

- An Expert Consensus Statement on Use of Adrenal Vein Sampling for the Subtyping of Primary Aldosteronism. *Hypertension* 2014; 63(1): 151-60
- 11) Matsuda K, Uruno A, Kogure N, Sugawara K, Shimada H, Nezu M, Saito-Ito T, Iki Y, Kudo M, Shimizu K, Sato I, Yoshikawa T, Satoh F, Ito R, Yokoyama A, Rainey WE, Saito-Hakoda A, Ito S, Sugawara A. Angiotensin II receptor blockers differentially affect CYP11B2 expression in human adrenal H295R cells. *Mol Cell Endocrinol* 2014; 383(1-2): 60-8
  - 12) Felizola SJ, Nakamura Y, Ono Y, Kitamura K, Kikuchi K, Onodera Y, Ise K, Takase K, Sugawara A, Hattangady N, Rainey WE, Satoh F, Sasano H. PCP4: a regulator of aldosterone synthesis in human adrenocortical tissues. *J Mol Endocrinol* 2014; 52(2): 159-67
  - 13) Doi M, Satoh F, Maekawa T, Nakamura Y, Fustin JM, Tainaka M, Hotta Y, Takahashi Y, Morimoto R, Takase K, Ito S, Sasano H, Okamura H. Isoform-specific monoclonal antibodies against  $3\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase family provide markers for subclassification of human primary aldosteronism. *J Clin Endocrinol Metab* 2014 ; 99(2): E257-62
  - 14) Nakamura Y, Hattangady NG, Ye P, Satoh F, Morimoto R, Ito-Saito T, Sugawara A, Ohba K, Takahashi K, Rainey WE, Sasano H. Aberrant gonadotropin-releasing hormone receptor (GnRHR) expression and its regulation of CYP11B2 expression and aldosterone production in adrenal aldosterone-producing adenoma (APA). *Mol Cell Endocrinol* 2014; 384(1-2): 102-8
  - 15) Ono Y, Nakamura Y, Maekawa T, Saulo J. A. Felizola, Morimoto R, Iwakura Y, Kudo M, Seiji K, Takase K, Arai Y, Celso E. Gomez-Sanchez, Ito S, Sasano H, Satoh F. The different expression of CYP11B1 and CYP11B2 between aldosterone-producing microadenomas and macroadenoma. *Hypertension* 2014 ; in print
2. 学会発表
    - Progress in Primay Aldosteronism III
    - 第86回日本内分泌学会学術総会
    - The Endocrine Society's 95th Annual Meeting & Expo
    - High Blood Pressure Research 2013
- H. 知的財産権の出願状況
1. 特許取得「原発性アルドステロン症の検出方法及びモノクローナル抗体」  
出願番号：2012-222030  
提出日：平成24年10月4日
  2. 実用新案登録 なし
  3. その他 なし

## 片側副腎摘除術による副腎予備能の変化についての検討

研究分担者 曾根 正勝 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】

一般に、副腎は片側を摘除しても問題ないとされるが、エビデンスはなかった。そこで今回、アルドステロン産生腺腫（APA）患者において、片側副腎摘除術前後における副腎皮質機能の変化について定量的な評価を行った。APAに対して片側副腎摘除術を施行した患者のうち、コルチゾール自律性分泌合併例などを除外した14名において、術前後でのコルチゾール・ACTHの基礎値およびACTH刺激試験での副腎予備能を比較検討した。全例とも術後明らかな副腎不全症状は示さなかった。術後2週間後において、コルチゾール基礎値は有意な変化を認めなかったが、ACTH基礎値は有意な上昇を認めた。ACTH刺激試験ではコルチゾールの頂値は術前に比べ低下し、AUCも有意な低下を認め、それぞれ術前の86.6 [81.4-92.4]％、82.6 [79.0-91.9]％であった。術後1年後の観察でも同様の結果であった。片側副腎摘除術後もコルチゾール基礎値は術前と同レベルに保たれており、ACTHの上昇がその代償機構として働いていることが示唆された。副腎予備能は、軽度であるが有意な低下を認めた。本研究により、片側副腎摘除術の安全性が示された。一方で、術後は術前と同等の副腎予備能を保持できるわけではないことも明らかとなった。

### A. 研究目的

原発性アルドステロン症の治療は、片側性アルドステロン産生腺腫(aldosterone-producing adenoma: APA)では手術療法(片側副腎摘除術)、両側性アルドステロン症 (idiopathic hyperaldosteronism: IHA)では薬物療法(アルドステロン拮抗薬)が第一選択とされている。しかし、片側病変の中でも、その病型、重症度は個々の症例で大きく異なっており、全ての片側病変において手術療法が薬物療法より優れているかどうかに関しては大規模なエビデンスはない。また、一般に、副腎は片側を摘除しても日常生活に問題はないとされているが、果たして、片側副腎を摘除しても健常人と同等あるいは術前と同レベルの副腎機能を保ち得るのか、

厳密に評価したエビデンスはこれまでなかった。そこで今回、片側副腎摘除術前後における副腎皮質機能および予備能の変化について定量的な評価を行った。

### B. 研究方法

APAに対して片側副腎摘除術を施行した患者のうち、コルチゾール自律性分泌合併例などを除外した14名において、術前後でのコルチゾール・ACTHの基礎値およびACTH刺激試験でのコルチゾールの反応性を比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究については、京都大学大学院医学研究科・医学部及び医学部附属病院の医の倫理委員会に申請し承認を得ている（E977）。ま

た、実施に際しては、ヘルシンキ宣言の趣旨を十分に尊重して行った。

### C. 研究結果

全例とも術後明らかな副腎不全症状は示さなかった。術後2週間後において、コルチゾール基礎値は術前に比べ有意な変化を認めなかった。一方、ACTH基礎値は術前に比べ有意な上昇を認めた( $P < 0.01$ ) (図1)。ACTH刺激試験ではコルチゾールの頂値は術前に比べ全例で低下し、コルチゾール血中濃度-時間曲線下面積 (area under the curve: AUC) も有意な低下を認め ( $P < 0.01$ )、それぞれ術前の86.6 [81.4-92.4] %、82.6 [79.0-91.9] %であった (図2)。術後1年後の観察においても術後2週間後の結果とほぼ同様であった (図3, 図4)。

### D. 考察

片側副腎摘除術後2週間後・1年後において、コルチゾールの基礎値は術前と同レベルに保たれていた一方で、ACTH基礎値は術前に比べ上昇しており、ACTHの上昇により副腎機能が維持されていることが示唆された。ACTH刺激試験でのコルチゾールの反応性 (副腎予備能) はコルチゾール頂値で術前の86.6 [81.4-92.4] %と、軽度であるが有意な低下を認めた ( $P < 0.01$ )。副腎の体積が半分になったことを考えるとこの低下の程度は軽度であり、何らかの代償機構が働いていると考えられた。本研究により片側副腎摘除術は術後も副腎不全を起こすことのない安全な治療であることが示唆されたものの、術後は術前と同等の副腎予備能を保持できるわけではないことも明らかとなった。

### E. 結論

片側副腎摘除術は、副腎腫瘍の患者などで行われるスタンダードな治療であるが、患者の

臓器を半分取り除くという侵襲を伴う治療介入でもある。本研究では、片側副腎摘除術は術後も副腎不全を起こすことのない安全な治療であることが確認された。一方で、副腎予備能については術前と同等の機能を保持できるわけではないことも示唆された。これらの結果は原発性アルドステロン症の治療法として片側副腎摘除術か薬物療法かを選択する際に留意しておくべき基礎データとして重要であると考えられた。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Honda K, Sone M (corresponding author), Tamura N, Sonoyama T, Taura D, Kojima K, Fukuda Y, Tanaka S, Yasuno S, Fujii T, Kinoshita H, Ariyasu H, Kanamoto N, Miura M, Yasoda A, Arai H, Ueshima K, Nakao K.

Adrenal reserve function after unilateral adrenalectomy in patients with primary aldosteronism.

J Hypertens. Oct;31(10):2010-7,2013

#### 2. 学会発表

園山拓洋, 曾根正勝, 他

「ヒトES細胞・iPS細胞からのステロイド産生細胞の分化誘導法の開発」

第86回 日本内分泌学会学術総会 若手研究奨励賞 仙台、日本、2013年4月25日

曾根正勝, 他

「原発性アルドステロン症におけるアルドステロン分泌の概日リズム」

第2回 臨床高血圧フォーラム 東京、日本、2013年5月25日

本田恭子, 曾根正勝, 他

「原発性アルドステロン症に対する片側副腎摘除術後の副腎予備能の変化」

第2回 臨床高血圧フォーラム 東京、日本、2013年5月25日

小嶋勝利, 曾根正勝, 他

「悪性褐色細胞腫を合併したVon Hippel Lindau病の一例」

第2回 臨床高血圧フォーラム 東京、日本、2013年5月25日

曾根正勝, 他

「DOC・プロゲステロン産生副腎癌の病理所見と内分泌学的解析」

第17回 日本内分泌病理学会 横浜、日本、2013年10月5日

図1 術前・術後のコルチゾール・ACTH基礎値の比較

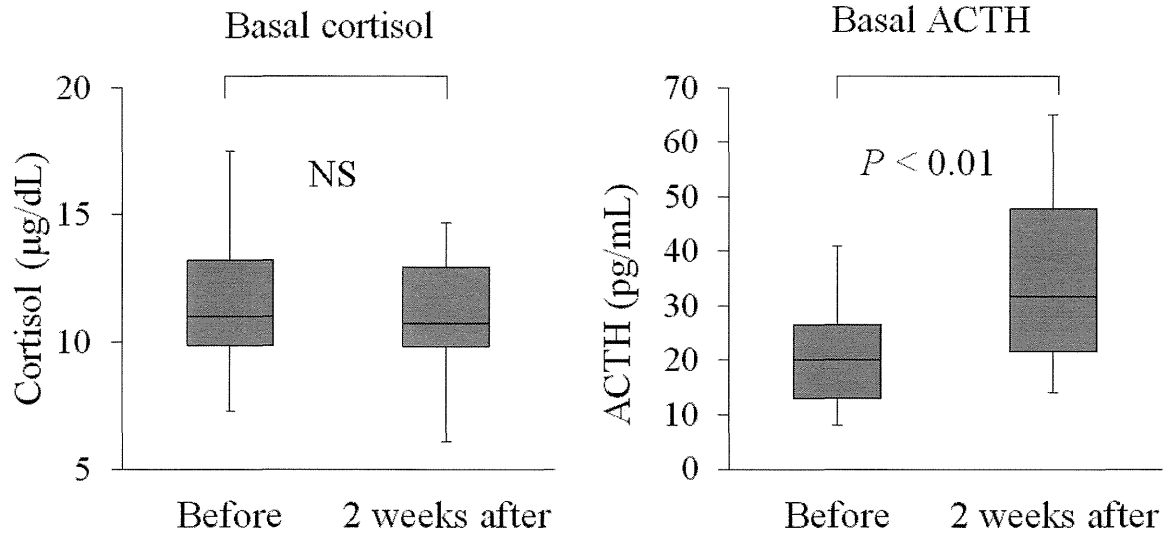


図2 術前・術後のACTH刺激試験による副腎予備能の変化の解析

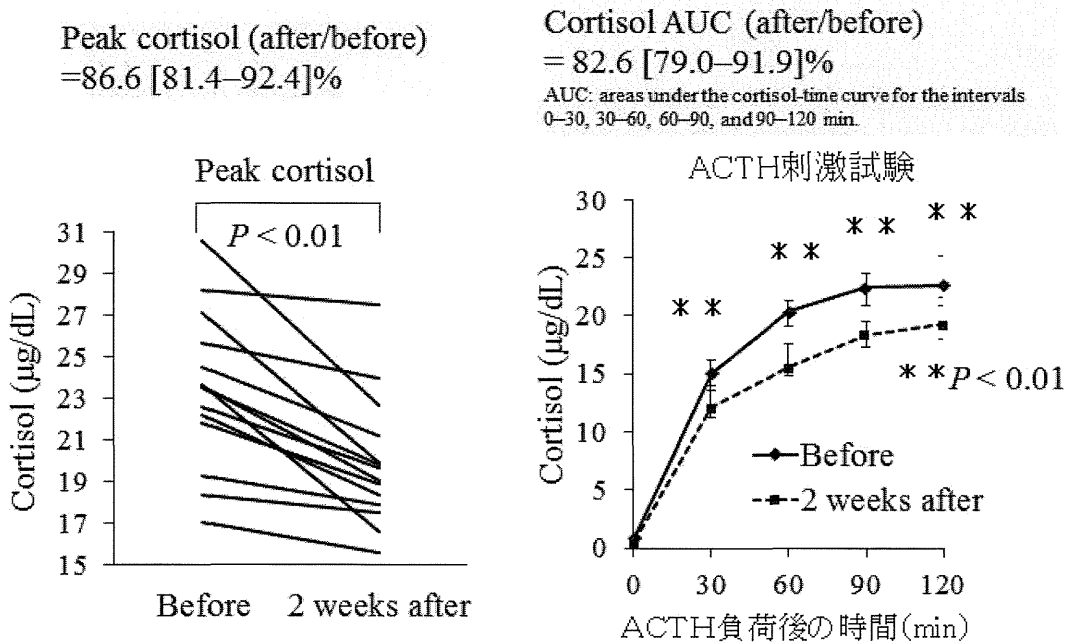


図3 コルチゾール・ACTH基礎値の中・長期的変化

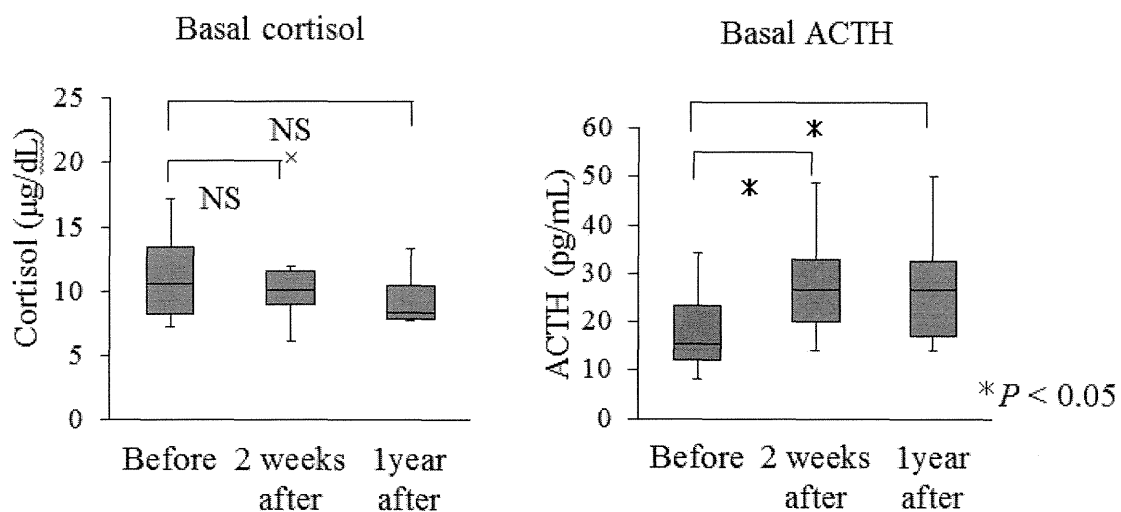
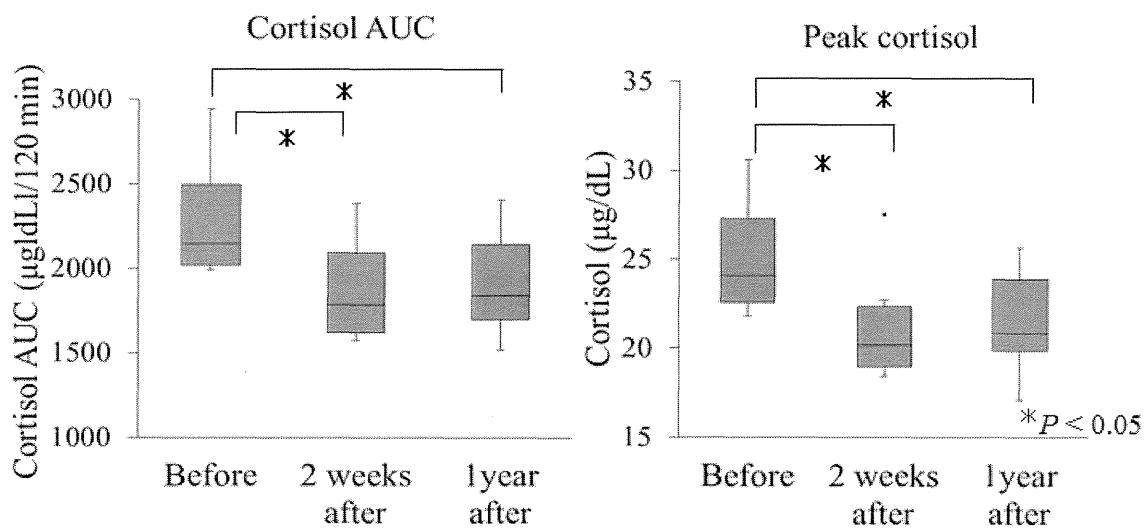


図4 ACTH刺激試験による副腎皮質予備能の中・長期的変化



## 原発性アルドステロン症術後の腎機能悪化の予知因子

研究分担者	成瀬 光荣	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
研究協力者	中尾 佳奈子	国立病院機構京都医療センター	内分泌代謝内科
		立病院機構京都医療センター	臨床研究センター
	立木 美香	国立病院機構京都医療センター	内分泌代謝内科
		立病院機構京都医療センター	臨床研究センター
	中谷 理恵子	国立病院機構京都医療センター	内分泌代謝内科
	植田 洋平	国立病院機構京都医療センター	内分泌代謝内科
	垣田 真以子	国立病院機構京都医療センター	内分泌代謝内科
	田上 哲也	国立病院機構京都医療センター	内分泌代謝内科
		立病院機構京都医療センター	臨床研究センター
	臼井 健	立病院機構京都医療センター	臨床研究センター
	島津 章	立病院機構京都医療センター	臨床研究センター
	橋本 重厚	福島県立医科大学	腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科
	方波見 卓行	聖マリアンナ医科大学	横浜市西部病院 代謝内分泌内科
	小河 淳	国立病院機構九州医療センター	代謝内分泌内科
	奥村 中	岡崎市民病院	内分泌糖尿病内科
	馬越 洋宜	松山赤十字病院	内科

### 【研究要旨】

原発性アルドステロン症(PA)ではアルドステロン過剰による循環血漿量増加でGlomerular hyperfiltrationを伴い、副腎摘出後に器質的な腎機能障害が顕在化する事がある。今回PA術後腎機能悪化の予知因子を検討した。2005年11月から2013年8月までに当院・研究協力施設で副腎摘出術を施行された一側性病変のPA患者45名。術後1ヶ月のeGFR<60 mL/min/1.73m<sup>2</sup>を術後腎機能悪化とし、それに関わる術前の因子を解析した。術前にeGFRが既に<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>の例は除外した。88.9%で術後にeGFRが低下し、37.8%で術後腎機能悪化(eGFR<60)を認めた。ロジスティック回帰分析により、術前eGFR、年齢、服用降圧薬数、ARRが術後腎機能悪化と有意な関連を示した。高血圧歴、血清K値、PAC、PRAは関連を認めなかった。ROC曲線を用いた検討ではARRのカットオフ値3050が感度58.8%、特異度82.1%であった。PA術後には腎機能悪化を認める頻度が高く、eGFR、年齢、降圧薬数、ARRが予知因子である。術前の患者への十分な説明およびARR高値例の早期診断・治療が必要である。

