

- 2) Fukami M, Nishimura G, Homma K, Nagai T, Hanaki K, Uematsu A, Ishii T, Numakura C, Sawada H, Nakacho M, Kowase T, Motomura K, Haruna H, Nakamura M, Ohishi A, Adachi M, Tajima T, Hasegawa Y, Hasegawa T, Horikawa R, Fujieda K, Ogata T: Cytochrome P450 oxidoreductase deficiency: identification and characterization of biallelic mutations and genotype-phenotype correlations in 35 Japanese patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 94(5):1723-1731, 2009
- 3) Matsuo K, Mukai T, Suzuki S, Fujieda K: Prevalence and Risk Factors of Vitamin D Deficiency Rickets in Hokkaido, Japan, *Pediatr Int*, 2009, 51: 559-562
- 4) Tajima T, Ohtake A, Hoshino M, Amemiya S, Sasaki N, Ishizu K, Fujieda K: OTX2 loss of function mutation causes anophthalmia and combined pituitary hormone deficiency with a small anterior and ectopic posterior pituitary. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009, 94: 314-319
- 5) Al-Haggar M, Bakr A, Tajima T, Fujieda K, Hammad A, Soliman O, Darwish A, Al-Said A, Yahia S, Abdel-Hady D: Familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis: unusual clinical associations and novel claudin 16 mutation in an Egyptian family. *Clin Exp Nephrol*, 2009, 13: 288-294
- 6) Tajima T, Yorifuji T, Ishizu K, Fujieda K: A novel mutation (V101A) of the LHX4 gene in a Japanese patient with combined pituitary hormone deficiency. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* (in press)
- 7) 藤枝憲二:【小児泌尿器科診療の焦点】性分化疾患に関するコンセンサス、*Urology View*, 7(4):22-31, 2009
- 8) 藤枝憲二:【小児の症候群】 新生児 副腎性器症候群、*小児科診療*, 72 巻増刊:495, 2009
- 9) 藤枝憲二:先天性副腎皮質過形成症、先天性副腎酵素異常症、*新臨床内科学*第9版、高久史麿、尾形悦郎、黒川清、矢崎義雄監修、*医学書院*, pp815-819, 2009
- 10) 藤枝憲二:性分化異常症、*医学大事典*第2版、伊藤正男、井村裕夫、高久史麿総編集、pp1560-1561, 2009
- 11) 藤枝憲二:副腎疾患、A 副腎の発生・分化、*小児内分泌学*、*日本小児内分泌学会* (編)、pp333-335, 診断と治療社、2009
- 12) 藤枝憲二:副腎疾患、B 副腎ホルモン産生・作用、*小児内分泌学*、*日本小児内分泌学会* (編)、pp335-338, 診断と治療社、2009
- 13) 藤枝憲二:副腎疾患、C副腎皮質機能低下症、*小児内分泌学*、*日本小児内分泌学会* (編)、pp338-342, 診断と治療社、2009

H. 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

(3) 副腎再生による新しい副腎不全治療法の開発

ステロイド産生細胞の分化再生に関する研究

研究分担者 宮本 薫 福井大学医学部分子生体情報学 教授

【研究要旨】

副腎ステロイドホルモン産生異常の治療としては、主にホルモン補充療法が用いられている。一方、ホルモン補充療法では、頻繁な補充が必要であることに加えて、様々な副作用があることから、これにとって代わる治療法が求められている。私どもは、ホルモン補充療法に代わり得る再生治療法の開発を目指し、間葉系幹細胞を副腎ステロイド産生細胞に転換することを試みている。私どもは、SF-1 だけでなく同じファミリーに属する転写因子 LRH-1 をヒト骨髄間葉系幹細胞に導入し cAMP 処理することによりステロイドホルモン産生能を持つ細胞株を得ることを報告した。本年度はこれらの転写調節因子の作用をさらに詳細に検討したところ、標的遺伝子の一つである StAR 遺伝子上流に SF-1 が結合する新たなエンハンサー領域を同定した。このエンハンサー領域は、プロモーター領域とループ構造をとり、プロモーター領域と同様のクロマチン構造変化を伴うエピジェネティックな修飾を受けていることが明らかとなった。先天性リポイド副腎過形成の原因遺伝子でもある StAR 遺伝子の発現制御に関わる新たな領域の発見は、副腎ステロイドホルモン産生異常症解明への新たなアプローチともなりうるものと期待される。

A. 研究目的

副腎ホルモン産生異常に関連した疾患の治療に、幹細胞を用いた再生医療の応用が期待されている。副腎皮質ホルモン産生異常の治療には、主にホルモン補充療法が用いられているが、より生理的なホルモン動態を考慮すると、外部からの投与によるホルモン補充療法にかわる自律的な分泌調節が可能な再生医療の開発が望まれる。私どもはこういった観点に立って、幹細胞からフィードバック機能を備えた副腎皮質ホルモン産生細胞の作製を試みている。幹細胞としては全能性を持つ ES 細胞の利用も考えられるが、

倫理的問題や技術的な困難さが伴うため現実的でない。私どもは ES 細胞に代わる幹細胞として骨髄由来の間葉系幹細胞に注目した。骨髄間葉系幹細胞は成体から比較的容易に採取できること、さらに ES 細胞ほどではないにしろ様々な細胞に分化しうることから再生医療への応用に適した幹細胞である。本研究の目的は、骨髄間葉系幹細胞を用いて、フィードバック機能を備えた副腎皮質ホルモン産生細胞を創り出すと同時に、その分化メカニズムを分子レベルで明らかにすることである。骨髄間葉系幹細胞から副腎皮質ホルモン産生細胞を創り出す試みの中で、ステロイドホルモン合成の最初のステッ

プに関与している StAR 遺伝子上流に新たなエンハンサー領域が存在していることを発見した。本年度は、この StAR 遺伝子上流に焦点を合わせ、骨髄間葉系幹細胞や、ヒトステロイドホルモン産生細胞株を用いて解析を行った。

