

の抗てんかん薬、ピオグリタゾン（抗糖尿病薬）等があげられる。

d. ミトタンは薬物代謝とともにCBG増加作用もあるため、GC補充量を増加させる必要ある。CBGの増加作用のために血中コルチゾール値の上昇を来し得る薬剤としてエストロゲン製剤があるが、GC補充量増量の必要性はない。

e. GH分泌不全を合併し、GHの補充療法を開始した場合、GHによる11βHSD-1の活性および発現低下作用により、コルチゾール濃度が低下する可能性がある。したがって、GH補充後、副腎不全症状がみられた場合は、コートリル®の開始または増量を考慮する。自己免疫性多腺性内分泌不全症II型（シュミット症候群）や間脳下垂体疾患等により生ずる副腎不全症の場合は甲状腺機能低下症を合併することがある。その場合、まずHC(hydrocortisone)を補充後、甲状腺ホルモンを補充する。甲状腺ホルモンはHCの代謝回転を亢進させるため、甲状腺ホルモンを先に補充すると副腎不全症の増悪をきたす可能性があるためである。

f. 視床下部一下垂体病変により、副腎不全症と中枢性尿崩症が合併している場合には尿崩症の病態が目立たない。GC補充を行ううことで尿崩症が顕性化してくるため（仮面尿崩症）、その際には尿崩症に対する加療も必要となる。

(3) 急性副腎不全（副腎クリーゼ）

副腎クリーゼを疑えば、ACTH、コルチゾールの測定用検体を採取後、躊躇なく治療を開始する。

1. 投与するGCはヒドロコルチゾン(HC)が推奨される。表4に副腎クリーゼ発症時の代表的な治療法を示す。HCを生理食塩水、ブドウ糖液とともに投与するが、200mg/日を超えるHC投与は意味がないとする意見もある。

表4. 副腎クリーゼ発症時の治療法

1. 心機能監視下に500～1000ml/時の速度で生理食塩水を点滴静注
2. ヒドロコルチゾン（HC）100mg静注後、5%ブドウ糖液中に100-200mgのHC混注した溶液を24時間で点滴静注（あるいは25-50mgのHCを6時間毎に静注）

生理食塩水の投与量については、年齢や病態を考慮して判断
Jung C and Inder WJ : Med J Aust 188 : 409-13, 2008より引用改変

4) 鑑別診断

診断基準の除外診断の項を参照

5) 最近のトピックス

6) 本疾患に関連資料・リンク

柳瀬敏彦ほか：副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針 日本内分泌学会雑誌 91(supple)：1-78, 2015

7) その他

コートリルの過剰投与による肥満などのクッシング兆候あるいは過少投与による副腎不全、男性化の両者を防ぐようにするが、困難な場合もある。患者指導のポイントは以下の通りである。

(1) 自己判断でコートリルの内服を中断しない。(2) 身体的ストレス時、たとえば、インフルエンザ、発熱、抜歯、強めの運動（長時間歩行など）などの際には、ストレス対応のため、コートリルを通常服用量の1.5-3倍の量を服用する。(3) ステロイド剤服用の自己中断やストレス時の不十分なステロイド服用量では副腎クリーゼ（急性副腎不全症）と呼ばれる病態となり、著しい全身倦怠、吐き気、嘔吐、発熱、腹痛、低血圧等の症状を認めること、さらに症状が重くなると、意識障害をきたし、ショックに至る場合があり得ることを認識する。(4) 万が一の時に備えて、緊急時用のカード（病名、処置、連絡先を記載）を携帯しておく。

副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）不応症

1) 概要

a. 定義

副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotropin, ACTH)の刺激に対する副腎皮質の反応性が先天性に欠如または低下していることで、副腎皮質からのステロイド、特に糖質コルチコイドと副腎アンドロゲンの分泌が障害され、副腎不全症を起こす状態をいう。ACTH以外にレニン-アンジオテンシン系の調節も受けるアルドステロン分泌は保たれている。先天性副腎皮質不応症あるいは単にACTH不応症、さらに家族性グルココルチコイド欠損症 (Familial glucocorticoid deficiency)とも呼ばれることがある。

b. 疫学

正確な頻度は不明であるが、平成22年度厚労省報告（対象調査期間：2003年1月－2007年12月）によれば、一次調査の患者数44名（男性27名、女性17名）、全国推定患者数は65人と報告されている。新生児期に発症することは比較的少なく、大部分は乳幼児期に発症する。しかし年長児での発症もある。

c. 病因

病因は多様性に富む。ACTH不応症の一部にACTH受容体をコードするMC2R遺伝子異常が同定される。またMC2R accessory protein (MRAP)の異常(MRAP遺伝子異常)も報告されている。MRAPは一回膜貫通型の蛋白であり、MC2Rと共に発現し、MC2Rの細胞膜表面への発現に必須である。しかしMC2R, MRAP遺伝子異常のみつかる症例はACTH不応症の50%以

