

表 調査票

【追跡調査票】

施設名 _____
調査対象番号 _____
性別 _____
イニシャル _____

厚生労働省科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業）
「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班
2003年1月1日～2007年12月31日（5年間）の全国疫学調査の追加調査

1. 現在の受診科について、当てはまるものを以下から全て選択して下さい。
内科 小児科 泌尿器科 産婦人科 その他（ _____ ）

2. 発端者の弟・妹に対する出生前診断・治療について、以下の質問にお答え下さい。
(ア) 弟・妹の有無について、以下から選択して下さい。
弟（一人、二人、三人以上）→質問（イ）以下にお答え下さい。
妹（一人、二人、三人以上）→質問（イ）以下にお答え下さい。
なし→質問 3 以下にお答え下さい。
不明→質問 3 以下にお答え下さい。
(イ) 弟・妹に対する出生前診断・治療について、以下から選択して下さい。
有（一人、二人、三人以上）
無（一人、二人、三人以上）
不明
(ウ) 弟・妹が患者であったかどうか、以下から選択して下さい。
罹患者であった
弟；（一人、二人、三人以上）→質問 3 以下にお答え下さい。
妹；（一人、二人、三人以上）→質問（エ）以下にお答え下さい。
罹患者ではなかった
弟；（一人、二人、三人以上）→質問（オ）以下にお答え下さい。
妹；（一人、二人、三人以上）→質問（エ）以下にお答え下さい。
不明→質問 3 以下にお答え下さい。
(エ) 妹（罹患者）の出生時外性器の男性化の程度（Prader 分類）について、以下から選択して下さい。
男性化は認めなかった（I 度）（一人、二人、三人以上）
男性化を認めた
II 度（一人、二人、三人以上）
III 度（一人、二人、三人以上）
IV 度（一人、二人、三人以上）
V 度（一人、二人、三人以上）
不明

(オ) 弟・妹が非罹患者であった場合のフォローアップ期間についてお答えください。

- 出生時～新生児期 (□一人、□二人、□三人以上)
- 新生児期以降までである年齢まで
 - 一人目 () 歳、□二人目 () 歳、□三人目 () 歳
- フォロー継続中
 - 一人目 () 歳、□二人目 () 歳、□三人目 () 歳

3. 発端者の子どもに対する出生前診断・治療について、以下の質問にお答え下さい。

(ア) 子どもの有無について、以下から選択して下さい。

- 男児 (□一人、□二人、□三人以上) →質問 (イ) 以下にお答え下さい。
- 女児 (□一人、□二人、□三人以上) →質問 (イ) 以下にお答え下さい。
- なし→質問 4 以下にお答え下さい。
- 不明→質問 4 以下にお答え下さい。

(イ) 子どもに対する出生前診断・治療について、以下から選択して下さい。

- 有 (□一人、□二人、□三人以上)
- 無 (□一人、□二人、□三人以上)
- 不明

(ウ) 子どもが罹患者であったかどうか、以下から選択して下さい。

- 罹患者であった
 - 男児 ; (□一人、□二人、□三人以上) →質問 4 以下にお答え下さい。
 - 女児 ; (□一人、□二人、□三人以上) →質問 (エ) 以下にお答え下さい。
- 罹患者ではなかった
 - 男児 ; (□一人、□二人、□三人以上) →質問 (オ) 以下にお答え下さい。
 - 女児 ; (□一人、□二人、□三人以上) →質問 (エ) 以下にお答え下さい。
- 不明→質問 3 以下にお答え下さい。

(エ) 女児 (罹患者) の出生時外性器の男性化の程度 (Prader 分類) について、以下から選択して下さい。

- 男性化は認めなかった (I 度) (□一人、□二人、□三人以上)
- 男性化を認めた
 - II 度 (□一人、□二人、□三人以上)
 - III 度 (□一人、□二人、□三人以上)
 - IV 度 (□一人、□二人、□三人以上)
 - V 度 (□一人、□二人、□三人以上)
- 不明

(オ) 子どもが非罹患者であった場合のフォローアップ期間についてお答えください。

- 出生時～新生児期 (□一人、□二人、□三人以上)
- 新生児期以降までである年齢まで
 - 一人目 () 歳、□二人目 () 歳、□三人目 () 歳
- フォロー継続中
 - 一人目 () 歳、□二人目 () 歳、□三人目 () 歳

4. 現在の治療について分かる範囲で選択（あてはまるもの全て）あるいは記載して下さい。

・グルココルチコイド補充療法について

- 投与薬剤名；1. ()、1日総投与量 () mg、投与タイミング（朝・昼・夜）
2. ()、1日総投与量 () mg、投与タイミング（朝・昼・夜）
3. ()、1日総投与量 () mg、投与タイミング（朝・昼・夜）

・ミネラルコルチコイド補充療法について

- 投与薬剤名；1. ()、1日総投与量 () mg、投与タイミング（朝・昼・夜）
2. ()、1日総投与量 () mg、投与タイミング（朝・昼・夜）

5. 以下について、直近の測定値を分かる範囲で記載して下さい。

・身長 () cm、体重 () kg

：測定年月；西暦 () 年 () 月あるいは年齢：() 歳

・HbA1c () %、空腹時血糖 ()、随時血糖 ()、空腹時インスリン ()、AST ()、
ALT ()、LDL-C ()、HDL-C ()、中性脂肪 ()、ALP ()

