

特許証番号等：2012-222030(出願番号)

登録日：平成24年10月4日(提出日)

名称：原発性アルドステロン症の検出方法及びモノクローラル抗体

**【山田】**

KCNJ5遺伝子を利用したアルドステロン産生腺腫の検査方法およびアルドステロン産生腺腫治療薬のスクリーニング方法(出願日：平成24年3月29日，出願番号：特願2012-078098，公開日：平成25年9月5日 公開番号：特願2013-172705)

**【成瀬】**

アルドステロン用計算尺およびその使用方法（登録日：平成25年8月23日，第5344467号）

2 実用新案登録

なし

3 その他

なし

## IV. 分担研究報告書

## (1) 疫学・診断基準

## 全国疫学調査二次調査（原発性アルドステロン症、サブクリニカルクッシング症候群の予後解析）

三宅 吉博（福岡大学医学部衛生・公衆衛生学）

柳瀬 敏彦（福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科）

### 【研究要旨】

追加調査も含め2003–2007年の期間を対象に全国疫学調査で集計された原発性アルドステロン症（PA）1706名、副腎性サブクリニカルクッシング症候群（SCS）390名のデータの治療予後に関する解析を行った。調査対象期間は選択的抗アルドステロン薬の発売前の時期であることを念頭におく必要があるが、結論として少なくともこの期間におけるPA腺腫の手術療法と薬物療法の治療効果の予後比較では、高血圧、低K血症の改善に手術療法の方が有効であるとの結果であった。一方、SCSでは副腎腫瘍径が3.5cm以上で高血圧予後が不良という結果を得た。両疾患の診療指針の作成に向けて貴重な資料と言える。

### A. 研究目的

分析疫学により原発性アルドステロン症（PA）、副腎性サブクリニカルクッシング症候群（SCS）における治療予後を明らかにすることを目的とした。

### B. 研究方法

H22年解析の全国疫学調査（2003–07年対象）で二次調査の回収率が30%にとどまったPA、サブクリニカルクッシング症候群（SCS）に関して1年間の延長、追加解析を行い、予後の解析を行った。追加調査も含め、最終的に原発性アルドステロン症（PA）1706名、副腎性サブクリニカルクッシング症候群（SCS）390名のデータの再解析を行った。分析疫学では、多変量ロジスティック回帰分析を用いた。

（倫理的配慮）

研究は、福岡大学病院の臨床研究審査委員会（倫理的審査を兼ねる）の承認を得て行っ

た。

### C. 研究結果

1) PAにおける高血圧、低カリウム血症の改善予後に関して多変量解析の結果、薬物療法に比べ、手術療法の統計学的優位性が示された(表1)。アルドステロン産生腺腫における薬物療法施行群と非施行群との比較では、薬物と高血圧予後との間には、有意な関連は認めなかったが、薬物と低カリウム血症の予後の間には、有意な関連を認めた(表2)。手術と薬物療法を相互に補正すると、手術と高血圧及び低カリウムの予後改善との有意な関連は認めしたが、薬物療法と低カリウム血症の予後との関連は、統計学的に有意ではなくなった(表3)。手術症例数は少ないが、過形成症例における手術vs薬物では低カリウム血症の改善においてのみ、手術療法が有意に有効であった。

- 2) SCSでは副腎腫瘍径が3.5cm以上で高血圧予後が不良という興味ある結果を得た。またSCSにおいて、副腎腫瘍径3.5cm以上がオッズ比2.28で高血圧の予後不良因子と判明した(表4)。

#### D. 考察

全国疫学調査に基づくPA及びSCSの予後解析の結果、PAにおける高血圧、低K血症の改善予後に関して薬物療法に比べ、手術療法の統計学的優位性が明らかとなった。治療予後調査の対象となった期間は2003-2007年の5年間であり、抗アルドステロン薬エプレレノンの使用が可能でない時期であることを考慮する必要があるが、治療の確実性の点において、片側性アルドステロン産生腺腫症例では、手術が望ましいことを本邦で初めて明確に示した。

全国疫学調査による診療実態と予後の解明は本領域の診療、研究の方向性を示し診療指針の作成上も重要な資料となる。

#### E. 結論

手術療法と薬物療法の治療効果の予後比較では、高血圧、低カリウム血症の改善に手術療法の方が有効であるとの結果であった。一方、SCSでは副腎腫瘍径が3.5cm以上で高血圧予後が不良という興味ある結果を得た。

#### F. 研究発表

##### 1. 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*(in press), 2014

##### 2. 研究発表

柳瀬敏彦：クリニカルアワー8「厚生労働省班研究トピックス」原発性アルドステロン症、副腎性サブクリニカルクッシング症候群の全国疫学調査（二次調査再解析結果）  
第86回日本内分泌学会学術総会 2013.4.26

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. アルドステロン産生腺腫における手術と予後の関連

	血圧		低カリウム血症	
	割合*	粗オッズ比	割合*	粗オッズ比
手術未施行	40/136 (29.4)	1.00	53/135 (39.3)	1.00
手術施行	102/733 (13.9)	0.39 (0.26-0.60)	67/773 (8.7)	0.15 (0.10-0.23)

\*分母は改善、不変、悪化のいずれかの人数で分子は不変或いは悪化の人数

表2. アルドステロン産生腺腫における薬物療法と予後の関連

	血圧		低カリウム血症	
	割合*	粗オッズ比	割合*	粗オッズ比
薬物未施行	47/363 (13.0)	1.00	35/370 (9.5)	1.00
薬物施行	105/626 (16.8)	1.36 (0.94-1.98)	93/636 (14.6)	1.64 (1.10-2.50)

\*分母は改善、不変、悪化のいずれかの人数で分子は不変或いは悪化の人数

表3. アルドステロン産生腺腫における治療と予後の多変量解析

	血圧		低カリウム血症	
	補正オッズ比*	補正オッズ比**	補正オッズ比***	補正オッズ比****
手術施行	0.44 (0.28-0.70)	0.47 (0.29-0.77)	0.16 (0.10-0.25)	0.17 (0.11-0.29)
薬物施行	1.28 (0.83-2.01)	1.13 (0.72-1.81)	1.17 (0.70-2.00)	1.18 (0.68-2.09)

\*手術と薬物療法を相互に補正 (N = 791) \*\*性別、年齢、手術、薬物療法を補正 (N = 739)

\*\*\*手術と薬物療法を相互に補正 (N = 808) \*\*\*\*性別、年齢、手術、薬物療法を補正 (N = 750)

表4. 副腎性サブクリニカルクッシング症候群における腫瘍最大径と予後との関連

	最大径	割合*	粗オッズ比
高血圧	< 3.5 cm	87/147 (59.2)	1.00
	≥ 3.5 cm	43/56 (76.8)	2.28 (1.16-4.75)

\*分母は改善、不変、悪化のいずれかの人数で分子は不変或いは悪化の人数

## 副腎偶発腫長期予後調査 (中間報告)

一城 貴政 恩賜財団済生会横浜市東部病院 糖尿病・内分泌内科  
上芝 元 東邦大学羽田空港国際線クリニック  
東邦大学医学部 内科学糖尿病・代謝・内分泌学分野  
三宅 吉博 福岡大学医学部衛生・公衆衛生学  
柳瀬 敏彦 福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科

### 【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、全国の医療施設計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い、3678例の報告を受けた。今回、副腎偶発腫の10年以上の長期予後を明らかにする目的でこれらの症例について調査を行った。報告症例数は1841例(報告率50.1%)であった。ホルモン非産生腺腫と考えられる症例でも経過観察期間は3年以上とすべきで、経過観察期間中のCTおよび内分泌学的検査の頻度については、画像上副腎癌が疑われるものでは3ヶ月毎の再検が推奨され、それ以外では初回のみ副腎癌を念頭に6ヶ月後に再検し、以後1年毎3年間以上の経過観察が推奨される。また、血圧・脂質・耐糖能異常の3疾患を合併する頻度は高く、早期より積極的な疾患管理が必要である。

### A. 研究目的

平成11年度より5年間にわたり、全国の医療施設計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。その間に報告を受けた3678例の集計結果をもとに、本邦における副腎偶発腫の現状を調査した。

以後、10年以上が経過し、この間ホルモン非産生腺腫(NFA)を中心に副腎偶発腫の病型診断が変更となった例、合併症の進展により死亡に至った例、また悪性疾患を発症した例など、副腎偶発腫の予後経過がある程度明らかとなりつつある。さらに、ホルモン産生腫瘍や副腎癌の例では、術後または治療後の長期経過も明らかとなってきている。しかし、全国レベルでの副腎偶発腫長期予後のデータは、世界でもほとんど存在しない。今回、副腎偶発腫の10年以上

の長期予後を明らかにする目的で調査を行った。

### 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1014施設にアンケート形式の調査票を送付し、副腎偶発腫の継続的な全国調査を開始した。以降5年間で3678例の報告を受けた。

今回我々はかつての副腎偶発腫の全国疫学調査の結果を基に、ご協力いただいた医療機関

に再度調査票を送付することにより、その長期  
予後調査を施行した。



## C. 研究結果

### 1. 患者背景

今回の追跡調査の結果、1,841例(回収率50.1%)の報告を受けた。平均経過観察期間は、 $10.3 \pm 4.9$ 年で最長27年間であった。診断時平均年齢は、 $58.4 \pm 12.9$ 歳(前回調査 $58.1 \pm 13.0$ 歳)で性別は男性942例(51.1%)、女性873例(47.4%)、未報告26例(1.4%)であった。腫瘍側は右716例(38.9%)、左803例(43.6%)、両側108例(5.9%)、未報告例214例(11.6%)であった。平均腫瘍径は $2.6 \cdot 1.7$ cm(前回調査 $3.0 \cdot 2.2$ cm)で前回と比較して小さかった。

### 2. 病型別頻度と診断変更症例

報告を受けた病因を、以下の13のカテゴリーに分類した：NFA、subclinical Cushing症候群を含むコルチゾール産生腺腫(CPA)、アルドステロン産生腺腫(APA)、アンドロゲン産生腺腫(AnPA)、その他腺腫、過形成、副腎癌(ACC)、褐色細胞腫(Pheo)、骨髄脂肪腫(ML)、転移性悪性腫瘍(Meta)、嚢胞、神経節神経腫、偽腫瘍、不明を含むその他。これらを高頻度順に示すと、NFAが53.7%と半数以上を占め、CPA 11.9%、Pheo 7.8%、APA 5.0%の順で、前回調査と同様であった。副腎腺腫全体では71.6%に達し、副腎癌は1.5%であった。

