

- in Human Adrenocorticotropin-Producing Pituitary Adenoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 95:4003-4011. 2010
10. Yue X, Akahira J, Utsunomiya H, Miki Y, Takahashi N, Niikura H, Ito K, Sasano H, Okamura K, Yaegashi N: Steroid and Xenobiotic Receptor (SXR) as a possible prognostic marker in epithelial ovarian cancer. *Pathol Int.* 60:400-406. 2010
 11. Ikoma A, Saito T, Murata M, Toyoshima H, Nakamura Y, Kawakami M, Sasano H, Ishikawa SE: Bilateral aldosteronoma associated with secondary aldosteronism in a chronic hemodialysis subject. *Intern Med.* 49:1017-1021. 2010
 12. Tamaki K, Sasano H, Ishida T, Miyashita M, Takeda M, Amari M, Tamaki N, Ohuchi N: Comparison of core needle biopsy (CNB) and surgical specimens for accurate preoperative evaluation of ER, PgR and HER2 status of breast cancer patients. *Cancer Sci.* 101:2074-2079. 2010
 13. Sasaki Y, Miki Y, Hirakawa H, Onodera Y, Takagi K, Akahira JI, Honma S, Ishida T, Watanabe M, Sasano H, Suzuki T: Immunolocalization of estrogen-producing and metabolizing enzymes in benign breast disease: Comparison with normal breast and breast carcinoma. *Cancer Sci.* 101:2286-2292. 2010
 14. Suzuki T, Miki Y, Takagi K, Hirakawa H, Moriya T, Ohuchi N, Sasano H: Androgens in human breast carcinoma. *Med Mol Morphol.* 43:75-81. 2010
 15. Terui K, Sakihara S, Kageyama K, Nigawara T, Takayasu S, Matsushashi Y, Kon A, Yamamoto H, Ohyama C, Sasano H, Suda T: A case of adrenocortical oncocytoma occurring with aldosteronoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 95:3597-3598. 2010
 16. Miki Y, Suzuki T, Abe K, Suzuki S, Niikawa H, Iida S, Hata S, Akahira J, Mori K, Evans DB, Kondo T, Yamada-Okabe H, Sasano H: Intratumoral localization of aromatase and interaction between stromal and parenchymal cells in the non-small cell lung carcinoma microenvironment. *Cancer Res.* 70:6659-6669. 2010
 17. Yamada S, Tanimoto A, Wang KY, Ding Y, Guo X, Shimajiri S, Sasano H, Sasaguri Y: Non-functional adrenocortical adenoma: A unique case of combination with myelolipoma and endothelial cysts. *Pathol Res Pract.* 2010 Sep 14. [Epub ahead of print]
 18. Tsujimoto T, Takaichi M, Endo H, Yasuda K, Kishimoto M, Noto H, Gomibuchi H, Yasuda H, Yamamoto-Honda R, Takahashi Y, Kajio H, Sasano H, Noda M: A Patient With Diabetes and Breast Cancer In Whom Virilization Was Caused by a Testosterone-Producing Mature Cystic Teratoma Containing a Brenner Tumor. *Am J Med Sci.* 2010 Oct 4. [Epub ahead of print]
 19. Yiu CC, Chanplakorn N, Chan MS, Loo WT, Chow LW, Toi M, Sasano H: Down-regulation of heat-shock protein 70 (HSP-70) correlated with responsiveness to neoadjuvant aromatase inhibitor therapy in breast cancer patients.

20. Suzuki T, Miki Y, Nakamura Y, Ito K, Sasano H: Steroid sulfatase and estrogen sulfotransferase in human carcinomas. Mol Cell Endocrinol. 2010 Nov 9. [Epub ahead of print]

G. 知的所有権の出願、取得状況

1) 特許取得

特になし

2) 実用新案登録

特になし

3) その他

特になし

図1 3bHSDII、P450c17の発現

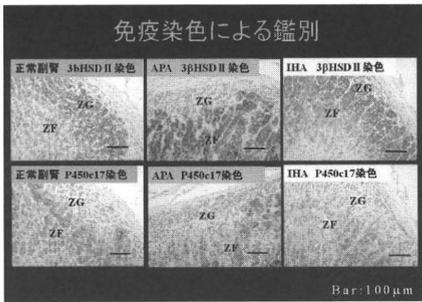


図2 NGFI-Bの発現

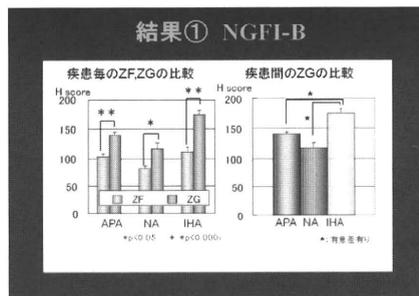
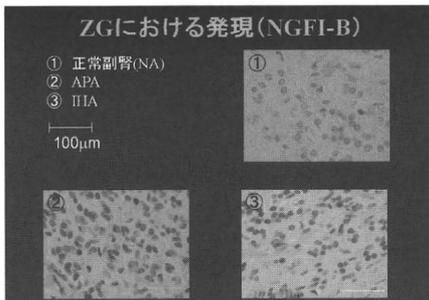


図3 SF-1の発現

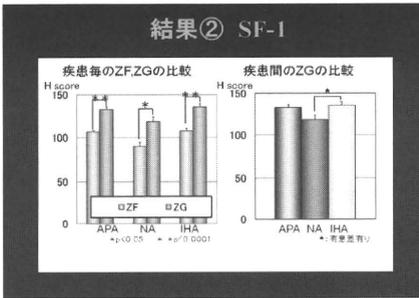
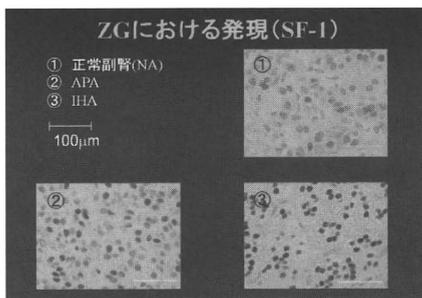


図4 GATA-6の発現

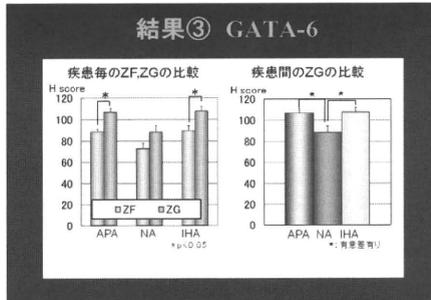
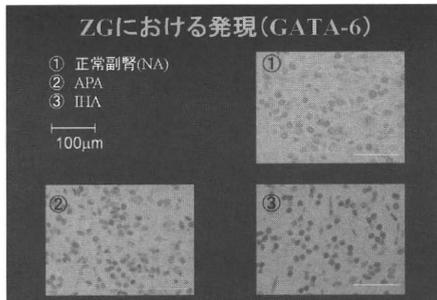
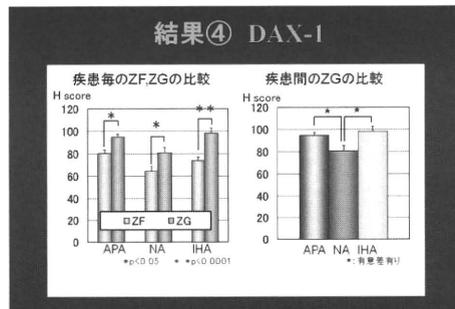
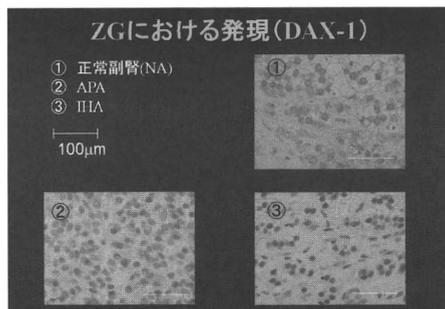


図5 DAX-1の発現



(3) 副腎再生による新しい副腎不全治療法の開発

副腎皮質の再生機構の分子基盤の解明

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】

私どもは、ホルモン補充療法に変わりう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。これまでの研究成果として、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。本年度は幹細胞からステロイド産生細胞への分化誘導における、核内 SF-1 転写複合体の解析を行った。新たな核内複合体抽出法を開発し、SF-1 転写複合体をインタクトな状態で単離精製することに成功した。LC-MS/MS による解析で、30 種あまりに上る SF-1 複合体構成タンパク質を同定した。これらのうち、C/EBP β に注目し、ChIP-on-Chip アッセイなどにより、ステロイドホルモン合成関連遺伝子群の上流では、SF-1 と C/EBP β がともに結合して転写調節に関わっていることを明らかにした。

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。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。本年度は、骨髄間葉系幹細胞からステロイドホルモン産生細胞への分化誘導過程における SF-1 転写複合体の

性質を明らかにすることで、分化誘導メカニズムの解明を目指した。

B. 研究方法

1. ヒト間葉系幹細胞株 hMSC-hTERT-E6/E7 から Flag タグのついた SF-1 を安定的に発現する細胞株を樹立し、核抽出タンパク質からの SF-1 転写複合体の単離精製を行った。従来の核タンパク質抽出法では、複合体の単離が難しいことから、より生理的条件に近い抽出法を開発し、SF-1 転写複合体の分離に成功した。およそ 108 個の細胞から核を分離し、生理的条件に近い抽出条件で核タンパク質の抽出を行った。この抽出条件下で SF-1 複合体が維持されていることをゲル濾過法により確認した。
2. 抽出された SF-1 転写複合体タンパク質を Flag タグを用いた affinity chromatography により精製した。
3. 精製した SF-1 複合体を SDS-PAGE により各複合体構成タンパク質に分離し、銀染色後、

ゲルから抽出した。

4. 出された各複合体構成タンパク質をペプチド断片化し、LC-MSにより解析することで、各複合体構成タンパク質を同定した。

5. 各複合体構成タンパク質と SF-1 との相互作用を、Immuno-precipitation assayにより確認した。さらに、構成タンパク質の一つである C/EBP β と SF-1 との関連をゲノムワイドに ChIP-on-Chipにより解析した。

6. C/EBP β と SF-1 のステロイドホルモン合成関連遺伝子における役割を、StAR、HSD3B2、CYP11A1 遺伝子上流域を用いたレポーターアッセイにより検証した。

C. 研究結果

1. 従来の核タンパク質抽出法はイオン強度が高く、相互に弱く結合した転写複合体は解離してしまうため、複合体としての単離は困難であった。一方、イオン強度を下げると、核タンパク質と DNA とを解離させることができない。私どもは、核タンパク質抽出法として、生理的イオン強度の抽出液に DNA 分解酵素を加えることで、分化誘導した間葉系幹細胞由来のステロイドホルモン産生細胞からインタクトな状態で SF-1 転写複合体を抽出することに成功した。ゲル濾過による解析で、従来の核タンパク質抽出法では SF-1 複合体をほとんど検出できなかったが、新たな抽出法では、2MDa 以上の分子量に相当する SF-1 複合体が検出された。

2. Flag タグを付けた SF-1 を恒常的に発現し、ステロイドホルモン産生細胞へと分化した間葉系幹細胞から、新たな抽出法により核タンパク質を抽出した。Flag タグを用いた affinity chromatography により SF-1 転写複合体を精製し、SDS-PAGE により 30 種類以上の SF-1 転写複合体構成タンパク質を分離した。さらに、それらをペプチド断片化した後 LC-MS で解析することにより同定することに成功した。複合体構成タンパク質には、転写共役因子、DNA 及び RNA 結合タンパク質、リモデリング因子や別の転写因子なども含まれていたが、それらの中から、cAMP 刺激により SF-1 との結合強度

が増加していた C/EBP β に着目した。

3. ChIP-on-Chip によるゲノムワイドな C/EBP β 、SF-1 結合部位およびヒストン H3K4 ジメチル化領域の解析から、SF-1 および C/EBP β が近接して結合しているサイトが多く存在し、それらの領域はヒストン H3K4 ジメチル化領域とよく一致していた。

また、HSD3B2、StAR、CYP11A1 など多くのステロイドホルモン合成関連遺伝子上流に SF-1 および C/EBP β が同時に結合するサイトが存在することが ChIP assay により明らかとなった。

4. さらにレポーターアッセイにより、これらのステロイドホルモン合成関連遺伝子群の転写が、SF-1 と C/EBP β の同時発現により強く活性化されることが明らかとなった。

D. 考察

昨年度は StAR 遺伝子を中心に解析し、StAR 遺伝子の発現誘導には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 histone eviction が生じていることを明らかにした。本年度はさらに、間葉系幹細胞に SF-1 を導入することでステロイドホルモン産生細胞へと分化誘導した際に形成される SF-1 転写複合体の解析を中心に研究を行った。本研究では核タンパク質の新しい抽出法を開発し、インタクトな状態で SF-1 転写複合体を取り出すことに成功した。また抽出物をそのまま続いて affinity chromatography にかけて、精製することで細胞内での状態をそのまま維持した複合体の単離精製に成功した。また、実際の分化誘導が起きている細胞から複合体を単離できることを示せた。

SF-1 複合体には、転写共役因子、DNA 及び RNA 結合タンパク質、リモデリング因子や他の転写因子など、様々なタンパク質が含まれており SF-1 複合体も非常に大きな構造を取っていることが明らかとなった。私どもは、これらの

構成タンパク質のうち、C/EBP β に着目し、ステロイドホルモン合成における役割を検討した。その結果、C/EBP β はSF-1と協調的にステロイドホルモン合成関連遺伝子の転写を活性化していることが示された。

E. 結論

本研究により、骨髄由来の間葉系幹細胞からステロイドホルモン産生細胞へと分化する際、核内でSF-1転写複合体を形成して、ステロイドホルモン合成関連遺伝子群の転写を活性化していることが明らかとなった。さらにゲノムワイドな解析から、これまでに知られていない標的遺伝子の存在も示唆されることから、引き続き検討を行いたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ①Yazawa, T., Kawabe, S., Inaoka, Y., Okada, R., Mizutani, T., Imamichi, Y., Ju, Y., Yamazaki, Y., Usami, Y., Kuribayashi, M., Umezawa, A., Miyamoto, K.: Differentiation of mesenchymal stem cells and embryonic stem cells into steroidogenic cells using steroidogenic factor-1 and liver receptor homolog-1. *Mol. Cell. Endocrinol.* (in press).
- ②Mizutani, T., Yazawa, T., Ju, Y., Imamichi, Y., Uesaka, M., Inaoka, Y., Matsuura, K., Kamiki, Y., Oki, M., Umezawa, A., Miyamoto, K.: Identification of a novel distal control region upstream of the human steroidogenic acute regulatory protein (StAR) gene that participates in SF-1-dependent chromatin architecture. *J. Biol. Chem.* 285(36), 28240-28251, 2010.
- ③Yazawa, 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.* 24(3), 485-496, 2010.

2. 総説

- ①Miyamoto, K., Yazawa, T., Mizutani, T., Imamichi, Y., Kawabe, S., Ju, Y., Umezawa, A.: Stem cell differentiation into steroidogenic cell lineages by NR5A family. *Mol. Cell. Endocrinol.* (in press).
- ②矢澤隆志, 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 の役割. *日本生殖内分泌学会雑誌* 15, 29-34, 2010.

3. 学会発表

- ①Miyamoto, K.: Mechanism of stem cell differentiation into steroidogenic lineage. 14th International Congress of Endocrinology. Kyoto, 2010, 3, 27-30.
- ②Mizutani, 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.
- ③Yazawa, T., Miyamoto, K.: PGC-1alpha regulates progesterone production in ovarian granulosa cells with SF-1 and LRH-1. 14th International Congress of Endocrinology. Kyoto, 2010, 3, 27-30.
- ④Miyamoto, K., Mizutani, T., Yazawa, T.: Stem cell differentiation into steroidogenic cell lineages by NR5A family. XIV Adrenal Cortex Conference and the Keith Parker Memorial Symposium. Adrenal growth and development. San Diego, 2010, 6, 16-18.
- ⑤Yazawa, T., Umezawa, A., Miyamoto, K.: LRH-1 regulates the transcription of steroidogenic enzymes and induces the differentiation of mesenchymal stem cells into steroidogenic cells. XIV Adrenal Cortex

Conference and the Keith Parker Memorial Symposium. San Diego, 2010, 6, 16-18.

⑥Mizutani, T., Yazawa, T., Ju, Y., Uesaka, M., Inaoka, Y., Imamichi, Y., Matsuura, K., Kamiki, Y., Umezawa, A., Miyamoto, K.: Regulation of SF-1-mediated transcription of the human steroidogenic acute regulatory protein gene by chromatin-loop formation. The 92th Annual Meeting & Expo. San Diego, 2010, 6, 19-22.

⑦Yazawa, T., 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. The 92th Annual Meeting & Expo. San Diego, 2010, 6, 19-22.

⑧矢澤隆志, 河邊真也, 稲岡齊彦, 岡田令子, 水谷哲也, 今道力敬, 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アンドロジェンの作用. 日本動物学会第81回大会. 東京, 2010, 9, 23-25.

⑨水谷哲也, 宮本 薫: 卵巣における転写制御とエピジェネティクス. 第55回日本生殖医学会. 卵巣機能に関する基礎研究の進歩. 最近の知見から. 徳島, 2010, 11, 11-12.

⑩矢澤隆志: 卵巣ステロイドホルモン合成に関

連する遺伝子発現調節機構の新知見. 第15回日本生殖内分泌学会学術集会. 卵巣機能調節における新知見. 千里, 2010, 11, 20-21.

⑪矢澤隆志, 稲岡齊彦, 岡田令子, 河邊真也, 水谷哲也, 今道力敬, 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 SF-1 と LRH-1 のコアクチベーターとしてプロジェステロン産生を促進する. 第83回日本生化学会大会・第33回日本分子生物学会年会 BMB2010. 神戸, 2010, 12, 7-10.

⑫宮本 薫: 卵巣: ステロイド・転写調節など. 岡山大学研究開発委員会 第4 ワーキング主催シンポジウム 分野・領域を超えた内分泌学・生殖内分泌学の研究ネットワークへ「少子化社会からの脱却をめざした分子内分泌標的制御とその応用」. 岡山, 2010, 12, 11.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
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

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
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

【研究要旨】

日本内分泌学会および厚生労働省副腎斑会議（藤枝班）の後援と承認を受けて原発性アルドステロン症の診断治療指針の策定を行った。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、一般医家向けと専門医向けにガイドライン作成を開始した。数回の検討委員会を開催した後その原案は平成 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。

A. 研究目的

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。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、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、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。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。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。以上をふまえ本疾患のガイドライン策定を行った。

B. 研究方法

スクリーニング

1. 対象症例

1) 一般医家向けではより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せず、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。

2) 専門医療機関向けでは、高血圧症例全例を対象とした。難治性高血圧、II 度から III 度の高血圧、低 K 血症症例等ばかりでなく、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。

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、ARR > 200 で本疾患をスクリーニングする (11) (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 (renin-angiotensin-aldosterone: RAA) 系に影響する。

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)。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 (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)。

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。なお、これらの検査は原則として専門医療機関で行う。

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 症候群のコルチゾール産生腺腫、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。

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。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 染色と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(3 β -HSD)染色でも診断が可能である。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 (P450Aldo) と 3 β -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 P450Aldo と 3 β -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。

F. 健康危険情報

特に無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Angela M. Leung,1 Hironobu Sasano, Tetsuo Nishikawa, David B. McAneny, and Alan O. Malabanan.: Multiple unilateral adrenal adenomas in a patient with primary hyperaldosteronism. *Endocr Pract.* 14 (1): 76-79, 2008.
- 2) Masao OMURA and Tetsuo NISHIKAWA : Adrenal Venous Sampling (AVS) Is Essential for Detecting Unilateral or Bilateral Adrenal Lesion In Primary Aldosteronism. *Endocrine Journal* 56 (3) :533, 2009.
- 3) Yuzuru Ito, Koichiro Yoshimura, Yoko Matsuzawa, Jun Saito, Hiroko Ito, Hiroshi Furukawa, Kazuhiro Okura, Mutsumu Fukata, Toshio Konishi, and Tetsuo Nishikawa: Successful treatment of a mycotic aortic pseudoaneurysm in a patient with type 2 diabetes mellitus while treating primary aldosteronism with spironolactone *J Atheroscler Thrombosis* 17 : 771-775, 2010
- 4) Tetsuo Nishikawa, Yoko Matsuzawa, Sachiko Suematsu, Jun Saito, Masao Omura, Tomoshige Kino: Effect of atorvastatin on aldosterone production induced by glucose, LDL or angiotensin II in human renal mesangial

cells. *Arzneim. - Forsch* 60 (7) : 445-451, 2010.

5) Tetsuo Nishikawa and Masao Omura: Commentary : Should primary aldosteronism be diagnosed among normotensive subjects during general health check-up and/or at general outpatient clinics ? *Hypertens Res* 21 October;doi:10.1038/hr.2010.202 (advance online publication)

6) Tetsuo Nishikawa, Yoko Matsuzawa, Jun Saito, Masao Omura.: Is it possible to extirpate cardiovascular events in primary aldosteronism after surgical treatment. *Jpn Clinic Med* 2010;1:21-13.

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. March 28-30, 2008, Fukuoka International Congress Center
2. 西川哲男、大村昌夫、齋藤淳: (シンポジウム): 高血圧症患者の5~15%は原発性アルドステロン症? 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
3. 西川哲男: 内分泌学会臨床重要課題 原発性アルドステロン症の診断指針の検討—PA の診断治療ガイドライン策定に向けて— 第81回日本内分泌 2008年5月16日~18日、青森
4. 大村昌夫、齋藤淳、松澤陽子、伊藤浩子、齋藤寿一、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
5. 大村昌夫、左右各々2本の副腎静脈の片側からのホルモン過剰分泌が診断された原発性アルドステロン症とスブクリニカルクッシング症候群の一例. 第81回日本内分泌 2008年5月16

日～18日、青森

6. 大村昌夫 原発性アルドステロン症と他の副腎疾患の頻度と診断上の問題点 クリニカルアワー5、 原発性アルドステロン症：診断と治療の課題 第81回日本内分泌学会学術総会 2008年5月16日～18日、青森

7. 西川哲男、大村昌夫、齋藤淳：(イーブニングセミナー) 原発性アルドステロン症の診療ガイドラインUpdate、第12回日本心血管内分代謝学会 学術総会 熊本2008年11月

8. J. Saito, M. Omura, H. Ito, Y. Matsuzawa, M. Nagata, K. Yamaguchi, T. Nishikawa: Primary aldosteronism causes renal dysfunction-Examination of kidney function before and after surgery. 18th Scientific Meeting European Society of Hypertension & 22nd Scientific Meeting International Society of Hypertension June 14-19, 2008, Berlin, Germany

9. M. Omura, T. Saito, J. Saito, H. Ito, T. Nishikawa: Possible involvement of aldosterone in regulation of adipocytokines in hypertensives with metabolic syndrome during treatment with telmisartan or amlodipine. 18th Scientific Meeting European Society of Hypertension & 22nd Scientific Meeting International Society of Hypertension June 14-19, 2008, Berlin, Germany

10. 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 June 14-19, 2008, Berlin, Germany

11. Masao Omura, Tetsuo Nishikawa: Endocrine hypertension plays a crucial role in inducing resistant hypertension. The 74th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society Grand Prince Hotel Kyoto

March 2010

12. Y. Matsuzawa, J. Saito, H. Ito, M. Omura, T. Nishikawa: Possible involvement of cortisol-induced MR activation in diabetic nephropathy-effect of high glucose on cortisol production in human mesangial cells, The European Association for the Study of Diabetes, 44th Annual Meeting, Rome, Sept., 2008

13. Tetsuo Nishikawa, Masao Omura, Kohzoh Makita, and Hironobu Sasano: Super-selective ACTH-stimulated Adrenal Venous Sampling can Simply Differentiate Bilateral Adrenal Hyperplasia from Bilateral Adenomas in Primary Aldosteronism, 35th INTERNATIONAL ALDOSTERONE CONFERENCE, Washington, DC., June, 2009

14. T. Nishikawa, Y. Matsuzawa, J. Saito, M. Omura, S. Suematsu, T. Kino: High Glucose Induces Cortisol Production in Human Mesangial Cells, THE ENDOCRINE SOCIETY'S 91th Annual Meeting, Washington, DC, June, 2009

15. 西川哲男：共催教育講演、原発性アルドステロン症の最近の話題、第82回日本内分泌学会 学術総会 群馬県民会館、2009年、4月

16. 西川哲男：(シンポジウム)原発性アルドステロン症診療の最前線と放射線科医の役割-副腎ステロイド産生調節機構とその異常、第68回日本医学放射線

学会総会 パシフィコ横浜、2009年4月

17. 木村伯子、齋藤淳、西川哲男、三浦幸男、伊藤貞嘉：(クリニカルアワー)

悪性褐色細胞腫の診断と治療指針：早期診断は可能か 組織スコアリングの現状、第82回日本内分泌学会 学術総会 群馬県民会館、2009年4月

18. 西川哲男：教育講演-見逃されている二次性高血圧-高血圧の10人に一人は原発性アルドステロン症?-第41回日本内科学会九州支部主催 生涯教育講演会、2010年1月

19. 松澤陽子、齋藤 淳、伊藤浩子、大村昌夫、西川哲男：原発性アルドステロン症における糖代謝異常に関する検討、第 53 回 日本糖尿病学会 年次学術集会、2010 年 5 月
20. 堅尾怜子、齋藤 淳、佐久間一基、渡邊隆史、松澤陽子、伊藤浩子、大村昌夫、西川哲男：原発性アルドステロン症 (PA)における結節性甲状腺腫合併頻度の前向き調査、第 10 回 日本内分泌学会 関東甲信越支部 学術集会、2010 年 7 月
21. 渡邊隆史、佐久間一基、齋藤 淳、松澤陽子、大村昌夫、末松佐知子、西川哲男：GLP-1 は、コルチゾール産生腫瘍のステロイド産生調節因子である、第 18 回 日本ステロイドホルモン学会、名古屋、2010 年 11 月
22. 佐久間一基、渡邊隆史、松澤陽子、齋藤 淳、大村昌夫、末松佐知子、西川哲男：摘出副腎組織での steroidogenic enzyme を指標とした原発性アルドステロン症の確定診断法、第 18 回 日本ステロイドホルモン学会、名古屋、2010 年 11 月
23. Takashi Watanabe, Masao Omura, Kohzoh Makita, Yoko Matsuzawa, Tetsuo Nishikawa. Super-selective ACTH-stimulated adrenal venous sampling should be done in patients with primary aldosteronism associated with cortisol-producing adenoma. International Symposium for aldosterone and related Substance in Hypertension. Sendai March 23 and 24, 2010
24. Masao Omura, Kohzoh Makita, Hironobu Sasano, Kunio Yamaguchi, Tetsuo Nishikawa. The Rapid ACTH Test is Useful for Diagnosing Primary Aldosteronism in Hypertensive Patients with Hyporeninemic Hyperaldosteronemia. Sendai March 2010
25. Kazunari Kamiko, Masao Omura, Kohzoh, Makita, Toshikazu Saito, Tetsuo Nishikawa. Unexpectedly high incidence of hyperaldosteronism due to CT-undetectable unilateral adrenal lesion among primary aldosteronism. International Symposium for aldosterone and related Substance in Hypertension Sendai March 23 and 24, 2010
26. Nishikawa T, Omura M, Saito J, Matsuzawa M, Saito T. Prevalence of primary aldosteronism in Japan-unexpectedly high incidence of unilateral CT-undetectable adrenal lesion.. 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010) Kyoto, Japan March 26-30, 2010
27. Watanabe T, Omura M, Makita K, Matsui S, Matsuzawa Y, Nishikawa T. Super-selective ACTH-stimulated adrenal venous sampling: A new diagnostic method for differentiating bilateral aldosterone-producing adenomas from idiopathic hyperaldosteronism. 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010) Kyoto, Japan March 26-30, 2010
28. Omura M, Makita K, Saito T, Nishikawa Tetsuo. Re-evaluation how to screen and confirm primary aldosteronism. 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010) Kyoto, Japan March 26-30, 2010
29. Saito J, Omura M, Katagiri K, Hanyu S, Sasano H, Nishikawa T. A first-reported case of cortisol-producing adenoma, co-existed with thyroid follicular carcinoma inside the adrenal gland. 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010) Kyoto, Japan March 26-30, 2010
30. Mstuzawa Y, Omura M, Saito J, Nishikawa T. Obesity seems to affect prognosis of hypertension in primary aldosteronism after surgical treatment. 14th International Congress of Endocrinology (ICE2010) Kyoto, Japan March 26-30, 2010
31. 大村昌夫 牧田幸三、松井青史、山口邦雄、松澤陽子、齋藤淳、西川哲男：超選択的 ACTH 負荷副腎静脈採血診断による副腎皮質腫瘍性術冠の外科的切除範囲縮小の試み第 107 回日本内

科学会講演会 2010年4月9日～11日 東京
国際フォーラム

31. Masao Omura, Tetsuo Nishikawa, Seishi Matsui, Kohzoh Makita, Hironobu Sasano: Super-selective ACTH-stimulated adrenal venous sampling can differentiate bilateral aldosterone-producing adenomas from idiopathic hyperaldosteronism. The 3rd International Aldosterone Forum in Japan. The Grand Hall, Tokyo, May 15-16, 2010

32. Yoko Matsuzawa, Jun Saito, Masao Omura, Tetsuo Nishikawa. Characteristics of abnormal glucose metabolism in patients with primary aldosteronism. The 3rd International Aldosterone Forum in Japan. The Grand Hall, Tokyo, May 15-16, 2010

33. Omura M, Makita K, Yamaguchi K, Sasano H, Nishikawa T: A new method of super-selective ACTH-stimulated adrenal

venous sampling is revolutionarily useful for treatment of primary aldosteronism. 20th European Meeting on hypertension. Oslo Norway, 2010 6. 18-21

34. 大村昌夫、松澤陽子、齋藤寿一、西川哲男
高血圧患者における肥満とアルドステロン濃度、
血圧についての検討 第31回日本肥満学会
2010年10月1日～2日 前橋テルテルサ。

35. 大村昌夫、松澤陽子、齋藤淳、西川哲男: 原
発性アルドステロン症における臓器障害合併に
及ぼす因子の検討. 第33回日本高血圧学会総
会 2010年10月15日～17日 福岡国際会議
場

H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し。

日本内分泌学会「原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン-2009-」の

原発性アルドステロン症診断基準の当院患者における検討

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】日本内分泌学会「原発性アルドステロン症(PA)の診断治療ガイドライン-2009-」の妥当性を検討した。【方法】当科でPAの入院精査を行った108症例の成績を用いて、スクリーニング基準、確定診断に用いる機能確認試験、局在診断法の有用性を検討した。

【結果と考察】血漿アルドステロン濃度(PAC)/血漿レニン活性比 >200 pg/mL per ng/mL/hを用いたスクリーニングは感度85.1%、特異度64.7%であり、PAC >120 pg/mLの併用は特異度を73.5%に上昇させたが、感度を67.6%まで低下させた。機能確認試験の感度/特異度は、カプトプリル負荷試験80.6%/97.1%、生理食塩水負荷試験71.4%/78.9%、フロセミド立位負荷試験73.3%/94.1%で概ね良好であった。CTで片側副腎腫瘍を認めた症例の7%でPA病変が対側副腎片側性に存在し、CTのみでPA病変の左右局在を決定すべきではないと考えられた。【結論】日本内分泌学会のガイドラインは、スクリーニング基準、機能確認試験の判定基準、局在診断において概ね妥当であると考えられた。

A. 研究目的

昨年度、本研究班班員を中心とする日本内分泌学会原発性アルドステロン症(PA)検討委員会の報告として、「原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン-2009-」（以下、本研究班ガイドライン(GL)と記す）が発表された（論文発表1）。既に発表されている米国内分泌学会のPA診療GL（Funder JW, et al.: J. Clin. Endocrinol. Metab. 93:3266-3281, 2008）と日本高血圧学会の「高血圧治療ガイドライン2009」においては、低カリウム(K)血症を認めるなどのPA高リスク群のみを血漿アルドステロン濃度(PAC)/血漿レニン活性(PRA)比(ARR)基礎値によるスクリーニングの対象としているのに対して、本研究班GLでは高血圧患者全例を対象とし、スクリーニング基準も、米国内分

泌学会のGLではARR基礎値 >30 ng/dL per ng/mL/h (300 pg/mL per ng/mL/h)であるのに対して、日本高血圧学会GLと本研究班GLではARR基礎値 >200 pg/mL per ng/mL/hであるなど相違点が存在する。今回、当科でPAの入院精査を受けた患者の臨床データを用いて、本研究班GLの妥当性を検討した。

B. 研究方法

当院を紹介受診し、外来主治医の判断で2004年11月1日以降に当院当科にてPAの入院精査を行った108症例の臨床データを用いて検討を行った。①病側副腎摘除にて副腎腺腫が認められ術後に高血圧が治癒、②カプトプリル負荷試験、生理食塩水負荷試験、フロセミド立位負荷試験の3つの機能確認試験のうち2つ以上で陽

性、③3つの機能確認試験のうち1つで陽性、かつ、アルドステロン拮抗薬内服で血圧が正常化または降圧薬の減量が可能あるいは副腎静脈サンプリング(AVS)でアルドステロン過剰分泌を確認、のいずれかに該当した場合にPAと診断した。病型分類は、手術にてアルドステロン産生腺腫(APA)が確認されたもののみをAPAとし、それ以外は全て特発性アルドステロン症(IHA)とした。入院2週間前からカルシウム拮抗薬、 α 遮断薬以外の降圧薬を中止し、入院中は高血圧食(塩分7g)とした。カプトプリル負荷試験は午前中にカプトプリル50mgを内服させ臥位安静として、60あるいは90分後の採血でARR >200 pg/mL per ng/mL/hを陽性とした。生理食塩水負荷試験は、午前中に生理食塩水2Lを4時間かけて点滴し、負荷終了時に30分前から臥位安静として採血し、PAC >60 pg/mLを陽性とした。フロセミド立位負荷試験は、午前中にフロセミド40mg静注後、2時間立位を保持させ、その後の坐位採血でPRA <2 ng/mL/hを陽性とした。AVSは前日夜と当日朝の2回カンデサルタン8mgを内服させ、ACTH負荷前のサンプリングの後、合成ACTH(コシントロピン)250 μ gを静注し、引き続きコシントロピンを250 μ g/hで点滴しながら、静注15分後からACTH負荷後のサンプリングを行った。副腎静脈血中コルチゾール(F)濃度で副腎静脈血採取成功の判定を行い(Fの絶対値が負荷前 ≥ 30 μ g/dL、負荷後 ≥ 200 μ g/dL;あるいはFの副腎静脈下大静脈末梢側(IVC)比が負荷前 ≥ 3 、負荷後 ≥ 5)、ACTH負荷後の副腎静脈PAC $\geq 10,000$ pg/mLでアルドステロン過剰分泌とし、PAC/F比の優位側副腎静脈/劣位側副腎静脈比(lateralizing ratio; LR) >3 かつ劣位側副腎静脈/IVC比(contralateral ratio; CR) <1 で片側性過剰分泌とした(論文発表3,5)。デキサメタゾン抑制アドステロール副腎シンチは、デキサメタゾン3mgをアドステロール静注の3日前から10日間内服させ、アドステロール 37 MBqを静注し、6日後にsingle photon emission computed tomography (SPECT)/CTにて撮像した。なお、サブクリニ

カルCushing症候群を合併する症例では、コルチゾールの自律性産生がデキサメタゾンでは抑制できず、アルドステロン産生の左右局在判定が困難であるため、PA病変の局在診断にはシンチを用いなかった。スクリーニング基準と機能確認試験の判定基準の感度と特異度を、Receiver Operating Characteristic (ROC)解析にて検討した。

(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。京都大学医学部医の倫理委員会の承認も得ている。

C. 研究結果

1.患者群

今回の検討に用いた108例の内訳は、APA21例、APAとサブクリニカルCushing症候群の合併8例、APAと慢性甲状腺炎の合併1例、IHA39例、IHAとサブクリニカルCushing症候群の合併4例、IHAとBasedow病の合併1例、本態性高血圧30例、Basedow病3例、慢性甲状腺炎1例であった。108例中74例がPAであった。

2.スクリーニング基準の検討

ARR基礎値によるスクリーニングのROC曲線の曲線下面積(AUC)は0.84であった。本研究班GLに従いARR基礎値 >200 pg/mL per ng/mL/hをスクリーニング基準とした場合、PA症例を検出する感度は85.1%、特異度は64.7%であった。有用性が最高のカットオフはARR >247 で、感度83.8%、特異度73.5%であった(図1)。ARR >200 にPAC >120 pg/mLを併用した場合、特異度は73.5%まで上昇するが、感度が67.6%まで低下した。ARR基礎値でAPA症例を非PA症例から区別する場合、ROC曲線のAUCは0.93であり、ARR >200 では感度93.3%、特異度61.8%、有用性が最高のカットオフはARR >453 で、感度86.7%、特異度82.4%であった。

3.機能確認試験の検討

カプトプリル負荷試験は実施率が 98.1%で、3 つの機能確認試験の中で最も高率であった。ROC 曲線の AUC も 60 分後 ARR にて 0.92、90 分後 ARR にて 0.91 と良好だった。本研究班 GL に従い負荷 60 分後 ARR > 200 をカットオフとした場合、感度 77.8%、特異度 97.1%であり、有用性が最高のカットオフは ARR > 140 で感度 84.3%、特異度 85.3%であった(図 2)。APA 症例を非 PA 症例から区別する場合、60 分後 ARR の ROC 曲線 AUC は 0.93 で、有用性が最高のカットオフは ARR > 239 で感度 86.7%、特異度 97.1%であった。

生理食塩水負荷試験は実施率 56.5%で、ROC 曲線の AUC は 0.82 であった。本研究班 GL に従い負荷後 PAC > 60 pg/mL をカットオフとした場合、感度 71.4%、特異度 83.3%であり、有用性が最高のカットオフは PAC > 66.5 pg/mL で感度 71.4%、特異度 88.9%であった(図 3)。APA 症例を非 PA 症例から区別する場合、ROC 曲線の AUC は 0.97 で、有用性が最高のカットオフは PAC > 79 pg/mL で感度 92.9%、特異度 94.4%であった。

フロセミド立位負荷試験は実施率 43.5%で、ROC 曲線 AUC は 0.89 であった。有用性が最高のカットオフは PRA < 1.9 ng/mL/h で、本研究班 GL のカットオフである PRA < 2 ng/mL/h とほぼ一致していて、感度 73.3%、特異度 94.1%であった(図 4)。APA 症例を非 PA 症例から区別する場合、ROC 曲線の AUC は 1.00 であり、カットオフを PRA < 1.4 ng/mL/h とすると、感度、特異度ともに 100%であった。

4.局在診断

AVS と上腹部 CT が施行された症例は 60 例あり、47%で AVS により決定したアルドステロン過剰分泌の左右局在と CT で検出された副腎腺腫の左右局在が一致していたが、3%で左右逆であった(表 1)。AVS とデキサメタゾン抑制アドステロール副腎シンチが施行された症例は 25 例あり、48%で両者によるアルドステロン過剰分泌の左右局在の判定が一致し、4%で左右逆であった(表 1)。一方、APA で手術を行った症例で、CT、シンチ、AVS による PA 病

変の左右局在判定と手術により確定した左右局在の一致率は、75~79%でほぼ同等であったが、左右副腎静脈ともに成功した症例に限れば、AVS の一致率が 91%と高かった(表 2)。手術で確認した PA 病変の左右局在(以下、「実際の局在」と左右逆の判定となった症例は、シンチと AVS では認められなかったが、CT では 7%が左右逆であった(表 2)。なお、AVS 不成功の 5 例のうち 4 例では片側の副腎静脈血採取には成功していて、シンチで片側性アルドステロン過剰産生が認められ、それとは反対側の副腎に AVS でアルドステロン過剰分泌が認められないことで、左右局在の診断を行っていた。

実際の局在と AVS で判定した左右局在の一致不一致を、ACTH 負荷前と負荷後に分けて検討したところ、両側副腎静脈血採取の成功率と左右局在の一致率が ACTH 負荷後で高かった(表 3)。ACTH 負荷後の AVS での判定と実際の局在が、一方が片側性で他方が両側性であった症例が 4 例認められた(表 2)。その内訳は、両側性病変であって AVS による判定が ACTH 負荷前では両側性だが ACTH 負荷後では片側性であり、シンチでの判定は両側性であった症例が 1 例、両側性病変であって AVS による判定が ACTH 負荷前後ともに片側性であった症例が 1 例(ACTH 負荷前の AVS での判定と実際の局在が、一方が片側性で他方が両側性であった 1 例と同一症例、両側副腎性のサブクリニカル Cushing 症候群を合併)、片側性病変であったが、ACTH 負荷前後とも AVS で LR > 3 かつ CR < 1 は満たしながらも、劣位側副腎静脈 PAC が負荷前 3,990 pg/mL、負荷後 40,300 pg/mL で両側性と判断した症例が 1 例(PA 病変と同側のサブクリニカル Cushing 症候群を合併)、片側性骨髄脂肪腫で AVS では ACTH 負荷前後ともに両側性であったが、腫瘍側副腎摘除にて PA が治癒し片側性病変と判定した症例が 1 例(シンチで両側とも陰性)であった。

D. 考察

ARR 基礎値によるスクリーニングに関しては、多くの症例が PRA < 1 ng/mL/h かつ PAC >

100 pg/mL や、低 K 血症と副腎腫瘍の存在など、別の根拠で入院精査を行っていて、診断にあたって ARR 基礎値は考慮していないため、ROC 解析に問題ないと考えられる。機能確認試験については、診断基準に今回検討した試験が含まれているため、有用性を過大評価している危険性があるが、APA の診断は AVS と病理所見で行っているため、APA 症例と非 PA 症例の区別における有用性の評価には問題はないと考えられる。

ARR > 200 によるスクリーニングは感度、特異度共に良好であった。PAC 絶対値の併用よりも、> 247 を ARR のカットオフとする方が有用と考えられる。機能確認試験については、カプトプリル負荷試験の有用性が最も高く、フロセמיד立位負荷試験、生理食塩水負荷試験の順に続いた。本研究班 GL の判定基準の特異度は、カプトプリル負荷試験 97.1%、フロセמיד立位負荷試験 94.1%、生理食塩水負荷試験 83.3% と高く、特にカプトプリル負荷試験あるいはフロセמיד立位負荷試験で陽性の場合、それだけで PA の診断を行っても差し支えないのではないかと考えられる。

局在診断については、CT のみでの局在診断は避けるべきだと考えられる。デキサメタゾン抑制アドステロール副腎シンチは、SPECT/CT で撮影する限り AVS と遜色ない診断能力を示したが、通常のプラナー像のみでの撮影の場合の診断能力は、今回の検討では不明である。AVS は成功率向上のために ACTH 負荷を併用すべきであるが、ACTH 負荷後に判定が困難になる症例も存在するため、ACTH 負荷前と負荷後の両方のデータを得る方が安全と考えられる。

E. 結論

日本内分泌学会「原発性アルドステロン症(PA)の診断治療ガイドライン-2009-」はスクリーニング基準、機能確認試験の判定基準、局在診断において概ね妥当であると考えられた。

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) 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の診断治療ガイドライン-2009-、日本内分泌学会雑誌、86 Suppl:1-19、2010。

2) 田村尚久、中尾一和：偽アルドステロン症、成瀬光栄、平田結喜緒、楽木宏実編：内分泌性高血圧診療マニュアル、診断と治療社、東京、2010、pp.152-155。

3) 田村尚久、曾根正勝：副腎静脈サンプリング各施設の実際 京都大学内分泌代謝内科、成瀬光栄、平田結喜緒編：原発性アルドステロン症診療マニュアル 改訂第 2 版、診断と治療社、東京、2010、p109。

4) 田村尚久：米国内分泌学会ガイドライン、成瀬光栄、平田結喜緒編：原発性アルドステロン症診療マニュアル 改訂第 2 版、診断と治療社、東京、2010、pp204-205。

5) 田村尚久、曾根正勝：京都大学内分泌代謝内科における診療手順、成瀬光栄、平田結喜緒編：原発性アルドステロン症診療マニュアル 改訂第 2 版、診断と治療社、東京、2010、pp224-225。

6) 田村尚久、中尾一和：高血圧が主体のメタボリックシンドロームの薬物療法 アルドステロン拮抗薬、レニン阻害薬、中尾一和編：メタボリックシンドローム 第 2 版、日本臨床社、大阪、2010、pp592-596。

2. 学会発表

1) 田村尚久：Pros の立場から、ミニシンポジウム『内分泌疾患の controversy—原発性アルドステロン症の診断と治療』～Pros と Cons からガイドラインを見る～、第 11 回日本内分泌学会近畿支部学術集会、大津、2010 年 10 月 30 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

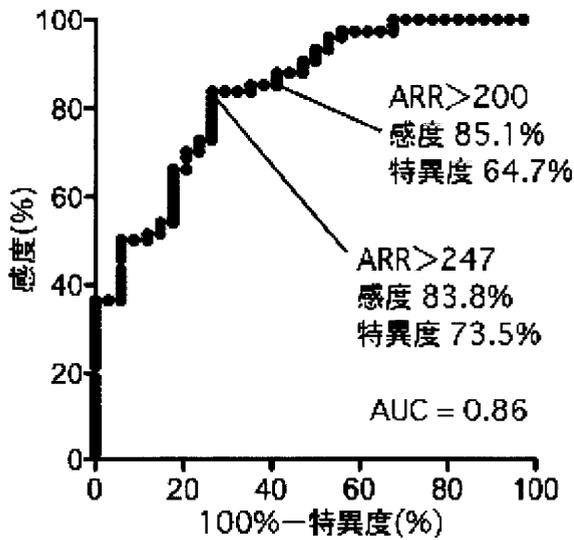


図 1. アルドステロン-レニン比 (ARR) による原発性アルドステロン症 (PA) スクリーニングの ROC 解析。
PA 74 症例、非 PA 34 症例。

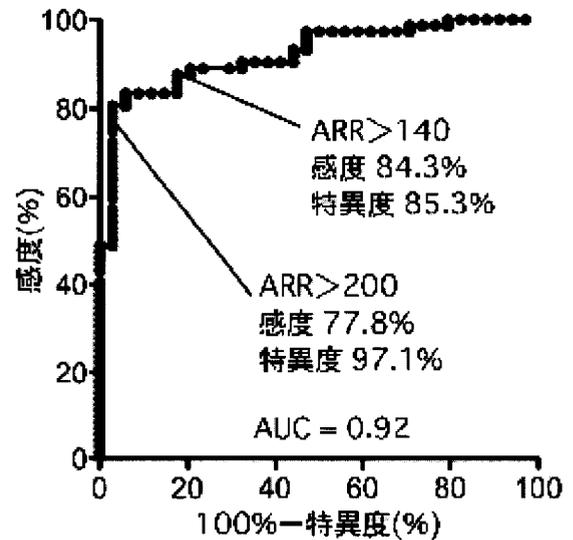


図 2. カプトプリル負荷試験による原発性アルドステロン症 (PA) 診断の ROC 解析。
負荷 60 分後のアルドステロン-レニン比 (ARR) の診断能力を検討した。
PA 72 症例、非 PA 34 症例。
AUC : ROC 曲線の曲線下面積。

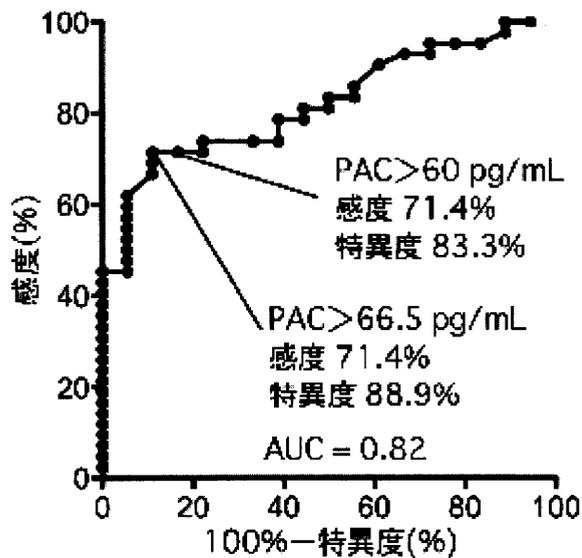


図 3. 生理食塩水負荷試験による原発性アルドステロン症 (PA) 診断の ROC 解析。
負荷後の血漿アルドステロン濃度 (PAC) の診断能力を検討した。
PA 42 症例、非 PA 19 症例。
AUC : ROC 曲線の曲線下面積。

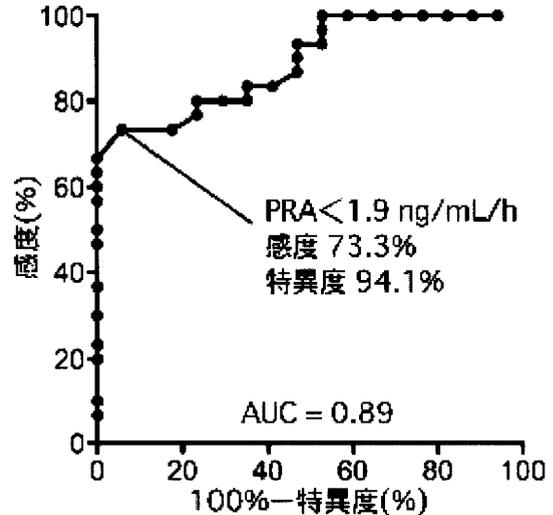


図 4. フロセミド立位負荷試験による原発性アルドステロン症 (PA) 診断の ROC 解析。
負荷後の血漿レニン活性 (PRA) の診断能力を検討した。
PA 30 症例、非 PA 17 症例。
AUC : ROC 曲線の曲線下面積。