

資料 10 潜在性 Cushing 症候群の診断アルゴリズム

日本内分泌学会臨床重要課題

「潜在性クッシング症候群（下垂体性と副腎）の診断基準の作成」

（初代委員長：2007 年須田俊宏、副委員長：2007 年高柳涼一、二代目委員長：2012 年 12 月より柳瀬敏彦）

「副腎性サブクリニカルクッシング症候群 新診断基準」の作成と解説

〈臨床重要課題ワーキンググループ委員〉

福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科	柳瀬 敏彦（委員長）
浜松医科大学内分泌代謝内科	沖 隆
聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院代謝・内分泌内科	方波見卓行
大阪大学大学院医学系研究科内分泌代謝内科学	大月 道夫
弘前大学医学部内分泌代謝内科学	藤山 和則
千葉大学医学研究院分子病態解析学講座	田中 知明
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	河手 久弥
福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科	田邊真紀人
土井内科胃腸科医院 糖尿病・内分泌内科	土井 賢

〔研究協力者〕

福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科	明比 祐子
済生会横浜市東部病院糖尿病・内分泌内科	一城 貴政

（敬称略）

作成 一般社団法人 日本内分泌学会
日本ステロイドホルモン学会
厚生労働科学研究費補助金政策研究事業
「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班

緒 言

副腎性サブクリニカルクッシング症候群 (SCS) は1996年に厚労省副腎研究班 (名和田班) より診断基準が提唱されて以来、我が国の内分泌代謝診療において重要な病態の一つとして広く認識されるに至っている。一方で、時代の変遷とともに診断や取り扱いに関する幾つかの問題点も指摘されるようになり、本学会の臨床重要課題として診断基準等の見直しが検討されることとなった。

そのような経緯の中、「副腎性サブクリニカルクッシング症候群 (SCS) 新診断基準」は、別紙ワーキンググループで構成される委員会における4年間の議論を経て、作成された。原案作成後、厚労省「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班における班会議 (2016.11.25、横浜) 並びに厚労省「間脳下垂体機能障害における診療ガイドライン作成に関する研究」班における班会議 (2016.12.9、京都) にても提示させていただき、その時にいただいた班員の皆様からのご意見やパブリックコメントも反映させた形で、本新診断基準を作成した。また、コルチゾール測定の特長に関する記載に関しては国立研究開発法人産業技術総合研究所の桑 克彦先生に校閲いただいた。

なお、潜在性クッシング症候群 (下垂体性) に関しては、平成17年度に須田俊宏先生を中心に0.5 mg デキサメタゾン抑制試験 (DST) を用いたサブクリニカルクッシング病 (SCD) の診断基準がまとめられ、厚労省間脳下垂体班より提唱された。同診断基準は平成21年度に改訂され、現在も引き続き、同班にて改訂作業が進行中であることを考慮し、本委員会では検討課題としなかった。DSTによる下垂体性SCDと副腎性SCSのスクリーニング基準の統一化に関して、委員会内でも若干の検討を行ったが、SCDの報告が世界的にも十数例しかないこと、0.5 mgDSTと1 mgDSTをともに施行したSCD症例がほとんどないことから、現時点で副腎性の基準を下垂体性に外挿することは困難と判断した。以上のような経過から、今回は、副腎性SCSに限定して診断基準を作成した。

大変、ご多忙の中、本診断基準の作成にご尽力いただいた諸先生方に深謝申し上げますと同時に、本書が皆様の診療の一助となることを祈念したい。

「副腎性サブクリニカルクッシング症候群 (SCS) 新診断基準」

作成委員会・委員長 柳瀬敏彦

【副腎性サブクリニカルクッシング症候群 (subclinical Cushing's syndrome: SCS) 新診断基準】

1. 副腎腫瘍の存在 (副腎偶発腫)
2. 臨床症状: Cushing 症候群の特徴的な身体徴候の欠如 (注 1)
3. 検査所見
 - 1) 血中コルチゾールの基礎値 (早朝時) が正常範囲内 (注 2)
 - 2) コルチゾール分泌の自律性 (注 3、注 4、注 5)
 - 3) ACTH 分泌の抑制 (注 6)
 - 4) 日内リズムの消失 (注 7)
 - 5) 副腎シンチグラフィでの健側の抑制と患側の集積 (注 8)
 - 6) 血中 DHEA-S 値の低値 (注 9)
 - 7) 副腎腫瘍摘出後、一過性の副腎不全症状があった場合、あるいは付着皮質組織の萎縮を認めた場合 (注 10)

診断

1、2、および 3-1) は必須で、さらに下記 (1) (2) (3) の何れかの基準を満たす場合を確定診断とする。

- (1) 3-2) の 1 mgDST 後の血中コルチゾール値が 5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の場合
- (2) 3-2) の 1 mgDST 後の血中コルチゾール値が 3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上で、かつ 3 の 3)-6) の 1 つ以上を認めた場合、もしくは 7) を認めた場合
- (3) 3-2) の 1 mgDST 後の血中コルチゾール値が 1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上で、かつ 3 の 3) 4) を認めた場合、もしくは 7) を認めた場合

注 1: 身体徴候としての高血圧、全身性肥満や病態としての耐糖能異常、骨密度低下、脂質異常症は Cushing 症候群に特徴的所見とは見なさない。

注 2: 安静、絶食の条件下で早朝に 2 回以上の測定が望ましく、常に高値の例は本症と見なさない。正常値については、各測定キットの設定に従う。

注 3: overnight 1 mg デキサメタゾン抑制試験 (DST) を施行する。スクリーニング検査を含め、1 mgDST 後の血中コルチゾール値 1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以上の場合、非健常と考えられ、何らかの臨床的意義を有する機能的副腎腫瘍あるいは非機能的副腎腫瘍の可能性を考慮する。

注 4: 確定診断のための高用量 (4-8 mg) DST は必ずしも必要としないが、病型診断のために必要な場合には行う。

注 5: 低濃度域の血中コルチゾール値は 10% 前後の測定のばらつき (3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 前後の血中コルチゾール値は、0.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 程度のばらつき) が生じ得ることを考慮し、陽性所見の項目数も勘案して、総合的に診断を行う。

注 6: 早朝の血中 ACTH 基礎値が 10 pg/ml 未満 (2 回以上の測定が望ましい) あるいは ACTH 分泌刺激試験の低反応 (基礎値の 1.5 倍未満)。なお、ACTH 分泌不全症でも生物活性の低い大分子型 ACTH が分泌されている場合には、測定キットによって必ずしも血中 ACTH が低値とならない場合があり、注

意を要する。

注7：21-24時の血中コルチゾール5 µg/dl以上。

注8：健側の集積抑制がコルチゾール産生能と関連するため、定量的評価が望ましい。

注9：年齢および性別を考慮した基準値以下の場合、低値と判断する。

注10：手術施行に際しては、非機能性腫瘍である可能性を含めて十分な説明と同意を必要とする。

[副腎性 SCS 新取り扱いめやす]

