

副腎性潜在性クッシング症候群：病態、成因、臨床的意義と新診断基準

福岡大学医学部内分泌糖尿病内科 教授 柳瀬 敏彦

はじめに

副腎性サブクリニカルクッシング症候群（subclinical Cushing's syndrome：SCSまたはsubclinical hypercortisolism：SHと呼称）は1996年に厚労省副腎研究班より診断基準¹⁾が提唱されて以来、内分泌代謝診療において重要な病態の一つとして定着している。一方で、時代の変遷とともに診断や取り扱いに関する幾つかの問題点も指摘されるようになり、日本内分泌学会の主導で診断基準等の見直しが行われ、新診断基準とその英語版がそれぞれ2017年、2018年に提示された^{2, 3)}。本稿では、副腎性SCSの疾患概念、病態とともに新診断基準と取り扱いめやすを紹介する。また生活習慣病の隠れた要因ともなっている本症の生活習慣病との関連についても触れる。また、同じく副腎疾患である原発性アルドステロン症(PA)では、約20-25%に本症を合併するが、PAでしばしば認められる耐糖能異常と本症の関係は明確ではない。最近、この点に関して興味深い研究成績を得たので紹介する。

Key words: サブクリニカルクッシング症候群、デキサメタゾン抑制試験、副腎腫瘍、耐糖能異常

副腎性SCSの概念、病態、成因

本症は血中コルチゾール基礎値は正常でクッシング症候群（Cushing's syndrome：CS）に定型的な臨床徴候を欠くものの軽微ながらコルチゾール(F)の自律性分泌を認める病態をさす。その疾患スペクトラムは非機能性に近いものからCSに近いものまで広い。無症候であることから副腎偶発腫を契機に精査される機会が多く、副腎腫瘍の存在を前提とする。SCSの好発年齢がCSよりやや高齢であることやSCSからCSへの移行例は稀であることから、基本的には両者異なる疾患と考えられている。興味深いことにCSにおけるコルチゾールの自律的過剰産生の成因として、CS副腎腺腫の70-80%にcAMP/PKAシグナル経路の恒常的活性化につながるprotein kinase Aのcatalytic subunitであるPRKCAとGNAS（α subunit of the stimulatory G protein）の体細胞変異が見出されている⁴⁾。これらの変異はSCS症例の20%くらいにも

認められる⁴⁾。よってSCSの一部の症例群はCS と同一の分子基盤を有するが、多くのSCS腺腫症例ではその成因は明確ではなく、今後の課題と言える。なお、SCSはACTH非依存性大結節性過形成(ACTH-independent macronodular hyperplasia : AIMAH あるいはBMAH (bilateral) 、PMAH (primary) とも呼称される)でも多く認められる。AIMAHでは GIP受容体など種々のG蛋白共役型受容体 (G protein-coupled receptors, GPCRs) の異所性発現を介してコルチゾール分泌を制御する機序が想定されていたが、比較的、散発的であった⁵⁾。その後、AIMAH 症例では*ARMC5*遺伝子の胚細胞変異並びに体細胞変異が高率(約60%)に見出され⁶⁾、本症の主たる成因と考えられている。*ARMC5*は蛋白質相互作用に重要なアルマジロリピート構造を有し、その機能喪失変異によりアポトーシスの抑制やP450c17等のステロイド合成酵素の抑制をきたし、特有の細胞増殖やステロイドプロフィールの形成につながると想定されている⁵⁾。

診断上の問題点と欧米における診断基準の現状

SCSの診断においては以下の幾つかの問題点が指摘されていた。(1)血中コルチゾール測定系の変化 (RIAからEIA) に伴うovernight 1mg dexamethasone 抑制試験 (DST) 施行時の低濃度域血中コルチゾールの測定値の再現性^{2, 3)}、(2)米国内分泌学会より提唱されたCSのスクリーニング基準 (1 mg DST後血中コルチゾール (F) 値1.8 µg/dl以上)⁴⁾ との整合性、(3)8 mg DSTの意義や必要性^{2, 3)} などである。