B. 研究方法

1. ヒト間葉系幹細胞株 hMSC-hTERT-E6/E7 に SF-1 を導入した細胞株と、親株を用いて、ChIP-on-chip 解析を行った。それぞれの細胞株から SF-1 により免疫沈降した染色体断片を調製し、全ゲノム増幅によりマイクロアレイ用プローブを作製した。マイクロアレイは全ゲノムタイリングアレイを用い、シグナルマップによる対数比解析により有意のシグナルをピックアップした。さらにマイクロアレイ解析により有意と判定された SF-1 結合サイトを、realtime-PCR を用いた ChIP 解析により確認した。
2. 新たな SF-1 結合サイトが確認された StAR 遺伝子上流 0-15kb を用いてルシフェラーゼアッセイによりエンハンサー活性を確認した。
3. 3C(Chromosome Conformation Capture)アッセイにより、StAR 遺伝子上流エンハンサー領域とプロモーター領域とがループ構造を形成するかどうかを検証した。
4. メチル化ヒストン抗体をはじめとする ChIP アッセイにより、エンハンサー領域を含む StAR 遺伝子上流のクロマチン構造変化を解析した。

5. 上記と同様の手法で、ヒトステロイドホルモン産生細胞株 H295R 及び KGN 細胞を用いて、これらの細胞での StAR 遺伝子の発現調節とクロマチン構造変化を解析した。

C. 研究結果

1. StAR 遺伝子上流の解析では、これまでのプロモーター領域に加えて、上流-15kb, -6kb, 及び-3kb 付近に SF-1 の結合領域を認めたが、このうち-15kb と-6kb の領域には強いエンハンサー活性を認めなかった。一方、-3000 から-3500bp 付近の SF-1 結合サイトは、極めて強いエンハンサー活性を示すことが明らかとなった。
2. SF-1 は StAR 遺伝子上流のプロモーター領域及び-3kb 付近のエンハンサー領域に結合するが、これらの領域では、どちらもヒストンタンパク質の結合が著しく低下しており、活発に転写が行われている StAR 遺伝子上流の SF-1 結合サイトでは、ヌクレオソームそのものが存在しない状態であることが推測された。この傾向は cAMP 処理によりさらに増強された。
3. 3C(Chromosome Conformation Capture)アッセイにより、StAR 遺伝子上流-3kb に存在するエンハンサー領域とプロモーター領域とがループ構造を形成していることが明らかとなった。また、このループ構造の形成には SF-1 の存在が必須であることを、siRNA を用い

た SF-1 のノックダウンにより確認した。

4. 上記と同様の解析をヒトステロイドホルモン産生細胞である H295R 及び KGN 細胞を用いて検討したところ、幹細胞に SF-1 を導入しステロイドホルモン産生細胞に分化誘導した細胞を用いた場合とほぼ同様の結果が得られた。これはヒトにおいても、同様の StAR 遺伝子発現調節機構が働いていることを示唆するものである。

D. 考察

昨年度、CYP17 遺伝子プロモーター領域で SF-1/LRH-1 の結合に伴いクロマチンの構造変化が生じ、cAMP 刺激をきっかけとして DNA 脱メチル化反応が速やかに生じることを初めて明らかにした。哺乳動物細胞における DNA 脱メチル化の機構は不明な点が多いが、本研究によりヒト骨髄間葉系幹細胞においても転写の活性化に伴い速やかな脱メチル化が生じることが初めて示された。本年度は、StAR 遺伝子の発現誘導において、プロモーターに加え新たなエンハンサー領域が関与していることを初めて明らかにした。さらにプロモーター領域のみならずエンハンサー領域においてもクロマチン構造の変化が観察され、これらの領域では転写活性化に伴いヒストンオクタマーが抜け落ちる可能性が示唆された。エンハンサー領域における転写活性化に伴うヌクレオソームの脱落は、新たな転写活性化の機構として注目される。

E. 結論

本研究により、骨髄由来の間葉系幹細胞はステロイドホルモン産生細胞に分化する能力を有していることが示され、NR5A ファミリーの転写因子の導入によりエピジェネティックな変化を伴って分化誘導されることが示された。StAR 遺伝子上流に SF-1 が結合する新たなエンハンサー領域を同定した。このエンハンサー領域は、プロモーター領域とループ構造をとり、プロモーター領域と同様のクロマチン構造変化を伴うエピジェネティックな修飾を受けていることが明らかとなった。先天性リポイド副腎過形成の原因遺伝子でもある StAR 遺伝子の発現制御に関わる新たな領域の発見は副腎ステロイドホルモン産生異常症解明への新たなアプローチともなりうるものと期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

- ① Yazawa, T., Inaoka, Y., Okada, R., Mizutani, T., Yamazaki, Y., Usami, Y., Kuribayashi, M., Orisaka, M., Umezawa, A., Miyamoto, K.: Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 alpha regulates progesterone production in ovarian granulosa cells with steroidogenic factor-1 and liver receptor homolog-1. *Mol. Endocrinol.* (in press).
- ② Yazawa, T., Inaoka, Y., Mizutani, T., Kuribayashi, M., Umezawa, A.,

Miyamoto, K. : Liver Receptor Homolog-1 regulates the transcription of steroidogenic enzymes and induces the differentiation of mesenchymal stem cells into steroidogenic cells. *Endocrinology* 150(8), 3885-3893, 2009.

2. 総説

- ① 矢澤隆志、梅澤明弘、宮本 薫 : 間葉系幹細胞からのステロイド産生細胞. 特集・再生医療の将来と産婦人科. 産科と婦人科 76(10),1189-1194, 2009.

3. 学会発表

- ① 矢澤隆志, 稲岡斉彦, 水谷哲也, 宮本 薫 : 転写共役因子 PGC-1 α の卵巣機能における役割. 第 82 回日本内分泌学会学術総会 公開シンポジウム 4 間脳下垂体性腺系の分子機構の新知識. 前橋, 2009,4,23-25.
- ② 稲岡斉彦, 矢澤隆志, 水谷哲也, 上坂美紀, 梅澤明弘, 宮本 薫 : ラット卵巣でのゴナドトロピンによる P450 oxidoreductase の発現調節とエストロゲン産生に及ぼす効果. 第 82 回日本内分泌学会学術総会. 前橋, 2009,4,23-25.
- ③ 稲岡斉彦, 矢澤隆志, 水谷哲也, 梅澤明弘, 宮本 薫 : ラット卵巣におけるゴナドトロピンによる P450 oxidoreductase の発現調節とエストロゲン産生への影響. 日本生化学会北陸支部第 27 回大会. 福井, 2009,5,23.
- ④ 矢澤隆志, 稲岡斉彦, 水谷哲也, 岡

田令子, 山崎由希子, 栗林真悠, 梅澤明弘, 宮本 薫 : PGC-1 α のステロイドホルモン合成に対する作用. 日本生化学会北陸支部第 27 回大会. 福井, 2009,5,23.

