

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班による褐色細胞腫の疫学調査

研究分担者 成瀬 光栄

国立病院機構 京都医療センター 内分泌代謝高血圧研究部 部長

【研究要旨】

褐色細胞腫は早期診断と治療が不可欠な難治性内分泌疾患である。副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班の全国疫学調査の一環として調査された褐色細胞腫につき解析した。その結果、褐色細胞腫は無症候性が多く、高血圧も発作型が多いことから、早期診断が困難で、その可能性を考慮した日常診療が必須であると考えられた。また機能診断法と手術方法は施設毎で差を認めることから、今後、標準的診療の普及と長期にわたる追跡調査が必要である。

A. 研究目的

褐色細胞腫は副腎髄質、傍神経節などに存在するクロム親和性細胞から発生するカテコールアミン産生腫瘍である。手術時点での良性・悪性の鑑別が困難であること、悪性例の治療法が未確立なことから、早期診断法、有効な治療法の確立が急務である。

本研究では当研究班で実施された全国疫学調査の中から、褐色細胞腫に関する調査結果を解析した。

B. 研究方法

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班により「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル(第2版)」に準拠して実施された全国疫学調査結果に基づき臨床的特徴を解析した。

C. 研究結果

調査対象期間に計 284 例の褐色細胞腫が報告された。男 48%、女 52%で男女差なく、平均年齢は 51.5 歳、治療前の血圧は 145 ± 33 mmHg/ 84 ± 19 mmHg であった。臨床病型は

60%が無症候性、40%が症候性で、症候性の55%が発作性高血圧、45%が持続性高血圧を示した(図1 a, b)。

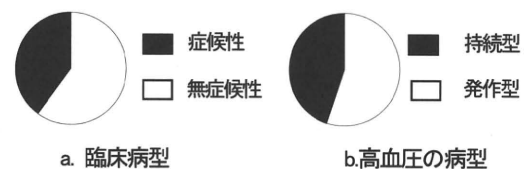


図1 臨床病型と高血圧の病型

高血圧発作の頻度は、毎日1回以上が24%、毎週1回以上が40%、毎月1回以上が32%、年1回以上が4%であった。検査所見では高血糖を32%、血漿レニン活性増加を19%に認めた。診断のための各種負荷試験は多くの例では実施の有無が不明であったが、実施の報告があった例においてレジチーン試験は48% (10/21例)、クロニジン試験は60% (6/10例)、グルカゴン試験は20% (2/10例)で陽性であった。画像検査ではCTは99%、MRIは96%、エコーは92%、MIBGシンチグラフィは90%、FDG-PETは57%が陽性であった(図2)。

病変部位は91%が副腎性、9%が副腎外であった。良性は94%、悪性は6%、悪性での転移部位は肝臓と骨に多く見られた。全体の98%で腫瘍摘出術が施行され、その64%が内視鏡下手術、36%が開腹術であった。

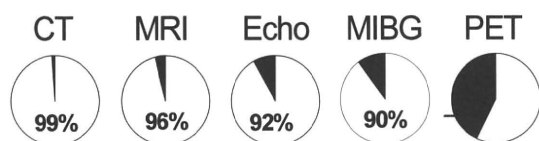


図2 画像検査の陽性率

D. 考察

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班による全国調査の中から、褐色細胞腫の報告を解析した。その結果、多くが無症候性で、高血圧を認めても発作性が多くかつ発作の頻度も極めて多様であることが示された。即ち、褐色細胞腫は見逃されやすく、偶然に発見される可能性が高いことを示唆しており、日常診療において常に念頭に置く必要がある。また最近では危険性の点から実施されなくなっている誘発試験が実施されていること、手術術式として開腹手術が少なからず実施されている実態が明らかになった。褐色細胞腫は高血圧クレーゼの原因となることから、早期発見と適正な診断のための標準的診療指針の普及が必要であると考えられた。

E. 結論

褐色細胞腫は無症候性、発作性高血圧が多いことから、早期診断のための啓発活動が必要である。また診断のための誘発試験や手術術式と予後との関係につき今後さらに追跡調査が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 成瀬光栄、立木美香、田辺晶代.<特集>内科疾患の診断基準・病型分類・重症度「褐色細胞腫」.内科 2010;105(6):1558-6.
- 成瀬光栄.悪性褐色細胞腫.2010;内分泌・糖

尿病内科学.森 昌朋編.

3. ○成瀬光栄、立木美香、中尾佳奈子、難波多挙、玉那覇民子、田辺晶代.褐色細胞腫の薬物治療.最新医学.2010;65(9):110-5.

4. ○成瀬光栄、立木美香、田辺晶代.褐色細胞腫診療と研究の現状と課題. 内分泌・糖尿病・代謝内科 2010;30(2):200-7

5. ○成瀬光栄.難病治療の現状と将来展望. Vita.2009;26(4):1-2.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 実用新案登録(平成 21 年 12 月共同考案者として出願)(第 3158079 号)『輸液遮光具』:主に抗がん剤ダカルバジンの光劣化を防止するための遮光具に関する考案

. その他 特になし

先天性副腎酵素欠損症、先天性副腎低形成症の全国における実態調査

藤枝憲二、梶野浩樹、棚橋祐典、鈴木滋
旭川医科大学小児科

向井徳男
旭川厚生病院小児科

【研究要旨】

先天性副腎酵素欠損症ならびに先天性副腎低形成症は副腎ホルモン産生異常症の中でも稀な疾患である。その全国疫学調査は、平成9年以来行われておらず、その間、新生児マススクリーニング（MS）開始後のデータ蓄積や新たな原因遺伝子同定が進み、今回改めて、副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班の全国疫学調査の一環として調査された両疾患につき解析した。その結果、先天性副腎酵素欠損症の原因として、P450 オキシドレダクターゼ欠損症が21 水酸化酵素欠損症、リポイド過形成症に続く頻度であることが明らかとなった。MS 開始後、副腎不全症例は減少し、死亡の報告は1例だけであった。平均成人身長は男性-1.69SD、女性-1.40SDであり、未だ良好とは言えない。先天副腎低形成症では、DAX1 遺伝子以外のSF1、MC2R、MRAP 遺伝子異常の頻度を初めて示した。死亡例の報告はなく、前回調査よりさらに予後の改善が得られていた。

A. 研究目的

先天性副腎酵素欠損症ならびに先天性副腎低形成症の全国疫学調査は、平成9年以来行われておらず、その間、新生児マススクリーニング（MS）開始後のデータ蓄積や新たな原因遺伝子同定が進み、今回改めて、副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班の全国疫学調査の一環として調査された両疾患につき解析した。

B. 研究方法

2003年1月1日～2007年12月31日の5年間に於ける患者数を一次調査で集計し、一次調査において、「患者あり」との返答のあった診療科に対して二次調査を依頼し、各患者に関する詳しい情報を得た。

C. 研究結果

【先天性副腎酵素欠損症】

得られた二次調査回答は700例（男女比1:1.25）であった。各病型別頻度を表1に示す。前回調査と同様、21 水酸化酵素欠損症（21OHD）の頻度が最も高く、90.4%を占めていた。ついで、リポイド過形成症が4.1%、P450 オキシドレダクターゼ欠損症（PORD）が2.4%であった。

先天性副腎酵素欠損症のほとんどを占める、21OHDの性年齢分布を図1に示す。男女比は1:1.1とほぼ同等であった。全体の平均年齢は14.4±11.4歳で男性13.4±11.1歳、女性15.2±11.6歳と女性の年齢が高かった。患者数は経年的に減少し、40歳未満に集中していた。臨床病型（塩喪失型、単純男性化型、遅発型）の頻度

を図2に示す。塩喪失型は単純男化型の4.5倍であった。遺伝子解析施行率について、病型別に図3に示す。全症例の25%に遺伝子解析が行われており、症例数は少ないものの、単純男化型(30%)、遅発型(40%)で施行率は高かった。社会的性と遺伝的性の一致率を表2に示す。46,XX症例278例中2例(0.7%)が社会的男性を選択していた。この2症例はいずれもMS以前の症例で、塩喪失型を示し性腺摘出ならびに外性器形成術を受けていた。成人身長を骨端線閉鎖時の身長と同等とすると、症例数は少ないが、男性 $161 \pm 6.6 \text{ cm}$ (-1.69SD)、女性 $150.7 \pm 7.9 \text{ cm}$ (-1.40SD)であった(表3)。MSでの陽性率および転帰を表4に示す。不明例を除くと、MS検出漏れは3例であり、99.1%は陽性であった。また、死亡例は1例のみであった。平成元年出生で区切った、MS前後での治療開始前の診察所見ならびに検査所見の陽性率(不明、未記載例を除く)を表7に示す。いずれの所見もMS開始後、陽性率は減少していた。

【先天性副腎低形成症】

得られた二次調査回答は57例(男女比3.1:1)であった。性年齢分布を図4に示す。全体の平均年齢は 16.0 ± 11.0 歳で男性 16.2 ± 12.4 歳、女性 14.7 ± 6.7 歳であった。遺伝子解析の施行率と変異陽性率を表6に示す。遺伝子解析は、不明、未記入例を除くと、87.2%で行われていた。解析遺伝子として、最も多いのはDAX1遺伝子の31例で、陽性率は71.0%であった。DAX1遺伝子はX連鎖性劣性遺伝を示し、男性のみに発症する。常染色体に存在するSF1、MC2R、MRAP遺伝子は合わせて14例に解析されており、SF1遺伝子異常を1例に、MC2R遺伝子異常が2例に認められていた。転帰を表11に示す。調査中の5年間に死亡例の集計はなかった。

D. 考察

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班による全国調査の中から、先天性副腎酵素欠損症ならびに先天性副腎低形成症の報告を解析した。両疾患とも、平成9年以来の日本にお

る大規模な疫学データである。

先天性副腎酵素欠損症の病型に関しては、21OHDが大部分を占め、リポイド過形成症が第2の原因であることはこれまでの報告同様であった。今回、2004年に本研究班でも疾患概念として初めて報告されたPORDが本症の第3の原因であることが明らかとなった。年齢分布は、前回調査より約10年遅い40歳未満に集中していた。21OHDの女兒においては、非古典型を除き、生下時外性器の男性化を認め、性の決定が問題となる。通常、女兒として養育すべきとされるが、今回2例(0.7%)が社会的男性として生活していることが判明した。これらの症例はMS開始以前の症例であり、その後の症例の集積はなかった。21OHDの治療目標の一つとして、身長予後を良好に保つことがあげられる。今回集積した症例の成人身長SDスコアは、症例数は少ないが男性-1.69SD、女性-1.40SDであった。メタアナリシスの報告によると成人身長SDスコアは、-1.38SD(-1.56~-1.20)(J Clin Endocrinol Metab 95: 4161-4172, 2010)であり、男性で身長予後は良くなり、女性においても、今後改善が得られるよう治療を検討していく必要がある。また、今回明らかになったこととして、MS前後での身体および検査所見の陽性率に差異を認めたことである。すなわち、MS後には、副腎不全を示唆する所見が減少しており、その効果を確認することができた。また、転機として、死亡例は1例のみであり、前回調査より、生命予後が改善していることが明らかとなった。

先天性副腎低形成症については、年齢分布は、21OHDと同様、前回調査より15歳上昇し、44歳までの症例が存在した。今回、前回調査との違いとして、DAX1遺伝子以外の責任遺伝子が病因として同定されており、その頻度を解析したことである。約半数の症例でDAX1遺伝子以外の遺伝子解析行われており、そのうち21%に変異が認められていた。一方で、未だ原因不明症例の存在も明らかとなり、病態、治療法開発のため、今後も継続した基礎的臨床的研究が必要である。転帰調査においては、前回調査と

異なり、死亡例の報告はなく、適切な診断治療が行われていると考えられた。

E. 結論

10年ぶりの全国疫学調査により、先天性副腎酵素欠損症ならびに先天性副腎低形成症の予後は改善されてきていることが明らかとなった。21OHDにおいては、マススクリーニングの重要性が再確認された。さらに、病態ならびに原因検索に際し、遺伝子解析が必要な症例も増えていた。今後は、生活の質を含めた、実態を把握するため、継続した追跡調査が必要である。

F. 研究発表

(学会発表)

2. 向井徳男、鈴木滋、棚橋祐典、梶野浩樹、藤枝憲二：「副腎ホルモン産生異常症実態把握のための全国疫学調査」中間報告. 第44回日本小児内分泌学会学術集会(大阪)2010年10月7日-9日

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

表1 先天性副腎酵素欠損症の病型毎の割合

	男	女	合計	割合
先天性副腎酵素欠損症	294	368	700	100%
21水酸化酵素欠損症	283	312	633	90.4%
リポイド過形成症	0	29	29	4.1%
3b水酸化脱水素酵素欠損症	3	6	9	1.3%
17a水酸化酵素欠損症	1	5	6	0.9%
11b水酸化酵素欠損症	1	0	1	0.1%
18水酸化酵素欠損症	0	0	0	0%
P450オキシドレダクターゼ欠損症	4	13	17	2.4%
病型不明	2	3	5	0.7%

図1. 21水酸化酵素欠損症の性年齢分布

	総数	男	女
平均(歳)	14.4	13.4	15.2
SD(歳)	11.4	11.1	11.6
N(人)	598	269	298

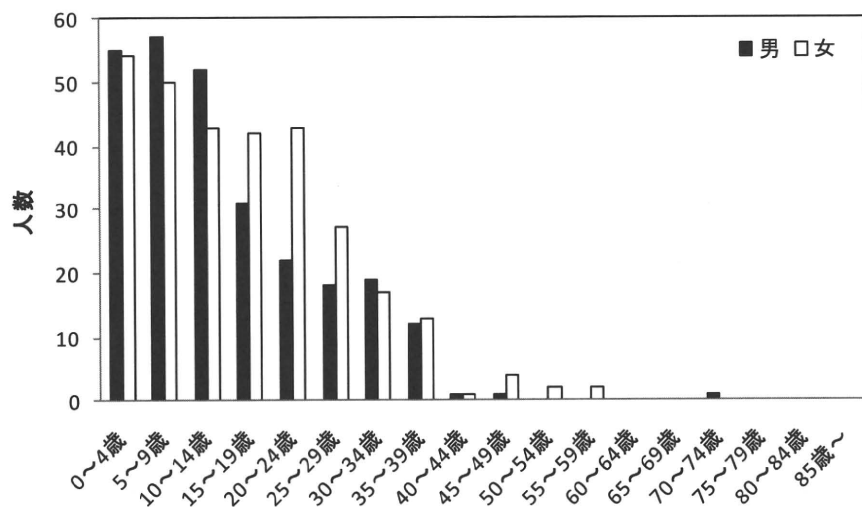


図2. 21水酸化酵素欠損症 病型分類

	男	女	合計
塩喪失型	228	223	451
単純男化型	37	68	105
遅発型	5	4	9
未記入	13	17	30

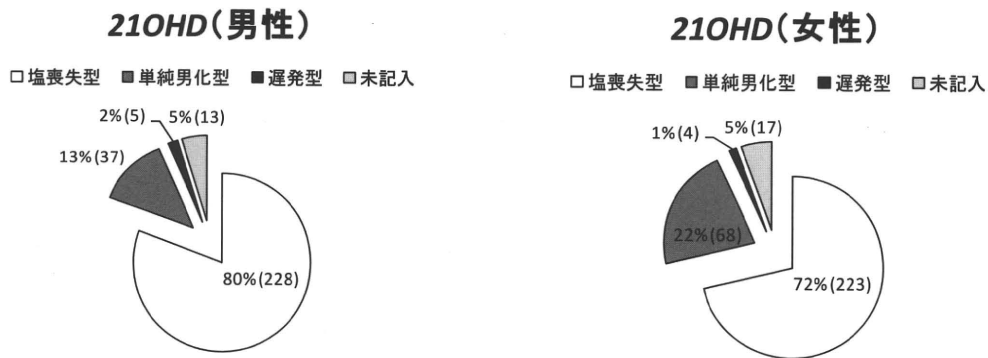


図3. 21水酸化酵素欠損症 遺伝子解析の有無

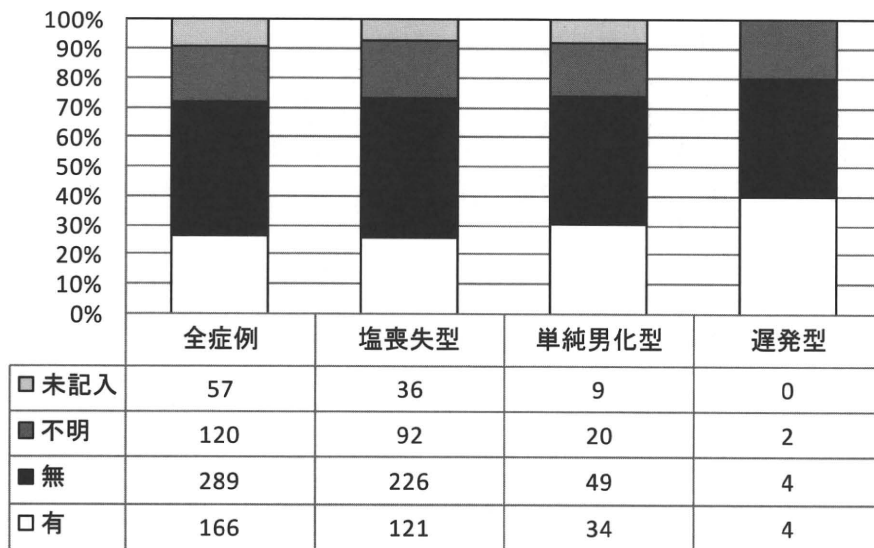


表2. 21水酸化酵素欠損症 社会的性と遺伝的性

社会的性	遺伝的性	
	46, XY	46, XX
男	202	2
女	0	270
未記入	1	6
合計	203	278

表3. 21 水酸化酵素欠損症 骨端線閉鎖時の身長

	年齢			身長		
	例数	平均	SD	例数	平均	SD
男子						
全症例	22	15.7	3.4	32	161.0	6.6
MS前	13	15.8	3.9	20	160.7	6.7
MS後	9	15.6	2.7	12	161.4	6.6
女子						
全症例	52	15.1	3.1	68	150.7	7.9
MS前	33	15.4	3.6	42	149.8	9.1
MS後	19	14.5	2.1	26	152.1	5.4

表4. 21 水酸化酵素欠損症 マスクリーニング陽性率および転帰

臨床型	症例数	MS陽性率 (陽性/陽性 +陰性)	転帰		
			生存	死亡	不明
塩喪失型	476	99.6% (266/267)	90.3% (430)	0%	9.7% (46)
単純男性型	112	96.8% (60/62)	83.0% (93)	0.9% (1)	16.1% (18)
遅発型	10	100% (2/2)	90% (9)	0%	10% (1)
未記入	35	100% (10/10)	80% (28)	0%	20% (7)
合計	633	99.1% (338/341)	88.5% (560)	0.2% (1)	11.4% (72)

表5. 21 水酸化酵素欠損症 マスクリーニング (MS) 前後での主な所見の陽性率 (不明・未記入除く)

	陽性率	
	MS 前	MS 後
哺乳力低下	60.4% (58/96)	33.8% (113/334)
体重増加不良	57.6% (57/99)	44.6% (145/325)
脱水状態	46.0% (40/87)	28.9% (93/322)
ショック	9.1% (9/99)	4.2% (14/333)
低Na血症	61.9% (52/84)	57.6% (198/344)
高K血症	65.8% (52/79)	29.0% (99/342)

図4 先天性副腎低形成症 性年齢分布

	総数	男	女
平均(歳)	16.0	16.2	14.7
SD(歳)	11.0	12.4	6.7
N(人)	56	40	13

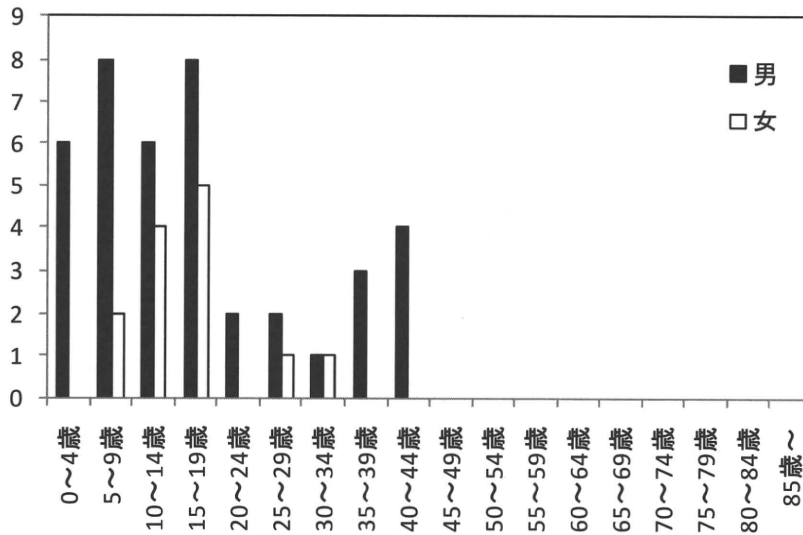


表6 先天性副腎低形成症 遺伝子解析施行数および変異陽性率

	施行	未施行	不明	未記入	合計
遺伝子解析	41	6	7	3	57
解析遺伝子	DAX1	SF1	MC2R	MRAP	のべ解析数を示す
解析件数	31	4	8	2	
解析遺伝子	DAX1	SF1	MC2R	MRAP	
陽性率	71.0% (22/31)	25% (1/4)	25% (2/8)	0% (0/2)	

図9 先天性副腎低形成 転帰

	治療中	無治療観察中	治療中断観察中	転医	治療前死亡	治療中死亡	治療中断死亡	不明	未記入	総数
患者数	55	1	0	1	0	0	0	0	0	57

IV. 会議記録

平成 22 年度研究報告会
(平成 22 年 11 月 30 日：東京)
プログラム

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班

平成22年度研究報告会

研究代表者 藤枝 憲二 (平成20～21年度)

梶野 浩樹 (平成22年度)

日 時：平成22年11月30日 (火) 09:00～15:50
(受付08:45～)

場 所：興和創薬株式会社 本社 11階 大ホール
東京都中央区日本橋本町3-4-14

発表者の方へ

- 1 演題につき、発表時間 10 分、討論時間 5 分です。
- 時間厳守での進行にご協力下さい。
- 当日の発表形式はすべてコンピュータによる presentation のみとさせていただきます。
- 必ずご自分のコンピュータをご持参下さい。
- 尚、PC プロジェクターとの接続はミニD-s u b 1 5 ピンのみです。
- アダプターが必要な場合（特に Mac の場合）には必ずご自分でご用意下さい。
- 演者の方は発表前に接続を済ませ、順番になればすぐに発表に移れるよう、あらかじめのご準備をお願いいたします。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業
「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班

事務局連絡先

〒078-8510 旭川市緑が丘東2条1丁目1-1
旭川医科大学小児科

棚橋 祐典

TEL : 0166-68-2481

FAX : 0166-68-2489

E-mail : yutanaha@asahikawa-med.ac.jp

プログラム

開会の挨拶 (09:00 - 09:05)

研究代表者：梶野 浩樹 (旭川医科大学小児科)

A. 疫学調査・ガイドライン (09:05 - 09:50)

座長：柳瀬 敏彦 (福岡大学医学部)

1. 副腎ホルモン産生異常症の実態把握のための全国疫学調査
○向井徳男^{1,2}、西條泰明³、鈴木 滋¹、棚橋祐典¹、梶野浩樹¹、藤枝憲二¹
1)旭川医科大学小児科、2)旭川厚生病院小児科、3)旭川医科大学健康科学講座
2. 副腎班全国疫学調査での原発性アルドステロン症に関する検討
○西川哲男
横浜労災病院内分泌代謝内科
3. 褐色細胞腫の全国疫学調査と診療水準向上に向けた多角的取り組み
○成瀬光栄
国立病院機構京都医療センター内分泌代謝高血圧研究部

B. 原発性アルドステロン症 (1) (09:50 - 10:35)

座長：西川 哲男 (横浜労災病院)

4. 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」の当科症例における検証
○田村尚久、曾根正勝、田浦大輔、犬塚 恵、園山拓洋、本田恭子、小嶋勝利、福田賢英、上田依利子、山下 唯、近藤絵里、山田 豪、藤井寿人、三浦晶子、金本巨哲、八十田明宏、荒井宏司、中尾一和
京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科
5. アルドステロン産生腺腫患者の内臓脂肪におけるグルコ及びミネラルコルチコイドホルモンレセプター、11 β -HSD1、2 遺伝子発現
○稲葉 聡¹、今川美智子¹、藤井美紀¹、居軒 功¹、宮森 勇¹、武田仁勇²
1)福井大学附属病院内分泌代謝科、2)金沢大学大学院医学研究科臓器機能制御学
6. 原発性アルドステロン症での過形成副腎球状層における HSD3B2 の転写調節因子発現の検討
○中村保宏¹、黒瀧悠未¹、小野克彦¹、佐藤文俊²、笹野公伸¹
1)東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野、2)同 腎高血圧内分泌学分野

C. 原発性アルドステロン症 (2) (10:35 - 11:35)

座長：宮森 勇 (福井大学医学部)

7. 超選択的 ACTH 負荷副腎静脈採血診断に基づく機能性副腎皮質腺腫の片側副腎部分切除による治療

○大村昌夫¹、牧田幸三²、松井青史³、井上 淳⁴、永田眞樹⁴、山口邦雄⁴、松澤陽子¹、齋藤 淳¹、西川哲男¹

1) 横浜労災病院内分泌代謝内科、2) 東京北社会保険病院放射線科
3) 横浜労災病院放射線 IVR 科、4) 横浜労災病院泌尿器科

8. 原発性アルドステロン症の病型診断における副腎静脈血中 18-水酸化ステロイドの役割

○柴田洋孝¹、栗原 勲¹、武田彩乃¹、三石木綿子¹、本杉裕一郎¹、城 理絵¹、大山貴子¹、宮下和季¹、太田敦美²、本間桂子²、橋本 統³、伊藤 裕¹

1) 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科、2) 同 中央臨床検査部、3) 同 放射線診断科

9. 原発性アルドステロン症症例での副腎静脈サンプリング血中の 18-oxocortisol 濃度測定の臨床的意義と課題

○佐藤文俊¹、中村保宏²、森本 玲¹、工藤正孝¹、岩倉芳倫¹、小野美澄¹、村上 治¹、高瀬 圭³、笹野公伸²、伊藤貞嘉¹

1) 東北大学病院腎高血圧内分泌科、2) 同 病理部、3) 同 放射線部

10. 同側副腎にアルドステロン産生腺腫と aldosterone-producing cell cluster (APCC) を認めた原発性アルドステロン症の 1 例 —超選択的 ACTH 負荷副腎静脈採血所見とヒト CYP11B1 と CYP11B2 抗体を用いた免疫染色所見の比較

○大村昌夫¹、西本紘嗣郎^{2,3}、向井邦晃²、牧田幸三⁴、井上 淳⁵、永田眞樹⁵、山口邦雄⁵、西川哲男¹

1) 横浜労災病院内分泌代謝内科、2) 慶應義塾大学医学部医化学教室、3) 立川病院泌尿器科
4) 東京北社会保険病院放射線科、5) 横浜労災病院内分泌泌尿器科

特別講演 (11:35 - 11:55)

座長：諸橋 憲一郎 (九州大学大学院医学研究院)

11. ヒト正常副腎皮質・腺腫等の新たな組織像—CYP11B2 および-11B1 の免疫組織化学—
西本紘嗣郎^{1,2}、○向井邦晃³

1) 慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室、2) 国家公務員共済組合連合会・立川病院・泌尿器科
3) 慶應義塾大学・医学部・医化学教室

挨拶 (11:55 - 12:05)

厚生労働省健康局疾病対策課

事務連絡 (12:05 - 12:10)

昼食 (12:10 - 13:10)

C. 副腎腫瘍 (13:10 - 13:40)

座長：上芝 元 (東邦大学医学部)

12. デキサメタゾン抑制試験 0.5mg と 1.0mg 負荷の比較検討
—副腎性サブクリニカルクッシング症候群診断基準の再評価において—
○明比祐子¹、高柳涼一²、柳瀬敏彦¹
1) 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科学、2) 九州大学大学院医学研究院病態制御内科
13. 副腎偶発腫として発見された褐色細胞腫の解析
○上芝 元¹、一城貴政¹、齋藤毅寧²
1) 東邦大学医学部内科学糖尿病・代謝・内分泌科、2) 同 健康推進センター

D. 副腎の発生・分化・再生 (13:40 - 14:10)

座長：宮本 薫 (福井大学医学部)

14. ES 細胞からのステロイドホルモン産生細胞への分化誘導
○矢澤隆志、宮本 薫
福井大学医学部分子生体情報学
15. ChIP-sequence による Ad4BP/SF-1 の標的遺伝子の解析
○諸橋憲一郎
九州大学大学院医学研究院分子生命系部門性差生物学分野

E. ステロイド産生機構・異常症 (14:10 - 15:10)

座長：長谷川 奉延 (慶應義塾大学医学部)

16. アルドステロン産生のエピジェネティクス

○出村昌史、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)

17. 液体クロマトグラフータンデム型質量分析計を用いた新生児血清 testosterone、dihydrotestosterone 基準範囲設定

○小山雄平^{1,2}、本間桂子³、中川利沙⁴、三輪雅之⁵、池田一成⁵、石井智弘⁵、村田 満¹、本間誠次郎⁴、長谷川奉延⁵

1) 慶應義塾大学医学部臨床検査医学、2) 三菱化学メディエンス株式会社

3) 慶應義塾大学病院中央臨床検査部、4) 株式会社あすか製薬メディカル

5) 慶應義塾大学医学部 小児科

18. 非古典的 StAR 欠損症の 5 家系 7 例の分子遺伝学的、臨床的検討

○勝又規行¹、中井昭夫²、長谷川奉延³、柴田洋孝⁴、望月 弘⁵、津田英夫⁶

1) 国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部、2) 福井大学医学部小児科、

3) 慶應義塾大学医学部小児科、4) 同 腎臓内分泌代謝内科、

5) 埼玉県立小児医療センター代謝内分泌科、6) 福井県立病院小児科

19. 21-水酸化酵素欠損症患者の身長予後について

○田島敏広、中村明枝、城和歌子、石津 桂

北海道大学大学院医学研究科小児科学分野

F. ステロイド作用機構 (15:10 - 15:40)

座長：田中 廣壽 (東京大学医科学研究所)

20. MR 新規共役因子の探索

○加藤茂明、大竹史明、横田健一

東京大学分子細胞生物学研究所核内情報研究分野

21. 標的臓器におけるグルコルチコイド作用機構の解明—骨格筋をモデルにしたグルコルチコイドレセプター標的遺伝子探索からのアプローチ

○田中廣壽、清水宣明、吉川賢忠

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

東京大学医科学研究所附属病院アレルギー免疫科

閉会の挨拶 (15:40 - 15:50)

研究代表者：柳瀬 敏彦 (福岡大学医学部)

抄 録

1. 副腎ホルモン産生異常症の実態把握のための全国疫学調査

○向井徳男^{1,2}、西條泰明³、鈴木 滋¹、棚橋祐典¹、梶野浩樹¹、藤枝憲二¹

- 1) 旭川医科大学小児科、2) 旭川厚生病院小児科
- 3) 旭川医科大学健康科学講座

厚生労働省「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班による副腎疾患に関する全国疫学調査は過去数回行われているが、平成9年度より行われた調査が最後となっている。この間の医学的進歩に伴い、疾患概念や診断基準などが変更になったり、また遺伝子診断が広く行われるようになった疾患もあるため、改めて研究班として全国規模の疫学調査を行った。

内科、小児科、泌尿器科のいずれかを標榜する病床数200床以上の医療機関を対象に一次調査を実施。対象疾患は前回調査を踏襲しつつ時代変化に合わせて副腎酵素欠損症、副腎低形成症、偽性低アルドステロン症、グルココルチコイド抵抗症、原発性アルドステロン症、副腎性 pre clinical Cushing 症候群、アジソン病、褐色細胞腫とし、2003年1月1日～2007年12月31日の5年間における患者数についてのアンケート調査を行った。一次調査の対象となる診療科は計5,397診療科であった。一次調査で「対象者あり」と返答のあった施設に、臨床像把握のための二次調査を行った。昨年度の一次調査回答率が53.8%、二次調査回答率が37.5%であったため、再調査を施行した。

2010年10月30日時点における、一次調査の返答は3,255診療科(回答率60.3%)であった。それぞれの疾患の患者数(二次調査/一次調査(回答率))は、副腎酵素欠損症698/1353(51.6%)、副腎低形成症68/112(60.7%)、偽性低アルドステロン症12/108(11.1%)、グルココルチコイド抵抗症0/0、原発性アルドステロン症1310/4161(31.5%)、副腎性 pre clinical Cushing 症候群382/1247(30.6%)、アジソン病130/429(30.3%)、褐色細胞腫616/1492(31.7%)であった。これらのデータから全国推定患者数を算出した結果を報告するとともに、先天性副腎疾患の二次調査解析結果を報告する。

2. 副腎班全国疫学調査での原発性アルドステロン症に関する検討

○西川哲男

横浜労災病院内分泌代謝内科

厚生労働省「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班による副腎疾患に関する全国疫学調査における原発性アルドステロン症二次調査に関して検討を行った。

一次調査の回答率60.3%であり、その患者数は4161例であった。これらの症例に二次調査を行い、1310例(31.5%)のデータを得ることができ、このデータを基に臨床像の解析を行った。

男女比は、1:1.1で性差は認められなかった。患者の年齢分布は1峰性の分布を示し、ピークはともに60歳前後にあり、平均年齢は男性54.7歳、女性54.1歳であった。高血圧罹病期間の平均は、男性10.4年、女性8.7年であり、診断時平均血圧は154/91mmHgであった。病因として、腺腫が80%(両側性3%、片側性77%)と最も多く、次いで両側生過形成9%、片側生過形成3%であった。診断時BMIは男性24.9、女性23.2であった。主要な検査所見の陽性率は、低K血症73.1%、低レニン(PRA)血症90.6%、高アルドステロン(PAC)血症87.5%、PAC/PRA比20以上94.3%であった。各種負荷試験の施行率と陽性率はそれぞれ、カプトプリル負荷32.9%、84.7%、フロセミド負荷58.9%、91.1%、生理食塩水負荷5.6%、58.3%、迅速ACTH負荷31.5%、89.6%であった。選択的副腎静脈サンプリング施行率は66.2%で、診断的有用性は75.9%と集計された。腫瘍摘出術は66%に行われており、手術側は、右42%、左58%、両側が2例であった。病理所見は、腺腫93%、癌1%、過形成2%であった。全ての治療法を含めた治療経過として、高血圧の改善は83.6%に認められ、平均血圧は129/79mmHgに改善していた。今後、これらのデータを基に、病型分類毎に、詳細な解析を加える予定である。

3. 褐色細胞腫の全国疫学調査と診療水準向上に向けた多角的取り組み

○成瀬光栄

国立病院機構京都医療センター内分泌代謝高血圧研究部

良性褐色細胞腫は適切な診断と治療で完治するのに対して、悪性褐色細胞腫は早期診断が困難かつ有効な治療法のない難治性疾患の代表である。本研究では「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に準拠し、日本疫学会疫学研究支援事業の協力を得て全国疫学調査を実施した。全国 2387 の医療機関の診療科合計 6303 を対象に 1 年間の受診患者数の一次調査を実施した。その結果、回収率は 60% で、褐色細胞腫の推計患者数は 2920 名（良性 2600 名、悪性 320 名）で、悪性例は全国に分散して受診している現状が明らかとなった。二次調査の回収率は全施設約 90%、診療科約 85% であった。その結果、悪性褐色細胞腫でも初回診断時には 61.9% が副腎性、78.9% が単発性、36.8% が良性と診断されていた。初回診断時に良性と診断された悪性褐色細胞腫と良性褐色細胞腫の比較から、ロジスティック解析で悪性のオッズ比を求めた結果、45 歳以下の発症では 4.8 倍、副腎外腫瘍では 2.8 倍、腹部腫瘍では 2.8 倍と悪性の可能性が大であった。悪性例の治療としては腫瘍の摘出術が最も多かったが、多くの例では化学療法、¹³¹I-MIBG 内照射などと併用して、集約的な治療が実施されていた。疫学調査により全国の患者数の実態が明らかになるとともに、初回、一見、良性と見えても常に悪性の可能性を考慮して、長期に経過観察する必要があると考えられた。現在、本疫学調査結果に基づき、1) 治療効果と長期予後解明が可能な疾患レジストリーを開始するとともに、2) 病理組織の中央解析の体制と 3) 難病資源バンクの活用が可能となる体制を準備中である。さらに、褐色細胞腫に関する市民公開シンポジウムの定期的開催および患者会「褐色細胞腫を考える会」との連携による患者手帳の作成など、患者会とのパートナーシップ促進を行っている。

4. 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」の当科症例における検証

○田村尚久、曾根正勝、田浦大輔、犬塚 恵、園山拓洋、本田恭子、小嶋勝利、福田賢英、上田依利子、山下 唯、近藤絵里、山田 豪、藤井寿人、三浦晶子、金本巨哲、八十田明宏、荒井宏司、中尾一和

京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科

【目的】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-」が作成された。今回、当科にて原発性アルドステロン症(PA)の精査を行った症例を用いて、ガイドラインの検証を行った。

【方法】PA が疑われ 2004 年 11 月 1 日以降に当科で入院精査を行った 108 症例に関して、ガイドラインのスクリーニング基準と機能確認試験判定基準を検証した。カプトプリル負荷試験(CAPT)、生理食塩水負荷試験(SAT)、フロセミド立位負荷試験(FUP)の 2 つ以上で陽性、あるいは、1 つで陽性かつアルドステロン拮抗薬が有効か副腎静脈サンプリングでアルドステロン過剰分泌が確認された症例を PA と診断した。

【結果】血漿アルドステロン濃度(PAC)/血漿レニン活性(PRA)比 (ARR) > 200 により、感度 85.1%、特異度 64.7%、陽性的中率 84.0% で PA がスクリーニング可能であった。PAC > 120 pg/ml の併用にて特異度は 73.5% に上昇したが、感度は 67.6% まで低下した。機能確認試験では CAPT (60 あるいは 90 分後 ARR > 200、106 症例) が感度 80.6%、特異度 97.1%、SAT (負荷後 PAC > 60 pg/ml、61 症例) が感度 71.4%、特異度 78.9%、FUP (負荷 2 時間後 PRA < 2 ng/ml/h、47 症例) が感度 73.3%、特異度 94.1% であった。

【結論】当科の症例においてガイドラインのスクリーニング基準と機能確認試験判定基準は概ね妥当であった。

5. アルドステロン産生腺腫患者の内臓脂肪におけるグルコ及びミネラルコルチコイドホルモンレセプター, 11 β -HSD1, 2 遺伝子発現

○稲葉 聡¹、今川美智子¹、藤井美紀¹、居軒 功¹、宮森 勇¹、武田仁勇²

- 1) 福井大学附属病院内分泌代謝科
- 2) 金沢大学大学院医学研究科臓器機能制御学

【目的】内臓脂肪組織においてグルココルチコイド受容体(GR)以外にミネラルコルチコイド受容体(MR)が存在し、アルドステロンの脂肪細胞に対する作用も明らかになってきた。原発性アルドステロン症患者に MR ブロッカーを長期投与すると、内臓脂肪量が減少することを報告され、臨床的に内臓脂肪組織における MR の重要性が明らかになった。グルココルチコイドだけでなくアルドステロンも心血管系や腎臓以外に脂肪組織において重要な役割を果たしていると考えられる。培養細胞や動物実験モデルを用いてアルドステロンの過剰状態による内臓脂肪組織での MR に関する報告はあるが、ヒトでの動態は不明である。今回アルドステロン過剰状態である原発性アルドステロン症の患者における内臓脂肪組織における MR 発現に関して検討した。

【方法】アルドステロン産生腺腫(APA)患者の内臓脂肪における GR, MR, 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD)1, 2 のメッセンジャーRNA (mRNA) 発現について検討した。APA12 例、クッシング腺腫(Cu)4 例、非機能性副腎腺腫(NF)5 例から臍重摘出時の副腎隣接脂肪組織を採取し、RNA を抽出し real time PCR 法にて各因子の mRNA を定量化した。APA の診断は副腎 CT 及び副腎静脈サンプリングにより部位を決定し、組織学的に腺腫であることを確認した。Cu の診断はデキサメサゾン抑制試験、副腎 CT、副腎スキャンなどにより部位診断をし、酵素免疫学的に診断した。

【成績】内臓脂肪における GR mRNA 発現は Cu において APA より低値、MR mRNA 発現は APA において NF より有意に高値(p<0.05)を示した。11 β -HSD1 mRNA は 3 群間で有意の変動を示さなかったが、11 β -HSD2 mRNA 発現は APA において有意に低値であった(p<0.05)。

【結論】APA 患者内臓脂肪における MR 発現の高値及び 11 β -HSD2 の低値は APA において循環血中のアルドステロンの高値に加え、局所でのアルドステロンの作用発現の増加が示唆され、APA における心血管系の合併症や代謝異常に関与している可能性が示唆された。

6. 原発性アルドステロン症での過形成副腎球状層における HSD3B2 の転写調節因子発現の検討

○中村保宏¹、黒瀧悠未¹、小野克彦¹、佐藤文俊²、笹野公伸¹

- 1) 東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野
- 2) 同 腎高血圧内分泌学分野

【目的】原発性アルドステロン症の発症機序は、特発性アルドステロン症(IHA)及びアルドステロン産生性副腎皮質腺腫(APA)を背景としたアルドステロン過剰産生である。病理組織診断では、IHA 球状層(ZG)の hyperplasia と APA の付随副腎 ZG での paradoxical hyperplasia の鑑別が重要であるが、両者でのアルドステロン産生に関わる因子の発現はほとんど解明されていない。本研究では、これらの ZG において、アルドステロン合成に関与する酵素の 1 つである HSD3B2 の転写を調節する代表的な 4 調節因子の発現度を検討することで、原発性アルドステロン症の病態を解明することを目的とした。

【対象と方法】東北大学病院にて手術で切除された IHA11 例、APA18 例、腎癌などで合併切除された正常副腎 20 例を対象とした。IHA、正常副腎、および APA の付随副腎における ZG および束状層(ZF)において、NGFIB, GATA-6, SF-1, DAX1 の発現を免疫染色で調べ、H-score にて比較検討した。

【結果】IHA の ZG では、NGFIB, GATA-6, SF-1, DAX1 発現が正常副腎の ZG に比べ有意に高値であった(P<0.05)。また NGFIB は APA の付随副腎 ZG に比べても有意に高値であった(P<0.05)。APA の付随副腎 ZG では、GATA-6, DAX1 発現が正常副腎の ZG に比べ有意に高値であった(P<0.05)。

【考察】IHA の ZG や APA の付随副腎 ZG では、NGFIB, GATA-6, SF-1, DAX1 の発現度が、それらの病態の修飾因子となっていることが考えられ、うち IHA の ZG では、NGFIB 発現上昇がアルドステロン産生亢進の一要因となっている可能性が示唆された。