欧米の様々な組織から種々の副腎性SCSのガイドライン (GL) が提唱されている⁷⁻⁹⁾。いずれのGLでも1mgDSTは1次スクリーニングとしての位置づけであり、そのFカットオフ値はGUによって様々であるが1.8µg/dlまたは5µg/dlのいずれかである。2011年のイタリアのGLは<1.8で否定的、>5でSCS考慮、1.8と5の間は境界域としている。これとは別のイタリアのあるグループは1.8、3、5µg/dlの3種類のカットオフ値において高血圧、2型糖尿病、椎体骨折の3つの合併症の存在を予測した場合、3µg/dlが最も感度、特異度が良好であったと報告している^{2, 3)}。イタリアからの報告¹⁾では、1mg DSTのF >5µg/dlまたは①1mgDSTのF >3µg/dl ②尿中遊離F >70µg/24h ③ACTH <10pg/mlのうち2つ以上を満たすものをSCSと診断する提唱もある。我が国では、Akehiらにより、1mg DST後の血中F値を1.8 µg/dl以上をカットオフ値とした場合、血中ACTH 10 pg/ml未満もしくはCRH負荷による血中ACTHの低反応 (1.5倍未満) 並びに21-23時の血中F値5µg/dl以上の場合に、SCSと診断する診断基準が提示されている¹⁰⁾。この条件下では耐糖能異常の合併を良好な感度、特異度で検出している¹⁰⁾。1次スクリーニング検査として米国

内分泌学会GL⁴⁾のみが深夜唾液中Fも推奨している。一方、2次スクリーニング検査（尿中遊離F、深夜血中ないし唾液中F、高用量DST）やF分泌の自律性の程度を推測する検査（ACTH、DHEA-S、副腎シンチ）についてはGLごとに採用項目は様々である。

SCS新診断基準（表1、図1）とその概略

副腎性SCS症例におけるdexamethasone (DEX) 血中濃度の推移の検討から¹⁾ DST偽陽性のリスクを軽減する意味で0.5mg よりも1mg DSTの施行が妥当と判断された。旧診断基準の8mg DSTの施行は、Fの自律産生能が弱いSCSにおいて行う意義はほとんどないことや1mgDSTでは診断基準を満たし、8 mg DSTでは逆に満たさない症例群も報告され、かえって混乱を招く可能性もあり、新診断基準では採用されなかった。病型診断において必要性があれば施行する方針でよいと考えられる。

診断の中核となる1mg DST後の血中F値に関して、新診断基準では1.8 µg/dl、3µg/dl、5µg/dlの3つの階層化した基準が提示された。3µg/dlは我が国でこの基準が長年、使用されてきたことも考慮された。多くの海外GLがスクリーニング基準として採用している1mg DSTの血中F値1.8 µg/dl以上は、新診断基準の作成にあたりエビデンス構築の目的で行われた530例の副腎偶発腫を対象とした多施設共同研究の結果から、何らかの合併症リスクを高率に内包する（1mg DST F値2-3µg/dl以上では合併症が増加）ことが示唆された^{2, 3)}。そのため、新診断基準では、非健常と判断するカットオフ値として採用された。1mg DSTの血中F値1.8-3µg/dlの間の症例の中にはSCSと判断される自律性を有する腫瘍が少なからず含まれている¹⁰⁾。興味深いことに、近年、非機能性副腎腫瘍でも腫瘍摘出により非手術例に比して耐糖能や高血圧の改善が認められる割合が高いと報告されている。

多施設共同研究の結果から、21-23時F値5µg/dl以上とACTH<10 pg/mlは、血中DHEA-S値低値や尿中遊離コルチゾール ≥ 70 µg/日に較べて1 mg DST後の血中F値との相関性が高く、コルチゾール自律分泌能を反映する指標としてはより優位性の高い指標と判断された。その結果、1mg DST後の血中F値が1.8µg/dl以上、3µg/dl未満では、早朝の血中ACTH<10pg/ml（ACTH ≥ 10 pg/ml以上の場合はCRH負荷でACTH無一低反応）及び21-24時血中F値 $\geq 5\mu\text{g/dl}$ の双方を満たす場合をSCSと判定する診断基準となった。今回の多施設共同研究では、1mg DST後の血中F値5µg/dl以上の条件では、ほぼ全例で付帯陽性項目の何れかを全て満たしてしまうことから、付帯陽性項目の設定は基本的に不要と判断し、1mgDST後の血中F値5µg/dlを満たせば、これ単独でSCSの診断可能とされた^{2, 3)}。

ACTH測定値については、測定系の特徴を踏まえた結果の解釈が重要である。一方、低濃度域の血中コルチゾールの測定値に関しては、CV 10%程度のばらつきはあるものと認識して結果を解釈する必要がある^{2, 3)}。

