

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

岐阜大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 河田幸道教授)

仲野 正博, 多田 晃司, 高橋 義人, 出口 隆
栗山 学, 坂 義人, 河田 幸道

岐阜大学医学部第三内科学教室 (主任: 安田圭吾教授)

華房 順子, 森田 浩之, 安田 圭吾

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

Masahiro Nakano, Kouji Tada, Yoshito Takahashi,
Takashi Deguchi, Manabu Kuriyama, Yoshihito Ban
and Yukimichi Kawada

From the Department of Urology, Gifu University School of Medicine

Junko Hanafusa, Hiroyuki Morita and Keigo Yasuda

From the Department of 3rd Internal Medicine, Gifu University School of Medicine

We treated a case of ACTH-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia (AIMAH), a rare disease. The patient was a 49 year-old man having chief complaints of facial edema, muscle wasting and typical Cushing's syndrome symptoms. He was diagnosed with AIMAH by specific hormonal tests for Cushing's syndrome and CT scan. Bilateral total adrenalectomy was performed in a two-stage operation for bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia. The resected adrenal tumor weighed 57 g on the right side and 78 g on the left, and both had a yellowish nodular surface. The histological appearance was typical AIMAH. A total of 23 AIMAH reported cases was reviewed.

(Acta Urol. Jpn. 41: 529-532, 1995)

Key words: AIMAH, Cushing's syndrome

緒 言

内因性クッシング症候群のうち両側性原発性過形成によるものは非常に稀な疾患である。今回われわれは、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) によりクッシング症候群を呈した症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 49歳, 男性

主訴: 顔面浮腫, 筋力低下

家族歴: 母親が高血圧, 胃癌に罹患

既往歴: 28歳時に腎結石。46歳時より高血圧に対し, 内服治療を受けている。

現病歴: 平成4年7月頃より顔面浮腫に気付くも放置していた。平成5年1月頃より下肢筋力低下が出現した。その後筋力低下は上肢にもおよび次第に増強してきた。また, 血圧コントロールも徐々に不良となってきたため, 平成5年4月近医受診した。血中コルチゾール高値, ACTH は測定感度以下であり, 腹部CTにて著明な両側副腎腫大を認めたため平成5年7月14日, 当院第3内科に精査目的で入院となった。AIMAH によるクッシング症候群と診断され, 平成5年11月1日手術目的で当科入院となった。

Table 1. Circadian rhythm of serum cortisol and rapid ACTH test

Plasma cortisol and plasma ACTH							
(time)	7:30	8:00	9:00	12:00	16:00	20:00	24:00
ACTH (pg/ml)	0	0	0	0	0	0	0
Cortisol (μ g/dl)	30.4	28.2	28.3	28.9	17.0	17.3	15.6
Rapid ACTH test							
	before		15	30	60 (min)		
Plasma cortisol (μ g/dl)	15.2		37.8	47.6	56.7		

Table 2. Metyrapone test

	before	24	48 (hour)
Plasma ACTH (pg/ml)		0	0
Plasma cortisol (μ g/dl)		19.7	2.6
Plasma 11-deoxycortisol (0.04-1.16 μ g/dl)		3.98	58.5
Urinary free cortisol (μ g/day)	1,489.8	112.5	147.2
Urinary 17-OHCS (mg/day)	18.9	20.5	22.7

入院時現症：身長 174.5 cm, 体重 72.5 kg, 血圧 170/100 mmHg, 脈拍 90/min, 整。満月様顔貌, 中心性肥満, 頸部の buffalo hump を認め, 四肢近位筋の萎縮も認めた。

入院時検査成績：血液一般では WBC 10,900/mm³ (neutro 77.3%, eosino 0.1%, baso 0.6%, mono 7.1%, lympho 12.6%) と上昇している以外に異常なく, 血液生化学的検査では K 3.5 mEq/l と軽度低下している以外に異常はなかった。

内分泌学的検査：尿中 17-KS (4.6~18.0) 13.5 mg/day と正常値であったが, 尿中 17-OHCS (3.4~12.0) 30.1 mg/day, 尿中 free コルチゾール (<120) 824.5 μ g/day, 尿中 ノルアドレナリン (26~121) 256 μ g/day, 尿中 ドーパミン (190~740) 1,947.4 μ g/day と著明な増加がみられた。また, ACTH は測定感度以下であり, 血中 コルチゾール (4.0~18.3 μ g/dl) の日内変動を認めた (Table 1)。大量デキサメサゾン (8 mg) 抑制試験は陰性で, Rapid ACTH test は過剰反応を示した (Table 1)。メチラボンテストでは, ACTH は測定感度以下のままであったが, 血中 コルチゾール, および尿中 free コルチゾールは低下し, 血中 11-deoxycortisol の増加がみられ, 陽性所見であった (Table 2)。また, CRF テストは陰性であった。

画像所見 腹部 CT では, 両側副腎の著明な腫大が見られ, 右副腎は肝下面と腎の間を背側にもぐり込むように存在していた。両側とも副腎表面に凹凸がみられ, 結節形成が予想された (Fig. 1)。また, 頭部

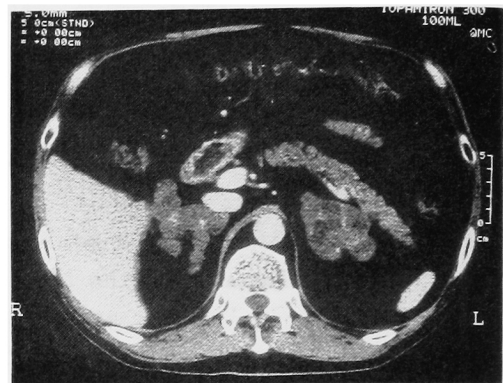
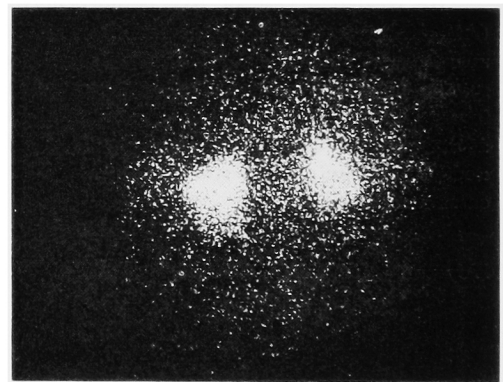
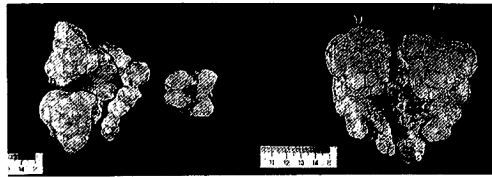


Fig. 1. CT scan demonstrates massively enlarged multinodular adrenal glands.

Fig. 2. Adrenal scintigraphy by ¹³¹I-adosterol.

CT, MRI では下垂体に異常はみられなかった。¹³¹I-adosterol 副腎シンチでは, 両側副腎への過剰集積がみられた (Fig. 2)。以上の所見より AIMAH と診断した。

治療経過：手術は腰部斜切開にて二期的に行い, 11月8日右副腎を, 11月29日左副腎を摘出した。摘出標本は左右とも巨大で長径 7 cm 以上あり, 重量は右 57 g, 左 78 g であった。表面は多数の結節による著明な凹凸が見られ, 断面は黄色調を呈していた (Fig. 3)。



Rt. adrenal gland Lt. adrenal gland
Fig. 3. Macroscopic appearance of the resected adrenal glands.

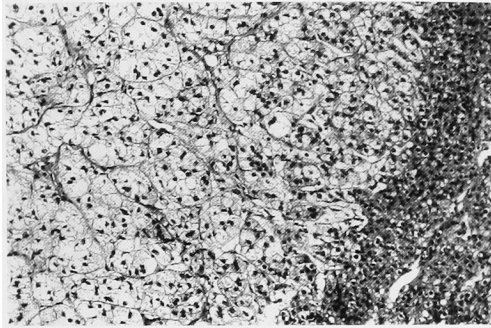


Fig. 4. Microscopic appearance.

Table 3. Classification of Cushing's syndrome according to internal cause

1) Ipsilateral adrenocortical disease
2) Bilateral adrenocortical disease
① Secondary disease
• Pituitary hypersecretion of ACTH (Cushing's Disease)
• Ectopic ACTH or CRH producing tumors
• Gastric inhibitory polypeptide dependent cortisol hypersecretion
② Primary disease
• Bilateral adrenocortical hyperplasia
Primary adrenocortical micronodular dysplasia (PAMD)
ACTH independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia (AIMAH)
• Bilateral adrenocortical adenoma
• Others

modified from Aiba's report^{1),2)}

病理組織検査：一部に腺管様構造を持つ clear な胞体を有する細胞と、これに圧排される様に存在し、eosinophilic な胞体を有する compact な細胞から構成されていた (Fig. 4)。

