

原発性アルドステロン症の疫学の基盤研究

(平成 18 年度研究報告書)

田村 尚久

京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科

【研究要旨】

【目的】我が国の高血圧患者に占める原発性アルドステロン(PA)症の頻度を実地医家受診患者レベルで明らかにする。【方法】全国 11 施設の大学病院や基幹病院に、実地医家 10 名前後の参加グループを編成して参加頂く。目標登録患者数 1,000 名とし、参加実地医家を受診する初診の高血圧患者を登録し、スクリーニング基準を満たせば精査を行い、診断を確定する。京都大学 EBM 共同研究センターにてデータ管理と統計解析を行う。【結果と考察】京都大学では実地医家 4 名で患者登録を開始した。札幌医科大学、東北大学、東京大学、慶応義塾大学、横浜労災病院、福井大学、大阪大学、和歌山県立医科大学、九州大学、熊本大学で準備中である。1,000 名は頻度が 3% 以下であれば±2%で頻度を推定できる患者数であり、PA 症が稀少疾患かコモモンディーズかを明らかに出来る。【結論】PA 症の全国調査を企画した。初めての実地医家受診レベルでの頻度調査である。

A. 研究目的

従来、高血圧患者の 90%以上が本態性高血圧とされ、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン 2004 において、原発性アルドステロン症(PA)、褐色細胞腫、クッシング症候群など副腎疾患による高血圧は、それぞれ高血圧患者の 0.1~0.3%で稀な疾患とされている。このため、PA は低カリウム血症を伴う難治性高血圧患者でのみ考慮すべき疾患とされてきた。一方、高血圧専門外来での検討で、PA の頻度が高血圧患者の 5~10%にのぼるといふ報告が相次ぎ、実地医家の高血圧診療においても無視できない疾患として PA が注目されるようになっている。血清カリウム値が正常の PA 患者が多数認められるため、PA のスクリーニングには血漿レニン活性(PRA)と血漿アルドステロ

ン濃度(PAC)の測定が必要で、日本内分泌学会原発性アルドステロン症検討委員会では PAC/PRA 比 >20 をスクリーニング基準として提唱している。ただ、どこまでの検査を実地医家で実施して頂くのかを考える上で、現在の我が国の高血圧患者における PA の正確な頻度を明らかにすることが重要である。そこで、高血圧を主訴に実地医家を受診した初診患者を対象とする全国多施設調査研究を、前年度に引き続き実施した。

B. 研究方法

1. 実施組織

全国 11 ヶ所の大学病院あるいは基幹病院を、高血圧の精査と疾患分類を行う参加施設とする(表 1)。各参加施設は、10 人前後の実地医家と参加グループを

構成する。運営委員会（表 2）を設け、本研究の運営全般にあたる。参加施設の実務担当者の全員で分類判定委員会を組織し、本調査における疾患分類の確定を行う。患者登録、スクリーニング基準に基づく精査の要否の判定、疾患分類登録、疫学的解析は、疫学解析責任者（表 2）の指導のもと、京都大学 EBM 共同研究センターが行う。事務局を京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科に置く（担当者：田村尚久）。

2. 調査対象（適格基準）

本調査の参加グループに属する実地医家の診療所を受診する初診患者で、日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン 2004」(JSH2004)に従って血圧測定を異なる 2 日に行い、高血圧と診断され、かつ本調査の協力に同意の得られた者。

3. 調査方法

上記の適格基準を満たす患者を連続登録する断面調査である。具体的には、参加グループ所属実地医家が、同意が得られた患者に対して、通常の保険診療診療の枠内で実施可能なスクリーニング検査を行い、結果を患者登録票（図 1）に記入して京都大学 EBM 共同研究センター（以下「EBM センター」と略す）に送付し、患者登録を行う。患者登録票作製時に連結可能匿名化を行い、連結するための対照表は各実地医家が厳重に管理する。EBM センターは予め定めるスクリーニング基準（表 3）に従い、精査不要（「本態性高血圧」と分類）か精査必要かの判定を付けて、登録情報を管轄する参加施設に送付する。参加施設は精査必要と判定された患者の紹介を登録した実地医家に

依頼し、紹介された患者の精査と疾患分類を行い、所定の様式で EBM センターに報告する。分類判定委員会は、EBM センターから必要な情報の呈示を受け、本調査における疾患分類を確定する（図 2）。この確定後の情報に基づき、EBM センターは統計解析を行い、真の有病割合を推定する。

（倫理面への配慮）

本調査は世界医師会「ヘルシンキ宣言」、厚生労働省・文部科学省「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。既に、京都大学医学部医の倫理委員会の承認を得ており（「2 次性高血圧症（特に内分泌性高血圧症）の全国調査」、疫学研究 E224）、他の参加施設でも倫理委員会に申請中である。各参加グループにおいては、当該グループの参加施設の倫理委員会の承認を受けてから調査研究を開始する。

C. 研究結果

我が国の、実地医家を受診する高血圧患者における PA 症の頻度を明らかにすることを主眼とした、「2 次性高血圧症（特に内分泌性高血圧）の全国調査」を企画し、調査研究体制の設営を行った。倫理委員会承認が終わっている京都大学の参加グループでは、患者登録を開始した。

D. 考察

高血圧患者における 2 次性高血圧の頻度について、これまで多くの報告があるが、PA 症の頻度は従来 0.3%程度とされてきた。一方、最近の高血圧専門外来を有する国内外の病院での調査では、高血圧

患者の5%程度がPA症とするものが多い。我が国の高血圧患者数は3,500万人と推定されているので、それに占める頻度が5%であれば、我が国の推定PA症患者数は175万人となり、極めてありふれた疾患となってしまう。PA症では本態性高血圧と比較して、脳血管障害、心肥大、蛋白尿などの頻度と重症度が高い。また、手術的に根治させるか、スピロラクトンなど抗アルドステロン薬を中心とした治療を行わない限り、Ca拮抗薬などを用いて降圧のみ十分に行ってもこの差は埋められないとされている。低カリウム血症と高血圧を合併し、画像診断で副腎腫瘍を認める典型的な臨床像を示さないPA症症例は決して少なくないため、「本態性高血圧」として治療されているPA症をより感度よく診断することは、高血圧による心血管合併症の発生を抑制することに繋がると考えられる。