：測定年月；西暦 () 年 () 月あるいは年齢：() 歳

・収縮期血圧 () mmHg、拡張期血圧 () mmHg

：測定年月；西暦 () 年 () 月あるいは年齢：() 歳

6. 合併症の有無について、以下から当てはまるものを全て選択し、分かる範囲で記入して下さい。

肥満（診断年月：西暦 () 年 () 月あるいは年齢：() 歳）

耐糖能異常（境界型）（診断年月：西暦 () 年 () 月あるいは年齢：() 歳）

糖尿病（診断年月：西暦 () 年 () 月あるいは年齢：() 歳）

高血圧（診断年月：西暦 () 年 () 月あるいは年齢：() 歳）

脂肪肝（診断年月：西暦 () 年 () 月あるいは年齢：() 歳）

肝機能異常（診断年月：西暦 () 年 () 月あるいは年齢：() 歳）

骨塩量低下/骨粗鬆症（診断年月：西暦 () 年 () 月あるいは年齢：() 歳）

BMD;YMA()%, Tスコア()SD:(診断年月:西暦()年()月あるいは年齢:()
歳)

不妊症（診断年月：西暦 () 年 () 月あるいは年齢：() 歳）

精巣副腎遺残腫瘍 (adrenal rest tumor) (診断年月：西暦 () 年 () 月あるいは年齢：()
歳)

月経異常（診断年月日： 年 月 日あるいは診断年齢： 歳）

7. 男性患者の場合の精巣副腎遺残腫瘍 (adrenal rest tumor) のスクリーニングについて

施行している 未施行 不明

質問は以上です。ご協力ありがとうございました。

本邦における21水酸化酵素欠損症の治療の現状

研究分担者 田島 敏広 北海道大学大学院医学研究科講師

【研究要旨】

本邦において「先天性副腎過形成症（21水酸化酵素欠損症）の治療指針（1999年改訂）」が発表されているが、2010年には米国内分泌学会から診療ガイドラインが出されている。我が国の1999年改訂の治療指針は、これらのガイドラインと比較して、ヒドロコルチゾン（以下HC）の初期治療量や維持療法におけるHCの投与量など異なっている。本邦における21水酸化酵素欠損症（以下21-OHD）の治療指針の見直しを行うこととし、小児内分泌学会評議員を対象に、21-OHDの初期治療ならびに維持療法に関するアンケート調査を行った。その結果、半数では日本のガイドラインにおけるHC投与量より少ない量で治療を行っていた。今後この意見をふまえた治療ガイドラインの作成が必要である。

A. 研究目的

本邦において「先天性副腎過形成症（21水酸化酵素欠損症）の治療指針（1999年改訂）」が発表されているが、2010年には米国内分泌学会から診療ガイドラインが出されている。我が国の1999年改訂の治療指針は、これらのガイドラインと比較して、ヒドロコルチゾン（以下HC）の初期治療量や維持療法におけるHCの投与量など、いくつかの点において異なっている。しかし本邦のガイドラインにおいて推奨されている治療量に関しては、参考となる文献等が明らかではない。本邦における21水酸化酵素欠損症（以下21-OHD）の治療指針の見直しを行うこととし、小児内分泌学会評議員を対象に、21-OHDの初期治療ならびに維持療法に関するアンケート調査を行った。

B. 研究方法

本症を最も診療している日本小児内分泌学会評議員156名に対して、電子メールでのアン

ケート調査を行った。初期治療に関しては、2012年8月28日～2012年9月28日、維持療法と思春期の治療に関しては、2013年1月10日～2013年2月28日に調査を行った。

C. 研究結果

初期治療の回答は、40人（回収率25.6%）、維持療法の回答は31人（回収率19.8%）であった。新生児の初期治療に関しては、塩喪失症状を認めない場合のHCの投与量は、治療指針の通り100～200mg/m²/日が20/40人と半数を占めたが、50～100mg/m²/日が13人、20～50mg/m²/日が6人と少量から開始している施設も半数みられた。維持療法における幼児期のHC量は、治療指針通りの15～30 mg/m²/日は16/31人と半数を占めたが、海外のガイドラインの推奨量10～15 mg/m²/日も10人みられ、必ずしも現在の治療指針通りに治療が行われてはいなかった。フロリネフの投与量については0.05mg-0.2mgまであり、血漿レニン活性、レニン濃度、体重増

加を指標に投与量が調整されていた。またストレス時の投与については精神的ストレス時に増量している場合もあった。

D. 考案

今回のアンケート調査の結果では予想通り以前の日本のガイドラインのHC量で初期治療、維持療法が行っている解答が多かった。しかし、一方、日本のガイドラインよりすくない量、あるいは日本と米国のガイドラインの中間の量で治療を行っている解答もあった。最近では成人領域においてもHCの補充量については、以前考えていたより少ない量で治療している報告が多い。HCの補充量については今後の検討、標準化が必要と考えられた。フロリネフについては、血圧、血清ナトリウム、血清カリウムを観察しながら、投与量を決定していることが明らかになった。また成人以降、必要なくなる場合も存在した。

E. 結論

これらの結果から、エキスパートオピニオンとしての先天性副腎過形成症の治療の標準化を提唱する。

F. 研究発表

総説

1. 田島敏広. 先天性副腎低形成症. ホルモンと臨床, 2013; 60:65-69.
2. 田島敏広. 早発思春期. 臨床婦人科産科, 2013; 67:656-661.
3. 田島敏広. 思春期早発症を起こす遺伝子異常. 内分泌・糖尿病・代謝内科, 2013; 37:256-267.

