

## (1) 疫学関連研究

## 原発性アルドステロン症の全国における実態調査(その2)

西川 哲男 横浜労災病院内分泌・糖尿病センター  
田村 尚 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  
柴田 洋孝 慶応義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科  
武田 仁勇 金沢大学大学院医学系研究科臓器機能制御学  
宮森 勇 福井大学医学部病態制御医学講座内科学

### 【研究要旨】

2003年1月1日～2007年12月31日の5年間ににおける原発性アルドステロン症（PA）患者について全国アンケート調査を行った。その結果、1,310件の回答が得られ、一次調査患者数は4,032例であり、5年間での全国推定患者数は、7,487例であった。昨年度に引き続きそのアンケート結果の解析をおこなった所、PA例の77%が片側腺腫であり、低K血症（ $<3.5\text{mEq/L}$ ）は69%に認めた。ARR $>20$ （200）は83%に陽性で、確定診断はフロセミド立位試験並びに迅速ACTH試験で90%の陽性率であった。AVS施行は66%にとどまっていた。心血管系合併が10%の症例に認めた。

### A. 研究目的

副腎疾患に関する全国疫学調査は平成9年度に実施して以来の検討である。PAは、高血圧の3～10%を占めると報告されているが、本邦にて全国規模での検討はその後行なわれていない。そこで、本研究班から全国の医療施設に一次調査でPA症例の有無を問い合わせた後に、表1のアンケート用紙を配布して詳細を記入してもらった。現在も解析中であり、その結果の解析の一部を本研究報告書にまとめた。

### B. 研究方法

#### 1) 対象

名和田班での前回調査と同様の検討を行った。すなわち、2010年200床以上の医療施設の内科、小児科、泌尿器科に対して手紙でPA症例の有無を一次調査した。有りの施設には詳細を問い合わせるアンケート用紙を配布し各症例の特徴を記入依頼した。

### C. 研究結果

一次調査患者数は、男性2019例、女性

2283例、総計4,032名であった。5年間の全国推定患者数は、7,487名となった。

1) 確定診断時年齢分布：

総数1014人中（男444人、女546人）  
平均年齢は49.8歳（男49.5歳、女49.9歳）、SDは13.0歳（男12.9歳、女13.2歳）（図1）。

2) 診断時血圧：

平均で153.7/91.2mmHgであった（表2）。

3) 病型分類：

77%の症例で片側性アルドステロン産生腺腫と最も頻度が高かった。両側性副腎皮質球状層過形成と診断された割合は9%と少なかった（図2）。

4) 低カリウム（ $K < 3.5$ ）血症：

全体のうち、低K血症の頻度は69%を占めていた（図3）。

5) アルドステロン/レニン比（ARR）：  
ARR > 20（200）を示したのは、全体の80%以上に該当していた（図4）。

6) 負荷試験施行率と陽性率（表3）：  
4種類の負荷試験のうち、フロセミド立位試験で一番陽性率が高く、91.1%の症例で陽性となった。生理食塩水負荷試験では陽性率が低かった。

7) 選択的静脈サンプリング（表4）：  
施行率は66.2%だったが、診断的有用性は補助的も含め、有りが92.3%に達していた。

8) 合併症：

11%の症例で脳血管病変の合併症が見られた。

腎障害も、11%の症例にて合併を認めた。

大血管障害（大動脈瘤、腎動脈狭窄、ASO）の合併症は、男女ほぼ同比率の2%の症例で合併が認められた。

9) 腫瘍摘出術：

1,054名で腫瘍摘出が行なわれ、全症例の66%を占めていた。

腫瘍摘出術年齢は、総数880名（男389名、女466名）の内、平均年齢は約51歳±11.8歳であった。

血圧の改善度では、総数1,192名中、改善された患者は896名（75%）、不変は176名（15%）、悪化は5名、不明は115名だった。

低カリウム血症の改善では、総数1,169名中、改善された患者は895名（77%）、不変は193名、悪化は1名、不明は80名だった。

D. 2010年度全国調査結果（その2） - 総括

1. 1,284例（男：563例で49.5歳、女658例で49.9歳）の登録が得られた（BP:154/91mmHg）。77%が片側腺腫例であった。

2. 低K (<3.5) 血症は、69%に認められた。

3. ARR > 20 (200) は、83%に認められた。

4. 確定診断は、Furosemide + upright test, ACTH test 共に90%の陽性率であった。

5. AVSの施行率は66%にとどまっていた。

6. 合併症では、脳血管障害、腎障害、

大血管障害10%前後であった。

7. の66%で手術された。全症例で手術/薬物治療にて75%で血圧が正常化している。

## E. 結論

本邦の現在のPAに関する実態調査を行った。アンケート調査が可能な1284例を対象に検討した。50歳代で確定診断されていたことから必ずしも早期診断がなされていなかった。APAの方がIHAよりも高頻度であり、手術により75%は血圧改善がみられていた。

## F. 健康危険情報

特に無し。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yoko Matsuzawa, Kenichi Sakura, Jun Saito, Masao Omura and Tetsuo Nishikawa: Salivary Cortisol can reflect adiposity and insulin sensitivity in Type 2 Diabetes: Steroids – Clinical Aspect, Edited by H. Abduljabbar, in Tech: 141-149, 2011
- 2) Masao Omura, Jun Saito, Yoko Matsuzawa and Tetsuo Nishikawa: Super-selective ACTH-stimulated adrenal vein sampling is necessary for detecting precisely functional state of various lesions in unilateral and bilateral adrenal disorders, including primary aldosteronism with subclinical Cushing's syndrome: Endocrine Journal 58(10): 919-920, 2011
- 3) 西川哲男：内科懇話会 原発性アルドステロン症の最近の考え方：日本医事新報 4565：73-81、2011
- 4) 大村昌夫、西川哲男：迅速ACTH試験 原発性アルドステロン症診療マニュアル 成瀬光栄、平田結喜緒（編集） P55-56：診断と治療社、2011
- 5) 大村昌夫、牧田幸三、松井青史、西川哲男：各施設の実際 (i) 横浜労災病院 内分泌・代謝内科 原発性アルドステロン症診療マニュアル 成瀬光栄、平田結喜緒（編集） P107-108：診断と治療社
- 6) 大村昌夫、西川哲男、笹野公伸：片側副腎微小病変による原発性アルドステロン症 原発性アルドステロン症診療マニュアル 成瀬光栄、平田結喜緒（編集） P176-177：診断と治療社、2011
- 7) 西川哲男：日本内分泌学会ガイドライン 原発性アルドステロン症診療マニュアル 成瀬光栄、平田結喜緒（編集） P202-203：診断と治療社、2011
- 8) 西川哲男、大村昌夫、齋藤淳：原発性アルドステロン症の診断手引き Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2011 寺内康夫、伊藤裕、石橋俊（編集） P208-215：中外医学社、2011
- 9) 西川哲男：副腎不全（急性・慢性）の病因、病態生理、症候、診断と治療 Principles and Practice 内分泌・代謝

- 寺内康夫、鯉淵典之、後藤英司（編集）  
P231-233：文光堂、2011
- 10)大村昌夫、西川哲男：副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）臨床検査ガイド2011～2012 和田攻、大久保昭行、矢崎義雄（編著）P362-368：文光堂、2011
- 11)西川哲男：発作性頭痛と動悸を主訴とした高血圧症の30歳代女性New専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 2 内分泌疾患[第2版]肥塚直美（編者）P195-205：日本医事新報社、2011
- 12)大村昌夫、西川哲男：メチラポン負荷試験 臨床検査基準値express 富野康日己（編集）P202&208：中外医学社、2011
- 13) 西川哲男：治療薬・治療指針ポケットマニュアル 5 内分泌・栄養・代謝系疾患「下垂体機能低下症」P418-431：洋土社、2011
- 14)西川哲男：今日の治療指針2012年度版(volume54) 12.内分泌疾患「副腎性器症候群」P670-671、2011
- 15)西川哲男、大村昌夫、伊藤浩子、齋藤淳、松澤陽子、東澄雄、石井信義、石橋潤、荻原泰、北田泰志、八木光、横山幹彦：『KOHOKU DMS』臨床研究糖尿病合併高血圧症例における薬物投与方法に関する検討：港北区医師会報 2011第201号（新年会）：21-24、2011
- 16)大村昌夫、西川哲男：副腎皮質腫瘍の治療戦略：概論 日本臨牀 69(2)：531-535
- 17)大村昌夫、牧田幸三、松井青史、西川哲男：副腎静脈採血日本臨牀 69(2)：519-526、2011
- 18)西川哲男：原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン-2009- メディカル・テクノロジー 39(5)：420-422、2011
- 19)大村昌夫、牧田幸三、松井青史、西川哲男：副腎静脈サンプリング 病態生理臨床画像vol.27(6)：748-757、2011
- 20)Tetsuo Nishikawa,Masao Omura, Fumitoshi Satoh, Hirotaka Shibata, Katsutoshi Takahashi, Naohisa Tamura and Akiyo Tanabe:Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism -The Japan Endocrine Society 2009- Endocrine Journal 58(9)：711-721,2011
- 21)大村昌夫、西川哲男：原発性アルドステロン症の診断・治療の現状と課題：日本臨牀 69(11)：2071-2075、2011
- 22)西川哲男：原発性アルドステロン症診療の進歩 公益財団法人 山口内分泌疾患研究振興財団 9月、2011
- 23)西川哲男：内科懇話会「原発性アルドステロン症の最近の考え方」「日本医事新報」別刷（第4565号）：2011.10.22：73-81、2011
- 24)西川哲男：原発性アルドステロン症は高頻度疾患である メディカル・ビューポイント（MVP）Vol.32 No.4、2011（学会）
- 1)Yuichi Takashi, Masao Omura, Koshiro Mishimoto, Kuniaki Mukai, Kohzoh Makita, Seishi Matsui, Yoko Matsuzawa, Jun Saito, TetsuoNishikawa:Does aldosterone -

- producing cell clusters(APCC) develop to aldosterone-producing adenoma via its intermediate form of grown APCC in primary aldosteronism?: May 2011:The 4th International Aldosterone Forum in Japan Tokyo,Japan
- 2) H.Sellami, Y.Matsuzawa, J.Saito, M.Omura, T.Nishikawa: Kinetics of left ventricular mass and renal function in PA patients one year after unilateral adrenalectomy: May 2011: The 4th International Aldosterone Forum in Japan Tokyo, Japan
- 3) Gian Paolo Rossi, Marlena Barisa, Bruno Allolilo, Richard Auchus, Gregory Kline, Andre Lacroix, Jacques WM Lenders, Steven B Magill, Mitsuhide Naruse, Tetsuo Nishikawa, Pierre Francois Plouin, Martin Reincke, Lars Christian Rump, Fumitoshi Satoh, Michael Stowasser, Christian Strasburger, Akiyo Tanabe, Scott Trerotola, Jiri Widimsky, Jr., K wan-Dun Wu: The Adrenal Vein Sampling International Study(AVIS) on Use and Interpretation of Adrenal Vein Sampling for Identifying the Major Subtypes of Primary Aldosteronism: Results of First Phase Late-breaking presentation: June 2011: THE ENDOCRINE SOCIETY'S 93rd Annual Meeting & Expo, Boston, Massachusetts
- 4) Masao Omura, Kohzoh Makita, Seishi Matsui, Maki Nagata, Yoko Matsuzawa, Jun Saito, Kunio Yamaguchi, Tetsuo Nishikawa: Superselective ACTH-Stimulated Adrenal Venous Sampling Enables Treatment of Patients with Aldosterone-Producing Adenoma by Unilateral Partial Adrenalectomy: June 2011: THE ENDOCRINE SOCIETY'S 93rd Annual Meeting & Expo, Boston, Massachusetts
- 5) Y.Matsuzawa, H.Sellami, J.Saito, M.Omura, T.Nishikawa: Study on the effect of aldosterone excess on abnormal glucose metabolism: Sept.,2011: The European Association for the Study of Diabetes 47th Annual Meeting Lisbon-Portugal
- 6) (教育講演) 西川哲男: 原発性アルドステロン症 (PA) 診療の最近の進歩: 第84回日本内分泌学会学術総会抄録集 神戸会議場 4月、2011
- 7) 特別講演 (教育) 西川哲男: 原発性アルドステロン症のやさしい診かた-高血圧診療の中で-第46回日本内科学会北海道支部教育講演会 旭川市民文化会館 9月、2011
- 8) 京原麻由、大村昌夫、牧田幸三、松井青史、竹本潤哉、滝口朋子、松澤陽子、齋藤淳、西川哲男: アルドステロン産生腺腫の中心静脈及び分支におけるアルドステロン濃度: 第19回日本ステロ

