

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 上芝 元, 芳野 原: オルメサルタン、アゼルニジピン併用療法におけるインスリン抵抗性改善作用について. *Progress in Medicine* 29(4) : 1099-1103, 2009
- 2) 上芝 元, 芳野 原: カルシウム拮抗薬シルニジピンのインスリン抵抗性改善作用と副腎アンドロゲン増加作用. *Progress in Medicine* 29(6) : 1559-1562, 2009
- 3) 上芝 元, 中野三郎, 芳野 原: 肥満高血圧症におけるバルサルタン長期投与のインスリン抵抗性改善作用と副腎アンドロゲン増加作用. *Therapeutic Research* 30(7) : 1229-1234, 2009
- 4) 上芝 元: 副腎偶発腫の経過観察は生涯続けるべきである: Pro. ホルモンと臨床 57(7) : 641-646, 2009
- 5) 渡邊奈津子, 鎌田勇樹, 須江麻里子, 吉原 彩, 羽鳥 努, 廣井直樹, 上芝元, 坪井久美子, 白神伸之, 渋谷和俊, 笹野公伸, 芳野 原: Cushing 症候群を呈した原発不明副腎皮質癌の 1 例. *日内分泌会誌* 85 (Suppl.) 第 19 回臨床内分泌代謝 Update Proceeding : 110-112, 2009
- 6) 杉野郁美, 渡邊奈津子, 須江麻里子, 吉原 彩, 宮城匡彦, 東條 靖, 磯 薫, 廣井直樹, 上芝 元, 久保木幸司, 坪井久美子, 芳野 原: 清涼飲料水ケトーシスを契機に診断された Cushing 病の一例. *日内分泌会誌* 85 (Suppl.) 第 19 回臨床内分泌代謝 Update Proceeding : 152-154, 2009
- 7) 上芝 元, 一城貴政 (分担) : 副腎偶

発腫瘍. クッシング症候群診療マニュアル (平田結喜緒, 成瀬光栄 編集) p. 230-232, 診断と治療社, 東京, 2009

2. 学会発表

- 1) ○Ichijo T, Ueshiba H, Watanabe N, Hiroi N, Tsuboi K, Higa M, Yoshino G : The analysis of 188 aldosterone secreting adrenal tumors found as incidentalomas. 91st Annual Meeting of The Endocrine Society, Washington, DC, 2009, 6
- 2) ○Sue M, Yoshiwara A, Watanabe N, Miyagi M, Ando Y, Iso K, Kuboki K, Ueshiba H, Hiroi N, Higa M, Yoshino G : Analysis of ten cases of fulminant type 1 diabetes mellitus. 91st Annual Meeting of The Endocrine Society, Washington, DC, 2009, 6
- 3) ○Yoshiwara A, Sue M, Masai N, Watanabe N, Shigemitsu R, Ueshiba H, Tsuboi K, Hiroi N, Yoshino G : A case of Sheehan's syndrome with autoimmune thyroiditis and hypercalcemia. 91st Annual Meeting of The Endocrine Society, Washington, DC, 2009, 6
- 4) ○Tsuboi K, Watanabe N, Nakamura H, Yuasa R, Iga R, Matsumoto T, Sugio I, Masai N, Sue M, Yoshiwara A, Miyagi M, Ichijo T, Ishikawa M, Ando Y, Iso K, Hiroi N, Kuboki K, Ueshiba H, Yoshino G : Who will enter remission of Graves disease? 80th Annual Meeting of The American Thyroid Association,

- Palm Beach, 2009, 9
- 5) ○Ueshiba H, Nakano S, Yoshino G : The relation between androgens and insulin resistance in Japanese men with metabolic syndrome. 5th Congress of Asia Pacific Society for the Study of Aging Male, Osaka, 2009, 10
- 6) ○Tsuboi K, Watanabe N, Nakamura H, Yuasa R, Iga R, Matsumoto T, Sugio I, Masai N, Sue M, Yoshiwara A, Miyagi M, Ichijo T, Ishikawa M, Ando Y, Iso K, Hiroi N, Kuboki k, Ueshiba H, Yoshino G : Remission of Graves' disease and their generation. 9th Asia and Oceania Thyroid Association Congress, Nagoya, 2009, 11
- 7) ○上芝 元, 芳野 原 : ARB バルサルタン長期投与におけるインスリン抵抗性改善作用. 第106回日本内科学会, 東京, 2009, 4
- 8) ○松本知子, 杉野郁美, 中野三郎, 磯薫, 久保木幸司, 上芝 元, 田中 学, 村上英一, 西村千秋, 盛田俊介, 芳野原 : IMT の決定因子としてのアディポネクチン、テストステロン及び small, dense LDL-コレステロールとの関連. 第52回日本糖尿病学会, 大阪, 2009, 5
- 9) ○上芝 元, 中野三郎, 芳野 原 : メタボリックシンドローム男性におけるフリーテストステロンとインスリン抵抗性の関連について(年齢層別の検討). 第9回日本抗加齢医学会, 東京, 2009, 5
- 10) ○上芝 元, 中野三郎, 芳野 原 : 肥満高血圧症におけるインスリン抵

抗性及び血中ステロイドホルモンに対するアゼルニジピンの効果. 第30回日本肥満学会, 浜松, 2009, 10

G. 知的財産権の出願・登録状況 特になし

18F-FDG PET/CT による副腎腫瘍の鑑別診断

東北大学病院

腎・高血圧・内分泌科	佐藤文俊	森本 玲	工藤正孝	村上 治
	岩倉芳倫	宮澤恵実子	松田 謙	伊藤貞嘉
放射線診断科	高浪健太郎	高瀬 圭	石橋忠司	高橋昭喜
泌尿器科	伊藤明宏	石戸谷滋人	荒井陽一	
病理部	中村保宏	鈴木 貴	笹野公伸	

【研究要旨】

【背景】 近年の画像・内分泌検査の進歩により、副腎偶発腫瘍の診断機会が増加するなか、非侵襲的画像検査により、より正確な質的診断を得ることの重要性が増している。

【目的】 副腎腫瘍の質的診断、特に良悪性の鑑別診断における 18F-FDG/PET-CT の有用性を検討した。

【方法】 病理診断の確定した副腎腫瘍の自験 62 症例を対象とした（内訳：コルチゾル産生腺腫 33 例・アルドステロン産生腺腫 7 例・非機能性腺腫 13 例・副腎皮質癌 5 例・副腎非ホジキンリンパ腫 4 例）。副腎皮質癌は Weiss criteria に拠り診断した。18F-FDG/PET-CT は、Biograph LS0 DUO PET/CT Scanner (Siemens) により核種投与後 60 分にて撮像、Multimodality computer platform (Siemens) により ROI を設定し SUV max を測定した。Kruskal-Wallis H 検定・Dunnet 多重比較検定を実施し $P < 0.05$ を有意水準とした。また、相関は Spearman 順位相関係数による検定を行った。

