Cushing 症候群各型における血中ステロイドホルモンの検討

名古屋大学医学部 第2外科

(指導: 近藤達平教授)

堀 尾 静, 舟 橋 啓 臣, 水 野 茂

Plasma Steroid Hormones in Cushing's Syndrome: Their Relation to Cause and Clinical Manifestations

Shizuka HORIO, Hiroomi FUNAHASHI and Shigeru MIZUNO

Second Department of Surgery,

Nagoya University Medical School,

Nagoya, Japan

(Director: Prof. Tappei Kondo, M.D.)

For the purpose of studying the relation of diversities of basic lesion as well as clinical manifestation to hormonal abnormality in Cushing's syndrome, 12 kinds of steroid hormones were simultaneously measured in plasma by using 2 types of Sephadex LH-20 column chromatography in a total of 30 patients comprising 28 cases of Cushing's syndrome and 2 cases of adrenocortical carcinoma which had abnormal plasma steroid hormone levels without sign or symptom of Cushing's syndrome.

In the group of Cushing's syndrome were included cases of pituitary ACTH-dependent hyperplasia(Hp.), adrenocortical adenoma(Ad.), bilateral nodular hyperplasia, ectopic ACTH syndrome as well as recurrent Cushing's syndrome following subtotal adrenalectomy. Twelve steroids measured in plasma were pregnenolone(Preg.), 17-OH pregnenolone(17Preg.), progesterone(Prog.), 17-OH progesterone(17Prog.), 11-deoxycorticosterone(DOC), corticosterone(B), aldosterone(Ald.), 11-deoxycortisol(S), cortisol(F), dehydroepiandrosterone(DHA), androstendione(A-dione) and testosterone(T), including precursors(Prec.: Preg., 17-preg., Prog., 17-prog.) as well as hormones belonging to the 3 systems in the biosynthetic pathways of steroid; i.e., glucocorticoids(Glu.C.'s: S,F), mineralocorticoids(Min.C.'s: DOC, B, Ald.) and sex steroids(And.'s: DHA, A-dione, T).

In addition, steroidogenesis in isolated adrenal cells obtained surgically from patients with Cushing's syndrome due to Hp. and Ad. was observed.

The results were as follows:

- (1) In cases due to Hp., plasma levels of Glu.C.'s and And.'s were slightly elevated, while levels of Min.C.'s were within the normal range. On the whole, however, the 3 systems were well balanced.
- (2) In cases due to Ad., elevated secretion of Glu.C.'s and Min.C.'s was observed, while secretion of And.'s was depressed. Among the 3 fractions of And.'s, depression of DHA

and A-dione was characteristic of Ad..

(3) Elevation of And.'s in Hp. and of Min.C.'s in Ad. in addition to elevation of Glu.C.'s was in fair correlation with moderate virilism in Hp. and with hypertension and hypokalemia in Ad. respectively.

(4) In vitro experiments revealed that Ad. produces not only F but all 12 steroid hormones and that increased DOC and depressed DHA secretion reflected in their plasma levels were the characteristics of Ad. in steroidogenesis. Furthermore, isolated adenoma cells were found to produce Ald. at a higher rate than normal or hyperplastic adrenal cells. This finding may suggest that an intermediate type between Cushing's syndrome and primary hyperaldosteronism can exist in cases of adenoma.

(5) In ectopic ACTH syndrome, plasma levels of Glu.C.'s, Min.C.'s and And.'s were equally but more markedly elevated as compared with Hp.. The increase of B was characteristic of this disorder and, coupled with a marked increase of F, seems to be the main cause of hypokalemic alkalosis frequently associated with this syndrome.

(6) Nodular hyperplasia was accompanied by elevated Min.C.'s secretion and appeared to be similar to adenoma in secretory imbalance of steroid hormones.

(7) The balance of steroid hormone levels in plasma was found to be upset in cases of recurrent Cushing's syndrome in that DOC, S and A-dione levels were elevated while DHA level was depressed. This finding may suggest that the basic lesion causing Cushing's syndrome in this particular case was adenoma-like neoplasm associated with depressed enzymatic activity of 11β -hydroxylase.

(8) In one case of adrenocortical carcinoma present with hypertension and virilism were observed extraordinarily high levels of DOC and S which might suggest defective 11β -hydroxylase activity. In the other case of adrenal carcinoma which was hormonally inactive, an increased production of intermediate metabolites in the early stage of steroidogenesis was all that was observed.

(9) Hormonal abnormalities in Cushing's syndrome were observed not only in Glu.C.'s but also in Min.C.'s and And.'s. Therefore, all biosynthetic pathways in steroidogenesis appear to be affected in this syndrome. Secretory patterns of steroids were characteristic of each type of Cushing's syndrome and therefore their quantitative analysis in plasma could be relied on as a useful adjunct for differential diagnosis in Cushing's syndrome.

