

図1. 超選択的ACTH負荷副腎静脈採血用マイクロカテーテル

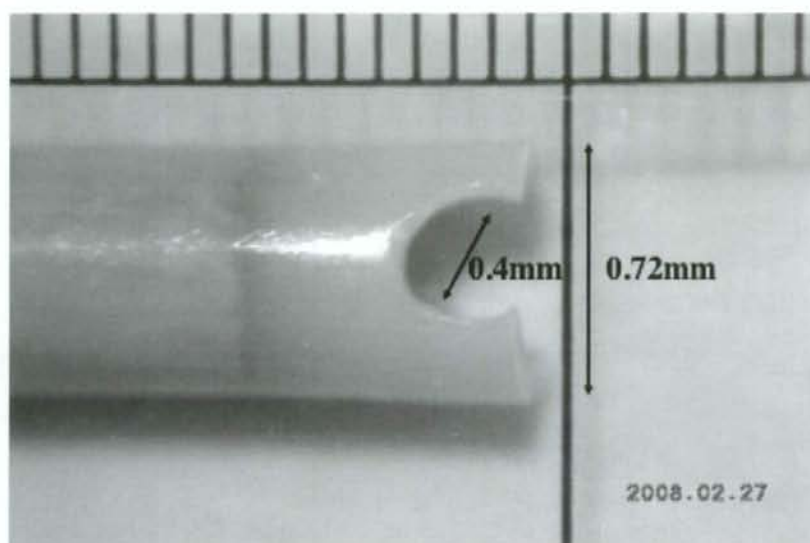


図2. 副腎CT所見

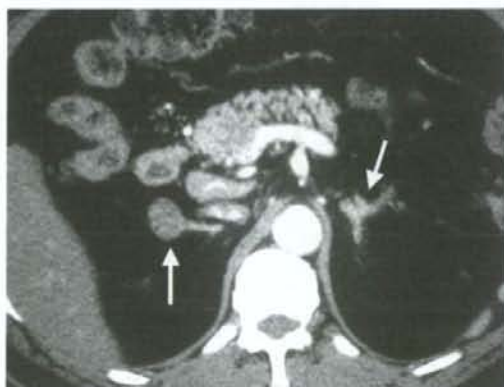


圖3. 超選的ACTH-負荷副腎靜脈採血所見

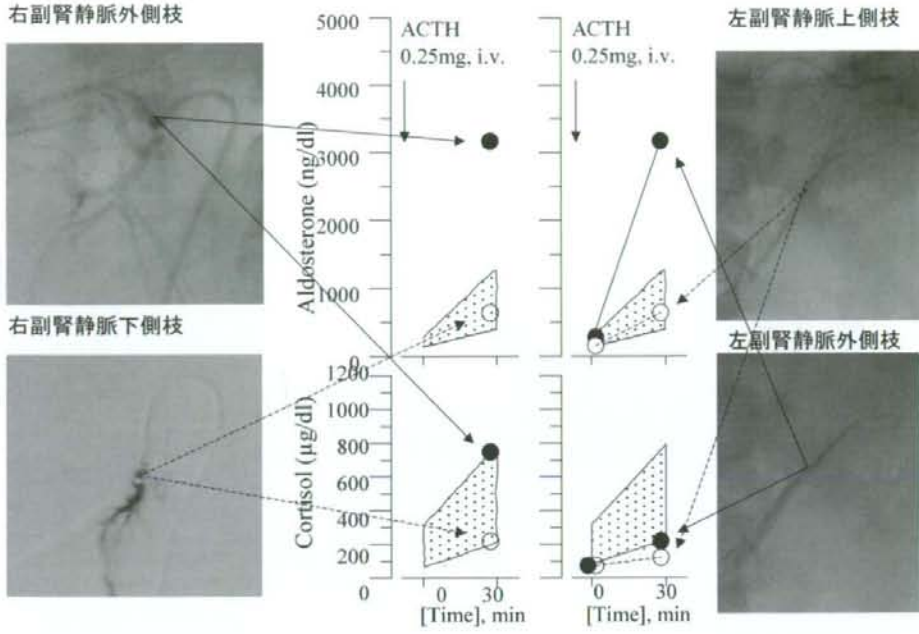
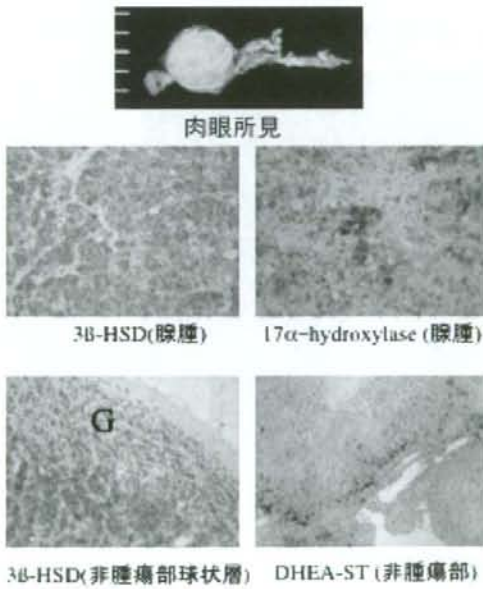


圖4. 摘出右副腎病理檢查所見



横浜と東京での二次性高血圧頻度調査と

スクリーニング法の比較検討

大村 昌夫*、齊藤 寿一**、西川 哲男

横浜労災病院 内分泌代謝内科、*健康診断部

**社会保険中央総合病院内科・糖尿病内分泌科

【研究要旨】

〈目的〉東京で415例の初診無治療高血圧を対象に二次性高血圧のスクリーニング法と二次性高血圧の頻度を検討し、横浜で行った1020例の同様の調査結果と比較した。

〈結果と考察〉原発性アルドステロン症の一次スクリーニングではPAC=10.0ng/dlかつレニン活性=1.0ng/ml/hが最適カットオフ値であり、PAの確認検査としてACTH負荷試験が優れていた。初診無治療高血圧患者に占める二次性高血圧の頻度は、Yokohama Studyで9.1%、Tokyo Studyで12.3%であり、1435例全体では10.0%であった。

〈結論〉二次性高血圧を発見するために初診高血圧ではアルドステロン、レニン活性、コルチゾール、カテコールアミン測定と腹部超音波による一次スクリーニング検査、そしてACTH負荷試験を用いたPAの二次スクリーニング検査が有用であると考えられた。

A. 研究目的

我々は1995年から1999年に横浜で二次性高血圧の前向きスクリーニング検査(Yokohama Study)を行い二次性高血圧のスクリーニング法を検証し、二次性高血圧の頻度を調査した¹⁾。今回2003年から2007年、特に原発性アルドステロン症(PA)の一次スクリーニングの範囲を拡大しPAの一次スクリーニング検査の最適カットオフ値を検討する目的と、PAの確認検査法としてのACTH負荷試験の有用性を検討する目的で、Yokohama Studyと同様の調査を東京(Tokyo Study)で行ったので報告する。

