

## 2. 学会発表

園山拓洋, 曾根正勝、他

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

第15回日本心血管内分泌代謝学会学術総会 豊  
中市、日本、2011年11月25日

園山拓洋, 曾根正勝、他

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

第21回臨床内分泌代謝Update 浜松市、日本  
2012年1月28日

園山拓洋, 曾根正勝、他

ヒトES細胞、iPS細胞を用いた副腎皮質の再生  
の試み

第109回 日本内科学会総会 京都、日本、2012  
年4月13日

本田恭子, 曾根正勝、他

片側副腎摘除術後の副腎皮質機能の評価

第109回 日本内科学会総会 京都、日本、2012  
年4月13日

園山拓洋, 曾根正勝、他

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

第85回 日本内分泌学会学術総会 名古屋、日  
本、2012年4月19日

園山拓洋, 曾根正勝、他

ヒトES細胞/iPS細胞のステロイド産生細胞へ  
の分化誘導法の開発

第11回日本再生医療学会総会 横浜、日本、  
2012年6月13日

曾根正勝、他

アルドステロン産生腺腫診断におけるACTH負  
荷試験の意義：原発性アルドステロン症におけ  
るAPAとIHAの位置付け

第35回 日本高血圧学会総会 名古屋、日本、  
2012年9月20日

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

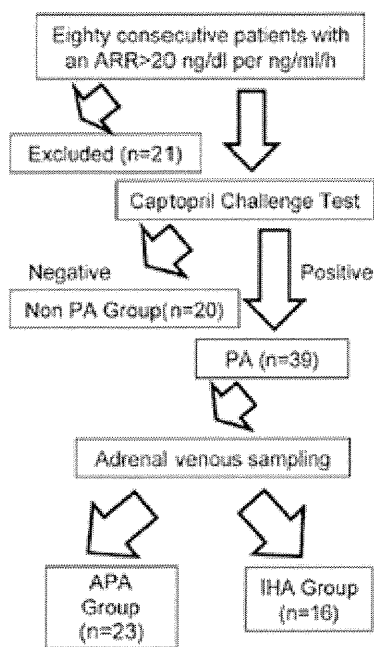


FIG. 1. Trial design

図 2

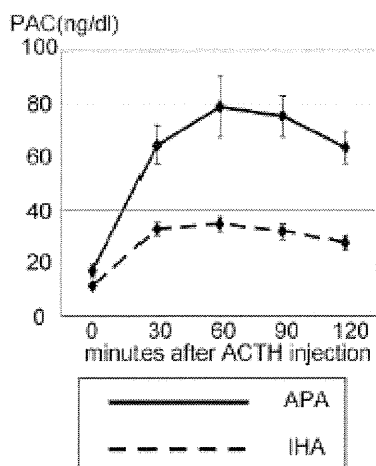


表 1

PAC絶対値 (ng/dl)

	0min	30min	60min	90min	120min
IHA群	11.6	33.0	34.6	31.9	27.8
APA群	17.1	64.7	80.1	75.2	62.6
Non-PA群	11.1	32.4	34.4	32.2	27.0

表 2

TABLE 2. Results of the ROC curve analysis of PAC values before and after ACTH stimulation

Time point	AUC (95% CI)	Optimal cutoff (ng/dl)	Sensitivity at optimal cutoff (%)	Specificity at optimal cutoff (%)
Diagnosis of APA group between APA and IHA groups				
Before	0.622 (0.443 to 0.801)	> 11.0	65.2	56.3
30 min	0.851 (0.731 to 0.970)	> 41.5	82.6	81.3
60 min	0.889 (0.788 to 0.989)	> 47.3	78.3	87.5
90 min	0.921 (0.836 to 1.007)	> 37.9	91.3	87.5
120 min	0.883 (0.771 to 0.995)	> 35.3	87.0	87.5
Diagnosis of APA group among IHA, APA, and non-PA groups				
Before	0.623 (0.472 to 0.775)	> 12.9	47.8	69.4
30 min	0.855 (0.745 to 0.965)	> 42.2	82.6	86.1
60 min	0.885 (0.794 to 0.976)	> 43.6	82.6	86.1
90 min	0.913 (0.838 to 0.988)	> 37.9	91.3	80.6
120 min	0.889 (0.800 to 0.978)	> 35.3	87.0	86.1

CI, Confidence interval.