一方、経過観察中に診断が変更となった症例は54例(4.2%)であり、その内訳はNFAからCPAまたはAPAが各3例、NFAからACCおよびMLが各1例、NFAからその他が4例であった。また、CPAからNFAおよびAPAが各1例、CPAのうちSCSからOvert CSが1例であった。一方、前回調査で過形成および癌とされた各2例およびPheoおよび嚢胞とされた各1例は、今回NFAに診断変更となった。

### 3. 転帰および死因

転帰の報告を受けたのは1,276例で、継続25.4%、転院9.6%、追跡不可58.6%、死亡6.3%で

あった。この死亡として報告された81例のうち死因の報告があった76例の内訳は、心血管障害15.8%、脳血管障害9.2%、副腎癌以外の癌46.1%、その他28.9%で、死因の1/4は心・脳血管障害であった。

### 4. 合併症

診断時および直近における、心血管障害、脳血管障害、癌およびその他といった合併症の延べ頻度を病型別に検討した。診断時および直近でそれぞれ127例および92例の報告があり、上位4位までの高頻度病型での合併症の内訳を示す(括弧内は診断時頻度)。NFA(n=55)では心血管障害23.6(28.8)%、脳血管障害21.8(11.0)%、癌45.5(16.4)%、その他25.5(47.9)%で、CPA(n=16)では心血管障害50.0(43.8)%、脳血管障害18.8(12.5)%、癌6.3(12.5)%、その他37.5(43.8)%で、Pheo(n=4)では心血管障害0(11.1)%、脳血管障害25.0(0)%、癌0(11.1)%、その他75(77.8)%で、APA(n=3)では心血管障害66.7(0)%、脳血管障害33.3(100)%、癌0%、その他33.3(100)%であった。

### 5. 腫瘍径とその変化

前述のごとく、前回調査での平均腫瘍径は $3.0 \pm 2.2$ cmで、今回 $2.6 \pm 1.7$ cmで小さかった。また、病型別の腫瘍径の前回と今回の比較においては、ACCおよび嚢胞以外では前回調査より小さい傾向にあった。

### 6. 手術率

手術率は前回の平均2年間の経過観察期間と今回の平均10年間の経過観察期間の比較において、全体では45.4 vs. 51.9%で、経過観察中に手術となる例が6.5%増えた。各病型別の手術率をみると過形成を除いては、前回調査以降の経過中に手術を施行していることが判明した。過形成で手術率が前回より少なくなった理由としては、報告症例数の大幅な減少によるものと考えられる。

### 7. メタボリック症候群の合併

本邦におけるメタボリック症候群の診断基準に準拠すると、全体で29.2%が定義に入った。病型別でのそれぞれの割合は、NFA 26.3%、APA 18.2%、CPA 51.5%、過形成 20.0%、Pheo 46.2%、ML 14.3%で、CPAおよびPheoでメタボリック症候群の割合が高かった。

以下にメタボリック症候群の項目別検討を記す。

#### 1) 高血圧症

収縮期血圧 $\geq$ 140mmHg、拡張期血圧 $\pm$ 90mmHgのいずれか、または降圧薬内服中の場合を高血圧症とすると、血圧の報告があった1,363例の診断時高血圧症の割合とその平均血圧は、全体では47.5%が高血圧症で、 $157 \pm 19/90 \pm 14$ mmHgであった。病型別に血圧を検討すると、NFA (n=720) 42.8%,  $135.8 \pm 21.6/79.1 \pm 13.3$ mmHg、APA (n=77) 75.3%,  $156.3 \pm 27.9/91.8 \pm 16.7$ mmHg、CPA (n=185) 61.1%,  $144.6 \pm 22.9/84.2 \pm 14.3$ mmHg、過形成 (n=43) 42.8%,  $141.7 \pm 25.5/81.8 \pm 16.6$ mmHg、ACC(n=17) 41.2%,  $138.8 \pm 26.2/80.2 \pm 13.9$ mmHg、Pheo (n=113) 50.4%,  $139.6 \pm 26.5/82.9 \pm 13.6$ mmHg、ML (n=42) 38.1%,  $134.4 \pm 17.6/79.5 \pm 11.8$ mmHg、嚢胞 (n=28) 35.7%,  $133.0 \pm 18.2/78.7 \pm 13.7$ mmHg、Meta (n=34) 20.6%,  $124.8 \pm 22.7/70.9 \pm 12.7$ mmHgで、APA、CPAでNFAに比較して有意に高値であった(p<0.001)。

また、コントロール状況については、報告があった114例において、直近で降圧剤3剤以上でもコントロール不良の割合が、全体では1.6%であったが、NFA 0.9%、APA 5.9%、CPA 2.0%、Pheo 4.5%でそれ以外の病型では認められなかった。

#### 2) 高LDL-C血症

LDL-C $\geq$ 140mg/dlまたはスタチン内服中の場合に高LDL-C血症とした場合、報告を受けた

273例において、診断時には全体で20.6%が該当し、病型別では、NFA (n=203) 5.9%、APA (n=22) 9.1%、CPA (n=58) 29.3%、過形成(n=12) 25.0%、ACC(n=4) 25.0%、Pheo (n=33) 12.1%、ML (n=10) 10.0%で、それ以外の病型では認められなかった。診断時と直近のスタチン内服の有無については、NFA (n=132) 7.1 vs. 12.9%、APA (n=19) 5.0 vs. 10.5%、CPA (n=49) 20.8 vs. 34.7%、過形成(n=9) 11.1 vs. 33.3%、ACC(n=1) 100 vs. 100%、Pheo (n=17) 6.7 vs. 11.8%、ML (n=8) 12.5 vs. 25.0%、嚢胞 (n=3) 0 vs. 33.3%で、Metaではなかった。以上より、全体的にスタチン内服の割合が増加傾向であった。

#### 3) 耐糖能異常

空腹時血糖 $\geq$ 110mg/dlまたは随時血糖 $\geq$ 140mg/dlを高血糖とした場合、血糖値の報告があった734例での診断時の耐糖能異常の割合と平均血糖値は、全体では30.5%,  $111.6 \pm 40.1$ mg/dlで、各病型別では、NFA (n=382) 27.7%,  $108.7 \pm 34.2$ mg/dl、APA (n=40) 20.0%,  $109.3 \pm 47.1$ mg/dl、CPA (n=133) 33.1%,  $118.7 \pm 54.0$ mg/dl、過形成(n=24) 29.2%,  $101.5 \pm 5.5$ mg/dl、ACC(n=7) 14.3%,  $105.9 \pm 54.7$ mg/dl、Pheo (n=58) 55.2%,  $125.1 \pm 44.3$ mg/dl、ML (n=18) 38.9%,  $120.5 \pm 53.3$ mg/dl、嚢胞 (n=15) 13.3%,  $107.5 \pm 48.0$ mg/dl、Meta (=16) 31.3%,  $104.4 \pm 23.0$ mg/dl、CPA、Pheo、MLおよびMetaで高い傾向が認められた。

一方、インスリン治療率は初診時と直近で、全体では14.8 vs. 13.7%で、各病型別では、NFA (n=67) 17.9 vs. 20.5%、APA (n=3) 0 vs. 0%、CPA (n=31) 19.4 vs. 14.3%、過形成(n=4) 25.0 vs. 25.0%、ACCは症例報告なく、Pheo、ML、嚢胞、Metaではいずれも数例の報告のみで0 vs. 0%であった。

## D. 考察

これまでの報告によると、剖検例の検討では1.4-2.9%、腹部CTでは0.6~1.9%の症例に副腎腫瘍が見つかり、また、年齢別に見た副腎偶発腫の有病率は加齢と共に増加している。こういった副腎偶発腫の診断・治療指針案を前回調査時の平成15年度当研究班の研究報告書に報告しているが、その後約10年が経過しており、今回追跡調査により副腎偶発腫の長期経過観察の臨床像を報告した。

今回の我々の1,841例の集計による患者背景は、診断時平均年齢は58.4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 $2.6 \pm 1.7$ cmで前回調査の $3.0 \pm 2.2$ cmより有意に小さかった( $p < 0.05$ )。これは前回報告では3.5cm以上では副腎癌の可能性が高くなることより、画像上の良悪性を問わず手術が望ましいとの報告が反映された結果、比較的大きな腫瘍が摘除され、比較的小きな腫瘍が多く経過観察となっているためと考えられる。

今回の調査においても最も報告が多かったのは前回同様にNFAで57.3%を占め、前回調査の50.8%より増加しているが、これは他のホルモン産生腫瘍は積極的に手術を施行され、NFAは経過観察となっているために相対的に経過観察している症例割合が増えていることを反映したものと考えられた。他の病型の頻度は前回同様で、報告症例数は半数程度であるが、前回調査とほぼ同等の母集団を反映しているものと推察された。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。一般人口における発症率は100万人に2-3人にすぎないが、予後は極めて不良であることが知られており、5年生存率は16-38%と報告されている。我々の調査では副腎偶発腫に占める割合は、前回調査で1.4%、今回調査で1.5%で、1000人に14-15人を占め、副腎偶発腫に占める副腎癌の割合は一般人口に占める割合の5000倍となっており、副腎

腫瘍の診療の場ではその鑑別が最も重要な課題であることは変わらないと考える。

次に経過観察をいかに行うかという課題についてであるが、今回の調査では平均経過観察期間は $10.3 \pm 4.9$ 年で最長27年間であった。また、今回経過観察期間中に診断が変更になったと報告されたのは54例(4.2%)であり、副腎偶発腫のうち25人に1人以上が経過観察期間中に診断が変更となった計算になる。このうち臨床上一問題となるのが、NFAからACCやその他のホルモン産生腫瘍に変更となった症例であり、CPA 3例(1.4%)、APA 3例(3.3%)、ACC 1例(3.7%)であった。これらの症例の診断変更までの最長期間は、CPA 3年、APA 12年、ACC 3ヶ月であった。一方、1cm以上の腫瘍径増大がみられたものは、全体としては297例中38例(12.8%)であった。副腎偶発腫64例を10年間経過観察した文献では、1cm以上の増大を示したものが20.3%、ホルモン異常の出現は28.1%で最初の2年間の危険性が特に高いと報告されており、我々の集計と比較して、ホルモン異常の出現(診断の変更)が6倍以上、腫瘍の増大が2倍程度であり、かなりの高頻度とされている。以上より、より高頻度の報告や、本邦における集計データでもNFAからAPAへの12年後という長期データがあるものの、ほとんどは3年以内にNFAからホルモン産生腫瘍およびACCの診断がされており、経過観察期間は3年以上とすべきと考える。一方、経過観察期間中のCTおよび内分泌学的検査の頻度については、前述のACC例で3ヶ月後に診断されていることより、画像上ACCが疑われるものでは3ヶ月毎の再検が推奨され、それ以外では初回のみACCを念頭に6ヶ月後に再検し、以後1年毎3年間以上の経過観察が推奨される。また、内分泌学的検査については、CT施行時に行うことが現実的と考えられ、同様の日程で経過観察することが推

