

- Hirano K, Takayanagi R: Downregulation of adipose triglyceride lipase in the heart aggravates diabetic cardiomyopathy in db/db mice. **BBRC** 438:224-229, 2013.
- 5) Fujii M, Inoguchi T, Batchuluun B, Sugiyama N, Kobayashi K, Sonoda N, Takayanagi R: CTLA-4Ig immunotherapy of obesity-induced insulin resistance by manipulation of macrophage polarization in adipose tissues. **BBRC** 438:103-109, 2013.
- 6) Nomura M, Sakamoto R, Morinaga H, Wang L, Mukasa C, Takayanagi R: Activin stimulates CYP19A gene expression in human ovarian granulosa cell-like KGN cells via the Smad2 signaling pathway. **BBRC** 436:443-448, 2013.
- 7) Matsuura H, Ichiki T, Inoue E, Nomura M, Miyazaki R, Hashimoto T, Ikeda J, Takayanagi R, Fong GH, Sunagawa K. Prolyl hydroxylase domain protein 2 plays a critical role in diet-induced obesity and glucose intolerance. **Circulation** 127:2078-2087, 2013.
2. 書籍 なし
3. 学会発表
- 1) Horiuchi T, Kawate H, Gushima M, Adachi M, Ohnaka K, Nomura M, Takayanagi R: The effects of various SERMs on the intracellular localization and the transactivation of estrogen receptor alpha. ENDO 2013, San Francisco, June 15-18, 2013.
- 2) Kohno M, Abe I, Adachi M, Kawate H, Ohnaka K, Nomura M, Takayanagi R: GH replacement therapy improves glycemic control in diabetic patients with adult growth hormone deficiency. ENDO 2013, San Francisco, June 15-18, 2013.
- 3) Ohnaka K, Kohno M, Adachi M, Kawate H, Nomura M, Kono S, Takayanagi R: A randomized controlled trial of 16-week consumption of caffeinated and decaffeinated instant coffee on glucose metabolism in overweight men. ENDO 2013, San Francisco, June 15-18, 2013.
- 4) 河野倫子, 河手久弥, 足立雅広, 大中佳三, 野村政壽, 高柳涼一: 高齢の副腎性サブクリニカルクッシング症候群患者における合併症の経過. 第55回日本老年医学会学術集会、大阪、2013年6月4-6日.
- 5) 夏秋千晴, 井口登與志, 前田泰孝, 園田紀之, 島袋充生, 高柳涼一: 足首上腕血圧比と死亡、末梢動脈疾患発生の関連糖尿病患者3984例の解析(九州動脈硬化予防研究). 第56回日本糖尿病学会年次学術集会、熊本、2013年5月16-18日.
- 6) 野村政壽, 野口由布子, 嶋田伸吾, 松田やよい, 足立雅広, 河手久弥, 大中佳三, 高柳涼一: 原発性アルドステロン症患者の手術前後における代謝パラメーターの検討. 第56回日本糖尿病学会年次学術集会、熊本、2013年5月16-18日.
- 7) 阿部一朗, 野村政壽, 永田宙生, 嶋田伸吾, 松田やよい, 辰島啓太, 坂本昌平, 足立雅広, 河手久弥, 大中佳三, 高柳涼一: 褐色細胞腫症例におけるインスリン分泌能の検討. 第86回日本内分泌学会学術総会、仙台、2013年4月25-27日.
- 8) 松田やよい, 松崎千登勢, 河手久弥, 嶋田伸吾, 永田宙生, 足立雅広, 大中佳三, 野村政壽, 高柳涼一: 原発性アルドステロン症患者の治療前後における動脈硬化指標及び代謝系の経時的評価. 第86回日本内分泌学会学術総会、仙台、2013

年4月25-27日.

- 9) 堀内俊博, 河手久弥, 具島三佳, 足立雅広, 大中佳三, 野村政壽, 高柳涼一: エストロゲン受容体の細胞内動態と転写活性化能に対する各種SERMの影響. 第86回日本内分泌学会学術総会、仙台、2013年4月25-27日.
- 10) 嶋田伸吾, 松崎千登勢, 松田やよい, 永田宙生, 足立雅広, 河手久弥, 大中佳三, 野村政壽, 高柳涼一: 褐色細胞腫患者の循環血液量評価におけるNICaSの有用性の検討. 第86回日本内分泌学会学術総会、仙台、2013年4月25-27日.
- 11) 永田宙生, 多田隈博, 河手久弥, 松田やよい, 嶋田伸吾, 足立雅広, 大中佳三, 野村政壽, 高柳涼一: 原発性副甲状腺機能亢進症、バセドウ病、先端巨大症を同時に合併した重症骨粗鬆症の1例. 第23回日本老年医学会九州地方会、福岡、2013年3月9日.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

	非機能性	SCS	PA	Pheo
患者数	40	21	52	23
性別（男/女）	22/18	9/12	20/32	11/12
年齢	61.4±10.8	60.8±11.8	53.7±13.7	59.2±14.9
BMI	24.6±4.4	23.1±3.4	24.9±3.8	23.5±5.9
SBP (mmHg)	129±16	127±18	139±15	134±15
FBS (mg/dL)	104±16	102±18	104±29	123±36
HbA1c (%)	6.0±0.6	5.9±0.8	5.8±0.6	6.4±1.0
LDL-C (mg/dL)	127±38	110±28	110±31	114±34
HDL-C (mg/dL)	49±13	56±13	51±11	53±18
TG (mg/dL)	145±72	114±47	121±78	119±58
高血圧	26/40 (65%)	12/21 (57%)	51/52 (98%)	18/23 (78%)
糖尿病	14/40 (35%)	9/21 (43%)	19/52 (36%)	15/23 (65%)
脂質異常症	25/40 (63%)	13/21 (62%)	26/52 (50%)	12/23 (52%)
肥満症	17/40 (43%)	6/21 (29%)	28/52 (54%)	6/23 (26%)

表1. 副腎腫瘍患者群の臨床データの比較（九州大学病院内分泌代謝・糖尿病内科入院症例）

副腎腫瘍で入院精査を行った患者を、非機能性副腎腫瘍、サブクリニカルクッシング症候群（SCS）、原発性アルドステロン症（PA）、褐色細胞腫（Pheo）の各群に振り分けた（SCSとPAの合併症例は除外）。PA患者は、年齢が比較的若く、血圧が他群と比較して高めであった。Pheo群では、耐糖能障害の合併が他群より多かった。

	<b>非機能性</b>	<b>SCS</b>	<b>PA</b>	<b>Pheo</b>
<b>baPWV</b> (cm/s)	<b>1536±405</b>	<b>1627±455</b>	<b>1568±336</b>	<b>1601±254</b>
<b>CAVI</b>	<b>8.2±1.3</b>	<b>8.5±1.5</b>	<b>7.8±1.1</b>	<b>8.2±1.1</b>
<b>IMT</b> (mm)	<b>0.74±0.13</b>	<b>0.73±0.16</b>	<b>0.71±0.16</b>	<b>0.75±0.20</b>
<b>ABI</b>	<b>1.15±0.08</b>	<b>1.16±0.05</b>	<b>1.17±0.06</b>	<b>1.16±0.09</b>

表2. 副腎腫瘍患者における血管機能評価

機能性および非機能性副腎腫瘍患者において、血管機能評価（baPWV, CAVI, IMT, ABI）を行い、各群間で比較検討した。CAVIに関しては、SCS群で高値、PA群で低値を示した。またABIは、PA群が他群と比較して有意に高値であった。

	<b>SCS</b>	<b>PA</b>	<b>SCS+PA</b>
<b>baPWV</b> (cm/s)	<b>1627±455</b>	<b>1568±336</b>	<b>1561±229</b>
<b>CAVI</b>	<b>8.5±1.5</b>	<b>7.8±1.1</b>	<b>7.8±0.8</b>
<b>IMT</b> (mm)	<b>0.73±0.16</b>	<b>0.71±0.16</b>	<b>0.67±0.12</b>
<b>ABI</b>	<b>1.16±0.05</b>	<b>1.17±0.06</b>	<b>1.19±0.07</b>

表3. SCS群、PA群、SCS+PA合併群の血管機能評価

SCS単独群では、baPWV, CAVIが他群と比較して有意に高かった。また、SCSとPAを合併した患者では、SCS単独およびPA単独群よりIMTが薄かった

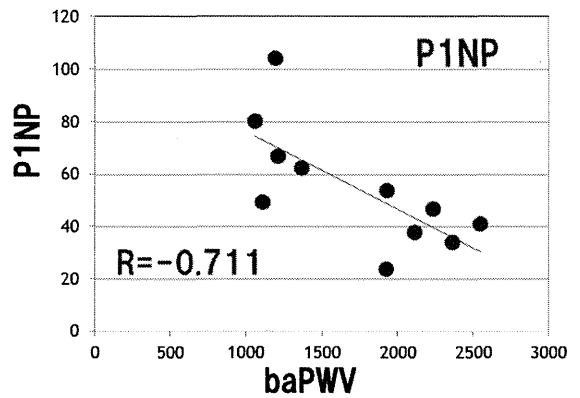
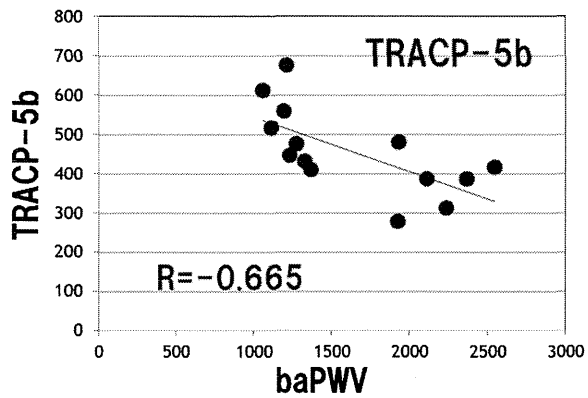
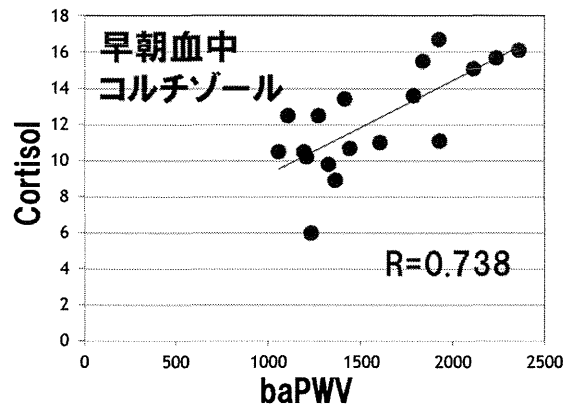
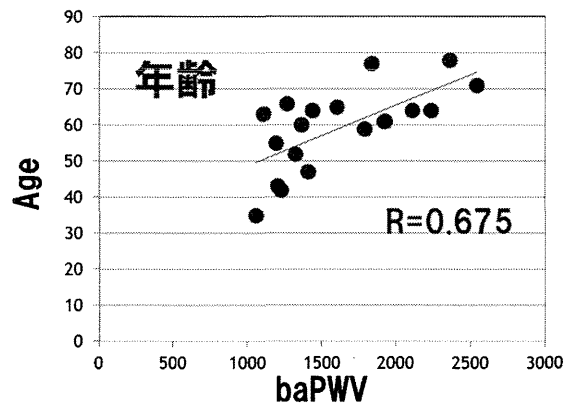