手術後の付帯正常副腎部の萎縮所見に関しては、従来どおり、自律性F分泌並びにACTH抑制を病理学的に裏付ける条件として、後方視的に単独で本症と診断できる小項目として尊重された。術前画像診断で健常副腎の抑制を確認する検査としては副腎シンチグラフィがあるが、腫瘍側の取り込み亢進よりもむしろ、健側の取り込み低下が腫瘍からの1mg DSTによるFの自律性分泌と相関する¹²⁾。今後、副腎シンチグラフィでは左右差の質的判断ではなく健側取り込み低下の定量的評価の普及が望まれる。唾液Fに関しては、感度は高くても特異度が低いことが報告されており、また海外では、米国内分泌学会のGLを除いてはいずれのGLも唾液コルチゾールを採用しておらず⁷⁻⁹⁾、今回のSCS新診断基準には取り入れられなかった。

以上を踏まえた新診断基準(表1)とその診断アルゴリズムを(図1)に示した。

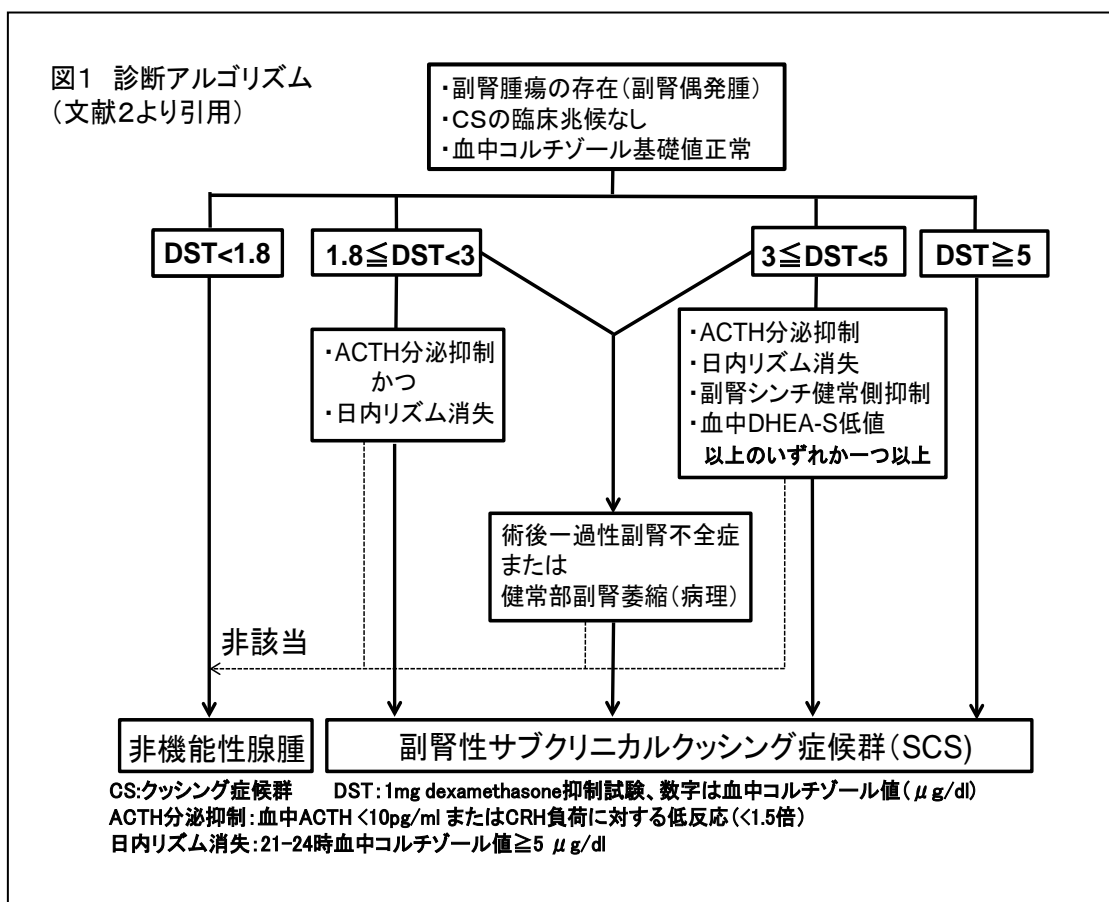


表 1 副腎性サブクリニカルクッシング症候群新診断基準

-
1. 副腎腫瘍の存在 (副腎偶発腫)
 2. 臨床症状: Cushing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、注4、注5)
 - 3) ACTH分泌の抑制 (注6)
 - 4) 日内リズムの消失 (注7)
 - 5) 副腎シンチグラフィーでの健側の抑制と患側の集積 (注8)
 - 6) 血中DHEA-S値の低値 (注9)
 - 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 (注10)

診断

1、2、および3-1) は必須で、さらに下記 (1) (2) (3) の何れかの基準を満たす場合を確定診断とする。

- (1) 3-2) の1 mgDST後の血中コルチゾール値が5 µg/dl以上の場合
 - (2) 3-2) の1 mgDST後の血中コルチゾール値が3 µg/dl以上で、かつ3の3)-6)の1つ以上を認めた場合、もしくは7) を認めた場合
 - (3) 3-2) の1 mgDST後の血中コルチゾール値が1.8 µg/dl以上で、かつ3の3) 4) を認めた場合、もしくは7) を認めた場合
-

- 注1: 身体徴候としての高血圧、全身性肥満や病態としての耐糖能異常、骨密度低下、脂質異常症はCushing症候群に特徴的所見とは見なさない。
- 注2: 安静、絶食の条件下で早朝に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。正常値については、各測定キットの設定に従う。
- 注3: overnight 1 mgデキサメタゾン抑制試験 (DST) を施行する。スクリーニング検査を含め、1 mgDST後の血中コルチゾール値1.8 µg/dl以上の場合、非健常と考えられ、何らかの臨床的意義を有する機能的副腎腫瘍あるいは非機能的副腎腫瘍の可能性を考慮する。
- 注4: 確定診断のための高用量 (4-8 mg) DSTは必ずしも必要としないが、病型診断のために必要な場合には行う。
- 注5: 低濃度域の血中コルチゾール値は10%前後の測定のばらつき (3 µg/dl前後の血中コルチゾール値は、0.3 µg/dl程度のばらつき) が生じ得ることを考慮し、陽性所見の項目数も勘案して、総合的に診断を行う。
- 注6: 早朝の血中ACTH基礎値が10 pg/ml未満 (2回以上の測定が望ましい) あるいはACTH分泌刺激試験の低反応 (基礎値の1.5倍未満)。なお、ACTH分泌不全症でも生物活性の低い大分子型ACTHが分泌されている場合には、測定キットによって必ずしも血中ACTHが低値とならない場合があり、注意を要する。
- 注7: 21-24時の血中コルチゾール5 µg/dl以上。
- 注8: 健側の集積抑制がコルチゾール産生能と相関するため、定量的評価が望ましい。
- 注9: 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。
- 注10: 手術施行に際しては、非機能的腫瘍である可能性を含めて十分な説明と同意を必要とする。

(文献2より引用)

SCSの生活習慣病における意義

本症は肥満、糖尿病、高血圧などの生活習慣病が高頻度で心血管病の発症リスクとなっていることや骨量低下や骨質の低下が見られることが明らかにされてきている^{2, 3)}。厚労省副腎班の全国調査でも同様の報告がなされている(図2)¹³⁾。顕性クッシング症候群の病態を考えると、程度は弱くても自律性の慢性的コルチゾール過剰症がこれらの病態をもたらすであろうことは、容易に理解できる。しかしながらその頻度は高血圧で35-92%、2型糖尿病で8-69%と報告によってばらつきを認める¹⁴⁾。これは診断基準の違いや疾患定義の違いにもよると考えられる。

SHと心血管病との関連性は副腎偶然腫の患者348例の横断研究¹⁵⁾で報告されている。本研究では1mgDST後のF値の大きさに比例して心筋梗塞の有病率が有意に増加した。心血管病全体のオッズ比も1mgDST後のF値 1.8~5 μ g/dlで4.1倍、5 μ g/dl以上で6.1倍と報告されており、この二つのF値は心血管病の他の種々の危険因子とは独立した危険因子であることが示されている。この研究は、後に副腎偶発腫198例の振り返りの縦断研究(平均追跡期間7.5 \pm 3.2年)としても報告され¹⁶⁾、1mgDST後のF値 1.8 μ g/dl以上が継続された群もしくはコルチゾール分泌の増悪を認めた群では、継続的にコルチゾール分泌を認めなかった群に比べ、心血管病の発症率が有意に高く、フォロー期間中のコルチゾールの増加率と関連していることが明らかにされている。同様にSCSの長期フォローによる心血管イベントの発症増加は、他の二つの研究によっても示されており^{17, 18)}、1mgDST後のF値 1.8 μ g/dl以上で定義され平均4.2 \pm 2.3年、振り返り追跡された研究では心血管イベントによる死亡率の増加も併せて報告されている¹⁸⁾。