本症と診断され、診断(1)の場合(1 mgDST後の血中コルチゾール値が5 µg/dl以上)、治療抵抗性の合併症(高血圧、全身性肥満、耐糖能異常、骨密度低下、脂質異常症等)を有する例は副腎腫瘍の摘出を考慮する。その他の場合も、陽性項目数や合併症の有無を参考に手術もしくは慎重なる経過観察を行う。

付帯事項

- 1) 腫瘍径が3 cm以上の場合や3 cm未満でも増大傾向のあるものは、画像所見も参考に副腎癌の可能性が否定できない場合には副腎摘出術を行う。
- 2) SCSの副腎腫瘍摘出後、糖質コルチコイド補充を必要とする例があるので注意を要する。

参考資料

【現在の副腎性 SCS 診断基準】

1. 副腎腫瘍の存在 (副腎偶発腫)
2. 臨床症状: Cushing 症候群の特徴的な身体徴候の欠如 (注 1)
3. 検査所見
 - 1) 血中コルチゾールの基礎値 (早朝時) が正常範囲内 (注 2)
 - 2) コルチゾール分泌の自律性 (注 3)
 - 3) ACTH 分泌の抑制 (注 4)
 - 4) 副腎シンチグラフィでの患側の取り込みと健側の抑制
 - 5) 日内リズムの消失
 - 6) 血中 DHEA-S 値の低値 (注 5)
 - 7) 副腎腫瘍摘出後、一過性の副腎不全症状があった場合、あるいは付着皮質組織の萎縮を認めた場合

検査所見の判定: 1)、2) は必須、さらに 3)-6) のうち 1 つ以上の所見、あるいは 7) があるとき陽性と判定する。

1、2、および 3 の検査所見の陽性をもって本症と診断する。

注 1: 高血圧、全身性肥満、耐糖能異常は Cushing 症候群に特徴的所見とは見なさない。

注 2: 2 回以上の測定が望ましく、常に高値の例は本症と見なさない。

注 3: overnight デキサメタゾン抑制試験の場合: スクリーニングに 1 mg の抑制試験を行い、血中コルチゾール値 3 µg/dl 以上の場合本疾患の可能性が考えられる。ついで、8 mg の抑制試験を行い、その時の血中コルチゾール値が 1 µg/dl 以上の場合本疾患を考える。

注 4: ACTH 基礎値が正常以下 (<10 pg/ml) あるいは ACTH 分泌刺激試験の低反応

注 5: 年齢および性別を考慮した基準値以下の場合、低値と判断する。

参考資料

【現在の副腎性 SCS の取り扱いめやす】

本症と診断され、検査所見 3 の 1)、2) に加えて 3)-6) の 2 項目以上を見たとし、高血圧、全身性肥満、耐糖能異常のいずれかを有する例は副腎腫瘍の摘出を考慮する。その他の場合も慎重なる経過観察を行う。

付帯事項

- 1) 腫瘍径が 5 cm 以上の場合、5 cm 未満でも増大傾向のあるものは摘出術を行う。
- 2) 稀ではあるが、SCS の副腎腫瘍摘出後、糖質コルチコイド補充を必要とする例があるので注意を要する。

副腎性 SCS 新診断基準の作成に関する解説

【新診断基準の作成に至る背景】

現在のサブクリニカルクッシング症候群 (subclinical Cushing's syndrome: SCS) の診断基準 (参考資料) は 1996 年に厚労省副腎研究班で作成されて以来¹⁾、本症の存在と病態の理解に大きな貢献をしてきた。厚労省の全国疫学調査でも調査期間 1992-1996 年では 290 例の報告²⁾ から、2003-2007 年には 1829 例³⁾ に急増していることから明らかである。本症はクッシング症候群 (Cushing's syndrome: CS) に定型的な臨床徴候を欠くことから副腎偶発腫を契機に精査される機会が多いが、肥満、糖尿病、高血圧などの生活習慣病³⁻⁵⁾ や心血管病⁶⁾ の発症リスクとなっていることや骨量低下^{7,8)} や spinal density index (SDI) で評価した場合の骨質の低下⁹⁾ が見られることが次第に明らかにされてきた。しかしながら、その間、血中コルチゾール測定系の変化 (RIA から EIA) に伴い、overnight 1 mg dexamethasone 抑制試験 (DST) 施行時の低濃度域血中コルチゾールの測定値の再現性の問題¹⁰⁾、米国内分泌学会より提唱された CS のスクリーニング基準 (1 mg DST 後血中コルチゾール (F) 値 1.8 µg/dl 以上)¹¹⁾ との整合性や診断基準のグローバル化への対応に関する議論、8 mg DST の意義や必要性に関する問題¹²⁾ など、種々の問題点が指摘されてきた。現在の診断基準の再検討の機運が高まり、その見直しと新診断基準の作成が日本内分泌学会の臨床重要課題となった。副腎性 SCS の診断基準を検討する現在のワーキンググループ (WG) を 2012 年より正式に立ち上げ、多施設共同研究の結果を基盤に委員会の開催、メール会議等を経て、新診断基準を作成した。なお、現行基準は、1996 年の厚労省研究班から提唱されて以来、実質的に今日まで我が国の SCS 診断基準として受容されてきた経緯があるが、日本内分泌学会の正式承認などの経緯はないため、今回は、改訂ではなく、新診断基準の作成とした。

【欧米における各種 SCS 診断基準の現況】

欧米において、副腎性 SCS の clinical practice guideline (GL) が種々提唱されており、その妥当性を検証した論文¹³⁾ からの表の一部を引用、改変し提示する (表 1)。いずれの GL でも 1 mg DST は副腎性 SCS 診断の 1 次スクリーニングとしての位置づけであり、その F カットオフ値は GL により様々であるが 1.8 µg/dl または 5 µg/dl のいずれかである。2011 年のイタリアの GL は <1.8 で否定的、>5 で SCS 考慮、1.8 と 5 の間は境界域と幅を持たせている。しかしこれとは別にイタリアのあるグループは 1.8、3、5 µg/dl の 3 種類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 µg/dl が最も感度、特異度が良好であったと報告している⁹⁾。Eller-Vainicher C らは、① 1 mg DST の F > 3 µg/dl ② 尿中遊離 F > 70 µg/24h ③ ACTH < 10 pg/ml のうち 2 つ以上を満たすものは、感度 65.2%、特異度 68.8% で手術により代謝改善を期待し得る SCS としている¹⁴⁾。SCS を手術するとその後の椎体骨折のリスクを減少させたとする最近のイタリアからの報告¹⁵⁾ では、1 mg DST の F > 5 µg/dl または ① 1 mg DST の F > 3 µg/dl ② 尿中遊離 F > 70 µg/24h ③ ACTH < 10 pg/ml のうち 2 つ以上を満たすものを SCS と診断している。我が国では、Akehi らにより、1 mg DST 後の血中 F 値を 1.8 µg/dl 以上をカットオフ値とした場合、血中 ACTH 10 pg/ml 未満もしくは CRH 負荷による血中 ACTH の低反応 (1.5 倍未満) 並びに 21-23 時の血中 F 値 5 µg/dl 以上の場合に、SCS と診断する診断基準を提示している。この条件下では耐糖能異常の合併を良好な感度、特異度で検出している¹⁶⁾。

表 1 に示すように、1 次スクリーニング検査として米国内分泌学会 GL¹¹⁾ のみが深夜唾液中 F も推奨している。一方、2 次スクリーニング検査 (尿中遊離 F、深夜血中ないし唾液中 F、高用量 DST) や F

表1 (文献13より引用)
欧米における各種SCS診断基準

検査	NIH(2003)	米国内分泌学会(2008)	米国臨床内分泌学会/ 米国臨床内分泌外科 医会(2009)	フランス内分泌学会(2006)	イタリア臨床内分泌学会(2011)
<一次スクリーニング> 1-mg overnight DST	推奨	推奨	推奨	推奨	推奨
カットオフ値	≥5.0 µg/dl	>1.8 µg/dl	>5.0 µg/dl	>1.8 µg/dl	<1.8 µg/dl 除外 >5.0 µg/dl 考慮 1.8-5.0 µg/dl 中間
深夜唾液コルチゾール カットオフ値	言及なし	推奨 >145 ng/dl	非推奨	非推奨	非推奨
<二次スクリーニング> 24-h 尿中遊離コルチゾール	言及なし	非推奨	非推奨	推奨	推奨
深夜血清コルチゾール	言及なし	非推奨	言及なし	推奨	推奨
深夜唾液コルチゾール	言及なし	非推奨	非推奨	推奨	非推奨
高用量 DST	言及なし	言及なし	言及なし	言及なし	非推奨
<確認試験> 低用量 2-day DST	言及なし	非推奨	推奨	言及なし	非推奨
カットオフ値			非推奨		
<副腎腫瘍からの自律性 コルチゾール分泌確認> ACTH カットオフ値	言及なし	推奨 抑制	推奨 低値 or 抑制	推奨 言及なし	推奨 低値 or 抑制
DHEAS カットオフ値	言及なし	推奨 抑制	推奨 低値	非推奨	非推奨
副腎シンチグラフィ	非推奨	言及なし	言及なし	推奨	非推奨

DST, dexamethasone suppression test; 非推奨はnot recommendedの訳: 積極的推奨検査ではないが、必ずしも必要性なしの意味ではないことに注意。
Shen J et al. Eur J Endocrinol 171:421-431, 2014 より抜粋、改変。

分泌の自律性の程度を推測する検査 (ACTH、DHEA-S、副腎シンチ) については GL ごとに採用している項目は様々である。

【WG による多施設共同研究の結果の要約】

(1) 対象

WG の弘前大、千葉大、聖マリアンナ医大、浜松医大、大阪大、九州大、福岡大の各施設の臨床研究審査委員会/倫理委員会の承認下に後ろ向きの断面研究を行った。提供症例から副腎腫瘍なしの症例を除外した。原発性アルドステロン症、褐色細胞腫は各施設において否定されている。総合的見地から SCS と診断した症例も含まれていたが、本研究では現行基準を厳密に適応してデータを見直し、最終的に 530 例を解析対象とした。男性 270 例、女性 260 例、平均年齢 60.1±11.1 歳であった。施設ごとの内訳は弘前大 43 例、千葉大 124 例、聖マリアンナ医大 89 例、浜松医大 46 例、大阪大 15 例、九州大/福岡大 213 例であった。

(2) 低濃度域血中コルチゾール濃度の標準化による SCS 診断への影響に関する検討

多施設共同研究にあたり ACTH および F の血中濃度測定に採用しているキットは施設間により異なっていた。コルチゾール測定法については ECRIA 法 (ロシュ・ダイアグノスティックス、旧エクルーシス) 294 例、CLEIA 法 (ベックマン・コールター) 112 例、CLEIA 法 (シーメンス) 124 例であった。国立研究開発法人産業技術総合研究所の桑らは認証血清標準物質 (NMIJ CRM 6401) を用いて幾つかのコルチゾール測定キットに関して、標準化のための校正式を算出している¹⁷⁾。キット測定値が 2~11 µg/dl

の範囲内で X = キット測定値、 Y = 校正値とすると、ロシユ社 $Y = -1.341 + 1.301X$ 、シーメンス社 $Y = 0.604 + 0.795X$ の校正式となる。これらの校正式を用いて 1 mg DST および夜間の血中 F 値の校正値を算出し、診断がどのように変わるか検討した。その結果、両キットを用いて測定された SCS 確診例 92 例中 11 例が非 SCS となり、非 SCS 189 例は校正後もいずれも非 SCS であった。校正前後の診断一致率は 96.1% と実際の診断が大幅に変わることはないと考えられた (1 mg DST 後の血中 F 値 $\geq 3 \mu\text{g/dl}$ の場合: 図 1, 表 2; 1 mg DST 後の血中 F 値 $\geq 1.8 \mu\text{g/dl}$ の場合: 図 2, 表 3)¹⁶⁾。一方、現状での血中 F 値の測定のばらつきは CV 10% 程度と認識して結果を解釈する必要がある (表 4)¹⁷⁾。

校正により診断がどう変わるか

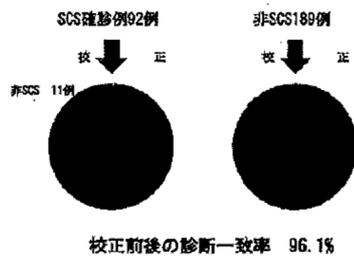


図 1 (文献 18 より引用)

表 2 (文献 18 より引用)

校正により SCS → 非 SCS となった症例

DST-F 校正前	DST-F 校正後	実測 F 校正前	実測 F 校正後	測定キット
3.0	2.56	3.0	2.56	ロシユ
3.1	2.69	7.8	8.11	ロシユ
3.2	2.78	4.2	4.07	ロシユ
3.3	2.85	6.3	6.90	ロシユ
3.2	2.82	5.6	5.60	ロシユ
3.0	2.56	5.5	5.94	ロシユ
3.1	2.69	4.3	4.16	ロシユ
3.1	2.69	5.2	5.42	ロシユ
3.2	2.82	5.5	5.94	ロシユ
3.3	2.85	6.1	5.29	ロシユ
3.0	2.56			シーメンス

校正により診断がどう変わるか

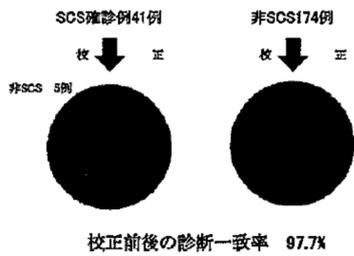


図 2 (文献 18 より引用)

表 3 (文献 18 より引用)

校正により SCS → 非 SCS となった症例

DST-F 校正前	DST-F 校正後	実測 F 校正前	実測 F 校正後	測定キット
2.0	1.28	7.2	8.00	ロシユ
2.2	1.52	6.0	6.60	ロシユ
2.4	1.76	6.0	6.48	ロシユ
2.0	1.28	6.1	6.60	ロシユ
2.3	1.65	6.8	7.51	ロシユ

