トピックス

I. 診断の進歩

3. 副腎疾患の取り扱いと問題点

1) 副腎偶発腫とサブクリニカルクッシング症候群

高柳 涼一¹⁾ 河手 久弥¹⁾ 柳瀬 敏彦²⁾

要 旨

副腎偶発腫の多くは非機能性副腎腺腫であるが、20～30% にホルモン産生腫瘍や悪性腫瘍が含まれるので、画像検査と内分泌検査が必要である。わが国の疫学データでは腫瘍径が3 cm以上のものは副腎癌のスクリーニングをすべきとしている。サブクリニカルクッシング症候群(SCS)は2型糖尿病や高血圧、骨粗鬆症の病因ないし増悪因子となる例があるので、手術対象症例の適切な判定が今後必要になると考えられる。

〔日内会誌 101: 941～948, 2012〕

Key words 副腎偶発腫, サブクリニカルクッシング症候群, メタボリックシンドローム, 手術後改善率

はじめに

近年、超音波断層法、CT、MRIなどの腹部の画像診断技術の発達と普及により、予期せずに偶々、副腎部に腫瘍を発見される機会が増えてきており、これらは副腎偶発腫adrenal incidentalomaと呼称されている。副腎偶発腫の約70～80%は良性の非機能性の副腎腺腫であるが、残りに癌やホルモン産生腫瘍が含まれる。また、

ホルモン産生腫瘍の中には典型的なクッシング症候群Cushing's syndromeの徴候を呈するには至らないが、高血圧や耐糖能異常、糖尿病を来す程度の自律性のコルチゾール分泌を示すものがあり、サブクリニカルクッシング症候群sub-clinical Cushing's syndrome(SCS)と呼ばれる。副腎偶発腫は副腎疾患の中で最も多い疾患であり、SCSもかなり高頻度であるが、十分なエビデンスに基づくガイドラインは国内外に存在せず、これらの取り扱いが問題となる。本稿では厚生

¹⁾ 九州大学大学院医学研究院病態制御内科学, ²⁾ 福岡大学内分泌糖尿病内科学

Endocrine Disease: Progress in Diagnosis and Treatment. Topics: I. Progress in Diagnosis; 3. The handling of adrenal disease and problems, 1) Adrenal incidentaloma and subclinical Cushing's syndrome.

Ryoichi Takayanagi¹⁾, Hisaya Kawate¹⁾ and Toshihiko Yanase²⁾ : ¹⁾ Department of Medicine and Bioregulatory Science, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan and ²⁾ Department of Endocrinology and Diabetes Mellitus, School of Medicine, Fukuoka University, Japan.

トピックス

省特定疾患研究（厚生労働省難治性疾患克服事業）として行われてきた全国疫学調査を基に診断と取り扱いの概要を紹介する。

1. 副腎偶発腫

1) 概念, 頻度

臨床現場における腹部の画像診断技術の発達と普及により, 予期せずに偶々, 副腎部に腫瘍を発見される機会が増えてきており, これを副腎偶発腫瘍と呼ぶ。腹部CT検査で偶然に副腎腫瘍が見つかる確率は0.6~4%と報告されている¹⁾。また, 剖検においても2~6%前後に副腎腫瘍が発見される。加齢に伴い副腎腫瘍が発見される確率は高くなることが報告されており, 30歳未満の剖検例では1%に満たないが, 70歳以上では約7%に認められる。

2) 年齢, 病因

わが国では, 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班によって, 平成11年より5年間にわたって, 副腎偶発腫の継続的な疫学調査が行われた²⁾。5年間で報告を受けた3,678例を解析した結果, 男性が51.9%, 女性が48.1%で性差は認めず, 全体の平均年齢は58.0歳であった。平均年齢はホルモン非産生腺腫が60.2歳で, ホルモン産生腺腫（コルチゾール産生腺腫55.4歳, アルドステロン産生腺腫52.5歳, 褐色細胞腫53.8歳）よりも高齢であった。発見の契機としては, 無症状でドックなどの検診で発見される症例が31.6%で最も多く, 次いで腹部症状の精査で発見される症例が16.2%であった。副腎癌でも無症状の症例が20%で最も多かった。腫瘍側は右44.0%, 左48.9%で, 両側性の腫瘍は7.1%であった。病因としては, ホルモン非産生腺腫（非機能性腫瘍）が50.8%と過半数を占め, 以下コルチゾール産生腺腫（SCSを含む）が10.5%, 褐色細胞腫8.5%, アルドステロン産生腺腫が5.1%の順であった（図1）。副腎腺腫が全体の67.3%

に達し, 副腎癌は50例で全体の1.4%を占めていた。

3) 腫瘍径

平均腫瘍径は 3.0 ± 2.2 cmで, 症例数では直径1.1~2.0 cmのものが34.9%で最も多かった。診断時平均腫瘍径は非機能性腺腫（2.3 cm）, コルチゾール産生腺腫（2.8 cm）, アルドステロン産生腺腫（1.9 cm）に比べて, 副腎癌（8.3 cm）, 褐色細胞腫（4.5 cm）, アンドロゲン産生腺腫（4.7 cm）, 骨髄脂肪腫（5.0 cm）, 転移性悪性腫瘍（4.2 cm）, 神経節神経腫（5.2 cm）は大であった。腫瘍径が3 cmを超えるものは, 3 cm未満のものと比べて, 副腎癌が含まれる確率が有意に高かった。特に, 腫瘍径が6 cmを超えると, 副腎癌の可能性は25%であるため, 腫瘍摘出術が勧められている。

4) 診断と取り扱い指針

副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班より提案された診断・治療指針案を図2に示す²⁾。ホルモン過剰の徴候の有無を確認後, コルチゾール, アルドステロン, カテコールアミン, DHEA-Sの自律的分泌の有無をスクリーニングする。ホルモンの過剰分泌がある場合や画像検査で悪性のサインがあれば腫瘍を摘出する。それ以外は経過観察となるが, 初年度は3, 6, 12カ月後に画像検査を行い, 以後は年1回の検査とする。内分泌学的検査は初年度は6, 12カ月後に検査を行い, 以後は年1回検査する。経過観察中に直径1 cm以上の増大がある場合は, 外科的治療を検討する。経過観察中止のためのエビデンスの報告はないが, 腫瘍径3 cm未満で10年間, 増大なくホルモン産生がないことが一つの目安としている。

2. サブクリニカルクッシング症候群

1) 概念, 推計患者数, 性年齢分布

SCSは副腎腫瘍からのコルチゾールの自律性分

図 1. 副腎偶発腫の病因別頻度 (文献 2 より引用, 作図)

泌を認めるが, 満月様顔貌, 中心性肥満などの典型的なCushing徴候を欠く病態である。我が国では 1995 年の厚生省特定疾患調査研究班³⁾において診断基準が提案され, プレクリニカルクッシング症候群preclinical Cushing's syndromeと呼ばれることとなったが, 海外では現在, subclinical Cushing's syndrome (SCS) と呼称されているため, 本邦でも現在はサブクリニカルと呼称されるようになった。図 1 の副腎偶発腫の 10.5% を占めるコルチゾール産生腺腫のほとんどはSCSと考えられるので, 5 年間の累積患者数は約 400 例となる。平成 10 年度の厚生省特定疾患調査研究班⁴⁾における全国調査では一次調査で 163 例が集計され, 男女比 1 : 1.7, 発症(初診時)年齢の平均は 57.5 歳, 最頻値は 68 歳であり, 顕性Cushing症候群(最頻値 49 歳)に比して高齢であった。全国調査時の 2 年間ではSCSの顕性Cushing症候群への移行例はなかった。欧米でも小規模ではあるが(64~225 例), 平均 2~3 年間の追跡期間

(3~120 カ月)中, 顕性への移行を認めていないことから, SCSは顕性Cushing症候群への移行経過, 即ち, preclinicalを表すものではないと考えられている。ただし, 稀に, ACTH非依存性両側結節性過形成など, SCSの状態から顕性へ移行したとの報告もあり, 経過観察は必要である。

2) 診断基準の問題点と改訂案

現在, わが国では 1995 年の厚生省特定疾患調査研究班の診断基準(表 1)³⁾をもとにスクリーニングと診断がなされている。診断基準の骨子は, ①副腎腫瘍の存在(副腎偶発腫), ②Cushing症候群の特徴的な身体徴候の欠如, ③自律的コルチゾール分泌の証明である。典型的なCushing徴候を呈さない程度のコルチゾールの自律性分泌といっても, その程度は様々であり, 副腎腫瘍摘出後に副腎不全症状を示すものから軽度の内分泌学的異常を認める程度のものまで広いスペクトラムを示す。1995 年版診断基準の骨子は少量(1 mg)デキサメタゾン抑制試験でコル