下であり、なお成因の見つからない症例も半数以上存在する。最近、ミトコンドリア酵素のNNT(nicotinamide nucleotide transhydrogenase)やTXNRD2(thioredoxin reductase 2)の異常によってもACTH不応症と同じ病態が起こることが明らかにされている。NNTやTXNRD2はミトコンドリアにおける抗酸化系酵素として作用することから、酸化ストレスによる先天的なステロイド合成障害の病態と理解されている。まれな病態としてAllgrove症候群 (Triple A症候群)は、ACTH不応症にアカラシア、無涙症を合併する。この原因遺伝子はAAASで、546個のALADIN (Alacrima-Achalasia-aDrenaL Insufficiency Neurologic disorder)をコードする。この蛋白はWDリピート配列をもち、核細胞質間の物質の移動に関与すると考えられている。

d. 症状

新生児期発症の場合は嘔吐、哺乳不良、痙攣、新生児黄疸が見られる。乳幼児期には低血糖による痙攣、意識障害をきっかけに診断される場合が多く、感染症がその誘因となることもしばしばである。ACTH過剰による皮膚色素沈着は生後1ヶ月ごろから徐々に目立つようになる。ACTH受容体異常の場合には治療前に高身長であり、グルココルチコイド補充により正常化することが報告されている。

e. 治療

急性副腎不全の発症時には、グルココルチコイドの速やかな補充と、水分・糖分の補給が必要であり、治療が遅れば生命にかかわる。その後も生涯にわたりグルココルチコイドの補充が必要である。治療が軌道に乗った後も、発熱などのストレスにさらされた際には副腎不全を起こして重篤な状態に陥ることがあるため、ストレス時にはグルココルチコイドの内服量を通常の2～3倍服用する。

f. 予後

グルココルチコイドの補充を継続する限り、予後は比較的、良好である。

2) 診断

①診断基準

(臨床症状)

1. 副腎不全症状：発症時期は新生児期から成人期までさまざまである。
哺乳力低下、体重増加不良、嘔吐、脱水、意識障害、ショックなど。
2. 全身の色素沈着
3. トリプルA症候群の場合にはACTH不応に加え無涙症、アカラシア、精神運動発達の遅れを程度の差はあるが伴う。

(検査所見)

1. コルチゾール、副腎アンドロゲンの産生低下

- (1)血中コルチゾールの低値
 - (2)血中副腎性アンドロゲンの低値
 - (3)尿中遊離コルチゾールの低値
 - (4)ACTH負荷試験における血中コルチゾールの反応性の低下または消失
2. 血中ACTHの高値
3. 血漿アルドステロンは正常、血漿レニン活性または濃度正常。

遺伝子診断

MC2R遺伝子、MRAP遺伝子、NNT遺伝子、TXNRD2遺伝子等の異常(注1)、トリプルA症候群はALADIN遺伝子異常。

(除外項目)

- ・ 副腎低形成症
- ・ 21-水酸化酵素欠損症
- ・ 先天性リポイド過形成症

(注1) MC2R (ACTH受容体)、MRAP(MC2R-accessory protein)はACTH受容体と相互作用する蛋白。NNT (nicotinamide nucleotide transhydrogenase)、TXNRD2 (thiredoxin reductase 2)はミトコンドリア酵素。

(診断基準)

確実例：Ⅰ、ⅡおよびⅢを満たすもの

(Ⅰはいずれか1つ、Ⅱは全て、Ⅲはいずれか1つの遺伝子異常)

ほぼ確実例：ⅠおよびⅡを満たすもの

(Ⅰはいずれか1つ、Ⅱは全て)

②重症度分類

以下の4項目のうち、少なくとも1項目以上を満たすものを対象とする。

- 1)「血中コルチゾールの低下を認める」

血中コルチゾール基礎値 $4\mu\text{g/dL}$ 未満

- 2)「負荷試験への反応性低下」

迅速ACTH負荷($250\mu\text{g}$)に対する血中コルチゾールの反応： $15\mu\text{g/dL}$ 未満

- 3)「何らかの副腎不全症状がある」

以下に示すような何らかの副腎不全症状がある。

- ・ 特徴的な色素沈着
- ・ 半年間で5%以上の体重減少

- ・ 低血圧
- ・ 脱毛
- ・ 低血糖症状
- ・ 消化器症状（悪心、嘔吐など）
- ・ 精神症状（無気力、嗜眠、不安など）
- ・ 関節痛
- ・ 過去1年間に急性副腎皮質不全症状に伴う入院歴がある

4) 「ステロイドを定期的に補充している者」

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

3) 治療

急性副腎不全の発症時には、グルココルチコイドの速やかな補充と、水分・糖分の補給が必要であり、治療が遅れば生命にかかわる。その後も生涯にわたりグルココルチコイドの補充が必要である。治療が軌道に乗った後も、発熱などのストレスにさらされた際には副腎不全を起こして重篤な状態に陥ることがあるため、ストレス時にはグルココルチコイドの内服量を通常の2～3倍服用する。

4) 除外診断

診断基準の除外項目の項を参照

5) 本疾患に関連資料・リンク

柳瀬敏彦ほか：副腎クリーゼを含む副腎皮質機能低下症の診断と治療に関する指針 日本内分泌学会雑誌 91(supple)：1-78, 2015

偽性低アルドステロン症

偽性低アルドステロン症（pseudohypoaldosteronism：PHA）は、2つの型に分類される。I型（PHA I型）はミネラルコルチコイドに対する反応低下によりナトリウム再吸収障害が起こり、新生児期より塩類喪失に伴う症状で発症し、低ナトリウム血症、高カリウム血症、代謝性アシドーシスおよび高レニン・高アルドステロン血症を来す稀な遺伝性疾患である。一方II型（PHA II型、別名Gordon症候群）は Na^+-Cl^- 共輸送体（NCC）の機能亢進によりナトリウムの再吸収が増加し、塩貯留により高血圧をきたすというI型とは全く異なる病態の疾患である。