表 4 (文献 17 より引用)

日常検査法での測定値の収束幅の推定
(測定範囲: 2-10 $\mu\text{g/dL}$)

測定値 ($\mu\text{g/dL}$)	SD ($\mu\text{g/dL}$)	CV(%)
2.0 付近	0.2	10
3.0 付近	0.3	10
5.0 付近	0.4	8.0
8.0 付近	0.6	7.5
10.0 付近	0.7	7.0

血清標準物質をキットによる日常検査法の校正に用いることで、最終的に得られる低濃度域の互換性の程度

最近、本邦において血中コルチゾール測定にもっとも広く用いられている Roche 社製コルチゾール測定試薬がエクルーシス試薬コルチゾールからエクルーシス試薬コルチゾール II へ変更になった。沖らが 200 名の血清検体を用いた検討では、エクルーシス試薬コルチゾール II (y 軸) とエクルーシス試薬コルチゾール (x 軸) の相関性を比較したところ、 $y=0.7912x+0.3201$, $r=0.9913$ と高い相関性を示した。血中 3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下の低濃度では、 $y=0.9011x-0.0001$, $r=0.937$ であった。新測定法で従来法に比して 10~20% 程度低値となったが、LC-MS/MS による測定値とはほぼ一致した。新キットの F 測定値は、旧キットの値の校正値に近く、メーカー (製造販売業者) レベルでの校正の妥当性が確認されたことになる。現実的な意味では、本新キットにおける F 測定値については、ユーザー (検査室など) での認証血清標準物質 (NMIJ CRM 6401) を用いた再度の校正は不要と考えられる¹⁹⁾。

なお、キットにあつては、ロット更新時も含めて国際的に認められた認証血清標準物質 (NMIJ CRM 6401) による精確さの確認が、メーカー (製造販売業者) レベルで行われていることの情報提示 (例えば「本キットは、認証血清標準物質 (NMIJ CRM 6401) による精確さが確認済みである」など) が必要である。また、このような情報提示が無いキットは、測定値の精確さが不明なので日常診療には用いない。

(3) 多施設共同研究における副腎腫瘍の合併症に関する検討

530 例中、非 SCS 363 例、顕性 CS 2 例、SCS 確診例 133 例、SCS 疑い例 32 例であった。疑い例は、1 mg DST の F ≥ 3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ を満たすが現行基準におけるその他の所見が揃っていないものである。日本の学会基準に準拠し、高血圧、耐糖能異常、高コレステロール血症の各合併症を定義し、これらの合併症の有無別による 1 mg DST 値の比較を行った。その結果、症例全体で見つかった場合、各合併症の有無により 1 mg DST の血中 F 値の平均値に有意な差を認めなかった。一方、症例全体について、1 mg DST の F 値と各合併症および BMI 値との単相関を見ると、高血圧とは弱いながらも有意の正相関を示した (相関係数 0.09, $p=0.036$)。そこで、非 SCS 群のみに限定して検討したところ、高血圧あり群のほうが 1 mg DST の F 値が高血圧なし群に比べて有意に高値を認めた (1.50 ± 0.81 vs. 1.30 ± 0.76 , $p=0.025$)。耐糖能異常と脂質異常に関しては有意な差を認めなかった。同様に非 SCS 群のみで 1 mg DST の F 値と各合併症および BMI 値との単相関の検討でも高血圧とのみ正の相関 (相関係数 0.12, $p=0.026$) を示した。

非 SCS 群において、1 mg DST の F 値を 1.0 刻みで層別化したところ、0~0.99 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 群をコントロールとした場合、高血圧および耐糖能異常は 2-2.99 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 群において高頻度傾向を、高血圧と耐糖能異常両者の合併は 2-2.99 $\mu\text{g}/\text{dl}$ において有意に高頻度であった (表 5)。副腎偶発腫瘍の合併症発症の閾値が 1 mg DST の F 値 2-3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 付近にある可能性が示唆された。各群の年齢に有意差は見られなかった。

一方、SCS 確診群と SCS 疑い群において 1 mg DST の F 値を層別化 (3-4.99, 5-6.99, 7-10.99, ≥ 11 $\mu\text{g}/\text{dl}$) し、合併症の発症率を比較したが、一様性の検定において有意差は認めなかった。すなわち、SCS ないし SCS 疑いと診断された症例では、1 mg DST の値の高低により合併症の発症は影響されなかった。SCS 確診例に限定した同様の層別解析でも各層に有意差はなかった。

【多施設共同研究の結果も踏まえた SCS 新診断基準の提示に関して】

0.5 mg DST と 1 mg DST のどちらを採用するかに関しては、Katabami らの検討を参考にした。彼らは SCS 症例に対して、dexamethasone (DEX) 血中濃度を高精度の LC-MS/MS を用いて測定したところ DEX 負荷後の血中濃度は個人差が大き一方で、個体内変動が小さく、1 mg 負荷後の血中濃度は 0.5 mg 負荷後の約 2 倍であった。また、負荷後の体格指数 (体重、体表面積、BMI) との間にも相関

表5 (今回の多施設共同研究データ: 非SCS群)

1 mgDST-F (μg/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

性を認めなかった²⁰⁾。以上の所見から ACTH 非抑制による DST 偽陽性のリスクを軽減する意味でも 0.5 mg DST よりも 1 mg DST 施行が妥当と判断した。

なお、4-8 mg DST の施行は、現行基準では確定診断検査として推奨されているが、コルチゾール産生の自律性の弱い SCS において確定診断の意味で行う意義はほとんどないこと、また低濃度域 F 値を指標とするため、1 mg DST では 3 μg/dl 未満に抑制され、8 mg DST では逆に抑制されないような症例群も散見され¹²⁾、かえって診断に混乱をきたす可能性があることから、新診断基準では採用しなかった。各国の GL (表 1) でも高用量 DST は言及なし、もしくは非推奨である。CS の病型診断において必要性があれば施行する方針でよいと考えられる。

診断基準の中核となる 1 mg DST 後の血中 F 値に関して、新診断基準では 1.8 μg/dl、3 μg/dl、5 μg/dl の 3 つの階層化した基準を提示したが、現行基準の 3 μg/dl を残したことから、混乱は少ないと予想される。以下、これらの提示理由を示す。