術後経過：左副腎摘出術直後よりハイドロコルチゾール補充療法を開始した。電解質等の異常は見られず、術後より高値であった末梢血中の白血球は補充量減量とともに正常化した。術後経過は順調で術後14ヵ月後の現在、ハイドロコルチゾール 37.5 mg/day 経口投与にて補充療法を施行して経過観察中である。

考 察

両側副腎皮質大結節性過形成によるクッシング症候群は本邦でも報告がみられる¹⁻⁸⁾。発生機序は、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、自律性を獲得したと考察している者もいるが^{3,4,6)}、相羽らは外来性 ACTH の刺激による副腎細胞の増生は暗調細胞が増加するのに対し、AIMAH では組織学的に増加している細胞は明調細胞が主で、酵素免疫組織化学的、超微形態学的特徴からも索状層上部の細胞であることを明らかにした^{1,2)}。つまり、本来コルチゾール産生能が低い索状層上部の細胞が著しい数の原発性増加を起こし、コルチゾール過剰性をきたしたと考えている^{1,2)}。これは、副腎組織が巨大であるにもかかわらず血中コルチゾール値がさほど高値でない自験例における術前の内分泌学的検査成績、摘出標本の病理組織学的検査所見とも合致する。

内因性クッシング症候群の副腎皮質病変を一側性と両側性に分けると、両側性は2次性と原発性に分けられる。原発性に属するものとしては過形成と腺腫があり、相羽らは過形成を PAMD, AIMAH の2亜型に分類している^{1,2)} (Table 3)。AIMAH は相羽らが集計した症例に本症例と文献的に検索しえた1例を含めて23例が報告されている^{1,9)}。AIMAH には臨床的に特徴がみられ、クッシング症候群の一つの亜型を成している。

AIMAH は、男性に多い (男：女=16：7)、平均年齢が52.1歳と腺腫によるクッシング症候群が30～40歳台に多く見られるのに対し比較的高い、平均重量が左 112.2 g, 右 83 g と両側副腎とも巨大であり、左副腎が大きい傾向があること、内分泌学的にはコルチゾール産生が自律的であり、ACTH に反応性であること (15例中13例)、CRF テストは陰性であることなどが特徴である。画像診断ではトルコ鞍、下垂体に異常なく、両側副腎の結節性腫大がみられ、副腎シンチでは両側ともアイソトープ取り込みが増強していることが特徴である¹⁻⁹⁾。

治療は報告例全例に両側副腎摘出術が行われている。下垂体に対する治療を行った例はない¹⁻⁹⁾。

結 語

49歳男性にみられた ACTH 非依存性両側副腎皮質大結節性過形成により、クッシング症候群を呈した症例を報告した。治療は両側副腎摘出術を行い、術後ハイドロコルチゾール補充療法を施行し順調に経過している。

文 献

- 1) 相羽元彦：巨大な両側副腎多結節性過形成によるクッシング症候群。日内分泌会誌 70：37-42, 1994
- 2) 相羽元彦, 河上牧夫, 伊藤悠基夫, ほか：原発性両側副腎皮質病変による Cushing 症候群：3 亜型の比較。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2年度報告書：164-174, 1990
- 3) 高波真佐治, 田島政晴, 松島正浩, ほか：両側性多結節性副腎皮質過形成の1例。臨泌 40：657-659, 1986
- 4) 平松良二, 島田達也, 梅田照久, ほか：胆石を合併した両側副腎皮質結節性過形成によるクッシング症候群の1治験例。ホと臨 30：73-76, 1982
- 5) Aiba M, Hirayama A, Iri H, et al.: Adrenocorticotrophic hormone independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia as a distinct subtype of Cushing's syndrome. Am J Clin Pathol 96: 334-340, 1991
- 6) 日台英雄, 池田弓子, 藤井 浩, ほか：副腎皮質多発結節性過形成によるクッシング症候群。ホと臨 23：91-96, 1975
- 7) 石原 隆, 内平文章, 辰巳 学, ほか：巨大な両側性副腎皮質多発結節性過形成によるクッシング症候群の1例。日内分泌会誌 53：1082-1093, 1977
- 8) Takemura T, Eishi Y, Hatakeyama S, et al.: Cushing's syndrome with bilateral multinodular adrenal hyperplasia. Acta Pathol Jpn 33: 159-167, 1983
- 9) Malchoff CD, Rosa J, Debold CR, et al.: Adrenocorticotropin independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia: An unusual cause of Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 68: 855-860, 1989

(Received on February 9, 1995)
(Accepted on March 17, 1995)