主 論 文 要 旨

論文提出者氏名：久保 ゆい

専攻分野：代謝・内分泌内科学

指導教授：曾根 正勝

主論文の題目：

Predictor of Steroid Replacement Duration after Removal of
Cortisol-Producing Adenoma

(コルチゾール産生腫瘍摘出後におけるステロイド補充療法期間の予測因子について)

共著者：Masakatsu Sone, Takuyuki Katabami,
Shoichiro Izawa, Takamasa Ichijo, Mika Tsuiki,
Shintaro Okamura, Takanobu Yoshimoto, Michio
Otsuki, Yoshiyu Takeda, Tomoko Suzuki, Mitsuhide
Naruse, Akiyo Tanabe

緒言

コルチゾール産生腫瘍 (cortisol-producing adenoma: CPA) は、機能性副腎腫瘍の中で主要な疾患であり、高コルチゾール血症により、耐糖能異常、高血圧、脂質異常症などの代謝性疾患や、心血管疾患、骨粗鬆症の合併症を来す。そのため、CPA の治療として副腎腫瘍摘出術が選択されることが多い。CPA では、副腎腫瘍からのコルチゾールの自律分泌により、視床下部からの副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン、下垂体からの副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) の分泌が抑制されている。その結果、CPA 摘出後は術後に副腎不全を発症し、視床下部・下垂体・副腎系 (HPA axis) と残存する副腎皮質機能が回復するまで、ステロイド補充療法が必要である。しかしながら、CPA 摘出後の HPA

axis の回復に要する期間は患者によって大きく異なる。今回我々は、CPA 摘出術を行った患者の術後のステロイド補充療法期間に影響を与える術前因子について検討した。

方法・対象

本研究は、多施設共同での後ろ向き観察研究である。2006年1月から2015年12月の期間に、難治性副腎疾患研究プロジェクト(ACPA-J)の研究参加施設(10施設)に登録されたCPA 124例を対象とした。CPAの定義は、1 mg デキサメタゾン抑制試験(dexamethasone suppression test: DST)後のコルチゾールが1.8 $\mu\text{g}/\text{dL}$ を超えており、21時から23時のコルチゾールが5 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上である副腎腫瘍とした。なお副腎皮質癌、両側副腎皮質大結節性過形成は除外した。まずは、単回帰分析を用いて、ステロイド補充期間と患者背景因子に関連するものを評価した。さらに、多重回帰分析にて、単回帰分析で有意差を認めた因子、年齢、性別を説明変数として、最も補充期間に影響する因子について検討した。最小二乗法を用い偏回帰係数を求めて、回帰分析を行い、Receiver operating characteristic(ROC)曲線では Youden index を用いて補充期間が12ヶ月以上となる夜間コルチゾールの値を検討とした。有意水準は、 P 値が0.05未満とした。本研究は、聖マリアンナ医科大学生命倫理委員会(承認5621号)の承認を得て行った。

結果

対象患者は女性が75.6%、早朝ACTH 5.00 pg/mL (中央値)、早朝コルチゾール 14.75 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、夜間コルチゾール 13.23 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、1 mg DST後のコルチゾール 13.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 、尿中遊離コルチゾール(UFC) 75.75 $\mu\text{g}/\text{日}$ 、ステロイド補充療法の期間は12ヶ月であった。単回帰分析では、性別($P=0.04$)、早朝ACTH($P=0.02$)、早朝コルチゾール(P

<0.01)、夜間コルチゾール($P < 0.01$)、1 mg DST 後のコルチゾール($P < 0.01$)、UFC($P = 0.01$)、腰椎圧迫骨折($P = 0.02$)、Cushing 症候群の特徴的な身体的徴候の合併($P < 0.01$)が補充期間と有意に相関を認めた。また、患者の基本的情報として診断時年齢と性別、単回帰分析で有意差を認めた項目を説明変数として、多重回帰分析を行った。説明変数の中でコルチゾール関連因子は多重共線性を呈しており、これらの因子は Model 1-4 に分けて解析を行い、夜間コルチゾール($P = 0.04$)と腰椎圧迫骨折($P = 0.02$)が補充療法の期間に最も影響していた。加えて、ステップワイズ法(変数減少法)を用いた多重回帰分析の結果においても、同様の結果が得られた。また、ROC 曲線を用いた評価では、補充期間が 12 ヶ月以上となる夜間コルチゾール値は 11.4 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であった。

考察

CPA の患者では、早朝コルチゾール、夜間コルチゾール、1 mg DST 後のコルチゾール、UFC が有意にステロイド補充期間に影響したと報告されている。しかしながら、補充期間と関連する合併症について検討した論文は少ない。本研究では、夜間コルチゾールと腰椎圧迫骨折が補充期間に有意に関連することを確認した。夜間コルチゾールが高値であることは、HPA axis の持続的な抑制を意味し、その結果、CPA の患者は HPA axis の回復が遅れることが考えられた。腰椎圧迫骨折は、術前の高コルチゾール血症の持続性と重症度を反映していると考えた。

結論

我々の研究では、CPA 術後のステロイド補充療法期間に夜間のコルチゾール高値と腰椎圧迫骨折の合併が最も相関していた。

この結果から、夜間のコルチゾール高値は HPA axis の持続的抑制を

反映しており、術後のステロイド補充期間の指標になるとともに、腰椎圧迫骨折の合併もステロイド補充期間の長期化を予測する因子になり得ることが示唆された。