

なお、従来より Raineyらにより報告されている転写因子 Nur77/Nurr1 の CYP11B2遺伝子発現に対する効果は、今回の実験系では再現できなかった。その原因として、使用した細胞の差に由来する可能性もあるが、詳細は不明である。

E. 結論

副腎皮質細胞におけるアルドステロン合成酵素遺伝子CYP11B2遺伝子の発現におけるCa²⁺/calmodulin/ calcineurin依存性転写因子NFATの関与を明らかにした。

F. 研究危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表・著書

- 1) 岩崎泰正。ビタミン過剰症・欠乏症。森昌朋編、内分泌・糖尿病内科学。シュプリンガー・ジャパン（東京）。2011年、p268-275。
- 2) 岩崎泰正。下垂体機能低下症。山口徹／北原光夫／福井次矢編、今日の治療指針。医学書院（東京）。2011年、p676-678。
- 3) 岩崎泰正。先端巨大症患者治療後の治療判定と長期予後。特集：先端巨大症診療のUp-to-date。内分泌・糖尿病・代謝内科。33：235-239；2011。
- 4) 岩崎泰正 非機能性下垂体腺腫。内分泌

泌腫瘍 - 基礎・臨床研究のアップデート - 日本臨牀 69 (Suppl 2):281-285, 2011。

- 5) 岩崎泰正。尿崩症。特集「バソプレシンと受容体拮抗薬の臨床応用」。Fluid Management Lunaissance 1：22-25, 2011。
- 6) 岩崎泰正。中枢性尿崩症の治療。特集：下垂体疾患の診断と治療 - 現状と課題 -。ホルモンと臨床 58：789-794、2011
- 7) 岩崎泰正。サブクリニカルクッシング症候群の病態と診断。最新医学 66：1211-1216, 2011。
- 8) Tsukamoto N, Otsuka F, Miyoshi T, Inagaki K, Nakamura E, Suzuki J, Ogura T, Iwasaki Y, Makino H. Activities of bone morphogenetic proteins in prolactin regulation by somatostatin analogs in rat pituitary GH3 cells. Mol Cell Endocrinol 2011; 332:163-169.
- 9) Nakayama S, Nishiyama M, Iwasaki Y, Shinahara M, Okada Y, Tsuda M, Okazaki M, Tsugita M, Taguchi T, Makino S, Stenzel-Poore MP, Hashimoto K, Terada Y. Corticotropin-releasing hormone (CRH) transgenic mice display hyperphagia with increased Agouti-related protein mRNA in the hypothalamic arcuate nucleus. Endocr J 2011,58:279-286.
- 10) Tsukamoto N, Otsuka F, Miyoshi T, Inagaki K, Nakamura E, Terasaka T,

Takeda M, Ogura T, Iwasaki Y, et al.
Functional interaction of bone morphogenetic protein and growth hormone releasing peptide in adrenocorticotropin regulation by corticotrope cells. Mol Cell Endocrinol 2011;344:41-50.

11)Otsuka F, Tsukamoto N, Miyoshi T, Iwasaki Y, Makino H. BMP action in the pituitary: Its possible role in modulating somatostatin sensitivity in pituitary tumor cells. Mol Cell Endocrinol 2011, ePub.

12)Li P, Zhao Y, Wu X, Xia M, Fang M, Iwasaki Y, Sha J, Chen Q, Xu Y, Shen A. Interferon gamma (IFN- γ) disrupts energy expenditure and metabolic homeostasis by suppressing SIRT1 transcription. Nucleic Acids Res 2011, ePub.

2. 学会発表

準備中

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

```

-1000  AGAATATCTGATGATTATAAAGTGCCTTGCATTACCTCTGAAGCTGTATAG
-950   TGTATATGAAGGTGGAGTTGGAGAGATGAGTTTTAAGCGTATATTGCAA
-900   ACTCTAGGGCAACCCTAAAGAAGTGAGACCCAGCCTCTAGAAAAAAAAA
-850   AAAAAAGGAAATTAGCTATCAAGCCACGAAAAGAAATGGAGAACCTTA
-800   AACGCATATTACTAACTGAGATACGTCACCTTTGAAAAGGCTACAAACGGT
-750   GTCATTCCAACATAACAACATTTGGAAAAGGCCAAAGCATGGTGATGAT
      NURE
      NFAT
-700   AAAAAAGATCGGAGATGTCAGGGACTGGGGCAGGAGGGATGAGCAGGCAG
-650   AGCACAGGTTTTCTTTCTCTTTTTTAAGACAGTGAAAATACTCCTAGGA
-600   TCCTGCAAGGAGGATACAAATTACATACATTTGTCAAACCCACAGCAT
-550   GTTGACCACCAGGAGGAGACCCCATGTGACTCCAGGACCTTGTTGATAA
-500   CAACGTATCGAGATTCTCACAATGGAACCAGTGCCTCCTGTGGTGGAGG
-450   GTGTACCTGTGTCAGGGCAGGGGTACGTGGACATTTTCTGCAGTTTTTG
-400   ATCAATTTTGCAATGAACTAAATCTGTGGTATAAAAATAAAGTCTATTAA
-350   AAGAATCCAAGGCTCCCTCTCATCTCACGATAAGATAAAGTCCCCATCCA
      Ad4BP/SF1
-300   TTTTACTCCTCTCAGCCCTGGAGAAAGGAGAGGCCAGGTCCCACCACCTT
-250   CCACCAGCATGGACCCCCAGTCCAGACCCACGCCTTTTCTCAGCATCCT
-200   CAGACCAGCAGGACTTGCAGCAATGGGGAATTAGGCACCTGACTTCTCCT
-150   TCATCTACCTTTGGCTGGGGCCTCCAGCCTTGACCTTCGCTCTGAGAGTC
      Ad5      NURE
-100   TCAGGCAGGTCCAGAGGCCAGTTCTCCCATGACGTGATATGTTTCCAGAG
      CRE      NFAT
-50    CAGGTTCTGGGTGAGATAAAAGGATTTGGGCTGAACAGGGTGGAGGGAG
+1    CATTGGAatg

```

図1. ヒトCYP11B2 遺伝子5' 側転写調節領域の塩基配列。2ヶ所に典型的なNFAT結合配列を認める。

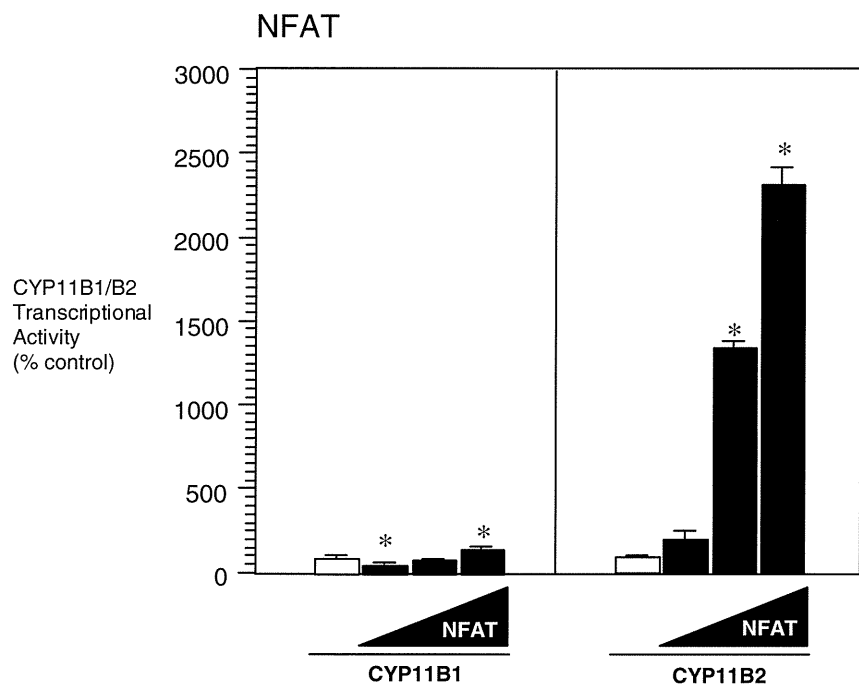


図2. Y1A副腎皮質細胞において、NFATの共発現がヒト CYP11B2遺伝子転写活性に及ぼす効果。対照としてヒトCYP11B1遺伝子プロモーター（約2 kb）を用いた。

V. 會議記錄

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23年度研究報告会

研究代表者 柳瀬 敏彦

日 時：平成23年12月9日（金）09:00～16:05
（受付08:45～）

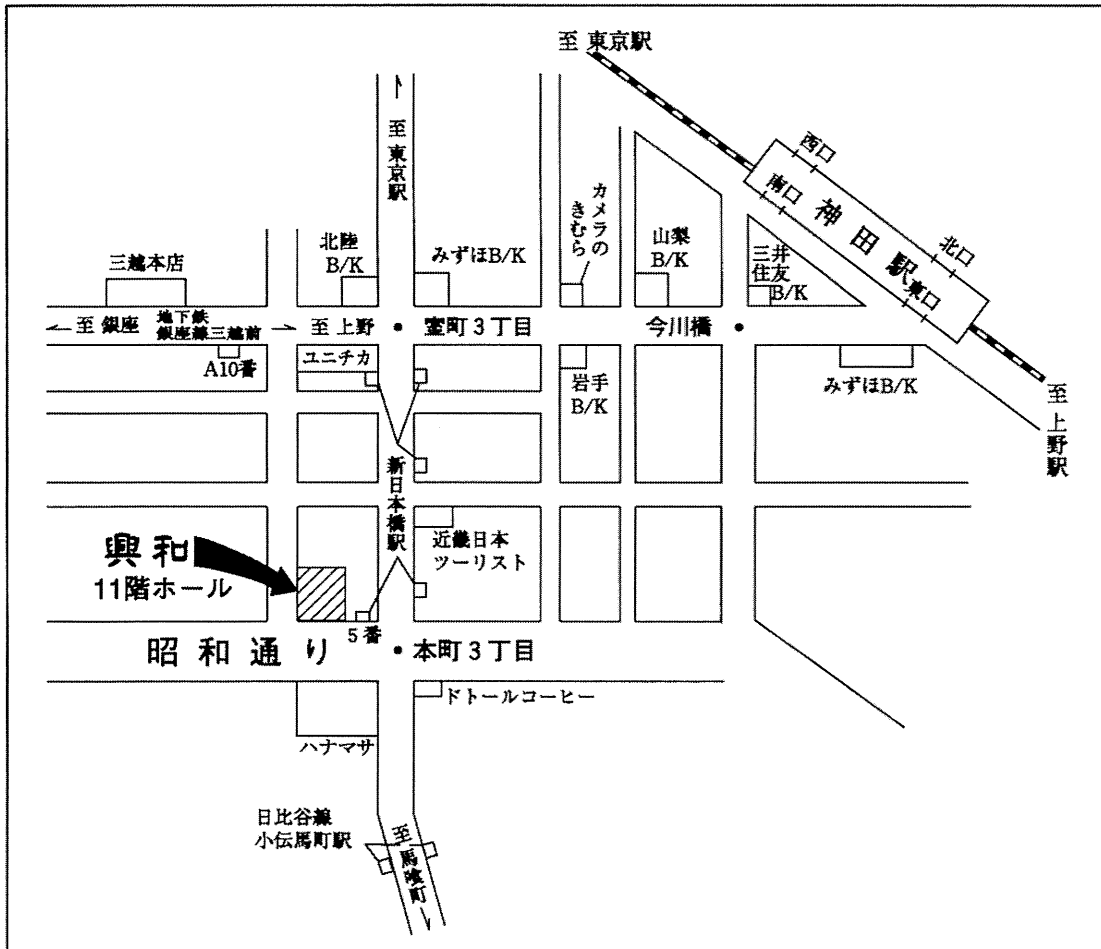
場 所：興和創薬株式会社 本社 11階 大ホール
東京都中央区日本橋本町3-4-14