## A. 研究目的

原発性アルドステロン症（PA）は最も代表的な二次性高血圧である。治癒可能である、頻度が高い、治療抵抗性高血圧の原因となる、脳、心血管、腎などの標的臓器障害の頻度が高いなどから、早期発見と適切な治療が必須である。標的臓器障害には高血圧に加えてアルドステロンの過剰が関与するとされている。特に、PAではアルドステロン過剰による循環血漿量増加でGlomerular hyperfiltrationを伴い、副腎摘出後に器質的な腎機能障害が顕在化する事がある。今回PAの術後腎機能悪化の予知因子を検討した。

## B. 研究方法

2005年11月から2013年8月までに京都医療センターおよび研究協力施設で副腎摘出術を施行された一側性病変のPA患者45名を対象とした。術後1ヶ月後の $eGFR < 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ を術後腎機能悪化とし、それに関わる術前の因子（年齢、BMI、血圧、降圧薬数、血清K,PAC, PRA, ARR, 血清Cr,  $eGFR$ ）を解析した。術前データはアルドステロン受容体拮抗薬投与前のものを用いた。術前に $eGFR$ が既にく $60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ の例は除外した。2群間の差の検定はMann-Whitney検定、要因の解析はLogistic解析、術後腎機能悪化予知の至適カットオフ値はROC解析により行った。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言及び厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」に準拠し、研究代表者施設の倫理委員会の承認を得ると共に、ホームページにて情報公開後、実施した。個人情報の取り扱いには十分配慮し、個人のプライバシーの保護に留意した。

## C. 研究結果

5名のPA患者の内、40名（88.9%）で術後に $eGFR$ が低下した。その中で、28例（62.2%）は $eGFR$ が $\geq 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ で非悪化群、17例（37.8%）は $< 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ となり、悪化群と分類された。

悪化群では非悪化群と比較して、年齢は高く、推定高血圧歴は長く、服用降圧薬数も多かった。更に、悪化群のARR、血清Crは高値、 $eGFR$ は低値であった（表1）。

ロジスティック解析で術後腎機能悪化に関与する因子を検討した結果、①年齢、②推定高血圧歴（年）、③服用降圧薬数、④ARRの4因子が有意な因子であった（図1）。更に、術前の $eGFR$ を調整因子とすると、ARRが術後腎機能悪化を予知する独立因子であった。

次いで術後腎機能悪化を予知する因子のカットオフ値をROC解析で求めた結果、術前 $eGFR$ は $76.9\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ 、降圧薬数は3種類、ARRは3050であった。

## D. 考察

術前の腎機能低下例では術後にもさらに腎機能が低下することから、術前腎機能が $\geq 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ の例を対象として解析した。その結果、副腎摘出術後、約38%の例で $eGFR$ が $< 60\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ に悪化し、術前の患者年齢、高血圧の推定罹病期間、高血圧の重症度（服薬降圧薬数）、およびARRが腎機能悪化に寄与する因子であることが示され、特にARRが独立した規定因子であった。即ち、アルドステロン過剰の程度が高く、高血圧が重症な例ほど、術後の腎機能が低下することが示唆された。より具体的には、ROC解析の結果から、術前 $eGFR$ が80以下、ARRが3000以上、あるいは降圧薬を3種類以上服用している例では、術後の高血圧や低カリウム血症の改善に拘わら



ず、腎機能が一定程度低下することを予測しておく必要があり、患者への十分なICが必要である。更に、これらを予防するためには、PAの早期診断と治療が必要であると考えられた。

## E. 結論

1. PA術後にはeGFR低下を高率に認める。
2. 術前eGFR、年齢、降圧薬数、ARRが、術後新規のeGFR<60mL/min/1.73m<sup>2</sup>の予知因子になる
3. 術前に患者への十分な説明が必須であると共に、器質的な腎機能障害の進行予防のため、ARR高値例では特に早期診断・治療が必要である。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

1. 論文発表
1. 成瀬光栄, 難波多挙, 立木美香. 原発性アルドステロン症の診断と治療. 医学書院, medicina 2013; 50 (8) : 1367-70.
2. 成瀬光栄, 立木美香, 難波多挙, 他. 原発性アルドステロン症の診断と治療: 診療ガイドラインの現状と課題. 血圧 2013 ; 20 (8) ; 13-9.
3. Rossi GP, Auchus RJ, Naruse M, et al. An expert consensus statement on use of adrenal vein sampling for the subtyping of primary aldosteronism. Hypertension. 2014;63 (1) :151-60.
4. Nanba K, Tsuiki M, Sawai K, Naruse M. et al. Histopathological Diagnosis of Primary Aldosteronism Using CYP11B2 Immunohistochemistry. J Clin Endocrinol Metab. 2013 ; 98 (4) : 1567-74..

5. Tanabe A, Naruse M, Nomura K, et al. Combination chemotherapy with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine in patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma. Horm Cancer. 2013 ; 4 (2) : 103-10.

## 2. 学会発表

1. Naruse M, Miyazaki Y, Tanaka M, et al. Effect of different means of case detection and institution and bias on the prevalence of primary aldosteronism: Prospective Multi-Center Study of National Hospital Organization in Japan. International 39th Aldosterone Conference 2013. San Francisco, USA. 2013.6.
2. Naruse M, Nishikawa T, Yanase T, et al. Diverse Diagnostic Process and Criteria of Primary Aldosteronism: Summary of the Experts' Opinion in 2012. International 39th Aldosterone Conference 2013. San Francisco, USA. 2013.6.
3. Naruse M, Miyazaki Y, Tanaka T, et al. Prevalence of primary aldosteronism depends on the means of case detection: prospective multi-center study of National Hospital Organization in Japan(PHAS-J2). ENDO2013. San Francisco, USA. 2013.6.
4. Nanba K, Sawai K, Tsuiki M, Naruse M. Clinical and histopathological manifestation of KCNJ5 mutations in primary aldosteronism. ENDO2013. San Francisco, USA. 2013.6

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
第5344467号(発明者)(登録日平成25年8月23日)発明の名称:『アルドステロン用計算

