A Case Report: Cushing's Syndrome due to Bilateral Adrenalcortical Carcinoma

By

Yoshimi MURAKAMI, M.D.

From the Second Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Kyushu University

A 43 year old male who was admitted to the Second Department of Internal Medicine of the Kyushu University Hospital because of general malaise and headache. Clinically he had moon-face, tracial obesity with buffalo-hump, cutaneous striae and edema, osteoporosis, polycythemia, eosinopenia, polyuria, albuminuria, glycosuria with hyperglycemia, hypokaliemia and hypocalcemia. Serum total cholesterol 316 mg/dl and urinary 17-Ketosteroid excretion 35 mg/24 hours.

Postmortem examination revealed adenocarcinoma of bilateral adrenal corteces with pulmonary metastasis, Crooke's change of pituitary basophil cells, atrophy of Langerhans' islets, thyroid, parathyroid and testes. There was also intercapillary glomerulosclerosis.

Study on the Extravital culture of the pulp of the Rabbits suffered from alloxan Diabetes

By

I. MASUDA, M. OKUMURA

Department of Medicine, Kyoto Pref. Med. Univ. (Director: Prof. S. Tateishi, M.D.)

We observed the extravital culture of the pulp of the rabbits suffered from alloxan diabetes and the effects on the extravital culture of the pulp of the normal rabbits by the additions of the glucose solutions and the serum of the rabbits suffered from alloxan diabetes.

- 1) The growth of the pulp of the rabbits suffered from alloxan diabetes is poorer than the normals.
- 2) The extravital culture of the pulp is controled by the addition of the serum of the rabbits suffered from alloxan diabetes.
- 3) When the serum of the rabbits suffered from alloxan diabetes is inactivated by the heat: filtered by the chamberland's filter L₃ and absorbed by the absorbents (caorin and blood coal powder), its controllable power is reduced.
- 4) But, the dealed serum with those methods has the stronger controllable power than the non-dealed normals.
- 5) The dealed normal serum has the almost same controllable power as the non-dealed normal serum.
- 6) There is no intimate relationship between the control and the glucose concentrations.

両側副腎皮質癌によるクッシング氏症候群の1例

九州大学医学部楠内科教室

村 上 義 視

緒 言

クッシング氏病の病因は曾て下垂体前葉の好塩基性細胞腫であるとされ¹⁾²⁾, 我教室に於ても光井の報告例¹⁶⁾があるが, 又屢々副腎の腫瘍或は増殖によつて同じ症状が起り³⁾⁴⁾⁶⁾, 而もその際一般に前葉の好塩基性細胞には硝子様変性及び空胞化が認められ (Crooke 氏変性), 又前葉は組織学的に何らの異常を示さない事すらある事が明かとなり, 従つて現在ではこれらはクッシング氏病 (pituitary basophilism) とクッシング氏症候群 (hypercorticism) とに分けて考えられている様である⁷⁾⁸⁾.

私は両側副腎皮質癌によつて起つたクッシング氏症候群の1例を経験し, 2, 3の検索を加えた.

症 例

43才 男 商業

主訴 頭重感, 頭痛, 肥満, 全身倦怠及び歩行困難.

既往歴及び家族歴 特記すべきことを認めない.

現病歴 昭和25年春頃より急に肥満しはじめ, 翌昭和26年春から手足のむくみ, 頭重感及び頭痛が起つたので医師の診察を受け, 血圧210で尿に蛋白があり, 腎性高血圧といわれた. 昭和27年秋頃より四肢の力が弱まり, 力仕事や長道を歩くことが難しく, 又手に持った品物をとり落したり, 物に躓いて転んだりする様になった. 同年11月, 高さ2尺位の縁側より転落して後頭部と脊を打つたが, 2週間位経つて両脚に脱力感が起り脊柱が突出したのに気付いた. 昭和28年1月, 前胸部及び側胸部に激しい痛みが起り約1ヶ月続いた. 次いで2月頃より手足の先端がじんじんし始め, 又下肢に力が入らず杖にすがつて歩かねばならない様になった. この頃より, 口渴多尿特に夜間多尿が現れた. 全身倦怠, 無力感, 頭重感, 頭痛, 食思不振, 不眠などを訴え, 昭和28年4月20日当科に入院した. 尚, 病初より陰萎となつている.

現症 第1図に示す如く特有の満月様顔貌で頸部及び軀幹に著明な脂肪沈着があるが, 四肢は外見細くまた皮膚に紫色の大理石様紋理が著しい. 皮膚裂線, 多毛症, 皮下及び粘膜出血はない. 下腿に浮腫がある.

脈搏 90, 整, 緊張良. 瞳孔, 視野, 眼底に異常を認めない.