会場案内図

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

TEL: 03-3279-7480



最寄りの駅

JR「神田」駅より徒歩約10分

JR「新日本橋」駅より徒歩約3分（出口5番）

地下鉄銀座線「三越前」駅より徒歩約3分（出口A10番）

地下鉄半蔵門線「三越前」駅より徒歩約10分

地下鉄日比谷線「小伝馬町」駅より徒歩約5分

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

〒814-0180 福岡市城南区七隈7丁目45番1号

福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科

明比 祐子（事務：渡辺 幸恵）

TEL：092-801-1011

FAX：092-865-5163

E-mail：yuki712@minf.med.fukuoka-u.ac.jp

プログラム

開会の挨拶 (09:00 - 09:05)

研究代表者：柳瀬 敏彦 (福岡大学医学部)

A. 疫学調査・予後調査 (09:05 - 09:35)

座長：柳瀬 敏彦 (福岡大学医学部)

1. 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、佐藤文俊、柴田洋孝、田村 尚、武田仁勇、宮森 勇
横浜労災病院内分泌・糖尿病センター、その他

2. 副腎サブクリニカルクッシング症候群患者の予後調査

○河手久弥¹、野村政壽¹、河野倫子¹、足立雅広¹、堀内俊博¹、大中佳三²、明比祐子³、柳瀬敏彦³、高柳涼一¹

¹九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学²九州大学大学院医学研究院 老年医学

³福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科

B. 原発性アルドステロン症 (1) (09:35 - 10:35)

座長：西川 哲男 (横浜労災病院)

3. 原発性アルドステロン症患者における副腎静脈サンプリングでの迅速コルチゾール測定の有
用性—ACTH 負荷前後での検討—

○米谷充弘、米田隆、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)

4. アルドステロン産生腺腫の診断における ACTH 負荷試験の意義

○曾根正勝、園山拓洋、宮下和季、田村尚久、伊藤裕、中尾一和
京都大学医学部附属病院 内分泌代謝内科

5. 降圧薬服用下におけるアルドステロン／レニン比による原発性アルドステロン症のスクリー
ニング

○柴田洋孝、武田彩乃、栗原 勲、宮下和季、須田徳子、三石木綿子、城 理絵、大山貴子、
伊藤 裕
慶應義塾大学医学部 腎臓内分泌代謝内科

6. アルドステロンはヒトの腎障害において独立した危険因子である — 原発性アルドステロ
ン症 (PA) 自験91例の解析から —

○岩倉芳倫 (いわくらよしつぐ)、森本玲 工藤正孝 小野美澄 橋本潤一郎 清元秀泰 伊藤貞
嘉 佐藤文俊 東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科

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. 原発性アルドステロン症のサブタイプ鑑別診断における LCms/ms 超高感度測定法による 18-oxo-cortisol 末梢血濃度測定は血漿アルドステロン濃度、18-OH-cortisol 末梢血濃度より有用である—237 症例での副腎静脈サンプリングとの正診性の比較—

○佐藤文俊、森本 玲、工藤正孝、岩倉芳倫、小野美澄、高瀬圭**、石戸谷滋人***、
笹野公伸*、中村保宏*、伊藤貞嘉
東北大学病院 腎高血圧内分泌科、* 同病理部、**同放射線部、***同泌尿器科

8. 原発性アルドステロン症における CYP11B2 免疫染色の発現動態と診断的意義の検討

○成瀬光栄¹⁾、難波多挙¹⁾、立木美香¹⁾、澤井邦子¹⁾、玉那覇民子¹⁾、中尾佳奈子¹⁾、革嶋幸子¹⁾、
臼井 健¹⁾、田上哲也¹⁾、奥野 博²⁾、山本鉄郎³⁾、島津 章¹⁾、西本絃一郎⁴⁾ 向井邦晃⁵⁾
国立病院機構京都医療センター 内分泌代謝科・臨床研究センター¹⁾、同 泌尿器科²⁾、同 病理診
断科³⁾、国家公務員共済立川病院泌尿器科⁴⁾、慶応義塾大学 医化学教室⁵⁾

9. 当院で超選択的 ACTH 負荷副腎静脈採血を行い診断した副腎疾患の解析

○大村昌夫 牧田幸三* 松井青史** 松澤陽子 斎藤淳 西川哲男
横浜労災病院 内分泌・糖尿病センター*東京北社会保険病院 放射線科
**横浜労災病院 放射線 IVR 科

10. アルドステロン産生腺腫におけるカリウムチャネルの変異に関する検討

○藤井美紀、稲葉聡、宮森勇
福井大学附属病院内分泌代謝科

副腎班の疫学研究について (11:35 - 11:55)

柳瀬 敏彦/三宅吉博 (福岡大学医学部)

挨拶 (11:55 - 12:05)

武村真治

厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業)
研究事業推進官

事務連絡 (12:05 - 12:10)

昼 食 (12:10 - 13:00)

C. ステロイド産生機構・異常症 (1) (13:00 - 14:00)

座長：長谷川 奉延 (慶應義塾大学医学部)

11. 本邦の Allgrove 症候群の 5 家系 5 症例の分子遺伝学的、臨床的検討

○勝又規行、池本智*、広瀬宏之**、河野斉***、古玉大介****

国立成育医療研究センター研究所 分子内分泌研究部, *東京慈恵会医科大学附属青戸病院 小児科、**東京大学医学部 小児科、***福岡市立こども病院内分泌代謝科、****大阪医科大学第一内科

12. LC-MS/MS による先天性副腎過形成症スクリーニング確認検査の検討

○田島敏広

北海道大学医学部小児科

13. 新生児血清 17 α -hydroxyprogesterone は出生体重ではなく在胎週数に依存して変化する

○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⁾、涌井昌俊¹⁾、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

アルドステロン産生腺腫の診断における ACTH 負荷試験の意義

14. 副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査における、21 水酸化酵素欠損症の成人身長および成人期副腎ホルモン補充療法についての解析

○鈴木滋¹⁾、棚橋祐典¹⁾、向井徳男²⁾、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

E. ステロイド産生機構・異常症 2 (14:00 - 15:00)

座長：岩崎 泰正 (高知大学医学部)

15. 正常および腫瘍性副腎組織における Metabotropic Glutamate Receptor 3 (GRM3) の発現

○中村保宏¹⁾、Saulo J.A. Felizola¹⁾、緑川早苗²⁾、小野寺好明¹⁾、荒井陽一³⁾、石戸谷滋人³⁾、渡辺毅²⁾、鈴木眞一⁴⁾、佐藤文俊⁵⁾、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-福島県立医科大学第3内科 3-東北大学大学院医学系研究科泌尿器科学分野 4-福島県立医科大学器官制御外科学講座 5-東北大学病院腎・高血圧・内分泌科；

16. 副腎偶発腫で発見された副腎癌の長期予後

○上芝 元¹⁾、一城貴政²⁾

1)東邦大学医学部内科学糖尿病・代謝・内分泌科 2)済生会横浜市東部病院

17. CYP11B2 遺伝子の NFAT による転写調節機構

○岩崎泰正

高知大学保健管理センター

18. チトクローム P450 オキシドレダクターゼ (POR) の発現制御機構

○矢澤隆志、宮本薫

福井大学・医学部・分子生体情報学

F. ステロイド作用機構 (15:00 - 15:30)

座長：田中 廣壽 (東京大学医科学研究所)

19. 骨格筋におけるグルココルチコイドレセプターと栄養センサーmTORC1 の排他的相互作用とその意義

○田中廣壽 1,2、清水宣明 1、吉川賢忠 1,2、松宮遼 2

1, 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

2, 東京大学医科学研究所附属病院アレルギー免疫科

20. 新規 MR 相互作用因子 p150 の機能解析

○加藤茂明・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

D. 副腎の発生・分化・再生 (15:30 - 16:00)

座長：宮本 薫 (福井大学医学部)

21. SF-1/Ad4BP 誘導性ステロイド産生細胞のアルドステロン産生について

○田中智子、明比 祐子、柳瀬敏彦

福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科

22. 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

閉会の挨拶 (16:00 - 16:05)

研究代表者：柳瀬 敏彦 (福岡大学医学部)

抄 録

1. 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、佐藤文俊*、柴田洋考**、田村 尚***、武田仁勇****、宮森 勇\$

横浜労災病院内分泌・糖尿病センター、*東北大学医学部腎・高血圧・内分泌科、**慶應義塾大学医学部腎臓・内分泌代謝内科、***京都大学医学部臨床病態医科学・内分泌代謝内科、****金沢大学医学部臓器機能内科、\$福井大学医学部病態制御医学内科

2010年200床以上の医療施設に手紙でPA経験の有無を最初に問い合わせた。症例経験有りの施設にアンケート用紙を配布し各症例の特徴を記入依頼した。その結果1284例の集積が可能であった。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よりも若年性に発症しているの、発見しやすい病型とも考えられた。男女差はない疾患であることが確認された。

69%で低カリウム血症 ($K < 3.5$) を示していた。83%の症例でARR > 20 (20) であった。各種確認試験では、フロセミド+立位試験、カプトリル試験、生食負荷試験、迅速ACTH試験で各々、91.7%、84.7%、58.3%、89.6%の陽性率を示した。局在診断にて、AVSの診断有用度は“あり”で、75.9%、補助的が16.4%で、“なし”が7.7%を占めていた。心血管合併症 (+) が、91%を占め、脳血管障害合併 (+) は、85%を占めている。腎障害は85%に見られ、大動脈瘤等の大血管障害は、94%の症例に認められている。腫瘍摘出年齢は平均51歳で男女差もなかった。治療後は、血圧、低カリウム血症は75%の症例で改善した。

結語：本邦の今回の原発性アルドステロン症の全国における実態調査にて、発見動機、診断法、局在診断法としてのAVSの有用性、心血管合併症の有無、治療後の血圧を中心とした予後等の実態が把握可能であった。

2. 副腎サブクリニカルクッシング症候群患者の予後調査

○河手久弥¹、野村政壽¹、河野倫子¹、足立雅広¹、堀内俊博¹、大中佳三²、明比祐子³、柳瀬敏彦³、高柳涼一¹

¹九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学

²九州大学大学院医学研究院 老年医学

³福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科

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。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SCSと診断された患者を対象に、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、電話あるいは郵便で連絡を取り、入院後から現在までの病状に関する調査を行った。

症例数は27例。男性7例・女性20例。手術施行例は14例、非手術例は13例。入院評価時の合併症の頻度は、肥満10例 (37%)、高血圧17例 (63%、内服治療14例)、糖代謝異常10例 (37%、治療9例、うちインスリン治療2例)、脂質異常症13例 (48%、内服8例)、骨粗鬆症4例であった。

高血圧に関しては、手術例では78%に改善を認めたものの、非手術例では80%で内服薬の増量が必要であった。糖代謝異常に関しては手術例の80%に改善を認めたが、非手術例では2例とも変化を認めなかった。脂質異常症に関しては、手術例での改善は25%に留まった。以上のように、高血圧および糖代謝異常に関しては、手術による改善が期待できるが、非手術例では不変あるいは増悪を認めた。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重要と考えられる。

3. 原発性アルドステロン症患者における副腎静脈サンプリングでの迅速コルチゾール測定の有用性—ACTH 負荷前後での検討—

○米谷充弘、米田隆、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)

副腎静脈サンプリング(AVS)は原発性アルドステロン症(PA)の診断に不可欠であり、成功率を上げるため「迅速コルチゾール(F)測定キット」を開発し臨床応用してきた。迅速F測定キットを用いてACTH負荷前および負荷後のAVSの成功率を比較し、その有用性を検討した。【対象と方法】対象は最終診断されたPA患者40例。日本内分泌学会の指針に従いACTH負荷AVSを実施したが、ACTH負荷前にイムノクロマトグラフィを用いたFの迅速半定量法で副腎静脈へのカテーテルの挿入の成否を判定した。IVC検体で認められていたイムノクロマト紙上のFのライン濃度が副腎静脈検体で、消失したものを「可」、濃度が低下したものを「境界」、変化のないものを「不可」と判定した。「可」と「境界」の場合を副腎静脈へのカテーテル挿入成功と判断したが、可能な限り「可」になるように採血を繰り返した。最終的なAVS成功の判定にはF実測値を用い、負荷前は副腎静脈中F濃度がIVCの2倍、負荷後はIVCの5倍以上を成功と判定した。AVSは全例14時開始で施行した。【結果】ACTH負荷前のAVS成功率は72.5%(40例中29例)、ACTH負荷後の成功率は92.5%(40例中37例)であった。迅速F測定で「可」と判定された21例中20例(95.2%)で、実測値でもACTH負荷前、負荷後ともに成功であった。一方、迅速F測定で「不可」と判定された6例は全例においてACTH負荷前は不成功であった。迅速F測定で「境界」と判定された13例中8例(61.5%)はACTH負荷前、負荷後ともに成功、また残りの5例も全例ともACTH負荷後は成功であった。【結語】迅速F測定で「可」と判定された場合、ACTH負荷は必ずしも必要ではない可能性が示唆された。

4. アルドステロン産生腺腫の診断における ACTH 負荷試験の意義

○曾根正勝、園山拓洋、宮下和季、田村尚久、伊藤裕、中尾一和
京都大学医学部附属病院 内分泌代謝内科

【背景】原発性アルドステロン症の大部分は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) が占

め、高血圧患者の中から手術で治癒しうる前者を効率的に検出することが臨床重要となる。今回、我々は1mg デキサメタゾン抑制下 ACTH 負荷試験 (dex-ACTH test) の APA 診断における意義を検討した。

【方法】過去7年間にARR200以上を示したPA疑いの入院患者連続80例を解析した。患者はカプトプリル負荷試験によりPA群とnon-PA群に分けられ、PA群はさらに副腎静脈サンプリング(AVS)によってIHA群とAPA群に分けられた。コルチゾール自律性分泌を呈する患者やAVSが不成功であった患者等は除外した。non-PA群、IHA群、APA群の3群の患者に、前日23時にデキサメタゾン1mgを内服させ、9時に0.25mgの合成ACTHを静注、ACTH負荷前、及び負荷30分後、60分後、90分後、120分後における血漿アルドステロン濃度(PAC)を測定した。そして、receiver operated characteristics (ROC) curveを用いて、3群間からのAPA群の診断における各々の時点での診断能を評価した。

【結果】80例のうち、21例が除外され、non-PA群20例、IHA群16例、APA群23例となった。APA群におけるACTH負荷後のPAC値の平均は30分値が647pg/ml、60分値が801pg/ml、90分値が752pg/ml、120分値が626pg/mlであった。一方、IHA群では30分値が330pg/ml、60分値が346pg/ml、90分値が319pg/ml、120分値が278pg/mlであり、non-PA群では30分値が324pg/ml、60分値が344pg/ml、90分値が322pg/ml、120分値が270pg/mlであった。ROC curve解析では、3群間からのAPA群の診断にはACTH負荷後90分値が最も有用であり、cut-off値を379pg/mlとした場合、感度91.3%、特異度80.6%であった。

【考察】dex-ACTH testではPA疑い患者の中から高い感度でAPA患者を選別することができた。APAの確定診断においてはAVSによるlateralityの評価が必須であるが、PA疑いの患者が多数であることを考慮すると、全員に対してAVSを行うことは困難である。dex-ACTH testは必ずしも入院を必要とせず、簡便に行うことができ、PA患者のうちAPAが強く疑われ、優先的にAVSを必要とする症例のスクリーニングに有用であると考えられた。(J Clin Endocrinol Metab. 96(9):2771-8. 2011)

5. 降圧薬服用下におけるアルドステロン／レニン比による原発性アルドステロン症のスクリーニング

○柴田洋孝、武田彩乃、栗原 勲、宮下和季、須田徳子、三石木綿子、城 理絵、大山貴子、伊藤 裕

慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科

【目的】 原発性アルドステロン症 (Primary aldosteronism; PA) は心血管障害合併頻度が高く、速やかに診断されるべき疾患である。その診断では血漿アルドステロン・レニン比 (ARR) でスクリーニングを行うが、測定時には ARR 値に影響を及ぼす降圧薬は中止あるいは影響の少ない Ca 拮抗薬 (CCB)、 α 遮断薬への変更が原則である。しかし日常診療において降圧薬中止・変更が不可能であるためにスクリーニング判定が困難となる症例もあり、我々は ARR に対する各種降圧薬の影響を調査、薬剤中止・変更の必要性につき検討した。

【対象・方法】 対象は副腎偶発腫瘍もしくは高血圧症にて当院を受診した患者 (PA 群 127 名、非 PA 群 59 名) である。降圧薬を CCB・ α 遮断薬に変更後の負荷試験にて PA の確定診断を行った。両群間で身長、体重、BMI に有意差を認めないが、年齢は非 PA 群で、初診時血圧は PA 群で高い傾向にあった。初診時内服降圧薬の種類により群分けし、ARR 値を比較した。また PA 群同一個人内で降圧薬変更による ARR への影響についても検討した。

【結果】 内服なし群、CCB・ α 遮断薬群、ARB・ACEI・利尿剤群、 β 遮断薬群の全てで ARR は PA 群で有意に高値だった。PA 群の中で薬剤変更前後に ARR を測定した 28 名中 17 例 (60.7%) は変更前後共にスクリーニング基準を満たし、CCB への変更後に基準から外れた症例は 1 名 (3.6%) のみであった。

【考察】 ARR による PA スクリーニングにおいて、降圧薬の変更や中止はほとんどの例で必要ないことが示唆された。

6. アルドステロンはヒトの腎障害において独立した危険因子である — 原発性アルドステロン症 (PA) 自験 91 例の解析から —

○ 岩倉芳倫、森本玲、工藤正孝、小野美澄、橋本潤一郎、清元秀泰、伊藤貞嘉、佐藤文俊

東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科

背景・目的：高濃度のアルドステロン (A) は様々な機序で腎障害を起こすことが知られているが、一方で PA に対する特異的治療 (ST：副腎手術或いは薬物治療) は腎予後を改善させるとの報告がある。しかし、腎障害及び腎予後の予測因子については不明なところが多く、本研究にてこれらを検証する。

方 法：PA 患者 (n=91) を性別 (男性：39、女性：52) で分け、①ST 前の尿アルブミン排泄量 (UAE) 及び②ST 後 1・12 ヶ月の推算糸球体濾過量 (eGFR) を予測する因子を検討した。また、ST 後の治療経過について、性別間での検討及び APA 及び IHA での検討を行った。

結 果：初診時で男性が女性より eGFR は有意に低値 (71.4 v.s 83.5, $p<0.05$, 年齢に有意差無し) であったが、APA・IHA 間に差を認めなかった。①は男女共に A が予測因子であり、②は男性のみで 1・12 ヶ月共に ST 前の A・年齢・収縮期血圧値が独立した因子となった。ST 後の治療経過で、血圧値は男性で高く、eGFR 値・eGFR 低下度・UAE は男性でいずれも低かった。APA・IHA 間ではいずれも両者に差を認めなかった。

考 察：PA において、A は腎障害及び腎予後を規定する強力な因子であり、特に男性で顕著である。ST 後の腎機能の経過から、男性では腎障害の進行・特にネフロン数が減少していることが推察され、女性では比較的ネフロンは保たれ腎障害は軽症と考えられる。また、これまで A による腎障害の性差についての報告はなく原因不明である。PA では、多くの環境因子 (喫煙・肥満・睡眠時無呼吸等) も腎障害に関与していることが推察され、今後の検討課題である。

総 括：アルドステロンが高値の PA 症例では、血圧・年齢・病型に関わらず、特に男性では積極的な特異的治療介入が必要である。さらに腎保護の観点から、早期発見・診断は極めて重要である。

7. 原発性アルドステロン症のサブタイプ鑑別診断における LCms/ms 超高感度測定法による 18-oxo-cortisol 末梢血濃度測定は血漿アルドステロン濃度、18-OH-cortisol 末梢血濃度より有用である—237 症例での副腎静脈サンプリングとの正診性の比較—

○佐藤文俊、森本 玲、工藤正孝、岩倉芳倫、小野美澄、高瀬圭**、石戸谷滋人***、笹野公伸*、中村保宏*、伊藤貞嘉
東北大学病院 腎高血圧内分泌科、* 同病理部、**同放射線部、***同泌尿器科

目的：アルドステロン産生腺腫(APA)では腫瘍でアルドステロン(A)合成酵素で cortisol (F)から 18-oxo-cortisol (18oxoF)を生成し、この量は両側過形成病変(BHA)の副腎より多いことを既に我々は報告している(J Clin Endocrinol Metab 2011)。今回超高感度 LCms/ms 測定による末梢血 18oxoF 濃度によるサブタイプ鑑別の有用性を最も正診性の高い鑑別法である副腎静脈サンプリング(AVS)と比較検討した。方法：最近3年間に当施設にて AVS を施行して鑑別診断後、手術と病理診断で確定診断された116例のAPA(内29例がCT陰性)症例と、AVS診断での121例のBHA(内30例がCTで片側副腎結節)症例の末梢血中の18oxoF濃度を、当院倫理委員会の承認を得て、超高感度 LCms/ms(測定最小感度：0.5ng/dl)で測定。結果：ROC曲線解析では18oxoFのカットオフは全体の症例で感度63.8%、特異度96.7%で4.7ng/dlであった。片側副腎結節を有する、84例のAPA症例(9例はCTの副腎結節と反対側に微小腺腫)と30例のBHA症例の鑑別ではROC曲線解析で感度72.6%、特異度96.7%でカットオフは4.6ng/dlであり、4.6ng/dlを超えたBHAは1例、反対側の微小APAも1例のみであり、腫瘍側とAPAが一致した75例中60例(80%)が4.6ng/dlを超えていた。すなわちCTで片側の副腎結節性病変を伴う原発性アルドステロン症では80%の症例で末梢血18oxoFがカットオフ値の4.6ng/dl以上であり、AVSをせずに鏡視下副腎摘出術を選択できる可能性を示し(62症例中BHAは1例、反対側の微小APAも1例の2例は手術適応外であり、正診率96.7%)、AVSが困難な施設での末梢血18oxoF濃度測定の有用性が示唆される。しかし116例のAPA症例中、末梢血18oxoF濃度がカットオフ値の4.6ng/dl未満である、腫瘍側とAPAが一致している17症例、微小APAの25症例の計42症例(36.2%)が手術適応ではあるが、末梢血18oxoFでは鑑別できなかった。手術を積極的に希望する原発性アルドステロン症患者には、たとえ末梢血18oxoFが低い場合でも、正確なAVS診断が可能である専門施設に紹介する必要性も示唆した。また18-oxo-cortisol末梢血濃度測定は血漿アルドステロン濃度、18-OH-cortisol末梢血濃度より明らかに鑑別診断で

の正診性が高く、本会で詳述する。

総括：末梢血18oxoF濃度測定はAPAとBHAの鑑別と治療選択に有用性が示唆された。

8. 原発性アルドステロン症における CYP11B2 免疫染色の発現動態と診断的意義の検討

○成瀬光栄¹⁾、難波多挙¹⁾、立木美香¹⁾、澤井邦子¹⁾、玉那覇民子¹⁾、中尾佳奈子¹⁾、草嶋幸子¹⁾、臼井 健¹⁾、田上哲也¹⁾、奥野 博²⁾、山本鉄郎³⁾、島津 章¹⁾、西本紘一郎⁴⁾、向井邦晃⁵⁾、

国立病院機構京都医療センター 内分泌代謝科・臨床研究センター¹⁾、同 泌尿器科²⁾、同 病理診断科³⁾、国家公務員共済立川病院泌尿器科⁴⁾、慶応義塾大学 医化学教室⁵⁾

原発性アルドステロン症 (PA) は高血圧の約 3-20%、推定患者数約 100 万人とされており、内分泌領域における common disease といえる。近年、学会ガイドラインの普及に伴い、診断、手術例が増加しているが、その病型にはアルドステロン産生腺腫、特発性アルドステロン症以外の病型も報告されていることから、確定診断における病理組織学的診断の重要性が更に増している。本研究では Nishimoto et al. (JCEM 2010) により発表されたアルドステロン合成酵素 CYP11B2 に対する特異的抗体を用いて、PA の腫瘍部および非腫瘍部における発現動態を解析し、その診断的意義を検討したので報告する。

【対象と方法】 臨床的に片側性 PA と診断され手術された 24 例。23 例は副腎 CT にて腫瘍を認め、1 例は腫瘍を認めなかった。パラフィン包埋標本から連続切片を作製し、CYP11B2、3 β HSD 抗体を用いて酵素抗体法 (ChemMate ENVISION キット、Dako) にて染色した。腫瘍部の染色強度は半定量的に (-)、(±)、(+)、(++) と判定した。

【結果】 腫瘍部はいずれも 3 β HSD 染色陽性であるとともに、種々の程度に CYP11B2 染色を認めた。CYP11B2 は 30% が (++)、44% が (+)、13% が (±)、13% が (-) で、約 87% が B2 染色陽性であった。腫瘍を認めた 23 例中 13 例の非腫瘍部の球状層に 1~10 箇所/切片の 3 β HSD/B2 染色陽性細胞群 (Nishimoto ら: APCC) を認めた。腫瘍の B2 染色が陰性あるいは腫瘍を認めなかった例では、非腫瘍部球状層の B2 染色陽性細胞群の増加を認めた。

【結論】 以上から PA の病理診断における B2 染色の診断的意義が示唆された。今後、多数例での検討、B2 染色の検出感度や再現性などに関する検討が必要と考えられる。

9. 当院で超選択的 ACTH 負荷副腎静脈採血を行い診断した副腎疾患の解析

○大村昌夫 牧田幸三* 松井青史** 松澤陽子 斎藤淳 西川哲男

横浜労災病院 内分泌・糖尿病センター、*東京北社会保険病院 放射線科、

**横浜労災病院 放射線 IVR 科

緒言：超選択的 ACTH 負荷副腎静脈採血 (SS-ACTH-AVS) は従来の副腎静脈採血 (AVS) と比較してその診断能が格段に向上した。横浜労災病院で原発性アルドステロン症 (PA) 診断のために SS-ACTH-AVS を施行した 140 例の診断結果を検討した。

症例と方法：当院で SS-ACTH-AVS を行い診断した PA 140 例を対象とした。アルドステロン産生腺腫 (APA)、顕性クッシング症候群 (CS) のコルチゾール産生腺腫 (CPA) の計 81 例は片側副腎摘出術を行った。

結果：APA 76 例、特発性アルドステロン症 (IHA) 61 例、片側多発副腎皮質微小結節 (UMN) 2 例、APA とアルドステロン産生細胞集塊 (APCC) 合併例 1 例が診断された。その中に PA と CPA の合併が 18 例、PA と非機能性腺腫の合併が 11 例、両側 APA 5 例が含まれていた。CT で腫瘍が確認可能であった APA 34 病変のうち APA 18 病変と、CS に APA が合併した 4 例と IHA が合併した 1 例では、CPA を含めた片側副腎部分切除で治療が行われた。従来の AVS では不可能であった IHA と両側 APA が鑑別可能となり、両側 APA 5 例で片側副腎手術が行われた。従来その診断に 2 回の AVS を必要とした CT で腺腫が確認できないアルドステロン産生微小腺腫 (APmicroA) が 1 回の SS-ACTH-AVS で診断が可能となった。

考察：SS-ACTH-AVS の診断に基づき、従来行われていた片側副腎全摘から部分切除に変更となった症例は 23 例あり、この中に SS-ACTH-AVS により初めて鑑別可能となった両側副腎性アルドステロン産生腺腫 5 例も含まれた。また 1 回の SS-ACTH-AVS で診断可能となった APmicroA は 22 例あった。この結果 140 例中 45 例で、SS-ACTH-AVS により従来の AVS に基づく診断と治療に変更が加えられた。

10. アルドステロン産生腺腫におけるカリウムチャネルの変異に関する検討

○藤井美紀、稲葉聡、宮森勇

福井大学附属病院内分泌代謝科

近年アルドステロン産生腺腫においてカリウムチャネル遺伝子 (KCNJ5) の体細胞突然変異が報告された。KCNJ5 は内向き整流性カリウムチャネル (Kir3,4) をコードしており、Kir3,4 は球状層細胞においてカリウムの細胞内流入の促進、細胞内過分極に寄与する。Kチャネルの閉鎖はCaチャネルを開口し細胞内Ca濃度を上昇させアルドステロン合成酵素や細胞増殖シグナルの活性化を生じる。Kir3,4 はKチャネルの選択的透過性に関与するためその変異はKチャネルの機能を障害しAPA発生を来すと想定されている。上記の報告ではAPA腺腫においてKCNJ5のG151RおよびL168Rの2種類の変異が見出されており、いずれの変異遺伝子もKイオンの選択的透過性が消失していることが明らかにされている。今回、APAの腺腫組織からmRNAを抽出しcDNAにおける上記2変異の有無を検討した。

11. 本邦のAllgrove症候群の5家系5症例の分子遺伝学的、臨床的検討

○勝又規行、池本智*、広瀬宏之**、河野斉***、古玉大介****

国立成育医療研究センター研究所 分子内分泌研究部、*東京慈恵会医科大学附属青戸病院 小児科、**東京大学医学部 小児科、***福岡市立こども病院内分泌代謝科、****大阪医科大学第一内科

Allgrove症候群は、Triple A症候群とも呼ばれ、ACTH不応症、無涙症、アカラシアを3主徴とし、様々な神経学的合併症を併発する常染色体劣性遺伝性疾患であり、ALADIN蛋白をコードするAAAS遺伝子変異により発症する。本症候群は稀な疾患であり、その報告例は少ない。われわれはこれまでに本邦の4家系でAAAS遺伝子変異を報告した。今回、新たに1家系でAAAS遺伝子変異を同定したので、これまでに報告した症例と併せ、本邦の5家系5症例(男子2例、女子3例)で分子遺伝学的、臨床的検討を行った。