<偽性低アルドステロン症 I 型>

1) 概要

a. 定義

アルドステロン分泌は正常であるにもかかわらず、先天的な腎尿細管におけるNa再吸収とK排泄能の低下のため塩類喪失症候群 salt-wasting syndromeをきたす疾患群である。腎臓型とも呼ばれる。

b. 疫学

比較的稀と考えられているが、正確な有病率は不明である。

c. 病因・病態

I型偽性低アルドステロン症には2つのサブタイプ、すなわちI型偽性低アルドステロン症A、およびI型偽性低アルドステロン症Bがある。I型偽性低アルドステロン症Aの病因はアルドステロン受容体遺伝子のヘテロ接合性変異であり、常染色体優性遺伝を示す。一方、I型偽性低アルドステロン症Bの病因は腎遠位尿細管管腔側に存在する上皮性ナトリウムチャンネル（ENaC）を構成する3つのサブユニット（ α 、 β 、 γ ）を規定する遺伝子であるSCNN1A、SCNN1B、SCNN1Gのいずれかのホモあるいは複合ヘテロ接合性変異であり、常染色体劣性遺伝を示す。I型偽性低アルドステロン症AおよびI型偽性低アルドステロン症Bいずれにおいても、鉱質コルチコイド受容体の存在する腎遠位尿細管が結果としてアルドステロンに不応なためNa再吸収不全をきたし低Na血症、高K血症、代謝性アシドーシスを呈する。Na再吸収不全のため循環血液量は低下し、二次性にレニン・アンギオテンシン・アルドステロン系が賦活され、高レニン、高アルドステロン血症を呈する。

d. 症状

ナトリウム喪失症状として、新生児期は、哺乳不良、体重増加不良、脱水、嘔気・嘔吐、ショック等、生後数週以内には種々の呼吸器症状や呼吸器感染を起こす。

e. 治療

f. 予後

病初期の低ナトリウム血症および脱水に対して補液を行い、その後、食塩を経口補充する。I 型偽性低アルドステロン症Aの多くの症例で1歳以降に食塩補充が不要となる。I 型偽性低アルドステロン症Bでは1歳以降にも食塩補充を必要とすることが多い。

2) 診断

①診断基準

I. 臨床症状

1. 新生児期に発症する哺乳不良、体重増加不良、脱水、嘔気・嘔吐、ショック
2. 生後数週以内に発症する呼吸器症状（咳、鼻汁、多呼吸、喘鳴、反復する呼吸器感染など）
（注1）

（注1） 呼吸器症状は年齢とともに改善することがある。

II. 検査所見

1. 低Na血症、高K血症
2. 代謝性アシドーシス
3. 正常腎機能および正常副腎機能
4. 高レニン性高アルドステロン血症
5. 尿中Na排泄高値
6. 唾液および汗中Na, Clの排泄高値

III. 参考所見

臨床症状および検査所見はミネラルコルチコイド投与に反応しない

IV. 遺伝子診断

SCNN1A、SCNN1B、あるいはSCNN1Gのいずれかの遺伝子の異常（注2）

（注2） 常染色体劣性遺伝を示す

V. 除外項目

嚢胞性線維症、先天性副腎過形成症、先天性副腎低形成症

（診断基準）

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例：I, II, III, IV, Vを満たすもの

ほぼ確実例：IおよびIIの一部およびIII、Vを満たすもの

疑い例：Vを満たし、IおよびIIおよびIIIの一部を満たすもの

②重症度分類

以下に示す項目のうちもっとも重症度の高い項目を疾患の重症とし、中等症以上を対象とする。

軽症：無症候でNaClの補充やカリウム制限を必要としない。

中等症：軽～中等度の低Na血症（125-134mEq/L）に対してNaCl補充と高K血症(5-6mEq/L)に対してカリウム制限を必要とする。

重症：中～重度の低Na血症（125mEq/L未満）に対して大量のNaClの補充と重度の高K血症(6mEq/L以上)に対してカリウム制限やイオン交換樹脂の投与を必要とする。

※なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

3) 治療

脱水に対する急性期治療は、大量のNaの補充と補液である。急激なNaの補正は細胞内脱水を招くため、Na補充の調整には注意が必要である。高K血症に対しては、ケイキサレートを投与し、食事はカリウム制限食にする。慢性期の治療では、乳幼児の大半は3～10g/日のNaCl投与により、低Na血症の改善がみられる。またB型(腎型)PHA I型に対しては、11βHSD阻害薬であるCarbenoxoloneがある程度有効である。コルチゾールから不活性型のコルチゾンへの変換を抑制し、腎尿細管でのコルチゾールとMRとの結合を増加させることで、Naの保持が期待される。腎型PHA I型では、3才までにNaClの投与が不要になる場合が多いが、A型（全身）型PHA I型では生涯にわたる永続的治療が必要である。

4) 鑑別診断

診断基準の除外項目を参照

5) 最近のトピックス

6) 関連資料・リンク

<偽性低アルドステロン症II型>

1) 概要

a. 定義

腎尿細管機能異常により高カリウム血症，高クロール血症性代謝性アシドーシスをきたすが，PHA Iと異なり塩類喪失症状はなく，循環血液量増大による高血圧を呈する疾患である。Gordon症候群ともいう。

b. 疫学

稀な疾患と考えられているが、正確な有病率は不明である。

c. 病因・病態

本症の病因はWNK1あるいはWNK4あるいはCLU3あるいはKLH3のヘテロ接合性変異であり、常染色体性優性遺伝を示すことが多いが、常染色体劣性遺伝形式を示すタイプもある。遺伝子変異の結果、腎遠位尿細管および集合管におけるナトリウムとクロールの再吸収増加とカリウムの排泄障害を起こす。すなわち糸球体濾過率に異常はなく、循環血漿量増大による高血圧を呈する。

d. 症状

若年性高血圧や筋力低下に加え、低身長、歯・骨の奇形等を呈することがある。

e. 治療

食塩制限を行った上で、サイアザイド系利尿薬を使用する。

f. 予後

治療を行えば、予後は比較的良好である。

2) 診断

①診断基準

I. 臨床症状

1. 若年発症の高血圧
2. 筋力低下や四肢麻痺を呈することがある
3. 低身長、歯・骨の奇形、精神運動発達遅延を来すことがある

II. 検査所見

1. 高K血症
2. 高Cl性代謝性アシドーシス
3. 正常腎機能および正常副腎機能

4. 低レニン血症
5. 血中アルドステロンはほぼ正常範囲内
6. 尿中Na排泄正常
7. 尿中K排泄低下

III. 参考所見

臨床症状および検査所見はサイアザイド系利尿薬投与、食塩制限により軽減する

IV. 遺伝子診断

WNK1またはWNK4またはCLU3またはKLH3遺伝子の異常(注1)

(注1) 常染色体優性遺伝を示す。ただしまれであるが、KLHL3遺伝子異常の場合に劣性遺伝形式を示すことがある。

V. 除外項目

PHA1型、低アルドステロン血症

[診断基準]

確実、ほぼ確実例を対象とする。

確実例：I, II, III, IV, Vを満たすもの

ほぼ確実例：IおよびIIの一部およびIII、Vを満たすもの

疑い例：Vを満たし、IおよびIIおよびIIIの一部を満たすもの

②重症度分類

以下に示す項目のうちもっとも重症度の高い項目を疾患の重症とし、中等症以上を対象とする。

軽症：無症候で治療を必要としない。

中等症：食塩制限を必要とする。

重症：食塩制限と重度の高K血症(6mEq/L以上)に対してカリウム制限やサイアザイド系利尿薬の投与を必要とする。

*なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

3) 治療

本症患者では食塩制限を行った上で、サイアザイド系利尿薬を使用する。重症の高K血症に対してはイオン交換樹脂を使用する。アシドーシスは成長障害の原因となるので、骨端線閉鎖前の年少者にはアルカリ療法を行う。サイアザイド系利尿薬はクロール再吸収を抑制し、クロールお

よびナトリウムの尿中排泄を促進することで、体液量、高血圧を正常化する。その結果遠位尿細管でのカリウムと水素イオンの排泄が増加し高カリウム血、アシドーシスが改善する。

4) 鑑別診断

診断基準の除外項目を参照

5) 最近のトピックス

特になし

6) 関連資料・リンク

特になし

グルココルチコイド抵抗性

1. 概要

a. 定義

本疾患は慢性的な高コルチゾール血症を呈するにもかかわらず、満月様顔貌、中心性肥満、buffalo hump、皮膚線条などのクッシング症候群に特徴的な徴候を欠く病態である。本症はステロイドホルモン受容体異常症の一つで、家族性あるいは散発性に、生理的濃度のコルチゾールに対し、完全あるいは不完全な臓器応答性の低下を示す。

b. 疫学

現在までに、家系例、あるいは孤発例としてグルココルチコイド抵抗性を示すグルココルチコイド受容体変異は、世界で12変異が見出されているのみであり¹⁾、稀少疾患である。族性発症例では常染色体優性遺伝形式をとる。2003－2007年の期間を対象とした厚労省全国疫学調査では患者数0と報告されているが²⁾、過去、我が国では5例前後の報告を認める。

c. 病因・病態

グルココルチコイド受容体はホルモン依存性の転写調節因子である。この受容体遺伝子に生じた変異のために、受容体に対するホルモン親和性の低下、熱不安定性、DNA結合能の低下、受容体数の減少など受容体蛋白の質的、量的異常が生じ、その機能が障害されることが主因である。しかしながら、明らかな変異を見い出せない症例も存在することから、グルココルチコイド受容体遺伝子の変異だけがこの病態の原因とすることは困難である。病態的には、コルチゾールの合成、分泌には異常を認めない。血漿ACTH値は正常～高値であり、日内変動、ストレス応答性は保たれているが、デキサメサゾンによる抑制性はみられない。ACTH分泌過剰に伴い、アンドロゲン過剰やミネラルコルチコイド過剰に伴う病態を認める場合がある。

d. 症状

慢性的に高コルチゾール血症が存在するにもかかわらず、クッシング症候群にみられる特徴的な徴候を呈さない。ミネラルコルチコイド作用の過剰により低カリウム血漿、代謝性アルカローシス、低レニン性高血圧を呈する場合がある。また副腎アンドロゲン過剰による女性の男性化徴候などを認める場合がある。副腎アンドロゲン過剰は、女兒では外性器形成異常、思春期早発症、ニキビ、不妊、男性型脱毛、生理不順、男児ではAdrenal rest tumor、乏精子症を引き起こす。臨床症状は、ほとんど無症状から重度の症例まで様々である。

e. 治療

グルココルチコイドの作用不足を認める場合にはデキサメタゾンの補充を行うが、症状のない場合には特に治療は行わない。

f. 予後

一般に予後は良好と考えられるが、現時点において本症の長期予後に関する報告はない。

2) 診断

①診断基準（厚労省2014年度版）

I. 臨床症状

1 慢性疲労

2 ミネラルコルチコイド過剰による症状

2-1 高血圧

2-2 しびれ、筋力低下、四肢麻痺、多飲・多尿などの低カリウム血症による症状

3 副腎アンドロゲン過剰による症状

3-1（小児期）出生時の性別判定困難な外性器所見、男子の同性思春期早発症、女子の異性思春期早発症

3-2（成人女性）痤瘡、多毛、月経不順、不妊

3-3（成人男性）痤瘡、多毛、乏精子症、不妊

4 クッシング徴候がないこと。

II. 検査所見

1 血漿ACTHは上昇または正常

2 血清コルチゾール上昇

3 24時間尿中遊離コルチゾールの上昇

III. 遺伝子診断

グルココルチコイド受容体遺伝子の異常

IV. 参考検査所見

1 血漿アルドステロン高値、血漿レニン活性または血漿レニン濃度の低下。

2 低カリウム血症

3 血清DHEA高値

4 女性における血清テストステロン高値

V. 除外項目

- ・ 軽症クッシング症候群
- ・ 偽性クッシング症候群
- ・ 血清CBGの上昇する状態（妊娠、エストロゲン投与）
- ・ 高アルドステロン血症を示す他の疾患

[診断基準]

確実例：I, II, IIIを満たすもの。

ほぼ確実例：Iおよび IIおよびIVを満たすもの

②重症度分類（厚労省2014年度版）

以下に示す項目のうちもっとも重症度の高い項目を疾患の重症とし、中等症以上を対象とする。

軽症：無症候で特に積極的加療を必要としない。

中等症：中程度の副腎アンドロゲンの過剰症状またはミネラルコルチコイドの過剰症状を認め、
少量のデキサメサゾン（1mg未満）の投与を必要とする。

重症：重度の副腎アンドロゲンの過剰症状またはミネラルコルチコイドの過剰病態を認め、大量
のデキサメサゾン（1mg以上）の投与を必要とする。

（参考：アンドロゲン過剰症状として、女性では外性器形成異常、思春期早発症、ざ瘡、不妊、
男性型脱毛、多毛症、生理不順、無月経など、男性では副腎遺残腫瘍、乏（無）精子症などを認
める。ミネラルコルチコイド作用の過剰病態として代謝性アルカローシス、低カリウム血症、高
血圧などを認める）

*なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継
続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

3) 治療

ACTH過剰分泌を抑制し、ミネラルコルチコイド、副腎アンドロゲンの過剰を抑制することを目
的とする。ミネラルコルチコイド作用を有しないデキサメタゾンの高用量（1-3mg/日など）の
補充を行う。無症状で正常血圧など症状のない場合には特に治療は行わない。

4) 鑑別診断

診断基準の除外項目を参照

5) 最近のトピックス

特になし

6) 関連資料・リンク

特になして

VI. 分担研究報告書

非機能性腺腫およびコルチゾール産生腺腫における メタボリック症候群パラメータの長期予後 －副腎偶発腫長期予後調査より－

一城 貴政¹⁾、上芝 元^{2),3)}、三宅 吉博⁴⁾、柳瀬 敏彦⁵⁾

1) 恩賜財団済生会横浜市東部病院 糖尿病・内分泌内科

2) 東邦大学健康推進センター

3) 東邦大学医学部 内科学糖尿病・代謝・内分泌分野

4) 愛媛大学医学部衛生・公衆衛生学

5) 福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科

副腎偶発腫は副腎疾患の中で最も多い疾患で、近年の腹部CT、超音波、MRIなどの画像診断の進歩と、人間ドックなどの検診が普及した結果、副腎偶発腫の発見頻度が激増している。そこで、平成11年度より5年間にわたり、当研究班の研究事業として、全国の医療施設計1,014施設に調査表を送付し、副腎偶発腫についての継続的な疫学調査を行った。その間に報告を受けた3,672例の集計結果をもとに、本邦における副腎偶発腫の現状を報告した。以後10年以上が経過し、各病型の自然予後経過、術後または治療後の長期経過が明らかとなってきた。よって、今回我々はかつての副腎偶発腫全国疫学調査の結果を基に、ご協力いただいた医療機関に再度調査票を送付することにより、その長期予後追跡調査を施行した。結果、最終的には回答率69.4%にあたる2,594例の報告があり、うち白紙回答症例151例を除き、最終的に有効回答症例として回収率66.5%にあたる2,443例の報告があり、前年度の報告書にその詳細を報告した。本稿では、その中で報告が多かった非機能性腺腫およびコルチゾール産生腺腫において、メタボリック症候群パラメータの長期予後についてサブ解析を行ったため、その集計結果を報告する。

A. 研究目的

近年、本邦でも副腎偶発腫の発見頻度は確実に増加しているが、その合併症や自然経過、術後経過などについての、大規模多施設長期予後調査の報告はほとんどない。特に、病型として報告が多いホルモン非産生腺腫(以下NFA)や潜在性クッシング症候群を含むコルチゾール産生腺腫(以下CPA)において、メタボリック症候群などの合併頻度が高いとの

報告が多数あるものの、その長期予後、自然経過については不明なことも多く、多くの臨床医にとって重要な課題となっている。かつて、当研究班において平成11年度より5年間にわたり全国疫学調査を施行したが、以後10年以上が経過し、これらの疑問に対する結果も出始めた頃であり、今回の長期予後調査で報告を受けた症例をもとに、本邦における副腎偶発腫のうち、NFAおよびCPAの長期予後

の把握をするとともに、上記の臨床的課題に対するサブ解析結果を報告する。

B. 研究方法

副腎偶発腫を「副腎に腫瘍が、超音波、CT、MRIなどにより偶然に発見された時、これらの腫瘍を総称して副腎偶発腫という（臨床症状のない、糖尿病および高血圧の合併の有無は問わない）」と定義し、平成11年度より5年間にわたり、全国の大学病院、200床以上の高度専門医療機関および地域中核病院の1,014施設にアンケート形式の調査票を送付し、副腎偶発腫瘍の継続的な全国調査を施行した。最終的に395施設より3,681例（うち除外症例9例）の報告を受け、3,672例の報告をもとに解析を行った。以後、10年以上が経過し、かつて報告を受けた全症例に対し、新たに追跡調査項目を中心とした調査票を作成し再送付の上、追跡調査を行った。調査項目は、共通項目として、経過観察期間、転帰、死亡の場合は死因と診断から死亡までの期間、診断の変更、初診時と現在の合併症として心・脳血管合併症および癌、腫瘍サイズの変化、腫瘍形状の変化、手術の有無および最終病理診断、メタボリック症候群の該当項目数、高血圧症と高LDL-C血症の診断時コントロール状況と投薬数およびその転帰、診断時耐糖能異常の有無と治療法およびその転帰とした。またサブクリニカル・クッシング症候群（クッシング症候群、以下SCS）、原発性アルドステロン症（以下PA）、褐色細胞腫（以下Pheo）および副腎癌（以下ACC）については病型別項目としての設問を行い、SCSについては病型（片側性腺腫、両側性腺腫、ACTH非依存性大結節性副腎過形成（以下AIMAH）、癌）、メタボリック症候群、高血圧症、高LDL-C血症、耐糖能異常、骨密度の転帰、直近降圧

薬の種類、クッシング症候群に対する薬物治療、治療後のコルチゾール過剰症状の転帰、PAにおける、病型、治療後経過観察期間、血清Kの診断時値と転帰、K製剤服用の有無、治療後アルドステロン過剰症・耐糖能異常・腎機能の転帰、直近降圧薬の種類、Pheoにおける病型、転移の有無、カテコラミン過剰症の転帰、MIBGシンチの集積の有無、遺伝子検査の結果、MEN2型合併の有無とその際のRET遺伝子異常、高血圧症と耐糖能異常の転帰、直近降圧薬、ACCにおける転移・術後再発の有無、転移臓器、術前後アジュバント治療の有無、ミトタンの使用の有無、クッシング症候群の治療、治療後のコルチゾールおよびテストステロン過剰症・高血圧症・耐糖能異常の転帰についての設問を行った。これらの結果は昨年度の本報告書で報告したが、今回さらにこれらのうち、NFAおよびCPAについて、メタボリック症候群関連パラメータの長期的推移について検討し、サブ解析を行ったため、その結果について報告する。

統計学的データは平均±SDで表し、有意差検定はt検定、多重比較検定を伴った分散分析、またはPearson χ^2 検定を用いた。

C. 研究結果

1. 患者背景

今回の追跡調査の結果、2,443例（回収率66.5%）の報告を受けた。平均経過観察期間は、 10.7 ± 5.1 年で最長27年間であった。診断時平均年齢は、 58.0 ± 13.0 歳で、性別は男性1,246例（51.6%）、女性1,170例（48.4%）、未報告27例（1.1%）であった。腫瘍側は右959例（39.2%）、左1,051例（43.0%）、両側140例（5.7%）、未報告例293例（12.0%）であった。手術例を除く322例の平均腫瘍径は 2.3 ± 1.2 cm（初回調査 $3.0 \pm$

2.2cm)で前回と比較して小さかった。NFAとCPAに限った場合、NFA1,298例、CPA283例、合計1,581例で、それぞれ平均経過観察期間は 10.7 ± 4.8 年および 11.4 ± 4.5 年、平均年齢 60.0 ± 11.7 歳および 55.5 ± 12.8 歳、性別は男性719例(56.0%)、女性565例(44.0%)および男性85例(30.3%)、女性196例(69.8%)、平均腫瘍径は 2.3 ± 1.2 cmおよび 2.8 ± 1.0 cmであった。NFAとCPAの比較では、CPAではNFAに比較して有意に若年で女性に多く平均腫瘍径は大きかった(表1)。

2. 病型別頻度

報告を受けた病因を、以下の13のカテゴリに分類した：NFA、SCSを含むCPA、APA、アンドロゲン産生腺腫(以下AnPA)、その他腺腫、過形成、副腎癌(ACC)、Pheo、骨髄脂肪腫(以下ML)、転移性悪性腫瘍(以下Meta)、嚢胞、神経節神経腫、偽腫瘍、不明を含むその他。これらを高頻度順に示すと、NFAが53.1%と半数以上を占め、CPA 11.6%、Pheo 8.2%、APA 5.2%の順で、10年前の前回調査と同様で、副腎腺腫全体では70.1%に達し、副腎癌は1.4%であった。CPAの病型では、顕性クッシング症候群を示すものは24.9%で、SCSを示すものは75.1%であった。さらに、CPAの病側での内訳は、片側性84.1%、両側性9.8%、AIMAH 6.1%であった。

3. 転帰および死因

転帰の報告を受けたのは2,094例で、継続19.5%、転院10.3%、死亡5.2%、追跡不可または不明65.0%であった。この死亡として報告された127例のうち死因の報告があった116例の内訳は、心血管障害12.1%、脳血管障害6.0%、副腎癌以外の癌51.7%、その

他30.2%で、死因の1/5は心・脳血管障害であった。

NFAとCPAの比較においては、それぞれ継続21.6%および30.7%、死亡5.9%および3.4%、転院12.3%および14.3%、追跡不可51.7%および60.2%であった。転院および追跡不可を除いた症例での比較においても有意にNFAで死亡割合が高率であった。これらNFA 60例、CPA 8例を死因で比較すると、心血管疾患、脳血管疾患、癌、その他の内訳において、NFAの死因の1/3は心・脳血管疾患で、CPAの死因の半分は癌で、死亡までの平均期間はNFA 7.7 ± 6.0 年およびCPA 9.6 ± 3.1 年であった。さらに手術例を除外した死因の比較では、NFA 27例、CPA 2例において、NFAの死因の4割は癌、CPAにおいては2例とも癌であった。

4. 合併症

診断時および直近における、心血管障害、脳血管障害、癌およびその他といった合併症の延べ頻度を病型別に検討した。NFAおよびCPAでそれぞれ96例および26例の報告があり、合併症の内訳は診断時、手術なし直近、手術あり直近の順に、NFAでは心血管障害27.4、29.9、33.3%、脳血管障害9.7、11.3、9.0%、癌20.4、32.0、34.6%、その他42.5、26.8、23.1%で、CPA (n=26)では心血管障害50.0、46.2、60.0%、脳血管障害9.1、11.5、10.0%、癌9.1、7.7、0%、その他31.8、34.6、30.0%であった。NFAにおいて有意に癌が多く、CPAにおいて有意に心血管疾患が多かった。このことは、CPAにおいてはコルチゾール産生過剰があるため、心血管イベントの発症率が高くなるためと考えられ、これまでの数多くの報告と一致するが、NFAにおける癌については、診断

時年齢がCPAに比較して有意に高いこと、悪性疾患のスクリーニングでNFAが偶発腫として発見されていることが多いことが要因と推察された。

5. 腫瘍径および腫瘍形状とその変化

前回10年前の調査では、NFA 1,203例、CPA 252例が報告され、平均腫瘍径はそれぞれ 2.3 ± 1.2 cmおよび 2.8 ± 1.0 cmで有意にCPAが大きかったが、一方今回手術例を除くNFA 339例およびCPA 35例の直近平均腫瘍径は 2.2 ± 1.1 cmおよび 2.2 ± 0.8 cmで有意差はなかった。

手術症例を除くNFAおよびCPAの腫瘍径の変化は、前述の報告があった374例において、縮小・増大・変化なしの例がそれぞれ、NFA (n=339) 8.6, 18.0, 73.5%、CPA (n=35) 5.7, 14.3, 80.0%であった。以上のことから、腫瘍が比較的大きいものは早期に手術されているため、診断時には有意差が病型別で有意差があったが、直近では比較的小さい腫瘍において経過観察が多かったため、腫瘍径の有意差が消失したものと推察された。

6. 手術率

手術率は前回の平均2年間の経過観察期間と今回の平均10年間の経過観察期間の比較において、全体では45.4 vs. 39.6%で、経過観察中に手術となる例が5.8%減少した。各病型別の手術率は、NFA (n=1,298) では25.3 vs. 26.2%、CPA (n=283)では 68.6 vs. 68.2%であった。これは手術適応となる症例は早期に手術し、初期に経過観察となる症例はその後手術となることが比較的少なく、早期に手術をした症例では終診や追跡不可能となり、手術の有無不明で報告される症例の割合

が増えたことを反映しているものと考えられた。

7. メタボリック症候群の合併

1) 腹囲基準合致率および基準超過項目数

本邦におけるメタボリック症候群の診断基準に準拠し、腹囲は男性85cm、女性90cm以上で、かつ脂質異常症($TG \geq 150$ mg/dlまたは $HDL-C < 40$ mg/dl)、血圧(収縮期血圧 ≥ 130 mmHgまたは拡張期血圧 ≥ 85 mmHg)、耐糖能異常(空腹時血糖 ≥ 110 mg/dl)の3項目のうち2項目以上を満たす場合をメタボリック症候群と定義し、腹囲および上記3項目の超過項目数を検討した。

腹囲の報告があったのは全体では338例で、その基準合致率は全体では26.0%であった。病型別では、NFA (n=186) では13.0%、CPA (n=52) では44.2%で、有意にCPAで合併率が高かった($p < 0.005$)。

一方、上記メタボリック症候群構成要因である3項目の診断時基準超過項目数の割合は、0項目、1項目、2項目、3項目の順に、NFA (n=142)では44.4、31.0、20.4、4.2%で、CPA (n=41) では26.8、22.0、22.0、29.3%で、CPAにおいて有意にメタボリック症候群の合併率が高かった($p < 0.005$) (図1A)。またその転帰は、NFA (n=3)では改善67%、不変33%、悪化0%、CPA(n=15)では改善33%、不変67%、悪化0%で、両者の有意差は消失していた(図1B)。このことは、経過中に適切な治療介入がされた結果と考えられた。

2) 高血圧症

収縮期血圧 ≥ 140 mmHg、拡張期血圧 ≥ 90 mmHgのいずれか、または降圧薬内服中の場合を高血圧症とすると、血圧の報告があった1,814例の診断時高血圧症の割合

とその平均血圧は、全体では48.1%が高血圧症で、 $138 \pm 24/81 \pm 15$ mmHgであった。NFAとCPAの比較では、NFA (n=949) 48.1%、 $136.0 \pm 21.3/79.3 \pm 13.5$ mmHg、CPA (n=231) 61.9%、 $144.6 \pm 22.6/83.9 \pm 13.7$ mmHgで、NFAに比較してCPAで有意に高値であった($p < 0.0001$)。また、コントロール状況については、診断時降圧剤3剤以上でもコントロール不良の割合が、全体では6.8%であったが、NFA (n=155) 3.2%、CPA (n=54) 9.3%であった。一方、直近のコントロール状況では、降圧剤3剤以上でもコントロール不良の割合は、NFA (n=166) 1.8%、CPA (n=67) 4.5%で有意に改善していた($p < 0.001$)。これまでの経過観察中に、手術または降圧治療などによりコントロール状況が改善し、降圧剤3剤以上でもコントロール不良の割合が著減したと考えられた。

3) 高LDL-C血症

LDL-C ≥ 140 mg/dlまたはスタチン内服中の場合に高LDL-C血症とした場合、報告を受けた491例において、診断時には全体で20.6%が該当していた。NFAとCPAの比較では、高LDL-C血症のあり、なし、不明の割合はそれぞれ、NFA (n=254) 8.7, 48.4, 42.9%、CPA (n=72) 25.0, 37.5, 37.5%で、CPAで有意に高頻度であった($p < 0.001$)。診断時と直近のスタチン内服の有無については、内服ありの割合がNFA (n=185) 10.3 vs. 17.1%、CPA (n=61) 18.0 vs. 37.1%であった。以上より、スタチン内服の割合が著明に増加していた。高LDL-C血症の転帰としては、改善、不変、悪化の割合はそれぞれ、NFA (n=2)において0, 50.0, 50.0%、CPA (n=33)において27.3, 66.7, 6.1%であった。

4) 耐糖能異常

空腹時血糖 ≥ 110 mg/dlまたは随時血糖 ≥ 140 mg/dlを高血糖とした場合、診断時血糖値の報告があった923例での診断時の耐糖能異常の割合と平均血糖値は、全体では30.9%、 112.9 ± 41.3 mg/dlであった。NFAとCPAの比較では、NFA (n=476) 30.9%、 110.2 ± 34.4 mg/dl、CPA (n=161) 36.2%、 120.4 ± 58.1 mg/dlで、NFAと比較してCPAで有意に高値であった($p < 0.01$)。

一方、耐糖能の転帰報告があった123例では、全体として不変・改善・悪化の割合は、62.6, 29.3, 8.1%で、NFA (n=16) 87.5, 12.5, 0%、CPA (n=39) 59.0, 30.8, 10.3%であった。CPAにおいて改善している割合が多いものの、悪化症例も1割程度認められ、有意差はなかった。

D. 考察

これまでの報告によると、剖検例の検討では1.4–2.9%、腹部CTでは0.6–1.9%の症例に副腎腫瘍が見つかった(1)。また、年齢別に見た副腎偶発腫の有病率は加齢と共に増加している(2)。こういった副腎偶発腫の診断・治療指針案を前回調査時の平成15年度当研究班の研究報告書に報告しているが、その後10年以上が経過しており、今回追跡調査により副腎偶発腫の長期経過観察の臨床像を解析し、昨年度報告書にまとめた。今回、そこで報告が多かった2つの病型として、NFAとCPAのサブ解析を行った。

NFA 1,298例とCPA 283例の合計1,581例の集計による患者背景は、診断時平均年齢はそれぞれ 60.0 ± 11.7 歳および 55.5 ± 12.8 歳で、男性56.0%、女性44.0%および男性30.3%、女性69.8%で、CPAにおいて有意に若年女性に多かった。また診断時腫瘍径の平均は 2.3 ± 1.2 cmおよび 2.8 ± 1.0 cmで有意