

# 庫欣氏病之診治：台灣專家共識

張天鈞等

台大醫學院內科等

## 摘要

庫欣氏症 (Cushing's syndrome, CS) 是由於患者體內糖皮質素 (glucocorticoid) 過多，從而導致全身一系列代謝混亂和病理變化的一種疾病。此病可依照患者的糖皮質素來源、對促腎上腺皮質素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 的依賴性、以及病灶進行分類；其中庫欣氏病 (Cushing's disease, CD) 即為一種常見類型，其定義為腦下垂體腫瘤分泌過多的 ACTH，進而導致體內糖皮質素的分泌過多。本共識乃由國內這方面之專家開會數次達成之共識，就其診斷、治療和追蹤提出大致之見解，供大家做為這個疾病診治上之參考。

關鍵詞：庫欣氏病 (Cushing's disease)

診斷 (Diagnosis)

治療 (Treatment)

追蹤 (Follow-up)

共識 (Consensus)

本專家共識乃是參考目前醫學文獻證據及國內流行病學現況所編纂，提供醫療人員參考之用。臨床處置時仍應依據各病患的情況及醫師個人之判斷，決定最好的預防及治療策略。此份報告書內容的實際臨床運用不負法律責任。

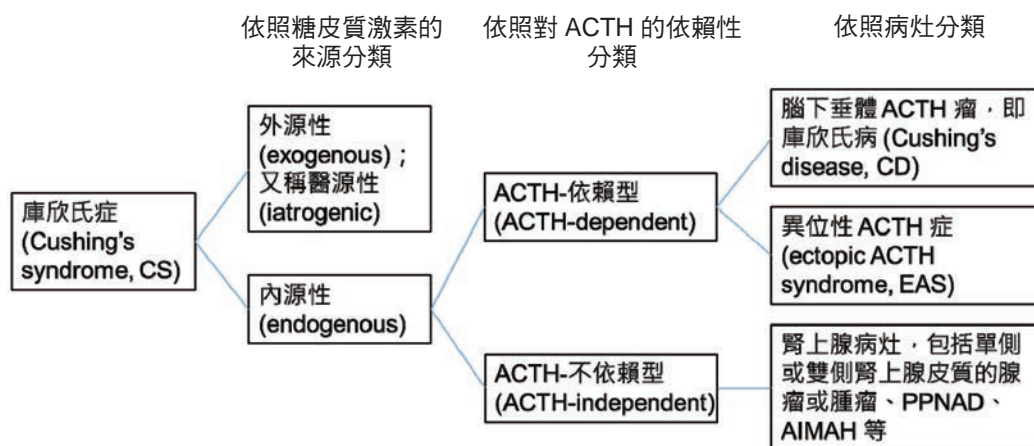
## 制定委員

姓名	服務單位	姓名	服務單位
王佩文	高雄長庚醫院	張慶忠	中國醫藥大學附設醫院
王治元	台大醫院	郭俊亨	新北市立聯合醫院
王繁棻	臺北市立聯合醫院	陳明德	台北榮總
何治軍	高雄長庚醫院	陳思綺	新北市立聯合醫院
吳婉禎	台大醫院	陳涵栩	台北榮總
呂金盈	台大醫院	曾芬郁	台大醫院

續下頁

姓名	服務單位	姓名	服務單位
李宜堅	成大醫院	曾漢民	台大醫院
沈焜祺	台中榮總	黃天祥	國泰綜合醫院
林仁德	林口長庚	葉振聲	台北榮總
林宏達	台北榮總	董石城	高雄長庚醫院
林志弘	台大醫院	劉鳳炫	林口長庚
邱偉益	台大醫院	鄭文郁	台中榮總
施翔蓉	台大醫院	蕭璧容	高雄醫學大學附設醫院
洪泊儒	衛生福利部台北醫院	戴世煌	成大醫院
翁錦興	台北榮總	謝明家	彰化基督教醫院
張天鈞	台大醫院	鍾文裕	台北榮總
張宏猷	林口長庚	顏玉樹	台北榮總
張承能	林口長庚		

(依照姓名筆畫順序排列)



PPNAD = 原發性色素結節腎上腺皮質症 (primary pigmented nodular adrenocortical disease) ; AIMAH = ACTH- 不依賴型腎上腺巨結節增生 (ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia).

圖一：庫欣氏症的分類。

## 疾病簡介

### 一、致病原因

庫欣氏症 (Cushing's syndrome, CS) 是由於患者體內糖皮質素 (glucocorticoid) 過多，從而導致全身一系列代謝混亂和病理變化的一種疾病。此病可依照患者的糖皮質素來源、對促腎上腺皮質素 (adrenocorticotrophic hormone, ACTH) 的依賴性、以及病灶進行分類 (圖一) ; 其中庫欣氏病 (Cushing's disease, CD) 即為一種常見類

型，其定義為腦下垂體腫瘤分泌過多的 ACTH，進而導致體內糖皮質素的分泌過多。本文討論以庫欣氏病為主。

庫欣氏症患者體內過多的糖皮質素來源可能為外源性 (又稱醫源性)，主因為長期過量地使用含糖皮質素藥物；因此診斷時必須仔細詢問病人的病史和用藥紀錄，例如是否曾因發炎或自體免疫疾病接受過相關治療。雖然外源性庫欣氏症病人常有典型的庫欣氏症徵候，但血中的 ACTH 和 cortisol 濃度常偏低。至於內源性庫欣

氏症，則是因患者體內存在會導致腎上腺皮質醇 (cortisol) 分泌過多的病灶，又可進一步分為：

#### (一) ACTH- 依賴型

病人存在會造成 ACTH 分泌過多的病灶，進而刺激腎上腺分泌皮質醇。依照病灶來源，可分為腦下垂體 ACTH 瘤 (即庫欣氏病) 和異位 ACTH 症 (EAS)；偶爾亦可見到皮質釋素 (corticotropin-releasing hormone, CRH) 分泌性腫瘤 (<1%)<sup>1</sup>。導致庫欣氏病的腦下垂體瘤多為偶發性的良性腺瘤 (adenoma)，常源於單一突變細胞的複製增生；偶爾亦可能來自罕見遺傳性疾病，如第一型多發性內分泌腫瘤 (multiple endocrine neoplasia type 1, MEN-1) 或家族性孤立性腦下垂體腺瘤 (familial isolated pituitary adenoma, FIPA)<sup>1</sup>。德國慕尼黑及上海華山醫院的研究顯示，36-62% 庫欣氏病患者的腦下垂體瘤存在 USP8 酶的基因突變，造成表皮生長因子受器 (EGFR) 的降解 (degradation) 減少，最終導致 ACTH 過度分泌<sup>2,3</sup>。異位 ACTH 症的病灶方面，國外研究顯示肺類癌 (carcinoid tumor) 和肺小細胞癌等肺部病變所佔的比率最高，其次是胰臟、胸腺等部位的神經內分泌瘤<sup>4</sup>。

#### (二) ACTH- 不依賴型

病人的腎上腺存在會分泌過量皮質醇的病灶，並常因此導致 ACTH 的分泌被迴饋性地抑制。國內外研究皆顯示單側腎上腺皮質的良性腺瘤最常見，而雙側病變或惡性腫瘤 (carcinoma) 則較少見；偶爾亦可見到如原發性色素結節腎上腺皮質症 (primary pigmented nodular adrenocortical disease [PPNAD], sporadic or as part of Carney complex)、ACTH- 不依賴型腎上腺巨結節增生 (ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia [AIMAH] 或 bilateral macronodular adrenal hyperplasia [BMAH])、馬-亞二氏症 (McCune-Albright syndrome) 等罕見疾病<sup>1,5-7</sup>。

## 二、流行病學

國外研究顯示，幼兒和成人庫欣氏症患者最常見的病因皆為醫源性<sup>1</sup>；台北榮民總醫院的研究收集 1962-1988 年間 188 位庫欣氏症患者，亦顯示醫源性因素佔了 65.4%<sup>8</sup>。內源性庫欣氏

症則為罕見疾病，發生率約每年 0.7-2.4 人 / 每百萬人<sup>1</sup>，不過其實際盛行率可能被低估：曾有研究針對肥胖且糖尿病控制不良的患者進行篩檢，結果發現其中有些病人同時罹患庫欣氏症<sup>9,10</sup>；另外，偶然經影像學檢查發現腎上腺偶見瘤 (incidentalomas) 的病人中，也有部份經證實罹患了症狀尚不明顯的亞臨床 (subclinical) 庫欣氏症<sup>11</sup>。

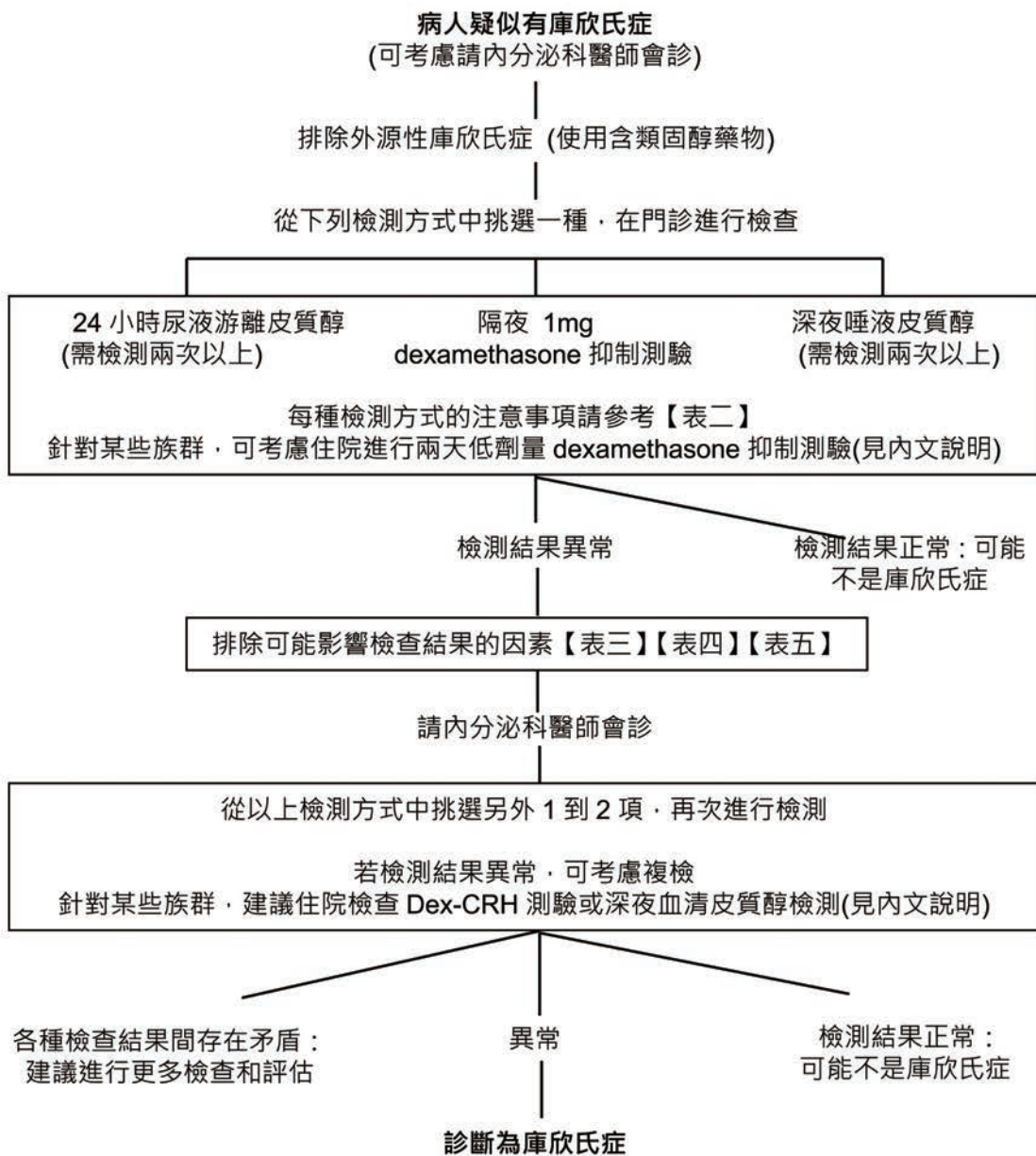
國外研究顯示，ACTH- 依賴型庫欣氏症佔所有成人內源性庫欣氏症的 80-85%；其中庫欣氏病又佔所有 ACTH- 依賴型 CS 的 75-80%，且發生率女多於男 (3-4:1)<sup>1</sup>。然而台大醫院和高雄長庚醫院的研究則發現，在所有內源性庫欣氏症的病因中，ACTH- 不依賴型庫欣氏症所佔的比率不低，甚至高達約 56-75%；相對之下庫欣氏病所佔的比率較低，僅約 20-30%<sup>7,12</sup>。不過台北榮總過去曾有報告顯示，ACTH 依賴型仍比 ACTH 不依賴型多，兩者病例之比為 43:22 (66.2% vs. 33.8%)<sup>8</sup>；而近期統計之十年內新診斷之庫欣氏症，ACTH 依賴型與 ACTH 不依賴型之比例則為 56% vs. 44%<sup>13</sup>。調查結果出現差異的原因，可能與不同醫院收治的病患族群不同有關。至於未成年內源性庫欣氏症的最常見病因，國外研究顯示依不同年齡層，分別為嬰兒：McCune-Albright syndrome；5-7 歲：腎上腺皮質腫瘤；7 歲以上：庫欣氏病。異位 ACTH 症則非常罕見<sup>1</sup>。

## 三、臨床表現

由於庫欣氏病的臨床表現十分多樣 (表一)<sup>12</sup>，加上有些常見症狀較難和其他疾病或一般人區分 (例如體重增加)；因此針對病情輕微的病人，有時較難早期察覺。美國內分泌學會 (Endocrine Society) 認為以下臨床表現的診斷敏感性雖然不是特別高，但卻很適合用來與其他疾病做區別：(1) 容易發生瘀斑、(2) 臉紅 (plethora)、(3) 近端肌無力 (proximal muscle weakness)、(4) 皮膚紫紋 (striae；特別是寬度大於一公分的紅紫色紋)、(5) 幼兒體重增加明顯但身高成長遲緩<sup>14</sup>。

表一：台灣庫欣氏病患者常見的臨床表現<sup>12</sup>

臨床表現	盛行率(%)	臨床表現	盛行率(%)	臨床表現	盛行率(%)
全身性		代謝		皮膚	
月亮臉	89	高血壓	53	紫紋	63
軀幹型肥胖	79	葡萄糖代謝失調	32	痤瘡	63
體重增加	74	低血鉀症	11	瘀斑	47
水牛肩	68			多毛症	37
臉紅	53	骨骼肌肉		皮膚變薄	21
肥胖	47	肌肉無力	37	色素沉著	21
虛弱	32	骨質疏鬆	21		
下肢水腫	16				
頭痛	16	性腺			
		月經紊亂	63		



