

にCPAにおいて大きかった ($p < 0.0001$)。

今回の調査においても最も報告が多かった病型は前回同様にNFAが53.1%を占め、SCSを含むCPA 11.6%が次に多く、腺腫全体では70.1%を占めていた。CPAの病型ではSCSが75.1%と3/4を占め、基礎血の採血のみでは3/4の症例で見逃す可能性があり、副腎偶発腫として発見され副腎腺腫と考えられる場合には、SCS鑑別のため1mgデキサメサゾン抑制試験など、内分泌学的詳細な検討が必要であることが示唆された。

経過観察中にNFA 5.9%、CPA 3.4%の症例が死亡と報告されたたが、死因が報告された68例の内訳は、NFAでは心・脳血管障害および副腎癌以外の癌が約1/3ずつを占めるが、CPAでは副腎癌以外の癌とその他が半数ずつを占めた。平成26年人口動態統計による一般的死因では、癌死28.9%、心・脳血管障害15.5%でそれに次ぐことを考えると、心・脳血管障害死がNFAで約2倍、CPAで約3倍を占め、副腎偶発腫において心血管障害の頻度が高いとするこれまでの報告(3)と一致する。一方、今回の検討においては癌死の割合が多かった原因についての詳細は不明であるが、副腎偶発腫そのものが悪性腫瘍のハイリスク群の検索中に発見されていることが推察され、その結果癌の合併・発症率が高いことが一因となっていると推察された。以上のことより、経過観察中にNFAであっても心・脳血管障害の発症頻度は高く、その予防管理の重要性が示唆された。

腫瘍径において、かつての10年前の報告では3.5cm以上では副腎癌の可能性が高くなることより、画像上の良悪性を問わず手術が望ましいとの指針が示され、それが反映された結果、比較的大きな腫瘍が摘除され、比較的小さな腫瘍が多く経過観察となっているため

と考えられた。

手術率については、前回調査および今回調査ともにNFAでは約1/4の症例が³、CPAでは約7割の症例が手術を施行されており、大きな変化はなかった。

メタボリック症候群の合併については、厚生労働省による平成25年度特定健康診査・特定保健指導の実施状況によるとメタボリック症候群該当者の割合は12.7%と報告されているが、今回のNFAおよびCPAにおける該当者の割合は24.6%および51.3%で、上記報告よりNFAで約2倍、CPAで約4倍多い。内臓脂肪蓄積と血圧、脂質異常、耐糖能障害といった3疾患の関係について検討したメタボリック症候群と比較して、副腎偶発腫においてはホルモン異常をベースとしており、3疾患の合併頻度が著明に高いことは予想通りであった。しかしながら、頻度は数倍に及んでおり、さらにたとえNFAとされる副腎偶発腫でも、これら3疾患の合併頻度が約2倍高く、上記心・脳血管障害発症につながることを念頭に、早期より積極的な疾患管理が必要であると考えられる。

経過観察期間とその方法について、昨年度の報告書において、副腎偶発腫の腫瘍予後としての観点からACCを最重要疾患と考え、NFAと考えられる症例でも経過観察期間は3年以上とすべきで、経過観察期間中のCTおよび内分泌学的検査の頻度は、画像上ACCが疑われるものでは3ヶ月毎の再検、それ以外では初回のみACCを念頭に6ヶ月後に再検し、以後1年毎3年間、計3.5年以上の経過観察が推奨されるとした。しかし、今回のメタボリック症候群の発症・進展予防を観点に検討すると、副腎偶発腫に血圧・脂質・耐糖能異常の3疾患を合併する頻度は高く、これら3病態はいずれも加齢現象からの発症機転もあるた

め、経過観察期間を設定することは不可能であり、上記特定健康診査・特定保健指導を含め、職場や行政の施行する健康診断での経過観察と早期より積極的な疾患管理が必要である。

最後に、ご多忙の中今回の調査にご協力頂いた各医療施設の先生方に、この場を借りて深謝申し上げたい。

E. 結論

NFAと考えられる症例でも、腫瘍という観点からは経過観察期間は3.5年以上とすべきで、経過観察期間中のCTおよび内分泌学的検査の頻度については、画像上ACCが疑われる

ものでは3ヶ月毎の再検が推奨され、それ以外では初回のみACCを念頭に6ヶ月後に再検し、以後1年毎3年間以上の経過観察が推奨される。また、副腎偶発腫に血圧・脂質・耐糖能異常の3疾患を合併する頻度は高く、メタボリック症候群の発症・進展予防の観点からは、定期的な健康診断と早期より積極的な疾患管理が必要である。

F. 研究発表

本研究に対する論文・学会発表なし

G. 知的所有権の取得状況

なし

参考文献

1. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR 2004 The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocrine reviews 25 : 309-340
2. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B 1995 Incidentally discovered adrenal masses. Endocrine reviews 16 : 460-484
3. Terzolo M, Pia A, Ali A, Osella G, Reimondo G, Bovio S, Daffara F, Procopio M, Paccotti P, Borretta G, Angeli A.J 2002 Adrenal incidentaloma : a new cause of the metabolic syndrome? Clin Endocrinol Metab. 87(3) : 998-1003

表 1. 患者背景

n=1581		NFA	CPA	p value
症例数(例)		1,298	283	
平均経過観察期間(年)		10.7 ± 4.8 (max 27)	11.4 ± 4.5 (max 20)	n.s. ¹⁾
経過観察期間中央値(年)		11	12	
診断時平均年齢 (歳)		60.0 ± 11.7	55.5 ± 12.8	<0.001 ¹⁾
性別	男性	719 例 (56.0%)	85 例 (30.3%)	<0.001 ²⁾
	女性	565 例 (44.0%)	196 例 (69.8%)	
腫瘍側	右	459 例 (35.4%)	119 例 (42.1%)	<0.01 ²⁾ (不明除外)
	左	580 例 (44.7%)	128 例 (45.2%)	
	両側	59 例 (4.6%)	28 例 (9.9%)	
	不明	200 例 (15.4%)	8 例 (2.8%)	
平均腫瘍径 (cm)		2.3 ± 1.2	2.8 ± 1.0	<0.001 ³⁾
腫瘍径中央値 (cm)		2.0	2.5	

1) 平均±SD で示す。Student *t* test, 2) Pearson's χ^2 test, 3) 平均±SD で示す。Wilcoxon test

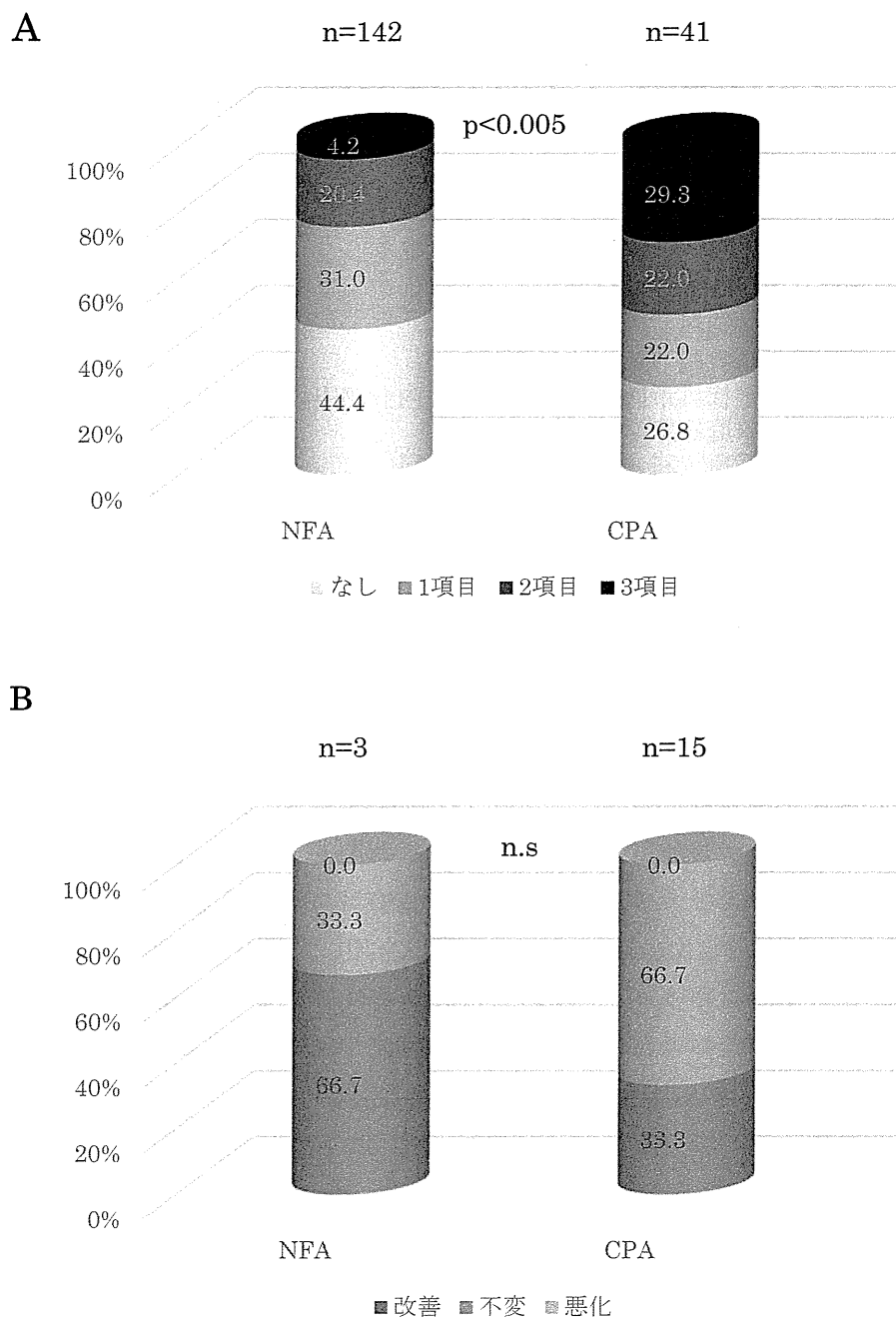


図1．診断時メタボリック症候群の合併とその転帰

診断時メタボリック症候群基準超過項目数の割合(A)と転帰(B)を示す。診断時には、2項目以上の陽性でメタボリック症候群と診断されるため、NFAでは24.6%が[§]、またCPAでは51.3%が[§]メタボリック症候群と診断され、有意にCPAにおいてその割合は多いが(p<0.005)が[§]、転帰においては有意差が消失している。

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

○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 細胞治療内科
- 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) 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科／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)の診断のため1mgデキサメタゾン抑制試験(DST)および深夜血中コルチゾール測定を施行すると、一般に低濃度域の血中コルチゾール値が得られる。現在臨床応用されているnon-RIA法コルチゾール測定キットは特に低濃度域においてキット間でのばらつきが報告されているが、桑ら(ACTH related peptides 25:102-104, 2014他)はキットによる測定値を、血清標準物質を同位体希釈-液体クロマトグラフィー-質量分析法(ID-LC/MS/MS法)にて求めた濃度へと較正しキット間誤差を補正しうることを報告している。

我々は副腎性SCS診断基準改訂のためのワーキンググループとして多施設共同で症例の集積、解析を行っている。今回はその一環として副腎腫瘍530例のうち、桑らによる較正式の得られている2社(ロシュ・ダイアグノステックス社、シーメンス社)のキットを用い、実際に較正を行った310例について、較正がどの程度診断に影響するかを検討した。

310例中、現行の副腎性SCS診断基準においてSCS確診例は較正前で92例であったがこれは較正後により81例がSCS、11例が非

SCSとなった。非SCSとの確診例は189例であったがこれは較正により189例全例が非SCSのままであった。以上より較正前後での診断の一致率は96.1%であった(図1)。また、我々は副腎性SCSに関し、新しい診断基準の試案を提示(Akehi Y, Yanase T. et al. Endocrine J 60:903-912, 2013)しており、この基準を用いた場合での較正の影響を検討した。新基準案ではSCS確診例は41例で較正後に36例がSCS、5例が非SCSとなった。非SCSの確診例174例は較正後も全例非SCSであった。以上より診断一致率は97.7%であった(図2)。

較正によって診断が変わった症例では、1mgDSTにおける較正前コルチゾール値が現行基準において3~3.3 μ g/dl、新基準案では2~2.3 μ g/dlの範囲内であった(表1、2)が、全体として多くの例では診断に影響はないと考えられた。

校正による診断の変化(現基準)

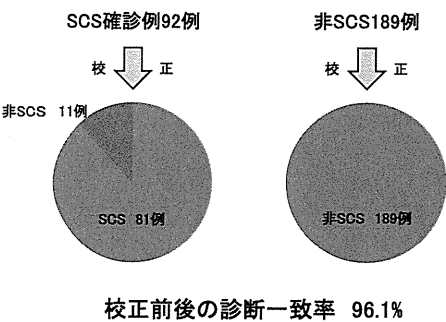


図1

校正によりSCS→非SCSとなった症例
(現基準)

DST-F 校正前	DST-F校正後	深夜F 校正前	深夜F 校正後	測定キット
3.0	2.56	3.0	2.56	ロジック
3.1	2.69	7.8	8.11	ロシュ
3.2	2.76	4.2	4.07	ロシュ
3.3	2.95	6.3	6.90	ロシュ
3.2	2.82	5.6	5.90	ロシュ
3.0	2.56	5.6	5.94	ロシュ
3.1	2.69	4.3	4.15	ロシュ
3.1	2.69	5.2	5.42	ロシュ
3.2	2.82	5.6	5.94	ロシュ
3.3	2.95	5.1	5.29	ロシュ
3.0	2.99	-	-	シーメンス

表1

校正による診断の変化(新基準案)

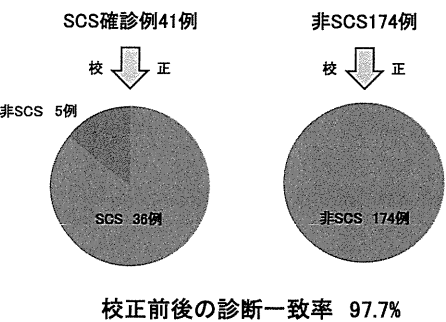


図2

校正によりSCS→非SCSとなった症例
(新基準案)

DST-F 校正前	DST-F校正後	深夜F 校正前	深夜F 校正後	測定キット
2.0	1.26	7.2	8.00	ロシュ
2.2	1.52	6.0	6.50	ロシュ
2.2	1.52	6.3	6.46	ロシュ
2.0	1.26	6.1	6.60	ロシュ
2.3	1.65	6.8	7.51	ロシュ

表2

副腎腫瘍に対するデキサメサゾン負荷量と 血中濃度測定の見直し

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

方波見 卓行*, 浅井 志高*, 田中 逸

【目的・研究背景】

副腎性不顕性Cushing症候群（CS）ではACTH正常例もあり、デキサメサゾン（Dex）負荷後のACTH抑制不十分例ではCortisol（F）の自律性評価に対する影響が懸念される。また本邦では不顕性CSに対し、副腎性はDex1mg、下垂体性は0.5mg負荷と異なる用量が推奨されているが、その相違に関する検証は行われていない。

そこで副腎腫瘍における両負荷の相違を、我々が確立した液体クロマトグラフィー・タンデム型質量分析（LC-MS/MS）法によるDex血中濃度測定の結果も含め検討した。

【対象・方法】

対象は不顕性CSまたは原発性アルドステロン症（PA）の精査目的に入院し、かつDex 0.5mgと1mg負荷を行った1cm以上の副腎腫瘍を有する52例（男30名、女22名、61.8±2.0歳；平均値±標準誤差）。評価項目はDex負荷前の朝（8時）と夜間（23時）、0.5mgまたは1mgのDexを服薬した翌朝（8時）の血漿F（CLEIA、ベックマン）、血漿ACTH（CLIEIA、ロッシュ）ならびに血中Dex濃度を測定した。不顕性CSの診断には、厚生省「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班の基準¹⁾を用いた。なお、カルバマゼピン服薬中の1例は解析から除外した。統計学的解析にはStudent's t-test、Paired t-testまたは χ^2 検定を用いた。

【結果】

対象とした52例の腫瘍の最大径は平均19.6±1.5mm、最終診断は非機能性腫瘍が30名、不顕性CSが7名、PAが14名、PAと不顕性CSの合併が1名であった。

0.5mg、1mg負荷翌朝の血中Dex濃度ならびに濃度比（1mg負荷での濃度/0.5mg負荷での濃度）は各々、1.53±0.12ng/mL、3.26±0.28ng/mL、2.12±0.07と個体間の変動が大きい（0.5mg、1mg負荷での変動係数；CVは0.56と0.62）一方で、濃度比のCVは0.25と比較的小さかった。さらに、両負荷後のDex濃度の相関性も高く（ $r=0.923$ ）、同一個体におけるDex負荷用量変更に伴う濃度変化は個体間の変動と比べ少ないと考えられた。

負荷後の血中Dex濃度と年齢、体重、体表面積、体格指数（BMI）、腎機能、肝機能との関連については、1mg負荷後の濃度と γ -GTPを除き有意な相関性はなく、少なくとも体格差を根拠としたDex負荷量の変更は不要と考えられた（表1）。負荷前、0.5mg、1mg負荷後の血漿F濃度は各々9.5±0.5、2.9±0.4、2.2±0.4 μ g/dLで、いずれの負荷とも負荷前値に比べ有意に低下した。

米国内分泌学会によるCSの診療ガイドライン²⁾で示されたDex抑制試験の偽陽性が懸念されるDex血中濃度2.2ng/mLを下回る例は、1mg負荷では52例中15例（27%）だったが、0.5mg負荷では45例（87%）にも及

んだ。さらに、この45例中の28例（62％）は、Dex負荷量を0.5mgから1mgに増やすことで、その血中濃度は2.2ng/mL以上となった（図1）。

Dex負荷前の血漿ACTH濃度が測定感度未満であった5例を除く47例中、負荷翌朝の値が感度以下とならなかった例は、1mg負荷では13例（40％）であったのに対し、0.5mg負荷では30例（64％）存在した。またDex負荷後に血漿ACTH濃度が測定感度未満となった例とならなかった例で負荷後のDex血中濃度を比較すると、Dex0.5mg負荷では血漿ACTH測定感度未満群における値が有意に高値（ $p=0.002$ ）だったが、1mg負荷では群間差はなかった。

【考察】

低用量のDex抑制試験は不顕性CS疑い例に対する代表的なスクリーニング検査法であるが、我が国では欧米諸国と異なり、副腎性にはDex1mg、下垂体性には0.5mg負荷を行うことが推奨されている。しかし、この妥当性や相違に関する検証はこれまで十分に行われていない。本研究では、不顕性CSの疑われる副腎腫瘍例におけるDex血中濃度を高精度のLC-MS/MS法を用いて測定を行ったところ、Dex負荷後の血中濃度は個体差が大きい一方で、個体内変動は比較的小さく、1mg負荷後の値は0.5mg負荷の約2倍であることが明らかとなった。

米国内分泌学会のCS診療ガイドライン²⁾でも、Dex負荷後の血中濃度が低い例では偽陽性の懸念のあることが明示されており、より高い血中濃度が得られる可能性の高い1mg負荷を行う方が、偽陽性リスクが軽減できると思われる。ただし、偽陽性を懸念するカットオフについては今回の検討と前述のガイドラ

インでは測定法が異なるため、その設定には検証が必要である。

また欧米人と比較して、小柄な日本人に対してより低用量のDexを負荷する方が合理的とも考えられるが、負荷後の血中Dex濃度と種々の体格指標（体重、体表面積、BMI）との間に相関性はなく、体格の相違を論拠とした用量調節は必要ないと思われる。

さらに副腎性不顕性CSでは、副腎性顕性CSと異なり、ACTH正常例もあり、Dex負荷後のACTHが十分抑制されない例においては、Fの自律性産生評価に対する影響が懸念される。本検討では、このような例はやはり1mg負荷より0.5mg負荷の方が多く、この点でも1mg負荷がやはり優れる結果となった。

これまでLC-MS/MS法を用いたDex血中濃度測定に関する報告^{3)、4)}はあるが、不顕性CSを対象とした研究や負荷量による濃度変化を調べた報告はこれまでない。また我が国では現在、CSの診断基準が顕性副腎性、不顕性副腎性、顕性下垂体性、顕性下垂体性の4種類存在し、非専門医にとっては煩雑で、使い勝手の悪い状況にあると推察される。中高年者における副腎偶発腫の頻度は比較的高く、より簡便なスクリーニング法の確立が望まれており、今回の結果も踏まえた再検討が望まれる。

文献

1) 名和田新, 他. 副腎ホルモン産生異常症の全国調査. 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10年度研究報告書. 1995年, p 223-226.

2) Nieman LK, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome : an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008, 93 : 1526-40.

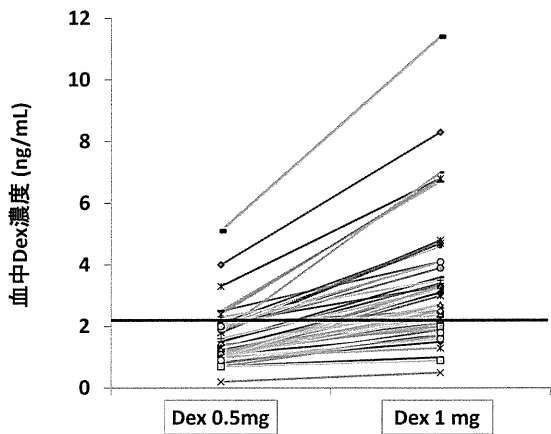
3) Hempen C, et al. Dexamethasone suppression test : development of a method for simultaneous determination of cortisol and dexamethasone in human plasma by liquid chromatography/tandem mass spectrometry. Ann Clin Biochem 2012, 49 : 170-6.

4) Ray JA, et al. Analysis of cortisol, cortisone and dexamethasone in human serum using liquid chromatography tandem mass spectrometry and assessment of cortisol : cortisone ratios in patients with impaired kidney function. Clin Chim Acta 2011, 412 : 1221-8

表1.デキサメサゾン (Dex) 濃度と臨床パラメーターの関係

	0.5mgDex (n=52)		1mgDex (n=52)	
	相関係数	P値	相関係数	P値
年齢	0.223	0.106	0.211	0.134
体重	0.043	0.763	0.156	0.271
BMI	0.095	0.505	0.188	0.184
体表面積	0.044	0.756	0.148	0.295
AST	0.063	0.658	0.058	0.685
ALT	0.036	0.801	0.088	0.539
γGTP	0.178	0.207	0.330	0.016
血清Cr値	-0.083	0.559	-0.031	0.831
eGFR	-0.039	0.786	-0.132	0.352
BUN	0.080	0.577	0.118	0.405

図1. 各例でのデキサメサゾン (Dex) 負荷量による血中濃度変化



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27年度研究報告会

研究代表者 柳瀬 敏彦

日 時：平成27年11月20日（金）13:00～17:00
(受付12:30～)

場 所：神奈川県横浜市港北区小机町3211

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

発表者の方へ

- 1 演題につき、原則、発表時間 15 分、討論時間 5 分です(演題によって若干、長短あります)。
- 時間厳守での進行にご協力下さい。
- 必ずご自分のコンピュータをご持参下さい。
- 尚、PC プロジェクターとの接続はミニD-s u b 1 5 ピンのみです。
- アダプターが必要な場合（特に Mac の場合）には必ずご自分でご用意下さい。
- 演者の方は発表前に接続を済ませ、すぐに発表に移れるようご準備をお願いいたします。

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

事務局連絡先

〒814-0180 福岡市城南区七隈7丁目45番1号

福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科

三小田玲子（秘書）

TEL : 092-801-1011 内線 3645

FAX : 092-865-5163

E-mail : reikos@fukuoka-u.ac.jp

プログラム

開会の挨拶 (13:00-13:05)

研究代表者：柳瀬 敏彦 (福岡大学医学部)

研究発表 I (13:05-14:05)

座長：柴田 洋孝、山田 正信

1. アルドステロン測定の特標準化への検討 (13:05-13:25)

○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

横浜労災病院 内分泌・糖尿病センターほか

2. 原発性アルドステロン症の新しい病理組織学的分類：CT negative PA における CYP11B2 陽性細胞の局在に基づく新たな病態の解明 (13:25-13:45)

○山崎有人¹⁾、中村保宏¹⁾、伊勢和恵¹⁾、手塚雄太²⁾³⁾、尾股慧²⁾³⁾、小野美澄²⁾³⁾、森本玲³⁾、佐藤文俊²⁾³⁾、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

3) 東北大学病院腎臓高血圧内分泌科

3. 副腎腫瘍に対するデキサメサゾン(Dex)負荷量と血中濃度測定の特検討 (13:45-14:05)

○方波見卓行、浅井志高、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

研究発表 II (14:05-14:45)

座長：宗 友厚、曾根 正勝

4. 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特検討 (14:05 -14:25)

○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 細胞治療内科、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) 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科／中村学園大学 栄養科学部、8) 土井内科胃腸科

5. 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

○一城貴政¹⁾、上芝元^{2),3)}、三宅吉博⁴⁾、柳瀬敏彦⁵⁾ (14:25-14:45)

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

～ 休 憩 (15 分) ～

挨拶 (15:00～15:20)

武村 真治 先生
国立保健医療科学院
厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業)
研究事業推進官

診断基準、診療指針、重症度分類の検討 (15:20～17:00)

座長: 柳瀬 敏彦

6. 「先天性副腎酵素欠損症(指定難病 81)」の診療指針に関する討議 (15:20～15:35)
7. 「先天性副腎低形成症(指定難病 82)」の診療指針に関する討議 (15:35～15:45)
8. 「アジソン病(指定難病 83)」の診療指針に関する討議 (15:45～15:55)
9. 「副腎皮質刺激ホルモン不応症(指定難病 237)」の診療指針に関する討議(15:55～16:05)

10. 新たな指定難病の選定に向けて厚労省に提出している書類の確認(16:05～16:25)

(1) 偽性低アルドステロン症(2) コルチゾール不応症
(3) 原発性アルドステロン症(4) 褐色細胞腫

以上、4疾患は昨年来、厚労省から資料提出を求められている疾患で、本年度は改訂版を10月に既に提出(以上、4疾患は昨年、本会議で診断基準を新たに作成または既存のものを認定。また上記4疾患は全て昨年度に重症度分類を作成済み)

本年度、(1)～(4)に加えて、当班からの希望として新たに(5)副腎性クッシング症候群 を提出した。

11. 副腎性クッシング症候群 (顕性) の診断基準、重症度分類に関する討議 (16:25～16:55)

(診断基準、重症度分類等に関する現行基準、試案等の討議資料は当日配布)

閉会の挨拶 (16:55～17:00)

研究代表者: 柳瀬 敏彦 (福岡大学医学部)

1. アルドステロン測定 of 標準化への検討

○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 of 標準化検討委員会

【緒言】 現在アルドステロン(A)は標準物質がなくその測定法が標準化されていないため測定法間に差異がある。今回A測定 of 標準化を行った。

【方法】 ID/MS (同位体希釈質量分析法) を用いたID-LC/MS/MSにより, シグマ社製Aの純度を確定した。健常人血清にシグマ社製Aをスパイクし、血清標準物質候補品を調製し、さらにID-LC/MS/MSで認証値を決定した。200～800 pg/mLの3濃度のA血清標準物質をLC-MS/MSとA測定キット(RIA 1種、nonRIA 3種)の5種で測定し各々の校正式を算出した。LC-MS/MS測定値を対照とし、5施設で採取した患者血液を5種の測定法で測定し、比較対照法によりLC-MS/MSとA測定キット4種の相関性を検討した。

【結果】 A血清標準物質候補品のID-LC/MS/MS(X) とLC-MS/MS(Y) の相関性は $r=0.999$ 、 $Y=1.043X-5.9$ であった。A 濃度200～800 pg/mLの3濃度のA血清標準物質としてLC-MS/MS測定値に対するA測定キットの相関係数(r)= $0.900\sim0.992$, 回帰式の傾き $0.803\sim1.308$, y 切片 $1.3\sim22.6$ pg/mLであった。高値検体(3,000～230,000 pg/mL, $n=7$)での相関係数(r)は $0.990\sim0.998$ であった。高濃度検体を想定し調製した血清サンプルでは、5種の検査法での校正後の測定値は、平均値14,133 pg/mL. CV20.9 %であった。

【結語】 A血清標準物質を用いて比較対照法と日常検査法を校正することで、日常診療でのA測定値 of 互換性は確保でき、標準化が可能であることが明らかとなった。

【謝辞】 本作業は、(株)あすか製薬メディカル、LSIメディエンス(株)、和光純薬工業(株)、協和メデックス(株)、(株)コスミックコーポレーション、ヤマサ醤油(株)、富士レビオ(株)の各社の協力を得て実施した。

2. 原発性アルドステロン症の新しい病理組織学的分類

CT negative PAにおけるCYP11B2陽性細胞の局在に基づく新たな病態の解明

○山崎有人 1)、中村保宏 1)、伊勢和恵 1)、手塚雄太 2)3)、尾股慧 2)3)、

小野美澄 2)3)、森本玲 3)、佐藤文俊 2)3)、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

3) 東北大学病院腎臓高血圧内分泌科

【背景】現在、原発性アルドステロン症の責任病巣は画像ツールや副腎静脈サンプリングの進歩により、正確な局在診断が可能となってきた。CT negative PAの病型分類は片側性なら、UMN, UAH、両側性ならIHAと分けられる。しかしながら、CT negative PAの形態学所見による病理組織診断は困難であり、各分類名についての定義は議論の余地がある。昨今ではCYP11B2の免疫組織化学により、アルドステロン産生細胞を同定できるようになったが、過形成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ない。そこで、今回、我々はCYP11B2陽性細胞の局在から、非腫瘍性原発性アルドステロン症のステロイド合成酵素の発現動態の検討を行い再分類した。

【方法】CT negativeの原発性アルドステロン症の臨床診断にて切除された15例において、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、病理組織学的な病型分類の見直しを行った。

【結果】CYP11B2陽性細胞が過形成性結節部分に限局している症例をUMN、CYP11B2陽性細胞が過形成性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をDHMNと定義した。CYP11B2染色後の病理組織学的診断名はUMN

7例、DHMN 5例、microadenoma (with APCC or UMN) 3例という結果となった。また、HSD3B1の免疫活性は過形成性結節部分および非結節部分の球状層の両方において、UMNはDHMNに比較して有意に高かった。一方、HSD3B2は、非結節部分の球状層においてDHMNはUMNに比較して有意に免疫活性が高い結果となった。

【考察】CYP11B2陽性細胞の局在からは、片側性CT negative PAはUMN (focal)かDHMN (diffuse)

に分類される。すなわち、アルドステロン合成が球状層全体かあるいは過形成性結節に限局しているかで分類できる。また、CYP11B2の免疫組織化学は形態学的所見のみで同定できないmicroAPAの同定に有意義であることが示唆された。

3. 副腎腫瘍に対するデキサメサゾン(Dex)負荷量と血中濃度測定を検討

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

○方波見卓行、浅井志高、田中逸

【目的】副腎性不顕性Cushing症候群(SCS)ではACTH正常例もあり、Dex負荷後のACTH抑制不十分例はCortisol(F)自律性評価に対する影響が懸念。また本邦では不顕性CSに対し副腎性はDex 1mg、下垂体性は0.5mg負荷推奨。そこで副腎腫瘍における両負荷の相違を我々が確立したLC-MS/MSによるDex血中濃度測定結果も含め検討。

【方法、成績】対象は0.5と1mg Dex負荷を行った副腎腫瘍52名[男30、女22名、 61.8 ± 2.0 歳(Mean $\pm$ SE)、最終診断(無機能性30名、SCS7名、PA14名、PA+SCS1名)]。Dex負荷前ACTHが感度未満の5例を除く47例中、負荷翌朝の値が感度以下とならなかったのは1mgで40%、0.5mgで60%存在。負荷前、0.5mg、1mg負荷後のFは 9.5 ± 0.5 、 2.9 ± 0.4 、 $2.2 \pm 0.4 \mu\text{g/dL}$ で、いずれも負荷後値は低下。負荷前Dex濃度は全例感度未満、0.5、1mg負荷後値は 1.5 ± 0.12 と $3.3 \pm 0.23\text{ng/mL}$ で、1mg負荷が高値。またDex血中濃度は個体間変動が大きく(CV: 60%)、同一個体での負荷量による変化は比較的少なかった(CV: 25%)。負荷後のDex濃度と体重、体表面積、腎機能に相関なし。0.5mg負荷後のDex血中濃度はACTH非抑制例に比し、抑制例で高値 ($p < 0.01$)。

【結論】Dex血中濃度は体格に影響されず、体格差を論拠とした負荷量変更は不要。副腎腫瘍に対する0.5mg負荷は内因性ACTH抑制不十分例が1mg負荷より多いが、その意義については更なる検討を要する。

4. 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

○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 細胞治療内科
- 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) 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科／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)の診断のため1mgデキサメタゾン抑制試験(DST)および深夜血中コルチゾール測定を施行すると、一般に低濃度域の血中コルチゾール値が得られる。現在臨床応用されているnon-RIA法コルチゾール測定キットは特に低濃度域においてキット間でのばらつきが報告されているが、桑ら(ACTH related peptides 25: 102-104, 2014他)はキットによる測定値を、血清標準物質を同位体希釈-液体クロマトグラフィー-質量分析法(ID-LC/MS/MS法)にて求めた濃度へと較正しキット間誤差を補正しうることを報告している。我々は副腎性SCS診断基準改訂のためのワーキンググループとして多施設共同で症例の集積、解析を行っている。今回はその一環として副腎腫瘍530例のうち、桑らによる較正式の得られている2社のキットを用い、実際に較正を行った310例について、較正がどの程度診断に影響するかを検討した。310例中、現行の副腎性SCS診断基準においてSCS確診例は較正前で92例であったがこれは較正後により81例がSCS、11例が非SCSとなった。非SCSとの確診例は189例であったがこれは較正により189例全例が非SCSのままであった。以上より較正前後での診断の一致率は96.1%であった。1mgDSTにおける較正前コルチゾール値が3~3.3 $\mu\text{g/dl}$ の範囲内の症例でSCS→非SCSと診断が変わりうるものの多くの例では診断に影響はなかった。

5. 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

○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

【背景】平成11～15年度に行った全国副腎偶発腫の疫学調査により報告を受けた3,672例の集計結果をもとに、本研究班において長期予後追跡調査を施行した。最終的に2,594例の回答があり、最終的に有効回答症例として回収率66.5%にあたる2,443例の報告があった。これらのうち、ホルモン非産生腺腫(NFA)と潜在性クッシング症候群を含むコルチゾール産生腺腫(CPA)におけるメタボリック症候群関連疾患のサブ解析を行った。

【方法】前回調査の調査票に基づき、各症例の追跡アンケート調査を施行した。

【結果】NFAおよびCPAの患者背景はそれぞれ、1298例(53.1%)、283例(11.6%)で、平均年齢は 60.0 ± 11.7 歳および 55.5 ± 12.8 歳、性別男/女は56.0/44.0%および30.3/69.8%、診断時腫瘍径は 2.3 ± 1.2 および 2.8 ± 1.0 cm、手術施行率は68.2%および26.2%であった。診断時血圧は $136.0 \pm 21.3/79.3 \pm 13.5$ および $144.6 \pm 22.6/83.9 \pm 13.7$ mmHg、診断時高血圧症ありが43.8および61.9%、降圧薬内服状況も3剤以上でコントロール不良の割合は3.2および9.3%で、いずれもCPAで有意に高値であった。しかし、直近では3剤以上でコントロール不良の割合は1.8および4.5%と改善していた。診断時空腹時血糖は 109.6 ± 35.3 および 119.9 ± 58.7 mg/dlで、耐糖能異常が27.3および36.0%に認められ、CPAで有意に高値であった。直近では耐糖能が改善したとされたのは12.5および30.8%で有意差はなかったが、CPAでの改善が多い傾向にあった。診断時高LDL-C血症の有無は8.7および25.0%で、CPAでは27.7%で改善したと報告されたが、NFAでの報告は2例にとどまった。

【考察】CPAはNFAに比較して有意に若年で女性に多く、診断時腫瘍径は大きく、約3倍の手術率であった。メタボリック症候群関連疾患については、診断時においてCPAでいずれも高頻度で高値であった。一方、直近ではいずれも有意差が消失しており、手術とともに、降圧薬、スタチンおよび血糖降下薬の投与によりメタボリック症候群関連疾患の治療介入により、コントロールが改善しているものと考えられたが、高LDL-C血症については転帰報告が少なく、統計学的検討はできなかった。

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班 第4回市民公開講座

【副腎疾患Q & A】

参加費無料

日時

2015年

11月29日(日)

10:00-11:30 (9:45開場)

場所

TPK 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

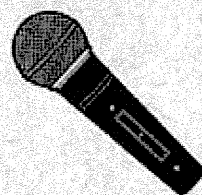
東京都中央区八重洲1-5-20 石塚八重洲ビル5F
03-6214-1633 (事務所直通)

10:00 開会 (9:45開場)

『副腎疾患Q & A (質疑応答)』

福岡大学医学部 教授 柳瀬 敏彦

11:30 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