SCS症例の新取り扱いめやす(表2)とその概略

SCSの手術予後調査に関する施設研究によれば、手術後、血圧や耐糖能が悪化した成績はなく、少なくとも改善もしくは不変の成績が報告されている^{2, 3)}。厚労省の全国疫学調査の結果もほぼ同様である¹³⁾。非選択的に副腎腫瘍を手術したとしても問題点は少ないが、無症候性の場合、手術適応に関して判断に迷う場合が多いのが現実である。そのため、自律的F産生能が高いと考えられる1mg DSTの血中F値5 μ g/dl以上の場合、治療抵抗性の臨床的問題(高血圧、全身性肥満、耐糖能異常、骨密度低下、脂質異常症等)を合併している場合には、積極的に手術を考慮するめやすとして提示された。その他の場合には、診断に際しての陽性所見項目の多さや合併症の数を考慮した上で、経過観察もしくは手術の選択めやすとされている。また、副腎腫瘍が副腎癌である可能性に配慮した手

術選択の重要性に関して、従来どおり、付帯事項として記載された。その際の腫瘍径に関しては、現行のSCSの取り扱いめやすは5cmとなっているが、2015年に日本泌尿器科学会を中心に取りまとめられた副腎腫瘍取り扱い規約¹⁹⁾に準じ、腫瘍径3cm以上で画像所見上、副腎癌の可能性を否定できない場合には手術を考慮する旨、記載された。なお、欧米では、腫瘍径4cm以上で手術とする見解が比較的多い。

表 2 副腎性 SCS 新取り扱いめやす

本症と診断され、診断 (1) の場合 (1 mgDST後の血中コルチゾール値が5 µg/dl以上)、治療抵抗性の合併症 (高血圧、全身性肥満、耐糖能異常、骨密度低下、脂質異常症等) を有する例は副腎腫瘍の摘出を考慮する。その他の場合も、陽性項目数や合併症の有無を参考に手術もしくは慎重なる経過観察を行う。

付帯事項

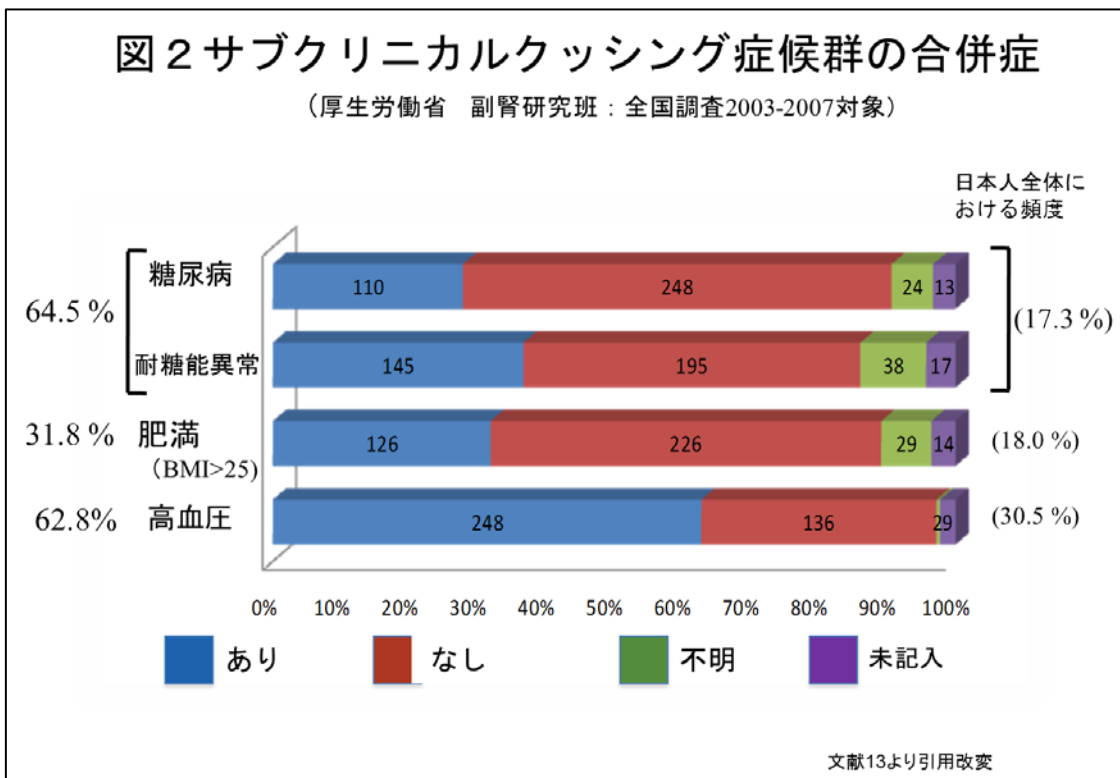
1) 腫瘍径が3 cm以上の場合や3 cm未満でも増大傾向のあるものは、画像所見も参考に副腎癌の可能性が否定できない場合には副腎摘出術を行う。

