

## 原発性アルドステロン症に併発したサブクリニカル クッシング症候群が症候性に移行した 1 例

稲垣 裕介<sup>1</sup>, 植村 元秀<sup>1</sup>, 中田 渡<sup>1</sup>  
中井 康友<sup>1</sup>, 高山 仁志<sup>1</sup>, 辻村 晃<sup>1</sup>  
野々村祝夫<sup>1</sup>, 北村 哲宏<sup>2</sup>, 大月 道夫<sup>2</sup>

<sup>1</sup>大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学泌尿器科

<sup>2</sup>大阪大学大学院医学系研究科内分泌代謝内科

### SUBCLINICAL CUSHING'S SYNDROME WITH PRIMARY ALDOSTERONISM WITH THE DEVELOPING SYMPTOM OF COMPLICATIONS: A CASE REPORT

Yusuke INAGAKI<sup>1</sup>, Motohide UEMURA<sup>1</sup>, Wataru NAKATA<sup>1</sup>,  
Yasutomo NAKAI<sup>1</sup>, Hitoshi TAKAYAMA<sup>1</sup>, Akira TSUJIMURA<sup>1</sup>,  
Norio NONOMURA<sup>1</sup>, Tetsuhiro KITAMURA<sup>2</sup> and Michio OTSUKI<sup>2</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine

<sup>2</sup>The Department of Metabolic Medicine, Osaka University Graduate School of Medicine

A 42-year-old female patient had been receiving medication for hypertension. Her symptoms worsened in 2007. A computed tomography image revealed a 2.5 cm round mass in the right adrenal gland. According to a careful examination, the patient was diagnosed with primary aldosteronism and subclinical Cushing's syndrome. There were no remarkable physical features related to Cushing's syndrome. The patient chose a medical therapy instead of surgery. In 2012, regardless of strict diet therapy, however, the patient gained 10 kg weight in a year. The diagnosis was the same as that determined in 2007, except for exceeding value of cortisol over the criterion for Cushing's syndrome. A laparoscopic right adrenalectomy was performed to attenuate Cushing's syndrome. The histopathological examination revealed an adrenocortical adenoma. The patient lost 4.5 kg of weight 2 months after the surgery.

(Hinyokika Kiyō 59 : 719-722, 2013)

**Key words :** Subclinical Cushing's syndrome, Adrenal tumor

### 緒 言

サブクリニカルクッシング症候群は偶発副腎腫瘍の約5~10%を占める疾患である。メタボリック症候群関連症状を合併することが多いが、明確な手術適応はない。今回、われわれはサブクリニカルクッシング症候群と診断された患者の非特異的症狀が増悪したため手術を施行し、その症狀が改善した1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

患者：42歳，女性  
主 訴：頭痛，体重増加  
既往歴：1997年，クッシング病で下垂体腺腫摘出術  
家族歴：特記すべき事項なし  
現病歴：1997年にCushing病で下垂体腺腫摘出術を受けた。術後2年でステロイドの補充は終了し，その後も定期的に経過観察されていたが，性腺刺激ホルモ

ンの低下以外はホルモン値に異常を認めていなかった。

2007年に内服治療中の高血圧症が増悪し精査を受けた。原発性アルドステロン症およびサブクリニカルクッシング症候群と診断されたが，本人の希望もあり経過観察となっていた。ニフェジピン，スピロノラクトンの内服で経過観察されていたが，血圧のコントロールは良好であった。アマチュアボクサーとして活躍しており，厳密な食事療法を継続しているにも関わらず，体重が1年間に10kgも増加したため，2012年9月に再度，精査のため入院となった。

現 症：身長159.9cm，体重71.6kg（1年前は60.0kg），BMI28.0，腹囲82cm，血圧136/92mmHg，脈拍73回/分。

満月様顔貌やbuffalo humpなど，クッシング症候群に特徴的な身体徴候は認めなかった。

尿所見：比重1.021，pH5.5，蛋白（-），糖（-），潜血（-），赤血球0~1/HPF，白血球10~20/HPF。

血液検査所見：

検血；WBC 7,540/ $\mu$ l, RBC 435 $\times 10^4$ / $\mu$ l, Hb 12 g/dl, Ht 38.8%, Plt 21.2 $\times 10^4$ / $\mu$ l.

生化学；Na 139 mEq/l, K 3.9 mEq/l, Cl 108 mEq/l, UN 11 mg/dl, Cr 0.65 mg/dl, Alb 3.8 g/dl, AST 14 U/l, ALT 15 U/l, LDH 156 U/l, ALP 18 U/l, CRP <0.04 mg/dl, T-Chol 208 mg/dl, TG 91 mg/dl, HbA1c (NGSP) 5.5%.

内分泌学的検査；ACTH <5.0 pg/ml, コルチゾール 6.1  $\mu$ g/dl (4.3~20.0), PRA 0.1 ng/ml/h (0.2~2.7), PAC 284 pg/ml (36~240), PAC / PRA 2,840 (>200), DHEA-S 38.3  $\mu$ g/dl, TSH 2.88  $\mu$ U/ml (0.40~3.80), GH 0.09 ng/ml (0.0~2.7), PRL 13.1 ng/ml (4.6~35.0), LH 0.5 mIU/ml (1.3~68.3), FSH 1.8 mIU/ml (2.2~158.8).

デキサメサゾン抑制試験：2007年 1 mg 負荷 3.3  $\mu$ g/dl, 8 mg 負荷 4.4  $\mu$ g/dl, 2012年 1 mg 負荷 6.0  $\mu$ g/dl, 8 mg 負荷 4.1  $\mu$ g/dl.

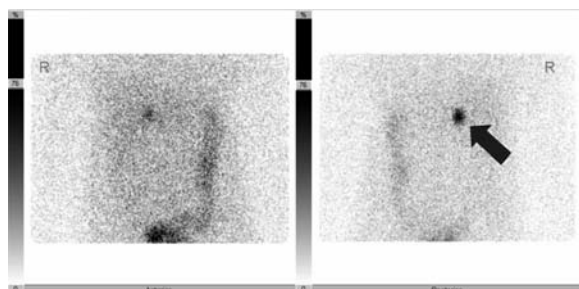
コルチゾール日内変動：基礎値：4.3  $\mu$ g/dl, 23時 6.0  $\mu$ g/dl.

画像検査所見：腹部 CT で右副腎に 2.5 cm 大の内部均一な結節影を認めた。2007年と2012年で大きさに変化は認められなかった (Fig. 1)。デキサメサゾン非抑制下に施行した  $^{131}$ I-アドステロール副腎シンチグラフィでは結節部位に一致して集積の上昇を認め、対側副腎への集積は認められなかった (Fig. 2)。

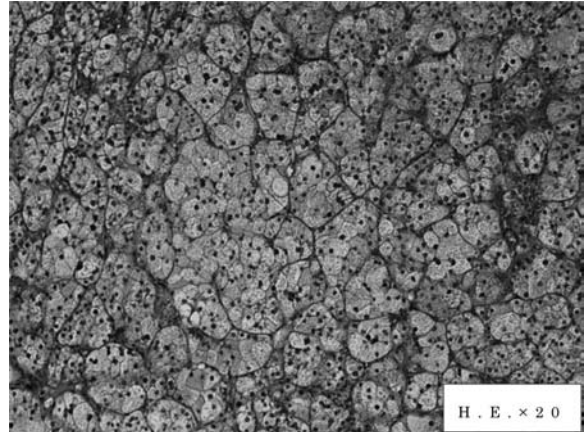
治療経過：2007年と同様、サブクリニカルクッシング



**Fig. 1.** Abdominal plain CT showed a 25 mm round mass (arrow) in the right adrenal gland.



**Fig. 2.**  $^{131}$ I-adosterol scintigraphy showed accumulation on the right adrenal region (arrow).



**Fig. 3.** Histopathological appearance (HE  $\times 20$ ).

グ症候群の必須の診断項目を満たしたままであったが、コントロール不良の体重増加やデキサメサゾン抑制試験での増悪を認めたため、サブクリニカルクッシング症候群の増悪と診断、右副腎腫瘍の摘出によって症状が改善することを期待し、単孔式腹腔鏡下右副腎摘除術を施行した。手術時間は2時間59分、出血量は10 mlであった。

肉眼的所見：腫瘍は 2.5 cm 大で断面は黄色であった。

病理組織学的所見：腫瘍は淡明な細胞と充実性の細胞が混在して増生し、核異型や核分裂像はほとんど認められなかった。壊死や被膜浸潤、血管への浸潤も認められず、腺腫と診断した (Fig. 3)。アルドステロン産生腺腫にみられる、核の形態の揃った淡明な細胞を認めた。

術後内分泌学的検査：ACTH <5.0 pg/ml, コルチゾール 1.2  $\mu$ g/dl (4.3~20.0), PRA 0.2 ng/ml/h (0.2~2.7), PAC 89.0 pg/ml (36~240), PAC/PRA 445 (>200), DHEA-S <20.0  $\mu$ g/dl.

術後4か月経過した現在、コルチゾールの補充を行っているにも関わらず、体重は 5.6 kg の減少を認めている。血圧はスピロラクトンを中止し、アムロジピンベシル酸塩を 5 mg から 2.5 mg に減量しても正常範囲内で推移している。

## 考 察

サブクリニカルクッシング症候群は、偶発副腎腺腫の中で最も多く 5~10% を占める疾患である。もともとサブクリニカルクッシング症候群はプレクリニカルクッシング症候群と呼ばれており、クッシング症候群の前段階で、クッシング症候群へと高率に移行すると考えられていた。しかし、クッシング症候群への移行がむしろ稀であるという報告が相次ぎ<sup>1-3)</sup>、現在ではサブクリニカルクッシング症候群と呼ばれるようになっていく。国際的に統一された診断基準はなく、本

**Table 1.** Diagnostic criteria of subclinical Cushing syndrome

1. 副腎腫瘍の存在
2. 身体所見: クッシング症候群に特徴的な身体徴候の欠如
3. 検査所見
1) 血中コルチゾールの基礎値が正常範囲内
2) コルチゾール分泌の自律性
3) ACTH 分泌の抑制
4) 副腎シンチグラフィで患側の取り込みと健側の抑制
5) 日内リズムの消失
6) 血中 DHEA-S の低値
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断する. 1, 2および3の検査所見の陽性をもって本症と診断する.

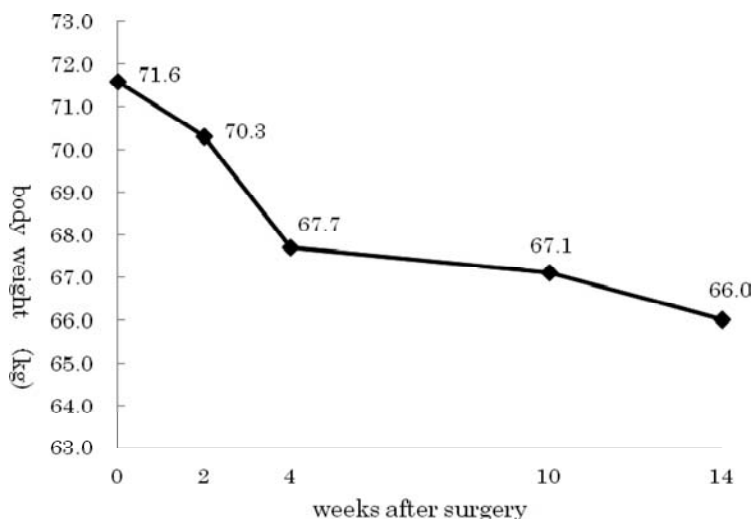
邦では1995年度の厚生省特定疾患調査班により診断基準が提唱されている<sup>4)</sup>. 必須の診断項目は副腎腺腫の存在, クッシング症候群に特徴的な身体徴候の欠如, 血中コルチゾールの基礎値が正常範囲内, コルチゾール値の自律性分泌であり, それに加えて選択項目を1つ以上満たすこととされている (Table 1).

サブクリニカルクッシング症候群は, メタボリック症候群の関連症状を合併することが多く<sup>1,5)</sup>, 本邦の報告では肥満が約3割, 高血圧・糖代謝異常が約6割の症例で認められるとされているが<sup>2)</sup>, これらの症状はクッシング症候群に特徴的な身体徴候には含まれない. サブクリニカルクッシング症候群の診断には, コルチゾールの自律性分泌を証明する必要がある, デキサメサゾン抑制試験が広く用いられている. Over night 法の場合, スクリーニングで1 mg 負荷を行い, 血中コルチゾール  $\geq 3 \mu\text{g}/\text{dl}$  の場合本症の可能性を考え, 次いでデキサメサゾン 8 mg 負荷で血中コルチ

ゾール  $\geq 1 \mu\text{g}/\text{dl}$  の場合, 本症を考えるとされている<sup>4)</sup>. その一方でクッシング症候群では1, 8 mg 負荷とも  $\geq 5 \mu\text{g}/\text{dl}$  とされている. そのため, 本症例のようにクッシング症候群に特徴的な身体徴候を認めないが, デキサメサゾン抑制試験 1 mg 負荷では  $6.0 \mu\text{g}/\text{dl}$  ( $\geq 5 \mu\text{g}/\text{dl}$ ) とクッシング症候群の基準を満たすという状況が起こりうる. また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 の結果が乖離することも多く報告されており<sup>6,7)</sup>, この診断基準については, 見直しが求められている.

治療は, クッシング症候群では原則副腎腫瘍摘除術を行うこととなっているが, サブクリニカルクッシング症候群では明確な手術の適応基準は存在しない. 悪性腫瘍の可能性があり, 急速な増大を認めたり, 腫瘍径 5 cm 以上の症例で切除が奨められているのは, 他の副腎腫瘍と同様である<sup>8)</sup>. また, メタボリック症候群関連症状のいずれかを合併する症例も手術を考慮すべきとされている<sup>4)</sup>. 腫瘍摘出によるメタボリック症候群関連症状の改善は多数報告されており<sup>9-11)</sup>, 名和田らによると改善率は肥満が約1割, 高血圧・糖代謝異常が約5~6割とされている<sup>4)</sup>.

Tauchmanova ら<sup>12)</sup>は, 各心血管危険因子を健常人と比較し, いずれの心血管危険因子もサブクリニカルクッシング症候群で優位に高くなっており, また手術により改善することを示した. Toniato ら<sup>13)</sup>は手術治療と保存的治療を比較して, 手術群では糖尿病が約4割, 高血圧は約7割, 脂質異常症は約4割, 肥満は5割でそれぞれ改善を認め, 手術療法の有用性を示した. 手術により合併症の改善が期待される条件としては, ACTH 基礎値の抑制 (早朝 ACTH  $< 10.0 \text{ pg}/\text{ml}$ ), ACTH 分泌刺激試験での低反応, 血中コルチゾール日内リズムの消失 (21時のコルチゾール値  $\geq 5 \mu\text{g}/\text{dl}$ ), 副腎腫瘍摘出後に一過性の副腎不全症状を認



**Fig. 4.** Change of body weight after surgery

める、あるいは付着皮質組織の萎縮を認めるという4項目が挙げられている<sup>4)</sup>。4項目中2項目以上を満たした場合に術後改善率は50%以上とされており<sup>4)</sup>、この条件を満たす例はサブクリニカルクッシング症候群の中でも、コルチゾール過剰分泌が比較的高いため、腫瘍摘出による合併症の改善の可能性が高いと考えられる。本症例ではACTH基礎値の抑制、血中コルチゾール日内リズムの消失の2項目を満たしていた。このように手術適応は、画像所見や合併症の症状に基づく基準が提唱されている一方で、手術による症状改善の予測因子としてはホルモン学的な基準が提唱されている。

本症例は症状の増悪に加えてデキサメサゾン抑制試験結果の増悪を認め、サブクリニカルクッシング症候群の増悪と診断し手術を施行した。体重は術後2カ月で4.5 kgの減少を認めている (Fig. 4)。手術適応においては症状のみならずホルモン学的な経過も加味することで、最適な手術のタイミングや腫瘍切除による合併症の改善率をよりの確に予測できるのではないかと期待する。

## 結 語

原発性アルドステロン症に併発したサブクリニカルクッシング症候群が症候性に移行した1例を経験した。症状だけでなく、デキサメサゾン抑制試験などのホルモン学的な経過も加味することで、合併症の改善をよりの確に予測できると期待される。

本論文の要旨は第222回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

## 文 献

- Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, et al.: Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab* **85**: 1440-1448, 2000
- 名和田 新, 高柳涼一, 中川秀昭, ほか: 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, pp 11-55, 1999
- Libè R, Dall'Asta C, Barbetta L, et al.: Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* **147**: 489-494, 2002
- 名和田 新, 出村 博, 須田俊宏, ほか: 副腎性 Preclinical cushing 症候群. 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班 1995年度研究報告書, pp 223-226, 1996
- Barzon L, Sonino N, Fallo F, et al.: Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* **149**: 273-285, 2003
- 成瀬光栄, 田辺晶代, 立木美香, ほか: サブクリニカルクッシング症候群の概念と臨床的意義. *臨病病理* **58**: 232-237, 2010
- Odagiri E, Naruse M, Terasaki K, et al.: The diagnostic standard of preclinical Cushing's syndrome: evaluation of the dexamethasone suppression test using various cortisol kits. *Endocr J* **51**: 295-302, 2004
- 立木美香, 田辺晶代, 成瀬光栄, ほか: プレクリニカルクッシング症候群の長期予後. *ホルモンと臨* **11**: 1121-1125, 2008
- Erbil Y, Ademoglu E, Ozbey N, et al.: Evaluation of the cardiovascular risk in patients with subclinical Cushing syndrome before and after surgery. *World J Surg* **30**: 1665-1671, 2006
- Reincke M, Nieke J, Krestin GP, et al.: Preclinical Cushing's syndrome in adrenal "incidentalomas": comparison with adrenal Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* **75**: 826-832, 2009
- Mitchell IC, Auchus RJ, Juneja K, et al.: Subclinical Cushing's syndrome is not subclinical: improvement after adrenalectomy in 9 patients. *Surgery* **142**: 900-905, 2007
- Tauchmanová L, Rossi R, Biondi B, et al.: Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J Clin Endocrinol Metab* **87**: 4872-4878, 2002
- Toniato A, Merante-Boschin I, Opocher G, et al.: Surgical versus conservative management for subclinical Cushing syndrome in adrenal incidentalomas: a prospective randomized study. *Ann Surg* **249**: 388-391, 2009

(Received on March 18, 2013)  
(Accepted on July 23, 2013)