AAAS遺伝子変異は、各家系に固有であり、第4エクソンのR119X変異、第6イントロンのIVS6-2A>C変異、第7エクソンのR194X変異、第7イントロンのIVS7+1G>A変異、および第8エクソンのQ237X変異を各家系でホモ接合性に認めた。

家族歴では、すべての家系で近親婚が認められた。1家系で、同胞が3歳時に脳症のため死亡していた。

副腎不全は全例で認められた。その発症時期と症状としては、出生直後および6歳時に色素沈着に気づかれた例が1例ずつ、1歳、2歳および5歳時に低血糖で診断に至った例が1例ずつであった。副腎の画像検索として、CTスキャン、副腎シンチ、MRIが各1例ずつで行われ、副腎は検出できないか、検出できてもその大きさは正常か小さかった。

無涙症は全例で認められた。気づかれた時期は、出生直後が2例、1歳、8歳および24歳がそれぞれ1例であった。

アカラシアは3例で認められ、診断された年齢は2歳、3歳および15歳であった。残りの2例のうち、1例では嚥下困難が認められるが、他の1例では消化器症状はこれまで認められない。

幼少時期から認められた神経学的合併症として、運動・言語の発達遅滞と痙性歩行が認められた例が2例あった。

以上の所見から、1) 本邦のAllgrove症候群では、近親婚の家系が多いこと、2) 本邦のAllgrove症候群で、AAAS変異のホットスポットはあるいは創始者効果は認められないこと、3) アカラシアが明らかでない例が存在すること、4) 運動・言語の発達遅滞、痙性歩行が幼少時から認められる例が存在することが明らかになった。

12. LC-MS/MS による先天性副腎過形成症スクリーニング 確認検査の検討

田島敏広

北海道大学医学部小児科

【はじめに】

先天性副腎過形成症はステロイド合成酵素の異常により発症するが、最も頻度が多いのは21-水酸化酵素欠損症である。新生児マススクリーニング(MS)の普及によって21-OHDの早期診断が行われ、国民福祉の向上に貢献してきた。しかしこのMSの最大の問題点は、他のMSに比べ、偽陽性患者が多いことである。特に早産児では17-OHP濃度がしばしば高値を示し、偽陽性を示す要因となる。この偽陽性率の低下のためLC-MS/MSを用いたMSが有効である。この方法では17-OHP、コルチゾールに加え、従来MSでは測定不可能であった21-DOF、 $\Delta 4$ -Aを同時に測定することができる。これらの指標を測定することにより、21-OHDのMSでの診断精度がさらに上昇することが期待される

そこで、二次検査としてLC-MS/MSによる17-OHP、コルチゾール(F)、 $\Delta 4$ -アンドロステンジオン(4-AD)、21-デオキシコルチゾール(21-DOF)、11-デオキシコルチゾール(11-DOF)の同時分析法を検討したので報告する。

【方法】

対象はスクリーニング正常群を在胎週数別にA(32週未満、25名)、B(32~36週、63名)、C(37週以降、76名)の3群と、要精密検査群のうち非患者群をD群(2名)、先天性副腎過形成症患者群をE群(4名)とした。指標は17-OHP、F、4-AD、21-DOF、11-DOFに加えて(17-OHP+4-AD)/Fを検討した。

【結果】

E群は1例を除き、17-OHP、4-AD、21-DOFでA~D群に比べて高値を示した。

【考察と結論】

LC-MS/MSにより17-OHPとその関連ステロイドの迅速測定が可能であり、カットオフ値を指標ごとに在胎週数別、要再採血、要精密検査でそれぞれ設定することで、感度と特異度が改善するものと期待できる。

13. 新生児血清 17 α -hydroxyprogesterone は出生体重ではなく在胎週数に依存して変化する

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⁾、涌井昌俊¹⁾、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

【背景】血清17 α -hydroxyprogesterone(17OHP)は新生児21-hydroxylase欠損症(21OHD)診断精査において広く用いられている指標である。近年血中ステロイド測定Gold standardである液体クロマトグラフ-タンデム型質量分析計(LC-MS/MS)による17OHP測定が可能となった。これまで濾紙血17OHPで出生体重が小さいほど高値となる傾向を示す出生体重別基準範囲が報告されているが、血清17OHPの在胎週数、出生体重別の基準範囲の報告はまだない。

【目的】LC-MS/MSによる血清17OHP在胎週数、出生体重別の基準範囲を設定する。また血清17OHPが出生体重と在胎週数のどちらに依存しているかを検討する。

【対象】生後4日に呼吸循環状態が安定していた早産児・正期産児234例(在胎週数23-41週、出生体重555-4106g)。

【方法】血清100 μ lを用い、ピコリニル誘導化後LC-MS/MSにより17OHP(ng/mL)を測定。層別化解析は、在胎週数の影響を出生体重に有意差の無い8群(<1000, 1000-1249, 1250-1499, 1500-1999, 2000-2499, 2500-2999, 3000-3499, >3500g)に、また出生体重の影響を在胎週数に有意差の無い6群(<28, 28-30, 31-33, 34-36, 37-38, >38週)に層別化し行った。有意差検定はTukey-Kramer、Kruskal-Wallis及びMann-Whitney U検定を用いた。

【結果】LC-MS/MS血清17OHPの在胎週数、出生体重別基準範囲を設定した。出生体重が小さいほど、また在胎週数が短いほど有意に高値であった。また層別化解析において、血清17OHPは、在胎週数では8群中6群に有意差が認められたが、出生体重では全6群で有意差を認めなかった。

【考察】血清17OHP在胎週数、出生体重別基準範囲を初めて設定し、その分布は在胎週数に依存していることを明らかにした。21OHDの診断には、在胎週数別のcut-off値を設定することが望ましいと考えられた。