図3 術前・術後のコルチゾール・ACTH基礎値の比較

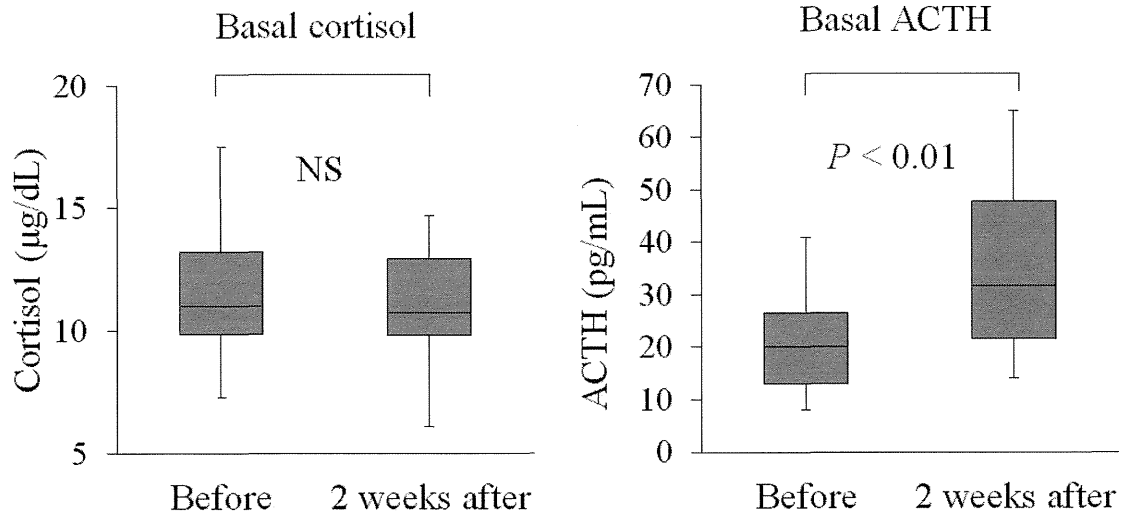


図4 術前・術後のACTH刺激試験による副腎予備能の変化の解析

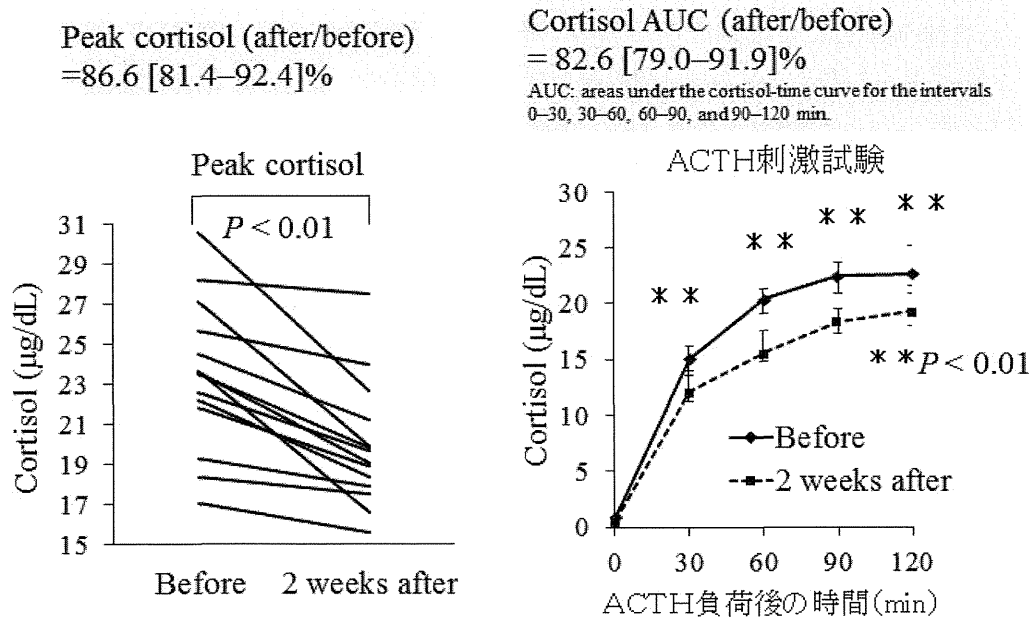
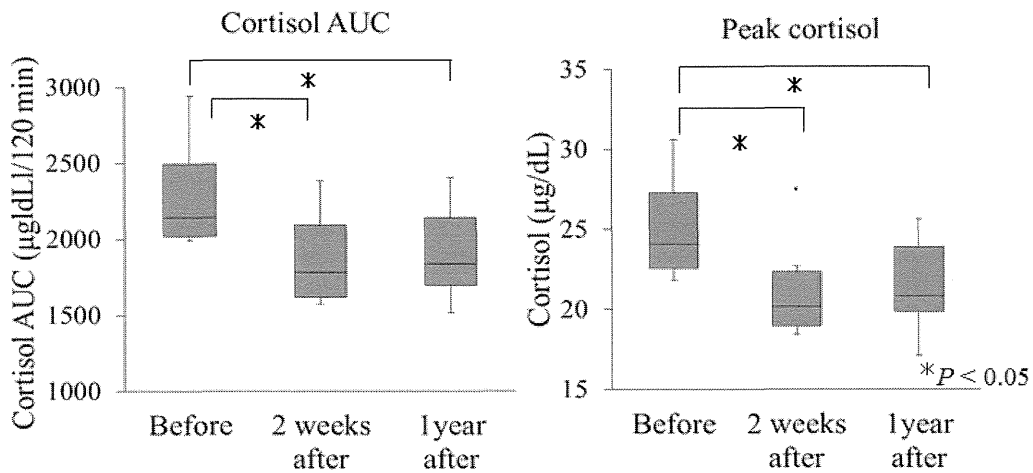


図5 ACTH刺激試験による副腎皮質予備能の中・長期的変化



## 原発性アルドステロン症の診断(副腎静脈サンプリング), 薬物治療, 遺伝子発現調節機構

研究分担者 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))  
研究協力者 米田 隆 (金沢大学大学院臓器機能制御学 (内分泌代謝内科))  
出村 昌史 (金沢大学大学院臓器機能制御学 (内分泌代謝内科))  
唐島 成宙 (金沢大学大学院臓器機能制御学 (内分泌代謝内科))  
米谷 充弘 (金沢大学大学院臓器機能制御学 (内分泌代謝内科))

### 【研究要旨】

原発性アルドステロン症(PA)における副腎静脈サンプリング (AVS)時に数分でコルチゾールが測定可能なキット(クイックF測定)を用いることで、AVSの成功率を上げることができる。今回、ACTH負荷前後によるクイックF測定の有用性を検討した。その結果、クイックF測定で「可」と判定された場合、ACTH負荷前後で成功率に差がなく、負荷はAVSの成功率を上げる目的では必要ではないと考えられた(H23)。PAにおけるMR拮抗による臨床的寛解率を検討したところ、スピロノラクトン(SP)投与群 (平均投与期間4.8年) でCR5例(11%)、PR4例(9%)であった。一方、エプレレノン(EPL)に関してはCRなく、PR4例(9%)であった。比較的、高率にMR拮抗薬による寛解を認めたが、SPとEPLの成績の差異や機序等に関しては、今後の課題である(H24)。近年、組織の遺伝子発現にエピジェネティクス制御が重要であることが明らかにされている。DNAメチル化はその制御の主たる機序であり、CpGサイトが関与している。今回、両ホルモン過剰産生を有する副腎腺腫におけるCYP11B2及びコルチゾール産生酵素遺伝子CYP11B1のメチレーション状態について検討した。その結果、6例のクッシング腺腫におけるCYP11B1遺伝子は低メチル化状態を示した。副腎腺腫組織においてアルドステロン過剰産生を示した2例においてCYP11B2は低メチル化状態を示した。ホルモン過剰産生と責任遺伝子の低メチル化に伴う過剰発現との関連性が示唆された(H25)。

