

## 代謝内科

パブリックコメント：日本内分泌学会評議員より集積

査読者：“副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班“班員

研究代代表者：藤枝憲二（旭川医科大学小児科）、研究分担者：諸橋憲一郎（九州大学大学院医学研究院分子生命科学系機能高分子セクター学）、宮本薫（福井大学医学部生命情報医科学講座分子生体情報学）、柳瀬敏彦（福岡大学医学部内分泌用尿病内科）、長谷川奉延（慶応義塾大学医学部小児科）、田島敏広（北海道大学大学院医学研究科小児科学）、勝又律行（国立生育医療センター研究所小児思春期発育

研究部成長障害研究室）、加藤茂明（東京大学分子生物学研究所核内情報研究分野）、田中廣壽（東京大学医科学研究所先端医療研究センター免疫病態分野）、西川哲男（横浜労災病院内分泌代謝内科）、柴田洋孝（慶応義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科）、笹野公伸（東北大学大学院医学系研究科病理診断学）、宮森勇（福井大学医学部病態制御医学講座内科学（3））、武田仁勇（金沢大学大学院医学系研究科臓器機能制御学）、上芝元（東邦大学医学部内科糖尿病代謝内分泌科）、田村尚久（京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科）、佐藤文俊（東北大学病院腎・高血圧・内分泌科）、向井徳男（旭川医科大学小児科）

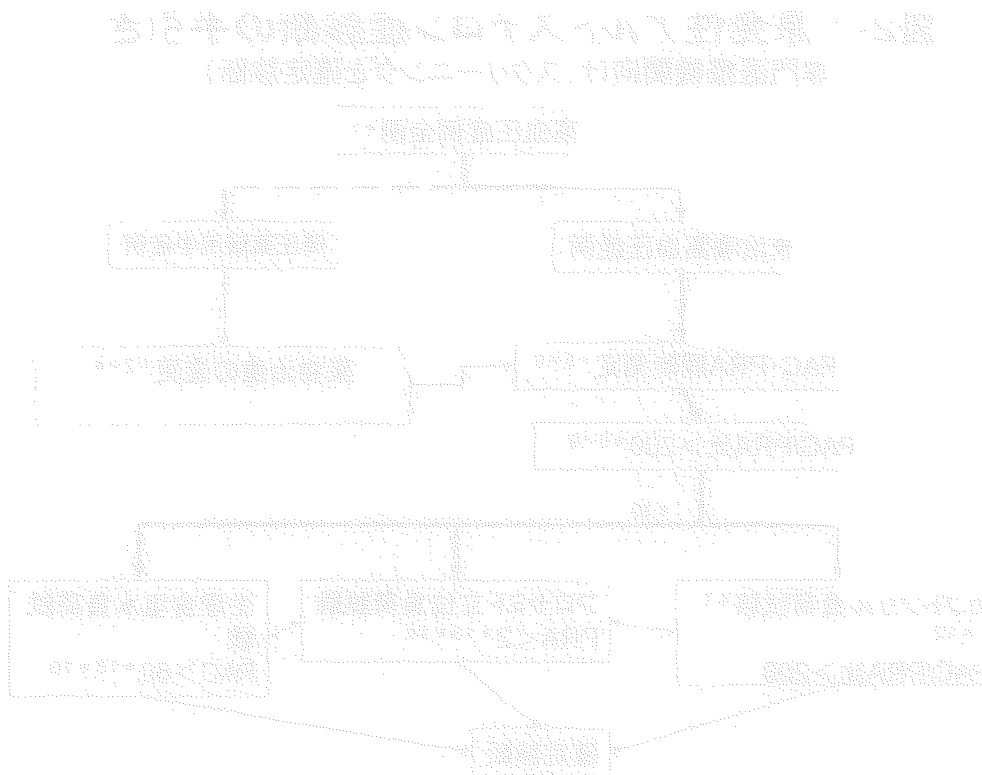


図1.原発性アルドステロン症診断の手引き  
(一般医家向け)

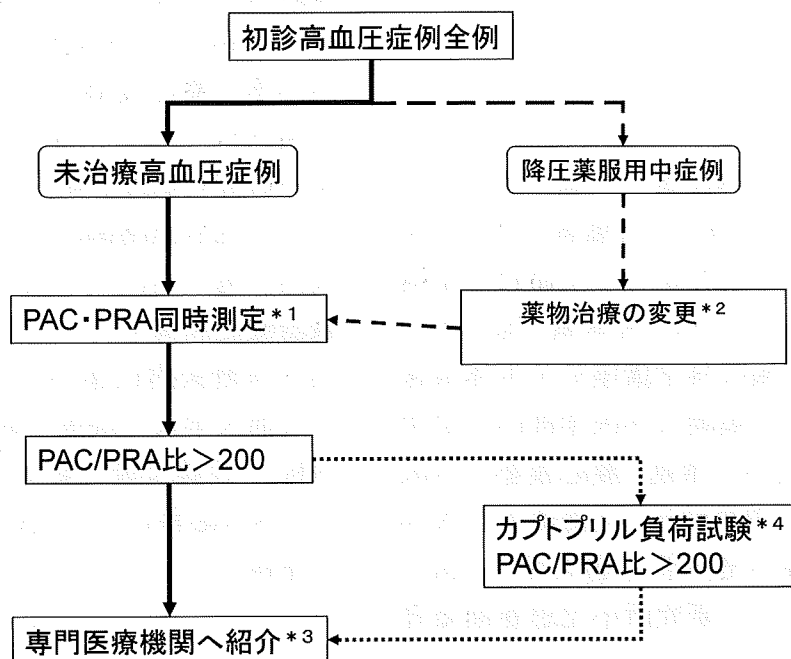


図2-1.原発性アルドステロン症診断の手引き  
(専門医療機関向け:スクリーニングと確定診断)

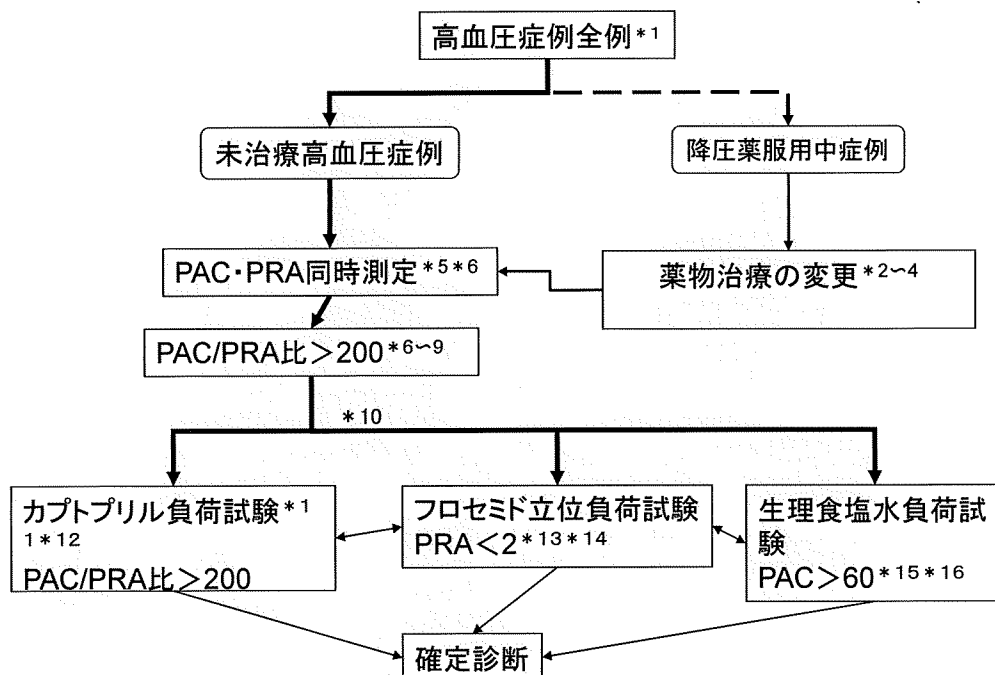


図2-2. 原発性アルドステロン症診断の手引き  
 (専門医療機関向け: 局在診断と治療)

