

京都大学	博士（医学）	氏 名	園 山 拓 洋
論文題目	Significance of adrenocorticotropin stimulation test in the diagnosis of an aldosterone-producing adenoma. (ACTH 刺激試験のアルドステロン産生腺腫の診断における意義)		
(論文内容の要旨)			
原発性アルドステロン症(PA)は、副腎皮質病変によるアルドステロンの自律性過剰分泌によって高血圧、低カリウム血症などの兆候を来たす疾患であり、主要な内分泌性高血圧症の一つである。PA の主な病型には、両側副腎からのアルドステロン過剰分泌を示す特発性アルドステロン症(IHA)と、主として片側副腎からのアルドステロン過剰産生を示すアルドステロン産生腺腫(APA)がある。IHA や本態性高血圧症では、アルドステロン分泌はアンジオテンシン II 依存性が強いが、APA では副腎皮質刺激ホルモン(ACTH)刺激に対するアルドステロン分泌が亢進していることが以前より報告されている。しかしながら、ACTH 刺激による APA の診断法の評価は定まっていなかった。本研究では、デキサメタゾン抑制によってストレスに鋭敏に反応する内因性の ACTH の影響を除外した上で、ACTH 刺激試験を PA が疑われる高血圧患者に対して実施し、その APA 診断における意義を検討した。 2004 年から 2010 年に、高血圧症患者で PA のスクリーニング検査であるアルドステロン/レニン比が 20(ng/dl per ng/ml/h)以上を示し、PA が疑われ京都大学医学部附属病院に入院となった患者連続 80 例を解析した。患者はカプトプリル負荷試験、副腎静脈サンプリングなどにより、非 PA 群、IHA 群、APA 群の 3 群に分類した。コルチゾール自律性分泌を呈する患者や副腎静脈サンプリングが不成功であった患者等は除外した。非 PA 群、IHA 群、APA 群の 3 群の患者に、検査前日 23 時にデキサメタゾン 1mg を内服させ、検査当日 9 時に 0.25mg の合成 ACTH(tetracosactide)を静注、ACTH 負荷前、及び負荷 30 分後、60 分後、90 分後、120 分後における血漿アルドステロン濃度(PAC)値を測定し、receiver operated characteristics (ROC) curve を用いて、3 群間からの APA 診断における各々の時点での診断能を評価した。 80 例のうち、21 例が除外され、非 PA 群 20 例、IHA 群 16 例、APA 群 23 例となった。APA 群における PAC 値は、非 PA 群、IHA 群の 2 群に比較し、ACTH 投与後のいずれの時点においても有意に高値を示した。一方、非 PA 群、IHA 群の 2 群間には、ACTH 投与後いずれの時点でも PAC 値に有意な差は見られなかった。ROC curve 解析では、3 群間からの APA 診断には ACTH 負荷後 90 分 PAC 値が最も有用であり、その cut-off 値を 37.9ng/dl とした場合、感度 91.3%、特異度 80.6%であった。 1mg デキサメタゾン抑制下 ACTH 刺激試験の 90 分 PAC 値は APA を完全に分離することはできないものの、高い感度・特異度で APA を選別することができた。APA の診断には副腎静脈サンプリングによるアルドステロン分泌の laterality の評価が必須であるが、副腎静脈サンプリングは熟練を要する手技であり、PA 患者が高い頻度で認められることを考慮すると、PA 患者全員に対して副腎静脈サンプリングを行うことは限界がある。1mg デキサメタゾン抑制下 ACTH 刺激試験の PAC 測定は必ずしも入院を必要とせず、簡便に行うことができるため、APA が強く疑われ、優先的に副腎静脈サンプリングを必要とする症例のスクリーニングに有用と考えられた。			

（論文審査の結果の要旨） 原発性アルドステロン症(PA)は主要な内分泌性高血圧症として着目されている。PA にはアルドステロン産生腺腫(APA)と特発性アルドステロン症(IHA)の二病型が存在し、APA は手術により治癒可能なことからその鑑別診断が重要である。APA ではアルドステロン分泌の ACTH 刺激に対する反応性が亢進していることに着目し、今回、ACTH 刺激試験の APA 診断における有用性が検討された。 高血圧を呈しアルドステロン/レニン比が 20 (ng/dl per ng/ml/h)以上の入院患者が解析され、カプトプリル負荷試験、および副腎静脈サンプリングにより APA 群(n=23)、IHA 群(n=16)、非 PA 群(n=20)に分類された。上記 3 群の患者に、1mg デキサメタゾン抑制下 ACTH 刺激試験が施行され、ACTH 負荷前、及び負荷 30 分後、60 分後、90 分後、120 分後の血漿アルドステロン濃度(PAC)が測定された。APA 群における PAC は、IHA 群、非 PA 群に比較し、ACTH 投与後有意に高値を示し、ROC 曲線解析では、3 群間からの APA 診断には ACTH 負荷後 90 分の PAC が最も有用であった。その最適 cut-off 値は 37.9ng/dl であり、感度 91.3%、特異度 80.6%を示した。 以上により、1mg デキサメタゾン抑制下 ACTH 刺激試験における PAC 測定により、高い感度・特異度をもって APA を選別することができることが証明された。 以上の研究は原発性アルドステロン症におけるアルドステロン産生腺腫の鑑別への ACTH 刺激試験の意義の解明に貢献し、アルドステロン産生腺腫の病態の解明に寄与するところが多い。 したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。 なお、本学位授与申請者は、平成 24 年 3 月 19 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			