尺及びその使用方法』

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1 非悪化群と悪化群の比較

Characterisitcs	非悪化群 (n=28)	悪化群 (n=17)	P
年齢(yr)	49.4±10.1	60.2±9.6	0.016
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	23.3±2.8	23.9±4.0	0.8883
収縮期血圧(mmHg)	139±18	140±18	0.8330
推定高血圧歴(yr)	8.4±6.2	15.4±8.3	0.006
降圧薬数	1.5±0.7	2.3±1.0	0.007
血清K値(mEq/L)	3.2±0.6	2.9±0.6	0.0727
PAQ(pg/mL)	317±227	494±375	0.1310
PRA(ng/ml/h)	0.2±0.2	0.2±0.1	0.0933
ARR	2220±2450	4086±3328	0.0322
血清Cr(mg/dl)	0.6±0.1	0.8±0.2	0.0004
eGFR(ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	95.0±20.5	68.8±9.3	<0.0001

Values: mean±SD

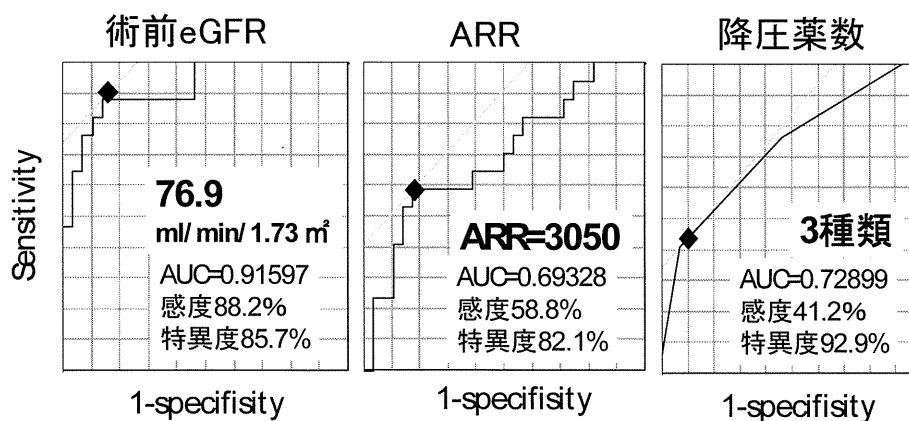


図1術後腎機能悪化の予知因子のROC解析

## **(6) 原発性アルドステロン症の成因研究**

## コルチゾールの自律分泌を伴う原発性アルドステロン症における KCNJ5遺伝子変異についての検討

研究分担者 山田 正信 群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科

研究協力者 中島 康代、岡村 孝志

### 【研究要旨】

近年アルドステロン産生腺腫(APA)の原因遺伝子としてKCNJ5体細胞変異が発見され、私たちは本邦APAの約7割にKCNJ5遺伝子変異を認めることを報告した。また、本邦ではAPAに軽微なコルチゾール分泌合併を認めることが多く、心脳血管障害の発生を増加させていることを報告した。今回明らかなコルチゾール自律分泌を合併したAPA(APA+SCS)と純粋なAPA(Pure APA)、クッシング症候群(CS)を対象としKCNJ5遺伝子変異とその特徴を検討した。APA+SCS 3例中2例にKCNJ5遺伝子に変異を認めた。一方Pure APA 11例は全例でKCNJ5遺伝子変異を認めなかったが、CS群は全例でKCNJ5遺伝子変異を認めなかった。各種ステロイド合成酵素のmRNA量は、CS群でCYP11B2が低値およびCYP11B1が高値、APA+SCS群とPure APA群の比較では明らかな差は認めなかった。以上よりコルチゾール自律分泌を伴うアルドステロン産生腫瘍にはKCNJ5遺伝子変異を有するものがあり、さらにコルチゾール自律分泌の指標のないAPAでは極めて高率にKCNJ5変異を有することが判明した。

### A. 研究目的

2011年にアルドステロン産生腺腫(APA)の原因遺伝子としてKCNJ5体細胞変異が発見され、私たちは本邦ではAPAの約7割と高率にKCNJ5遺伝子変異を認めることを報告した(JCEM, Taguchi 97:1311-2012)。さらに原発性アルドステロン症(PA)にコルチゾール自律分泌の合併を伴うと、心脳血管障害の危険はさらに高まることを報告した(JCEM, Nakajima 96:2512-2011)。今回明らかなコルチゾール自律分泌を合併したAPAでのKCNJ5遺伝子変異とその特徴を検討した。

### B. 研究方法

本研究では、明らかなコルチゾール分泌と

して迅速1mg DSTで翌朝コルチゾール $\geq 3 \mu\text{g/dl}$ かつ早朝ACTH $< 10\text{pg/ml}$ 、さらにアドステロールシンチグラフィで健側の集積消失すべてを満たす、あるいは術後の副腎不全例とした。①2007年から2013年までに群馬大学医学部附属病院に入院し、手術を行ったコルチゾール自律分泌を合併したAPA(APA+SCS)3例、上記条件をいずれも満たさない純粋なPure APA 11例、クッシング症候群(CS)5例を対象とした。②腫瘍検体よりcDNAを作成しKCNJ5遺伝子変異を検討した。③各種ステロイド合成酵素(CYP11B1, CYP11B2, HSD3B2, CYP17A1, CYP11A1)のmRNA発現量をqPCRにて測定した。

(倫理面への配慮)

本研究については群馬大学医学部ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理審査委員会の承認(受付番号121)を得て行っている。

### C. 研究結果

APA+SCS3例中2例にKCNJ5遺伝子変異を認めた。KCNJ5遺伝子変異を認めた1例はCushing症候群を示したAPA+SCSでp.G151R、もう1例は本邦のSubclinical Cushing症候群に該当した症例で、p.L168R変異を認めた。一方pureAPAは11例全例でKCNJ5遺伝子変異を認めたが、CSではKCNJ5遺伝子変異は認めなかった。

KCNJ5mRNA量はPure APA群と比較し、CS群が有意に低値であったが( $p=0.003$ )、APA+SCS群とPure APA群では明らかな有意差は認めなかった。各種ステロイド合成酵素のmRNA量は、CS群でPure APA群と比較し、CYP11B2が低値( $p=0.04$ )およびCYP11B1が高値( $p=0.02$ )だが、APA+SCS群とPure APA群の比較では明らかな差は認めなかった(図1)。