【結果】 SUV max の中央値は、コルチゾル産生腺腫 2.4、アルドステロン産生腺腫 1.8、非機能性腺腫 2.1、副腎皮質癌 7.6、副腎非ホジキンリンパ腫 16.0 を認め、アルドステロン産生腺腫と非機能性腺腫において副腎皮質癌に比し有意差を認めた。副腎皮質腫瘍を対象とした検討では、SUV max と腫瘍径に有意な相関を認めた ($r = 0.4$, $P = 0.0013$)。加えて、副腎皮質腺腫と副腎皮質癌を対象に ROC 曲線による解析の結果、SUV max 6.0 をカットオフ値として、感度 99.5%・特異度 98.2% を認めた。

【結論】 副腎腫瘍、特に皮質腫瘍における良悪性の鑑別診断において、18F-FDG/PET-CT による SUV max の検討が有用である可能性が示唆された。今後、更なる症例の蓄積と解析による検討が必要である。

はじめに

- 1) 副腎腫瘍の診断における評価項目
 - ・ 内分泌機能
 - ・ 量悪性の鑑別
- 2) 一部の腫瘍を除き、腫瘍性病変の良悪性鑑別に際し、FDG-PET/CT の有用性が確立されつつある。

目的

副腎腫瘍の鑑別診断における FDG-PET/CT の有用性に関し検討

症例と方法

- 1) 当院自験 88 症例の 100 病変を後向き解析
- 2) 外科切除ないし生検により、病理診断を確定

病理診断	症例数	病変数	病理診断	症例数	病変数		
ホルミナル 産生腺腫	CPA	33	38	褐色細胞腫 傍神経節腫	Pheo/PGL	11	12
アルドステロン 産生腺腫	APA	7	7	悪性 褐色細胞腫 傍神経節腫	M Pheo/PGL	2	4
非機能性腺腫	NFA	13	13	神経節神経腫	GN	3	3
副腎嚢胞	Cyst	3	3	平滑筋肉腫	LMS	1	1
ACTH非依存性 大結節性 副腎皮質過形成	AIMAH	3	5	非ホジキン リンパ腫	NHL	4	5
副腎皮質癌	ACC	5	5	転移性副腎腫瘍	Met	3	3

症例と方法

3) 撮影条件

撮像装置

Biograph LSO DUO PET/CT scanner
(Siemens, Hoffman Estates, IL, USA)

核種投与量

BW < 70kg; 187.5 MBq (5 mCi) of 18F-FDG IV
BW > 70kg; 225.0 Mbq (6 mCi) of 18F-FDG IV

核種投与 60分後 より撮影開始

SUVmax 測定 (Maximum Standardized Uptake

Value)

Multimodality computer platform
(Syngo; Siemens)を使用して、Region of
Interest (ROI) を設定し測定

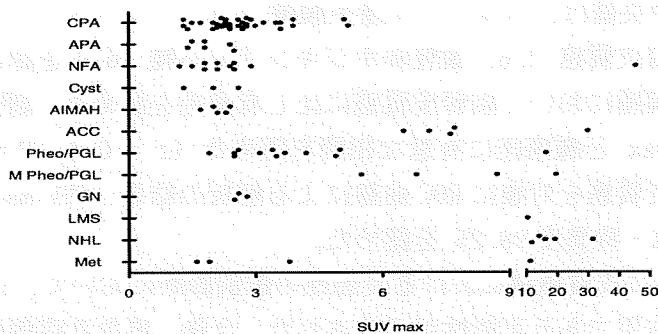
症例と方法

4) 統計

ノンパラメトリック検定; Kruskal-Wallis
H検定
post test; Dunnet 多重比較検定
相関; Spearman 順位相関係数
有意水準; $P < 0.05$

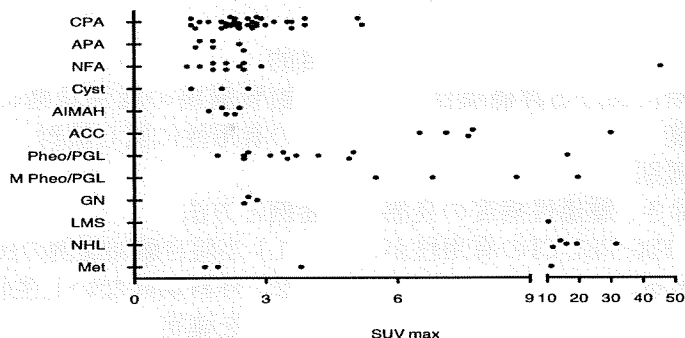
結果

Distribution of SUV max in Adrenal Tumors

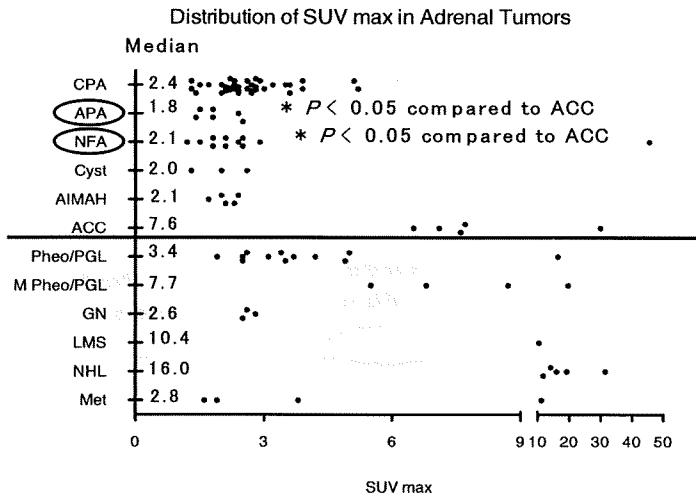


結果

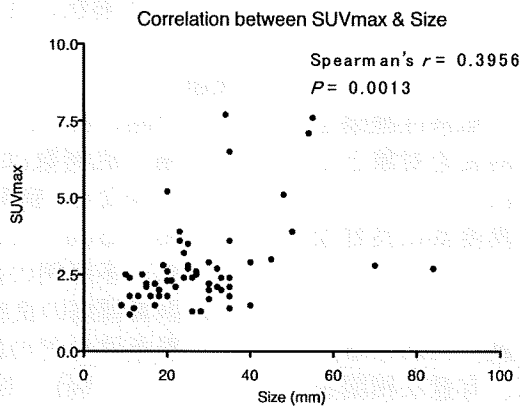
Distribution of SUV max in Adrenal Tumors



