

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班

平成26年度研究報告会

研究代表者 柳瀬 敏彦

日 時：平成26年11月20日（木）09:00～16:20
(受付08:30～)

場 所：神奈川県横浜市港北区小机町3211

独立行政法人労働者健康福祉機構

横浜労災病院 管理棟地下一階 地下大会議室

会場案内図



独立行政法人労働者健康福祉機構
横浜労災病院
管理棟地下一階 地下大会議室

〒222-0036 神奈川県横浜市港北区小机町3211
TEL：045-474-8111(代表)

- JR東海道新幹線／横浜線新横浜駅より徒歩10分
- 市営地下鉄新横浜駅より徒歩7分
- 新横浜駅 バス5番乗り場から市営バス仲町台駅行き、横浜労災病院下車

発表者の方へ

- 1 演題につき、原則、発表時間 9 分、討論時間 4 分です(演題によって若干、長短あります)。
- 時間厳守での進行にご協力下さい。
- 必ずご自分のコンピュータをご持参下さい。
- 尚、PC プロジェクターとの接続はミニD-s u b 1 5 ピンのみです。
- アダプターが必要な場合 (特に Mac の場合) には必ずご自分でご用意下さい。
- 演者の方は発表前に接続を済ませ、すぐに発表に移れるようご準備をお願いいたします。

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班

事務局連絡先

〒814-0180 福岡市城南区七隈 7 丁目 45 番 1 号

福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科

三小田玲子 (秘書)

TEL : 092-801-1011 内線 3645

FAX : 092-865-5163

E-mail : reikos@fukuoka-u.ac.jp

プログラム

開会の挨拶 (09:00-9:05)

研究代表者：柳瀬 敏彦 (福岡大学医学部)

午前の部 1. (09:05-12:20)

座長：西川哲男、武田仁勇

1. 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採血による局在診断の検討 (09:05-9:18)

○大村昌夫、西川哲男

横浜労災病院 内分泌・糖尿病センター

2. 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 (09:18-09:31)

○米谷充弘、米田 隆、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)

3. 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 (09:31-09:44)

○曾根正勝 1)、園山拓洋 2)、中尾一和 2)、稲垣暢也 1)

1) 京都大学医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科

2) 京都大学医学研究科 メディカルイノベーションセンター

4. 原発性アルドステロン症の診療に関するコンセンサスステートメント作成 (9:44-10:02)

○¹成瀬光栄、²一城貴政、³板垣英二、⁴大月道夫、⁵大村昌夫、⁶沖 隆、⁷方波見卓行、⁸神出 計、⁹佐藤文俊、¹⁰相馬正義、¹¹曾根正勝、¹²高橋克敏、¹³武田仁勇、¹⁴田中知明、¹⁵田辺晶代、¹⁶橋本重厚、¹⁷吉本貴宣、¹⁸米田 隆、¹⁹和田典男、²⁰柴田洋孝、²¹柳瀬敏彦、⁵西川哲男、

¹京都医療センター、²済生会横浜市東部病院、³杏林大学、⁴大阪大学、⁵横浜労災病院、⁶浜松医科大学、⁷聖マリアンナ医科大学、⁸大阪大学、⁹東北大学、¹⁰日本大学、¹¹京都大学、¹²東京大学、¹³金沢大学、¹⁴千葉大学、¹⁵東京女子医科大学、¹⁶福島県立医科大学、¹⁷東京医科歯科大学、¹⁸金沢大学、¹⁹市立札幌病院、²⁰大分大学、²¹福岡大学、日本内分泌学会臨床重要課題原発性アルドステロン症検討委員会

5. 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 (10:02-10:15)

○本間桂子¹⁾、小山雄平²⁾、長谷川奉延³⁾

1) 慶應義塾大学病院中央臨床検査部、2) LSI メディエンス株式会社、3) 慶應義塾大学医学部小児科

6. 健常男性における血中コルチコステロイド分画の検討 (10:15-10:28)

○宗 友厚、*諏訪哲也、*川地慎一、*武田 純、下田将司、亀井信二、加来浩平、金藤秀明

川崎医科大学 糖尿病代謝内分泌内科、*岐阜大学 内分泌代謝病態学

～ 休 憩 ～

午前の部 2. (10:40-12:25)

座長：柳瀬敏彦、成瀬光栄

7. 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性 (10:40-10:53)

○河手久弥、武市幸奈、野村政壽、高柳涼一

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学

8. 副腎性 subclinical Cushing 症候群診断における 0.5mg デキサメタゾン抑制試験および 21 時血中コルチゾールの適用可能性の検討 (10:53-11:06)

○田邊真紀人¹⁾、明比祐子¹⁾、村瀬邦崇¹⁾、永石綾子¹⁾、野見山 崇¹⁾、河手久弥²⁾、野村政壽²⁾、高柳涼一²⁾、柳瀬敏彦¹⁾

1) 福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科、2) 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科

9. 副腎偶発腫長期予後調査追加報告 (11:06-11:25)

