

- M, Watanabe M, Nakata T, Sasano H: Urocortin 1, Urocortin3/Stresscopin and Corticotropin -Releasing Factor receptors in human adrenal and its disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 90:4671-4678, 2005
- Shimizu N, Ouchida R, Yoshikawa N, Hisada T, Watanabe H, Okamoto K, Kusuhara M, Handa H, Morimoto C, Tanaka H: HEXIMI forms a transcriptional abortive complex with glucocorticoid receptor without involving 7SK RNA and positive transcription elongation factor b. *Proc Natl Acad Sci USA* 102:8555-8560, 2005
 - 楠田聡、立花克彦、税所純敬、横田一郎、五十嵐良雄、諏訪城三、藤枝憲二、日本小児内分泌学会マススクリーニング委員会：日本小児内分泌学会マススクリーニング委員会報告 新生児マス・スクリーニングで発見された先天性副腎過形成症(21-水酸化酵素欠損症)の治療指針(1999年改訂)の追加項目 経口維持療法における酢酸コルチゾンの使用について。 *日本小児科学会雑誌* 109:431-432, 2005
 - 西川哲男：副腎腫瘍の診断と治療。 *日本内科学会誌* 94:240-244, 2005
 - 矢澤隆志、梅澤明弘、宮本 薫：骨髓由来間葉系幹細胞からステロイドホルモン産生細胞の作製。 *日本生殖内分泌学会誌* 10:21-24, 2005
- <2006年>
- 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. *Hypertens Res* 29: 883-889, 2006
 - Homma K, Hayashi K, Wakino S, Shibata R, Mukai M, Kumagai H, Shibata H, Saruta T: Primary malignant hepatic pheochromocytoma with negative adrenal scintigraphy. *Hypertens Res* 29:551-554, 2006
 - Homma K, Hasegawa T, Nagai T, Adachi M, Horikawa R, Fujiwara I, Tajima T, Takeda R, Fukami M, Ogata T: Urine steroid hormone profile analysis in cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: Implication for the backdoor pathway to dihydrotestosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2643-2649, 2006
 - Murao K, Imachi H, Cao WM, X Y, L L, Yoshida K, Ahmed RAM, Matsumoto K, Nishiuchi T, Wong NCW, Ishida T: High-density lipoprotein is a potential growth factor for adrenocortical cells. *BBRC* 344:226-232, 2006
 - Oda N, Takeda Y, Zhu A, Usukura M, Yoneda T, Takada H, Mabuchi H: Pathophysiological roles of adrenal renin-angiotensin system in patients with primary aldosteronism. *Hypertens Res* 29:9-14, 2006
 - Katoh Y, Takemori H, Kin XZ, Tamura M, Muraoka M, Satoh T, Tsuchiya Y, Min L, Doi J, Miyauchi A, Witters LA, Nakamura H, Okamoto M: Silencing the constitutive active transcription factor CREB by the LKB1-SIK signaling cascade. *FEBS J* 273:2730-2748, 2006

- Yanase T, Gondo S, Okabe T, Tanaka T, Shirohzu H, Fan Q, Oba K, Morinaga H, Nomura M, Ohe K, Nawata H: Differentiation and regeneration of adrenal tissues; an initial step toward regeneration therapy for steroid insufficiency. *Endocr J* 53:449-459, 2006
 - Yazawa T, Mizutani T, Yamada K, Kawata H, Sekiguchi T, Yoshino M, Kajitani T, Shou Z, Umezawa A, Miyamoto K: Differentiation of adult stem cells derived from bone marrow stroma into Leydig or adrenocortical cells. *Endocrinology* 147:4104-4111, 2006
 - Okura T, Miyoshi K, Watanabe S, Kurata M, Irita J, Manabe S, Fukuoka T, Higaki J, Sasano H: Coexistence of three distinct adrenal tumors in the same adrenal gland in a patient with primary aldosteronism and preclinical Cushing's syndrome. *Clin Exp Nephrol* 10:162-163, 2006
 - Urushino N, Yamamoto K, Kitagawa N, Ikushiro S, Kamakura M, Yamada S, Kato S, Inouye K, Sakaki T: Interaction between mitochondrial CYP27B1 and adrenodoxin: Role of arginine 458 of mouse CYP27B1. *Biochemistry* 45:4405-4412, 2006
- <2007 年>
- Okuhara K, Abe S, Kondo T, Fujita K, Koda N, Mochizuki H, Fujieda K, Tajima T: Four Japanese patients with adrenal hypoplasia congenital and hypogonadotropic hypogonadism caused by DAX-1 gene mutations: Mutant DAX-1 failed to repress steroidogenic acute regulatory protein (StAR) and luteinizing hormone β -subunit gene promoter activity. *Endocr J*, in press
 - Nishikawa T, Saito J, Omura M: Is primary aldosteronism rare or common among hypertensive patients. *Hypertens Res* 30:103-104, 2007
 - Nishikawa T, Saito J, Omura M: Prevalence of primary aldosteronism: Should we screen for primary aldosteronism before treating hypertensive patients with medication? *Endocr J* 54:487-495, 2007
 - Yokota K, Shibata H, Kurihara I, Kobayashi S, Suda N, Murai-Takeda A, Saito I, Kitagawa H, Kato S, Saruta T, Itoh H: Coactivation of the N-terminal transactivation of mineralocorticoid receptor by Ubc9. *J Biol Chem* 282:1998-2010, 2007
 - Sugawara T, Nomura E, Hoshi N: Cholesterol sulphates affects production of steroid hormones by reducing StAR protein level in adrenocortical cells. *J Endocrinol* 195:451-458, 2007
 - Takeda Y, Zhu A, Yoneda T, Usukura M, Takata H, Yamagishi M: Effects of aldosterone and angiotensin II receptor blockade on cardiac angiotensinogen and angiotensin-converting enzyme 2 expression in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. *Am J Hypertens* 20:1119-1124, 2007
 - Takemori H, Kanematsu M, Kajimura J,

- Hatano O, katoh Y, Lin XZ, Min L, Yamazaki T, Doi J, Okamoto M: Dephosphorylation of TORC initiates expression of the StAR gene. *Mol Cell Endocrinol* 265:196-204, 2007
- Tanaka T, Gondo S, Okabe T, Ohe K, Shirohzu H, Morinaga H, Nomura M, Tani K, Takayanagi R, Nawata H, Yanase T: Steroidogenic factor 1/adrenal 4 binding protein transforms human bone marrow mesenchymal cells into steroidogenic cells. *J Mol Endocrinol* 39:343-350, 2007
 - Kamenicky P, Houdoin L, Ferlicot S, Salenave S, Brailly S, Droupy S, Meduri G, Sasano H, Suzuki T, Young J, Chanson P: Benign cortisol-secreting adrenocortical adenomas produce small amounts of androgen. *Clin Endocrinol (Oxf)* 66:778-788, 2007
 - Miyamoto J, Matsumoto T, Shiina H, Inoue K, Takada I, Ito S, Itoh J, Minematsu T, Sato T, Yanase T, Nawata H, Osamura RY, Kato S: Pituitary function of androgen receptor constitutes a glucocorticoid production circuit. *Mol Cell Biol* 27:4807-4814, 2007
 - Kitagawa H, Yamada I, Akimoto C, Kase I, Mezaki Y, Shimizu T, Kato S: A reduction state potentiates the glucocorticoid response through receptor protein stabilization. *Genes to Cells* 12:1281-1287, 2007
 - 西川哲男、大村昌夫、齋藤 淳：原発性アルドステロン症の診断基準。日本内科学会誌 96:2539-2545, 2007
2. 学会発表
- | | |
|------|------|
| 海外発表 | 33 件 |
| 国内発表 | 57 件 |
- そのうち主なもの
<2005 年>
- Fujieda K, Mukai T, Okuhara K, Tajima T: Transcription factors and adrenal development. ESPE/LWPES 7th Joint Meeting Paediatric Endocrinology, Lyon, France, 2005
 - Tajima T, Tsubaki J, Okuhara K, Ogawa E, Fujieda K: Two Japanese patients caused by P450 oxidoreductase (POR) deficiency. ESPE/LWPES 7th Joint Meeting Paediatric Endocrinology, Lyon, France 2005
 - Yazawa T, Miyamoto K: Differentiation of steroidogenic cells such as Leydig or adrenocortical cells from adult stem cells of bone marrow stroma. ENDO 2005, San Diego, U. S. A., 2005
 - 藤枝憲二：ヒト副腎・生殖腺の発生分化・機能の異常による性分化異常症。第 10 回日本生殖内分泌学会、東京、2005
 - 西川哲男：Primary aldosteronism の診断と治療。第 15 回臨床内分泌代謝 Update、札幌、2005
 - 田島敏広、藤枝憲二：先天性副腎過形成症の遺伝子診断と出生前診断・治療。第 108 回日本小児科学会総会、東京、2005
 - 田村充弘、竹森洋、岡本光弘：CREB 特異的共役因子 TORC の SIK による制御。第 13 回日本ステロイドホルモン学会、名古屋、2005
 - 権藤重喜、柳瀬敏彦、岡部泰二郎、田中智子、森永秀孝、野村正壽、後藤公宣、名和田新：SF-1/Ad4BP は長期培養骨髄細胞を副