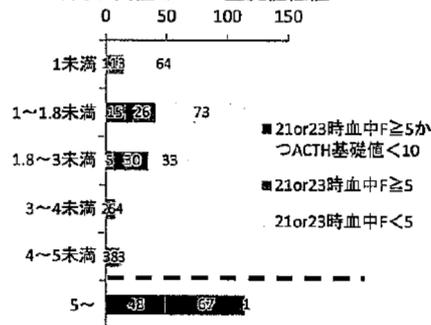
多施設共同研究の結果から 1 mg DST の血中 F 値 1.8 μg/dl 以上は何らかの合併症リスクを高率に内包することが示唆され、非健常と判断するカットオフ値として採用した。多くの海外 GL がこの基準を SCS のスクリーニング基準として採用している (表 1) ことから、国際的な整合性にも配慮した。一方で、新診断基準作成に伴う国内の混乱を避ける意味で、現行の 1 mg DST の血中 F 値 3 μg/dl 以上の診断基準はそのまま残した。イタリアの一部の診断基準がこの基準に極めて近いことも考慮した^{6,14,15)}。また、診断基準として、ほとんどの GL が自律性の強さの観点から、1 mg DST 時の血中 F 値 5 μg/dl を SCS の診断基準として採用¹³⁾ していることも考慮した (表 1)。今回の多施設共同研究では、1 mg DST 後の血中 F 値 5 μg/dl 以上の条件では、ほぼ全例で付帯陽性項目の何れかを全て満たしてしまうことから (図 3)、付帯陽性項目の設定は基本的に不要と判断し、1 mg DST 後の血中 F 値 5 μg/dl を満たせば、これ単独で SCS の診断可能とした。また、この 1 mg DST 後の血中 F 値 5 μg/dl 以上の診断基準の設定は、コルチゾール分泌の自律性の強さの観点から SCS 症例の手術是非を問う後述の取り扱いめやすを提示する上でも重要な意味を持つ。

一方、1 mg DST の血中 F 値のスクリーニングカットオフ値を 1.8 μg/dl 以上とした場合、非機能性副腎腫瘍とは何かという点が問題となる。1 mg DST の血中 F 値 1.8-3 μg/dl の間の症例の多くは非機能性

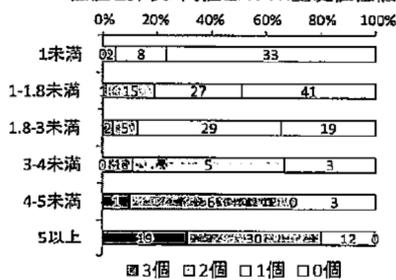
深夜F高値とACTH基礎値低値は
1mg DSTの血中F値との関連性が強い



深夜F高値とACTH基礎値低値



DHEA-S低値と深夜F高値とACTH基礎値低値



DHEA-S低値と尿中F高値

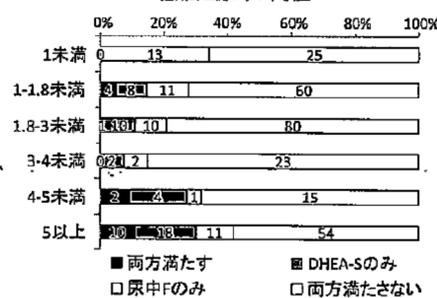


図3 (今回の多施設共同研究データ)

腫瘍であるが、全ての症例ではなく、SCSと判断される自律性を有する腫瘍が含まれていることを上記のAkehiらの報告は示している¹⁶⁾。すなわち、1 mg DST \geq 1.8 mg/dlでスクリーニングを行った上、条件を満たす場合は早朝血中ACTH $<$ 10 pg/ml (ACTH \geq 10 pg/ml以上の場合はCRH負荷でACTH無-低反応)及び21-23時血中F値 \geq 5 μ g/dlの双方を満たす場合、高率に耐糖能異常を検出し(感度85.7%、特異度72.7、正確度77.8%)、現行の診断基準とほぼ同等の診断能を示すことを報告している。今回の多施設共同の結果でも、21-23時F値5 μ g/dl以上とACTH $<$ 10 pg/mlは、血中DHEA-S値低値や尿中遊離コルチゾール \geq 70 μ g/日に較べて1 mg DST後の血中F値との相関性が高く、1 mg DSTにおけるコルチゾール自律分泌能を反映する指標としては、より優位性の高い指標と考えられた(図3)。以上のことから、1 mg DST後の血中F値が1.8 μ g/dl以上、3 μ g/dl未満では、早朝の血中ACTH $<$ 10 pg/ml (ACTH \geq 10 pg/ml以上の場合はCRH負荷でACTH無-低反応)及び21-24時血中F値 \geq 5 μ g/dlの双方を満たす場合をSCSと判定する診断基準とした。

近年のトピックとして、非機能性副腎腫瘍でも腫瘍摘出により非手術例に比して耐糖能力や高血圧の改善が認められる割合が高いと報告されている^{4,21,22,23)}。非機能性腫瘍といえども、僅かに正常を超えるホルモン産生が合併症の発症に関連している可能性が考えられる。本WGの共同研究結果における1 mg DST F値2-3 μ g/dl以上では合併症が増加してくる所見と類似した現象を反映していると考えられる。イタリアからの報告でも副腎偶発腫では、1 mg DST後血中F値50 nmol/l (1.8 μ g/dl相当)以上で合併症(2型糖尿病、脂質異常症、中心性肥満、骨粗鬆症、椎体骨折)が増加してくることが報告されている(図4)²⁴⁾。非機能性副腎腫瘍及びSCS、CSと正常を分別するためのスクリーニング基準として1 mg DSTのF値1.8 μ g/dl以上を採用することの意義はこの点にあると言える。

副腎偶発腫では、1mg DSTの血中F値が上昇すると、合併症が増加

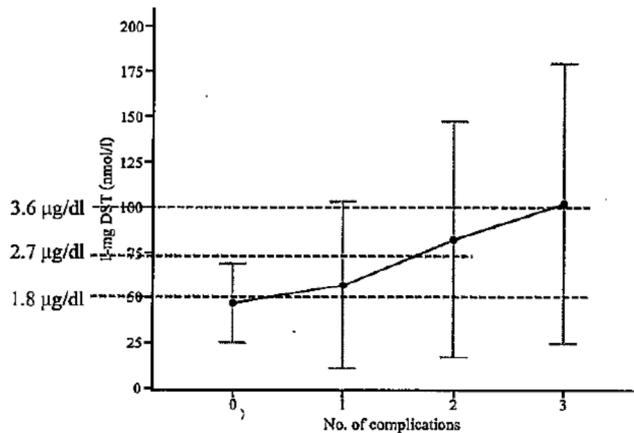


図4 (文献24より引用)

ACTH 測定値については、ACTH 分泌不全症でも生物活性の低い ACTH が分泌されている場合には、測定キットによって必ずしも血中 ACTH が低値とならない場合があり、注意を要する。一例として、ロシュ社製エクルーシスの抗体は ACTH の C 端を特異的に認識するモノクローナル抗体であり、一部の big ACTH は認識されない可能性がある。一方、東ソー社製 E テスト「TOSOH II」では、C 端がポリクローナルの抗体のため、いずれの big ACTH も認識するため、血中 ACTH は高めに出ることがある。測定系の特徴を踏まえた測定結果の解釈が重要である²⁵⁾。