トピックス

図 2. 副腎偶発腫の診断と取り扱い指針案（文献 2 を基に作図）

チゾールの自律性分泌をスクリーニング，大量（8 mg）抑制試験で確認し，さらに，他の内分泌異常 1 つの存在をもって確診とするものであった。その後，17 年が経過し，本診断基準の問題点がクローズアップされてきた。診断基準の原則は変わらないが，デキサメタゾン抑制試験の判定のさいの血中コルチゾール測定法の主流が EIA 法となり，また使用 kit で低値測定に感度差があり，低い血中コルチゾール値の測定誤差が大きいため，1 mg と 8 mg のデキサメタゾン抑制試験の結果が矛盾する例が増えたことなどである。しかしながら，デキサメタゾン投与後に表 1 のコルチゾール値を大きく超えているならば診断に問題はない。欧米を含めた海外では SCS の診断基準は現在も確立したものがないのが現状である。米国内分泌学会では 2008 年に SCS も含め

た Cushing 症候群（下垂体性の Cushing 病を含む）のスクリーニング基準が提案された⁵⁾。この基準では，24 時間尿中遊離コルチゾール値測定，オーバーナイトの 1 mg デキサメタゾン抑制試験（1-mg DST），深夜の唾液中のコルチゾール値測定のいずれかを行うことを提案している。1-mg DST の血中コルチゾール値の cut-off 値は 1.8 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 未満である。Cushing 病が副腎腺腫よりも DST で抑制されやすいので，また，なるべく広く，コルチゾールの自律性分泌をとらえるために，カットオフ値を 1.8 としたと説明されている。ただし，副腎偶発腫瘍による SCS のスクリーニングには 1-mg DST を推奨している。また，最近，深夜のコルチゾール値は SCS と正常で差がないことが報告されており，SCS のスクリーニングには 1-mg DST が最適と推察される。著者らは 2003

表 1. 副腎性サブクリニカルクッシング症候群の診断基準 1995 年版（文献 3 より引用）

1. 副腎腫瘍の存在（副腎偶発腫）
 2. 臨床症状：クッシング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ーでの患側の取り込みと健側の抑制
 - 5) 血中コルチゾール分泌日内リズムの消失
 - 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する。
- 注 1：高血圧、全身性肥満、耐糖能異常はクッシング症候群に特徴的な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 $3 \mu\text{g/dl}$ 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、そのときの血中コルチゾール値が $1 \mu\text{g/dl}$ 以上の場合、本疾患を考える。
- 注 4：ACTH基礎値が正常以下 ($< 10 \text{ pg/ml}$) あるいは ACTH 分泌反応の低反応。
- 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。

年より経験したadrenal incidentalom 103 例のうち 1995 年版診断基準で 20 例をSCSと診断し、これらの臨床データを、1-mg DSTのカットオフ値で検討した。コルチゾールの自律的分泌を示唆する早朝血中ACTHの低値 (10 pg/ml 未満) と 21～23 時血中コルチゾール値の上昇 ($5 \mu\text{g/dl}$ 以上) の 2 つを指標として、1-mg DSTの値で層別解析すると、この 2 つの指標共が陽性の症例を必ず含むことができるのは $1.8 \mu\text{g/dl}$ 以上であった。 $1.8 \mu\text{g/dl}$ 未満では 2 つの指標とも陰性ないし片方のみが陽性であった。さらに、CRH負荷試験を追加すると、明らかなSCSながら、早朝血中ACTHの低値を満たさない例も含めることができた。以上を基にした基準案を図 3 に示す。1-mg DSTで血中コルチゾール値 $1.8 \mu\text{g/dl}$ 以上(米国基準に一致) を最初のスクリーニングとし、早朝ACTH基礎値、CRH負荷試験、21～23 時血中コルチゾール値のうち 2 つ以上を示すものをSCSと診断する。8-mg DSTは基準からは除外する。また、感度の低い、血中DHEA-S低値、副腎シンチグラフィーも参考として基準からは除外