- 腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 反応性ステロイドホルモン産生細胞に変化させる。第78回日本内分泌学会総会、東京、2005
- <2006年>
- Fujieda K: Congenital adrenal disorders: From newborn screening to molecular mechanism. LWPEs Trans-pacific Lecture. Pediatric Academic Societies 2006 Annual Meeting, San Francisco, U.S.A., 2006
 - Fujieda K: Disorders of steroidogenesis, other than 21-hydroxylase. Met-The-Professor session, ENDO 2006, Boston, U.S.A., 2006
 - Fujieda K, Pang S: International newborn screening (NBS) collaborative study on 21-hydroxylase deficiency congenital adrenal hyperplasia (CAH). The 6th Meeting of the International Society for Neonatal Screening. 淡路、2006
 - Tajima T, Fujieda K: A new disease in CAH screening. The 6th Meeting of the International Society for Neonatal Screening. 淡路、2006
 - Fujieda K, Tajima T, Mukai T: The genetic mutation of adrenal insufficiency. The 4th Biennial Scientific Meeting Asia Pacific Paediatric Endocrine Society 2006, Pattaya, Thailand, 2006
 - Shibata H, Murai A, Kobayashi S, Yokota K, Kurihara I, Suda N, Saito I, Saruta T, Itoh H: NF- κ B functions as a transcriptional corepressor of the mineralocorticoid receptor. The 32nd International Aldosterone Conference, Boston, U.S.A., 2006
 - Miyamori I, Yuan FC, Kawai Y: Aldosterone and salt induce NOX1 expression in rat vascular smooth muscle cells. ENDO 2006, Boston, U.S.A., 2006
 - 藤枝憲二: 性分化異常症の診断と治療-特に先天性副腎過形成症を中心に。第49回日本泌尿器学会総会、福岡、2006
 - 藤枝憲二: 先天性副腎疾患 Update。第97回日本内分泌学会、教育講演、神戸、2006
 - 西川哲男、大村昌夫、佐藤文俊、柴田洋孝、高橋克俊、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
 - 柴田洋孝、太田敦美、武井泉、村田満、伊藤裕、川邊博史、齋藤郁夫: 血漿レニン活性および活性レニン濃度を用いたアルドステロン/レニン比: 高血圧者および正常血圧者における比較検討。第79回日本内分泌学会総会、神戸、2006
- <2007年>
- Fujieda K: Disorders of steroidogenesis, other than 21-hydroxylase. Met-The-Professor session, ENDO 2007, Toronto, Canada, 2007
 - Kuratsuji G, Hokuto I, Miwa M, Homma H, Homma K, Ikeda K, Hasegawa T: Serum steroid profile in term newborn using liquid chromatography/mass spectrometry/mass spectrometry to make normative standards. Pediatric Academic Societies 2007, Toronto, Canada, 2007
 - Sai S, Nakagawa Y, Sakaguchi K, Okada S, Hongo T, Seckl JR, Chapman KE, Ohzeki T: The different expression of

- 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 in glucocorticoid sensitive and resistant leukemia. The 46th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Endocrinology, Helsinki, Finland, 2007
- Morohashi K: From Ad4BP/SF-1 to cell and tissue differentiation. Society for Endocrinology BES 2007, Birmingham, U. K., 2007
 - 藤枝憲二: 性分化異常症の診断と治療-特に先天性副腎過形成症を中心に。第16回日本小児泌尿器学会総会、神戸、2007
 - 西川哲男、齋藤淳、大村昌夫: 原発性アルドステロン症の頻度-その診断と治療の問題点。第80回日本内分泌学会総会、シンポジウム5 原発性アルドステロン症はコモンデジーズか?、東京、2007
 - 田村尚久、上嶋健治、保野慎治、曾根正勝、宮下和希、佐藤俊哉、中尾一和: わ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回日本内分泌学会総会、シンポジウム5 原発性アルドステロン症はコモンデジーズか?、東京、2007
 - 深見真紀、本間桂子、長谷川泰延、田島敏広、花木啓一、沼倉周彦、藤原幾磨、安達昌功、堀川玲子、緒方 勤: P450 oxidoreductase (POR) 異常症: 29例における遺伝子型-表現型解析と臨床スペクトラムの検討。第41回日本小児内分泌学会、横浜、2007
 - 本間桂子、飛騨麻里子、小山雄平、三輪雅之、有光威志、倉辻言、本間英和、北東功、村田満、池田一成、長谷川泰延: 早産児の新生児・乳児早期の副腎皮質機能-生後1週と5週の尿ステロイドプロファイルによる縦断的解析。第15回日本ステロイドホルモン学会、仙台、2007
 - 田島敏広、藤枝憲二: P450 oxidoreductase (POR) 欠損症の遺伝子診断。第17回臨床内分泌Update、東京、2007
 - 柳瀬敏彦、権藤重喜、田中智子、白水久男、岡部泰二郎、高柳涼一、名和田新: 骨髄及び脂肪由来間葉系幹細胞からのステロイド産生細胞の創生。第80回日本内分泌学会総会、シンポジウム7「再生医療のトピック」、東京、2007
 - 矢澤隆志、水谷哲也、稲岡斉彦、上坂美紀、山田一哉、梅澤明弘、宮本薫: 骨髄幹細胞からステロイド産生細胞の作製。第80回日本内分泌学会総会、東京、2007
- ## H. 知的所有権の取得状況
1. 特許取得
 - 特願 2004-058406 号
間葉系幹細胞をステロイド産生細胞に分化させる方法
発明者: 宮本薫
国際出願 PCT/JP2005/002548
 - 特願 2006-250832 号
評価方法、ヒト・エストロゲン受容体遺伝子、ゲノム DNA、及び診断マーカー
発明者: 緒方勤、鎌谷直之、長谷川奉延
公開番号: 特開 2006-061128
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

Ⅲ. 分担研究報告書

(1) 副腎ホルモン産生異常症の診療ガイドライン作成に向けて

原発性アルドステロン症の診断の問題点とその対処法に関する検討

西川哲男、齋藤淳、松澤陽子、伊藤浩子、大村昌夫
横浜労災病院内分泌代謝内科

1. 研究目的：

原発性アルドステロン症 (PA) の高血圧に占める頻度が5～10%と決して稀でない。そこで、2006年1月から12月までの一年間で、本邦の主要医療機関にアンケート調査を行い年間診断症例数を把握し、約10年前同様の実態調査を本班で行っているの、前回調査と比較検討する。同時に、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ことは明らかである。しかし、多くの症例では既に降圧剤治療されている場合が多い。そこで、降圧剤使用下でのARR(aldosterone/plasma rennin activity) >20 でPAをスクリーニング可能か検討した。同時に手術適応を決定する為には片側性副腎病変と両側性副腎病変の鑑別が最も重要である。しかし、CTなどの画像診断で腫瘍所見が認められない例が多数存在する。そこで、CTで腫瘍を指摘できない(C T陰性の)PAの臨床的特徴を検討した。

2. 研究方法

- 1) 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。
- 2) PAの診断に際してはカプトプリル負荷・Rapid ACTH・立位フロセミドで評価を行い、全例にCTを3mmスライスで施行し、73例に副腎静脈採血(AVS)を行った。
- 3) 全国おおよそ200床以上の病院の内科(特に内分泌科、腎臓内科、循環器科、総合診療部)、泌尿器科、外科を中心に2006年1月から12月までの一年間に診断されたPAに関するアンケート調査を行う。一年間に診断される本疾患の症例数を把握し、高血圧に占めるその年間発症頻度を予測する。同時に好発年齢、性

別頻度も検討する。PAのスクリーニング法や確定診断法に関しても検討する。更に、局在診断法すなわちCT画像、副腎シンチグラフィ、選択的副腎静脈採血の何れの検査法の精度が高いか検討する。また、本疾患で最も問題となる血管合併症特に眼底変化、左室肥大、蛋白尿などの有無に就き調査する。

倫理面への配慮:何れの症例も原発性アルドステロン症の診断過程での本人の為の日常診療上の検査を行い、データの統計解析には本人が特定できないように配慮した。また、アンケート調査では、個人が特定されないよう症例番号での回答とした。