### A. 研究方法

1) 原発性アルドステロン症(PA)は脳血管障害や心筋梗塞などの合併症が多く早期からの治療が必要である。アルドステロン産生腺腫(APA)は報告者により異なるがPAの中で40~60%を占め、片側性の場合には腺腫摘出により治癒可能であるため、その診断は極めて重要である。APAの局在診断に

は副腎静脈サンプリング(AVS)が必須であるが、その成功率は施設により大きく異なる。我々は数分でコルチゾールが測定可能なキット(クイックF測定)を開発し、AVS時に用いることにより成功率が90%以上になることを報告した<sup>1)</sup>。日本ではACTH負荷によるAVSが推奨されている。今回ACTH負荷前後によるクイックF測定の有用性を検討した。

2) PAは手術により治癒可能なアルドステロ

ン産生腺腫(APA)と特発性アルドステロン症(IHA)を始めとする薬物治療が必要な疾患に分かれるが、APAでも手術を希望しない患者も存在し、薬物治療患者は70%以上を占める。降圧薬として従来からのスピロラクトン(SP)及びMRに特異性の高いエプレレノン(EPL)があるが、IHA患者においてSP長期投与による寛解症例が報告されている<sup>2), 3)</sup>。我々もアルドステロン産生腺腫に対してSP長期投与により寛解した症例を経験したが<sup>4)</sup>、EPLによる寛解に関しては報告がない。今回PA患者においてSP及びEPLによる寛解の有無を比較検討した。

- 3) 近年組織の遺伝子発現にエピジェネティクスによる制御が重要であることが明らかにされている。DNAメチル化はエピジェネティクスにおける主たる機序であり、CpGサイトが関与している。CpGサイトは遺伝子coding region近傍にCpG islandとして高い頻度で存在している。近年エピジェネティクスが癌の発症に強く関与していることが明らかにされたが、生活習慣病である高血圧や糖尿病においても、その環境要因がエピジェネティックな影響を及ぼし、発症に関与していることが報告されている。我々は副腎におけるアルドステロン合成酵素遺伝子 *CYP11B2* の遺伝子発現調節が遺伝子上流のメチレーションにより調節を受けることを報告した<sup>5)</sup>。アルドステロンとコルチゾールの過剰産生を伴う副腎腺腫の存在が報告されているが、その分泌機序は明らかではない<sup>6)</sup>。両ホルモン過剰産生を有する副腎腺腫における *CYP11B2* 及びコルチゾール産生酵素遺伝子 *CYP11B1* のメチレーション状態について検討した。

## B. 研究方法

- 1) 日本内分泌学会の診断指針<sup>7)</sup>に従い最終診断されたPA患者41例(女13, 男28例, 年齢  $53 \pm 11$ 歳)を対象とした。対象患者の血圧は  $130 \pm 12/81 \pm 10$ mmHg(カルシウムチャンネルブロッカーまたは $\alpha 1$ ブロッカー内服下), 血漿アルドステロン値(PAC)  $129 \pm 64$ pg/mL, PRA  $0.3 \pm 0.2$ ng/mL·h, 血清カリウム値  $4.0 \pm 0.4$ mEq/Lであった。ACTH負荷AVSを指針に従い実施した。ACTH負荷前にクイックF測定を用いた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。下大静脈(IVC)検体で検出されたイムノクロマト紙上のFのライン濃度 ( $20 \mu\text{g/dL}$ 未満)が副腎静脈検体で、消失したもの(F濃度は  $40 \mu\text{g/dL}$ 以上)を「可」、濃度が低下したもの(F濃度が  $20 \sim 40 \mu\text{g/dL}$ )を「境界」、変化のないもの(F濃度が  $20 \mu\text{g/dL}$ 未満)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」になるようにサンプリングを繰り返した。最終的なAVS成功の判定にはFの実測値を用い、ACTH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。
- 2) 内分泌学会の指針により診断したPA患者92例に対しSP(n=47)及びEPL(n=42)を投与し、完全寛解(CR)及び部分寛解(PR)について検討した。完全寛解の指標は3カ月間SPまたはEPLの服薬休止にて血漿アルドステロン(p-aldo)/PRA(ARR) $<200$ 、カプトプリルなどの負荷試験陰性、正カリウム血症、正常血圧とし、部分寛解はARR $<200$ 、負荷試験陰性、正カリウム血症、高血圧

とした。

- 3) 内分泌学会の指針により診断したCushing症候群の患者で副腎静脈サンプリングにてアルドステロンの過剰産生が証明された6例の症例に対し、摘出副腎組織においてCYP11B1, B2, 17の抗体を用いてアルドステロン及びコルチゾールの過剰産生が証明された組織を用いた。表1に臨床検査成績を示す。DNAのメチル化は既報のごとくバイスルファイトシークエンス法を用いて行った。<sup>8)</sup>

### C. 結果

- 1) ACTH負荷前のAVS成功率は70.7%(41例中29例)、ACTH負荷後の成功率は92.7%(41例中38例)であった。クイック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、クイック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。クイックF測定で「境界」と判定された14例中8例(57.1%)はACTH負荷前、負荷後ともに成功、また残りの6例(42.9%)も全例ACTH負荷後は成功であった。
- 2) SP投与群(平均投与期間4.8年)ではCR5例(11%)、PR4例(9%)であった。寛解した群と寛解が得られなかった群において年齢、血圧、ARR、p-aldo、PRA、投与量、投与期間において有意の差を認めなかった。EPL投与群(平均投与期間3.1年)ではCRはなし、PR4例(8%)であった。PRを示した群と示さなかった群で、SP投与群と同様の指標を検討すると、PR群ではARRが有意に高値であった。
- 3) 6例のクッシング腺腫におけるCYP11B1遺伝子は低メチル化状態を示した(図1)。副

