

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
分担研究報告書

「¹³¹I-アドステロールシンチグラフィーにおける健側集積抑制は片側副腎腺腫
の軽微なコルチゾール過剰産生に十分な証拠を与える」

研究要旨

コルチゾール産生副腎腫瘍における副腎 adosterol scintigraphy (ACS) の集積率を定量し、その意義を検討した。片側偶発腫として発見された副腎皮質腺腫でのコルチゾール自律性産生はACSでの核種患側集積率でなく、健側集積率低下、集積比に反映された。ACSは他の視床下部・下垂体・副腎系の機能評価法にない利点を有し、サブクリニカルクッシング症候群の診断に際して実施すべき検査である。

方波見卓行*、浅井志高*、田中 逸

所属 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 横浜市西部病院 代謝・内分泌内科

A. 研究目的

厚生労働省調査研究班のSubclinical Cushing 症候群（SCS）診断基準によると、副腎 adosterol scintigraphy (ACS) は¹³¹I-68-iodo methyl-norcholesterol (NP-59)の患側集積増加と健側集積抑制があれば異常と判定するが、検者の主観により結果が異なる可能性ある。そこで本研究ではACSでの集積率を定量し、その意義を検討した¹⁾。

B. 研究方法

対象：特徴的Cushing 徴候を欠く片側性副腎偶発腫中、①長径 >1cm、②単純CT値<10HU、③形態学的に良性病変が示唆、④原発性アルドステロン症、髄質腫瘍、嚢胞、転移性腫瘍、副腎癌が否定または可能性が極めて低い、の全条件を満たした連続患者90例（56.8±12.2歳：平均値、男性/女性：49例/41例）を対象とした。
評価項目：視床下部・下垂体・副腎（HPA）axis 機能関連検査、画像検査での腫瘍最大径、

ACSでの核種投与後7日目の集積率と集積比（患側/健側）、心血管リスク因子と心血管合併症保有率とした。

SCSの診断法：厚労省調査研究班による基準と米国内分泌学会の診断法²⁾を取り入れ、1mgデキサメサゾン抑制試験（DST）後の血中コルチゾール（F）>1.8 μg/dLに加え、ACTH低値または夜間の血中F濃度が高値の場合をSCSとするAkehiら³⁾の方法を用いた。

ACSの集積率定量：¹³¹I-NP-59(37MBq、富士フィルム)を5mLの生食で希釈後、4.8mLと0.2mLに分離、各々の放射線量をキュリメータで測定した（C_{4.8}とC_{0.2}）。4.8mL希釈液を緩徐に静注し（0.2 mL希釈液は対照用に保存）、静注後7日目の関心領域（C_{ADR}）とそのバックグランド（C_{PBG}）、対照用0.2mL希釈液(C_{STD})とそのバックグランド（C_{STDBG}）の放射線量を各々キュリメータで測定した。集積率の算定には下記の式を用いた：
集積率 (%) = 100×(C_{ADR} - C_{PBG}) ÷

$[(C_{STD}-C_{STDBG}) \times (C_{4.8}/C_{0.2})]$ 。

コリメータには高エネルギー用平行多孔型

(digital gamma camera 東芝メディカル) を使用した。

C. 研究結果

臨床診断、心血管・代謝合併症：厚労省調査研究班の診断法により対象を分類すると、SCSは22例、非機能性腫瘍 (NF) は68例となった。SCS群の腫瘍径、夜間とDST 1mg負荷後のF濃度、高血圧合併率はNF群に比し有意に高値で、ACTHの基礎値は低値だった。尿中遊離コルチゾール (UFC) や他の心血管疾患合併率、高血圧以外のリスク因子保有率に群間差はなかった。

ACSでの核種集積率、集積パターンとコルチゾール産生能、腫瘍径との関連：腫瘍からのF自律性分泌能を反映するDST 1mg負荷後の血中F濃度と腫瘍側の核種集積率に相関性はなかったが、非腫瘍側の集積率と集積比 (患側/健側比) には各々、有意な逆相関 ($r = -0.327$, $p = 0.004$)、正相関 ($r = -0.378$, $p < 0.001$) を認めた (図1)。

またSCS群とNFA群での患側集積率に差はなかったが、SCS群での健側集積率は有意に低値で、集積比は有意に高値だった。

ACSでの核種集積率の関連因子の検討：ACSにおける健側の集積率、集積比を目的変数とする多変量回帰分析を施行した。いずれの指標ともデキサメサゾン1mg負荷後の血中F濃度と腫瘍径が有意な説明変数として選択された。