B. 研究方法

Yokohama Studyでは初診無治療高血圧1020例を対象に、PAをアルドステロン(PAC)>12.0ng/dlかつレニン活性(PRA)<1.0ng/ml/hで、腎血管性高血圧(RVH)をPAC>12.0ng/dlかつPRA>3.0ng/ml/hで、

クッシング症候群(CS)をコルチゾール(F)>12.0 μg/dlで、褐色細胞腫(Ph)をカテコールアミン>正常上限値の10倍で副腎腫瘍を、腹部超音波検査でスクリーニングした。今回Tokyo Studyでは初診無治療高血圧415例を対象に、PAの一次スクリーニング検査のカットオフ値を検証するためPAのスクリーニング基準をPAC>10.0ng/dlかつPRA<1.2ng/ml/hに拡大し、またPAの確認検査をYokohama Studyのプロセミド-立位試験からACTH負荷試験に変更した。一方CSとPhは、超音波検査で副腎腫瘍が発見された症例や、CSやPhを疑う臨床症状を有する症例でコルチゾールやカテコールアミンの測定を行いYokohama Studyと同じ基準でスクリーニングを行った。RVHはPAC>10.0ng/dlかつPRA>3.0ng/ml/hでスクリーニングを行った。対象症例415例のPACとPRAからPA一次スクリーニングのための最適カットオフ値をROC曲線で解析し、

Yokohama Study と Tokyo Study での PA の診断経過からフロセミド立位試験と ACTH 負荷試験の PA 確認検査としての有用性を比較した。またスクリーニングにより発見された二次性高血圧患者数からその頻度を算出した。

(倫理面への配慮)

研究結果の報告は、個人のデータが特定できないような形式で発表することを説明し、書面にて承諾を取得した。

C. 研究結果と考案

図 1 に PA の診断経過を示す。Tokyo Study では一次スクリーニングのカットオフ値を緩和したため 30%の症例が陽性となった。しかし PA の確認検査として採用した ACTH 負荷試験の陽性率は 56%であり、この陽性例で副腎採血による精密検査を実施した 44 例中 43 例(98%)が PA の診断となった。一方 Yokohama Study ではフロセミド立位試験陽性例の 73%が PA の診断であった。Tokyo Study では PA の頻度は 10.6%と Yokohama Study より高頻度に PA が診断された。

図 2 に RVH の診断経過を示す。RVH のスクリーニング、診断法は Tokyo Study と Yokohama Study で同様であり、RVH はともに 0.5%の頻度であった。

図 3 に CS の診断経過を示す。Tokyo Study では、コルチゾール測定を超音波検査で副腎腫瘍が発見されている症例や肥満や耐糖能異常などの CS を示唆する臨床所見を有する症例に限定し全例で行なわなかったためか、クッシング病は 1 例も発見されなかった。また CS を示唆する臨床所見を有する症例でコルチゾールを測定したが顕性 CS は 1 例も発見されず、副腎腫瘍発見を契機に精密検査を行い診断されたサブクリニカルクッシング症候群 6 例が診断された CS の全例であった。この結果 CS の頻度は Yokohama Study の 2.1%から Tokyo Study では 0.4%へと減少した。

Tokyo Study では、副腎腫瘍発見例、Ph を疑う臨床症状や III 度以上の高血圧に限定して

カテコールアミンの測定を行ったが、Ph は 1 例も発見されなかった。

表 1 に Tokyo Study と Yokohama Study で診断された二次性高血圧の頻度を示す。

初診無治療高血圧患者に占める二次性高血圧の頻度は、Yokohama Study で 9.1%、Tokyo Study で 12.3%であり、1435 例全体では 10.0%であった。

図 2 に、Tokyo Study 対象高血圧患者 415 例の PAC を縦軸に、PAR を横軸にプロットした。日本内分泌学会が 2008 年に発表した PA の診断治療ガイドライン²⁾で推奨している PAC/PRA 比(アルドステロン・レニン活性比; ARR) 20ng/dl per ng/ml/h を原点を通る直線として示した。ARR=20 を PA のスクリーニングカットオフ値とした場合、陰性となる PA が多くなる一方 PRA が低い症例では擬陽性例が多数存在することが分かる。

そこで ARR のカットオフ値と PAC と PRA の測定値自体を用いたカットオフ値の、PA スクリーニングにおける感度、特異度を ROC 曲線により解析した。(図 3) ARR の最適カットオフ値は 15ng/dl per ng/ml/h であり、その時の感度 81.8%、特異度 67.7%であった。一方 PAC と PRA を使用した場合の最適カットオフ値は PAC=10.0ng/dl かつレニン活性=1.0ng/ml/h であり、その感度 93.2%、特異度 82.2%は ARR より優れていることが判明した。

D. 結論

以上の Tokyo Study と Yokohama Study の結果から、初診高血圧の 10 人に一人が内分泌検査所見に異常を示す二次性高血圧であること、そして二次性高血圧を発見するために初診高血圧ではアルドステロン、レニン活性、コルチゾール、カテコールアミン測定と腹部超音波による一次スクリーニング検査、そして ACTH 負荷試験を用いた PA の二次スクリーニング検査が有用であると考えられた。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) Omura Masao, Jun Saito, Yoko Matsuzawa, Hiroko Ito, Tetsuo Nishikawa. Unexpectedly high prevalence of primary aldosteronism among Featured Research Session 01, hypertensives in Japan. New Clinical Aspect for Hypertension. The 72nd annual scientific meeting of the Japanese Circulation Society. Fukuoka International Congress Center, March 28-30, 2008.
- 2) 大村昌夫、斎藤淳、松澤陽子、伊藤浩子、齊藤寿一、西川哲男. 原発性アルドステロン症の新しいスクリーニング法. 第105回日本内科学会講演会. 東京国際フォーラム. 2008年4月11日～13日.
- 3) M Omura, T Saito, K Makita, Y Bandai, T Nishikawa. Prevalence of primary aldosteronism in Tokyo. Comparative study on screening test among hypertensives. 18th Scientific Meeting European Society of Hypertension & 22nd Scientific Meeting International Society of Hypertension. Berlin, Germany, June 14-19, 2008.

G 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

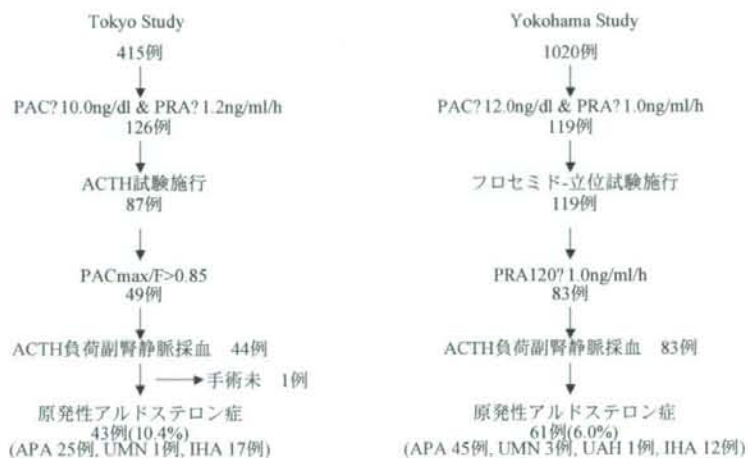
3. その他

なし

表1. Tokyo Study と Yokohama Study での二次性高血圧の頻度

	Tokyo Study	Yokohama Study	合計
対象症例数	415例	1020例	1435例
原発性アルドステロン症	43例 (10.4%)	61例 (6.0%)	104例 (7.2%)
腎血管性高血圧	2例 (0.5%)	5例 (0.5%)	7例 (0.5%)
クッシング症候群	6例 (1.4%)	21例 (2.1%)	27例 (1.9%)
褐色細胞腫	0例 (0%)	5例 (0.5%)	5例 (0.3%)
二次性高血圧	51例 (12.3%)	92例 (9.0%)	143例 (10.0%)

図1. 原発性アルドステロン症の診断経過



(PAC: アルドステロン濃度, PRA: 血漿レニン活性, APA: アルドステロン産生腺腫, UMN: 片側多発副腎皮質微小結節, UAH: 片側副腎過形成, IHA: 特発性アルドステロン症)

図2. 腎血管性高血圧の診断経過

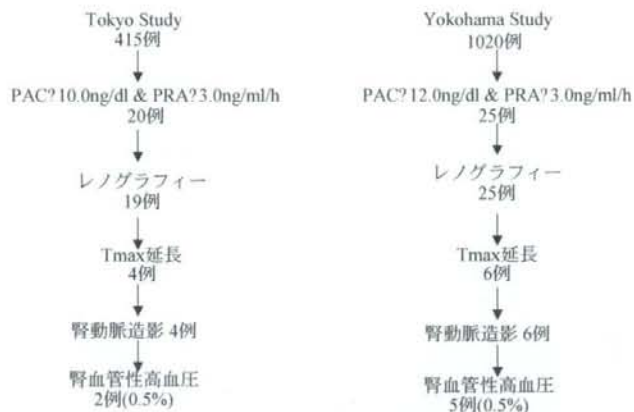
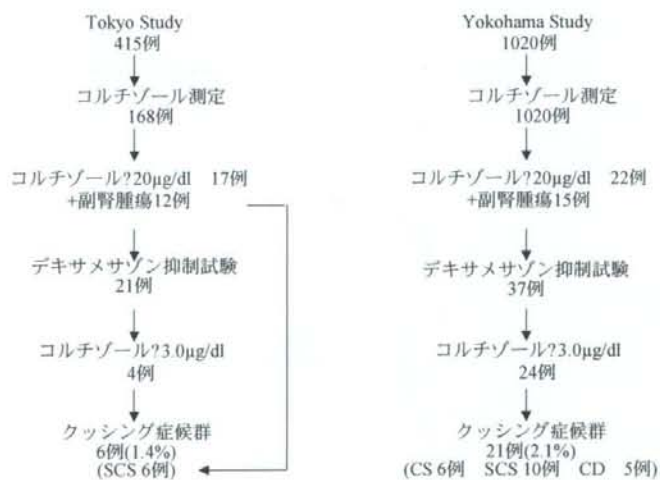


図3. クッシング症候群の診断経過



(CS; クッシング症候群, SCS; サブクリニカルクッシング症候群, CD; クッシング病)

図4. Tokyo Study 415例のアルドステロンとレニン活性の分布

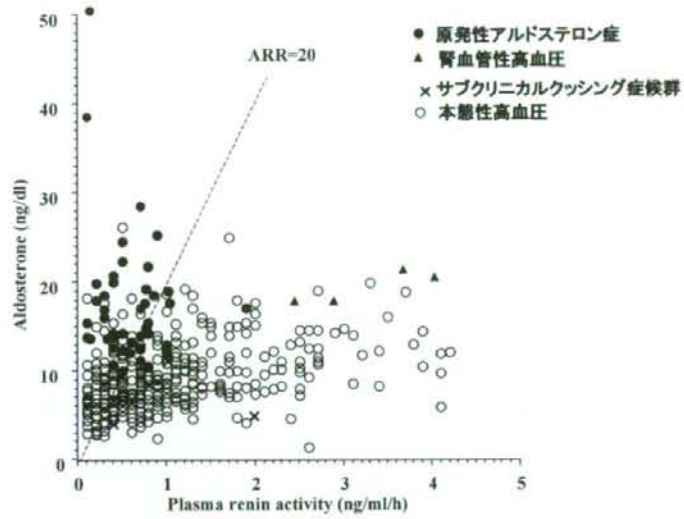
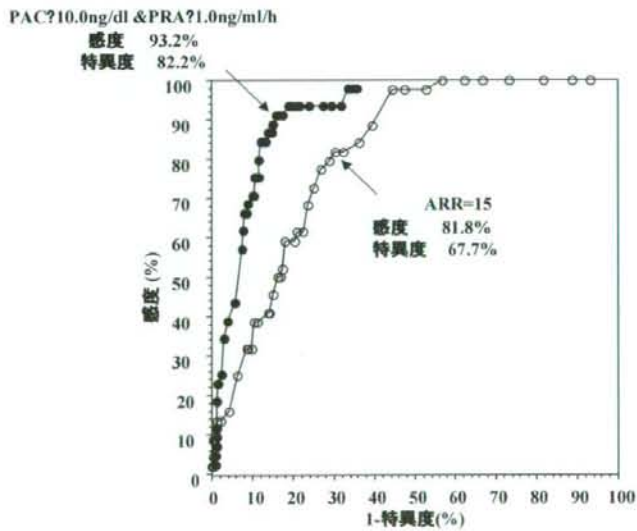


図5. 原発性アルドステロン症一次スクリーニング検査のROC曲線



原発性アルドステロン症の全国調査と肥満合併アルドステロン患者の検討

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、実地医家受診患者の全国調査で明らかにする。また、PAの臨床所見に与える肥満の影響を検討する。

〈方法〉11の参加施設が実地医家の参加グループを編成して初診の高血圧患者を登録し、スクリーニング基準を満たす症例に精査を行い、京都大学 EBM 研究センターにて登録情報を管理した。PA 30 症例について、各検査値への肥満の影響を検討した。

〈結果と考察〉統計解析に十分な症例数は未達成で、患者登録を継続中である。PA 30 症例では、血漿レニン活性(PRA)と body mass index (BMI)の間に正相関が認められた。アルドステロン産生腺腫(APA)以外の 18 例では、アルドステロン・レニン比(ARR)が BMI と負相関する傾向が認められ、肥満者においては ARR の解釈に注意が必要である可能性が示唆された。

〈結論〉肥満に伴い PA 患者で PRA が増加し、非 APA 症例では ARR が低下し、スクリーニングに影響する可能性が示唆された。

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、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いく。日本内分泌学会 PA 検討委員会では ARR = 血漿アルドステロン濃度(PAC) (pg/ml)/PRA (ng/ml/h) > 200 をスクリーニング基準として、高血圧患者全例を検査することを提唱している。一方、The Endocrine Society のガイドラインや日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン 2009(JSH2009)」では、低 K 血症を伴うなどの PA 高リスク群のみを ARR によるスクリーニングの対象としている。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、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。

一方、イタリアで高血圧患者における PA の頻度を調べた Primary Aldosteronism Prevalence in hYpertension (PAPY)試験のサブ解析で、本態性高血圧患者では PAC と BMI との間に有意の正相関が認められるが、PRA と BMI の間には相関は認められないことが報告されている(J. Clin. Endocrinol. Metab. 93: 2566-2571, 2008)。また、肥満者、特に内臓脂肪蓄積による肥満者では PAC が高く、減量に伴い血圧と PAC に低下が認められることも報告されている(Hypertension 43: 518-524, 2004)。このため、PA 症例における、各検査値に対する肥満の影響を検討した。

B. 研究方法

1. 全国調査

全国 11ヶ所の大学病院あるいは基幹病院(札幌医科大学、東北大学、東京大学、慶應義塾大学、横浜労災病院、福井大学、大阪大学、奈良県立医科大学、九州大学、熊本大学、京都大学)を、高血圧の精査と疾患分類を行う参加施設とする。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。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、京都大学 EBM 研究センター(以下「EBM センター」と略す)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。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 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、かつ本調査の協力で同意の得られた者を対象とする。午前中に座位安静で採血して PAC と PRA を測定し、結果を患者登録票に記入して EBM センターに送付し、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。ARR \geq 200 の場合に精査必要と判定し、参加施設は参加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。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。

2. 原発性アルドステロン症患者における検査所見に対する肥満の影響の検討

最近、当院で PA と診断された 30 症例に関して、BMI と各検査パラメーター、病型分類との関係を、相関分析、分割表分析、対応のない t 検定にて検討し、有意水準を $p<0.05$ とした。データは平均値 \pm 標準誤差で表示した。日本内分泌学会 PA 検討委員会の PA 診療の手引きに従い、ARR \geq 200 を満たし、かつ、カプトプリル負荷試験で負荷 60 分後 ARR \geq 200、立位フロセミド負荷試験で負荷 2 時間後 PRA $<$ 2、生

理食塩水負荷試験で負荷 4 時間後 PAC \geq 50(手引きでは 85) のいずれかを満たすものを PA と診断した。また、ARR \geq 200 を満たし、スピロノラクトン 100mg 内服で血圧が正常化あるいは降圧薬の減量が可能であったものも PA と診断している。病型分類は、手術的に APA が確認されたもののみを「APA 群」とし、それ以外は全て「非 APA 群」とした。

(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)。札幌医科大学、東北大学、東京大学、横浜労災病院、福井大学、九州大学、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

1. 全国調査

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、一昨年度設営した調査研究体制に基づき、札幌医科大学、東京大学、横浜労災病院、福井大学、熊本大学、京都大学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、褐色細胞腫やクッシング症候群も対象とするためにホルモン検査が多いことと、初診患者から同意を得ることの困難さが問題点として指摘された。このため、1,000 例規模で頻度推定が可能な PA に限った調査とした。また、患者登録までの過程は日常診療の範囲内であるため、初診高血圧患者を連続的に登録することが確保されれば、事後の登録でも可能とした。

2. 肥満の影響

APA 群 12 例と非 APA 群 18 例からなる 30 例の PA 患者中 14 例が肥満者であった。APA 群では 12 例中 7 例が、非 APA 群では 18 例中 7 例が肥満者であり、肥満者の頻度は、病型間で有意の差はないが、非 APA 群で低めであった。

30 例の PA 症例について、病型を分けることなく検討したところ、PAC と BMI、ARR と BMI の間には相関関係は認められなかった (図 1)。尿中アルドステロン排泄量は BMI の増加に伴って増加する傾向が認められたが、有意な相関は認められなかった (図 2a)。一方、PRA と BMI の間には有意の正相関が認められた ($p < 0.05$, 図 2b)。

PAC は APA 群 ($n=12$) で $314 \pm 69 \text{ pg/ml}$ 、非 APA 群 ($n=18$) で $199 \pm 25 \text{ pg/ml}$ で、APA 群で非 APA 群と比べて有意に高かった ($p < 0.05$)。また、ARR も APA 群で 1915 ± 419 、非 APA 群で 803 ± 133 であり、APA 群で非 APA 群よりも有意に高かった ($p < 0.01$)。尿中アルドステロン排泄量も APA 群で $17.0 \pm 2.2 \mu \text{ g/day}$ 、非 APA 群で $10.9 \pm 1.3 \mu \text{ g/day}$ であり、APA 群で非 APA 群より有意に高かった。

非 APA 群 18 例の検討では、PAC と BMI の間には全く相関は認められなかったが (図 3a)、ARR は BMI の増加に伴って減少する傾向が認められた ($p=0.06$, 図 3b)。一方、PRA と BMI の間には有意の正相関が認められた ($p < 0.01$, 図 4b)。尿中アルドステロン排泄量と BMI の間にも有意の正相関が認められ ($p=0.01$, 図 4a)、尿中アルドステロン排泄量と PRA の間にも有意の正相関が認められた ($p < 0.01$, 図 5)。

D. 考察

高血圧患者における PA の頻度は従来 0.3% 程度とされてきたが、最近の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。PA では本態性高血圧と比較して、同等の血圧レベルにコントロールしても、心筋梗塞、脳血管障害の頻度が高く (J. Am. Coll. Cardiol. 45: 1243-1248, 2005)、尿中アルブミン

排泄量が多いとされている (J. Am. Soc. Nephrol. 16: 1320-1325, 2005)。低 K 血症を伴う高血圧という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上で重要と考えられる。日本内分泌学会 PA 検討委員会では、初診の高血圧患者全例に PAC と PRA を測定し、ARR によるスクリーニングを行なうことを推奨しているが、The Endocrine Society のガイドラインや日本高血圧学会の JSH2009 では、ARR でスクリーニングする対象を、低 K 血症、収縮期 160mmHg 以上あるいは拡張期 100mmHg 以上の高血圧、治療抵抗性高血圧、副腎腫瘍、40 歳以下で発症した脳血管障害の既往などを有する PA 高有病率群に限定している。国民の心血管病発生リスクを低下させる見地と費用対効果の見地からは、実地医家を受診する高血圧患者における PA の頻度が 5% にも達するのであれば、高血圧患者全例をスクリーニングすべきであるが、PA 患者が高血圧患者の 0.3% 程度であれば、スクリーニングの対象を PA 高有病率群に限定して良いと考えられる。従って、実地医家を受診する初診の高血圧患者における PA の頻度を明らかにすることは、患者の利益のためにも、医療行政上も重要であり、本調査の成績が期待される。

本調査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 $\pm 2\%$ の範囲に収まるため、本調査は、少なくとも、PA が本当に高血圧患者の 5% を占める疾患であるのかどうかを明らかにすることができる。一方で、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。初診時に多数のホルモン検査を必要とすることが、本調査への実地医家の参加と患者からの同意取得のハードルを高くしている。従って、今後は、内分泌性高血圧に関しては、PRA と PAC の測定による PA

のスクリーニングに限定することとした。

近年、本態性高血圧患者において、肥満に伴い、PRAの増加なしにPACが上昇することや、脂肪組織から分泌されるアルドステロン分泌刺激因子の存在が報告され(Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 100: 14211-14216, 2003)、肥満に関連したPA様の病態の存在も示唆されている。PA患者に占める肥満者の割合は増加しつつあり、今回の解析でも47%が肥満者であった。肥満者で副腎皮質腺腫の頻度が高いとする報告はないため、肥満に関連したPA様病態が存在するのであれば、APAではなく特発性アルドステロン症の形をとると予想される。しかし、今回の検討では、有意差はないものの、肥満者の割合はAPA群でむしろ高く、肥満に関連したPA様病態の存在は支持されなかった。

PA症例30例の解析では、本態性高血圧患者での報告と異なり、PACとARRはBMIにより変化せず、むしろPRAとBMIの間に正相関が認められ(図1, 2)、PAにおいては本態性高血圧とは異なった肥満の影響があることが示唆された。

APA群と非APA群の間で複数のパラメーターに有意差が認められ、APAでは、非APA群よりもアルドステロン分泌のレニン-アンジオテンシン系からの自律性が高く、肥満の影響も受けにくいと予想されることから、非APA群に限定した検討を行なった。非APA群18例では、PACとBMIの間には相関関係は認められなかった(図3a)。PRAにはBMIと有意の正相関が認められ(図3b)、結果としてARRはBMIと負相関の傾向を示した(図4a)。この所見は、肥満者においてはARRによるPAのスクリーニングの感度が低下する可能性を示唆しているが、今回の調査ではARR \geq 200をPA診断の必須条件としているため、ARR \geq 200を基準とするスクリーニングで見落とされるPA症例が肥満者で存在するかどうかは明らかではない。一方、非APA群では、尿中アルドステロン排泄量にBMIと有意の正相関が認められたが(図4a)、PRAがBMIの増加に伴って増加し(図4b)、尿中アルドステロン排泄量とPRA

の間にも有意の正相関が認められるため(図5)、肥満に伴うレニン基質の増加でPRAが上昇し、アルドステロン分泌が亢進することで、尿中アルドステロン排泄量が増加しているとの解釈も可能である。しかし、PACはBMIやPRAと相関を示さないため、肥満に伴い尿中アルドステロン排泄量が増加する機序については、さらなる検討が必要である。

E. 結論

PAの全国調査を実施中である。実地医家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り、PAのスクリーニング検査の対象を高血圧患者全例とすべきかPA高有病率群に限定すべきかを判断する上で、重要な基礎資料を提供すると考えられる。

手術的にAPAと確認された以外のPA患者において、ARRとBMIの間に負相関の傾向が認められ、ARRによるPAスクリーニングの感度が肥満者では低下する可能性が示唆された。一方、PRAと尿中アルドステロン排泄量は肥満に伴い増加した。

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: 特発性Addison病とその鑑別診断, 日内会誌, 97: 724-731, 2008.
- 2) Masakatsu Sone, Hirotaka Shibata, Keiko Homma, Naohisa Tamura, Jun-ichi Akahira, Satoshi Hamada, Mitsuhiro Yahata, Nobuyuki Fukui, Hiroshi Itoh, Hironobu Sasano, and Kazuwa Nakao. Close examination of steroidogenesis disorders in a DOC- and progesterone-producing adrenocortical carcinoma. *Endocrine* 35: 25-33, 2009.
- 3) 田村尚久, 中尾一和: 原発性アルドステロン症の疫学一本邦と欧米との比較、ホルモンと臨床, 56(6):555-563, 2008.

- 4) 田村尚久、中尾一和：原発性アルドステロン症、総合臨床第 58 巻増刊 新版 処方計画法、永井書店、2008、pp1219-1222.
- 5) 田村尚久、中尾一和：アルドステロン濃度測定の意義とその解釈、成人病と生活習慣病、38(12):1351-1356、2008.

2. 学会発表

- 1) 田村尚久、上嶋健治、保野慎二、曾根正勝、福永康智、朴 貴典、小山田尚史、田浦大輔、犬塚 恵、園山拓洋、佐藤俊哉、中尾一和：原発性アルドステロン症の診断と疫学調査、第 81 回日本内分泌学会学術総会、青森、2008 年 5 月 17 日
- 2) 曾根正勝、中本裕士、田村尚久、中尾一和：原発性アルドステロン症の局在診断におけるアドステロールシンチのピットフォールと SPECT/CT 像の有用性、第 31 回日本高血圧学会総会、札幌、2008 年 10 月 11 日
- 3) 廣橋研志郎、田村尚久、園山拓洋、吉川拓宏、曾根正勝、阪井宏彰、大久保憲一、山下貴裕、広田喜一、中尾一和：低 K 血症にて発見され、オクトレオチドが有効であった異所性 ACTH 産生腫瘍の 1 例、第 16 回日本ステロイドホルモン学会学術集会、福井、2008 年 11 月 22 日
- 4) 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、斎藤淳：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 3)、第 16 回日本ステロイドホルモン学会学術集会、福井、2008 年 11 月 22 日
- 5) 田村尚久、小嶋勝利、園山拓洋、曾根正勝、福永康智、小山田尚史、田浦大輔、犬塚 恵、本間康一郎、中尾一和：ACTH 負荷副腎静脈サンプリングによる局在診断に難渋した原発性アルドステロン症の 1 症例、第 12 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会、熊本、2008 年 11 月 28 日
- 6) 園山拓洋、田村尚久、曾根正勝、福永康智、朴 貴典、小山田尚史、田浦大輔、犬塚 恵、中尾一和：当施設におけるカンデサルタン投

与下酢酸テトラコサチド(合成 ACTH)負荷副腎静脈サンプリングの成績、第 12 回日本心血管内分泌代謝学会学術総会、熊本、2008 年 11 月 28 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1. 当科のPA症例30例における血漿アルドステロン濃度(PAC)とアルドステロン・レニン比(ARR)に対するbody mass index (BMI)の影響。(a) PACとBMIの関連。(b) ARRとBMIの関連。グラフ中に回帰直線と回帰式、寄与率(R²)と相関分析結果を示す。N.S.:有意差なし。

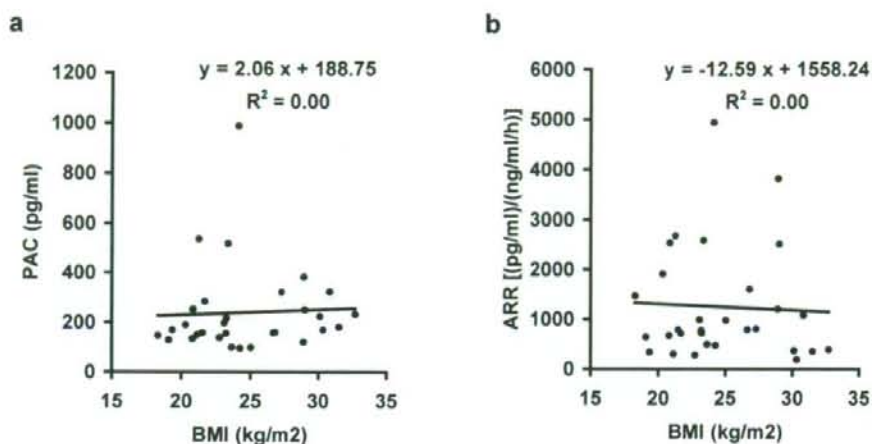


図2. 当科のPA症例30例における尿中アルドステロン排泄量と血漿レニン活性(PRA)に対するbody mass index (BMI)の影響。(a) 尿中アルドステロン排泄量とBMIの関連。(b) PRAとBMIの関連。回帰直線と回帰式、寄与率(R²)と相関分析結果を示す。N.S.:有意差なし。

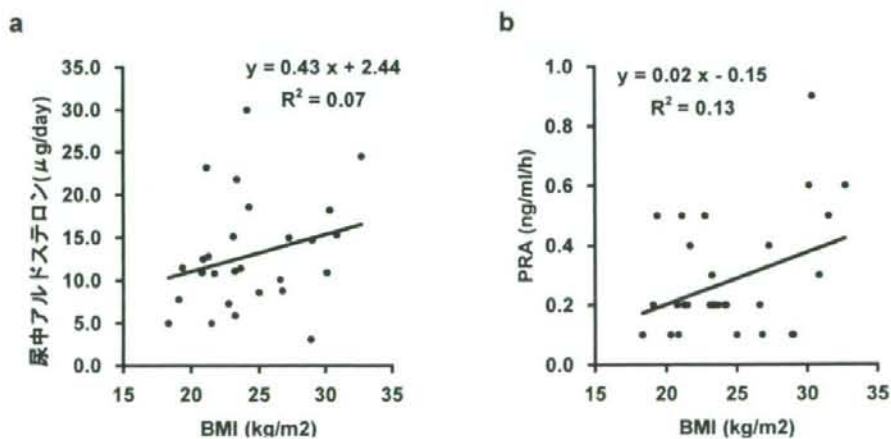


図3. 非APA群18例における血漿アルドステロン濃度(PAC)とアルドステロン-レニン比(ARR)に対する body mass index (BMI)の影響。(a) PAC と BMI の関連。(b) ARR と BMI の関連。グラフ中に回帰直線と回帰式、寄与率(R²) と相関分析結果を示す。N.S. : 有意差なし。

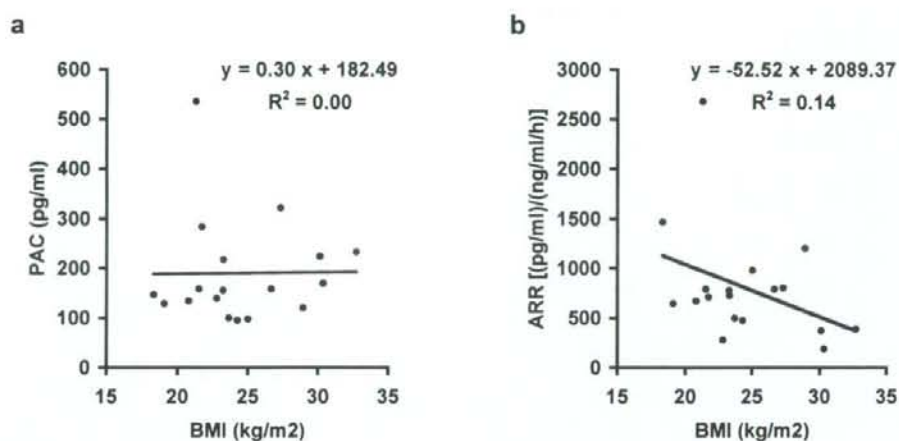


図4. 非APA群18例における尿中アルドステロン排泄量と血漿レニン活性(PRA)に対する body mass index (BMI)の影響。(a) 尿中アルドステロン排泄量と BMI の関連。(b) PRA と BMI の関連。グラフ中に回帰直線と回帰式、寄与率 (R²) と相関分析結果を示す。

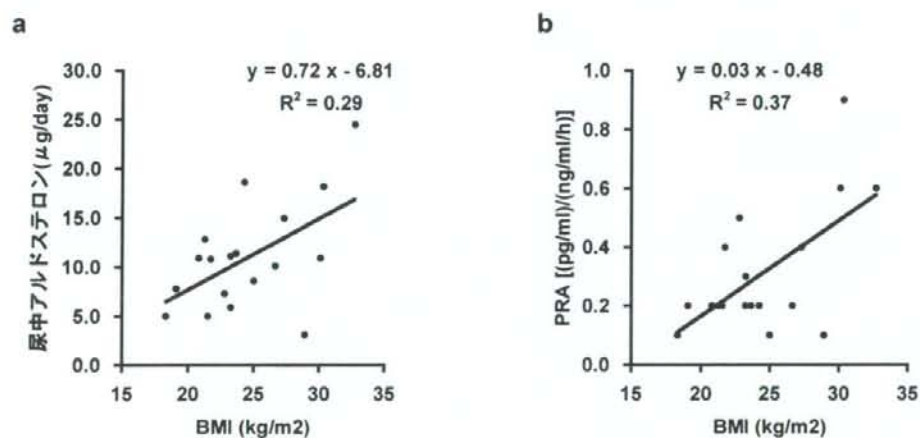
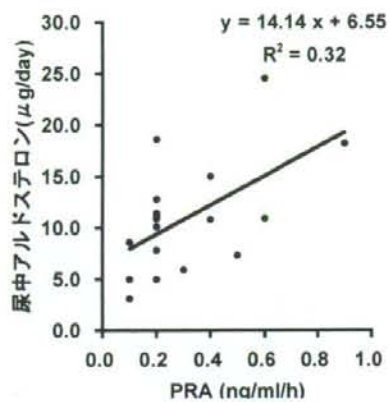


図5. 非APA群18例における尿中アルドステロン排泄量と血漿レニン活性(PRA)の関係。グラフ中に回帰直線と回帰式、寄与率(R²)と相関分析結果を示す。



原発性アルドステロン症における副腎静脈サンプリング時の コルチゾール迅速測定の有用性

武田 仁勇、米田 隆、唐島 成由

金沢大学大学院臓器機能制御学（内分泌代謝内科）

【研究要旨】

〈目的〉コルチゾール(F)迅速測定キットを開発し副腎静脈サンプリング(AVS)時の F 迅速測定の有用性を検討した。

〈方法〉原発性アルドステロン症(PA)と診断され AVS が行われた 46 例を対象に、19 例は従来どおりの AVS を行い(コントロール群)、27 例に AVS 時に F の迅速測定をし、そのデータをもとに AVS を終了した(迅速測定群)。

〈結果と考察〉コントロール群では 19 例中 15 例が成功(成功率 79%)、迅速測定群では 27 例中 25 例が成功であった(成功率 93%)。迅速測定群の失敗は副腎静脈の走行異常のため、カテーテルの副腎静脈への選択が困難という理由によるものであった。

〈結語〉AVS 時の F 迅速測定は副腎静脈からの検体採取成功率をあげ臨床的に有用であると考えられた。

【緒言】

原発性アルドステロン症(PA)は年齢や高血圧の程度を一致させた本態性高血圧患者に比して、心血管系の合併症が多く特に日本では脳血管合併症が多い(1)。PA の中で半数以上を占めるアルドステロン産生腺腫 (APA) は腺腫摘出により治癒が期待できるため、その診断は日常診療において極めて重要である。APA の診断には副腎 CT や MRI による画像診断や副腎静脈サンプリング(AVS)による機能的評価があるが、Omura ら(2)は CT 等で検出できない微小腺腫の存在を報告し局在診断における AVS の重要性を報告している。PA の診断、治療法の決定には AVS が必要不可欠であり、副腎静脈からの検体採取成功率を高めることが臨床重要である。副腎静脈からの検体採取成功の最終判断は副腎静脈のコルチゾール(F)濃度により判定するが、この結果がでるのは AVS 施行後であり、失敗と判明した場合、再度 AVS をする必

要がある。以上の点から少量の血液サンプルですぐに結果のでる F 迅速測定系の開発が臨床に極めて重要と考えられる。そこで我々は F 迅速測定キットを開発し AVS 時の F 迅速測定の有用性を検討した。

【研究方法】

当院で平成 18 年 4 月から平成 19 年 3 月までに PA と診断され AVS が行われた 46 例を対象とした。PA の診断は高血圧患者で血漿アルドステロン値(p-aldo)(pg/mL)/血漿レニン活性(PRA)比が 200 以上で、40mg フロセミド+2 時間立位負荷試験で PRA<1ng/mL/h 及び 50mg カプトプリル経口負荷試験で p-aldo/PRA>200 とした。P-aldo 及び PRA の測定は市販の RIA キットを用いた。19 例は従来どおりの AVS を行い、採血部位の確認は透視化で行った(コントロール群)。27 例に AVS 時に F の迅速測定をし、そのデータをもとに AVS を終了した(迅

速測定群)。最終的な AVS の成功の判定は検体の F を AVS 後に従来どおり ELISA で測定し、副腎静脈の F 濃度が下大静脈の濃度より高値(2倍以上)であれば成功と判定した。AVS の術者は当院の放射線科医 4 名で行い、同等の熟練度であり、両群での担当に偏りはなかった。

【結 果】

第 15 回日本ステロイド学会で報告したように F 迅速測定と従来の ELISA 法による検討では有意の正の相関が得られた(3)。コントロール群では 19 例中 15 例が成功 (成功率 79%)、迅速測定群では 27 例中 25 例が成功であった (成功率 93%) (図 1)。迅速測定群の失敗は副腎静脈の走行異常のため、カテーテルの副腎静脈への選択が困難という理由によるものであった。全例を通して、迅速法による判定と AVS 後の ELISA による F 値の結果に解離は認めなかった。

【考 察】

近年、副腎 CT による局在診断より AVS による方が診断的有用性が高いことが明らかにされている。当科での AVS と CT での成績を図 2 に示す。副腎静脈と末梢静脈の F の比により AVS が成功したと考えられる 76 症例を検討すると副腎 CT(3mm スライス)で片側病変を指摘された 35 症例のうち AVS の結果と一致した症例は 29% しかなく、CT の所見の反対側に aldo 過剰産生を示した症例は 40% であった。また副腎 CT で副腎に異常所見なしと診断された 30 症例のうち 43% の症例で AVS により片側病変が明らかにされた。AVS の成功、不成功の鍵は術者(日本では主として放射線科医)の技量及び経験に依存している。しかし内科医にとって、この問題は患者の治療方針を決定する上で臨床で極めて重要であるが、多くの施設でその成功率は 60%~70% である。カテーテルの副腎静脈への選択性の判断は副腎静脈血中の F の濃度と末梢との比較により行われている。従って AVS の成功率を上げるには、検査施行時に瞬時に F の値が分かることであり、副腎静脈血中 F の迅

速測定が成功率を上げる鍵となる。AVS を迅速 F 測定により検討した報告は我々の施設を含め 3 施設からされている。Stowasser ら(4)は従来の F の測定法を改良し、採血後 12 分以内に結果がでるシステムを開発し検討している。4 分間の遠心分離後、50 μ L の血漿を使用している。カテーテルの選択性は副腎静脈と末梢との F 値の比が 3 以上で選択されていると判断している。迅速 F 測定以前の成功率は 83% であったが、AVS 中に測定することにより 93% まで改善したと報告している。Mengozzi ら(5)は東ソー社の AIA-360 ベンチトップ分析器及び ST AIA-PACK CORT を用いて 10 数分以内に F を測定し、AVS 中に 5 例で検討したデータを報告している。検出感度は 0.2 μ g/dL であり、従来の測定法によるデータときれいな相関を示し、inter-assay, intra-assay とも信頼できる数値であった。今回用いた方法では 2 分間の遠心分離後、血漿 60 μ L を使い測定時間が 5 分間要するため結果が出るまで 7 分を要する。測定感度は数 μ g/dL と余りよくないが、副腎静脈血の F の測定については問題ないと考えられる。

【結 語】

AVS 時の F 迅速測定は副腎静脈からの検体採取成功率をあげ臨床上に有用であると考えられた。

【文 献】

- 1) Takeda R, Matsubara T, Miyamori I. et al. Vascular complications in patients with aldosterone-producing adenoma in Japan: comparative study with essential hypertension. *J Endocrinol Invest.* 18:370-373, 1995
- 2) Omura M, Sasano H, Saito J. et al. Clinical characteristics of aldosterone-producing microadenoma, macroadenoma, and idiopathic hyperaldosteronism in 93 patients with primary aldosteronism. *Hypertens Res* :29:883-889, 2006
- 3) 米田隆、唐島成宙、武田仁勇、他 コルチゾ

ール迅速測定法の開発と副腎静脈サンプリングへの応用 日本内分泌学会雑誌 83: 455, 2007

- 4) Stowasser M, Gordon RD, al. Rapid assay of cortisol in adrenal venous sampling. 33rd Annual Meeting of the International Aldosterone Conference, abstracts, p22, 2007
- 5) Mengozzi G, Rossato D. Bertello C. et al. Rapid cortisol assay during adrenal vein sampling in patients with primary aldosteronism. Clin Chem ;53: 1968-1971, 2007

【研究発表】

- 1) Oka R, Kobayashi J, Yagi K, Tanii H, Miyamoto S, Asano A, Hagishita T, Mori M, Moriuchi T, Kobayashi M, Katsuda S, Kawashiri M, Nohara A, Takeda Y, Mabuchi H, Yamagishi M: Reassessment of the cutoff values of waist circumference and visceral fat area for identifying Japanese subjects at risk for the metabolic syndrome. Diabetes Res Clin Practice 79: 474-481, 2008
- 2) Sakamoto A, Ishibashi-Ueda H, Sugamoto Y, Higashikata T, Miyamoto S, Kawasiri M, Yagi K, Konno S, Fujino N, Ino H, Takeda Y, Yamagishi M: Expression and function of ephrin-B1 in human cognate receptor EphB2 in human atherosclerosis: from an aspect of chemotaxis. Clin Sci 114: 643-650, 2008
- 3) Oka R, Miura K, Sakurai M, Nakamura K, Yagi K, Miyamoto S, Moriuchi T, Mabuchi H, Yamagishi M, Takeda Y, Hifumi S, Inazu A, Nohara A, Kawashiri M, Kobayashi J: Comparison of waist circumference with body mass index for predicting abdominal adipose tissue. Diabetes Res Clin Practice
- 4) 武田仁勇: アルドステロンの基礎と臨床: ア

ルドステロンの生化学と生理作用 日本内科学会雑誌 97: 2150-2154, 2008

- 5) 武田仁勇: アルドステロンの生化学と生理作用 成人病と生活習慣病 38 : 1338-1343, 2008
- 6) 武田仁勇: エプレレノンはスピロラクトンにとってかわるのか? EBM 循環器疾患の治療 2008-2009, 三田村, 山科, 川名, 桑島編, 中外医学社, p278-281, 2008
- 7) 武田仁勇: アルドステロンと糖代謝異常 Annual Review 2009 糖尿病代謝・内分泌 金澤, 武谷, 関原, 山田編, 中外医学社, p167-170, 2008
- 8) 武田仁勇: 副腎静脈サンプリングにおける迅速コルチゾール測定法の有用性 ホルモンと臨床 56:615-618, 2008

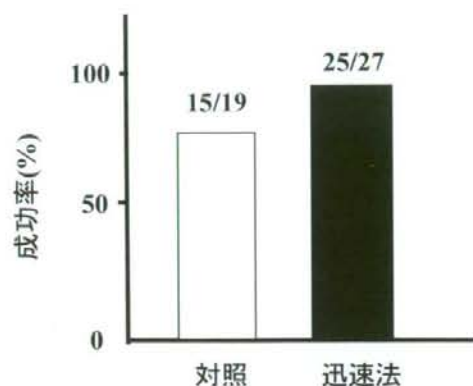


図1. コルチゾール迅速測定によりAVSの成功率が高くなった。

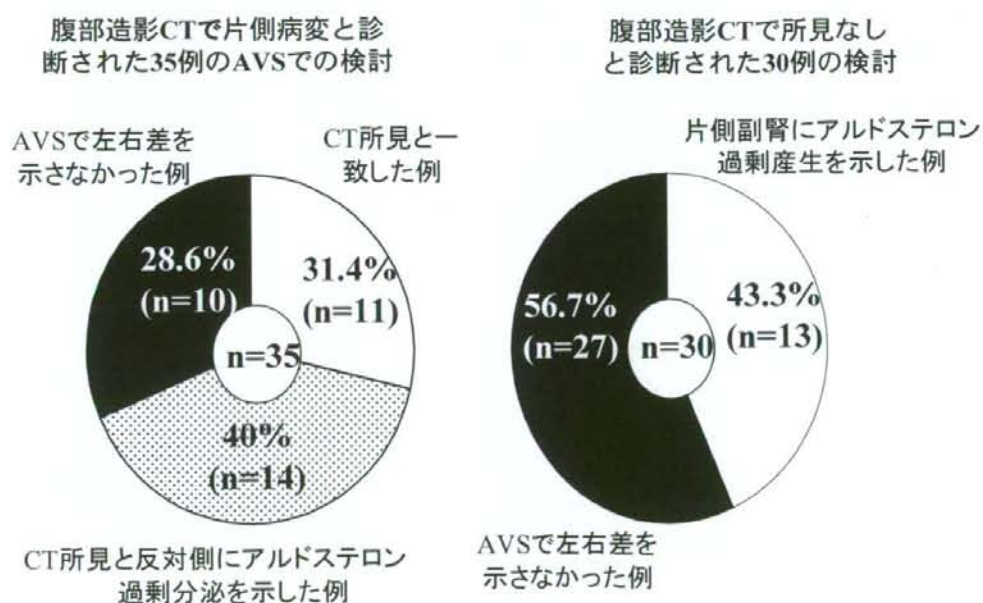


図2. CTスキャンによる診断と副腎静脈サンプリングによる診断の不一致