2) SCSの副腎腫瘍摘出後、糖質コルチコイド補充を必要とする例があるので注意を要する。

(文献2より引用)

原発性アルドステロン症 (PA) におけるSCSの意義

PAは全例ではないが、低K血症やアルドステロンによるインスリン抵抗性惹起作用などにより耐糖能異常を引き起こすことが知られている^{20, 21)}。一方で、PAはコルチゾールの自律性過剰分を呈する副腎腫瘍によるSCSを高頻度に合併する。SCSも耐糖能異常を引き起こすことから、PA全体の耐糖能障害の評価はPA自体によるものか、SCS合併の影響が大きいのかは明確ではなく、その点に関する検討を行った。JPAS (全国多施設共同研究: 主任研究者 成瀬光栄先生) に登録されたPA患者のうちHbA1c値を有する2210例を対象とした。HbA1c(NGSP) \geq 6.5%もしくは糖尿病として加療中の症例を糖尿病と定義し、PAにおける糖尿病頻度を検討したところ、21.6%と2016年の国民健康・栄養調査による一般集団の同頻度12.1%より高頻度であり、10歳毎の年齢階層別比較においても同様の結果を認めた。また、SCS疑いを便宜的にF-1mgDST \geq 1.8 µg/dLと定義し、糖尿病頻度に及ぼす低K血症 (K < 3.5 mEq/L) の有無、血漿アルドステロン濃度(PAC)、SCSの有無の影響をロジスティック解析にて検討したところ、F-1mgDST \geq 1.8 µg/dL (SCS疑い) の合併が有意に関与し、低K血症の有無やPACの高低は影響因子としては認めなかった²²⁾。個別の症例では手術前後におけるPACや血清K値が耐糖能の変化に関与する可能性は当然、あり得るが、少なくとも治療前断面研究の範囲においては、SCSが糖尿病の合併に及ぼす影響は思いの外、大きいと言える。



終わりに

副腎性SCSの新診断基準と取り扱いめやすを概説すると同時にSCSが生活習慣病や心血管イベントの発症に関与していること、また原発性アルドステロン症の耐糖能異常の頻度の増加にも寄与している可能性があることを紹介した。

【参考文献】

1. 名和田 新 :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.
2. 柳瀬敏彦、沖 隆、方波見卓行、大月道夫、蔭山和則、田中知明、河手久弥、田邊真紀人、土井 賢、明比祐子、一城貴政:日本内分泌学会臨床重要課題 潜在性クッシング症候群(下垂体性と副腎)の診断基準の作成「副腎性サブクリニカルクッシング症候群 新診断基準の作成」日内泌会誌93 (2017):suppl.1-18.
3. Yanase T, Oki Y, Katabami T, Otsuki M, Kageyama K, Tanaka T, Kawate H, Tanabe M, Doi M, Akehi Y, Ichijo T.: New diagnostic criteria of adrenal subclinical Cushing's syndrome: opinion from the Japan Endocrine Society. *Endocr J* 65(2018):383-393.
4. Sato Y, Maekawa S, Ishii R, Sanada M, Morikawa T, Shiraishi Y, Yoshida K, Nagata Y, Sato-Otsubo A, Yoshizato T, Suzuki H, Shiozawa Y, Kataoka K, Kon A, Aoki K, Chiba K, Tanaka H, Kume H, Miyano S, Fukayama M, Nureki O, Homma Y, Ogawa S.: Recurrent somatic mutations underlie corticotropin-independent Cushing's syndrome. *Science* 344(2014):917-920.
5. 柳瀬敏彦:副腎領域の進歩 日本内科学会雑誌 105 (2016):1768-1774.
6. Sharma ST, Nieman LK.: Cushing's syndrome: all variants, detection, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 40 (2011):379-91.
7. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM.: The diagnosis of Cushing's syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 93 (2008):1526-1540.
8. Shen J, Sun M, Zhou B, Yan J.: Nonconformity in the clinical practice guidelines for subclinical Cushing's syndrome: Which guidelines are trustworthy? *Eur J Endocrinol* 171(2014):421-431.
9. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, Tabarin A, Terzolo M, Tsagarakis S, Dekkers OM.: Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol* 175 (2016): G1-G34.
10. Akehi Y, Kawate H, Murase K, Nagaishi R, Nomiyama T, Nomura M, Takayanagi R, Yanase T.: Proposed diagnostic criteria for subclinical Cushing's syndrome associated with adrenal incidentaloma. *Endocr J* 60(2013):903-912.
11. Sasaki Y, Katabami T, Asai S, Fukuda H, Tanaka Y. : In the overnight dexamethasone suppression test, 1.0 mg loading is superior to 0.5 mg loading for diagnosing subclinical adrenal Cushing's syndrome based on plasma dexamethasone levels determined using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Endocr J* 64 (2017):833-842.

12. Katabami T, Ishii S, Obi R, Asai S, Tanaka Y.: Contralateral adrenal suppression on adrenocortical scintigraphy provides good evidence showing subclinical cortisol overproduction from unilateral adenomas. *Endocr J* 63 (2016):1123-1132.
13. 柳瀬敏彦, 藤枝憲二、桐野浩樹ほか：副腎ホルモン産生異常に関する調査研究平成22年度総括・分担研究報告書 p117-124,2011
14. Di Dalmazi G, Pasquali R, Beuschlein F, Reincke M : Subclinical hypercortisolism: a state, a syndrome, or a disease? *European Journal of Endocrinology* 173 (2015): M61-M71
15. Di Dalmazi G, Vicennati V, Rinaldi E, Morselli-Labate AM, Giampalma E, Mosconi C, Pagotto U & Pasquali R.: Progressively increased patterns of sub-clinical cortisol hypersecretion in adrenal incidentalomas differently predict major metabolic and cardiovascular outcomes: a large cross-sectional study. *Eur J Endocrinol* 166 (2012):669-677.
16. Di Dalmazi G, Vicennati V, Garelli S, Casadio E, Rinaldi E, Giampalma E, Mosconi C, Golfieri R, Paccapelo A, Pagotto U et al.: Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet. Diabetes & Endocrinology* 2 (2014):396-405.
17. Morelli V, Reimondo G, Giordano R, Della Casa S, Policola C, Palmieri S, Salcuni AS, Dolci A, Mendola M, Arosio M et al.: Long-term follow-up in adrenal incidentalomas: an Italian multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 99(2014):827-834.
18. Debono M, Bradburn M, Bull M, Harrison B, Ross RJ, Newell-Price J.: Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 99 (2014):4462-4470.
19. 副腎腫瘍取り扱い規約（第3版：2015年3月）日本泌尿器科学会・日本病理学会・日本医学放射線学会・日本内分泌学会・日本内分泌外科学会編（金原出版）(2015):1-123.
20. Catena C, Lapenna R, Baroselli S, Nadalini E, Colussi G, Novello M, Favret G, Melis A, Cavarape A, Sechi LA.: Insulin sensitivity in patients with primary aldosteronism: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 91 (2006):3457-3463.
21. Garg R, Hurwitz S, Williams GH, Hopkins PN, Adler GK: Aldosterone production and insulin resistance in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 95(2010):1986-1990.
22. Akehi Y, Yanase T, Motonaga R, Umakoshi H, Tsuiki M, Takeda Y, Yoneda T, Kurihara I, Itoh H, Katabami T, et al.: Japan Primary Aldosteronism Study Group High prevalence of diabetes in patients with primary aldosteronism (PA) associated with subclinical hypercortisolism and prediabetes more prevalent in bilateral than unilateral PA: A large multicenter cohort study in Japan. *Diabetes Care* (2019):in press