SCSの存在を識別する核種集積比のカットオフ：SCSの存在を示す最良の核種集積比をROC解析で求めた。SCSの診断に厚労省の基準を用いた場合は集積比が3.07、Akehiらの方法を用いた場合は2.45となった (感度、特異度、AUCは各々、67%、86%、0.71と69%、77%、0.74)。さらに算定集積比のカットオフにより対象を2群に分けると、いずれのカットオフにつ

いても、高値群のUFCは低値群より有意に高かった。

核種集積比とSCS関連合併症：SCS患者での有病率と責任病変切除後の改善率が最も高いとされる高血圧の存在予知する因子を二項ロジスティック回帰分析により検討した。体格指数に加え、ACSにおける核種集積比が前述のカットオフを上回ることが高血圧の独立予知因子として同定された。

D. 考察

現在、SCSの診断法に関する国際的な合意はない⁴⁾。ACSは副腎偶発腫でのコルチゾール産生を最も鋭敏に検出するとの意見やACSでの腫瘍側のみ核種取り込みがデキサメサゾン1mg負荷後の血中コルチゾール濃度と独立してSCSの発症・持続・進展を予知する⁵⁾、術後の副腎不全発症が高率との報告がある⁶⁾。

しかしながらその一方で、ACSは被爆、煩雑といった問題の他、判定が検者の主観により異なる可能性が指摘されている。また、これまでACSの定性評価に用いられてきた、核種集積の患側増加と健側 (非腫瘍側) 抑制のいずれがコルチゾール産生能を反映するのかは明らかでない。

本研究では腺腫が強く示唆される片側性副腎偶発腫患者でNP-59集積率を定量し、副腎皮質腺腫からのコルチゾール自律性産生能は患側ではなく、健側の集積率や集積比に反映されることを明らかにした。また腫瘍径もコルチゾール産生能やACS集積パターンの重要な規定因子と考えられるが、腫瘍径と患側集積率にはやはり相関性はなかった。すなわち腫瘍が大きいから患側の核種集積が増強するのではなく、健側副腎での集積が減弱するため、患側の集積が相対的に強くみえると考えべきである。

ACSでの患側集積率低値、集積比高値はSCSの存在を高感度で予知するとは言い難いが、皮質腺腫と考えられる副腎偶発腫の中からコルチ

ゾール自律産生能がより強く、腺腫摘出により治癒する可能性の高い高血圧合併例の一群の抽出に有用な可能性がある。

さらにACSは本研究で対象より除外した原発性、転移性副腎癌の鑑別にも有用で、今後も副腎偶発腫、SCSの診断に不可欠な検査法と考えられる。

E. 結論

片側偶発腫として発見された副腎皮質腺腫でのコルチゾール自律性産生はACSでの核種患側集積率でなく、健側集積率低下、集積比に反映される。

ACSは他の視床下部・下垂体・副腎系の機能評価法にない利点を有し、SCSの診断に際して実施すべき検査である。

F. 謝辞

本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）を用いて実施した。

文献

1. Katabami T, Ishii S, Obi R, Asai S, Tanaka Y. Contralateral adrenal suppression on adrenocortical scintigraphy provides good evidence showing subclinical cortisol overproduction from unilateral adenomas. *Endocr J* 63: 1123-32, 2016
2. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1526-1540, 2008
3. Akehi Y, Kawate H, Murase K, Nagaishi R, Nomiyama T, Nomura M, Takayanagi R, Yanase T. Proposed diagnostic criteria for subclinical Cushing's syndrome associated with

adrenal incidentaloma. *Endocr J* 60: 903-12, 2013

4. Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, Reincke M. Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? *Eur J Endocrinol* 173: M61-M71, 2015
5. Ricciato MP¹, Di Donna V, Perotti G, Pontecorvi A, Bellantone R, Corsello SM The role of adrenal scintigraphy in the diagnosis of subclinical Cushing's syndrome and the prediction of post-surgical hypoadrenalism. *World J Surg.* 38: 1328-35, 2014
6. Fagour C¹, Bardet S, Rohmer V, Arimone Y, Lecomte P, Valli N, Tabarin A Usefulness of adrenal scintigraphy in the follow-up of adrenocortical incidentalomas: a prospective multicenter study. *Eur J Endocrinol* 160: 257-64, 2009