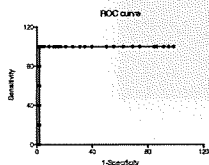
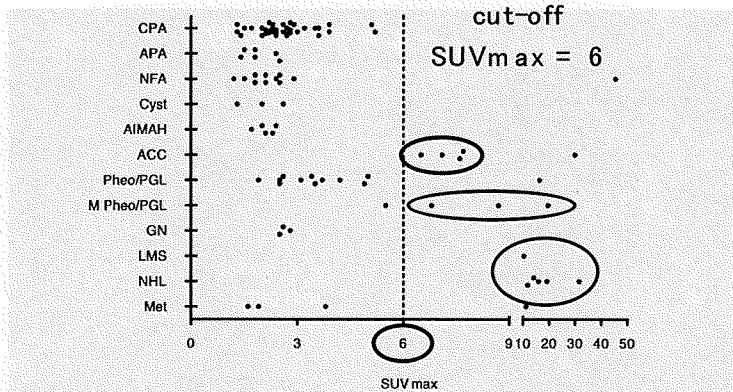
結果



結果：副腎皮質腫瘍

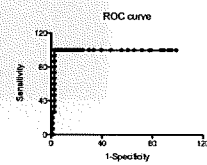


Distribution of SUV max in Adrenal Tumors



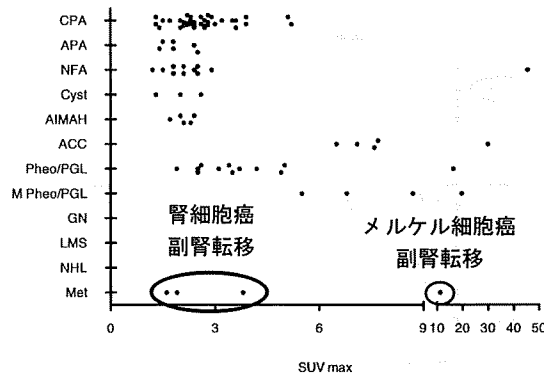
Adenoma vs ACC

Benign vs Malignant



結果：転移性副腎腫瘍

Distribution of SUV max in Adrenal Tumors



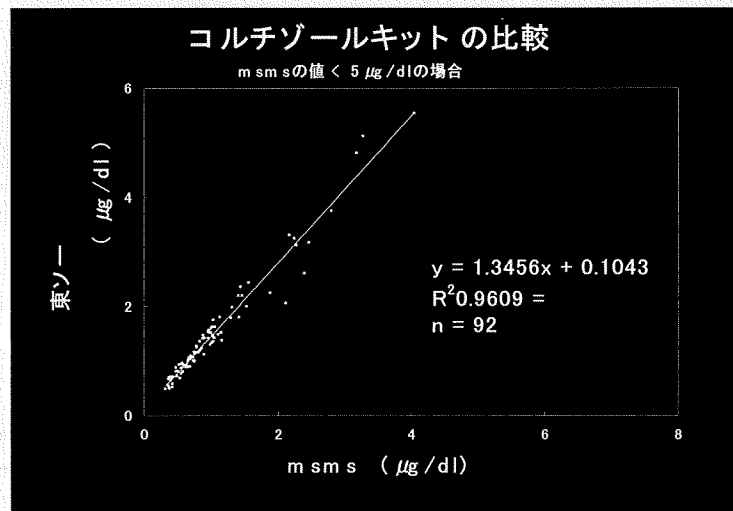
まとめ

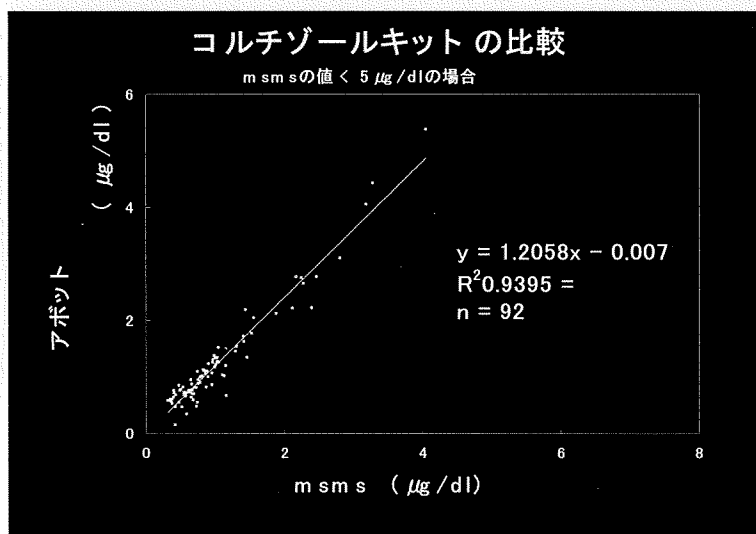
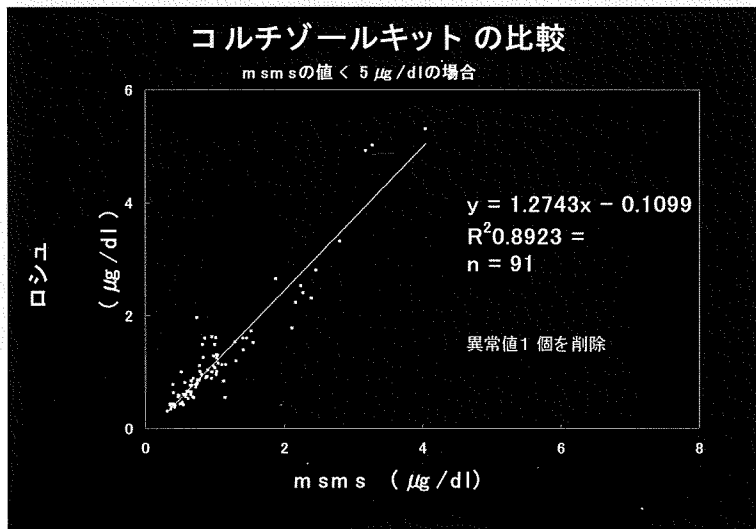
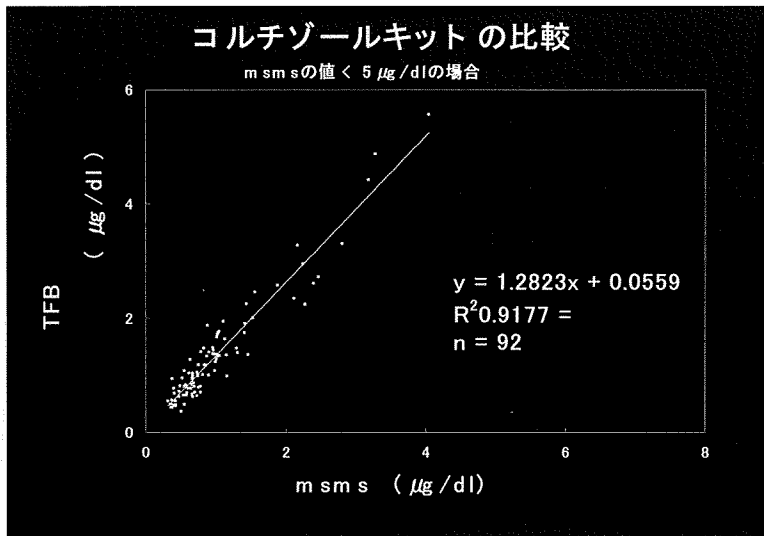
- 1) 副腎皮質腺腫と副腎皮質癌を対象としてSUVmax6.0をcut-offに設定すると、感度・特異度共に良好な鑑別が得られた。
- 2) 良性副腎腫瘍性病変と（転移性腫瘍を除く）悪性副腎腫瘍性病変を対象としてSUVmax6.0をcut-offに設定すると、感度・特異度共に良好な鑑別が得られた。
- 3) 副腎皮質腫瘍（腺腫と癌）におけるSUVmaxと腫瘍径の間に、有意な相関を認めFDG取込と腫瘍増殖能に関連があることが示唆される。