平成10年度厚生省特定疾患内分泌性疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常症」分科会の全国疫学調査は、我が国のPA症患者数を1,450名と推定している。この調査は、内科、内分泌代謝科、小児科、脳神経外科、泌尿器科を持つ全国の病院に調査票を配布し、既にPA症と診断された患者数を調べたものである。この前回の調査では、病床数300未満の病院も無作為抽出で調査対象に含まれている。しかし、高血圧患者の内、最も多いと予想される実地医家の診療所を受診している患者や、病院であっても循環器外来で治療を受けている患者が、調査対象に含まれていない点が、以前の調査の限界とも考えられる。

本研究では目標登録患者数を1,000名としている。1,000名の登録患者があれば、真の有病割合が4%までは、80%以上の確率で95%信頼区間が±2%の範囲に収まる。また、真の有病割合が10%までは、80%以上の確率で95%信頼区間が±3%の範囲に収まる。従って、本調査は、少なくとも、PA症がこれまで考えられて来たような稀少疾患であるのか、あるいはコモンディジーズなのかを、極めて高い信頼性を持って明らかにすることができると考えられる。

E. 結論

PA症の全国調査を企画した。実地医家の診療所を受診する初診患者を対象とする頻度調査としては我が国初のものである。専門医療機関紹介によるバイアスの影響を受けない形で、PA症が頻度0.1%に満たない希少疾患であるのか、頻度5%にも達するコモンディジーズかを明らかにすることができるかと期待される。また、本調査で得られる頻度は、実地医家が日常診療でPA症に遭遇する頻度であり、PA症のスクリーニング検査をどのように行うべきかを、医療経済的立場からも検討するための基礎資料となると考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 田村尚久、中尾一和：コルチコステロイド離脱症候群、In 日本臨床 新領域別

症候群シリーズ No. 1 内分泌症候群、第2版、日本臨床社、2006、pp562-565

2) 田村尚久、中尾一和：家族性褐色細胞腫、In 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 1 内分泌症候群、第2版、日本臨床社、2006、pp730-734

3) 田村尚久、中尾一和：ミエロリポーマ、In 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No. 1 内分泌症候群、第2版、日本臨床社、2006、pp747-749

4) 田村尚久：ナトリウム利尿ペプチド、In 日本臨床 増刊号 高血圧、第3版、上巻、日本臨床社、2006、pp117-121

2. 学会発表

1) 福永康智、伊藤 裕、田村尚久、宮崎拓也、丸浜伸一郎、田浦大輔、宮下和季、曾根正勝、笹野公伸、中尾一和：両側副腎腫瘍による Cortisol の自律性分泌を伴った原発性アルドステロン症の1例、第180回日本内科学会近畿地方会、京都、2006年9月2日

2) 田浦大輔、田村尚久、福永康智、伊藤健、加藤賢嗣、曾根正勝、宮下和季、朴貴典、小山田尚史、澤田直哉、犬塚 恵、園山拓洋、伊藤 裕、中尾一和：MIBGで有意な集積を認めずFDG-PETにて検出された副腎褐色細胞腫の1例、第7回日本内分泌学会近畿支部学術集会、豊中、2006年10月21日

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

表 1. 参加施設と代表者、実務担当者

参加施設名	診療科	代表者	実務担当者
札幌医科大学附属病院	第二内科	島本和明	浦 信行
東北大学医学部附属病院	腎・高血圧・内分泌科	伊藤貞嘉	佐藤文俊
東京大学医学部附属病院	腎臓・内分泌内科	藤田敏郎	未定
慶応義塾大学病院	腎臓・内分泌・代謝内科	伊藤 裕	柴田洋孝
横浜労災病院	内科	西川哲男	斎藤 淳
福井大学医学部附属病院	内科 内分泌・代謝部門	宮森 勇	稲葉 聡
京都大学医学部附属病院	内分泌・代謝内科	中尾一和	田村尚久
奈良県立医科大学附属病院	循環器・腎臓・代謝内科	斎藤能彦	未定
大阪大学医学部附属病院	老年・腎臓内科	荻原俊男	大石 充
九州大学医学部附属病院	第三内科	高柳涼一	柳瀬敏彦
熊本大学医学部附属病院	循環器内科	小川久雄	吉村道博

表 2. 運営委員会

委員長：中尾一和*

委員：西川哲男*、宮森 勇*、島本和明*、
伊藤貞嘉*、藤田敏郎*、荻原俊男*

統計解析責任者：京都大学大学院医学研究
科医療統計学 教授 佐藤俊哉

*所属は表 1 参照

表 3. スクリーニング基準

-
- a) PAC [ng/dL]/PRA [ng/ml/h]比 >20
 - b) PRA \geq 3 ng/ml/h、かつ、PAC \geq 12 ng/dL
 - c) 血清コルチゾール >20 μ g/dL
 - d) 血清アドレナリン \geq 200 pg/mL、または、血清ノルアドレナリン \geq 900 pg/mL
 - e) 推定 GFR* <60 ml/min/1.73 m²
 - f) 血清 K : <3.5 mEq/L、または、 \geq 5.0 mEq/L
 - g) 血清 Ca \geq 10 μ g/dL (必要な場合アルブミン補正後で)
 - h) 尿蛋白+1 以上、または、尿潜血 : +1 以上
 - i) 四肢脱力、口渇、多飲・多尿、体重増加(\geq 5 kg/3 ヶ月)、体重減少(\geq 5 kg/3 ヶ月)、動悸、振戦、発汗過多のいずれかを認める
 - j) 甲状腺腫、満月様顔貌、中心性肥満、腹部赤色皮膚線条、腹部腫瘤、頸部血管雑音、腹部血管雑音、浮腫のいずれかを認める。
 - k) 2 次性高血圧症を示唆する病歴を有する : 急激な高血圧の発症、若年発症 (40 歳未満)、高齢発症 (65 歳以上)、薬剤・食品・サプリメントの使用・服用開始に伴う高血圧発症。
 - l) 2 次性高血圧症を示唆する家族歴 : 多発性内分泌腺腫症、神経線維腫症、von Hippel-Lindau 病、多発性嚢胞腎、Liddle 症候群、傍神経節腫、副腎腫瘍、甲状腺腫瘍、副甲状腺腫瘍、膵臓内分泌腫瘍、下垂体腫瘍を有する。
-

