

別添 1

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

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 柳瀬敏彦

平成 29 年 3 月

厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

目 次

I. 総括研究報告		
副腎ホルモン産生異常に関する調査研究	-----	1
研究代表者		
福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科		柳瀬 敏彦
II. 分担研究報告		
1. ¹³¹ I-アドステロールシンチグラフィーにおける健側集積抑制は片側副腎 腺腫の軽微なコルチゾール過剰産生に十分な証拠を与える	-----	5
聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院 代謝・内分泌内科		方波見卓行
2. 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	-----	9
福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科		田邊真紀人
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	16
IV. 会議記録（別冊）		

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

平成28年度 総括研究報告書

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究

主任研究者：柳瀬 敏彦

福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科

研究要旨

「副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断基準と治療指針作成」（日本内分泌学会雑誌 91(suppl)1-78, 2015）の英語版に相当する英文論文(Endocrin J 63:765-784, 2016)を出版した。さらに、日本内分泌学会との連携下にサブクリニカルクッシング症候群(SCS)の新診断基準と新取り扱い目安を作成した。また、日本内分泌学会の臨床重要課題である「原発性アルドステロン症診療におけるコンセンサスステートメントの作成」(委員長:成瀬光栄)に関しても、学会、当班の連携下に発刊した。偽性低アルドステロン症の診断基準を含む診療指針並びに重症度分類を改訂した。

<研究分担者>

成瀬 光栄： 京都医療センター臨床研究センター特別研究員
西川 哲男： 横浜労災病院内分泌・糖尿病センター部長
笹野 公伸： 東北大学大学院医学系研究科病理診断学分野教授
長谷川奉延： 慶應義塾大学医学部小児科教授
田島 敏広： 自治医科大学とちぎ医療センター教授
勝又 規行： 国立成育医療研究センター研究員
棚橋 祐典： 旭川医科大学小児科学講師
岩崎 泰正： 高知大学教育研究部医療学系臨床医学部門保健管理センター教授
宗 厚友： 川崎医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科学教授
柴田 洋孝： 大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学教授
山田 正信： 群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学教授
武田 仁勇： 金沢大学附属病院・先端医療開発センター特任教授
曾根 正勝： 京都大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌・栄養内科特定准教授
佐藤 文俊： 東北大学医学系研究科腎・高血圧・内分泌科特任教授
上芝 元： 東邦大学医学部内科学糖尿病・代謝・内分泌科准教授
方波見卓行： 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院代謝・内分泌科病院教授
大月 道夫： 大阪大学大学院医学系研究科内分泌・代謝内科講師
三宅 吉博： 愛媛大学大学院医学系研究科疫学・予防医学教授

A. 研究目的

副腎ホルモン産生異常症の実態把握に努め、科学的根拠に基づき、診断・診療指針を作成し、適切な診断・治療法を国民に提示することを目的とする。

B. 研究方法

副腎不全症の診療指針の英語版の作成にあたっては、診療ガイドライン作成委員会(日本内分泌学会雑誌91(suppl)1-78, 2015に掲載)の

メンバーと協議しながら進めた。また、最終作成原稿は、さらに本班研究者の間で、査読、改訂を行った。

副腎性サブクリニカルクッシング症候群の診断基準の作成にあたっては、エビデンス構築を目的として平成26-27年度に作成した副腎腫瘍 530例)のデータベース(ワーキンググループによる多施設共同臨床研究:福岡大学、九州大学、大阪大学、千葉大学、弘前大学、聖マリアンナ医科大学、浜松医科大学の各施設の倫理委員会の承認下で実施)のデータ解析結果に関する委員会を

平成28年10月8日(土)、東京にて開催した。その協議内容や関連論文等を参考に、複数回のメール会議を経て、新診断基準案並びに取り扱い目安の原案を作成した。作成された原案は副腎班会議でその妥当性を議論、検証した。

偽性低アルドステロン症の診断基準を含む診療指針、重度分類の改訂に当たっては関連学会(日本小児内分泌学会、日本腎臓学会)と協議しながら、改訂作業を進め、最終的に本班の班会議で作成改訂案の妥当性を議論、検証した。

原発性アルドステロン症診療におけるコンセンサスステートメントの作成は日本内分泌学会の臨床重要課題(委員長:成瀬光栄先生)であり、学会主導で作成後、メール会議、本班班会議等で検証した。

C. 結果

(1) 副腎不全症(アシゾン病、先天性副腎低形成症、ACTH 不応症、先天性副腎酵素欠損症:何れも指定難病)

厚労省副腎班と日本内分泌学会が承認・連携して出版した「副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断基準と治療指針作成」(日本内分泌学会雑誌 91(suppl)1-78, 2015)の英語版に相当する英文論文を出版した(Endocrin J 63:765-784, 2016)。なお、上記副腎不全症を呈する指定難病の診断基準を含む診療指針は、日本内分泌学会の承認済みである。

(2) サブクリニカルクッシング症候群(SCS)

国際的な整合性等の観点から、長年、議論が続いているSCSの診断基準、取り扱いめやすの改訂、作成を行った。多施設共同の臨床研究から現行基準の1mgDSTの血中コルチゾール値 $3\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満の条件で非機能性副腎と判断される症例群の中で1mg DSTの血中コルチゾール値 $1.8\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の症例は何らかの合併症リスクを高率に内包することが示唆され、 $1.8\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上を非健常と判断するカットオフ値として採用した。多くの海外ガイド

ライン(GL)がこの基準をスクリーニング基準として採用しており、国際的な整合性にも配慮した。一方で、改訂に伴う国内の混乱を避ける意味で、現行の1mg DSTの血中コルチゾール値 $3.0\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の診断基準はそのまま残した。また、診断基準として、多くの海外の診療GLが、自律性の強さの観点から、1mg DST時の血中F値 $5\mu\text{g}/\text{dl}$ を単独でSCSの診断基準として採用している点も考慮し、1mgDST後の血中F値 $5\mu\text{g}/\text{dl}$ 単独でSCSの診断可能とした。このことは、今回の多施設共同研究においても、1mg DST後の血中F値 $5\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の条件では、ほぼ全例で陽性項目の何れかを全て満たすことから裏付けられ、付帯陽性項目の設定は基本的に不要と判断した。この1mgDST後の血中F値 $5\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の診断基準の設定は、SCS症例の手術是非を問う「取り扱いめやす」でも採用した。上記の内容を盛り込んだ診断基準案とその取り扱い目安案を2016年11月25日(金)の班会議で提示し、議論の末、了承が得られた。本診断基準の提示に際しては議論のプロセスが分かるように、解説も提示した。本診断基準案、取り扱い目安案は、本班の学会承認を得るために日本内分泌学会に提出中である(資料1)。

なお、副腎偶発腫瘍の診療指針作成も予定していたが、2015年3月に泌尿器学会・日本病理学会・日本医学放射線学会・日本内分泌学会・日本内分泌外科学会を中心に取りまとめられた副腎腫瘍取り扱い規約(日本内分泌外科学会編(金原出版)1-123, 2015)が既に発刊されていることから、混乱を避けるため、新たな作成は取り止めた。その代わりに、SCSの副腎腫瘍の取り扱い目安では、副腎腫瘍取り扱い規約2015で提言を取り入れた。すなわち、副腎腫瘍か副腎癌である可能性に配慮した手術選択の重要性に関して、腫瘍径に関しては、現行SCSの取り扱い目安は5cmを、副腎腫瘍取り扱い規約2015に準じ、腫瘍径3cm以上で画像所見上、副腎癌の可能性を否定できない場合には手術を考慮する旨に、改訂した。

(3) 原発性アルドステロン症 (PA)

「PA診療におけるコンセンサスステートの作成」(委員長:成瀬光栄)が日本内分泌学会の臨床重要課題として学会主導でまとめ、本班でも協議の末、承認した。平成28年6月に新たな指定難病の追加候補疾患となり、厚労省に資料を提出したが、結果的にPAは、第三次追加指定難病には選定されなかったが、平成28年11月25日の副腎班会議で、上記のコンセンサスステートメントを反映したPA診断基準案の作成に関して検討を重ねた。副腎静脈サンプリングの陽性所見の注意書きの必要性の是非に関して、最終的合意形成には至らず、最終診断基準に関しては、平成29年度の持ち越し課題となった。

(4) 副腎偶発腫瘍:

「副腎偶発腫瘍の診療指針」の作成を予定し、ワーキンググループによる委員会を10月8日(土)、東京にて開催し、協議した。また、11月25日(金)(横浜)での副腎班会議(資料3)でも議論したが、既述のように、2015年3月に副腎腫瘍取り扱い規約が既に発刊されていることから、新たな作成は取り止め、SCSの副腎腫瘍の取り扱い目安に、副腎腫瘍取り扱い規約2015の提言を取り入れるに止めた。

(5) 偽性低アルドステロン症

診断基準を含む診療指針、重症度分類を平成28年度に改訂した。平成28年6月に厚労省より新たな指定難病の追加候補疾患として要請があり、資料を提出した。資料の提出に際し、診断基準、診療指針上、III型(後天性)が欠けていたことから、新たに追加作成した。また重症度分類も若干修正した。これらの改訂版は、日本内分泌学会、日本腎臓学会、厚労省副腎班の承認を得た。また、11月25日の班会議に改訂案が承認された(資料2)。なお本疾患は、結果的に第3次の追加指定難病の選定からは漏れた。

(倫理面への配慮)

臨床研究は、施設の承認下に倫理指針を遵守して行われた。

D. 考察

指定難病の副腎不全症4疾患(アジソン病、先天性副腎低形成症、先天性副腎酵素欠損症、ACTH不応症)に病的に共通する副腎不全症の診療指針が英文化されたことから、今後、我が国の副腎不全症並びに副腎クリーゼの診療指針が国際的にも認知されると同時に、その妥当性に関してグローバルな議論が可能となる。

副腎性サブクリニカルクッシング症候群(SCS)の診断基準、取り扱い目安の改定は、10年来、議論されてきた懸案事項であった。今回、国際的整合性にも配慮して改訂案を作成したことから、診療、研究面での混乱の解消と同時に、今後の活用が期待される。また、関連学会と協議しながら、原発性アルドステロン症の診療上のコンセンサスステートメントを提示し得た。今後、一般診療における活用が期待される。

副腎性サブクリニカルクッシング症候群の診断基準や原発性アルドステロン症のコンセンサスステートメントの提示は、内分泌領域では疾患頻度から重要な臨床課題になっており、学会、政策研究班で一致協力した活動と見解の提示が求められている。その意味で、本班の班員が両疾患の専門家として学会活動においても指導的役割を果たしているメンバーが多く、整合性の取れた円滑な議論が可能であった点は大きい。

偽性低アルドステロン症の診断基準を含む診療指針や重症度分類等の改訂を行ったことから、今後、新たな追加指定難病候補疾患としての具体的議論が可能となると期待される。

副腎偶発腫瘍の診療指針の作成は今回、見送ったが、副腎性SCSの取り扱い目安の改訂では、副腎腫瘍の取り扱い規約2015と整合性をとる形で、新たな基準を提示できた。今後、診療指針の乱立

による現場の混乱を回避するためにも関連学会との情報交換や協議がひじょうに重要となる。

E. 結論

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究を様々な観点から行い、診断基準や診療指針に関する多くの成果が得られた。これらは本領域の病態の理解、新たな診断法や治療法の開発に有用と考える。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

なし

G. 研究発表

巻末の業績を参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「¹³¹I-アドステロールシンチグラフィーにおける健側集積抑制は片側副腎腺腫
の軽微なコルチゾール過剰産生に十分な証拠を与える」

研究要旨

コルチゾール産生副腎腫瘍における副腎 adosterol scintigraphy (ACS) の集積率を定量し、その意義を検討した。片側偶発腫として発見された副腎皮質腺腫でのコルチゾール自律性産生はACSでの核種患側集積率でなく、健側集積率低下、集積比に反映された。ACSは他の視床下部・下垂体・副腎系の機能評価法にない利点を有し、サブクリニカルクッシング症候群の診断に際して実施すべき検査である。

方波見卓行*、浅井志高*、田中 逸

所属 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 横浜市西部病院 代謝・内分泌内科

A. 研究目的

厚生労働省調査研究班のSubclinical Cushing 症候群（SCS）診断基準によると、副腎 adosterol scintigraphy (ACS) は¹³¹I-68-iodo methyl-norcholesterol (NP-59)の患側集積増加と健側集積抑制があれば異常と判定するが、検者の主観により結果が異なる可能性ある。そこで本研究ではACSでの集積率を定量し、その意義を検討した¹⁾。