- 4) 転移性副腎腫瘍の評価においては、原発巣のFDG取込能が転移巣においても反映される可能性があり、その解釈に注意を要する。

課題

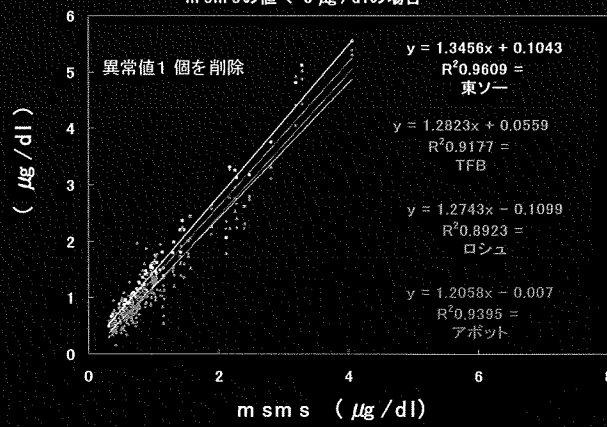
- 1) 今回の検討において対象とした副腎皮質癌の症例数は副腎皮質腺腫に比し著しく少なく、副腎皮質腫瘍の良悪性鑑別におけるcut-offの設定に際しては、多施設・多症例の蓄積が必要である。
- 2) 副腎腫瘍の良悪性鑑別に、最も適した撮影条件などの検討も必要である。
例) 核種投与後の撮影開始時間
SUVmax earli phase 絶対値以外の評価方法





コルチゾールキットの比較

m s m s の値 < 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ の場合



自験の副腎腺腫症例に基づく 副腎性サブクリニカルクッシング症候群診断基準の再評価の試み

研究分担者 柳瀬 敏彦 福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科学 教授
研究協力者 明比 祐子 福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科学
蘆田 健二 福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科学
野村 政壽 九州大学医学部医学研究院 病態制御内科学
高柳 涼一 九州大学医学部医学研究院 病態制御内科学

【研究要旨】

自験症例群の解析から、副腎性サブクリニカルクッシング症候群（SCS）の新しい診断基準案の作成を試みた。Dex 1 mg 負荷後コルチゾール値 $1.8 \mu\text{g/dL}$ 以上をスクリーニング基準として、さらに早朝 ACTH 値 10.0 pg/mL 未満かつ 21～23 時の血中コルチゾール値 $5.0 \mu\text{g/dL}$ 以上を満たすことを新診断基準の骨子として作成した。さらに例外症例の存在から、CRH 負荷における ACTH 反応性の低下も ACTH 抑制の目安として補足的な意味で重要と考え、確定項目の一つとして採用した。最終的に①早朝 ACTH 基礎値 10.0 pg/mL 未満 ② 夜間 F 値 $5.0 \mu\text{g/dL}$ 以上 ③ CRH 負荷で ACTH の反応低下 のうち、①+②または②+③を満たすものを SCS と診断することとした。また今回、高コルチゾール血症により起こりうる病態との関連性を検討した結果、本診断基準を満たす症例群では耐糖能異常が高率に認められることが明らかとなった。

A. 研究目的

本邦における副腎性サブクリニカルクッシング症候群（SCS）の診断は 1995 年に制定された厚生省特定疾患調査研究班による基準が用いられている⁽¹⁾。同基準では、①副腎腺腫の存在 ②クッシング症候群に特徴的な身体所見の欠如 ③早朝血中コルチゾール値が正常範囲 ④デキサメタゾン（Dex）1 mg 負荷後の血中コルチゾール値 $3 \mu\text{g/dL}$ 以上が必須項目であり、加えて術前の場合 ⑤ ACTH 基礎値が 10 pg/mL 未満 ⑥副腎シンチグラフィでの患側の取り込みと健

側の抑制 ⑦日内リズムの消失 ⑧血中 DHEA-S の低値の⑤～⑧までの4項目中1つ以上を満たすことが条件となっている。しかしながら、近年、コルチゾール測定系が 1995 年当時の RIA からほとんどの施設で EIA に切り替わったことにも関連して、④の Dex 1 mg 試験のカットオフ値の妥当性⁽²⁾や Dex 1 mg と Dex 8 mg 試験の結果の乖離⁽³⁾に関する議論がある。また、診断的特異性を担保するための⑤～⑧の評価価値や優先度についても種々、議論がある。現行の診断基準は、副腎性 SCS の病態を広く認識させる

上で、一定の貢献をしてきたが、作成から 15 年が経過した現在、現行診断基準の見直しと同時に新たな診断基準の作成を求める機運がある。2008 年、米国内分泌学会では Cushing 病を含めた広義のクッシング症候群のスクリーニング検査として、Dex 1 mg 負荷後の血中コルチゾール値 $1.8 \mu\text{g/dL}$ がカットオフ値として提唱された⁽⁴⁾。本研究では、これらの動向も踏まえた上で、自験症例群の解析から、副腎性 SCS の新しい診断基準案の作成を試みた。

B. 研究方法

1) 対象

2003 年 4 月より 2009 年 4 月までの間、九州大学病院病態制御内科（九大）または福岡大学病院内分泌・糖尿病内科（福大）に入院した副腎腫瘍の患者を対象とした。そのうち、原発性アルドステロン症、クッシング症候群および褐色細胞腫と診断した患者は除外した。従来 of SCS の診断基準に合致した症例は、九大 16 例、福大 4 例、非機能性副腎腺腫と診断した症例は九大 63 例、福大 20 例であり、総計 103 例を今回の対象とした。両大学を合わせた 103 例中、20 例（19.4%）が SCS と従来診断された症例である。

2) 方法

コルチゾールの測定は九大、福大ともに EIA（エクルーシス、ロシュ）であったことから同一評価が可能と考えられた。解析方法としては、まず Dex 1 mg 負荷後の血中コルチゾール値と各基準項目との関係を検討した。負荷後血中コルチゾール値をほぼ 1.0 刻みに（米国のガイド

ラインのカットオフ値 1.8 を考慮し、一部変則的）①0～0.9 ②1.0～1.7 ③1.8～2.9 ④3.0～3.9 ⑤4.0～4.9 ⑥5.0～の 6 層に分け、以下の 5 項目を満たす患者の割合をそれぞれの層別に算出した。項目は (1) 血中 DHEA-S 低値 (2) 尿中遊離コルチゾール値 $70 \mu\text{g/日}$ 以上 (3) 早朝 ACTH 基礎値 10.0 pg/mL 未満 (4) 21～23 時の血中コルチゾール値 $5.0 \mu\text{g/dL}$ 以上 (5) 上記(3)(4)をともに満たすこととした。

次に、上記の各診断項目がどの程度病態を反映しているのか評価するため、高コルチゾール血症により起こりうる高血圧症、耐糖能異常、高コレステロール血症の 3 つの罹患率を各々検討した。診断基準は以下によった。高血圧症は I 度以上（収縮期血圧 140 mmHg 以上または拡張期血圧 90 mmHg 以上）を示すか、すでに降圧薬内服中、耐糖能異常は 75 g・OGTT にて境界型または糖尿病型と診断されたか、空腹時血糖 110 mg/dL 以上または随時血糖 200 mg/dL 以上、あるいはすでに糖尿病と診断され加療中、高コレステロール血症は Friedewald の計算式により算出した LDL-C 値 140 mg/dL 以上または内服加療中を疾患有りと判断した。最後に上記の結果をもとに、Dex 1 mg 負荷の新カットオフ値を含む新診断基準を作成し、従来基準との比較検討を行った。

C. 研究結果

1) Dex 1 mg 負荷後の血中コルチゾール値と 5 つの基準項目との関係

Dex 1 mg 負荷後血中コルチゾール値をほぼ 1.0 刻みに層別化し、それぞれの層で各基準の陽性者数を求め、さらにカ

ットオフ値を 1.8 $\mu\text{g/dL}$ または 3.0 $\mu\text{g/dL}$ とした場合の陽性率を算出した(表 1)。

(1) 血中 DHEA-S 値 :

血中 DHEA-S 値は性別、年齢別の基準値と比較し基準範囲以下であれば陽性としたが、コルチゾール値と陽性率との間に相関はなく、Dex 1 mg 負荷後の血中コルチゾール値 1.8 $\mu\text{g/dL}$ 以上の 20.8%が陽性、3.0 $\mu\text{g/dL}$ 以上の 21.4%が陽性と、カットオフ値による差異はほとんどなかった。

(2) 尿中遊離コルチゾール値 :

尿中遊離コルチゾール値は従来の診断基準項目に入っていないが、70 $\mu\text{g/日}$ 以上を陽性とする、層別にみた陽性例数に明らかな偏りはなく、1.8 $\mu\text{g/dL}$ 以上の 44.8%、3.0 $\mu\text{g/dL}$ 以上の 47.4%が陽性であった。

(3) 早朝 ACTH 値

早朝 ACTH 10.0 pg/mL 未満を満たす症例は、コルチゾール値 1.0 $\mu\text{g/dL}$ 未満の層にはみられず、比較的特異度が高いことが示唆された。また②1.0~1.7 ③1.8~2.9 の層の陽性例のうち、それぞれの層において、早朝 ACTH 値は低いものの CRH 負荷に対する反応性は保持されている例が 1 例ずつ認められた。早朝 ACTH 値 10.0 pg/mL 未満の陽性例は 1.8 $\mu\text{g/dL}$ 以上は 58.8%、3.0 $\mu\text{g/dL}$ 以上は 68.1%であった。

(4) 21~23 時の血中コルチゾール値

5.0 $\mu\text{g/dL}$ 以上の基準は、Dex 負荷後コルチゾール値 5.0 $\mu\text{g/dL}$ 以上の層では 100%陽性であり、1.8 $\mu\text{g/dL}$ 以上では 66.7%、3.0 $\mu\text{g/dL}$ 以上では 86.3%と前述の 3 つの基準に比し、もっとも高い陽性率を示した。

(5) 陽性所見の組み合わせ

早朝 ACTH 値 10.0 pg/mL 未満かつ 21~23 時の血中コルチゾール値 5.0 $\mu\text{g/dL}$ 以上の基準を満たす症例は、Dex 1 mg 負荷後コルチゾール値 1.7 $\mu\text{g/dL}$ 以下の層では認めず、Dex 1 mg 負荷の結果との整合性が示唆された。1.8 $\mu\text{g/dL}$ 以上の層の 36 例中、16 例 (51.6%) が両基準を満たした。

2) 各診断基準項目を満たす症例における高血圧症、耐糖能異常、高コレステロール血症の罹患率の比較

Dex 1 mg 負荷後コルチゾール値 1.8 $\mu\text{g/dL}$ 未満を呈した 67 例をコントロール群として、各診断基準の陽性例における高血圧症、耐糖能異常および高コレステロール血症のそれぞれの罹患率を比較検討した。尚、年齢、Body mass index はコントロール群と有意差は認めなかった。Dex 1 mg 負荷後のコルチゾール値 1.8 $\mu\text{g/dL}$ 以上を満たす群 (36 例) は、コントロール群と比較し、各疾患の罹患率に有意差を認めなかったが、その基準を満たした上でさらに早朝 ACTH 値 10.0 pg/mL 未満 (19 例)、または早朝 ACTH 値 10.0 pg/mL 未満かつ 21~23 時の血中コルチゾール値 5.0 $\mu\text{g/dL}$ 以上を満たす群 (16 例) では、耐糖能異常の罹患率がそれぞれ 73.7%、75.0%であり、コントロール群の 40.3% に比し有意に高値を示した。一方、高血圧症、高コレステロール血症についてはコントロール群と各診断基準陽性群いずれの間にも、有意差を認めなかった (表 2)。