心は主として左に肥大し, 血圧は最高170, 最低102 mmHg. 心電図で心室期外収縮, 心筋変性, 左室肥大などの所見が認められる. 肺線所見はない.

握力は左12, 右16kg で腱反射は低下しているが病的反射及び知覚障害はない.

トルコ鞍は正常. 外見上亀背があり, レ線像でV, VI及びⅩ胸椎に椎体の圧迫骨折が認められる. 頭蓋骨に

第 1 図

軽度の骨質粗鬆化が認められるが、骨盤及び四肢骨には異常はない。在足関節部に粘膜嚢炎があり、瘻孔を作つて治癒し難い。

外見上性器萎縮は認められない。

臨床検査所見

- 1) 尿所見 1日尿量3~5l, 比重1012~1015, 蛋白0.3%, 糖1日量80g, 沈渣について夜間12時間尿のAddis' count は尿量2270cc, 赤血球800,000, 白血球及び上皮細胞800,000, 円柱160,000(殆どが硝子様円柱)で赤血球及び円柱の病的増加が認められた。
- 2) 血液所見 ヘモグロビン108%(ザーリー), 赤血球560万, 血色素係数0.96, 白血球10,400でその百分率は好中球桿核10.0, 分葉核64.0, リンパ球19.6, 単球6.2, 好酸球0.2, 好塩基球0%でヘマトクリット値45%, 血小板数21万, 出血時間3分30秒, ルンペル・レーデ現象陰性, 赤沈1時間値24mm(ウェスターグレン), 循環血液量3,500cc, 血清ワ氏反応陰性。
- 3) 髄液所見 初圧130mmH₂O, 水様透明, 細胞数4, 蛋白0.16%硝酸重畳法, ノンネアペルトI相反応(-)。
- 4) 薬効試験 アドレナリン反応(+), アトロピン及びピロカルピン反応(-)。
- 5) 基礎代謝率(クニツピング法) -24.3%。

第2図 血糖

- (a): 食餌性血糖(標準試験食米飯300g, 卵黄2個)
 (b): インシュリン血糖(空腹時インシュリン10単位皮下注射)
 (c): アドレナリン血糖(空腹時アドレナリン0.7mg皮下注射, 但し含水炭素制限食餌摂取中)

6) 空腹時血糖値230mg/dl, 食餌性血糖標準試験食米飯300g卵黄2個食後2時間目に391mg/dlに達する。インシュリン10単位注射後2時間目には139mg/dlとなりインシュリン感性は正常である。アドレナリン0.7mg注射による過血糖は著明でない(以上第2図)。

ブドウ糖2重負荷試験でStaub効果は認められない(第3図)。

第3図 ブドウ糖2重負荷試験
(20%ブドウ糖40cc静注)

7) 血清総蛋白6.0mg/dlで分割ではアルブミン41.6, α-グロブリン4.6, β-グロブリン26.2, γ₁-グロブリン7.4, γ₂-グロブリン20.1%でβ-グロブリンが著しく増加し, アルブミン・グロブリン比(A/G)は0.71であつた。

8) 血清コレステロールは315mg/dlで著しい増加を示した。

9) 副腎機能検査 アドレナリン0.3mg皮下注射による試験では好酸球数が少い(0.5%)ため増減率は明瞭でないが, ACTH-ゲル20単位筋注による尿酸・クレアチニン比(u/c)の上昇率は90.6%で正常であつた。Robinson-Kepler-Power 試験は夜間尿量1240cc, 最大1時間尿量333ccで第I操作陽性, 第II操作5.5で同じく陽性であつた。

尿中17-ケトステロイドは1日量26~35mgで著しい増加を示した。

10) 血清カリウム7.5mg/dl, カルシウム7.9mg/dl で共に著しく減少し, ナトリウム194mg/dl, 無機燐3.5, アルカリフォスファターゼ9.7単位でほぼ正常値を示した。

11) 血清モイレングラハト6, 高田反応陰性, 果糖負荷試験で過血糖面積65(+), BSP 試験45分後9.0%(+), 馬尿酸合成試験(静注法)45.2%(±)。

12) 血清残余窒素25.2mg/dl, 尿素窒素18.4mg/dl, クロール322.mg/dl で標準尿素クリアランス36.7cc/min (73.4%), クロールクリアランス4.7cc/min。

PSP 試験15分22%, 2時間59%。

Volhard 水試験では排泄遅延し(第4図), 渴試験は最高比重1016で濃縮力の低下が認められた。

手術

後腹膜腔内空気注入による副腎撮影で左副腎腫瘍(癌の疑い)と診断して, 九大外科で左副腎剔除術を行った。

術後不穏, 高熱, 意識濁濁を来し, コルチゾン, DOCA, アドレナリンを用い, 強心に努めたが術後31時間目に死亡した。

昭和28年7月8日病理解剖を行った。

剖検

1) 副腎(第5図) 剔除せる左副腎は10gで, 黒褐色を呈し表面は粟粒大黄色の斑点多数あり, 右副腎は5g, 両側共に皮質は灰白色を帯び著しく肥厚し少々軟い。所々に小円形細胞の浸潤があり, 皮質細胞索は著しく乱れ好酸性細胞が多数あり, 核及び胞体の巨大なもの, 多核のもの, 不規則多核形のものなどが認められ, 一部は髓質内に不規則に侵入している。被膜は保たれ, 外方への破壊性浸潤は見られない。髓質細胞は染色質の豊富なものが多い。

2) 下垂体 正常大で前葉は著明に充血, 好塩基性細胞に Crooke 変性が認められ又巨大細胞や多核細胞がある(第6図)。後葉組織はやゝ粗鬆化せるものゝ様である。

3) 膵 小且つ軟。実質細胞は萎縮し間質脂肪組織増殖が認められ, ランゲルハンス島は大多数が完全に硝子様変性を示し残余のものも萎縮が高度である。

4) 上皮小体 著しい萎縮が認められる。

5) 甲状腺 全般的に萎縮し, 結節性甲状腺腫がある。

6) 睪丸 高度萎縮。一般に造精現象は極めて微弱である。

7) 肺 右肺中葉に示指頭大はゞ卵円形灰白色の腫瘍があり, 副腎皮質類似の外観を呈するが, 弾性軟である。腫瘍細胞は副腎皮質細胞に酷似し, 多核, 不規則形, 大小不同, 巨大核, 多染色なども認められ周囲組織との境界は不明瞭である。

第4図 水試験

第5図 副腎皮質癌

- 8) 肝 瀰漫性脂肪変性があり肝小葉の中心に於て著明。
 9) 腎 糸球体の硝子様変性及び細小動脈の肥厚があり所謂 Kimmelstiel-Wilson 氏病変が認められる (第7図)。

第6図 下垂体

好塩基細胞の空胞化，硝子様変性及び巨核，多核などが見られる。

第7図 腎 (Kimmelstiel-Wilson 氏病変)

- 10) 骨骼 脊椎は海綿骨梁が粗且つ小で萎縮が著明である。頭蓋にも骨質粗鬆化が見られる。

考 按

クッシング氏症候群の臨床症状が副腎皮質ホルモンの分泌過剰によつて惹起される事は夙に知られた事である⁷⁻¹⁰⁾。仮説的には各々種類の異つた生物学的作用を有する各種の皮質ステロイドに対応する症状があり得る筈であり、実際 hypercorticism の多くは混合した症候群を示し、分類上の基礎を見出す事が難しいといわれている。一般に本症候群に於て現れる症状は、1) glycogenetic hormone (生長遅延、筋薄弱、毛細皮膚脆弱化、肥満、骨質粗鬆、室素アナボリズム減少、糖尿病性過血糖、インシュリン抵抗性)、2) 電解質代謝ホルモン (高血圧、多血症、血清ナトリウム増加、カリウム減少)、3) Androgen 増加 (Hirstism, Acne, 卵巣機能不全) などにより説明し得る⁷⁾⁸⁾。

本症候群の副腎の変化に就て Eisenhardt は副腎腫瘍22例のうち16例は癌で残りの6例は良性腫瘍であつたといふ、又副腎に腫瘍が発見出来ない場合にも皮質機能亢進を思わせる皮質増殖は常に存在し、それは細胞索の肥厚として現れる事が多いという⁸⁾¹⁰⁾。

この症例では両側副腎皮質に不定型不規則の細胞増殖があり、右肺中葉の腫瘍と考え合せると、肺転移を起した副腎腺癌と考えるのが妥当の様である。元来副腎癌は門脈内転移が多いといわれているが、この症例では肝腫瘍は見出し得なかつた。

下垂体前葉の硝子様変性はコルチゾンの長期投与が同じ変化を起すこと、及び10才以前に始まつたクッシング氏症候群の全例が副腎腫瘍に起因するものであつたということから、副腎皮質ステロイドの過剰分泌の為に、前葉の ACTH 分泌が上行性に抑制された結果と考えられている⁸⁾。

本症の骨質粗鬆化は一般に血中カルシウム及び磷が正常値を示し、又 Ostitis fibrosa generalisata を起さない事及び上皮小体は多く萎縮する事から、カタボリズムではなくアナボリズムによるもので、従つて血中アルカリフォスファターゼは減少するといわれているが¹⁰⁾、この症例では血中カルシウムは減少し、アルカリフォスファターゼは正常値を示した。

膝ランゲルハンス島の萎縮及びインシュリン感受性が認められ、真正糖尿病を考えさせるがこれは単なる

合併症より寧ろ本症に於ける多腺性病変の一つと見做すべきであろう。

肝脂肪変性は脂質代謝障碍及び肝萎縮に関連があるものと思われる。

糖尿病が長期間つゞくと、diabetic nephropathy と呼ばれる腎硬化症及び糸球体硝子様変性を起し、高血圧、蛋白尿及び浮腫によつて特徴づけられる

Kimmelstiel-Wilson 氏症候群を現すといわれているが¹⁰⁾¹¹⁾、この症例に於てもかゝる変化が見出された。又この Kimmelstiel-Wilson 氏病変を ACTH 投与によつて実験的に起しえたという報告がある事は興味ある事である。

本症の水代謝障碍に就ては腎硬化及び糖尿が関係すると考えるべきであろう。副腎皮質ホルモンの利尿作用に關与する程度に就てはにわかに断定はし難く、又前葉ホルモン (Thyrotrophin) や甲状腺ホルモンの影響は考え難い。

血清内カリウム減少は Mineralo Corticosteroid 産生増加によるものと思われるが、塩化カリ投与後正常値に復し、同時に全身倦怠消失して握力も著しく増加した事より、この症例の筋力減弱は血清内カリウム減少に帰すべきであろう (第8図)。

第8図 塩化カリ投与による観察

時間	握力			(EKG四肢誘導)
	右	左		
午前	16	11	← EKG ← 血清 K 7.0 mg/dl	前 後 I
15分	19	15	← KCl 5.0 gr 内服	
30分	19	17	← KCl 5.0 gr 内服	
45分	20	17	← EKG ← 血清 K 13.0 mg/dl	II
60分	21	19		
75分	20	17		
90分	21	18	← EKG ← 血清 K 13.0 mg/dl	III
105分	21	18		
120分	21	19		
150分	18	16		
180分	20	14		
240分	18	16		

結 語

副腎の癌によるクッシング氏症候群に就ては本邦では沖中²⁵⁾、屋形²⁷⁾の記載があるが、私の経験した症例は両側副腎皮質癌及び右肺転移を有し、手術後不幸にして死亡したものである。

本稿の一部は昭和28年5月日本内科学会九州地方会(熊本)に於て報告した。又、病理解剖学的所見に就ては九大病理学教室松井講師の御教示を頂いた。

御指導、御校閲を賜つた恩師楠教授に感謝の意を捧げ、又御鞭撻いただいた教室平田博士に衷心より御礼を申し上げる。

主 要 文 献

- 1) Cushing: Bull. Jones Hop. Hosp. 50: 137, 1932.
- 2) Cushing: Arch. int. med., 51: 487, 1933.
- 3) Krans: Klin. Wschr. 1: 361, 1934.
- 4) Bayer: Klin. Wschr., 1: 361, 1935.
- 5) Kepler et al.: J. Clin. Endocrinol. 8: 499, 1948.
- 6) Cahill: Endocrinology of Neoplastic Disease, New York, 1947.
- 7) Selye: Textbook of Endocrinology, Montriol, 1949.
- 8) Soffer: The Diseases of Endocrine glands, 195, 1951.
- 9) Williams: Textbook of Endocrinology, 1955.
- 10) Harrison: Principles of Internalmedicine, 1955.
- 11) Cecil: Textbook of Medicine, 1955.
- 12) 黒岩: グレンツゲビート, 11: 469 (昭12).
- 13) 細井: 日本内分泌学会雑誌, 16: 27 (昭15).
- 14) 高橋: 日本内科学会雑誌, 29: 741 (昭17).
- 15) 塩沢: 東北医学雑誌, 31: 507 (昭17).
- 16) 楠: 臨床と研究, 21巻, 11号 (昭19).
- 17) 佐野他: 日本内分泌学会雑誌, 26巻, 14 (昭25).
- 18) 武部他: 東北医学雑誌, 46巻, 38 (昭26).
- 19) 福田: 臨床, 5巻, 248 (昭27).
- 20) 原沢池: 診断と治療, 39巻, 9, 10号 (昭26).
- 21) 平福池: 日本病理学雑誌, 4巻, 100 (昭26).
- 22) 飯塚: 臨床, 3巻, 5号 (昭26).
- 23) 三宅: 臨床, 4巻, 772 (昭27).
- 24) 宮本他: 最新医学, 8巻, 84 (昭28).
- 25) 沖中他: 日本内分泌学会雑誌, 27巻, 82 (昭26).
- 26) 松浦: 医学のあゆみ別集, I (昭29).
- 27) 屋形: 内分泌, 2巻, 1号 (昭30).