する。我が国では 1995 年版がこれまで使用されてきたが、現在、診断基準の見直し、厚生労働省副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班と日本内分泌学会の診断基準委員会とで合同で行われている。

3) 臨床的意義：メタボリックシンドロームや骨粗鬆症の原因となる

SCSの臨床症状は、わが国の調査で肥満、高血圧、耐糖能異常、糖尿病の合併が 27～60% 認められたが⁴⁾、海外でも 36～92% の合併が報告されている。このように、SCSの症候はメタボリックシンドロームであることが理解できる。SCS集団のメタボリックシンドロームの合併頻度は非機能性副腎腫瘍あるいは正常集団と比較して有意に高く、また、心血管病リスクやメタボリックシンドロームの原因であるインスリン抵抗性を有する。コントロール不良の糖尿病患者の 2.0～3.3% にSCSやCushingが見つかったとの報告がある。また、HbA1cが 8.0 以上の肥満型 2 型糖尿病患者 200 名をスクリーニングしたところ、4 名 (2%) がSCSと確診され、さらに 7 名 (3.5%) が

トピックス

図 3. 副腎性サブクリナルクッシング症候群の診断基準改訂試案

103 例の副腎腫瘍のデータを基に著者ら策定。F: cortisol, CRH: corticotropic releasing hormone.
改訂診断基準の試案の 1. 副腎腫瘍の存在, 2. 臨床症状の項は 1995 年版と同じ（表 1）。1995 年版
の 8-mg DSTは除外, 血中DHEA-S低値, 副腎シンチグラフィーは参考として基準からは除外。

擬陽性だったとの報告があり、2 型糖尿病においてもシステミックなスクリーニングが必要との意見がある一方、201 名の 2 型糖尿病外来患者をスクリーニングしたところ SCS は 0 名であったのでスクリーニングの意義はないとの報告がある。いずれにしても、SCS の表現形の一つがメタボリックシンドロームであることは注意すべきである。また、SCS では腰椎、大腿骨頸部の骨密度が低く骨折率が高いとの報告や、SCS 27 例と非機能性副腎腫瘍 76 例を 2 年間追跡調査した結果、脊椎骨折と脊椎変形の進行が有意に高かったと

の報告があり、SCS は骨粗鬆症の原因ないし増悪因子であることも理解すべきである。

4) 腫瘍摘出後の改善率と摘出基準の考え方 (1) 術後改善率

SCS をメタボリックシンドロームの 1 病因と考えた場合、腫瘍摘出による治癒・改善率が重要となるが、現在まで、海外を含めて、大規模な追跡調査研究はなされておらず、手術例と非手術例を比較できたものは少数例の報告のみである。表 2 に自験 22 例（手術 10 例、非手術 12 例）の平均 4.3 年間の追跡後の成績を示す⁶⁾。手

表 2. 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（自験例）

	手術群 (n=10)				非手術群 (n=12)			
	症例数	改善	不変	悪化	症例数	改善	不変	悪化
高血圧 (－)	3	—	3 (100%)	0	6	—	4 (67%)	2 (33%)
高血圧 (+)	7	5 (71%)	2 (29%)	0	6	1 (17%)	2 (33%)	3 (50%)
糖代謝異常 (－)	6	—	6 (100%)	0	7	—	5 (71%)	2 (29%)
糖代謝異常 (+)	4	3 (75%)	1 (25%)	0	5	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)
脂質異常症 (－)	4	—	4 (100%)	0	3	—	1 (33%)	2 (67%)
脂質異常症 (+)	6	1 (17%)	5 (83%)	0	9	4 (44%)	5 (56%)	0

全症例の高血圧、糖代謝異常、脂質異常症の合併率はそれぞれ 58%、46%、62%であった。手術後の観察期間は 1 年 9 カ月から 9 年 2 カ月（平均 4.3 年）であった。非手術群では入院時認めなかった高血圧、糖代謝異常が経過中に発症した症例が存在した。

表 3. 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
（文献 7～10 より引用）

	平均観察期間	手術群			非手術群		
		症例数	高血圧 改善/悪化 (%)	糖尿病 改善/悪化 (%)	症例数	高血圧 改善/悪化 (%)	糖尿病 改善/悪化 (%)
Tsuiki (2008)	手術群：1.2 年 非手術群：2.3 年	10	83/0	29/0	12	0/25	0/17
Toniato (2009)	7.7 年	23	67/0	63/0	22	0/33	0/25
Chiodini (2010)	1.5 年	25	56/0	48/0	16	0/50	0/38
Akaza (2011)	手術群：2.3 年 非手術群：3.3 年	8	63/0	50/0	8	0/38	0/0
自験例	4.3 年	10	71/0	75/0	12	17/50	40/40