B. 研究方法

対象：特徴的Cushing 徴候を欠く片側性副腎偶発腫中、①長径 >1cm、②単純CT値<10HU、③形態学的に良性病変が示唆、④原発性アルドステロン症、髄質腫瘍、嚢胞、転移性腫瘍、副腎癌が否定または可能性が極めて低い、の全条件を満たした連続患者90例（56.8±12.2歳：平均値、男性/女性：49例/41例）を対象とした。
評価項目：視床下部・下垂体・副腎（HPA）axis 機能関連検査、画像検査での腫瘍最大径、

ACSでの核種投与後7日目の集積率と集積比（患側/健側）、心血管リスク因子と心血管合併症保有率とした。

SCSの診断法：厚労省調査研究班による基準と米国内分泌学会の診断法²⁾を取り入れ、1mgデキサメサゾン抑制試験（DST）後の血中コルチゾール（F）>1.8 μg/dLに加え、ACTH低値または夜間の血中F濃度が高値の場合をSCSとするAkehiら³⁾の方法を用いた。

ACSの集積率定量：¹³¹I-NP-59(37MBq、富士フィルム)を5mLの生食で希釈後、4.8mLと0.2mLに分離、各々の放射線量をキュリメータで測定した（C_{4.8}とC_{0.2}）。4.8mL希釈液を緩徐に静注し（0.2 mL希釈液は対照用に保存）、静注後7日目の関心領域（C_{ADR}）とそのバックグランド（C_{PBG}）、対照用0.2mL希釈液(C_{STD})とそのバックグランド（C_{STDBG}）の放射線量を各々キュリメータで測定した。集積率の算定には下記の式を用いた：
集積率 (%) = 100×(C_{ADR} - C_{PBG}) ÷

$[(C_{STD}-C_{STDBG}) \times (C_{4.8}/C_{0.2})]$ 。

コリメータには高エネルギー用平行多孔型

(digital gamma camera 東芝メディカル) を使用した。

C. 研究結果

臨床診断、心血管・代謝合併症：厚労省調査研究班の診断法により対象を分類すると、SCSは22例、非機能性腫瘍 (NF) は68例となった。SCS群の腫瘍径、夜間とDST 1mg負荷後のF濃度、高血圧合併率はNF群に比し有意に高値で、ACTHの基礎値は低値だった。尿中遊離コルチゾール (UFC) や他の心血管疾患合併率、高血圧以外のリスク因子保有率に群間差はなかった。

ACSでの核種集積率、集積パターンとコルチゾール産生能、腫瘍径との関連：腫瘍からのF自律性分泌能を反映するDST 1mg負荷後の血中F濃度と腫瘍側の核種集積率に相関性はなかったが、非腫瘍側の集積率と集積比 (患側/健側比) には各々、有意な逆相関 ($r = -0.327$, $p = 0.004$)、正相関 ($r = -0.378$, $p < 0.001$) を認めた (図1)。

またSCS群とNFA群での患側集積率に差はなかったが、SCS群での健側集積率は有意に低値で、集積比は有意に高値だった。

ACSでの核種集積率の関連因子の検討：ACSにおける健側の集積率、集積比を目的変数とする多変量回帰分析を施行した。いずれの指標ともデキサメサゾン1mg負荷後の血中F濃度と腫瘍径が有意な説明変数として選択された。

SCSの存在を識別する核種集積比のカットオフ：SCSの存在を示す最良の核種集積比をROC解析で求めた。SCSの診断に厚労省の基準を用いた場合は集積比が3.07、Akehiらの方法を用いた場合は2.45となった (感度、特異度、AUCは各々、67%、86%、0.71と69%、77%、0.74)。さらに算定集積比のカットオフにより対象を2群に分けると、いずれのカットオフにつ

いても、高値群のUFCは低値群より有意に高かった。

核種集積比とSCS関連合併症：SCS患者での有病率と責任病変切除後の改善率が最も高いとされる高血圧の存在予知する因子を二項ロジスティック回帰分析により検討した。体格指数に加え、ACSにおける核種集積比が前述のカットオフを上回ることが高血圧の独立予知因子として同定された。

D. 考察

現在、SCSの診断法に関する国際的な合意はない⁴⁾。ACSは副腎偶発腫でのコルチゾール産生を最も鋭敏に検出するとの意見やACSでの腫瘍側のみ核種取り込みがデキサメサゾン1mg負荷後の血中コルチゾール濃度と独立してSCSの発症・持続・進展を予知する⁵⁾、術後の副腎不全発症が高率との報告がある⁶⁾。

しかしながらその一方で、ACSは被爆、煩雑といった問題の他、判定が検者の主観により異なる可能性が指摘されている。また、これまでACSの定性評価に用いられてきた、核種集積の患側増加と健側 (非腫瘍側) 抑制のいずれがコルチゾール産生能を反映するのかは明らかでない。

本研究では腺腫が強く示唆される片側性副腎偶発腫患者でNP-59集積率を定量し、副腎皮質腺腫からのコルチゾール自律性産生能は患側ではなく、健側の集積率や集積比に反映されることを明らかにした。また腫瘍径もコルチゾール産生能やACS集積パターンの重要な規定因子と考えられるが、腫瘍径と患側集積率にはやはり相関性はなかった。すなわち腫瘍が大きいから患側の核種集積が増強するのではなく、健側副腎での集積が減弱するため、患側の集積が相対的に強くみえると考えべきである。

ACSでの患側集積率低値、集積比高値はSCSの存在を高感度で予知するとは言い難いが、皮質腺腫と考えられる副腎偶発腫の中からコルチ

ゾール自律産生能がより強く、腺腫摘出により治癒する可能性の高い高血圧合併例の一群の抽出に有用な可能性がある。

さらにACSは本研究で対象より除外した原発性、転移性副腎癌の鑑別にも有用で、今後も副腎偶発腫、SCSの診断に不可欠な検査法と考えられる。

E. 結論

片側偶発腫として発見された副腎皮質腺腫でのコルチゾール自律性産生はACSでの核種患側集積率でなく、健側集積率低下、集積比に反映される。

ACSは他の視床下部・下垂体・副腎系の機能評価法にない利点を有し、SCSの診断に際して実施すべき検査である。

F. 謝辞

本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）を用いて実施した。

文献

1. Katabami T, Ishii S, Obi R, Asai S, Tanaka Y. Contralateral adrenal suppression on adrenocortical scintigraphy provides good evidence showing subclinical cortisol overproduction from unilateral adenomas. *Endocr J* 63: 1123-32, 2016
2. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1526-1540, 2008
3. Akehi Y, Kawate H, Murase K, Nagaishi R, Nomiyama T, Nomura M, Takayanagi R, Yanase T. Proposed diagnostic criteria for subclinical Cushing's syndrome associated with

adrenal incidentaloma. *Endocr J* 60: 903-12, 2013

4. Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, Reincke M. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? *Eur J Endocrinol* 173: M61-M71, 2015
5. Ricciato MP¹, Di Donna V, Perotti G, Pontecorvi A, Bellantone R, Corsello SM The role of adrenal scintigraphy in the diagnosis of subclinical Cushing's syndrome and the prediction of post-surgical hypoadrenalism. *World J Surg.* 38: 1328-35, 2014
6. Fagour C¹, Bardet S, Rohmer V, Arimone Y, Lecomte P, Valli N, Tabarin A Usefulness of adrenal scintigraphy in the follow-up of adrenocortical incidentalomas: a prospective multicenter study. *Eur J Endocrinol* 160: 257-64, 2009

図はいずれも文献1)より引用・改変

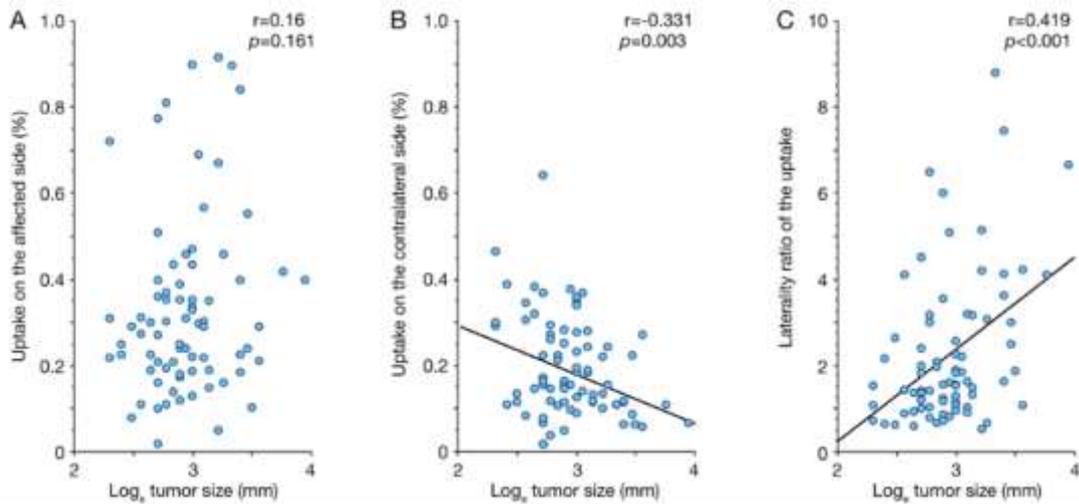


図2

Correlation of tumor size with uptake rates on the affected (A) and contralateral (B) sides and laterality ratio (C) on ACS images

At the time of this analysis, 12 (SCS, n = 7; NFA, n = 5) patients were excluded because tracer uptake on the contralateral side in these patients was zero because of the complete suppression of cortisol production, and, consequently, the laterality ratio of uptake could not be calculated. Because of non-normal distribution of tumor size, natural logarithmic transformation was used in the analysis to satisfy the requirement for normality. ACS, adrenocortical scintigraphy; SCS, subclinical Cushing's syndrome; NFA, non-functioning adenoma.

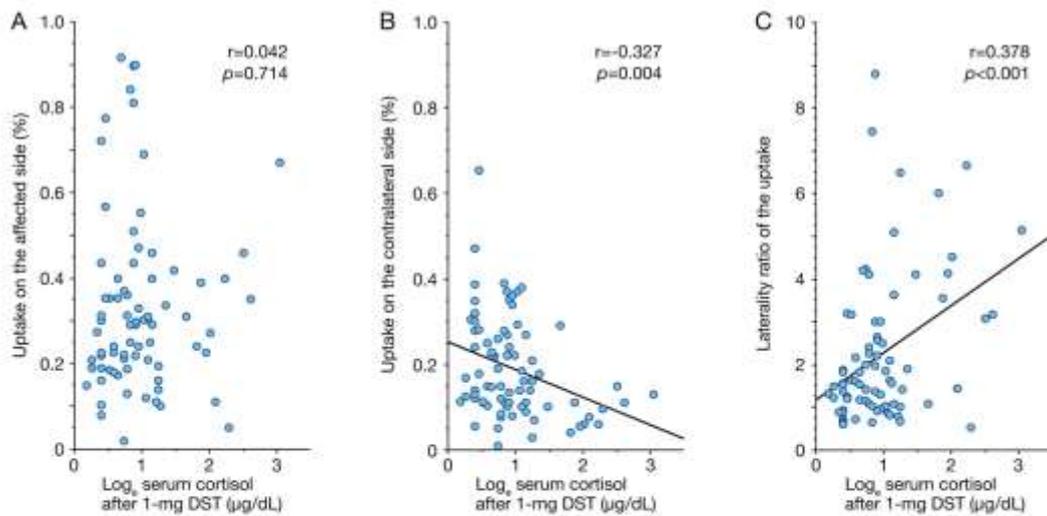


図1

Correlation of serum cortisol levels after 1-mg DST with uptake rates on the affected (A) and contralateral (B) sides and laterality ratio (C) on ACS images

At the time of this analysis, 12 (SCS, n = 7; NFA, n = 5) patients were excluded because tracer uptake on the contralateral side in these patients was zero because of the complete suppression of cortisol production, and, consequently, the laterality ratio of uptake could not be calculated. Because of non-normal distribution of serum cortisol levels after 1-mg DST, natural logarithmic transformation was used in the analysis to satisfy the requirement for normality. ACS, adrenocortical scintigraphy; SCS, subclinical Cushing's syndrome; NFA, non-functioning adenoma; DST, dexamethasone suppression test.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「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」

研究要旨

1996年に厚生省（当時）班会議により策定された我が国における副腎性プレクリニカルクッシング症候群の診断基準は、高齢化や画像診断の普及に伴う副腎偶発腫の頻度の増加に伴い、国内で広く用いられてきた。その後、海外でサブクリニカルクッシング症候群（SCS）の種々の診断基準が策定されたこと等を踏まえて診断基準の改訂についての議論が広まってきた。本研究では多施設共同で副腎腫瘍530例を集計し診断基準改訂に向けた検討を行っており、昨年は低濃度域血中コルチゾール測定値の測定キット間誤差を標準化した際の診断に与える影響について報告した。今回は1mgデキサメタゾン抑制試験（1mgDST）における負荷後血中コルチゾール濃度（1mgDST-F）のカットオフ値と、また1mgDST-Fとその他の検査項目の関連について検討した。現行基準で非SCS症例を対象に、1mgDST-F（ $\mu\text{g/dL}$ ）が1未満、1～2未満、2以上の3群に分けて検討したところ、1未満群を対照として2以上群では高血圧、耐糖能異常/糖尿病、その両者が合併する割合が増加する傾向が見られ、特に両者の合併については有意に増加した。ROC解析により合併症を検出する1mgDST-Fのカットオフ値を算出したところ感度39%、特異度54%ではあるものの $1.5\mu\text{g/dL}$ と算出された。以上より以前本邦において試案として報告された値や海外の診断基準で採用されている $1.8\mu\text{g/dL}$ は合併症の観点から何らかの臨床的意義を有する副腎腫瘍を判別する1mgDST-F値となりうるものが考えられた。次に1mgDST-Fの値とその他の検査項目（深夜血中コルチゾール、尿中遊離コルチゾール、ACTH基礎値、DHEA-S基礎値）の関連について検討した。その結果、深夜血中コルチゾール（ $\geq 5\mu\text{g/dL}$ ）とACTH基礎値（ $< 10\text{pg/ml}$ ）については1mgDST-Fの値が高くなるにつれて異常を呈する割合が増える傾向が示され、特に1mgDST-F $\geq 5\mu\text{g/dL}$ 群では両検査のいずれかが必ず異常を呈していた。すなわち1mgDST-F $\geq 5\mu\text{g/dL}$ はそれのみでもコルチゾール分泌の自律性の高さが担保されうると考えられた。

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／九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学

8) 土井内科胃腸科

A. 研究目的

1996年に厚生省（当時）班会議により策定された我が国における副腎性プレクリニカルクッシング症候群の診断基準¹⁾は、高齢化や画像診断の普及に伴う副腎偶発腫の頻度の増加に伴い、国内で広く用いられてきた。その後海外でサブクリニカルクッシング症候群（SCS）の種々の診断基準が策定された²⁾こと等を踏まえて診断基準の改訂についての議論が広まってきた。本研究では多施設共同で副腎腫瘍530例を集計し診断基準改訂に向けた検討を行っており昨年は低濃度域血中コルチゾール測定値の測定キット間誤差を標準化した際の診断に与える影響について報告した³⁾。今回は1mgデキサメタゾン抑制試験（1mgDST）における負荷後血中コルチゾール濃度（1mgDST-F）のカットオフ値と、また1mgDST-Fとその他の検査項目の関連について検討した。

B. 研究方法

対象：本研究のワーキンググループを通じて集積した副腎腫瘍530例を対象とした。施設ごとの例数は弘前大学43例、千葉大学124例、聖マリアンナ医科大学89例、浜松医科大学46例、大阪大学（関連施設含む）15例、九州大学/福岡大学213例であった。男性270例、女性260例、年齢は18～83歳で平均60.1±11.1歳であった。**評価項目：**各症例の検査データをもとに各症例が現行の診断基準¹⁾で副腎性SCSに相当するかを診断した。SCS確診例、非SCS例の他に1mgデキサメタゾン抑制試験（1mgDST）において負荷後コルチゾール（1mgDST-F）値が $\geq 3 \mu\text{g/dL}$ であるがその他の診断項目を満たさない、またはデータがないものをSCS疑い例（不完全）とし、またSCS疑い例の中で、術後にグルココルチコイドの補充が行われているものは特にSCS疑い例（補充）とした。低濃度域血中コルチゾール濃度については、施設間で異なる測定キットが採用されているため較正式³⁾が適

用できるものについては較正後の値で検討した。

また、各症例における合併症について、以下の定義により判定した。高血圧は①収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ かつ/または拡張期血圧 $\geq 90\text{mmHg}$ か②降圧薬使用のいずれか、脂質異常症（高コレステロール血症）は①Friedewald式により算出したLDL-C $\geq 140\text{mg/dl}$ か②高コレステロール血症治療薬使用のいずれか、糖尿病/耐糖能異常は①75gOGTTにおいてIGT/DM型である または空腹時血糖 $\geq 110\text{mg/dl}$ または 随時血糖 $\geq 200\text{mg/dl}$ か②血糖降下薬使用のいずれかである。

C. 研究結果

臨床診断：対象症例を上記の基準に従って分類すると、非SCSは350例、SCS疑い（不完全）は23例、SCS疑い（補充）は11例、SCSは144例、顕性クッシング症候群は2例となった。

合併症の有無別の1mgDST-F値の検討：全症例を対象にした検討では、高血圧、糖尿病/耐糖能異常、脂質異常症のいずれにおいても合併症の有無により1mgDST-F値に有意差は認められなかった（表1）。非SCS例のみで検討すると高血圧有り群では無し群に比較して有意に1mgDST-F値が高値であった（ $p=0.003$ 、表2）。

1mgDST-F値の層別に見た合併症の有病率の検討：非SCS例において1mgDST-F値 $1 \mu\text{g/dL}$ 未満、1以上 $2 \mu\text{g/dL}$ 未満、2以上 $3 \mu\text{g/dL}$ 未満の3群に分類し、高血圧、糖尿病/耐糖能異常およびその両者について合併症を有する割合を比較した。その結果各群で年齢に有意差はないものの、 $1 \mu\text{g/dL}$ 未満群を対照とした際2以上 $3 \mu\text{g/dL}$ 未満群において合併症が増加する傾向が示され、特に高血圧と糖尿病/耐糖能異常の両者を合併する割合は有意に増加していた（ $p=0.018$ 、表3）。また同様の層別解析をSCS例またはSCS疑い例において行ったところ、合併症の割合は独立性の検定において有意差を認めな

かった。すなわちSCSまたはSCS疑い例においては1mgDST-F値の高低により合併症の割合は影響されないとの結果であった(表4)。

高血圧と糖尿病/耐糖能異常の有無を識別する1mgDST-F値のカットオフ：高血圧と糖尿病/耐糖能異常の有無を識別する最良の1mg-DST値をROC解析で求めたところ1.5 μ g/dLとの値が算出された(図1)。感度39%、特異度54%であった。

1mgDST-F値とその他の検査値異常との関連：1mgDST-F値と、SCS診断のためのその他の検査値(深夜血中コルチゾール、尿中遊離コルチゾール、ACTH基礎値、DHEA-S基礎値)の関連について検討した。1mgDST-F値によって対象症例を1 μ g/dL未満、1~1.8 μ g/dL未満、1.8~3 μ g/dL未満、3~4 μ g/dL未満、4~5 μ g/dL未満、5 μ g/dL以上の群に分けて、それぞれの群で他の検査項目の異常を呈する割合を検討した。その結果、尿中遊離コルチゾールとDHEA-Sでは関連が明確ではなかったがACTH基礎値<10pg/mlおよび深夜血中コルチゾール \geq 5 μ g/dLの両者においては1mgDST-F値が高くなるほど異常を呈する割合が高くなることが示された(図2)。とりわけ1mgDST-F \geq 5 μ g/dLの群では両検査のいずれかが必ず異常を呈していた。すなわち1mgDST-F \geq 5 μ g/dLはそれのみでもコルチゾール分泌の自律性の高さが担保されうると考えられた。

D. 考察

1996年に厚生省(当時)班会議により策定された我が国における副腎性プレクリニカルクッシング症候群の診断基準¹⁾は高齢化や画像診断の普及に伴い副腎偶発腫と診断される機会が増えていることと相まって、これまで広く用いられてきた。その後欧米を中心にSCSの診断基準が種々制定されてきた²⁾がその診断方法は基準によりかなり異なっている。1mgDSTを一次スクリーニングとして用いることはおおむねどの基準でも一致しているが、1mgDST-Fのカ

ットオフ値は1.8 μ g/dLとするもの、5 μ g/dLとするもの、また1.8と5の両者を採用しその値によって診断に濃淡をつけているものがある。カットオフ値に関しては合併症の有無と関連付けて検討されたものが多く、イタリアのグループは1.8、3、5 μ g/dLの3種のカットオフ値において高血圧、2型糖尿病、椎体骨折の3つの合併症の存在を予測した場合、3 μ g/dlが最も感度、特異度が良好であったと報告している⁴⁾ほか、本邦においても糖尿病/耐糖能異常の有無を判別する1mgDST-Fのカットオフ値として1.8 μ g/dLが提唱されている⁵⁾。今回多施設共同で530例の副腎腫瘍のデータを集積し、SCSによる合併症が増加する1mgDST-Fの値について検討したところ、1mgDST-F値1.0 μ g/dL未満を対照として2.0 μ g/dL以上の群で高血圧、耐糖能異常、およびその両者の合併する割合が増加傾向を呈し、うち両者の合併については有意に増加した。ROC解析によるカットオフ値の検討では感度39%、特異度54%と必ずしも良好ではないものの1.5 μ g/dLとの値が算出され、1mgDST-F値1.5~2 μ g/dL程度辺りから合併症が増えてくることが見出された。以上より諸外国で採用され、本邦の試案でも提唱された1.8 μ g/dLとのカットオフ値は何らかの臨床的意義を有する非健常の副腎腫瘍を判別するカットオフ値として妥当と考えられた。一方、すでに1mgDST-F \geq 3 μ g/dLの症例すなわち今回の検討でSCSないしSCS疑いとして診断されている症例においては1mgDST-Fの値によって合併症の頻度に差は見られなかった。コルチゾール分泌の自律性が高い症例では合併症の発症はある程度プラトーに達している可能性が考えられ、そのため全症例での検討では合併症の有無により1mgDST-F値に差が見いだせなかった可能性がある。

また、1mgDST-F値とその他の検査所見との関連を検討したところ、ACTH基礎値<10pg/mlおよび深夜血中コルチゾール \geq 5 μ g/dLの

両者においては1mgDST-F値が高くなるほど異常を呈する割合が高くなり、とりわけ1mgDST-F $\geq 5 \mu$ g/dLの群では両検査のいずれかが必ず異常を呈していた。すなわち1mgDST-F $\geq 5 \mu$ g/dLはそれのみでもコルチゾール分泌の自律性の高さが担保されうると考えられる。1mgDST-F $\geq 5 \mu$ g/dLは諸外国ではSCS一次スクリーニングの値として用いられる場合もあるが、SCSの中でもとりわけコルチゾール分泌自律性の高い群として位置づけるために用いられる場合もあり、今回の検討では後者の立場に近い結果と考えられる。

E. 結論

副腎腫瘍における1mgDST-F値が1.5~2 μ g/dLの辺りから高血圧、糖尿病/耐糖能異常が増加してくるため、諸外国の基準で採用され、また本邦の試案で提唱された1.8 μ g/dLのカットオフ値は臨床的意義を有する非健常の副腎腫瘍を判別するカットオフ値として妥当である。また1mgDST-F $\geq 5 \mu$ g/dLはそれのみでもコルチゾール分泌の自律性の高さを担保する。

F. 謝辞

本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）を用いて実施した。

文献

1. 名和田 新、他. 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班 平成7年度研究報告書. p223-226、1996
2. Shen J. et al. Nonconformity in the clinical practice guidelines for subclinical Cushing's syndrome: which guidelines are trustworthy? Eur J Endocrinol 171: 421-431, 2014
3. 田邊真紀人、他. 低濃度域血中コルチゾール測定標準化に伴う副腎性サブクリニカルクッシング症候群診断の再検討. 厚生労働省科学研究費補助金 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 平成27年度 総括・分担研究報告書 p92-93, 2016

4. Morelli V, et al. Subclinical hypercortisolism: correlation between biochemical diagnostic criteria and clinical aspects. Clin Endocrinol 73: 161-166, 2010
5. Akehi Y, et al. Proposed diagnostic criteria for subclinical Cushing's syndrome associated with adrenal incidentaloma. Endocr J 60: 903-12, 2013

表1 全症例での検討

合併症		1mgDST F値	p値
高血圧	なし(n=171)	3.23±3.64	0.201
	あり(n=331)	3.72±4.21	
耐糖能異常	なし(n=293)	3.45±3.79	0.477
	あり(n=209)	3.71±4.34	
脂質異常症	なし(n=234)	3.69±4.03	0.501
	あり(n=266)	3.45±4.04	

Unpaired t-test

表2 非SCS例での検討

合併症		1mgDST F値	p値
高血圧	なし(n=121)	1.27±0.76	0.003
	あり(n=214)	1.45±0.83	
耐糖能異常	なし(n=196)	1.38±0.75	0.102
	あり(n=139)	1.40±0.90	
脂質異常症	なし(n=149)	1.51±0.82	0.165
	あり(n=184)	1.39±0.82	

Unpaired t-test

表3 非SCS例における合併症の検討

1mgDST-F (μ g/dL)		0-0.99	1-1.99	2-2.99
平均年齢(±SD)		58.1±11.3	60.5±11.1	61.3±11.3
高血圧	なし(n=120)	42(41.2)	53(37.1)	25(28.1)
	あり(n=214)	60(58.8)	90(62.9)	64(71.9)
p 値(vs. 0-0.99 群)			0.514	0.059
耐糖能異常	なし(n=195)	63(61.8)	88(61.5)	44(49.4)
	あり(n=139)	39(38.2)	55(38.5)	45(50.6)
p 値(vs. 0-0.99 群)			0.971	0.087
高血圧と耐糖能異常の両者	なし(n=237)	78(76.5)	105(73.5)	54(60.7)
	あり(n=97)	24(23.5)	38(26.5)	35(39.3)
p 値(vs. 0-0.99 群)			0.589	0.018

χ^2 -test, vs. 0-0.99 群

表4 SCSまたはSCS疑い例における合併症の検討

合併症		1mgDST F 値層別の例数(率)				p 値
		3-4.99	5-6.99	7-10.99	11-	
平均年齢(±SD)		61.1±8.9	60.7±10.0	61.5±9.2	56.2±12.9	
高血圧	なし(n=51)	14(24.6)	13(33.3)	9(29.0)	15(36.6)	0.605
	あり(n=117)	43(75.4)	26(66.7)	22(71.0)	26(63.4)	
耐糖能異常	なし(n=98)	35(61.4)	20(51.3)	20(64.5)	23(56.1)	0.661
	あり(n=70)	22(38.6)	19(48.7)	11(35.5)	18(43.9)	
高血圧と耐糖能異常の両者	なし(n=113)	39(68.4)	25(64.1)	22(71.0)	27(65.9)	0.931
	あり(n=55)	18(31.6)	14(35.9)	9(29.0)	14(34.1)	

独立性の検討

図1 高血圧と糖尿病/耐糖能異常の有無を識別する1mgDST-F値の検討

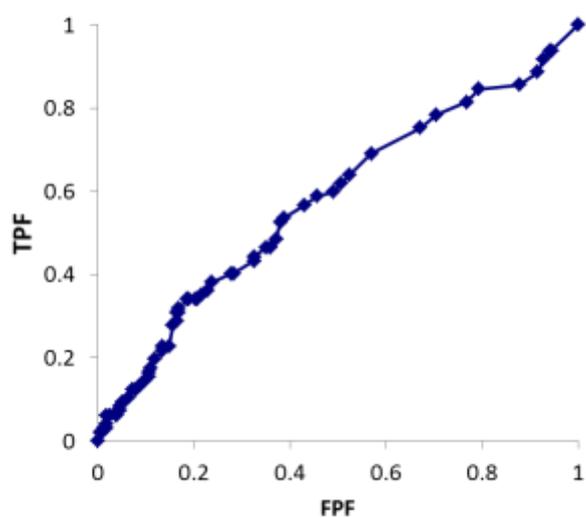
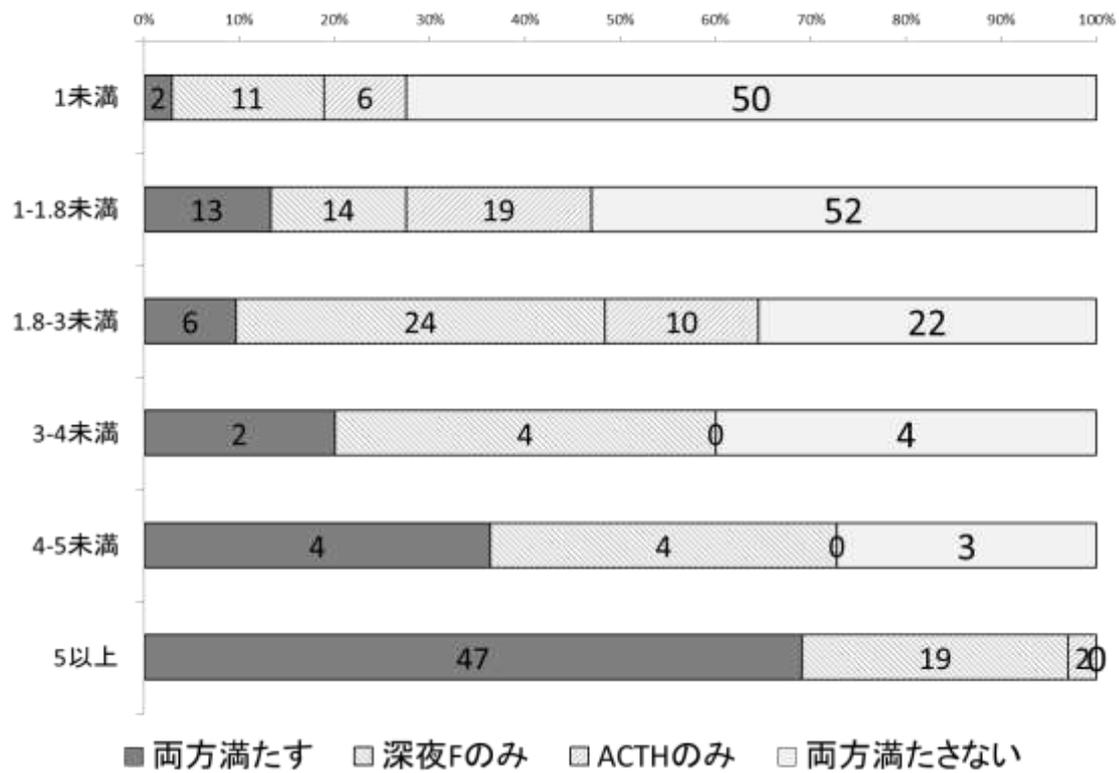


図2 1mgDST-F値の群別にみたACTH基礎値と深夜血中コルチゾールの異常を呈する割合



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
柳瀬敏彦	副腎偶発腫瘍	門脇 孝、 小室一成、 宮地良樹	診療ガイドラ イン up-to-date	メデイカルレ ビュー社		2016	pp392-396,
田邊真紀人、 柳瀬敏彦	不妊を主訴に来院 した27歳男性	肥塚直美	New 専門医を 目指すケー ス・メソッ ド・アプロー チ	日本医事新報 社		2016	pp220-226,
田邊真紀人、 柳瀬敏彦	第5章 患者背景 別のステロイドの 選び方、使い方 4. 手術時	川合真一	ステロイド療 法のエッセ ンス	じほう		2016	2425-2429
野見山 崇、 柳瀬敏彦	二次性糖尿病 ステロイド糖尿	羽田勝計、 門脇 孝、 荒木栄一	糖尿病最新の 治療	南江堂		2016	275-277,
柳瀬敏彦	副腎偶発腫	門脇 孝、 小室一成、 宮地良樹	日常診療に活 かす診療ガイ ドライン Up-To-Date	メデイカルレ ビュー社		2016	pp302-396,
柳瀬敏彦	クッシング症候群	福井次矢、 高木 誠、 小室一成	今日の治療指 針2017年版	医学書院		2016	760-761
柳瀬敏彦、明比 祐子	Addison 病	成瀬光栄、 平田結喜 緒、島津 章	内分泌代謝専 門医ガイドブ ック(第4版)	診断と治療社		2016	pp274-277
柳瀬敏彦、田邊 真紀人、明比祐 子	副腎クリーゼ	成瀬光栄、 平田結喜 緒、島津 章	内分泌代謝専 門医ガイドブ ック(第4版)	診断と治療社		2016	pp278-279
棚橋祐典	先天性副腎皮質酸 素欠損症、先天性 副腎低形成、難治 性内分泌代謝疾患 Update	成瀬光栄、 平田結喜 緒、田辺晶 代		診断と治療社		2015	66 - 73

中山修一、岩崎泰正	日内変動		クッシング診断マニュアル第2版	診断と治療社		2016	
中山修一、岩崎泰正	デキサメタゾン抑制試験		クッシング診断マニュアル第2版	診断と治療社		2016	
次田誠、岩崎泰正	合併症・予後・QOL		クッシング診断マニュアル第2版	診断と治療社		2016	
次田誠、岩崎泰正	下垂体性ADH分泌異常症		難治性内分泌代謝疾患Update	診断と治療社		2015	
岩崎泰正	内分泌機能検査総論		内分泌代謝専門医ガイドブック改訂第4版	医事新報社	日本	2016	
岩崎泰正	内分泌検査を行うにあたっての注意事項		内分泌検査マニュアル第4版	診断と治療社		2016	
岩崎泰正	SIADH (ADH不適合分泌症候群)		下垂体診断マニュアル第2版	診断と治療社		2016	
岩崎泰正	肺癌の治療中に意識障害をきたした58歳男性	肥塚直美	専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ第3版	日本医事新報社		2016	
岩崎泰正	バソプレシン (AVI、抗利尿ホルモン [ADH])		別冊プラクティス、糖尿病検査マニュアル	医歯薬出版株式会社		2016	
岩崎泰正	BNP, NT-proBNP		別冊プラクティス、糖尿病検査マニュアル	医歯薬出版株式会社		2016	
宗友厚	総論2. 内分泌疾患を診断する検査方法	横手幸太郎、龍野一郎、橋本尚武、岩岡秀明	ここが知りたい！内分泌疾患診療ハンドブック	中外医学社		2016	4 - 7
宗友厚	AME症候群	成瀬光栄、平田結喜緒、島津章	内分泌代謝専門医ガイドブック改訂第4版	診断と治療社		2016	303-305
曾根正勝、稲垣暢也	偽性低アルドステロン症	成瀬光栄	難治性内分泌代謝疾患Update	診断と治療社		2015	89-91

曾根正勝、稲垣暢也	ステロイド症候群診療マニュアル改訂第2版	平田結喜緒	クッシング症候群診療マニュアル改訂第2版	診断と治療社		2015	278
上芝元	副腎酸素異常症	横手幸太郎(監修)	内分泌疾患深慮湯ハンドブック	中外医学社		2016	221-226
方波見卓行、浅井志高、田中逸	副腎腫瘍に対するデキサメサゾン負荷量と血中濃度測定 of 検討		厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業副腎ホルモンに関する調査研究平成27年度総括・分担研究報告書			2016	94-96
方波見卓行、天神歩	両側副腎皮質過形成(AIMAHまたはBMAH、PPNAD)		内分泌代謝専門医ガイドブック改訂第4版	診断と治療社	東京	2016	263-265
福田尚志、方波見卓行	CASE21精神神経科受診後、頭痛、精神症状が悪化した一過性高血圧症の20代男性		New 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ 内分泌疾患第3版	日本医事新報社	東京	2016	181-189
方波見卓行、浅井志高	褐色細胞腫・パラガングリオーマ	横手幸太郎(監修)	ここが知りたい! 内分泌疾患診療ハンドブック	中外医学社	東京	2016	203-208
方波見卓行	クッシング症候群		今日の治療指針2016年版	医学書院	東京	2016	805-806

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Fukuda T, Tanaka T, Hamaguchi Y, Kawanami T, Nomiya T, Yanase T	Augmented GH secretion and Stat3 phosphorylation in an aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP)-disrupted somatotroph cell line.	PLOS ONE	11(10)	e0164131	2016
Tanabe M, Motonaga R, Terawaki Y, Nomiya T, Yanase T.	Prescription of oral hypoglycemic agents for patients with type 2 diabetes mellitus: A retrospective cohort study using a Japanese hospital database.	J Diabetes Investig	8	8227-234,	2017
Nishikawa T, 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.	Calibration and evaluation of routine methods by serum certified reference material for aldosterone measurement in blood.	Endocr J	63(12)	1065-1080	2016
Morooka N, Ueguri K, Yee KK, Yanase T, Sato T.	Androgen-androgen receptor system improves chronic inflammatory conditions by suppressing monocyte chemoattractant protein-1 gene expression in adipocytes via transcriptional regulation.	Biochem Biophys Res Commun.	477(4)	895-901,	2016
Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi Y, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Miyamura N, Shimizu C, Otsuki M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S.	Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline.	Endocr J	63	765-784	2016
Nomiya T, Yanase T	GLP-1 receptor agonist as treatment for cancer as well as diabetes: beyond blood glucose control.	Expert Review of Endocrinology & Metabolism	11	: 357-364	2016

柳瀬敏彦、野見山 崇、 田邊真紀人	内分泌疾患を診きわめる 副腎皮質機能低下症、Addison 病を含む	medicina	53 (13)	2212-2215,	2016
柳瀬敏彦	副腎領域の進歩	日本内科学会雑誌	105(9)	1768-1774,	2016
柳瀬敏彦	内分泌・代謝疾患の救急-初期対応のポイント 急性副腎不全 (副腎クリーゼ)	日本内科学会雑誌	05(4)	640-645	2016
柳瀬敏彦	解説：指定難病となった内分泌疾患	内分泌・糖尿病・代謝疾患	42(3)	218-223	2016
柳瀬敏彦、大藪恵一、 島津 章	特集：新たに難病指定された内分泌代謝疾患の臨床 座談会「我が国の内分泌代謝領域における指定難病の現状と今後」	最新医学	71 (10)	1899-1907	2016
柳瀬敏彦	特集：新たに難病指定された内分泌代謝疾患の臨床	最新医学	71 (10)	1969-1976	2016
柳瀬敏彦	特集・内分泌マスタークリニシャン：患者説明のコツ アジソン病	ホルモンと臨床	2(8):	651-655	2014 (実際の発刊は2016年)
柳瀬敏彦、田邊真紀人.	【代謝内分泌】 副腎不全症 一度はその可能性を疑うべき内分泌疾患の代表	Hospitalist	4	91-97,	2016
田邊真紀人、柳瀬敏彦	【実地医家が診る内分泌疾患 隠れた内分泌疾患を拾い出す】 実地医家が知っておくべき内分泌疾患 副腎不全クリーゼの危険も.	Medical Practice	33	1745-1749,	2016
Abe T,Naruse M,Young WF Jr,Kobayashi N,Doi Y,Izawa A,Akama K,Okumura Y,Ikenaga M,Kimura H,Saji H,Mukai K,Matsumoto H	A Novel CYP11B2-Specific Imaging Agent for Detection of Unilateral Subtypes of Primary Aldosteronism.	J Clin Endocrinol Metab.	101(3)	1008-15	2016

Umakoshi H, Naruse M, Wada N, Ichijo T, Kamemura K, Matsuda Y, Fujii Y, Kai T, Fukuoka T, Sakamoto R, Ogo A, Suzuki T, Nanba K, Tsuiki M	Adrenal Venous Sampling in Patients With Positive Screening but Negative Confirmatory Testing for Primary Aldosteronism	Hypertension	67(5)	1014-9	2016
Nishimoto K, Koga M, Seki T, Oki-K, Celso E, Gomez-Sanchez, Naruse M, Sakaguchi T, Morita S, Kosaka T, Oya M, Ogishima T, Suematsu M, Kabe Y, Omura M, Nishikawa T, Mukai K	Immunohistochemistry of aldosterone synthase leads the way to pathogenesis of primary aldosteronism	Molecular Endocrinology	441	124-133	2017
Shibayama Y, Wada N, Umakoshi H, Ichijo T, Fujii Y, Kamemura K, Kai T, Sakamoto R, Ogo A, Matsuda Y, Fukuoka T, Tsuiki M, Suzuki T, Naruse M.	Bilateral aldosterone suppression and its resolution in adrenal vein sampling of patients with primary aldosteronism: Analysis of data from the WAVES-J study.	Clin Endocrinol (Oxf)	85 (5)	696-702	2016
Umakoshi H, Xiaomei Y, Ichijo T, Kamemura K, Matsuda Y, Fujii Y, Kai T, Fukuoka T, Sakamoto R, Ogo A, Suzuki T, Ogasawara T, Tsuiki M, Naruse M	WAVES-J Study Group. Reassessment of the cosyntropin stimulation test in the confirmatory diagnosis and subtype classification of primary aldosteronism	Clin Endocrinol (Oxf)	86(2)	170-176	2017
Kamemura K, Wada N, Ichijo T, Matsuda Y, Fujii Y, Kai T, Fukuoka T, Sakamoto R, Ogo A, Suzuki T, Umakoshi H, Tsuiki M, Naruse M	Significance of adrenal computed tomography in predicting laterality and indicating adrenal vein sampling in primary aldosteronism	J Hum Hypertens	31(3)	195-199	2017
Nishikawa T, 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	Calibration and evaluation of routine methods by serum certified reference material for aldosterone measurement in blood	Endocr J	63(12)	1065-1080	2016
Naohiro Araki, Mitsuru Iida, Nobuyuki Amino, Shinji Morita, Akane Ide, Eijun Nishihara, Mitsuru Ito, Jun Saito, Tetsuo Nishikawa, Kiyonori Katsuragi, Akira Miyauchi	Rapid Bioassay for Detection of Thyroid-Stimulating Antibodies Using Cyclic Adenosine Monophosphate-Gated Calcium Channel and Aequorin	Eur Thyroid J	4	14-19	2015

Takumi Kitamoto, Sachiko Suematsu, Yoko Matsuzawa, Jun Saito, Masao Omura and Tetsuo Nishikawa	Comparison of Cardiovascular Complications in Patients with and without KCNJ5 Gene Mutations Harboring Aldosterone-producing Adenomas	J Atheroscler Thromb	22	191-200	2015
Yosuke Okubo, Yuka Sato, Yasuto Nakasone, Katsuko Shirotori, Kazuhiro Oguchi, Tsuyoshi Matsushita, Tetsuo Nishikawa, Yuto Yamazaki, Hironobu Sasano, Mitsuhisa Komatsu, Keishi Yamauchi and Toru Aizawa	Extraordinarily high aldosterone, 901.0 ng/dL, in a patient with primary aldosteronism: an insight into the underlying mechanism	Endocrine Journal Advance Publication	63(2)	127-33	2016
杉澤 千穂、大村 昌夫、齊藤 淳、鶴谷 悠也、西川 哲男	高血圧患者がみんな本態性高血圧なわけじゃない！	内科12	Vol.116 No.6	1174-1178	
大村 昌夫、西川 哲男	ACTH試験	クッシング症候群診療マニュアル改訂第2版		58-60	
中井一貴、大村昌夫、西川哲夫	副腎腺腫部分切除を可能とする区域別副腎支脈採血法の検討	日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌	Vol.32 No.4	225-229	
Tetsuo Nishikawa, Sachiko Suematsu, Yoko Matsuzawa, Jun Saito and Masao Omura	Guanosine triphosphate can directly regulate cortisol production by activating Ca ²⁺ -messenger systems in bovine adrenal fasciculata cells	Endocrine Journal	63(1)	77-85	2016
Koshiro Nishimoto, Tsugio Seki, Isao Kurihara, Kenichi Yokota, Masao Omura, Tetsuo Nishikawa, Hirotaka Shibata, Takeo Kosaka, Mototsugu Oya, Makoto Suematsu, and Kuniaki Mukai	Case Report: Nodule Development From Subcapsular Aldosterone-Producing Cell Clusters Causes Hyperaldosteronism	J Clin Endocrinol Metab	101(1)	6-9	2016
杉澤 千穂、西川哲夫		内分泌疾患診療ハンドブック 第一章 総論 中外医学			
近藤 真衣、大村 昌夫、西川 哲男	原発性アルドステロン症における区域別副腎支脈採血	最新医学	Vol.71 No.5	26-32	

古家美菜絵、高士 祐一、 松澤 陽子、西川哲男	骨・膵臓の臓器関連にお けるインスリン分泌調 節機構～肥満2型糖尿 病での検討	Journal of Metabolic Syndrome	12(1)	1-66	
Ai Tamura,Koshiro Nishimoto,Tsugio Seki,Yoko Matsuzawa,Jun Saito, Masao Omura, Celso E. Gomez-Sanchez, Kohzoh Makita, Seishi Matsui,Nobukazu Moriya, Atsushi Inoue, Maki Nagata, Hironobu Sasano, Yasuhiro Nakamura, Yuto Yamazaki, Yasuaki Kabe, Kuniaki Mukai, Takeo Kosaka,Mototsugu Oya, Sachiko Suematsu, Tetsuo Nishikawa	Somatic KCNJ5 mutation occurring early in adrenal development may cause a novel form of juvenile primary aldosteronism	Molecular and Cellular Endocrinology Available online			2016
Tetsuo Nishikawa,Masao Omura, Migagu Kawaguch, Akiko Takatsu, Fumitoshi Satoh,Sadayoshi Ito, Isao Kurihara, Hiroshi Itoh, Toshihiko Yanase, Hirotaka Shibata, Yutaka Oki,Mitsuhide Naruse, Keiko Sakurai, Hidehiko Sasamoto, Katsuhiko Kuwa	Calibration and evaluation of routine methods by serum certified reference material for aldosterone measurement in blood	Endocrine Journal advance publication	63(12)	1065-1080	2016
小野正人、井上浩輔、北本 匠、齋藤 淳、大村昌夫、 西川哲男	内分泌 原発性アルド ステロン症研究の最前 線	Mebio	Vol.33 No.9		2016
Koshiro Nishimoto,Minae Kog , Tsugio Seki, Kenji Oki, Elise P Gomez-Sanchez,Celso E. Gomez-Sanchez,Mitsuhi de Naruse, Tomokazu Sakaguchi, Shinya Morita, Takeo Kosaka,Mototsugu Oya, Tadashi Ogishima, Masanori Yasuda, Makoto Suematsu, Yasuaki Kabe, Masao Omura,Tetsuo Nishikawa, Kuniaki Mukai	Immunohistochemistry of aldosterone synthase leads the way to the pathogenesis of primary aldosteronism	Molecular and Cellular Endocrinology Available online	441	124-133	2016

Yuichi Takashi, Minae Koga, Yoko Matsuzawa, Jun Saito, Masao Omura, Tetsuo Nishikawa	Undercarboxylated osteocalcin can predict insulin secretion ability in type 2 diabetes	Journal of Diabetes Investigation doi: 10.1111/jdi.12601	Epub ahead of print		2016
Morimoto R, Satani N, Iwakura Y, Ono Y, Kudo M, Nezu M, Omata K, Tezuka Y, Seiji K, Ota H, Kawasaki Y, Ishidoya S, Nakamura Y, Arai Y, Takase K, Sasano H, Ito S, Satoh F	A case of bilateral aldosterone-producing adenomas differentiated by segmental adrenal venous sampling for bilateral adrenal sparing surgery.	J Hum Hypertens.	30(6)	379-385	2016
Okubo Y, Sato Y, Nakasone Y, Shirotori K, Oguchi K, Matsushita T, Nishikawa T, Yamazaki Y, Sasano H, Komtasu M, Yamauchi K, Aizawa T.	Extraordinarily high aldosterone, 901.0 ng/dL, in a patient with primary aldosteronism: an insight into the underlying mechanism.	Endocr J	29;63(2)	127-133	2016
Nakamura Y, Kitada M, Satoh F, Maekawa T, Morimoto R, Yamazaki Y, Ise K, Gomez-Sanchez CE, Ito S, Arai Y, Dezawa M, Sasano H.	Intratumoral heterogeneity of steroidogenesis in aldosterone-producing adenoma revealed by intensive double- and triple-immunostaining for CYP11B2/B1 and CYP17.	Mol Cell Endocrinol	15;422	57-63.	2016
Kitamoto T, Suematsu S, Yamazaki Y, Nakamura Y, Sasano H, Matsuzawa Y, Saito J, Omura M, Nishikawa T.	Clinical and Steroidogenic characteristics of Aldosterone-producing Adenomas with ATPase or CACNA1D gene mutations.	J Clin Endocrinol Metab.	101(2)	494-503	2016
Guestini F, McNamara KM, Ishida T, Sasano H.	Triple Negative Breast Cancer Chemosensitivity and Chemoresistance: Current Advances in Biomarkers Identification.	Expert Opin Ther Targets.	20(6)	705-720	2016
Rizner TL, Sasano H, Choi MH, Odermatt A, Adamski J.	Recommendations for description and validation for antibodies for research use.	J Steroid Biochem Mol Biol.	156	40-42	2016

Lalli E, Sasano H.	5th International ACC Symposium: An Outlook to Current and Future Research on the Biology of Adrenocortical Carcinoma: Diagnostic and Therapeutic Applications.	Horm Cancer.	7(1)	44-48.	2016
Sakuma I, Higuchi S, Fujimoto M, Takiguchi T, Nakayama A, Tamura A, Kohno T, Komai E, Shiga A, Nagano H, Hashimoto N, Suzuki S, Mayama T, Koide H, Ono K, Sasano H, Tatsuno I, Yokote K, Tanaka T.	Cushing syndrome due to ACTH-secreting pheochromocytoma aggravated by a glucocorticoid-driven positive-feedback loop.	J Clin Endocrinol Metab.	101(3)	841-6	2016
Nakagawa S, Miki Y, Miyashita M, Hata S, Takahashi Y, Rai Y, Sagara Y, Ohi Y, Hirakawa H, Tamaki K, Ishida T, Watanabe M, Suzuki T, Ohuchi N, Sasano H.	Tumor microenvironment in invasive lobular carcinoma: possible therapeutic targets.	Breast Cancer Res Treat.	155(1)	65-75	2016
Ohashi K, Hayashi T, Sakamoto M, Iuchi H, Suzuki H, Ebisawa T, Tojo K, Sasano H, Utsunomiya K	Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma with prominent hepatic metastasis diagnosed by liver biopsy: a case report.	BMC Endocr Disord	16(1)	3	2016
Takagi K, Miki Y, Tanaka S, Hashimoto C, Watanabe M, Sasano H, Ito K, Suzuki T	Nucleobindin 2 (NUCB2) in human endometrial carcinoma: a potent prognostic factor associated with cell proliferation and migration	Endocr J.	63(3)	287-299	2016
Iwakura Y, Ito S, Morimoto R, Kudo M, Ono Y, Nezu M, Takase K, Seiji K, Ishidoya S, Arai Y, Funamizu Y, Miki T, Nakamura Y, Sasano H, Satoh F. Renal	Resistive Index Predicts Postoperative Blood Pressure Outcome in Primary Aldosteronism	Hypertension.	67(3)	654-660.	2016

Ohara N, Kaneko M, Sato K, Usuda H, Tanaka J, Maekawa T, Sasano H, Katakami H, Kaneko K, Kamoi K	Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Following Treatment for Cushing's Syndrome	Intern Med.	55(4)	389-394	2016
Takagi M, Miki Y, Miyashita M, Hata S, Yoda T, Hirakawa H, Sagara Y, Rai Y, Ohi Y, Tamaki K, Ishida T, Suzuki T, Ouchi N, Sasano H.	Intratumoral estrogen production and actions in luminal A type invasive lobular and ductal carcinomas.	Breast Cancer Res Treat.	156(1)	45-55	2016
McNamara KM, Sasano H	Androgen and breast cancer: an update.	Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes	23(3)	249-256	2016
Asakawa M, Yoshimoto T, Ota M, Numasawa M, Sasahara Y, Takeuchi T, Nakano Y, Oohara N, Murakami M, Bouchi R, Minami I, Tsuchiya K, Hashimoto K, Izumiyama H, Kawamura N, Kihara K, Negi M, Akashi T, Eishi Y, Sasano H, Ogawa Y.	A Case of Cushing's Syndrome with Multiple Adrenocortical Adenomas Composed of Compact Cells and Clear Cells.	Endocr Pathol	27(2)	136-141	2016
Yamazaki Y, Nakamura Y, Shibahara Y, Konosu-Fukaya S, Sato N, Kubota F, Oki Y, Baba S, Midorikawa S, Morimoto R, Satoh F, Sasano H.	Comparison of the methods for measuring the Ki-67 labeling index in adrenocortical carcinoma: manual versus digital image analysis.	Hum Pathol.	53	41-50	2016
Ueno T, Saji S, Sugimoto M, Masuda N, Kuroi K, Sato N, Takei H, Yamamoto Y, Ohno S, Yamashita H, Hisamatsu K, Aogi K, Iwata H, Imoto S, Sasano H, Toi M.	Clinical significance of the expression of autophagy-associated marker, beclin 1, in breast cancer patients who received neoadjuvant endocrine therapy.	BMC Cancer.	16(1)	230	2016
McNamara KM, Guestini F, Sakurai M, Kikuchi K, Sasano H.	How far have we come in terms of estrogens in breast cancer? [Review].	Endocr J	63(5)	413-24	2016

Ishida K, Sasano H, Moriya T, Takahashi Y, Sugimoto R, Mue Y, Murakami K, Fujishima F, Nakamura Y, Morikawa T, Motoi F, Suzuki T, Unno M, Sugai T.	Immunohistochemical analysis of steroidogenic enzymes in ovarian-type stroma of pancreatic mucinous cystic neoplasms: Comparative study of subepithelial stromal cells in intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas.	Pathol Int	66(5)	281-287	2016
Kubota F, Nakamura Y, Konosu-Fukaya S, Azmahani A, Ise K, Yamazaki Y, Kitawaki Y, Felizola SJ, Ono Y, Omata K, Morimoto R, Iwama N, Satoh F, Sasano H	Expression of steroidogenic enzymes and their transcription factors in cortisol-producing adrenocortical adenomas: immunohistochemical analysis and quantitative real-time polymerase chain reaction studies.	Hum Pathol.	54	165-73	2016
Matsubara F, Katabami T, Asai S, Ariizumi Y, Maeda I, Takagi M, Keely MM, Ono K, Maekawa T, Nakamura Y, Tanaka Y, Sasano H.	Immunohistochemical analysis of insulin-like growth factor 1 and its receptor in sporadic schwannoma/peripheral nerve sheath tumour.	J Int Med Res.	44(3)	662-72	2016
Miki Y, Hata S, Nagasaki S, Suzuki T, Ito K, Kumamoto H, Sasano H.	Steroid and xenobiotic receptor-mediated effects of bisphenol A on human osteoblasts.	Life Sci.	155	29-35	2016
Iwabuchi E, Miki Y, Ono K, Onodera Y, Suzuki T, Hirakawa H, Ishida T, Ohuchi N, Sasano H.	In situ detection of estrogen receptor dimers in breast carcinoma cells in archival materials using proximity ligation assay (PLA).	J Steroid Biochem Mol Biol.	165(Pt B)	159-169	2017
Ito K, Miki Y, Suzuki T, McNamara KM, Sasano H.	In situ androgen and estrogen biosynthesis in endometrial cancer: focus on androgen actions and intratumoral production.	Endocr Relat Cancer	23(7)	R323-335	2016

Onodera Y, Takagi K, Miki Y, Takayama KI, Shibahara Y, Watanabe M, Ishida T, Inoue S, Sasano H, Suzuki T.	TACC2 (transforming acidic coiled-coil protein 2) in breast carcinoma as a potent prognostic predictor associated with cell proliferation.	Cancer Med.	5(8)	1973-82	2016
Azmahani A, Nakamura Y, Ishida H, McNamara KM, Fujimura T, Haga T, Hashimoto A, Aiba S, Sasano H.	Estrogen receptor β in Merkel cell carcinoma: its possible roles in pathogenesis.	Hum Pathol.	56	128-133	2016
Katagiri M, Karasawa H, Takagi K, Nakayama S, Yabuuchi S, Fujishima F, Naitoh T, Watanabe M, Suzuki T, Unno M, Sasano H.	Hexokinase 2 in colorectal cancer: a potent prognostic factor associated with glycolysis, proliferation and migration.	Histol Histopathol.	32(4)	351-360	2017
Tamura A, Nishimoto K, Seki T, Matsuzawa Y, Saito J, Omura M, Gomez-Sanchez CE, Makita K, Matsui S, Moriya N, Inoue A, Nagata M, Sasano H, Nakamura Y, Yamazaki Y, Kabe Y, Mukai K, Kosaka T, Oya M, Suematsu S, Nishikawa T.	Somatic KCNJ5 mutation occurring early in adrenal development may cause a novel form of juvenile primary aldosteronism.	Mol Cell Endocrinol.	441	134-139	2017
Mineo R, Tamba S, Yamada Y, Okita T, Kawachi Y, Mori R, Kyo M, Saisho K, Kuroda Y, Yamamoto K, Furuya A, Mukai T, Maekawa T, Nakamura Y, Sasano H, Matsuzawa Y.	A Novel Mutation in the type Ia Regulatory Subunit of Protein Kinase A (PRKAR1A) in a Cushing's Syndrome Patient with Primary Pigmented Nodular Adrenocortical Disease.	Intern Med.	55(17)	2433-2438	2016
Murakami K, Nakamura Y, Felizola SJ, Morimoto R, Satoh F, Takanami K, Katakami H, Hirota S, Takeda Y, Meguro-Horike M, Horike S, Unno M, Sasano H.	Pancreatic solitary fibrous tumor causing ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome	Mol Cell Endocrinol.	15:436:	268-273.	2016
Rege J, Karashima S, Lerario AM, Smith JM, Auchus RJ, Kasa-Vubu JZ, Sasano H, Nakamura Y, White PC, Rainey WE.	Age-dependent increases in adrenal cytochrome b5 and 5-androstenediol-3-sulfate.	J Clin Endocrinol Metab	101(12)	4585-4593	2016

Minemura H, Takagi K, Sato A, Takahashi H, Miki Y, Shibahara Y, Watanabe M, Ishida T, Sasano H, Suzuki T.	CITED2 in breast carcinoma as a potent prognostic predictor associated with proliferation, migration and chemoresistance.	Cancer Sci.	107(12)	1898-1908	2016
Kim SH, Moon JY, Sasano H, Choi MH, Park MJ.	Body fat mass is associated with ratio of steroid metabolites reflecting 17,20-lyase activity in prepubertal girls.	J Clin Endocrinol Metab	101(12)	4653-4660	2016
Ohara N, Uemura Y, Sasano H, Kaneko K, Kamoi K.	Histopathological analysis of spontaneous large necrosis of adrenal pheochromocytoma manifested as acute attacks of alternating hypertension and hypotension: a case report.	J Med Case Rep.	10(1)	279	2016
Hirai H, Midorikawa S, Suzuki S, Sasano H, Watanabe T, Satoh H.	Somatostatin-secreting Pheochromocytoma Mimicking Insulin-dependent Diabetes Mellitus.	Intern Med	55(20)	2985-2991	2016
Gomez-Sanchez CE, Qi X, Gomez-Sanchez EP, Sasano H, Bohlen MO, Wisgerhof M.	Disordered zonal and cellular CYP11B2 enzyme expression in familial hyperaldosteronism type 3.	Mol Cell Endocrinol.	439	74-80	2017
McNamara KM, Oguro S, Omata F, Kikuchi K, Guestini F, Suzuki K, Yang Y, Abe E, Hirakawa H, Brown KA, Takanori I, Ohuchi N, Sasano H.	The presence and impact of estrogen metabolism on the biology of triple-negative breast cancer.	Breast Cancer Res Treat	161(2)	213-227	2017
Nakamura Y, Yamazaki Y, Tezuka Y, Satoh F, Sasano H.	Expression of CYP11B2 in Aldosterone-Producing Adrenocortical Adenoma: Regulatory Mechanisms and Clinical Significance.	Tohoku J Exp Med.	240(3)	183-190	2016
Hatano M, Takenaka Y, Inoue I, Homma K, Hasegawa T, Sasano H, Awata T, Katayama S.	Feminizing Adrenocortical Carcinoma with Distinct Histopathological Findings.	Intern Med.	55(22)	3301-3307	2016

Yuto Yamazaki, Yasuhiro Nakamura, Kei Omata, Kazue Ise, Yuta Tezuka, Yoshikiyo Ono, Ryo Morimoto, Yukinaga Nozawa, Celso E. Gomez-Sanchez, Scott A. Tomlins, William E. Rainey, Sadayoshi Ito, Fumitoshi Satoh, and Hironobu Sasano.	"Histopathological classification of cross-sectional image negative hyperaldosteronism",	J Clin Endocrinol Metab, in press.			
Koyama Y, Homma K, Fukami M, Miwa M, Ikeda K, Ogata T, Murata M, Hasegawa T.	Classic and non-classic 21-hydroxylase deficiency can be discriminated from P450 oxidoreductase deficiency in Japanese infants by urinary steroid metabolites.	Clin Pediatr Endocrinol	25	37-44	2016
Narumi S, Amano N, Ishii T, Katsumata N, Muroya K, Adachi M, Toyoshima K, Tanaka Y, Fukuzawa R, Miyako K, Kinjo S, Ohga S, Ihara K, Inoue H, Kinjo T, Hara T, Kohno M, Yamada S, Urano H, Kitagawa Y, Tsugawa K, Higa A, Miyawaki M, Okutani T, Kizaki Z, Hamada H, Kihara M, Shiga K, Yamaguchi T, Kenmochi M, Kitajima H, Fukami M, Shimizu A, Kudoh J, Shibata S, Okano H, Miyake N, Mastumoto N, Hasegawa T.	SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7.	Nat Genet	48	792-797	2016
Ishii T, Fukuzawa R, Sato T, Muroya K, Adachi M, Ihara K, Igaki J, Hasegawa Y, Sato S, Mitsui T, Hasegawa T.	Gonadal macrophage infiltration in congenital lipoid adrenal hyperplasia.	Eur J Endocrinol	175	127-132	2016
Mitani M, Furuichi M, Narumi S, Hasegawa T, Chiga M, Uchida S, Sato S	A patient with pseudohypoaldosteronism type II complicated by congenital hypopituitarism carrying a KLHL3 mutation.	Clin Pediatr Endocrinol	25	127-134	2016

Yuki Kawashima Sonoyama, Toshihiro Tajima, Masanobu Fujimoto, Akiko Hasegawa, Naoki Miyahara, Rei Nishimura, Yuichiro Hashida, Atsushi Hayashi, Keiichi Hanaki and Susumu Kanzaki	A novel frameshift mutation in NR3C2 leads to decreased expression of mineralocorticoid receptor: a family with renal pseudohypoaldosteroni sm type 1	Endocrine Journal	64(1)	83-90	2017
Maki Igarashi, Kei Takasawa, Akiko Hakoda, Junko Kanno, Shuji Takada, Mami Miyado, Takashi Baba, Ken-ichirou Morohashi, Toshihiro Tajima, Kenichiro Hata, Kazuhiko Nakabayashi, Yoichi Matsubara, Ryohei Sekido, Tsutomu Ogata, Kenichi Kashimada, and Maki Fukami	Identical NR5A1 Missense Mutations Two Unrelated 46,XX Individuals with Testicular Tissues	Hum Mulat	38(1)	39-42	2017
Toshiki Tsunogai, Ichiro Miyata, Saori Kotake, Ryuki Matsuura, Ken Takagi, Hiroyukki Nanba, Noriko Takahata, Toshihiro Tajima, and Yasuyuki Wada	A novel NR3C2 mutation in a Japanese patient with the renal form of pseudohypoaldosteroni sm type 1	Clin Pediatr Endocrinol.	25(3)	111-114	2016
田島敏広	内分泌・代謝疾患 先天性福神過形成症	小児内科	Vol.48 No.10	1455	2016

Narumi S, Amano N, Ishii T, Katsumata N, Muroya K, Adachi M, Toyoshima K, Tanaka Y, Fukuzawa R, Miyako K, Kinjo S, Ohga S, Ihara K, Inoue H, Kinjo T, Hara T, Kohno M, Yamada S, Urano H, Kitagawa Y, Tsugawa K, Higa A, Miyawaki M, Okutani T, Kizaki Z, Hamada H, Kihara M, Shiga K, Yamaguchi T, Kenmochi M, Kitajima H, Fukami M, Shimizu A, Kudoh J, Shibata S, Okano H, Miyake N, Matsumoto N, Hasegawa T.	SAMD9 mutations cause a novel multisystem disorder, MIRAGE syndrome, and are associated with loss of chromosome 7	Nat Genet	48(7)	792-729	2016
Naiki Y, Miyado M, Horikawa R, Katsumata N, Onodera M, Pang S, Ogata T, Fukami M	Extra-adrenal induction of Cyp21a1 ameliorates systemic steroid metabolism in a mouse model of congenital adrenal hyperplasia	Endocr J	63(10)	897-904	2016
Shima H, Yatsuga S, Nakamura A, Sano S, Sasaki T, Katsumata N, Suzuki E, Hata K, Nakabayashi K, Momozawa Y, Kubo M, Okamura K, Kure S, Matsubara Y, Ogata T, Narumi S, Fukami M	NR0B1 frameshift mutation in a boy with idiopathic central precocious puberty	Sex Dev	10(4)	205-209	2016
勝又規行	副腎皮質刺激ホルモン不応症	最新医学	71(10)	1965-1968	2016
Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi Y, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Miyamura N, Shimizu C, Otsuki M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S	Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline	Endocr J	63(9)	765-84	2016

Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi Y, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Miyamura N, Shimizu C, Otsuki M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S	Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline	Endocr J	63	765-784	2016
Kaulage M, Maji B, Bhat J, Iwasaki Y, Chatterjee S, Bhattacharya S, Muniyappa K	Discovery and Structural Characterization of G-quadruplex DNA in Human Acetyl-CoA Carboxylase Gene Promoters: Its Role in Transcriptional Regulation and as a Therapeutic Target for Human Disease	J Med Chem	59	5035-5050	2016
Saito-Hakoda A, Uruno A, Yokoyama A, Shimizu K, Parvin R, Kudo M, Saito-Ito T, Sato I, Kogure N, Suzuki D, Shimada H, Yoshikawa T, Fujiwara I, Kagechika H, Iwasaki Y, Kure S, Ito S, Sugawara A	Effects of RXR Agonists on Cell Proliferation/Apoptosis and ACTH Secretion/Pomc Expression.	PLoS One	10	E0141960	2016
Nakagawa Y., Satoh A., Tezuka H., Han S-I, Iwasaki H., Yatoh S, Yahagi N., Suzuki H., Iwasaki Y., Sone H., Matsuzaka T, Yamada N, Shimano H	CREB3L3 controls fatty acid oxidation and ketogenesis in synergy with PPAR α	Scientific Reports, in press			
次田誠、岩崎泰正	高齢者の体液調節系の特徴	Fluid Management Renaissance	第6巻4号		2016
西山充、岩崎泰正	下垂体前葉機能低下症	最新医学	第71巻10号		2016
Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi Y, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Miyamura N, Shimizu C, Otsuki M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S	Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline [Opinion]	Endocr J	63(9)	765-784	2016

宗 友厚	他の疾患や条件に伴う糖尿病・二次性糖尿病内分泌疾患に伴う糖尿病	Diabetes Frontier	27(1)	41-44	2016
Funder JW, Carey RM, Mantero F, Murad MH, Reincke M, Shibata H, Stowasser M, Young WF Jr.	The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline.	J Clin Endocrinol Metab	101	1889-1916	2016
Nishimoto K, Seki T, Kurihara I, Yokota K, Omura M, Nishikawa T, Shibata H, Kosaka T, Oya M, Suematsu M, Mukai K	Case Report: Nodule Development From Subcapsular Aldosterone-Producing Cell Clusters Causes Hyperaldosteronism.	J Clin Endocrinol Metab	101	6-9	2016
Okamoto M, Okamoto M, Gotoh K, Masaki T, Ozeki Y, Ando H, Anai M, Sato A, Yoshida Y, Ueda S, Kakuma T, Shibata H	Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus with Anti-programmed Cell Death-1 Therapy.	J Diabetes Investig	7	915-918	2016
Fujii K, Miyashita K, Kurihara I, Hiratsuka K, Sato S, Yokota K, Kobayashi S, Shibata H, Itoh H.	Adrenal Insufficiency under Standard Dosage of Glucocorticoid Replacement after Unilateral Adrenalectomy for Cushing's Syndrome	Case Rep Endocrinol.	2016	2347-528	2016
Nakamura T, Kurihara I, Kobayashi S, Yokota K, Murai-Takeda A, Mitsuishi Y, Morisaki M, Kohata N, Oshima Y, Schutz G, Shibata H, Itoh H	Essential role of intestinal epithelial mineralocorticoid receptor in the regulation of sodium absorption and blood pressure	J Hypertens	34 Suppl 1	e385-e386	2016
Morisaki M, Kurihara I, Kobayashi S, Yokota K, Murai-Takeda A, Jo R, Mitsuishi Y, Nakamura T, Kohata N, Oshima Y, Shibata H, Itoh H	MR sensitivity is enhanced in high fat diet mice under equally-adjusted salt intake	J Hypertens.	34 Suppl 1	e245	2016

成瀬 光栄, 西川 哲男, 柳瀬 敏彦, 柴田 洋孝, 一城 貴政, 大月 道夫, 大村 昌夫, 沖 隆, 方波見 卓行, 神出 計, 佐藤 文俊, 相馬 正義, 曾根 正勝, 高橋 克敏, 武田 仁勇, 田中 知明, 田辺 晶代, 橋本 重厚, 吉本 貴宣, 米田 隆, 和田 典男, 猿田 享男, 平田 結喜緒, 島本 和明, 宮森 勇, 高柳 涼一, Young Jr. William F., 斎藤 能彦, 楽木 宏実, 田村 功一, 松田 公志, 桑鶴 良平, 森 壽生, 宮崎 康, 加藤 規弘, 新保 卓郎	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	日本内分泌学会雑誌	92 卷	Page 1-49	2016
吉田雄一、柴田洋孝	内分泌・代謝疾患	月刊レジデント	9	70-79	2016
柴田洋孝	米国内分泌学会ガイドラインの改訂から原発性アルドステロン症を再考する	血圧	23	665-670	2016
柴田洋孝	原発性アルドステロン症	ホルモンと臨床	62	503-507	2016
安藤久恵、柴田洋孝	副腎静脈サンプリングを考える	ホルモンと臨床	62	503-507	2016
柴田洋孝	肥満と高血圧	最新医学	71	981 - 987	2016
吉田雄一、柴田洋孝	副腎腫瘍・副腎偶発腫瘍スクリーニングから手術適応の判断まで	Hospitalist	4	98-103	2016
尾関良則、柴田洋孝	ACTH・コルチゾール	ホルモンと臨床	62	283-289	2016
正木孝幸、柴田洋孝	肥満の治療 行動療法・心理療法・チーム医療	内科	117	79-82	2016
Yasuyo Nakajima, Takashi Okamura, Kazuhiko Horiguchi, Tamae Gohko, Tomoko Miyamoto, Tetsurou Satoh, Atsushi Ozawa, Sumiyasu Ishii, Eijiro Yamada, Koshi Hashimoto, Shuichi Okada, Daisuke Takata, Jun Horiguchi and Masanobu Yamada	GNS mutations in adrenal aldosterone-producing adenomas	Endocrine Journal	63(2)	199-204	2016

Takashi Okamura, Yasuyo Nakajima, Akiko Katano-Toki, Kazuhiko Horiguchi, Shuichi Matsumoto, Satoshi Yoshino, Eijiro Yamada, Takuya Tomaru, Sumiyasu Ishii, Tsugumichi Saito, Atsushi Ozawa, Nobuyuki Shibusawa, Tetsuro Satoh, Shuichi Okada, Rin Nagaoka, Daisuke Takeda, Jun Horiguchi, Tetsunari Oyama and Masanobu Yamada	Characteristics of Japanese aldosterone-producing adenomas with KCNJ5 mutations	Endocrine Journal	64(1)	39-47	2016
S. Karashima, T.Yoneda, M. Kometani, M. Ohe, S. Mori, T. Sawamura, K. Furukawa, T.Seta, M. Yamagishi, Y.Takeda	Comparison of eplerenone and spironolactone for the treatment of primary aldosteronism	Hypertens Res	39	133-137	2016
K. Murakami, Y. Nakamura, S. J.A. Felizola , R. Morimoto ,F. Satoh, K. Takanami, H. Katakami , S. Hirota ,Y. Takeda, M. Meguro-Horike, S. Horike, M. Unno ,H. Sasano	Pancreatic solitary fibrous tumor causing ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome.	Molecular and Cellular Endocrinology	436	268-273	2016
S. Karashima, T. Yoneda, M. Kometani, M. Ohe, S. Mori, T. Sawamura, K. Furukawa, M. Yamagishi, Y. Takeda.	Angiotensin II receptor blocker combined with eplerenone or hydrochlorothiazide for hypertensive patients with diabetes mellitus	Clin Exp Hypertens	38	565-570	2016
T. Yoneda, S. 他 26, 27 番 目	Comparison of eplerenone and spironolactone for the treatment of primary aldosteronism	J Clin Endocrinol Metab.	101	2554-61	2016

Kometani M, Yoneda T, Demura M, Karashima S, Mori S, Oe M, Sawamura T, Takeda Y.	The long-term effect of adrenal arterial embolization for unilateral primary aldosteronism on cardiorenovascular protection, blood pressure, and the endocrinological profile	Intern Med.	55	769-773	2016
Ueda-Sakane Y, Kanamoto N, Fushimi Y, Tanaka-Mizuno S, Yasuno S, Miura M, Sone M, Yasoda A, Okada T, Togashi K, Nakao K, Inagaki N.	Overall safety and efficacy of high-dose and low-dose intravenous glucocorticoid therapy in patients with moderate-to-severe active Graves' ophthalmopathy	Endocr J	31;63(8)	703-14	2016
曾根正勝	クッシング症候群	小児科診療	79 巻増刊号		2016
曾根正勝、稲垣暢也	腹部CTで偶然見つけた腹部腫瘍を有する高血圧	血圧	Vol.22 no.10	16-19	2015
曾根正勝、稲垣暢也	特集「エキスパートオピニオン：副腎静脈サンプリングを考える」	ホルモンと臨床	62 巻 6 号		2016
笹野公伸、他	副腎の発生、解剖と検体の扱い方	病理と臨床	33(12)	1290-1295	2015
小野美澄、他	原発性アルドステロン症を呈する副腎皮質病変の病理	病理と臨床	33(12)	1309-1314	2015
笹野公伸、他	【原発性アルドステロン症の診断と治療】原発性アルドステロン症を理解するにあたっての副腎皮質の解剖と病理	IVR: Interventional Radiology	30(4)	317-324	2015
山崎有人、他	【副腎腫瘍の診断と治療の Update】副腎皮質ガンのマネージメントおよび治療標的因子について	日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌	32(4)	239-242	2015
手塚雄太、他	尿細管疾患等：偽性亭アルドステロン症	腎と透析	80 増刊	328-330	2015
森本玲、他	福神静脈サンプリングを考える/東北大学病院	ホルモンと臨床 別冊	62(6)	443-449	2016
西川哲夫、佐藤文俊	二次性高血圧(原発性アルドステロン症)	週刊朝日	5月6日・13日合併号	55-57	2016

Satoh F, et al.	Measurement of Peripheral Plasma 18-Oxocortisol Can Discriminate Unilateral Adenoma from Bilateral Diseases in patients with Primary aldosteronism.	Hypertension	65(5)	1096-1102	2015
Kunikata H, et al	Relationship of Ocular Microcirculation, Measured by Laser Speckle Flowgraphy, and Silent Brain Infarction in Primary Aldsteronism.	PLos One	10(2)	E0117452	2015
Felizola SJ, et al.	Pre-B Lymphocyte Protein 3(VPREB3) Expression in the Adrenal Cortex: Precedent for non-Immunological Roles in Normal and Neoplastic Human Tissues.	Endcrine Pathology	26(2)	119-128	2015
Nakamura Y, et al.	Adrenocortical Carnicinoma: Review of the Pathologic Features, Production of Adrenal Steroids, and Molecular Pathogenesis.	Endocrinology and Metabolism Clinics of North America	44(2)	339-410	2015
Nakamura Y, et al.	Aldosterone biosynthesis in the human adrenal cortex and associated disorders.	J Steroid Biochem Mol Biol	153	57-62	2015
Satoh F, et al.	PROGRESS IN PRIMARY ALDSTERONISM: Is there a role for segmental adrenal venous sampling and adrenal sparing surgery in patients with primary aldsteronism?	Eur J Endocrinol	173(4)	465-477	2015
Sato M, et al.	Cost-Effectiveness Analysis of the Diagnosis and Treatment of Primary Aldsteronism in Japan.	Horm Metab Res.	47(11)	826-832	2015

Satani N, et al.	Intra-adrenal Aldosterone Secretion: Segmental Adrenal Venous Sampling for Localization	Radiology	278(1)	265-274	2016
Ota H, et al	Dynamic multidetector CT and non-contrast-enhanced MR for right adrenal vein imaging: comparison with catheter venography in adrenal venous sampling.	Eur Radiol	26(3)	622-630	2016
Monticone S, et al.	Clinical management and Outcomes of adrenal Hemorrhage Following Adrenal Vein Sampling in Primary Aldosteronism.	Hypertension	67(1)	146-152	2016
Nakamura Y, et al.	Intratumoral heterogeneity of steroidogenesis in aldosterone-producing adenoma revealed by intensive double and triple-immunostaining for CYP11B2/b1 and CYP17.	Mol Cell Endocrinol	422	57-63	2016
Iwakura Y, et al.	Renal Resistive Index Predicts Postoperative Blood Pressure Outcome in Primary Aldosteronism.	Hypertension	67(3)	654-660	2016
Liao CW, et al.	Time course and factors predicting arterial stiffness reversal in patients with aldosterone-producing adenoma after adrenalectomy: Prospective study of 102 patients.	Scientific Reports	6	20862	2016
Yamazaki Y, et al.	Comparison of the methods for measuring the Ki-67 labeling index in adrenocortical carcinoma: manual versus digital image analysis.	Hum Pathol	53	41-50	2016

Kubota-Nakayama F, et al.	Expression of steroidogenic enzymes and their transcription factors in cortisol-producing adrenocortical adenomas: immunohistochemical analysis and quantitative RT-PCR studies.	Hum Pathol	54	165	2016
Morimoto R, et al.	A case of bilateral aldosterone-producing adenomas differentiated by segmental adrenal venous sampling for bilateral adrenal sparing surgery.	J Hum Hypertens	30(6)	379-385	2016
Murakami K, et al.	Pancreatic solitary fibrous tumor causing ectopic adrenocorticotropic hormone syndrome.	Mol Cell Endocrinol	436	268-273	2016
Nishikawa T, et al.	Calibration and evaluation of routine methods by serum certified reference material for aldosterone measurement in blood.	Endocr K	Epub ahead of print		2016
Nakamura Y, et al.	Expression of CYP11B2 in Aldosterone-Producing Adrenocortical Adenoma: Regulatory Mechanism and Clinical Significance.	Tohoku J Exp Med	240(3)	183-190	2016
Katabami T, Ishii S, Obi R, Asai S, Tanaka Y	Contralateral adrenal suppression on adrenocortical scintigraphy provides good evidence showing subclinical cortisol overproduction from unilateral adenomas.	Endocr J			2016
Yanase T, Tajima T, Katabami T, Iwasaki Y, Tanahashi Y, Sugawara A, Hasegawa T, Mune T, Oki Y, Nakagawa Y, Miyamura N, Shimizu C, Otsuki M, Nomura M, Akehi Y, Tanabe M, Kasayama S.	Diagnosis and treatment of adrenal insufficiency including adrenal crisis: a Japan Endocrine Society clinical practice guideline [Opinion].	Endocr J	30	63(9)	765-784

Matsubara F, Katabami T, Asai S, Ariizumi Y, Maeda I, Takagi M, Keely MM, Ono K, Maekawa T, Nakamura Y, Tanaka Y, Sasano H	Immunohistochemical analysis of insulin-like growth factor 1 and its receptor in sporadic schwannoma/peripheral nerve sheath tumour	J Int Med Res	44(3)	662-72	2016
成瀬光栄, 西川哲男, 柳瀬敏彦, 柴田洋孝, 一城貴政, 大月道夫, 大村昌夫, 沖隆, 方波見卓行, 神出計, 佐藤文俊, 相馬正義, 曾根正勝, 高橋克敏, 武田仁勇, 田中知明, 田辺晶代, 橋本重厚, 吉本 貴宣, 米田隆, 和田典男, 猿田享男, 平田結喜緒, 島本和明, 宮森勇, 高柳 涼一, Young Jr. William F., 斎藤能彦, 楽木宏実, 田村功一, 松田公志, 桑鶴良平, 森壽生, 宮崎康, 加藤規弘, 新保卓郎	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	『原発性アルドステロン症ガイドライン実施の実態調査と普及に向けた標準化に関する検討』委員会 日本内分泌学会雑誌	92(Suppl)	1-49	2016
村上万里子, 方波見卓行, 村山桂, 西根亜実, 瀧本円, 石井聡, 浅井志高, 田中逸	集学的治療開始8年後に骨髄異形成症候群を併発した悪性褐色細胞腫の1例	日本内分泌学会雑誌	92(Suppl)	44-47	2016
川名部新, 方波見卓行, 浅井志高, 福田尚志, 松葉怜, 岡南裕子, 船津美恵子, 笹野公伸, 田中逸	副腎皮質癌と鑑別が困難であった後腹膜 malignant rhabdoid tumor の一例.	ACTH RELATED PEPTIDES	27	67-69	2016
松原史明, 方波見卓行, 貫井咲希, 石井聡, 加藤浩之, 永井義夫, 田中 逸	当初統合失調症と診断されステロイドホルモン補償後に劇的な改善を認めた ACTH 単独欠損症の一例	ACTH RELATED PEPTIDES	27	67-69	2016
中村祐太, 方波見卓行, 川名部新, 松葉怜, 福田尚志, 石井聡, 浅井志高, 田中逸	ミトタン投与中に女性化乳房と総テストステロン濃度上昇を示したクッシング病の一例	ACTH RELATED PEPTIDES	27	25-27	2016
中山由衣, 松田央郎, 鈴木規雄, 御手洗敬信, 高井学, 中野恵美, 福田尚志, 方波見卓行, 大宮一人, 相田芳夫, 明石嘉浩	心不全を契機に Cushing 病の診断に至った1例	Therapeutic Research	37	662-667	2016
方波見卓行, 酒井健輔	カテコラミン	ホルモンと臨床	62	327-333	2016
方波見卓行, 松葉怜, 月山秀一	クッシング症候群, サブクリニカルクッシング症候群	ホルモンと臨床	62	629-638	2016

福田尚志, 方波見卓行	副腎静脈サンプリングを考える 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院	ホルモンと臨床	62	479-485	2016
方波見卓行, 川名部新, 五十嵐佳那	副腎皮質癌の新しい薬物療法	内分泌・糖尿病・代謝内科	43	399-405	2016
田上哲也、菅原明、方波見卓行、廣嶋佳歩	内分泌診療のコツ	Medicina	53	2072-2080	2016
Yukio Tabuchi, Michiko Otsuki, Soji Kasayama, Keisuke Kosugi, Kunihiko Hashimoto, Tsunehiko Yamamoto, Mamiko Tsugawa, Ikuo Mineo, Yuya Yamada, Shogo Kurebayashi, Makoto Ohashi, Yutaka Umayahara, Haruhiko Kouhara, Tadashi Nakamura, Hideki Taki, Taka-aki Matsuoka, Akihisa Imagawa, Tohru Funahashi and Ichiro Shimomura	Clinical and endocrinological characteristics of adrenal incidentaloma in Osaka region, Japan	Endocrine Journal	63(1)	29-35	2016
Daisuke Tamada, Tetsuhiro Kitamura, Michio Otsuki, Satoru Oshino, Youichi Saitoh and Ichiro Shimomura	Clinical significance of screening for subclinical Cushing's disease in patients with pituitary tumors	Endocrine Journal	63(1)	47-52	2016
Michio Otsuki, Tetsuhiro Kitamura, Daisuke Tamada, Yukiko Tabuchi, Kousuke Mukai, Shinya Morita, Soji Kasayama, Ichiro Shimomura and Masafumi Koga	Incompatibility between fasting and postprandial plasma glucose in patients with Cushing's syndrome	Endocrine Journal	63(11)	1017-1023	2016
Kousuke Mukai, Tetsuhiro Kitamura, Daisuke Tamada, Masahiko Murata, Michio Otsuki and Ichiro Shimomura	Relationship of each anterior pituitary hormone deficiency to the size of non-functioning pituitary adenoma in the hospitalized patients	Endocrine Journal	63(11)	965-976	2016

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

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
6. アドステロールシンチグラフィ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 T¹, 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.
¹Endocrinology 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}I -6 β -iodomethyl-norcholesterol (^{131}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