- ⑤ 矢澤隆志: 間葉系幹細胞からのステロイドホルモン産生細胞の作製. 第 27 回内分泌代謝学サマーセミナー. シンポジウム 幹細胞研究の最前線. 福井, 2009,7,16-17.
- ⑥ 安部由美子, 小松原麻紀, 齋藤恵美, 戸田麻友穂, 水流奈己, 丸川りさ, 水谷哲也, 宮本 薫 : 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin のヒト羊膜上皮細胞における matrix metalloproteinase-9 発現誘導作用. 日本下垂体研究会第 24 回学術集会. 青森, 2009,8,27-29.
- ⑦ 矢澤隆志, 稲岡斉彦, 岡田令子, 水谷哲也, 山崎由希子, 宇佐美陽子, 栗林真悠, 梅澤明弘, 宮本 薫 : PGC-1 α は卵巣顆粒膜細胞のプロジェステロン合成を亢進させる. 日本動物学会第 80 回大会. 静岡, 2009,9,17-20.
- ⑧ 水谷哲也, 矢澤隆志, 上坂美紀, 稲岡斉彦, 具 云峰, 岡田令子, 松浦かおる, 上木康衣, 梅澤明弘, 宮本 薫 : Identification of a novel enhancer region in the human steroidogenic acute regulatory protein (StAR) gene. 第 82 回日本生化学会大会. 神戸, 2009,10,21-24.
- ⑨ 矢澤隆志, 宮本 薫 : マウス生殖腺における魚類アンドロゲン・11-KT 産生. 第 34 回日本比較内分泌学会大会・日本比較生理生化学会第 31 回大会 合同大会(CompBiol2009).

千里, 2009, 10,22-24.

- ⑩ 水谷哲也, 矢澤隆志, 上坂美紀, 稲岡齊彦, 具云峰, 岡田令子, 松浦かおる, 上木康衣, 梅澤明弘, 宮本薫: ヒト Steroidogenic Acute Regulatory Protein (StAR) 遺伝子における新たな SF-1/Ad4BP 結合領域の同定. 第 14 回日本生殖内分泌学会学術集会. 東京, 2009,11,28.
- ⑪ 矢澤隆志, 稲岡齊彦, 岡田令子, 水谷哲也, 山崎由希子, 宇佐美陽子, 栗林真悠, 梅澤明弘, 宮本薫: 卵巣顆粒膜細胞における転写共役因子 PGC-1 α の機能. 第 14 回日本生殖内分泌学会学術集会. 東京, 2009,11,28.
- ⑫ 安部由美子, 小松原麻紀, 齋藤恵美, 戸田麻友穂, 平石光, 田村友宏, 笠原慶充, 定方久延, 勝俣祐介, 峯岸敬, 水谷哲也, 宮本薫: 羊膜上皮細胞におけるダイオキシンの matrix metalloproteinase-9(MMP-9) 発現に対する作用. 第 14 回日本生殖内分泌学会学術集会. 東京, 2009,11,28.
- ⑬ Mizutani, T., Yazawa, T., Uesaka, M., Inaoka, Y., Ju, Y., Okada, R., Matsuura, K., Kamiki, Y., Umezawa, A., Miyamoto, K.: Identification of a novel enhancer region in the human steroidogenic acute regulatory protein (StAR) gene. 14th International Congress of Endocrinology. Kyoto, 2010, 3, 27-30.
- ⑭ Yazawa, T., Miyamoto, K.: PGC-1 α regulates progesterone production in

ovarian granulose cells with SF-1 and LRH-1. 14th International Congress of Endocrinology. Kyoto, 2010, 3, 27-30.

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(4) 原発性アルドステロン症 (PA) の
診断基準の策定と治療法の検討

日本内分泌学会 原発性アルドステロン症検討委員会報告

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・企画部会で提案された内分泌代謝疾患最重要課題として取りあげられたテーマの一つが原発性アルドステロン症の診断治療指針の策定であった。平成 18 年 5 月 19 日神戸国際会議場にて第一回原発性アルドステロン症検討委員会を開催し、委員長より本検討委員会の設立趣旨に関して、一般医家向けのガイドラインを作成する旨の説明があった。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し、日本内分泌学会および厚生労働省副腎斑会議（藤枝班長）の後援と承認を受けて活動することが確認された。さらに、検討内容と計画の概要につき討議し、原発性アルドステロン症の診断治療に関して一般医家向けの分かり易いガイドラインを策定する目的を再確認した。作成したガイドラインは順次ホームページに記載し、評価と意見を広く求め、約 2 年間の期間で最終案を作成する、といった手順が示された。その後、日本内分泌学会、日本心血管内分泌代謝学会の学術集会開催時に各委員が集合し、ガイドラインの詳細な検討と細部にわたる表記法に関して討議を重ねてきた。平成 20 年 7 月には本疾患の診療指針として、診断法を中心とした一定の基準を日本内分泌学会ホームページで公表した。さらに、その後 1 年を掛けて本疾患のガイドライン作成について討議を重ね、平成 21 年 6 月～8 月にかけて日本内分泌学会評議員のパブリックコメントを求め、同時に厚生労働省副腎斑（藤枝班長）の班員による査読を経た後、最終的なガイドラインを作成した。このガイドラインは日本人の本疾患に関するエビデンスを元に構成されていることが特徴の一つであり、一般医家、さらには内分泌代謝あるいは高血圧循環器領域の専門医師にとっても本疾患の診療の際には直ちに役立つ有益な情報を記したものである。

「原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン-2009-」

日本内分泌学会 原発性アルドステロン症検討委員会報告

背景

原発性アルドステロン症は、副腎皮質病変により、アルドステロンの自律的過

剰分泌が生じ、ナトリウム (Na) 貯留による高血圧、カリウム (K) 排泄増加による低 K 血症、アルドステロン過剰による臓器障害（脳出血、脳梗塞、心筋梗塞、心肥大、不整脈、腎不全等）を示す疾患である (1- 3)。原発性アルドステロン症は通常、片側副腎のアルドステロン産生腺腫 (aldosterone-producing adenoma: APA)、と両側性副腎皮質球状層過形成病

変（特発性アルドステロン症； idiopathic hyperaldosteronism: IHA）が原因となるが、片側副腎の微細な過形成病変（1. 片側副腎過形成 (unilateral adrenal hyperplasia: UAH) 2. 片側多発副腎皮質微小結節 (unilateral multiple adrenocortical nodules: UMN) や、両側副腎の APA、遺伝性の糖質コルチコイド奏功性アルドステロン症

(glucocorticoid-remediable aldosteronism: GRA) が原因となる場合もある。最初に副腎腫瘍による原発性アルドステロン症を報告した Conn によると (4)、原発性アルドステロン症は、全高血圧患者の 20%以上と極めて頻度の高い疾患と考えられていたが、その後の低 K 血症を疾患特異的症状として調査した研究では高血圧患者の 1%以下の稀少疾患と言われてきた。しかし最近の研究では、原発性アルドステロン症において、従来から本疾患の特徴的な所見と考えられていた低 K 血症を示す患者の割合は、海外では 9~37% (5)、わが国では 18%と低く (6, 7)、特にわが国では低 K 血症をマーカーとして原発性アルドステロン症を診断することは難しいことが明らかになってきた。さらに最近の、血漿アルドステロン濃度 (plasma aldosterone concentration: PAC) と血漿レニン活性 (plasma renin activity: PRA) の同時測定を行い、その測定値、あるいはアルドステロン/レニン比 (aldosterone-renin ratio: ARR) を用いて高血圧患者のスクリーニングを行った日本の報告では、原発性アルドステロン症は高血圧患者の 3.3%~10%前後であり、二次性高血圧の中で最も頻度の高い疾患であると報告されるようになった (5-10)。従って、低 K

血症の有無で高血圧患者の中から原発性アルドステロン症の診断を行うと、その多くを見逃す可能性があることが明らかとなった。原発性アルドステロン症は、的確な診断に基づいた適切な治療を行うことで高血圧の治癒および臓器障害の予防が期待できる二次性高血圧である。しかし画像検査で腫瘍像が発見できない径 6 mm 以下の微細な APA が原発性アルドステロン症全体の原因の約 49%を占めることや (13)、原発性アルドステロン症症例にアルドステロン過剰分泌の原因ではない副腎腫瘍が合併する場合があります、CT で原発性アルドステロン症原因病変の局在診断を行うべきではない。デキサメタゾン抑制アルドステロール副腎シンチも有用であるが、その正診率は低い。従って、原発性アルドステロン症の手術治療を選択する際には、現在、原発性アルドステロン症原因病変の局在診断で最も正診率が高いとされる副腎静脈採血を、可能な限り行うべきだと考えられる。

本ガイドラインの概要

本ガイドラインの特徴は、原発性アルドステロン症症例発見のために最も重要な最初のスクリーニング検査を担当していただく一般医家向けと、副腎静脈採血を含めた専門性の求められる診断と治療を担う専門医療機関向けの 2 種類のガイドラインを作成し、より適切にかつ効率よくスクリーニングと確定診断を行うことを推奨している点である。

また、確認検査はカプトプリル負荷試験だけでなく、生理食塩水負荷試験、経口食塩負荷試験、フロセミド立位負荷試験を加え総合的に原発性アルドステロ

ン症を診断することとし、さらに、原発性アルドステロン症の治療法を選択する上で必要な検査である副腎静脈採血の方法や診断基準についても、日本人のエビデンスを基本に記載している。

スクリーニング

1. 対象症例

1) 一般医家向けでは、原発性アルドステロン症症例を多く発見するために、血漿レニン活性 (PRA)、血漿アルドステロン濃度 (PAC) 測定時の採血条件をあまり厳格に規定することなく、初診高血圧症例全例で積極的に PRA、PAC を測定する事とした。そして原発性アルドステロン症が疑われた症例を専門医療機関にそのまま紹介していただくか、または可能であればカプトプリル負荷試験を行い原発性アルドステロン症の可能性が高くなった症例を専門医療機関に紹介する事とした (図 1)。

2) 専門医療機関向けでは、高血圧症例全例を対象とした。「高血圧治療ガイドライン 2009」(10)や The Endocrine Society の原発性アルドステロン症診療ガイドライン(5)では、原発性アルドステロン症のハイリスクグループである難治性高血圧、II 度から III 度の高血圧、低 K 血症症例等を選んでスクリーニングすることが推奨されている。しかしながら、日本の病院の一般内科外来を受診する高血圧症例に占める原発性アルドステロン症の頻度が 10%前後とされる現状では(5- 10)、少なくとも専門医療機関においては、高血圧であれば本疾患を念頭におき、高血圧症例全例を対象とし積極的に PRA、PAC を測定する事とした (図 2-1、図 2-2)。

2. スクリーニング法

上記、対象症例 1)、2) にて、原発性アルドステロン症のスクリーニング検査は、PAC と PRA を同時に測定し PAC / PRA 比 (ARR) を算出し、使用することを推奨する。ARR が原発性アルドステロン症のスクリーニングに適しているとの報告を元に、ARR > 200 で本疾患をスクリーニングする (11)。しかし ARR の測定値には変動が生じやすいため、1 回の測定で正常値を示した場合でも、複数回測定することでスクリーニングがより正確になる (12)。(注意：ARR > 200 かつ PAC > 120 ~ 150 pg/ml であれば本疾患の可能性が高くなる)。なお、薬物治療中であれば多くの降圧薬がレニン-アンジオテンシン-アルドステロン系 (renin-angiotensin-aldosterone: RAA) に影響するので、以下の図 1 および図 2-1 の付帯事項に沿って降圧薬を変更後に測定する事を推奨する。

3. アルドステロン測定方法と表記に関する問題点

今回のガイドラインでのアルドステロンの測定値はスパック-S アルドステロンキットによる測定値で示している。診断に際しては、アルドステロンの測定キットを確認し、スパック-S アルドステロンキット以外の測定キットでの測定値は、換算式でスパック-S アルドステロンキットの値に換算し診断に用いる。またアルドステロン濃度は pg/ml と ng/dl で報告される場合があり、単位に注意する(本ガイドラインでは pg/ml をアルドステロン濃度の単位として用いている)。

備考：

1) 「スパック-S アルドステロンキット」と「アルドステロン・リアキット II」の

相関は以下のようになる。

$$y = 7.67x - 6.7 \quad (r = 0.9662, n = 122)$$

y (pg/ml) : スパック-S アルドステロンキット (テイエフビー社)

x (ng/dl) : アルドステロン・リアキット II (ダイナボット社)

2) アルドステロンには統一された標準物質が無い為に、測定キット毎の測定値にずれが生じている。

4. 降圧薬による血漿レニン活性 (PRA)、血漿アルドステロン濃度 (PAC) への影響に関して

1) アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (angiotensin II receptor blocker: ARB), アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme: ACE) 阻害薬は、PRA を増加させ、PAC を低下させるため、ARR は低下する (偽陰性の危険)。従って、これらの薬剤内服中でも低レニン血症 (PRA < 1.0 ng/ml/hr) であれば原発性アルドステロン症が強く疑われるので薬剤を中止する必要は必ずしもないが、PRA \geq 1.0 ng/ml/hr であれば薬剤中止後に再検査を行う。

2) β 遮断薬は、PRA を高度低下させ、PAC を低下させるため、ARR は増加する。このため本態性高血圧であっても原発性アルドステロン症の診断となる可能性がある (偽陽性の危険)。2 週間以上内服中止してからスクリーニングすることが望ましい。

3) Ca 拮抗薬は、PRA を増加させ、PAC は不変または低下させるため、ARR は低下する。このため軽症の原発性アルドステロン症では本態性高血圧と判定される可能性がある (偽陰性の危険)。

4) 利尿薬やアルドステロン拮抗薬は、PRA と PAC を増加させるが、PRA の増加

が PAC の増加を上回るため、ARR は低下する (偽陰性の危険)。利尿薬とアルドステロン拮抗薬は ARR への影響が最も大きいため、6 週間以上内服中止してからスクリーニングする。

図 1 の付帯事項 (一般医家向け)

*1: 採血姿勢は座位でもよいが、可能であれば採血 30 分以上前から安静臥位がよい。

(1) PAC : 血漿アルドステロン濃度 (pg/ml)

(単位に留意 : ng/dl 表示の際は、10 倍で pg/ml 表示の数値となる)

(2) PRA : 血漿レニン活性 (ng/ml/hr)

*2: 利尿薬、アルドステロン拮抗薬や β 遮断薬を使用中の場合は、血圧に注意しつつ他の降圧薬に変更し、PAC/PRA 測定を行う (利尿薬、アルドステロン拮抗薬は 6 週間以上、 β 遮断薬は 2 週間以上前に中止する)。

他の降圧薬とは、以下に示した。

(1) ブトララジン (ブテラジン®)

(2) α 遮断薬 : ドキサゾシン (カルデナリン®) など

(3) Ca 拮抗薬 : マニジピン (カルスロット®)、ニフェジピン徐放薬 (アダラート CR®)、アムロジピン (アムロジン®、ノルバスク®) など

ただし、これらの薬剤も RAA 系に影響がある。Ca 拮抗薬には、薬理学的作用としてアルドステロンの合成やその作用の抑制があると報告されており、原発性アルドステロン症の診断が困難となる場合がある。

(尚、上記 3 薬でも血圧コントロールが不十分な症例では、利尿薬・アルドステ

ロン拮抗薬・β遮断薬以外は併用可能である。)

*3: 日本内分泌学会認定教育施設を推奨する

*4: カプトプリル負荷試験

(1) カプトプリル (カプトリル®)

(12.5mg) 4錠 (=50mg) 服用

(2) 安静臥位 (または座位) を保ち、60 (90) 分後に採血

(3) 判定: 服用後の PAC/PRA 比 >200 を陽性と判定

(または PAC >120pg/ml も陽性と判定)

図 2-1 の付帯事項 (専門医療機関向け)

*1: 腎実質性高血圧、腎血管性高血圧、内分泌性高血圧、大動脈縮窄症、脳幹部血管圧迫、睡眠時無呼吸症候群、薬剤誘発性高血圧など二次性高血圧の除外の一環として、ここに示したスクリーニングを行う。

*2: 高血圧の重症度に応じて*3 に述べる薬物に変更して、PAC/PRA 測定を行う (利尿薬、アルドステロン拮抗薬は 6 週間以上、β遮断薬は 2 週間以上前に中止する)。

*3: 薬物は以下を用いて治療する。

(1) ブトララジン

(2) α遮断薬: ドキサゾシンなど

(3) Ca拮抗薬: マニジピン、ニフェジピン徐放薬、アムロジピンなど

ただし、これらの薬剤も RAA 系に影響がある。Ca拮抗薬には、薬理学的作用としてアルドステロンの合成やその作用の抑制があると報告されており、原発性アルドステロン症の診断が困難となる場合が

ある。

*4: *3 の 3 薬では血圧コントロールが不十分な症例では、ARB・ACE 阻害薬の追加も考慮する

*5: 採血は座位で 15 分間安静後に行ってもよい (可能な限り 30 分安静臥位での採血がよい)。

(1) PAC: 血漿アルドステロン濃度 (pg/ml)

(2) PRA: 血漿レニン活性 (ng/ml/hr)

*6: 採血時間は午前を推奨するが、午後の採血では PAC が低下することが知られているので、難治性高血圧症例で多くの降圧薬使用中にスクリーニング検査を行った場合や午後に採血を行った場合は PAC/PRA 比 (ARR) <200 であっても慎重に判断する (なお、最近増悪した高血圧や難治性高血圧症例で、午後の採血において ARR <200 の場合、午前中の ARR の再検査が有用なことがある)。

*7: 高齢者では PRA 低値を示し ARR が増加するため、偽陽性となる例があり、PAC の絶対値 (>120~150 pg/ml) 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する。

また、腎障害、腎不全、透析中では、PRA は低値~高値と様々であり、判定が困難な場合がある。

*8: 高血圧が重症の例 (アルドステロン分泌が著しい) では ARB・ACE 阻害薬服用中でも評価可能である。

* 9 : PRA の代わりに活性レニン濃度 (active renin concentration: ARC : pg/ml) 使用の際は PAC/ARC 比 >40 で判定する。ARC を用いる場合は、PAC、ARC とともに採血後は検体を室温保存できる利点がある。氷冷すると cryoactivation により ARC 高値となるので注意が必要である。

確定診断法

ARR が高値の場合は、副腎静脈採血による病型分類の前に、3つの確認検査(カプトプリル負荷試験、フロセミド立位負荷試験、生理食塩水負荷試験)の内2種以上の検査を行い、確定診断を行うことを推奨する(図2-1)。なお、これらの検査は原則として専門医療機関で行う。

図2-1の付帯事項(専門医療機関向け)

*10 : 以後の精査は低K血症を補正してから行う。JSH2009に従い塩分制限を行う場合には、検査結果の評価にあたり、PRA上昇によりARRの低下が生じる可能性を考慮すべきである。

【カプトプリル負荷試験】

*11 : カプトプリルによる血管性浮腫、腎血管性高血圧での過度の降圧に伴うショックに注意が必要である。

*12 : カプトプリル負荷試験

(1) 30分安静臥位で(または座位)採血

(2) カプトプリル(12.5mg)4錠(=50mg)を服用

(3) 60(90)分後に安静臥位(または座位)で採血

(4) 判定: 服用後のPAC/PRA比 >200 (またはPAC/ARC比 >40)

(またはPAC >120pg/ml)

【フロセミド立位負荷試験】

*13 : 脳心血管イベントリスクが高い動脈硬化進行例・不整脈が誘発されうる症例などでは行わない。

*14 : フロセミド立位負荷試験

(1) 30分安静臥位で採血

(2) フロセミド40mg静注

(3) 2時間立位(歩行可)を維持して座位で採血

(4) 判定: 負荷後PRA <2.0 ng/ml/hr

(または負荷後ARC <8.0pg/ml)

【生理食塩水負荷試験】

*15 : 心機能低下例・心不全が疑われる症例などでは行わない

*16 : 生理食塩水負荷試験: 入院で行うことが望ましい

(1) 30分安静臥位で採血

(2) 生理食塩水2リットルを4時間かけて点滴静注(例: 午前8時から12時まで)

(3) 4時間後に安静臥位で採血を行う

(負荷前採血の後、負荷後の採血の30分前までは、排尿時の歩行・移動は可)

(4) 判定: 負荷後PAC >60 pg/ml (ダイナボット・リアキットIIでは、>8.5ng/dl)

(5) 検査中は血圧値や自覚症状を観察し、無理をせず安全を優先すること

(6) 負荷後のレニン抑制が十分でない場合、続発性アルドステロン症の可能性にも留意する

備考: 生理食塩水負荷試験が実施困難な例では、経口食塩負荷試験でも確定診断が可能であり、外来検査でも実施可能である。ただし、重症の心不全や重篤な不整脈を有する症例では、入院での実施が望ましい。

経口食塩負荷試験：

(1) 入院では食塩 12g/日食にて 3 日間後に 24 時間蓄尿を行う(病院食にこの設定がない場合は、食塩を処方して追加する)。24 時間尿中アルドステロン、Na を測定し、尿中アルドステロン $>8\mu\text{g}/\text{日}$ (Na $>170\text{mEq}/\text{日}$)であれば原発性アルドステロン症と確定診断される(Mayo Clinic 基準:尿中アルドステロン $>12\mu\text{g}/\text{日}$ (Na $>200\text{mEq}/\text{日}$))。

(2) 外来では、食塩負荷を行わずに、自由食事摂取下で 24 時間蓄尿を行い、尿中 Na $>170\text{mEq}/\text{日}$ であれば、その時の尿中アルドステロン排泄量 $>8\mu\text{g}/\text{日}$ により判定可能である。もし、尿中 Na $<170\text{mEq}/\text{日}$ であればアルドステロン抑制刺激として不十分であるが、その条件下で尿中アルドステロン $<8\mu\text{g}/\text{日}$ であれば否定的であり、 $>8\mu\text{g}/\text{日}$ では判定保留とする。

病型分類

原発性アルドステロン症と診断された患者では腹部 CT を実施するが、副腎腫瘍が確認された場合でも非機能性副腎腺腫、褐色細胞腫、Cushing 症候群や subclinical Cushing 症候群の cortisol 産生腺腫、副腎癌の合併の可能性についても十分な検索を行う。患者が外科的処置可能な身体状況であり、外科手術による原発性アルドステロン症の治療を希望する場合は、副腎静脈採血(adrenal venous sampling: AVS)を行ってアルドステロンの過剰分泌部位が両側性なのか片側性なのか、また片側性であれば右副腎が原因か左副腎が原因かを鑑別することが必要となる(13, 14)。

図 2-2 の付帯事項 (専門医療機関向け)

*17: 副腎静脈採血可能施設との連携を考慮する

*18: 画像診断

(1) CT 撮影: 下記を考慮しながら行う
①原発性アルドステロン症の病型分類のための診断法として用いない(13-15)。すなわち、CT のみで原発性アルドステロン症の局在診断を行わない。

②造影 MDCT により副腎静脈を確認することで、副腎静脈採血の成功率の向上が期待できる。

③径 2cm 以上の副腎腫瘍では非機能性副腎腫瘍や subclinical Cushing 症候群の合併、副腎悪性腫瘍の可能性も考慮する。

④褐色細胞腫の否定

(2) デキサメタゾン抑制 ^{131}I -アドステロールシンチ: 下記を考慮のうえ必要な際に施行

①原発性アルドステロン症の局在診断としての精度は極めて低い(16)。原発性アルドステロン症の局在診断として実施する場合、デキサメタゾン内服にて内因性の cortisol 産生腺腫および副腎性アンドロゲンの合成を抑制する必要がある。

②デキサメタゾン抑制なしでのアドステロールシンチは、cortisol 産生腺腫(subclinical Cushing 症候群など)の合併の診断に有用。

*19: 手術療法を希望しないものは、副腎静脈採血は行わない(アルドステロン産生腺腫の薬物療法と手術療法の長期予後成績を比較した無作為化比較試験の報告はないが、厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班が平成 4~8

年に実施した「副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査」においては、片側アルドステロン産生腺腫における高血圧と低K血症の改善率が、手術療法を行った群で、薬物療法単独群よりもやや良好となっている(17)。

*20：副腎静脈採血法 (AVS 法)

【副腎静脈採血の目的】

原発性アルドステロン症症例でのアルドステロン過剰分泌部位が両側副腎か片側副腎か、そして片側である場合右副腎か左副腎かを決定し、手術治療の適応を決定する。

【副腎静脈採血の適応】

原発性アルドステロン症の確認検査で原発性アルドステロン症と診断され、適応があれば手術を希望する症例

【副腎静脈採血の実施方法】

- 血圧コントロールのための降圧薬として、ブドララジンと α 遮断薬は検査直前まで使用可能であるが、その他の薬剤は副腎からのアルドステロン分泌に影響をあたえる可能性がある。ブドララジン、 α 遮断薬で降圧不十分な場合はCa拮抗薬の投与も考慮する。利尿薬とアルドステロン拮抗薬の投与は行なわない(PRA上昇に伴い正常副腎でも副腎静脈 PAC が上昇し偽陽性となる危険がある)。ACE阻害薬・ARBの検査前投与では、判定基準が変化する可能性に注意する。
- デキサメタゾン抑制アドステロール副腎シンチ施行後に副腎静脈採血を行う場合は、デキサメタゾン内服中止後3週間以上経過してから副腎静脈採血を行う(コルチゾール分泌が