* Cockcroft-Gault の計算式にて計算。

PROJECT - E 患者登録票 1/2

氏名	氏名	先生
FAX 番号	〒	〒
カルテ番号	〒	〒
患者イニシャル (姓) (名)	性別	男性 女性

スクリーニング検査項目

1) 血圧	初診時	1回目 / mmHg, 拍分	2回目 / mmHg, 拍分	3回目 / mmHg, 拍分
2) 身体計測	身長 () cm	体重 () kg	ウエスト周囲長 () cm	
3) 尿検査	血尿アルブミン () g/dL	ALT (GPT) () IU/L		
	γ-GTP () IU/L	総コレステロール () mg/dL		
	BUN () mg/dL	クレアチニン () mg/dL		
	尿酸 () mg/dL	Na () mEq/L		
	K () mEq/L	Cl () mEq/L		
	Ca () mg/dL	P () mg/dL		
	血尿酸 (PRA) () ng/ml/hr	血アングiotensin II (PAC) () pg/mL		
	血漿コルチゾール () μg/dL	血漿アドレナリン () pg/ml		
	血漿ノルアドレナリン () pg/ml	血漿ドーパミン () ng/ml		
4) 尿検査	尿定性 pH ()	尿比重 ()		
	尿蛋白 ()	尿糖 ()		
	尿潜血 ()	尿胆红素 ()		
	尿潜血 RBC ()	尿潜血 WBC ()		
5) 自覚症状	頭痛 ()	めまい ()	多汗 ()	多尿 ()
	夜尿頻数 ()	体重減少 ()	体重増加 ()	浮腫 ()
6) 既往所見	甲状腺腫 ()	糖尿病 ()	中心性肥満 ()	下血型の赤色の皮膚掻痒症 ()
	副甲状腺腫 ()	副腎腫瘍 ()	副腎嚢腫 ()	浮腫 ()
7) 病歴	急激な高血圧の発症 ()	若年発症 ()	高齢発症 ()	
	薬物・食品・サプリメントの使用 ()	服用開始に伴う高血圧 ()	その他 ()	
既往症	糖尿病 ()	甲状腺疾患 ()	副腎疾患 ()	その他 ()
家族歴	糖尿病 ()	甲状腺疾患 ()	副腎疾患 ()	その他 ()

EBM センター使用欄

登録番号 () 検査料 () 追加検査への連絡 ()

検査分類 (二次性高血圧・全国調査では本態性高血圧・本態性高血圧) 分類特定委員会の確認 ()

図 1. 患者登録票

二次性高血圧症の全国調査診断フロー

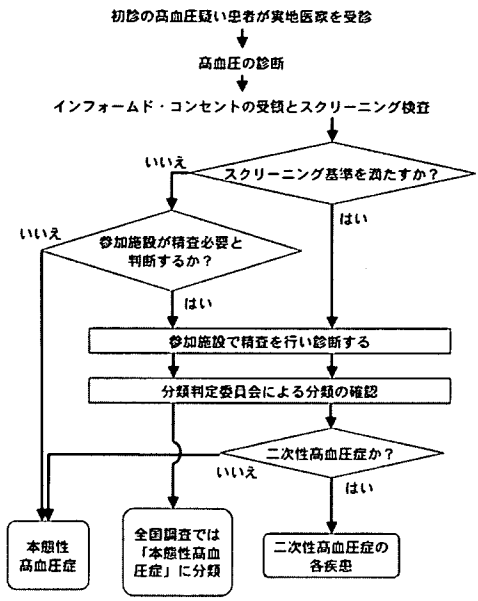


図 2. 全国調査の流れ図

原発性アルドステロン症の疫学の基盤研究

田村 尚久

京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科

【研究要旨】

【目的】我が国の高血圧患者に占める原発性アルドステロン症(PA)の頻度を実地医家受診患者ベースで明らかにする。【方法】全国11施設の大学病院や基幹病院に、実地医家10名前後の参加グループを編成して参加頂く。目標登録患者数1,000名とし、参加実地医家を受診する初診の高血圧患者を登録し、スクリーニング基準を満たせば精査を行い、診断を確定する。京都大学EBM共同研究センターにてデータ管理と統計解析を行う。【結果と考察】京都大学では前年度に引き続き患者登録を継続し、横浜労災病院で患者登録を開始した。札幌医科大学、東北大学、東京大学、慶応義塾大学、福井大学、大阪大学、和歌山県立医科大学、九州大学、熊本大学で準備中である。1,000名は頻度が3%以下であれば±2%で頻度を推定できる患者数であり、PAが稀少疾患かコモンディジーズかを明らかに出来る。【結論】PAの全国調査を実施中である。初めての実地医家受診ベースでの頻度調査であり、新たなエビデンスの構築が期待される。

A. 研究目的

従来、高血圧患者の90%以上が本態性高血圧とされ、日本高血圧学会の高血圧治療ガイドライン2004において、原発性アルドステロン症(PA)、褐色細胞腫、クッシング症候群など副腎疾患による高血圧は、それぞれ高血圧患者の0.1~0.3%で稀な疾患とされている。このため、PAは低カリウム血症を伴う難治性高血圧患者でのみ考慮すべき疾患とされてきた。一方、高血圧専門外来での検討で、PAの頻度が高血圧患者の5~10%にのぼるという報告が相次ぎ、実地医家の高血圧診療においても無視できない疾患としてPAが注目されるようになってきている。血清カリウム値が正常のPA患者が多数認められるため、PAのスクリーニングには血漿レニン活性(PRA)と血漿アルドステロ

ン濃度(PAC)の測定が必要で、日本内分泌学会原発性アルドステロン症検討委員会ではPAC/PRA比>20をスクリーニング基準として提唱している。ただ、どこまでの検査を実地医家で実施して頂くのかを考える上で、現在の我が国の高血圧患者におけるPAの正確な頻度を明らかにすることが重要である。そこで、高血圧を主訴に実地医家を受診した初診患者を対象とする全国多施設調査研究を、前年度に引き続き実施した。

B. 研究方法

1. 実施組織

全国11ヶ所の大学病院あるいは基幹病院を、高血圧の精査と疾患分類を行う参加施設とする(表1)。各参加施設は、10人前後の実地医家と参加グループを

構成する。運営委員会（表 2）を設け、本研究の運営全般にあたる。参加施設の実務担当者の全員で分類判定委員会を組織し、本調査における疾患分類の確定を行う。患者登録、スクリーニング基準に基づく精査の要否の判定、疾患分類登録、疫学的解析は、疫学解析責任者（表 2）の指導のもと、京都大学 EBM 共同研究センターが行う。事務局を京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科に置く（担当者：田村尚久）。

2. 調査対象（適格基準）

本調査の参加グループに属する実地医家の診療所を受診する初診患者で、日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン 2004」(JSH2004)に従って血圧測定を異なる 2 日に行い、高血圧と診断され、かつ本調査の協力に同意の得られた者。

3. 調査方法

上記の適格基準を満たす患者を連続登録する断面調査である。具体的には、参加グループ所属実地医家が、同意が得られた患者に対して、通常の保険診療の枠内で実施可能なスクリーニング検査を行い、結果を患者登録票（図 1）に記入して京都大学 EBM 共同研究センター（以下「EBM センター」と略す）に送付し、患者登録を行う。患者登録票作製時に連結可能匿名化を行い、連結するための対照表は各実地医家が厳重に管理する。EBM センターは予め定めるスクリーニング基準（表 3）に従い、精査不要（「本態性高血圧」と分類）か精査必要かの判定を付けて、登録情報を管轄する参加施設に送付する。参加施設は精査必要と判定された患者について、登録した実地医家に紹

介を依頼し、紹介された患者の精査と疾患分類を行い、所定の分類報告書で EBM センターに報告する。分類判定委員会は、EBM センターから必要な情報の呈示を受け、本調査における疾患分類を確定する（図 2、表 4）。この確定後の情報に基づき、EBM センターは統計解析を行い、真の有病割合を推定する。

（倫理面への配慮）

本調査は世界医師会「ヘルシンキ宣言」、厚生労働省・文部科学省「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して実施する。既に、京都大学医学部医の倫理委員会の承認を得ている（「2 次性高血圧症（特に内分泌性高血圧症）の全国調査」、疫学研究 E224）。横浜労災病院、九州大学、福井大学、札幌医科大学、東北大学、熊本大学でも倫理委員会承認を得ていて、他の参加施設でも倫理委員会に申請中である。各参加グループにおいては、当該グループの参加施設の倫理委員会の承認を受けてから調査研究を開始する。

C. 研究結果

我が国の、実地医家を受診する高血圧患者における PA の頻度を明らかにすることを主眼とした、「2 次性高血圧症（特に内分泌性高血圧症）の全国調査」を企画し、昨年度設営した調査研究体制に基づき、倫理委員会承認が終わっている京都大学と横浜労災病院の参加グループで患者登録を継続した。登録患者数は統計学的解析を始めるのに十分な数に達しておらず、残り 9 つの参加グループでは患者登録を開始できていない。現在、調査のプロトコールと運営に関する見直しを

行っており、倫理委員会への修正申請の承認を待って、来年度には全参加施設での患者登録開始を目指している。

D. 考察

高血圧患者における2次性高血圧の頻度について、これまで多くの報告があるが、PAの頻度は従来0.3%程度とされてきた。一方、最近の高血圧専門外来を有する国内外の病院での調査では、高血圧患者の5%程度がPAとするものが多い。我が国の高血圧患者数は3,500万人と推定されているので、それに占める頻度が5%であれば、我が国の推定PA患者数は175万人となり、ありふれた疾患となってしまう。PAでは本態性高血圧と比較して、脳血管障害、心肥大、蛋白尿などの頻度と重症度が高い。また、手術的に根治させるか、スピロラクトンなど抗アルドステロン薬を中心とした治療を行わない限り、Ca拮抗薬などを用いて降圧のみ十分に行ってもこの差は埋められないとされている。低カリウム血症と高血圧を合併し、画像診断で副腎腫瘍を認める典型的な臨床像を示さないPA患者は決して少なくないため、「本態性高血圧」として治療されているPAをより感度よく診断することは、高血圧による心血管合併症の発生を抑制することに繋がると考えられる。

平成10年度厚生省特定疾患内分泌性疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常症」分科会の全国疫学調査は、我が国のPA患者数を1,450名と推定している。この調査は、内科、内分泌代謝科、小児科、脳神経外科、泌尿器科を持つ全国の病院

に調査票を配布し、既にPAと診断された患者数を調べたものである。従って、低カリウム血症を認めないためにPRAとPACの測定がなされず、本態性高血圧として実地医家診療所に通院しているPA患者や、循環器内科で管理されているPA患者が調査対象に含まれていない可能性がある。

本研究では目標登録患者数を1,000名としている。1,000名の登録患者があれば、真の有病割合が4%までは、80%以上の確率で95%信頼区間が±2%の範囲に収まる。また、真の有病割合が10%までは、80%以上の確率で95%信頼区間が±3%の範囲に収まる。従って、本調査は、少なくとも、PAがこれまで考えられて来たような稀少疾患であるのか、あるいはコモンディジーズなのかを、極めて高い信頼性を持って明らかにすることができると考えられる。

褐色細胞腫、クッシング症候群などPA以外の内分泌性高血圧の頻度は極めて低く、1,000例規模の解析では正確な頻度の推定は不可能と考えられる。また、初診時に多数のホルモン検査を必要とする一方で、ホルモン値のみでは判別が困難である。従って、内分泌性高血圧に関しては、今後はPRAとPACの測定によるPAのスクリーニングに限定する方向での検討も必要と考えられた。

E. 結論

PAの全国調査を実施中である。実地医家の診療所を受診する初診患者を対象とする頻度調査としては我が国初のものである。専門医療機関紹介によるバイアス

の影響を受けない形で、PA が頻度 0.1% に満たない稀少疾患であるのか、頻度 5% にも達するコモンディジーズかを明らかにすることができるかと期待される。また、本調査で得られる頻度は、実地医家が日常診療で PA に遭遇する頻度であり、PA のスクリーニング検査をどのように行うべきかを、医療経済的立場からも検討するための基礎資料となると考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべきものなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田村尚久：多発性内分泌腫瘍症、成瀬光栄、平田結喜緒、島津 章 編、内分泌代謝専門医ガイドブック、診断と治療社、2007、pp193-195
- 2) 田村尚久、中尾一和：アルドステロンを標的とする治療戦略のエビデンス、医学のあゆみ、211(9)：801-804、2007
- 3) 田村尚久、曾根正勝：副腎静脈サンプリングの適応・実施法・判定、成瀬光栄、平田結喜緒 編、原発性アルドステロン症診断マニュアル、診断と治療社、2007、pp123-125
- 4) 田浦大輔、田村尚久、福永康智、伊藤健、加藤賢嗣、曾根正勝、宮下和季、朴 貴典、小山田尚史、澤田直哉、犬塚 恵、園山拓洋、伊藤 裕、中尾一和：MIBG で有意な集積を認めず FDG-PET にて検出された副腎褐色細胞腫の 1 例、Therapeutic Research 28(9)：1773-1775、2007
- 5) 田村尚久、朴 貴典、曾根正勝、中尾一和：ナトリウム利尿ペプチド、熊谷裕

生、小室一生、堀内正嗣、森下竜一 編、高血圧ナビゲーター、第 2 版、メディカルレビュー社、2008、pp100-101

2. 学会発表

- 1) 田村尚久、上嶋健治、保野慎治、曾根正勝、宮下和季、佐藤俊哉、中尾一和：我が国の高血圧患者における原発性アルドステロン症の頻度の検討、第 80 回日本内科学会学術総会、東京、2007 年 6 月 14 日
- 2) 曾根正勝、田村尚久、福永康智、宮下和季、朴 貴典、澤田直哉、小山田尚史、田浦大輔、犬塚 恵、園山拓洋、中尾一和：アドステロールシンチ SPECT 像が局所診断に有用であったアルドステロン症の一例、第 80 回日本内科学会学術総会、東京、2007 年 6 月 14 日
- 3) 犬塚 恵、田村尚久、金子恵一、中野紀子、福永康智、曾根正勝、宮下和季、朴 貴典、小山田尚史、澤田直哉、田浦大輔、園山拓洋、中尾一和：両側副腎性の原発性アルドステロン症に左副腎骨髄脂肪腫を合併した 1 例、第 8 回日本内分泌学会近畿地方会学術集会、京都、2007 年 9 月 29 日
- 4) 田村尚久、上嶋健治、保野慎二、曾根正勝、中尾一和：二次性高血圧症（特に内分泌性高血圧症）の全国調査、第 11 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会、東京、2007 年 11 月 16 日
- 5) 田村尚久、江坂直樹、木村佳人、曾根正勝、福永康智、宮下和季、朴 貴典、小山田尚史、澤田直哉、田浦大輔、犬塚 恵、園山拓洋、三上芳喜、笹野公伸、中尾一和：両側多発性微小アルドステロン

產生腺腫に右副腎腺腫によるプレクリニカル・クッシング症候群を合併した1例、
第15回日本ステロイドホルモン学会学術集会、仙台、2007年11月24日

H. 知的財産の出願・登録状況

なし

表 1. 参加施設と代表者、実務担当者

参加施設名	診療科	代表者	実務担当者
札幌医科大学附属病院	第二内科	島本和明	吉田英昭
東北大学医学部附属病院	腎・高血圧・内分泌科	伊藤貞嘉	佐藤文俊
東京大学医学部附属病院	腎臓・内分泌内科	藤田敏郎	高橋克敏
慶応義塾大学病院	腎臓・内分泌・代謝内科	伊藤 裕	柴田洋孝
横浜労災病院	内科	西川哲男	斎藤 淳
福井大学医学部附属病院	内科 内分泌・代謝部門	宮森 勇	稲葉 聡
京都大学医学部附属病院	内分泌・代謝内科	中尾一和	田村尚久
奈良県立医科大学附属病院	循環器・腎臓・代謝内科	斎藤能彦	赤井靖宏
大阪大学医学部附属病院	老年・腎臓内科	楽木宏美	大石 充
九州大学医学部附属病院	第三内科	高柳涼一	柳瀬敏彦
熊本大学医学部附属病院	循環器内科	小川久雄	山室 恵

表 2. 運営委員会

委員長：中尾一和*

委員：西川哲男*、宮森 勇*、島本和明*、
伊藤貞嘉*、藤田敏郎*、荻原俊男†

統計解析責任者：京都大学大学院医学研究科医療統計学
佐藤俊哉

*所属は表 1 参照

†大阪府立急性期・総合医療センター

表 3. スクリーニング基準

- m) PAC [ng/dL]/PRA [ng/ml/h]比 >20
- n) PRA \geq 3 ng/ml/h、かつ、PAC \geq 12 ng/dL
- o) 血清コルチゾール >20 μ g/dL
- p) 血清アドレナリン \geq 200 pg/mL、または、血清ノルアドレナリン \geq 900 pg/mL
- q) 推定 GFR* <60 ml/min/1.73 m²
- r) 血清 K:<3.5 mEq/L、または、 \geq 5.0 mEq/L
- s) 血清 Ca \geq 10 μ g/dL (必要な場合アルブミン補正後で)
- t) 尿蛋白+1 以上、または、尿潜血 : +1 以上
- u) 四肢脱力、口渇、多飲・多尿、体重増加 (\geq 5 kg/3 ヶ月)、体重減少 (\geq 5 kg/3 ヶ月)、動悸、振戦、発汗過多のいずれかを認める
- v) 甲状腺腫、満月様顔貌、中心性肥満、腹部赤色皮膚線条、腹部腫瘤、頸部血管雑音、腹部血管雑音、浮腫のいずれかを認める。
- w) 2 次性高血圧症を示唆する病歴を有する: 急激な高血圧の発症、若年発症 (40 歳未満)、高齢発症 (65 歳以上)、薬剤・食品・サプリメントの使用・服用開始に伴う高血圧発症。
- x) 2 次性高血圧症を示唆する家族歴: 多発性内分泌腺腫症、神経線維腫症、von Hippel-Lindau 病、多発性嚢胞腎、Liddle 症候群、傍神経節腫、副腎腫瘍、甲状腺腫瘍、副甲状腺腫瘍、膵臓内分泌腫瘍、下垂体腫瘍を有する。

* Cockcroft-Gault の計算式にて計算

The Program in Japan to Evaluate the Prevalence of Secondary Hypertension due to Endocrine Diseases

PROJECT - E 患者登録票 1/2

氏名	氏名	先生	
PAX 番号	検査を依頼する施設	病院	
カルテ番号	生年月日	19 年 月 日	(歳)
患者イニシャル (姓)	(名)	性別	男性 女性

スクリーニング検査項目

1) 血圧		初診時		再診時	
収縮	1 回目 / mmHg、	1 回目 / mmHg、	2 回目 / mmHg、	2 回目 / mmHg、	3 回目 / mmHg、
	2 回目 / mmHg、		3 回目 / mmHg、		
	3 回目 / mmHg、				
初診時と再診時の 3 回目に測定した血圧値の平均値 () mmHg					
2) 身体計測 身長 () cm、 体重 () kg、 ウエスト周囲長 () cm					
3) 採血		血清アルブミン () g/dL		ALT (GPT) () IU/L	
γ-GTP () IU/L		総コレステロール () mg/dL			
BUN () mg/dL		クレアチニン () mg/dL			
尿酸 () mg/dL		Na () mEq/L			
K () mEq/L		Cl () mEq/L			
Ca () mg/dL		P () mg/dL			
血漿レニン活性 (PRA) () ng/ml/hr		血漿アルドステロン濃度 (PAC) () ng/dL		単位選択 < ng/dL、pg/mL、>	
血清コルチゾール () μ g/dL		血清アドレナリン () pg/ml			
血清ノルアドレナリン () pg/ml		血清ドーパミン () ng/ml			
4) 尿検査 尿蛋白 pH () 比重 ()		尿糖 ()		尿潜血 ()	
尿蛋白 -、+、2+、3+、4+		尿糖 -、+、2+、3+、4+		尿潜血 -、+、2+、3+、4+	
5) 自覚症状		四肢脱力		口渇	
多飲・多尿		動悸		振戦	
発汗過多		体重増加 (3 ヶ月に 5 kg 以上)		体重減少 (3 ヶ月に 5 kg 以上)	
6) 他覚所見		甲状腺腫		満月様顔貌	
中心性肥満		下部部の赤色の皮膚線条		腹部腫瘤	
頸部血管雑音		腹部血管雑音		浮腫	
7) 病歴		急激な高血圧の発症		若年発症 (40 歳未満)	
高齢発症 (65 歳以上)		薬剤・食品・サプリメントの使用・服用開始に伴う高血圧症		その他	
詳細は 2 ページ目に記載してください					
既往歴 () 詳細は 2 ページ目に記載してください					
家族歴 () 詳細は 2 ページ目に記載してください					
多発性内分泌腺腫		神経線維腫症		von Hippel-Lindau 病	
多発性嚢胞腎		Liddle 症候群		傍神経節腫	
副腎腫瘍		甲状腺腫瘍		副甲状腺腫瘍	
膵臓内分泌腫瘍		下垂体腫瘍		その他	
詳細は 2 ページ目に記載してください					

EIM センター使用票

登録番号 ()	精査判断 (要 / 不要)	追加施設への連絡 ()	済
疾患分類 (二次性高血圧 / 全国調査では本態性高血圧 / 本態性高血圧)	分類判定委員会の確認 ()	済	

図 1. 患者登録票

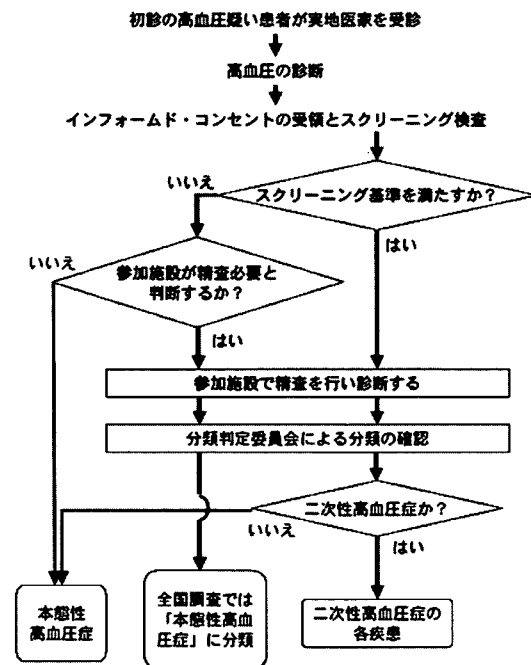


図 2. 全国調査の流れ図

表 4. 疾患分類表

大分類名	番号	分類名
本態性高血圧症	0100	本態性高血圧症
腎実質性高血圧症	0210	糖尿病性腎症
	0220	慢性糸球体腎炎
	0230	多発性嚢胞腎
	0240	慢性腎盂腎炎
	0250	その他の腎疾患
腎血管性高血圧症	0300	腎血管性高血圧症
原発性アルドステロン症	0410	アルドステロン産生腺腫
	0420	特発性アルドステロン症
	0430	その他の原発性アルドステロン症
クッシング症候群	0511	副腎性クッシング症候群
	0512	その他の ACTH 非依存性クッシング症候群
	0521	下垂体性クッシング症候群(クッシング病)
	0522	異所性 ACTH 産生腫瘍
プレクリニカル・クッシング症候群	0600	プレクリニカル・クッシング症候群(副腎性)
サブクリニカル・クッシング病	0700	サブクリニカル・クッシング病(下垂体性)
褐色細胞腫	0810	副腎性褐色細胞腫
	0820	傍神経節腫
その他の副腎疾患による高血圧症	0910	先天性副腎過形成
	0920	アルドステロン以外の鉱質コルチコイド産生腫瘍
	0930	上記以外の副腎疾患による高血圧症
甲状腺疾患による高血圧症	1010	甲状腺機能亢進症
	1020	甲状腺機能低下症
原発性副甲状腺機能亢進症による高血圧症	1100	原発性副甲状腺機能亢進症による高血圧症
先端肥大症による高血圧症	1200	先端肥大症による高血圧症
血管疾患による高血圧症	1310	大動脈炎症候群
	1320	その他の血管炎(結節性多発動脈炎、全身性強皮症など)
	1330	大動脈狭窄症
	1340	心拍出量増加を伴う血管性高血圧症 (大動脈弁閉鎖不全症、動脈管開存症、動脈瘤など 1 回拍出量の増加を主な原因とするもの)
	1350	その他の血管疾患による高血圧症
脳・中枢神経疾患による高血圧症	1400	脳・中枢神経疾患による高血圧症
薬剤誘発性高血圧症	1510	非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)による高血圧症
	1520	甘草(グルチリリチン)による高血圧症
	1530	糖質コルチコイド含有製剤による高血圧症
	1540	シクロスポリンによる高血圧症
	1550	エリスロポエチンによる高血圧症
	1560	交感神経刺激作用を有する薬物(カテコラミン類似薬など)による高血圧症
	1570	その他の薬剤による高血圧症
その他の疾患による高血圧症	1600	その他の疾患による高血圧症

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組織学分野

【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特異的薬剤標的因子の発現を良性腫瘍と比較し検討し、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, p-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。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。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、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。副腎皮質癌では外科的に完全切除することが最も効果的な治療法とされているが、先に述べたような進行例では完全切除は困難なものとなる上、病理組織学的にも良性・悪性の鑑別が困難なことが多く、腫瘍を全摘され良性と診断されたにも関わらず再発を認めた症例も報告されている。こうした腫瘍の特性を見ても術後療法が重要な役割を果たす事が決して少なくはないと考えられる。しかしながら、副腎皮質癌は、放射線療法や通常の悪性腫瘍に用いられる化学療法には抵抗性を示すことが多いのが現状である。そこで現在では副腎皮質に特異的な治療薬である mitotane が広く使用され、25%~61%の患者で効果が認められている。しかしながら腫瘍を完全切除できず、mitotane などによる術後療法が奏効しなかった場合は残念ながら予後不良となる。また mitotane は、健側副腎破壊による副腎不全や、痴呆・妄想といった中枢神経系の障害、消化管出血など、副作用が顕著であるという副作用も問題となっている。

近年、腫瘍分子生物学の進歩により、腫瘍細胞の分子レベルでの増殖・転移・浸潤機構が明らかにされてきており、増殖因子や受容体とその下流の細胞内情報伝達経路の異常などの関与が報告されて

きている。現在では多くのヒト悪性腫瘍においてこの機序に関わる分子に着目し、これを標的とする治療薬(分子標的治療薬)の開発が進められてきている。

従来の抗癌薬は、主として細胞分裂や細胞増殖といったDNAの複製や代謝経路など細胞の生命活動の基本となる機能に作用することで細胞分裂や増殖を阻害するものであり、癌細胞だけでなく、分裂・増殖を盛んに行っている正常の細胞に対しても非選択的に毒性を呈することは避けられない現象であった。その一方で、分子標的治療薬は、細胞内情報伝達物質や細胞周期に関わる蛋白など、特定の機能を持つ分子のうち、悪性腫瘍に過剰発現するものを狙って作用することで全身の正常組織への副作用を最小限にして抗腫瘍効果の向上と副作用の軽減が期待されている薬剤であり、今後、抗癌治療の主流となる可能性を秘めている。

しかしこれら分子標的治療薬はその作用が特異的であることから、腫瘍細胞にその薬剤の標的因子が発現していなければまったく臨床効果が認められない。このような理由から生検あるいは手術で摘出した腫瘍の標本を用いてこれらの標的因子が発現しているか否か、発現しているのであればどの程度発現しているのかといった検討が、治療効果を得るにあたっては極めて重要である。

現在、分子標的治療としては、Trastuzumab、Rituximab、Bevacizumab、

Imatinib、Erlotinib といった薬剤が実際に臨床の場で用いられており、更に多くの同様な薬剤の開発・治療が行われている。これら標的治療薬は乳癌・大腸癌などの悪性腫瘍に対する単独療法または併用療法において、従来の標準治療と比べ有意な生存延長を示したとする報告もなされている。

そこで今回、難治性である副腎皮質癌に対し、何らかの特異的標的治療が成立するかどうかを検討するために最初に重要となる標的因子の発現を、良性腫瘍と比較して検索した。

B. 研究方法

症例は1976年から2007年の期間に切除された副腎皮質癌 (ACC) 41例と、1987年から2007年の期間に切除された副腎皮質腺腫 (ACA) 54例を対象とした (Table. 2)。

今回検討した標的因子 (Fig. 1) は、現在標的治療の因子として挙げられるリガンドおよび受容体である Bevacizumab の標的因子 VEGFA (vascular endothelial growth factor A) と、その受容体 VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2), Cetuximab の標的受容体 EGFR (epidermal growth factor receptor), Trastumab の標的受容体 HER2/neu (human EGF receptor type 2), これら受容体の下流に存在する細胞内情報伝達経路の因子として p-ERK1/2

(extracellular signal regulated kinase 1/2), p-AKT, p-mTOR (mammalian target of Rapamycin), p-p70S6K (p70 S6 kinase), p-S6RP (S6 ribosomal protein), p-4EBP (4E binding protein) を対象とした。

今後の広範な普及を図るために標本はホルマリン固定パラフィン包埋標本を使用した。

抗体は特殊なものはいずれ汎用性の高い Cell Signaling 社、abcam 社、SIGMA 社、Santa Cruz 社より購入したものをを使用した。

免疫組織化学の手順は従来通りの avidin-biotin signaling system もしくは polymer signaling amplification system に従って行った。(Table. 2)

染色した標本は半定量的に解析し、染色陽性細胞の割合に応じて 0 = 0%, 1 = 1-5%, 2 = 6-25%, 3 = 26-50%, 4 = 51-75%, 5 = 76-100% と分類した。

結果は 0 ~ 5 に分類した値の腫瘍ごとの平均値の差の検定 (t 検定もしくは Welch の方法) を行い、良性腫瘍と比較して悪性腫瘍で過剰発現の見られた因子を検討した。

(倫理面への配慮)

症例はすべて匿名化して検索しており、研究計画は東北大学医学部倫理委員会に提出済みである。

C. 研究結果

染色した病理組織標本の写真を (Fig. 2) に示す。

最初に腫瘍ごとの平均値の差の検定を行った (Fig. 3)。EGFR は副腎皮質癌 (平均値 2.44) の方が、副腎皮質腺腫 (平均値 1.43) よりも有意に高発現であった ($p=0.002$)。

VEGFA およびその受容体である VEGFR2 は副腎皮質癌 (平均値 2.05、0.39) と副腎皮質腺腫 (平均値 2.15、0.57) で差は認められなかった。

HER2/neu は今回、副腎皮質癌、副腎皮質腺腫とも発現は認められなかった。

Rapamycin の標的でもある mTOR の発現動態であるが、これも副腎皮質癌 (平均値 4.29) と副腎皮質腺腫 (平均値 4.50) で差は認められなかった ($p=0.561$)。

他の分子についても発現に有意差は認められなかった。また、高発現となった EGFR に関しては、Weiss' criteria との相関についても平均値の差の検定 (Fig. 4) を行ったが、相関関係は認められなかった。

D. 考案

今回の検討で副腎皮質癌において、異常増殖に関わる治療標的の対象となる因子の候補としてまずは EGFR が考えられた。EGFR に対しては Cetuximab、Gefitinib、Erlotinib といった標的治療薬が大腸癌や非小細胞肺癌などで使用されてきており、特に EGFR の抗原発現と密

接な関連性がある Cetuximab (Erbix™) は有望視され、副腎皮質癌でもこれらの薬剤が有効である可能性が考えられた。

VEGFA、VEGFR2 に関しては、副腎皮質癌と副腎皮質腺腫で有意差は認められなかった。副腎腫瘍が血管の豊富な内分泌組織から生じてきた腫瘍ということ考えると、その血管合成を阻害する VEGF 拮抗薬が有効である可能性も期待されたが、今回の結果では、VEGF を標的とした薬剤である Bevacizumab (Avastin®) による標的治療の有効性は低いと考えられた。

他の分子については、副腎皮質癌と副腎皮質腺腫で発現に差は認められず、副腎腫瘍において異常増殖に関与している可能性は低いと考えられた。

また、乳癌では Trastuzumab (Herceptin®) による標的治療が効果を上げているが、今回、副腎皮質癌では HER2/neu は発現が認められず臨床応用の可能性は低いと考えられた。

Rapamycin は mTOR の特異的阻害薬として知られているが、今回の結果では mTOR の発現に差は認められず、異常増殖に関与している可能性は低く、Rapamycin の有効性は低いと考えられた。

他の分子についても、副腎皮質癌と腺腫で発現に差は認められず、副腎皮質癌における異常増殖に関与している可能性は低いと考えられた。

また、高発現となった EGFR に関しては、Weiss' criteria との相関についても平

均値の差の検定 (Fig. 4) を行ったが、相関関係は認められなかった。このことは、単純に Weiss' criteria の項目によって、標的治療の有効性が判定できるわけではなく、標的分子を直接検討して初めて治療の有効性を評価できる可能性が高く、検体に対する免疫組織化学の重要性を支持する結果と考えられた。

<図の説明>

(Fig. 1) 標的治療の因子として挙げられるリガンドおよび受容体とその下流に存在するシグナル伝達系の因子：Bevacizumab の標的因子で VEGFA と、その受容体である VEGFR2、Cetuximab の標的受容体である EGFR、Trastuzumab の標的受容体である HER2/neu を対象とした。これら受容体からのシグナルは PI3k/Akt 系や Ras/ERK 系を活性化し、cyclin dependent kinase inhibitor の発現を制御する。cyclin/cyclin dependent kinase は癌抑制遺伝子産物である RB 蛋白がリン酸化するのを促進させ、RB 蛋白が結合することで不活化されていた E2F が離脱し活性化される。活性化された E2F は S 期に必要な遺伝子の転写を促進し、これにより細胞周期が進行する。今回はこのシグナル伝達系のうち、ERK1/2、p42、44-MAPK、Akt、Rapamycin の標的である mTOR、p70S6k、S6RP、4EBP を対象とした。

(Fig. 2) 免疫組織化学 (40x) : (a) VEGFA, (b) VEGFR2, (c), (d) EGFR は細

胞膜と細胞質に発現を認めた。(e), (f) HER2/neu は発現を認めなかった。(g), (h) mTOR は細胞質と核に発現を認めた。

E. 結論

副腎皮質癌は進行した状態で発見される症例もみられ術後療法が重要な役割を果たすことが少なくないと考えられるが、最近、注目されている分子標的治療のような新たな治療法の有効性については、ほとんど検討されていないのが現状である。そこで今回、分子標的治療の可能性を検討するため、摘出組織のホルマリン固定パラフィン包埋標本を使用して免疫組織化学的に標的分子が発現しているか否かを検討した。

副腎皮質良性腫瘍である副腎皮質腺腫と比較して検討した結果、副腎皮質癌では EGFR が高発現であり、これをターゲットとした標的治療の可能性が示唆された。今後は少なくとも進行した症例などの治療にあたり、大腸癌や肺癌などでの導入が考えられている Cetuximab (ErbiximTM) の使用を考慮してみる価値はあるのではないかと考えられた。

一方、現在行われている HER2/neu、VEGF をターゲットとした標的治療の有効性は低いと示唆された。

尚、今後症例数を増やした更なる検討も必要であると考えられる。