後女性のみを対象に Z スコアによる評価を行った。その結果、少量 ACTH 試験で低

反応と判定した患者で腰椎骨密度・大腿骨頸部骨密度が低値傾向であった。このことは、ICS 治療による下垂体-副腎皮質機能抑制と骨密度に与える影響に関連性を認めることを示す成績と考えられた。さらに、少量 ACTH 試験での低反応群では、正常反応群に比して頸動脈硬化の出現頻度が少ない傾向を認めた。ICS 治療により潜在性副腎皮質機能低下症と判定される症例では動脈に対しても ICS が影響を与えている可能性を示唆しており、興味深い成績と考えられた。

ICS は経肺的に、一部は消化管を介して吸収されるが、血液中の濃度は極めて軽微である。GR に対する FP の結合親和性は DEX の約 18 倍との成績が報告されている。視床下部-下垂体や骨・動脈に対して作用する FP と DEX の濃度の差違については報告がない。われわれの検討で、血管内皮細胞において抗炎症作用を発揮する FP の濃度は DEX の 100 倍以上であることが判明した。血管内皮細胞においては、FP は DEX に比べてより低用量で強い抗炎症作用を示す GC 薬として位置付けられるかも知れない。

E. 結論

少量 ACTH 試験は、潜在性副腎皮質機能低下症のみならず、骨代謝・動脈に与える吸入ステロイド薬の影響を鋭敏に反映することが示唆された。

F. 研究発表

論文発表

- 1) Goya K, Sumitani S, Otsuki M, Xu X, Yamamoto H, Kurebayashi S,

- Saito H, Kouhara H, and Kasayama S: The thiazolidinedione drug troglitazone up-regulates nitric oxide synthase expression in vascular endothelial cells. *J. Diabetes Complications*, 29: 2123-2126, 2006.
- 2) Oshino S, Saitoh Y, Kasayama S, Arita N, Ohnishi T, Kouhara H, Izumoto S, and Yoshimine T: Short-term preoperative octreotide treatment of GH-secreting pituitary adenoma: Predictors of tumor shrinkage. *Endocrine J.*, 53: 125-132, 2006.
 - 3) Hashiba T, Saitoh Y, Asanuma N, Kouhara H, Maruo T, Fujinaka T, Kasayama S, Yoshimine T: Reduction of a pancreatic tumor after total removal of an ACTH secreting pituitary tumor: differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrine J.*, 53: 203-208, 2006.
 - 4) Morita S, Kasayama S, Otsuki M, Asanuma N, Mukai M, Koga M: Atherosclerotic risk factors in Japanese subjects with isolated impaired fasting glucose and those with isolated impaired glucose tolerance according to 1997 and 2003 American Diabetes Association criteria. *Diabetes Care*, 29: 2123-2126, 2006.
 - 5) Koga M, Matsumoto S, Saito H, and Kasayama S: Body mass index negatively influences glycated albumin, but not glycated hemoglobin, in diabetic patients. *Endocrine J.*, 53: 387-391, 2006.
 - 6) Otsuki M, Kasayama S, Morita S, Asanuma N, Saito H, Mukai M, and Koga M: Menopause, but not age, is an independent risk for fasting plasma glucose levels in non-diabetic women. Menopause, in press.
 - 7) Kasayama S, Morita S, Otsuki M, Asanuma N, Saito H, Mukai M, and Koga M: Independent association of insulin-like growth factor-I with dehydroepiandrosterone sulphate in women in middle adulthood. *Clin. Endocrinol.*, in press.
 - 8) Koga M, Otsuki M, Matsumoto M, Saito H, Mukai M, and Kasayama S: Negative association of obesity and its related chronic inflammation with serum glycated albumin but not glycated hemoglobin levels. *Clin. Chimi. Acta*, in press.
 - 9) Koga M, Morita S, Saito H, Mukai M, and Kasayama S: Association of erythrocyte indices with haemoglobin A_{1c} level in pre-menopausal women. *Diabet. Med.*, in press.
 - 10) Yamamoto H, Kurebayashi S, Kouhara H, Yoshiuchi K, Matsuhisa M, Yamasaki Y, and Kasayama S:

Impacts of long-term treatments with testosterone replacement and pioglitazone on glucose and lipid metabolism in male patients with Werner's syndrome. Clin. Chim. Acta, in press.

during postmenopausal period, following remission of Graves' disease. J. Endocrinol. Invest., in press.

- 11) Kasayama S, Kitamura T, Inaba M, Otsuki M, Asanuma N, Kouhara H: Painless thyroiditis occurring

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1 対象患者の臨床指標

年齢(才)	62.4±10.6	(32-81)
性(男/女)	18/38	
罹病期間(年)	19.0±13.5	(3-60)
ICS 投与量*(μg/日)	493±140	(200-800)
ICS 投与量*(mg/年)	162.0±60.3	(16-324)
FP/BUD/BDP	25/24/4	