教科書

1. 田島敏広: 副腎ステロイドホルモン合成酵素欠損症 (分担), 先天代謝異常ハン

ドブック, 遠藤文夫, 山口清次, 大浦敏博, 奥山虎之編, PP.404-406, 中山書店, 東京, 2013

2. 田島敏広: 副腎不全 (分担), 小児の臨床検査・小児科学レクチャーVol 3 No 2, 大藪恵一編, PP.463-468, 総合医学社, 東京, 2013
3. 田島敏広: 新生児マススクリーニング17-OHP高値 (分担), 小児の内分泌疾患・小児科学レクチャー vol3 No 5, 長谷川奉延編, PP.1107-1114, 総合医学社, 東京, 2013

学会発表

1. 田島敏広: 先天性副腎機能異常の新展開, 第21回日本ステロイドホルモン学会, 豊中, 2013
2. 田島敏広: 21-水酸化酵素欠損症, 第23回臨床内分泌代謝Update, 名古屋, 2014

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

副腎性サブクリニカルクッシング症候群診断基準（私案）作成

主任研究者 柳瀬 敏彦（福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科学）

分担研究者 明比 祐子（福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科学）

田邊 真紀人（福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科学）

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 ⑤ACTH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2011年8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を除外した119例（男性50例、女性69例、24～78歳、平均58.8±11.9歳）を解析対象とした。従来SCSの診断基準に合致した症例は119例中22例（18.5%）、非機能性副腎腺腫と診断した症例は97例であった。これら97例に対し新しいDex 1mg負荷後の血中コルチゾール1.8 μg/dlのカットオフを適応し検討を加えた。

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、ロシユ）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 1mg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 μg/日以上 (3) 早朝ACTH基礎値10.0pg/mL未満 (4) 21～23時の血中コルチゾール値5.0 μg/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140mmHg以上または拡張期血圧90mmHg以上）を示すか、すでに降圧薬内服中、耐糖能異常は75g-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110mg/dL以上または随時血糖200mg/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140mg/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 1mg 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 1mg 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 1mg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 μg/dLまたは3.0 μg/dLとした場合の陽性率を算出した（図1、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 1mg 負荷後の血中コルチゾール値1.8 μg/dL以上の26.9%が陽性、3.0 μg/dL以上の26.6%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診断基準項目に入っていないが、70 μg/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 μg/dL以上の45.4%、3.0 μg/dL以

上の50.0%が陽性であった。

(3) 早朝ACTH値

早朝ACTH 10.0pg/mL未満を満たす症例は、コルチゾール値1.0 μ g/dL未満の層にはみられず、コルチゾール値5.0 μ g/dL以上の層では12例中11例にみられたことから比較的特異度が高いことが示唆された。早朝ACTH値10.0pg/mL未満の陽性例は1.8 μ g/dL以上は63.9%、3.0 μ g/dL以上は73.9%であった。

(4) 21~23時の血中コルチゾール値

5.0 μ g/dL以上の基準は、Dex負荷後コルチゾール値5.0 μ g/dL以上の層では100%陽性であり、1.8 μ g/dL以上では69.4%、3.0 μ g/dL以上では87.5%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10.0pg/mL未満かつ21~23時の血中コルチゾール値5.0 μ g/dL以上の基準を満たす症例は、Dex 1mg 負荷後コルチゾール値1.7 μ g/dL以下の層では認めず、Dex 1mg負荷の結果との整合性が示唆された。1.8 μ g/dL以上の層の34例中、19例(55.9%)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 1mg 負荷後コルチゾール値1.8 μ g/dL未満を呈した79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 1mg 負荷後のコルチゾール値1.8 μ g/dL以上を満たす群(40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10.0pg/mL未満(24例)、または早朝ACTH値10.0pg/mL未満かつ21~23時の血中コルチゾール値5.0 μ g/dL以上を満たす群(18例)では、耐糖能異常の罹患率がそれぞれ66.8%、77.8%であり、コントロール群の41.8%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)。今回の検討では、耐糖能異常が最もコルチゾールの自律性分泌を鋭敏に反映しているという結果であった。

3) Dex 1mg負荷後コルチゾール値に寄与する因子

Dex 1mg負荷後コルチゾール値と相関する因子を抽出するため単変量・多変量解析を実施した(表3、表4)ところ、いずれも年齢と耐糖能異常の存在が有意な因子であった。性別に関してはDex 1mg負荷後血中コルチゾールは女性のほうが高値との結果(女性 2.82 ± 3.61 vs 男性 1.20 ± 1.39 , mean \pm S.D. 単位 μ g/dl)が得られた。多変量解析における耐糖能異常とDex 1mg負荷後コルチゾールの相関は強く($p=0.0035$)、耐糖能異常はコルチゾール値に対する独立した寄与因子と考えられた。また、判別分析の結果(表5)、耐糖能異常の存在を予測しうるDex 1mg負荷後コルチゾール値は1.83 μ g/dlであり、現在提唱されているカットオフ値1.8 μ g/dlと極めて近似していた。