手術後の付帯正常副腎部の萎縮所見に関しては、自律性コルチゾール分泌並びに ACTH 抑制を病理学的に証明する条件として、後方視的に単独で本症と診断する小項目として、従来どおり尊重した。術前画像診断で健常副腎の抑制を確認する検査としては副腎シンチグラフィーがある。WG の Katabami らは、詳細な解析から、腫瘍側の取り込み亢進よりもむしろ、健側の取り込み低下が腫瘍からの 1 mg DST によるコルチゾールの自律性分泌と相関すること、SCS を検知するための laterality ratio は 3.07 であったと報告している²⁶⁾。今後、副腎シンチグラフィーでは左右差の質的判断ではなく定量的判断に伴う健側取り込み低下の評価の普及が望まれる。

唾液 F に関しては、我が国でも SCS の診断における有用性が検討されているが、感度は高くても他の非機能性副腎腫瘍との鑑別に用いるには特異度が低いことが報告されている²⁷⁾。海外では、米国内分泌学会の GL を除いてはどの GL も唾液コルチゾールを採用していない¹³⁾。国内では唾液 F による副腎疾患の診断は保険診療も含めて一般化されておらず、研究医療に止まっている。このような状況から、今回の SCS 新診断基準に取り入れることは見送った。

【SCS 症例の新取り扱いめやすの提示について】

SCS の手術症例の予後調査は複数の施設研究で行われているが、手術により血圧や耐糖能が悪化した成績はなく、少なくとも改善もしくは不変の成績が報告されている (表 6)²⁸⁻³¹⁾。厚生省の全国疫学調査の結果でも、肥満、耐糖能異常、高血圧に関しては、手術により悪化を認めた症例は僅か 4% のみで、改善もしくは不変がほとんどである (図 5)³⁾。以上より仮に非選択的に副腎腫瘍を手術したとしても、問題点は少ないと考えられるが、現実には無症候性の場合、臨床現場での判断に迷う場合が多いと考えられる。そのため、機能的な意味での自律的 F 産生能が高いと考えられる 1 mg DST の血中 F 値

表6 (文献31より引用)
副腎性サブクリニカルクッシング症候群患者の長期予後調査
(施設研究)

	平均 観察 期間	手術群			非手術群				
		症例数	高血圧	糖尿病	脂質異常	症例数	高血圧	糖尿病	脂質異常
			改善/悪化	改善/悪化	改善/悪化		改善/悪化	改善/悪化	改善/悪化
Tsuiki (2008)	手術群 1.2年 非手術群 2.3年	10	83/0 (%)	29/0 (%)	67/0 (%)	12	0/25 (%)	0/17 (%)	0/0 (%)
Toniato (2009)	7.7年	23	67/0 (%)	63/0 (%)	38/0 (%)	22	0/33 (%)	0/25 (%)	0/44 (%)
Chiodini (2010)	1.5年	25	56/0 (%)	48/0 (%)	36/24 (%)	16	0/50 (%)	0/38 (%)	19/50 (%)
Akaza (2011)	手術群 2.3年 非手術群 3.3年	8	63/0 (%)	50/0 (%)	13/0 (%)	8	0/38 (%)	0/0 (%)	0/38 (%)
Kawate (2014)	4.3年	10	71/0 (%)	75/0 (%)	17/0 (%)	12	17/50 (%)	40/40 (%)	44/0 (%)

副腎性サブクリニカルクッシング症候群の手術群と非手術群の長期観察例の比較
(Tsuiki M et al. Endocr J 2008, Toniato A et al. Ann Surg 2009, Chiodini I et al. J Clin Endocrinol Metab 2010, Akaza I et al. Hypertens Res 2011, Kawate H et al. Endocr J 2014から引用)

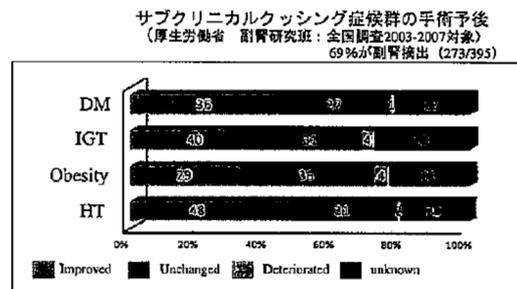


図5 (文献3より引用)

5 µg/dl 以上の場合、治療抵抗性の臨床的問題（高血圧、全身性肥満、耐糖能異常、骨密度低下、脂質異常症等）を合併している場合には、積極的に手術を考慮するめやすとして提示した。その他のケースでは、診断に際しての陽性所見項目の多さや合併症の数を考慮した上で、経過観察もしくは手術の選択めやすとした。

また、副腎腫瘍が副腎癌である可能性に配慮した手術選択の重要性に関して、従来どおり、付帯事項として記載した。その際の腫瘍径に関しては、現行のSCSの取り扱いめやすは5 cmとなっているが、2015年3月に日本泌尿器科学会を中心に取りまとめられた副腎腫瘍取り扱い規約(図6)³²⁾に準じ、腫瘍径3 cm以上で画像所見上、副腎癌の可能性を否定できない場合には手術を考慮する旨、記載した。我が国の副腎癌の集計結果によれば、腫瘍径が3 cm以上の副腎偶発腫瘍の約4%が副腎癌で、腫瘍径がそれ未満の場合は99.7%の確率で副腎癌を否定できるとしており、カットオフ値は3 cmを推奨している³³⁾ことも考慮した。また、副腎偶発腫瘍の長期フォローアップにおいて非機能性から機能性腫瘍に

副腎偶発腫診断のアルゴリズム
 (副腎腫瘍取り扱い規約第3版,
 2015年、図5より引用)

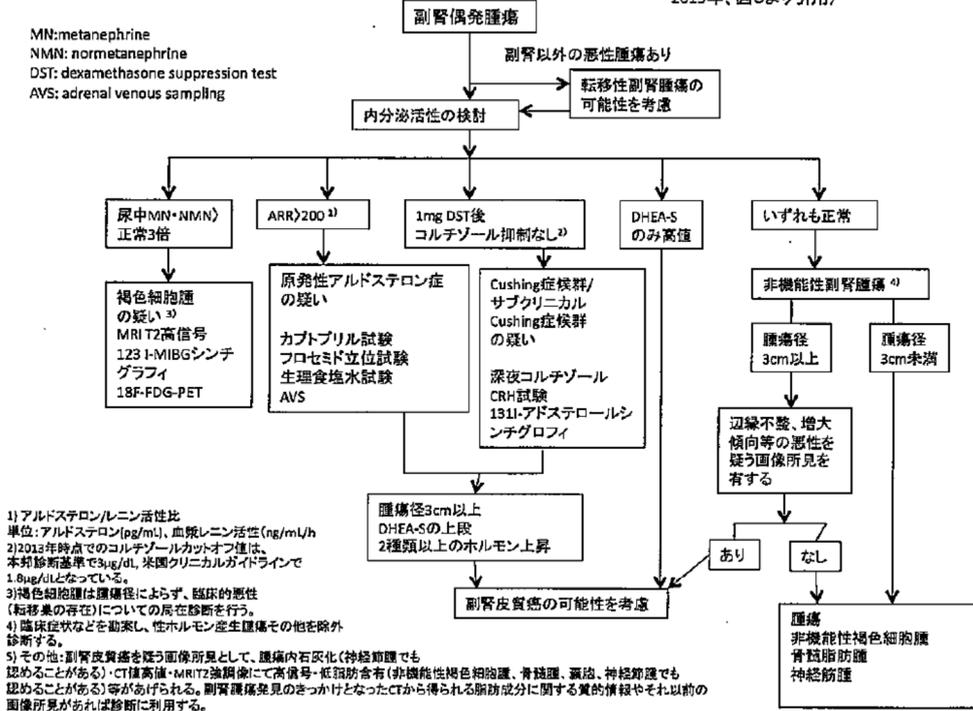


図 6 (文献 32 より引用)