図はいずれも文献1)より引用・改変

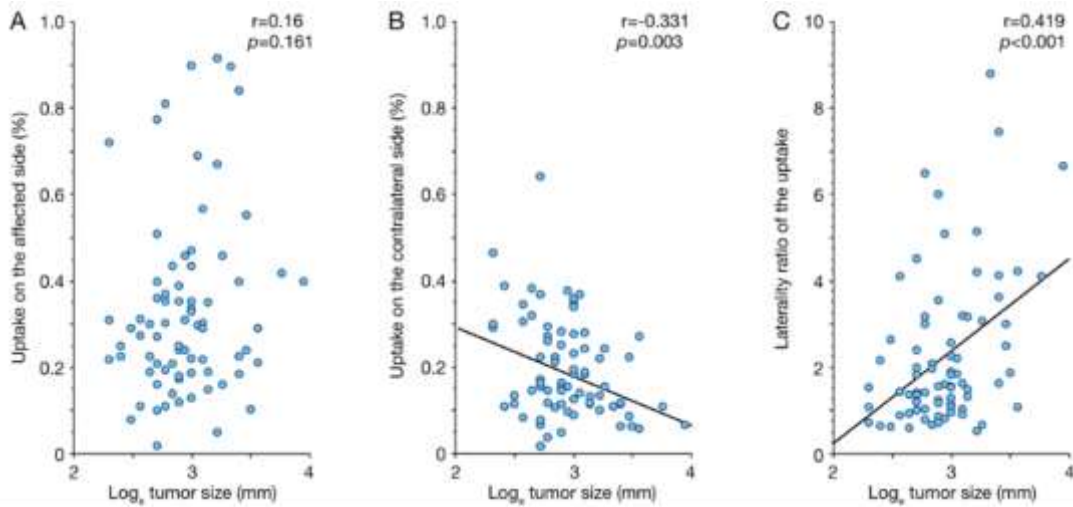


図2

Correlation of tumor size with uptake rates on the affected (A) and contralateral (B) sides and laterality ratio (C) on ACS images

At the time of this analysis, 12 (SCS, n = 7; NFA, n = 5) patients were excluded because tracer uptake on the contralateral side in these patients was zero because of the complete suppression of cortisol production, and, consequently, the laterality ratio of uptake could not be calculated. Because of non-normal distribution of tumor size, natural logarithmic transformation was used in the analysis to satisfy the requirement for normality. ACS, adrenocortical scintigraphy; SCS, subclinical Cushing's syndrome; NFA, non-functioning adenoma.

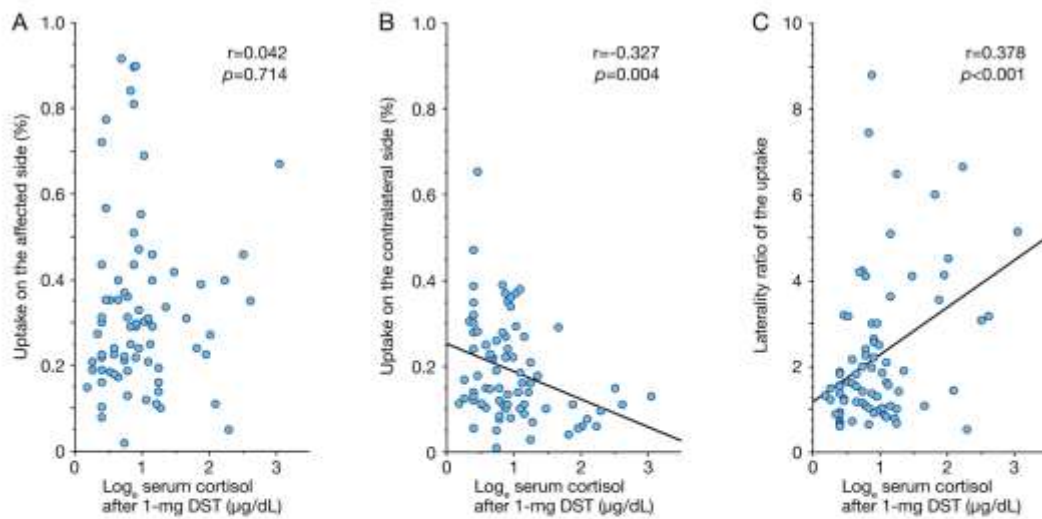


図1

Correlation of serum cortisol levels after 1-mg DST with uptake rates on the affected (A) and contralateral (B) sides and laterality ratio (C) on ACS images

At the time of this analysis, 12 (SCS, n = 7; NFA, n = 5) patients were excluded because tracer uptake on the contralateral side in these patients was zero because of the complete suppression of cortisol production, and, consequently, the laterality ratio of uptake could not be calculated. Because of non-normal distribution of serum cortisol levels after 1-mg DST, natural logarithmic transformation was used in the analysis to satisfy the requirement for normality. ACS, adrenocortical scintigraphy; SCS, subclinical Cushing's syndrome; NFA, non-functioning adenoma; DST, dexamethasone suppression test.