4) 新診断基準案の作成と従来基準との比較

(1) Dex 1mg負荷後血中コルチゾール値 $\geq 1.8\mu$ g/dl、(2) 早朝ACTH < 10 pg/ml、(3) 21時~23時血中コルチゾール値 $\geq 5.0\mu$ g/dlのそれぞれの基準およびそれを組み合わせた((1)と(2)、(1)と(3)、(1)と(2)と(3))基準が耐糖能異常の存在をどの程度検出しうるか、感度、特異

度および正確性を判別分析により検討した（表6）。その結果、(1)(2)(3)の組み合わせが感度、特異度、正確性において優れていることが判明した。

以上よりこの3つの基準を組み合わせた診断基準を今回提唱する。しかし早朝ACTH \geq 10pg/mlを呈しつつもCRH負荷試験に対する反応が2倍未満と低下していた2症例（ACTH基礎値21.3 \rightarrow 負荷後28.2pg/ml、基礎値17.8 \rightarrow 負荷後28.6pg/ml）が存在している。この2例はDex 1mg負荷後コルチゾール値はそれぞれ15.8 μ g/dl、4.2 μ g/dlであり、また21時 \sim 23時の血中コルチゾール値は16.5 μ g/dl、8.1 μ g/dlであった。この2例もSCSと考えられるため、ACTHの抑制は早朝の基礎値のみでは判定すべきではなく、CRH負荷試験に対する反応低下も考慮するべきと考えられた。

前述の結果より、① 早朝 ACTH 基礎値10.0pg/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（図2）。これら3項目中1項目のみ陽性の場合にはSCS疑い例として他の所見（血中DHEA-S値、尿中遊離コルチゾール、副腎シンチグラフィ、臨床所見）を参考に診断する。

この新基準を用いると、従来非機能性として診断されていた97例中2例が新たにSCSと診断された。いっぽう従来基準でSCSと診断されていた22例中4例は新基準でSCS疑い例となる。全体では、119例の副腎偶発腫のうち20例が新基準によりSCSと診断された。

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 1mg 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 μ g/dLを基軸に1.0 μ 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 μ g/dLと従来の3.0 μ 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（ACTH基礎値：6.6pg/mlおよび5.0pg/ml、21 \sim 23時血中コルチゾール値：5.5 μ g/dlおよび8.3 μ g/dl）た。カットオフ値1.8 μ 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。いっぽう従来基準でSCSと診断されていた22例中4例は新基準でSCS疑い例となった。この4例におけるDex 1mg負荷後血中コルチゾール値はそれぞれ4.7、10.7、3.1、4.6 μ g/dl、21 \sim 23時の血中コルチゾール値はそれぞれ5.0、6.9、5.4、7.4 μ g/dlであったためSCS新基準を満たしている。しかしACTH基礎値はそれぞれ32.0、10.3、23.1、42.0pg/mlと新基準を満足していない。この4例ではCRH負荷試験が実施されておらずSCSを完全に否定は出来ないが合併症については耐糖能異常が4例中1例も認めず、2例に高血圧を認めるのみであることから臨床的には非機能性が疑われる。

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 μ 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、8mgDex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、8mgDex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 1mg

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10.0pg/mL未満と21～23時の血中コルチゾール値5.0 μg/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10.0pg/mL未満 ② 夜間F値5.0 μg/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、耐糖能異常がコントロール群に比較して有意に (77.8% vs. 41.8%) 高率に認められ、高血圧や高コレステロール血症は有意差を認めないことが明らかとなり、他報告⁶⁾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。また、Dex 1 mg負荷後コルチゾール値と相関する因子を抽出するため今回単変量・多変量解析を実施した結果でも耐糖能異常は有意な因子となっており、また興味深いことに耐糖能異常を検出するためのDex 1 mg負荷後コルチゾール値のカットオフは1.83 μg/dlと今回提唱しているSCS新基準のカットオフ値と極めて近似していた。この点からも新基準の妥当性が支持されると考えられる。

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 μg/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10.0pg/mL未満 ② 夜間F値5.0 μg/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

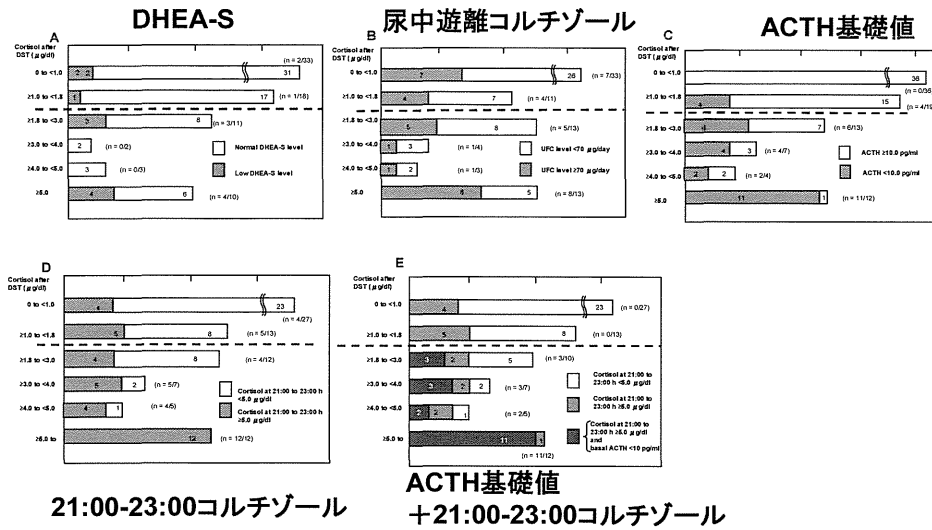
G. 研究発表

1. Akehi Y, Kawate H, Murase K, Nagaishi R, Nomiya T, Nomura M, Takayanagi R, Yanase T: Proposed diagnostic criteria for subclinical Cushing's syndrome associated with adrenal incidentaloma. *Endocrine J* 60(7):903-912, 2013
2. Murase K, Nagaishi R, Takenoshita H, Nomiya T, Akehi Y, Yanase T.: Prevalence and clinical characteristics of primary aldosteronism in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Endocr J.*60(8):967-76, 2013.
3. Zhou T, Cong S, Sun S, Sun H, Zou R, Wang S, Wang C, Jiao J, Goto K, Nawata H, Yanase T, Zhao Y: Identification of endocrine disrupting chemicals activating SXR-mediated transactivation of CYP3A and CYP7A1. *Mol Cell Endocrinol.*365 (1): 36-43, 2013
4. Tanaka Y, Isobe K, Ma E, Imai T, Kikumori T, Matsuda T, Maeda Y, Sakurai A, Midorikawa S, Hataya Y, Kato T, Kamide K, Ikeda Y, Okada Y, Adachi M, Yanase T, Takahashi H, Yokoyama C, Arai Y, Hashimoto K, Shimano H, Hara H, Kawakami Y and Takekoshi K: Plasma free metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma: diagnostic accuracy and strategies for Japanese patients. *Endocrine J* (in press), 2014
5. Miyake Y., Tanaka K., Nishikawa T., Naruse M., Takayanagi R., Sasano H., Takeda Y., Shibata H., Sone M., Satoh F., Yamada M., Ueshiba H., Katabami T., Iwasaki Y., Tanaka H., Tanahashi Y., Suzuki S., Hasegawa T., Katsumata N., Tajima T., Yanase T. Prognosis of primary aldosteronism in Japan: Results from a nationwide epidemiological study. *Endocr J* (in press) 2014
6. 柳瀬敏彦, 福田高士, 高田彩子, 野見山崇, 明比祐子: 原発性・続発性副腎機能不全症患者におけるグルココルチコイド補充指標としてのCGMの有用性に関する検討. *日本内分泌学会雑誌* 89:35-37, 2013
7. 後藤敏孝, 高田徹, 佐藤栄一, 田村和夫, 柳瀬敏彦: クリプトコックス、サイトメガロウイルスの重複感染下でコルチゾール拮抗薬投与後に急性呼吸窮迫症候群を呈したCushing症候群の1例. *感染症学雑誌* 87:39-43, 2013

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

図1 1mgDST後血中コルチゾール値と各種パラメーター陽性率との関係



Classification of patients according to hormonal characteristics and serum cortisol levels after a 1 mg DST (A) Proportion of patients with serum DHEA levels below the age- and sex-matched reference level [9]. (B) Proportion of patients with UFC levels $\geq 70 \mu\text{g/day}$ or $<70 \mu\text{g/day}$. (C) Proportion of patients with basal ACTH levels $\geq 10 \text{ pg/ml}$ or $<10 \text{ pg/ml}$. (D) Proportion of patients with serum cortisol levels $\geq 5 \mu\text{g/dl}$ or $<5 \mu\text{g/dl}$ at 21:00 to 23:00 h. (E) Proportion of patients with basal ACTH levels $<10.0 \text{ pg/ml}$ and serum cortisol levels $\geq 5 \mu\text{g/dl}$ at 21:00 to 23:00 h. The patients were divided according to serum cortisol levels after a 1 mg DST into six categories: $0 \sim <1.0$, $\geq 1.0 \sim <1.8$, $\geq 1.8 \sim <3.0$, $\geq 3.0 \sim 4.0$, $\geq 4.0 \sim 5.0$, or $\geq 5 \mu\text{g/dl}$. The figures are also split by dot line according to serum cortisol levels of $<1.8 \mu\text{g/dl}$ and $\geq 1.8 \mu\text{g/dl}$. The number of the cross-axis line indicates the number of the patients.

表1 各診断基準項目別の陽性率
Dex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	26.9	26.6
2 尿中F値 $\geq 70 \mu\text{g/日}$	45.4	50.0
3 早朝ACTH $< 10 \text{ pg/mL}$	63.9	73.9
4 夜間F値 $\geq 5 \mu\text{g/dL}$	69.4	87.5
5 早朝 ACTH $< 10 \text{ pg/mL}$ & 夜間F値 $\geq 5 \mu\text{g/dL}$	55.9	66.7

数値は %

表2 高血圧症・耐糖能異常・高脂血症の罹患率

	age	BMI (kg/m ²)	Hypertension	IGT/DM	Hypercholesterolemia
Serum cortisol after 1.0 mg DST					
<1.8 μg/dl (n=79)	58 ± 13	24.9 ± 4.1	42/79 (53.1%)	33/79 (41.8%)	32/79 (40.5%)
≥ 1.8 μg/dl (n=40)	60 ± 10.3	25.0 ± 4.0	21/40 (52.5%)	22/40 (55.0%)	16/40 (40.0%)
Under the condition of serum cortisol ≥ 1.8 μg/dL after 1mg DST					
Basal ACTH level <10 pg/ml (n=24)	60 ± 9.9	25.0 ± 3.5	13/24 (54.2%)	16/24 (66.8%)	12/24 (50.0%)
F at night ≥ 5 μg/dl (n=24)	58 ± 10.6	24.0 ± 3.2	13/24 (54.1%)	15/24 (62.5%)	12/24 (50.0%)
Basal ACTH level <10 pg/ml & F at night ≥ 5 μg/dl (n=18)	59 ± 10.4	25.0 ± 3.0	10/18 (55.6%)	14/18 (77.8%)	10/18 (55.6%)

BMI, Body mass index; IGT, impaired glucose tolerance; DM, diabetes mellitus
DST, Dexamethasone suppression test; F at night, serum cortisol level at 21:00 to 23:00 h
* p < 0.05. The values are indicated as Mean ± SD.

表3 1mg DST後の血中コルチゾール値と相関する因子
(単変量解析)

	Sample number	Regression Coefficient	Correlation Coefficient	p-value
Gender difference	119	-1.62	-0.27	0.0032
Age	119	0.007	0.03	0.7686
Hypertension	119	-0.591	-0.13	0.2835
IGT/DM	119	1.731	0.32	0.0012
Hypercholesterolemia	119	-0.301	0.11	0.3018
BMI	119	0.025	0.03	0.7874

Gender difference and IGT/DM were the only significant parameters.
IGT/DM, impaired glucose tolerance/diabetes mellitus; BMI, body mass index

**表4 1mg DST後の血中コルチゾール値と相関する因子
(多変量解析)**

	Regression Coefficient	S.E.	p-value
Gender difference	-0.249	0.54	0.0149
IGT/DM	0.268	0.52	0.0035

The R² value for the multiple regression model was 0.41, which indicates a good statistical model.

Gender difference and IGT/DM were the only significant parameters.

IGT/DM, impaired glucose tolerance/ diabetes mellitus;
S.E., standard error

**表5 IGT/DMの有無を識別する1mg DST後の血中コルチゾールの
カットオフ値 (†g/dl)**

IGT/DM	number	mean	S.D.	variance	cut-off value of cortisol
no	n=64	1.35	1.52	2.29	1.83
yes	n=55	3.39	4.29	18.43	

The calculation was done by stepwise discriminate analysis.

The serum cortisol value was μ g/dl.

DST, dexamethasone suppression test

IGT/DM, impaired glucose tolerance/ diabete mellitus

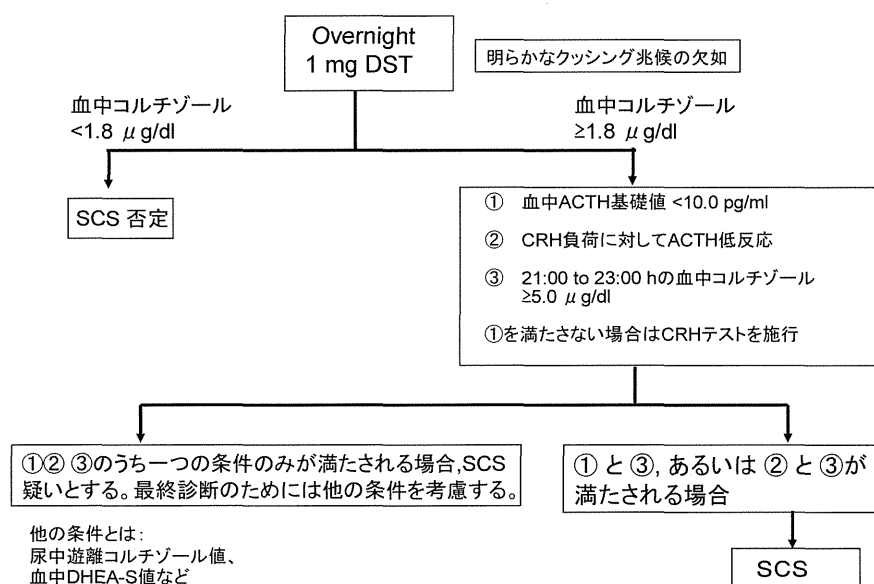
S.D., standard deviation

表6 IGT/DMを識別するための各条件の感度、特異度、正確性

	Sensitivity	Specificity	Accuracy	p-value
(1) cortisol after 1mg DST $\geq 1.8 \mu\text{g/dl}$	81.3	48	61.1	0.0118
(2) ACTH < 10.0 pg/ml	86.4	52.4	69.8	0.0019
(3) cortisol at 21:00 to 23:00 h $\geq 5.0 \mu\text{g/dl}$	68.8	52.6	60.1	0.0142
(1) & (2)	71.4	58.8	62.5	0.1994
(1) & (3)	86.3	60.8	70.6	0.1226
(1) & (2) & (3)	85.7	72.7	77.8	0.0382

The analysis was done by discriminate analysis.

図2 SCS新診断基準の提唱アルゴリズム(私案)



**(2) 先天性副腎酵素異常症の生化学的
・遺伝学的診断システムの確立**

尿ステロイドプロフィールによる正期産新生児古典型 3 β -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症の診断指標

研究分担者 長谷川 奉延 慶應義塾大学医学部小児科学教室 教授

【研究要旨】

[背景] 外陰部異常を伴う新生児において、古典型3 β -hydroxysteroid dehydrogenase欠損症 (C3 β HSDD)と古典型21-hydroxylase欠損症 (C21OHD)、P450 oxidoreductase 欠損症 (PORD)、11 β -hydroxylase 欠損症、先天性副腎腫瘍、原因不明の性分化疾患(DSD)を鑑別する生化学的診断指標は確立していない。[目的] 正期産新生児C3 β HSDDの診断指標となりうる尿ステロイド代謝物あるいは代謝物比を選択する。[対象] 性染色体異常を除き全例遺伝子解析により確定した未治療のC3 β HSDD、C21OHD、PORD、DSDと健常対照。[方法] 尿ステロイドプロフィール-ガスクロマトグラフ質量分析法により、随時尿中ステロイド代謝物を測定(mg/g creatinine)。 Δ 5ステロイド代謝物13種および Δ 5/ Δ 4代謝物和の比2種（DHEA系、17OHpregnenolone系）についてC3 β HSDDとその他3疾患の間のオーバーラップの有無を検討した。[結果] C3 β HSDD とその他の疾患3群の間にオーバーラップを認めなかったのは、 Δ 5ステロイド代謝物 8種であった。 Δ 5/ Δ 4代謝物和の比2種においては、いずれもオーバーラップを認めた。[考察] 今回外陰部異常を伴う正期産新生児におけるC3 β HSDDの診断指標候補は、理論通り Δ 5ステロイド代謝物のみであった。 Δ 5ステロイド代謝物による診断では、 Δ 5ステロイドの著明な増加を伴うC21OHDとの鑑別が最も困難であった。

共同研究者

本間 桂子

(慶應義塾大学病院中央臨床検査部)

小山 雄平

(慶應義塾大学医学部臨床検査医学)

A. 研究目的

【背景】

3 β -水酸化ステロイド脱水素酵素欠損症 (3 β HSDD) は、先天性副腎過形成の1つで、100万人に1人発症の希少疾患である。本症古典型においては、新生児期より副腎不全および、男児の外陰部女性化、女児の外陰部男性化を来

たし、早期診断早期治療を要する。C3 β HSDDの理論的診断指標は Δ 5ステロイドである。しかし、新生児期には 3 β HSD活性の低い胎生皮質より、 Δ 5ステロイドが大量に分泌される(図1)。そのため、臨床的に本症と鑑別すべき、古典型21-水酸化酵素欠損症(C21OHD) in 46,XX、P450 オキシドレダクターゼ欠損症 (PORD) in 46,XX or 46,XY、古典型11 β -水酸化酵素欠損症 in 46,XX、外陰部異常を伴う性分化疾患(DSD)、副腎腫瘍 in 46,XXにおいても Δ 5ステロイド高値を呈することがあり、新生児期に本症を生化学的に鑑別するのは困難である。今回、本症古典型正期産新生児 1例につい

て、尿ステロイドプロフィールを解析する機会を得たので、本症の診断指標となりうる尿ステロイド代謝物あるいは代謝物比について、類似疾患との比較検討を行った

【目的】

古典型 3β HSDDの診断指標となりうる尿中 $\Delta 5$ ステロイド代謝物あるいは代謝物比を選択する。

B. 研究方法

【対象】

表1参照。日本人正期産新生児5群。対照を除く4群（ $C3\beta$ HSDD、 $C21OHD$ 、 $PORD$ および DSD ）は、全て外陰部異常を呈し、遺伝子診断にて確定した。

【方法】

ガスクロマトグラフ質量分析により随時尿ステロイドプロフィール分析した。測定項目（図2）は、 $\Delta 5$ ステロイド代謝物 13種（ $P5$ 系4種・ $17OHP5$ 系3種・ $DHEA$ 系6種）、 $\Delta 4$ ステロイド代謝物7種（ $17OHP5$ 系5種・ $AD4$ 系2種）、計算項目は、 $\Delta 5$ ステロイド代謝物と/ $\Delta 4$ ステロイド代謝物と比 2種（ $17OHP5$ 系・ $DHEA$ 系各1種）。

本症とその他3疾患の間のオーバーラップの有無を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は慶應義塾大学病院倫理委員会の承認を得ている。検体の採取に際しては、両親・あるいは両親のうちのいずれかの同意を書面で得た。すべての検体は匿名化されている。

C. 研究結果

【結果】

1) $\Delta 5$ ステロイド代謝物および $\Delta 5$ 代謝物と/ $\Delta 4$ 代謝物と比の分布（図3）において、

$C3\beta$ HSDD とその他の疾患3群の間にオーバーラップを認めなかったのは、検討したすべての代謝物のうち、 $\Delta 5$ 代謝物8種であった。残りの5種代謝物においては $C21OHD$ が5/5、 $PORD$ が1/5オーバーラップを認めた。

2) $\Delta 5$ 代謝物と/ $\Delta 4$ 代謝物と比2種においては、いずれもオーバーラップを認めた。

D. 考察

1) 外陰部異常を伴う正期産新生児における $C3\beta$ HSDDの診断指標候補は、理論的指標である $\Delta 5$ ステロイド代謝物13種中8種であった。 $\Delta 5$ ステロイド代謝物による診断では、 $\Delta 5$ ステロイドの著明な増加を生ずる $C21OHD$ との鑑別が最も困難であった。

2) 尿中 $\Delta 5$ 代謝物/ $\Delta 4$ 代謝物比は、指標候補とならなかった。本比は、大量かつ個体差の大きい胎生皮質由来の $\Delta 5$ と $\Delta 5$ から肝 3β HSD Iにより代謝された $\Delta 4$ の代謝物を含むため、 $C3\beta$ HSDDの永久皮質における $\Delta 5$ / $\Delta 4$ ステロイド比の増加を検出しにくいと推測する。

E. 結論

外陰部異常のある正期産新生児において、古典型 3β -hydroxysteroid dehydrogenase 欠損症を古典型 21 -hydroxylase 欠損症、 $P450$ oxidoreductase欠損症、性分化疾患と鑑別診断する指標候補として、尿 $\Delta 5$ ステロイド代謝物8種を確認した。

【謝辞】

貴重な古典型 3β HSDD症例を紹介くださった、東京医科歯科大学 小児科 高澤 啓先生、鹿島田健一先生に深謝申し上げます。

【参考文献】

- | | |
|--|--|
| 1) Homma K, Hasegawa T, Masumoto M, Takeshita E, Watanabe K, Chiba H, Kurosawa T, Takahashi T, Matsuo T. Reference Values for Urinary Steroids in Japanese Newborn Infants: Gas Chromatography / Mass Spectrometry in Selected Ion Monitoring. Endocrine Journal 50: 783-792, 2003 | (予定を含む。)
1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし |
| 2) Takasawa K, Ono M, Hijikata A, Matsubara Y, Katsumata N, Takagi M, Morio T, Ohara O, Kashimada K, Mizutani S. Two novel HSD3B2 missense mutations with diverse residual enzymatic activities for $\Delta 5$ -steroids. Clin Endocrinol (Oxf). Dec 27 on line, 2013 | |

F. 研究発表

1. 論文発表

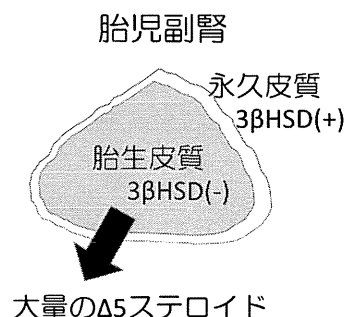
なし

2. 学会発表

- 1) Homma K, Koyama Y, Takazawa K, Ishii T, Miwa M, Kazushige Ikeda, Nobuko Shimizu, Ayako Shibata, Masatoshi Wakui, Mitsuru Murata, Tomonobu Hasegawa. Biochemical Diagnosis of Classic 3β -hydroxysteroid Dehydrogenase Deficiency in Term Newborns using Urine Metabolites of $\Delta 5$ Steroids. 9th Joint Meeting, Milan - Italy 9/19-22, 2013
- 2) 本間桂子, 小山雄平, 高澤啓, 鹿島田健一, 林美恵, 石井智弘, 三輪雅之, 池田一成, 清水長子, 柴田綾子, 上村知恵, 涌井昌俊, 村田満, 長谷川奉延. 尿ステロイドプロファイルによる正期産新生児古典型 3β -hydroxysteroid dehydrogenase 欠損症の診断指標. 第47回日本小児内分泌学会 10/10-12, 2013

G. 知的財産権の出願・登録状況

【図1】 新生児期の $\Delta 5$ ステロイド分泌



【表 1】 対象

group No.	診断名	染色体	例数	在胎週数	出生体重(g)	日齢
1	C3βHSDD*	46,XX	1	38	3292	9,10
2	C21OHD	46,XX	15	38-41	2314-4174	0-23(7)
3	PORD	46,XX or 46,XY	8	38-40	2300-3048	1-19(9)
4	DSD**	46,XY or 性染色体異常	16	37-41	1570-3880	0-26(4)
5	control		1810	37-41	1600-4610	0-28(4)

範囲（中央値）

* C3βHSDD 女児： *HSD3B2* 遺伝子異常 (p.[Y190C]+[S218P]). 典型的な臨床症状あり (塩喪失, 陰核肥大, 陰唇融合, 色素沈着). ろ紙血17OHP高値 (67ng/ml 抽出法). 生後9日 17OHP5 288ng/ml, 17OHP 22ng/ml, DHEA 75.9ng/ml, AD4 1.12ng/ml (第45回日本小児内分泌学会, 高澤ら)

** DSD (ろ紙血17OHP正常): 5 α RD 2例, アドレノ不全症 1例, *HSD3B2* 遺伝子異常のない 10例, 性染色体異常 3例.

【図2】 尿ステロイドプロフィール測定項目