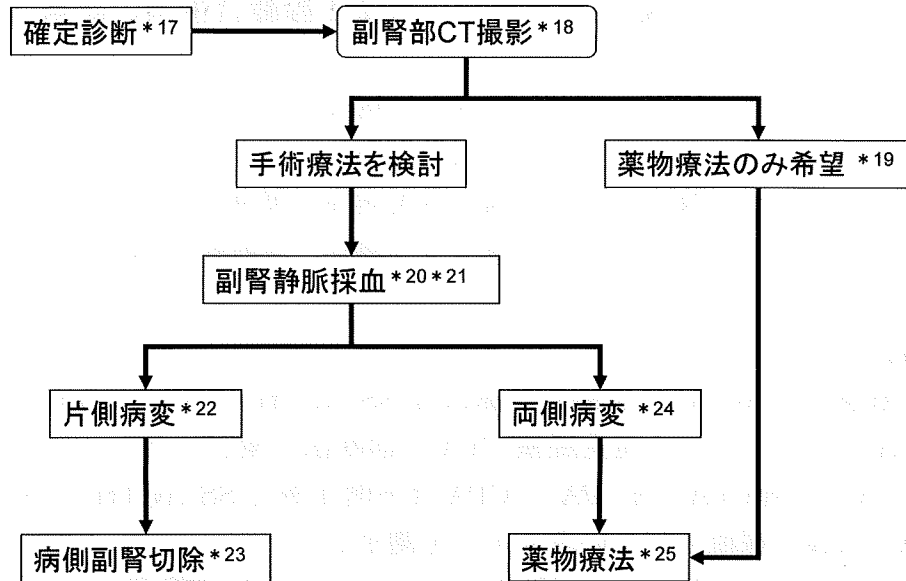
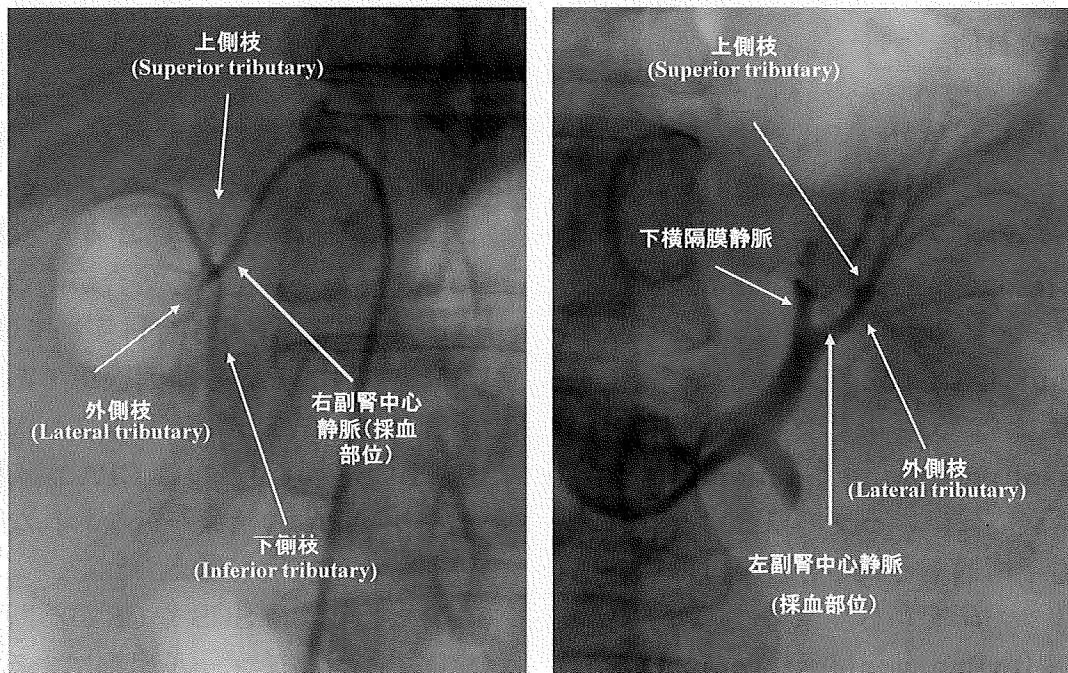


図3. 血管造影による副腎静脈



## 超選択的 ACTH 負荷副腎静脈採血による 原発性アルドステロン症とコルチゾール産生腺腫合併例の診断法の検討

研究分担者 西川 哲男 横浜労災病院 内分泌代謝内科 副院長  
研究協力者 大村 昌夫 横浜労災病院 総合診断部  
牧田 幸三 横浜労災病院 東京北社会保健病院放射線科  
松井 青史 横浜労災病院 放射線 IVR 科

### 【研究要旨】

【目的】超選択的 ACTH 負荷副腎静脈採血(SS-ACTH-AVS)による原発性アルドステロン症(PA)とコルチゾール産生腺腫(CPA)の診断法を検討した。

【方法】PA44、例 CPA3 例、PA と CPA 合併例 4 例で SS-ACTH-AVS を行ない副腎中心静脈と分枝で採血を行ないホルモンを測定した。

結果と考察；副腎中心静脈および静脈分枝での ACTH 刺激後のアルドステロン 1400ng/dl、コルチゾール 380  $\mu$ g/dl をカットオフ値とすることで、PA と CPA の局在診断が可能となった。

【結論】SS-ACTH-AVS を用いた診断により CPA と PA の合併例での両側副腎部分切除による治療の可能性が示唆された。

### A. 研究目的

副腎皮質疾患での手術適応の優先順位は、クッシング症候群(Cushing's syndrome: CS)、ついでアルドステロン産生腺腫(aldoosterone-producing adenoma: APA)であり、サブクリニカルクッシング症候群(subclinical Cushing's syndrome: SCS)の原因となるコルチゾール産生腺腫(cortisol-producing adenoma: CPA)の手術適応にはいつての県会はなく、必ずしも手術適応と成るわけではない。以前の我々の研究から、原発性アルドステロン症(primary aldosteronism: PA)の約10%にCSやSCSの原因となるCPAが合併し、一方CPAの約30%でPAが

合併する。しかもPAとCPAが合併した場合、PAによる高アルドステロン血症やフロセミド立位試験でのレニン抑制、カプトプリル負荷試験でのアルドステロン・レニン比の増加というPA診断のための所見が正常化する場合がある。

このためCPAとPA合併症例ではPAが診断されず、PAの原因疾患であり手術が有効なAPAの治療がなされなかったり、SCSの原因となるCPAが切除対象となりAPAの治療が行なわれないまま残存する可能性も考えられる。

このため我々はSCSやCSが診断された症例で、コルチゾール過剰によるPA診断への影響を受けにくいACTH負荷試験を行ないPAの合併の有無を検討す

ることを提唱してきた。

ACTH 負荷試験を行ない SCS や CS に PA の合併が疑われた場合、PA によるアルドステロン過剰分泌の原因となる病変の局在診断のため副腎静脈採血 (adrenal venous sampling: AVS)を行なうことになる。しかし従来の AVS はアルドステロン過剰分泌の原因副腎が両側性か、片側性であれば右副腎か左副腎かの診断に留まるため、CPA や APA の手術はその腺腫が存在する副腎を全摘することとなる。CPA と APA が同じ副腎に生じた場合は問題ないが CPA と APA が各々異なる副腎に生じた場合、両側副腎を全摘することは医原性副腎不全を招来することとなるため治療法の選択が難しい。

そこで、昨年本研究報告会で報告した超選択的 ACTH 副腎静脈採血 (super-selective ACTH-stimulated adrenal venous sampling; SS-ACTH-AVS)が CPA と APA の合併症例診断法として有用であることが判明したので報告する。

## B. 研究方法

ACTH 負荷試験を行ない ACTH 刺激後のアルドステロン最大反応値 (ng/dl)/同時点でのコルチゾール濃度 ( $\mu$ g/dl)の比が 0.85 以上で PA の有無を診断し、迅速 1mg デキサメサゾン抑制試験で CPA の有無の診断を行なった PA 44 例、CPA 3 例、PA と CPA 合併例 4 例で SS-ACTH-AVS を行なった。SS-ACTH-AVS は先端両側に直径 0.4mm の 3/4 の大きさの側孔を設けた 2.2F マイクロカテーテル (Makita-Omura

Catheter :OM-catheter, コーシンメディカル株式会社製、東京)を用いて行ない、ACTH 刺激後の両側副腎中心静脈と静脈分枝で採血した血液中のアルドステロン(A)をスパック-S アルドステロンキット、コルチゾール(C)をアクセスコルチゾールキットを用いて測定した。(倫理面への配慮)

通常の副腎静脈採血検査と同様に検査にあたり本検査の目的、意義、検査にともなう危険について、また検査結果は個人が特定できない形で公表することを説明し、文書にて承諾を取得した。

## C. 研究結果

特発性アルドステロン症 (idiopathic hyperaldosteronism: IHA)15 例では両側副腎中心静脈および全ての副腎静脈分枝で ACTH 刺激後の A>1400ng/dl であり、APA 29 例では腺腫の存在する副腎中心静脈と腺腫からの血液還流をうける副腎静脈分枝で ACTH 刺激後の A>1400ng/dl であった。一方、PA 44 例での ACTH 刺激後の C は全ての副腎中心静脈と副腎静脈分枝で 380  $\mu$ g/dl 以上の値を示した。

CS 1 例、SCS 2 例では、CPA の存在する副腎の中心静脈と CPA から血液還流を受ける副腎分枝で ACTH 刺激後 C>380  $\mu$ g/dl であったが、CPA の存在しない対側副腎の中心静脈と副腎分枝そして CPA も存在する副腎内の CPA からの血流を受けていない副腎分枝では ACTH 刺激後 C<380  $\mu$ g/dl と抑制が見られた。一方 ACTH 刺激後の A は全ての副腎中心静脈と副腎静脈分枝で 1400ng/dl 以下であった(図 1)。

PA と CPA 合併症例 4 例では、ACTH 刺激後の A は APA の存在する副腎の中心静脈と APA から血液還流をうける副腎静脈分枝で 1400ng/dl 以上の高値を示したが、APA の存在しない側の中心静脈と静脈分枝、そして APA が存在する副腎の APA からの血液還流を受けていない副腎静脈分枝では 1400ng/dl 以下であった (図 2)。

一方 ACTH 刺激後の C は CPA の存在する副腎の中心静脈と CPA から血液還流を受ける静脈分枝では 380  $\mu$ g/dl 以上であったが、CPA の存在しない副腎の中心静脈と副腎分枝、CPA の存在する副腎の CPA から血液還流を受けていない副腎静脈分枝では 380  $\mu$ g/dl 以下の値であった (図 3)。

#### D. 考察

今回の対象症例とした PA48 例中 4 例 (8.3%) で CPA の合併が見られ、以前の我々の報告とほぼ同様の比率であった。今回の検討から SS-ACTH-AVS によるアルドステロン過剰分泌の診断は、通常の ACTH 刺激副腎静脈採血 (ACTH-stimulated adrenal venous sampling: ACTH-AVS) での ACTH 刺激後の中心静脈血中での診断基準と同様に副腎静脈分枝でも ACTH 刺激後 A>1400ng/dl で診断可能であることが判明した。

同様に SS-ACTH-AVS による CPA の診断も通常の ACTH-AVS の中心静脈での診断基準と同様、CPA の存在しない副腎の中心静脈と静脈分枝、そして CPA の存在する副腎内の CPA からの血液還流を受けない副腎静脈分枝で ACTH 刺

激後も C が 380  $\mu$ g/dl 以下に抑制されていることから診断可能と判明した。

そして SS-ACTH-AVS でこの診断基準を用いることで、画像検査で検出されている副腎腫瘍自体からのアルドステロンやコルチゾールの過剰分泌が診断できることから、APA や CPA の治療を従来の副腎全摘ではなく、腫瘍を含めた部分切除で行うことも可能となり、CPA と APA の合併症例の治療では、少なくとも一側副腎で腫瘍を含めた部分切除をおこなうことで正常副腎を温存しながら、両側副腎腫瘍を切除する外科治療の可能性が示唆された。

#### E. 結論

SS-ACTH-AVS を行うことで、APA と CPA 合併例においても APA と CPA の精密な局在診断が可能となり、その結果 APA や CPA を含む副腎の全摘ではなく部分切除を行うことで、両側副腎への外科的治療が可能となると考えられた。

#### F. 健康危険情報

SS-ACTH-AVS による合併症は、通常の副腎静脈採血で知られている穿刺時の痛み、術後の穿刺部の出血以外なかった。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Omura M, Nishikawa T: Adrenal venous sampling is essential for detecting unilateral or bilateral adrenal lesion in primary aldosteronism, Endocrine Journal, 56:

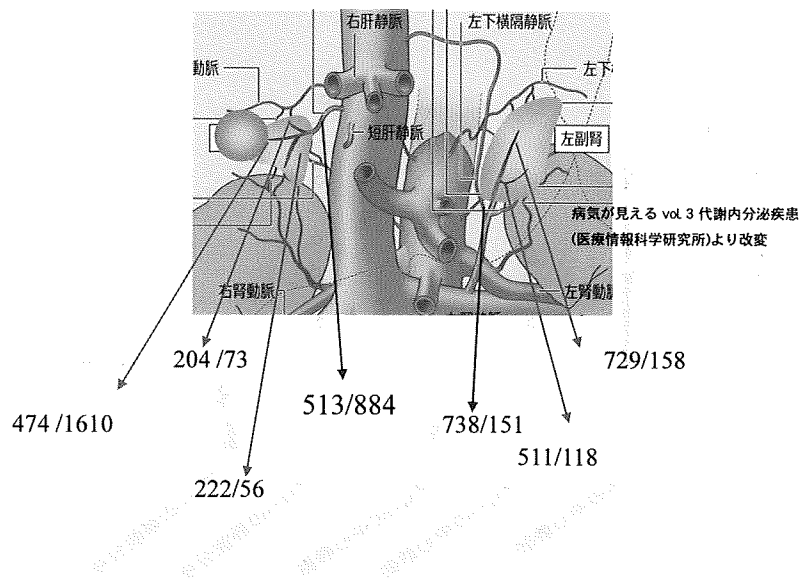


図1.右副腎コルチゾール産生腺腫例での副腎静脈血中アルドステロンおよびコルチゾール濃度

図中の数字は アルドステロン(ng/dl)/ コルチゾール( $\mu$ g/dl)

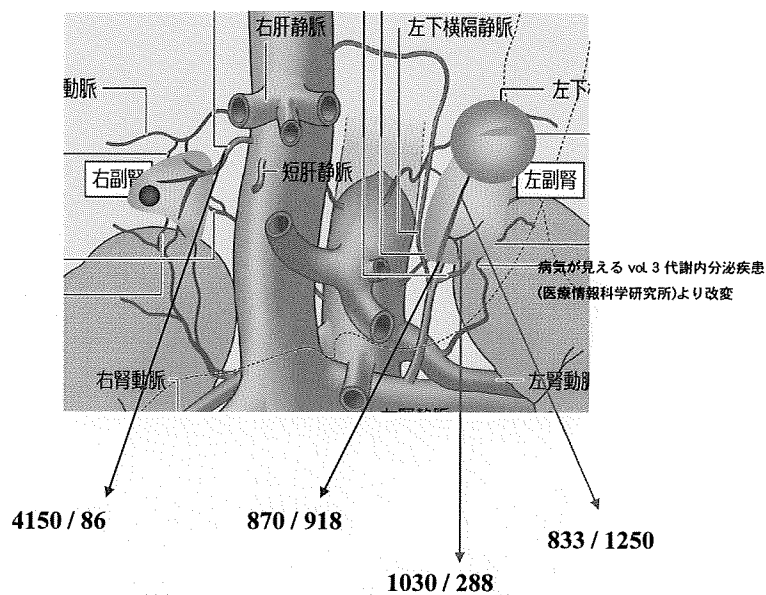


図2.左副腎コルチゾール産生腺腫によるクッシング症候群に右副腎アルドステロン産生微小腺腫腺腫による原発性アルドステロン症の合併が疑われた症例での副腎静脈血中アルドステロンおよびコルチゾール濃度

左副腎腫瘍から血液を受ける上方分枝のコルチゾール過剰分泌が判明し、一方右副腎にはCTで腫瘍像の明らかでないアルドステロン産生微小腺腫が疑われたため、左副腎の腫瘍を含めた部分切除を行いクッシング症候群は治癒した。

図中の数字は アルドステロン(ng/dl)/ コルチゾール( $\mu$ g/dl)

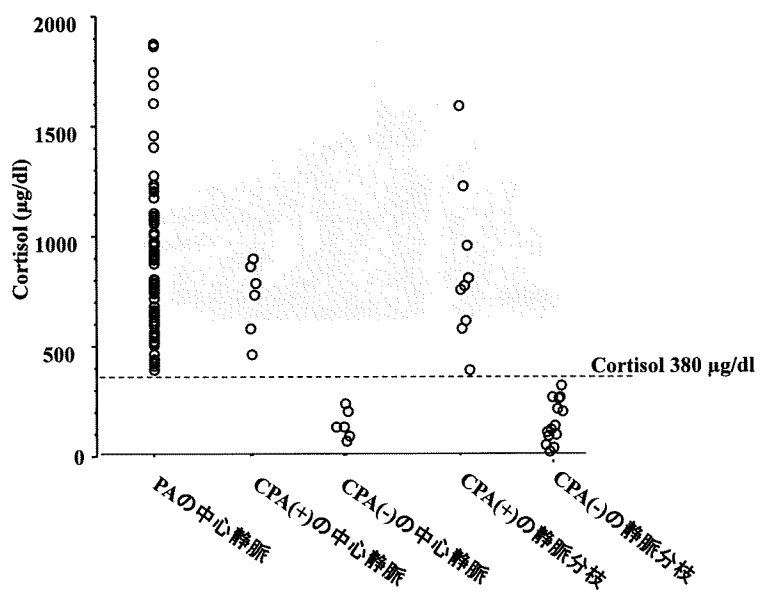


図3.副腎中心静脈および静脈分枝でのコルチゾール濃度  
 PA:原発性アルドステロン症, CPA;コルチゾール産生腺腫



533, 2009

2. 学会発表

1. 大村昌夫、牧田幸三、松澤陽子、齋藤淳、西川哲男: 副腎静脈採血をおこなわずに原発性アルドステロン症の手術適応を決定する診断基準の評価, 第9回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会、大手町サンケイプラザ 2009年2月13日-14日

2. 桂 康洋、大村昌夫、牧田幸三、松澤陽子、齋藤淳、西川哲男: 超選択的 ACTH 負荷副腎静脈採血により診断した左副腎情報領域のアルドステロン産生微小腺腫の1例, 第9回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会、大手町サンケイプラザ, 2009年2月13日-14日

3. 大村昌夫 牧田幸三 萩原充人 西川哲男: 超選択的 ACTH 負荷副腎静脈採血法による新たな原発性アルドステロン症診断法, 第82回日本内分泌学会学術総会, 群馬県 前橋市群馬県民会館、2009年4月23-25日

4. Nishikawa T, Omura M, Makita K, Sasano H: Super-selective ACTH-stimulated adrenal venous sampling can simply differentiate bilateral adrenal hyperplasia from bilateral adenomas in primary aldosteronism. 35<sup>th</sup> International Aldosterone Conference, Washington DC, June 8-9, 2009

5. Omura M, Makita K, Sasano H, Yamaguchi K, Kakuta Y, Hagiwara Y, Nishikawa T: Can we definitely differentiate bilateral adrenal hyperplasia from bilateral adenomas in primary aldosteronism by super-selective ACTH-stimulated

adrenal venous sampling? 19<sup>th</sup> European Meeting on Hypertension, Milan June 12-16 2009

6. 大村昌夫 笹野公伸 西川哲男: 超選択的 ACTH 負荷副腎静脈採血による原発性アルドステロン症の新たな診断法についての検討, 第32回日本高血圧学会総会、大津プリンスホテル、2009年10月1日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

Split-tip micro catheter (OM-catheter) の特許出願を準備中。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 原発性アルドステロン症の全国調査と 肥満合併原発性アルドステロン症の検討

研究分担者 田村 尚久 京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科 講師

### 【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)の頻度を解明し、PAの臨床所見に与える肥満の影響を検討する。【方法】11参加施設が実地医家グループを編成して初診の高血圧患者を登録し、PAのスクリーニング基準を満たす患者に精査を行い、患者情報は京都大学 EBM 研究センターにて管理した。他の内分泌疾患を合併しない PA 患者 36 例について、各検査値と body mass index (BMI) の関係を検討した。

【結果と考察】全国調査は患者登録を継続中である。高いほどアルドステロン産生腺腫(APA)患者で片側副腎摘除後の高血圧治癒率が高いとされる血漿アルドステロン濃度・血漿レニン活性比と尿中アルドステロン排泄量・血漿レニン活性比は、BMI と有意の負相関を示した。APA 患者において片側副腎摘除後に高血圧が治癒したのは、非肥満群 12 例中 10 例、肥満群 4 例中 2 例であった。【結論】肥満を伴う APA 患者では片側副腎摘除で高血圧が治癒しにくい可能性が示唆された。今後の検討が必要である。

### A. 研究目的

従来、高血圧患者の 90%以上が本態性高血圧(EHT)とされ、PA は高血圧患者の 0.3%の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、PA は実地医家の高血圧診療においても無視できない疾患となっている。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(plasma aldosterone concentration: PAC) (pg/ml)/血漿レニン活性(plasma renin activity: 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。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は、実地医家でどこまでの検査を実施すべきかを考える上で重要である。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。

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、EHT 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、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)。これらの報告は、内臓脂肪蓄積がアルドステロンのレニン-アンジオテンシン系からの自律性分泌を引き起こし、PA 様病態が発生する可能性を示唆している。このため、昨年度から PA 症例における、各検査値に対する body mass index (BMI)の影響を検討しているが、本年度もさらに症例数を増やして解析を行った。

## B. 研究方法

### 1. 全国調査

全国 11 施設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。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 JSH2009 に従って高血圧と診断され、かつ本調査への協力に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 > 200 の場合に精査必要と判定し、参加施設は精査と疾患分類を行い EBM センターに報告する。分類判定委員会は、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

今回、2004 年 11 月 1 日以降に当院当科にて入院精査を受け、PA と診断された患者 43 例の内、subclinical Cushing's syndrome (SCS) など他の内分泌疾患の合併のない 36 例について、BMI と各検査パラメーターとの関係を検討した。有意水準は  $p < 0.05$  とした。データは平均値 ± 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 > 200 を満たし、かつ、カプトプリル負荷試験で負荷 60 分後 ARR > 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 > 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、手術的にアルドステロン産生腺腫 (aldosterone-producing adenoma: APA) が確認されたもののみを「APA 群」とし、それ以外は全て「特発性アルドステロン症 (idiopathic hyperaldosteronism: IHA) 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。全国疫学調査に関しては既に、京都大学医学部医の倫理委員会の承認を得ている (疫学研究第 E224 号)。慶応義塾大学、大阪大学以外の参加施設は、既に各施設の倫理委員会承認も得て、患者登録を行っている。PA の検査値に対する肥満の影響の検討についても、京都大学医学部医の倫理委員会の承認を得ている (疫学研究第 E749 号)。

## C. 研究結果

### 1. 全国調査

札幌医科大学、東北大学、東京大学、横浜労災病院、福井大学、奈良県立医科大学、九州大学、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。当初の計画では褐色細胞腫やクッシング症候群も対象としたためにホルモン検査が多く、参加者リクルートが困難であったため、昨年度から PA に限定した調査とした。また、初診時の同意取得が困難であるため、本年度からは初診時に PAC、PRA、血清 K 濃度を参加施設に仮登録し、しばらく患者が通院した後に同意を取得して本登録することとした。本登録リストを仮登録リストと比較す

ることで、PA の疑いが強い患者に偏った登録になっていないことを事後に確認する予定である。現時点では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、患者登録を継続している。

### 2. 肥満の影響

今回検討対象とした PA 患者 43 例の内訳は、APA 群 16 例、APA と SCS の合併 2 例、IHA 群 20 例、IHA と SCS の合併 3 例、IHA と subclinical Cushing's disease (SCD) の合併 1 例、IHA と慢性甲状腺炎の合併 1 例であった (表 1)。スクリーニング基準を満たした患者に占める PA 患者の割合は 67% であった (表 1)。肥満患者 (BMI  $\geq 25$ ) は、APA 群 16 例中 4 例 (25%)、IHA 群 20 例中 8 例 (40%)、EHT 群 20 例中 9 例 (45%) であった (図 1)。APA 群と IHA 群の比較では、有意ではないものの、肥満者の割合が IHA 群で高めであった。

他の内分泌疾患を合併しない PA 患者 36 例 (APA 群 16 例、IHA 群 20 例) において、病型を分けない解析でも、病型を分けた解析でも、PAC、PRA、あるいは尿中アルドステロン排泄量 (U-Aldo) と BMI の間に相関は認められなかった (図 2-4)。一方、ARR と BMI の間には、病型を分けない検討では有意の負相関が認められた (図 5)。また、U-Aldo/PRA 比も、病型を分けない検討では BMI と有意な負相関を示した (図 6)。病型を分けない検討にて、ARR と U-Aldo/PRA 比は、肥満群において非肥満群と比較して有意に低値であった (表 2)。APA 患者において片側副腎摘除後に高血圧が治癒したのは、非肥満群 12 例中 10 例、肥満群 4 例中 2 例であった。

## D. 考察

PA では EHT と比較して、血圧コントロールが同等であっても、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、EHT 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。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。本年度の登録方法の変更が登録患者数の増加につながることを期待される。

PA 患者の各検査値に対する肥満の影響の検討であるが、症例数の増加と、他の内分泌疾患の合併例を除外して解析を行ったことにより、昨年度の報告とは若干異なった結果となっていることをお断りしておく。近年、肥満に関連した PA 様病態の存在が示唆され、PA 患者に占める肥満者の割合も増加しつつある。今回の解析でも、SCS、SCD、橋本病な

ど肥満を生じやすい他の内分泌疾患を合併した患者を除外しても、PA 患者の 32%が肥満者であった。

APA 患者で片側副腎摘除後の高血圧治癒を規定する因子として、U-Aldo/血漿活性型レニン濃度比高値と ARR 高値が挙げられている (Am. J. Hypertens. 21: 742-747, 2008)。今回の検討では、ARR と U-Aldo/PRA 比が肥満群で非肥満群より有意に低かった (表 2)。今回検討した APA 患者において、片側副腎摘除後に高血圧が治癒した割合は、有意ではないものの肥満群で低く、APA 患者に対して片側副腎摘除を行った場合、肥満者では高血圧が残存する危険が大きい可能性が示唆された。その原因としては、肥満に伴う EHT の合併などが考えられるが、今後さらに症例数を増やした検討が必要である。

## 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。

肥満患者では APA に対して片側副腎摘除を行った場合の高血圧の治癒率が低い可能性が示唆された。

## 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：原発性アルドステロン症で手術適応例は全例手術すべきである：Pro、ホルモンと臨床、57: 611-617, 2009.

### 2. 学会発表

1) 田村尚久、曾根正勝、福永康智、小山田尚史、田浦大輔、犬塚 恵、園山拓洋、本間康一郎、中尾一和：当科におけるアルドステロン産生腫瘍診断の現状、第 82 回日本内分泌学会学術総会、前橋、2009 年 4 月 25 日

2) 曾根正勝、小山田尚史、宮下和季、田村尚久、伊藤 裕、中尾一和：虚血脳におけるアルドステロン受容体の役割、第 82 回日本内分泌学会学術総会、前橋、2009 年 4 月 25 日

3) 園山拓洋、田村尚久、曾根正勝、福永康智、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内服下 ACTH 負荷副腎静脈サンプリングの成績、第 82 回日本内分泌学会学術総会、前橋、2009 年 4 月 24 日

4) 田村尚久、曾根正勝、福永康智、田浦大輔、犬塚 恵、園山拓洋、本間康一郎、中尾一和：肥満が原発性アルドステロン症患者のホルモン検査値に与える影響の検討、第 32 回日本高血圧学会総会、大津、2009 年 10 月 3 日

5) 園山拓洋、田村尚久、曾根正勝、福永康智、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内服下 ACTH 負荷副腎

