

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

「副腎性サブクリニカルクッシング症候群診断基準に関する多施設共同研究」

研究要旨

1996年に厚生省（当時）班会議により策定された我が国における副腎性プレクリニカルクッシング症候群の診断基準は、高齢化や画像診断の普及に伴う副腎偶発腫の頻度の増加に伴い、国内で広く用いられてきた。その後、海外でサブクリニカルクッシング症候群（SCS）の種々の診断基準が策定されたこと等を踏まえて診断基準の改訂についての議論が広まってきた。本研究では多施設共同で副腎腫瘍530例を集計し診断基準改訂に向けた検討を行っており、昨年は低濃度域血中コルチゾール測定値の測定キット間誤差を標準化した際の診断に与える影響について報告した。今回は1mgデキサメタゾン抑制試験（1mgDST）における負荷後血中コルチゾール濃度（1mgDST-F）のカットオフ値と、また1mgDST-Fとその他の検査項目の関連について検討した。現行基準で非SCS症例を対象に、1mgDST-F（ $\mu\text{g/dL}$ ）が1未満、1～2未満、2以上の3群に分けて検討したところ、1未満群を対照として2以上群では高血圧、耐糖能異常/糖尿病、その両者が合併する割合が増加する傾向が見られ、特に両者の合併については有意に増加した。ROC解析により合併症を検出する1mgDST-Fのカットオフ値を算出したところ感度39%、特異度54%ではあるものの $1.5\mu\text{g/dL}$ と算出された。以上より以前本邦において試案として報告された値や海外の診断基準で採用されている $1.8\mu\text{g/dL}$ は合併症の観点から何らかの臨床的意義を有する副腎腫瘍を判別する1mgDST-F値となりうるものが考えられた。次に1mgDST-Fの値とその他の検査項目（深夜血中コルチゾール、尿中遊離コルチゾール、ACTH基礎値、DHEA-S基礎値）の関連について検討した。その結果、深夜血中コルチゾール（ $\geq 5\mu\text{g/dL}$ ）とACTH基礎値（ $< 10\text{pg/ml}$ ）については1mgDST-Fの値が高くなるにつれて異常を呈する割合が増える傾向が示され、特に1mgDST-F $\geq 5\mu\text{g/dL}$ 群では両検査のいずれかが必ず異常を呈していた。すなわち1mgDST-F $\geq 5\mu\text{g/dL}$ はそれのみでもコルチゾール分泌の自律性の高さが担保されうると考えられた。

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 分子病態解析学

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) 中村学園大学 栄養科学部／九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学

8) 土井内科胃腸科

A. 研究目的

1996年に厚生省（当時）班会議により策定された我が国における副腎性プレクリニカルクッシング症候群の診断基準¹⁾は、高齢化や画像診断の普及に伴う副腎偶発腫の頻度の増加に伴い、国内で広く用いられてきた。その後海外でサブクリニカルクッシング症候群（SCS）の種々の診断基準が策定された²⁾こと等を踏まえて診断基準の改訂についての議論が広まってきた。本研究では多施設共同で副腎腫瘍530例を集計し診断基準改訂に向けた検討を行っており昨年は低濃度域血中コルチゾール測定値の測定キット間誤差を標準化した際の診断に与える影響について報告した³⁾。今回は1mgデキサメタゾン抑制試験（1mgDST）における負荷後血中コルチゾール濃度（1mgDST-F）のカットオフ値と、また1mgDST-Fとその他の検査項目の関連について検討した。

B. 研究方法

対象：本研究のワーキンググループを通じて集積した副腎腫瘍530例を対象とした。施設ごとの例数は弘前大学43例、千葉大学124例、聖マリアンナ医科大学89例、浜松医科大学46例、大阪大学（関連施設含む）15例、九州大学/福岡大学213例であった。男性270例、女性260例、年齢は18～83歳で平均60.1±11.1歳であった。**評価項目：**各症例の検査データをもとに各症例が現行の診断基準¹⁾で副腎性SCSに相当するかを診断した。SCS確診例、非SCS例の他に1mgデキサメタゾン抑制試験（1mgDST）において負荷後コルチゾール（1mgDST-F）値が $\geq 3 \mu\text{g/dL}$ であるがその他の診断項目を満たさない、またはデータがないものをSCS疑い例（不完全）とし、またSCS疑い例の中で、術後にグルココルチコイドの補充が行われているものは特にSCS疑い例（補充）とした。低濃度域血中コルチゾール濃度については、施設間で異なる測定キットが採用されているため較正式³⁾が適

用できるものについては較正後の値で検討した。

また、各症例における合併症について、以下の定義により判定した。高血圧は①収縮期血圧 $\geq 140\text{mmHg}$ かつ/または 拡張期血圧 $\geq 90\text{mmHg}$ か②降圧薬使用のいずれか、脂質異常症（高コレステロール血症）は①Friedewald式により算出したLDL-C $\geq 140\text{mg/dl}$ か②高コレステロール血症治療薬使用のいずれか、糖尿病/耐糖能異常は①75gOGTTにおいてIGT/DM型である または 空腹時血糖 $\geq 110\text{mg/dl}$ または 随時血糖 $\geq 200\text{mg/dl}$ か②血糖降下薬使用のいずれかである。

C. 研究結果

臨床診断：対象症例を上記の基準に従って分類すると、非SCSは350例、SCS疑い（不完全）は23例、SCS疑い（補充）は11例、SCSは144例、顕性クッシング症候群は2例となった。

合併症の有無別の1mgDST-F値の検討：全症例を対象にした検討では、高血圧、糖尿病/耐糖能異常、脂質異常症のいずれにおいても合併症の有無により1mgDST-F値に有意差は認められなかった（表1）。非SCS例のみで検討すると高血圧有り群では無し群に比較して有意に1mgDST-F値が高値であった（ $p=0.003$ 、表2）。

1mgDST-F値の層別に見た合併症の有病率の検討：非SCS例において1mgDST-F値 $1 \mu\text{g/dL}$ 未満、1以上 $2 \mu\text{g/dL}$ 未満、2以上 $3 \mu\text{g/dL}$ 未満の3群に分類し、高血圧、糖尿病/耐糖能異常およびその両者について合併症を有する割合を比較した。その結果各群で年齢に有意差はないものの、 $1 \mu\text{g/dL}$ 未満群を対照とした際2以上 $3 \mu\text{g/dL}$ 未満群において合併症が増加する傾向が示され、特に高血圧と糖尿病/耐糖能異常の両者を合併する割合は有意に増加していた（ $p=0.018$ 、表3）。また同様の層別解析をSCS例またはSCS疑い例において行ったところ、合併症の割合は独立性の検定において有意差を認めな

かった。すなわちSCSまたはSCS疑い例においては1mgDST-F値の高低により合併症の割合は影響されないとの結果であった(表4)。

高血圧と糖尿病/耐糖能異常の有無を識別する1mgDST-F値のカットオフ：高血圧と糖尿病/耐糖能異常の有無を識別する最良の1mg-DST値をROC解析で求めたところ1.5 μ g/dLとの値が算出された(図1)。感度39%、特異度54%であった。

1mgDST-F値とその他の検査値異常との関連：1mgDST-F値と、SCS診断のためのその他の検査値(深夜血中コルチゾール、尿中遊離コルチゾール、ACTH基礎値、DHEA-S基礎値)の関連について検討した。1mgDST-F値によって対象症例を1 μ g/dL未満、1~1.8 μ g/dL未満、1.8~3 μ g/dL未満、3~4 μ g/dL未満、4~5 μ g/dL未満、5 μ g/dL以上の群に分けて、それぞれの群で他の検査項目の異常を呈する割合を検討した。その結果、尿中遊離コルチゾールとDHEA-Sでは関連が明確ではなかったがACTH基礎値<10pg/mlおよび深夜血中コルチゾール \geq 5 μ g/dLの両者においては1mgDST-F値が高くなるほど異常を呈する割合が高くなることが示された(図2)。とりわけ1mgDST-F \geq 5 μ g/dLの群では両検査のいずれかが必ず異常を呈していた。すなわち1mgDST-F \geq 5 μ g/dLはそれのみでもコルチゾール分泌の自律性の高さが担保されうると考えられた。

D. 考察

1996年に厚生省(当時)班会議により策定された我が国における副腎性プレクリニカルクッシング症候群の診断基準¹⁾は高齢化や画像診断の普及に伴い副腎偶発腫と診断される機会が増えていることと相まって、これまで広く用いられてきた。その後欧米を中心にSCSの診断基準が種々制定されてきた²⁾がその診断方法は基準によりかなり異なっている。1mgDSTを一次スクリーニングとして用いることはおおむねどの基準でも一致しているが、1mgDST-Fのカ

ットオフ値は1.8 μ g/dLとするもの、5 μ g/dLとするもの、また1.8と5の両者を採用しその値によって診断に濃淡をつけているものがある。カットオフ値に関しては合併症の有無と関連付けて検討されたものが多く、イタリアのグループは1.8、3、5 μ g/dLの3種のカットオフ値において高血圧、2型糖尿病、椎体骨折の3つの合併症の存在を予測した場合、3 μ g/dlが最も感度、特異度が良好であったと報告している⁴⁾ほか、本邦においても糖尿病/耐糖能異常の有無を判別する1mgDST-Fのカットオフ値として1.8 μ g/dLが提唱されている⁵⁾。今回多施設共同で530例の副腎腫瘍のデータを集積し、SCSによる合併症が増加する1mgDST-Fの値について検討したところ、1mgDST-F値1.0 μ g/dL未満を対照として2.0 μ g/dL以上の群で高血圧、耐糖能異常、およびその両者の合併する割合が増加傾向を呈し、うち両者の合併については有意に増加した。ROC解析によるカットオフ値の検討では感度39%、特異度54%と必ずしも良好ではないものの1.5 μ g/dLとの値が算出され、1mgDST-F値1.5~2 μ g/dL程度辺りから合併症が増えてくることが見出された。以上より諸外国で採用され、本邦の試案でも提唱された1.8 μ g/dLとのカットオフ値は何らかの臨床的意義を有する非健常の副腎腫瘍を判別するカットオフ値として妥当と考えられた。一方、すでに1mgDST-F \geq 3 μ g/dLの症例すなわち今回の検討でSCSないしSCS疑いとして診断されている症例においては1mgDST-Fの値によって合併症の頻度に差は見られなかった。コルチゾール分泌の自律性が高い症例では合併症の発症はある程度プラトーに達している可能性が考えられ、そのため全症例での検討では合併症の有無により1mgDST-F値に差が見いだせなかった可能性がある。

また、1mgDST-F値とその他の検査所見との関連を検討したところ、ACTH基礎値<10pg/mlおよび深夜血中コルチゾール \geq 5 μ g/dLの

両者においては1mgDST-F値が高くなるほど異常を呈する割合が高くなり、とりわけ1mgDST-F $\geq 5 \mu$ g/dLの群では両検査のいずれかが必ず異常を呈していた。すなわち1mgDST-F $\geq 5 \mu$ g/dLはそれのみでもコルチゾール分泌の自律性の高さが担保されうると考えられる。1mgDST-F $\geq 5 \mu$ g/dLは諸外国ではSCS一次スクリーニングの値として用いられる場合もあるが、SCSの中でもとりわけコルチゾール分泌自律性の高い群として位置づけるために用いられる場合もあり、今回の検討では後者の立場に近い結果と考えられる。

E. 結論

副腎腫瘍における1mgDST-F値が1.5~2 μ g/dLの辺りから高血圧、糖尿病/耐糖能異常が増加してくるため、諸外国の基準で採用され、また本邦の試案で提唱された1.8 μ g/dLのカットオフ値は臨床的意義を有する非健常の副腎腫瘍を判別するカットオフ値として妥当である。また1mgDST-F $\geq 5 \mu$ g/dLはそれのみでもコルチゾール分泌の自律性の高さを担保する。

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. 名和田 新、他. 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. p223-226、1996
2. Shen J. et al. Nonconformity in the clinical practice guidelines for subclinical Cushing's syndrome: which guidelines are trustworthy? Eur J Endocrinol 171: 421-431, 2014
3. 田邊真紀人、他. 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. 厚生労働省科学研究費補助金 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 平成27年度 総括・分担研究報告書 p92-93, 2016

4. Morelli V, et al. Subclinical hypercortisolism: correlation between biochemical diagnostic criteria and clinical aspects. Clin Endocrinol 73: 161-166, 2010
5. Akehi Y, et al. Proposed diagnostic criteria for subclinical Cushing's syndrome associated with adrenal incidentaloma. Endocr J 60: 903-12, 2013

表1 全症例での検討

合併症		1mgDST F値	p値
高血圧	なし(n=171)	3.23±3.64	0.201
	あり(n=331)	3.72±4.21	
耐糖能異常	なし(n=293)	3.45±3.79	0.477
	あり(n=209)	3.71±4.34	
脂質異常症	なし(n=234)	3.69±4.03	0.501
	あり(n=266)	3.45±4.04	

Unpaired t-test

表2 非SCS例での検討

合併症		1mgDST F値	p値
高血圧	なし(n=121)	1.27±0.76	0.003
	あり(n=214)	1.45±0.83	
耐糖能異常	なし(n=196)	1.38±0.75	0.102
	あり(n=139)	1.40±0.90	
脂質異常症	なし(n=149)	1.51±0.82	0.165
	あり(n=184)	1.39±0.82	

Unpaired t-test

表3 非SCS例における合併症の検討

1mgDST-F ($\mu\text{g}/\text{dL}$)		0-0.99	1-1.99	2-2.99
平均年齢(±SD)		58.1±11.3	60.5±11.1	61.3±11.3
高血圧	なし(n=120)	42(41.2)	53(37.1)	25(28.1)
	あり(n=214)	60(58.8)	90(62.9)	64(71.9)
p 値(vs. 0-0.99 群)			0.514	0.059
耐糖能異常	なし(n=195)	63(61.8)	88(61.5)	44(49.4)
	あり(n=139)	39(38.2)	55(38.5)	45(50.6)
p 値(vs. 0-0.99 群)			0.971	0.087
高血圧と耐糖能異常の両者	なし(n=237)	78(76.5)	105(73.5)	54(60.7)
	あり(n=97)	24(23.5)	38(26.5)	35(39.3)
p 値(vs. 0-0.99 群)			0.589	0.018

χ^2 -test, vs. 0-0.99 群

表4 SCSまたはSCS疑い例における合併症の検討

合併症		1mgDST F 値層別の例数(率)				p 値
		3-4.99	5-6.99	7-10.99	11-	
平均年齢(±SD)		61.1±8.9	60.7±10.0	61.5±9.2	56.2±12.9	
高血圧	なし(n=51)	14(24.6)	13(33.3)	9(29.0)	15(36.6)	0.605
	あり(n=117)	43(75.4)	26(66.7)	22(71.0)	26(63.4)	
耐糖能異常	なし(n=98)	35(61.4)	20(51.3)	20(64.5)	23(56.1)	0.661
	あり(n=70)	22(38.6)	19(48.7)	11(35.5)	18(43.9)	
高血圧と耐糖能異常の両者	なし(n=113)	39(68.4)	25(64.1)	22(71.0)	27(65.9)	0.931
	あり(n=55)	18(31.6)	14(35.9)	9(29.0)	14(34.1)	

独立性の検討

図1 高血圧と糖尿病/耐糖能異常の有無を識別する1mgDST-F値の検討

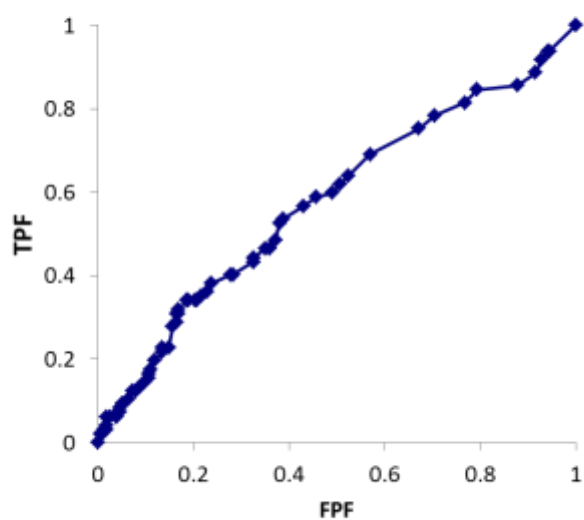


図2 1mgDST-F値の群別にみたACTH基礎値と深夜血中コルチゾールの異常を呈する割合