イドホルモン学会 11月、2011

- 9) 滝口朋子、京原麻由、竹本潤哉、西原竜太、松澤陽子、齋藤淳、大村昌夫、西川哲男：原発性アルドステロン症での臓器障害合併と術後血圧と腎機能に影響する因子の検討：

第15回日本心血管内分泌代謝学会 11月、2011

- 10) (シンポジウム)

T.Nishikawa:

CLINICAL-Aldosterone

Excess:Technology,Strategies&Outcomes Adrenal Vein Sampling State of the Art : THE ENDOCRINE SOCIETY'S 93rd Annual Meeting & Expo,Boston,Massachusetts June2011

- 11) 渡邊隆史、佐久間一基、松澤陽子、齋藤淳、伊藤浩子、大村昌夫、西川哲男：糖尿病患者における成人発症の周期性嘔吐症の治療経験：第48回日本糖尿病学会関東甲信越地方会 東京 2011年1月29日、2011

- 12) 大村昌夫、佐久間一基、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：第108回日本内科学会総会・講演会 東京 2011年4月15日～17日

- 13) 佐久間一基、大村昌夫、牧田幸三、松井青史、西川哲男：超選択的ACTH負荷副腎静脈採血法から見た従来の副腎静脈採血法による原発性アルドステロン症診断法の再評価：第84回日本内分泌学会学術総会抄録集 神戸 2011

年4月21～23日

- 14) 大村昌夫、牧田幸三、松井青史、永田眞樹、山口邦雄、角田幸雄、笹野公伸、西川哲男：超選択的ACTH負荷副腎静脈採血法の診断に基づくアルドステロン産生腺腫の片側副腎部分切除による治療の試み：第84回日本内分泌学会学術総会抄録集 神戸 2011年4月21～23日

- 15) 西川哲男、松澤陽子、渡邊隆史、佐久間一基、齋藤淳、大村昌夫：APA組織を用いたACTH刺激前後のアルドステロン/コルチゾール比のin vitroでの検討：第84回日本内分泌学会学術総会抄録集 神戸 2011年4月21～23日

- 16) 渡邊隆史、齋藤淳、佐久間一基、松澤陽子、伊藤浩子、大村昌夫、西川哲男：甲状腺機能低下症の治療はSmall dense-LDL(sdLDL)低下をもたらす：第84回日本内分泌学会学術総会抄録集 神戸 2011年4月21～23日

- 17) 松澤陽子、末松佐知子、齋藤淳、大村昌夫、西川哲男：アトルバスタチンはヒト腎メサングウム細胞におけるアルドステロン産生を抑制する：第84回日本内分泌学会学術総会抄録集 神戸 2011年4月21～23日

- 18) 西川哲男、松澤陽子、齋藤淳、大村昌夫、末松佐知子：GLP-1は糖刺激下でヒト大動脈平滑筋細胞のステロイド受容体を抑制する：第54回日本糖尿病学会年次学術集会 札幌 2011年5月19～21日

- 19) 野地俊成、富山絢子、添田美由貴、猪股由美子、杉山貴美江、渡辺実、張日

怜、原直己、安部川裕美、伊藤浩子、西川哲男、松澤陽子、高山真希：糖尿病教育入院患者に対する質問紙調査を用いた教育効果の試み第2報：第54回日本糖尿病学会年次学術集会 札幌 2011年5月19～21日

20)松澤陽子、富山絢子、杉山貴美江、伊藤浩子、西川哲男：文章完成法変法を用いた糖尿病患者理解の試み：第54回日本糖尿病学会年次学術集会 札幌 2011年5月19～21日

21)大村昌夫、末松佐知子、松澤陽子、齋藤淳、西川哲男：高血糖刺激下腎局所アルドステロン産生増加に対するアトルバスタチンの抑制効果：第54回日本糖尿病学会年次学術集会 札幌 2011年5月19～21日

22)原直己、久慈信江、浅井茂夫、豊田隆、伊藤功治、松澤陽子、伊藤浩子、西川哲男：2型糖尿病患者におけるシダグリプチンの有用性の評価：第54回日本糖尿病学会年次学術集会 札幌 2011年5月19～21日

23)西原竜太、松澤陽子、齋藤淳、大村昌夫、西川哲男：高齢者2型糖尿病へのDPP-IV阻害剤と少量SU剤の併用療法経験：第53回日本老年医学会関東甲信越地方会 東京 2011年6月11日

24) (特別企画) 西川哲男、大村昌夫、齋藤淳、松澤陽子：内分泌性高血圧-今後の展望とわが国のエビデンスの構築に向けて：第34回日本高血圧学会総会 宇都宮 2011年10月20～22日

25)大村昌夫、松澤陽子、齋藤淳、西川哲男、牧田幸三、松井青史、山口邦雄、

角田幸雄、笹野公伸：超選択的ACTH負荷副腎静脈採血診断に基づくアルドステロン産生腺腫の片側副腎部分切除による新たな治療：第34回日本高血圧学会総会 宇都宮 2011年10月20～22日

26)大村昌夫、松澤陽子、齋藤淳、西川哲男、牧田幸三、松井青史：副腎静脈採血による副腎性二次性高血圧の診断：第34回日本高血圧学会総会 宇都宮 2011年10月20～22日

27)大村昌夫、松澤陽子、齋藤淳、西川哲男：アルドステロン産生腺腫の高血圧治療と腎機能改善に及ぼす術前因子の検討：第34回日本高血圧学会総会 宇都宮 2011年10月20～22日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

特に無し。



表1 原発性アルドステロン症  
調査個人票

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

No.

記載者氏名：( ) 貴施設名：( )	
記載年月日：平成 年 月 日 担当科名：1. 内科 2. 小児科 3. その他 ( )	
調査対象者番号	性 1. 男 2. 女
イニシャル(姓・名)	生年月日 大・昭・平 年 月 日
居住地	発病年月 大・昭・平 年 月 日
診断した医療機関	都・道・府・県 初診日 昭・平 年 月 日
受診状況	職業
経過	
保険種別	
公費負担	
<p><b>病型分類</b></p> <p>1. 両側性アルドステロン産生腺腫</p> <p>2. 片側性アルドステロン産生腺腫 (1. 右 2. 左 3. 不明)</p> <p>3. 両側性副腎皮質球状層過形成 (特発性アルドステロン症)</p> <p>4. 片側性副腎皮質球状層過形成 (1. 右 2. 左 3. 不明)</p> <p>5. グルココルチコイド反応性アルドステロン症</p> <p>6. その他 ( )</p> <p>7. 不明</p>	
<p><b>負荷試験</b></p> <p>カプトプリル負荷 1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行 3. 不明</p> <p>フロセミド立位負荷 1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行 3. 不明</p> <p>生理食塩水負荷 1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行 3. 不明</p> <p>迅速ACTH負荷 1. 陽性 2. 陰性 3. 未施行 3. 不明</p> <p>その他 ( ) 1. 陽性 2. 陰性</p>	
<p><b>家系内同病者</b></p> <p>1. 有：a 父 b 母 c 兄弟 d 姉妹 e その他 ( )</p> <p>2. 無 3. 不明</p>	
<p><b>診断時</b></p> <p>高血圧罹病期間：1. 1年未満 2. ( )年 3. 不明</p> <p>診断年月：1. 大・昭・平 ( )年 ( )月 2. 不明</p>	
<p><b>合併症</b></p> <p>心血管病変 (狭心症、心筋梗塞、心不全)： 1. 有 2. 無 3. 不明</p> <p>脳血管病変 (脳出血、脳梗塞、SAH)： 1. 有 2. 無 3. 不明</p> <p>腎障害 (Cr&gt;1.0、顕性蛋白尿、腎不全、透析)： 1. 有 2. 無 3. 不明</p> <p>大血管障害 (大動脈瘤、腎動脈狭窄、ASO)： 1. 有 2. 無 3. 不明</p>	
<p><b>発見の契機</b></p> <p>偶発腫瘍 1. 有 2. 無 3. 不明</p> <p>低カリウム血症 1. 有 2. 無 3. 不明</p> <p>心血管障害 1. 有 2. 無 3. 不明</p> <p>高血圧スクリーニング 1. 有 2. 無 3. 不明</p> <p>その他 ( )</p>	
<p><b>選択的副腎静脈血サンプリング</b></p> <p>1. 施行 (診断的有用性：a. 高い b. 補助的意義 c. なし)</p> <p>2. 未施行 3. 不明</p>	
<p><b>腫瘍摘出術</b>：1. 施行 2. 未施行 3. 不明</p> <p>施行年月日 昭・平 ( )年 ( )月 ( )日</p> <p>術式 1. 開腹 2. 腹腔鏡下 3. 開腹+腹腔鏡下</p> <p>手術側 1. 右 2. 左 3. 両側</p> <p>切除法 1. 全摘 2. 腫瘍摘出 3. その他 ( )</p> <p>腫瘍最大径 ( ) mm</p> <p>病理組織 1. 腺腫 2. 癌 3. その他 ( ) 4. 不明</p>	
<p><b>診断時の症状・身体所見</b></p> <p>身長 ( ) cm 体重 ( ) kg 血圧 ( ) mmHg</p> <p>頭痛 1. 有 2. 無 3. 不明</p> <p>筋力低下 1. 有 2. 無 3. 不明</p> <p>脱力 1. 有 2. 無 3. 不明</p> <p>四肢麻痺発作 1. 有 2. 無 3. 不明</p> <p>多飲多尿 1. 有 2. 無 3. 不明</p> <p>低カリウム (K&lt;3.5) 血症 1. 有 2. 無 3. 不明</p> <p>低レニン (PAC) 血症 1. 有 2. 無 3. 不明</p> <p>高アルドステロン (PRA) 血症 1. 有 2. 無 3. 不明</p> <p>PAC/PRA比&gt;20 1. 有 2. 無 3. 不明</p>	
<p><b>薬物療法</b>：1. 施行 2. 未施行 3. 不明</p> <p>1. 術後の併用 2. 単独 3. その他 ( )</p>	
<p><b>治療経過</b>：昭・平 ( )年 ( )月 ( )日時点</p> <p>血圧 ( ) mmHg 1. 改善 2. 不変 3. 悪化 4. 不明</p> <p>低カリウム血症 1. 改善 2. 不変 3. 悪化 4. 不明</p>	
<p><b>現在の状況 (最終診察時)</b></p> <p>1. 治癒 2. 改善 3. 不変 4. 悪化 5. 死亡</p> <p>死亡年月日：昭・平 ( )年 ( )月 ( )日</p>	
<p>他の副腎疾患合併：1. 有 2. 無 3. 不明</p> <p>疾患名：( ) 1. 同側 2. 対側</p>	
<p>&lt;備考&gt;</p>	