静脈サンプリングの成績、第 32 回日本高血圧学会総会、大津、2009 年 10 月 3 日

6) 田村尚久、曾根正勝、園山拓洋、福永康智、田浦大輔、犬塚 恵、小嶋勝利、本田恭子、中尾一和：原発性アルドステロン症(PA)における各臨床指標の肥満との関連の検討、第 17 回日本ステロイドホルモン学会、福岡、2009 年 11 月 14 日

7) 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、斎藤 淳：原発性アルドステロン症(PA)の診断基準および治療法の検討(その 4)、第 17 回日本ステロイドホルモン学会、福岡、2009 年 11 月 14 日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

特許出願・登録状況は以下のとおりです。

特許出願：なし。

特許登録：なし。

商標登録：なし。

著作権登録：なし。

その他：なし。

特許出願・登録状況は以下のとおりです。

特許出願：なし。

特許登録：なし。

商標登録：なし。

表 1. 血漿アルドステロン濃度-血漿レニン活性比(ARR)

>200 を示した高血圧患者の内訳

病型	症例数	女：男
アルドステロン産生腺腫	16	8：8
アルドステロン産生腺腫＋サブクリニカル Cushing 症候群	2	0：2
特発性アルドステロン症	20	7：13
特発性アルドステロン症＋慢性甲状腺炎	1	1
特発性アルドステロン症＋サブクリニカル Cushing 症候群	3	3：0
特発性アルドステロン症＋サブクリニカル Cushing 病	1	0：1
(サブクリニカル Cushing 症候群)	1	1：0
(本態性高血圧)	20	10：10

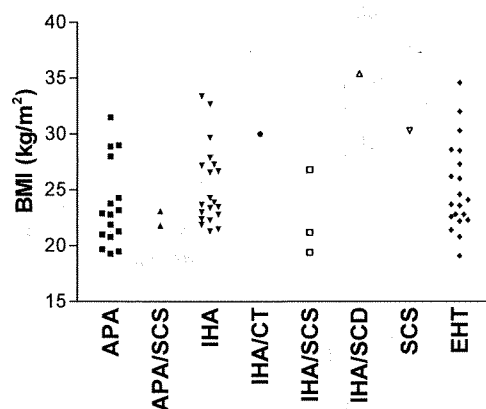


図 1. 病型毎の body mass index (BMI) の分布

APA：アルドステロン産生腺腫、SCS：subclinical Cushing 症候群、IHA：特発性アルドステロン症、CT：慢性甲状腺炎、SCD：subclinical Cushing 病、EHT：本態性高血圧

表 2. 原発性アルドステロン症(PA)患者の病型別、肥満・非肥満別の臨床検査値

患者数	APA 群		IHA 群		肥満群 <sup>†</sup>	非肥満群 <sup>†</sup>
	肥満	非肥満	肥満	非肥満		
	4	12	8	12	12	24
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.6 ± 0.9		25.3 ± 0.8		29.1 ± 1.2	22.3 ± 0.3
	肥満	非肥満	肥満	非肥満		
	29.4 ± 0.7	21.7 ± 0.5	28.9 ± 1.0	22.8 ± 0.3		
PAC (pg/mL)	377 ± 55***		166 ± 16		228 ± 46	220 ± 29
	肥満	非肥満	肥満	非肥満		
	348 ± 114	387 ± 66	168 ± 27	166 ± 21		
PRA (ng/mL/h)	0.3 ± 0.1		0.5 ± 0.1		0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1
	肥満	非肥満	肥満	非肥満		
	0.4 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.5 ± 0.2		
U-Aldo (µg/day)	21.0 ± 2.2**		13.3 ± 1.3		16.3 ± 2.2	14.8 ± 1.7
	肥満	非肥満	肥満	非肥満		
	21.0 ± 4.0	20.6 ± 2.7	14.1 ± 2.5	12.7 ± 1.5		
ARR	2316 ± 443***		589 ± 109		737 ± 254 <sup>#</sup>	1667 ± 337
	肥満	非肥満	肥満	非肥満		
	1227 ± 719	2679 ± 512	492 ± 127	654 ± 162		
U-Aldo/PRA	132 ± 25**		43 ± 8		43 ± 10 <sup>#</sup>	102 ± 19

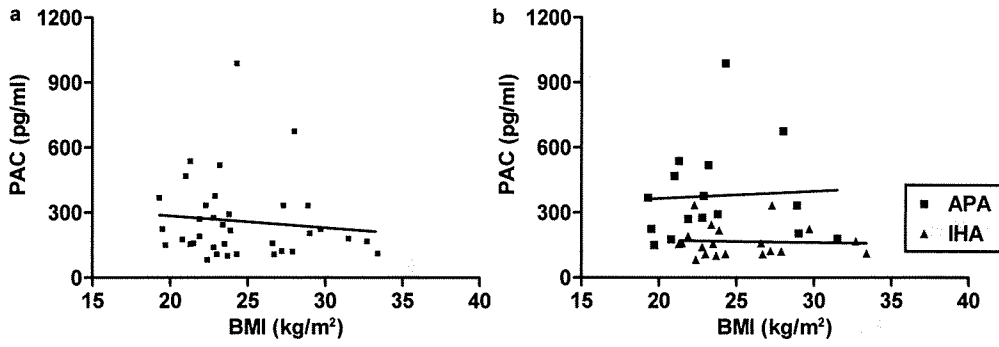


図 2. 血漿アルドステロン濃度(PAC)と body mass index (BMI)の関係。(a)アルドステロン産生腺腫(APA)と特発性アルドステロン症(IHA)を合わせた解析、(b)APA と IHA を分けた解析。