I 緒 言

Cushing 症候群は、1932年、Harvey Cushing¹⁾によって初めて報告された、糖、蛋白、脂質代謝に異常をきたし、多様な臨床症状を呈す代謝疾患である。その後、1943年には、Fuller Albright²⁾によって、その主因が長期にわたる“Sugar hormone”，すなわち糖質コルチコイドの過剰分泌であると指摘され、彼の理論が基礎となり、今日では、本症候群は慢性のコーチゾール過剰症 (chronic hypercortisolism) と定義されている。又、hypercortisolismを引き起す病因として、形態学的に、ACTH過剰分泌を伴う副腎皮質過形成と、ACTH低下を引き起す腺腫、癌腫、結節性過形

成と大別され、前者はさらに、下垂体性 ACTH 過剰症と異所性 ACTH 産生腫瘍による ACTH 分泌亢進の 2 者に別けられている。しかし、本症候群の臨床症状の多様性、例えば、高血圧症、男性化症状などは、hypercortisolism のみでは説明が困難で、コーチゾール以外のステロイドホルモン（以下 SH）の分析定量が期待され、その複雑な代謝異常を裏づける努力がなされてきた。しかし、radioimmunoassay（以下 RIA）の著しい進歩とともに、各種 SH の微量測定が可能となった近年でも、糖質、鉱質、性ホルモン（以下性ホ）の 3 系全体にわたる代謝経路を系統的に検討した報告は非常に少なく³⁾、今日なお不明な点も多い。従って著者らは、形態学的に異なる Cushing 症候群、すなわち、下垂体性過形成（以下過形成）、腺腫、結節性過形成、異所性 ACTH 症候群、癌腫、再発例の 6 病型を対象に、一定時刻の血中の 12 種 SH、Pregnenolone（以下 Preg.）、17-OHPregnenolone（以下 17 Preg.）、Progesterone（以下 Prog.）、17-OHProgesterone（以下 17P-reg.）、Deoxycorticosterone（以下 DOC）、Corticosterone（以下 B）、Aldosterone（以下 Ald.）、11-Deoxycortisol（以下 S）、Cortisol（以下 F）、Dehydroepiandrosterone（以下 DHA）、Androstendione（以下 A-dione）、Testosterone（以下 T）を同時測定し、本症候群における多様な臨床所見及び形態学的相異と、血中 SH 分泌異常との相関を検討した。又、同時に、SH の episodic な放出、metabolic clearance rate の差⁴⁾など、代謝的要因を除外する目的で、*in vitro* の実験として、手術時摘出された、正常副腎 1 例、腺腫 1 例、過形成副腎 1 例の遊離細胞を用いて、単位細胞数当りの SH 産生能を合わせ検討した。以下、その概略を述べ、得られた知見とともに、若干の考察を加え報告する。

II 研究対象および方法

1) 研究対象

1970 年以降、名古屋大学医学部付属病院第 2 外科及び関連病院に入院した Cushing 症候群患者のうち、過形成 9 例、腺腫 12 例、結節性過形成 3 例、異所性 ACTH 症候群 2 例、副腎垂全摘後、再発した 2 例の、28 例を対象とした。又、Cushing 症状はないが、興味あるステロイド分画を呈した副腎皮質癌の 2 例も合わせ検討した。いずれも手術によって組織診断の確定した例に限った。以上の 30 例の臨床所見を Table 1 に記した。過形成例は、9 例中 8 例が女性、年齢は 12 才から 51 才にわたる。高血圧は 6 例にみられ、そのうちの 3 例に低 K 血症が認められた。又、性ホ系 SH を測定した 6 例のうち、初潮前の Case 7、閉経後の Case 4 を除いてすべての例に生理不順が認められた。又、Case 6 は、嗄声、脱毛が認められた。腺腫例は、12 症例全例が女性で、12 才から 52 才にわたる。高血圧は、すべての例にみられ、4 例に低 K 血症が認められた。性ホ系 SH を測定した 8 例中 5 例に生理不順がみられ、又、Case 18 は多毛、口髭がみられた。Case 21 は、高血圧の他、男性的体格、口髭、恥毛の増大など、いわゆる男性化症状を強く呈した Cushing 腺腫例で、肉眼的、光顕的に良性と診断された。結節性過形成例は 3 例とも女性で、比較的若年層にみられた。高血圧は、3 例全例にみられたが、低 K 血症は認められなかった。異所性 ACTH 症候群のうち、Case 25 は、37 才男性の胸腺癌例で、Case 26 は 41 才女性の子宮癌例⁵⁾である。両者とも、著明な高血圧症と低 K 血症がみられ、17-OHCS は著増していた。又、血中 ACTH レベルは、Case 25 が正常値の約 3 倍、Case 26 は 2 倍に上昇していた。再発例は、いずれも、過形成例の副腎手術後の再発である。Case 27 は、男性例で右副腎の一部から 4 年後再発、Case 28 は、副腎垂全摘術を受けた左副腎に 9 年後に再発した女性例である。臨床所見、内分泌学的検査から、Cushing 症候群の再発と診断され、副腎シン

Table 1. Summary of clinical findings and laboratory data in 28 patients with Cushing's syndrome and 2 patients with adrenocortical carcinoma.

Case	Sex	Age	Blood Pressure mmHg	Serum Potassium	17-OHCS	17-KS
				※ (3.2-4.9)mEq/dl	※ (3.0-10.0)mg/day	※ F:13.4-30.0 M:13.1-18.0 mg/day
Hyperplasia	1	F 26	110-80	4.3	11.5	7.45
	2	F 33	160-100	4.8	20.3	14.2
	3	M 12	140-80	4.1	21.9	9.7
	4	F 51	180-100	4.4	15.6	5.9
	5	F 43	210-120	3.0	21.4	12.8
	6	F 50	185-110	2.8	16.9	8.3
	7	F 13	120-80	4.6	8.9	7.3
	8	F 30	140-100	2.7	23.3	10.2
	9	F 27	200-110	4.1	12	7.3
Adenoma	10	F 26	165-100	4.5	27.4	11.8
	11	F 33	180-130	2.9	19.3	3.2
	12	F 52	210-110	3.5	15.8	7.0
	13	F 12	210-160	2.9	23.2	4.2
	14	F 39	160-120	3.8	18.9	4.8
	15	F 36	170-110	5.9	—	—
	16	F 48	170-100	4.8	10.1	3.3
	17	F 37	170-120	2.9	21.8	1.7
	18	F 33	170-110	4.9	16.7	10.3
	19	F 29	160-120	3.3	27.4	15.2
	20	F 43	170-120	2.4	16.6	6.3
	21	F 33	160-100	4.7	26.1	44.1
Nodular hyperplasia	22	F 14	140-110	4.2	32.6	27.6
	23	F 16	180-120	3.9	9.8	4.0
	24	F 25	170-120	4.8	11.0	3.4
Ectopic ACTH-syndrome	25	M 37	210-130	2.6	44.9	29.3
	26	F 41	180-110	3.1	67.7	—
Recurrent Cushing syndrome	27	M 16	135-85	4.5	10.8	3.9
	28	F 25	110-70	4.5	13.8	8.0
Carcinoma	29	F 8	150-100	3.9	6.3	177
	30	M 45	130-80	3.8	2.8	17.3

