

会, 神戸 2006. 5.

特になし

8) 齋藤淳. 内分泌性高血圧の現状と問題点 クッシング症候群. 第79回日本内分泌学会総会, 神戸 2006. 5.

9) 吉村公一郎, 平山翠, 橋本直子, 松澤陽子, 伊藤讓, 伊藤浩子, 齋藤淳, 西川哲男. 異所性ACTH症候群と診断した4例の特徴と多様性. 第79回日本内分泌学会総会, 神戸 2006. 5.

10) 伊藤讓, 齋藤淳, 平山翠, 伊藤浩子, 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49回日本糖尿病学会年次学術集会, 東京 2006. 5

11) 齋藤淳, 末松佐知子, 正路由紀, 松澤陽子, 砂川一郎, 吉村公一郎, 伊藤讓, 伊藤浩子, 西川哲男. 高血糖は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を亢進させる. 第10回日本心血管内分泌代謝学会, 福井 2006. 11

12) 西川哲男, 大村昌夫, 佐藤文俊, 柴田洋孝, 高橋克敏, 田辺晶代, 田村尚久, 齋藤淳. 原発性アルドステロン症の診断基準および治療法の検討(その1). 第10回日本心血管内分泌代謝学会, 福井 2006. 11

13) 齋藤淳, 正路由紀, 砂川一郎, 松澤陽子, 吉村公一郎, 伊藤讓, 伊藤浩子, 西川哲男. CT画像陰性の原発性アルドステロン症に関する検討. 第14回日本ステロイドホルモン学会, 大阪 2006. 12

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

表 1.対象症例の概要

性別	男26例	女22例
年齢	24～71歳	平均49.4歳
降圧剤数	なし	19例
	1剤	12例
	2剤	8例
	3剤	4例
	4剤	5例
降圧剤種	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

図1.PA48例の初診時PACおよびPRAの分布

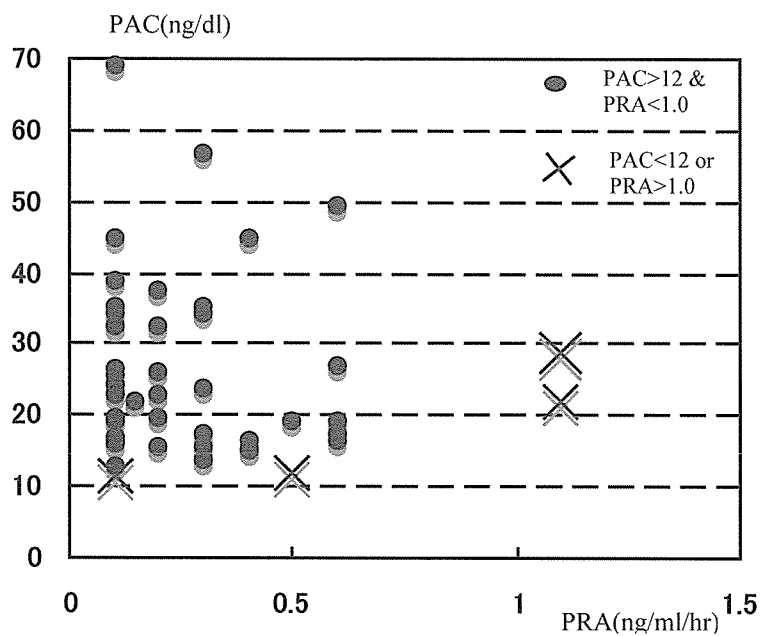
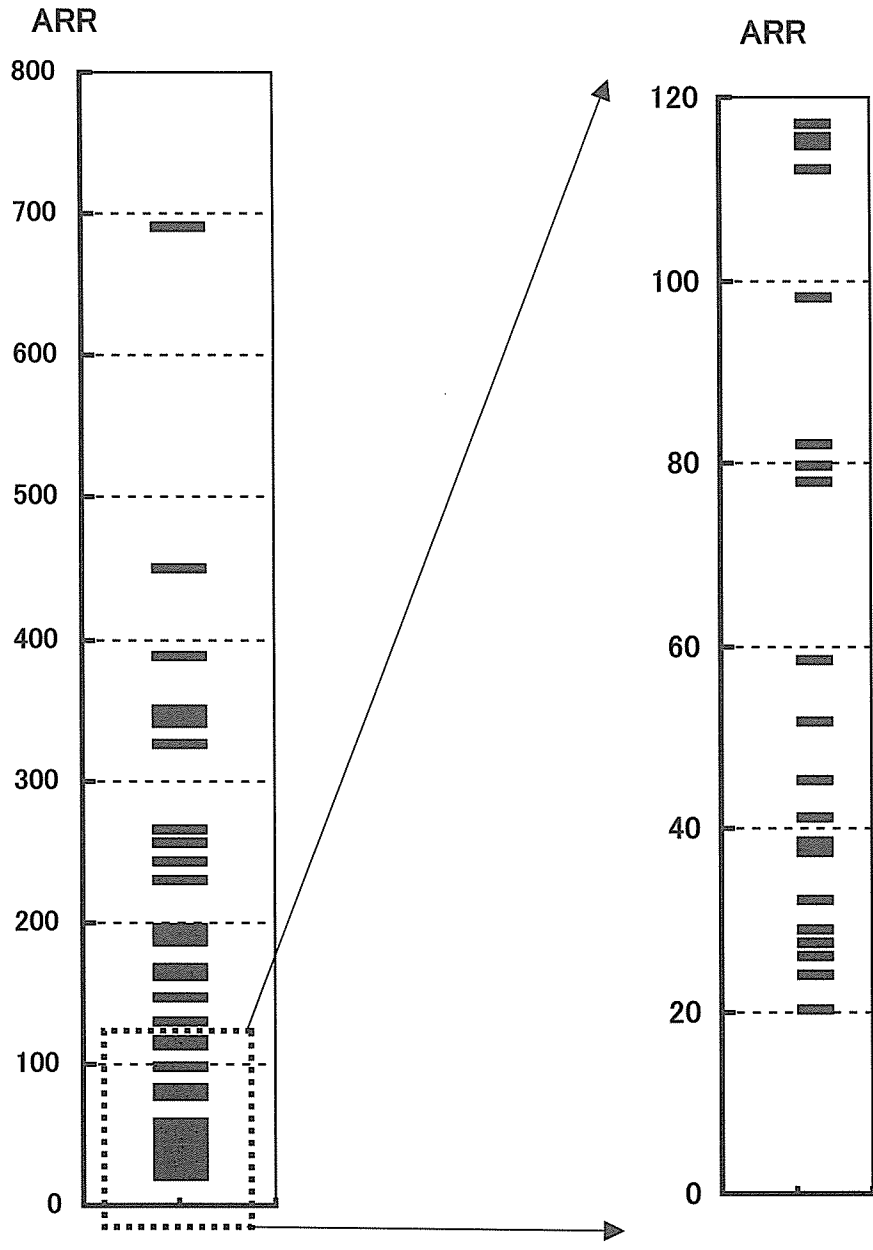


図2.PA48例の初診時ARR



原発性アルドステロン症の診断基準（その1）

西川 哲男、大村 昌夫、佐藤 文俊、柴田 洋孝、
高橋 克敏、田辺 晶代、田村 尚久、齋藤 淳
日本内分泌学会 原発性アルドステロン症検討委員会

【研究要旨】

原発性アルドステロン症（PA）の高血圧に占める頻度が決して少なくないことが最近明らかにされているが、本邦でのPA診断ガイドラインは確立されていない。そこで、日本内分泌学会並びに厚生労働省“副腎ホルモン産生異常に関する調査研究（藤枝班）”の要請にて本検討委員会が本年4月に設立され、2年間の予定で一般医家向けガイドラインの検討を開始した。結果：PAのスクリーニング法に関して検討を行い以下の提案を行った。①プライマリースクリーニングを行うことが重要であるので、対象は高血圧患者全例とする。②方法は座位にて血漿レニン活性（PRA：ng/ml/hr）・血中アルドステロン濃度（PAC：ng/dl）を同時測定する。③PAのスクリーニング診断基準（カットオフ値）はPAC/PRA比（ARR） > 20 とする。④治療中の症例に関しては、降圧剤を2週間Ca拮抗薬（+ α 遮断薬）のみに変更して採血を行い、同様の診断基準を用いる。考案：PAスクリーニング法の検討の際に、診断確定法・対象患者が論文ごと異なっていたが、本検討委員会ではPAのスクリーニング法としてARR > 20 がガイドラインとして広く高血圧診療に用いられるものと考えられた

A. 研究目的

原発性アルドステロン症（PA）は適切な治療で治癒が期待できる代表的な二次性高血圧であり、高血圧に占める頻度が決して少なくないことが最近明らかにされている。しかしこれまで未治療高血圧を対象としたPAスクリーニング法の報告は国内でも散見されるが、治療中高血圧などを含む包括的なPA診療ガイドラインは本邦では確立されていない。そこで、日本内分泌学会並びに厚生労働省“副腎ホルモン産生異常に関する調査研究（藤

枝班）”の要請にて原発性アルドステロン症検討委員会（以下本検討委員会）を本年4月に設立し、2年間の予定で一般医家向け診断手引きの検討を開始した。

B. 研究方法

2005年10月29日に開催された日本内分泌学会の第92回理事会において、日本内分泌学会企画部会を主体として行う臨床課題の一つとして承認された。2006年4月に同学会企画部会（森昌朋部会長）および厚生労働省“副腎ホルモン産生異常

に関する調査研究（藤枝班）”の要請により原発性アルドステロン症検討委員会が設立され、表1の委員が選出された。2006年5月19日に第一回の本委員会を神戸において開催した。その際に本委員会の設立趣旨として1) 一般医家向けのガイドラインを作成する、2) 日本内分泌学会、特に日本心血管内分泌代謝学会・日本ステロイド学会を主な学会活動の場とする、3) 日本内分泌学会企画部会および厚生労働省“副腎ホルモン産生異常に関する調査研究（藤枝班）”の後援と承認を受けて活動することが示された。検討内容が討議され、今後の検討課題として、1) 原発性アルドステロン症の頻度、2) スクリーニング方法、3) 確定診断法、4) 画像診断法、5) 合併症/予後、6) 治療法などが挙げられた。年次計画が示され、作成したガイドライン案は順次ホームページで公開し、2年程度の期間で作成することが予定された。

C. 研究結果

第一回本検討委員会（神戸）：主課題として原発性アルドステロン症のスクリーニング基準設定が示された。各委員ならびに所属施設におけるスクリーニング基準・方法などが提出され、一般医家向けとして簡便な方法が討議され表2の方法が呈示された。

第二回本検討委員会（品川）：原発性アルドステロン症の確定診断法が主な検討課題として示された。まず最終確定診断には病理学的検討などを要し、PA臨床診断の“ゴールドスタンダード”を副腎静脈採血（サンプリング）とする点では委

員の間で意見の一致を見た。しかし、サンプリングの対象となる症例の選択基準は各委員ならびに所属施設の間で一致しておらず、一般医家と専門医療機関の連携にも大きな差異が存在することが推定された。このため専門医療機関紹介時の絞り込み検査法と、専門医療機関での生化学的あるいは内分泌学的検査による暫定診断法とに分けてそれぞれ異なる診断の手引きあるいはフローチャートを作成することが呈示された。また一般医家向けの検査を「カプトプリル負荷試験」とすることで各委員間の意見一致をみた。第三回本検討委員会（福井）：一般医家向けのカプトプリル負荷試験法、専門医療機関向けの検査法が主な討議課題とされた。専門医療機関向けの検査法としては「カプトリル負荷試験」「フロセミド+立位負荷試験」「生理食塩水負荷試験」を採用することが確認された。しかしこれらの検査法においても、対象・施行方法・判定基準などに関して委員間で差異が認められたため、メールによるアンケートなどを用いて整理していくことが申し合わされ、現在図1・2のような診断の手引きを案として検討されている。

D. 考察

本検討委員会での上記検討内容は、第10回日本心血管内分泌代謝学会および第14回日本ステロイドホルモン学会にて一般演題として報告された。各学会会員からの質疑は本検討委員会の討議に反映され、今後は画像診断・治療・予後なども検討課題として、診断の手引きのみならず原発性アルドステロン症の診療ガイ

ドラインへ発展させる計画である。

E. 結論

作成中の診断の手引き・フローチャートは日本内分泌学会のホームページに順次掲載し、更に追加修正を行っていく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Nishikawa T. : How many distinct tumors can exist simultaneously in a unilateral adrenal gland, and are they hormonally active or inactive? Clin Exp Nephrol 10(2):162, 2006

2) 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

3) Omura M, Sasano H, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. : Clinical Characteristics of Aldosterone-producing microadenoma, macroadenoma, and idiopathic hyperaldosteronism in 93 patients with primary aldosteronism. Hypertension Res 29(11):883, 2006

2. 学会発表

1) 西川哲男, 大村昌夫, 佐藤文俊, 柴田洋孝, 高橋克敏, 田辺晶代, 田村尚久, 齋藤淳. 原発性アルドステロン症の診断基準および治療法の検討(その1) . 第10回日本心血管内分泌代謝学会, 福井 2006. 11

2) 西川哲男, 大村昌夫, 佐藤文俊, 柴田洋孝, 高橋克敏, 田辺晶代, 田村尚久, 齋藤淳. 原発性アルドステロン症の診断基準および治療法の検討(その1) . 第14回日本ステロイドホルモン学会, 大阪 2006. 12

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検討委員会

	委員氏名	所属施設
委員長	西川 哲男	横浜労災病院 内科
委員	大村 昌夫	社会保険中央総合病院 内科・糖尿病内分泌科
	佐藤 文俊	東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科
	柴田 洋孝	慶應義塾大学保健管理センター 腎臓・内分泌代謝内科
	高橋 克敏	東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科
	田辺 晶代	東京女子医科大学 内分泌疾患総合医療センター内科
	田村 尚久	京都大学 臨床病態医科学・内分泌代謝内科
事務局	齋藤 淳	横浜労災病院 内分泌代謝内科

表2.原発性アルドステロン症スクリーニング方法

対象:	高血圧患者全例に行なう
測定項目:	血漿レニン活性 (ng/ml/hr=PRA)・血漿アルドステロン濃度 (ng/dl=PAC) 活性レニン濃度 (pg/ml=ARC)
採血姿勢:	座位
判定基準:	PAC/PRA 比 (ARR) > 20、PAC/ARC 比 > 4.0
降圧剤:	2週間 Ca拮抗剤単剤 (and/or α -ブロッカー)に変更して採血

図1.原発性アルドステロン症診断の手引き
(一般医家向け)

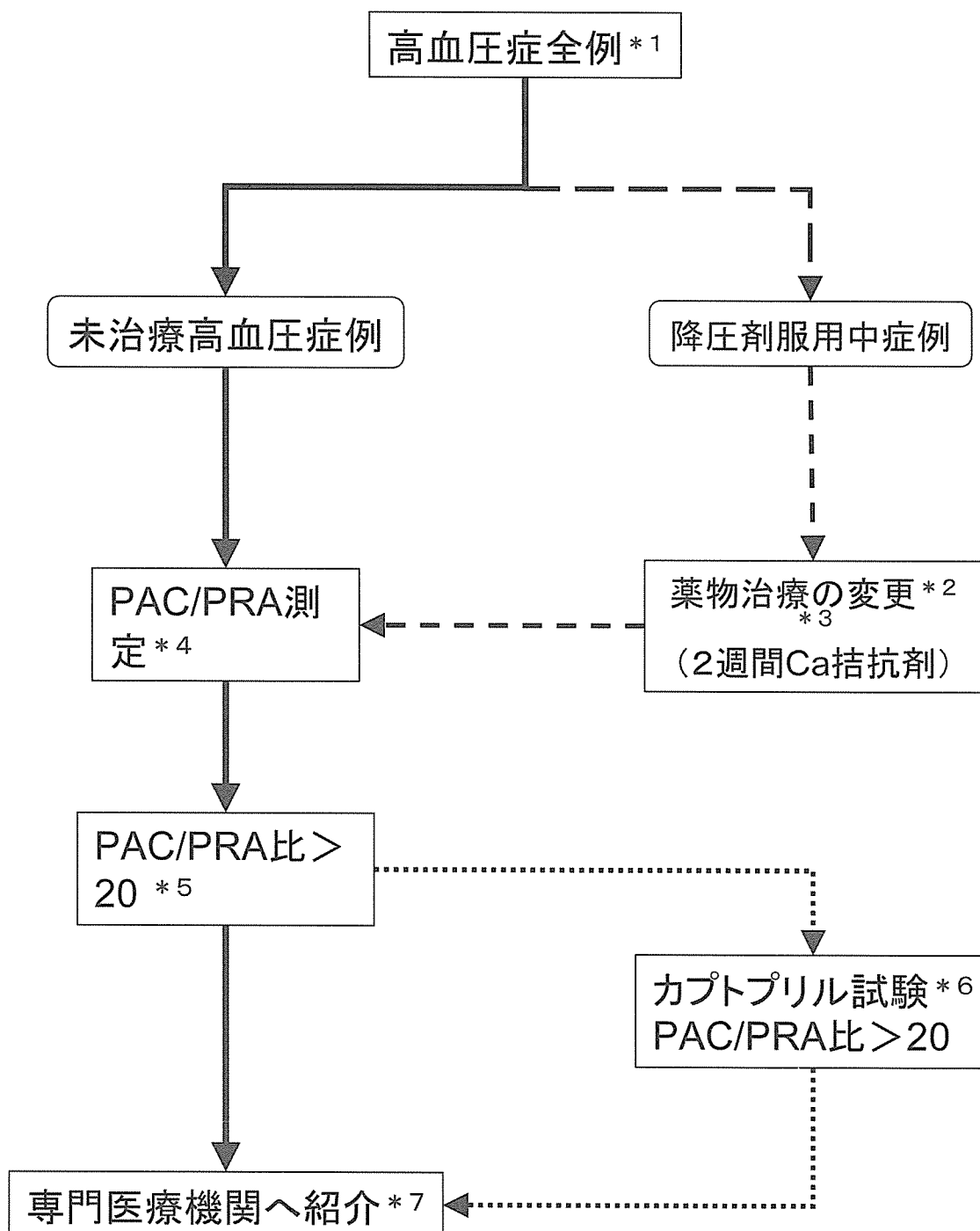


図1の付帯事項(一般医家向け)

- * 1:ただし「高血圧治療ガイドライン2004」(高血圧学会)に沿って、他の二次性高血圧も考慮しながら除外診断の一部としてここに示したスクリーニングを行なう
- * 2:高血圧の重症度に応じてCa拮抗剤を単剤あるいは α 遮断薬併用に変更し、2週間以上経過してからPAC/PRA測定を行う。
- * 3:重症・難治性高血圧例では利尿剤・ β 遮断薬以外は併用可能である。
- * 4:採血姿勢は座位(または臥位)で行う。
 - ①PAC:血漿アルドステロン濃度 =ng/dl
(単位に留意:pg/ml表示の際は、x1/10倍として評価)
 - ②PRA:血漿レニン活性 =ng/ml/hr
- * 5:活性レニン濃度(ARC)使用の際はPAC/ARC比 >4.0
- * 6:カプトプリル負荷試験方法:低K血症例では補正後に行うことが望ましい
 - ①安静臥位で採血
 - ②カプトプリル(12.5)4錠(=50mg)服用
 - ③60(90)分後に採血
 - ④判定:服用後のPAC/PRA比 ≥ 20
(またはPAC ≥ 15 ng/dlのいずれかを満たせば陽性と判定)
- * 7:内分泌学会認定教育施設を推奨する

図2.原発性アルドステロン症診断の手引き
(専門医療機関向け)

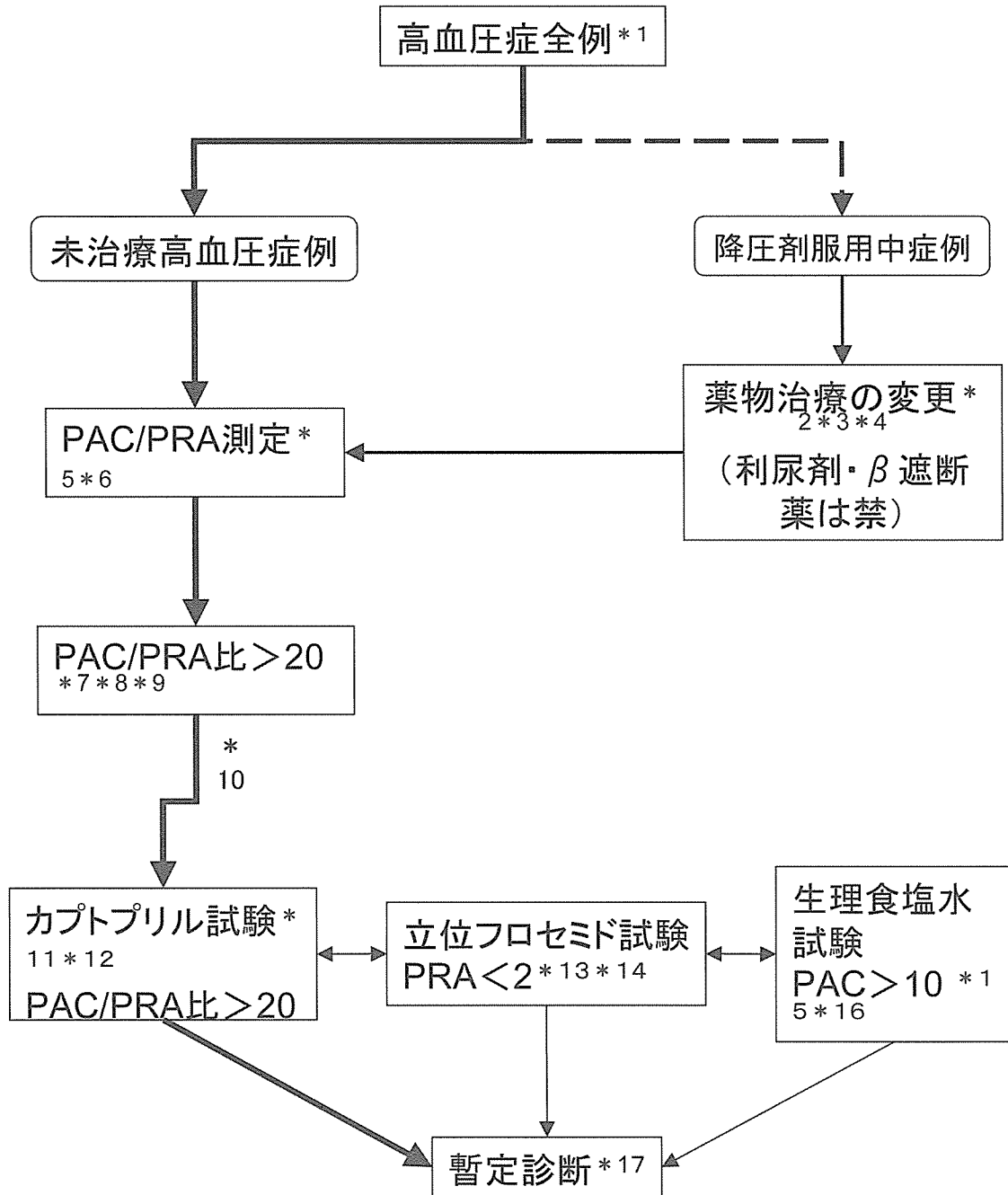


図2の付帯事項(専門医療機関向け) 1

- * 1:ただし「高血圧治療ガイドライン2004」(高血圧学会)に沿って、他の二次性高血圧も考慮しながら除外診断の一部としてここに示したスクリーニング並びに治療を行なう
- * 2:高血圧の重症度に応じて* 3に述べる薬物に変更して2週間以上経過してからPAC/PRA測定を行う。
- * 3:薬物は①ブトラジン、②ドキサゾシン、③Ca拮抗剤(マニジピン、ニフェジピン徐放性剤、アムロジピンなど)を用いて治療する。尚、Ca拮抗剤によるアルドステロン低下の報告例があり、Ca拮抗剤投与中は初期の原発性アルドステロン症がマスクされるリスクに留意する。
- * 4: * 3 の3剤にて血圧管理不能例ではアンジオテンシン受容体拮抗薬・ACE阻害薬の追加も考慮する。
- * 5:採血姿勢は座位(または臥位)で行う。
 - ①PAC:血漿アルドステロン濃度(ng/dl)
 - ②PRA:血漿レニン活性(ng/ml/hr)
- * 6:採血時間は午前を推奨するが、値が変動することが知られているので難治性高血圧例では再検することも考慮する。

図2の付帯事項(専門医療機関向け)2

- * 7: 高齢者ではPRA低値(0.1未満)を示し評価困難となる例がある。この際は、PACの絶対値($>12\text{ng/dl}$)を併用すると特異度があがる(一方で初期の原発性アルドステロン症が見逃されるリスクにも留意)
- * 8: 重症高血圧(アルドステロン分泌が著しい)例ではアンジオテンシン受容体拮抗薬・ACE阻害薬服用中でも評価可能である
- * 9: 活性レニン濃度(ARC)使用の際はPAC/ARC比 >4.0
- * 10: 以後の精査は低K血症を補正してから行う
- * 11: 過度の降圧が出現しやすい腎血管性高血圧に注意
- * 12: カプトプリル負荷試験(方法)
 - ① 安静臥位で採血
 - ② カプトプリル(12.5)4錠(=50mg)を粉砕して服用
 - ③ 60(90)分後に安静臥位で採血
 - ④ 判定: 服用後のPAC/PRA比 ≥ 20
(またはPAC $\geq 15\text{ ng/dl}$ のいずれかを満たせば陽性と判定)