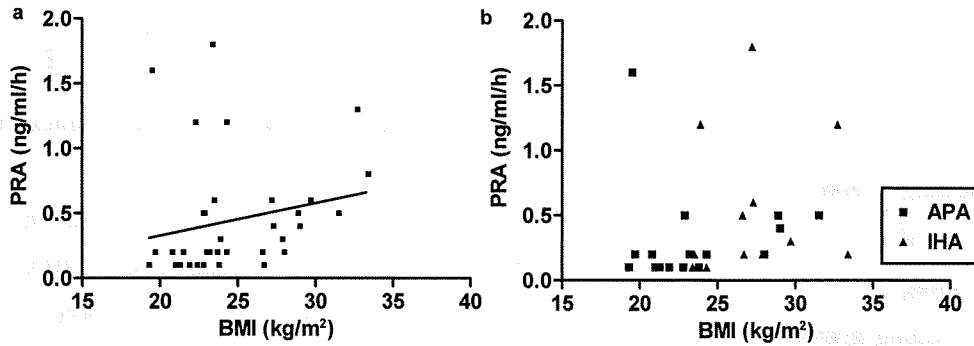


図 3. 血漿レニン活性(PRA)と BMI の関係。(a)APA と IHA を合わせた解析、(b)APA と IHA を分けた解析。

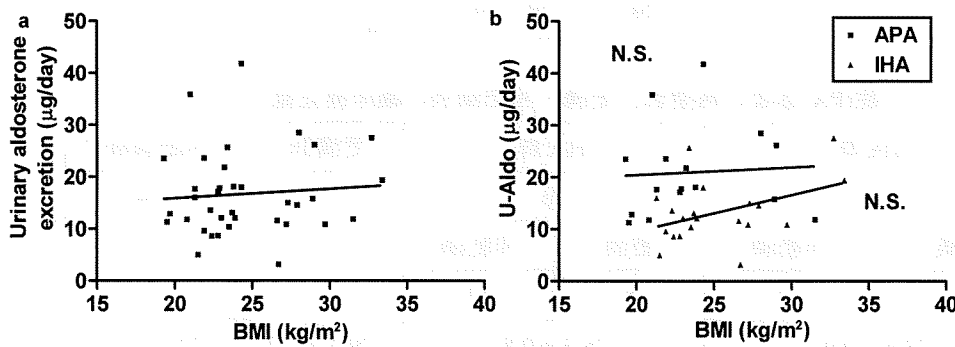


図 4. 尿中アルドステロン排泄量(U-Aldo)と BMI の関係。(a)APA と IHA を合わせた解析、(b)APA と IHA を分けた解析。

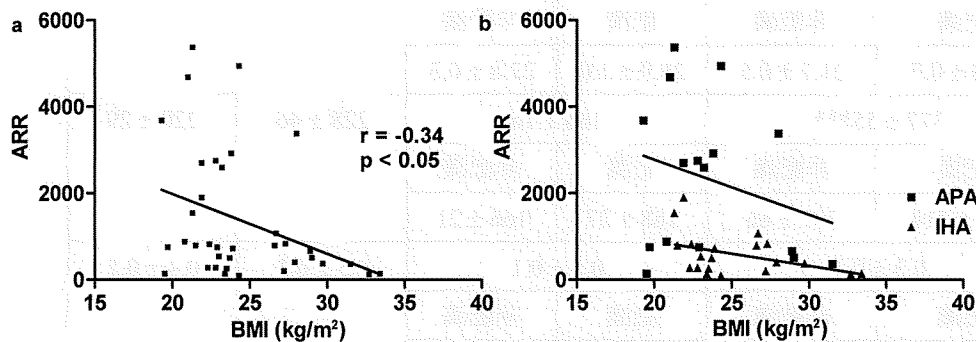


図 5. 血漿アルドステロン濃度/血漿レニン活性比(ARR)と BMI の関係。(a)APA と IHA を合わせた解析、(b)APA と IHA を分けた解析。

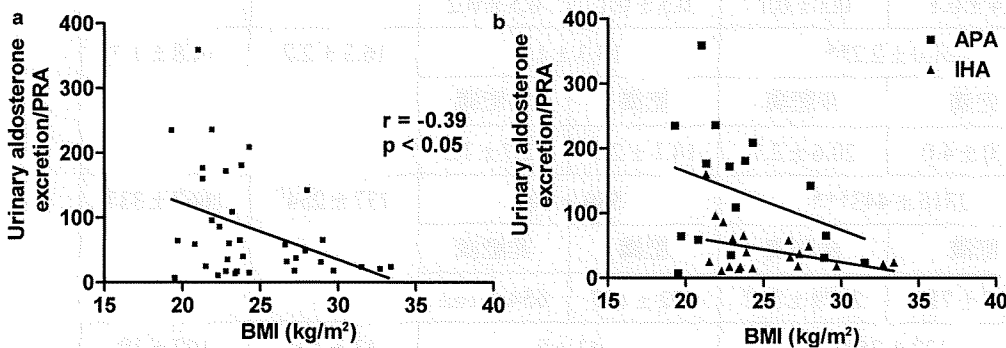


図 6. 尿中アルドステロン排泄量/血漿レニン活性比と BMI の関係。(a)APA と IHA を合わせた解析、(b)APA と IHA を分けた解析。



## 原発性アルドステロン症患者の薬物治療 ：ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬による糖質及び脂質への影響

研究分担者 武田 仁勇 金沢大学大学院臓器機能制御学 内分泌代謝内科 教授  
研究協力者 米田 隆 (同上)  
研究協力者 唐島 成宙 (同上)

### 【研究要旨】

【目的】原発性アルドステロン症患者(PA)における脂質、糖質代謝異常に対するミネラルコルチコイド受容体(MR)拮抗薬の効果を検討した。

【方法】PA30例にMR拮抗薬であるスピロラクトン(SPL)またはエプレレノン(EPL)を投与し、治療前後で血中脂質、糖質、皮下及び内臓脂肪量を検討した。内臓脂肪量はCTをfat scanで解析した。

### 【結果と考察】

MR拮抗薬投与(平均18カ月)により血圧は正常化し、血清カリウムは上昇したが正常範囲内であった。SPL、EPL投与群で差を認めなかった。体重、腹囲、BMI、空腹時血糖、HbA1c、血中脂質、皮下脂肪量には治療により有意の変動が見られなかったは、内臓脂肪量は有意に低下した。PAに見られたMR拮抗薬による内臓脂肪量の減少は心血管系の合併症の進展予防効果に関連する可能性がある。

【結語】MR拮抗薬による内臓脂肪量減少の機序は不明であり、さらなる検討が必要である。

### A. 研究目的

アルドステロン(Aldo)の糖代謝への影響は低カリウム血症による作用以外にaldoのインスリンレセプターに対する直接作用や内臓脂肪における作用、インスリン関連臓器の線維化作用などが考えられる。Campionら<sup>1)</sup>は生理学的濃度のaldoがインスリンレセプターmRNAの発現を減少させ、また結合能力を低下させたと報告している。さらにPA患者の皮下脂肪組織におけるインスリンレセプターの遺伝子

発現や数の減少も報告している。AldoがIRS-1に直接作用しPI-3(phosphatidylinositol-3)kinaseやNO(nitric oxide)を介してGLUT-4(glucose transporter4)における糖の取り込みに関与している可能性も考えられる<sup>2)</sup>。

Aldoと脂質代謝異常に関してはGoodfriendら<sup>3)</sup>が血漿アルドステロンがLDL-Cと強い負の相関があり、TGとは弱い正の相関を認めたと報告している。Bochudら<sup>4)</sup>もメタボリックシンドローム

患者においてアルドステロンと HDL-C の負の相関を報告している。また Fallo ら<sup>5)</sup>EHT に比して PA においては腹囲や TG が高く、HDL コレステロール(HDL-C)が低く、メタボリックシンドロームの合併が多かったと報告している。今回我々は原発性アルドステロン症 (PA) 患者での内臓脂肪量を測定し、ミネラルコルチコイド受容体 (MR) 拮抗薬の治療による血圧、糖質、脂質及び内臓脂肪量及びその影響について検討を行った。

## B. 研究方法

PA30例 (アルドステロン産生腺腫8例、特発性アルドステロン症22例)を対象としてスピロノラクトン投与群(n=11)、エプレレノン投与群(n=19)に分け、投与前後で血圧、eGFR、血漿レニン活性(PRA)、血漿アルドステロン(PAC)、体重、BMI、腹囲、内臓脂肪、皮下脂肪量、空腹時血糖(FPG)、HbA1c、脂質に関して検討した。薬の投与期間は平均18カ月であり、平均1日投与量はスピロノラクトン34mg、エプレレノン66mgであった。内臓脂肪及び皮下脂肪量の測定はCTをFat Scan software (N2 System Corp、大阪)にて解析した。

## C. 結果結果

スピロノラクトン投与群及びエプレレノン投与群の臨床成績を表1に示す。両群間で各項目に関して有意差を認めなかった。図1にスピロノラクトン及びエプレレノン投与による血圧、血清カリウムの変化を示す。抗アルドステロン薬により収縮血圧、拡張期血圧とも有意に低下した( $p<0.01$ )。また血清カリウムは増加したが、正常範囲内であった。2群間で