3. 研究結果

- 1) 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。
- 2) CTで腫瘍を指摘できない(C T陰性の)PA 74例の臨床的特徴を検討した。PAの診断に際してはカプトプリル負荷・Rapid ACTH・立位フロセミドで評価を行い、全例にCTを3mmスライスで施行し、73例に副腎静脈採血(AVS)を行った。CTによる片側或いは両側の腫瘍・腫大は56例認められた。残り18例は腫大・腫瘍を認めず、このうち9例はAVSにて片側性副腎病変、5例は両側性副腎病変と診断された。この片側性副腎病変9例中7例に片側

副腎切除を行い、腺腫4例、unilateral multiple adrenocortical micronodules 2例、過形成1例が認められた。術後アルドステロン基礎値は全例で低下し、6例で低レニンが消失した。術後1年時の血圧は7例全例で改善し、3例で降圧剤は不要となった。これらの検討からCT陰性PAでもAVSにより診断は可能であり、片側性病変では病側副腎切除が有効であることが示された。従ってPAの診断に際しては、画像検査による片側腫瘍の存在のみに重点を置かず、CT陰性でもAVSなどを用いた積極的な診断と早期治療を考慮するべきと考えられた。

3) 現在、アンケート集計中で1年間に約950例のPAの診断がなされていた。PAのスクリーニング法や確定診断法、更に局在診断法(CT画像、副腎シンチグラフィ、選択的副腎静脈採血)に関して現在解析中である。

4. 評価

1) 達成度について

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ことを繰り返し報告してきたが、降圧剤の影響を考慮すると十分な鑑別診断ができてないのが現状である。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、今回の検討では影響が乏しいことが明らかになり、PAスクリーニング基準はARR>20で未治療時でも、薬物治療中でもスクリーニング可能であることを明確にし本研究目的を達成した。

また、本研究は、CT陰性PAでもAVSにより診断は可能であり、片側性病変では病側副腎切除が有効であることを明確にした。AVSがPAの局所診断に必須であることの証明がなされ達成度も満たされている。

アンケート集計中で2006年の1年間に約950例のPAが全国で診断され実態調査が約10年ぶりに実施されたことが大変評価される。現在詳細な統計処理をおこなっている。

2) 研究成果の学術的、国際的、社会的意義について

Ca拮抗剤、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結論付けた点は国際的にも初めての報告となり、一般医家にも簡単なスクリーニング法を示し高血圧診療に役立つ指標となる。

PAの診断に際しては、画像検査による片側腫瘍の存在のみに重点を置かず、CT陰性でもAVSなどを用いた積極的な診断と早期治療を考慮するべきとの結論は国際的にも新しい考え方で学術的にもCT陰性でも6mm以下の副腎微小病変がアルドステロンの過剰分泌しうるという新事実は学術的に価値の高い報告となる。同時に一般医家並びに専門医さらには国民にこのような小さな病変でも高血圧をもたらすことを明確にしたことは社会的に大きな意義をもたらす。

現時点での本邦でのPAの実態調査がなされた意義は大きい。その診断基準、臨床所見、合併症の特徴が明らかにされ、国際的にも貴重なデータとなる。現状を知ることによってPAの簡便な診断技術の向上を期待できる。

3) 今後の展望について

適切な治療で治癒が期待できる原発性アルドステロン症(PA)は、高血圧診療にて未治療あるいは治療中でもPAのスクリーニングが重要であることを本研究は示唆している。更に多数例のPA症例にてCa拮抗剤、ARB・ACEI、あるいは、他剤によるARRの変動を観察することでより正確なPAのスクリーニングが可能となる。

本検討にて、CT陰性でもAVSなどを用いた積極的な診断と早期治療を考慮するべきとの結論を得た。しかし、AVSの手技が不慣れな放射線医には難しい検査となっている。そこで本邦にて、地域ごとのAVS可能施設の整備が必要である。

本邦でのPAの実態調査結果から未だにその診断に至らない高血圧症例が多いことを伺わせるものである。本研究班からその診断法を広く発信する必要性を改めて強くする。

4) 研究内容の効率性について

PAスクリーニングに際してARR>20で未治療時でも、薬物治療中でもスクリー

ニング可能であることを明確にした結果、多くの臨床家に高血圧診療を効率よく行えることとなる。

CT陰性でもAVSなどを用いた積極的な診断と早期治療をすべきとの指針を明確化し、AVSがより効率よい局所診断法に寄与している。

本邦でのPAのアンケートによる実態調査により、現状では本疾患が稀少疾患であることが効率よく明らかにされた。

5. 結論

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。しかし、各種降圧剤がレニン活性(PRA)と血漿アルドステロン濃度(PAC)を変動させ、PRA、PACの評価が難しいとされている。今回の検討にて、PAスクリーニング基準をARR>20とすると薬物治療の影響が乏しく正診率も高いと結論された。