圖二：美國內分泌學會的庫欣氏症診斷流程<sup>14</sup>。

## 診斷

懷疑病人有庫欣氏症的臨床表現，或前述美國內分泌學會的建議五點時，應進一步檢測以確認是否罹患此病，遇到以下情況更應提高警覺：(1) 病人發生同年齡層中不常見但與庫欣氏症有關的臨床表現（例如年輕的高血壓或骨質疏鬆症）；(2) 病人具有多種疑似 CS 的臨床表現且病情逐漸進展；(3) 孩童身高成長遲緩且體重增加明顯；(4) 偶然發現可能導致庫欣氏症的病灶（例如腎上腺偶見瘤）；(5) 嚴重且無法解釋的臨床表現（例如頑固性高血壓或骨質疏鬆症）<sup>15</sup>。在進行生化檢測前，需先取得病人詳細的藥物史，排除外來類固醇暴露造成的醫源性庫欣氏症。經檢測確診為庫欣氏症，再依據患者的庫欣氏症對 ACTH 的依賴性，進一步應檢查找出體內病灶以決定下一步治療計畫。

美國內分泌學會認為，若懷疑病人有庫欣氏症，可在門診進行以下的初篩檢測：24 小時尿液游離皮質醇 (24-h UFC)、深夜唾液皮質醇 (late-night salivary cortisol)、或隔夜 1mg dexamethasone 抑制測驗 (overnight 1mg DST)。

若初篩結果異常，可考慮進行其他檢查以進一步確認；例如讓病人住院，進行兩天低劑量 dexamethasone 抑制測驗 (2-day low-dose DST)。診斷流程的詳細內容可參考 (圖二)<sup>14</sup>；各項檢查方法的診斷標準、靈敏度和特異性等數值可參考 (表二)。

然而應注意的是，美國內分泌學會推薦的檢測方法中，有些對病人來說比較麻煩（例如 24 小時尿液游離皮質醇），或是在台灣比較少用（例如深夜唾液皮質醇）。台灣庫欣氏病衛教資訊網提供一套簡易診斷流程，可供臨床醫師作為門診檢查的參考：分別在 8AM 和 4PM 抽血檢查病人的 ACTH 和皮質醇；並讓病人晚上 11PM 口服 1mg dexamethasone，隔天 8AM 再抽血檢查一次皮質醇。若檢查結果發現：

- ACTH 和皮質醇濃度皆低，則可能是醫源性庫欣氏症。
- ACTH 濃度低，且皮質醇濃度高、失去晝夜節律且不受 dexamethasone 抑制，則可能是腎上腺皮質腺瘤，應繼續進行腎上腺影像學檢查以確診。
- ACTH 濃度高，且皮質醇濃度高、失去晝夜

表二：診斷庫欣氏症 (CS) 的檢測方法<sup>1,14</sup>

測 驗	診斷標準	靈敏度	特異性	注意事項 (以下狀況可能影響測驗結果)	
24 小時尿液游離皮質醇 (24-h UFC)	>3 倍正常值上限	80 - 98%	45 - 98%	尿液收集不完整；攝取過多水分 (≥ 5 L/day)，腎功能不全。	
門 診	深夜唾液皮質醇 (late-night salivary cortisol)	>145 ng/dL	92 - 100%	93 - 100%	檢體收集 / 保存不當 (需要專門的工具收集唾液)；服用甘草、嚼菸、抽菸、太積極地刷牙。
	隔夜 1mg dexamethasone 抑制測驗 (overnight 1mg DST)	皮質醇 >1.8 µg/dL 皮質醇 >5 µg/dL	91 - 97% 85 - 90%	80 - 94% 95 - 99%	影響 dexamethasone 代謝與清除，例如：藥物【見表三】、腎功能不全；影響皮質醇結合球蛋白 (CBG) 的濃度，例如：雌激素 / mitotane、腎病症候群、肝硬化；
兩天低劑量 dexamethasone 抑制測驗 (2-day low-dose DST)*	皮質醇 >1.8 µg/dL	91 - 98%	70 - 95%	Dex-CRH 測驗須特別注意準時操作。	
住 院	Dex-CRH 測驗 #	皮質醇 >1.4 µg/dL	98 - 100%	60 - 100%	
	半夜血清皮質醇 (midnight serum cortisol)	>7.5 µg/dL (醒) >1.8 µg/dL (睡)	91 - 98% 100%	92 - 100% 30 - 62%	盡量準時在半夜 12 點抽取血液樣本；需預留置管路，以便在病人熟睡時抽血；<1.8 µg/dL 時可排除診斷

\* 每六小時給予一劑 0.5mg dexamethasone 共 48 小時，最後一劑六小時後 (也有研究建議兩小時) 抽血檢查皮質醇濃度。  
# 在 2-day low-dose DST 最後一劑 dexamethasone 兩小時後靜脈注射一劑 CRH (1 µg/kg)，15 分鐘後抽血檢查皮質醇濃度。  
Modified from: (1) Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. Clin Epidemiol 2015; 7: 281-93.(2)Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1526-40.

節律且不受 dexamethasone 抑制，則可能是庫欣氏病或異位 ACTH 症，應繼續進行腦下垂體核磁共振造影 (MRI)、下岩竇靜脈血液取樣檢測法 (IPSS) 等檢查以確診是否為庫欣氏病，以及病變在哪一側。若沒有發現垂體病灶，可考慮進行正子掃描 (PET scan) 等檢查以確認是否存在異位病灶。

各項檢測方式的詳細內容補述如下，做為臨床診斷時的參考：

### 一、確認患者是否罹患庫欣氏症

國內外研究顯示，目前常用檢測方法的診斷敏感度幾乎都在 90% 以上，但沒有一種檢測方法是百分之百準確<sup>1,7,12</sup>。有些檢測方法如 24 小時尿液游離皮質醇和深夜唾液皮質醇，因測量數值變異較大，美國內分泌學會的臨床實踐指引建議應檢驗兩次以上<sup>14</sup>。另外檢測方法亦可能影響判讀，例如在半夜血清皮質醇的研究中， $>7.5 \mu\text{g/dL}$  的診斷標準是根據半夜 12 點時的抽血結果而測定的<sup>16</sup>，故選擇抽血時間時應加以留意。此外，病人的配合度也很重要，例如檢驗 24 小時尿液游離皮質醇時，應仔細交代病人如何正確地收集尿液：開始收集尿液前（例如早上八點）要排空尿液，而隔天早上八點前要記得收集膀胱剩下的尿，洗澡和排便前也要先收集尿液避免遺漏等。另外須注意某些藥物可能會影響檢測結果（表四），且有些檢測方法可能不適合部分特殊病人族群（表五）<sup>14</sup>。

有些生理性因素與疾病亦可能造成皮質醇

升高（表三）<sup>14</sup>；一般認為這些因素可能造成高階大腦中樞刺激下視丘分泌 CRH，激活整個 HPA (hypothalamus-pituitary-adrenal) 軸，導致皮質醇升高，與真正庫欣氏症病人的 CRH 分泌

表三：可能影響庫欣氏症檢測結果的藥物 [14]

誘導 CYP3A4 酶，加速 dexamethasone 的代謝 \*

- Phenobarbital
- Phenytoin
- Carbamazepine
- Primidone
- Rifampin
- Rifapentine
- Ethosuximide
- Pioglitazone

抑制 CYP3A4 酶，減少 dexamethasone 的代謝

- Aprepitant/ fosaprepitant
- Itraconazole
- Ritonavir
- Fluoxetine
- Diltiazem
- Cimetidine

造成皮質醇結合球蛋白 (CBG) 增加，可能導致血清皮質醇濃度檢驗結果假性升高

- Estrogen
- Mitotane

造成 UFC 值升高

- Carbamazepine
- Fenofibrate (若採用 HPLC 檢驗方式)
- 某些合成性糖皮質素 (若採用 immunoassay 檢驗方式)
- 抑制  $11\beta\text{-HSD2}$  酶的藥物 (licorice、carbenoxolone)

\*dexamethasone 本身即為 CYP3A4/5 的誘導劑

Modified from: Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1526-40.

表四：針對特定病人族群，美國內分泌學會認為可採用或不建議的庫欣氏症檢測方法<sup>14</sup>

病人族群	可採用的初步檢驗方法	不建議的檢驗方法
懷孕	24-h UFC (註：第二或第三孕期的 UFC 值唯有大於三倍正常值上限才被視為有 CS)	DST (偽陽性的機率較高)
使用抗癲癇藥物	24-h UFC、深夜唾液皮質醇、半夜血清皮質醇	DST (藥物可能會造成偽陽性)
慢性腎功能衰竭	隔夜 1mg DST (檢驗結果正常可排除 CS 診斷，但檢驗結果異常無法確診 CS)	24-h UFC (當肌酸酐清除率 $<60 \text{ mL/min}$ 時，UFC 值會降低)
疑似罹患週期性 (cyclic) CS	24-h UFC 或深夜唾液皮質醇 (若臨床高度懷疑但檢驗結果正常，建議繼續追蹤且反覆檢測，並最好能配合臨床症狀檢測)	DST (若進行測驗時的皮質醇濃度剛好不高，則可能造成偽陰性)
腎上腺偶見瘤，疑似罹患輕微 CS	隔天 1mg DST、深夜唾液皮質醇、半夜血清皮質醇	24-h UFC (對此族群的診斷敏感性較差)

表五：除庫欣氏症外，其他可能造成血清皮質醇濃度升高的狀態<sup>14</sup>

可能具有一些類似庫欣氏症的臨床表現	大多不具有庫欣氏症的臨床表現
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 懷孕</li> <li>• 憂鬱症和其他精神疾病</li> <li>• 酗酒</li> <li>• 糖皮質素抗性</li> <li>• 病態性肥胖</li> <li>• 糖尿病控制欠佳</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 生理性壓力（住院、手術、疼痛）</li> <li>• 營養不良，神經性厭食症</li> <li>• 長期激烈運動</li> <li>• 下視丘性無月經</li> <li>• 皮質醇結合球蛋白 (CBG) 過多（血清皮質醇的檢驗值升高但尿液游離皮質醇的檢驗值不受影響）</li> </ul>

被高濃度皮質醇所抑制不同，又稱為假性庫欣氏症 (pseudo-CS)<sup>14,15</sup>。由於尿液游離皮質醇用於診斷這類病人是否罹患庫欣氏症的幫助有限，美國內分泌學會認為針對此類病人，兩天低劑量 dexamethasone 抑制測驗 (2-day low-dose DST) 是較佳的初步篩檢方式：非庫欣氏症患者的血清皮質醇濃度會受此測驗抑制，而多數庫欣氏症病人則不會<sup>14</sup>。然而臨床有少數庫欣氏病患者的皮質醇會受此測驗抑制，因此亦可考慮配合 Dex-CRH 測驗以提高診斷敏感性：在完成低劑量 DST 後接續注射一劑 CRH，正常人的血漿 ACTH 和皮質醇濃度不會相對應升高，但庫欣氏病患者則會<sup>14,17</sup>。

美國內分泌學會認為，一些檢驗方式如血清皮質醇或血漿 ACTH 的隨機測量值、尿中 17-酮類固醇 (urinary 17-ketosteroids)、胰島素耐受性測驗 (insulin tolerance test) 對於診斷庫欣氏症的正確性較低，而 loperamide 測驗的證據力不足，皆已不建議使用<sup>14</sup>。至於 desmopressin 測驗，臺北市立聯合醫院陽明院區的研究發現，庫欣氏病患者對 desmopressin 的反應程度，與垂體瘤上升壓素受器 (vasopressin receptor) V2 亞型的表現程度相關<sup>18</sup>；此測驗的臨床實用性有待更多研究結果證明。此外，應注意有些用來確認庫欣氏症病變來源的檢測方法（例如腦下垂體的影像學檢查、高劑量 dexamethasone 抑制測驗等）(表六)，可能在一些庫欣氏症病人身上出現正常結果，而部分正常人也可能出現異常結果，因此較不適用於庫欣氏症的確立診斷<sup>14</sup>。

臨床醫師應根據臨床情況，如病人的配合程度、是否具有其他生理性因素或疾病、正服用特定藥物、以及檢測方法是否適合門診評估使用等，給予病人最適合的初步篩檢方式。在

初步篩檢後 (圖二)<sup>14,15</sup>：

- 若一種檢測結果異常，可再進行其他檢測方法以進一步確診。
- 如果對於檢測結果仍有疑慮或是兩種檢測結果不一致時，需考慮繼續進行其他檢測方法以提高診斷的正確性；例如當 24 小時尿液游離皮質醇和 dexamethasone 抑制測驗結果皆與病人的臨床表現明顯不相符時，可考慮讓病人住院檢驗半夜血清皮質醇，或執行 Dex-CRH 測驗以進一步鑑別<sup>14</sup>。
- 病人的臨床表現不明顯，且檢測結果陰性時可排除庫欣氏症的診斷，但若後來出現新的或漸進性的庫欣氏症症狀或病徵時，應再次進行相關檢測。
- 對於懷疑有週期性 (cyclic) 庫欣氏症的病人，即使初次檢測結果正常，也考慮反覆進行檢測。

#### 一、找出病灶：確認患者罹患的庫欣氏症類型

檢驗血漿 ACTH 濃度可判斷庫欣氏症病人對 ACTH 的依賴性；檢驗時應注意要用預先冷卻的多元丙烯管插於碎冰中，收集血液樣本並立即送實驗室處理。懷疑檢驗結果過低時亦可考慮繼續檢驗數次以提高診斷正確性。ACTH 檢驗值的意義如下：

- 若 ACTH <5 pg/mL (1.1 pmol/L) 代表病人可能屬於 ACTH- 不依賴型的庫欣氏症，應繼續進行腎上腺的影像學檢查。但注意若標本收集或處理不正確，可能得到偏低的 ACTH 值。
- 若 ACTH >20 pg/mL (4.4 pmol/L) 代表病人可能屬於 ACTH- 依賴型的庫欣氏症，應繼續進行相關檢查，確認病灶是否位於腦下垂體或其他部位 (表六)<sup>1</sup>。國內外研究顯示，庫欣

氏病或異位 ACTH 症患者的 ACTH 檢驗值常高度重疊，不過當 ACTH 濃度非常高時（如 >500 pg/mL），則多為異位 ACTH 症<sup>1,7</sup>。