※normal range

Fig. 1. Separation of 12 kinds steroid hormones by the method using 2 types of Sephadex LH-20 Column chromatography.

チで遺残副腎をそれぞれに証明された。血中 ACTH レベルは、Case 25は正常の約10倍、Case 28は5倍と、異所性 ACTH 症候群よりも数倍高値である。Case 28は、経副鼻腔的に、下垂体腺腫の摘除を受け、以後、症状、内分泌学的異常は寛解した。副腎癌例は、17-OHCS がいずれも正常であり、Cushing 症候群ではないが、男性化と高血圧を呈した8才女子例と、腹部腫瘤が唯一の臨床所見の45才男性例である。なお、いずれの症例も、一般的肝腎機能検査には、異常を認めなかった。

2)各種 SH の測定法

術前、普通食摂取下に絶食安静を保たせ、7:30 a.m. から8:00 a.m. の間に、EDTA-2 Na (1 mg/ml) にて氷冷採血し、直ちに遠心分離後、-20℃で保存された血漿を用いた。各種 SH の分画化及び測定は、水野の方法⁶⁾によった。すなわち、被検血漿1.3mlを、ジクロルメタンで抽出し、アルカリ、酸、水で洗浄後、2種の Sephadex LH-20 Column chromatography で10分画に精製分離し、B,Fを Competitive protein binding assay で、他の10種の SH は RIA で測定した。その概略を Fig. 1 に示し、正常値を Table 2 に記した。なお、上述の、12種 SH の同時測定法が完成していなかった初期の例では、糖質系、鉱質系を主体とした7種の SH の分析であり、完成後の例では、性ホ系を含めた12種 SH の分析とした。又、12種 SH のうち、Preg., 17 Preg., Prog., 17 Prog. を前駆系、DOC,B,Ald. を鉱質系、S,Fを糖質系、DHA,A-dione,Tを性ホ系と群別し、検討した。

3)遊離細胞の作製及び incubation

手術によって得られた、腺腫1例、過形成1例、および進行乳癌患者の外科的内分泌療法の結果として得られた正常副腎1例の、皮質全層の一部を用いて、遊離細胞を作製した。作製法は、Say-ers⁷⁾等の方法に準じた加古⁸⁾の方法に従った。細胞数約10⁴個/ml程度に調整された細胞浮遊液1 mlをO₂95%, CO₂5%混合ガス下37℃で、1時間 incubation し、その SH 産生能をみた。12種 SH の測定は、血液の場合と同様な操作で抽出、測定した。

Table 2. Plasma steroid levels in normal subjects (ng/ml).

	men	females
preg.	0.43 ± 0.18	
17preg.	0.52 ± 0.26	
prog.	0.23±0.11	0.30±0.09
17prog.	0.45±0.27	0.24±0.15
DOC	0.089 ± 0.039	
B	3.30 ± 1.60	
Ald.	0.052 ± 0.020	
S	0.59 ± 0.24	
F	67.0 ± 16.0	
DHA	4.2 ± 1.4	
A-dione	1.0 ± 0.51	
T	4.7 ± 1.9	0.44±0.14

(mean ± S.D.)

III 実験成績と小括

1)下垂体性過形成例

結果を Table 3 に記入した。当然のことながら、糖質形は亢進し、Fは正常レベルの2～5倍に上昇していた。(P<0.01)。Sも又、9例中5例で高値をとり、平均値も正常値より高かった。

($P < 0.05$)。鉱質形では、DOC は 3 例で高く、B も又、3 例で高値を示したが、多くは正常範囲内にあり、又、DOC と B の一定の相関も認められなかった。Ald は 1 例が軽度上昇していた他は、正常値内か正常下限を示した。性ホ系では、測定した 6 例中、DHA は 4 例、A-dione 5 例、T 5 例と大半が高値で、特に、A-dione、T の平均値は正常値の約 2 倍増を示し、それぞれ危険率 1%、2% 以下で有意に高かった。前駆系のうち、Preg., 17 Preg. は大旨正常値内にあったが、Prog. は高低の差が大きく、半数で高値を、半数で低値を示した。又 17 Prog. は正常下限か低値例が多く、平均値は正常値を下まわり、本型では低い傾向にあると思われた。12 種 SH の正常値 (mean) を 100% として円周上におき、その 12 座軸に各 SH の値 (mean) をプロットした模式図を Fig. 2 に示した。図でみるごとく、過形成では、糖質、鉱質、性ホの 3 系とも、バランスよく産生されているが、糖質、性ホ 2 系の亢進に比し、鉱質系は略々正常域に近い。前駆系は Prog. を除いては、多くが正常かむしろ低値にある例が多く、後述するごとく、ACTH 以外にも影響を受ける Ald., T を除けば、過形成例の末梢血中の SH は、SH 合成代謝系のうち、前駆系よりも後方の段階の SH が比較的高い傾向にあった。

Table 3. Plasma steroid levels in Cushing's syndrome due to excessive pituitary ACTH resulting in adrenocortical hyperplasia (ng/ml).

Case	preg	17preg	prog	17prog	DOC	B	Ald.	S	F	DHA	A-dione	T
1			0.21	0.17	0.025	5.1	0.054	0.74	140			
2			0.75	0.37	0.097	4.7	0.066	0.70	340			
※ 3			0.43	0.43	0.12	7.5	0.064	1.75	170			
4	0.42	0.57	0.80	0.08	0.092	4.5	0.072	0.39	140	7.49	1.72	0.47
5	0.31	0.28	0.67	0.24	0.35	2.7	0.048	1.4	190	5.92	1.15	0.88
6	0.45	0.56	0.06	0.12	0.47	4.8	0.082	1.04	260	7.16	2.08	1.13
7	2.76	0.91	0.16	0.21	0.083	1.4	0.031	0.59	160	6.64	1.63	0.61
8	0.44	0.29	0.16	0.09	0.088	4.7	0.049	1.87	430	3.67	2.55	1.10
9	0.67	1.1	0.19	0.71	0.14	6.8	0.029	3.79	200	5.58	3.27	0.77
mean	0.84	0.62	0.38	0.27	0.16	4.7	0.055	1.36	230	6.08	2.07	0.83
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
S.D.	0.95	0.33	0.29	0.20	0.15	1.8	0.018	1.05	100	1.38	0.75	0.26

※ male

Fig. 2. Plasma steroid pattern in Cushing's syndrome due to adrenocortical hyperplasia (n=6, all females). The circumference indicates mean value of 12 kinds steroid hormones respectively.

Table 4. Plasma steroid levels in Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma (ng/ml).

Case	preg.	17preg.	prog.	17prog.	DOC	B	Ald.	S	F	DHA	A-dione	T
10			0.96	0.36	0.21	5.1	0.054	2.73	130			
11			0.61	0.21	0.15	7.6	0.044	2.10	270			
12			0.85	0.91	0.49	3.5	0.079	3.62	170			
13	0.30	0.53	1.95	1.83	0.29	6.8	0.140	1.13	180	0.81	0.95	0.36
14	0.37	0.77	0.20	0.17	0.13	5.9	0.130	1.13	140	2.90	1.71	0.54
15	0.40	0.56	1.10	0.18	0.13	7.6	0.065	0.85	140	1.28	0.70	0.38
16	0.29	0.18	0.32	0.22	0.11	3.3	0.049	0.46	220	1.37	0.81	0.60
17	0.35	0.22	0.33	0.22	0.27	9.3	0.036	2.37	180	0.92	0.89	0.32
18	0.66	0.20	1.75	0.26	0.30	3.9	0.140	0.74	170	1.17	2.57	1.10
19	0.27	0.16	0.61	0.54	0.15	2.4	0.044	1.4	140	1.08	0.41	0.36
20	0.24	0.26	0.33	0.08	0.60	3.5	0.028	3.93	150	2.66	0.46	0.61
mean	0.36	0.36	0.82	0.45	0.26	5.4	0.074	1.86	170	1.52	1.06	0.53
±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±	±
S.D.	0.13	0.23	0.59	0.51	0.16	2.2	0.043	1.18	40	0.80	0.73	0.26
※ 21	1.60	1.20	0.14	0.08	0.16	3.1	0.047	0.51	190	43.4	91.6	24.8

※Case complicated with severirism

2) 腺腫例

Table 4 に結果を記し、図式化したステロイドパターンを Fig. 3 に示した。結果のごとく、F の全例高値の他 ($P < 0.01$) S も 12 例中 8 例が高値を示した ($P < 0.02$)。糖質系 2 分画の血中濃度は、過形成、腺腫とも大差なかったが、S の高値例が、過形成例に比しやや多い。鉱質系では、11 例中、DOC 9 例に、B は 6 例に高値が認められ、それぞれの平均値は正常値より有意に高かった。 ($P < 0.02$)。Ald. は多くが正常ないしは正常下限であったが、4 例の高値例をみた。Ald. 高値例は全例 DOC も高く、しかも、DOC, B, Ald. の鉱質系 3 分画全般にわたって亢進している例が 2 例にみられた。しかし、同じ腺腫でも、Case 16 の様に鉱質系は全く正常レベルにある例もみられた。性ホルモ SH は、全般に腺腫例では低く、特に DHA は大半が正常値以下であり、その平均値は正常値の約 1/3 にすぎず、正常例、過形成例に比し有意に低かった。 ($P < 0.01$)。A-dione は 2 例がわずかに高く、他は正常範囲内にあり、平均値は過形成例より低かった。 ($P < 0.05$)。T は、大旨、正常ないしは正常下限にあったが、Case 18 のみは T が高く、A-dione も約 2 倍増になっており、多毛、口髭が認められた。前駆系は、過形成と同様、正常値にある例が多いが、Preg., 17 Preg. は過形成例の約 1/2 であり、逆に、Prog. は高い例が多く、その平均値は正常値の 2.5 倍であった。これらの前駆系の高低は、鉱質系 SH の亢進、性ホルモの低値を反映しているものと思われた。

Case 21 の男性化主徴例は、臨床症状及び 17-KS 排泄量を裏づける様に、Fig. 4 に図示したごとく、性ホルモは Preg., 17 Preg. の Prehormone から亢進⁹⁾し、正常値に比し、DHA 約 10 倍、A-dione 90 倍、T は 25 倍と 3 分画とも著増しており、特に A-dione の高値が著しい。そして、さらに F の他、DOC の高値もみられた。一般に、腺腫による Cushing 症候群は、癌腫と違い、複数の活性型ホルモンを分泌する事は少ないとされてきた。しかし、測定法の進歩により、良性腫瘍でありながら、複数の SH 分泌異常をきたす例も報告¹⁰⁾¹¹⁾され、本例も、糖質、鉱質、性ホルモ 3 系にわたる SH の分泌異常が認められ、Cushing 症状の他に男性化症状を主徴とした臨床所見が裏づけられた。

Fig. 3. Plasma steroid pattern in Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma (n=8, all females).

Fig. 4. Plasma steroid pattern in Cushing's syndrome with severe virilism due to adrenocortical adenoma.

3) 結節性過形成例

Cushing 症候群40例を詳細に検討し、結節性過形成を本症候群の分類に新しく位置づける様提唱した山岡¹²⁾によれば、本病型は、内分泌学的に腺腫様の態度をとるといふ。又、Meador¹³⁾等も副腎原発の考えを示し、過形成による Cushing 症候群とは区別している。SH 分画から検討した小島¹⁴⁾は、過形成、腺腫の中間型を示すとした。著者らの例では、Table 5, Fig-5 に記したごとく、S, F とともに3例全例で高いが、($P < 0.01$)、S の上昇率が F に比し高い。鉱質系の DOC, B も又全例で高く($P < 0.01$)、それぞれ正常値の4倍、3倍高となっている。つまり、 11β -hydroxylase で水酸化を受ける前の中間体である S, DOC が腺腫と同様高い傾向にあった。Ald. は2例で軽度亢進していた。前駆系では、Prog. が1例で軽度上昇し、17 Prog. は全例で高く($P < 0.01$)、過形成例でみられた17 Prog. の低い傾向はみられなかった。即ち、本型では、糖質系 SH の2分画の他、鉱質系 SH の亢進、とりわけ、DOC 高値、Ald. 上昇例もみられ、腺腫類似の SH 分泌傾向を有しているものと思われた。

Table 5. Plasma steroid levels in Cushing's syndrome due to adrenocortical nodular hyperplasia, ectopic ACTH syndrome and recurrent Cushing's syndrome and 2 patients with adrenocortical carcinoma (ng/ml).

Case		preg.	17preg.	prog.	17prog.	DOC	B	Ald.	S	F	DHA	A-dione	T
Nodular-hyperplasia	22			0.72	0.79	0.41	8.7	0.046	2.73	110			
	23			0.25	0.90	0.20	5.3	0.092	2.45	190			
	24			0.32	0.41	0.35	6.1	0.090	1.98	230			
	mean			0.43	0.70	0.32	6.7	0.076	2.39	180			
	±			±	±	±	±	±	±	±			
Ectopic ACTH syndrome	25	0.40	0.79	<0.10	<0.10	0.14	28.2	0.056	8.97	530	8.0	3.67	4.49
	26	0.32	0.69	0.20	0.19	0.26	17.3	0.068	6.74	420	8.0	4.5	1.06
	mean	0.36	0.74			0.20	22.8	0.062	7.86	475	8.0	4.09	
	±	±	±			±	±	±	±	±	±	±	
	S.D.	0.06	0.07			0.08	7.70	0.008	1.58	77.8	0	0.59	
Recurrent Cushing's syndrome	27	0.29	1.14	0.18	0.05	0.36	2.41	0.029	3.02	190	2.14	3.32	3.78
	28	0.74	0.59	0.72	3.54	0.42	1.84	0.059	14.5	120	1.69	3.72	0.54
	mean	0.52	0.87			0.39	2.13	0.044	8.76	155	1.92	3.52	
	±	±	±			±	±	±	±	±	±	±	
	S.D.	0.32	0.39			0.04	0.40	0.021	8.12	49.5	0.32	0.28	
Carcinoma	29	0.67	2.16	1.14	0.95	0.66	2.6	0.041	182	40	12.2	27.1	1.63
	30	0.27	1.08	8.00	0.42	0.64	1.6	0.049	0.92	80	4.57	2.48	2.48
(♂male)													

(※male)

Fig. 5. Plasma steroid pattern in Cushing's syndrome due to bilateral nodular hyperplasia (n=3, all females).

4)異所性 ACTH 症候群

Table 5 に結果を記したごとく、F は 2 者平均で 471 ± 79.2 ng/ml と著明に高く、本症候群の中で最も高値である ($P < 0.01$)。S も又、正常レベルの約 13 倍増であった ($P < 0.01$)。鉱質系 SH も亢進し、特に B は、正常値の約 7 倍に上昇していた ($P < 0.01$)。DOC も高いが約 2 倍増にとどまった ($P < 0.01$)。DOC, B の亢進にかかわらず、過形成例と同様、Ald. は 2 例とも正常値内にあった。性ホ系 SH は、男女例とも、DHA, A-dione は亢進していた ($P < 0.01$)。T は女性例のみで高く、男性例は正常範囲内にあった。男性例で、Prehormone が亢進しているにもかかわらず、T

が正常値内にあったのは、F の亢進によって睪丸の Leydig cells が抑制されているためと思^{15) 16)}われた。Leydig cells の機能の指標として、17 Prog. が有用とされている¹⁷⁾が、この症例の 17 Prog. は著明に低い所から、睪丸の機能抑制が、この点からも伺われた。前駆系は、4 分画とも正常ないし低値だった。特に、Prog., 17 Prog. は男女例とも低かった。Fig. 6 に図示した本型のステロイドパターンからは、下垂体性過形成と同様、糖質、鉱質、性ホ 3 系の SH 合成代謝系は均等に亢進し、しかも下垂体性過形成に比し、いずれの SH も血中レベルは高く、副腎での SH 産生は、慢性の ACTH 過剰状態でより強く反応しているものと思われる。本型の場合、過形成で主旨正常レベルにあった Ald. 以外の鉱質系 2 分画も又一様に亢進し、特に B の高値が著明であり、本型の特徴と思わ^{18) 19)}れた。又一方、前駆系の 4 分画は 3 系の亢進とは逆に、過形成例より相対的に血中濃度は低く、従って、慢性の ACTH 過剰状態では、SH 合成代謝系の、前駆系より後方段階で、しかも、糖質系優位に亢進し、又、ACTH の刺激の程度によって、intraadrenal turnover はさらに促進されるものと推定された。

Fig. 6. Plasma steroid pattern in ectopic ACTH syndrome (n=2, male and female).

Fig. 7. Plasma steroid pattern in recurrent Cushing's syndrome (n=2, male and female).

5)再発例

本型の糖質系 SH は, S, F 2 分画とも亢進し ($P < 0.01$), 特に S は, 2 例ともそれぞれ正常値の 5 倍, 25 倍と上昇している。鉱質系では, B, Ald. がいずれも正常値内にあるのに, DOC のみは高かった ($P < 0.01$)。性ホスでは, A-dione が軽度上昇している他は, DHA は逆に正常以下の低値をとり, 又, T は男女例とも正常値内にあった。前駆系では, 男性例は 17 Preg. は上昇しているが, 他分画はむしろ低値をとり, 17 Prog. は著しく低い。逆に, 女性例の前駆系は, 血中濃度は高く, 特に Prog., 17 Prog. は上昇している。つまり, Fig. 7 でみるごとく, 再発例の血中 SH のバランスは不均等で, DOC の高値, DHA の低値はむしろ腺腫に類似したステロイドパターンと思われた。前記した様に血中 ACTH は, 異所性 ACTH 症候群よりむしろ高いレベルにありながら, ACTH 高値群にみられる, B, DHA の高値は認められず, 又, 過形成副腎では見られない DOC, S の特異的な高値からも, 本型の副腎は, 均等な SH 合成代謝系を欠き, 11β -hydroxylase の活性異常を推定させる腺腫様の SH 分泌異常を有す副腎組織と思われた。Kochen²⁰⁾によれば, 副腎垂全摘後に再発した Cushing 症候群の副腎組織は, 過形成副腎から発生したにもかかわらず, 組織構造上, 腺腫の構造を有し, "adenoma like mass" に成長するとされている。この変化は, 移植された副腎切片にも認められている²¹⁾。著者らは, 多種 SH の分泌異常という点から初めてこの組織の SH 分泌能を検討した結果, この病型での形態学的な見地を支持しうると思われた。

Fig. 8. Plasma steroid pattern in cases with functional adrenocortical carcinoma and non-functional carcinoma (functional: female, nonfunctional: male).

6)副腎癌例

副腎癌は, 臨床症状の有無によって, 内分泌活性型と非活性型とに分けられ, 活性型の副腎癌は又, 複数の SH を分泌排泄し, 臨床症状は多彩で, 混合型 (Mixed syndrome) を呈する事が多いともされている²²⁾。臨床症状を決定するステロイドパターンは, 癌組織に存在する種々の SH 合成代謝異常に基因し, なかでも, 11β -hydroxylase の異常例が多く報告されている^{23) 24) 25)}。一方で, 臨床症状を現わさない非活性型といえども, ホルモン活性の微弱な中間代謝産物の増加している例のある事が指摘され, 腫瘍が全くホルモンを産生していないかどうかは, 臨床所見からは判別づかなくなっている。著者の 2 例のうち, ホルモン活性型的女子例では, 結果を Table 5 に記したごとく, F が正常域にあるのに, S は正常値の約 300 倍と著明に上昇しており, 鉱質系も又, 正常範

囲内の B,Ald. に比し, DOC のみは大きく増加している。性ホ系は, 17-KS の著増に対応し, 3 分画とも亢進し, A-dione の血中濃度が最も高い。ただ, この症例の尿中 17-KS は, 177mg/day と異常に高いが, その大半は, 硫酸抱合型 DHA と思われる²⁶⁾。前駆系は 4 分画とも高値をとり, 特に 17 Preg., 17 Prog., Prog. は, 略々, 正常値の 4 倍に上昇している。従って, この癌腫の SH 合成代謝系は, 末梢血中からの検討では, S,DOC の異常高値から 11 β -hydroxylase の酵素活性の低下あるいは欠損が伺われ, 又, 性ホ系の亢進から C₁₇~C₂₁lyase の活性亢進が推定された。前駆系の高値は, この組織での SH 産生の増加と, 酵素異常のためと思われる。内分泌非活性例の男性例は, Prog., 17 Preg., 17 Prog., A-dione などの SH 合成代謝系の中間代謝産物の軽度の分泌異常が認められた他は, 活性型ホルモンのすべては正常値内にあり, 従って, SH 合成系の比較的初期の段階の酵素のみが, この組織に存在すると推定された²⁴⁾。Fig. 8 に両者のステロイドパターンを図示した。

Table 6. Production rate of steroidogenesis in isolated adrenal cells from patient with advanced breast cancer and patients with Cushing's syndrome due to hyperplasia and adenoma (%/hr/10⁴ cell).

	preg. 17preg. prog. 17prog.	DOC B Ald.	S F	DHA A-dione T	total
Normal adrenal	5.2 0.6 1.5 0.4	1.4 12.1 0.2	5.0 63.4	5.4 3.2 1.6	100
	7.7	13.7	68.4	10.2	
Hyperplasia	6.0 0.8 2.9 0.5	1.0 24.9 0.1	6.3 46.7	5.0 4.2 1.6	100
	10.2	26.0	53.0	10.8	
Adenoma	5.5 0.6 1.5 0.3	2.7 11.3 0.6	7.5 60.6	2.0 6.1 1.3	100
	7.9	14.6	68.1	9.4	

7) 遊離細胞の incubation

手術時得られた正常副腎, 過形成副腎, 腺腫の一部を用いて遊離細胞を作製し, 1 時間の incubation で得られた各組織での SH 産生能を検討した。産生された 12 種 SH の合計量を総生産量と見なし, 総生産量に対する各分画の産生比を 100 分率として, Table 6 に記した。過形成副腎は Case 8, 腺腫は Case 18 の副腎組織を使用した。産生された糖質系 SH のうち, F の産生比は, 正常副腎と腺腫は, ほぼ同率で約 60% をしめるが, ACTH 非刺激下の過形成副腎ではややその産生比が低い。S も含めた糖質系 SH の比率も又, 過形成副腎は他 2 者に比し低く, 約 10% の差が見られた。鉱質系 SH の産生比は, 正常副腎と腺腫は, ほぼ同率であったが, 腺腫例では, DOC, Ald. の産生比が正常副腎のそれぞれ 2 倍, 3 倍と高く産生されていた。一般に, Cushing 症候群の腺腫は, 正常副腎, 過形成副腎, アルドステロノーマに比較して大きいものが多く²⁷⁾, 腫瘍重量も考慮すれば, Cushing 腺腫は, 相当量の DOC, Ald. を産生しているものと思われる。過形成副腎の鉱質系は, 他の 2 者の約 2 倍と大きい。これは, 量的に最も多い B の産生が 2 倍に増えているためであり, D OC, Ald. の産生比はむしろ正常副腎に近い。性ホ系の産生比は, 3 者とも全体の約 10% でほぼ等しいが, DHA の産生比のみは, 腺腫で低く, 他 2 者の 50% 以下である。又, 正常, 過形成例とも, DHA, A-dione の産生比は, 血中レベルに一致して, DHA が大きい, 腺腫例では, 逆に DHA が

小さい。Tは3者いずれからも産生されており、又、3者の差は認められない。前駆系は、3者とも7~10%と産生比に大きな差はなく、4分画ともほぼ同率に産生されている。そのなかで、Pre-g.の産生比は最も大きく、17 Preg., 17 Prog.は逆に小さい。さらに腺腫では、前駆系、糖質、鉱質、性ホ系のいずれも正常副腎と大差なく産生されている。つまりCushing腺腫は、すべての系にわたってSHを産生する能力を有している。又、この腺腫は、末梢血中、Fの高値の他、DOCの高値、Ald.の高値、DHAの低値が認められたが、いずれも*in vitro*の結果と一致した。従って、腺腫例の、末梢血中でよく見られるDOC高値、DHAの低値、あるいは時々見られるAld.の高値は、腺腫自体のSH合成代謝系を反映しているものと思われ、腺腫のSH合成系の特徴とも思われた。

IV 総括と考察

1) Cushing 症候群の高血圧症と鉱質系 SH 分泌異常について

Cushing 症候群の高血圧発症の機序は、現在まで、種々の観点から検討されてきたが^{28) 29)}、なお詳細は不明である。DOC, B, Ald., 18 OH-DOC など、鉱質系 SH 分泌異常との相関も検討が試みられてきたが^{3) 19) 23) 30) 31)}、しかし、本症候群にみられる、F過剰分泌³²⁾、異化作用の結果として起りうる電解質異常³³⁾、PRS (Plasmarenin substrate) の増加³⁴⁾といった、高血圧発症の要因となりうる原因が、複雑に併存した生体環境下では、画一的に正常値との比較で相関関係を論ずる事は難しい。又一方で、Cushing 症候群は病型によって高血圧発症頻度が異なる事が指摘され^{28) 35)}、著者らの症例も、Table I で示したごとく、過形成よりも腺腫に発生頻度は高く、過形成で67%、腺腫で100%にみられ、5病型全体の発生頻度は82%で、厚生省の調査結果と同様な傾向を示した³⁵⁾。低K血症となると、高血圧発症よりも低率で、過形成、腺腫いずれも33%に出現し、この傾向も又、ほぼ厚生省班の報告に近い。

本症候群の血中鉱質系 SH は、まず過形成例は、DOC, B とも全体の約1/3の症例で軽度亢進していた他は、大旨正常値内にあった。本型の血中DOC, B は、腺腫例よりもむしろ高いとの報告もあり^{3) 36)}、両者がACTH依存性のSHである事がその根拠として考えられている。しかし、著者らの症例では、腺腫例よりも高値例は少なく、平均値でも、2分画とも過形成の方が低い。ところで、SH合成代謝過程で、特に11 β -hydroxylase 活性亢進にはACTHが必要とされている^{37) 38)}。本症候群のSHの血中濃度比から、その点を検討してみると、ACTHが抑制されている腺腫、結節性過形成例に対して、ACTH高値群の過形成では血中DOC/B比が、正常平均値の比に等しいか、相対的に低い例が多く、70%にみられ、逆に腺腫では60%が高く、結節性過形成では全例が高かった。又、さらに強いACTH過剰状態にある異所性ACTH症候群では、Bの高値が著明で、DOC/B比は、圧倒的に低下した。遊離細胞の*in vitro*の検討からも、過形成副腎は、ACTH非刺激下にあっても、比較的Bの産生が大きく、各組織での、鉱質系11 β -hydroxylaseの指標として、B + Ald./DOC + B + Ald.の産生比³⁹⁾を比較すると、過形成副腎は、96%と正常副腎の90%より大きく、腺腫は80%と最も小さい。従って、臨床レベルからも、又、*in vitro*の結果からも、鉱質系11 β -hydroxylase 活性が、腺腫、結節性過形成では抑制傾向を示し、過形成、異所性ACTH症候群では、亢進している事が推定された。即ち、末梢血中のDOC, Bを検討するには、ACTHの濃度、及び11 β -hydroxylase 活性との相関で結果を考察する必要があるものと思われ、ACTH高値群で、必ずしもDOC, Bが高値を示すとは限らないと思われた。過形成例のAld.は、他の報告者^{3) 32) 40)}と同様、正常あるいは正常下限を示した。Ald.は、ACTHの他Renin-Angiotensin系及び電解質など多重