CTで腫瘍を指摘できない(CT陰性の)PAの臨床的特徴を検討した結果、約20%に腫大・腫瘤を認めず、AVSにて片側性副腎病変或は、両側性副腎病変を鑑別ないし確定診断が行われた。従ってPAの診断に際しては、画像検査による片側腫瘍の存在のみに重点を置かず、CT陰性でもAVSなどを用いた積極的な診断と早期治療を考慮するべきである。

全国アンケート調査により、高血圧に潜む二次性高血圧(原因を取り除くと治癒可能な高血圧のこと)である本疾患の最新の発症(診断)症例数が明瞭になることで、高血圧診療で非専門医にまでその誤診を啓蒙可能である。さらには、診断基準を明らかにして正診率向上に寄与し、早期診断法を明確に広報でき同時に副腎病変の摘出で一生薬物治療から逃れられることになる。費用対効果からみると、医療費削減に役立つ。最終的には、一般市民にも本疾患で高血圧に陥ることの啓蒙が可能となる。

6. 知的所有権の出願、取得状況

特になし。

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

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平成18年度に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」を企画した。平成 18 年度に調査研究体制を設営し、倫理委員会承認が得られた京都大学の参加グループで患者登録を開始した。平成 19 年度には横浜労災病院でも倫理委員会承認が得られ、横浜労災病院の参加グループでも患者登録を開始した。平成 19 年度末の時点で、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まだ開始できていない。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、ありふれた疾患になってしまう。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、スピロノ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 $\pm 2\%$ 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 $\pm 3\%$ 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。褐色細胞腫やクッシング症候群をスクリーニングするには、PRA、PAC に加えて血漿カテコラミン、血清コルチゾールなどの測定が必要になるが、初診時に多数のホルモン検査を必要とすることが患者登録上マイナスとなっている可能性が考えられる一方で、ホルモン値のみではこれらの疾患の判別は困難である。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. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

PROJECT - E 患者登録票 1/2

施設名	医師名	先生
FAX 番号	科を依頼する施設	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 : 1回目 / mmHg, 2回目 / mmHg, 3回目 / mmHg : 再診時 : 1回目 / mmHg, 2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の平均値 / mmHg		
2) 身体計測 身長 () cm, 体重 () kg, ウエスト周径長 () cm		
3) 尿血 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		
血尿レニン活性 (PRA) () ng/ml/hr, 血尿アルドステロン濃度 (PAC) ()		
血清コルチゾール () μg/dL, 血清アドレナリン () pg/ml		
血清メルアドレナリン () pg/ml, 血清ドーパミン () ng/ml		
4) 尿検査 尿定性 pH () 比較 ()		
蛋白 - , ±, +, 2+, 3+, 4+ 糖 - , ±, +, 2+, 3+, 4+		
潜血 - , ±, +, 2+, 3+, 4+		
尿沈渣 RBC /HPF, WBC /HPF, 上皮 円柱, 菌陽		
5) 自覚症状 四肢麻痺力 四肢 多尿 多飲 動悸 振戦 臭汗過多 体重増加 (3ヶ月に5kg以上) 体重減少 (3ヶ月に5kg以上)		
6) 検査所見 甲状腺腫 満月様顔容 中心性肥満 下腿部の赤色の皮膚瘙癢感 閉塞性虚脱 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 (10歳未満) 高齢発症 (65歳以上) 現病歴 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 甲状腺 () 詳細は2ページ目に記載してください		
家族歴 多発性内分泌腺腫 神経線管腫瘍 von Hippel-Lindau 病 多発性嚢胞腎		
(2親等) Liddle 症候群 嗜铬細胞腫 副腎自血 甲状腺腫瘍 甲状腺機能亢進症 副甲状腺腫瘍 副甲状腺機能亢進症 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		
EHM センター使用欄		
登録番号 ()	結果判断 (要 , 不要)	参加施設への連絡 () 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

初診の高血圧疑い患者が実地医家を受診
↓
高血圧の診断
↓
インフォームド・コンセントの受領とスクリーニング検査

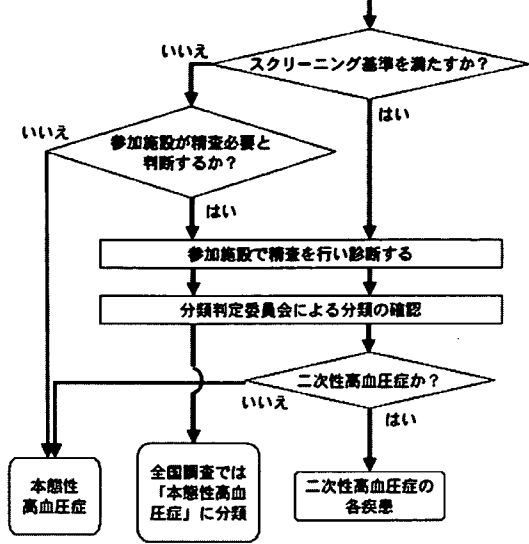


図 2. 全国調査の流れ図

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

- a) PAC [ng/dL]/PRA [ng/ml/h]比 >20
- b) PRA ≥ 3 ng/ml/h、かつ、PAC ≥ 12 ng/dL
- c) 血清コルチゾール $>20 \mu\text{g/dL}$
- d) 血漿アドレナリン ≥ 200 pg/mL、または、血漿ノルアドレナリン ≥ 900 pg/mL
- e) 推定 GFR* <60 ml/min/1.73 m²
- f) 血清 K : <3.5 mEq/L、または、 ≥ 5.0 mEq/L
- g) 血清 Ca $\geq 10 \mu\text{g/dL}$ (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 (≥ 5 kg/3 ヶ月)、体重減少 (≥ 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

表 4. 疾患分

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	副腎外褐色細胞腫または傍神経節腫
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(DOC 産生腫瘍、コルチコステロン産生腫瘍など)
	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(グルチルリチン)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

副腎皮質移植と副腎酵素欠損症に関する研究

田島敏広

北海道大学大学院医学研究科小児科

1. 副腎皮膜移植による皮質再生のメカニズムの検討

ヒト成人副腎皮質は球状層、束状層、中間層、網状層よりなり、それぞれ特異的なステロイドホルモンを産生するが、この層状化の分子メカニズムは完全に解明されていない。ラットにおいては皮膜下にすべての副腎皮質細胞に分化しうる前駆細胞の存在が示唆されている。

我々は副腎皮膜移植により副腎皮質細胞が1-4週にかけて再生することを確認した。また血漿コルチコステロンの上昇を認めた。

血管内皮細胞増生因子 (VEGF) は強力な血管新生因子のひとつであるが、VEGF は血管内皮細胞に選択的に作用し、分裂増殖および透過性を促進させる。VEGF は少なくとも二つの親和性の高いレセプターを介し作用を発現する。一つは Kinase insert domain-containing region (KDR/Flk-1)、一つは fms-like tyrosine kinase (Flt-1) であり、異なった性質を持っている。VEGF は Flk-1 を介して主要な分裂増殖、血管新生および血管透過性を高める働きをする。それに対して Flt-1 は血管新生に負の制御を行っている。

副腎皮膜移植後、皮質は再生するが、組織学的に血液を供給する毛細血管は移植片の周囲から進入し副腎の洞部内皮に結合し、再生副腎における類洞内皮が発達することを認めた。

血管新生に伴い移植片における VEGF の発現は mRNA, 蛋白のレベルで経時的に増加した。Flk-1 については内皮細胞に局在し、再生早期に一過性に増加していた。また Flt-1 については副腎細胞にのみ発現がみられ、その蛋白量は次第に増加した。以上より VEGF および Flk-1, Flt-1 は副腎皮質再生過程における血管、類洞の形成、増生に関与している可能性を示唆した。

2. NR5A1 (Ad4/BP) 異常症

副腎性腺の分化発生に重要な NR5A1 (Ad4/BP) はステロイド合成、副腎発生、性腺の発生に関わる多数の遺伝子を制御する核内受

容体である。今回、副腎不全を示した女児2例、外性器異常を示し副腎不全のない患者1名、卵巣形成不全の2例において NR5A1 (Ad4/BP) 遺伝子を解析した。その結果外性器異常を示し副腎不全のない46、XY女性で、エクソン2でT塩基からG塩基への置換をヘテロで同定した。他の患者において変異は同定しなかった。