図2の付帯事項(専門医療機関向け)3

- * 13: 脳心血管イベントリスクが高い動脈硬化進行例では行わない
- * 14: 立位フロセミド負荷試験(方法)
 - ① 臥位で採血
 - ② フロセミド40mg静注
 - ③ 2時間立位を維持して採血
 - ④ 判定: 負荷後PRA<2
(ARC<8pg/mlとしても評価可能)
- * 15: 心機能低下例では行わない
- * 16: 生理食塩水負荷試験(方法)
 - ① 安静臥位で採血
 - ② 生理食塩水2リットルを4時間かけて点滴静注
 - ③ 4時間後に安静臥位で採血(排尿時の歩行・移動は可)
 - ④ 判定: 負荷後PAC>8.5
- * 17: 副腎静脈採血可能施設との連携を考慮する

副腎性プレクリニカルクッシング症候群 (PCS) の

診断基準の見直し

柳瀬 敏彦、高柳 涼一

九州大学大学院医学研究院病態制御内科

【研究要旨】

副腎性プレクリニカルクッシング症候群 (PCS) の診断基準は 1995 年度の本研究事業で提唱され、1mg dexamethasone (DEX) による血中コルチゾール値 3mg/dl 以上がスクリーニング基準として提唱されている。一方、間脳下垂体班 (06 年) においてプレクリニカルクッシング病 (PCD) では 0.5mg DEX によるスクリーニングが採用され、0.5mgDex 試験後の血中コルチゾール値 3mg/dl 以上が基準値として提唱されている。診断基準の混同を避けるために副腎性 PCS も 0.5mgDex によるスクリーニングに統一されるべきであるか否かの考察を試みた。PCS といえども、自律性は下垂体性より副腎性の方が強いと考えられ、非機能性腺腫との鑑別のための特異性を重視する立場からは、1mg によるスクリーニングの方がより現実的と思われる。また、下垂体性、副腎性に限らず PCS 診断上の問題点として近年、指摘されているのが、アッセイキットの違いによる低濃度領域のコルチゾール値のばらつきの問題である。より明確な診断基準作りのためにコルチゾール測定値の標準化を行なう必要がある。

A. 研究目的

本研究班による 95 年度の副腎性 PCS 診断基¹⁾の提示以来、PCS の概念、診断に対する啓蒙と理解が進み、多くの副腎腫瘍において PCS の診断が日常的に行なわれるようになってきている²⁾。副腎性 PCS の診断基準の提示はこの分野において一定の貢献をしたと考えられるが、10 年を経て、診断上の幾つかの問題点も指摘されてきている。一つは、この 10 年の間に下垂体性のプレクリニカルクッシング病 (PCD) の病態の存在が明らかになり、2005 年度にその診断基準が提唱されたことから、PCD と PCS における診断基準の整合性や統一性に関する問題があげられる。

また、PCS では、3mg/dl という低濃度域のコルチゾール値によってスクリーニングが行なわれるため、キット間での測定値のばらつきに起因する診断のぶれの問題が指摘されている。このような問題を踏まえて、今回、副腎性 PCS の診断基準の改訂を行なうべきであるか否かについて、若干の考察を行なった。

B. 考察

間脳下垂体班診断基準 (05 年度報告) ではクッシング病 (CD)、プレクリニカルクッシング病 (PCD) の何れも 0.5mg dexamethasone (DEX) によるスクリーニングが採用され、0.5mgDex 試験後の血中

コルチゾール値が CD で 5mg/dl 以上、PCD で 3mg/dl 以上が基準値として提唱されている。CD や PCD 症例の中には頻度は少ないものの 1mg Dex で抑制される症例が確かに存在する。我々も Dex 1mg では抑制され、Dex 0.5mg 抑制試験の異常を契機に下垂体 ACTH 産生腺腫が発見され、PCD と判明し得た症例を経験している³⁾。PCD における 0.5mg Dex 抑制試験は見落としを防ぐと言う意味では特異性より、感度重視の考え方と言える。一方、副腎性 PCS では、副腎班(95年度報告)により 1mg Dex による血中コルチゾール値 3mg/dl 以上がスクリーニング基準として提唱されている。その設定にあたっては非機能性副腎腺腫多数例における 1mg Dex 抑制試験の血中コルチゾール値が全て 3mg/dl 未満であったことが、根拠となっている。

診断基準の混同を避けるために副腎性 PCS も 0.5mg Dex によるスクリーニングに統一されるべきであろうか？過去の報告例や自験例を見ても PCS は、非機能性腺腫に近いものから CS に比較的、近いものまでブロードスペクトラムな症例群を包括する。感度重視で広く拾うか、ある程度、特異性を重視して一定の線引きを行なうかの選択となる。PCS の確定診断には 8mg Dex で 1mg/dl 以上という最終バリアが設定されているので、0.5mg Dex スクリーニングの採用は不可能ではない。しかしながら、実際の臨床では、コルチゾール分泌の自律性評価において 1mg Dex の結果にかなりの重点を置いた評価がなされている現状がある。0.5mg Dex の採用により非機能性副腎腺腫に近い軽症 PCS を拾う確率は上がるが、

臨床的意義に疑問が残る。実際、当科での 10 症例程度の副腎腫瘍における予備的検討の範囲では 0.5mg Dex では抑制されず、1mg で抑制された定型的 PCS の経験はない。仮に 0.5mg で抑制されず、1mg で抑制される症例が存在したとしても、それらの症例は臨床的には概ね非機能性副腎腺腫であろう。副腎性 PCS 患者では、血圧、耐糖能、脂質をはじめとする心血管イベントのリスクとなる様々なマーカー値が、比較的軽度ながら一般集団よりも高く、副腎腫瘍摘出後には改善することが報告されている⁴⁾。私見ながら生活習慣病の背景リスク病態としての PCS のスクリーニングの意義は大きく、ある程度の臨床的意義を有する PCS 症例のスクリーニングのためには、感度よりも特異性を重視した 1mg Dex 試験の方がより実際的と思われる。

また下垂体性、副腎性に限らず PCS 診断上のもう一つの問題点として指摘されているのが、アッセイキットの違いによる低濃度領域のコルチゾール値のばらつきの問題である。Odagiri らは、Amerlex cortisol kit (AMA) (RIA) で PCS と診断される症例の中に、Spac-S Cortisol kit (SPA) (RIA) , Chemilumi ACS Cortisol II (ADV) (化学蛍光免疫アッセイ) 、Eclusys Cortisol (ECL) (化学蛍光免疫アッセイ) による測定では、微妙な測定値の違いにより診断されない症例が存在することを報告している⁵⁾。現在のところ、わが国ではコルチゾール測定値の標準化は試みられていない。今後、各キットの測定値の違いを補正できるような標準化を行い、診断基準に盛り込むことが重要

と思われる。

C. 結論

副腎性PCSのスクリーニング基準としての0.5mgDexの採用の可否については、PCS例でのEBMの蓄積と他の専門家との合議をもってさらに検討する。また、コルチゾール測定値の標準化については、今後の重要検討課題とする。

D. 関連論文

(1) 名和田 新、出村 博、須田 俊宏、高柳 涼一:副腎性preclinical Cushing症候群 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 Pp 223-226, 1996

(2) 一城貴政、上芝 元: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- 厚生労働省科学研究費補助金副腎ホルモン産生異常に関する研究班平成16年度報告書 Pp 121-129, 2005

(3) 柳瀬敏彦、岡部 泰二郎、野村 政壽、後藤 公宣、中垣 博之、名和田 新:プレクリニカルクッシング病. 厚生労働科学研究補助金 特定疾患対策研究事業間脳下垂体機能障害に関する調査研究平成14年度総括, 分担研究報告書 Pp 104-107, 2003

(4) Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B et al.: Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. J Clin Endocrinol Metab 87: 4872-4878, 2004

(5) Odagiri E, Naruse M, Terasaki K et al.: The diagnostic standard of

preclinical Cushing's syndrome : Evaluation of the dexamethasone suppression test using various kits. Endocrine J 51, 295-302, 2004

E. 研究発表

論文発表

Fan S, Goto K, Chen G, Morinaga H, Nomura M, Okabe T, Nawata H, Yanase T : Identification of the functional domains of ANT-1, a novel coactivator of the androgen receptor. Biochem Biophys Res Commun 341:192-201, 2006
Liu W, Liu M, Fan W, Nawata H, Yanase T : The Gly 146Ala variation in human SF-1 gene:Its association with insulin resistance and type 2 diabetes in Chinese. Diabetes Research Clinical Practice 73: 322-328, 2006

Yanase T, Muta K, Nawata H : Serum concentrations of dehydroepiandrosterone-sulfate (DHEA-S) in oldest old Japanese women correlate with cognitive activity rather than activities of daily living Geriatrics and Gerontology International 6: 194-198, 2006

Yanase T, Nasu S, Mukuta Y, Shimizu Y, Nishihara T, Okabe T, Nomura M, Inoguchi T, Nawata H: Evaluation of a New Carotid Intimal Plus Medial Thickness (IMT) Measurement by B-mode Ultrasonography Using an Innovative Measurement Software, Intimascope. Am J Hypertension 19:1206-12, 2006

Tanaka T, Okabe T, Gondo S, Fukuda M,

Yamamoto M, Umemura T, Tani K, Nomura M, Goto K, Yanase T, Nawata H : Modification of glucocorticoid-sensitivity by MAP kinase signaling pathways in glucocorticoid-induced T-cell apoptosis. *Experimental Hematology* 34 : 1542-52, 2006

Wu Y, Kawate H, Ohnaka K, Nawata H, Takayanagi R: Nuclear compartmentalization of N-CoR and its interactions with steroid receptors. *Mol Cell Biol* 26:6633-55, 2006

Yamada Y, Sekihara H, Omura M, Yanase T, Takayanagi R, Mune T, Yasuda K, Ishizuka T, Ueshiba H, Miyachi Y, Iwasaki T, Nakajima A, Nawata H. Changes in Serum Sex Hormone Profiles after Short-term Low-dose Administration of Dehydroepiandrosterone (DHEA) to Young and Elderly Persons. *Endocr J*. 2007 in press

Fan W, Yanase T, Morinaga H, Okabe T, Nomura M, Daitoku, H, Fukamizu A, Kato S, Takayanagi R, Nawata H: IGF1/insulin signaling activates androgen signaling through direct interactions of Foxo1 with androgen receptor. *J Biol Chem* 2007 in press
Saito Y, Yamada N, Shirai K, Sasaki J, Ebihara Y, Yanase T, Fox JC. : Effect of rosuvastatin 5-20mg on triglycerides and other lipid parameters in Japanese patients with hypertriglyceridemia. *Atherosclerosis* 2007 in press

古関靖章、大江賢治、権藤重喜、渡辺哲博、坂本 竜一、野村 政壽、岡部 泰二郎、川副 信行、笹野 公伸、柳瀬 敏彦：末端肥大症、副腎皮質腫瘍及び直腸カルチノイドを合併し、低レニン性高血圧症を呈したMEN I 亜型の一例 日本内科学会雑誌 2006 印刷中

学会発表

(1) 范 呉強、柳瀬 敏彦：シンポジウム7「ス

テロイドホルモンと癌」内分泌攪乱物質によるホルモン依存性癌の発症機構；アトラジン/シマジンによる Sf-1 依存性のアロマターゼ転写活性誘導作用 第79回日本内分泌学会(神戸) 2006年5月19日-21日

(2) 野村 政壽、陳 光椿、森永 秀孝、大江 賢治、岡部 泰二郎、名和田 新、柳瀬 敏彦：シンポジウム7「核内受容体とコアクチベーター・コリプレッサー」S7-2 アンドロゲン受容体新規コリプレッサー：Fox H1 の機能解析 第79回日本内分泌学会学術総会(神戸) 2006年5月19日-21日

(3) 柳瀬 敏彦：シンポジウム「核内受容体と代謝・機能調節」アンドロゲン受容体とメタボリックシンドローム第38回日本動脈硬化学会(東京)2006年9月13-16日

(4) 権藤重喜、田中智子、岡部泰二郎、森永秀孝、大江賢治、野村政壽、名和田 新、柳瀬 敏彦：SF-1/Ad4BP はヒト長期培養

骨髓細胞及びマウス長期培養骨髓細胞をステロイドホルモン産生細胞に変化させる。第79回日本内分泌学会(神戸) 2006年5月19日-21日

(5) Yanase T : Symposium 17 “Steroids and

Metabolic Syndrome” Androgens and Metabolic Syndrome: Lessons From Androgen Receptor (ARKO) Mice

Internatinal Congress on Hromonal Steroids and Hormones and Cancer (Athens, Greece, 2006. 9.16)

F. 知的財産の出願・登録状況

なし

(3) 副腎腫瘍・癌に関する研究

副腎皮質癌における特異的標的治療対象の発現

～免疫組織化学的検索～

中村 恵美、笹野 公伸

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻病理病態学講座病理診断学分野

【研究要旨】

【目的】副腎皮質癌は発生頻度の低い腫瘍であるが、生物学的悪性度が高く予後が不良な症例も少なくはない。最も効果的な治療法は外科的に完全切除することとされているが、進行した状態で発見される症例なども認められ、術後療法が重要な役割を果たすことも少なくない。しかしながら放射線療法や通常の化学療法には抵抗性を示すことが多く、副腎皮質癌の特異的治療薬である mitotane でも効果が得られない症例も認められ、副腎皮質癌に対する新たな治療法の検討が必要であると考えられる。近年、悪性腫瘍で過剰発現する因子を特異的に阻害する薬剤を用いた標的治療が行われるようになり、乳癌など幾つかの癌では臨床的効果が報告されている。今回、副腎皮質癌における標的治療の有用性を判定するのに重要となる標的因子の発現を良性腫瘍と比較して検討し、副腎皮質癌患者への特異的標的治療の可能性を検討した。【対象と方法】副腎皮質癌および副腎皮質腺腫の検体の10%ホルマリン固定パラフィン包埋標本を用いて、現在及び近い将来に標的治療の対象となり得る特異的因子(VEGFA, VEGFR2, EGFR, HER2/neu, p-ERK1/2, p-AKT, mTOR, p-p70S6K, p-S6RP, p-4EBP, NPM)の発現を免疫組織化学にて検討した。【結果】これらの因子の中で唯一、副腎皮質癌においてEGFRが有意に高発現を示した。【結論】副腎皮質癌ではCetuximab等のEGFRに対する標的治療薬が有効である可能性が示唆された。一方、TrastuzumabやBevacizumab等のHER2/neu、VEGFに対する標的治療薬の有効性は低いと考えられた。

A. 研究目的

副腎皮質癌は副腎皮質から発生する上皮性悪性腫瘍であり、発症頻度は0.5～2人と頻度の低い腫瘍である¹⁾。好発年齢は二峰性を示し、1歳から10歳の小児期にも1つのピークが認められる²⁾。小児

の副腎皮質癌では、その80%から95%が機能性腫瘍であると報告されているが²⁾、症状が緩慢に出現してきた場合や、非機能性腫瘍である場合は診断までに時間を要し、進行した状態で発見される症例も見られ治療に難渋する。副腎皮質癌