- 若 ACTH 濃度介於中間時，可藉由高劑量 dexamethasone 抑制測驗、CRH 刺激測驗協助鑑別病灶來源（表六）<sup>1</sup>；不過這些測驗亦非百分之百準確，數項臨床試驗建議的 cutoff 值各有不同，所得到的診斷敏感性及特異性亦有所差異。舉例來說，高劑量 dexamethasone 抑制測驗傳統上採用皮質醇降低 >50% 作為診斷標準，但有試驗將標準提高到 68% 後發現診斷特異性更高<sup>19,20</sup>；CRH 刺激測驗傳統上採用 ACTH 升高 >50%、皮質醇升高 >20% 作為診斷標準，但亦有其他試驗採用較低的標準（如 ACTH >34%，或皮質醇 >14%），可獲得更高的診斷特異性<sup>21,22</sup>。此外，進行上述測驗也可能對病情嚴重的患者造成額外負擔。

生化指標的檢測結果和腦下垂體影像學檢查結果（特別是發現 >6mm 的大腫塊）相符時，可診斷為庫欣氏病，然而腦下垂體 ACTH 分泌瘤常因太小而難以被發現，MRI 無法檢查出來的機率約為 20-58%<sup>1,23</sup>；此外，約 10% 的正常人亦可能有無症狀的腦下垂體瘤<sup>24</sup>，增加判斷上的困難性。若無法確診時，可考慮下岩竇靜脈血液

取樣檢測法（inferior petrosal sinus sampling, IPSS）（表六），此方法為診斷庫欣氏病的黃金標準，但屬於侵入性操作<sup>1</sup>。台北榮民總醫院的研究顯示，IPSS 診斷庫欣氏病的敏感性高達 89%，而在注射一劑 CRH 後進行檢測更可進一步提高至 94%；不過研究亦發現，IPSS 判斷腫瘤位置的正確率僅 70%（配合 CRH 則提升為 77%）<sup>25</sup>，與國外研究結果近似<sup>26</sup>。

懷疑是異位 ACTH 症時，可考慮先針對異位病灶的常見部位（如胸部）進行影像學檢查，包括電腦斷層掃描（CT scan）和 MRI；或進一步考慮配合 F-DOPA 正子放射斷層掃描（F-DOPA-PET scan）或體抑素受體閃爍攝影（somatostatin receptor scintigraphy）等。一項研究認為，CT/MRI 的診斷敏感性較好，可用作初次的影像檢驗；若再合併 F-DOPA-PET scan 或體抑素受體閃爍攝影，兩者皆有不錯的陽性預測值（positive predictive value）。而 CT/MRI 合併傳統正子放射斷層掃描（FDG-PET scan）時，則陽性預測值較差。<sup>27</sup>。最近一篇系統回顧分析結果顯示，68Gallium-SSSTR-PET/CT（包括 68Ga-DOTATATE-PET/CT、68Ga-DOTATOC-PET/CT 等）診斷 EAS 的敏感性是所有檢查方式中最高的<sup>28</sup>。目前台灣較常使用 FDG-PET，而一些醫

表六：診斷庫欣氏病（CD）的檢測方法<sup>1</sup>

測驗	診斷標準	注意事項
高劑量 dexamethasone 抑制測驗 (high-dose DST)*	皮質醇降低 >69%	Diagnostic accuracy ~80%
皮質釋素刺激測驗 (CRH stimulation test)#	Ovine CRH：血漿 ACTH 升高 >34% 和 / 或血清皮質醇升高 >20%	Sensitivity 93%
	Human CRH：血清皮質醇升高 >14%	Sensitivity 85%, specificity 100%
腦下垂體影像學檢查，如 MRI	發現腦下垂體腫塊，特別是 >6mm 的大腫塊	20-58% CD 病人的腦下垂體瘤無法被檢查出來；另外約 10% 的正常人亦可能被檢查出有無症狀的腦下垂體瘤。
下岩竇靜脈血液取樣檢測法 (inferior petrosal sinus sampling, IPSS)	Central-to-peripheral ACTH gradient (IPS/P) ≥ 2.0 和 / 或注射 CRH 後達到 ≥ 3.0	為診斷 CD 的黃金標準 Sensitivity 96%, specificity 100%

\* 兩種檢測方式：①每六小時給予一劑 2mg dexamethasone 共 48 小時，最後一劑六小時後抽血檢查皮質醇濃度；②給予一劑 8mg dexamethasone，隔天抽血檢查皮質醇濃度

# 靜脈注射一劑重組羊或人類的 CRH (1 μg/kg，最多 100 μg)，45 分鐘內抽血檢查 ACTH 和 / 或皮質醇濃度。

Modified from: (1) Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. Clin Epidemiol 2015; 7: 281-93.



學中心亦有提供 68Ga-DOTATATE-PET/CT；醫師可根據臨床情況和醫院設備等條件決定採取何種檢查方式。

## 治療

### 一、治療目標

庫欣氏病的治療目標包括：(1) 降低血清皮質醇濃度至正常值；(2) 控制腫瘤大小；(3) 治療合併症；(4) 改善預後；(5) 維持腦下垂體的正常功能。此病可造成嚴重臨床後果，涉及全身多個重要器官與系統，死亡風險約為一般人的 1.7-4.8 倍，如果無法有效降低皮質醇濃度，則死亡風險更高達 2.8-16 倍。有鑒於病情控制不佳時可能危及性命，醫師應積極控制病人的皮質醇濃度，以降低死亡風險和改善預後。符合條件的病人應盡早手術治療，並視需求配合藥物和放射治療；有研究顯示若庫欣氏病患者能獲得妥善治療控制病情，則 10 年追蹤期間的存活率與一般人相近<sup>29</sup>。

考量到副作用的風險，尚未確診前不應貿然開始使用降皮質醇藥的治療；但若病情緊急甚至危及性命時，應盡快檢測做出診斷並考慮各種緊急治療方式。另外針對生化指標略高於正常值，且症狀不明顯的病人，美國內分泌學會認為雖然及早治療可能有助於延緩病情惡化，但目前暫無足夠證據支持，有待後續研究闡明<sup>30</sup>。

病人需定期監測病情變化，然而針對「病情緩解 (remission)」的定義，目前尚無統一的檢查標準。美國內分泌學會認為，術後七天內若測得清晨血清皮質醇濃度  $<5 \mu\text{g/dL}$  ( $138 \text{ nmol/L}$ ) 或 24 小時尿液游離皮質醇  $<28-56 \text{ nmol/d}$  ( $<10-20 \mu\text{g/d}$ )，可視為病情緩解。若懷疑病人有輕微或循環性 (cyclic) 庫欣氏症，可考慮進一步測量深夜血清或唾液皮質醇濃度，以確定病人的皮質醇晝夜節律 (diurnal rhythm) 正常，病情緩解<sup>30</sup>。庫欣氏病的復發風險高，應終身定期檢查，並視病情變化調整治療方案；同時亦可對病人及家屬進行衛教，以及早察覺任何復發的徵象。

### 二、治療選擇

手術為庫欣氏病的治療首選，但若病人對手術的治療反應欠佳或無法手術時可考慮藥物或放射治療。

#### (一) 腦下垂體手術

經蝶竇選擇性腦下垂體瘤切除術 (transsphenoidal selective adenectomy, TSS) 是庫欣氏病的首選治療方式。雖然顯微鏡的操作方式已逐漸被內視鏡取代，但兩者的手術結果似乎無明顯差異<sup>31</sup>。Tritos 等人整理了共 4,742 位接受 TSS 治療之病人的資料，平均追蹤 28-133 個月，發現緩解率達 68.5-98.0%，復發率 8-26%；平均復發日數為手術後 20-84 個月，範圍 6-142 個月<sup>32</sup>。另有研究顯示腦下垂體微腺瘤 (microadenoma) 患者接受手術治療的病情緩解率達 73-76%，巨腺瘤 (macroadenoma) 患者約 43%<sup>30</sup>；至於幼兒患者若符合年紀較輕、腫瘤小、術後血清皮質醇  $<1 \mu\text{g/dL}$  等條件，術後達到持續緩解的機率較高<sup>33</sup>。台大醫院的研究顯示，病人接受 TSS 治療後的初始緩解率 (initial remission) 達 81.6%，與國外研究結果近似<sup>34</sup>。

有鑒於病情嚴重患者的死亡風險和手術風險皆很高，若經臨床醫師判斷達病情嚴重的標準，可於術前先給予藥物降低皮質醇濃度。有些病人可能在 TSS 術後發生暫時性的低鈉血症或尿崩症<sup>30,35</sup>，因此術後 5 到 14 天需要多次監測病人的電解質並給予適當處置。另外亦須注意監測和治療以下荷爾蒙問題：

- 腎上腺功能減退：手術治療成功後，多數病人需補充糖皮質素如 hydrocortisone，直到下視丘 - 腦下垂體 - 腎上腺軸 (HPA axis) 逐漸恢復正常功能為止，並視恢復情況逐漸減藥；恢復時間通常需 6 到 12 個月左右<sup>36</sup>。然而許多病人即使接受補充糖皮質素治療，仍可能出現糖皮質素戒斷症 (glucocorticoid withdrawal syndrome)<sup>30</sup>，應事先告知病人。
- 其他腦下垂體相關激素：手術可能損及腫瘤周圍的正常腦下垂體組織，造成垂體低能症 (hypopituitarism)；此外，術前高皮質醇血症造成的功能性甲狀腺低能症 (hypothyroidism)、性腺低能症 (hypogonadism)、生長素不足

(growth hormone deficiency) 等問題，即使手術治療成功後仍可能暫時存在一段時間<sup>30,37,38</sup>。因此術後應進行相關檢查，並視情況補充荷爾蒙治療直到恢復為止。

未成年庫欣氏病患者的復發率很低，但成年患者術後 5-10 年的復發率高達 15-66%<sup>30</sup>。因此術後仍需定期檢查，特別是有疑似復發的臨床表現時，應追蹤影像學檢查結果以觀察腫瘤變化情況。國外研究顯示復發的病人再次接受 TSS 手術，仍有很高機率可獲得緩解<sup>39,40</sup>；台大醫院的研究也證實，病人接受 TSS 治療後的復發率為 22.6%，而再次手術後，仍有約八成的病人可達到緩解<sup>34</sup>。因此當手術未能將腦下垂體瘤切除乾淨，或是有充足的證據顯示腫瘤復發時，符合條件的病人應考慮再次接受手術治療；惟再次手術亦可能會增加併發腦下垂體功能減退的風險。若前次手術未發現腦下垂體腫瘤，或前次手術時已發現腫瘤侵犯海綿竇者，則不建議接受再次手術。

## (二)放射治療

包括傳統的放射療法 (radiation therapy, RT) 和立體定位放射手術 (stereotactic radiosurgery, SRS)。傳統 RT 一般係指需進行多次療程的光子射線放射療法 (fractionated photon beam RT)，多數病人的病情在接受治療後會逐漸改善，治療後 6-60 個月的病情緩解率達 83%<sup>30</sup>。SRS 則僅需一天的療程，對於病人來說較為方便；至於緩解病情的速度，以及對腫瘤周圍正常組織的放射損傷是否優於傳統 RT，則有待證實。若腫瘤位置太接近視神經交叉，SRS 治療可能有單次輻射量高導致視神經損傷的疑慮；此時可評估考慮使用傳統 RT，單次輻射量較低。SRS 的選擇包括伽馬刀 (gamma knife)、質子射線 (proton beam) 等，各種方式治療庫欣氏病的效果皆相近<sup>30</sup>。放射治療後需要等待一段時間才能達到最佳治療效果，加上庫欣氏病的復發率高，因此放射治療前應先確認病人對降皮質醇藥物有反應，治療後亦應定期檢查，並視病情需要給予藥物輔助治療。追蹤研究顯示，病人接受放射治療數年後併發腦下垂體功能減退的風險較高<sup>41</sup>，因此治療後應定期檢查腦下垂體功能，

特別是出現疑似症狀時。

## (三)藥物治療

(表七)為國外曾用於治療此病的藥物列表<sup>1,30</sup>，其中 pasireotide 短效劑型為目前唯一在台灣取得庫欣氏病適應症的藥物，建議劑量為每日兩次皮下注射。研究發現，在動物實驗中 ACTH 的分泌主要受到腦下垂體抑素 (somatostatin) 受器亞型 sst2 和 sst5 的訊息傳導所抑制，其中 sst5 的 mRNA 表現量在腦下垂體 ACTH 瘤當中較高，因此認為對 sst1,2,3,5 受器皆有很高結合親和力的 pasireotide 應可有效抑制 ACTH 的分泌<sup>42</sup>。一項第三期臨床試驗收集 162 位手術治療反應欠佳 (或不能手術)，且 24 小時尿液游離皮質醇 (24-h UFC)  $\geq 1.5$  倍正常值上限的病人，給予 pasireotide 治療六個月後，其 24-h UFC 值平均降低 27.5% (600  $\mu\text{g}$  bid 組) 與 48.4% (900  $\mu\text{g}$  bid 組)，24-h UFC 降低到正常值範圍的病人比例為 14.6% (600  $\mu\text{g}$  bid 組) 與 26.3% (900  $\mu\text{g}$  bid 組)，且使用較高劑量組的腫瘤大小平均減少 44%。另外此試驗亦發現，若病人用藥後兩個月內仍無法有效控制病情，則治療至 6 個月和 12 個月時病情仍無法有效獲得控制的機率達九成，可做為預測治療反應的參考<sup>43</sup>。使用 pasireotide 較常發生高血糖的副作用，應視情況給予降血糖藥物治療；另外亦需注意其他副作用如膽結石，可考慮為病人定期檢查膽道。

國外有時會視情況使用其他藥物，例如病情危急且無法口服藥物的病人可考慮靜脈注射 etomidate，但需在加護病房進行監測<sup>30</sup>。使用一種藥物療效欠佳的病人有時也可考慮併用藥物治療，一篇研究顯示 pasireotide 治療效果欠佳的病人在併用 cabergoline 和 ketoconazole 後可增加治療反應率<sup>44</sup>。研究顯示單用 cabergoline 治療的病人，30-40% 的 UFC 值會在 2-3 年內逐漸正常，但之後效果會減低<sup>30</sup>；此藥的使用劑量大，因此頭暈、無力、消化症狀很常見，在台灣沒有適應症。單用 ketoconazole 可迅速使尿液游離皮質醇值正常 (約 25-93%)，但約 15% 會發生肝功能異常，每 15,000 名病人中可能有一位因此致死，在有些歐洲國家已不准使用<sup>1,30</sup>；台灣自 2015/1/1 起，已廢止含 ketoconazole 成分口

服劑型藥品許可證。Fluconazole 副作用較小，對庫欣氏症也有效，但在我國沒有適應症。Mifepristone 經 FDA 核准使用於合併高血糖的庫欣氏症病人，但台灣尚未核准。此藥的副作用包括高血壓、低血鉀、子宮內膜變厚出血、腎功能不足等；此外，因為 mifepristone 為可體松接受器拮抗劑，因此治療時無客觀指標<sup>45</sup>。亦有其他機轉的新藥物正在臨床試驗階段，例如可抑制 11 $\beta$ -hydroxylase 酶以減少皮質醇合成的新藥 LCI 699，初步試驗結果顯示具有不錯的療效和耐受性<sup>46</sup>。

### 三、全腎上腺切除術

可做為二線手術治療的選擇之一，好處包括可迅速改善病情、不會發生腦下垂體功能

減退、沒有藥物或放射療法的副作用、不影響年輕病人的生殖功能等；缺點則包括病人術後需終身服用類固醇治療、將來發生尼爾森氏症 (Nelson's syndrome) 的機率較高等。

### 四、治療合併症

應注意病人是否罹患糖尿病、高血壓、血脂異常、骨質疏鬆、精神疾病、感染、低血鉀症、體適能不良等合併症，並及早對症治療。有些合併症可能會造成嚴重後果，例如研究顯示心血管疾病、靜脈血栓、感染是造成患者死亡最主要的因素<sup>30</sup>。若評估患者有較高的感染風險，應積極預防感染，如接種疫苗。高皮質醇血症不但會大幅增加靜脈血栓的風險，且即使病人手術治療成功，一年內仍可能有較高風險

表七：治療庫欣氏症的藥物選擇<sup>1,30</sup>

藥物	作用機轉	副作用／考量	各地區核准使用請況
類固醇合成抑制劑 (steroidogenesis inhibitors)			
Ketoconazole	抑制 side-chain cleavage 17, 20-lyase 和 11-hydroxylase enzyme	胃腸道不適、肝毒性、雄性激素降低 需要在酸性環境下 (例如胃酸) 才能發揮其生物活性；留意藥物交互作用	歐洲 (庫欣氏症) * 台灣自 2015/1/1 起，廢止含 ketoconazole 成分口服劑型藥品許可證
Metyrapone	抑制 11 $\beta$ -hydroxylase	胃腸道不適、多毛症、高血壓、低血鉀	歐洲 (庫欣氏症)
Mitotane	直接對腎上腺皮質產生細胞毒性作用 (adrenolytic)；抑制 CYP11A1	胃腸道不適、中樞神經系統副作用、男性女乳症、白血球減少、四碘甲狀腺素降低、肝指數升高、致畸胎生效較慢；半衰期長；糖皮質素結合蛋白 (corticosteroid binding globulin) 升高；留意藥物交互作用	美國 (腎上腺癌)
Etomidate	抑制 11 $\beta$ -hydroxylase 和 cholesterol side-chain cleavage	腎毒性、高劑量會產生鎮靜作用 需在加護病房監測使用	
作用於腦下垂體瘤的藥物 (pituitary-directed medical treatments)			
Pasireotide	體抑素類似物 (somatostatin receptor agonist)	胃腸道不適、膽結石、高血糖、生長素減少 在 UFC 小於兩倍正常值的病人使用最有效	美國、歐洲、台灣 (無法接受腦下垂體手術或已手術而未能治癒之庫欣氏病)
Cabergoline	多巴胺促效劑 (dopamine agonist)	胃腸道不適、頭痛、頭暈	
糖皮質素受器拮抗劑 (glucocorticoid receptor antagonist)			
Mifepristone	糖皮質素受器拮抗劑；黃體素拮抗劑 (antiprogestin)	疲勞、胃腸道不適、關節痛、頭痛、高血壓、低血鉀、水腫、子宮內膜增厚、促流產 目前尚無生物指標可用以調整劑量	美國 (無法接受腦下垂體手術或已手術而未能治癒，並且合併葡萄糖耐受不良或糖尿病的庫欣氏症)

Modified from: (1) Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. Clin Epidemiol 2015; 7: 281-93. (2) Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2015; 100: 2807-31.

產生靜脈血栓（特別是術後四週內）<sup>30,47</sup>；因此手術前後皆需評估病人的靜脈血栓和出血風險，並視情況給予適當預防措施。另外包括心血管風險、骨質疏鬆、精神症狀等合併症也難以在手術治療成功後立即消除<sup>30</sup>；一項研究認為，庫欣氏病患者手術後 5 年仍有較高的心血管疾病風險<sup>48</sup>，因此術後仍應定期檢查各種合併症並對症治療，直到問題完全解決為止。

## 五、緊急治療

當患者病情緊急，出現可能危及性命的合併症如感染、肺栓塞、心血管疾病、急性精神病（增加自殺風險）時，應考慮各種能迅速降低皮質醇的治療方式和藥物，同時給予病人適當的支持治療和對症治療（例如抗感染、抗凝血），必要時可考慮將病人轉至加護病房進行治療。美國內分泌學會認為若經各種方式積極治療後病情仍相當危急，為保全性命有時甚至需考慮雙側腎上腺切除術，之後以腦下垂體 MRI 和血中 ACTH 濃度監測腫瘤狀況<sup>30</sup>。不過術後發生 Nelson's syndrome 的機率較高，研究顯示術後三年約有半數患者的腦下垂體瘤增大<sup>49</sup>，因此應終身定期追蹤 ACTH 和腦下垂體的影像學檢查。

## 六、預後評估

庫欣氏病控制不良或復發會造成死亡率升高不良後果，因此需要準確地評估預後以便及早調整治療策略，然而目前並沒有一個公認的預測因子。有研究發現，術前影像學檢查結果和病理切片結果皆為陽性的庫欣氏病患者，達到病情緩解的機率高於兩項檢查結果皆為陰性的病人；換句話說，若無法找到並切除腫瘤，則病人達到緩解的機會較低<sup>34,50</sup>。另有研究認為，測量手術後血中或尿中皮質醇濃度的降低情況可預測長期緩解率<sup>50-52</sup>；然而臨床以測量皮質醇濃度來評估預後，亦可能會有以下疑慮：(1) 有些病人即使手術成功，體內皮質醇濃度仍需一段時間才會逐漸降低<sup>53-55</sup>；(2) 有些病人可能因術後出現腎上腺功能減退的症狀，或是經醫師評估手術時損傷了較多的正常垂體組織，而在測量皮質醇前就已開始補充糖皮質素。

台大醫院的研究認為，術後的血中皮質醇濃度可能不是一個好的預測因子。相較之下，研究發現一些預測因子與庫欣氏病患者接受治療後是否可達到緩解，或緩解後復發的風險之間具有較顯著的相關性，且臨床上可簡易測量；其中預後較好的預測因子包括：治療後三個月身體質量指數 (body mass index, BMI) 的降低幅度  $>1.7 \text{ kg/m}^2$  (研究中病人治療前的 BMI 平均值為  $27.3 \text{ kg/m}^2$ )、治療後三個月內的血中 ACTH 濃度 (早上八點測量值)  $<10 \text{ pg/mL}$ 。反之，若病人具有以下特性，則預後較差：治療前的 dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) 值  $>10.2 \text{ } \mu\text{mol/L}$ 、治療後三個月 BMI 值的降低幅度  $<0.8 \text{ kg/m}^2$ 、治療後三個月內的血中 ACTH 濃度  $>43 \text{ pg/mL}$ <sup>34</sup>。

## 參考文獻

- Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol* 2015; 7: 281-93.
- Ma ZY, Song ZJ, Chen JH, et al. Recurrent gain-of-function USP8 mutations in Cushing's disease. *Cell Res* 2015; 25: 306-17.
- Reinke M, Sbiera S, Hayakawa A, et al. Mutations in the deubiquitinase gene USP8 cause Cushing's disease. *Nat Genet* 2015; 47: 31-8.
- Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, et al. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4955-62.
- Lacroix A. Heredity and cortisol regulation in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2013; 369: 2147-9.
- Louiset E, Duparc C, Young J, et al. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2013; 369: 2115-25.
- Tung SC, Wang PW, Liu RT, et al. Clinical characteristics of endogenous Cushing's syndrome at a medical center in southern Taiwan. *Int J Endocrinol* 2013; 685375.
- Liou TC, Lam HC, Ho LT. Cushing's syndrome: analysis of 188 cases. *Taiwan Yi Xue Hui Za Zhi* 1989; 88: 886-93.
- Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5808-13.
- Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, et al. Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 44: 717-22.
- Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of

- the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637-44.
12. Su DH, Chang YC, Chang TC, et al. Characteristics of Cushing's syndrome in Taiwanese. *J Formos Med Assoc* 2003; 102: 292-8.
  13. Won GS. Oral presentation. The 9th Huaxia Congress of Endocrinology, 2015 (MP-2-1), Taipei, Taiwan.
  14. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526-40.
  15. Laoix A., Feelders R.A, Stratakis CA, et al. Cushing's syndrome. *Lancet* 2015; 386: 913-27.
  16. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB Jr, et al. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:1163-7.
  17. Yanovski JA, Cutler GB Jr, Chrousos GP, et al. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test differentiates mild Cushing's disease from normal physiology. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 348-52.
  18. Wang FF, Tang KT, Yen YS, et al. Plasma corticotrophin response to desmopressin in patients with Cushing's disease correlates with the expression of vasopressin receptor 2, but not with that of vasopressin receptor 1 or 3, in their pituitary tumours. *Clin Endocrinol (oxf)* 2012; 76: 253-63.
  19. Dichek HL, Nieman LK, Oldfield EH, et al. A comparison of the standard high dose dexamethasone suppression test and the overnight 8-mg dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 418-22.
  20. Meier CA, Biller BM. Clinical and biochemical evaluation of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 741-62.
  21. Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, et al. Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1640-5.
  22. Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R, et al. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993. 77: 1308-12.
  23. Patronas N, Bulakbasi N, Stratakis CA, et al. Spoiled gradient recalled acquisition in the steady state technique is superior to conventional postcontrast spin echo technique for magnetic resonance imaging detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1565-9.
  24. Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, et al. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994; 120: 817-20.
  25. Lin LY, Teng MM, Huang CI, et al. Assessment of bilateral inferior petrosal sinus sampling (BIPSS) in the diagnosis of Cushing's disease. *J Chin Med Assoc* 2007; 70: 4-10.
  26. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, et al. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19: 647-72.
  27. Zemskova MS, Gundabolu B, Sinaii N, et al. Utility of various functional and anatomic imaging modalities for detection of ectopic adrenocorticotropin-secreting tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1207-19.
  28. Isidori AM, Sbardella E, Zatelli MC, et al. Conventional and nuclear medicine Imaging in ectopic Cushing's syndrome: a systematic review. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 3231-44.
  29. Swearingen B, Biller BM, Barker FG 2nd, et al. Long-term mortality after transsphenoidal surgery for Cushing disease. *Ann Intern Med* 1999; 130: 821-4.
  30. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. Treatment of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 2807-31.
  31. Alahmadi H, Cusimano MD, Woo K, et al. Impact of technique on Cushing disease outcome using strict remission criteria. *Can J Neurol Sci* 2013; 40: 334-41.
  32. Tritos NA, Biller BM, Swearingen B. Management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 279-89.
  33. Lonser RR, Wind JJ, Nieman LK, et al. Outcome of surgical treatment of 200 children with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 892-901.
  34. Kuo CH, Shih SR, Li HY, et al. Adrenocorticotrophic hormone levels before treatment predict recurrence of Cushing's disease. *J Formos Med Assoc* (in press)
  35. Olson BR, Rubino D, Gumowski J, et al. Isolated hyponatremia after transsphenoidal pituitary surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 85-91.
  36. Avgerinos PC, Chrousos GP, Nieman LK, et al. The corticotropin-releasing hormone test in the postoperative evaluation of patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65: 906-13.
  37. Magiakou MA, Mastorakos G, Gomez MT, et al. Suppressed spontaneous and stimulated growth hormone secretion in patients with Cushing's disease before and after surgical cure. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 131-7.
  38. Stratakis CA, Mastorakos G, Magiakou MA, et al. Thyroid function in children with Cushing's disease before and after transsphenoidal surgery. *J Pediatr*, 1997; 131: 905-9.
  39. Friedman RB, Oldfield EH, Nieman LK, et al. Repeat transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Neurosurg* 1989; 71: 520-7.
  40. Ram Z, Nieman LK, Cutler GB Jr, et al. Early repeat surgery for persistent Cushing's disease. *J Neurosurg* 1994; 80: 37-45.
  41. Loeffler JS, Shih HA. Radiation therapy in the management of pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 1992-2003.
  42. Fleseriu M, Petersenn S. Medical management of Cushing's disease: what is the future? *Pituitary* 2012; 15: 330-41.
  43. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, et al. A 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 914-24.
  44. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, et al. Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. *N Engl J Med* 2010; 362: 1846-8.
  45. Fleseriu M, Biller BM, Findling JW, et al. Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. *J Clin*

- Endocrinol Metab 2012; 97: 2039-49.
46. Bertagna X., Pivonello R, Fleseriu M, et al. LCI699, a potent 11beta-hydroxylase inhibitor, normalizes urinary cortisol in patients with Cushing's disease: results from a multicenter, proof-of-concept study. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1375-83.
  47. van der Pas R, Leebeek FW, Hofland LJ, et al. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: prevalence, pathogenesis and treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2013; 78: 481-8.
  48. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2664-72.
  49. Assie G, Bahurel H, Coste J, et al. Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's disease: a reappraisal of Nelson's Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 172-9.
  50. Chee GH, Mathias DB, James RA, et al. Transsphenoidal pituitary surgery in Cushing's disease: can we predict outcome? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 617-26.
  51. Lindsay JR, Oldfield EH, Stratakis CA, et al. The postoperative basal cortisol and CRH tests for prediction of long-term remission from Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 2057-64.
  52. Trainer PJ, Lawrie HS, Verhelst J, et al. Transsphenoidal resection in Cushing's disease: undetectable serum cortisol as the definition of successful treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38: 73-8.
  53. Pereira AM, van Aken MO, van Dulken H, et al. Long-term predictive value of postsurgical cortisol concentrations for cure and risk of recurrence in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5858-64.
  54. Toms GC, McCarthy MI, Niven MJ, et al. Predicting relapse after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 291-4.
  55. Valassi E, Biller BM, Swearingen B, et al. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 601-10.

## Expert's Consensus on Management of Cushing's Disease in Taiwan

Tien-Chun Chang, et al.

*National Taiwan University College of Medicine, et al.*

Cushing's syndrome is related the excess of glucocorticoid in the body of the patient, resulting in the specific abnormality and pathological changes. This disease may be classified according to the origin of excess of glucocorticoid, and whether it is ACTH dependent. Cushing's disease is related to the overproduction of glucocorticoid from the stimulation of ACTH of the pituitary tumor. This consensus of diagnosis, treatment and follow-up of Cushing's disease is formed after several meetings of specialists in this field in Taiwan, to provide for the reference of management of this disorder by the readers. (*J Intern Med Taiwan* 2016; 27: 295-308)