46、XY女性で同定した変異は41番目のValをGlyへ置換するものであった。このアミノ酸はDNA結合に重要な第1番目のP-Box近傍に位置し、マウス、ラット、牛で保存されている。この変異を導入したNR5A1 (Ad4/BP) DNA発現ベクターを構築し、アロマターゼプロモーター活性に与える影響について検討を加えた。その結果変異体は野生型に比べ、プロモーター活性の上昇は認めなかった。また野生型に対して変異型は優性阻害効果を示さず、半量不全によって発症すると考えられた。

3. 副腎酵素欠損症

副腎酵素欠損症における診断基準の見直し

今回の研究期間において新たな先天性副腎酵素欠損症であるP450オキシドレダクターゼ欠損症の概念、診断基準、治療指針について示すことができた。また一部先天性リポイド過形成症について診断の基準の変更を行った。

これらの先天性副腎酵素欠損症について診断基準に遺伝子診断の項目を追加した。

21-水酸化酵素欠損症患者の出生前診断、出生前治療ならびに本症患者の妊娠分娩、結婚等に関するアンケート調査

今回21-水酸化酵素欠損症の出生前診断、治療の現状についてアンケート調査を行った。アンケートの送付先は本邦における基幹病院小児科・産婦人科ならびに日本小児内分泌学会会員を対象にした。

本疾患では女児において外性器の男性化、共通泌尿生殖洞などの胎生期における過剰なアンドロゲンによる症状が出現するが、母

にデキサメサゾンを投与することにより、その発症を予防しようとするものである。

出生前診断（絨毛、羊水細胞による遺伝子検査、ホルモン検査）は4施設4症例で行われていた。そのうち自施設で行われたものは2施設であった。2例は他施設に絨毛採取、遺伝子診断を依頼していた。性別の診断は1例で絨毛によるSRY遺伝子の同定、他は羊水細胞培養による染色体検査であった。出生前診断と出生後診断は一致していた。

出生前診断に基づく治療については分娩まで治療された症例は罹患女児1例であった。出生前診断後に治療中断された症例は2例であり、内訳は男児と判明したため治療中止、流産が1例であった。出生前治療を受けた本疾患罹患女児の外性器は同胞例に比べ、Prader分類Ⅱ-Ⅲ度以下であり、効果があったと考えられる。

治療児への副作用は少なく、奇形や周産期異常の合併症は認められなかった。母体の副作用としては体重増加、胃部不快感、頭痛、満月様顔貌など報告されたが、副作用のため中止にいたった例はなかった。

2002年のアンケート調査に比較し、本疾患に対する出生前診断における遺伝子診断可能施設が減少しており、特定の施設において今後遺伝子診断の機能を維持してゆくことが必要である。さらにアンケート調査でもいくつかの特定施設での一貫した絨毛や羊水細胞からの21-水酸化酵素の遺伝子診断、性別判定、ホルモン測定を行うべきとの意見が多く、その場合この出生前診断・治療に前向きに考える医師が60%以上で、今後しかるべく施設の整備、ネットワーク化を考える必要がある。

本疾患の長期のフォローにおいて、欧米においては古典型の本症において成人女性での結婚率の低下、妊孕性の低下が報告されている。今回20歳以上の患者における結婚、妊娠についても同様にアンケート調査を行った。

20歳以上の古典型女性47人、非古典型6名において結婚女性は5名（9.8%）であり、一般同年齢女性と比較してその割合は低いものではなかった。このうち4名が妊娠・分娩の経験があった。また古典型女性患者において5名が不妊外来への通院歴があった。患者数は少ないが、成人女性の古典型において一部はやはり、卵巣機能に何らかの障害を有

する可能性が示唆された。

結論

1. 副腎皮膜よりの副腎皮質の再生がおこなわれること、VEGFとその受容体の関与を明らかにした。
2. 21-水酸化酵素欠損症に対する出生前診断・治療のアンケート調査より、本邦でも治療を考えている医師が多く、対応できるシステム作りが望まれる。

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。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

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解析した。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。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、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ができないが、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について飯村らによる 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

診断確定時の症候を頻度順に列挙したところ上位 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。検査所見では 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。検査所見について 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、負荷試験の陽性率についてけんとうした結果、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。画像診断の結果からは副腎 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 例について解析した結果、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