○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

10. 副腎皮質癌における Ki67 標識率の解析：eye ball versus image analysis (11:25-11:38)

○山崎有人¹⁾、中村保宏¹⁾、佐藤文俊²⁾、緑川早苗³⁾、沖隆⁴⁾、馬場聡⁵⁾、荒井陽一⁶⁾、笹野公伸¹⁾

1) 東北大学医学部医学系研究科病理診断学分野

2) 東北大学病院腎高血圧内分泌科

3) 福島県立医科大学放射線健康管理学講座

4) 浜松医科大学地域家庭医療学

5) 浜松医科大学付属病院病理部

6) 東北大学大学院医学系研究科泌尿器科学分野

11. 褐色細胞腫の診断基準と診療指針の改訂 (11:38-11:55)

○¹⁾成瀬光栄、²⁾柴田洋孝、³⁾橋本重厚、⁴⁾松田公志、⁵⁾木村伯子、⁶⁾竹越一博、¹⁾立木美香、⁷⁾絹谷清剛、⁸⁾田辺晶代、⁹⁾高橋克敏、¹⁾難波多挙、¹⁰⁾方波見卓行、日本内分泌学会臨床重要課題褐色細胞腫検討委員会委員

¹⁾国立病院機構京都医療センター、²⁾大分大学、³⁾福島県立医大、⁴⁾関西医大、⁵⁾国立病院機構函館病院、⁶⁾筑波大学、⁷⁾金沢大学、⁸⁾東京女子医科大学、⁹⁾東京大学、¹⁰⁾聖マリアンナ医大

12. 褐色細胞腫の診断基準、診療指針、重症度分類に関する討議 (11:55-12:25)

昼 食 (12:25~13:20)

午後の部 13 : 20 開始

挨拶 (13 : 20~13:40)

武村 真治 先生
国立保健医療科学院
厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)
研究事業推進官

座長

柳瀬 敏彦

13. 先天性副腎過形成症の診断基準に関する討議 (13:40-14:10)
14. 先天性副腎低形成症の診断基準に関する討議 (14:10-14:40)
15. アジソン病の診断基準に関する討議 (14:40-15:00)
16. 副腎不全症の診療指針の紹介と 13, 14, 15 の重症度分類に関する討議 (15:00-15:25)
17. 偽性低アルドステロン症、コルチゾール不応症に関する診断基準と重症度分類に関する討議 (15:25-15:45)
18. 原発性アルドステロン症の診療指針、重症度分類に関する討議 (15:45-16:15)

(診断基準、重症度分類等に関する現行基準、試案等の討議資料は当日配布)

閉会の挨拶 (16:15-16:20)

研究代表者 : 柳瀬 敏彦 (福岡大学医学部)

1. 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採血による局在診断の検討

○大村昌夫 西川哲男

横浜労災病院 内分泌・糖尿病センター

【緒言】 原発性アルドステロン症 (PA) の診断基準は一定の見解がない。その一因として PA サブタイプ診断が術前に困難なことが考えられる。今回我々は副腎分葉内支脈採血 (ATS) による術前の PA サブタイプ診断に基づき、各種 PA 検査を再評価した。

【方法】 ATS を行った PA300 例のデータベースを使用し、通常の副腎静脈採血 (AVS)、PA 確認試験の精度を検討した。

【結果】 ATS によりアルドステロン産生腺腫 (APA) 104 例、アルドステロン産生腺腫 38 例、両側副腎 APA 42 例、片側副腎過形成 13 例、特発性アルドステロン症 103 例が診断された。両側副腎中心静脈での検査所見を基に AVS を比較したところ、ACTH 刺激前 lateralized Ratio (RL). 2. 0、ACTH 刺激後 LR 4. 0、ACTH 刺激後アルドステロン濃度 (A) 1400ng/dl の各診断基準の感度は 0. 57、0. 67、0. 94 と同一検査値を使用しながらその診断精度に大きな差異のあることが判明した。また PA 確認検査であるカプトプリル試験、生理食塩水試験、フロセミド立位試験、ACTH 試験の感度は各々 0. 68、0. 75、0. 78、0. 97 であった。

【結論】 以上より PA の診断は、低レニン性高アルドステロン血症で PA を疑い、ACTH 試験でアルドステロン過剰分泌を証明し、AVS で ACTH 刺激後 A>1400ng/dl で確定診断を行い、特殊な症例でさらに ATS を行う段階的な診断法が考えられた。

2. 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

○米谷充弘, 米田隆, 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)

【目的】 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。微小 (micro) APA においても KCNJ5 の遺伝子変異が存在するか検討し、その臨床像について KCNJ5 遺伝子変異を有する macroAPA と比較検討した。

【対象と方法】 CT 及び副腎静脈サンプリングにて部位診断し、組織学的に APA と診断された 24 例 (microAPA 9 例 (男 4 例), macroAPA (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。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. 2 mEq/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。【結語】 我々は以前、microAPA と macroAPA において血圧が microAPA において高値であったが、血清カリウム値やアルドステロン値には差がなかったと報告したが、今回との差異が遺伝子変異によるものか、さらに検討が必要である。

3. 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

○曾根正勝 1)、園山拓洋 2)、中尾一和 2)、稲垣暢也 1)

1) 京都大学医学研究科 糖尿病・内分泌・栄養内科

2) 京都大学医学研究科 メディカルイノベーションセンター

【目的】 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と内因性 ACTH への依存性との関連を調べる。

【方法】 PA 疑いで当院を受診した 73 例の患者について、カプトリル負荷試験で non-PA 群と PA 群に分け、さらに PA 群を副腎静脈サンプリングで APA 群と IHA 群に分け、それぞれ早朝、深夜、1mg デキサメタゾン抑制後のアルドステロン値とその変化率について検討した。

【結果】 1mg デキサメタゾン抑制試験後のアルドステロン値は、non-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。一方で、深夜のアルドステロン値を比較すると、non-PA 群は前値（早朝）の 72%、IHA 群では前値の 73%、APA 群では前値の 70%と 3 群間で差を認めなかった。

【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、予想外に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.* 2014 Dec;3(4):173-9.）

4. 原発性アルドステロン症の診療に関するコンセンサスステートメント作成

○1 成瀬光栄、2 一城貴政、3 板垣英二、

4 大月道夫、5 大村昌夫、6 沖 隆、

7 方波見卓行、8 神出 計、9 佐藤文俊、

10 相馬正義、11 曾根正勝、12 高橋克敏、

13 武田仁勇、14 田中知明、15 田辺晶代、

16 橋本重厚、17 吉本貴宣、18 米田 隆、

19 和田典男、20 柴田洋孝、21 柳瀬敏彦、

5 西川哲男

1 京都医療センター、2 済生会横浜市東部病院、3 杏林大学、4 大阪大学、5 横浜労災病院、6 浜松医科大学、7 聖マリアンナ医科大学、8 大阪大学、9 東北大学、10 日本大学、11 京都大学、12 東京大学、13 金沢大学、14 千葉大学、15 東京女子医科大学、16 福島県立医科大学、17 東京医科歯科大学、18 金沢大学、19 市立札幌病院、20 大分大学、21 福岡大学、日本内分泌学会臨床重要課題原発性アルドステロン症検討委員会

日本内分泌学会臨床重要課題 PA 検討委員会では、「ガイドライン実施の実態に基づいたガイドラインの標準化とその普及による PA 診療水準の向上」を包括的目標とし、PA 診療に関する Consensus Statement の作成・出版を具体的なアウトカムとしている。これまで 6 回の検討委員会を開催し、スクリーニング、機能確認検査、CT、AVS、治療・予後の各診療ステップ毎にワーキンググループを構築すると共に、PICO に準じて約 30 のクリニカルクエッションを選び、MINDS に準拠して 1) 文献選択、2) ステートメントの作成、3) エビデンスレベルの付与、4) 推奨グレードの付与、5) エビデンスの解説などの作業を行ってきた。合意形成は、各ステップのワーキンググループから提出されたコンセンサスを集約後、意見が異なる場合はデルファイ法を用いることとしている。平成 26 年 11 月に第 7 回検討委員会を開催予定で、Consensus Statement の ver. 1.0 を提示すると共に、今後、厚労省研究班とも協力して作業を進めていく予定である。

5. 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

○本間桂子¹⁾、小山雄平²⁾、長谷川奉延³⁾

1) 慶應義塾大学病院中央臨床検査部、2) LSI メディエンス株式会社、3) 慶應義塾大学医学部小児科

【背景】新生児期の aldosterone 分泌に対する在胎週数の影響の詳細は不明である。【目的】尿中 aldosterone 代謝物測定により在胎週数別の生後1週 aldosterone 分泌能を明らかにする。【対象】内分泌学的に異常のない在胎 25-41 週新生児生後1週の随時尿 2944 件。【方法】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) を測定 (mg/g creatinine)。在胎週数別に生後1週における THAld 中央値を求めた。有意差検定は Kruskal-Wallis 多重比較 ($p < 0.05$)。【成績】THAld 生後1週中央値 (mg/g creatinine) 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。【結論】生後1週 aldosterone 分泌能は、在胎 25-37 週において在胎週数にかかわらずほぼ同レベル、在胎 38 週以降有意に増加する。新生児アルドステロン分泌不全診断基準を作成する際には、在胎週数を考慮した基準作成が必要である。

6. 健常男性における血中コルチコステロイド分画の検討

○宗 友厚、*諏訪哲也、*川地慎一、*武田 純、下田将司、亀井信二、加来浩平、金藤秀明

川崎医科大学 糖尿病代謝内分泌内科、*岐阜大学 内分泌代謝病態学

【背景】糖質・脂質・蛋白質等の代謝や循環調節を司るコルチゾール (F) の合成・分泌はフィードバック調節の代表である視床下部-下垂体-副腎系により制御され、その作用に際してはコーチゾン (E) への不活化あるいは賦活化 (再生) など受容体前の局所代謝も重要な役割を果たす。【目的】従来法で問題とされた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することにより各合成酵素活性と 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。

【方法】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。【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、17OHP5 及び DHEAS は年齢と負に相関 (r ; -0.28 及び -0.38) した。ACTH とは、DHEA (0.26) < F (0.32) < S (0.35) < 17OHP5 (0.45) の順に強く正に相関したが、17OHP4 や E は有意な相関は見られず。ま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・lyase 活性とは有意な相関は見られず。ACTH とは、11 β -hydroxylase (-0.22) < 3 β HSD (-0.30) < 17,20-lyase (-0.37) の順に強く負に相関し、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。【考察】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。

7. 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性

○河手久弥、武市幸奈、野村政壽、高柳涼一

九州大学大学院医学研究院病態制御内科学

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している。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に、副腎腫瘍精査目的に当科に入院し、SCSと診断された21名と、非機能性副腎腫瘍患者40名を対象として、非侵襲的血管機能評価(IMT, baPWV, CAVI, ABI)を行った。その結果、SCS患者では、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。そこで、SCS患者において、baPWV、CAVIと相関する因子を検索したところ、年齢・血圧などの既知の関連因子に加えて、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(TRACP-5b, P1NP)と負の相関を認めた。baPWVを目的変数とした重回帰分析では、早朝コルチゾールのみが有意な相関を示した。また、腹部単純CT画像より算出した大動脈石灰化指数に関しても、早朝コルチゾールおよび血清カルシウムと正の相関を認めた。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。

8. 副腎性 subclinical Cushing 症候群診断における0.5mgデキサメタゾン抑制試験および21時血中コルチゾールの適用可能性の検討

○田邊 真紀人¹⁾、明比 祐子¹⁾、村瀬 邦崇¹⁾、永石 綾子¹⁾、野見山 崇¹⁾、河手 久弥²⁾、野村 政壽²⁾、高柳 涼一²⁾、柳瀬 敏彦¹⁾

1) 福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科、

2) 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科

【目的】本邦で副腎性 Subclinical Cushing 症候群(SCS)の診断には1mg デキサメタゾン抑制試験(DST)が、Subclinical Cushing 病(SCD)の診断には0.5mgDSTが用いられるが副腎・下垂体病変不明例でスクリーニングとして実施する際0.5mg/1mgDSTのどちらを行うべきか迷うことがある。またSCSにおいて深夜血中コルチゾール(F)高値は診断上重要な所見であるが施設の状況によっては深夜23時の採血が困難な場合がある。今回、SCS診断に21時血中Fおよび0.5mgDSTが適応できるか検討した。【方法】福大病院および九大病院に入院し0.5mg/1mgDSTの両者を同時期に施行した128例(A群)、21時/23時血中Fを同日に測定した32例(B群:AとBは一部重複)で検討した。

【結果・考察】A群で0.5mg/1mgDSTにおける血中F値の相関を見たところ1mgDSTの $F 3.0 \mu\text{g/dl}$ は0.5mgDSTで $4.0 \mu\text{g/dl}$ (128例全例で検討)、 $5.9 \mu\text{g/dl}$ (非SCS/CS例のみで検討)に相当した。非SCS/CS例117例中0.5mgDSTで $F \geq 4.0 \mu\text{g/dl}$ となったのは13例、 $F \geq 5.9 \mu\text{g/dl}$ となったのは8例であった。現行診断基準でSCS/CSと確定診断された11例では、0.5mgDSTで $F \geq 5.9 \mu\text{g/dl}$ であったのは6例にとどまり、 $F \geq 4.0 \mu\text{g/dl}$ は全例で満たしており0.5mgDSTで $F \geq 5.9 \mu\text{g/dl}$ のカットオフ値では見逃しが生じた。B群において21時F値と23時F値はそれぞれ1mgDSTのF値と有意な相関が見られ、21時血中F値もコルチゾール分泌自律性を反映していると考えられた。【結語】0.5mgDSTおよび21時血中F値はそれぞれコルチゾール分泌自律性を反映した結果を示しており、SCSの診断に適用できる可能性が示唆された。

9. 副腎偶発腫長期予後調査追加報告

○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

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重複症例を除く 3,672 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、ホルモン非産生腺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た。昨年度より、かつての副腎偶発腫の全国疫学調査を基に、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。昨年度、本調査の中間報告をしたが、昨年ご返答いただかなかった医療機関に対し再依頼をし、最終集計を行ったので報告する。

かつての調査票のご協力を頂いた 392 施設に全 3,672 例の調査票を再度送付し、昨年度 133 施設より、1,249 例の報告を頂いた。本年度は残りの 259 施設、2,423 例に対し再調査を依頼した。500 例程度のご返答をいただき、現在集計中であるが、そのうち追跡不可能症例を除く症例に対し、診断の変更、合併症、腫瘍サイズの変化、メタボリック症候群、血圧・脂質異常・血糖のコントロール状況など、死亡例については死因を、またクッシング症候群、原発性アルドステロン症、褐色細胞腫、副腎癌については、各疾患固有の調査を行った。

10. 副腎皮質癌における Ki67 標識率の解析: eye ball versus image analysis

○山崎有人¹⁾、中村保宏¹⁾、佐藤文俊²⁾、緑川早苗³⁾、沖隆⁴⁾、馬場聡⁵⁾、荒井陽一⁶⁾、笹野公伸¹⁾

- 1) 東北大学医学部医学系研究科病理診断学分野
- 2) 東北大学病院腎高血圧内分泌科
- 3) 福島県立医科大学放射線健康管理学講座
- 4) 浜松医科大学地域家庭医療学
- 5) 浜松医科大学付属病院病理部
- 6) 東北大学大学院医学系研究科泌尿器科学分野

副腎皮質癌は極めて稀ではあるが、予後の悪い悪性腫瘍の一つとされている。その予後因子については多くの報告があるが、Ki67 標識率が現在最も有用な予後因子の一つとして提唱されている。しかし、実際の副腎皮質癌における Ki67 標識率の解析方法に関しては必ずしも均霑化されておらず、研究報告間のばらつきが非常に大きい。病理医の肉眼による算出(Eye ball)により標識率を算出する manual analysis (MA) は、手間と時間がかかるうえに測定者間の誤差拡大等の多くの問題点が指摘されている。また自動解析装置による digital image analysis (DIA) は、時間の節約、再現性の向上といった利点が挙げられる一方、パラメータ設定が手動に近い点や炎症性細胞等の非腫瘍細胞を含んで測定してしまう点等が問題になっている。さらに、腫瘍のどの部位で標識率を求めるのかという点も非常に大きな問題点としてあげられている。今回、我々は副腎皮質癌症例で Ki67 標識率の DIA、MA による解析方法や解析場所を組み合わせ、それらの結果を比較検討した。

1 1. 褐色細胞腫の診断基準と診療指針の改訂

○1 成瀬光栄、2 柴田洋孝、3 橋本重厚、
4 松田公志、5 木村伯子、6 竹越一博、
7 立木美香、8 絹谷清剛、9 田辺晶代、
10 高橋克敏、11 難波多挙、12 方波見卓行、
日本内分泌学会臨床重要課題褐色細胞腫検討委員会委員

1 国立病院機構京都医療センター、2 大分大学、
3 福島県立医大、4 関西医大、5 国立病院機構函館病院、
6 筑波大学、7 金沢大学、8 東京女子医科大学、
9 東京大学、10 聖マリアンナ医大

平成24年度までに日本内分泌学会臨床重要課題褐色細胞腫検討委員会と厚労省難治性疾患克服研究事業研究班との合同にて、褐色細胞腫診療指針2010版、2012版を作成すると共に、良性・悪性の診断基準案を作成した。しかし、ガイドラインの作成においてはMINDSなどに準拠して、診断・治療の推奨グレードとその根拠となるエビデンスレベルを付与することが、一般的となってきたこと、また、2014年に米国内分泌学会からPheochromocytoma/Paraganglioma Clinical Practice Guidelineが発表されたこと、更にわが国の難治性疾患対策において疾患の重症度の策定が必要とされて来ていることなどから、それらを踏まえて、褐色細胞腫診療指針(2015年版)と診断基準(案)の改訂作業を開始している。具体的には1) 文献選択、2) エビデンスレベルの付与、3) 推奨グレードの付与、4) 従来のポイントをステートメントへの変更、5) エビデンスの解説、6) 重症度の精緻化、などを予定しており、厚労省研究班とも協力して作業を進め、平成27年4月をめぐりに原案を策定する予定である。

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班 第3回市民公開講座

【副腎疾患Q & A】

参加費無料

日時

2014年

11月21日(金)

11:15-12:45 (11:00開場)

場所

TPK東京駅前カンファレンスセンター
(4階 カンファレンスルーム4A)

持ち込みでの飲食はできません

東京都中央区八重洲1-5-20 石塚八重洲ビル5F
03-6214-1633 (事務所直通)

11:15 開会 (11:00開場)

『基調講演』

福岡大学医学部 教授 柳瀬 敏彦

『副腎疾患Q & A (質疑応答)』

福岡大学医学部 教授 柳瀬 敏彦

12:45 閉会



主催:副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班
(事務局)福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科

VII. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawate H, Kohno M, Matsuda Y, Akehi Y, Tanabe M, Horiuchi T, Ohnaka K, Nomura M, Yanase T, Takayanagi R.	Long term follow-up of patients with subclinical Cushing's syndrome : a high prevalence of extra-adrenal malignancy in patients carrying bilateral functioning adrenal tumors.	Endocrine J.			2015
Tachibana S, Yokoi T, Sato S, Yanase T, Hiroyuki Yamashita.	An analysis for aggravation of thyroid function after discontinuing potassium iodine in Graves' patients treated with methimazole and potassium iodine	Endocrinology and Metabolism.			2015
Nomiyama T, Kawanami T, Irie S, Hamaguchi Y, Terawaki Y, Murase K, Tsutsumi Y, Nagaishi R, Tanabe M, Morinaga H, Tanaka T, Mizoguchi M, Nabeshima K, Tanaka M, Yanase T.	Exendin-4, a glucagon-like peptide-1 receptor agonist, attenuates prostate cancer growth.	Diabetes	63(11)	3891-905	2014
Terawaki Y, Nomiyama T, Kawanami T, Hamaguchi Y, Takahashi H, Tanaka T, Murase K, Nagaishi R, Tanabe M, Yanase T.	Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor linagliptin attenuates neointima formation after vascular injury.	Cardiovasc Diabetol.	13(1)	154-161	2014
Ohkubo K, Matsuzaki T, Yuki M, Yoshida R, Terawaki Y, Maeyama A, Kawashima H, Ono J, Yanase T, Matsunaga A.	A novel mutation of CLCNKB in a Japanese patient of Gitelman-like phenotype with diuretic insensitivity to thiazide administration.	Meta Gene 2		342-348	2014
Tanaka Y, Isobe K, Ma E, Imai T, Kikumori T, Matsuda T, Maeda Y, Sakurai A, Midorikawa S, Hataya Y, Kato T, Kamide K, Ikeda Y, Okada Y, Adachi M, Yanase T, Takahashi H, Yokoyama C, Arai Y, Hashimoto K, Shimano H, Hara H, Kawakami Y and Takekoshi K.	Plasma free metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma: diagnostic accuracy and strategies for Japanese patients	Endocrine J	61(7)	667-73	2014
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 Y1, 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	Endocrine J	61(1)	35-40	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Oryoji K, Kiyohara C, Horiuchi T, Tsukamoto H, Niiro H, Shimoda T, Akashi K, Yanase T.	Reduced carotid intima-media thickness in systemic lupus erythematosus patients treated with cyclosporine A.	Mod Rheumatol.	24(1)	86-92	2014
柳瀬敏彦	高血圧をめぐる最新の話題：二次性高血圧 クッシング症候群	最新医学(増刊号)	69	2399-2409	2014
柳瀬敏彦、田邊真紀人	内分泌疾患：診断と治療の進歩 内科医が遭遇する副腎性器症候群・性腺疾患	日本内科学会雑誌	103	901-907	2014
Batchuluun B, Inoguchi T, Sonoda N, Sasaki S, Inoue T, Fujimura Y, Miura D, Takayanagi R.	Metformin and liraglutide ameliorate high glucose-induced oxidative stress via inhibition of PKC-NAD(P)H oxidase pathway in human aortic endothelial cells.	Atherosclerosis.	232(1)	156-64	2014
Matsuda Y, Kawate H, Shimada S, Matsuzaki C, Nagata H, Adachi M, Ohnaka K, Nomura M, Takayanagi R.	Perioperative sequential monitoring of hemodynamic parameters in patients with pheochromocytoma using the Non-Invasive Cardiac System (NICaS).	Endocr J	61(6)	571-5	2014
Nomura M, Tashiro N, Watanabe T, Hirata A, Abe I, Okabe T, Takayanagi R.	Association of symptoms of gastroesophageal reflux with metabolic syndrome parameters in patients with endocrine disease.	ISRN Gastroenterol	2014	863206	2014
Yokomizo H, Inoguchi T, Sonoda N, Sakaki Y, Maeda Y, Inoue T, Hirata E, Takei R, Ikeda N, Fujii M, Fukuda K, Sasaki H, Takayanagi R.	Maternal high-fat diet induces insulin resistance and deterioration of pancreatic β -cell function in adult offspring with sex differences in mice.	Am J Physiol Endocrinol Metab	306(10)	E1163-75	2014
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 of peripheral artery disease in diabetic patients.	Atherosclerosis.	234(2)	360-5	2014
Nomura M, Morinaga H, Zhu HL, Wang L, Hasuzawa N, Takayanagi R, Teramoto N.	Activation of activin type IB receptor signals in pancreatic β cells leads to defective insulin secretion through the attenuation of ATP-sensitive K ⁺ channel activity.	Biochem Biophys Res Commun	450(1)	440-6	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kawate H, Kohno M, Matsuda Y, Akehi Y, Tanabe M, Horiuchi T, Ohnaka K, Nomura M, Yanase T, Takayanagi R.	Long-term study of subclinical Cushing's syndrome shows high prevalence of extra-adrenal malignancy in patients with functioning bilateral adrenal tumors.	Endocr J.	61(12)	1205-12	2014
Sakamoto S, Miyaji T, Hiasa M, Ichikawa R, Uematsu A, Iwatsuki K, Shibata A, Uneyama H, Takayanagi R, Yamamoto A, Omote H, Nomura M, Moriyama Y.	Impairment of vesicular ATP release affects glucose metabolism and increases insulin sensitivity.	Sci Rep	4	6689	2014
河手久弥、高柳涼一	副腎皮質 副腎皮質機能低下を早期診断・治療するために	日本内科学会雑誌	103(4)	878-885	2014
高柳涼一、河手久弥	ステロイド療法を理解するための基礎知識	臨床と研究	29(5)	539-544	2014
大中佳三、高柳涼一	加齢とDHEA	最新医学	69(5)	950-956	2014
Tanase-Nakao K, Naruse M, Nanba K, Tsuiki M, Tagami T, Usui T, Okuno H, Shimatsu A, Hashimoto S, Katabami T, Ogo A, Okumura A, Umakoshi H, Suzuki T.	Chronic kidney disease score for predicting postoperative masked renal insufficiency in patients with primary aldosteronism.	Clin Endocrinol (Oxf)	81(5)	665-70	2014
Nanba K, Tsuiki M, Nakao K, Nanba A, Usui T, Tagami T, Hirokawa Y, Okuno H, Suzuki T, Shimbo T, Shimatsu A, Naruse M.	A subtype prediction score for primary aldosteronism.	J Human Hypertens	28(12)	716-20	2014
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
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.		207:693	2013
Saito R, Miki Y, Hata S, Takagi K, Iida S, Oba Y, Ono K, Ishida T, Suzuki T, Ohuchi N, Sasano H	Aryl Hydrocarbon Receptor in Breast Cancer-A Newly Defined Prognostic Marker.	Horm Cancer.	5(1)	11-21	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Felizola SJ, Nakamura Y, Satoh F, Morimoto R, Kikuchi K, Nakamura T, Hozawa A, Wang L, Onodera Y, Ise K, McNamara KM, Midorikawa S, Suzuki S, Sasano H	Glutamate receptors and the regulation of steroidogenesis in the human adrenal gland	The metabotropic pathway. Mol Cell Endocrinol.	382(1)	170-177	2014
Wang F, Demura M, Cheng Y, Zhu A, Karashima S, Yoneda T, Demura Y, Maeda Y, Namiki M, Ono K, Nakamura Y, Sasano H, Akagi T, Yamagishi M, Saijoh K, Takeda Y	Dynamic CCAAT/Enhancer Binding Protein - Associated Changes of DNA Methylation in the Angiotensinogen Gene.	Hypertension.	63(2)	281-288	2014
Felizola SJ, Nakamura Y, Arata Y, Ise K, Satoh F, Rainey WE, Midorikawa S, Suzuki S, Sasano H	Metallothionein-3 (MT-3) in the Human Adrenal Cortex and its Disorders.	Endocr Pathol.	25(3)	229-235	2014
Pilon C, Urbanet R, Williams TA, Maekawa T, Vettore S, Sirianni R, Pezzi V, Mulatero P, Fassina A, Sasano H, Fallo F	1 α ,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the human H295R cell proliferation by cell cycle arrest: A model for a protective role of vitamin D receptor against adrenocortical cancer.	J Steroid Biochem Mol Biol.	140	26-33	2014
Iwakura Y, Morimoto R, Kudo M, Ono Y, Takase K, Seiji K, Arai Y, Nakamura Y, Sasano H, Ito S, Satoh F	Predictors of decreasing glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease after treatment of primary aldosteronism: Renal outcome of 213 cases.	J Clin Endocrinol Metab.	99(5)	1593-1598	2014
Onodera Y, Motohashi H, Takagi K, Miki Y, Shibahara Y, Watanabe M, Ishida T, Hirakawa H, Sasano H, Yamamoto M, Suzuki T	NRF2 immunolocalization in human breast cancer patients as a prognostic factor.	Endocr Relat Cancer.	21(2)	241-252	2014
Felizola SJ, Nakamura Y, Ono Y, Kitamura K, Kikuchi K, Onodera Y, Ise K, Takase K, Sugawara A, Hattangady N, Rainey WE, Satoh F, Sasano H	PCP4: a regulator of aldosterone synthesis in human adrenocortical tissues.	J Mol Endocrinol.	52(2)	159-167	2014
Rege J, Nakamura Y, Wang T, Merchen TD, Sasano H, Rainey WE	Transcriptome profiling reveals differentially expressed transcripts between the human adrenal zona fasciculata and zona reticularis.	J Clin Endocrinol Metab.	99(3)	E518-E527	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Doi M, Satoh F, Maekawa T, Nakamura Y, Fustin JM, Tainaka M, Hotta Y, Takahashi Y, Morimoto R, Takase K, Ito S, Sasano H, Okamura H	Isoform-specific monoclonal antibodies against 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase/isomerase family provide markers for subclassification of human primary aldosteronism.	J Clin Endocrinol Metab.	99(2)	E257-E262	2014
Nakamura Y, Hattangady NG, Ye P, Satoh F, Morimoto R, Ito-Saito T, Sugawara A, Ohba K, Takahashi K, Rainey WE, Sasano H	Aberrant gonadotropin-releasing hormone receptor (GnRHR) expression and its regulation of CYP11B2 expression and aldosterone production in adrenal aldosterone-producing adenoma (APA).	Mol Cell Endocrinol.	384(1-2)	102-108	2014
Nakamura Y, Kurotaki Y, Ise K, Felizola SJ, McNamara KM, Sasano H	GATA6, SF1, NGFIB and DAX1 in the remodeled subcapsular zones in primary aldosteronism.	Endocr J.	61(4)	393-401	2014
Nihira K, Miki Y, Ono K, Suzuki T, Sasano H	An inhibition of p62/SQSTM1 caused autophagic cell death of several human carcinoma cells.	Cancer Sci.	105(5)	568-575	2014
Nishikawa T, Iwata M, Sasano H	Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia.	N Engl J Med.	370(11)	1071	2014
Yazdani S, Kasajima A, Tamaki K, Nakamura Y, Fujishima F, Ohtsuka H, Motoi F, Unno M, Watanabe M, Sato Y, Sasano H	Angiogenesis and vascular maturation in neuroendocrine tumors.	Hum Pathol.	45(4)	866-874	2014
Nihira K, Miki Y, Iida S, Narumi S, Ono K, Iwabuchi E, Ise K, Mori K, Saito M, Ebina M, Sato I, Maemondo M, Yamada-Okabe H, Kondo T, Sasano H	An activation of LC3A-mediated autophagy contributes to de novo and acquired resistance to EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung adenocarcinoma.	J Pathol.	234(2)	277-288	2014
McNamara KM, Yoda T, Nurani AM, Shibahara Y, Miki Y, Wang L, Nakamura Y, Suzuki K, Yang Y, Abe E, Hirakawa H, Suzuki T, Nemoto N, Miyashita M, Tamaki K, Ishida T, Brown KA, Ohuchi N, Sasano H	Androgenic pathways in the progression of triple-negative breast carcinoma: a comparison between aggressive and non-aggressive subtypes.	Breast Cancer Res Treat.	145(2)	281-293	2014
Kasajima A, Nakamura Y, Adachi Y, Takahashi Y, Fujishima F, Chiba Y, Uehara S, Watanabe M, Sasano H	Oncocytic adrenocortical neoplasm arising from adrenal rest in the broad ligament of the uterus.	Pathol Int.	64(4)	183-188	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nakamura Y, Fujishima F, Hui XG, Felizola SJ, Shibahara Y, Akahira JI, McNamara KM, Rainey WE, Sasano H	3 β HSD and CYB5A double positive adrenocortical cells during adrenal development/aging.	Endocr Res.	40(1)	8-13	2014
Nakamura Y, Maekawa T, Felizola SJ, Satoh F, Qi X, Velarde-Miranda C, Plonczynski MW, Ise K, Kikuchi K, Rainey WE, Gomez-Sanchez EP, Gomez-Sanchez CE, Sasano H	Adrenal CYP11B1/2 expression in primary aldosteronism: Immunohistochemical analysis using novel monoclonal antibodies.	Mol Cell Endocrinol.	392(1-2)	73-79	2014
Ono Y, Nakamura Y, Maekawa T, Felizola SJ, Morimoto R, Iwakura Y, Kudo M, Seiji K, Takase K, Arai Y, Gomez-Sanchez CE, Ito S, Sasano H, Satoh F	Different Expression of 11 β -Hydroxylase and Aldosterone Synthase Between Aldosterone-Producing Microadenomas and Macroadenomas.	Hypertension.	64(2)	438-444	2014
Taniuchi S, Fujishima F, Miki Y, Abe K, Nakamura Y, Sato S, Kasajima A, Fue M, Ishida K, Watanabe M, Sakakibara T, Maeda S, Suzuki T, Sasano H	Tissue concentrations of estrogens and aromatase immunolocalization in interstitial pneumonia of human lung.	Mol Cell Endocrinol.	392(1-2)	136-143	2014
Takagi K, Moriguchi T, Miki Y, Nakamura Y, Watanabe M, Ishida T, Yamamoto M, Sasano H, Suzuki T	GATA4 immunolocalization in breast carcinoma as a potent prognostic predictor.	Cancer Sci.	105(5)	600-607	2014
Inoue T, Miki Y, Kakuo S, Hachiya A, Kitahara T, Aiba S, Zouboulis CC, Sasano H	Expression of steroidogenic enzymes in human sebaceous glands.	J Endocrinol.	222(3)	301-312	2014
McNamara KM, Moore NL, Hickey TE, Sasano H, Tilley WD	Complexities of androgen receptor signalling in breast cancer.	Endocr Relat Cancer.	21(4)	T161-T181	2014
Azmahani A, Nakamura Y, Felizola SJ, Ozawa Y, Ise K, Inoue T, McNamara KM, Doi M, Okamura H, Zouboulis CC, Aiba S, Sasano H	Steroidogenic enzymes, their related transcription factors and nuclear receptors in human sebaceous glands under normal and pathological conditions.	J Steroid Biochem Mol Biol.	144 Pt B	268-279	2014
Bachurska S, Staykov D, Belovezhov V, Sasano H, Gulinac M, Stefanov C, Neumann HP	Bilateral pheochromocytoma/intra-adrenal paraganglioma in von Hippel-Lindau patient causing acute myocardial infarction.	Pol J Pathol.	65	78-82	2014