*FP:フルチカゾン、BUD:ブデゾニド、BDP:ベクロメサゾン。BUD=FPx1.5として換算した。

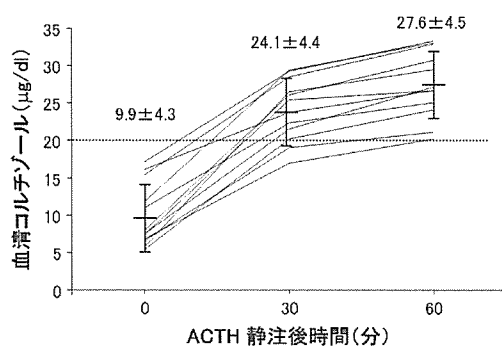


図1 : ICS 治療中喘息患者 12 例における 250 μg ACTH 試験時の血清コルチゾールの反応。

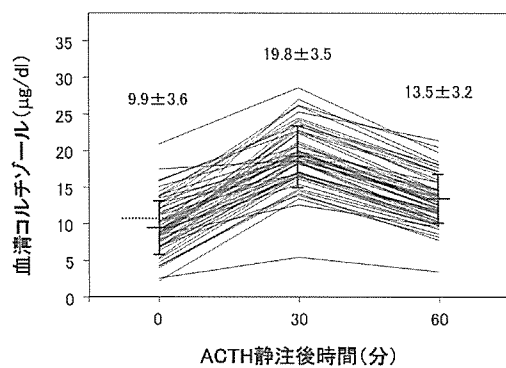


図 2 : ICS 治療中喘息患者 56 例における $1 \mu\text{g}$ ACTH 試験時の血清コルチゾールの反応。

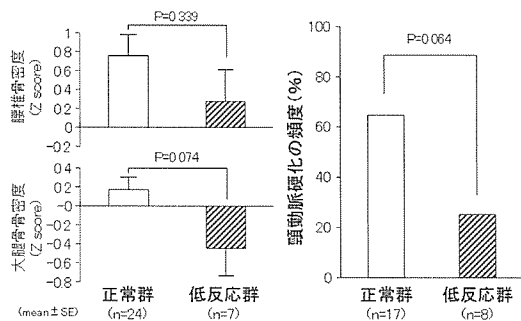


図 3 : ICS 治療中喘息患者 56 例における $1 \mu\text{g}$ ACTH 試験時の血清コルチゾールの反応。

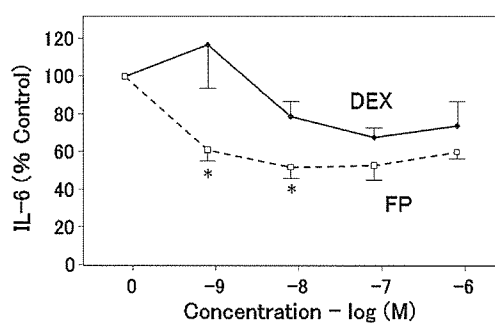


図 4 : 血管内皮細胞の IL-6 産生に対するフルチカゾン (FP) とデキサメサゾン (DEX) の作用。

北海道におけるステロイドホルモン産生異常症登録患者の解析

藤枝 憲二、鈴木 滋、向井 徳男

旭川医科大学小児科

【緒言】

北海道においては、昭和 60 年の本調査研究班による副腎ホルモン産生異常症の疫学調査がなされた¹⁾。この疫学的調査の特徴は、北海道全領域の全病院を対象とされた点、ほぼ 100%に近い回収率が得られたという点、また北海道という比較的閉鎖された医療圏かつ総人口の動態もほぼ一定しているという点において疾患の発症頻度が詳細に算出されたことであった。一方、北海道では、ステロイドホルモン産生異常症が、特定疾患治療研究事業による医療助成のなされる疾患の一つに位置づけられており、その調査票により患者登録がなされている。また、ステロイドホルモン産生異常症は、小児慢性特定疾患事業による医療費助成の対象としても、患者登録がなされている。そこで、今回、1996 年から 2005 年の特定疾患における新規登録患者をその個人調査票から解析し、加えて小児慢性特定疾患における新規登録患者の集計を行い、北海道での最近 10 年間のステロイドホルモン産生異常症の発症頻度とその実態および

変遷を明らかにすることを試みた。

【方法】

北海道単独の特定疾患治療研究事業であるステロイドホルモン産生異常症（原発性アルドステロン症、副腎性クッシング症候群、異所性 ACTH 症候群によるクッシング症候群、アジソン病、精巣機能低下症、急性副腎クリーゼ）の 1996~2005 年における新規申請分の登録患者を個人調査票から解析した。図 1 に個人調査票の一例を示す。また、小児慢性特定疾患事業（小慢事業）に登録されているステロイドホルモン産生異常症の北海道における 1998~2004 年の新規申請分の登録患者を集計した。1998 年からとしたのは、全国的に統一されたフォーマットによる患者登録がなされたのが、この年からのためである。母集団としては 2000 年の北海道の総人口とした。

