

Non-Cushingoid Cushing 症候群の 1 例

長崎大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 斉藤 泰教授)

湯下 芳明, 原口 哲, 酒井 英樹

鈴 博司, 金武 洋, 斉藤 泰

A CASE OF NON-CUSHINGOID CUSHING'S SYNDROME

Yoshiaki Yushita, Tetsu Haraguchi, Hideki Sakai,

Hiroshi Suzu, Hiroshi Kanetake and Yutaka Saito

From the Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine

A 42-year-old female was admitted to our hospital with a chief complaint of hypertension. Endocrinologically, the plasma cortisol level was increased, but its diurnal rhythm had disappeared and the plasma cortisol level was not suppressed by dexamethasone loading at 2 mg or 8 mg. The plasma ACTH level was low. Computerized tomographic scan, echography and adrenocortical scintigraphy showed an adrenocortical tumor on the right adrenal gland. Physical examination did not reveal typical Cushingoid symptoms such as moon face, central obesity and violaceous striae. Thus we diagnosed this case as non-Cushingoid Cushing's syndrome and performed right adrenalectomy. Histological examination showed adreno-cortical adenoma without malignancy.

(Acta Urol. Jpn. 36: 1429-1433, 1990)

Key words: Non-Cushingoid Cushing's syndrome, Cushingoid symptom, Adreno-cortical adenoma

緒 言

Cushing 症候群は cortisol の過剰によって引き起こされる多彩な病像を示す症候群である^{1,2)}。Cushing 症候群の臨床症状は cortisol の過剰によって説明され、満月様顔貌、中心性肥満、多血様顔貌、多毛症、皮膚線条、水牛様脂肪沈着などの特徴的な外観を呈して、こうした症状が臨床上重要な鑑別点となってくる。今回われわれは Cushing 症候群に特徴的な外観をまったく呈さずに、高血圧の精査の際にホルモン検査にて血漿 cortisol の高値と日内変動の消失、血漿 ACTH の低下がみられ、精査の結果右側副腎皮質腺腫による Cushing 症候群との診断で右側副腎摘出術を施行した 1 例を経験したので、いわゆる“Non-Cushingoid Cushing 症候群”^{3,4)}についてその病態につき 2~3 の考察を加えて報告する。

症 例

症例: K.T., 42歳, 女性, 家事手伝い

主訴: 高血圧

既往歴: 14歳で虫垂炎の手術が施行される。

家族歴: 父親は66歳で脳卒中にて死亡, 母親は高血圧にて薬物療法が施行されている。

現病歴: 4~5年前より原爆健診にて 200 mmHg 以上の高血圧を指摘されたが、特に加療はせずに放置していた。1988年5月上旬より悪心、嘔吐が続きさらに食欲低下、心窩部痛、全身倦怠感も出現したために、8月近医を受診し精査、加療されるも症状は持続し3カ月で5kgの体重減少がみられたために、8月3日当院第2内科を受診し、胃・十二指腸透視にて十二指腸の変形と RBC $307 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hgb 3.7 g/dl という高度の貧血を指摘され、精査、加療の目的にて8月5日第2内科に入院した。

十二指腸潰瘍については入院時に大量の消化管出血がみられ貧血が進行したために、1,600 ml の緊急輸血を行なった。消化管ファイバースコープ (GIF) にて十二指腸前壁を中心に A₁stage の潰瘍を3コ認めたために8月12日より H₂ blocker, 抗ペプシン剤, 粘膜保護剤が投与され、10月3日の GIF にて S₁ stage と診断された。さらに外来時 170/120 mmHg の高血圧を指摘され、ホルモン検査にて血漿 cortisol の高値と日内変動の消失がみられ、dexamethasone

抑制試験で血漿 cortisol の高値は抑制されず、血漿 ACTH の低下もみられた。さらに CT, MRI, 副腎シンチ、副腎静脈造影にて右側副腎皮質腺腫による Cushing 症候群と診断されたために、1988年10月20日当科外来へ紹介され右側副腎摘出術の適応と判断され11月9日当科へ転科した。

入院時現症：体格、栄養；中等度。血圧；180/104 mmHg。脈拍；68/分、整。眼粘膜に貧血、黄疸を認めない。頸胸部に異常所見を認めない。腹部は平坦、軟で圧痛はみられず腫瘍は触知せず、両腎、肝、脾は触知しない。膀胱部に異常はみられない。表在リンパ節、腫大せず。なお Cushing 症候群に特徴的な満月様顔貌、中心性肥満、多血様顔貌、多毛症、皮膚線条、水牛様脂肪沈着などは全く認めない。生理は現在無月経の状態である (Fig. 1)。

入院時検査成績：血液像：RBC $363 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hgb 10.5 g/dl, Hct 31.3%, WBC $5,700/\text{mm}^3$, PLT $34.7 \times 10^4/\text{mm}^3$ 。血液生化学；電解質に異常なし。BUN 17 mg/dl, Cr 0.8 mg/dl, TP 6.5 g/dl, T-Bil 0.3 mg/dl, T-cho 234 mg/dl, GOT 13 U, GPT 20 U, γ -GTP 11 U, LDH 293 U, Al-p 157 U。腎機能；PSP 15分 24.5%, 120分 total 66.2%, Fishberg

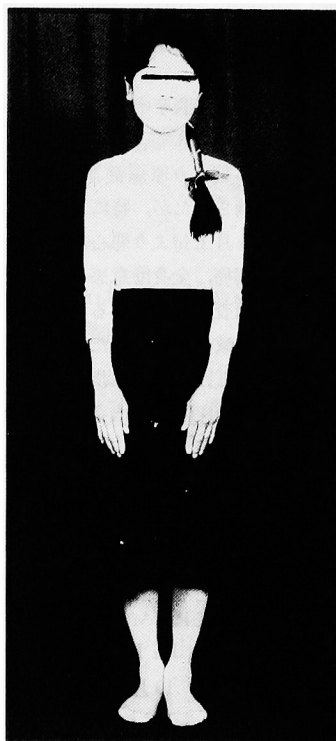


Fig. 1. A full-length photograph. Typical Cushingoid symptom was absent.

Table 1.

(1) Cortisol diurnal rhythm						
8.25 8:00	12:00	16:00	20:00	24:00	8.26 4:00	
19.3	19.1	18.3	17.4	16.9	18.1 $\mu\text{g/ml}$	
(2) Dexamethasone suppression test						
	Control	2 mg	2 mg	8 mg	8 mg	
Urine 17-OHCS	5.4	4.1	3.5	4.8	5.4 mg/day	
Plasma cortisol	21.7	17.0	17.7	16.7	18.2 $\mu\text{g/ml}$	

濃縮試験 1,011~1,019, Ccr 37.4 l/day。尿所見；黄色混濁 (-), pH 5.4, 蛋白 (-), 糖 (-), RBC 1~2/F, WBC 1~2/F, 上皮 (+), 塩類 (+), 細菌 (-)。血沈；1時間値 9 mm, 2時間値 19 mm。EKG；Sinus bradycardia, High voltage in left precordial leads と診断された。

ホルモン検査成績：尿中 17-KS 3.5 mg/day, 尿中 17-OHCS 5.4 mg/day, 尿中 catecholamine 24.5 $\mu\text{g/day}$, 尿中 VMA 1.3 mg/day。血漿 ACTH 10 pg/ml 以下, 血漿 cortisol 21.7 $\mu\text{g/ml}$, 血清 renin 活性 0.45 ng/ml/hr, 血漿 noradrenaline 0.43 ng/ml, 血漿 adrenaline 0.02 ng/ml, 血漿 aldosterone 2 ng/ml, 血漿 T_3 92 ng/dl, 血漿 T_4 8.4 $\mu\text{g/dl}$, 血漿 prolactin 18.8 ng/ml, 血漿 cortisol の日内変動は消失して, 血漿 ACTH は全て 10 pg/ml 以下である。迅速 dexamethasone 抑制試験では 2 mg および 8 mg の投与にて抑制されない。75 g GTT では前値 78 mg/dl, 60分 208 mg/dl, 90分 222 mg/dl, 120分 186 mg/dl と糖尿病 pattern を示している。副腎静脈系からの venous sampling では右側副腎静脈, 左側副腎静脈, 下大静脈の順に血漿 cortisol がそれぞれ 263.0 $\mu\text{g/ml}$, 19.8 $\mu\text{g/ml}$, 16.2 $\mu\text{g/ml}$, 血漿 aldosterone がそれぞれ 110 ng/ml, 19 ng/ml, 3 ng/ml であった (Table 1)。

X線所見；胸部単純：異常なし。DIP：単純にて右腎上極に一致して小石灰化像が認められた。両腎の nephrogram は正常, 両腎の造影は良好で, 両側腎盂, 腎杯, 尿管さらに膀胱の形態に異常を認めない。CT scan：右腎上極と下大静脈の間に約 $1.5 \times 2.0 \times 2.5 \text{ cm}$ の soft tissue mass がみられ石灰化は伴わず, contrast enhancement CT にてほぼ均一に enhance された。この mass は右側副腎由来の腫瘍と考えられた。対側の副腎は正常大 (Fig. 2)。腹部エコー：下大静脈の右背方, 右腎の上前方に右副腎に一致して径約 2 cm の well demarcated echogenic

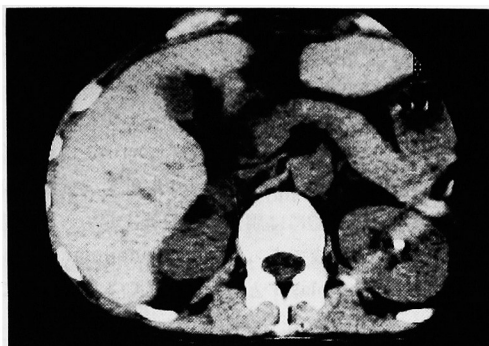


Fig. 2. CT scan shows soft tissue mass in the right adrenal region.



Fig. 3. Right adrenal venography shows round mass lesion in the lower pole of right adrenal gland.

mass を認めた。左副腎には mass はみられなかった。MRI: 右副腎に径約 2 cm の mass lesion がみられ T₁-W image では肝臓とほぼ isointense で, T₂-W image では脂肪とほぼ isointense であった。副腎皮質腺腫として矛盾しない所見であった。左副腎は正常。副腎静脈造影: 右副腎下極に楕円形の mass lesion があって, 静脈は円弧状に圧排されていた。辺縁も smooth で腺腫が考えられた (Fig. 3)。副腎シンチ: 右副腎に high activity がみられ, 左副腎はとり込みが抑制されていた。腫瘍の存在が疑われた (Fig. 4)。

以上よりホルモン検査と画像診断を総合的に判断して右側副腎皮質腺腫による Cushing 症候群で手術の適応と診断して, 11月21日全麻下に右側副腎摘出術を

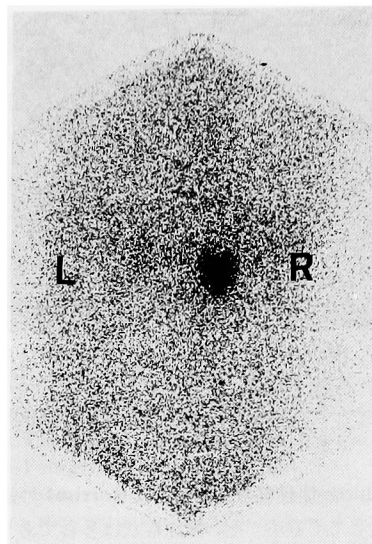


Fig. 4. Adrenocortical scintigraphy shows high activity in the right adrenal gland, and shows suppression in the left adrenal gland.

施行した。

病理組織学的所見; 摘出した右副腎は 2.5×5.0×1.5 cm 大, 10.4 g であって, 2.5×2.5×1.5 cm の腫瘍を 1 個認めた。剖面では腫瘍は充実性で黄色ないし黒褐色を呈していた。組織学的には腫瘍組織は非腫瘍域と線維性結合織で境界されていて, 腫瘍細胞は大型で泡沫状の明るい胞体をもつ clear cell と好酸性の胞体の compact cell が様々に混在して増生していて, 腫瘍細胞の核は類円形で比較的均一で異型性に乏しく核分裂像もごく稀であった。こうした腫瘍細胞が充実性に増生し, 間質には局在性にリンパ球の浸潤も認められた。非腫瘍域の副腎には組織学的に著変はみられなかった。副腎皮質腺腫と診断し, Cushing 症候群の際の副腎皮質腺腫の組織像として典型的であった (Fig. 5)。

術後の経過は術前の右副腎静脈血の血漿 aldosterone が 110 ng/ml と高値であったために原発性アルドステロン症の輸液管理に準じて術後 Na 制限の輸液をしたためか, 術後第 1 日目に血中 Na が 122 mEq/l まで下がったが 3 日目には正常化した。術後のステロイド補充療法は 200 mg/day から開始し, 6 日目には 30 mg/day まで減量可能であった。血圧も術後 1 週間で 130~140/80~90 mmHg と正常化した。術後 10 日目の 12 月 1 日第 2 内科へ転科となった。

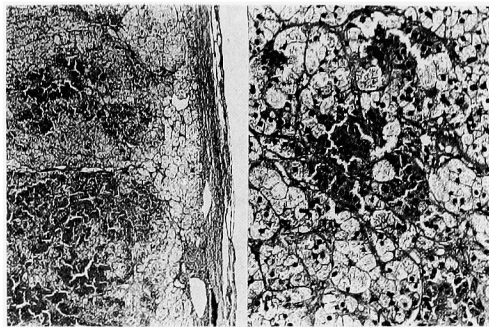


Fig. 5. Histological examination shows adrenocortical adenoma. H-E stain. left $\times 40$, right $\times 200$.

考 察

Cushing 症候群の臨床症状は cortisol の過剰により発現してくるが、その臨床症状は多彩であり高血圧無月経、易疲労感、脱力感、骨粗鬆症、骨痛、精神障害、病的骨折、頭痛などの諸症状とともに、満月様顔貌、中心性肥満、多血様顔貌、多毛症、皮膚伸展線状、小牛様脂肪沈着、痤瘡、皮下溢血など Cushing 症候群を特徴づける外観を呈する諸症状を示してくる⁵⁾。しかし最近では Cushing 症候群に特徴的な外観をまったく示さず、ホルモン検査では Cushing 症候群として一致する、であるいは矛盾しないデータで組織学的に副腎皮質腺腫と診断される一連の疾患群が注目されていて、“Non-Cushingoid Cushing 症候群”^{3,4)}あるいは“Pre-Cushing 症候群”^{6,7)}という病名で表現されている。こうした症候群の病態をホルモン学的に組織学的に解析を加えることは、顕性の Cushing 症候群の発症機序を明らかにする上で重要と考える。

まずホルモン学的には自験例のように Cushing 症候群としてはほぼ一致するデータを示す症例がみられる一方で、Nozaki ら⁴⁾の4例の Non-Cushingoid Cushing 症候群のなかで2例が血漿 cortisol が正常値のレベルにあって、1例では dexamethasone 抑制試験にて 2 mg および 8 mg の投与にて抑制されている。さらに Bogner ら²⁾の例では dexamethasone 抑制試験により不完全ではあるが抑制されて、血漿 cortisol は日内変動が認められ、副腎皮質腺腫の腫瘍細胞は *in vitro* で ACTH に対し反応性がみられる。従ってこの状態はホルモン学的に正常副腎と副腎皮質腺腫による Cushing 症候群との中間的な状態、あるいは下垂体性 Cushing 症候群に類似した状態と考えられる。

組織学的には pre-Cushing 症候群や non-Cushing-

oid Cushing 症候群のほぼ全例が単発の副腎皮質腺腫であり、非腫瘍領域の副腎皮質では結節性過形成 (nodular hyperplasia) や腺腫様過形成 (adenomatous hyperplasia) は認められない。しかし Nozaki ら⁴⁾の第4例はホルモン学的に血漿 cortisol は正常値のレベルにあって dexamethasone 抑制試験にて抑制されて、組織学的には副腎皮質腺腫は認められず結節性副腎皮質過形成であって、macronodular adrenocortical hyperplasia と診断されている稀な症例である。

ここで Cushing 症候群の病因として最近注目されている結節性副腎皮質過形成について考察を加えたい。結節性副腎皮質過形成の病因は未だ不明であるが、(1)下垂体からの ACTH の過剰によるという説 (下垂体原発説) と⁸⁾、(2)副腎自体の異常によるという説 (副腎原発説)^{9,10)}とがみられる。戸谷¹¹⁾らは両側副腎皮質に多発性結節性病変を認めた Cushing 症候群の8例につき、ホルモン学的ならびに組織学的に検討を加えているが、dexamethasone 8 mg の抑制試験に対する反応性により非抑制群と抑制群の2群に分類可能であり、非抑制群ではメチラポン試験に無反応で ACTH 試験は無ないし低反応であり、結節部の色調は黒色～黒褐色で組織学的に結節部細胞は褐色色素 (lipofuscin) を多く含有し、非結節部の細胞は正常ないし萎縮像を示している。これに対して抑制群ではメチラポン試験に反応性で ACTH 試験では正常ないし過剰反応で、結節部の色調は黄色で組織学的に結節部細胞の褐色色素の含有は少なく、非結節部の細胞は過形成を示している。これより非抑制群の症例は Meador ら⁹⁾の primary adrenocortical nodular dysplasia の症例に類似して副腎原発と考えられ、抑制群の症例は ACTH の依存性を有していると思われる下垂体原発と考えられる。

さらに斉藤ら¹²⁾の Cushing 症候群の症例では組織学的に右側副腎皮質に腺腫、左側に腺腫および結節性過形成を認めていて、Cushing 症候群の発症機序としての下垂体からの ACTH 過剰分泌による副腎皮質への刺激が持続して、はじめは過形成にとどまってもついで結節性過形成となり、最終的には自律性が獲得されて腺腫が形成される一連の過程の可能性が示唆されてくる。これより Cushing 症候群の発症機序をホルモン学的ならびに組織学的に解明を加えることは、non-Cushingoid Cushing 症候群や pre-Cushing 症候群と顕性の Cushing 症候群との関連性を明らかにする上に重要である。

自験例のような non-Cushingoid Cushing 症候群

がホルモン学的に Cushing 症候群として一致する, あるいは矛盾しないデータを示すにもかかわらず Cushing 症候群に特徴的な外観をまったく示さない原因として, 副腎皮質腺腫による cortisol 産生量が軽度の増加に止まっているためと考えられている³⁾. なお岡田¹³⁾は glucocorticoid 受容体異常症に併発した Cushing 病の 1 例を経験している, 血漿および尿中 cortisol が著増しているにもかかわらず典型的な Cushing 症状を欠いていて, non-Cushingoid Cushing 症候群の診断に際して glucocorticoid 受容体異常症についても一応考慮すべきと考える.

近年 CT, Echo 等の画像診断により偶然に発見される副腎偶発腫瘍 (incidentaloma) が増加する傾向にある. 伊藤¹⁴⁾は全国アンケート調査により 1981 年から 1988 年までの 8 年間に総計 229 例の副腎偶発腫瘍を集計している, このなかに副腎皮質ホルモン産生腫瘍として Cushing 症候群 9 例, 原発性アルドステロン症 4 例が認められる. こうした副腎偶発腫瘍として発見された Cushing 症候群は典型的な Cushing 症状を欠いていると推定され, non-Cushingoid Cushing 症候群あるいは pre-Cushing 症候群である可能性が高いと考えられる. Cushing 症候群の発症機序の解明のためにも, 副腎偶発腫瘍としての Cushing 症候群にも注目すべきと考える.

結 語

42 歳, 女性の症例について高血圧の精査の際にホルモン学的には Cushing 症候群として一致するデータで, CT, MRI, 副腎シンチ等の画像診断にて右側副腎皮質腺腫と診断されたにもかかわらず, Cushing 症候群に特徴的な外観を全く呈さない non-Cushingoid Cushing 症候群の 1 例を経験した. 右側副腎摘出術を施行し組織学的に右側副腎皮質腺腫と診断された.

Non-Cushingoid Cushing 症候群の病態と Cushing 症候群の発症機序につき 2~3 の考察を試みた.

文 献

- 1) Cushing H: The basophil adenomas of pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull Johns Hopkins Hosp* 50: 137-195, 1932
- 2) 島崎 淳, 伊藤晴夫: C. クッシング症候群. 新臨床泌尿器科全書, 第 7 巻 B, 尿路性器の腫瘍 (前立腺, 尿道ほか) 副腎疾患. 辻 一郎, 黒田恭一, 高井修道, 川井 博, 志田圭三, 百瀬俊郎,

石神襄次, 黒川一男, 舟生富寿, 西浦常雄, 池上奎一, 新島端夫, 園田孝夫, 吉田 修編, 第 1 版 pp. 235-253, 金原出版, 東京, 1984

- 3) 井上準之助, 大野美保, 岩岡大輔, 大石誠一, 梅田照久, 佐藤辰男: Non-Cushingoid Cushing 症候群の 1 例. ホと臨床 37 (増刊号): 147-149, 1989
- 4) Nozaki H, Funahashi H, Sato Y, Imai T, Asano M, Ueda M, Yoshida N, Kato N, Ando K and Takagi H: Four cases of non-Cushingoid Cushing's syndrome. *内分泌外科* 6: 91-95, 1989
- 5) Soffer LJ, Dorfman RI and Gabrilove JL: Cushing syndrome-Clinical and pathological studies. Feminizing syndrome in the male. In: *The human adrenal gland*. pp. 441-519, Lea-Febiger, Philadelphia, 1961
- 6) Charbonnel B, Chatal JF and Ozanne P: Does the cortico-adrenal adenoma with 'Pre-Cushing's syndrome' exist? *J Nucl Med* 22: 1059-1061, 1981
- 7) Bogner U, Eggens U, Hensen J and Oelkers W: Incidentally discovered ACTH-dependent adrenal adenoma presenting as 'Pre-Cushing's syndrome'. *Acta Endocrinol* 111: 89-92, 1986
- 8) Aron DC, Findling JW, Fitzgerald PA, Brooks RM, Fisher FE, Forsham PH and Tyrrell JB: Pituitary ACTH dependency of nodular adrenal hyperplasia in Cushing's syndrome: report of two cases and review of the literature. *Am J Med* 71: 302-306, 1981
- 9) Meador CK, Bowdoin B, Owen Jr WC and Farmer Jr TA: Primary adrenocortical nodular dysplasia: a rare cause of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 27: 1255-1263, 1967
- 10) Ruder HJ, Loriaux DL and Lipsett MB: Severe osteopenia in young adults associated with Cushing's syndrome due to micronodular adrenal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 39: 1138-1147, 1974
- 11) 戸谷有三, 富田明夫, 高槻健介, 鈴木 進, 水野茂, 舟橋啓臣: 結節性病変を有する両側副腎皮質過形成を認めたクッシング症候群 8 例の検討. ホと臨床 31 (増刊号): 143-146, 1983
- 12) 斉藤誠一, 熊本悦明, 飯村 攻: 右側腺腫, 左側腺腫および結節性過形成という副腎所見を呈した Cushing 症候群症例. ホと臨床 35 (増刊号): 214-217, 1987
- 13) 岡田 靖, 名和田新, 関屋健策, 加藤堅一, 井林博: Glucocorticoid 受容体異常症に併発した Cushing 病の 1 例. *日内会誌* 74: 71-77, 1985
- 14) 伊藤悠基夫: 副腎偶発腫瘍——全国アンケート調査報告. *内分泌外科* 6: 245-251, 1989

(Received on January 22, 1990)
(Accepted on July 3, 1990)