

潜在性副腎性 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

潜在性副腎性 Cushing 症候群 (Subclinical adrenal Cushing syndrome; SCS) の診断基準の改定と適切な治療法の確立を目指し、自施設での検討を進めるとともに、7 施設と共同でデータベースを構築した。研究成果を論文化し、関連学会の承認を得て、SCS の診断基準を英文、和文で刊行した。その後、本症候群の手術適応についてのエビデンスを創出するため、別途他の研究班と新たにデータベースを作成し、成果の一端を班会議で発表した。

A. 研究目的

現在、潜在性副腎性 Cushing 症候群 (Subclinical adrenal Cushing syndrome; SCS) の診断、手術適応に関する国際的合意はなく、わが国におけるエビデンスも十分とは言えない。そこで本研究では、診断基準改定に向けた自施設、7 施設共同研究をまず行った。次いで治療法確立に向けたエビデンス創出を目的に他の研究班と共同で別途、データベース作成して、OCS との心血管合併症を比較検討した

B. 研究方法

対象は検討により異なるため添付資料を参照されたい。治療のエビデンスに関する検討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、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」研究班と共同で構築したデータベースに登録症例から、DST 後の $F \geq 5 \mu\text{g/dL}$ を満たす SCS 93 例と顕性 Cushing 症候群 (OCS) 102 例での合併症や臨床像を比較した。

(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

自施設での検討： ホルモン産生能は腫瘍側での

^{131}I -アドステロールシンチグラフィの核種集積率でなく、健側副腎集積率と関連したことから、従来の SCS 診断基準の文言を「 ^{131}I -アドステロールシンチグラフィでの患側での核種集積増加と健側の抑制」から「健側の抑制と患側の増加」に改めた^{1), 3), 4)}。デキサメサゾン血中濃度を LC-MS/MS で測定し、本濃度は種々の体格関連指標と相関性がなく、デキサメサゾン 1mg 負荷での値は 0.5mg 負荷よりも有意に高いことからこれまで通り、1mg 負荷を行うこととした^{2), 3), 4)}。

7 施設での検討^{3), 4)}: 500 例を超える副腎偶発腫患者のデータを基に診断基準案を作成し、諸外国の診断基準との整合性検証、関連学会の承認を得た後に、添付資料に示す新診断基準を刊行した。

他研究班との共同研究: OCS と 1mg デキサメタゾン抑制試験 (DST) 後の血中 F が $\geq 5 \mu\text{g/d}$ の SCS 群には心血管イベント有病率の群間差はなく、この要件を満たす SCS では手術治療が推奨される。

D. 考察

確立した SCS 新診断基準の有用性、妥当性については今後の検証が望まれる。SCS 手術適応の国際的合意はなく、原因として、SCS の診断法が研究により多様であることや従来報告の大多数が SCS と非機能性副腎腺腫の比較であることが挙げられる。本研究は、全例手術適応となる OCS との比較、アウトカムにハードエンドポイントである心血管イベントを設定した点で優れており、前述の要件を満たす SCS では積極的に手術を推奨すべきと考

えられる。今後、群間の臨床背景一致後の解析、非機能性腺腫との比較を行う予定である。

E. 結論

SCS 新診断基準を確立した。コルチゾール産生能が高い SCS では積極的に手術を推奨すべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Endocr J. 63: 1123-32, 2016.
- 2) Endocr J. 64: 833-42, 2017.
- 3) 日本内分泌学会雑誌 93 (Supl.): 1-18, 2017.
- 4) Endocr J. 65: 383-93, 2018.

2. 学会発表

第 27 回臨床内分泌代謝 Update(2017 年 11 月 24 日、神戸)(日本内分泌学会誌 93:197, 2017)
第 92 回日本内分泌学会学術総会(2019 年 5 月 9 日、仙台)(日本内分泌学会誌 95:197, 2019)

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