本邦における Cushing 症候群 320 症例の臨床的検討

千葉大学医学部第二内科 (指導: 熊谷朗教授)

熊谷 朗, 山本 昌弘, 鈴木 豊

松島 保久, 田村 泰, 西川 哲男

Results of Treatment in 320 Patients with Cushing's Syndrome in Japan

**Akira KUMAGAI, Masahiro YAMAMOTO, Yutaka SUZUKI,
Yasuhisa MATSUSHIMA, Yasushi TAMURA and Tetsuo NISHIKAWA**

The Second Clinical Department of Internal Medicine, Chiba University

School of Medicine, Inohana, Chiba, Japan.

(Director : Professor Akira Kumagai)

In 1972 data on 320 patients with Cushing's syndrome were collected from 37 university hospitals and 1 affiliated hospital through/questionnaires sent out to them. The data comprised all cases of Cushing's syndrome encountered in each medical center for the 10 years prior to, and including 1972.

113 cases (35.3%) of adenoma, 187 cases (58.4%) of hyperplasia, 16 cases (5.0%) of cancer and 4 cases (1.3%) of ectopic ACTH syndrome comprise the present series. Age and sex distributions of Cushing's syndrome due to adenoma and hyperplasia revealed a definite preponderance of females ranging in age from 20 to 40 years.

Over 90% of patients with adenoma were cured by surgical removal of the tumor, compatible with the previously published series and no recurrence was reported.

Pituitary irradiation was performed in 65 cases (35%) of hyperplasia as initial therapy or combined therapy with adrenal surgery.

Though reserpine was concomitantly administered to a considerable number of cases treated by pituitary irradiation, favourable response was observed in only about 30% of these cases due to hyperplasia with pituitary irradiation.

Excellent results (effective in over 90% of cases) were obtained in 53 patients with hyperplasia subjected to bilateral total adrenalectomy, as initial therapy or when other treatments were unsuccessful. Subtotal adrenalectomy or unilateral adrenalectomy revealed much less favourable results, e. g., effective results were obtained in around 60% of cases treated by subtotal adrenalectomy and in only 30% of cases treated by unilateral adrenalectomy. Therapeutic results of patients with hyperplasia treated by subtotal or unilateral adrenalectomy combined with pituitary irradiation surpassed those treated by adrenal surgery alone.

In the present series, the main sequence of management was subtotal or unilateral adrenalectomy followed by pituitary irradiation or pituitary irradiation followed by subtotal or unilateral adrenalectomy, when either procedure as initial therapy was unsuccessful. This is in marked contrast with the mode of treatment abroad, where adrenal surgery is generally limited to bilateral total adrenalectomy.

Nelson syndrome developed in 2 patients after bilateral total adrenalectomy and in 1 patient after subtotal adrenalectomy combined with pituitary irradiation. Also 5 patients showed increased skin pigmentation after bilateral total adrenalectomy.

Cushing's syndrome recurred in 17 cases of hyperplasia, e.g., in 4 cases after unilateral adrenalectomy, in 1 case after unilateral adrenalectomy combined with pituitary irradiation, in 10 cases after subtotal adrenalectomy and in 2 cases after pituitary irradiation.

Apart from Cushing's syndrome caused by malignant neoplasm, 27 cases (adenoma 7 cases, hyperplasia 20 cases) were reported to have died. The mortality rate was 9%. The main causes of death were adrenal insufficiency, cerebrovascular accident and infection.

On this occasion, opinions concerning the future management of Cushing's syndrome due to hyperplasia were obtained from physicians and surgeons. There are now very few who support treatment by pituitary irradiation, subtotal adrenalectomy or unilateral adrenalectomy alone. But many prefer bilateral total adrenalectomy combined with or without pituitary irradiation or a combination of subtotal adrenalectomy with pituitary irradiation. Apparently this may be ascribed to the poor results obtained by subtotal or unilateral adrenalectomy as mentioned above. It is notable that adrenal surgery combined with pituitary irradiation is recommended by physicians rather than by surgeons.

I 緒 言

Cushing 症候群は, Harvey Cushing¹⁾ によって1932年に, pituitary basophilism として始めて報告されて以来, 最も代表的なそして歴史の古い内分泌疾患の一つであるが, その病因により, 下垂体性 (副腎過形成), 副腎腫瘍性 (腺腫, 癌), 異所性 ACTH 症候群等と内容も多岐に亘り, 未だ未解決の問題も多数残っている様である. 特に Nelson²⁾³⁾ によって, postadrenalectomy syndrome (いわゆる Nelson 症候群) が発表されて以来, 下垂体性 Cushing 症候群の病因として, 間脳下垂体の調節異常が考えられているが, その病態生理も十二分に解明されているといい難い様である. 一方下垂体性 Cushing 症候群の治療方法は, 種々考案されているが, 最良の治療方法は確立されていないようである. このような現況を考慮し, 私共は, 本邦における Cushing 症候群はどのようなものがかに治療され, どのような治療成績が得られているか, その実態を把握する目的で, 全国の大学病院, 医療機関にアンケート調査を施行した. 報告せられた 320 症例の成績を集計し, 内外の文献及び欧米のこの方面の専門の内分泌学者より私信として得られた見解と比較しつつ, 本邦における Cushing 症候群の実態を分析した.

II 対象及び方法

全国の37大学附属病院及び1医療機関より, 1972年末迄の10年間の症例, 総計 320 症例が集計された. 調

査内容は次の通りである。

- ① **病型分類** (腺腫, 過形成, 癌, 異所性 ACTH 産生腫瘍), 性別, 診断時年齢, 下垂体腫瘍の有無,
- ② **治療方法**, 副腎過形成に対する外科的療法…両側副腎全摘術, 副腎垂全摘術 (片側副腎摘出+他側副腎部分切除), 片側副腎全摘術, 副腎腺腫及び癌における腫瘍摘出又は患側副腎摘出術, 下垂体に対する治療法……下垂体放射線療法, 下垂体外科療法, 内科的薬物療法,
- ③ **治療成績**……高血圧に対する治療効果 (有効, 無効), その他 (臨床症状及び内分泌学的検査に対する治療効果) における治療効果 (有効, 無効)
- ④ **予後**……術後追跡年数 (1年以内, 1~3年以内, 3年以上), 死因, 再発,
- ⑤ **過形成に対する今後の治療方針に関する意見**.

上記の如く5つの主要項目に対する質問の欄をもうけ, 各医療機関における診断基準及び治療効果判定基準に従って記入してもらった. なお本論文において, 同一症例が複数の診療科にまたがっている場合は, 一症例と見なした. 副腎垂全摘術は, 片側副腎全摘術+他側副腎部分切除と定義し, 片側副腎全摘術とは別個にとりあつた. 又「初期療法」とは, 診断後最初におこなった治療法と定義し, 再発又は無効のためにおこなわれた次の治療法を, 「後療法」と呼称した.

III 成 績

総計320症例が, 37大学病院 76診療科, 1医療機関より集計された. 320症例の性別, 年齢別, 病型による頻度差は, Table 1 に示す通りである. 総計320症例の内訳は, 男72例, 女248例で男女比は, 1:3.4と女子に多いが, 腺腫, 過形成, 副腎癌いずれの場合にも女子に好発していた. 但し異所性 ACTH 産生腫瘍は, 男女比は同率であった. 年齢別頻度は, 20才~40才台で, 194例 (61%) と青壮年期が, 過半数を占めていた. 病型分類では, 過形成187例 (58.4%) と一番多く, 次いで腺腫113例 (35.3%), 副腎癌16例 (5%), 異所性 ACTH 産生腫瘍 (1.3%) となっていた. 以下各病型別にしながら述べる.

① 腺腫

総数113例集計されたが, 男子23例, 女子90例であり, 男女比は1:3.9と女子に圧倒的に多く, 年齢別では20~30才台で75例 (66%) とほぼ2/3を占めていた.

Table 1. Age and Sex distribution of Cushing's syndrome

Age (yr)	Adenoma				Hyperplasia				Cancer			Ectopic ACTH syndrome			
	M	F	Total	%	M	F	Total	%	M	F	Total	M	F	Total	
<10	2	2	4		0	0	0		2	1	3	0	1	1	
11-20	2	6	8		10	32	42	22%	1	2	3	0	0	0	
21-30	1	26	27	66%	17	52	69	32%	1	3	4	1	0	0	
31-40	15	33	48		8	32	40	22%	0	3	3	1	1	2	
41-50	2	18	20		4	16	20		0	2	2	0	0	0	
51-60	1	3	4		2	8	10		1	0	1	0	0	0	
>60	0	0	0		0	1	1		0	0	0	0	0	0	
unknown	0	2	2		1	4	5								
Total	23	90	113		42	145	187		5	11	16	2	2	4	320

Total 320 cases

Adenoma (113 cases, 35.3%) M : F = 1 : 3.9

Male 72

Hyperplasia (187 cases, 58.4%) M : F = 1 : 3.5

Female 248

Cancer (16 cases, 5.0%) M : F = 1 : 2.2

M : F = 1 : 3.4

Ectopic ACTH syndrome (4 cases, 1.3%) M : F = 1 : 1

Table 2. Results of surgical treatment of Cushing's syndrome due to adrenal adenoma

Surgical treatment	No. of cases	Effectiveness	
		Hypertension	Other findings**
Adenoma excision	98	71/77 (92%)	69/72 (96%)
Unilateral total adrenalectomy	7	4/5	4/4
Subtotal adrenalectomy*	2	2/2	2/2
Total	107	77/84 (92%)	75/78 (96%)

* Subtotal adrenalectomy means unilateral total adrenalectomy plus partial resection of another adrenal gland.

** Other findings mean other clinical symptoms and biochemical findings.

〔治療〕……Table 2 に、腺腫の治療方式及び治療成績を示してある。113例のうち、107例手術が施行されたが、その治療方式は、腺腫摘出と患側副腎全摘術が殆んどをしめていた。3例未治療、2例は心不全及び感染症のため治療前に死亡していた。治療成績は非常に良好であり、90%以上の症例に、外科療法の有効性が認められた。治療後追跡年数は、1年以内12例、1～3年28例、3年以上42例であり、再発の報告例はなかった。

② 過形成

総数187例、男子42例、女子145例、男女比は1:3.5で女子に好発し、年齢分布は21～30才台の青年期が一番多く69例(32%)、次いで11～20才台42例(22%)、31～40才台40例(22%)となっており、腺腫よりやや好発年齢が若年層にかたよる傾向がみられた。

〔治療〕……過形成の治療方式及びその成績は、多岐にわたり複雑になるので、ここでは下垂体放射線療法と副腎外科療法とに大別し、治療成績の分析をおこなった。なお診断後及び初期療法後よりの予後追跡年数は、アンケートに明記されていた症例を集計すると、1年以内5例、1～3年33例、3年以上54例となっていた。

過形式における下垂体放射線療法の治療成績

Table 3 は、初期療法として下垂体照射療法をうけ、その治療効果判定しうる34例及び初期療法として副腎全摘又は副腎片側全摘術をうけ、無効と判定、後療法として下垂体照射療法をうけその治療効果について明記されていた症例6例計40例についての治療成績をまとめて示したものである。これらの症例の殆んどは Co⁶⁰ 照射療法をうけ、線量3000—5000 rad に及び、ほぼ照射後半年～1年後に治療効果の判定をうけていた。ただし40例のうち24例は、reserpine の併用投与をうけている為、厳密には下垂体照射療法のための治療効果の判定にはならないかもしれない。いづれにせよ上記の条件下での下垂体照射療法の治療効果は、ほぼ症例の30%に認められるようであった。

Table 3. Results of pituitary irradiation of Cushing's syndrome due to hyperplasia.

No. of cases	Effectiveness	
	Hypertension	Other Findings
40	12/38 (31%)	11/37 (30%)

Other findings mean other clinical symptoms and biochemical findings.

過形式における副腎外科療法の治療成績

副腎外科療法をうけた133例の内訳は、両側副腎全摘（40%）、副腎亜全摘（31%）副腎片側全摘術（28%）となっていた。以下各々の副腎外科療法の治療成績について述べる。Table 4 に示す如く、両側副腎全摘術の場合、初期療法として両側副腎全摘術をおこなった症例と、初期療法として、下垂体照射療法、副腎片側摘出術、副腎亜全摘術をうけたが有効でなく、後療法として副腎全摘術をうけた症例合せて総計53例の症例において、両側副腎全摘術の治療成績をみると、非常に良好で、90%以上の症例において有効性がみとめられていた。次に副腎亜全摘術では、初期療法として副腎亜全摘術をうけた症例と、初期療法として下垂体照射療法をうけたが有効でないため、後療法として副腎亜全摘術をうけた症例合せて総計41症例における副腎亜全摘術の治療成績は、おおよそ60—70%に止まっていた。副腎片側全摘術の場合、初期療法として副腎片側全摘術をうけた症例と、初期療法として下垂体照射療法をうけたが、無効と判定され、後療法として副腎片側全摘術をうけた症例合せて総計39症例において、副腎片側全摘術の治療成績をみると、おおよそ30%台にとどまっていた。

Table 4. Results of surgical therapy of Cushing's syndrome due to hyperplasia.

Treatment	No. of cases	Effectiveness	
		Hypertension	Other findings*
Bilateral total adrenalectomy	53	32/34 (94.1%)	35/37 (94.6%)
subtotal** adrenalectomy	41	22/36 (61.1%)	27/38 (71.1%)
Unilateral total adrenalectomy	39	10/34 (29.5%)	13/33 (39.4%)

* Other findings mean other clinical symptoms and biochemical findings.

** Subtotal adrenalectomy means unilateral total adrenalectomy plus partial resection of another adrenal gland.

過形成における副腎外科療法と下垂体照射療法の併用療法の治療成績

Table 5 に示したのは、副腎外科療法（両側副腎全摘術をはぶく）と、下垂体照射療法と副腎外科療法（両側副腎全摘術をはぶく）との二者併用療法をうけた症例の治療成績を比較したものである。但しここで副腎外科療法と下垂体照射療法の二者併用療法の施行症例は、副腎外科療法か下垂体照射療法のいずれ一方

Table 5. Results of surgical treatment of Cushing's syndrome due to hyperplasia, combined with or without pituitary irradiation.

	Effectiveness			Effectiveness		
	With pituitary irradiation			Without pituitary irradiation		
	No. of cases	hypertension	other findings*	No. of cases	hypertension	other findings
Subtotal** adrenalectomy	16	12/16 (75%)	13/16 (81.3%)	32	15/27 (55.6%)	19/29 (65%)
Unilateral total adrenalectomy	16	7/12 (58.3%)	8/13 (61.5%)	36	7/31 (22.6%)	10/30 (33.3%)

* Other findings mean other clinical symptoms and biochemical findings.

** Subtotal adrenalectomy means unilateral total adrenalectomy plus partial resection of another adrenal gland.

を施行し、治療効果が良くないため、もう一方の治療を施行した症例と、両者の治療法を施行したがどちらを先にしたか明記されていなかった症例をあわせて集計したものである。副腎片側全摘術のみでは、治療の有効率は30%台であったが、下垂体照射法との併用療法によって有効率は、約2倍の60%に逆上っている。又副腎垂全摘術の場合でも、下垂体照射との併用療法になると、有効率が改善し、80%台近くに逆上している。

過形成における下垂体摘除術及び下垂体冷凍術について

下垂体摘除術をうけたのは両側副腎全摘後 Nelson 症候群を呈した 1 症例のみである。下垂体冷凍術をうけた症例は 7 例あり、その内訳は下垂体照射療法 1 例、副腎垂全摘 2 例、副腎片側全摘術と下垂体照射療法の併用療法をうけた症例 2 例、副腎垂全摘術と下垂体照射療法との併用療法をうけた症例 2 例（1 例は Nelson 症候群を発症）であった。このうち副腎垂全摘と下垂体照射療法の併用療法をうけた 1 例（Nelson 症候群を発症しなかった症例）は、下垂体冷凍術をうけても無効で、脳卒中で死亡し、副腎片側全摘術と下垂体照射療法の併用療法をうけた一症例については、下垂体冷凍術の治療効果について明記されていなかった。その他の 5 症例は全て、下垂体冷凍術施行後、治療効果が認められたと報告されている。

過形成において初期療法と後療法はいかにおこなわれていたか、Table 6 参照

初期療法のみで治療をおえ、経過観察中の症例は、過形成 187 症例の内の 116 例（62%）で、一番多いのは副腎両側全摘 44 例、次いで副腎片側全摘 29 例、副腎垂全摘 24 例、下垂体照射療法 19 例の順であった。疾患の経過中、兎に角下垂体照射療法をうけた症例は総計 65 例であり、これは過形成全体の 35%にあたる。このうち 19 例は下垂体放射線療法のみで経過観察中であり、残りの 46 例は副腎外科療法との併用療法となっていた。これら下垂体照射療法と副腎外科の二者併用療法をうけた症例の内訳をみると、下垂体照射療法と両側副腎全摘術との組合せが一番少く 9 例に止まっており、残りの症例は、副腎垂全摘と副腎片側全摘術とで半分づつをしめていた。初期療法として下垂体照射療法を施行し、有効でないと判定され後療法へ移った症例 17 例の内訳をみると、12 例は副腎垂全摘及び副腎片側全摘術でしめられ、副腎両側全摘術は 4 例のみであった。又初期療法として副腎垂全摘術（9 例）及び副腎片側全摘術（8 例）をうけ、無効と判定され、後療法をうけた症例総計 17 例では、後療法として下垂体照射療法をうけた症例の方が、残余副腎摘出によって両側副腎全摘となった症例より多い傾向がみられた。

今回のアンケート集計で再発と明記されてあった過形成の症例は、総計 17 例のみである。副腎片側全摘術後の再発例は 5 例あり、2 例は 3—5 年後再発した症例、1 例は片側摘出と下垂体放射線療法との併用療法をうけた症例、残り 2 例は詳細不明の症例であった。後治療としては、両側副腎全摘術となった症例 1 例、再発後下垂体放射線療法、その後更に下垂体冷凍術をうけ有効であった症例 1 例あったが、残り 3 例について後療法は詳細不明である。次に初期療法として副腎垂全摘術をうけ再発と診断された症例は 10 例あった。垂全摘後再発迄の期間は明記されていた 5 例で、いずれも 2—4 年である。再発後の後治療としては、両側全摘術となったもの 3 例、下垂体放射線療法をうけたもの 4 例、下垂体冷凍術 1 例であった。初期療法として下垂体放射線療法をうけ再発と明記されてあったのは 2 例のみで、一例は reserpine の併用をうけ 1 年後再発、再治療方式不明の症例、もう一例は放射線療法、その後副腎片側全摘術をうけ治療効果があったが、その後再発したという症例であった。再治療として複雑な経過を辿った症例もあり、例えば垂全摘し 3 年後再発、下垂体放射線療法後 7 年目に再び再発、下垂体放射線療法をもう一度うけ有効であった症例、垂全摘 2 年目に再発、残余副腎の一部切除し下垂体照射療法をうけたが 9 年目に Nelson 症候群を発症、下垂体冷凍術をうけた一症例、垂全摘後再発し下垂体照射療法をうけたが、再び再発し、残余副腎を摘出し両側全摘となった症例 1 例、垂全摘術をしたが再発し下垂体冷凍術をうけたが又再発、その後の治療方式が不詳の様な症例等種々の例が報告された。興味ある症例としては、両側副腎全摘術後放射線療法をうけたが再発したとの症例であり、副副腎でもあったかと推測される症例であった。

③ Cushing 症候群（腺腫、過形成）における内科的治療法

OP'-DDD の使用例は 1 例も記載されていなかった。1 例副腎過形成で下垂体腫瘍が存在した症例は、手

Table 6. The mode of treatment, of Cushing's syndrome due to hyperplasia

1. Number of cases which initial treatment only was performed.

*Pituitary irradiation	19 cases
*Bilateral total adrenalectomy	44 "
*Subtotal adrenalectomy	24 "
*Unilateral adrenalectomy	29 "
Total	116 cases

2. The alternative method of therapy when the initial treatment was not effective.

*Pituitary irradiation 17 cases	→	{	Bilateral total adrenalectomy	4 cases
			Subtotal adrenalectomy	9 cases
			Unilateral adrenalectomy	3 cases
			Pituitary cryosurgery	1 case
*Subtotal adrenalectomy 9 cases	→	{	Pituitary irradiation	5 cases
			Further resection of the remnant of adrenal gland	(1 case)
			Further resection of the remnant of adrenal gland	4 cases
*Unilateral adrenalectomy 8 cases	→	{	Pituitary irradiation	6 cases
			Resection of another adrenal gland	1 case
			Resection of another adrenal gland	2 cases

3. Number of cases which both adrenal surgery and pituitary irradiation were performed.

*Bilateral total adrenalectomy and pituitary irradiation	9 cases
*Subtotal adrenalectomy and pituitary irradiation	18 cases
→	{ Further resection of the remnant of adrenal gland (1 case)
	{ Pituitary cryosurgery (2 cases)
*Unilateral adrenalectomy and pituitary irradiation	19 cases
→	{ Further resection of contralateral adrenal gland (1 case)
	{ Pituitary cryosurgery (1 case)

術不能のため Co 照射, reserpine 投与と共に, aminoglutethimide の投与をうけたが, 此等の治療効果は良くなかったと報告されていた. Reserpine 投与は, 26例の過形成に投与されていた. これは過形成の症例のうちで, 下垂体照射療法をうけた症例の総数65例の約40%にあたるが, reserpine を下垂体照射療法と併用して用いる治療法は, 未だ2-3の大学病院に限られている様であった. 1例 reserpine 投与で経過観察中の報告があったが, 他の全例は, 下垂体照射療法と併用して用いられており, 投与量はほぼ平均して1.0-2.0mg/日であった.