図1 SCS患者におけるbaPWVと相関する因子の検討

SCS患者では、baPWVの値が、年齢・血圧だけでなく早朝血中コルチゾール値と高い正の相関を示した。一方、骨吸収マーカーのTRACP-5b、骨形成マーカーのP1NPとは有意な負の相関を示した。

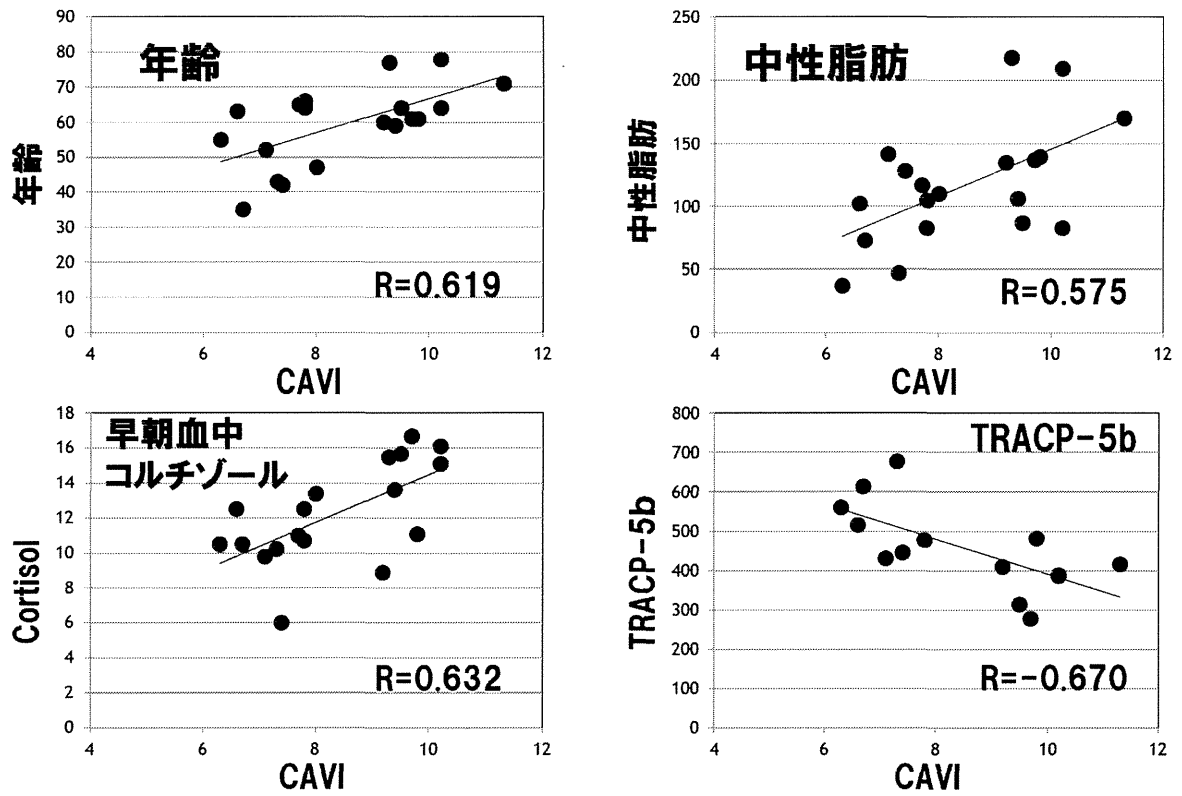


図2 SCS患者におけるCAVIと相関する因子の検討

SCS患者では、CAVIが、年齢、中性脂肪に加えて、早朝血中コルチゾール値と強い正の相関を示した。baPWVの結果と同様に、CAVIも骨吸収マーカーのTRACP-5b、骨形成マーカーのP1NPと有意な負の相関を示した。

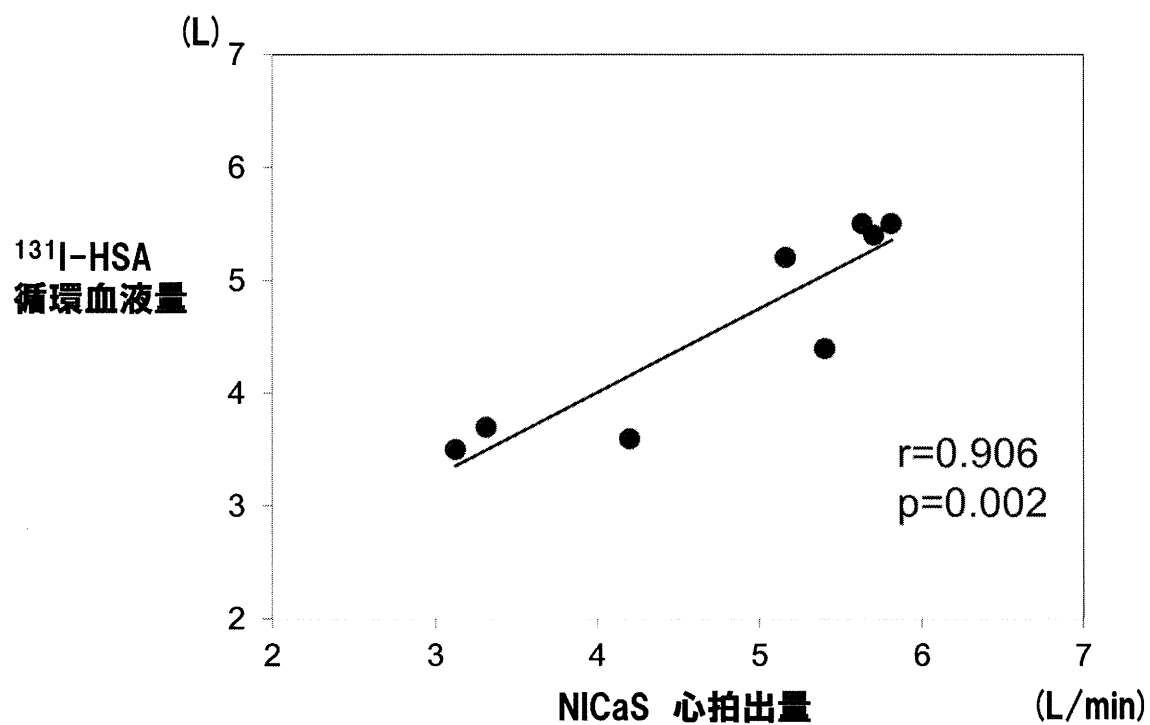


図3 褐色細胞腫患者における、NICaSで求めた心拍出量とシンチグラフィーで求めた循環血液量との相関

NICaS（バイオインピーダンスを利用）によって得られた心拍出量と、<sup>131</sup>Iでラベルしたヒト血清アルブミンを用いて得られた循環血液量との間には、強い正の相関を認めた。

## 「悪性褐色細胞腫に対するCVD療法の有用性の検討」

研究分担者 方波見 卓行 所属 聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院

代謝・内分泌内科 役職 准教授・部長

研究協力者 成瀬 光栄 京都医療センター

中尾 佳奈子 京都医療センター

浅井 志高 聖マリアンナ医科大学病院

田中 逸 聖マリアンナ医科大学病院

### 【研究要旨】

提出困難な悪性褐色細胞腫（M-Pheo）に対しCVD（シクロフォスファミド、ビンクリスチン、ダカルバジン）療法が施行されるが、生命予後改善に対するエビデンスはない。そこで本研究では、M-Pheo患者におけるCVD療法の有用性を検討した。3クール以上のCVD療法実施歴がある。M-Pheo 21例（男性15名、女性6名）を、主病変がCVDを含む集学的治療により50%以上縮小した反応例（R、6例）と縮小が50%未満であった不応例（NR、19例）に分け、両群の臨床背景、無増悪期間、生命予後を後ろ向きに比較した。両群のPheo診断時と悪性診断時の年齢や主病変の腫瘍径、転移臓器数に差はなかった。Rの初回診断から転移・再発までの期間（12.0年±3.4年）はNR（4.0年±0.9年）比し長かった。CVDの施行回数はRの22.0±4.6（平均値±標準誤差）回に対し、NRは5.8±1.3回と、Rが多かった。主病変の無増悪期間はRが49.8±14.6か月、NRが5.8±1.3か月とRでの延長効果が認められた。全生存期間はRで長く（R：19.5±2.4年、NR：6.3±1.1年）、悪性診断後の生存期間もRで長い傾向が得られた（R：7.35±1.4年、NR：4.0±1.3年、 $p=0.06$ ）。

CVD治療は全てのM-Pheoに対し有効ではないが、反応例では無増悪期間の延長が得られ、特に腫瘍の進行・増大が比較的緩徐な例では試みるべき価値のある治療と考えられる。

### A. 研究目的

提出困難な悪性褐色細胞腫（M-Pheo）に対しCVD（シクロフォスファミド、ビンクリスチン、ダカルバジン）療法がしばしば行われるが、生命予後改善に対するエビデンスはない。そこで本研究では、聖マリアンナ医科大学と京都医療センターで経験したM-Pheo患者におけるCVD療法の有用性につき検討した。

### B. 研究方法

対象は聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院、聖マリアンナ医科大学病院、京都医療センターに通院し、解析時点でCVD療法を少なくとも3クール実施したM-Pheo 21例（男性15名、女性6名）である。

解析は対象を主病変がCVDを含む集学的治療により50%以上縮小したCVD反応例（Responder、R群）と縮小が50%未満であった



不応例 (Non-Responder、NR群) に分類し、両群の臨床背景、無増悪期間、生命予後を後ろ向きに比較した。統計分析にはMann-Whitney testならびにKaplan-Meier法でのLog-rank検定を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は各参加施設の生命倫理委員会による承認を得て行われた。

### C. 研究結果

R群は計6例、内訳は男性、女性が各3名、Pheo診断時の年齢 $32.7 \pm 6.3$ 歳 (平均値 $\pm$ 標準誤差)、悪性診断時の年齢は $39.8 \pm 7.0$ 歳、NR群は男性12例、女性3名の計15例、Pheo診断時と悪性診断時の年齢は各々、 $41.5 \pm 4.1$ 歳と $45.9 \pm 3.7$ 歳で、両群に有意差はなかった。またR群における主病変の腫瘍径と転移臓器数は $6.8 \pm 1.9$ cm、 $2.2 \pm 0.5$ 個、NR群では $5.8 \pm 2.0$ cmと $1.7 \pm 0.3$ 個と差は認めなかった。

Rの初回診断から転移・再発までの期間 ( $12.0$ 年 $\pm 3.4$ 年) はNR ( $4.0$ 年 $\pm 0.9$ 年) 比し長かった ( $p=0.006$ )。CVD実施回数はR群の $22.0 \pm 4.6$ 回に対し、NR群は $5.8 \pm 1.3$ 回で、R群が有意に多かった ( $p=0.0002$ )。

主病変の無増悪期間はRが $49.8 \pm 14.6$ か月、NRが $5.8 \pm 1.3$ か月とRでの延長効果が認められた ( $p=0.007$ )。全生存期間はRで長かく (R:  $19.5 \pm 2.4$ 年、NR:  $6.3 \pm 1.1$ 年、 $p<0.0001$ )、悪性診断後の生存期間もRで長い傾向が得られた (R:  $7.35 \pm 1.4$ 年、NR:  $4.0 \pm 1.3$ 年、 $p=0.06$ )。Kaplan-Meier法による生存分析ではR群とNR群間に有差は得られなかった。

### D. 考察

CVD療法はM-Pheoに対し唯一保険適用が得られた化学療法で、これまでその効果に関し複

数の報告がなされている。HuangらはM-Pheo18例の経過を22年間追跡し、有意な生命予後の改善は得られなかったが、カテコラミン過剰症候の改善や一部の例で縮小効果が認められたことからCVDは考慮すべき治療であると報告している (Cancer 113: 2020-8, 2008)。またNomuraらはCVD行ったM-Pheo16例と行わなかった9例での生存予後を比較し、CVDに延命効果はなく、女性や副腎性M-PheoをCVD反応性不良因子となると述べている (J Clin Endocrinol Metab 94: 2850-6, 2009)。

一方、TanabeらはCVDを行ったM-Pheo17名を生化学的または腫瘍縮小について改善が得られた8例、得られなかった4例、改善が得られなかったが進行もなかった5例にわけ生命予後を解析した。

CVDによる延命効果は得られなかったが、改善群でのPheo診断年齢はより若く、悪性診断までの期間がより長いとした (Horm Canc 4: 103-10, 2013)。

本検討ではCVD有効例での全生存期間や主病変の無増悪期間は有意に長く、悪性診断後の生存期間も長い傾向が得られた。CVD治療は全てのM-Pheoに対し有効ではないが、反応例では無増悪期間の延長が得られ、特に腫瘍の進行・増大が比較的緩徐な例では試みるべき価値のある治療と考えられる。報告による結果の相違は対象にこのような例がどの程度含まれかにより生じた可能性がある。

Kaplan-Meier法による生存分析でR群の改善効果が認められなかった原因については、死亡例がR群では6例中の1例、NR群では15名中の4名にとどまり、本分析に適した対象となっていないことが挙げられる。CVD反応群での有用性のさらなる解明にはより長期の経過観察が必要である。

E. 研究発表 (2012.04.01~2013.03.31発表)

1 論文発表

- 1) Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kajī H, Komoto I, Miura D, Uruno T, Horiuchi K, Miyauchi A, Imamura M; MEN Consortium of Japan, Fukushima T, Hanazaki K, Hirakawa S, Yamada M, Igarashi T, Iwatani T, Kammori M, Katabami T, Katai M, Kikumori T, Kiribayashi K, Koizumi S, Midorikawa S, Miyabe R, Munekage T, Ozawa A, Shimizu K, Sugitani I, Takeyama H, Yamazaki M. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012 ; 76 : :533-539.
- 2) Yamazaki M, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kajī H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Uruno T, Horiuchi K, Sato A, Miyauchi A, Imamura M, Sakurai A; MEN Consortium of Japan ; Fukushima T, Hanazaki K, Hirakawa S, Igarashi T, Iwatani T, Kammori M, Katabami T, Katai M, Kikumori T, Kiribayashi K, Shigeki K, Midorikawa S, Miyabe R, Munekage T, Ozawa A, Shimizu K, Sugitani I, Takeyama H. Delay in the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1: typical symptoms are frequently overlooked. *Endocr J* 2012 ; 59 : 797-807.
- 3) Nanba K, Tsuiki M, Sawai K, Mukai K, Nishimoto K, Usui T, Tagami T, Okuno H, Yamamoto T, Shimatsu A, Katabami T, Okumura A, Kawa G, Tanabe A, Naruse M. Histopathological diagnosis of primary aldosteronism using CYP11B2 immunohistochemistry. *J Clin Endocrinol Metab* 2013 ; 98 : 1567-1574.
- 4) 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]
- 5) 小林鈴子, 方波見卓行, 森嶋啓之, 石井聡, 近藤朗彦, 田中克之, 田中雄一郎, 橋本卓雄, 田中逸. 生化学的にサブクリニカルクッシング病が疑われた嚢胞性下垂体病変の1例、ACTH related peptide、2012 ; 22 : 72-74.
- 6) 古川健太郎, 方波見卓行, 小田中美恵子, 宮野哲, 浅井志高, 笹野公伸, 田中逸. 高血糖高浸透圧 症候群の発症を契機に発見された同側多発腺腫によるCushing症候群の1例. *ACTH related peptide*、2012 ; 22 : 112-114.
- 7) 荒井かおり, 方波見卓行, 浅井志高, 加藤浩之, 小池淳樹, 田中逸. SIADHを合併した原発巣不明の異所性ACTH産生腫瘍の1例. *ACTH related peptide*、2012 ; 23 : 61-63.
- 8) 大森慎太郎, 方波見卓行, 中村祐太, 浅井志高, 石井聡, 松原史明, 船津美恵子, 力石辰也, 矢吹由香里, 近藤朗彦, 田中逸. 高PRL血症、特異な舌病変、クリーゼを併発したMEN2Aの一例、日本内分泌学会雑誌、2012 ; 88 (Suppl) : 83-86.
- 9) 月山秀一, 方波見卓行, 永井義夫, 浅井志高, 船津美恵子, 小泉宏隆, 笹野公伸, 太田明雄, 佐々木要輔, 田中逸. 副腎偶発腫より発見されたSF-1発現に乏し

