術後寛解から13年後、副腎不全を経て再発したCushing病の1例

虎の門病院 内分泌代謝科¹⁾ 同 間脳下垂体外科²⁾ 同 病理診断科³⁾

池田 更¹⁾ 辰島 啓太¹⁾ 福原 宏和²⁾ 福原 紀章²⁾ 伊藤 慎治³⁾
岡田 満夫²⁾ 竹下 彰¹⁾ 西岡 宏²⁾ 竹内 靖博¹⁾

諸 言

Cushing病は、慢性的な高コルチゾール血症による免疫・電解質・代謝等の異常に伴い、心/脳血管障害、重症感染症、病的骨折など重篤な合併症をきたし適切な加療がなされなければ致命的となることがある。Cushing病治療の第一選択は手術による腫瘍の全摘出であるが、術後再発率は文献や施設間で異なり、約5%から40%にもおよぶ¹⁾。術後10年以上寛解を維持した後に再発した例も報告されているが、再発のリスク因子は明確でない¹⁾。今回、Cushing病術後から13年間寛解を維持した後に、相対的副腎不全のイベントから僅か3ヶ月でCushing病の再発に至った症例を報告する。

1. 症 例

【症 例】60代、女性

【主 訴】易疲労感

【現病歴】

X-13年、高血圧・2型糖尿病・易疲労感のため当院受診し、Cushing病と診断された(Cushing徴候あり、ACTH 225pg/mL、cortisol(F) 53μg/dL、MRIで下垂体に多発microadenoma)。経蝶形骨洞手術(TSS)で腫瘍は治癒切除となり(術後ACTH 6.2pg/mL、F 1.4μg/dL)、ヒドロコルチゾン補充下で退院。糖尿病に関しては、術直後HbA1c 7.6%から5%台まで低下したが、食事習慣の乱れと共にHbA1c 7.5%前後まで再度悪化し、その後は横ばいで推移した。

X-11年、下垂体機能回復に伴いグルココルチコイド補充は終了となり、その後はACTH 50-90pg/mL前後、F 5-9μg/dL前後で推移した。ACTHはやや高値であったが、定期的に1mg DSTでFの十分な抑制が確認され、血圧や耐糖能の著しい悪化も無く経過した。

X-3年、定期フォローのMRIでトルコ鞍内に4mm大の新規病変を認めたが、引き続き身体徴候やホルモン値および耐糖能に著変はなく、慎重に経過観察の方針となった。

X年Y-3月、インフルエンザに罹患した際に意識障害をきたし緊急入院。発熱など身体的ストレスのかかった状態で、基礎値はACTH 112pg/mL、F 10μg/dL、迅速ACTH負荷試験にてF頂値13.3μg/dLと副腎不全の状態であった。ヒドロコルチゾン100mgを静脈投与した

ところ意識レベルは速やかに改善し、その後全身状態の改善と共にステロイドカバーは漸減し、ヒドロコルチゾンの補充継続したまま退院となった。

X年Y月、約3ヶ月の経過でHbA1c 7.9%から10.9%と急速に耐糖能が悪化し、MRIで既知の腫瘍性病変の増大を認めた。Cushing病の再発が疑われ、精査目的に入院となった。

【既往歴】高血圧、2型糖尿病、脂質異常症

【家族歴】下垂体・甲状腺・副腎疾患の既往なし

【常用薬】シタグリブチン100mg、ニフェジピン40mg、オルメサルタン40mg、ロスバスタチン5mg

【入院時現症】

身長159cm、体重86kg、BMI 34kg/m²、意識清明、血圧165/82mmHg、脈拍96回/分整、体温36.8℃、SpO₂ 99%(RA)。身体診察上、満月様顔貌、赤ら顔、野牛肩、中心性肥満、両側下腿圧痕性浮腫を認めた。心音・呼吸音・神経学的所見の異常は認めなかった。

【入院時検査所見】

一般採血(表1): HbA1c 10.9%、随時血糖244mg/dL、C-peptide 3.87とインスリン抵抗性主体の耐糖能の悪化を認めた。電解質異常や白血球増多は認めず、軽度の肝・腎機能障害は過去の推移と同程度であった。

表1. 入院時検査所見

〈生化学〉		
TP	6.1	g/dl
Alb	3.4	g/dl
AST	17	IU/l
ALT	24	IU/l
LDH	343	IU/l
BUN	19	mg/dl
Cre	0.94	mg/dl
UA	6.5	mg/dl
Na	142	mmol/l
K	4.1	mmol/l
Cl	104	mmol/l
Ca	8.9	mg/dl
P	3.1	mg/dl
PG	244	mg/dl
HbA1c	10.9	%
C-peptide	3.87	ng/ml
抗GAD抗体	<5.0	U/ml
TG	310	mg/dl
HDL-C	48	mg/dl
LDL-C	101	mg/dl
〈血算〉		
WBC	6.0	x1000/μl
(Seg 58.4%, Eos 3.2%, Bas 0.2%, Lym 32.3%)		
Hb	14.8	g/dl
Plt	216	x1000/μl

下垂体造影 MRI (図1): X-13 年 Cushing 病初回診断時、T1 強調画像で造影効果の乏しい約 1mm 大の microadenoma が下垂体内に複数散在していた。TSS で腫瘍は肉眼的に全摘出され、術後の MRI で明らかな残存病変は認めなかった。X-3 年の定期 MRI フォローで、トルコ鞍内に 4mm 大の新規腫瘍性病変を認めた。その後の定期的な画像フォローで明らかな変化は認めなかったが、入院時の MRI では既知の病変は 7mm 大と増大傾向であった。

【入院後経過】

内分泌学的評価では、ACTH/F の日内変動は消失しており、24 時間尿中遊離コルチゾール高値、1mgDST で F の抑制を認めず、CRH 負荷試験で ACTH の過大反応を認め、下垂体 MRI 所見と併せて Cushing 病の再発と診断した(表 2)。その他下垂体前葉ホルモン基礎値に著変は認めなかった。

2 回目の TSS が施行され、トルコ鞍内の腫瘍性病変は肉眼的に全摘出された。病理結果は ACTH 陽性、FSH/LH/GH/PRL/TSH 陰性、Crooke 変性をきたした腫瘍細胞はなく、典型的な Densely granulated corticotroph adenoma の所見であった(図 2)。なお、13 年前の初回 TSS 時の病理所見も同様であった。本症例の 2 回目の TSS に至るまでの ACTH・F の経時的変化と臨床経過のまとめを図 3 に示す。

表 2. 内分泌学的検査

〈日内変動〉 → 日内変動は消失					
	7時	12時	16時	23時	
ACTH (pg/ml)	177.0	80.6	97.5	103.0	
F (μg/dl)	19.1	16.1	17.8	18.0	
〈1mg DST〉 → Fの抑制は認めない					
ACTH			97.1	pg/ml	
F			16.1	μg/dl	
〈24時間蓄尿〉					
遊離コルチゾール			266.4	μg/day	
〈CRH負荷試験〉					
	0分	30分	60分	90分	120分
ACTH (pg/ml)	165.0	442.0	332.0	234.0	179.0
F (μg/dl)	16.1	22.7	22.7	21.3	20.2
〈その他ホルモン基礎値〉					
GH				0.37	ng/ml
IGF-1				58	ng/ml
PRL				6.7	ng/ml
DHEAS				233	ng/ml
LH				7.7	mIU/ml
FSH				21.5	mIU/ml
Estradiol				<5	pg/ml
TSH				0.551	μIU/ml
FT3				2.51	pg/ml
FT4				1.03	ng/dl

図1. 下垂体造影 MRI の臨床経過

弱塩基性～両染色性の胞体を有した小型円形細胞がびまん性に増殖

免疫染色： ACTH +、FSH -、LH -、GH -、PRL -、TSH -、Crooke変性 -、TPIT +、SF1 -、PIT1 -
Ki67 LI 2.7%、SSTR2A 1+、SSTR5 2+、MGMT 2+

病理診断：Densely granulated corticotroph adenoma

図2. 下垂体腫瘍の病理所見

図3. ACTH・Fの経時的変化と臨床経過

術後はACTH 14.1pg/mL、F 1.9μg/dLと基礎値は低下したが、CRH 負荷でACTHの反応性は残存していた(表3)。ヒドロコルチゾン補充下で退院となり、外来にて漸減していく方針となった。外来ではACTH 20pg/mL前後、F 1μg/dL前後で推移しており、Cushing病の再燃に注意しながら定期的なフォローアップを継続中である。

表3. 術後のCRH 負荷試験

〈CRH負荷試験〉	0分	30分	60分	90分	120分
ACTH (pg/ml)	14.1	61.3	52.7	32.3	24.7
F (μg/dl)	1.9	3.4	3.4	2.5	2.3

2. 考 察

Cushing 病術後の再発率は報告により異なるが、Peterson らの Systematic review では、平均再発率 15.2%、再発までの平均期間 50.8 ヶ月と報告されている¹⁾。Microadenoma に比して macroadenoma の再発率がやや高い傾向にあったものの、統計学的有意な関連因子はその他要因を含め指摘されなかった¹⁾。別の単施設報告では、再発群で術後の下垂体機能回復までの平均期間が有意に短いとされている(n = 61、再発群 12.5 ヶ月 vs 寛解群 25 ヶ月、p = 0.008)²⁾。本症例では、初回 TSS 時に microadenoma ではあったものの、下垂体内に多発しており、全摘出の難易度は高いものと思われた。一方で、術後の副腎機能回復までには約 24 ヶ月、再発まで約 156 ヶ月経過しており、再発の経過としては非典型的であった。

本症例の経過で興味深いのは、術後 13 年間にわたり目立ったホルモン値の悪化なく経過した後に、インフルエンザ罹患時の相対的副腎不全からわずか 3 ヶ月後に Cushing 病を再発したことである。本症例のように、長期寛解後に副腎不全を経て Cushing 病を再発した報告は検索した限り認めない。

Seki らは寛解期にあった周期性 Cushing 病の患者においてヒドロコルチゾン 25mg を誤って連日内服した後に病勢が悪化した一例を報告した³⁾。さらに、同症例ではデキサメタゾンの試験的な内服の 2 週間後に ACTH/F の上昇を認めたがメチラポンとデキサメタゾンの併用では ACTH/F の上昇を認めなかったこと、家庭内トラブルに対する強い不安を抱えた後にも ACTH/F の上昇を複数回認めたことが報告されている³⁾。このような経過から、外因性のグルココルチコイド投与に伴う Glucocorticoid positive feedback loop や、精神的ストレスに伴う CRH・ドパミン・ノルアドレナリンなど視床下部性のトリガーは Cushing 病再燃のきっかけになりうると考察されている^{3), 4)}。Cushing 病における Glucocorticoid positive feedback の報告は散見される。Tsujiimoto らの報告では、Cushing 病患者 92 名のうち、8 名(8.7%)がデキサメタゾン投与後に ACTH/F の上昇を認め、Glucocorticoid positive feedback が疑われた⁵⁾。グルココルチコイド投与でコルチゾールが奇異性に上昇する Cushing 病は臨床上しばしば経験し、これらはサブタイプを形成する可能性があるが、その病態や生理学的機序は未だ不明な点が多い^{5), 6)}。なお、in vitro study ではあるが、異所性に ACTH を産生する胸腺カルチノイドや褐色細胞腫の腫瘍細胞にグルココルチコイドを添加したところ、腫瘍細胞内で ACTH の前駆体である POMC 遺伝子発現量が有意に増加したとの報告^{7), 8)}があり、本病態の解明の一助となるかもしれない。本症例では、X-3 年に既に新規病変が出現していたものの活動性を疑う内分泌学的所見を認めていなかった。これらの知見から、本症例ではインフルエンザ罹患に伴うストレス負荷や外因性のグルココルチコイドが、positive feedback を介し腫瘍細胞を活動性の高い状態へと変化させ、Cushing 病再発のトリガーとなった可能性が考えられた。

3. 結 語

術後 13 年間の寛解を維持した後に、副腎不全のエピソードから僅か 3 ヶ月後に再発した Cushing 病の一例を報告した。身体 / 精神的ストレスや外因性グルココルチコイドの投与は Cushing 病再発のトリガーとなりうる。Cushing 病は術後長期に寛解を維持していても、再発の可能性があり、生涯にわたる外来フォローが必要である。

文 献

- 1) Petersenn S, Beckers A, Ferone D, Lely A, Bollerslev J, Boscato M, Brue T, Bruzzi P, Casanueva F, Chanson P, Colao A, Reincke M, Stalla G, Tsagarakis S. Therapy of endocrine disease: outcomes in patients with Cushing's disease undergoing transsphenoidal surgery: systematic review assessing criteria used to define remission and recurrence. *Eur J Endocrinol*. 2015; 172(6): R227-39.
- 2) Serban AL, Sala E, Carosi G, Sindaco GD, Giavoli C, Locatelli M, Arosio M, Mantovani G, Ferrante E. Recovery of adrenal function after pituitary surgery in patients with Cushing disease: persistent remission or recurrence? *Neuroendocrinology*. 2019; 108(3): 211-8.
- 3) Seki Y, Morimoto S, Saito F, Takano N, Kimura S, Yamashita K, Yoshida N, Bokuda K, Sasaki N, Yatabe M, Watanabe D, Yatabe J, Ando T, Amano K, Kawamata T, Ichihara A. ACTH-dependent cyclic Cushing syndrome triggered by glucocorticoid excess through a positive-feedback mechanism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019; 104(5): 1788-91.
- 4) Meinardi JR, Wolffenbuttel BHR, Dullaart RPF. Cyclic Cushing's syndrome: a clinical challenge. *Eur J Endocrinol*. 2007; 157(3): 245-54.
- 5) Tsujiimoto Y, Shichi H, Fukuoka H, Yamamoto M, Sato I, Imanishi T, Nakamura T, Inoshita N, Ishida A, Yamada S, Takahashi Y, Chihara K. Tumor shrinkage by metyrapone in Cushing disease exhibiting glucocorticoid-induced positive feedback. *J Endocr Soc*. 2021; 5(6): bvab055.
- 6) Toth M. Cushing disease with glucocorticoid-induced positive feedback - a new subtype of pituitary corticotropinomas? *J Endocr Soc*. 2021; 5(6): bvab079.
- 7) Mizoguchi Y, Kajiume T, Miyagawa S, Okada S, Nishi Y, Kobayashi M. Steroid-dependent ACTH-produced thymic carcinoid: regulation of POMC gene expression by cortisol via methylation of its promoter region. *Horm Res*. 2007; 67(5): 257-62.
- 8) Sakuma I, Higuchi S, Fujimoto M, Takiguchi T, Nakayama A, Tamura A, Kohno T, Komai E, Shiga A, Nagano H, Hashimoto N, Suzuki S, Mayama T, Koide H, Ono K, Sasano H, Tatsuno I, Yokote K, Tanaka T. Cushing syndrome due to ACTH-secreting pheochromocytoma, aggravated by glucocorticoid-driven positive-feedback loop. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016; 101(3): 841-6.