④ 下垂体腫瘍及び Nelson 症候群について

診断時に, 下垂体腫瘍が認められた症例は12例あり, これは過形成187症例の6.4%を占めている. この12例のうち6例は下垂体照射療法をうけているが, 2例に有効, 2例は無効(1例は aminoglutethimide 併用したが死亡), もう2例については治療成績不詳であった. その他4例は何等の治療もうけず死亡しており, 1例は副腎片側全摘したが, 治療効果なく死亡している. 従って半数の6例は死亡しているが, 病理解

剖で 5 例は好塩基性腺腫, 一例好酸性腺腫であった. 治療後の症例では, 両側副腎全摘術の症例 58 例の内, 2 例 (3.5%) に下垂体腫瘍の発生, 5 例 (8.6%) に色素沈着が著明になったとの報告があった. 一例副腎全摘術と下垂体照射療法の併用をうけた症例で, いわゆる Nelson 症候群の発生をみたとの報告がある. これら 3 症例の Nelson 症候群は, 下垂体照射, 下垂体摘除及び冷凍術をうけていた. 従って治療後に下垂体腫瘍又は皮膚色素沈着増強を示したのは, 総数 8 例 (全過形 187 症例の内 4.3%) で, 1 例をのぞき全て両側副腎全摘をうけた症例である. 又治療前後を通じて下垂体腫瘍又は皮膚色素沈着増強を示した症例は総数 20 例 (11%) である. Nelson 症候群を発症する迄の期間は, 治療後期間の短いもので 3 年, 長くなると 6 年, 9 年という報告がよせられていた.

⑤ Cushing 症候群 (腺腫, 過形成) における死因について

Table 7 に示してあるのは, 腺腫過形成の症例で, 治療前及び治療後に死亡した症例の死因を示したものである. 総数 27 例あり, これは腺腫, 過形成の総数 300 例の 9% にあたる. 治療をうけた腺腫 108 例のうちの 5 例 (4.6%) が, 副腎不全, 腎不全, 術後出血で死亡しており, 一方過形成の場合治療をうけた 183 症例のうち 16 例 (8.7%) が, 副腎不全, 脳溢血, 出血 (術後?), 胃潰瘍手術後, 自殺, 感染症等で死亡していた. 感染症 4 例, 自殺 1 例, 胃潰瘍手術後の 1 例, 心不全の 1 例等は, 片側副腎全摘術, 下垂体照射療法等の如く, 治療効果が充分ではなかったと推測される症例か未治療の症例であった.

⑥ 副腎皮質癌及び異所性 ACTH 症候群について

副腎皮質癌による Cushing 症候群は, 総計 16 例報告があった. 副腎摘除をうけた内の 2 例 (1 例改善, 1 例不改善) は, 術後 1 年以上生存している. OP-DDD は患側副腎摘出と共に 2 例に使用されているが, 1 年以内に死亡し, 残りの全例も, 転移等により結局死亡していた. 異所性 ACTH 症候群は, 4 例報告があったが, 胸腺腫瘍, 脾癌, 肺未分化癌等で占められており, 全例癌死を遂げていた.

Table 7 Causes of death in Cushing's syndrome due to adenoma and hyperplasia

Hyperplasia					Adenoma		
	Treated cases		Not treated cases	Total		Treated cases	Not treated cases
		No. of cases	No. of cases			No. of cases	No. of cases
Adrenal insufficiency	Bilateral total adrenalectomy	4	0	4	Adrenal insufficiency	2	0
Cerebrovascular accident	Pituitary cryosurgery (not effective)	1	0	3	Renal failure	2	0
	Bilateral total adrenalectomy	1			Heart failure	0	1
	Subtotal adrenalectomy (not effective)	1			Hemorrhage due to operation	1	0
Hemorrhage	Bilateral total adrenalectomy	1	1	2	Infection	0	1
Operation of peptic ulcer	Unilateral adrenalectomy (result not reported)	1	0	1	Total	5	2
Accident		0	1	1	Mortality rate 9% (Total) Adenoma 4.6% Hyperplasia 8.7%		
Suicide	Pituitary irradiation (not effective)	1	0	1			
Infection	Pituitary irradiation (not effective)	1	1	3			
	Unilateral adrenalectomy (result not reported)	1					
Unknown		4	1	5			
Total		16	4	20			

IV 考 按

① 病型、性別、年齢別による頻度について

Cushing 症候群は、中年女子に好発するといわれているが、今回の集計では、過形成は腺腫に比しやや若年層に好発年齢がかたよる傾向がみられたが、全般的にみて20~40才台で過半数を占め、又女子に好発するとの成績が得られ、従来いわれていると同様の傾向を示している。病型分類では、過形成が大体60%近くと過半数を占め、これは欧米の報告とはほぼ一致している。井林⁴⁾の1967年発表の143症例の成績では、腺腫54%、過形成36%という成績（但し井林の自験例ではやはり過形成が56%と過半数をしめているが）であり対照的であるが、清水⁵⁾は、この相違は病型の変遷よりむしろ診断法に問題があったのではないかとの意見を述べている。

② 腺腫の治療

腺腫の治療成績は非常に良好であるが、これは内外の報告と全く一致する。亜全摘の症例が2例あったが、腺腫が複数であったのか、腺腫様過形成との鑑別が困難な症例であったのか詳細は不明である。最近副腎血管撮影法と共に、I¹³¹ cholesterol scanning 法の導入により、腫瘍の局在性をより適確に確認できる様になったので、早急により適確な診断治療ができるであろう。

③ 副腎過形成の治療

下垂体放射線療法

過形成 187 症例の内、約35%即ちほぼ3例に1例は、初期療法又は後療法として放射線療法もうけているが、これは本邦において下垂体放射線療法がかなり重視されていることを示しているのではなからうか。今回の集計による下垂体放射線療法による治療成績は、ほぼ30%位にとどまっていた。Orth and Liddle⁶⁾等は、51例の過形成に4000—5000 rad の照射をおこない、10例治癒、13例改善、21例無効、7例効果未定（1年以内の follow up）との成績を報告し、ほぼ半数の症例に有効性を認めたようである。一方 Edmonds⁷⁾は3000—5000 rad を3—5週間かけて照射し、15例の内9例に生化学的所見の治癒、1例改善（放射線療法の効果がみとめられたのは、照射後1カ月より6カ月以上）の成績を報告しており、治療成績はかなり良好のようである。三浦⁸⁾の報告によると、18例の過形成に reserpine 1-2mg の長期投与と下垂体放射線療法とを併用し、9例に有効、残り9例には副腎亜全摘を施行し、良好な成績を得たことである。三浦⁸⁾等は、この reserpine 投与により Cushing 症候群における間脳下垂体系の異常が是正されると述べており非常に注目に値し、興味のあるところである。しかし投与される reserpine の量が可成り大量であり、投与される期間も長期間になることなど問題点もあり、今後とも検討の必要があると思われる。兎に角上記の如く、今迄の報告では半数又はそれ以上に下垂体照射療法の有効性が認められており、今回の私共の集計の成績より良好の様である。しかし一方、Freeark⁹⁾等は、下垂体照射療法の効果は一時的であり、permanent remission も得難いとのべている。この様にやや治療成績についての報告も差があり、評価も一定しているわけではないが、これは照射量、照射後より治療効果発現迄の期間、各診療機関における治療効果判定基準の相異等も関係していることが考えられる。後述する如く、下垂体照射療法は、両側副腎全摘術と比較すると決して治療成績は良くないが、副腎外科療法や下垂体外科療法と違って、外科療法による合併症、脳下垂体又は副腎機能不全による代償療法の必要性等はなく、又患者自身にも負担をかけない治療法としては優れているという利点はある。従って今後ともなお一層多数の症例の積み重ねにより、下垂体照射療法の評価もより適確に定まるであろう。

過形成の下垂体摘除術及び下垂体冷凍術

これら下垂体外科療法をうけた症例は、今回の集計でも非常に少く、Nelson 症候群を呈した症例や、下垂体照射療法及び副腎外科療法が無効であった症例の極く一部に限られている様で、未だ普遍的な治療法ではない。又下垂体腫瘍を診断時に既に呈していた症例も下垂体照射療法をうけるか、未治療のまま死亡している症例もかなりあり、下垂体外科療法が積極的に用いられていなかったのは、やや予想外と考えている。

Freeark⁹⁾ 等の如く, 下垂体照射療法には限界があり, むしろ cryosurgery や y⁹⁰ 等の下垂体移植術等に期待をよせる人もいるが, 下垂体摘除術, 下垂体冷凍術, 下垂体移植術等は, 手術の困難性による危険性, 合併症, 下垂体機能不全症に対する補充療法等と問題点も多く残っており, 未だ実験的段階に止まっている様で, これは諸外国の傾向と同様の様である。

過形成の副腎外科療法

今回の集計において, 副腎外科療法の内訳をみると, 両側副腎全摘術が (40%) と一番多く, 次いで亜全摘 (31%), 片側副腎摘出 (28%) となっていたが, この成績は穴戸, 渡辺等¹⁰⁾の発表した集計, 副腎全摘 (28%), 亜全摘 (26%), 片側副腎摘出 (44%) と非常に対照的である。即ち今回の集計では, 両側副腎全摘術が相対的に増加し, 代りに副腎片側全摘術が減少する傾向がみられている。しかしそれでも副腎亜全摘と片側副腎摘出術の症例が, 56%と半数以上にも及んでいるのは意外であり注目値するであろう。Table 4 に示される如く, 両側副腎全摘術, 亜全摘術, 片側摘出術によって治療成績に明確な差があること, 即ち副腎組織の摘出の程度により治療効果に差があることは, 過形成によるアルドステロン症 (いわゆる特発性アルドステロン症) の治療成績¹⁰⁾とは非常に対照的であり, 病因論的, 病態生理学的見地からも興味あるところである。両側副腎全摘術による治療成績が非常に良好であることは, 内外の文献報告とも全く一致しているが, 両側副腎全摘により過剰コルチゾール分泌状態が全く消失することから, 当然の結果ともいえる。それに反し, 副腎亜全摘術の治療成績は, 60—70%程度にとどまり, 又片側副腎全摘術に至っては, 僅かに30%前後にすぎず, 下垂体照射療法の治療成績と同程度にしか過ぎない。辻¹¹⁾等は, 片側副腎摘出術のみでは, 殆んどみるべき効果はなかったとのべているが, Besser¹²⁾, Liddle⁶⁾, Konnack¹²⁾, Welbourn¹⁴⁾, Hradec¹⁵⁾等多くの欧米の研究者達によると, 副腎亜全摘, 片側全摘術は全く推奨されていない様であり, 効果はあったとしても一時的か, 再発をおこしやすく, 又治療効果は認められたとしても補充療法を必要とする場合が多いとのべ, 副腎外科療法としては, 両側副腎全摘術しかないと考えている様である。それでは本邦では何故副腎亜全摘, 副腎片側全摘術が未だ症例の半数近くにも施行されていたのであろうか。両側副腎全摘術における問題点として, Nelson 症候群の発症とか, たとえこの治療法を施行してもやはり心血管系の障害やその他の原因で死亡することが少なくないともいわれており, 又管理のうまくできない本邦では急性副腎不全で死亡する場合が多い等といわれているので, 欧米程両側副腎全摘術を積極的に施行しないのであろうか。しかし前述の如く副腎亜全摘術及び副腎片側全摘術の治療成績は良くないので, この治療法による単独療法は再考すべきであると思われる。

副腎外科療法と下垂体照射療法の併用療法について

今迄述べてきた如く, 両側副腎全摘術をのぞくと, 下垂体照射療法, 副腎亜全摘術, 副腎片側全摘術の治療成績は決して満足すべきものではない様である。それではこの様な場合, いかなる後療法がおこなわれ, その治療成績はどの様になっているのであろうか。下垂体照射療法を初期療法としてうけた場合, Table 6 に示される如く, 約半数の症例はそのまま経過観察となっていたが, 残り半数は殆んどが副腎亜全摘術又は副腎片側全摘術 (亜全摘>片側全摘術) であり, 両側副腎全摘術を後療法としてうけた症例は僅少であった。三浦⁹⁾ 等の如く, 下垂体放射線療法が無効の場合, 副腎亜全摘をおこない良好な成績を得たとの報告もあるが, この様な場合殆んど両側副腎全摘術に限定されている欧米の方式とは非常に対照的である。又同様に副腎亜全摘又は副腎片側全摘術の治療成績は決して良好とはいえないが, Table 6 に示される様に過半数の症例は, これらの単独療法のみで経過観察となっており, これらの副腎外科療法と下垂体照射療法との併用療法となった症例の方が少いことは注目するに値する。特に副腎片側全摘術のみに止まっているのが29例に対して, 下垂体照射療法と副腎片側全摘術の併用療法の症例は19例, 片側副腎全摘術が無効のため他側副腎全摘により両側副腎全摘術となった症例は僅かに2症例であるというのは, 穴戸, 渡辺¹⁶⁾等の報告と類似しており, 片側副腎全摘術単独療法のみで止まっているのがかくも多いのは, 治療成績の不良な点からみて全く予想外と考えられる。従って副腎亜全摘又は副腎片側全摘術が無効の場合, 本邦では残余副腎を摘出して両側副腎全摘となるよりむしろ下垂体照射療法をえらぶ傾向があり, この点も欧米の方式とは

違つて非常に対照的である。それではこれら二つの副腎外科療法と、これに下垂体照射療法を加えた併用療法との治療成績をみると Table 5 をみても明瞭な如く、いずれの場合にも下垂体照射療法との併用療法の方が治療成績ははるかに良好である。しかしそれでも両側副腎全摘術の治療成績にはとてもおおよぼず、特に片側副腎全摘術と下垂体照射療法との併用療法の治療成績が、僅かに60%位にとどまっていることは、片側副腎全摘術及びこれに下垂体照射療法をあわせた治療方式はもはや過形成の治療とすべきでないと考えてもよいと思われる。

過形成の今後における治療方針について

さて今迄本邦における過形成の治療の現況を述べてきたが、その治療成績は概して満足すべきとはい難い様である。それでは今後我国では過形成の治療方針はどの様になるのであろうか。私共はアンケート集積にあたり、「今後の過形成の治療方針」についての問合せをおこなったが、よせられた意見と、私信として欧米のこの方面の専門の内分泌学者から得られた見解とを比較しつつ、「今後の過形成の治療方針」を探ってみた。Table 8 に示したのは、集積された本邦における「過形成の今後の治療方針」を内科系と外科系にわけて示したものである。まず第一に注目すべきことは、内科系外科系共に、両側副腎全摘術をすべきとの意

Table 8. How to treat Cushing's syndrome due to hyperplasia from now on in Japan?

	Opinions from physicians	Opinions from surgeons
Bilateral total adrenalectomy	9	9
Bilateral total adrenalectomy plus pituitary irradiation	6	1
Bilateral total adrenalectomy plus pituitary cryosurgery	0	1
Subtotal adrenalectomy	3	1
Subtotal adrenalectomy plus pituitary irradiation	4	1
Subtotal adrenalectomy plus pituitary implantation of radioactive substance	0	1
Unilateral adrenalectomy	1	0
Resection of pituitary tumor	0	1
Resection of pituitary tumor plus pituitary irradiation	0	1
Pituitary cryosurgery	0	1

見が非常に強くなっていることである。その一方、副腎垂全摘、片側副腎全摘術をすべきであるとの意見が非常に少なくなり、特に片側副腎全摘術は今後実質上おこなわれなくなると思われる。又下垂体照射療法のみで治療をするとの意見は、内科系外科系いづれの側にも全くみられないが、内科系で、両側副腎全摘術及び副腎垂全摘術と併用して施行したいとの意見がかなりある様である。この様に外科系では、下垂体照射療法を重視する傾向はみられないが、下垂体外科療法(下垂体腫瘍の摘出、放射性物質の挿入、冷凍術)は、外科系に少数意見ではあるがみられており、外科医のこれらの治療法に対する積極的な姿勢を反映しているのであろう。総括すれば、今回の集計における過形成の治療傾向とはかなり相違し、両側副腎全摘術が主流となり、下垂体照射療法は、両側副腎摘術又は副腎垂全摘術と併用される傾向となるであろう。そして副腎垂全摘術、片側副腎全摘術は今後殆んど使われなくなるであろう。さて我々は、欧米のこの方面の専門家に、本邦のそれと対比する意味で「今後の過形成の治療方針」について問合せたところ、私信によりその回答が得られたので諸氏の了解のもとにここで紹介することとする。

G.W. Little⁶⁾ (Vanderbilt Univ. Nashville, Tenn., U.S.A.)

症例によっては、下垂体照射療法も良いが、それが無効か早急な治療を必要とする場合には両側副腎全摘術をすべきである。時には OP'-DDD を使用しても良いが、現時点ではいまだ実験的段階である。

D.H. Nelson¹⁷⁾ (Utah Univ. Salt Lake City, Utah, U.S.A.)

臨床的に重症でなければ、初期療法として下垂体照射療法をするのが良いであろう。その治療効果は約20%位の症例でみられている。照射後6カ月追跡観察し、効果なければ両側副腎全摘術を施行すべきである。副腎垂両摘、副腎片側全摘術は過形成の治療法としては適切でない。

R.H. Williams¹⁸⁾ (Washington Univ. Seattle, Washington, U.S.A.)

Cushing 症候群の副腎外科療法前後にみられる精神障害症状に注目している。これは過剰に分泌される ACTH のためではないかと推測しているが、その意味で下垂体照射療法を重視しており、今後一層この方面の研究開発が望まれる。

D.W. Killinger¹⁹⁾ (Toronto Univ., Toronto, Ontario, Canada)

1971年頃迄は、両側副腎全摘術を施行したが、約10%の症例に下垂体腫瘍の発生が認められた。下垂体腫瘍の発生がない場合、両側副腎全摘術の治療効果は満足すべきものといえる。過去2年間初期療法として、下垂体照射療法をおこない、6カ月間経過観察し、必要とあらば両側副腎全摘術をおこなうという治療方式を採用している。症例数は未だ決して多くはないのであるが、その治療成績は良好の様である。しかし高血圧の程度のひどい様な症例では、下垂体照射療法後長期間経過観察というのは問題であり、むしろ初期療法として両側副腎全摘術を施行した方が良いであろう。

そのほか、**F. C. Bartter, E. G. Biglieli²¹⁾** (以上 NIH, Bethesda, U. S. A.), **J. W. Conn²²⁾** (Michigan University, Michigan, U.S.A.), **C.E. Bird²³⁾** (Queen's University, Kingston, Canada) 等もほぼ同様の考えをもっており、症例によっては下垂体照射療法をやり、無効か重症例では両側副腎全摘術を施行したら良いと述べている。下垂体照射法をうけた症例には、もし必要とあらば OP'-DDD を併用するののも良いと **Conn²²⁾** は述べ、その理由として aldosterone 分泌能力は障害されないことを指摘している。

P. K. Bondy²⁴⁾ (Yale Univ., New Haven, U. S. A., Institute of Cancer Research, Royal Marsden Hosp., Surrey, England, Visiting Professor)

最良の治療法とはいえない難いが、現時点では初期療法としては両側副腎全摘術を施行し、もし必要とあらば、症例によっては下垂体照射療法をおこなうのが良いと考えている。両側副腎全摘術の治療成績は非常に良好であり殆んどが完全な社会復帰をしている。両側副腎全摘術をうけた30症例のうち、下垂体腫瘍が発生したのは3例で、1例は pituitary apoplexy をおこしたが、他の2例は下垂体照射療法をうけ経過良好の様である。下垂体照射療法単独療法では、その治療成績は満足すべきものではない。理想的には下垂体外科療法(microsrgery)が最も適当と考えられるが、未だ実験的段階であろう。

Bondy とほぼ同様の意見を **J. W. O'Neal²⁵⁾** (Washington University, St. Louis, U. S. A.), **J. I. S.**

Robertson²⁶⁾ (Blood Pressure Unit,, Medical Research Council, Glasgow, Scotland), J. H. Laragh²⁷⁾ (Columbia University, New York, U. S. A.) 等は述べており, 初期療法として両側副腎全摘術をおこなひ, 必要とあらば下垂体照射療法をするというやりかたを推賞している様である。上記の如く, 欧米ではどちらを先にやるにせよ, 両側副腎全摘術と下垂体照射療法の2つの治療法に限定されており, 副腎片側全摘術, 副腎亜全摘術がかなり頻繁におこなわれていた今回の集計とは対照的である。三浦⁸⁾の報告の如く, 下垂体照射と共に reserpine を併用投与し, 必要とあらば副腎亜全摘を施行するのが良いとの意見もみられるが, これからのちは, 前述の様に両副腎全摘術が本邦においても主流をなすであろう。

④ Cushing 症候群における内科療法

内科療法としては, 下垂体照射療法とともに, reserpine が併用されていた場合をのぞくと, 1例手術不能であった症例に, aminogluthethimide が使用されていただけで, OP'-DDD の使用例は1例もみられなかった。Little⁴⁾等は, OP'-DD D を8例の過形成の症例に使用し良好な成績をおさめたと報告しているが, Conn²²⁾も, 過形成に下垂体照射療法と併用してみるのも良いと述べている。この治療法は勿論広く応用されているわけではないが, 今回の集計でも何等の治療をうける前に死亡している症例も少数ではあるが報告例もあり, 手術不能の場合この疾患の予後は不良であるので, OP'-DDD 等は, その様な場合積極的に用いるべきではないかと考えられる。

⑤ 下垂体腫瘍と Nelson 症候群について

診断時に既に下垂体腫瘍が臨床的に認められていた症例12例のうち, 半数の6例も死亡したのは注目に値する。そのうち4例は未治療のまま死亡していたが, 非常に重症で外科的適応にならなかったことも考えられる。治療効果発現迄時間はかかるにしても, 下垂体照射療法と OP'-DDD, aminogluthethimide 等との併用療法等が積極的に用いられても良いであろう。そのためには本邦でも OP'-DDD が容易に入手しうることになることが将来必要である。勿論手術可能ならば, 下垂体外科療法の適応になることは当然であろう。両側副腎全摘後 Nelson 症候群を呈する割合は5—10%前後といわれているが, 今回の集計で58例の両側副腎全摘出の症例の内2例(3.5%)のみであり, やや低い。皮膚色素沈着増強を示したのは5例(8.6%)で, Sawin²⁸⁾等の報告, 即ち副腎摘出後 Nelson 症候群を呈した症例は4%, 皮膚色素沈着増強を示した症例7%とまことによく一致している様である。Nelson 症候群を呈した3例, 皮膚色素沈着増強をきたした5例計8例の内7例は両側副腎全摘後に発症した症例であるが, 下垂体照射療法をうけた65症例(下垂体照射単独療法の症例と, 下垂体照射療法と副腎外科療法の二者併用療法の症例)の内 Nelson 症候群を呈したのは1例のみであり, 下垂体照射療法が, Nelson 症候群の発症を予防する可能性を示唆するものといえよう。

⑥ Cusing 症候群(過形成, 腺腫)における予後, 死因について

今回の集計での腺腫過形成の治療後追跡年数は, 大多数の症例において1年以上に及び, 半数以上は3年以上と長期にわたっている。

再発と明確に記載されてあったのは, 腺腫では1例もなかったが, 過形成で副腎亜全摘, 副腎片側全摘術をうけた症例90例の内17例(19%)であった。その内訳は亜全摘の症例41例の内10例(24%), 片側全摘術39例の内5例(13%)と亜全摘の場合の方が多く, 下垂体照射療法単独療法では再発と明記されてあったのは1症例のみであった。Welbourn¹⁴⁾は, 亜全摘をうけた過形成の症例28例の内3例(11%)に再発がみられたが, 17症例はむしろ補充療法を必要としたと報告しており, 一方 Konnak¹⁸⁾等の報告では, 亜全摘をうけた13症例の内10例に再発がみられ, 再治療にまわされたとのことである。上述の如く再発の頻度についての報告も, 個々の論文によってかなり差がみられるが, これは過形成の副腎の切除の程度, 又(再発)をいかなる時点でとらえるかということによって大きく左右されるのではないと思われる。というのは今回の集計で, 片側副腎全摘術, 下垂体照射療法での治療効果が甚だしく不良にもかかわらず, 再発との報告が比較的少なかったのは, 再発と判定されるより, むしろ無効と考えられた症例が比較的多かったのではないかと可能性が考えられるからである。

さて Cushing 症候群 (腺腫, 過形成) の死因であるが, 全部で 27 例あり, 治療をうけた腺腫過形成 291 例の内では 21 例 (7.2%) を占めている. この成績は, 最近 Liddle⁶⁾ 等の報告, 即ち腺腫過形成 81 例の内の死亡 4 例 (4.9%) と比較するとやや高いが, それ程そんな色はないといって良からう. やはり主要な死因は副腎不全及び心血管系の障害によるもので, これで死亡症例の半数近くを占めている. 副腎不全による死亡が一番多いのであるが, 術後の補充療法及び長期維持療法に対して充分の配慮をすると共に患者に対する教育を, 糖尿病患者に対するインスリン療法と同様に十二分におこなわねばならないと考える. Cushing 症候群は未治療か, 充分の寛解が得られなければ非常に予後のわるい疾患であるので, 特に早急な治療を必要とする場合には, 補充療法を避けようとして副腎垂全摘や副腎片側全摘術をおこなうより, 両側副腎全摘術を施行して高 cortisol 血症の状態を適確に是正して, 補充維持療法を慎重におこなう方が, より適切であろう. Plotz²⁹⁾ 等は感染症を Cushing 症候群における 1 つの重要な risk factor と強調しているが, 今回の集計では感染症自体による死亡はそれ程多くなかった. これは以前と比較し, 早期診断治療がより容易におこなわれるようになったのと, 抗生物質の発達等によるものではないかと考えられる. しかし 1 例ではあるが, 下垂体照射療法で無効であった症例が感染症で死亡しており, 下垂体照射療法では効果発現迄長期間かかるためとも考えられ, この治療法の 1 つの大きな欠点であろう. 近年問題になっているのは Cushing 症候群にみられる精神障害であり, 今回の集計でも, 1 例下垂体照射療法が無効で自殺した症例の報告があった. この精神障害の原因として間脳下垂体系の異常 (過剰 ACTH ?) によるものか, 過剰 cortisol によるものか議論の多いところであるが, 副腎外科療法により早急に過剰 cortisol の状態を是正すべきであるとの意見もある. その意味において過形成の Cushing 症候群に reserpine を投与し, 精神症状に改善がみられたとの三浦の報告³⁾ はまことに興味深く注目に値するであろう.

⑦ 副腎皮質癌及び異所性 ACTH 症候群について

OP⁺-DDD 使用例は 16 例の副腎皮質癌の内僅かに 2 例に止まっており, 本邦では未だ広く使用されていない様である. OP⁺-DDD, aminoglutethimide 等がもっと容易に入手できる様になり, 癌のみならず手術適応のない良性腫瘍による場合にも積極的に使用可能となる様希望している. 異所性 ACTH 症候群は, 胸腺腫瘍, 肺癌, 肺未分化癌等の報告があったが, これは今迄の文献報告³⁰⁾³¹⁾ と一致している. 副腎皮質癌及び異所性 ACTH 症候群ともに予後は非常に悪く殆んど全例が癌死をとげているが, 診断時既に巨大腫瘍を形成し転移もあったであろうし, 内科療法にも限界はあるので当然の結果といえよう.

総 括

① 総計 320 症例の Cushing 症候群が集計されたが, 20~30 才台の女性に好発し, 病型分類では過形成が過半数をしめていた.

② 腺腫の副腎外科療法による治療成績は非常に良好で, 90%以上の症例に有効であった.

③ 過形成では, 両側副腎全摘術の治療成績は非常に良好であったが, 副腎垂全摘, 副腎片側全摘術, 下垂体照射療法の治療効果は良くなく, 特に後者 2 つの治療効果は症例の 30%にみられるに過ぎなかった.

④ 下垂体照射療法が無効の場合, 副腎垂全摘, 副腎片側全摘術が, 又逆に副腎垂全摘又は副腎片側全摘術が無効の場合, 下垂体照射療法が, 後療法として主に施行されていた. これら下垂体照射療法と副腎外科療法の二者併用療法は, 各々の単独療法より治療成績上すぐれていた.

⑤ 今後の過形成の治療方針として, 本邦では両側副腎全摘術が主流となり, 副腎垂全摘, 副腎片側全摘術は殆んどおこなわれなくなるであろう. 欧米では下垂体照射療法と両側副腎全摘術に限定されている様である.

⑥ 腺腫過形成の治療後の死亡率は低く予後は良好であるが, 主要死因は副腎不全, 心血管系障害であった. 副腎皮質癌, 異所性 ACTH 症候群の予後は極めて不良である.

最後にこのアンケート集積に当り, 御協力下さった各大学病院及び医療機関の諸先生方及び私共の私信に回答を下さ

た欧米の内分泌専門医の諸先生方に深甚なる謝意を表するものである。

Drs. G. W. Liddle., D. H. Nelson., R. H. Williams., D. W. Killinger., F. C. Bartter., E. G. iglieli., J. W. Conn., C. E. Bird., P. K. Bondy., J. W. O'Neal., J. I. S. Robertson., and J. H. Laragh.

鹿児島大, 熊本大, 長崎大, 九州大, 山口大, 広島大, 岡山大, 鳥取大, 和歌山県立医大, 神戸大, 大阪市立大, 大阪医大, 大阪大, 関西医大, 京都府立医大, 京都大, 岐阜大, 金沢大, 新潟大, 横浜市大, 千葉大, 北里大, 国立東京第二病院, 慶応大, 東邦大, 慈恵大, 東京医大, 東京大, 昭和大, 日本医大, 日本大学, 順天堂大, 福島県立医大, 東北大, 岩手県立医大, 弘前大, 札幌医大, 北海道大.

文 献

- 1) Cushing, H. : Basophilic adenomas of pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). Bull. Johns. Hopkins. Hosp, 50 : 137-195, (1932).
- 2) Nelson, D.H., Meakin, J. W. and Dealy, J. B. Jr., : ACTH producing tumor of the pituitary gland. New, Eng. J. Med, 259 : 161-164, (1958).
- 3) Nelson, D.H., Meakin, J.W. and Thorn, G.W. : ACTH producing tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome. Ann. Int. Med, 52 : 560-569, (1960).
- 4) 井林博, 本橋賢二. : Addison 病と Cushing 症候群. 内科, 19 : 1073-1078, (1967).
- 5) 清水直容. : 副腎皮質機能亢進症. 日本臨床, 378 : 1875-1883, (1974).
- 6) Orth, D.N. and Liddle, G.W. : Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. New Eng. J. Med, 285 : 243-247, (1971).
- 7) Edmonds, M.W., Simpson, W.J.K. and Meakin, J.W. : External irradiation of the hypophysis for Cushing's diseases. Canad. Med. Asso. J, 107 : 860-862, (1972).
- 8) 三浦清. : 下垂体照射に reserpine 大量長期投与を併用した新しい Cushing 病治療法にかんする研究. 日内学誌, 63 : 26-41, (1974).
- 9) Freeark, R.J., Waldstein, S.S. : Present status of the diagnosis and treatment of Cushing's syndrome. Surg. Clin. Nor. Amer, 49 : 179-189, (1969).
- 10) 熊谷朗, 山本昌弘, 田村泰, 西川哲男, 鈴木豊, 松島保久. : 本邦における過去10年間の原発性アルドステロン症307例の実態. 日内分誌, 49 : 1362-1378, (1973).
- 11) 辻一郎, 中島文雄, 川倉宏一, 折笠精一, 南茂正, 木村勝沼. : クッシング症候群の術後追跡調査. 日本医事新報, 2528 : 27-31, (1972).
- 12) Besser, G.M. and Edwards, C.R.W. : Cushing's syndrome. Clin. Endocrinol. & Metab, 1 : 451-490, (1972).
- 13) Konnak, J.W. and Cerny, J.C. : The surgical treatment of Cushing's syndrome. J. Uro, 102 : 653-656, (1969).
- 14) Welbourn, R.B., Montgomery, D.A.D. and Kennedy, J.L. : The natural history of treated Cushing's syndrome. Brit. J. Surg, 58 : 1-16, (1971).
- 15) Hradek, E. : Surgical treatment of hyperadrenocorticism (Cushing's syndrome). J. Uro, 109 : 533-537, (1973).
- 16) 穴戸仙太郎, 渡辺決. : 本邦における副腎疾患症例602例の検討. 臨泌尿科, 26 : 113-121, (1972).
- 17) Nelson, D.H. : Personal communication. (1973).
- 18) Williams, R.H. : Personal communication. (1973).
- 19) Killinger, D.W. : Personal communication. (1973).
- 20) Bartter, F.C. : Personal communication. (1973).
- 21) Biglieli, E.G. : Personal communication. (1973).
- 22) Conn, J.W. : Personal communication. (1973).
- 23) Bird, C.E. : Personal communication. (1973).
- 24) Bondy, P.K. : Personal communication. (1973).
- 25) O'Neal, J.W. : Personal communication. (1973).
- 26) Robertson, J.I.S. : Personal communication. (1973).
- 27) Laragh, J.H. : Personal communication. (1973).
- 28) Sawin, C.T., Boston, A.K. and Orth, D.N. : Hyperpigmentation due solely to increased plasma β -melanotropin. Arch. Int. Med, 53 : 708-710, (1972).
- 29) Plotz, C.M., Knowlton, A.I. and Ragan, C. : The natural history of Cushing's syndrome. Am. J. Med, 13 : 597-614, (1952).
- 30) Liddle, G.W., Nicholson, W.E., Island, D.P., Orth, D.N., Abe, K. and Lowder, S.C. : Clinical and laboratory studies of ectopic ACTH humoral syndrome. Rec. Prog. Hor. Res, 25 : 283-305, (1966).
- 31) 石川七郎, 草間光俊. : 異所性 ACTH 産生腫瘍. 癌の臨床, 17 : 9-18, (1971).