- う Oncocytoma の一例、ACTH related peptide、2013 ; 24 : 32-36
- 10) 橋本瑛理子, 方波見卓行, 松原史明, 大重聡彦, 石井聡, 田中逸. 経時的变化をとらえた抗リン脂質抗体症候群による副腎梗塞・原発性副腎不全の一例、ACTH related peptide、2013 ; 24 : 29-31
  - 11) 方波見卓行, 村上万里子, 浅井志高, 田中逸. 悪性褐色細胞腫の診断、医学のあゆみ40 : 156-161. 2012.
  - 12) 方波見卓行, 石井聡, 浅井志高, 田中逸. 糖質コルチコイド、内分泌・糖尿病・代謝内科、35 : 425-431、2012.
  - 13) 方波見卓行, 小林鈴子, 小林秀俊. Cushing症候群、診断と治療 100 : 1195-1200、2012.
  - 14) 方波見卓行, 小林鈴子, 村上万里子, 松原史明, 浅井志高, 太田明雄, 田中逸. 急性副腎不全の治療 evidence と overview. ACTH RELATED PEPTIDES、23 : 88-90、2102.
  - 15) 方波見卓行, 福田尚志, 橋本瑛理子, 松原史明. 原発性アルドステロン症の診断と治療 機能確認検査の実際と課題、月刊カレントセラピー31 : 18-22、2013.
  - 16) 方波見卓行, 橋本瑛理子, 松原史明. 視床下部ホルモン 1) CRH、内分泌・糖尿病・代謝内科 特別増刊号、内分泌ホルモンのすべて、36 : 294-300、2013.
  - 17) 方波見卓行, 天神歩美, 中村祐太. 副腎クリーゼ、Medicina 50 : 1840-1842、2013.
  - 18) 浅井志高, 方波見卓行. クッシング症候群(両側副腎病変)の手術適応、ホルモンと臨床60 : 459-464、2012.
  - 19) 方波見卓行, 村上万里子, 浅井志高. Cushing症候群、代謝・内分泌疾患診療最新ガイドライン(門脇孝、他編) 診断と治療社、p263-266、2012.
  - 20) 方波見卓行, 松原史明, 福田尚志. Sheehan症候群、下垂体疾患診療マニュアル(成瀬光荣、他編)、診断と治療社、p174-176、2012.
  - 21) 方波見卓行. 褐色細胞腫、今日の臨床サポート(永井良三、他編)、エルゼビアジャパン、<http://info.clinicalsup.jp/>、2013.
  - 22) 方波見卓行, 他. 多発性内分泌腺腫症診療ガイドブック、多発性内分泌腺腫症診療ガイドブック編集委員会編、南山堂、p1-155、2013.
  - 23) 方波見卓行. 副腎髄質機能低下症. 南山堂医学大辞典第20版、南山堂、2014 (印刷中)
  - 24) 方波見卓行. ウォーターハウス・フリーデリクセン症候群. 南山堂医学大辞典第20版、南山堂、2014 (印刷中)
  - 25) 方波見卓行. 副腎髄質機能検査法. 南山堂医学大辞典第20版、南山堂、2014 (印刷中)
  - 26) 方波見卓行. 褐色細胞腫、今日の治療指針2014、医学書院、2014、734-735
  - 27) 方波見卓行. 副腎性器症候群(非先天性)、今日の診断指針 第7版、医学書院、2014 (印刷中)
- ## 2. 学会発表
- (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)
- 1) 難波多挙, 澤井邦子, 立木美香, 中尾佳奈子, 方波見卓行, 奥村中, 河源, 田辺晶代, 臼井健, 田上哲也, 向井邦晃, 島津章, 成瀬光荣. 原発性アルドステロン症の病型診断におけるCYP11B2免疫染色の有用性. 日本内分泌学会雑誌 ; 89 : 283.

- 2) 浅井志高, 方波見卓行, 石井聡, 松原史明, 橋本瑛理子, 船津美恵子, 田中逸. 自験悪性褐色細胞腫の11例の臨床経過と治療効果の検討. 日本内分泌学会雑誌 ; 89 : 227.
- 3) 福田尚志, 方波見卓行, 加藤浩之, 永井義夫, 田中逸. 原発性アルドステロン症(PA)に対するMR拮抗薬の有用性. 日本内分泌学会雑誌 ; 89 : 308.
- 4) 石井聡, 方波見卓行, 天神歩, 中村祐太, 松原史明, 太田明雄, 笹野公伸, 田中逸. 対側の原発性アルドステロン症を合併し、男性化徴候により発見された副腎腫瘍の1例. 日本内分泌学会雑誌 ; 89 : 801.
- 5) 方波見卓行. 副腎不全の診断・治療 現状と課題. 日本内分泌学会雑誌 ; 89 : 622.
- 6) 大森慎太郎, 方波見卓行, 佐々木要輔, 小林秀俊, 近藤朗彦, 朝野隆之, 小池淳樹, 田中逸. 乾癬が診断契機となった非機能性膵神経内分泌腫瘍の一例. 日本内分泌学会雑誌 ; 89 : 801.
- 7) 西根重実, 方波見卓行, 福田尚志, 浅井志高, 干川晶弘, 西川徹, 笹野公伸, 田中逸. 当初、術後8年目の副腎皮質癌・対側副腎転移が疑われた起源不明巨大後腹膜腫瘍の一例. 日本内分泌学会雑誌 ; 89 : 807.
- 8) 松原史明, 方波見卓行, 松葉怜, 月山秀一, 佐田幸由, 浅井志高, 有泉泰, 高木正之, 笹野公伸, 永井義夫, 太田明雄, 田中逸. IGF-I産生後腹膜神経鞘腫が疑われる一例. 日本内分泌学会雑誌 ; 89 : 810.
- 9) 中谷理恵子, 浅井志高, 植田洋平, 垣田真以子, 中尾佳奈子, 立木美香, 玉那覇民子, 臼井健, 田上哲也, 島津章, 山本鉄郎, 方波見卓行, 田中逸, 成瀬光荣. 副腎皮質癌の臨床像と病理組織所見に関する検討. 日本内分泌学会雑誌 ; 89 : 812.
- 10) 天神歩美, 方波見卓行, 中村祐太, 石井聡, 橋本瑛理子, 村上万里子, 小林鈴子, 加藤浩之, 堀田綾子, 齊藤生朗, 笹野公伸, 田中逸. ミトタン+EDP療法が奏功した副腎癌の1例. 日本内分泌学会雑誌 ; 89 : 812.

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他

## V. 会議記録

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患等克服研究事業  
(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25年度研究報告会

研究代表者 柳瀬 敏彦

日 時：平成25年11月29日（金）09:00～16:00  
(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、すぐに発表に移れるようご準備をお願いいたします。

### 厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等克服研究事業（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

三小田玲子（秘書）

TEL：092-801-1011 内線3645

FAX：092-865-5163

E-mail：reikos@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. ステロイド合成・作用機構 (09:05 - 9:50)

座長：宮本 薫 (福井大学医学部)

1. 骨格筋グルココルチコイドレセプターの生体代謝調節における役割

○田中廣壽、清水宣明、松宮遼、丸山崇子

東京大学医科学研究所附属病院抗体・ワクチンセンター免疫病治療学分野、同 アレルギー免疫科

2. 全ゲノムを対象とした解析から見えてきた Ad4BP/SF-1 の新たな機能

馬場崇、大竹博之、○諸橋憲一郎

九州大学大学院医学研究院性差生物学 (分子生物学) 分野

3. ステロイドイソメラーゼ活性を持つ Glutathione S-transferase (GST)-A family の転写制御

○宮本 薫

福井大学 医学部 分子生体情報学領域

B. ステロイド合成・再生研究 (9:50 - 10:20)

座長：諸橋憲一郎 (九州大学大学院医学研究院)

4. 副腎皮質細胞で melanocortin 2 receptor accessory protein (MRAP) 遺伝子の発現は転写因子 AP1 により制御される

○岩崎泰正、西山充、田口崇文、次田誠、岡崎瑞穂、中山修一、江間宏樹

高知大学臨床医学部門、同医学部内分泌代謝・腎臓内科

5. SF-1/Ad4BP 誘導性ステロイド産生細胞の副腎不全モデルへの移植効果について

○田中智子<sup>1)</sup>、小玉正太<sup>2)</sup>、柳瀬敏彦<sup>1)</sup>

福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科<sup>1)</sup>、

福岡大学医学部再生・移植医学講座<sup>2)</sup>

C. ステロイド産生異常症 (10:20 - 11:05)

座長：岩崎 泰正 (高知大学臨床医学部門)

6. 尿ステロイドプロファイルによる正期産新生児古典型 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase 欠損症の診断指標  
本間桂子<sup>1)</sup>、小山雄平<sup>2)</sup>、長谷川奉延<sup>3)</sup>

1) 慶應義塾大学病院 中央臨床検査部、2) 三菱化学メディエンス株式会社、

3) 慶應義塾大学医学部 小児科



7. MC2R 遺伝子異常による先天性 ACTH 不応症の 3 例

○勝又規行

国立成育医療研究センター研究所 分子内分泌研究部

8. 本邦における 21 水酸化酵素欠損症の治療の現状

○田島敏広

北海道大学大学院医学研究科小児科学分野

D. 疫学 (11:05 - 11:45)

座長：柳瀬 敏彦 (福岡大学医学部)

9. 本邦における 21 水酸化酵素欠損症の追加予後調査 (20 分)

○棚橋祐典、鈴木滋

旭川医科大学小児科

10. 副腎偶発腫長期予後調査 -平成 25 年度中間報告- (20 分)

○一城貴政<sup>1)</sup>、上芝元<sup>2), 3)</sup>、三宅吉博<sup>4)</sup>、柳瀬敏彦<sup>5)</sup>

1) 恩賜財団済生会横浜市東部病院 糖尿病・内分泌内科

2) 東邦大学羽田空港国際線クリニック

3) 東邦大学医学部 内科学糖尿病・代謝・内分泌科

4) 福岡大学医学部衛生・公衆衛生学

5) 福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科

挨拶 (11:45 - 11:55)

武村 真治

国立保健医療科学院

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

(11:55 - 12:05)

班研究の今後：柳瀬敏彦

事務連絡：事務局 三小田玲子

昼 食 (12:05 - 12:50)

E. クッシング症候群およびその他の副腎腫瘍 (12:50 - 14:10)

座長：成瀬 光栄 (京都医療センター)、高柳 涼一 (九州大学大学院医学研究院)

11. アルドステロン過剰産生を伴うクッシング症候群の CYP11B1 及び B2 遺伝子のエピジェネティクス

○米谷充弘, 出村昌史, 米田隆, 笹野公伸, 武田仁勇

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科臓器機能制御学(内分泌代謝内科)

東北大学大学院医学系研究科 病理診断学分野

12. 副腎性クッシング症候群とサブクリニカルクッシング症候群における原発性アルドステロン症合併頻度と高血圧合併頻度に関する検討

○大村昌夫, 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

13. 機能性副腎腫瘍患者における非侵襲的血管機能評価

○河手久弥<sup>1)</sup>、松崎千登勢<sup>1)</sup>、野村政壽<sup>1)</sup>、蘆田健二<sup>1)</sup>、大中佳三<sup>2)</sup>、高柳涼一<sup>1)</sup>

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

14. 悪性褐色細胞腫に対する CVD 療法の有用性の検討

○方波見卓行 浅井志高\* 中尾佳奈子\*\* 成瀬光栄\*\* 田中逸\*

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 代謝・内分泌内科、聖マリアンナ医科大学 代謝・内分泌内科\*、京都医療センター 内分泌代謝高血圧研究部\*\*

15. サブクリニカルクッシング症候群診断基準 (私案) の提案 (20 分)

○柳瀬敏彦<sup>1)</sup>、高柳涼一<sup>2)</sup>

福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科<sup>2)</sup>、九州大学大学院医学研究院病態制御内科学<sup>2)</sup>

F. 原発性アルドステロン症 (1) (14:10 - 15:10)

座長：柴田 洋孝 (大分大学医学部)

16. Purkinje cell protein 4 (PCP4) のヒト副腎組織での発現と、アルドステロン産生調節への関与

○笹野公伸<sup>1)</sup>、中村保宏<sup>2)</sup>、Saulo J. A. Felizola<sup>1)</sup>、伊勢和恵<sup>1)</sup>、佐藤文俊<sup>3)</sup>

1 - 東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野

2 - 東北大学大学院医学系研究科総合地域医療研修センター

3 - 東北大学病院腎・高血圧・内分泌科

17. small size APA における CYP11B1 および CYP11B2 発現の特徴

小野美澄<sup>1)</sup>、岩倉芳倫<sup>1)</sup>、森本玲<sup>1)</sup>、祢津昌広<sup>1)</sup>、松田謙<sup>1)</sup>、工藤正孝<sup>1)</sup>、尾股慧<sup>1)</sup>、伊藤貞嘉<sup>1)</sup>、

○佐藤文俊<sup>1)</sup>、中村保宏<sup>2)</sup>、笹野公伸<sup>2)</sup>、高瀬圭<sup>3)</sup>、清治和将<sup>3)</sup>、荒井陽一<sup>4)</sup>

1) 東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科、2) 同 病理部、3) 同 放射線診断科、4) 同 泌尿器科

18. 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

○曾根正勝

京都大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科

19. 原発性アルドステロン症術後の腎機能悪化の予知因子

○中尾佳奈子<sup>1) 2)</sup>、立木美香<sup>1) 2)</sup>、中谷理恵子<sup>1)</sup>、

植田洋平<sup>1)</sup>、垣田真以子<sup>1)</sup>、田上哲也<sup>1) 2)</sup>、臼井健<sup>2)</sup>、島津章<sup>2)</sup>、橋本重厚<sup>3)</sup>、方波見卓行<sup>4)</sup>、小河淳<sup>5)</sup>、  
奥村中<sup>6)</sup>、馬越洋宜<sup>7)</sup>、成瀬光栄<sup>2)</sup>

1) 国立病院機構京都医療センター 内分泌代謝内科 2) 国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター 3) 福島県立医科大学 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科 4) 聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院代謝内分泌内科 5) 国立病院機構九州医療センター 代謝内分泌内科 6) 岡崎市民病院 内分泌糖尿病内科 7) 松山赤十字病院 内科

G. 原発性アルドステロン症 (2) (15:10 - 15:55)

座長：山田 正信 (群馬大学大学院医学研究院)

20. 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

○中島康代、岡村孝志、山田正信

群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学

21. 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

○大村昌夫、北本匠、末松佐知子、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

22. アルドステロン産生副腎腺腫における KCNJ5、ATP1A1 および ATP2B3 体細胞変異と臨床的特徴の検討

○柴田洋孝<sup>1)</sup>、横田健一<sup>2)</sup>、栗原 勲<sup>3)</sup>、本間桂子<sup>4)</sup>、武田彩乃<sup>3)</sup>、三石木綿子<sup>3)</sup>、城 理絵<sup>5)</sup>、大山貴子<sup>6)</sup>、  
中村俊文<sup>3)</sup>、亀山香織<sup>7)</sup>、向井邦晃<sup>8)</sup>、伊藤 裕<sup>3)</sup>

1) 大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座、2) 東京電力本店診療所、3) 慶應義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科、4) 慶應義塾大学中央臨床検査部、5) 東京医療センター内科、6) 埼玉社会保険病院内科、7) 慶應義塾大学医学部病理診断部、8) 慶應義塾大学医学部医化学教室

閉会の挨拶 (15:55 - 16:00)

研究代表者：柳瀬 敏彦 (福岡大学医学部)

抄 録