奨される。これは、既報の副腎偶発腫アルゴリズムとは画像診断については矛盾しないが、内分泌学的検査はやや高頻度となるが、CTと比較して侵襲が少なく、医療保険制度が整った本邦においては現実的と考える。

経過観察中に死亡・死因が報告された76例の内訳は、心・脳血管障害が1/4で全体の約半数が副腎癌以外の癌死で、その他1/4であった。平成23年人口動態統計による一般的死因頻度と比較すると、心・脳血管障害は同等であったが、癌死が一般には30%程度であるが、副腎偶発腫では因果関係は不明が多かった。病型別では、NFAで心・脳血管障害が34.1%に達し、一般的死因よりも多かったが、APA、CPA、Pheoではむしろ少なく、これらの病型においては診断されているからこそ心・脳血管障害に対する予防策が早期より取られ、それらが奏功している可能性が示唆された。

合併症については、経過観察中にNFAでは脳・心血管障害が23.6および21.8%と4割以上が血管合併症を来しており、NFAであってもその発症予防管理の重要性が示唆された。また、CPAおよびAPAでは心血管障害が50.0および66.7%でさらに多く、Pheoでは脳血管障害が25.0%で最も多かった。これらの病型において脳・心血管障害が多いことは広く知られており、その結果を反映したものと考えられた。

手術率については、NFAで前回調査での平均2年間の経過観察では25.3%であったのに、今回調査では75.3%と大幅に増加している。その理由として、NFAでも36.2%が腫瘍の増大傾向を示しており、さらに、術後の病理診断でしか腺腫の確定診断が付かないことに対する担当医・患者双方の不安感・危惧といった要因で手術が成されているものと推察された。しかし、これは過剰治療である可能性が考えられ、今回NFAに対する経過観察のための指針案を示すこと

で、こういった点も改善されることが望まれる。

メタボリック症候群の合併については、厚労省による平成23年度特定健康診査・特定保健指導の実施状況と比較して、本調査における全体では腹囲基準を満たすものが11.2%で、上記報告より明らかに少ない。一方、血圧・脂質・耐糖能異常の3疾患を示すものの割合は、前述のごとく30-40%台で高頻度となっており、内臓脂肪蓄積とこれら3疾患の関係について検討したメタボリック症候群と比較して、副腎偶発腫においてはホルモン異常をベースとしており、3疾患の合併頻度が大きく異なるのは納得できる結果であると考ええる。よって、たとえNFAとされる副腎偶発腫でも、これら3疾患の合併頻度が高く上記心・脳血管障害発症につながることを念頭に、早期より積極的な疾患管理が必要であると考ええる。

最後に、ご多忙の中今回の調査にご協力頂いた各医療施設の先生方に、この場を借りて深謝申し上げたい。

## E. 結論

NFAと考えられる症例でも経過観察期間は3年以上とすべきで、経過観察期間中のCTおよび内分泌学的検査の頻度については、画像上ACCが疑われるものでは3ヶ月毎の再検が推奨され、それ以外では初回のみACCを念頭に6ヶ月後に再検し、以後1年毎3年間以上の経過観察が推奨される。また、血圧・脂質・耐糖能異常の3疾患を合併する頻度は高く、早期より積極的な疾患管理が必要である。

## 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 H) p109-118. Intech, Rijeka, 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
  - 6) 上芝元, 中野三郎, 芳野原：肥満高血圧症におけるアゼルニジピン長期投与のインスリン抵抗性改善作用について. 新薬と臨床 61(3) : 462-467, 2012
  - 7) 上芝元 (分担) : 副腎偶発腫 (インシデンタローマ). 代謝・内分泌疾患診療最新ガイドライン (門脇孝, 下村伊一郎 編集) p276-278. 総合医学社, 東京, 2012
  - 8) 上芝元：アンジオテンシンII受容体拮抗薬オルメサルタンのインスリン抵抗性改善作用. 診療と新薬 49(3) : 327-330, 2012
  - 9) Ueshiba H, Nakano S, Yoshino G : Beneficial effect of the angiotensin II receptor blocker olmesartan on insulin resistance. Therapeutic Research 33(7) : 1067-1072, 2012
  - 10) 上芝元：アンジオテンシンII受容体拮抗薬オルメサルタン長期投与におけるインスリン抵抗性改善作用. 新薬と臨床 61(12) : 2636-2643, 2012
  - 11) Ueshiba H : Steroidgenic enzyme 17, 20-lyase activity in cortisol-secreting and non-functioning adrenocortical adenomas. Steroids from physiology to clinical medicine (ed. Ostojic SM.) p187-198. InTech, Rijeka (Croatia), 2012
  - 12) 上芝元：アンジオテンシンII受容体拮抗薬オルメサルタン高用量40mg投与におけるインスリン抵抗性改善作用. Therapeutic Research 34:645-650, 2013
  - 13) 上芝元：肥満高血圧症におけるオルメサルタン長期投与のインスリン抵抗性改善作用. Progress in Medicine 33:1334-1338, 2013
  - 14) Ueshiba H : Testosterone treatment improves insulin resistance in Japanese male metabolic syndrome. J Steroids Horm Sci 4 : 116-118, 2013
- ## 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—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. 6 th JAPAN-ASEAN Conference on Men's Health & Aging, Kamakura, 2011.7
- 8) ○上芝元: オルメサルタン/アゼルニジピン配合剤HDへの切り替え療法におけるインスリン抵抗性改善作用. 第109回日本内科学会, 京都, 2012.4
- 9) ○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. 第55回日本糖尿病学会, 横浜, 2012.5
- 10) ○上芝元: 本態性高血圧症におけるシルニジピン投与によるインスリン抵抗性改善作用およびアルドステロン低下作用. 第1回臨床高血圧フォーラム, 大阪, 2012.5
- 11) ○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長期投与とインスリン抵抗性の関連. 第12回日本抗加齢医学会, 横浜, 2012.6
- 12) ○上芝元: メタボリックシンドローム男性におけるグローミン治療のインスリン抵抗性への効果. 第12回日本Men's Health医学会, 福岡, 2012.9
- 13) ○上芝元: 肥満高血圧症におけるシルニジピンによるインスリン抵抗性改善作用と副腎アンドロゲン増加作用. 第35回日本高血圧学会, 名古屋, 2012.9
- 14) ○上芝元: 肥満高血圧症におけるオルメサルタン長期投与のインスリン抵抗性改善作用. 第33回日本肥満学会, 京都, 2012.10
- 15) ○Ueshiba H : Testosterone treatment improves insulin resistance in metabolic syndrome. 15 th International Congress on Hormonal Steroids and Hormones & Cancer, Kanazawa, 2012.11
- 16) ○上芝元: テストステロンはメタボリックシンドローム男性のインスリン抵抗性を改善する. 第20回日本ステロイドホルモン学会, 金沢, 2012.11
- 17) ○Ueshiba H : Testosterone treatment improves insulin resistance in male metabolic syndrome. 9 th International Diabetes Federation Western Pacific Region Congress, Kyoto, 2012.11
- 18) ○上芝元: オルメサルタン高用量投与におけるインスリン抵抗性改善作用. 第110回日本内科学会, 東京, 2013.4
- 19) ○上芝元: インスリン抵抗性または軽症糖尿病を合併した高血圧患者の早朝高血圧に対するL/N型Caチャンネル拮抗薬シルニジピンの効果. 第2回臨床高血圧フォーラム, 東京, 2013.5

- 20) ○上芝元：肥満高血圧症におけるオルメサルタン高用量投与のインスリン抵抗性改善作用. 第34回日本肥満学会, 東京, 2013.10
- 21) ○上芝元：代謝異常を合併した高血圧患者の早朝高血圧に対するL/N型Ca拮抗薬シルニジピンの効果. 第36回日本高血圧学会, 大阪, 2013.10
- 22) ○上芝元：テストステロン長期投与とインスリン抵抗性の関連—メタボリックシンドローム男性における検討— 第4回テストステロン研究会, 軽井沢, 2013.11

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

## 本邦における先天性副腎酵素欠損症全国疫学調査のサブ解析 および21水酸化酵素欠損症の追加予後調査

鈴木 滋 旭川医科大学小児科

棚橋 祐典 旭川医科大学小児科

### 【研究要旨】

〔目的〕直近の先天性副腎酵素欠損症（CAH）全国疫学調査（2002年～2007年）のサブ解析および21水酸化酵素欠損症（21OHD）患者における追加予後調査。

〔方法〕1. 21OHD患者のグルココルチコイド（GC）投与量と成人期の体格について検討。  
2. 21OHD以外のCAHの解析。3. 追加予後調査票および送付リストの作成。

〔結果と考察〕1. 成人期のGCは、ヒドロコルチゾンの割合が約60%で、投与量の中央値は男性22.5mg、女性20.0mgであった。成人身長は、男性 $-1.6 \pm 1.1SD$ 、女性 $-1.4 \pm 1.1SD$ であり、成人身長到達年齢は男性 $14.4 \pm 2.4$ 歳、女性 $14.8 \pm 2.3$ 歳であり、男性においては成人身長と正相関を認めた。高度肥満の割合は、男性23%、女性16%であり、病型間やGCの種類に差は認めなかった。2. POR異常症は17例（社会的男性4例、女性13例）で、17OHP高値は85%で認められ、GC投与は65%で行われていた。副腎低形成において、遺伝子変異の有無で比較したところ、男女比の他は症状等に有意差はなかった。3. 二次調査の回答症例を対象とした、糖尿病、高血圧、不妊等の合併症および出生前診断の現状を明らかにするための調査表を作成した。

〔結論〕CAHの現状が判明するとともに、問題点が示された。今後、関連学会とも連携しさらなる調査を進める。

### A. 研究目的

先天性副腎酵素欠損症（CAH）は、生涯にわたる治療が必要な先天性副腎疾患である。治療は、グルココルチコイド（GC）ならびにミネラルコルチコイド補充療法により、副腎不全の予防と過剰なアンドロゲン産生を抑制することにある。2002年～2007年度の本症を対象とした全国疫学調査の結果から、副腎不全による死亡例はなく、前者の目的は達成されていた。一方、アンドロゲン産生をGCの多寡なくコントロールする適切な治療法は未だ確立されていない。今回、全国疫学調査のサブ解析として、21

水酸化酵素欠損症（21OHD）の成人身長、成人期の肥満および成人期の副腎ホルモン補充療法について解析した。また、21OHD以外のCAHならびに先天性副腎低形成症（AHC）における臨床像とともにGC補充療法の実態を解析した。これらの結果を踏まえ、追加予後調査を計画した。

### B. 研究方法

1. 21OHD患者のグルココルチコイド（GC）投与量と成人期の体格について検討  
CAH二次調査回収例より、21OHD症例を抽



出した。成人身長解析には、骨端線閉鎖有りの症例を用い、成人期の高度肥満および副腎ホルモン補充療法の解析には20歳以上の症例を抽出した(図1)

調査表での質問項目〔骨端線閉鎖時の身長および年齢、高度肥満(肥満度50%以上あるいはBMI30以上)の有無、グルココルチコイド(GC)の種類および投与量、フルドロコルチゾン(FC)投与の有無〕について解析した。各調査項目の欠損データは項目毎に除外した。21OHDの病型は、塩喪失型(SW)、単純男性型(SV)、非古典型(NC)のいずれであるかの情報を得た。

## 2. 21OHD以外のCAHおよび副腎低形成(AHC)の解析

2003年1月1日～2007年12月31日の5年間における二次調査から、21OHD症例以外のCAH、AHCを抽出し、臨床像並びにGC投与量、種類を年齢別に比較検討した。

21OHD以外のCAH例に関しては、病型毎に臨床像を解析した。AHCについては、原因遺伝子別およびACTH不応症に分類し臨床像を比較した。PHA以外の症例に関しては、グルココルチコイド投与量および種類を年齢別に比較検討した。

## 3. 追加予後調査票および送付リストの作成

21OHDの二次調査回答例に対し、実態の明らかでない課題について検討し、解決に必要な予後調査表を作成した。

## C. 結果と考察

### 1. 21OHD患者のグルココルチコイド(GC)投与量と成人期の体格について検討

表1に、男女別の成人身長を示す。男性 $161.4 \pm 6.5$ cm ( $-1.6 \pm 1.1$ SD)、女性 $150.8 \pm 5.7$  ( $-1.4 \pm 1.1$ SD)であり、両者に有意差を認めなかった。病型別の解析では、男性では、SW

とSV間で有意差はなかった。一方、女性においては、NCは2例と少ないものの、成人身長 $-3.2 \pm 0.2$ SDとSWおよびSWよりも有意に低かった( $p < 0.05$ )。高度肥満の有無による成人身長は、男女とも有意差を認めなかったが、高度肥満のない方が身長は高い傾向にあった。新生児マススクリーニング(MS)の開始前後において、男女とも有意差を認めなかったが、MS開始後の方が男女とも高い傾向にあった。FC投与の有無で成人身長を比較すると、女子では有意差はないが、男子ではFC投与有りでは $162.7 \pm 6.4$ cm ( $-1.4 \pm 1.1$ SD)と、無しでは $158.0 \pm 5.8$ cm ( $-2.2 \pm 1.0$ )より有意に身長が高かった( $p < 0.05$ )。

成人身長到達年齢は、男性 $14.4 \pm 2.4$ 歳(N=18)、女性 $14.8 \pm 2.3$ 歳(N=57)であり、両者で有意差はなかった。成人身長と到達年齢の単変量解析を行うと、男子は有意な正相関を認めたが( $r = 0.653$ ,  $p < 0.003$ )、女子では相関は認められなかった( $r = 0.147$ ,  $p < 0.274$ ) (図1)。高度肥満の割合は、男子23%、女子16%であり、両者で有意差は認められなかった。また、病型間での差も認められなかった(表2)。

使用されているGC製剤の種類および投与量を図2および3に示す。GC製剤の種類は、男女間で有意差無く、ヒドロコルチゾン(HC)が最も多く使用されていた。10歳以降に、合成ステロイドの使用が開始され、年齢が上昇するにつれて、その使用例が増え、25歳以上では、約半数で使用されていた。合成GCとして最も使用量の多かったものがデキサメサゾン(D)単独投与で、男性29%、女性15%であった。HCとDの併用量を含めると、Dの割合は男性31%、女性26%であった。その他の合成GCとして、プレドニゾロン(P)、ベタメサゾン(B)が投与されていた。病型別、高度肥満の有無別でGC

種類に違いは認められなかった。GC投与量は、HC換算量として、0-4歳での中央値は、10mg、5-9歳および10-14歳の中央値はともに20mg、15-19歳および20-24歳の中央値はともに25mg、25歳以上の中央値は22.5mgであった。成人期のHCの投与量は中央値で男性22.5mg、女性20.0mgであり、有意差を認めなかった。

## 2. 21OHD以外のCAHおよびAHCの解析

病型別の症例数は、リポイド過形成(LCAH) 29例、 $3\beta$ HSD異常症9例、 $17\beta$ 水酸化酵素欠損症6例、 $11\beta$ 水酸化酵素欠損症男性1例、P450 oxidoreductase (POR) 異常症17例、AHC67例であった。LCAHにおいて、遺伝子解析は3分の2の症例で行われており、多くはStAR遺伝子異常症であった。染色体の性は、StAR異常症では、46XXがやや多かったが、遺伝子解析未施行群では46,XYが多く、全体としてはほぼ1対1であった。先天性副腎低形成症との鑑別の参考となる、副腎画像検査については、過形成の頻度は60%であった。46,XX個体においては女性ホルモン産生が保たれうることが報告されている。15歳以上の症例で女性ホルモン補充療法は、46,XY個体においては10例、平均22.6歳において、全例補充療法を受けており、その開始年齢の平均は15.8歳であった。46,XX個体においては、8例、平均年齢28.1歳において、25%がホルモン補充療法を必要としており、その開始年齢は13.6歳であった。

POR異常症の中核症状として、Antley Bixler症候群として知られる骨形成異常、副腎ステロイド産生障害、性分化異常が知られている。社会的男女比は4対13で、遺伝的性とほぼ一致していた。しかし、女性の3例は男性から性別変更されていた。副腎不全症状は約20%と多くないが、ショックを認めていた症例も存在した。また、皮膚色素沈着の割合も13%と多くはな

かった。男児の外性器異常は50%で認められ、女児の外性器異常は約80%で認められた。Antley-Bixler症候群の合併は、不明例を除くと93%で認められた。検査所見では、17OHP高値が85%で認められたが、ACTH高値は半数以下であった。GC補充は65%で行われていた。

AHCを原因遺伝子別に分類すると、DAX1変異ありは22症例、DAX1変異なしは9例、遺伝子解析の施行がなされていないもしくは不明の症例が10例、SF1変異ありが1例、ACTH不応症が15例であった。ACTH不応症には、MC2R変異例が2例、Allgrove症候群1例の報告があった。DAX1変異の有無で検討すると、男女比の他は有意差が認められなかった。発症年齢は多くは乳児期であったが、1歳以上の発症が両者あわせて25%に認められた。

POR欠損症、LCAH、AHC、ACTH不応症における投与されているGCの種類を年齢毎に示す(図1)。14歳以下では、ほぼ全例がHCの投与を受けていた。AHCにおいては、25歳以上では合成ステロイドが使用されていたが、その他の多くはHCが使用されていた。次に、病型別、年齢別のHCで換算したGC投与量を図2に示す。症例数が少なく、確定的なことは言えないが、統計解析が可能な症例数で検討したところ、どの群間でも有意差は認められなかった。

## 3. 追加予後調査票および送付リストの作成

2002~2007年度の症例を対象とした調査では、合併症として近年問題となっている高血圧、耐糖能異常、インスリン抵抗性、骨粗鬆症、不妊の原因となるadrenal rest tumorの調査は十分ではなかった。また、罹患者に対する出生前診断は、17例で行われていたという結果を得ることができたが、発端者以降の同胞ならびに罹患者の子どもに対する現状は不明であった。従って、これらを明らかにするための調査

票を作成した。同胞ならびに子どもの出生前診断および治療については、実施頻度に加え、実施の有無による外性器予後について推定可能な質問方法とした。また、出生前治療に用いられるグルココルチコイドの胎内曝露より懸念される発達予後については、議論のあるところであり、実際のフォローアップ期間が何歳まで成されているかを調査対象とした。また、上記結果のように、GC投与回数は不明であり、体格や合併症との関連を調べるため、これを調査に加えた。また、体格については、高度肥満については前回調査で明らかとなったが、個々の体重の調査が不十分であり、その数値記入を求めた内容とした。耐糖能や血圧に関しては、必要最小限の数値記入を求めた。その他の合併症については、回収率を上げる点からも、選択技法で網羅的に回答が得られるような質問形態とした。また、これら合併症の発症年齢は一般人口と比較するためにも、記入を求めた。

#### D. 結論

CAHの現状が判明するとともに、問題点が示された。今後、関連学会とも連携しさらなる追加予後調査を進め、診断治療の指針を示したい。

#### E. 研究発表

特になし

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

表1 成人身長

		N	身長 (cm)	身長SD			N	身長 (cm)	身長SD
男性	合計	35	161.4±6.5	-1.6±1.1	女性	合計	78	150.8±5.7	-1.4±1.1
	病型					病型			
	SW	28	161.5±6.3	-1.6±1.1		SW	57	151.2±5.2	-1.3±1.0
	SV	7	160.8±8.0	-1.7±1.4		SV	19	150.7±6.6	-1.4±1.3
	NC	0	—	—		NC	2	141.0±1.4	-3.2±0.3**
	高度肥満					高度肥満			
	有	6	162.3±5.4	-1.5±0.9		有	9	148.1±6.5	-1.9±1.1
	無	25	161.5±7.0	-1.6±1.2		無	69	151.2±5.5	-1.3±1.0
	MS					MS			
	開始前	21	160.5±6.4	-1.8±1.1		開始前	45	150.1±5.9	-1.5±1.1
	開始後	14	162.7±6.7	-1.4±1.2		開始後	33	151.8±5.4	-1.2±1.0
	FC投与					FC投与			
	有	25	162.7±6.4	-1.4±1.1*		有	62	151.0±5.0	-1.3±0.9
	無	10	158.0±5.8	-2.2±1.0		無	17	151.5±8.1	-1.3±1.5

\*p<0.05 FC投与有 vs. 無 (男性)

\*\*p<0.05 NC vs. SW or SV (女性)

表2 高度肥満の有無

男女別		病型別			全体
男	女	SW	SV	NC	
23%	16%	19%	23%	0%	19%
(14/61)	(14/90)	(23/119)	(7/30)	(6/6)	(28/151)

図1 成人身長と成人身長到達年齢の相関