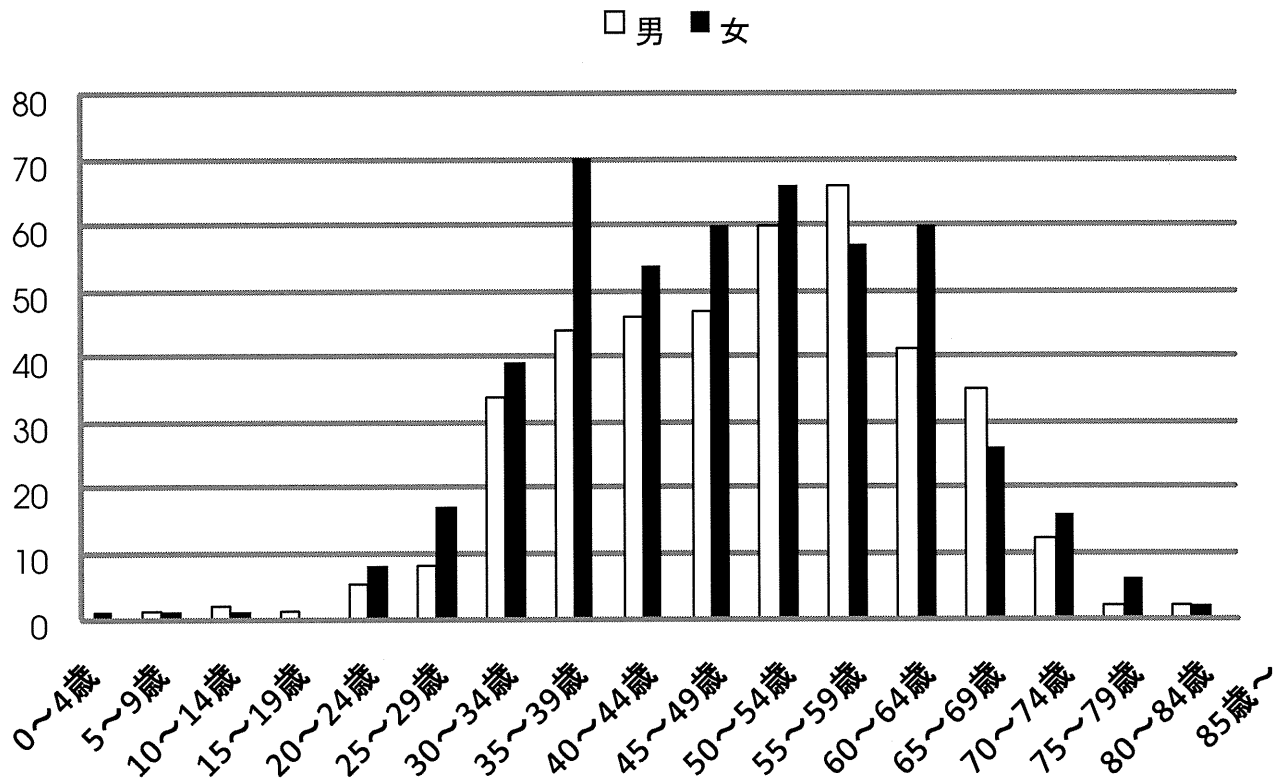


図1. 確定診断時年齢分布

表2. 診断時血圧

	収縮期			拡張期		
	平均	SD	N	平均	SD	N
総数	153.7	22.8	993	91.2	14.8	993
男	155.3	21.6	444	92.3	14.5	444
女	152.2	23.2	519	90.3	14.7	519

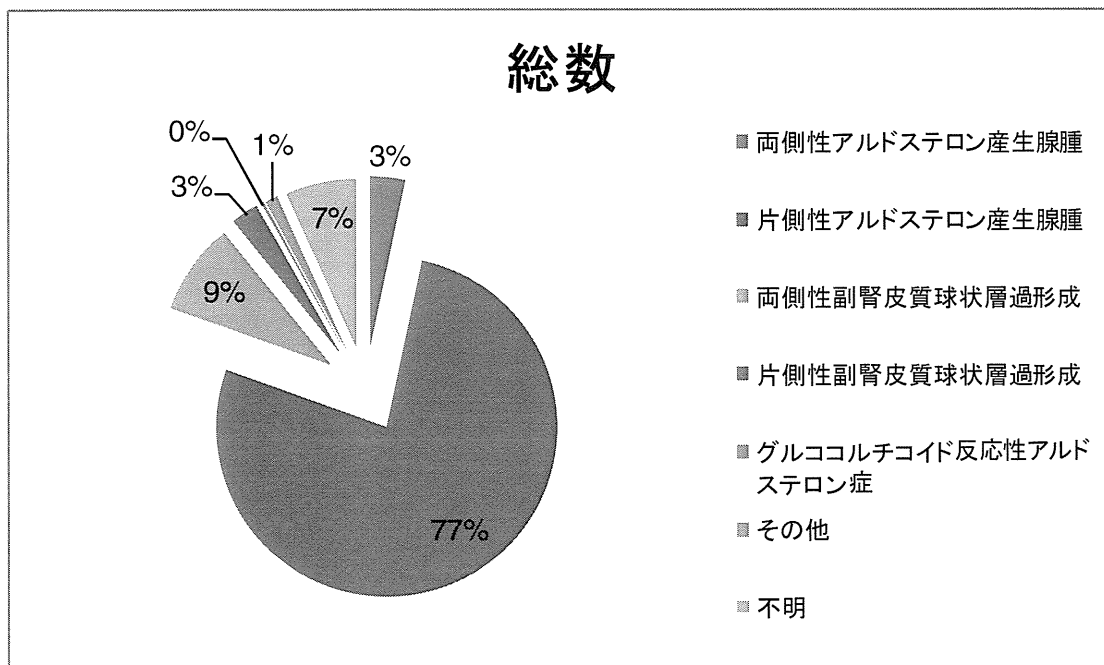


図2. 病型分類

## 全体

■あり ■なし ■不明

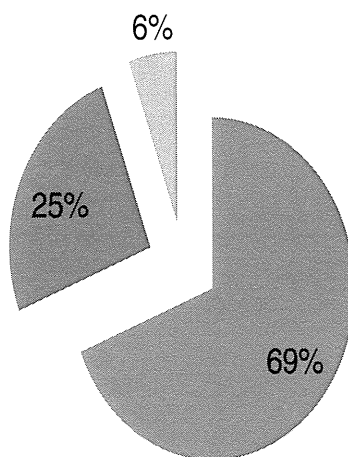


図3. 低カリウム (K<3.5) 血症の割合

# 全体

■あり ■なし ■不明

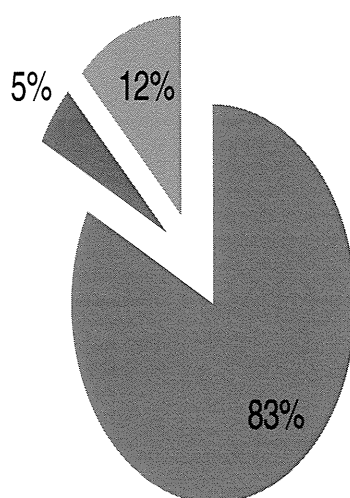


図4. ARR (PAC/PRA) > 20を示す症例割合

表3. 負荷試験  
施行率と陽性率

	陽性 (人)	陰性 (人)	未施行 (人)	不明 (人)	総数 (人)	施行率 (%)	陽性率 (%)
カプトプリル	299	54	720	171	1,244	32.9	84.7
フロセミド	591	58	453	160	1,262	58.9	91.1
生理食塩水	35	25	1,010	170	1,240	5.6	58.3
迅速ACTH	300	35	727	160	1,222	31.5	89.6

表4. 選択的静脈サンプリング

	施行	未施行	不明	合計	施行率 (%)	診断的有用性(%)		
						あり	補助的	なし
総数	782	399	89	1270	66.2	75.9	16.4	7.7

## 副腎偶発腫で発見された副腎癌の長期予後

研究分担者 上芝 元 東邦大学医学部内科学糖尿病・代謝・内分泌科  
研究協力者 一城 貴政 済生会横浜市東部病院

### 【研究要旨】

平成11年度より5年間にわたり、厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業として、全国の医療施設1014施設に調査表を送付し、副腎偶発腫についての疫学調査を行った。この5年間に報告を受けた3,678例のうち副腎癌として報告された50例の長期予後について追跡調査を行なった。副腎偶発腫全体に占める副腎癌の割合は1.4%であった。平均年齢は58.8歳で、性差はなかった。平均腫瘍径は8.3cmであり、副腎偶発腫全体の平均腫瘍径3.0cmより明らかに大きかった。副腎癌のホルモン産生性をみたところ、血中DHEA-S、尿中17-OHCSおよび尿中17-KSが有意に高値を示し、これまで診断に有用とされてきた指標の有用性が再確認された。長期予後に関しては、50例中17例が5年以内に死亡し、11例が治癒し、7年以上生存していた。治癒した症例の腫瘍の大きさは、平均腫瘍径8.3cmより小さいものが大部分を占めた。副腎癌の一般人口における発症率は10万人に3人にすぎないが、副腎癌の平均生存期間は18カ月、5年生存率は16%と予後不良であることを考えると、副腎偶発腫として発見された腫瘍が副腎癌かどうかの鑑別を早期に行い、副腎癌であれば直ちに治療することが重要である。

### A. 研究目的

平成11年度より5年間にわたり、全国の医療施設1,014施設に調査表を送付し、副腎偶発腫についての疫学調査を行った。報告を受けた3,678例のうち副腎癌として報告された50例の集計結果をもとに、本邦における副腎癌の疫学像を検討した。また長期予後について追跡調査を行なった。

### B. 研究方法

副腎偶発腫を「副腎に腫瘍が、超音波、CT、MRIなどにより偶然に発見された時、それらの腫瘍を総称して副腎偶発腫という（その際、糖尿病および高血圧の合併の有無は問わない）」と定義し、平成11年度に、全国の大学病院、200床以上の高度専門医療機関および地域中核病院の1,014施設にアンケート形式の調査票を送付し、副腎偶発腫瘍の継続的な全国調査を開始した。以降5年間で3,678例の報告を受け、その中で副腎癌として報告を受けた50例をもとに解析を行った。長期予後については、平成23年10月末日の時

点での予後について、追跡調査を行なった。

## C. 研究結果

副腎偶発腫全体に占める副腎癌の割合は1.4% (3,678例中50例)であった。50例のうち、男性26例 (52%)、女性23例 (46%)、性別不明が1例で、性差はなかった。平均年齢は全症例 $58.8 \pm 13.3$ 歳で、男性 $57.6 \pm 13.0$ 歳、女性 $61.0 \pm 13.6$ 歳であった。腫瘍側は右21例 (42%)、左23例 (46%)、両側2例 (4%)で、左右差はなかった。平均腫瘍径は $8.3 \pm 4.5$ cmであった。副腎偶発腫全体の平均腫瘍径3.0cmより明らかに大きかった。副腎癌のホルモン産生性をみたところ、血中DHEA-S、尿中17-OHCSおよび尿中17-KSが有意に高値を示し、これまで診断に有用とされてきた指標の有用性が再確認された。しかし、血中DHEA-Sの個々の値をみてみると (確認できたのは50例中35例)、広範囲に分布しており、10歳ごとの正常域と比較してみると、高値17例 (49%)、正常域15例 (43%)、低値3例 (8%)であった。血中DHEA-S高値の症例は約50%であった。

長期予後に関しては、50例中17例 (34%)が5年以内に死亡し、11例 (22%)が治癒し、7年以上生存していた。治癒した症例の腫瘍の大きさは、平均腫瘍径8.3cmより小さいものが大部分を占めた (表1、2)。

## D. 考 察

今回の集計によると、副腎偶発腫からみた副腎癌は、平均年齢は58.8歳で、性差はなく、また腫瘍側は左右ほぼ同等で、腫瘍径の平均は8.3cmであった。副腎偶発腫全体からみると、大きさは明らかに違っていたが、平均年齢、性差、腫瘍側の左右差は同じであった。

副腎偶発腫の中で、もっとも鑑別の重要な疾患は副腎癌である。副腎癌の一般人口における発症率は10万人に3人にすぎないが、副腎癌の平均生存期間は18カ月、5年生存率は16%といわれている。今回の副腎偶発腫からみた副腎癌の予後としては、22%が7年以上生存しており若干成績がよい。副腎偶発腫として発見された腫瘍が副腎癌かどうかの鑑別を早期に行い、副腎癌であれば直ちに治療することが重要である。

## E. 結 論

これまでの副腎偶発腫の5年間の継続調査を元に副腎癌の解析を行った。副腎癌の鑑別には、腫瘍径とともに、従来から有用とされてきたマーカー (血中DHEA-S、尿中17-OHCSおよび尿中17-KS)、画像的特徴を含めて、総合的に判断し、副腎癌であれば直ちに治療することが重要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Ueshiba H : DHEA and impaired glucose tolerance. Clinical and basic

study. Steroids Basic science (ed. Abduljabbar A.) p109-118. InTech, Rijeka(Croatia), 2011

2)上芝 元:シルニジピン長期投与によるインスリン抵抗性改善作用と副腎アンドロゲンおよびアディポネクチン増加作用。Therapeutic Research 32(10): 1301-1307、2011

3)上芝 元、中野三郎、芳野 原:  
ロスバスタチンの脂質プロファイル改善作用と副腎アンドロゲン増加作用。  
Therapeutic  
Research 32(12): 1611-1615、2011

4)上芝 元(分担):疫学・頻度。原発性アルドステロン症診療マニュアル改訂第2版(成瀬光栄、平田結喜緒 編集) p35-37。診断と治療社、東京、2011

5)上芝 元:降圧薬併用療法におけるCa拮抗薬の役割(糖尿病)。循環plus 11(9): 7-9、2011

## 2. 学会発表

1)○上芝 元、中野三郎、松本知子、芳野 原:脂質異常症治療薬ロスバスタチンの副腎皮質ステロイドに対する効果。第108回日本内科学会、東京、2011.4

2)○上芝 元、中野三郎、芳野 原:メタボリックシンドローム男性におけるインスリン抵抗性と遊離テストステロンの関連について一年齢層別検討― 第54回日本糖尿病学会、札幌、2011.5

3)○上芝 元、中野三郎、芳野 原:メタボリックシンドローム男性におけるテストステロン治療とインスリン

抵抗性の関連について。第11回日本抗加齢医学会、京都、2011.5

4)○坪井久美子、岡 美江、岡 玲子、重光理華、正井なつ実、須江麻里子、吉原 彩、宮城匡彦、臼井州樹、一城貴政、安藤恭代、石川真由美、東條 靖、磯 薫、湯浅玲奈、廣井直樹、上芝 元、久保木幸司、芳野 原:抗甲状腺薬による甲状腺腫大。第84回日本内分泌学会学術総会、神戸、2011.4

5)○上芝 元、中野三郎、芳野 原:肥満高血圧症におけるオルメサルタンのインスリン抵抗性改善作用について。第32回日本肥満学会、淡路、2011.9

6)○坪井久美子、中村はな、湯浅玲奈、須江麻里子、吉原 彩、一城貴政、宮城匡彦、臼井州樹、安藤恭代、石川真由美、東條 靖、磯 薫、廣井直樹、上芝 元、久保木幸司、芳野 原:バセドウ病に対する抗甲状腺薬の累積内服量と治療期間。第54回日本甲状腺学会、大阪、2011.11

7)○Ueshiba H, Nakano S, Yoshino G :Testosterone treatment improves insulin resistance. 6th JAPAN-ASEAN Conference on Men's Health & Aging, Kamakura, 2011. 7

## G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし



表 1. 副腎偶発腫で発見された副腎癌の長期予後

・ 5年以内の死亡	17例 (34%)
・ 治癒	11例 (22%)
7年以上生存	

表 2

	5年以内の死亡例	治癒例
年齢 (歳)	64.6 ± 11.7	54.5 ± 15.2
性別	男性9例、女性8例	男性7例、女性4例
腫瘍径 (cm)	9.3 ± 3.3	8.6 ± 5.0

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」

分担研究報告書

## 副腎性サブクリニカルクッシング症候群患者の予後調査

研究分担者 高柳 涼一 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学

### 【研究要旨】

副腎性サブクリニカルクッシング症候群（SCS）は、副腎腫瘍からのコルチゾールの自律性分泌を認めるものの、満月様顔貌や中心性肥満などの典型的なクッシング徴候を欠く病態である。SCSでは、高血圧、耐糖能異常、脂質異常症、骨粗鬆症などの生活習慣病を高頻度に合併する。

我々は、過去15年間に、九州大学病院および福岡大学病院に入院して副腎SCSと診断された患者26例を対象に、疾患追跡調査を行い、手術例、非手術例に関して比較検討を行った。手術例において、高血圧や糖代謝異常などの心血管イベントリスクの改善を認めることが明らかになった。一方、非手術例では、長期観察例において、高血圧、糖代謝異常、脂質異常症が悪化する症例を認めた。

### A. 研究目的

副腎性 subclinical Cushing 症候群（SCS）は、副腎腫瘍からのコルチゾールの自律性分泌を認めるものの、満月様顔貌や中心性肥満などの典型的な Cushing 徴候を欠く病態である。SCSでは、高血圧、耐糖能異常、脂質異常症、骨粗鬆症などの生活習慣病を高頻度に合併する。

わが国では1995年に、SCSの診断基準が策定されたが、すでに15年が経過しており、新たな診断基準の策定が求められている。

これまでにSCS患者の長期予後に関する調査研究の報告は少なく、明確な手術

適応基準の策定する上で必要とされる。

### B. 研究方法

過去15年間に、九州大学病院および福岡大学病院に入院して副腎SCSと診断された患者26例を対象に、疾患追跡調査を行い、手術例、非手術例に関して比較検討を行った。外来でのフォローアップを行っていない患者に対しては、電話で連絡を取り、退院後から現在までの病状に関する調査を行った。

※解析対象症例：副腎性 subclinical Cushing 症候群患者

(1) 副腎腫瘍の存在（片側または両側）

(2) Cushing症候群の特徴的な身体徴候の欠如

(3) 早朝血中コルチゾール値が正常範囲内

(4) デキサメタゾン1mg抑制試験：血中コルチゾール値 1.8  $\mu$ g/dL以上以上の(1)-(4)を満たす患者26例

\*他のホルモン分泌異常を合併する症例は除外(原発性アルドステロン症、褐色細胞腫など) 心血管イベントのリスクファクターの評価

(1) 高血圧 140/90 mmHg 以上

(2) 糖代謝異常

糖尿病：空腹時血糖値 > 126 mg/dL

随時血糖値 > 200 mg/dL

HbA1c 6.1%以上

境界型：FBS 110-125 mg/dL

随時血糖値 140-199 mg/dL

(3) 脂質異常症：T-Chol 220以上、LDL-C 140以上、HDL-C 40未満中性脂肪 150以上

以下の基準をもとに、各症例のリスクファクターの改善および悪化を評価した。

改善：基準値内に正常化、あるいは薬物の減量または中止した症例

(糖尿病：HbA1cが0.3%以上低下)

悪化：基準値を外れる、あるいは薬物の増量または開始した症例

(糖尿病：HbA1cが0.3%以上上昇)

(倫理面への配慮)

本研究では、個人情報保護法を遵守し、症例は匿名化して、個人が特定される情報は取り扱わないものとした。

## C. 研究結果

九州大学病院および福岡大学病院に入院して副腎SCSと診断された患者26例を対象として予後調査を行った。26例の内訳は、男性7例、女性20例で、平均年齢は60.9歳、BMIの平均は24.3 kg/m<sup>2</sup>、腫瘍最大径の平均は31mmで、片側18例、両側8例であった。手術施行例は14例、非手術例は12例であった。入院評価時の合併症は、肥満11例(42%)、高血圧15例(58%、内服治療14例)、糖代謝異常12例(46%、治療7例、うちインスリン治療2例)、脂質異常症16例(62%、内服8例)であった。

手術群では、手術直後において、高血圧は8例中7例(88%)で改善、糖代謝異常は7例中6例(86%)で改善を認めた。しかしながら、脂質異常症に関しては、7例中2例(29%)で改善を認めるに留まった。

手術群の長期観察例(10例：平均観察期間4.3年)では、高血圧は7例中5例(71%)が改善、糖代謝異常は4例中3例(75%)に改善を認めた。脂質異常症に関しては、6例中1例のみの改善であった。手術群の長期観察例では、高血圧、糖代謝異常、脂質異常症が悪化した症例を認めなかった(表1)。

一方、非手術群の長期観察例(12例：平均観察期間4.3年)では、高血圧は1例で改善したものの、6例で悪化を認めた。糖代謝異常も1例のみ改善を認め、5例で悪化を認めた。脂質異常症に関しては4例で改善、2例で悪化を認めた。なお、糖

代謝異常が悪化した症例は、いずれも7年以上の長期観察例であった(表1)。

観察期間でのイベントおよび合併症に関する解析では、手術群10例は、イベントや合併症を認めなかったのに対し、非手術群12例では、1例に脳動脈瘤、1例にアルツハイマー病の発症を認めた。また非手術群3例において、観察期間中に悪性腫瘍(肺癌、大腸癌、子宮体癌、各1例)の合併を認めた。非手術群では、観察期間前にすでに悪性腫瘍を合併している症例が3例認められた。

非手術群で、悪性腫瘍を合併した症例に関して詳しく解析したところ、副腎皮質シンチで両側に集積を認めた5症例では、すべてに他臓器の悪性腫瘍の合併を認めた(肺癌、膀胱癌、乳癌、子宮体癌、大腸癌)(表2)。

#### D. 考 察

これまでの副腎性SCSの長期観察例の報告(Tsuiki M, *Endocr J* 2008, Toniato A, *Ann Surg* 2009, Chiodini I, *J Clin Endocrinol Metab* 2010, Akaza I, *Hypertens Res* 2011)では、手術群において、高血圧は56-83%の改善、糖代謝異常は29-63%の改善を認めた。本研究においても、高血圧で71%、糖代謝異常で75%とほぼ同等の改善率であった(表3)。脂質異常症に関しては、本研究を含めて、術後の改善率が40%未満の報告が多く、高血圧や糖尿病と比較するとの改善率は悪かった。

非手術例(本研究を含む)では、高血

圧は25-50%の悪化、糖尿病では0-40%の悪化を認めた。

片側の腫瘍で、高血圧や糖尿病を合併している症例では、手術による心血管イベントリスクの改善が望ましいと考えられる。

両側副腎が腫大しており、副腎皮質シンチで両側に集積を認め、AIMAH(ACTH非依存性大結節性副腎過形成)が疑われる症例では、観察期間も含めて全症例に悪性腫瘍を認めた。AIMAHでは、異所性の受容体発現やG蛋白の異常が、病因として挙げられており、他臓器でも同様の異常が起こった可能性がある。また、コルチゾールの過剰分泌による免疫抑制状態が、発がんをもたらした可能性も考えられる。

#### E. 結 論

副腎性SCSの長期観察の結果より、非手術例では高血圧、糖尿病、脂質異常症などの心血管イベントリスクの増悪を認める。高血圧や糖尿病を合併するSCSでは、腫瘍摘出により、これらの心血管イベントリスクファクターの改善が期待できる。SCS患者の長期予後に関しては、多数例の報告が少ないため、今後の症例の蓄積が必要である。

#### F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

#### G. 研究発表