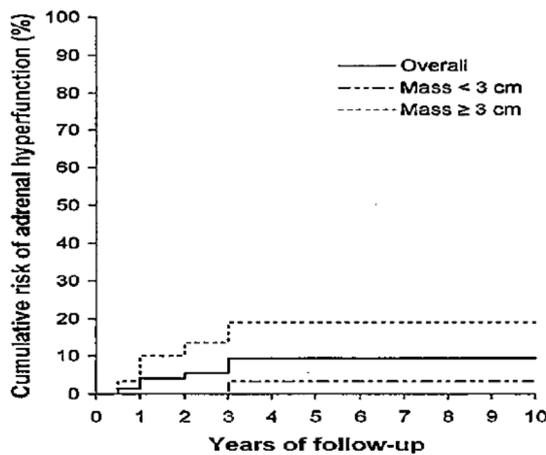


図 7 (文献 34 より引用)

変化していく際に 3 cm 以上の腫瘍では機能性腫瘍に変化しやすいこと (図 7)³⁴⁾ や、SCS の全国疫学調査における SCS の病態予後解析から、腫瘍径 3.5 cm 以上で高血圧合併頻度が有意に高率 (オッズ比 2.28 倍) であった点 (表 7)³⁵⁾ なども考慮した。

表7 副腎性サブクリニカルクッシング症候群における腫瘍最大径と予後との関連
(厚生省研究班の解析から) (文献35より引用)

	最大径	割合*	粗オッズ比
高血圧	<3.5 cm	87/147 (59.2)	1.00
	≥3.5 cm	43/56 (76.8)	2.28 (1.16-4.75)
肥満	<3.5 cm	113/135 (83.7)	1.00
	≥3.5 cm	51/56 (91.1)	1.99 (0.76-6.19)
耐糖能異常	<3.5 cm	105/135 (77.8)	1.00
	≥3.5 cm	41/49 (83.7)	1.46 (0.64-3.66)
糖尿病	<3.5 cm	108/138 (78.3)	1.00
	≥3.5 cm	43/48 (89.6)	2.39 (0.94-7.36)

* 分母は改善、不変、悪化のいずれかの人数で分子は不変或いは悪化の人数

【COI】

SCS 新診断基準の作成にあたり、WG における COI として以下の事項を申告する。コルチゾール測定試薬の研究では、沖 隆が、ロシュ・ダイアグノスティクス株式会社と浜松医科大学として受託研究契約を行い、同社より研究費を得た。それ以外で、申告すべき COI はない。

【謝辞】

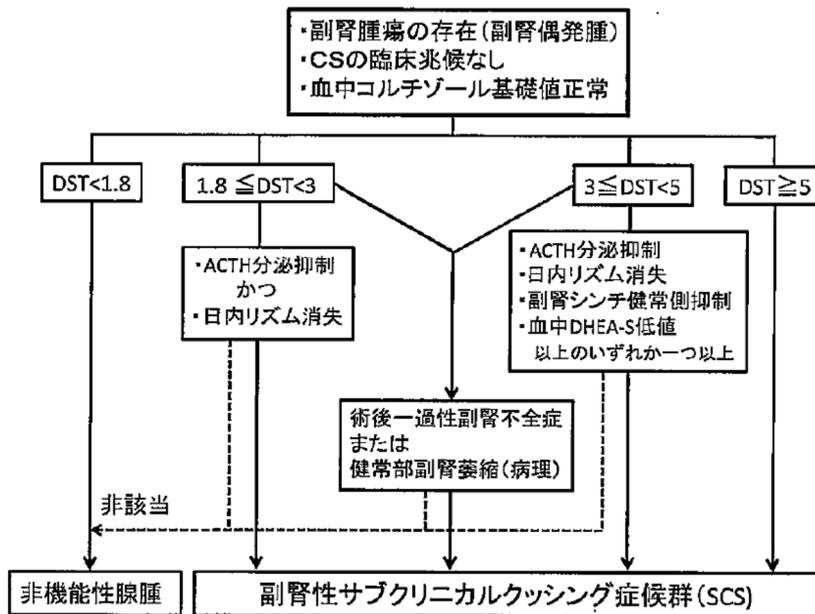
コルチゾール測定キットの標準化に関する知見をご教授いただき、本文をご校閲いただいた国立研究開発法人産業技術総合研究所物質計測標準研究部門の桑 克彦先生に深謝いたします。

【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，pp. 223-226, 1996.
2. 名和田新ら：副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査 厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常症」調査分科会 平成10年度研究報告書，pp. 11-55, 1999.
3. 柳瀬敏彦、藤枝憲二、梶野浩樹ほか：アジソン病、副腎性サブクリニカルクッシング症候群の全国における実態調査 厚生労働省科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）平成22年度研究報告書，pp. 117-124, 2011.
4. Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, Di Martino M, Battista C, Del Viscovo L, Nuzzo V, Lombardi G: Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: Clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 1440-1448, 2000.
5. Tauchmanova L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, Fazio S, Lombardi G: Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4872-4878, 2002.
6. Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Savoca C, Viti R, Coletti F, Guglielmi G, Battista C, Iorio L, Beck-Peccoz P, Ambrosi B, Arosio M, Scillitani A, Chiodini I: Subclinical hypercortisolism: Correlation between biochemical diagnostic criteria and clinical aspects. *Clin Endocrinol(Oxf)* 73: 161-166, 2010.
7. Torlontano M, Chiodini I, Pileri M, Guglielmi G, Cammisà M, Modoni S, Carnevale V, Trischitta V, Scillitani A: Altered bone mass and turnover in female patients with adrenal incidentaloma: The effect of subclinical

- hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 2381–2385, 1999.
8. Chiodini I, Guglielmi G, Battista C, Carnevale V, Torlontano M, Cammisa M, Trischitta V, Scillitani A: A Spinal volumetric bone mineral density and vertebral fractures in female patients with adrenal incidentalomas: The effects of subclinical hypercortisolism and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 2237–2241, 2004.
 9. Chiodini I, Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Viti R, Coletti F, Guglielmi G, Battista C, Carnevale V, Iorio L, Beck-Peccoz P, Arosio M, Ambrosi B, Scillitani A: Bone Mineral Density, Prevalence of Vertebral Fractures, and Bone Quality in Patients with Adrenal Incidentalomas with and without Subclinical Hypercortisolism: An Italian Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 3207–3214, 2009.
 10. Odagiri E, Naruse M, Terasaki K, Yamaguchi N, Jibiki K, Takagi S, Tanabe M, Takano K: The diagnostic standard of preclinical Cushing's syndrome: Evaluation of the dexamethasone suppression test using various cortisol kits. *Endocr J* 51: 295–302, 2004.
 11. Nieman LK, Biller BMK, 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.
 12. Katabami T, Obi R, Shirai N, Naito S, Saito N: Discrepancies in results of low-and high-dose dexamethasone suppression tests for diagnosing preclinical Cushing's syndrome. *Endocr J* 52: 463–469, 2005.
 13. Shen J, Sun MF, Zhou B, Yan JP: Nonconformity in the clinical practice guidelines for subclinical Cushing's syndrome: Which guidelines are trustworthy? *Eur J Endocrinol* 171: 421–431, 2014.
 14. Eller-Vainicher C, Morelli V, Salcuni AS, Battista C, Torlontano M, Coletti F, Iorio L, Cairoli E, Beck-Peccoz P, Arosio M, Ambrosi B, Scillitani A, Chiodini I: Accuracy of several parameters of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in predicting before surgery the metabolic effects of the removal of an adrenal incidentaloma. *Eur J Endocrinol* 163: 925–935, 2010.
 15. Salcuni AS, Morelli V, Vainicher CE, Palmieri S, Cairoli E, Spada A, Scillitani A, Chiodini I: Adrenalectomy reduces the risk of vertebral fractures in patients with unilateral adrenal incidentalomas and subclinical hypercortisolism. *Eur J Endocrinol* 174: 261–269, 2016.
 16. 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. *Endocr J* 60: 903–912, 2013.
 17. 桑 克彦: 低濃度域のコルチゾール測定標準化. *ACTH RELATED PEPTIDES* 26: 44–53, 2016.
 18. 田邊真紀人, 藤山和則, 田中知明, 方波見卓行, 沖 隆, 大月道夫, 河手久弥, 土井賢, 柳瀬敏彦: 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 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 副腎ホルモンに関する調査研究 平成 27 年度総括・分担研究報告書, pp. 92–93, 2016.
 19. 柿沢圭亮, 大川雄太, 大石敏弘, 山下美保, 佐々木茂和, 佐橋徹, 遠山和成, 沖 隆: コルチゾール測定キット「エクルーシス試薬 コルチゾール II」の基礎性能評価の検討. *医学と薬学*, 73: 71–76, 2016.
 20. Sasaki Y, Katabami T, Asai S, Fukuda H, Tanaka Y: In the overnight dexamethasone suppression test, 1.0 mg loading is superior to 0.5 mg loading for diagnosing subclinical adrenal Cushing's syndrome based on plasma dexamethasone levels determined using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Endocr J* 2017 Jun 21. doi: 10.1507/endocrj.EJ17-0083. [Epub ahead of print]
 21. Chiodini I, Morelli V, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Torlontano M, Coletti F, Iorio L, Cuttitta A, Ambrosio A, Vicentini L, Pellegrini F, Copetti M, Beck-Peccoz P, Arosio M, Ambrosi B, Trischitta V, Scillitani A: Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 2736–2745, 2010.
 22. Midorikawa S, Sanada H, Hashimoto S, Suzuki T, Watanabe T: The improvement of insulin resistance in patients

- with adrenal incidentaloma by surgical resection. *Clin Endocrinol(Oxf)* 54: 797–804, 2001.
23. Emral R, Uysal AR, Asik M, Gullu S, Corapcioglu D, Tonyukuk V, Erdogan G : Prevalence of subclinical Cushing's syndrome in 70 patients with adrenal incidentaloma: Clinical, biochemical and surgical outcomes. *Endocr J* 50: 399–408, 2003.
 24. Morelli V, Masserini B, Salcuni AS, Eller-Vainicher C, Savoca C, Viti R, Coletti F, Guglielmi G, Battista C, Iorio L, Beck-Peccoz P, Ambrosi B, Arosio M, Scillitani A, Chiodini I: Subclinical hypercortisolism: Correlation between biochemical diagnostic criteria and clinical aspects. *Clin Endocrinol (Oxf)* 73: 161–166, 2010.
 25. 沖 隆 : 血漿 ACTH 値解釈のピットフォール ACTH RELATED PEPTIDES 22 : 9–10, 2011.
 26. 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: 1123–1132, 2016.
 27. Tateishi Y, Kouyama R, Mihara M, Doi M, Yoshimoto T, Hirata Y: Evaluation of salivary cortisol measurements for the diagnosis of subclinical Cushing's syndrome. *Endocr J* 59: 283–289, 2012.
 28. Tsuiki M, Tanabe A, Takagi S, Naruse M, Takano K: Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocr J* 55: 737–745, 2008.
 29. Tonjato A, Merante-Boschin I, Opocher G, Pelizzo MR, Schiavi F, Ballotta E: Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: A prospective randomized study. *Ann Surg* 249: 388–391, 2009.
 30. Akaza I, Yoshimoto T, Iwashima F, Nakayama C, Doi M, Izumiyama H, Hirata Y: Clinical outcome of subclinical Cushing's syndrome after surgical and conservative treatment. *Hypertens Res* 34: 1111–1115, 2011.
 31. Kawate H, Kohno M, Matsuda Y, Akehi Y, Tanabe M, Horiuchi T, Ohnaka K, Nomura M, Yanase T, Takayanagi R: Long-term study of subclinical Cushing's syndrome shows high prevalence of extra-adrenal malignancy in patients with functioning bilateral adrenal tumors. *Endocr J* 61: 1205–1212, 2014.
 32. 副腎腫瘍取り扱い規約 (第3版: 2015年3月) 日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会・日本内分泌学会・日本内分泌外科学会編 (金原出版), pp. 1–123, 2015.
 33. 一城貴政、上芝 元: 本邦における5年間の継続的副腎偶発腫瘍疫学調査—最終報告—厚生労働省研究補助金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 平成16年度研究報告書, pp. 121–129, 2005.
 34. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M: Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 520–526, 1999.
 35. 三宅吉博、田中景子、西川哲男、成瀬光栄、高柳涼一、笹野公伸、武田仁勇、柴田洋孝、曾根正勝、佐藤文俊、山田正信、上芝 元、方波見卓行、岩崎泰正、田中廣壽、棚橋祐典、鈴木 滋、長谷川奉延、勝又規行、田島敏広、柳瀬敏彦: 全国疫学二次調査 (最終解析) 厚生労働省研究補助金難治性疾患克服研究事業 副腎ホルモンに関する調査研究 平成24年度総括・分担研究報告書, pp. 23–38, 2013.



CS:クッシング症候群 DST:1mg dexamethasone抑制試験、数字は血中コルチゾール値(μg/dl)
 ACTH分泌抑制:血中ACTH <10pg/ml またはCRH負荷に対する低反応(<1.5倍)
 日内リズム消失:21-24時血中コルチゾール ≥ 5 μg/dl

副腎性サブクリニカルクッシング症候群新診断基準
 診断アルゴリズム