抑制され、*21の「1. 副腎静脈へのカテーテル挿入の判定」に影響する危険がある)。

- 左肘静脈に3方活栓を用いた点滴ラインを確保する。
- Seldinger法で右大腿静脈にシース挿入する。(左右同時採血を行なう場合は2本のシースを使用する)
- 左大腿静脈にガイドワイヤーをすすめ、左副腎用カテーテルを左大腿静脈から左外腸骨静脈へ進め、カテーテルの成形を行なう。
- 左腎静脈から左副腎静脈へカテーテルをすすめ、少量の造影剤で造影を行ない左下横隔膜静脈、左副腎中心静脈と外側枝、左腎被膜静脈を再確認する(図3右)。正確に左下横隔膜静脈合流部以遠で左副腎静脈外側枝合流部より手前の左副腎中心静脈へカテーテルの先端を挿入し、採血を行なう。このためにマイクロカテーテルを必要とする場合が多い。採血後少量の造影剤でカテーテルの先端位置を再確認する。
- 大腿静脈血または末梢血(あるいは腎静脈より遠位の下大静脈血)の採血を行う。
- 右副腎用カテーテルを用いて、右副腎静脈へカテーテルを挿入する。少量の造影剤で右副腎静脈像を確認し採血を行ない、採血後少量の造影剤でカテーテルの先端位置を確認する(図3左)。
- 右副腎静脈にカテーテルを留置したまま、診断正確度を向上させるために合成ACTH(酢酸テトラコサクチド：コートロシン®) 0.25mgを肘静脈ラインの3方活栓から投与する。

ACTH 刺激後 15 分から 45 分後までに、右副腎静脈、大腿静脈または末梢静脈（あるいは腎静脈より遠位の下大静脈）、左副腎静脈の採血を終了する。

- カテーテル抜去後、穿刺部の圧迫止血を行なう。静脈血栓症予防の処置を行ない 1 時間床上安静とし、穿刺部位の止血を確認し安静解除を行う。

付記：診断正確度を向上させるために ACTH 刺激を行なうことが望ましい。左右同時採血を行なう場合は、左副腎静脈からの採血の後、左副腎静脈用カテーテルも ACTH 負荷後採血終了まで左副腎静脈に留置する。

*21：副腎静脈採血の判定基準

(1) 副腎静脈へのカテーテル挿入の判定

- ① ACTH 刺激後の副腎静脈血中コルチゾール濃度が $200 \mu\text{g/dl}$ 以上 (13, 15)
- ② ACTH 刺激後の副腎静脈血中コルチゾール濃度が下大静脈血中コルチゾール濃度の 5 倍以上

(2) アルドステロン過剰分泌・左右差の判定基準

- ① ACTH 負荷後の副腎静脈血漿アルドステロン濃度が $14,000\text{pg/ml}$ ($1,400\text{ng/dl}$) 以上の場合、その側の副腎からアルドステロン過剰分泌があると判定する（アルドステロン測定値はスパック-S アルドステロンキットで測定した値とする）(13, 15)。両側副腎静脈血漿アルドステロン濃度が $14,000 \text{pg/ml}$ 以上の場合、特発性アルドステロン症が最も可能性が高いが、稀に両側腺腫、グルココルチコイド奏功性アルドステロン症の可能性もある

(13, 15)。なお、各施設の測定法により絶対値の基準が変わるので注意が必要である。

- ② ACTH 刺激後の副腎静脈血中アルドステロン/コルチゾール(A/C)比を左右で算出し、 $\text{lateralized ratio} = (\text{高値側の副腎静脈 A/C 比}) \div (\text{低値側の副腎静脈 A/C 比}) \geq 2.6$ 場合、高値側の片側病変とする (14)。また、典型的な片側病変では、対側の健常副腎におけるアルドステロン産生が抑制されることから、 $\text{contralateral ratio} = (\text{低値側の副腎静脈 A/C 比}) \div (\text{末梢静脈の A/C 比}) < 1$ となる。この方法は、左右の副腎静脈血がカテーテル先端の位置により様々な程度に希釈されることから、左右の副腎静脈血中コルチゾール濃度が等しいと仮定し、コルチゾール濃度で補正することで希釈前のアルドステロン濃度を推定するものである。

注意：判定基準については本邦での報告 (13-15) の成績に基づいた一案を提示した。今後多くの施設での判定基準をもとに再検討されるべき点でもある。従って、上記①②の判定が同一症例で乖離する時は、画像検査などと合わせて総合的に局在診断を判定することとする。

付記：

- 1) グルココルチコイド奏功性アルドステロン症 (GRA) とは、極めて稀な疾患である。原発性アルドステロン症にて常染色体優性遺伝を示す例、小児期発症例、外科的および内科的治療に抵抗する症例等では GRA を考慮する。
- 2) デキサメタゾン抑制試験を行いコルチゾールの自律性分泌が疑われる症例では、

コルチゾール濃度による副腎静脈へのカテーテル挿入の判定は行わず、A/C比による判定基準も用いない。

治療

原発性アルドステロン症は、病型により治療法が異なるため、病型分類が重要である。

(1) 副腎静脈採血で、片側副腎からのアルドステロン過剰分泌が原因と診断された場合は、腹腔鏡下内視鏡的副腎摘出術の適応となる。その方法は、ア) 経腹膜到達法(経腹膜前方到達法、経腹膜側方到達法がある)、並びに、イ) 後腹膜到達法(後腹膜側方到達法と後腹膜後方到達法がある)である(18, 19)。経験を積んだ施設において安全に腹腔鏡による待機手術を受けることが望ましい。日本泌尿器科学会と日本 Endourology and ESWL 学会では泌尿器腹腔鏡技術認定制度を導入しており、技術認定取得者の一覧は学会ホームページにて閲覧可能である(<http://square.umin.ac.jp/jsee/>)。

摘出後は、病理検索で最終診断する。APA と IHA は H.E 染色でともに副腎皮質球状層の過形成が認められるため、APA 特に微細な APA と IHA の鑑別にはステロイド合成酵素の免疫組織染色による診断が重要である。アルドステロン合成酵素の染色には凍結切片が必要となるが、ホルマリン標本で染色可能な 3β

-hydroxysteroid dehydrogenase (3β -HSD) 染色でも診断が可能である(20)。IHA では過形成を生じた副腎皮質球状層ではアルドステロン合成酵素(P450A1do)と 3β -HSD が陽性であるが、APA に随伴する副腎皮質球状層の過形成では

P450A1do と 3β -HSD の発現に減弱が認められる。

(2) 両側からのアルドステロン過剰分泌が原因の場合、または片側性と診断されても手術不能な場合や患者が手術を望まない場合は、内科的治療としてアルドステロン拮抗薬の使用を推奨する。

図 2-2 の付帯事項(専門医療機関向け)

*22: 片側副腎からのアルドステロン過剰分泌が確認された場合は手術適応となる。

*23: 対側副腎病変が否定されている際は、病側副腎全摘を基本とする。病側副腎に腫瘍が存在する場合でも、腫瘍がアルドステロン産生腺腫ではなく、画像診断では確認できない微小なアルドステロン産生腺腫が腫瘍以外の部位に存在する可能性があるため、原則的には腫瘍核出術ではなく全摘とする。

*24: 両側副腎からのアルドステロン過剰分泌が確認された際は、薬物療法が基本となる。

しかし片側副腎に腫瘍像を認め、コルチゾール産生腫瘍の合併或いは、悪性腫瘍を否定できない際は片側副腎切除も考慮する。また、診断時に腫瘍を認めない例も副腎腫瘍の出現を考慮して経時的観察を行う。

*25: 長期予後が確認された薬物療法はないが、スピロラクトン・エプレレノンなどのアルドステロン拮抗薬を中心に、必要に応じて Ca 拮抗薬などの降圧薬を組み合わせる(Ca 拮抗薬によるアルドステロン分泌抑制の報告あり)。

まとめ

原発性アルドステロン症はこれまで考えられていたよりもその頻度は高く、高血圧患者の10%近くが罹患していることが判明した(5-10)。このガイドラインは現時点で入手可能な良質なデータに依拠しており、医師が本疾患を診断して、この疾患の影響を緩和するために有用な治療を行うのに役立つものと考えられる。なお、諸外国からの多数の報告がありこのガイドラインでは引用していない重要論文があるので本疾患に関する総説(21)を参考にする事で、より理解が深まる。

文献

1. Takeda R, et al.: Vascular complications in patients with aldosterone producing adenoma in Japan: Comparative study with essential hypertension. *J Endocrinol Invest* 1995;18:370-73.
2. Nishimura M, et al.: Cardiovascular complications in patients with primary aldosteronism. *Am J Kidney Dis* 1999;33:261-6.
3. Tanabe A, et al.: Left ventricular hypertrophy is more prominent in patients with primary aldosteronism than in patients with other types of secondary hypertension. *Hypertens Res* 1997;20:85-90.
4. Sherwin RP and Conn JW: Present status of pathology of adrenal gland in hypertension. *Am J Surg* 1964;107:136-43.
5. Case detection, diagnosis, and treatment of patients with primary aldosteronism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3266-81.
6. Nishikawa T and Omura M: Clinical characteristics of primary aldosteronism: its prevalence and comparative studies on various causes of primary aldosteronism in Yokohama Roai Hospital. *Biomed Pharmacother* 2000;54(suppl.1):83-85.
7. Omura M, et al.: Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004;27:193-202.
8. 成瀬光栄ほか: PHAS-J 研究班- 国立病院機構(NHO)ネットワークを活用したわが国の高血圧における原発性アルドステロン症の頻度に関する研究(PHAS-J). *日本内分泌学会雑誌* 2009;85:246S.
9. Komiya I, et al.: An abnormal sodium metabolism in Japanese patients with essential hypertension, judged by serum sodium distribution, renal function and renin-aldosterone system. *J Hypertens* 1997;15:65-72.
10. 日本高血圧学会高血圧治療ガイドライン作成委員会. 高血圧治療ガイドライン 2009. ライフサイエンス出版、東京、2009年
11. Hiramatsu K, et al.: A screening test to identify aldosterone-producing adenoma by measuring plasma renin activity: results in hypertensive patients. *Arch Intern Med* 1981;141:1589-93.
12. Tanabe A, et al.: Variability in the

renin/aldosterone profile under random and standardized sampling conditions in primary aldosteronism. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:2489-94.

13. Omura M, et al. : Clinical Characteristics of aldosterone-producing microadenoma, macroadenoma, and idiopathic hyperaldosteronism in 93 patients with primary aldosteronism. Hypertens Res 2006;29:883-9.

14. Satoh F, et al. : Localization of aldosterone-producing adrenocortical adenomas: Significance of adrenal venous sampling. Hypertens Res 2007;30:1083-95.

15. Omura M, et al. : Unique cases of unilateral hyperaldosteronism due to multiple adrenocortical micronodules, which can only be detected by selected adrenal venous sampling. Metabolism 2002;51: 350-5.

16. Nomura K, et al. : Iodomethylnorcholesterol uptake in an aldosteronoma shown by dexamethasone-suppression scintigraphy: relationship to adenoma size and functional activity. J Clin Endocrinol Metab 1990;71:825-30.

17. 名和田新ほか:副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査, in 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10年度研究報告書. 1999. p. 11-55.

18. Ishidoya S, et al. : Laparoscopic partial versus total adrenalectomy for Aldosterone-producing adenoma. J Urol 2005;174:40-43.

19. 副腎腫瘍に対する腹腔鏡下副腎摘除術のガイドライン. Jpn J Endourol. ESWL:2008;21:4.

20. Sasano H Localization of steroidogenic enzymes in adrenal cortex and its disorders. Endocr J 1994;41:471-482.

21. Nishikawa T, Saito J and Omura M : Review Article-Prevalence of primary aldosteronism: Should we screen for primary aldosteronism before treating hypertensive patients with medication? Endocrine J 2007;54:487-95.

編集 : 日本内分泌学会刊行委員会
厚生労働省科学研究費補助事業
難治性疾患克服事業
副腎ホルモン産生異常に関する
調査研究
社団法人 日本内分泌学会

原発性アルドステロン症検討委員会名簿

委員長 : 西川哲男-横浜労災病院内科

委員 大村昌夫-横浜労災病院総合診療部・健康診断部

佐藤文俊-東北大学病院腎・高血圧・内分泌科

柴田洋孝-慶應義塾大学医学部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-東京女子医科大学第二内科

田村尚久-京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科

事務局 齋藤淳-横浜労災病院内分泌・