3) 新診断基準案の作成と従来の基準との比較

前述の結果より、Dex 1 mg 負荷後コルチゾール値 $1.8 \mu\text{g/dL}$ 以上をスクリーニングとし、さらに① 早朝 ACTH 値 10.0 pg/mL 未満、かつ② 21~23 時の血中コルチゾール値 $5.0 \mu\text{g/dL}$ 以上を満たすことを条件とした場合、従来の基準で SCS と診断された 20 例中 6 例が①②のいずれかの条件を満たさなかった (表 3-1)。その 6 例中 5 例 (表 3-1 の No.1~5 の症例) は① 早朝 ACTH 値 10.0 pg/mL 未満を満たさなかったが、No.3 の症例では CRH 負荷での ACTH の反応性の低下を認めており (表 3-2)、早朝の ACTH 値のみで ACTH の抑制性を判断するのは不十分な場合もあると考えられた。そこで、①②の診断基準に CRH 負荷の項目を追加し、図 1 のような案を作成した。

従来の基準で非機能性と診断された 2 例は①②の基準をいずれも満たし、新基準で SCS に追加された (表 3-3)。

D. 考察

今回私たちは自験例の解析結果をもとに副腎性 SCS の新診断基準案の作成を試みた。Dex 1 mg 負荷後コルチゾールのカットオフ値は、国際的な統一性も考慮し、米国内分泌学会のガイドライン基準の $1.8 \mu\text{g/dL}$ を基軸に $1.0 \mu\text{g/dL}$ 刻みに層別化して検討した。従来の基準で非機能性と診断され、今回の新診断基準で新たに SCS と診断された 2 例はいずれも Dex 負荷後コルチゾール値が 1.8 と $2.2 \mu\text{g/dL}$ と従来の $3.0 \mu\text{g/dL}$ では否定される値であったが、他の基準項目は満たした。カットオフ値 $1.8 \mu\text{g/dL}$ は SCS が疑われる症例の拾い上げには十分、妥当な値と考えられた。ただし、コルチゾ

ールの測定系は未だ標準化されていないため、測定値の解釈には、今後、キット間測定誤差の補正等の工夫も考慮する必要がある。8mg DEX 試験は、現在、SCC の確定検査として位置づけられており、そのカットオフ値が $1.0 \mu\text{g/dL}$ 以上と低い値に設定されている。そのため、実際臨床では正常人であっても 1mgDex 抑制、8mg Dex 非抑制といった矛盾症例も散見され、混乱の一因にもなっている。私的見解としては、8mg Dex 抑制試験は今後は参考所見としての扱いにとどめる方がよいと思われる。

追加の診断基準項目については、Dex 1 mg 負荷後コルチゾール値との関連を認めなかった血中 DHEA-S と尿中遊離コルチゾール値は除外し、Dex 1 mg 負荷後コルチゾール値との関連が強かった早朝 ACTH 値 10.0 pg/mL 未満と 21~23 時の血中コルチゾール値 $5.0 \mu\text{g/dL}$ 以上の 2 つを次のステップの診断確定のための基準として重視し、採用した。すなわち、ACTH の抑制と日内変動の消失という二つの評価が、コルチゾールの自律的分泌をより示唆する優先的検査所見と判断した。さらに例外症例の存在から、CRH 負荷における ACTH 反応性の低下も ACTH 抑制の目安として補足的な意味で重要と考え、確定項目の一つとして採用した。最終的に① 早朝 ACTH 基礎値 10.0 pg/mL 未満 ② 夜間 F 値 $5.0 \mu\text{g/dL}$ 以上 ③ CRH 負荷で ACTH の反応低下のうち、①+②または②+③を満たすものを SCS と診断することとした。また今回、高コルチゾール血症により起こりうる病態、すなわち高血圧症、耐糖能異常、高コレステロール血症の罹患率に今回採用した基準がどの

ように影響しているかを検討した。その結果、本診断基準を満たす症例群では、耐糖能異常が高率に認められることが明らかとなり、他報告⁵⁾同様、副腎性 SCS が耐糖能障害の一成因を形成している可能性が示唆された。

E. 結論

自験症例の解析結果に基づいて、副腎性 SCS の新診断基準案の作成を試みた。Dex 1 mg 負荷後コルチゾール値 1.8 μ g/dL 以上をスクリーニング基準として、さらに① 早朝 ACTH 基礎値 10.0 pg/mL未満 ② 夜間F値 5.0 μ g/dL以上 ③ CRH 負荷で ACTH の反応低下のうち、①+②または②+③を満たすものを SCS と診断することとした。また今回、高コルチゾール血症により起こりうる病態との関連性を検討した結果、本診断基準を満たす症例群では耐糖能異常が高率に認められることが明らかとなった。

F. 参考文献

1. 名和田 新 : 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 1996.pp234-235
2. Odagiri E, Naruse M, Terasaki K et al. : The diagnostic standard of preclinical Cushing's syndrome: evaluation of the dexamethasone suppression test using various cortisol kits. *Endocr J*, 51: 295-302, 2004
3. Katabami T, Obi R, Shirai N, et al: Discrepancies in results of low-and high-dose dexamethasone suppression tests for diagnosing preclinical Cushing's syndrome. *Endocr J*, 52:

463-469, 2005

4. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. : The diagnosis of Cushing's syndrome : an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 93: 1526-1540, 2008
5. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, et al: Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab*, 87: 4872-4878, 2002

G. 研究発表

1. Nomura M, Sasano H, Okada Y, Watanabe T, Sakamoto S, Sakiyama Y, Sakamoto R, Abe I, Horiuchi T, Yanase T, Takayanagi R.: Adrenal failure caused by a retroperitoneal malignant mesothelioma. *Intern Med*. 2009;48:2109-14.
2. Min L, Yanase T, Tanaka T, Fan W, Nomura M, Kawate H, Okabe T, Takayanagi R, Nawata H. : A novel synthetic androgen receptor ligand, S42, works as a selective androgen receptor modulator and possesses metabolic effects with little impact on the prostate. *Endocrinology*. 150:5606-16, 2009
3. Matoba Y, Inoguchi T, Suzuki S, Nasu S, Hashimoto T, Yanase T, Nawata H, Takayanagi R. : Impact of metabolic syndrome on the progression of Intima-Media Thickening in Japanese--a follow-up study. *Diabetes Res Clin Pract*. 86:e50-3, 2009.
4. Kim J, Yamamoto F, Gondo S,

Yanase T, Mukai T, Maeda M. : 6-Deoxy-6-[131I]iodo-L-ascorbic acid for the in vivo study of ascorbate: autoradiography, biodistribution in normal and hypolipidemic rats, and in tumor-bearing nude mice. Biol Pharm Bull. 32:1906-11, 2009

5. Jääskeläinen M, Kyrölähti A, Anttonen M, Nishi Y, Yanase T, Secchiero P, Zauli G, Tapanainen JS, Heikinheimo M, Vaskivuo TE. : TRAIL pathway components and their putative role in granulosa cell apoptosis in the human ovary. Differentiation. 77:369-76, 2009

6. Yanase T, Fan W. : Modification of androgen receptor function by IGF-1 signaling implications in the mechanism of refractory prostate carcinoma. Vitam Horm. 80:649-66, 2009

7. Iwamoto T, Yanase T, Horie H, Namiki M, Okuyama A : Late-onset hypogonadism (LOH) and androgens: validity of the measurement of free testosterone levels in the diagnostic criteria in Japan. Int J Urol. 16:168-74, 2009

8. Kwintkiewicz J, Nishi Y, Yanase T, Giudice LC. : Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Mediates the Endocrine Disrupter Bisphenol A Inhibition of FSH-stimulated IGF-I, Aromatase and Estradiol in Human Granulosa Cells. Environ Health Perspect In press

H. 知的所有権の取得状況

特許取得 なし
実用新案登録 なし

表 1. 各診断基準項目別の陽性率
Dex 1.0mg 負荷後コルチゾール値のカットオフを1.8 または3.0 µg/dLとした場合

Dex 1.0 mg 負荷後 コルチゾール値 (µg/dL)	1.8 以上	3.0 以上
1 血中DHEA-S 低値	20.8	21.4
2 尿中F値 ≥ 70µg/日	44.8	47.4
3 早朝ACTH < 10 pg/mL	58.8	68.1
4 夜間F値 ≥ 5 µg/dL	66.7	86.3
5 早朝 ACTH < 10 pg/mL & 夜間F値 ≥ 5µg/dL	53.3	63.6

数値は %

表 2. 高血圧症・耐糖能異常・高脂血症 の罹患率

	年齢	BMI (kg/m ²)	高血圧	耐糖能異常	高TC血症	
Dex 1.0mg 負荷後 F値	1.8 µg/dL未滿 (67名)	57 ± 13	24.6 ± 4.1	36/67 (53.7%)	27/67 (40.3%)	26/67 (38.8%)
	1.8µg/dL 以上 (36名)	59 ± 11	24.8 ± 4.2	18/36 (50.0%)	20/36 (55.6%)	13/36 (36.1%)
早朝ACTH < 10 pg/mL (19名)	59 ± 11	25.2 ± 3.5	10/19 (52.6%)	14/19 (73.7%)	7/19 (36.8%)	
夜間F値 ≥ 5µg/dL (22名)	58 ± 12	24.7 ± 3.7	13/22 (59.1%)	13/22 (59.1%)	6/22 (27.3%)	
早朝ACTH < 10 pg/mL & 夜間F値 ≥ 5µg/dL (16名)	60 ± 12	25.3 ± 3.6	8/16 (50.0%)	12/16 (75.0%)	6/16 (37.5%)	

* p<0.05

表3-1. 従来の診断基準下の九大&福大サブクリニカルクッシング症候群 20例(2003年4月以降)

年齢/性	副腎腫瘍	ACTH (pg/mL)	F日内リズム	Dex抑制	尿中遊離F ($\mu\text{g}/\text{日}$)	BMI (kg/m^2)	IGT/DM	HT
61M	AIMAH	2.6	(-)	7.9(0.5) / 6.2(1) *	19.4	23.4	(+)	(+)
67F	左	6.4	(-)	7.3(0.5)/ 6.5(1)	114	22.9	(+)	(-)
No.1 ○ 40F	左	23.5	(-)(3.2/8.4/5.0)	4.2(0.5)/ 4.7(1)/6.0(8)	38.1	22.5	(-)	(+)
75F	左	6.1	(-)	11.8(1)/13.8(8)	71.0	32.3	(-)	(-)
57F	右	<5.0	(-)	8.1(1)	76.5	22.2	(+)	(+)
No.2 ○ 59F	AIMAH	10.3	(-)(13.5/10.2/6.9)	10.7(1)/ 13.0(8)	65.9	23.0	(-)	(-)
61M	AIMAH	8.5	(-)	6.7(1)/6.0(8)	73.3	26.8	(-)	(+)
68M	AIMAH	6.9	(-)	3.3(1)	23.5	24.4	(+)	(-)
55F	AIMAH	5.0	(-)	3.7(1)/ 5.0(8)	18.0	25.8	(+)	(+)
44F	AIMAH	5.4	(-)	5.2(0.5)/ 5.2(1)/10.5(8)	37.1	20.8	(-)	(-)
No.3 ○ 63F	AIMAH	21.3(CRH 反応なし)	(-)(16.2/15.1/16.5)	15.8(1)/16.1(8)	117.0	34.0	(+)	(-)
55M	AIMAH	8.5	(-)	3.0(1)	42.0	26.2	(+)	(-)
No.4 ○ 73F	左	23.1	(-)(10.7/4.2/5.4)	3.1(1)/3.3(8)	28.8	22.3	(-)	(-)
55F	右	1.1	(-)	11.7(1)/14.7(8)	32.0	29.6	(+)	(+)
37F	左	2.7	(-)	13.7(1)/14.9(8)	115.0	29.7	(+)	(+)
78F	右	8.0	(-)	3.2(1)	204.0	24.4	(+)	(+)
54F	左	5.0	(-)	4.9(1)/4.6(2)	45.0	27.3	(+)	(-)
No.5 ○ 51F	左	42.0	(-)(12.4/7.0/7.4)	5.2(0.5)/4.6(1)/5.5(8)	112.2	27.6	(-)	(+)
No.6 ○ 60F	左	6.6	(+)(13.0/8.1/4.3)	3.1(1)	44.0	25.6	(-)	(-)
44F	右	<5.0	(-)	6.7(1)/5.1(8)	58.5	19.6	(+)	(-)

○ は早朝 ACTH 10.0 pg/mL未滿かつ21~23 時のコルチゾール値 5.0 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上の条件を満たさない症例

*() 内はDexの負荷量・単位はmg

表3-2. No.3 症例の CRH 負荷試験

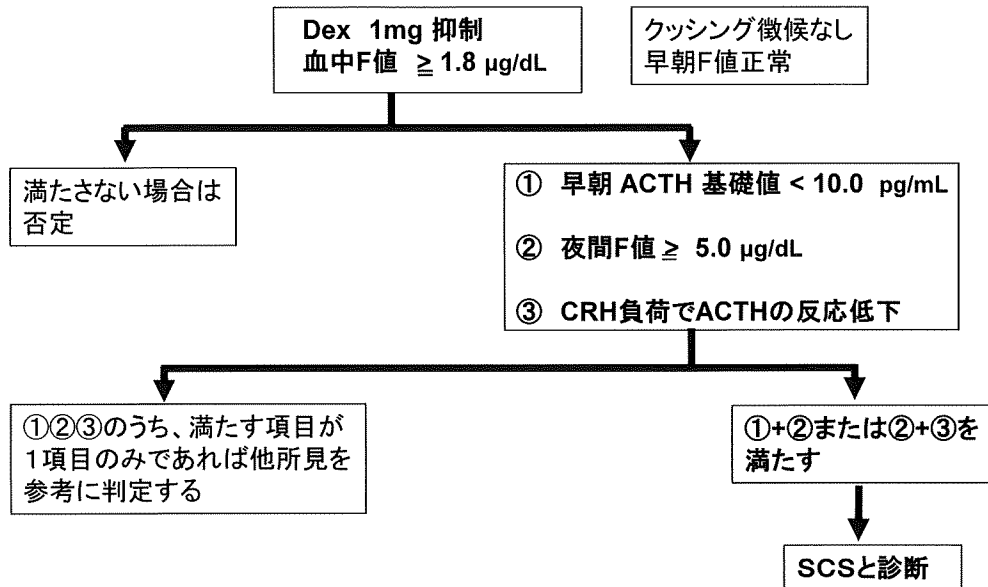
	0	30	60	120 (min)
ACTH (pg/mL)	21.3	28.2	15.1	14.7

表3-3. 従来診断基準下で非機能性と診断され、新診断基準下でSCSと診断された 2 例

年齢/性	副腎腫瘍	ACTH (pg/mL)	F日内リズム	Dex抑制	尿中遊離F ($\mu\text{g}/\text{日}$)	BMI (kg/m^2)	IGT/DM	HT
63F	AIMAH	5.0	(-)(10.7/4.7/8.3)	2.7(0.5)/2.2(1) *	72.2	29.1	(+)	(+)
74F	AIMAH	9.1	(-)(15.2/15.4/6.6)	1.8 (1)	54.0	25.7	(-)	(+)

*() 内はDexの負荷量・単位はmg

図 1. 副腎性サブクリニカルクッシング症候群の新しい診断基準案



(7) 副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査

副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査（中間報告）

研究分担者

藤枝憲二 旭川医科大学小児科 教授

研究協力者

向井徳男 旭川医科大学小児科 助教

【研究要旨】

副腎ホルモン産生異常症など稀少疾患の全国疫学調査を実施中である。一次調査を病床数 200 以上の医療機関の内科、小児科、泌尿器科を対象に実施した。回答率を 50%超まで引き上げたが、未回答施設に対する追加調査を継続すると同時に二次調査を行っている。患者数（推定）、診断および治療の現状を把握し、それらの解析結果から今後の研究の方向性を明らかにする。さらに、得られた患者情報を基に、各疾患における重症度および QOL に関する追加調査を行い、医療レベル向上に向けて情報発信する。平成 22 年度には解析を終了する計画である。

A. 研究目的

副腎ホルモン産生異常症をはじめとする副腎稀少疾患の疫学調査は過去数回にわたって行われてきた。最後に行われたのが平成 9 年度（名和田班）と既に 10 年以上経過している。この間、診断・治療法に大きな変化が見られていることから本研究班では再度全国調査を実施し、予後を含めた実態調査を行うことを計画した。これにより対象疾患の患者数、診断・治療の現状、予後など我が国での副腎ホルモン産生異常症の実態を把握でき、今後の研究の方向性を明らかにし得る。

B. 研究方法

調査対象疾患は以下の 9 疾患である。

- ①副腎酵素欠損症（先天性副腎過形成症、P450 オキシドレダクターゼ (POR) 異常症）
- ②先天性副腎低形成症、ACTH 不応症

③偽性低アルドステロン症

④11 β -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症 (AME 症候群)

⑤グルココルチコイド抵抗症

⑥原発性アルドステロン症

⑦副腎性 preclinical Cushing 症候群

⑧Addison 病

⑨褐色細胞腫

調査対象施設は内科（内分泌代謝科）、小児科、泌尿器科のいずれかを標榜する病床数 200 以上の医療機関とし、全ての大学病院を含むものとした。1 次調査で調査票を発送した診療科は内科 2,509、小児科 1,432、泌尿器科 1,456 の合計 5,397 診療科であった。調査対象期間は 2003 年 1 月 1 日～2007 年 12 月 31 日までの 5 年間とした。

1 次調査では各疾患の患者数（入院、外来の全て）を男女別に調査した。この 1 次調査において「患者あり」と返答の

あった診療科に対して2次調査を依頼し、2次調査個人票(図1~9)により各疾患に関する詳しい情報を得ることとした。各疾患の診断基準を図10に示す。

C. 研究結果

1次調査の回収率は内科44.2%、小児科69.8%、泌尿器科54.7%、合計で53.8%であった。対象疾患の「患者あり」と回答した診療科は1,036、「患者なし」は1,868診療科であった。

先天性副腎過形成症1,316例、P450オキシドレダクターゼ(POR)異常症38例、先天性副腎低形成症+Addison病75例、ACTH不応症37例、偽性低アルドステロン症95例、11 β -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症(AME症候群)13例、グルココルチコイド抵抗症0例、原発性アルドステロン症4,161例、副腎性preclinical Cushing症候群1247例、褐色細胞腫965例であった。

平成22年3月末における2次調査の回収率は37.5%と低かった。疾患別の回収率は先天性副腎過形成症41%、先天性副腎低形成症42%、Addison病24%、偽性低アルドステロン症6%、原発性アルドステロン症23%、副腎性preclinical Cushing症候群21%、褐色細胞腫25%などであった。

D. 考察

回収率が1次調査、2次調査ともに低く、今後とも回収率上昇を目指して追加の調査依頼を行っていく必要がある。同時に回収した個人票について統計の専門家を交えて統計処理を行って患者数推計を行うこと、各疾患における現状についての集計を詳細に行い、我が国における副腎疾患の現状を明らかにしていく計画である。

E. 結論

1次調査に未回答の646診療科に対しては再度調査依頼を行い、「患者あり」の診療科に対しては再度2次調査の依頼を行う計画である。得られた調査票を基に各疾患の現状についての集計を詳細に行い、我が国における副腎疾患の現状を明らかにし、公表していく。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許許諾

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし