

ACTH 非依存性両側副腎皮質大結節性過形成 (AIMAH) による Cushing 症候群の 1 例

市立豊中病院泌尿器科 (部長: 清原久和)

三木 健史, 中山 治郎, 志水 清紀

細見 昌弘, 清原 久和

市立豊中病院病理診断科 (部長: 花田正人)

竹田 雅司, 花田 正人

ACTH-INDEPENDENT BILATERAL MACRONODULAR ADRENOCORTICAL HYPERPLASIA (AIMAH): A CASE REPORT

Takeshi MIKI, Jirou NAKAYAMA, Kiyonari SHIMIZU,

Masahiro HOSOMI and Hisakazu KIYOHARA

From the Department of Urology, Toyonaka Municipal Hospital

Masashi TAKEDA and Masato HANADA

From the Department of Pathology, Toyonaka Municipal Hospital

We report a case of adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-independent macronodular adrenocortical hyperplasia (AIMAH). A 54-year-old Japanese man was admitted to our hospital for further examination of obesity and hypertension. Endocrinological studies showed that plasma cortisol was high (22.5 μ g/dl) without diurnal rhythm, and plasma ACTH was low. Two or 8 mg of dexamethasone did not suppress the plasma cortisol levels. Abdominal computed tomography revealed nodular hyperplasia of bilateral adrenal glands. Adrenal scintigraphy showed the positive uptake of 131 I-adosterol to bilateral adrenal glands. Brain magnetic resonance imaging revealed no abnormalities. He was diagnosed as having Cushing's syndrome with bilateral adrenal hyperplasia, and bilateral adrenalectomy was performed. Left and right adrenal glands were 52 g and 35 g, respectively, and were occupied by yellow nodular lesions. Histologically, hyperplastic lesions were composed of clear cells. Finally he was diagnosed with AIMAH.

(Acta Urol. Jpn. 45: 245-248, 1999)

Key words: AIMAH, Cushing's syndrome

緒 言

ACTH 非依存性両側副腎皮質大結節性過形成 (ACTH-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia, 以下 AIMAH と略す) は臨床, 病理学的に特異な所見を有し, 副腎皮質過形成の中で最も副腎腫大の著しいものである。今回われわれは AIMAH により Cushing 症候群を呈した症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 54歳, 男性

主訴: 肥満, 高血圧

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 44歳時より高血圧を指摘されていた。

現病歴: 1995年から脱力発作, 手指振戦が出現し, 2年間で 15 kg の体重増加を認めた。腹部膨満感,

便秘が増悪したため当院内科を初診。高血圧も認めたため, 当院内科に1997年7月25日精査目的にて入院となった。両側副腎過形成による Cushing 症候群と診断され, 1997年11月25日手術目的で当科入院となった。

入院時現症: 身長 165 cm, 体重 73 kg, 血圧 180/110 mmHg, 脈拍 90/min, 整。満月様顔貌, 中心性肥満, 四肢近位筋の萎縮を認めた。

入院時検査所見: 検血では WBC 9,400/mm³ (neutro 74.8%, eosino 0.1%, baso 0.2% mono 4.3%, lympho 20.6%) と軽度上昇を認めた。血液生化学では高脂血症 (T-Chol 270 mg/dl) を認める以外に異常はなかった。検尿では軽度の蛋白尿 (1+) を認め, 尿沈査では膿尿 (WBC 30~49/hpf) を認めた。尿培養は *Escherichia coli* (1+), *Proteus vulgaris* (1+) であった。尿細胞診は陰性であった。

内分泌学的検査 (Table 1): 尿中 17-OHCS, 血

Table 1. Endocrinological findings

Table 1. Endocrinological findings							
Plasma	Cortisol	22.5 $\mu\text{g/dl}$ (2.7-15.5 $\mu\text{g/dl}$), ACTH <4.0 pg/ml (4.4-48.0 pg/ml), Renin activity 0.83 ng/ml/hr (0.5-2.0 ng/ml/hr), Aldosterone 65.4 pg/ml (56.9-150.3 pg/ml), Dopamine <0.1 ng/ml (<0.1 ng/ml), Adrenaline <0.05 ng/ml (<0.10 ng/ml), Noradrenaline 0.33 ng/ml (0.07-0.31 ng/ml)					
Urine	17-OHCS	10.6 mg/day (2.7-9.8 mg/day), 17-KS 12.1 mg/day (5.8-21.3 mg/day)					
Dexamethasone suppression test							
Dexamethasone (mg)		0	2	8			
Urine 17-OHCS (mg/day)		9.1	10.4	6.7			
Metyrapone test							
Administration (day)		0	1	2			
Urine 17-OHCS (mg/day)		8.0	11.7	10.2			
CRH test							
Time (min)		0	15	30	60	90	120
Plasma ACTH (pg/ml)		4.4	6.3	5.4	7.3	6.7	6.8
Plasma Cortisol ($\mu\text{g/dl}$)		13.5	16.6	15.3	18.3	16.1	18.4

() represents normal values of the laboratories.



Fig. 1. Abdominal CT shows multiple nodular lesions of bilateral adrenal glands (arrow).

中コルチゾールの上昇を認め、コルチゾールの日内変動は消失していた。血中 ACTH は低値であった。デキサメサゾン抑制試験では 2 mg, 8 mg とも抑制されず、メトピロン試験, CRH 試験はいずれも無反応であった。血中アルドステロン, アドレナリン, ドーパミンは正常であったが、ノルアドレナリンは軽度高値を示した。

画像所見：腹部超音波検査では肝下面の右副腎に内部エコー均一な充実性腫瘍を認めた。左副腎は描出困難であった。腹部 CT では両側副腎の著明な腫大を認め、結節形成が考えられた (Fig. 1)。デキサメサゾン抑制を行っていないが、 131 I-adosterol 副腎シンチでは両側副腎全体に過剰集積が認められた (Fig. 2)。また、頭部 MRI では下垂体に異常は見られなかった。以上より、両側副腎の結節性過形成による Cushing 症候群と術前診断した。

治療経過：1997年12月9日腹部正中切開にて両側副

腎全摘術を施行した。

肉眼所見：副腎は左 52 g, 右 35 g と著明な腫大を

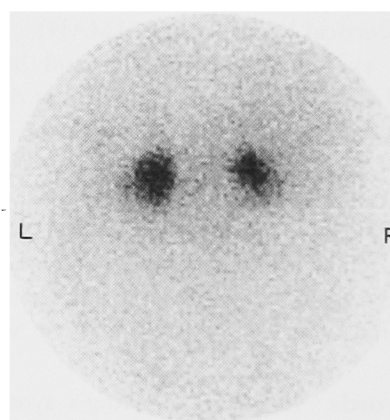


Fig. 2. Adrenal scintigraphy shows the positive uptake of 131 I-adosterol to bilateral adrenal glands.

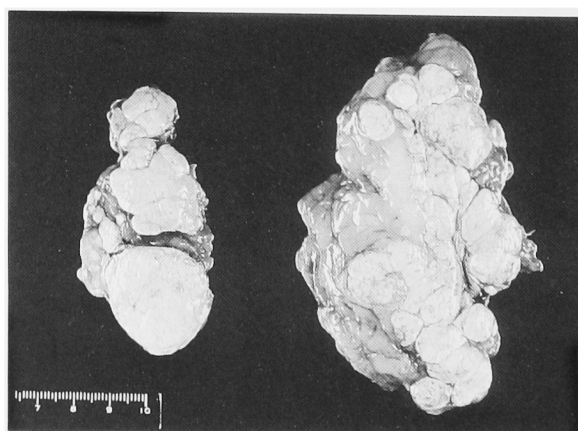


Fig. 3. Macroscopic appearance of the resected adrenal glands. The cut section demonstrating multiple yellow nodules of various sizes.

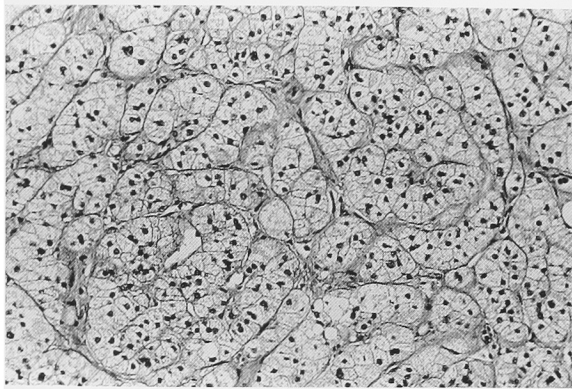


Fig. 4. Microscopic appearance showing the adrenal glands composed of clear cells.

示した。断面では腫大した副腎は多数の黄色結節で占められ、本来の構造はほとんど残存していなかった (Fig. 3)。

病理組織所見：正常副腎皮質細胞に類似した胞体の明るい細胞が不規則に小巣状あるいは索状に増生し、大きな結節を形成していた。増生細胞は全体に比較的均一であった (Fig. 4)。以上より AIMAH による Cushing 症候群と確定診断した。

術後経過：術後経過は良好で、術後10カ月を経た現在、ハイドロコルチゾン 30 mg/day 経口投与にて経過観察中である。

考 察

AIMAH は副腎皮質過形成による Cushing 症候群の中で、デキサメサゾンによりコルチゾール産生が抑制されず、肉眼的に大結節を有するものをいう。

AIMAH による Cushing 症候群は1964年に Kirschner ら¹⁾が最初に報告した。本邦ではわれわれが調べ得たかぎりでは自験例を含め43例の報告が見られ、比較的稀な疾患である。性別では男性に多く (男：女=30：13)、年齢は37～71歳までの報告があり、平均年齢54歳と高い。内分泌学的検査では自律的ホルモン産生性の結果を有し、平均質量は左 68.6 g、右 45.2 g と副腎腫大が著しい特徴を持つ。自験例も上記所見によく一致する。また副腎質量の記載の明らかな40例のうち、左副腎が右副腎の150%以上の質量を示している症例は18例認め、左側が右側の100%以上150%未満を占める症例も18例認めた。一方、右側が左側より大きいものは4例あるものの、それらはいずれも150%未満であった。このように AIMAH の副腎腫大は左側が右側より大きい傾向を有している。その原因は不明であるが、右副腎は上方に肝臓があるという解剖学的要因が一因かもしれない。

発生機序として従来、「下垂体からの長期の刺激により副腎皮質が結節性過形成をきたし、さらには自律性を獲得した²⁾」とする下垂体説が考えられていた。

一方、相羽ら³⁾は「コルチゾール産生能の低い副腎皮質の索状層上部の細胞が著しい数の原発性増加をきたし、コルチゾール過剰症をきたした」とする副腎原発説を報告している。これは副腎腫大が著しいにもかかわらず、本邦報告例^{4,5)}の血中コルチゾール値が平均 23.9 μg/dl とさほど高くないことと合致している。

ACTH 非依存性の副腎皮質過形成は、AIMAH 以外にも①小結節性異形成 (PAMD)⁶⁾、②gastric inhibitory polypeptide 依存性 (食事依存性) Cushing 症候群^{7,8)}、③McCune-Albright 症候群⁹⁾が知られている。①は若い女性に多い (平均年齢19.39歳、女：男=42：23)。また副腎病変は正常以下の大きさのことが多く、黄色から黒色の小結節を認める。②ではコルチゾールの日内変動が食後に上昇する特徴がある。③は polyostotic fibrous dysplasia, café au lait spots を認め、性早熟、甲状腺機能亢進症、下垂体腺腫、副腎過形成などの多発性内分泌障害を有する症候群である。以上の特徴的所見より、鑑別は比較的容易と思われる。

治療は一般的に両側副腎全摘術が施行されるが、症状発現以前に偶然発見された症例に対して両側副腎亜全摘術を施行した報告¹⁰⁾も認められた。

結 語

AIMAH による Cushing 症候群の1例を報告した。本邦報告43例を集計し、若干の文献的考察を加えた。

本論文の要旨は第164回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

文 献

- 1) Kirschner MA, Powell DR and Lipsett MB: Cushing's syndrome: nodular cortical hyperplasia of adrenal glands with clinical and pathological features suggesting adrenocortical tumor. *J Clin Endocrinol Metab* **24**: 947-955, 1964
- 2) 高波真佐治, 田島政晴, 松島正浩, ほか: 両側多結節性副腎皮質過形成の1例. *臨泌* **40**: 657-659, 1986
- 3) 相羽元彦: 巨大な両側副腎皮質多結節性過形成によるクッシング症候群—ACTH 非依存性両側副腎皮質大結節性過形成 (AIMAH)—. *日内分泌会誌* **70**: 37-42, 1994
- 4) 仲野正博, 多田晃司, 高橋義人, ほか: ACTH 非依存性両側副腎皮質大結節性過形成 (AIMAH) による Cushing 症候群の1例. *泌尿紀要* **41**: 529-532, 1995
- 5) 櫻井昌祿, 廣谷 淳, 檜垣実男, ほか: 多結節性両側副腎過形成 (AIMAH) を示した Cushing 症候群の1例. *日内分泌会誌* **72**: 449-455, 1996
- 6) Aiba M, Hirayama A, Iri H, et al.: Primary

- adrenocortical micronodular dysplasia: Enzyme histochemical and ultrastructural studies of two cases with a review of the literature. *Hum Pathol* **21**: 503-511, 1990
- 7) Lacroix A, Bolte E, Tremblay J, et al.: Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion—a new cause of Cushing's syndrome. *N Eng J Med* **327**: 974-980, 1992
- 8) Reznik Y, Allali-Zerah V, Chayvialle JA, et al.: Food-dependent Cushing's syndrome mediated by aberrant adrenal sensitivity to gastric inhibitory polypeptide. *N Eng J Med* **327**: 981-986, 1992
- 9) Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, et al.: Activating mutation of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Eng J Med* **325**: 1688-1695, 1991
- 10) Yamada Y, Sakaguchi K, Inoue T, et al.: Preclinical Cushing's syndrome due to adrenocorticotropin-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia with concurrent excess of gluco- and mineralcorticoids. *Intern Med* **36**: 628-632, 1997

(Received on October 30, 1998)
(Accepted on January 11, 1999)