腎腺腫組織においてアルドステロン過剰産生を示した2例においてCYP11B2は低メチル化状態を示した(図2)。

### D. 考案

- 1) AVSの成功率に左右する因子としてYoungら<sup>9)</sup>は、患者の選択、AVS施行者の技術、基準に従ったプロトコール、正しいデータの解釈を挙げている。APAの局在を診断にCTは正答率が50%以下と低くAVSが重要であることはコンセンサスが得られている。問題は施設間により成功率が10数%から90%以上とばらつきが多いことである。日本ではAVSの成功率を上げるためにACTH負荷が推奨されている<sup>7)</sup>。我々の検討ではAVSの年間件数が多い施設と年間10回くらいの施設においてクイックF測定キットを用いて成功率を検討すると使用前では成功率が10%未満の施設でも使用後は90%以上になった(未発表データ)。これらの事実はクイックF測定キットの有用性を示唆している。Klineら<sup>10)</sup>はAVSがPAの局在診断のゴールドスタンダードになるためには、選択性の診断基準が重要であると報告している。Rossiら<sup>11)</sup>はACTH負荷AVSはカテーテルの副腎静脈への選択性は改善するが、診断には悪影響を及ぼす場合もあることを報告している。我々の今回の検討でもACTH負荷により選択性は改善したが、クイックF測定で「可」と診断された症例ではACTH負荷は必要がなかった。この成績は今後幅広くAVSが施行される場合、臨床的に重要になってくると考えられる。
- 2) PAはアルドステロン産生腺腫(APA)が約60%、特発性アルドステロン症(IHA)が約40%を占める。片側性のAPAの治療は内視

鏡による副腎腺腫摘出が原則である。手術を希望しないAPA及びIHAがMR拮抗薬による治療の対象となる。SPによる少数例による寛解の報告はあるが、今回のような多数例での検討でも10%以上の症例で寛解が観察された。また我々は選択的ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬であるEPLもSP同等の降圧効果を有することを報告している<sup>9)</sup>が、EPLによる寛解もSP同様に観察された。両薬剤にてどのような因子が寛解に影響しているのかさらに症例を重ねて検討する必要がある。また副腎におけるアルドステロン産生に両薬剤がどのような機序で抑制するのか基礎的な検討も必要である。アルドステロン生合成にはCYP11B2が主たる作用を担っているが、CYP11B2遺伝子発現に直接作用するのか、それとも発現調節因子に作用するのか、今後の検討を要する。

- 3) コルチゾールは副腎皮質束状層において産生され、球状層からはアルドステロンのみ生合成される。我々は正常ヒト副腎において球状層においてCYP11B1遺伝子が高度にメチル化され、束状層では脱メチル化されていることを見出し、コルチゾールの分泌と関係していることを報告した<sup>12)</sup>。またアルドステロン産生腺腫組織においてCYP11B2遺伝子の脱メチル化が正常副腎に比して高度であることを見出した<sup>5)</sup>。これらの事実はコルチゾール及びアルドステロンの分泌調節にCYP11B1, B2の遺伝子のメチル化が関与していることを示唆している。今回クッシング腺腫においてCYP11B1遺伝子の脱メチル化が観察され、コルチゾール過剰産生に関与していることが推察された。アルドステロン過剰産生を有するクッシング腺腫組

織ではCYP11B2遺伝子の低メチル化状態が1例において観察されたが、症例を重ねて検討する必要がある。

## E. 結語

- 1) クイックF測定で「可」と判定された場合、ACTH負荷前後で成功率に差がなく、負荷はAVSの成功率を上げる目的では必要ではないと考えられる。
- 2) MR拮抗薬による寛解は従来<sup>1)</sup>の報告より高率であった。SPとEPLとの差異、寛解した症例の予後などさらなる検討が必要である。
- 3) 副腎腺腫からのコルチゾール及びアルドステロン過剰産生の機序に各遺伝子のメチル化が関与している可能性が示唆された。メチル化に影響する因子も含めさらに検討が必要である。

## F. 文献

- 1) Takeda Y, et al. Primary aldosteronism, diagnosis and treatment in Japan. Rev EndocrMetabDisord. 12:21-5, 2011
- 2) Armanini D, et al. Spontaneous resolution of idiopathic aldosteronism after long-term treatment with potassium canrenoate. Hypertension 50:e69-e70, 2007
- 3) Fischer E, et al. Spontaneous remission of idiopathic aldosteronism after long-term treatment with spironolactone: results from the German Conn's Registry. ClinEndocrinol76; 473-477, 2012
- 4) Yoneda T, et al. Unilateral primary aldosteronism with spontaneous remission after long-term spironolactone therapy J Clin Endocrinol Metab97: 1109-1113, 2012
- 5) 出村昌史 他. アルドステロン研究の最

- 前線 アルドステロン産生のエピジェネティクス, 最新医学 65; 2253-2260, 2010
- 6) Hiraishi K, et al. Clinicopathological features of primary aldosteronism associated with subclinical Cushing's syndrome. *Endocr J* 58; 543-51, 2011
  - 7) Nishikawa T, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of primary aldosteronism—the Japan Endocrine Society 2009. *Endocr J* 58:711-21, 2011
  - 8) Wang F, et al. CCAAT/enhancer binding protein (C/EBP)-associated dynamic changes of DNA methylation in the angiotensinogen gene. *Hypertension* 63; 281-288, 2014.
  - 9) Young WF, et al. What are the keys to successful adrenal venous sampling (AVS) in patients with primary aldosteronism? *Clin Endocrinol* 70: 14-7, 2009
  - 10) Kline GA, et al. Adrenal vein sampling may not be a gold-standard diagnostic test in primary aldosteronism: final diagnosis depends upon which interpretation rule is used. *Int Urol Nephrol* DOI 10. 1007/s11255-008-9441-9, 2008
  - 11) Rossi GP, et al. Adrenal vein sampling for primary aldosteronism: the assessment of selectivity and lateralization of aldosterone excess baseline and after adrenocorticotrophic hormone (ACTH) stimulation. *J Hypertens* 26: 989-997, 2008
  - 12) 武田仁勇, 出村昌史 組織レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系のエピジェネティクス, 適応医学16; 2-7, 2012



表1. 臨床データ

症例	1	2	3	4	5	6
年齢/性別	58歳/F	37歳/F	33歳/F	44歳/F	60歳/F	57歳/M
Cushing徴候	±	+	+	—	—	—
高血圧	+	+	+	+	+	—
糖尿病	—	—	—	—	—	—
HOMA-R	1.6	1.8	2.3	1.3	1.8	2.1
75gOGTT	×	境界型	IRI遅延	IRI遅延	IRI遅延	×
脂質異常症	+	+	—	—	+	+
K(mEq/L)	4.1	3.6	3.7	4.1	3.4	4.1
心血管合併症	心肥大	心肥大	—	—	—	—
PAC/PRA	161/0.5	70/0.2	177/3.5	113/1.8	111/0.3	138/0.2
ARR	322	350	51	63	370	919
F/ACTH	8.1/5.5	13.2/<5.0	11.2/<5.0	16.0/1.3	13.3/<5.0	13.1/11.8
23時F	5.0	13.5	8.8	4.6	×	4.3
CCT/FUT	—/—	陽性/陽性	陰性/—	—/—	陰性/陽性	陰性/陽性
1mgDST-F	4.9	13.1	9.4	10.1	5.6	4.7
8mgDST-F	4.5	15.1	15.2	10.4	9.5	4.1

HOMA-R, homeostasis model assessment index of insulin resistance ; PAC, 血漿アルドステロン ; PRA, 血漿レニン活性 ; ARR, PAC/PRA比 ; F, 血清コルチゾール ; CCT, カプトプリル負荷試験 ; FUT, フロセミド立位試験 ; DST, デキサメサゾン抑制試験

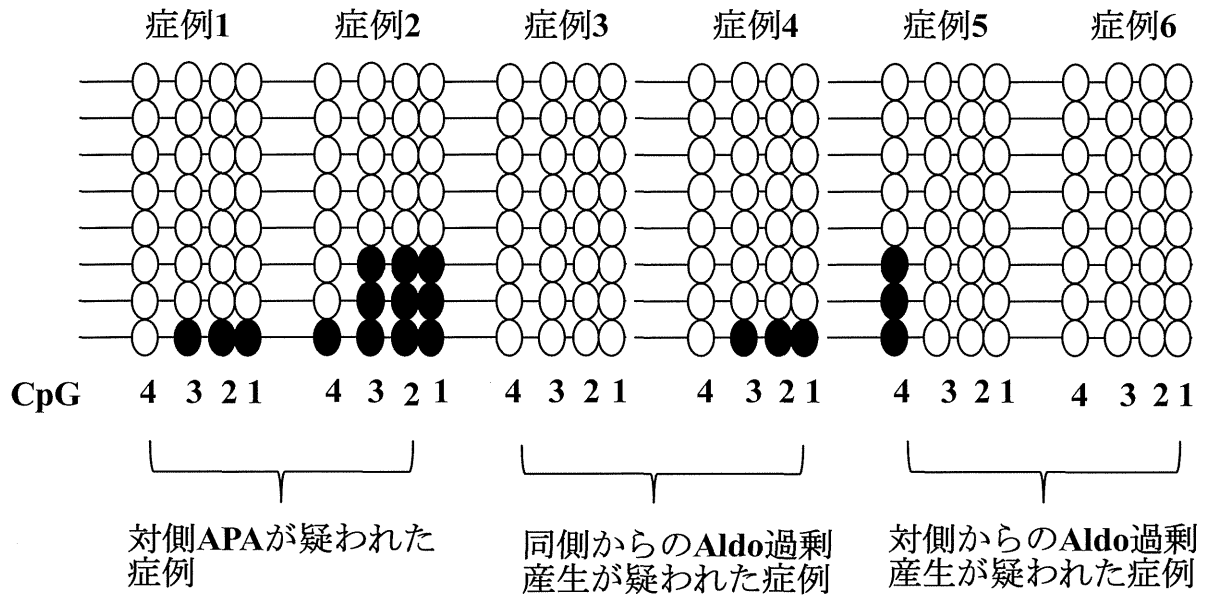


図1 各症例の腺腫組織におけるCYP11B1遺伝子上流のCpG部位のメチレーションの状態を示す。  
○は非メチル化、●はメチル化を示す。

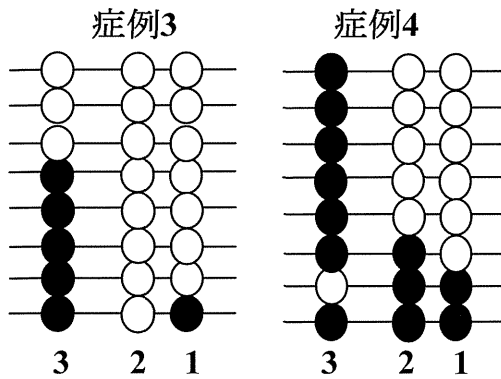


図2 各症例の腺腫組織におけるCYP11B2遺伝子上流のCpG部位のメチレーションの状態を示す。  
○は非メチル化、●はメチル化を示す。

## 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

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】

原発性アルドステロン症(PA)の原因はこれまで不明であったが、2011年にアルドステロン産生腺腫(APA)にKCNJ5の体細胞変異があることが報告された。そこで我々は、本邦でのAPAにおけるKCNJ5遺伝子変異の頻度と特徴を検討した。KCNJ5遺伝子変異はAPAの約66%と欧米の2倍以上の確率で認め、さらに新たな変異p.G151R、c.451G>Cを発見した。また、KCNJ5遺伝子に変異を有するAPAでは、KCNJ5mRNA量が有意に高く、免疫組織学的検討でも高発現を認めた。さらにコルチゾール産生腫瘍や褐色細胞腫と比較しAPAにおけるKCNJ5mRNA量は有意に高値であり、KCNJ5遺伝子変異を有するAPAでは、高アルドステロン血症や低K血症、収縮期高血圧の傾向が強く、より重症な臨床像を呈することが示唆された。さらに我々は、本邦で多く報告されているAPAに軽微なコルチゾール分泌合併する症例(APA+SCS)におけるKCNJ5遺伝子変異の特徴を検討した。APA+SCSでは3例中2例にKCNJ5遺伝子に変異を認めたが、純粋なAPA (Pure APA)11例は全例でKCNJ5遺伝子変異を認めた。一方でクッシング症候群(CS)は全例でKCNJ5遺伝子変異を認めなかった。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をないAPA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

これまで原発性アルドステロン症の原因はまったく不明であったが、2011年2月にChoiらのグループから、アルドステロン産生腺腫(APA)の22名中8名(約30%)にKチャンネルのKCNJ5(Kir 3.4, GIRK4)の体細胞変異があることが報告された。その後世界中でAPAにおけるKCNJ5遺伝子変異の頻度などが検討されているが、本邦では検討されていない。そこで今回我々は、本邦におけるAPAのKCNJ5遺伝子変異の頻度と変異例における特徴を検討した。さらに我々は、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)。そこで明らか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も検討した。

### B. 研究方法

①2007年から2012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APA 32例(男性16例、女性16例、平均年齢52歳)を対象とした。さらにコルチゾール産生腫瘍(5例)、褐色細胞腫(10例)の検討も行った。②腫瘍検体よりcDNAを作成し、ダイレクトシーケンスにてKCNJ5遺伝子変異の有無を検討した。③各腫瘍におけるKCNJ5mRNA発現量をリアルタイムPCRにて測定し、さらに免疫組織学的検討に

よりKCNJ5発現を検討した。④コルチゾール自立分泌を合併するAPAの検討では、上記の①の対象よりAPA+SCSと診断した2例に加え、明らかなクッシング症候群を合併したAPA1例を追加した。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。①の対象に2013年度の症例を追加し、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、腫瘍検体よりcDNAを作成しKCNJ5遺伝子変異を検討した。

(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. 研究成果

32例のAPA症例で、21例(65.6%)にKCNJ5遺伝子変異を認めた(c.451G>A, p.G151R 11例、c.451G>C, p.G151R 5例、c.503T>G, p.L168R 5例)。この中で新たな変異p.G151R, c.451G>Cを発見した。一方、コルチゾール産生腫瘍や褐色細胞腫にはKCNJ5遺伝子変異は認めなかった。また、KCNJ5遺伝子に変異を有するAPAでは、KCNJ5 mRNA発現量が有意に高く(図1)免疫組織学的検討でもKCNJ5の高発現を認めた(図2)。さらにコルチゾール産生腫瘍や褐色細胞腫と比較しAPAのKCNJ5mRNA量は有意に高値であった(図3)。APAのKCNJ5変異症例は、野生型と比較して有意に若年で、血漿アルドステロンが高値であり、拡張期血圧高値であった。

またコルチゾール自立分泌を伴うAPAの検討

では、APA+SCS3例中2例にKCNJ5遺伝子変異を認めた。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。

### D. 考察

原発性アルドステロン症は、欧米においては、約70%が副腎の両側性の過形成による特発性アルドステロン症 (Idiopathic adrenal hyperplasia, IHA)であり、約30%がアルドステロン産生腺腫 (Aldosterone-producing adenoma, APA)によるものである。ところが我が国においてはこの頻度が逆転しており、APAが約70%でIHAが約30%という特徴がある。今回の検討で65.6%と欧米における2倍以上の確率でKCNJ5遺伝子変異を認め、さらに新たな変異p.G151R, c.451G>Cを発見した。またKCNJ5変異症例は欧米の報告と同様に、若年で、アルドステロン高値などの傾向を認めたが、欧米で認められるような女性に多い傾向は認めなかった。また、KCNJ5変異症例ではKCNJ5mRNAや蛋白発現の増加を認めており、KCNJ5高発現が高アルドステロン血症を引き起こしている可能性も考えられた。

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、我々はこれらでは心脳血管障害の発生を増加させていることを報告している。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遺伝子変異を認めており、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可能性が示唆された。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

本邦におけるAPAは欧米と比較しKCNJ5遺伝子変異を高率に認め、明らかな性差は認めなかった。またKCNJ5遺伝子変異はAPAに特異的であり、変異を認めるAPAではアルドステロン産生能が高くより重症の臨床像を呈する可能性が示唆された。

また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つた。

## F. 健康危険情報

該当なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 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]
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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
6. Hashimoto K, Ishida E, Miura A, Ozawa A, Shibusawa N, Satoh T, Okada S, Yamada M, Mori M. Human stearyl-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.
7. 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.
8. Nakajima Y, Yamada M, Taguchi R, Shibusawa N, Ozawa A, Tomaru T, Hashimoto K, Saito T, Tsuchiya T, Okada S, Satoh T, and Mori M. NR4A1 (Nur77) mediates thyrotropin-releasing hormone-induced stimulation of transcription of the thyrotropin  $\beta$  gene: analysis of TRH knockout mice. *PLoS One* 7:e40437, 2012.

9. Taguchi R, Yamada M, Nakajima Y, Satoh T, Hashimoto K, Ozawa A, Shibusawa N, Okada S, Rokutanda N, Takata D, Koibuchi Y, Horiguchi J, Oyama T, Takeyoshi I, Mori M. Expression and mutations of KCNJ5 mRNA in Japanese patients with aldosterone-producing adenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 97:1311-1319, 2012.
  10. Ishida E, Hashimoto K, Shimizu H, Okada S, Satoh T, Kato I, Yamada M, Mori M. Nesfatin-1 induces the phosphorylation levels of cAMP response element-binding protein for intracellular signaling in a neural cell line. *PLoS One.* 7(12):e50918, 2012.
  11. Saito T, Okada S, Nohara A, Tagaya Y, Osaki A, Oh-i S, Takahashi H, Tsuchiya T, Hashimoto K, Satoh T, Yamada M, Pessin JE, Mori M. Syntaxin4 interacting protein (Synip) binds phosphatidylinositol (3,4,5) triphosphate. *PLoS One* 7(8):e42782, 2012.
  12. Tagaya Y, Osaki A, Miura A, Okada S, Ohshima K, Hashimoto K, Yamada M, Satoh T, Shimizu H, Mori M. Secreted nucleobindin-2 inhibits 3T3-L1 adipocyte differentiation. *Protein Pept. Lett.* 19:997-1004, 2012.
  13. Nakahara M, Johnson K, Eckstein A, Taguchi R, Yamada M, Abiru N, Nagayama Y. Adoptive transfer of antithyrotropin receptor (TSHR) autoimmunity from TSHR knockout mice to athymic nude mice. *Endocrinology* 153:2034-2042, 2012.
  14. Taguchi R, Yamada M, Horiguchi K, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Satoh T, Mori M. Haploinsufficient and predominant expression of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)-related genes, MLL, p27<sup>Kip1</sup> and p18<sup>Ink4C</sup> in endocrine organs. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 415:378-383, 2011.
  15. Nakajima Y, Yamada M, Taguchi R, Satoh T, Hashimoto K, Ozawa A, Shibusawa N, Okada S, Monden T, Mori M. Cardiovascular complications of patients with aldosteronism associated with autonomous cortisol secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 96:2512-2518, 2011.
  16. Ishida E, Yamada M, Horiguchi K, Taguchi R, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Satoh T, Yoshida S, Tanaka Y, Yokota M, Tosaka M, Hirato J, Yamada S, Yoshimoto Y, Mori M. Attenuated expression of menin and p27 (Kip1) in an aggressive case of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) associated with an atypical prolactinoma and a malignant pancreatic endocrine tumor. *Endocr. J.* 58:287-296, 2011.
  17. Hashimoto K, Matsumoto S, Ishida E, Miura A, Horiguchi K, Ozawa A, Shibusawa N, Satoh T, Yamada M, Yamada S, Mori M. Liver X receptor- $\alpha/\beta$  expression ratio is increased in ACTH-secreting pituitary adenomas. *Neurosci. Lett.* 494:34-37, 2011.
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, 洪澤信行, 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, 洪澤信行, 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
3. 山田正信, 田口亮, 中島康代, 小澤厚志, 渋谷信行, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 小山徹也, 竹吉泉, 森昌朋 本邦アルドステロン産生腺腫におけるKチャンネルKCNJ5遺伝子変異の特徴 第109回日本内科学会講演会 京都 2012年4月13日-15日
  4. 山田正信, 田口亮, 中島康代, 登丸琢哉, 小澤厚志, 渋谷信行, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 六反田奈和, 高他大輔, 鯉渕幸生, 堀口淳, 小山徹也, 竹吉泉, 森昌朋 本邦アルドステロン産生腺腫におけるKCNJ5遺伝子変異の特徴と発現第85回日本内分泌学会学術総会 名古屋 2012年4月19日-21日
  5. 中島康代, 山田正信, 田口亮, 登丸琢也, 小澤厚志, 渋谷信行, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森昌朋 コルチゾール分泌の合併は原発性アルドステロン症の心脳血管障害の強い危険因子である第85回日本内分泌学会学術総会 名古屋 2012年4月19日-21日
  6. 田口亮, 山田正信, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森昌朋 機能性副腎腫瘍は糖尿病と心脳血管障害の明らかな危険因子である第54回日本糖尿病学会年次学術総会 札幌 2011年5月19日-21日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
(特願2012-078098)

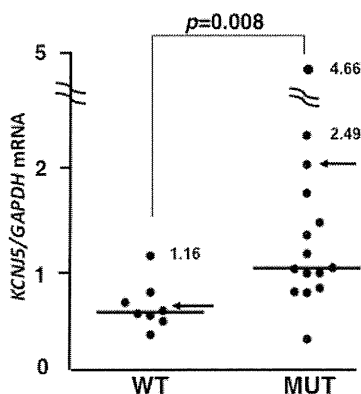


図1 アルドステロン産生腺腫におけるKCNJ5mRNA発現量

WT : KCN5遺伝子野生型

MUT : KCN5遺伝子変異型 矢印で示した症例は図2における免疫染色施行例

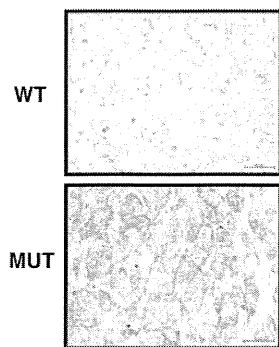


図2 アルドステロン産生腺腫におけるKCNJ5免疫染色

WT : KCNJ5遺伝子野生型

MUT : KCNJ5遺伝子変異型

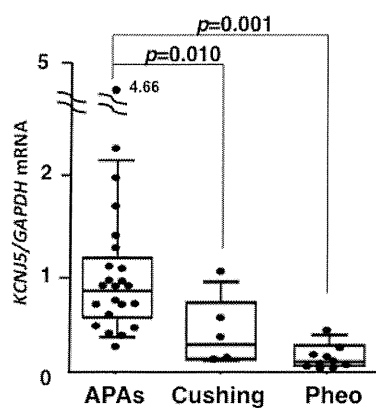


図3 副腎腫瘍組織におけるKCNJ5mRNA発現量

APAs : アルドステロン産生腺腫

Cushing : クッシング症候群

Pheo : 褐色細胞腫



## 原発性アルドステロン症の全国調査、新たな診断法と手術法の開発、および遺伝子異常による病態解析

研究代表者又は研究分担者 西川 哲男 横浜労災病院長

### 【研究要旨】

〔目的〕 原発性アルドステロン症の病態把握のため、原発性アルドステロン症の全国における実態調査、選択的副腎分葉内ACTH刺激支脈採血(SS-ACTH-AVS)による原発性アルドステロン症の診断法とこれに基づく副腎部分切除術の開発、KCNJ5遺伝子以上による臨床像の差異の検討を行った。

〔方法〕 2003年1月1日～2007年12月31日の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。また横浜労災病院でSS-CTH-AVSを行い診断したPA140例、コルチゾール産生腺腫(CPA)47例を対象に、原因疾患を解析とともに副腎腫瘍を含めた片側副腎部分切除を行った。また遺伝子検査承諾を取得できた88例でKCNJ5とATPase遺伝子解析を行い、臨床像と比較検討した。

〔結果〕 5年間での全国推定患者数は、7,487例であり、77%が片側腺腫、低K血症( $<3.5\text{mEq/L}$ )は69%であったが、AVS施行は66%にとどまっていた。SS-ACTH-AVSを行うことで副腎腫瘍が確認可能なAPA(APA)は29例、微細なAPA(APmicroA) 22例、APAとCPAの合併15例、APAと非機能性腺腫(NF)合併症例5例、両側副腎APA 5例、IHA 61例中NF合併例は6例、CPA合併例は3例診断され、APA29例中18例は従来の片側副腎全摘術から低侵襲の片側副腎部分切除で治療可能となった。また、CPA47例中37例(78%)でPAの合併を認め、APAまたはアルドステロンとコルチゾール同時産生腺腫切除例で高血圧は治癒したが、PA残存CPA切除例では高血圧が持続した。

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。

結語：日本人ではKCNJ5遺伝子変異を有するPAの頻度が欧米と比較して高く、手術成績が良好なことが判明した。SS-ACTH-AVS診断に基づく片側副腎切除術の開発により、PAの外科治療は低侵襲化が進んだが、PAの症例数は平成9年と比較し大幅な増加はなく、いまだAVSの実施率は低いことが判明した。

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、田村尚\*、佐藤文俊\*\*、柴田洋考\*\*、  
\*、武田仁勇\*\*\*\*、宮森勇#

横浜労災病院内分泌・糖尿病センター、京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科\*、東北大学病院腎高血圧内分泌科\*\*、慶応義塾大学医学部腎臓内分泌代謝内科\*\*\*、金沢大学大学

院医学系研究科臓器機能制御学\*\*\*\*、福井  
大学医学部病態制御医学講座内科学#

## A. 研究目的

平成9年度に実施して以来の副腎疾患に関する全国疫学調査を行った。

## B. 研究方法

2003年1月1日～2007年12月31日の5年間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。

## C. 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。

選択的副腎分葉内ACTH負荷支脈採血(SS-ACTH-AVS)による原発性アルドステロン症、および原発性アルドステロン症合併サブクリニカルクッシング症候群の病態解析と治療法についての検討

西川哲男 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

\*練馬光が丘病院 放射線科

\*\*横浜労災病院 放射線IVR科

## A. 研究目的

副腎静脈採血用マイクロカテーテル(Omura-

Makitaマイクロカテーテル; OM-MC)を用いて行う副腎内複数箇所での採血を行う副腎分葉内ACTH負荷支脈静脈採血(SS-ACTH-AVS)は、アルドステロン産生腺腫(APA)、コルチゾール産生腺腫(CPA)、特発性アルドステロン症(IAH)、片側副腎過形成病変(UMN)、非機能性副腎腺腫(NF)、正常部副腎を確実に診断可能となった。このSS-ACTH-AVSを用い、PAの原因疾患の頻度、およびCPAにおけるPA合併CPAの頻度を検討した。片側副腎部切除が可能であったPA症例では、手術成績を従来の片側副腎全摘と比較した。さらに、APAまたはCPAの部分切除を行ったPA合併CPA症例の分析から、CPAでの高血圧合併機序についての分析を行った。

## B. 研究方法

対象症例

横浜労災病院で2008年8月から2013年10月までに、SS-ACTH-AVSを行ったPA140例、CPA47例を対象とした。

SS-ACTH-AVSにより、CTで確認された副腎腫瘍からのAまたはF過剰分泌が確認された症例では、その腫瘍を含めた片側副腎部分切除を行った。

## C. 研究結果

APAは29例、APmicroA 22例、APAとCPAの合併15例、APAと非機能性腺腫(NF)合併症例5例、両側副腎APA5例、IHA 61例、片側副腎過形成病変3例が診断された。

AAと診断された29例中18例と、両側APAと診断された5例は片側副腎全摘から、腺腫を含めた片側副腎部分切除へと切除範囲の縮小が可能となった。

サブクリニカルクッシング症候群(SCS)35例中30例、顕性クッシング症候群(OCS)12例中7例でPAの合併が確認された。

PA合併SCSの病態は、CとA同時産生腺腫(cortisol- and aldosterone producing adenoma; CAPA)8例、APA合併SCS 11例、特発性アルドステロン症(idiopathic hyperaldosteronism; IHA)合併SCS11例であった。

PA合併SCSでは、CPAPを切除した4例、APAを切除したAPA合併SCS 3例は術後全例で降圧薬投与なく血圧は140/90mmHg以下となった。一方CPAを切除したCPA合併APA5例中4例、CPAを切除したCPA合併IHA4例中3例で高血圧が持続した。

#### D. 結論

SS-ACTH-AVSはアルドステロンとコルチゾールの過剰分泌のより詳細な診断を可能とし、従来のAVSによる副腎皮質疾患の診断能を飛躍的に向上させ、APAでは片側副腎部分切除が可能となり、従来IHAとの鑑別が不能であったため内科治療が行われていた両側APAも、一側副腎部分切除を行うことで外科的治療を初めて可能とした。

さらにSCSの85.7%でPAが合併し、SCSでは合併したPAが高血圧の主な要因であることが示唆された。

#### 原発性アルドステロン症(PA)におけるKCNJ5遺伝子、ATPase遺伝子変異の頻度と変異の有無による臨床的特徴、心血管合併症及び外科治療の効果の比較

西川哲男, 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

#### A. 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。

#### B. 研究方法

APA88例の切除標本組織からcDNAを調整しKCNJ5変異、ATPase変異の頻度、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。

#### C. 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。

#### 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. 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: Supper-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：各施設の実践(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・