術群では高血圧で 71%，糖代謝異常で 75% の改善が認められ、悪化した例はなかった。一方、非手術群では、高血圧で 50%，糖代謝異常で 40% に悪化が見られた。表 3 に自験例と他の施設から報告された成績を示す⁷⁻¹⁰⁾。手術群では自験例を含めて、高血圧が 56～83%（平均 68%），糖尿病が 29～75%（平均 53%）の改善を示し、悪化例は 0 であるのに対し、非手術群では、高血圧、糖尿病の改善は他の施設では認められず、高血圧で 25～50%，糖尿病で 17～40% の悪化が認められた。また、非手術例では長期観察例で入院時には高血圧、糖代謝異常を有していなくて

も、経過中に発症する症例を認めた（表 2）。

以上から、限られた少数例の検討ではあるが、明らかな SCS で高血圧、糖尿病を呈するものは腫瘍摘出による治癒ないし改善の可能性が高いと言える。

（2）摘出基準

SCS の治療法については外科的治療が良いのか、併存疾患の内科的治療が良いのか海外も含めて、結論が出ていない。わが国では SCS の診断基準策定当時に、高血圧、糖尿病を有し、診断基準のコルチゾールの自律性を検定する諸検査が 2 項目以上陽性である症例を腫瘍摘出の基準

トピックス

とした取扱案を提案した³⁾。この案の根拠は諸検査が2項目以上陽性の症例では術後改善率が50%以上だったからである。つまり、この条件を満たす例はSCSの中でもコルチゾールの自律性過剰分泌が比較的高いため腫瘍摘出によりメタボリックシンドロームの改善の可能性がかなり高い、ということである。現状は本症と診断され、高血圧、耐糖能異常、糖尿病、骨粗鬆症のいずれかを有する例は個々にコルチゾールの自律性過剰分泌の程度を考慮して手術適応を判断していくことになる。

おわりに

副腎偶発腫とその中のSCSについて疫学データを基に問題点と取り扱いについて概説した。副腎偶発腫の20~30%にホルモン産生腫瘍や悪性腫瘍が含まれることが確定しているので、検査が必要である。近年、心血管病イベントの原因としてのメタボリックシンドロームの概念が確立したこと、内分泌性高血圧と同様に、SCSが治癒・改善が可能なメタボリックシンドロームの病因となっていることを考慮した場合、本症と診断され、高血圧、糖尿病のいずれかを有する例は副腎腫瘍の摘出によりこれらの病態が改善する可能性があるため、手術対象症例の適切な判定が今後必要になると考えられる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Young WF Jr: The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 356: 601-610, 2007.
- 2) 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疫学調査—最終報告—, 厚生労働科学研究補助金難治性疾患克服事業 副腎ホルモン産生異常に関する研究. 平成16年度研究報告書. 2005, 121-129.
- 3) 名和田新, 他：副腎性Preclinical Cushing症候群の診断基準案, 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. 1996, 223-226.
- 4) 名和田新, 他：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「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班平成10年度研究報告書. 1999, 11-55.
- 5) Lynnette K, et al: The diagnosis of Cushing's syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 1526-1540, 2008.
- 6) 高柳涼一, 他：副腎サブクリニカルクッシング症候群患者の予後調査, 厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服事業 副腎ホルモン産生異常に関する研究. 平成23年度研究報告書. 印刷中, 2012.
- 7) Tsuiji M, et al: Cardiovascular risks and their long-term clinical outcome in patients with subclinical Cushing's syndrome. *Endocr J* 55: 737-745, 2008.
- 8) Toniato A, et al: Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Ann Surg* 249: 388-391, 2009.
- 9) Chiodini I, et al: Beneficial metabolic effects of prompt surgical treatment in patients with an adrenal incidentaloma causing biochemical hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 2736-2745, 2010.
- 10) Akaza I, et al: Clinical outcome of subclinical Cushing's syndrome after surgical and conservative treatment. *Hypertens Res* 34: 1111-1115, 2011.