

顕性副腎性 Cushing 症候群に関する研究

研究分担者 聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院 代謝・内分泌内科
病院教授 方波見卓行

研究要旨

顕性副腎性 Cushing 症候群 (adrenal overt Cushing syndrome; OCS) の診断基準改定に向け、副腎皮質癌を合併しない OCS 104 例の臨床像、内分泌学的検査所見を検討した。平成 10 年の調査とわれわれの症例を比較すると、一部の症候有病率やホルモン値に変化がみられた。今後、本検討結果を踏まえた診断基準の改訂が必要である。

A. 研究目的

顕性副腎性 Cushing 症候群 (adrenal overt Cushing syndrome; OCS) の診断基準は平成 10 年に本研究班より制定された。その後、平成 27 年に本研究班から改訂案が示されたが、その妥当性の検証、諸外国の診断基準との整合性については検討されていない。そこで最近の OCS 患者の臨床像を調査し、改定案の検証を行った。

B. 研究方法

対象は医療研究開発機構研究費(難治性疾患実用化研究事業)「難治性副腎疾患の診療に直結するエビデンス創出」研究班と国際医療研究開発費「難治性および悪性副腎疾患の疾患コホート形成と診療の質向上に資するエビデンス創出」研究班が共同で構築したデータベースから抽出した、2006 年 1 月～2016 年 12 月の期間に診断された副腎皮質癌非合併 OCS の 104 例。解析項目は各種の臨床パラメーターと内分泌学的検査所見とした。

(倫理面への配慮)

症例登録に参加した全施設が当該機関の倫理委員会による承認を得た後、研究に参加した。

C. 研究結果

OCS は圧倒的に女性に多く(男性/女性=9/95 例)、年齢は 47.3 ± 13.3 歳(平均 \pm 標準誤差)。早朝(N=104)、夜間(N=97)、デキサメタゾン 1mg (N=95)・8mg(N=72) 負荷後の血中コルチゾール(F)は 17.7 ± 5.7 、 17.8 ± 5.5 、 18.8 ± 5.6 、 18.6 ± 5.6 $\mu\text{g/dl}$ 、尿中遊離コルチゾール(UFC、

N=97)は 289.0 ± 332.1 $\mu\text{g/日}$ 。夜間の F、デキサメタゾン 1mg 負荷、8mg 負荷が >5 $\mu\text{g/dL}$ 、UFC が基準上限の 4 倍以上、ACTH 基礎 $<10\text{pg/mL}$ を呈した頻度は各々 100、100、99、24、99% だった。

特異的症候は多い順に満月様顔貌、中心性肥満と野牛肩、皮下出血斑、筋力低下、赤色皮膚線条で、頻度は各々 87、68、36、21、20%、陽性項目数は中央値が 2 (範囲 1-5) であった。非特異的症候は高血圧、耐糖能異常、骨量減少・骨折、赤ら顔、精神症状、痤瘡の順で、頻度は 79、47、45、19、15、14、9% となった (資料 3 参照)。

D. 考察

平成 27 年の改訂案では前基準を踏襲し、症候を特異的、非特異的に区別せず、頻度の高い順に並べている。しかし、最近の診断基準は両者を分け呈示していることや、各症候の異常率の順序は今回と平成 10 年度の集計には一部相違がみられ、変更が必要と考えられた。

内分泌学的検査についても、従来の多いとされていた早朝の血中 $F > 20\mu\text{g/dL}$ を満たす例は 29% にとどまった。また、UFC も従来の判定法(基準上限の 4 倍以上)を満たす例は 24% のみであり、判定基準の緩和が求められる。ただし、今回の検討では UFC 正常例も 2 割存在することから、畜尿不良例の混在が示唆される (資料 3 参照)。

E. 結論

平成 27 年の OCS 診断基準改訂案は優れた診断基準であるが、変更すべき点が散見される。今後、本検討結果を踏まえた改訂が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

方波見卓行. わが国における副腎癌非合併副腎性顕性クッシング症候群の診療実態: ACPA-J研究 第92回
日本内分泌学会学術総会 (2019年5月9日、仙台)

方波見卓行. クッシング症候群、多彩な病型の包括的理解を目指して: 診断の要点とピットフォール 第29回臨床
内分泌代謝 Update (2019年11月29日、高知)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし