

<重症度分類 グルココルチコイド抵抗症>

以下に示す項目のうちもっとも重症度の高い項目を疾患の重症とし、中等症以上を対象とする。

軽症：無症候で特に積極的加療を必要としない。

中等症：中程度の副腎アンドロゲンの過剰症状またはミネラルコルチコイドの過剰症状を認め、少量のデキサメサゾン（1mg未満）の投与を必要とする。

重症：重度の副腎アンドロゲンの過剰症状またはミネラルコルチコイドの過剰病態を認め、大量のデキサメサゾン（1mg以上）の投与を必要とする。

（参考：アンドロゲン過剰症状として、女性では外性器形成異常、思春期早発症、ざ瘡、不妊、男性型脱毛、多毛症、生理不順、無月経など、男性では副腎遺残腫瘍、乏（無）精子症などを認める。ミネラルコルチコイド作用の過剰病態として代謝性アルカローシス、低カリウム血症、高血圧などを認める）

*なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

褐色細胞腫・パラグングリオーマ 診断基準

必須項目

1. 副腎髄質または傍神経節組織由来を示唆する腫瘍 (注1)

副項目

1. 病理所見：褐色細胞腫の所見 (注2)
2. 検査所見
 - ①尿中アドレナリンまたはノルアドレナリンの高値 (注3)
 - ②尿中メタネフリンまたはノルメタネフリンの高値 (注3)
 - ③クロニジン試験陽性 (注4)①-③のうち1つ以上の所見があるときを陽性とする。
3. 画像所見
 - ①MIBGシンチグラフィで腫瘍に取り込み (注5)
 - ②MRIのT2強調像で高信号強度

確実例：1) 必須項目1 + 副項目1

2) 必須項目1 + 副項目2 + 副項目3 - ①

疑い例：1) 必須項目1 + 副項目2 + 副項目3 - ②

2) 必須項目1 + 副項目3 - ①

除外項目：偽性褐色細胞腫

注1. 現在、過去の時期を問わない。副腎髄質由来を褐色細胞腫、傍神経節組織由来をパラグングリオーマと称する。

注2. 腫瘍細胞の大部分がクロモグラニンA陽性であること。

注3. 基準値上限の3倍以上を陽性とする。偽陽性や偽陰性があるため、反復測定が推奨される。

注4. ノルアドレナリン高値例のみ。負荷後に前値の1/2以上あるいは500pg/ml以上の場合陽性とする。

注5. ^{123}I -MIBGあるいは ^{131}I -MIBGシンチグラフィ。

(日本内分泌学会悪性褐色細胞腫検討委員会・厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診断指針作成」研究班：成瀬班2012 作成)

悪性褐色細胞腫・悪性パラグングリオーマ 診断基準

必須項目

- ①褐色細胞腫の診断基準で確実例または疑い例
- ②副腎外腫瘍(非クローム親和性組織由来)の存在(注1)

副項目

- ①上記2の病理組織：褐色細胞腫の所見
- ②上記2の腫瘍にMIBGシンチグラフィで取り込み(注2)

- 確実例：1) 必須項目①②+副項目①
2) 必須項目①②+副項目②

疑い例：必須項目①②

注1. 肝臓、肺、骨、リンパ節など本来の発生組織でない組織における腫瘍

注2. ^{123}I -MIBGあるいは ^{131}I -MIBGシンチグラフィ。

(日本内分泌学会悪性褐色細胞腫検討委員会・厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針作成」研究班：成瀬班2012作成)

<褐色細胞腫・パラグングリオーマ 重症度分類>

II度以上を対象とする。

I度 下記以外の場合

II度 以下のいずれかを満たす場合

- 1. 家族性を示す所見を認める。
- 2. 多発性病変あるいは再発性病変を認める。(転移を除く)
- 3. 手術適応がなく且つ薬物治療に拘らずカテコールアミン過剰症状を認める。

III度 転移性病変(遠隔、局所)を認める。

*なお、症状の程度が上記の重症度分類で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

原発性アルドステロン症の診断基準、診療指針は現時点では「原発性アルドステロン症診断治療ガイドライン2009」（日本内分泌学会雑誌86, suppl. jun. 2010）に準じる。

<原発性アルドステロン症 重症度分類>

治療に伴う降圧効果や合併症（脳卒中、冠動脈疾患、腎障害）の起こしやすさの観点から、治療効果を踏まえて以下のように分類する。

軽症：手術療法や降圧剤治療により血圧が正常化し、合併症も認められない。

中等症：手術療法や降圧剤治療を受けてもなお、高血圧（140/90mmHg以上）が持続する。

重症：手術療法や降圧剤治療を受けてもなお、高血圧（140/90mmHg以上）が持続し、合併症の発症や進行を認める。

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

V. 分担研究報告書

副腎偶発腫長期予後調査最終報告 —平成26年度報告—

一城 貴政¹⁾、上芝 元^{2),3)}、三宅 吉博⁴⁾、柳瀬 敏彦⁵⁾

- 1) 恩賜財団済生会横浜市東部病院 糖尿病・内分泌内科
- 2) 東邦大学健康推進センター
- 3) 東邦大学医学部 内科学糖尿病・代謝・内分泌分野
- 4) 愛媛大学医学部衛生・公衆衛生学
- 5) 福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科

副腎偶発腫は副腎疾患の中で最も多い疾患で、近年の腹部CT、超音波、MRIなどの画像診断の進歩と、人間ドックなどの検診が普及した結果、副腎偶発腫の発見頻度が激増している。そこで、平成11年度より5年間にわたり、当研究班の研究事業として、全国の医療施設計1,014施設に調査表を送付し、副腎偶発腫についての継続的な疫学調査を行った。その間に報告を受けた3,678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報告した。以後10年以上が経過し、各病型の自然予後経過、術後または治療後の長期経過が明らかとなってきている。よって、今回我々はかつての副腎偶発腫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、その長期予後追跡調査を施行した。結果、昨年度は回答率50.1%にあたる1,841例の報告があり、前年度の報告書にその詳細を報告した。しかしながら、約半数の回答率しかなく、より正確な予後調査結果を得るため、昨年度未報告であった施設・症例に対し本年度再度の調査依頼をした。その結果、698例の追加報告があり、昨年度と併せて最終的に269施設より2,594例の回答があった。うち白紙回答症例151例を除き、最終的に有効回答症例として回収率66.5%にあたる2,443例の報告があった。本稿ではその集計結果を報告する。

A. 研究目的

近年、本邦でも副腎偶発腫の発見頻度は確実に増加しているが、その合併症や自然経過、術後経過など、長期予後調査は未だ行われていない。特に、ホルモン非産生腺腫(NFA)と診断した場合に、どれくらいの期間、どれくらいの頻度によって経過観察すべきか。また、経過観察中に行う検査項目は何か。経過観察期間中に、腫瘍の増大やホルモ

ン異常を来す頻度はどれくらいかなど、診療的に重要であるが未だ不明な点が多く、多くの臨床医にとって重要な課題となっている。前回、当研究班において平成11年度より5年間にわたり全国疫学調査を施行したが、以後約10年が経過し、上記課題に対する結果も出始めた頃であり、今回前回調査で報告を受けた症例をもとに追跡調査を施行し、本邦における副腎偶発腫の長期予後の把握をすると

もに、上記の臨床的課題に対し、一定の指針案を示すことを目的とする。

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（臨床症状のない、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年度より5年間にわたり、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1,014施設にアンケート形式の調査票を送付し、副腎偶発腫瘍の継続的な全国調査を施行した。最終的に395施設より3,681例（うち除外症例3例）の報告を受け、3,678例の報告をもとに解析を行った。以後、10年以上が経過し、かつて報告を受けた全症例に対し、新たに追跡調査項目を中心とした調査票（既報）を作成し再送付の上、追跡調査を行った。調査項目は、共通項目として、経過観察期間、転帰、死亡の場合は死因と診断から死亡までの期間、診断の変更、初診時と現在の合併症として心・脳血管合併症および癌、腫瘍サイズの変化、腫瘍形状の変化、手術の有無および最終病理診断、メタボリック症候群の該当項目数、高血圧症と高LDL-C血症の診断時コントロール状況と投薬数およびその転帰、診断時耐糖能異常の有無と治療法およびその転帰とした。またサブクリニカル・クッシング症候群（クッシング症候群、以下SCS）、原発性アルドステロン症（以下PA）、褐色細胞腫（以下Pheo）および副腎癌（以下ACC）については病型別項目としての設問を行い、SCSについては病型（片側性腺腫、両側性腺腫、AIMAH、癌）、メタボリック症候群、高血圧症、高LDL-C血症、耐糖能異常、骨密度の転帰、直近降圧薬の種類、クッシング症候群に

対する薬物治療、治療後のコルチゾール過剰症状の転帰、PAにおける、病型、治療後経過観察期間、血清Kの診断時値と転帰、K製剤服用の有無、治療後アルドステロン過剰症・耐糖能異常・腎機能の転帰、直近降圧薬の種類、Pheoにおける病型、転移の有無、カテコラミン過剰症の転帰、MIBGシンチの集積の有無、遺伝子検査の結果、MEN2型合併の有無とその際のRET遺伝子異常、高血圧症と耐糖能異常の転帰、直近降圧薬、ACCにおける転移・術後再発の有無、転移臓器、術前後アジュバント治療の有無、ミトタンの使用の有無、クッシング症候群の治療、治療後のコルチゾールおよびテストステロン過剰症・高血圧症・耐糖能異常の転帰についての設問を行った。

統計学的データは平均±SDで表し、有意差検定はt検定、多重比較検定を伴った分散分析、またはPearson χ^2 検定を用いた。

C. 研究結果

1. 患者背景

今回の追跡調査の結果、2,443例（回収率66.5%）の報告を受けた。平均経過観察期間は、10.7±5.1年で最長27年間であった。診断時平均年齢は、58.0±13.0歳で性別は男性1,246例（51.6%）、女性1,170例（48.4%）、未報告27例（1.1%）であった。腫瘍側は右959例（39.2%）、左1,051例（43.0%）、両側140例（5.7%）、未報告例293例（12.0%）であった。手術例を除く322例の平均腫瘍径は2.3±1.2cm（初回調査3.0±2.2cm）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(以下CPA)、アルドステロン産生腺腫(以下APA)、アンドロゲン産生腺腫(以下AnPA)、その他腺腫、過形成、副腎癌(ACC)、褐色細胞腫(Pheo)、骨髄脂肪腫(以下ML)、転移性悪性腫瘍(以下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53.1%と半数以上を占め、CPA 11.6%、Pheo 8.2%、APA 5.2%の順で、前回調査と同様であった。副腎腺腫全体では70.1%に達し、副腎癌は1.4%であった。

一方、経過観察中に診断が変更となったとの報告症例は73例(2.9%)で、それらのうち新旧病名が報告されていたのは29例であった。それらの内訳は、NFAからCPAが8例、FNAからAPAが4例、NFAからACCおよびMLが各1例、NFAからその他が6例で、うち3例は腫瘍が消失したと報告されていた。また、CPAからNFAが5例、CAPからAPAが1例、CPAのうちSCSからOvert CSが8例であった。一方、前回調査で過形成および嚢胞の2例、癌およびPheoとされた各1例は、今回NFAに診断変更となった。

3. 診断変更までの期間と推奨経過観察期間

診断変更までの期間は、全73例では中央値2年、最長期間16年であった。診断変更までの期間を新規病型別にみると、それぞれ中央値と最長期間は、NFA (n=2) 1.2, 2年、APA (n=4) 5, 12年、CPA (n=6) 3.5, 16年、ACC (n=1) 3年、Pheo (n=2) 7.5, 9年、Meta (n=2) 6.75, 13年であった。これらのうち特に臨床上問題となるのが、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と考えられ、それぞれの中央値および最長期間は、ACC(n=1) 3年、CPA(n=6)

8.5, 16年、APA (n=4) 5, 12年で、Pheoは報告がなかった。

4. 転帰および死因

転帰の報告を受けたのは2,094例で、継続19.5%、転院10.3%、死亡5.2%、追跡不可または不明65.0%であった。この死亡として報告された127例のうち死因の報告があった116例の内訳は、心血管障害12.1%、脳血管障害6.0%、副腎癌以外の癌51.7%、その他30.2%で、死因の1/5は心・脳血管障害であった。病型別の心血管障害、脳血管障害、副腎癌以外の癌、その他の割合は、NFA (n=60) 21.7, 6.7, 38.3, 33.3%、APA (n=1) 0, 0, 100.0, 0%、CPA (n=8) 0, 0, 50.0, 50.0%、過形成(n=5) 0, 0, 80.0, 20.0%、ACC (n= 2) 0, 0, 100.0, 0%、Pheo (n=9) 0, 0, 55.6, 44.4%、嚢胞(n=2) 0, 0, 50.0, 50.0%、MLでは報告なし、Meta (n=16) 0, 0, 93.8, 6.3%であった。

5. 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191例および176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=96)では心血管障害30.2 (27.4) %、脳血管障害11.5 (9.7) %、癌32.3 (20.4) %、その他26.0 (42.5) %で、CPA (n=26) では心血管障害46.2 (50.0) %、脳血管障害11.5 (9.1)%、癌7.7 (9.1)%、その他34.6 (31.8)%で、Pheo(n=16)では心血管障害25.0 (7.7)%、脳血管障害0 (0)%、癌18.8 (7.7)%、その他56.3 (84.6)%で、APA(n=10)では心血管障害20.0 (0)%、脳血

管障害40.0 (100)%、癌10.0 (0)%、その他30.0 (0)%であった。

6. 腫瘍径および腫瘍形状とその変化

前回調査での2,208例中の初診時平均腫瘍径は 3.0 ± 2.2 cmで、一方今回手術例を除く451例の直近平均腫瘍径は 2.3 ± 1.2 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、NFA (n=339) 2.9 ± 1.3 vs. 2.2 ± 1.1 cm、APA (n=12) 2.0 ± 1.1 vs. 1.7 ± 0.6 cm、CPA (n=35) 2.9 ± 1.0 vs. 2.2 ± 0.8 cm、過形成(n=20) 3.6 ± 2.1 vs. 2.7 ± 1.2 cm、ACC (n=0) 9.2 ± 5.4 vs. ND、Pheo (n=8) 4.5 ± 2.7 vs. 3.0 ± 1.5 cm、ML (n=8) 6.3 ± 3.2 vs. 3.3 ± 0.9 cm、嚢胞 (n=7) 3.9 ± 1.8 vs. 3.7 ± 1.9 cm、Meta (n=3) 4.3 ± 1.9 vs. 7.6 ± 5.7 cmであった。

一方、手術症例を除く病型別腫瘍径の変化は、報告があった451例において、縮小・増大・変化なしの例がそれぞれ、11例(2.4%)、31例(6.9%)、409例(90.7%)で、病型別ではNFA (n=339) 2.4, 6.5, 91.2%、APA (n=12) 8.3, 0, 91.7%、CPA (n=35) 0, 5.7, 94.3%、過形成(n=20) 0, 15.0, 85.0%、ACC報告なし、Pheo (n=8) 0, 0, 100.0%、ML (n=8) 0, 12.5, 87.5%、Meta (n=3) 0, 66.7, 33.3%、嚢胞 (n=7) 28.6, 14.3, 57.1%であった。

腫瘍形状の変化としては、腫瘍側の変化として報告されたものが27例で、右から左・両側が³、8例・5例、左から右・両側各4例、両側から右・左が各3例であった。形状の変化として報告されたものは52例で、単結節から複数結節への変化が³28例(腺腫9例、Meta 1例)、消失が³1例であった。

7. 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. 39.6%で、経過観察中に手術となる例が5.8%減少した。各病型別の手術率は、NFA (n=1,298) 25.3 vs. 26.2%、APA (n=132) 72.9 vs. 72.7%、CPA (n=283) 68.6 vs. 68.2%、過形成(n=91) 59.6 vs. 30.8%、ACC (n= 34) 70.0 vs. 52.9%、Pheo (n=201) 85.4 vs. 70.2%、ML (n=27) 63.2 vs. 54.8%、嚢胞 (n=13) 44.6 vs. 33.9%、Meta (n=14) 41.2 vs. 29.6%であった。

8. メタボリック症候群の合併

1) 腹囲基準合致率および基準超過項目数

本邦におけるメタボリック症候群の診断基準に準拠し、腹囲は男性85cm、女性90cm以上で、かつ脂質異常症(TG \geq 150mg/dlまたはHDL-C $<$ 40mg/dl)、血圧(収縮期血圧 \geq 130mmHgまたは拡張期血圧 \geq 85mmHg)、耐糖能異常(空腹時血糖 \geq 110mg/dl)の3項目のうち2項目以上を満たす場合をメタボリック症候群と定義し、腹囲および上記3項目の超過項目数を検討した。

腹囲の報告があったのは全体では338例で、その基準合致率は全体では26.0%であった。病型別では、NFA (n=186) 13.0%、APA (n=18) 27.8%、CPA (n=52) 44.2%、過形成(n=8) 37.5%、ACC (n=3) 66.7%、Pheo (n=26) 26.9%、ML (n=11) 9.1%、嚢胞 (n=9) 11.1%、Meta (n=7) 0%であった。

一方、上記3項目の基準超過項目数の割合は、全体では0項目が³41.4%、1項目が³28.7%、2項目が³20.7%、3項目が³9.2%であった。病型別でのそれぞれの割合は、

NFA (n=142) 44.4, 31.0, 20.4, 4.2%、APA (n=14) 28.6, 35.7, 21.4, 14.3%、CPA (n=41) 26.8, 22.0, 22.0, 29.3%、過形成(n=6) 16.7, 50.0, 16.7, 16.7%、ACC(n=1) 0, 100.0, 0, 0%、Pheo (n=19) 36.8, 26.3, 26.3, 10.5%、ML (n=7) 28.6, 57.1, 0, 14.3%、嚢胞 (n=5) 60.0, 20.0, 20.0, 0%、Meta (n=3) 100.0, 0, 0, 0%で、CPAおよびNFAでメタボリック症候群の割合が高かった。

2) 高血圧症

収縮期血圧 ≥ 140 mmHg、拡張期血圧 ≥ 90 mmHg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1,814例の診断時高血圧症の割合とその平均血圧は、全体では48.1%が高血圧症で、 $138 \pm 24/81 \pm 15$ mmHgであった。病型別に血圧を検討すると、NFA (n=949) 48.1%, $136.0 \pm 21.3/79.3 \pm 13.5$ mmHg、APA (n=103) 78.6%, $156.2 \pm 26.6/92.1 \pm 16.0$ mmHg、CPA (n=231) 61.9%, $144.6 \pm 22.6/83.9 \pm 13.7$ mmHg、過形成(n=63) 54.0%, $139.2 \pm 21.4/83.9 \pm 13.7$ mmHg、ACC(n=24) 45.8%, $139.4 \pm 25.6/81.5 \pm 15.2$ mmHg、Pheo (n=164) 50.6%, $141.0 \pm 27.6/83.5 \pm 16.9$ mmHg、ML (n=54) 38.9%, $133.7 \pm 17.9/79.5 \pm 11.2$ mmHg、嚢胞 (n=43) 37.2%, $132.4 \pm 17.9/79.3 \pm 12.9$ mmHg、Meta (n=51) 17.7%, $126.4 \pm 20.3/71.8 \pm 12.2$ mmHgで、NFAに比較してAPA*、CPA*、Pheo**で有意に高値であった(*: $p < 0.001$, **: $p < 0.01$)。

また、コントロール状況については、報告があった309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6.8%であったが、NFA 3.2%、APA 21.7%、CPA 9.3%、Pheo 15.0%、過形

成8.3%、ACC 33.3%でそれ以外の病型では認められなかった。さらにこれら6病型において、いずれもこれまでの10年間の経過観察中に、手術または降圧治療などによりコントロール状況が改善し、降圧剤3剤以上でもコントロール不良の割合が著減していた。

3) 高LDL-C血症

LDL-C ≥ 140 mg/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491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=254) 8.7%、APA (n=27) 7.4%、CPA (n=72) 25.0%、過形成(n=14) 21.4%、ACC(n=7) 14.3%、Pheo (n=42) 11.9%、ML (n=13) 7.7%、嚢胞(n=11) 9.1%であった。診断時と直近のスタチン内服の有無については、報告を受けた348例において、NFA (n=185) 10.3 vs. 21.6%、APA (n=25) 4.0 vs. 20.0%、CPA (n=61) 18.3 vs. 37.1%、過形成(n=10) 10.0 vs. 20.0%、ACC(n=3) 33.3 vs. 66.7%、Pheo (n=20) 15.0 vs. 25.0%、ML (n=9) 11.1 vs. 22.2%、嚢胞 (n=6) 0 vs. 33.3%で、Meta (n=6) 16.7 vs. 0%であった。以上より、Meta以外において、全体的にスタチン内服の割合が増加傾向であった。

4) 耐糖能異常

空腹時血糖 ≥ 110 mg/dlまたは随時血糖 ≥ 140 mg/dlを高血糖とした場合、血糖値の報告があった923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30.9%、 112.9 ± 41.3 mg/dlで、各病型別では、NFA (n=476) 30.9%、 110.2 ± 34.4 mg/dl、APA (n=47) 23.4%、 108.5 ± 44.0 mg/dl、CPA (n=161) 36.2%、 120.4 ± 58.1 mg/dl、過形成(n=29) 31.3%、 102.3 ± 12.6 mg/dl、ACC(n=10) 20.0%、 109.0 ± 47.5 mg/dl、

Pheo (n=86) 50.0%, 125.7±47.0mg/dl、ML (n=19) 36.8%, 118.8±52.3mg/dl、嚢胞 (n=15) 10.5%, 104.0±43.1 mg/dl、Meta (=22) 22.7%, 101.8±20.3mg/dlで、NFAと比較してCPA*, Pheo**で有意に高値であった(* : p<0.01, ** : p<0.005)。

一方、耐糖能について転帰報告があった123例では、全体として不変・改善・悪化の割合は、62.6, 29.3, 8.1%で、病型別に見ると、NFA (n=16) 87.5, 12.5, 0%、APA (n=23) 73.9, 13.0, 13.0%、CPA (n=39) 59.0, 30.8, 10.3%、過形成(n=2) 50.0, 0, 50.0%、ACC (n= 4) 75.0, 25.0, 0%、Pheo (n=35) 42.9, 51.4, 5.7%、嚢胞 (n=1) 100.0, 0, 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った(1)。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(2)。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2,443例の集計による患者背景は、診断時平均年齢は58.0歳で、性差はなく、また腫瘍側は左右ほぼ同等で、両側性も5.7%報告された。腫瘍径の平均は2.3±1.2cmで前回調査の3.0±2.2cm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病型は前回同様にNFAで53.1%を占め、前回調査の50.8%とほぼ同等であった。他の病型の頻度も前回同様で、報告症例数は2/3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(3)、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(3)。我々の調査では副腎偶発腫に占める割合は、前回調査と同様に今回の調査でも1.4%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約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の1つであることは変わりないと考える。

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73例(2.9%)で、それぞれの診断変更症例に対する割合は、CPA 8例(11.0%)、APA 4例(5.5%)、ACC 1例(1.4%)であった。それぞれの中央値および最長期間は、ACC(n=1) 3年、CPA(n=6) 8.5, 16年、APA (n=4) 5, 12年で、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451例中31例(6.9%)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(4)、我々の集計と比較して、ホルモン異常の出現(診断の変更)が約10倍、腫瘍の増大が約3倍であり、我々の集計結果よりかなりの高頻度とされている。他の報告において、より高

頻度の報告や、本邦における他の集計データでもNFAからAPAへの診断変更が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の診断がされている。今回の結果では、報告症例数が非常に少ないために明確な経過観察期間の指針を示すことは困難であるが、生命予後に大きく関与するACCを中心に検討すると、医療経済的要素も鑑み、経過観察期間は最低3年、可能であれば10年とすべきと考えられる。

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、報告を受けた唯一のNFAよりACCへの診断変更症例で3年後に診断されていることより、画像上ACCが強く疑われるものでは、3年間は3ヶ月毎の再検が推奨され、他の報告(5)や医療経済、医療被曝などを鑑み、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(5)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に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116例の内訳は、心・脳血管障害が1/5で全体の半数以上が副腎癌以外の癌死で、その他1/3であった。平成24年人口動態統計による一般的な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28.7%とされており、今回の副腎偶発腫では51.7%と高頻度であった。要因の一部にMetaが副腎偶発腫として発見されることがあると考えられるが、明確な

要因は不明である。病型別では、NFAで心血管障害が21.7%に達し、上記人口動態統計の15.8%よりも多かったが、APA, CPA, Pheoではむしろ少なかった。その要因として、これらの病型においては心血管障害発症前に診断・治療されていることが一因と考えられ、手術を含めた心・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。このことは、本研究班がこれまでの副腎偶発腫についての調査結果をもとに、啓蒙活動をしてきたことの成果の一端と考える。

合併症については、経過観察中にNFAでは脳・心血管障害が11.5%および30.2%と4割以上が血管合併症を発症・合併しており、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, PheoおよびAPAでは心血管障害が46.2, 25.0, 20.0%とNFAより高頻度で、APAでは脳血管障害が40.0%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、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. 39.6%で、経過観察中に手術となる例が5.8%減少した。これは手術適応となる症例は早期に手術し、初期に経過観察となる症例はその後手術となることが比較的少なく、早期に手術をした症例では終診や追跡不可能となり、手術の有無不明で報告される症例の割合が増えたことを反映しているものと考えられた。

一方、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26.2%とわずかに増加していた。その理由として、NFAでも18.0%が腫瘍の増大を示しており、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、その増加率はわずかであり、NFAにおいては直ちに手術を施行することなく、定期的に経過観察すべきとするこれまでの当研究班の報告が有効活用されていることの一端と考えられる。一方、初回診断時にNFAの1/4の症例が手術をされており、過剰治療である可能性が考えられ、今回NFAを含む副腎偶発腫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、厚生労働省による平成22年度特定健康診査・特定保健指導に関するデータと比較して、本調査における腹囲基準を満たすものが26.0%で、上記報告38.6%より明らかに少なかった。病型別ではCPAのみ44.2%で高頻度であった。一方、腹囲基準に加え、血圧・脂質・耐糖能異常の3疾患異常を示すものの割合は、全体では前述のごとく9.2%であったが、病型別ではCPA 29.3%、APA 14.3%、Pheo 14.3%とホルモン産生腫瘍では高頻度で、平成22年国民健康・栄養調査での報告16.8%と比較して、CPAではやはり高頻度となっている。ここで、副腎偶発腫においては、これら3疾患の合併率が低いにもかかわらず、脳・心血管障害の合併率においてはNFAでも41.7%、CPAで57.7%、Pheoで25.0%、APAで60.0%と極めて高頻度であることを考えると、内臓脂肪蓄積を中心と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の有無をベースとした病態であることが脳・心血管障害の合併頻度が大きく異なる要因であると考えられる。以上のようにNFAであっても脳・心血管障害の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

以上の結果より、NFAと考えられる症例でも経過観察期間は3年以上、可能であれば10年間とすべきで、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、副腎偶発腫に脳・心血管障害および悪性腫瘍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。

参考文献

1. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR 2004 The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endocrine reviews* 25:309-340
2. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B 1995 Incidentally discovered adrenal masses. *Endocrine reviews* 16:460-484
3. Allolio B, Fassnacht M 2006 Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 91:2027-2037
4. Libe R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B 2002 Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas.

European journal of endocrinology
/ European Federation of Endocrine
Societies 147:489-494

5. Young WF, Jr. 2007 Clinical practice.
The incidentally discovered adrenal
mass. The New England journal of
medicine 356:601-610

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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およびアルドステロン低下作用. Progress in Medicine 34(10) : 1811-1815, 2014
- 2) 上芝 元：時差ぼけ（時差症候群）. 今日の治療指針2015年版（山口 徹、北原光夫、福井次矢、高木 誠、小室一成 編集）p997-998. 医学書院、東京、2015

2. 学会発表

- 1) ○上芝 元：肥満高血圧症におけるオルメサルタン高用量のインスリン抵抗性改善効果. 第111回日本内科学会、東京、2014. 4
- 2) ○上芝 元、松橋綾子、井上由実子、加川祐子、湯浅 礼、草野英美子：旅行中に発生する医療廃棄物について. 第13回日本旅行医学会、東京、2014. 4
- 3) ○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長期投与の効果. 第3回臨床高血圧フォーラム、広島、2014. 5
- 4) ○上芝 元：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軟膏治

療のインスリン抵抗性への効果. 第14回日本抗加齢医学会、大阪、2014. 6

- 5) ○上芝 元：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（注射製剤・軟膏製剤）の効果. 第14回日本Men's Health医学会、大阪、2014. 9
- 6) ○上芝 元：代謝異常を合併した高血圧症の早朝高血圧に対するL/N型Ca拮抗薬シルニジピン投与（10mgおよび20mg）の効果. 第37回日本高血圧学会、横浜、2014. 10
- 7) ○上芝 元：肥満高血圧のオルメサルタン高用量長期投与でのインスリン抵抗性とアルドステロンブレイクスルー. 第35回日本肥満学会、宮崎、2014. 10
- 8) ○上芝 元：テストステロン軟膏を用いたメタボリックシンドローム男性のインスリン抵抗性への治療. 第22回日本ステロイドホルモン学会、東京、2014. 11

G. 知的所有権の取得状況

なし

原発性アルドステロン症300例を対象とした副腎分葉内 支脈静脈採血による局在診断の検討

研究代表者又は研究分担者 西川 哲男 横浜労災病院
大村 昌夫、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

【研究要旨】

目的 副腎分葉内支脈採血（ATS）で診断した原発性アルドステロン症（PA）症例で通常の副腎静脈採血法（AVS）の各種診断基準とPA確認検査の精度を検討した。

方法 ATSで診断したPA300例の、副腎中心静脈血中アルドステロン（A）、コルチゾール（C）濃度を使用し、AVSの精度を検討した。さらに4種のPA確認試験の精度を検討した。

結果と考察 ATSにより術前のPAサブタイプ診断が可能となった。ATS施行時の中心静脈血中A,C濃度で検討したところ、A/C比を左右で比較する基準よりACTH後A>14000pg/mlでA過剰分泌を診断するAVS基準が最も精度が高かった。また4種の確認試験ではACTH試験が最も精度に優れていた。PAの診断は一次スクリーニング検査で低レニン性高A血症を確認し、ACTH試験でA過剰分泌を確認し、ACTH刺激後A値を用いたAVSによる診断するアルゴリズムが有用と考えられた。

A. 研究目的

原発性アルドステロン症(PA)のサブタイプ診断は従来切除副腎の病理検査でのみ可能であった。このため特発性アルドステロン症(IHA)の確定診断が難しく確定診断がなされたIHA症例数が少ないために、片側副腎性アルドステロン症と両側副腎性アルドステロン症を鑑別するためのAVSの診断基準の精度を正確に評価することができなかった。

我々が開発した副腎内複数の静脈支脈で採血を行う副腎分葉内支脈採血法(ATS)は、副腎内での詳細なアルドステロン分泌動態を評価可能なため、術前にアルドステロン産生腺腫(APA)、IHA、片側副腎過形成(UMN)の診断を病理所見にほぼ匹敵する確度で可能とし

た。

今回我々はATSで診断を行った多くのIHAを含むPA症例の検査所見を解析し、AVSの各種診断基準の精度とPA確認試験の精度を評価し、新たな精度の高いPA診断のアルゴリズムを考案した。

B. 研究方法

横浜労災病院内分泌・糖尿病センターで2008年から2013年までにATSを行い診断したPA300例を検討対象とした。ATS診断によるPAサブタイプ別の症例のATS施行時に採取したACTH刺激前後の副腎中心静脈血中アルドステロン(A)とコルチゾール(C)濃度を用いて、ACTH刺激前lateralization Ratio

(LR)=2.0、ACTH刺激後LR=2.6、LR=4.0、ACTH刺激後A=14000pg/mlの各種基準での片側副腎性PAと両側副腎性PAの診断精度を比較検討した。

またカプトプリル試験、フロセミド立位試験、生理食塩水試験、ACTH試験のPA診断精度についても検討を行った。

C. 研究結果

ATSによる300例のPAサブタイプ診断は、APA104例、CTで腫瘍が確認できない微細なアルドステロン産生微小腺腫(APmicroA)38例、片側副腎からの瀰漫性A分泌によるPA(UAH)13例、両側副腎からの瀰漫性A過剰分泌によるIHA103例、両側副腎APA42例であった。

APA96例、APmicroA35例、UAH13例、両側副腎APA31例は片側副腎手術、両側副腎APAの1例は両側副腎部分切除を行った。薬物治療で血圧コントロールが不能であったIHA1例とコルチゾール産生腺腫に合併したIHA2例で副腎手術が行われた。以上の179症例180副腎の切除標本の病理検査で、ATSの術前診断と病理診断が全例一致していることが確認された。

ATSによるPAサブタイプ診断結果と、ATS施行時ACTH刺激前後で採取した左右副腎中心静脈血中A、C濃度を用いた片側副腎性PAと両側副腎性PAの診断結果を比較検討した。

ACTH刺激前 LR=2.0、ACTH刺激後LR=2.6、ACTH刺激後LR=4.0、ACTH刺激後A=14000pg/mlの各種診断基準における正診率は、APA (0.77, 0.84, 0.71, 0.91)、APmicroA (0.50, 0.74, 0.55, 0.87)、UAH (0.85, 0.54, 0.38, 0.92)、IHA (0.35, 0.77, 0.67, 0.94)であった。この結果、通常の中静脈採血によるAVSでの片側副腎

PAと両側副腎PAの診断は、ACTH刺激後A=14000pg/mlが最も精度の高いことが判明した。

同様にATSでPAと診断した300例で施行した内分泌検査結果を検討したところ、PAの診断率は、カプトプリル負荷試験0.68、フロセミド立位試験0.78、生理食塩水負荷試験0.75、ACTH負荷試験が0.97とACTH負荷試験がPA発見能に優れることが判明した。

E. 結論

今回の検討から、ATSはPAサブタイプ診断において病理診断と同等の精度を持つことが判明した。

ATSで診断した300例のPAの検査所見から、通常AVSでの片側PAと両側PAの鑑別は、ACTH刺激後A=14000pg/mlをカットオフ値とする診断基準が優れていることが判明した。

また日本内分泌学会のPA診断と治療ガイドラインでPAの確認検査とされているカプトプリル試験、フロセミド立位試験、生理食塩水試験、そしてガイドラインには採用されていないが我が国で頻用されているACTH試験の中で、ACTH試験がPAの診断能に優れていることが判明した。

以上の検討からPAの診断は、安静臥床採血による一次スクリーニング検査で低レニン血症を伴う高A血症が確認された場合PAを疑い、ACTH試験による二次スクリーニング検査で高A血症を確認し、手術希望のあるPA症例でAVSを行い、ACTH後A=14000pg/mlをカットオフ値としA過剰分泌副腎を診断し、手術適応を決定する、アルゴリズムが適切と考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kitamoto T, Suematsu S, Matsuzawa Y, Saito J, Omura M, Nishikawa T. Comparison of Cardiovascular Complications in Patients with and without KCNJ5 Gene Mutations Harboring Aldosterone-producing Adenomas. J Atheroscler Thromb. 2014 Sep 24.
- 2) Nishikawa T, Omura M, Saito J, Matsuzawa Y, Kino T. Editorial comment from Dr Nishikawa et al. to preoperative masked renal damage in Japanese patients with primary aldosteronism: identification of predictors for chronic kidney disease manifested after adrenalectomy. Int J Urol. 2013 ; 207 : 693-

2. 学会発表

- 1) Masao Omura, Kohzoh Makita, Seishi Matsui, Maki Nagata, Yoko Matsuzawa, Jun Saito, Tetsuo Nishikawa. Minimally invasive surgery of aldosterone-producing adenoma (APA) detected by a new adrenal venous sampling (AVS) method. ICE/ENDO 2014 June 21, 2014, McCormick Place West, Chicago, Illinois
- 2) Masao Omura, Takuya Toki, Kohzoh Makita, Seishi Matsui,

Maki Nagata, Yoko Matsuzawa, Jun Saito, Tetsuo Nishikawa. High prevalence of primary aldosteronism (PA) among patients with adrenal subclinical Cushing's syndrome (SCS) International aldosterone conference. June 19, 2014 Chicago, USA

- 3) Masao Omura, Takuya Toki, Kohzoh Makita, Seishi Matsui, Maki Nagata, Yoko Matsuzawa, Jun Saito, and Tetsuo Nishikawa. High prevalence of primary aldosteronism (PA) among patients with adrenal subclinical Cushing's syndrome (SCS). International aldosterone conference June 19, 2014 Chicago, USA
- 4) Takuya Toki, Masao Omura, Kouzo Makita, Seishi Matsui, Yoko Matsuzawa, Jun Saito, Tetsuo Nishikawa. Frequently missing primary aldosteronism (PA) among patients with subclinical Cushing's syndrome (SCS) The 7th International Aldosterone Forum in Japan 31, May, 2014 Yokohama
- 5) 大村昌夫, 牧田幸三, 松井青史, 上田絢美, 中島薫, 奈良枝里子, 三木郁, 土岐卓也, 松澤陽子, 斎藤淳, 西川哲男. Lateralized Ratio (LR)により片側副腎性アルドステロン症(PA)と診断された両側副腎性PAの解析. 第23回臨床内分泌代謝Update 2014年1月24~25日 名古屋国際会議場
- 6) 松澤陽子, 大村昌夫, 牧田幸三, 松井青史, 斎藤淳, 西川哲男. サブクリニカル

- クッシング症候群の高血圧とアルドステロン. 第23回臨床内分泌代謝Update 2014年1月24~25日, 名古屋国際会議場
- 7) 三木郁, 大村昌夫, 上田絢美, 中島薫, 奈良枝里子, 土岐卓也, 松澤陽子, 齋藤淳, 西川哲男, 齊藤寿一. 2週間でクッシング徴候が顕性化した副腎性クッシング症候群の1例. 2014年1月24~25日, 名古屋国際会議場
- 8) 奈良枝里子, 大村昌夫, 上田絢美, 中島薫, 三木郁, 土岐卓也, 松澤陽子, 齋藤淳, 西川哲男. 術後に異なる血圧の経過を示したSCS合併PAの2例. 第23回臨床内分泌代謝Update 2014年1月24~25日, 名古屋国際会議場
- 9) 土岐卓也, 奈良枝里子, 上田絢美, 中島薫, 三木郁, 松澤陽子, 齋藤淳, 大村昌夫, 西川哲男. アルドステロン産生腺腫組織中のATPase遺伝子変異の検討. 第23回臨床内分泌代謝Update 2014年1月24~25日, 名古屋国際会議場
- 10) 大村昌夫, 牧田幸三, 松井青史, 土岐卓也, 田村愛, 上田絢美, 中島薫, 三木郁, 奈良枝里子, 松澤陽子, 齋藤淳, 西川哲男. サブクリニカルクッシング症候群の高血圧発症機序に関する検討. 第25回間脳一下垂体-副腎研究会 2014年3月15日. ロシュ・ダイアグノスティックス株式会社 本社ビル
- 11) 大村昌夫, 松澤陽子, 齋藤淳, 西川哲男. サブクリニカルクッシング症候群の高血圧と原発性アルドステロン症合併の関与の検討
第11回日本内科学会講演会 東京国際フォーラム 2014年4月11日~13日
- 12) 北本匠, 末松佐知子, 大村昌夫, 西川哲男. アルドステロン産生腺腫 88例におけるATPase遺伝子変異の頻度と臨床的特徴の比較検討. 第11回日本内科学会講演会 東京国際フォーラム, 2014年4月11日~13日
- 13) 大村昌夫, 北本匠, 松澤陽子, 齋藤淳, 西川哲男. 遺伝子変異と副腎静脈採血. 第87回日本内分泌学会学術総会 福岡国際会議場 福岡サンパレス, 2014年4月24日~26日
- 14) 三木郁, 大村昌夫, 牧田幸三, 松井青史, 田村愛, 上田絢美, 中島薫, 奈良枝里子, 土岐卓也, 松澤陽子, 齋藤淳, 西川哲男. 超選択的ACTH負荷副腎静脈採血法に基づく原発性アルドステロン症の治療. 第87回日本内分泌学会学術総会, 福岡国際会議場 福岡サンパレス, 2014年4月24日~26日
- 15) 中島薫, 大村昌夫, 田村愛, 上田絢美, 奈良枝里子, 三木郁, 土岐卓也, 松澤陽子, 齋藤淳, 西川哲男. コルチゾール産生病変合併原発性アルドステロン症での各種検査の精度についての検討. 第87回日本内分泌学会学術総会, 福岡国際会議場. 福岡サンパレス, 2014年4月24日~26日
- 16) 土岐卓也, 大村昌夫, 牧田幸三, 松井青史, 田村愛, 上田絢美, 中島薫, 三木郁, 奈良枝里子, 松澤陽子, 齋藤淳, 西川哲男. サブクリニカルクッシング症候群の高血圧発症機序に関する検討. 第87回日本内分泌学会学術総会. 福岡国際会議場 福岡サンパレス, 2014年4月24日~26日
- 17) アルドステロン産生腺腫88例におけるKCNJ5遺伝子及びATPase遺伝子変

- 異の頻度と臨床症状の比較検討. 北本匠, 末松佐知子, 松澤陽子, 斎藤淳, 大村昌夫, 西川哲男. 第87回日本内分泌学会学術総会 福岡国際会議場 福岡サンパレス, 2014年4月24日~26日
- 18) 亀田晶子, 大村昌夫, 西川哲男. 原発性アルドステロン症患者における耐糖能障害についての検討. 第57回日本糖尿病学会年次学術集会 大阪国際会議場2014年5月22日~5月24日
- 19) 田村愛, 大村昌夫, 宮崎兼考, 永田眞樹, 牧田幸三, 中島薫, 上田絢美, 三木郁, 奈良枝里子, 土岐卓也, 松澤陽子, 斎藤淳, 西川哲男. KCNJ5遺伝子異常を有するアルドステロン、コルチゾール同時産生腺腫の1例 第15回日本内分泌学会関東甲信越地方会 2014年9月6日, ラフレさいたま
- 20) 上田絢美, 齋藤淳, 奈良枝里子, 田村愛, 中島薫, 三木郁, 土岐卓也, 松澤陽子, 大村昌夫, 西川哲男. 片側副腎全摘術により良好な治療成績が得られた特発性アルドステロン症の1例. 第15回日本内分泌学会関東甲信越地方会 2014年9月6日, ラフレさいたま
- 21) 大村昌夫, 松澤陽子, 斎藤淳, 西川哲男. 超選択的ACTH負荷副腎静脈採血と病理検査で鑑定診断された原発性アルドステロン症300例の各種検査成績の検討. 第37回日本高血圧学会総会. 2014年10月17日~19日 パシフィコ横浜
- 22) 北本匠, 末松佐知子, 松澤陽子, 斎藤淳, 大村昌夫, 西川哲男. アルドステロン産生腺腫88例におけるKCNJ5遺伝子、ATPase、CACNA1D遺伝子変異の頻度と臨床的特徴の比較検討. 第37回日本高血圧学会総会, 2014年10月17日~19日, パシフィコ横浜
- 23) 中島薫, 大村昌夫, 牧田幸三, 松井青史, 岡藤篤, 永田眞樹, 上田絢美, 田村薫, 奈良枝里子, 三木郁, 松澤陽子, 斎藤淳, 西川哲男. 選択的副腎分葉内支脈採血診断に基づく低侵襲性副腎部分切除. 第24回 臨床内分泌代謝 Up date 2014年11月28日、29日, 大宮ソニックシティ
- 24) 田村薫, 大村昌夫, 牧田幸三, 西本紘嗣郎, 中島薫, 上田絢美, 奈良枝里子, 三木郁, 松澤陽子, 斎藤淳, 西川哲男. APAとAPCC共存KCNJ5陽性原発性アルドステロン症. 第24回 臨床内分泌代謝 Up date 2014年11月28日、29日, 大宮ソニックシティ

H. 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

KCNJ5遺伝子変異を有する微小アルドステロン産生腺腫の臨床像

分担研究者 武田 仁勇（金沢大学医薬保健研究域医学系臓器機能制御学（内分泌代謝内科））
研究協力者 米田 隆（同上）
研究協力者 米谷 充弘（同上）
研究協力者 笹野 公伸（東北大学大学院病理診断学分野）

【緒言】

日本においてはアルドステロン産生腺腫(APA)におけるKCNJ5遺伝子変異が¹⁾高率に報告され、遺伝子変異の有無による臨床的差異も指摘されている。我々は微小(micro)APAがmacroAPAに比して臨床的重症度に差がないことを報告した¹⁾。microAPAにおけるKCNJ5の遺伝子変異に関する報告は少なく、その臨床像も明らかではない。

【研究方法】

内分泌学会の指針により診断した原発性アルドステロン症(PA)に対し、CT及び副腎静脈サンプリングにて部位診断し、CYP11B1, B2, CYP17の抗体染色を含め組織学的にAPAと診断された24例（microAPA 9例(男4例), macroAPA 15例(男8例)）を対象とした。患者白血球及び腫瘍組織からDNAを抽出し、direct sequence法によりKCNJ5遺伝子の解析を行った。

【結果】

microAPAでは78%にKCNJ5の遺伝子変異が存在し、macroAPAでは87%であった。表1にmacroAPAの臨床データを、表2にmicroAPAの臨床データを示す。変異を有するmicroAPAとmacroAPAの臨床的検討では、血清カリウム値がmicroAPA(平均4.0mEq/L), macroAPA(平均3.2mEq/L)とmacroAPAで有意に低値であった($p < 0.05$)。年齢、血漿アルドステロン濃度、血漿レニン

活性、収縮期及び拡張期血圧には差を認めなかった(表3)。

【考案】

APAにおけるKCNJ5の遺伝子変異は欧米では4割程度の頻度であるが、日本では6割～8割と報告されている²⁾。我々の成績でもmacroAPAにおいて87%の頻度で遺伝子変異が見出された。またmicroAPAでも78%と高率に変異が存在していた。microAPAの成因に関しては不明な点も多いが、少なくともKCNJ5の遺伝子異常を有するものに関しては同一である可能性がある。aldosterone-producing cell cluster(APCC)との関連に関しては今後遺伝子学的にも検討が必要である。

APAにおける腺腫径と臨床症状の関係に関して、腫瘍径が増大すると、高血圧や低カリウム血症が重症化するという報告もあるが、否定的な報告も多い³⁾。microAPAとmacroAPAでは血圧の程度や低カリウム