

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)	氏名	志和 亜華
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論 文 題 目			
Significantly high level of late-night free cortisol to creatinine ratio in urine specimen in patients with subclinical Cushing's syndrome (サブクリニカルクッシング症候群における有意な夜間尿中遊離コルチゾールの排泄増加)			
論文審査担当者			
主 査	教 授	浅 野 知 一 郎	印
審査委員	教 授	正 木 崇 生	
審査委員	准 教 授	富 永 篤	
〔論文審査の要旨〕			
<p>副腎偶発腫瘍のうち、腫瘍からのコルチゾール自律性分泌を示すがクッシング症候群に特徴的な身体徴候を欠いた病態をサブクリニカルクッシング症候群(SCS)とされる。SCSは高コルチゾール血症のために、高血圧、脂質異常症や耐糖能障害の代謝疾患を誘発し、これらが死亡率に影響することから、その診断は重要である。コルチゾール自律性分泌の証明には1mg デキサメサゾン抑制試験(1mg-DST)での血清コルチゾール値高値、早朝血漿ACTH値低値、24時間尿中遊離コルチゾール値(24-h UFC)高値、夜間血清コルチゾール値(MSC)高値などが用いられている。中でもMSC高値はコルチゾール産生腫瘍での一致した生化学異常所見であることから、最も有用な検査とされているが、MSCの測定には入院が必要であること、採血によるストレスが測定に影響する問題点がある。24-h UFC測定もコルチゾール自律性分泌評価において重要とされるが、24時間の蓄尿が不適切になる場合があるために信頼性が低いとされる。それと比較し、夜間尿中遊離コルチゾール・クレアチニン比(Late-night UFCCR)の測定は24時間蓄尿と比較して簡便であり、顕性クッシング症候群や下垂体機能低下症の評価に利用されている。Late-night UFCCR測定はMSC高値を反映する</p>			

ため SCS 診断に有用である事が想定されるが、SCS 診断に対する本邦の有用性について評価した報告はこれまでにない。本研究では、SCS 症例および非機能性副腎腫瘍(NF)症例における Late-night UFCCR 値を比較することから、Late-night UFCCR 値の SCS 診断への有用性について検討した。

対象は、短期入院で内分泌学的検査を施行し、SCS と診断した 9 症例と NF と診断した 49 症例である。早朝空腹時および 23 時に血漿 ACTH 値および血清コルチゾール値を測定した。24-h UFC は 14 時から翌日 14 時までの蓄尿により測定した。Late-night UFCCR は 21 時に排尿後、23 時に採尿し測定した。1mg-DST は 23 時にデキサメサゾン 1mg を内服し、翌朝 7 時に採血を行った。SCS 診断は日本内分泌学会の診断基準に基づいて行った。I) 副腎偶発腫瘍を有する、II) クッシング徴候の欠如、III) 早朝血清コルチゾール値正常範囲内、IV) 1mg-DST にて血清コルチゾール値 83 nmol/l 以上、の全て陽性に加え、i) 早朝血漿 ACTH 値 2.2 pmol/l 未満、ii) MSC 138 nmol/l 以上のいずれか一つを満たした場合に SCS と診断した。両群の有意差検定は Student' s *t*-test あるいは Mann-Whitney *U*-test を使用した。Late-night UFCCR と 1mg-DST および MSC との関連は Spearman 相関係数にて求めた。Late-night UFCCR および 24-h UFC の SCS 診断に対する有用性は receiver operating characteristic (ROC) 解析で比較した。

SCS 群と NF 群の患者背景では年齢、性別、ウエスト周囲径、BMI、副腎腫瘍径、24 時間 Ccr、早朝空腹時血清コルチゾール値に両群間で有意差を認めず、SCS 群で MSC、1mg-DST、24-h UFC は有意に高値を示し、早朝空腹時血漿 ACTH は有意に低値を示した。Late-night UFCCR 中央値は SCS 群 12.6 nmol/ μ mol \cdot Cre、NF 群 3.7 nmol/ μ mol \cdot Cre と SCS 群で有意に高値を示した ($P < 0.001$)。Late-night UFCCR は 1mg-DST と $r = 0.537$ ($P < 0.001$)、MSC と $r = 0.556$ ($P < 0.001$) と有意な正の相関を示した。なお、24-h UFC は 1mg-DST と有意な相関を認めなかった ($r = 0.211$, $P = 0.112$)。SCS 診断に対する ROC 曲線下面積は、Late-night UFCCR : 0.937 (95%CI 0.865 - 1.008), 24-h UFC : 0.726 (95%CI 0.874 - 0.999) であった。Late-night UFCCR カットオフ値 4.9 nmol/ μ mol \cdot Cre にて SCS 診断の感度は 100%、特異度は 76.6% であった。

以上の結果から、本論文は Late-night UFCCR は SCS 群で NF 群と比較し有意に高値を示し、コルチゾール自律性分泌の指標と有意な正の相関を示し、ROC 解析により 24-h UFC よりも SCS 診断に有用であることが明らかとなった。Late-night UFCCR は簡便で、高精度かつ特異性の高い SCS 診断検査の一つであると考えられた。よって審査委員会委員全員は、本論文が著者に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。