

血症の存在など、差がなかったと報告されている。遺伝子変異を有するmacroAPAとmicroAPAでの臨床的差異に関する検討では、血圧やホルモンレベルでは差を認めなかったがmacroAPAで血清カリウム値が有意に低値であった。microadenomaのアルドステロン産生に関してOnoら⁴⁾はアルドステロン合成酵素活性との関連を報告しているが、その調節機構も含めさらなる検討が必要である。

【結語】

microAPAにおいてもKCNJ5の遺伝子異常がmacroAPA同様に高率に存在していた。単一遺伝子異常によるmacroAPAとmicroAPAの臨床像では低カリウム血症以外は差をみられなかった。microAPAの成因に関しては遺伝子学的検討も含め網羅的な検索が必要である。

文献

- 1) Karashima S, Takeda Y, et al. Clinical characteristics of primary hyperaldosteronism due to adrenal microadenoma. *Steroids* 76:1363-1366, 2011,
- 2) Mulatero P, et al. Role of KCNJ5 in familial and sporadic primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol* 9; 104-112, 2015
- 3) Borm-Frontsberg et al. Tumor size of Conn' s adenoma and comorbidities. *Horm Metab Res* 41; 785-788, 2009.
- 4) Ono Y, et al. Different expression of 11b-hydroxylase and aldosterone synthase between aldosterone-producing microadenoma and macroadenoma. *Hypertension* 64; 438-444, 2014

表1. KCNJ5遺伝子変異を有するMacroAPAの臨床データ

Case no.	Sex	Age (y.o.)	BP (mmHg)	Serum K (mEq/L)	PAC (pg/mL)	PRA (ng/mL/h)	ARR	Tumor size (mm)	KCNJ5
1	F	29	214/140	2.0	320	0.2	1600	20	G151R
2	F	50	246/134	4.1	92	0.4	230	12	L168R
3	F	69	163/93	3.7	143	0.2	715	14	L168R
4	F	46	143/96	2.8	214	0.5	428	14	L168R
5	M	54	157/91	3.0	147	0.5	294	8	G151R
6	M	33	153/96	2.1	360	0.6	600	15	G151R
7	F	52	158/84	4.0	152	0.5	304	11	G151R
8	M	33	114/80	3.6	284	0.3	947	16	L168R
9	F	66	160/100	3.2	244	0.1	2440	14	G151R
10	M	63	126/74	2.8	389	0.3	1295	28	L168R
11	F	31	128/90	3.4	228	0.4	570	11	L168R
12	M	52	131/75	4.4	179	0.3	597	8	G151R
13	F	46	112/78	4.1	86	0.3	287	23	negative
14	M	46	131/86	2.3	1670	0.2	8350	15	negative
15	M	68	141/89	2.0	1630	0.1	304	28	G151R

表2. KCNJ5遺伝子変異を有するMicroAPAの臨床データ

Case no.	Sex	Age (y)	BP (mmHg)	s-K (mEq/L)	PAC (pg/mL)	PRA (ng/mL/h)	ARR	Tumor size (mm)	KCNJ5
1-(1)	F	27	158/98	2.8	300	0.5	600	6	T158A
1-(2)								4	negative
1-(3)								3	G151R
1-(4)								4	T158A
2-(1)	M	50	172/86	3.1	103	0.5	206	5	negative
2-(2)								5	negative
3	M	48	148/90	4.3	176	0.5	352	3	G151R & L168R
4	F	59	186/98	4.5	143	0.1	1430	4	L168R
5	F	61	167/110	4.4	165	0.4	413	4	L168R
6-(1)	F	71	133/63	4.0	75	0.2	375	6	L168R
6-(2)								6	negative
7	F	54	154/90	4.0	101	0.3	337	3	L168R
8	F	58	149/92	3.8	191	0.1	1910	2	G151R
9	M	41	180/110	3.8	149	0.3	497	5	negative

表3. KCNJ5遺伝子変異を有するmacroAPAとmicroAPAの臨床的差異

	Micro-APA	Macro-APA	
Case	7	13	
Sex(M/F)	2/5	7/6	
Age	54±14	50±15	p=0.52
BPs (mmHg)	156±17	156±37	p=1.00
BPd (mmHg)	92±14	96±20	p=0.62
PAC (pg/mL)	164±73	259±141	p=0.06
PRA (ng/mL/h)	0.3±0.2	0.3±0.2	p=0.60
ARR	774±634	1093±1036	p=0.40
Serum K (mEq/L)	4.0±0.6	3.2±0.8	p<0.05

原発性アルドステロン症におけるアルドステロン概日リズムについての検討

研究分担者 曾根 正勝 京都大学大学院医学研究科 糖尿病内分泌栄養内科 講師

【研究要旨】

原発性アルドステロン症（PA）の血中アルドステロン濃度はACTHに依存して日内変動するとされているが、詳細に検討した論文は少ない。本研究では、PAの血中アルドステロン濃度の内因性ACTHに対する依存性と概日リズムの関連について検討した。PA疑いで受診した73例の患者について、非PA群、アルドステロン産生腺腫（APA）群、特発性アルドステロン症（IHA）群の3群に分け、早朝、深夜、1mgデキサメタゾン抑制後の血中アルドステロン濃度とその変化率について検討した。早朝から深夜への血中アルドステロン濃度の変化率を比較すると、非PA群は深夜で早朝の72%、IHA群では73%、APA群では70%と、全群で日内変動を認め3群間で差を認めなかった。一方、1mgデキサメタゾン抑制試験後の血中アルドステロン濃度は、非PA群では前値の87%、IHA群では76%、APA群では49%への低下を認め、APA群で他群に比べ有意に低下率が高かった。アルドステロンの内因性ACTHに対する依存性はAPA群でIHA群に比べ有意に高いにもかかわらず、その日内変動には差がないという結果から、ACTH以外にもアルドステロン概日リズム制御因子が存在し、その働きがIHAとAPAでは異なる可能性が示唆された（Endocr Connect. 2014）。

A. 研究目的

原発性アルドステロン症の血中アルドステロン濃度についてはACTHに依存して日内変動するとされているが、臨床的に詳細に検討した論文は少ない。我々は、以前に、本厚生労働省難治性疾患克服研究事業において、アルドステロン産生腺腫(aldosterone-producing adenoma : APA)と特発性アルドステロン症(idiopathic hyperaldosteronism: IHA)ではACTH刺激に対するアルドステロンの反応性が異なり、ACTH負荷試験がAPAとIHAの鑑別に有用であることを報告した（J Clin Endocrinol Metab. Sep;96(9):2771-8. 2011）。そこで、本研究では、原発性アルドステロン症を、アルドステロン産生

腺腫(aldosterone-producing adenoma: APA)と特発性アルドステロン症(idiopathic hyperaldosteronism: IHA)に分け、サブタイプ毎に血中アルドステロン濃度の内因性ACTHに対する依存性とその概日リズムとの関連について検討した。

B. 研究方法

PA疑いで当院を受診した73例の患者を、カプトプリル負荷試験にて非PA群とPA群に分け、さらにPA群を副腎静脈サンプリングによりアルドステロン産生腺腫（APA）群と特発性アルドステロン症（IHA）群に分け、それら3群において、それぞれ早朝（9:00）、深夜（23:00）、1mgデキサメタゾン抑制後の血中

アルドステロン濃度とその変化率について検討した。

(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 (E859)。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

デキサメタゾン抑制試験後の血中アルドステロン濃度は、非PA群では前値の87%、IHA群では前値の76%、APA群では前値の49%への低下を認め、APA群で他群に比べ有意に低下率が高かった (図1)。この結果から、内因性ACTHに対するアルドステロンの依存性はAPA群でIHA群・非PA群に比べに比べ高いと考えられた。しかし、早朝から深夜への血中アルドステロン濃度の変化率を比較すると、非PA群は深夜で早朝の72%、IHA群では73%、APA群では70%と、アルドステロンの日内変動については3群間で差を認めなかった (図2)。

D. 考察

我々は、以前の検討でACTH刺激試験でのアルドステロンの反応性がAPAでIHAや非PAより高かったことから、APAではIHAや非PAに比べアルドステロンの日内変動が大きいのではないかと予測し本研究を開始した。しかし、結果は予想に反して、アルドステロンの日内変動にAPA群・IHA群・非PA群で差を認めなかった。しかし、1mgデキサメタゾン抑制試験で内因性ACTHに対するアルドステロンの依存性を検討すると、APA群では他群に比べ抑制率が高く、ACTH依存性はAPA群で他群に比べ高いと考えられた。IHA・非PAで

はACTHの依存性に比して日内変動幅が大きく (図3)、IHAや本態性高血圧ではACTH以外にも概日リズムを促す因子が関与していることが示唆された。

ヒトのステロイド合成酵素である 3β HSDには、ヒトではHSD3B1, HSD3B2という異なったアイソフォームがある。近年のマウスでの検討で、ヒトのHSD3B1に当たるHsd3b6の発現が時計遺伝子であるCryptochromeにより概日的に調節されていると報告されている (Nature Medicine. 16 67-74, 2010)。ヒトではHSD3B1はアルドステロン合成を行う球状層で発現が認められるのに対し、HSD3B2は主にコルチゾールを産生する束状層で発現が認められる。最近、APAの腫瘍内ではHSD3B1ではなく主にHSD3B2が発現しているのに対し、IHAではHSD3B1の発現が強いと報告されており (J Clin Endocrinol Metab. 99 E257-E262, 2014)、Cryptochromeなどの時計遺伝子に対するステロイド合成酵素の反応が、IHAでのACTH依存性を越えた概日リズムに影響を及ぼしている可能性が示唆される。

E. 結論

アルドステロン分泌の内因性ACTHに対する依存性はAPA群でIHA群に比べ有意に高いにもかかわらず、アルドステロンの日内変動には両者で差がなかった。このことから、ACTH以外にもアルドステロン概日リズム制御因子が存在し、その働きがIHAとAPAでは異なる可能性が示唆された。(Endocr Connect. Dec;3(4):173-9, 2014)

G. 研究発表

1. 論文発表

Sonoyama T, Sone M(corresponding

author), Tamura N, Honda K, Taura D, Kojima K, Fukuda Y, Kanamoto N, Miura M, Yasoda A, Arai H, Itoh H, Nakao K. Role of endogenous ACTH on circadian aldosterone rhythm in patients with primary aldosteronism. Endocr Connect. 2014 Dec;3(4):173-9.

2. 学会発表

福田賢英、曾根正勝、他

「副腎静脈サンプリングにおけるACTH負荷前後のデータの比較検討」

第87回日本内分泌学会学術総会 福岡、日本、2014年4月24日

本田恭子、曾根正勝、他

「ヒトiPS細胞のステロイド産生細胞分化系におけるケミカルスクリーニング」

第87回日本内分泌学会学術総会 福岡、日本、2014年4月25日

本田恭子、曾根正勝、他

「原発性アルドステロン症患者の片側副腎摘除術後の副腎予備能の評価」

第87回日本内分泌学会学術総会 福岡、日本、2014年4月26日

図1 1mg デキサメタゾン抑制試験による血中アルドステロン濃度の変化率

図2 早朝から深夜にかけての血中アルドステロン濃度の変化率

図1

図2

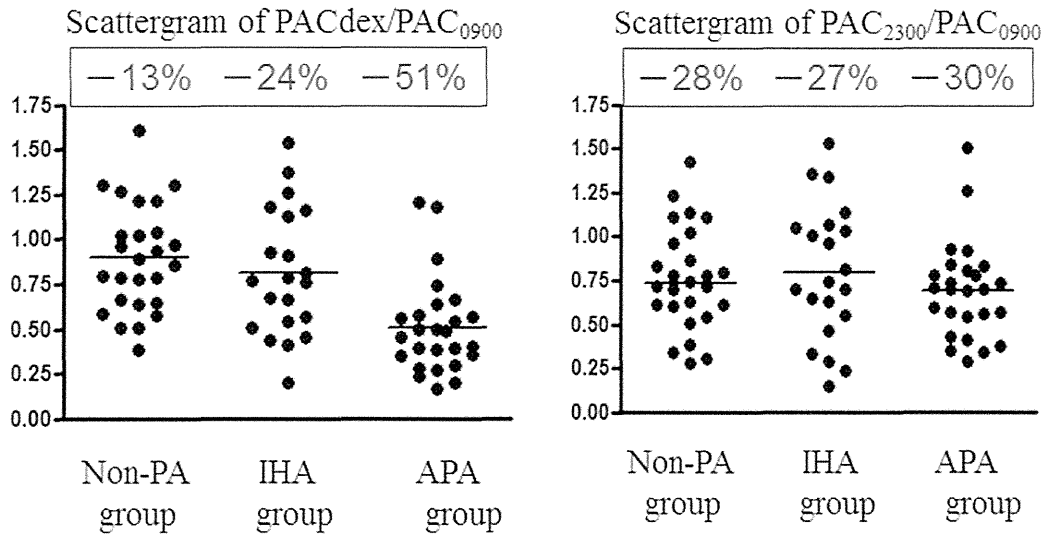
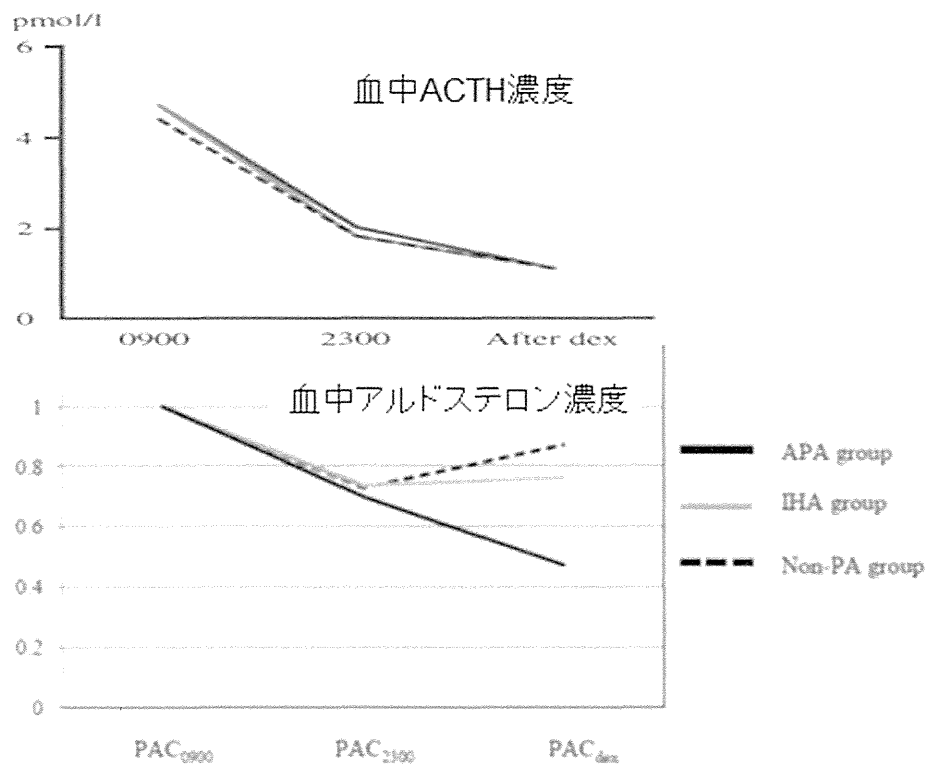


図3 早朝、深夜、デキサメタゾン抑制後の ACTH とアルドステロンの変化の比較



“新生児アルドステロン分泌不全診断基準作成に関する 臨床的検討： 生後1週アルドステロン分泌への在胎週数の影響”

分担研究者

慶應義塾大学医学部 小児科 長谷川奉延

研究協力者

慶應義塾大学病院 中央臨床検査部 本間 桂子

LSIメディエンス株式会社 小山 雄平

【研究要旨】

【目的】 在胎週数別生後1週尿アルドステロン代謝物基準範囲設定。【方法】 内分泌学的に異常のない在胎25-41週新生児の生後1週の随時尿 2944件。尿ステロイドプロファイル-ガスクロマトグラフ質量分析法により、随時尿のtetrahydroaldosterone(THAld)、aldosterone(Ald)を測定(mg/g creatinine)。1) 在胎週数別にTHAld、Ald中央値を求め、Kruskal-Wallis多重比較 ($p < 0.05$)を行った。2) 在胎23-36週新生児について、LCMSMSによる生後4日血中Aldと生後4日尿中THAld または尿中Aldとの相関を在胎週数別に求めた。【成績・考察】 1) THAld：生後1週中央値は、在胎37週以前0.05-0.11で横ばい（25-37週中央値0.06）、在胎38週以降有意に増加し、在胎41週に0.26になった。Aldもほぼ同様の成績であった。生後1週尿アルドステロン代謝は、正期産児においては在胎週数別に、早産児においては、在胎25-36週共通の参照値を呈示することを提案する。2) 在胎28週以降 尿中THAldは血中Aldと有意に相関した。在胎28-36週において、尿THAldによりAld分泌能をある程度推測可能と考える。【結論】 新生児アルドステロン分泌不全診断基準作成の第1段階として、生後1週尿アルドステロン代謝物参照値を、早産児は25-36週共通、正期産児は週別に設定した。

【背景】

尿アルドステロン代謝物を指標とした新生児アルドステロン分泌不全診断基準における、在胎週数の影響は不明である。2007年、我々は早産児26-36週群と正期産児37-40週群の生後1週尿中アルドステロン代謝物を比較し、早産児は正期産児より有意に低値と報告した（図1）。今回、さらに詳細な在胎週数別検討を行った。

【目的】

在胎週数別生後1週尿アルドステロン代謝物基準範囲設定。

【対象】

1) 2009年-2013年4月までに慶應病院で出生し、保護者の同意を得られた、在胎25-41週 生後3-5日に尿を採取した新

生児2080例。除外疾患：心内奇形，呼吸疾患，内分泌疾患，染色体異常，血液疾患，奇形症候群，重度感染症，脳症。図2，3に在胎週数別症例数、出生体重の分布を示す。

- 2) 同 在胎23-36週 生後4日に採血、採尿した内分泌学的に異常のない早産児68例（23-27週15例、28-30週18例、31-33週20例、34-36週15例）。

(注1) 採血：午前。採尿：前夜～早朝バッグ尿。

(注2) 在胎30週以下：動脈管開存のため出生から採血までにインドメタシン投与した例を含む。

【方法】

- 1) 対象1)について、随時尿中 $3\alpha, 5\beta$ -tetrahydroaldosterone (以下THAld) およびaldosterone (以下Ald)を、尿ステロイドプロフィルGCMS法により測定。在胎週数別中央値についてKruskal-Wallis多重比較、Steel-Dwass多重比較により有意差検定($p < 0.05$)を行った。
- 2) 対象2)について血中Aldを血中ステロイドプロフィルLCMSMS法(あすか製薬メディカル)により測定、尿中Ald代謝物を尿ステロイドプロフィルGCMS法により測定。在胎週数別に4群(23-27週、28-30週、31-33週、34-36週)に分け、血中ステロイドと尿中ステロイドの相関を検討した。

【結果】

- 1) 図4に生後1週の尿中THAldの在胎週数別分布(横軸在胎週数、縦軸mg/g creatinine対数表示)(中央値●、2.5-97.5%ile縦棒)を示す。

Kruskal-Wallis多重比較により25-41週の群間に有意差があることを確認した。Steel-Dwass多重比較により、38週以降有意に増加することを確認した。すなわち、すべての群同士で比較し、37週以下は互いに有意差なし、38-41週ではアスタリスクで示す 37 週以下の群と有意差を認めた。

- 2) 図5に生後1週の尿中Aldの在胎週数別分布(横軸在胎週数、縦軸mg/g creatinine対数表示)(中央値●、2.5-97.5%ile縦棒)を示す。尿Aldについても、THAldと同様の成績であった。
- 3) 図6に生後4日の血中Aldと尿中THAldの相関を在胎週数別4群について示す。在胎28-30週、31-33週、34-36週において有意な相関を認めた。
- 4) 図7に生後4日の血中Aldと尿中Aldの相関を在胎週数別4群について示す。在胎28-30週においてのみ有意な相関を認めた。
- 5) 表1に生後1週尿THAld、尿Aldの参照値を在胎週数別に示す。

【考察】

- 1) 在胎週数別分布のまとめ：生後1週尿中Ald、THAldは、在胎25-37週 ほぼ同レベル、在胎38週以降有意に増加したことから、正期産児においては在胎週数別の参照値設定が望ましいと考える。また、早産児においては、37週以下に互いに有意差を認めなかったことから、在胎25-36週共通の参照値を呈示することを提案する。
- 2) 血中Ald尿中Ald代謝物相関：在胎28週以降の尿中THAldは血中Aldと有意に相関した。すなわち尿中THAldから血中Ald

をある程度推測可能なことが示唆された。

一方、在胎週数や代謝物の種類によっては血中尿中相関不良を認めた。

その原因には複数の因子が想定される。

①時間差：尿は数時間の分泌平均なので、一過性の変動を検出できない。

②肝代謝機能の未熟性：新生児早期はテトラヒドロ型への肝代謝酵素活性は低く、THAldとして排泄される割合が少ない可能性がある。

③GCMS感度特異性：Ald代謝物は非常に低濃度なため、測定精度はGCMSの性能に依存する。

④Ald, THAld以外の尿Ald代謝物の存在：本検査で測定しているAld, THAld以外に、新生児肝に強く発現している 20α -あるいは 20β 還元酵素や、 6β -あるいは 6α -水酸化酵素による代謝物として排泄されている可能性を否定できない。

6) 今後の課題：より高い感度を有する新しいGCMS機種を用い、生後1週およびそれ以降の尿中aldosterone代謝物について在胎週数を考慮した参照値を設定する予定である。

【結語】

新生児アルドステロン分泌不全診断基準作成の第1段階として、生後1週尿アルドステロン代謝物参照値を、早産児は28-36週共通、正期産児は週別に設定した。

【参考文献】

- 1) Homma K, Hasegawa T, Masumoto M, Takeshita E, Watanabe K, Chiba H, Kurosawa T, Takahashi T, Matsuo

T. Reference Values for Urinary Steroids in Japanese Newborn Infants: Gas Chromatography / Mass Spectrometry in Selected Ion Monitoring. Endocrine Journal 2003; 50: 783-792

【研究発表】

1. 論文発表

- 1) Yuhei Koyama, Keiko Homma, Tomonobu Hasegawa. Urinary steroid profiling : a powerful method for the diagnosis of abnormal steroidogenesis. Expert Rev. Endocrinol. Metab.9(3), 273-282 (2014)

2. 学会発表

- 1) 本間桂子, 猪瀬美帆子, 小山雄平, 三輪雅之, 池田一成, 清水長子, 上村知恵, 柴田綾子, 涌井昌俊, 村田満, 石井智弘, 長谷川奉延. 生後1週アルドステロン分泌への在胎週数の影響. 第22回ステロイドホルモン学会 2014.11.3 東京

図1 正期産児と早産児の尿中 THAld

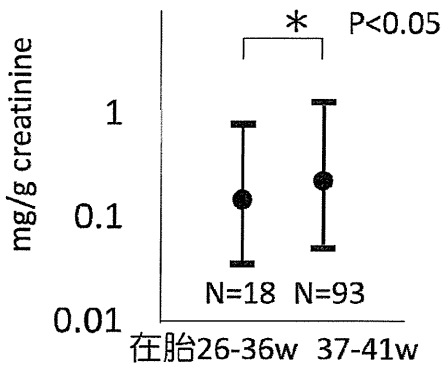


図2 在胎週数別症例数

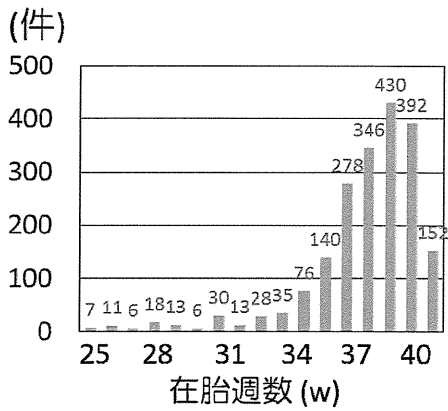


図3 在胎週数別出生体重
中央値および範囲(2.5-97.5パーセントイル)

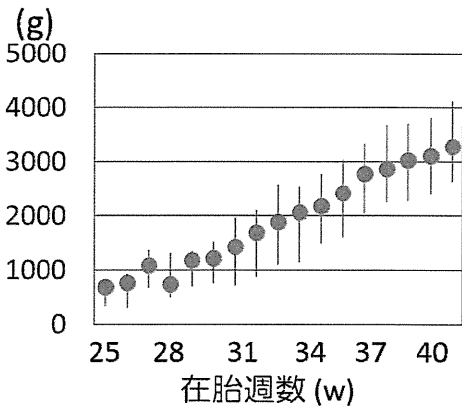


図4 尿中 THAld の在胎週数別分布

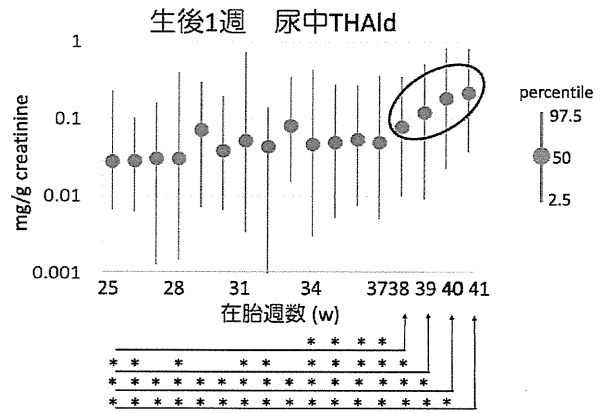


図5 尿中 Ald の在胎週数別分布

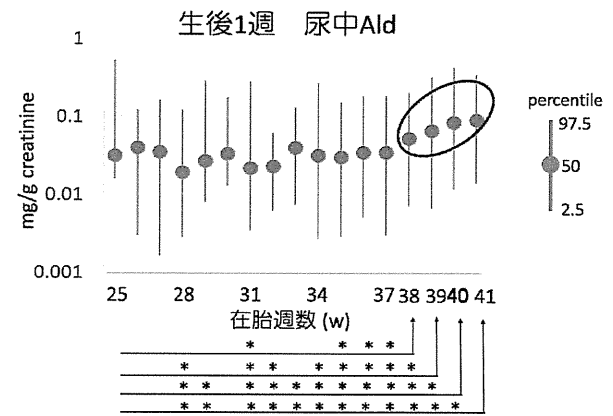


図6 血中 Ald vs 尿中 THAld の相関

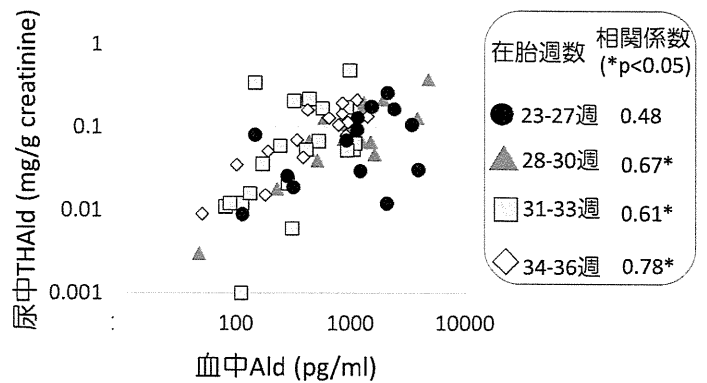


図 7 血中 Ald vs 尿中 Ald の相関

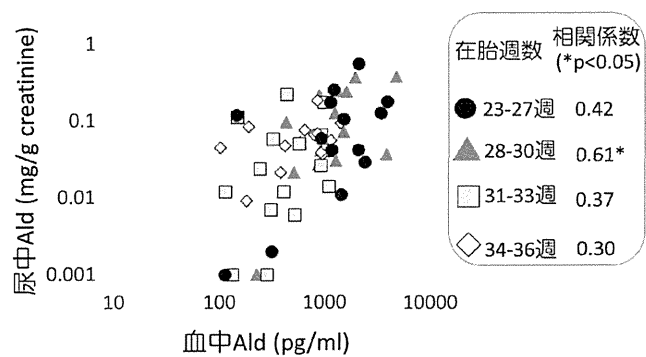


表 1 在胎週数別尿中 THAld、Ald 参照値

	THAld	Ald
25-36w	0.052 (0.003-0.366)	0.032 (0.003-0.188)
37w	0.050 (0.005-0.364)	0.035 (0.003-0.185)
38w	0.079 (0.010-0.351)	0.053 (0.007-0.204)
39w	0.123 (0.009-0.518)	0.066 (0.007-0.321)
40w	0.186 (0.023-0.824)	0.086 (0.012-0.428)
41w	0.217 (0.038-0.822)	0.092 (0.014-0.344)

(mg/g creatinine)

健常男性における血中コルチコステロイド分画の検討

研究分担者 宗 友厚（川崎医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科）
分担研究者 諏訪 哲也（岐阜大学 内分泌代謝病態学）
川地 慎一（岐阜大学 内分泌代謝病態学）
武田 純（岐阜大学 内分泌代謝病態学）
下田 将司（川崎医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科）
亀井 信二（川崎医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科）
加来 浩平（川崎医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科）
金藤 秀明（川崎医科大学 糖尿病・代謝・内分泌内科）

【研究要旨】

コルチゾール(F)は、視床下部－下垂体－副腎系の制御下に複数のステップを経て合成され、作用に際しては受容体前のコーチゾン(E)への局所代謝も重要な役割を果たす。本研究は交叉反応や測定誤差を克服できるLC-MS/MS法を用いて中間生成物を定量し、各ステロイド合成酵素活性とF～E間代謝状態を把握し、調節系との関係を総体的に解析することを目的とした。健常男性158例において、17-hydroxypregnenolone (17OHP5)・DHEA・progesterone (P4)・17-hydroxyprogesterone (17OHP4)・11-deoxy-F (S)・F・EをLC-MS/MS法により測定し、年齢やACTHとの関連を解析した。17OHP5及びDHEASは年齢と負に相関した。ACTHとは、DHEA<F<S<17OHP5の順に強く正に相関した。各ステロイド合成・代謝酵素活性をproduct/precursor比で判断すると、年齢は3 β HSD活性と正相関したが、17-hydroxylase活性・17,20-lyase活性とは有意な相関は見られず。ACTHとは、11 β -hydroxylase活性<3 β HSD活性<17,20-lyase活性の順に強く負に相関し、21-hydroxylase活性や11-oxoreductase活性は弱く正相関した。ACTHはより上流の中間生成物と強く相関し、酵素活性との負相関は生理的なfeedback機構の存在を示すが、巧妙な調節系の存在も推察される。

A. 研究目的

ヒトの生命維持に欠かせないコルチゾール(F)は、活性型グルココルチコイドとして糖質代謝を調節するのみならず、脂質・蛋白質・核酸といった基本物質の代謝や循環調節をも司る。その作用は余りにも広汎であるが、17 α ・11 β 水酸化酵素などを介した副腎皮質束状層での産生はフィードバック調節の代表で

ある視床下部－下垂体－副腎系により巧妙な調節を受けるほか、レセプター前段階におけるコーチゾン(E)との間の局所代謝も重要であり、F作用の解釈には各ステップでの調節を反映する指標が必要である。

液体クロマトグラフィータンデム型質量分析計(LC-MS/MS)は分離能の優れた液体クロマトグラフィと質量分析を組み合わせた

装置で従来のイムノアッセイ法では避ける事が出来なかった交叉反応や測定誤差の問題を克服し、精確で特異的かつ高感度の複数ステロイド同時測定が可能となった。本研究は、LC-MS/MS法を用いて中間生成物を定量することにより各ステロイド合成酵素の活性とF～E間代謝状態さらには調節系との関係を総合的に把握し解析することを目的とした。

B. 研究方法

人間ドックを受診した28～67歳(mean ± SD; 49.1 ± 7.3)の耐糖能が正常な健常男性158例で、17-hydroxypregnenolone (17OHP5)・DHEA・progesterone (P4)・17-hydroxyprogesterone (17OHP4)・11-deoxy-F (S)・F・EをLC-MS/MS法により測定(あすか製薬メディカル)し、年齢やACTHとの関連を解析した。

C. 研究結果

各血中ステロイド値(単位ng/ml)は、17OHP5 1.56 ± 0.91、DHEA 3.84 ± 1.61、P4 70.9 ± 21.4、17OHP4 1.09 ± 0.39、S 0.301 ± 0.175、F 118.8 ± 33.2、E 39.2 ± 16.0であり、

1. 年齢との関係(図1及び図2; 図中には参考迄に回帰直線を示す);

基礎値と年齢との間には、DHEA(相関係数 r ; -0.38) > 17OHP5 (-0.28)の順に正相関関係が見られた。Product/precursor比で見た酵素活性と年齢との関係については3 β HSD (0.19)に弱い正相関が示唆されたが、17-hydroxylase, 17, 20-lyase, 含め他に有意な相関は無かった。

2. ACTHとの関係(図3及び図4);

基礎値とACTHの間には、17OHP5 (0.45) > S (0.35) > F (0.32) > DHEA

(0.26)の順に正相関関係が見られた。Product/precursor比で見た酵素活性とACTHとの関係については、17, 20-lyase (-0.37) > 3 β HSD (-0.31) > 11 β -hydroxylase (-0.22)の順に負に相関し、21-hydroxylase活性(0.22)や11-oxoreductase活性(0.22)は弱いながら正に相関した。

D. 考察

年齢との関係については、DHEAが最も強く年齢と関連したが、前駆体である17OHP5も同様な負相関を示しており、より上流に年齢と副腎皮質ステロイド合成分泌に関する調節機構の存在が示唆される。束状層由来のコルチコステロイドに関しては、17OHP4を除き、より上流に位置する中間生成物の方がACTHと強く正相関した。Product/precursor比で判断すると17, 20-lyase, 3 β HSD, 11 β -hydroxylaseの順に強くACTHと負相関し、negative feedback機構が機能している。但し、21-hydroxylaseや11-oxoreductase活性との正相関など巧妙な調節機序が示唆される。

E. 結論

ACTHはより上流の中間生成物と強く相関し、酵素活性との負相関は生理的なfeedback機構の存在を示すが、巧妙な調節系の存在も推察される。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Mune T, Suwa T, Morita H, et al.: Longer HSD11B2 CA-repeat in impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. Endocrine J. 60(5): 671-

678, 2013.

- 2) Mune T, Morita H, Takada N, et al. : HSD11B2 CA-repeat and sodium balance. Hypertens Res. 36(7): 614-619, 2013.
- 3) 高井舞子, 亀井信二, 重本亮, 他 : 重症低血糖を繰り返した視床下部性下垂体機能低下症の1例 ACTH Related Peptides 25: 99-101, 2014.

2. 学会発表

- 1) 宗 友厚 : コルチゾールと糖・脂質代謝、第87回日本内分泌学会総会、福岡、2014年4月24日.
- 2) 宗 友厚、諏訪哲也、川地慎一、他 : 健常男性における血中ステロイド分画の検討、第22回日本ステロイドホルモン学会、東京、2014年11月3日.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1. 各ステロイド分画と年齢との相関;
健常者 - 1

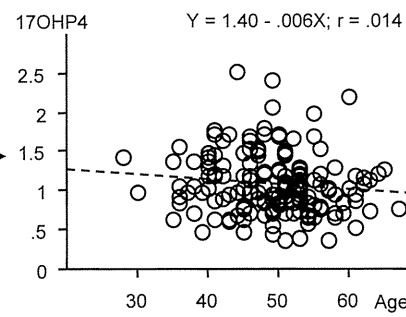
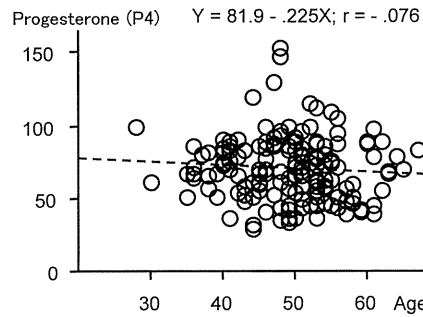
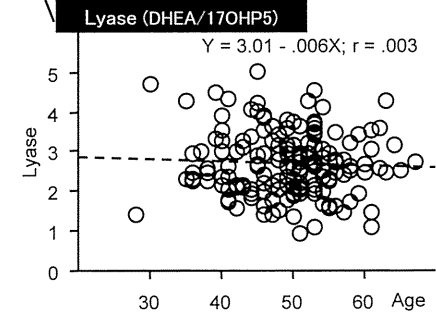
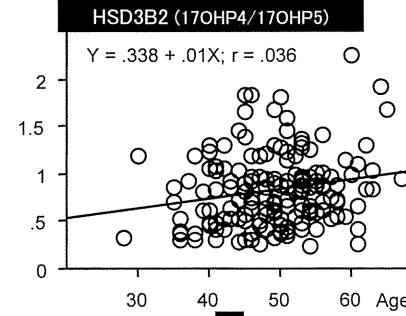
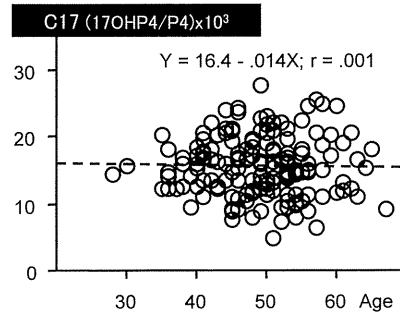
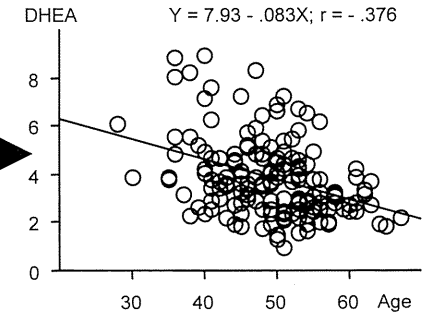
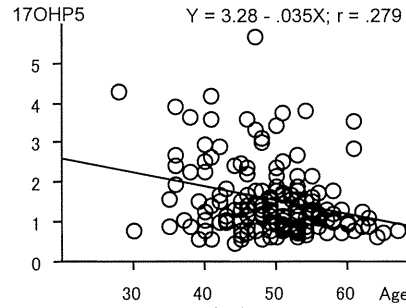


図2. 各ステロイド分画と年齢との相関;
健常者 - 2

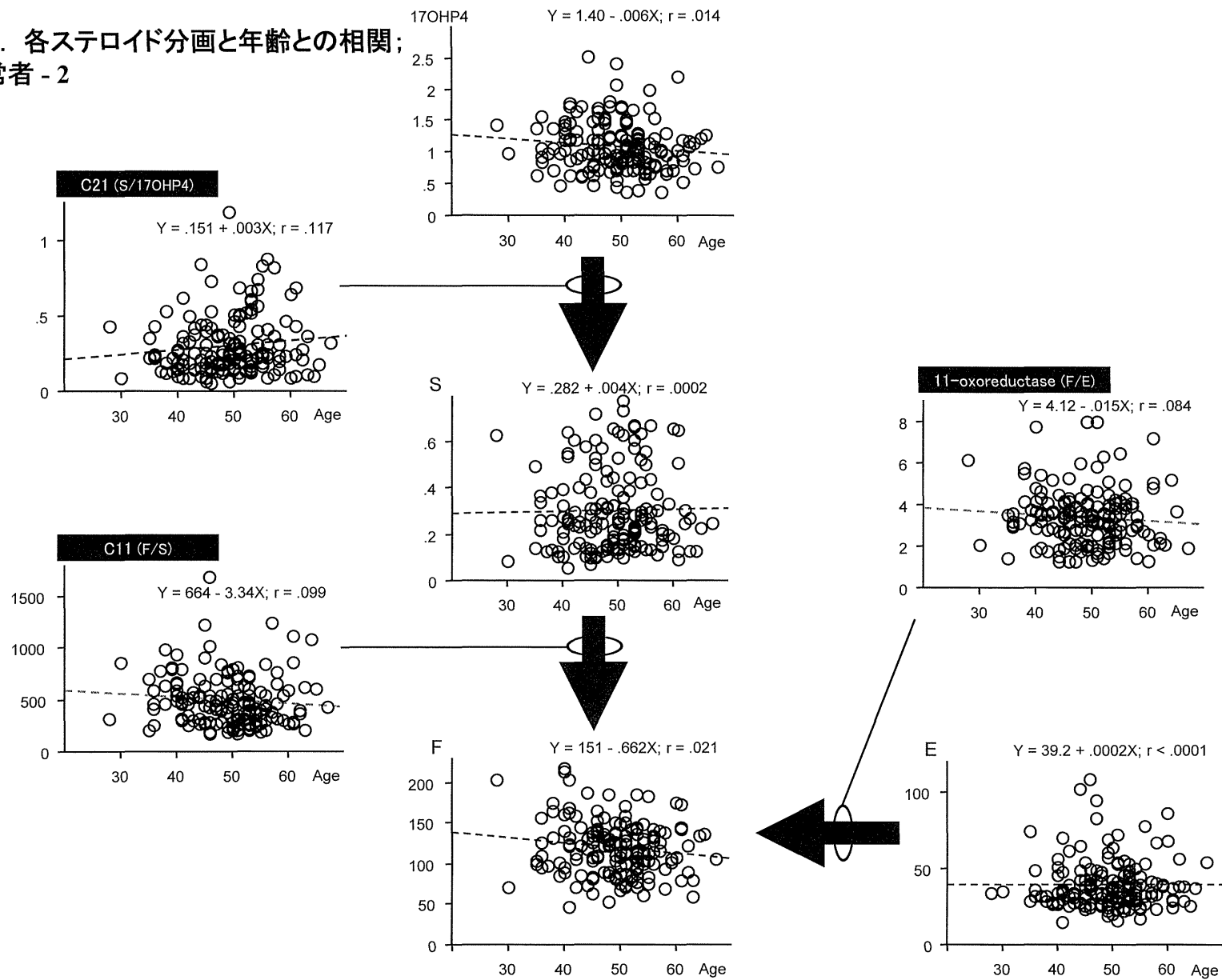
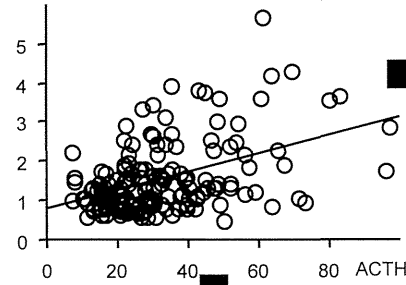


図3. 各ステロイド分画とACTHとの相関;
健常者 - 1

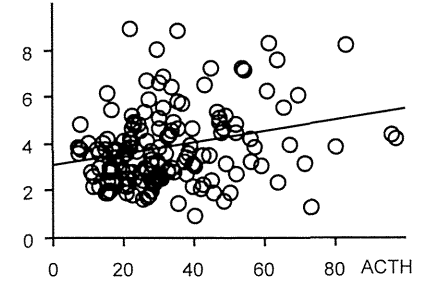
17OHP5

$$Y = .798 + .024X; r = .448$$



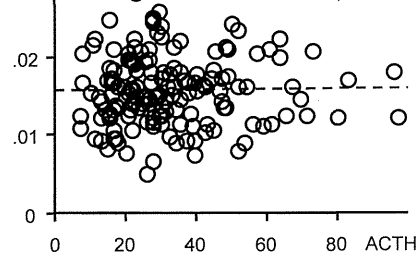
DHEA

$$Y = 3.064 + .024X; r = .258$$



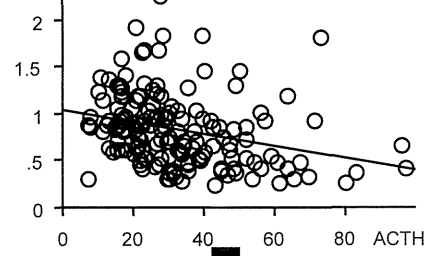
C17 (17OHP4/P4)

$$Y = 15.6 + .003X; r = .010$$



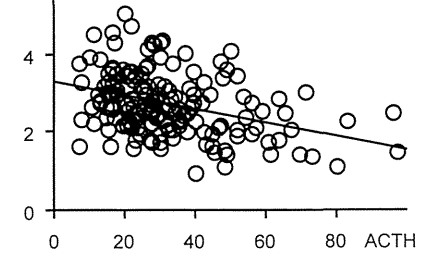
HSD3B2 (17OHP4/17OHP5)

$$Y = 1.05 - .007X; r = .296$$



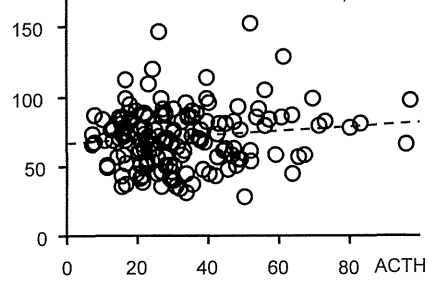
Lyase (DHEA/17OHP5)

$$Y = 3.29 - .017X; r = .371$$



Progesterone (P4)

$$Y = 65.9 + .154X; r = .125$$



17OHP4

$$Y = 1.02 + .002X; r = .086$$

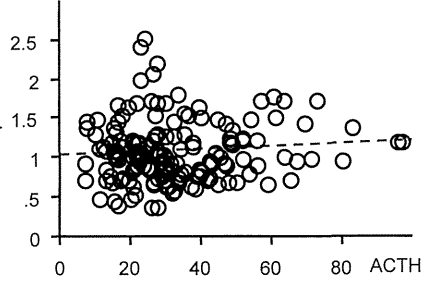
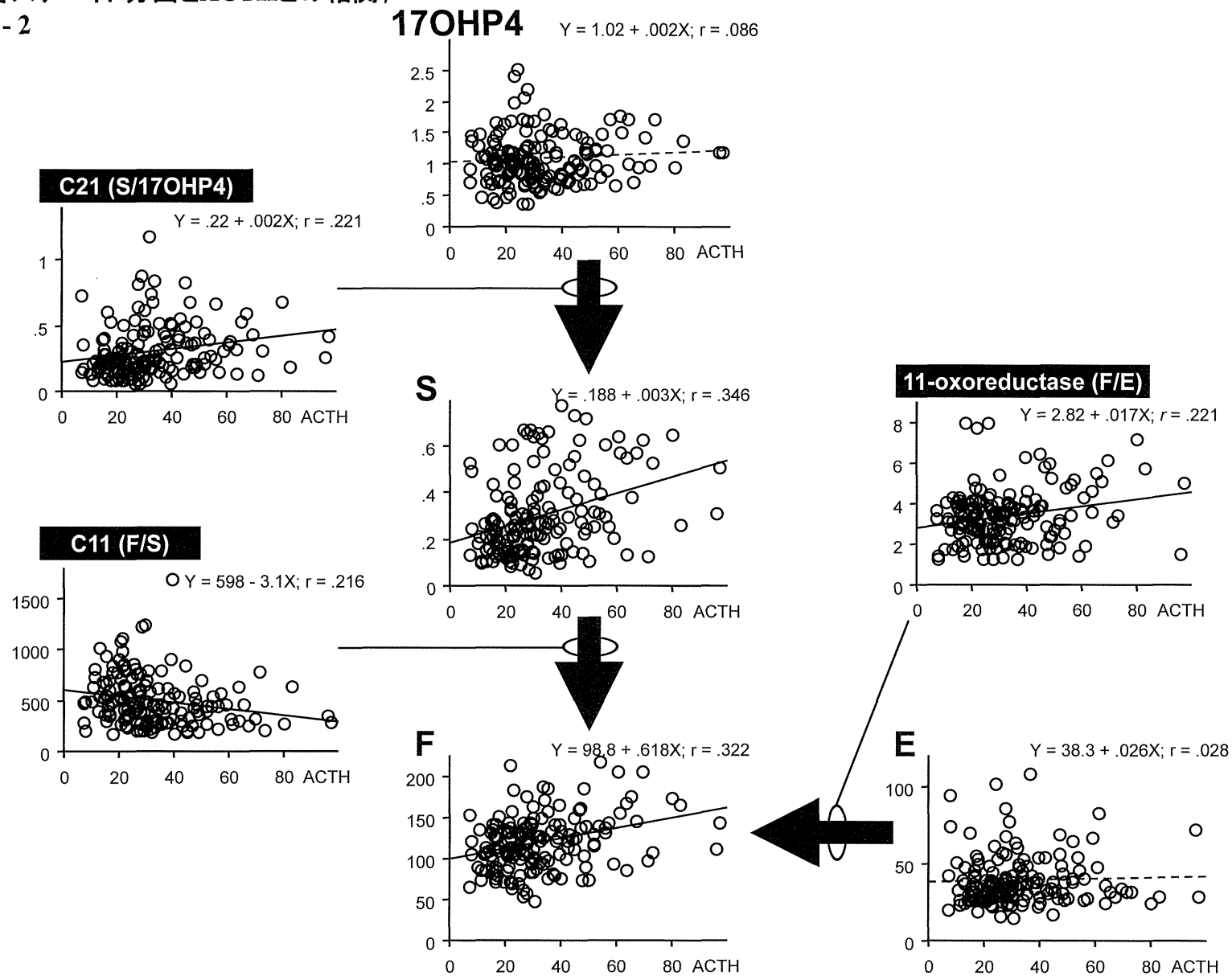


図4. 各ステロイド分画とACTHとの相関;
健常者 - 2



副腎性サブクリニカルクッシング症候群における 動脈硬化と骨代謝の関連

分担研究者 高柳涼一 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学

研究協力者 河手久弥 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学

【研究要旨】

副腎性サブクリニカルクッシング症候群(SCS)は、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの心血管イベントのリスク因子を高率に合併する。SCS患者の非侵襲的血管機能評価を行ったところ、動脈の硬さの指標であるbaPWVとCAVIが、非機能性副腎腫瘍患者と比較して高い傾向にあった。SCS患者において、baPWVおよびCAVIは、早朝血中コルチゾールおよび血清カルシウムと正の相関、骨代謝マーカーと負の相関を認めた。また、大動脈石灰化指数と、早朝コルチゾールおよび血清カルシウムが正の相関を認めた。以上の結果より、SCS患者におけるコルチゾール分泌過剰が、低骨代謝回転をもたらし、動脈硬化を促進することが示唆された。また、SCS患者において、早朝コルチゾール、骨代謝マーカー、血清カルシウムが、動脈硬化（血管石灰化）の予測因子になることが示唆された。

A. 研究目的

副腎性サブクリニカルクッシング症候群(SCS)患者は、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの心血管イベントのリスク因子を合併する頻度が高い。

このような慢性的なリスク因子への曝露に加えて、ホルモン自体の血管への直接作用が動脈硬化を進展させ、心血管イベントのリスクが高まることが知られている。心血管イベントの抑制には、ハイリスク患者への早期の積極的な治療介入が効果的であり、そのようなハイリスク患者の割り出しが重要になってくる。

我々は、SCS患者における心血管イベントのハイリスク症例を抽出するため、IMT、PWVおよびCAVI、ABIなどの非侵襲的な方法を用いて血管機能を評価した。

B. 研究方法

副腎腫瘍の精査目的で、九州大学病院内分泌代謝・糖尿病内科に入院した患者で、SCS患者21名、非機能性副腎腫瘍患者40名を対象として、頸動脈超音波検査（IMT(内膜中膜複合体厚)およびプラークの評価)、baPWVおよびCAVI（動脈の硬さを評価）、ABI（動脈の閉塞や狭窄を評価）などの非侵襲的な血管機能評価を行い、両群間で比較検討し、各種検査項目との相関について検討した。また、腹部単純CT画像より、大動脈石灰化指数を算出し、他の臨床データとの相関を調べた。

（倫理面への配慮）

本研究では、個人情報保護法を遵守し、症例は匿名化して、個人が特定される情報は取り扱わないものとした。

C. 研究結果

1. 当院にて入院精査した副腎性SCS群と非機能性腫瘍群の臨床データを比較検討したところ、年齢、血圧、耐糖能、脂質に関して有意差を認めなかった。非機能性腫瘍患者群で、肥満症例の割合がやや高かった。
2. SCS患者は、血管の硬さの指標であるbaPWVおよびCAVIが、非機能性副腎腫瘍患者と比較して高値を示した。
3. SCS患者において、baPWVと相関する因子を調べたところ、既知の関連因子である年齢や血圧に加えて、早朝空腹時のコルチゾール濃度が強い正の相関を示した（図1上段右）。baPWVを目的変数とした重回帰分析でも、早朝コルチゾール濃度のみが有意な相関を示した。また、SCS患者において、baPWVおよびCAVIの値は、骨吸収マーカーであるTRACP-5bおよび骨形成マーカーであるP1NPと有意な負の相関を認め、血清Ca濃度と有意な正の相関を示した（図1下段）。さらに早朝コルチゾール濃度と、骨形成マーカーであるP1NPは有意な負の相関を示した（図2）。
4. SCS患者において、腹部単純CT画像より大動脈石灰化指数を求め、他の臨床データとの関連を調べたところ、baPWVおよび血清Ca濃度と有意な正の相関を認めた。また、早朝血清コルチゾール濃度とも正の相関を示した（図3）。

D. 考察

SCS患者では、baPWVおよびCAVIが、非機能性副腎腫瘍患者と比較して高値を示し、早朝血中コルチゾール値と正の相関、骨代謝マーカーと負の相関を認めた。

非機能性副腎腫瘍患者との比較で、年齢、血圧、脂質、耐糖能などに差がないことから、SCS患者で認められた動脈硬化に関しては、コルチゾールの自律分泌の関与が示唆される。コルチゾールによる骨形成低下や、osteoprotegerin (OPG) を介する骨吸収低下が、低骨代謝回転（骨代謝マーカー低値）に関与している可能性がある。低骨代謝回転は、Ca緩衝能の低下につながり、血中Caが増加して、血管の石灰化に至るものと推測される（図4）。また、SCS患者における生活習慣病や、コルチゾールの血管への直接あるいは間接作用も、血管の石灰化や血管内皮障害を引き起こし、動脈スティフネスの増大につながる可能性がある。

E. 結論

1. SCS患者では、コルチゾール自律分泌に伴う骨代謝回転の低下が、動脈スティフネスの増大に関与していることが示唆された。
2. 早朝コルチゾール高値、低骨代謝回転、血清Ca高値などが、SCS患者における動脈硬化進展の指標となる可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Natsuaki C, Inoguchi T, Maeda Y, Yamada T, Sasaki S, Sonoda N, Shimabukuro M, Nawata H, Takayanagi R. Association of borderline ankle-brachial index with mortality and the incidence