検討したが薬剤による差異は見られなかった。図2にミネラルコルチコイド受容体拮抗薬による腹囲、皮下脂肪及び内臓脂肪量の影響を示す。スピロノラクトンまたはエプレレノン投与により腹囲、皮下脂肪量には有意の変化が見られなかったが、内臓脂肪量は有意に減少した( $p<0.05$ )。eGFRは投与前 $79 \pm 17$ から $78 \pm 27$ と変動なくPRAは前 $0.3 \pm 0.2$ から $1.3 \pm 0.9$  ng/mL·h、PAC $150 \pm 70$ から $212 \pm 92$  pg/mLと有意に増加した( $p<0.05$ )。治療により体重、腹囲、BMI、皮下脂肪量、FPG、HbA1c、総コレステロール、中性脂肪、HDL コレステロール、LDL コレステロール値には有意の変動がなかった。

## D. 考察

1964年Connにより原発性アルドステロン症(PA)では耐糖能異常(IGT)が多いと初めて報告され、USAでは糖尿病の診断と分類に関する専門委員会が一貫して内分泌性糖尿病の一つにPAを挙げている。Fallo ら<sup>5)</sup>はPAにおいてメタボリックシンドロームの頻度が高く、PAの心血管系の合併症が多いのはこのメタボリックシンドロームが関与しているのかも知れないと推察している。Connを始めとして多くの報告で高アルドステロン(aldo)血症におけるIGTは低カリウム血症によるものと述べられている。利尿薬による降圧治療に関する論文のメタ解析では血清カリウム値と血糖には負の相関が見られたと報告されている<sup>6)</sup>。血清カリウムの低下により膵臓からのインスリン分泌及びインスリンレセプターの機能が低下する。Mosso ら<sup>7)</sup>は低カリウム血症を示さないPA患者において膵β細胞の指標

である HOMA- $\beta$  と血漿 aldosterone 濃度/血漿レニン活性比が負の相関を示したことから PA においては aldosterone が $\beta$ 細胞の機能に関与し糖代謝異常に影響を及ぼしている可能性を報告している。我々のデータからは PA においてミネラルコルチコイド受容体拮抗薬投与により FPG, HbA1c に有意の変動がなく、インスリン抵抗性を含めたさらなる検討が必要である。

Fallo ら<sup>9)</sup>は前述したように EHT に比して PA においては腹囲や TG が高く、HDL コレステロール (HDL-C) が低くメタボリックシンドロームの合併が多かったと報告している。一方 Matrozoza ら<sup>8)</sup>は PA と EHT では TG, HDL-C, LDL-C に差を認めなかったと報告しているが腹囲のデータは報告されていない。我々の検討では TG や HDL-C, LDL-C は差を認めなかったが、腹部 CT スキャンによる内臓脂肪の定量では男性患者 PA においてメタボリックシンドロームが多かった。また PA 患者に抗アルドステロン薬による治療により平均 18 カ月経過観察すると、血中脂質には影響がなかったが、内臓脂肪面積は有意に改善していた。これらの事実は血中の脂質を介さない抗メタボリック作用が抗アルドステロン薬には存在する可能性を示唆している。Hirata ら<sup>9)</sup>はエプレレノン投与により肥満マウスの内臓脂肪における炎症性サイトカインの低下以外に活性酸素種の低下を報告している。エプレレノンは軽度の TG 増加作用を有するとされるが、佐藤ら<sup>10)</sup>は EHT 患者にアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬や Ca 拮抗薬 (CCB) にエプレレノンを追加することにより十分な降圧以外に TG の有意な減少を認めたと報告し、脂質に及ぼす影響に関してはさらに検討が必要である。

## E. 結語

PA においてはミネラルコルチコイド受容体拮抗薬の治療により体重や脂質を介さない内臓脂肪量の減少効果が観察され、今後心血管系の合併症の予防の機序との関連が注目される。

## F. 文献

- Campion J et al. Inhibition by aldosterone of insulin receptor mRNA levels and insulin binding in U-937 human promonocytic cells. *J Steroid Biochem Molec Biol* 70: 211-218, 1999.
- 武田仁勇 アルドステロンと糖代謝異常 Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌、金澤、武谷、関原、山田編 中外医薬社 pp167-170, 2009
- Goodfriend TL et al. Relationships among plasma aldosterone, high-density lipoprotein cholesterol, and insulin in humans. *Hypertension* 25:30-36, 1995
- Bochud M et al. Plasma aldosterone is independently associated with the metabolic syndrome. *Hypertension* 48:239-245, 2006
- Fallo F et al. Prevalence and characteristics of the metabolic syndrome in primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 454-459, 2006
- Zillich AJ et al. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 48: 219 - 224, 2006
- Mosso LM et al. A possible association between primary aldosteronism and a lower  $\beta$ -cell function. *J Hypertens*

25: 2125-2130, 2006

Mantrozova et al. Fasting plasma glucose and serum lipids in patients with primary aldosteronism A controlled cross-sectional study Hypertension 53:605-610, 2009

Hirata A et al. Blockade of mineraslocorticoid receptor reverses

adipocyte dysfunction and insulin resistance in obese mice. Cardiovasc Res. 84:164-172, 2009

Sato A, Fukuda S. Clinical effects of eplerenone, a selective aldosterone blocker, in Japanese patients with essential hypertension. J Hum Hypertens. Doi;10, 1038/jhh.2009.81

表 1. 対象患者の臨床データを示す。

	スピロノラクトン群(n=11)	エプレレノン群(n=19)
年齢(歳)	57 ± 9	50 ± 9
男/女	4/7	10/9
収縮期血圧 (mmHg)	161 ± 19	159 ± 14
拡張期血圧 (mmHg)	101 ± 7	98 ± 9
血清カリウム (mEq/L)	4.1 ± 0.4	3.9 ± 0.5
PRA (ng/mL-h)	0.2 ± 0.1	0.4 ± 0.3
PAC (pg/mL)	128 ± 44	163 ± 79
PAC/PRA	688 ± 511	561 ± 304

PAC, plasma aldosterone concentration

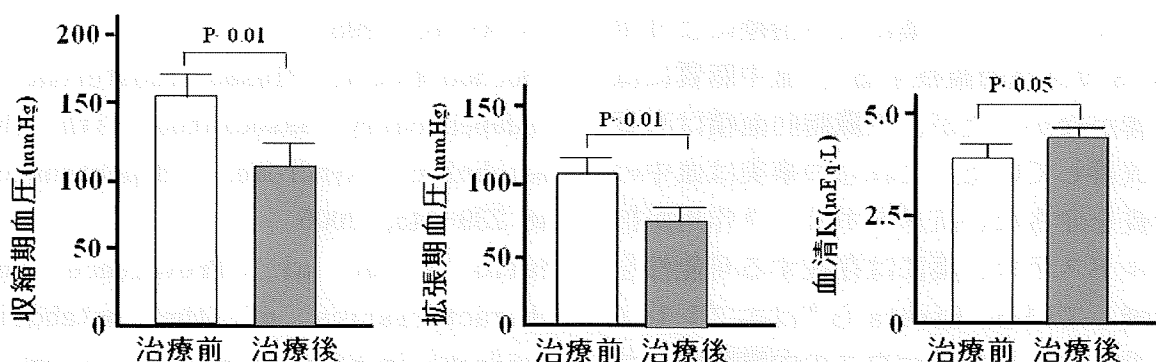


図 1. ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬による血圧及び血清カリウムの影響を示す。スピロノラクトンまたはエプレレノン投与により血圧は有意に低下し、正常化した。血清カリウムは有意に増加したが正常範囲内であった。