### D. 考察

欧米ではKCNJ5遺伝子変異の頻度はAPAの約4割とされるが、私たちは、本邦のAPAでは約7割と極めて高率にKCNJ5遺伝子変異を認めることを報告した。さらに本邦ではAPAに軽微なコルチゾール分泌合併を認める報告が多く、心脳血管障害の発生を増加させていることを報告した。今回の検討では、明らかなCSではKCNJ5遺伝子変異を認めなかったが、APA+SCSでKCNJ5遺伝子変異を3例中2例に認めた。またPure APAは、今回の検討では全例でKCNJ5遺伝子変異を認めたことから、本邦におけるAPAの典型例はKCNJ5遺伝子変異を高率に認めることが明らかになった。今後更なる症例の蓄積を行い、本邦におけるAPAに特徴を検討する必要

があると考えられた。

### E. 結論

コルチゾール自律分泌を伴うアルドステロン産生腫瘍にKCNJ5遺伝子変異を有するものを認めた。さらにコルチゾール自律分泌の指標のないAPAでは極めて高率にKCNJ5変異を認めた。

### F. 健康危険情報

該当なし。

### G. 研究発表

- 論文発表
- Miyake Y, Tanaka K, Nishikawa T, Naruse M, Takayanagi R, Sasano H, Takeda Y, Shibata H, Sone M, Satoh F, Yamada M, Ueshiba H, Katabami T, Iwasaki Y, Tanaka H, Tanahashi Y, Suzuki S, Hasegawa T, Katsumata N, Tajima T, Yanase T. Prognosis of primary aldosteronism in Japan: results from a nationwide epidemiological study. *Endocr J*. 2013 Sep 28. [Epub ahead of print]
- Shimamura M, Nakahara M, Orim F, Kurashige T, Mitsutake N, Nakashima M, Kondo S, Yamada M, Taguchi R, Kimura S, Nagayama Y. Postnatal Expression of BRAFV600E Does Not Induce Thyroid Cancer in Mouse Models of Thyroid Papillary Carcinoma. *Endocrinology*. 2013 Aug 22. [Epub ahead of print]
- Nakajima Y, Yamada M, Akuzawa M, Ishii S, Masamura Y, Satoh T, Hashimoto K, Negishi M, Shimomura Y, Kobayashi I, Andou Y, Mori M. Subclinical hypothyroidism and indices for

metabolic syndrome in Japanese women: one-year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 98:3280–3287.

4. Shibusawa N, Yamada M, Hashida T, Hashimoto K, Satoh T, Horiguchi J, Oyama T, Takeyoshi I, Mori M. Dilated cardiomyopathy as a presenting feature of Cushing's syndrome. *Intern Med.* 2013;52(10):1067–1071.
5. Katano-Toki A, Satoh T, Tomaru T, Yoshino S, Ishizuka T, Ishii S, Ozawa A, Shibusawa N, Tsuchiya T, Saito T, Shimizu H, Hashimoto K, Okada S, Yamada M, Mori M. THRAP3 interacts with HELZ2 and plays a novel role in adipocyte differentiation. *Mol Endocrinol.* 2013 27:769–780.
6. Ishida E, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Yamada M, Mori M. Crosstalk between thyroid hormone receptor and liver X receptor in the regulation of selective Alzheimer's disease indicator-1 gene expression. *PLoS One.* 2013;8(1):e54901
7. Hashimoto K, Ishida E, Miura A, Ozawa A, Shibusawa N, Satoh T, Okada S, Yamada M, Mori M. Human stearoyl-CoA desaturase 1 (SCD-1) gene expression is negatively regulated by thyroid hormone without direct binding of thyroid hormone receptor to the gene promoter. *Endocrinology.* 2013 154:537–549.
8. Yamada M, Nakajima Y, Taguchi R, Okamura T, Ishii S, Tomaru T, Ozawa A, Shibusawa N, Yoshino S, Toki A, Ishida E, Hashimoto K,

Satoh T, Mori M. KCNJ5 mutations in aldosterone-and cortisol-co-secreting adrenal adenomas. *Endocr. J.* 59:735–741, 2012.

## 2. 学会発表

1. 中島康代, 山田正信, 田口亮, 岡村孝志, 登丸琢哉, 石井角保, 小澤厚志, 渋澤信行, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森昌朋. 本邦アルドステロン産生腺腫におけるKCNJ5遺伝子変異の特徴第86回日本内分泌学会学術総会 仙台 2013年4月25日-27日
2. 岡村孝志, 山田正信, 中島康代, 田口亮, 登丸琢哉, 石井角保, 小澤厚志, 渋澤信行, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森昌朋 コルチゾール分泌を伴うアルドステロン産生腫瘍とKCNJ5遺伝子変異 KCNJ5遺伝子変異の特徴第86回日本内分泌学会学術総会 仙台 2013年4月25日-27日

## H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
(特願2012-078098)

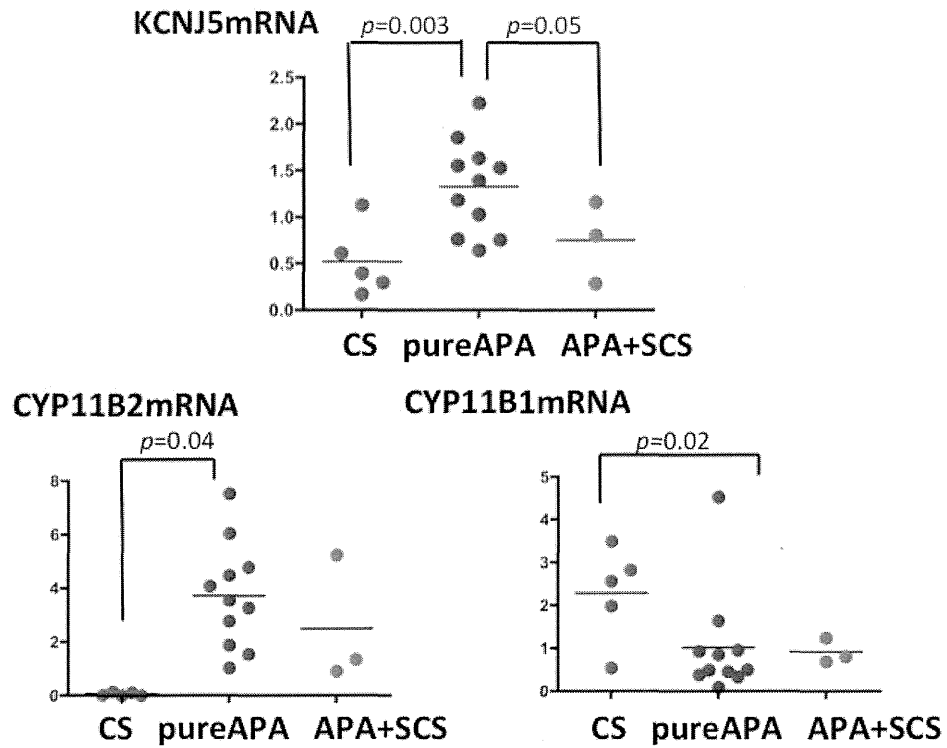


図1 副腎腫瘍組織におけるKCNJ5mRNA及び各種ステロイド合成酵素（CYP11B1, CYP11B2）の mRNA発現量発現量

CS：クッシング症候群

pureAPA：純粋なアルドステロン産生腺腫

APA+SCS：コルチゾール自立分泌を伴うアルドステロン産生腺腫



## アルドステロン産生腺腫のKCNJ5、ATPase遺伝子変異の頻度と 心血管合併症及び外科治療の効果

研究代表者又は研究分担者 西川 哲男 横浜労災病院

### 【研究要旨】

〔目的〕アルドステロン産生腺腫(APA)組織のKCNJ5変異、ATPase変異の有無と臨床所見を比較検討した。

〔方法〕APA88例の切除標本組織からcDNAを調整しKCNJ5変異、ATPase変異の有無と臨床所見、内分泌検査所見、手術前後での心血管合併症及び治療効果を比較検討した。

〔結果と考察〕88例中62例(70.5%)でKCNJ5変異を、3例(3.3%)でATPase変異を認めた。KCNJ5変異群は年齢が若く血漿アルドステロン濃度は高値を示したが両者で左室重量係数に差異はなかった。術後KCNJ5群で左室重量係数の有意な改善が認められた。KCNJ5変異は日本人に多いが、ATPase変異は欧米人と同様の頻度であった。KCNJ5変異群は術後の心肥大改善効果に優れていた。

大村昌夫、北本匠、末松佐知子、松澤陽子、齋藤淳、西川哲男  
横浜労災病院 内分泌・糖尿病センター

今回我々は当院で手術行ったAPAを対象に遺伝子変異の有無と心血管合併症について検討を行った。

### A. 研究目的

原発性アルドステロン症(PA)は心血管合併症の多い二次性高血圧であり、PAの過半数の原因となるアルドステロン産生腺腫(APA)は、外科的治療によりPAの治癒、高血圧の治癒、合併症改善が期待がきる。近年APAの自律性アルドステロン産生にKCNJ5遺伝子変異(Science 2011;331: 768)やATPase遺伝子変異(Nat Genet, 2013;45:440)の関与が報告され、さらに欧米と比較し日本人のAPA患者ではKCNJ5遺伝子変異をもつ頻度の高いことも報告された。(J Clin Endocrinol Metab 2012;97: 1311)しかし、遺伝子変異の有無による心血管合併症の程度や術後改善度の詳細は不明である。

### B. 研究方法

ACTH負荷を用いた副腎静脈サンプリング(ACTH-AVS)により片側副腎APAと診断し、片側副腎摘出处置を行った88症例を対象とした。術前に本研究への参加を文書により説明を行い同意の得られた症例で摘出したAPA組織からcDNAを調製し、KCNJ5、ATPaseのシークエンスを行い変異の有無を検討した。また各症例の診療記録から得られた臨床所見、一般検査所見並びに内分泌機検査所見を各群で比較検討した。

(倫理面への配慮)

術前に本研究への参加を文書により説明を

行い同意が得られた症例で手術時の標本を採取した。

### C. 研究結果

88例中62例 (70.5%)にKCNJ5遺伝子変異が認められた。このうち p.G151R変異は39例、p.L168Rの変異は23例であった。ATPase 遺伝子変異は3例(3.3%)で認められ、p.L104R 変異1例、p.Leu425\_Val426del が2例であった。またKCNJ5とATPase遺伝子変異を示さない野生型は23例であった。

術前のKCNJ5変異群と野生群の比較では、KCNJ5変異群で有意に年齢が若く(p=0.002)、血漿アルドステロン濃度は高値(p<0.001)であったが、左室重量係数と上腕-足首間脈波伝播速度は両群で差異がなかった。

術後の両群での比較では血漿アルドステロン濃度に差異はなかったが左室重量係数は変異群で有意な低値を示した(p=0.023)。

### D. 結論

既報と同様に、日本人APA患者におけるKCNJ5遺伝子変異率は70.5%と欧米での頻度と頻度と比較し高かったが、ATPase遺伝子変異は欧米と同様の頻度であった。

KCNJ5変異群では年齢が若いにもかかわらず心肥大が野生群と同様高度であったが、術後LVMIはW群と比較し著名な改善がみられた。

以上より、KCNJ5遺伝子変異をもつAPA症例では発症早期から心肥大を併発するが、外科治療後の改善効果がすぐれることから、KCNJ5遺伝子変異をもつAPAの早期発見早期治療が重要と考えられた。

### E. 健康危険情報

なし

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) T. Nishikawa, M. Omura, J. Saito, Y. Matsuzawa, T. Kino: Editorial Comment from Dr Nishikawa et al. to Preoperative maskedrenal damage in Japanese patients with primary aldosteronism: Identification of predictors for chronic kidney disease manifested after adrenalectomy. *International journal of Urology* 2013, 20(7), 693–694
- 2) J. Saito, Y. Matsuzawa, H. Ito, M. Omura, T. Kino, T. Nishikawa: Alkalizer Administration Improves Renal Function in Hyperuricemia Associated with Obesity. *Japanese Clinical Medicine* 2013, 4, 1–6
- 3) I. Sakuma, J. Saito, Y. Matsuzawa, M. Omura, S. Matsui, T. Maehara, N. Hasegawa, T. Nishikawa: Pulmonary arterial sampling was useful for localizing ectopic ACTH production in a patient with bronchial carcinoid causing Cushing syndrome. *HORMONES* 2013, 12(3), 449–453
- 4) Y. Miyake, K. Tanaka, T. Nishikawa, M. Naruse, R. Takayanagi, H. Sasano, Y. Takeda, H. Shibata, M. Sone, F. Satoh, M. Yamada, H. Ueshiba, T. Katabami, Y. Iwasaki, H. Tanaka, Y. Tanahashi, S. Suzuki, T. Hasegawa, N. Katsumata, T. Tajima, T. Yanase: Prognosis of primary aldosteronism in Japan: results from a nationwide epidemiological study. *Endocrine Journal* 2013, doi:10.1507/endocrj. EJ13-0353
- 5) M. Fujisaki, T. Nagoshi, T. Nishikawa, T. Date, M. Yoshimura: Rapid induction of aldosterone synthesis in cultured neonatal rat cardiomyocytes under high glucose conditions. *BioMed Research International*

Volume 2013, Article ID 161396, 6 pages

doi: org/10.1155/2013/161396

- 6) Matsuzawa, Y.; Suematsu, S.; Saito, J.; Omura, M.; Nishikawa, T. Vascular Aldosterone Production at the Pre-Diabetic Stage of Young Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty (OLETF) Rats, Compared with Long-Evans Tokushima Otsuka (LETO) Rats. *Molecules* 2013, 18, 15636-15647.

## 2. 学会発表

- 1) Tetsuo Nishikawa. Are Guidelines really working well for generalists and specialists? International symposium of aldosterone and related substances in hypertension 2013、Sendai on April 27-28, 2013
- 2) Jun Saito, Masao Omura, Eriko Nara, Yuichi Takashi, Takumi Kitamoto, Mayu Kyohara, Junya Takemoto, Yoko matsuzawa, Testuo Nishikawa. The 344C/T polymorphism of the CYP11B2gene in Japanese patients with primary aldosteronism. International symposium of aldosterone and related substances in hypertension 2013, Sendai on April 27-28, 2013
- 3) Takumi Kitamoto Sachiko Suematsu, Yoko Matsuzawa, Jun Saito, Masao Omura, Tetsuo Nishikawa. Clinical characteristics of Japanese patients with aldosterone-producing adenoma possessing KCNJ5 gene mutations. International symposium of aldosterone and related substances in hypertension 2013, Sendai on April 27-28, 2013
- 4) Masao Omura, Kohzoh Makita, Seishi Matsui, Jun Inoue, Hiroki Kitoh, Maki Nagata, Kunio Yamaguchi, Yoko Matsuzawa and Tetsuo Nishikawa. We can decide partial

adrenalectomy, according to the results of super-selective ACTH-stimulated adrenal vein sampling in patients with primary aldosteronism. The Endocrine society 96th Annual Meeting, San Francisco June 15-18, 2013

- 5) Takumi Kitamoto, Sachiko Suematsu, Yoko Matsuzawa, Jun Saito, Masao Omura, Nishikawa Tetsuo. Clinical characteristics of Japanese patients with aldosterone-producing adenoma showing KCNJ5 gene mutation. The Endocrine society 96th Annual Meeting, San Francisco June 15-18, 2013
- 6) Masao Omura, Kohzoh Makita, Seishi Matsui, Koshiro Nishimoto, Kuniaki Mukai<sup>4</sup>, Jun Inoue, Maki Nagata, Kunio Yamaguchi, Yoko Matsuzawa, Jun Saito and Tetsuo Nishikawa. Diagnosis and treatment for bilateral aldosterone-producing adenomas. Progress in Primary aldosteronism 3. Carl Friedrich von Siemens Stiftung, Munich, July 3-5, 2013
- 7) Masao Omura, Jun Saito, Jun Inoue, Maki Nagata, Kunio Yamaguchi, Yukio Kakuta, Yoko Matsuzawa and Tetsuo Nishikawa. Cardiovascular complications in primary aldosteronism. Progress in Primary aldosteronism 3. Carl Friedrich von Siemens Stiftung, Munich, July 3-5, 2013
- 8) 北本匠, 大村昌夫, 奈良枝里子, 三宅加奈, 早坂愛, 京原麻由, 高士祐一, 竹本潤哉, 松澤陽子, 齋藤淳, 西川哲男. 原発性アルドステロン症合併クッシング症候群の病態と診断法の検討第22回臨症内分泌代謝update. 2013年1月18日大宮ソニックスシティ
- 9) 齋藤淳, 大村昌夫, 奈良枝里子, 三宅加奈, 早坂愛, 北本匠, 京原麻由, 高士祐

- 一、竹本潤哉，松澤陽子，西川哲男  
 原発性アルドステロン症に合併した非機能性副腎腺腫の診断法とその重要性  
 第22回臨症内分泌代謝update 2013年1月18日大宮ソニックシティ
- 10) 大村昌夫 松澤陽子 西川哲男  
 原発性アルドステロン症での臓器障害合併予測因子と術後高血圧治癒予測因子についての検討. 第110回日本内科学会講演会 2013年4月13日東京国際フォーラム
- 11) 北本匠，末松佐知子，早坂愛，高士祐一，京原麻由，竹本潤哉，松澤陽子，大村昌夫，西川哲男  
 KCNJ5遺伝子変異を伴うアルドステロン産生腺腫の治療予後に関する検討  
 第110回日本内科学会講演会 2013年4月13日東京国際フォーラム
- 12) 大村昌夫，牧田幸三，松井青史，井上淳，木藤宏樹，永田眞樹，山口邦雄，角田幸雄，松澤陽子，齋藤淳，西川哲男.  
 超選択的ACTH負荷副腎静脈採血と片側副腎部分切除によるアルドステロン産生腺腫の新たな診断治療法. 第86回日本内分泌学会学術総会2013年4月25-27日仙台国際センター
- 13) 松澤陽子，齋藤淳，大村昌夫，西川哲男  
 超選択的副腎静脈サンプリングによるクッシング症候群診断は有用か?  
 第86回日本内分泌学会学術総会2013年4月25-27日仙台国際センター
- 14) 西川哲男.「副腎静脈サンプリングの標準化と超選択的AVSの適応」原発性アルドステロン症～診断・治療の問題点～ 第86回日本内分泌学会学術総会2013年4月25-27日仙台国際センター
- 15) 大村昌夫，牧田幸三，松井青史，井上淳，永田眞樹，山口邦雄，角田幸雄，上田絢美，奈良枝里子，松澤陽子，齋藤淳，西川哲男  
 アルドステロン産生腺腫の術後高血圧緩解率の検討. 第86回日本内分泌学会学術総会2013年4月25-27日仙台国際センター
- 16) 北本匠 末松佐知子 早坂愛 高士祐一 京原麻由 竹本潤哉 松澤陽子，齋藤淳，大村昌夫，西川哲男. KCNJ5遺伝子変異の有無によるアルドステロン産生腺腫症例の臨床的特徴の検討. 第86回日本内分泌学会学術総会2013年4月25-27日仙台国際センター
- 17) 松澤陽子，末松佐知子 齋藤淳，大村昌夫，西川哲男. KCNJ5遺伝子変異を有するアルドステロン産生腺腫と、その付着正常副腎の機能に関する比較検討. 第86回日本内分泌学会学術総会2013年4月25-27日仙台国際センター

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし