

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28年度研究報告会

研究代表者 柳瀬 敏彦

日 時：平成28年11月25日（金）10:00～16:50  
(受付09:40～)

場 所：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、発表時間 15分、討論時間 5分です。
- 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。

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 (10:00)

研究代表者：柳瀬 敏彦 (福岡大学医学部)

午前の部 (10:02 - 12:15)

10:02-10:22 座長 田島敏広

1. MIRAGE 症候群：先天性副腎低形成を主要徴候とする新規疾患単位の確立と責任遺伝子の同定  
長谷川奉延、鳴海覚志、天野直子、石井智弘  
慶應義塾大学医学部小児科学教室

10:23-11:25 座長 柴田洋孝、西川哲男

2. 原発性アルドステロン症の非腫瘍性病変について  
山崎有人、笹野公伸  
東北大学病理診断学分野
3. アルドステロンキット標準化  
大村昌夫、桑克彦、佐藤文俊、栗原勲、沖 隆、柴田洋孝、成瀬光栄、伊藤裕、伊藤貞嘉、柳瀬敏彦、西川哲男、アルドステロン測定標準化検討委員会  
横浜労災病院 内分泌・糖尿病センター ほか
4. 原発性アルドステロン症診療の標準化と診療の質向上に向けて：日本内分泌学会コンセンサス・ステートメント作成と AMED 難治性疾患実用化研究での取り組み  
成瀬光栄、日本内分泌学会 P A 検討委員会、AMED JPAS 研究班  
国立病院機構 京都医療センター 臨床研究センター

11:26-12:07 座長 大月道夫、岩崎泰正

5. 副腎性サブクリニカルクッシング症候群診断基準に関する多施設共同研究  
田邊 真紀人<sup>1)</sup> 蔭山 和則<sup>2)</sup> 田中 知明<sup>3)</sup> 方波見 卓行<sup>4)</sup> 沖 隆<sup>5)</sup> 大月 道夫<sup>6)</sup> 河手 久弥<sup>7)</sup> 土井 賢<sup>8)</sup>  
柳瀬 敏彦<sup>1)</sup>  
1) 福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科、2) 弘前大学大学院医学研究科 内分泌代謝内科  
3) 千葉大学大学院医学研究院 分子病態解析学、4) 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院代謝・内分泌内科  
5) 浜松医科大学 地域家庭医療学、6) 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科  
7) 中村学園大学 栄養科学部、8) 土井内科胃腸科
6. アドステロールシンチグラフィーでの健側集積抑制が片側副腎偶発腫のコルチゾール自律性産生能を反映する  
方波見卓行、田中 逸  
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院

この3年間の班研究の総括：柳瀬 敏彦 (12:08~12:15)

昼 食 (12:16~13:00)

午後の部 13:00 開始

挨拶 (13:00~13:15)

厚生労働省 ご担当者 (未定)

診断基準、診療指針、重症度分類の検討 (13:16~16:50)

座長：柳瀬 敏彦

1. 「偽性低アルドステロン症」の診療指針の修正に関する承認 (13:16-13:20)
2. 「副腎性サブクリニカルクッシング症候群」の診断基準に関する討議 (13:21-14:20)
3. 「副腎偶発腫」の診療指針に関する討議 (14:21-14:50)
4. 「原発性アルドステロン症」の診断基準、重症度分類に関する討議(14:51-16:50)

\*進行状況により、早めに終了することがあります\*

閉会の挨拶

研究代表者：柳瀬 敏彦 (福岡大学医学部)

1. MIRAGE症候群：先天性副腎低形成を主要徴候とする新規疾患単位の確立と責任遺伝子の同定

○長谷川奉延 1)、鳴海覚志 1) 2)、天野直子 1)、石井智弘 1)

1) 慶應義塾大学医学部小児科学教室

2) 国立成育医療研究センター研究所分子内分泌研究部

我々はヘテロ接合性機能亢進型*SAMD9*変異により発症する新規疾患単位MIRAGE症候群を確立した。

既知責任遺伝子変異陰性の2歳未満発症原発性副腎皮質機能低下症24例を次世代遺伝子シーケンサーなどで解析し、11例に計8種類の*SAMD9*ヘテロ接合性変異を同定した。解析し得た7家系の両親は変異陰性であった。主要徴候は、新生児期～乳児期早期の血小板減少と貧血および小児期発症の骨髄異形成症 (Myelodysplasia)、原因不明の易感染性 (Infection)、出生前から継続する成長障害 (Restriction of growth)、副腎低形成 (Adrenal hypoplasia)、46,XY症例の外性器異常 (Genital phenotypes)、慢性下痢を主症状とする腸症 (Enteropathy) である。

MIRAGE症候群関連変異は*SAMD9*が内在性に持つ増殖抑制能を亢進する。*SAMD9*蛋白質を誘導性発現する*HEK293*安定細胞株を樹立し、細胞増殖能を評価したところ、野生型*SAMD9*発現は軽度増殖抑制を、変異型*SAMD9*発現はいずれも強い増殖抑制をきたした。患者2名から樹立した皮膚線維芽細胞の増殖は対照細胞より遅かった。

MIRAGE症候群関連変異は*SAMD9*が内在性に持つエンドソーム融合促進作用を亢進する。蛍光エンドソームマーカーを用いて共焦点顕微鏡で観察すると、患者由来細胞において早期エンドソーム径増大、および多数の後期エンドソームマーカー陽性巨大ベシクルを認めた。透過電子顕微鏡による観察では、患者由来細胞の細胞質は中型～大型のベシクルで充満されていた。蛍光免疫法によるEGF受容体の細胞膜発現量評価では、患者由来細胞において発現量低下を認めた。

## 2. 原発性アルドステロン症の非腫瘍性病変について

○山崎有人1)、中村保宏1)2)、伊勢和恵1)2)、手塚雄太3)4)、

尾股慧3)4)、小野美澄4)、森本玲4)、佐藤文俊3)4)、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) 東北医科薬科大学病理学教室

3) 東北大学医学部医学系研究科難治性高血圧・内分泌代謝疾患地域医療連携寄付講座

4) 東北大学病院腎臓高血圧内分泌科

【背景】近年画像診断や副腎静脈サンプリング(AVS)の進歩に伴い、原発性アルドステロン症の正確な責任病変の局在診断が可能になってきている。しかしCTやMRI等の画像所見上病変が全く認められない原発性アルドステロン症の各病型名については未だ統一化されていない。一方、昨今CYP11B2の免疫組織化学により、アルドステロン産生細胞(APCC:Aldosterone-producing cell cluster)を通常の病理組織標本上で同定できるようになったが、非腫瘍性病変におけるアルドステロン生合成のメカニズムについての知見は未だ報告はされていない。また、近年、*KCNJ5*、*CACNA1D*、*ATP1A1*、*ATP2B3*等のaldosterone-driver gene somatic mutationが報告され、中でもアルドステロン産生腺腫の約40%(本邦では約70%)において*KCNJ5*の変異が指摘されている。一方、高血圧既往のない正常副腎において観察されるAPCCの26%に*CACNA1D*の変異が指摘されている。しかし非腫瘍性PA病変におけるaldosterone-driver gene の mutation statusは一切未解明のままである。そこで今回我々はこれらの非腫瘍性PA病変でCYP11B2陽性細胞の局在とステロイド合成酵素の発現動態の検討、および、aldosterone-driver gene mutationの解析を基に、新しい病型分類をここに提唱する。

【方法】画像所見上、結節の認められないアルドステロン過剰産生に基づく高血圧症例25例の切除された副腎組織に対して、免疫組織化学的にステロイド合成酵素(CYP11B2, HSD3B1/2)の発現動態を検討し、組織学的な病型分類の見直しを行った。また、CYP11B2陽性部位でアルドステロン過剰産生に関連する体細胞遺伝子変異を次世代シーケンスにより解析した。

【結果】前回までに画像所見上、結節が認められないアルドステロン過剰産生に基づく高血圧症例における病型分類をCYP11B2陽性細胞の局在の観点から見直し報告した。その結果、MN (Multiple adrenocortical micronodules)とDH(Diffuse hyperplasia of zona glomerulosa)の2種類に大分された。MNはCYP11B2陽性細胞が結節部分にのみ局限しており、非結節部分はparadoxical hyperplasiaの像を呈する症例、一方、DHはCYP11B2陽性細胞が結節部分に加え非結節部分の球状層においてもびまん性に観察される症例と定義した。25例中13例がMN、12例がDHに分類された。AVSにて片側性と分類された7例に対して、aldosterone-driver geneのmutation解析を施行したところ、MNに観察されたmicronoduleにおいて*CACNA1D*(65%)、*KCNJ5*(8%)、*ATP1A1*(4%)、*ATP2B3*(4%)の変異が各々見られた。一方、DHに観察されたmicronoduleでは*CACNA1D*(17%)の変異が見られた。

【考察】病理組織学的類似性およびaldosterone-driver gene mutationのprevalenceより、MNは正常副腎で認められるmultiple APCCsから発展した病型である可能性が示唆された。しかしMNで認められるaldosterone産生のmicronoduleがmicroAPAやAPAの発生源母地となり得るのかについては更なる検討が必要である。

3. Calibration and evaluation of routine methods by serum certified reference material for aldosterone measurement in blood.

Nishikawa T<sup>1</sup>, Omura M, Kawaguchi M, Takatsu A, Satoh F, Ito S, Kurihara I, Itoh H, Yanase T, Shibata H, Oki Y, Naruse M, Sakurai K, Sasamoto H, Kuwa K.  
<sup>1</sup>Endocrinology and Diabetes Center, Yokohama Rosai Hospital, Yokohama, Japan.

We attempted to study the standardization of aldosterone measurement in blood. The serum certified reference material (serum CRM) was established by spiking healthy human serum with pure aldosterone. ID-LC/MS/MS as a reference measurement procedure was performed by using the serum CRM. LC-MS/MS as a comparison method (CM) was routinely used for clinical samples, and the values with and without calibration by the serum CRM were compared. The serum CRM demonstrated similar reactivity with peripheral blood plasma as clinical samples in routine methods (RM) of RIA, ELISA, and CLEIA. In comparison between RM and CM, the results in regression analysis indicated that the range of the correlation coefficient ( $r$ ) was 0.913 - 0.991, the range of  $y$  intercept was 0.9 - 67.3 pg/mL and the range of slope was 0.869 - 1.174. The values by RM in 100 - 150 pg/mL for the diagnostic level, had a significant calibration effect, and the relative difference between calibrated value in RM and result by CM was within  $\pm 20\%$ . Furthermore, the calibrated value using the serum CRM was 10,187 pg/mL, which corresponds to measured value of 14,000 pg/mL using RIA for the adrenal venous sampling. Measured values between plasma and serum as a sample for the aldosterone measurement from clinical samples showed no significant differences. In conclusion, we succeeded to prepare the certified reference material of aldosterone for RM. Then, we can accurately calculate corrected values by using our equation for four RMs of determination of aldosterone.

Endocr J. 2016 Sep 2



#### 4. 原発性アルドステロン症診療の標準化と診療の質向上に向けて：日本内分泌学会コンセンサス・ステートメント作成とAMED難治性疾患実用化研究での取り組み

○成瀬光栄

日本内分泌学会PA検討委員会、AMED JPAS研究班

国立病院機構 京都医療センター 臨床研究センター

原発性アルドステロン症（PA）は治癒可能である一方、治療抵抗性高血圧の原因となり、標的臓器障害の頻度も高いことから適切な診断と治療が必須である。米国内分泌学会、日本内分泌学会、日本高血圧学会から診療ガイドラインが発表され、日常診療に活用されている。高血圧からのスクリーニング、機能確認検査、局在・病型診断、治療選択が診療の基本ステップであるが、各ステップの細部はガイドライン間で差があり標準化されていない。PA診療の質向上のためには、客観的エビデンスに基づくガイドラインの作成が必須で、そのためには1) 既存のエビデンスの客観的評価および2) 質の高い新たなエビデンスの創出が求められる。我々は具体的な取り組みとして、1) 日本内分泌学会臨床重要課題のPA検討委員会による「わが国の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」の作成、2) 日本医療研究開発機構（AMED）難治性疾患実用化研究JPASに取り組んできたので、概要を紹介する。

1) Consensus Statement：PA診療の主要CQ24に対するCAを、既存のエビデンスに基づく推奨グレードを明記したステートメントとしてとりまとめ、内分泌学会、関連学会の承認を得て平成28年10月に発刊。MINDSに準拠して作成、現在 評価中。

2) JPAS：副腎静脈サンプリング(AVS)のデータを有するPAデータベースを構築し、局在診断法、AVS、治療法などの主要CQに関するわが国独自のエビデンスを創出する研究(AMED研究費15Aek0109122)

## 5. 副腎性サブクリニカルクッシング症候群診断基準に関する多施設共同研究

○田邊真紀人 1)、蔭山和則 2)、田中知明 3)、方波見卓行 4)、沖 隆 5)、  
大月道夫 6)、河手久弥 7)、土井賢 8)、柳瀬敏彦 1)

- 1) 福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科
- 2) 弘前大学大学院医学研究科 内分泌代謝内科
- 3) 千葉大学大学院医学研究院 分子病態解析学
- 4) 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 代謝・内分泌内科
- 5) 浜松医科大学 地域家庭医療学
- 6) 大阪大学大学院医学系研究科 内分泌・代謝内科
- 7) 中村学園大学 栄養科学部
- 8) 土井内科胃腸科

副腎性サブクリニカルクッシング症候群 (SCS) に関し、副腎腫瘍530例について、1mgデキサメタゾン抑制試験時のコルチゾール (DST-F) のカットオフ値を検討した。全症例で、高血圧 (HT)、耐糖能異常、脂質異常症の有無でDST-Fの差を認めなかったが、非SCS例ではHT合併例は非合併例より有意にDST-Fが高値であった。非SCS例をDST-Fで層別化すると、0-0.99  $\mu\text{g/dl}$ 群を対照としてHTは2-2.99  $\mu\text{g/dl}$ 群、耐糖能異常は3-  $\mu\text{g/dl}$ 群、HT・耐糖能異常の両者では2-2.99および3-  $\mu\text{g/dl}$ 群で有意に増加した。一方、SCS確診群をDST-Fで層別化しても合併症頻度に差はなく、非SCS例でもDST-Fが2  $\mu\text{g/dl}$ 前後から合併症が増え始め、SCS確診例ではF分泌の自律性の程度に関わらず合併症は増加しない事が示唆された。非SCS群において、HTまたはHTと耐糖能異常の両者合併について判別分析とROC解析でカットオフ値、感度、特異度を試算すると前者で1.46  $\mu\text{g/dl}$ 、66.1%、55.1%、後者で1.55  $\mu\text{g/dl}$ 、58.3%、58.1%であった。副腎偶発腫でDST-F値1.8  $\mu\text{g/dl}$ 以上は合併症スクリーニングに有用である可能性があるが、DST-Fとその他のF自律性指標 (DHEA-S、尿中遊離F、深夜血中F、ACTH抑制) との相関をみると1.8  $\mu\text{g/dl}$ 前後で明確に差異が見られるわけではなく、これらを組み合わせてSCSを診断する必要があると考えられた。

6. Contralateral adrenal suppression on adrenocortical scintigraphy provides good evidence showing subclinical cortisol overproduction from unilateral adenomas.

○方波見卓行、田中逸

聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 代謝・内分泌内科

聖マリアンナ医科大学 代謝・内分泌内科

Unilateral and/or predominant uptake on adrenocortical scintigraphy (ACS) may be related to autonomous cortisol overproduction in patients with subclinical Cushing's syndrome (SCS). However, there is no information regarding whether increased tracer uptake on the tumor side or decreased uptake on the contralateral side on ACS is more greatly associated with inappropriate cortisol production. Therefore, we evaluated the relationship between quantitative  $^{131}\text{I}$ -6 $\beta$ -iodomethyl-norcholesterol ( $^{131}\text{I}$ -NP-59) uptake in both adrenal glands and parameters of autonomic cortisol secretion and attempted to set a cut off for SCS detection. The study included 90 patients with unilateral adrenal adenoma who fulfilled strict criteria. The diagnosis of SCS was based on serum cortisol  $\geq 3.0 \mu\text{g/dL}$  after 1-mg dexamethasone suppression test (DST) with at least 1 other hypothalamus-pituitary-adrenal axis function abnormality. Twenty-two (27.7%) subjects were diagnosed with SCS. The uptake rate on the affected side in the SCS group was comparable to that in the non-functioning adenoma group. In contrast, the uptake rate on the contralateral side was lower and the laterality ratio significantly higher in the SCS group. The two ACS indices were correlated with serum cortisol levels after a 1-mg DST, but uptake on the tumor side was not. Tumor size was also important for the functional statuses of adrenal tumors and NP-59 imaging patterns. The best cut-off point for the laterality ratio to detect SCS was 3.07. These results clearly indicate that contralateral adrenal suppression in ACS is good evidence showing subclinical cortisol overproduction.

# 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班 第5回市民公開講座

## 【副腎疾患Q & A】

参加費無料

日時

2016年

11月24日(木)

16:30-18:00 (16:15開場)

場所

TKP 東京駅前カンファレンスセンター  
(5階 ミーティングルーム5B)

\*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)

16:30 開会 (16:15開場)

『基調講演』

福岡大学医学部 講師 田邊真紀人

『副腎疾患Q & A (質疑応答)』

福岡大学医学部 講師 田邊真紀人

福岡大学医学部 教授 柳瀬 敏彦

18:00 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