さらに、副腎性クッシング症候群に関しては、臨床像の解析を行った。

【結果および考察】

1) ステロイドホルモン産生異

常症の新規登録患者数

表 1 に北海道におけるステロイドホルモン産生異常症の新規登録患者数を示す。このうち、小慢事業で登録されていたものは、副腎皮質酵素欠損 (21 水酸化酵素欠損症および先天性副腎過形成) 39 名, 副腎形成不全 2 名, 多嚢胞性卵巣症候群 1 名であり, その他は全て特定疾患による登録である。新規登録患者数は原発性アルドステロン症, クッシング症候群, 副腎酵素欠損, アジソン病という順に多い結果で, その他は少数であった。これら 4 疾患のうち, 後天性疾患である原発性アルドステロン症, クッシング症候群, アジソン病について, 男女別の年齢分布を図 2 に示す。原発性アルドステロン症では, 男女比は 1:2.1 で女性に多く, 年齢のピークは男性で 60 代, 女性で 50 代にあった。副腎性クッシング症候群では, 男女比は 1:5.5 で女性に多く, 女性は 30~40 代でのピークがあった。男性についても, 症例数が少ないが, 女性と同様の傾向にあった。アジソン病の男女比は 1:1.1 とほぼ同様であった。年齢分布については, 症例数が少ないが, 男女とも上記 2 疾患より高齢者に多かった。次に, 原発性アルドステロン症と副腎性クッシング症候群患者の年齢分布を飯村らの調査による 1974 年から 1985 年の北海道における新規発症患者との比較をおこなった (図 3)。原発性アルドステロン症では, 登録患者のピークが 10 歳上昇していた。

また, 副腎性クッシング症候群においては, 登録患者の年齢のピークはほぼ同様であったが, 60 歳代以上でも患者が認められるようになった。1980 年と 2000 年の北海道人口の年齢分布見ると (図 4), 1980 年は 30 歳代をピークに人口の割合は少なくなっていたが, 2000 年では 50 歳代以上の年齢が増えている。よって, 調査対象が異なるため一概には論じることにはできないが, 人口構成の変化が新規登録患者の年齢分布が変化した一因である可能性がある。次に, 原発性アルドステロン症, 副腎性クッシング症候群, アジソン病における新規登録患者の平均年齢と推定発症年齢および推定発症率を表 2 に示し, 飯村らによる 1986 年の北海道における調査¹⁾および名和田らによる 1996 年の全国調査²⁾との比較をおこなった。原発性アルドステロン症に関しては, 男女比はこれまでと比較し大きな違いはなかった。患者の平均年齢については, 男性が 56.6 歳, 女性が 51.1 歳で男性の方が高い傾向にありこれは全国調査と同様であった。推定平均発症年齢は, 男性 52.8 歳, 女性 47.8 歳で全国調査のものより高齢であった。推定発症率は, 10 万人あたり 1.5 人の発症で, 北海道における 20 年前の 2.0 人よりも少なかった。副腎性クッシング症候群については, 今回の調査での男女比は 1:5.5 と過去の二つの報告よりも, 女性の方が多いという結果であった。患者平均年齢については,

男性 44.8 歳，女性 47.5 歳で全国調査とほぼ同様であった。しかし，推定平均発症年齢は，男性 40.7 歳，女性 46.3 歳で全国調査のものより高齢であった。推定発症率は，10 万人あたり 1.2 人で北海道における 20 年前と同様でした。アジソン病については，男女比は 1:1.1 で全国調査と同様であった。平均年齢は，男性 62.4 歳，女性 56.9 歳で全国調査とは逆に男性の方が高齢の傾向であった。推定発症年齢については，今回の調査では症例数が少ないことに加え，不明のものも存在しているため，男性では 63.8 歳と平均年齢より高くなっており評価は不可能であった。女性では，全国調査のものよりやや高齢であった。

2) 副腎性クッシング症候群の臨床像解析

表 3 に診断確定時の症候を頻度順に列挙した。上位 3 項目は，これまでの報告同様，出現頻度が高いものであったが，出現率は 76%~62%と過去の報告より低かった。浮腫，糖尿病の出現は今回の調査では，上位にあった。その他については，これまでの報告とほぼ同様であったが，症候の出現率は全体として高くなかった。これは，症候が明らかとなる前に何らかの検査異常で発見されている可能性があることを示唆する。表 4 に検査所見を示す。ACTH の低値は 95.6%に認められた。血中コルチゾール高値と判断されたものは 77.6%だ

ったが，日内リズムの消失は 97%に認められていた。尿中 OHCS 高値も 90.9%に認められた。尿中遊離コルチゾールは 30%の症例では未記入であり，高値は 77.6%であった。一般検査に関しては，血中 K 低値，白血球数増加，好酸球低下の出現率は約 30%と臨床症状の出現率と比べ低値であった。コレステロール高値は 61.1%と比較的高い出現率であった。検査所見の具体的な値を表 5 に示す。ACTH は平均 5.2pg/ml，中央値 5.0pg/ml で測定感度以下がほとんどであった。血中コルチゾールは朝夕とも平均約 20 μ g/dl であり，尿中 17-OHCS および遊離コルチゾールの平均値は，それぞれ 17.9mg/day，400 μ g/day であったが，幅広い分布を示していた。次に，負荷試験の陽性率を表 6 に示す。血中 ACTH 低値は 96%であり，CRH 試験では，低反応・無反応は 82.1%であった。デキサメサゾン抑制試験で抑制されないものは 95.1%と高頻度であった。メチラポン試験は施行されたものが 5 例と全体の 7%であったが，全例で低反応あるいは無反応を示していた。画像診断の結果を表 7 に示す。副腎 CT あるいは MRI での副腎の腫大は 1 例を除き全例について同定されていた。そのうち，85.7%は片側腫大であった。病理診断については，登録時点で手術施行されていた 31 例について表 8 に示す。腫瘍は 87.1%，両側過形成が 6.5%，不明が 6.5%であった。腫瘍が腺腫であるか癌であるかは調査票

では当該項目がないため、不明であった。

【まとめ】

北海道における 1996～2005 年のステロイドホルモン産生異常症について、特定疾患新規登録患者および小児慢性特定疾患新規登録者の解析を行った。

新規登録患者数は、原発性アルドステロン症、副腎性クッシング症候群、副腎皮質酵素欠損、アジソン病の順に多く、これらで 92%を占めていた。1986 年の北海道での調査における原発性アルドステロン症および副腎性クッシング症候群の患者を比較すると、年齢分布は高齢側にシフトしていた。また、性差については副腎性クッシング症候群において 1:5.5 と女性の割合が上昇していた。

疫学調査は、一般的に調査対象病院の選定やアンケート回収率の効率等から不十分な結果となることが起こりうる。そこで、データベースの存在は疫学調査にとって有用と思われる。北海道では、ステロイドホルモン産生異常症が特定疾患として患者登録されており、登録システムをよりよくブラッシュアップすることで、疫学調査に貢献できると思われる。

【文献】

- 1) 飯村 功, 鳥本 和明, 中橋 泰之, 中村 保博, 安藤 利昭, 村上 弘則, 増田 敦: 北海道にお

ける副腎ホルモン産生異常症の疫学的研究. 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 60 年度研究報告書. 93-106.

- 2) 名和田 新, 高柳 涼一, 中川 秀昭, 三浦 克之: 副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査. 厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常症」調査分科会平成 10 年度報告書. 11-55.

表1 北海道における特定疾患(1996～2005)および
小児慢性特定疾患(1998～2004)新規登録患者数

疾 患 名	患者数			割合
	男	女	計	
原 発 性 ア ル ド ス テ ロ ン 症	31	55	86	36.9%
副 腎 性 ク ッ シ ン グ 症 候 群	11	60	71	30.5%
異 所 性 ACTH 症 候 群 に よ る ク ッ シ ン グ 症 候 群	1	2	3	1.3%
ア ジ ソ ン 病 §	8	9	18	7.7%
副 腎 皮 質 酵 素 欠 損 * #	14	25	39	16.7%
副 腎 形 成 不 全 #	1	1	2	0.9%
精 巢 機 能 低 下 症	9	-	9	3.8%
急 性 副 腎 ク リ ー ゼ	2	1	3	1.3%
多 嚢 胞 性 卵 巢 症 候 群	-	2	2	0.9%
計	77	155	233	100%

§ 1名は性別記載なし.

* 9名は21水酸化酵素欠損症と記載されていた.

小児慢性特定疾患のデータのみ.

図2 新規登録患者の年齢分布

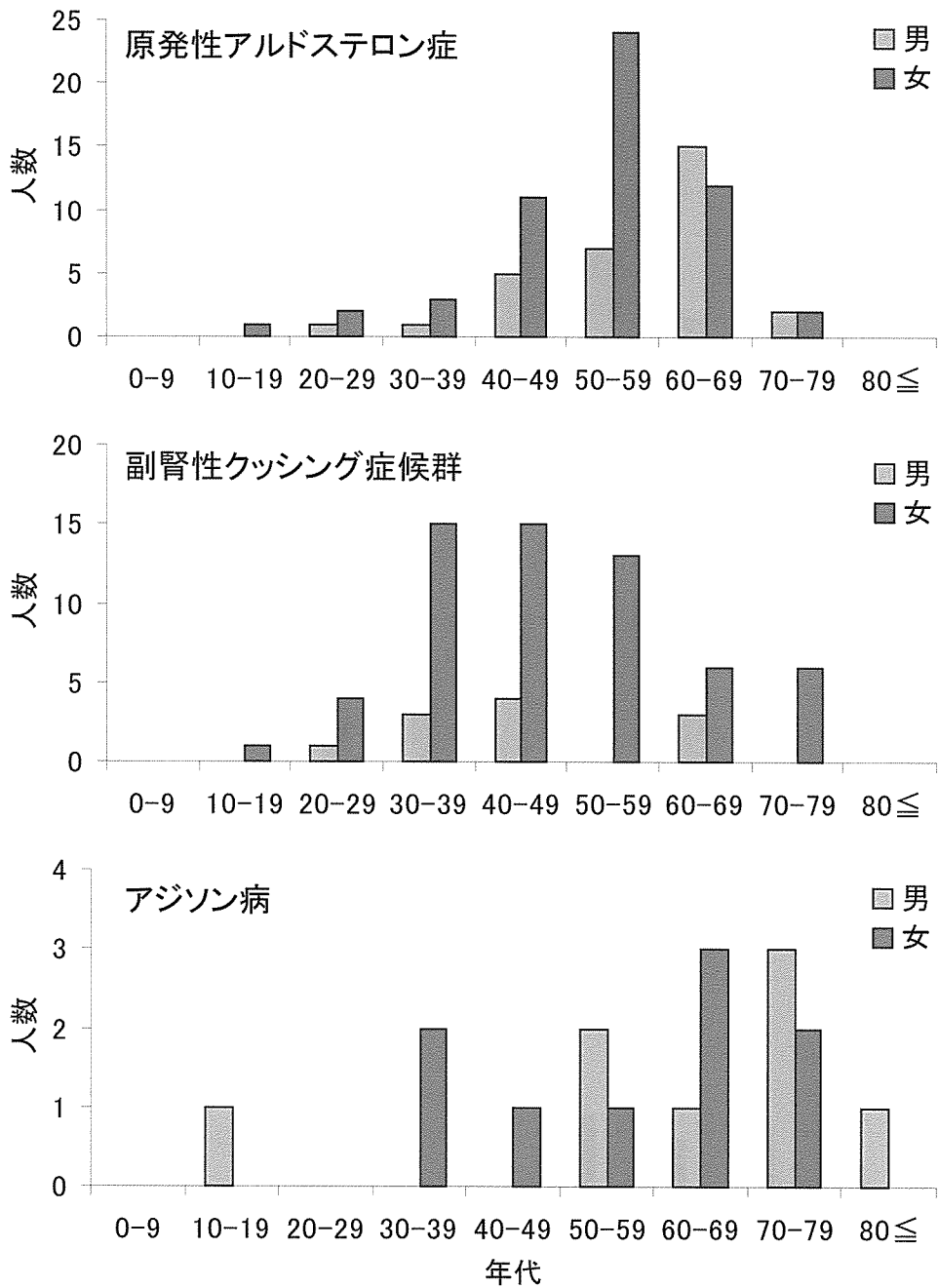


図3 北海道における新規発症患者数の1986年の調査（飯村ら）との比較

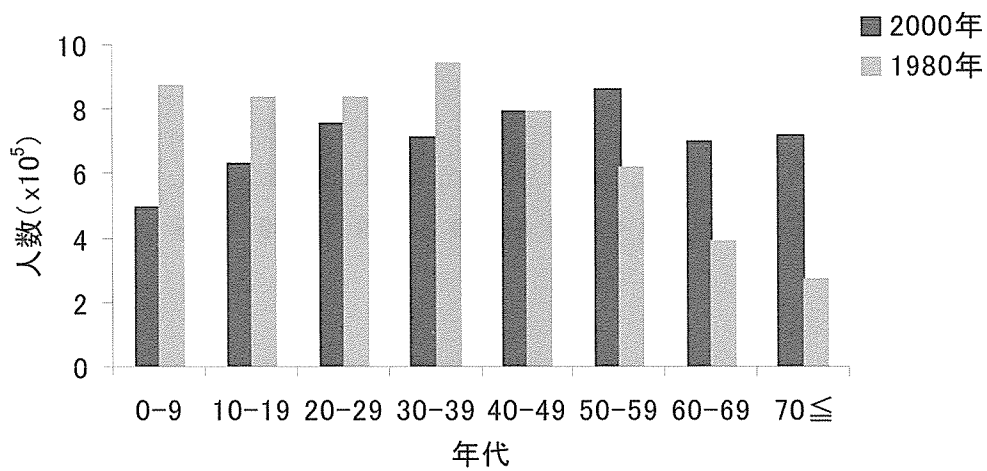
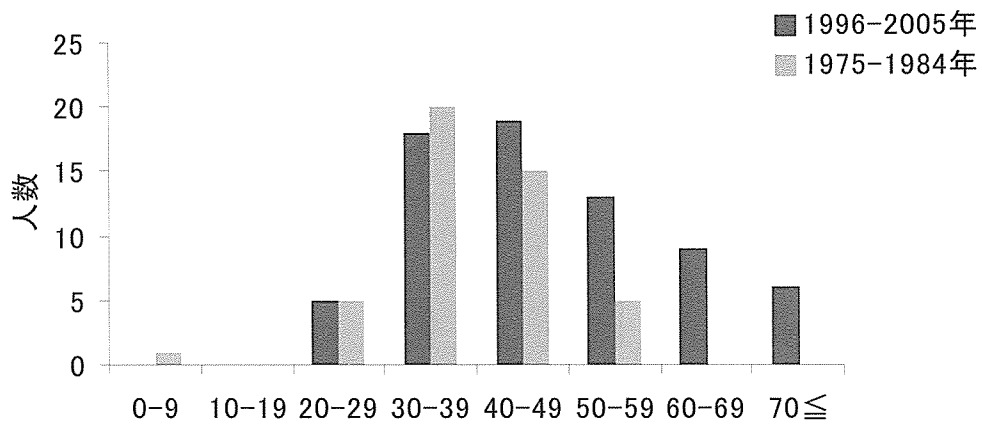
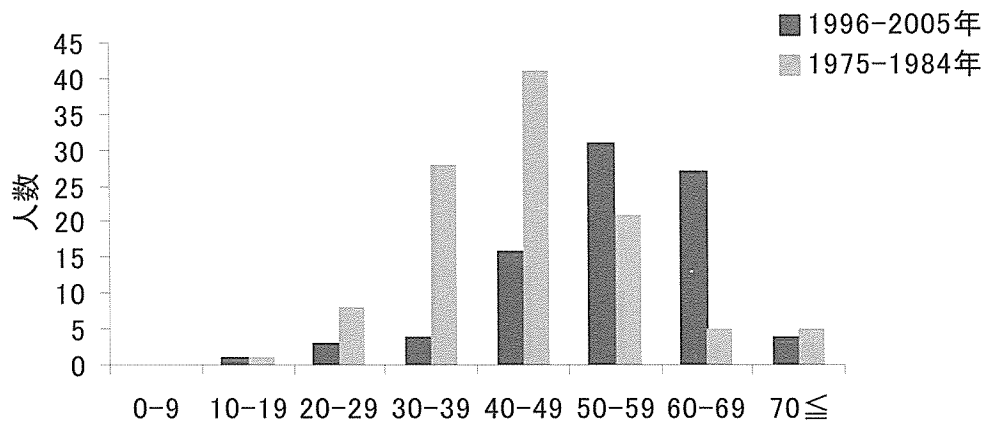


表2 新規登録患者の平均年齢と推定発症年齢および推定発症率

疾患名	男女比	平均年齢		推定平均発症年齢		推定発症率
		男	女	男	女	
原発性アルドステロン症						
北海道(1996~2005)	(1:1.8)	56.6	51.8	52.8	47.8	1.5/100,000/年
北海道(1975~1984, 飯村ら)	(1:2.1)					2.5/100,000/年
全国調査(1996, 名和田ら)	(1:1.5)	53.4	52.2	43.6	42.1	1.2/100,000/年
副腎性クッシング症候群						
北海道(1996~2005)	(1:5.5)	44.8	47.5	40.7	46.3	1.2/100,000/年
北海道(1975~1984, 飯村ら)	(1:3.6)					1.1/100,000/年
全国調査(1996, 名和田ら)	(1:3.9) [#]	45.9 [#]	46.4 [#]	33.0 [#]	37.8 [#]	0.6/100,000/年*
アジソン病						
北海道(1996~2005)	(1:1.1)	62.4	56.9	63.8	53.6	0.3/100,000/年
全国調査(1996, 名和田ら)	(1:1.1)	56.0	60.3	47.1	50.1	0.5/100,000/年

全国調査の推定発症率は、年間推定患者数を全国人口で除した。

[#]全てのクッシング症候群を含む。

*全てのクッシング症候群から、クッシング病および異所性ACTH産生腫瘍を除いたものを集計した。

表3 副腎性クッシング症候群診断確定時の症候

症候	頻度	(陽性数/全体)
高血圧	76.1%	(51/67)
満月様顔貌	65.7%	(44/67)
中心性肥満	62.7%	(42/67)
浮腫	51.5%	(34/66)
月経異常	47.2%	(25/53)
糖尿	45.5%	(30/66)
buffalo hump	43.5%	(27/62)
皮下溢血	39.4%	(26/66)
筋力低下	39.4%	(26/66)
皮膚線条	35.8%	(24/67)
ざ瘡	30.3%	(20/66)
骨粗鬆症	27.9%	(17/61)
多毛	19.4%	(13/67)
色素沈着	15.4%	(10/65)
精神障害	12.1%	(8/66)

未検および未記入のものは除く

表4 副腎性クッシング症候群の検査所見 1

検査項目	症例数	低値	正常	高値
血中ACTH	68	95.6%	4.4%	
血中コルチゾール*	67		22.4%	77.6%
尿中17-OHCS	66		9.1%	90.9%
尿中17-KS	66	9.1%	72.7%	18.2%
尿中遊離コルチゾール	49		22.4%	77.6%
血中K	66	30.3%	69.7%	
血中コレステロール	54	1.9%	37.0%	61.1%
白血球数	68		63.2%	36.8%
好酸球数	66	33.3%	62.1%	4.6%

*コルチゾール日内リズム消失;97.0%(65/67)

未記入のものは除く

表5 副腎性クッシング症候群の検査所見 2

検査項目	症例数	平均±SD	中央値	範囲
血中 ACTH(pg/ml)	68	5.2 ± 1.8	5.0	<3.0 ~ 11.0
血中コルチゾール(朝)(μg/dl)	56	19.5 ± 6.4	19.0	6.7 ~ 36.2
血中コルチゾール(夜)(μg/dl)	57	19.7 ± 8.3	19.2	8.0 ~ 39.9
尿中 17-OHCS(mg/日)	64	17.9 ± 22.0	13.4	2.2 ~ 170
尿中遊離コルチゾール(μg/日)	52	400 ± 402	242	13.2 ~ 1493

未記入は除く

表6 負荷試験の陽性率

負荷試験		陽性率
CRH負荷試験	低反応・無反応	82.1% (23/28)
デキサメサゾン抑制試験	抑制されない	95.1% (58/61)
メチラホン試験	低反応・無反応	100% (5/5)

表7 副腎性クッシング症候群の画像所見

副腎CT or MRI	症例数	片側腫大	両側腫大	腫大なし
	70	85.7% (60)	12.9% (9)	1.4% (1)

副腎シンチグラフィー	症例数	異常	正常
	62	96.8% (60)	3.2% (2)

未記入のものは除く

降圧剤内服中でもARRで原発性アルドステロン症の

スクリーニングが可能か？

西川哲男、齋藤淳、正路由紀、吉村公一郎、
砂川一郎、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二次性高血圧である原発性アルドステロン症 (PA) は、その頻度が決して少なくないことから、初期診療におけるスクリーニングが重要である。そこで手術により診断が確定したPA 48例を対象に初診時のレニン活性 (PRA) と血漿アルドステロン濃度 (PAC) を評価し、スクリーニング基準①として $PAC > 12\text{ng/dl}$ かつ $PRA < 1\text{ng/ml/hr}$ を、基準②として PAC/PRA 比 (ARR) > 20 を比較検討した。この結果PA 48例中44例が基準①を満たし、48例全例が基準②を満たした。基準①を満たさない4例中3例はCa拮抗剤服用例であり、一方アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) 服用例6例およびACE阻害剤 (ACEI) 服用例1例では、基準①および②の両者を満たしていた。一般的にPAスクリーニングに際してCa拮抗剤は影響が乏しく、ARB・ACEIはスクリーニングを困難にすると考えられてきたが、今回の検討では逆の結果となった。従ってPAスクリーニング基準はARR > 20 とすると薬物治療の影響が乏しく正診率も高いと考えられ、スクリーニング基準として極めて有用である。

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、適切な治療で治癒が期待できる二次性高血圧のうち原発性アルドステロン症 (PA) は、その頻度が決して少なくないことから、初期診療におけるスクリーニングが重要である。しかし本邦でのPA診断ガイドラインが確立されて

いないことから、我々は独自のPA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た。その際に用いたスクリーニング基準はaldosterone (PAC) $> 12\text{ng/dl}$ かつrenin (PRA) $< 1\text{ng/ml/hr}$ であるが、その対象は降圧治療開始前の高血圧患者に限られていた。一方で初期診療時に降圧剤が開始されてからスクリーニングが行われる

機会も多く、降圧剤の影響を常に考慮する必要に迫られていた。また文献的には準 PAC/PRA 比 (ARR) をスクリーニング基準とする報告も多数見られる。そこで降圧剤服用の有無にかかわらず、手術にて確定診断の得られた PA 例を対象に、我々の考案したスクリーニング基準 aldosterone (PAC) >12ng/dl かつ renin (PRA) <1ng/ml/hr と PAC/PRA 比 (ARR) の正診率をレトロスペクティブに比較検討した。またスクリーニング基準に合致しなかった例では服用中の降圧剤の影響を検討した。

B. 研究方法

対象は1994年2月～2006年6月に当院で片側副腎によるPAと診断され、病側副腎切除が行われた48例。男26例・女22例で、年齢は24～71歳で平均49.4歳であった(表1)。切除標本にてアルドステロン産生腺腫あるいは unilateral multiple adrenocortical micronodules と病理診断が確定し、術後の内分泌学的検査にてアルドステロン過剰分泌の消失が認められた症例である。降圧剤に関しては、降圧剤未使用例は19例、既治療例は29例であり、服用降圧剤数は、1剤=12例、2剤=8例、3剤=4例、4剤=5例であった。降圧剤の種類は、Ca拮抗薬=22例、β遮断薬=10例、血管拡張薬=9例、ARB=6例、スピロラクトン=5例、α遮断薬=5例、ACEI=1例、フロセミド=1例、メチルドパ=1例であった。方法は、紹介などにより当院を初診した際に30分安静臥床を行ってPACおよびPRAを測定し、二つのスクリーニング基準(①:PAC>12ng/dl かつPRA<1ng/ml/hr、②:PAC/PRA比(A

RR)>20)にあてはめた。それぞれの基準は正診率によりレトロスペクティブに比較し、更に服用中の降圧剤の影響を検討した。

C. 研究結果

1) 初診時PAC・PRA:48例のPAC (ng/dl)の分布は平均26.5、標準誤差1.7、最大69、最小11.5であり、PRA (ng/ml/hr)は平均0.28、標準誤差0.03、最大1.1、最小0.1であり、スクリーニング基準①を満たす症例は48例中44例であった。一方ARRを計算すると、その分布は平均164.3、標準誤差19.0、最大690.0、最小20.1となり全例基準②を満たした。

2) 降圧剤の検討:基準①を満たさない4例はいずれも降圧剤服用例であり、このうち2例はCa拮抗剤+血管拡張剤、1例はCa拮抗剤単独、もう一例は血管拡張剤単独例であった。次に本態性高血圧ではレニン・アルドステロン分泌に影響を及ぼすとされるARB・ACEI服用例に関して検討した。6例がARBを1例がACEIを服用していたが、これらはスクリーニング基準の①②のいずれも満たした。更にこれらは入院後に両剤を休薬してPAC・PRAが再検されているが、PRA・PACの変化に一定の傾向は認めなかった。

D. 考察

以前に我々の施設で行ったPAスクリーニングの対象は降圧治療前的高血圧患者であり、その際のスクリーニング基準は①を用いた。一方、今回の研究では降圧治療が既に開始された例、あるいは他施設から難治性高血圧例として紹介された症例が多数を

占めており、対象が大きく異なっている。しかし、実地臨床の場では降圧治療が開始されてから血圧管理に難渋して初めて PA スクリーニングを始める例が多数認められる。また、専門施設に紹介された難治性高血圧例では降圧剤を休薬することは困難である。従って本研究の対象例はこのような実地臨床に即した症例で構成されていると考えられる。実際に今回の研究では一般にレニン・アルドステロン系への影響が乏しいとされる血管拡張薬、 α 遮断薬以外にも β 遮断薬、ARB、スピロノラクトン、ACEI、フロセミドなど種々の降圧剤服用中の症例が含まれているが、いずれの症例もスクリーニング基準②を満たしていた。従って降圧剤を多数必要とするような難治性高血圧を呈する原発性アルドステロン症においては病像が完成しており、種々の降圧剤服用下でも十分スクリーニング可能であることを示唆している。またスクリーニング基準②を満たしながら、基準①を満たさない4例中3例はCa拮抗剤を服用していた。Ca拮抗薬中止後のホルモン動態の検討は今回検討されていないが、Ca拮抗薬がアルドステロン産生抑制効果を有するとする報告と考え合わせると、アルドステロン産生能が高くない症例などにおいてはCa拮抗薬の影響を加味する必要が示唆された。従って降圧治療中の症例ではスクリーニング基準② (ARR > 20) が適切であることが示された。

E. 結論

高血圧初期診療における原発性アルドステロン症のスクリーニングには、治療前のレニン活性・血漿アルドステロンの絶対値で評価することが可能である。しかし既治療例、特

に難治性高血圧を対象とした際には、種々の降圧剤の影響を加味してもARR (血漿アルドステロン/レニン活性比) がスクリーニング基準として最も有用であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nishikawa T, Saito J, Omura M. : Prevalence of Primary Aldosteronism: Should We Screen for Primary Aldosteronism before Treating Hypertensive Patients with Medication? *Endocr J*, 2006
- 2) Takano T, Saito J, Soyama A, Ito H, Iizuka T, Yoshida T, Nishikawa T. : Normal delivery following an uneventful pregnancy in a Japanese acromegalic patient after discontinuation of octreotide long acting release formulation at an early phase of pregnancy. *Endocr J* 53(2):209, 2006
- 3) 代田翠, 伊藤譲, 吉村公一郎, 砂川一郎, 橋本直子, 松澤陽子, 伊藤浩子, 齋藤淳, 西川哲男. : 感染を契機に横紋筋融解症を来したACTH単独欠損症の一例. *ACTH RELATED PEPTIDES* 17:229, 2006
- 4) 大村昌夫, 笹野公伸, 西川哲男, 齊藤寿一. : 【内分泌症候群 その他の内分泌疾患を含めて】 副腎 アルドステロン異常症 原発性アルドステロン症および類縁疾患 片側性副腎球状層過形成. *日本臨床別冊(内分泌症候群)*:635, 2006
- 5) 大村昌夫, 西川哲男. : 【内分泌症候群 その他の内分泌疾患を含めて】 副腎 アルドステロン異常症 原発性アルドステロン症 および類縁疾患 グルココルチコイド反応

性アルドステロン症. 日本臨床別冊(内分泌症候群):628, 2006

6) 大村昌夫, 西川哲男. :【内分泌性高血圧症 診断と治療の進歩】 内分泌性高血圧症をめぐる新たな展開 副腎静脈サンプリングの診断的有用性. 日本内科学会雑誌 95(4):695, 2006

7) 村岡新, 大村昌夫, 笹野公伸, 藤林和俊, 西川哲男, 齊藤寿一. :ステロイド合成酵素免疫組織化学による詳細な検討を行った片側副腎過形成による原発性アルドステロン症の1例. 日本内分泌学会雑誌 82(Suppl.):64, 2006

8) 西川哲男. :内分泌 臨床分野での進歩 原発性アルドステロン症の日常診療における診断基準 180万人の患者をどう診察するのか. Annual Review糖尿病・代謝・内分泌:211, 2006

2. 学会発表

1) Omura M, Saito J, Nagata M, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T: Clinical characteristics of aldosterone-producing microadenoma which should be differentiated from idiopathic hyperaldosteronism. 16th European Meeting on Hypertension, Madrid. June, 2006

2) Saito J, Hirayama M, Yoshimura K, Matsuzawa Y, Ito Y, Ito H, Nagata M, Yamaguchi K, Nishikawa T: Clinical evaluation of CT images for detecting adrenal masses in patients with primary aldosteronism. Sixteenth European Meeting on Hypertension, Madrid. June, 2006

3) Nishikawa T, Suematsu S, Ito Y, Soyama

A, Ito H, Kino T, Chrousos G: Possible involvement of low-density lipoprotein (LDL) in regulation of local aldosterone synthesis by human renal mesangial cells. The Endocrine Society's ENDO 06, Boston. June, 2006

4) Nishikawa T, Saito J, Suematsu S, Ito Y, Matsuzawa Y, Ito H, Kino T, Chrousos G: Human renal mesangial cells can produce aldosterone in response to low-density lipoprotein (LDL). 60th Annual Fall Conference and Scientific Sessions of the Council for High Blood Pressure Research, Texas. Oct., 2006

5) Ito Y, Saito J, Shoji Y, Yoshimura K, Matsuzawa Y, Ito H, Nishikawa T: Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in patients with primary aldosteronism. The 21st Scientific Meeting of the International Society of Hypertension & 5th Asian-Pacific Congress of Hypertension & 29th Annual Scientific Meeting of the Japanese Society of Hypertension, Fukuoka, Oct., 2006

6) Nishikawa T, Saito J, Omura M: Prevalence of primary aldosteronism in Japan, and mechanism of regulation of extra-adrenal aldosterone synthesis. ISH Symposium for Aldosterone and Hypertension, Tokyo, Oct., 2006

7) 平山翠, 齋藤淳, 和泉梢, 橋本直子, 吉村公一郎, 松澤陽子, 伊藤譲, 伊藤浩子, 西川哲男. PCSに合併したPheo. 術後, 更には Basedow病を併発した症例によるF自律分泌能の経時的変動. 第79回日本内分泌学会総