支配を受けており⁴¹⁾，DOC，Bとは独立した動きが考えられる。特に，慢性のACTH過剰状態では，副腎内でのBからAld.へのlate stepが抑制されると言われ⁴¹⁾⁴²⁾，Prehormone増加による影響とは必ずしも相関しないものと思われる。以上，過形成例の鉱質系SHは，正常範囲内にある例が多く，鉱質系SHの関与が，本型の高血圧，低K血症の主因ではないと考えられた⁴⁰⁾。

一方，腺腫では，鉱質系SHは，中間代謝産物から最終のAld.まで，全般にわたって亢進していた。特に，DOCの高値例が大半をしめ，そのうち4例にAld.上昇例をみた。又，Ald.高値の他，DOC，Bの鉱質系3分画すべてにわたって亢進している例もあり，あたかも，原発性アルドステロン症の鉱質系SHの血中レベルに近いパターンを示した例がみられた⁶⁾⁴³⁾。これら上昇した血中SHは，腺腫摘出後，アルドステロンの排泄量が著減する事実や⁴⁴⁾，我々の*in vitro*の結果から，その多くが腺腫由来である事が推定された。これは，Cushing腺腫を，組織構造上，2型に分類し，従来から言われている典型的なCushing I型の他に，形態上，アルドステロノーマに類似した組織構造を有し，アルドステロン産生のある束状帯外層細胞の特徴を有すCushing II型に分類しようとした笹野の提唱を⁴⁵⁾，血中多種SHの検討から，支持しうるものと思われた。又一方で，アルドステロノーマの*in vitro*の検討の結果，Fの産生を認めており⁴³⁾⁴⁶⁾，又，酵素異常という点からは，アルドステロノーマの17 α -hydroxylase活性低下が指摘されている⁴³⁾。本症候群の腺腫にも，この酵素活性の相対的異常が併存している可能性が推定され，機能的腫瘍の性状を決定する重要な因子となっているかも知れない。従って，臨床所見から，一見原発性アルドステロン症を思わせるCushing症候群や⁴⁷⁾，術後，Fの補充を必要とする原発性アルドステロン症⁴⁸⁾の様な，両者の中間型の存在も充分想定できる。以上，腺腫例は，大半が，鉱質系SHが亢進していたが，逆に正常例もあり，腺腫は，多様な鉱質系SH分泌異常を呈すものと思われた⁴⁰⁾。しかし，全体的には，高血圧，低K血症発生機序に，鉱質系SHの関与が，腺腫例では，過形成例より密接であると思われた。

結節性過形成例は，3例全例に高血圧が認められたが，低K血症は1例もみられなかった。鉱質系SHは全般に高く，腺腫類似の分泌異常を呈し，高血圧発症の原因に関与している事が十分考えられた。しかし，なぜ，低K血症をきたさなかったかは判然とせず，おそらく，血清K値は全身のK状態を必ずしも反映しているとは限らず，年齢，罹病期間，異化作用の程度など，種々の複雑な因子が加味してゐるものと思われる。

異所性ACTH症候群の2例は，いずれも強い高血圧，低K性代謝性アルカローシスがみられた。従来その原因として，Fの著明な高値³²⁾，あるいは，Ald.が正常範囲内²⁹⁾³¹⁾³²⁾にある所から，Ald.以外の活性の弱い鉱質系SHのDOC，Bの分泌異常との関連が論じられてきた¹⁸⁾³¹⁾。一般に，Fの鉱質活性は，Ald.の1/400と非常に弱いが，血中濃度はAld.の7600倍ときわめて高く，その鉱質作用は無視しえないものと思われる。同様に，DOC，Bも鉱質作用は，Ald.の1/20，1/200と比較的小さいが，血中濃度はやはり高く，本型の場合，Fの異常高値とともに，Bの分泌異常¹⁸⁾が，高血圧，低K性代謝性アルカローシスを引き起す主因であろうと思われた。

11 β -hydroxylaseの酵素異常が推定された副腎癌の1例は，DOCが著明に亢進しており，高血圧発症の原因として十分考えられるものであった。再発例は，高血圧，低K血症はみられなかった。鉱質系SHは，DOCのみ高く，その上昇率も比較的高かったが，高血圧との相関はみられなかった。

以上，F過剰という点からは，同じ条件の生体環境下にある本症候群といえども，病型によって，

高血圧発症と、鉍質系 SH との相関に相異が認められた。

2) Cushing 症候群の男性化症状と性ホ系 SH の分泌異常について

Cushing 症候群では、多毛、瘰癧、月経異常、脱毛、嗄声など、いわゆる男性化様の症状がしばしば見られる。この様な症例では、尿中17-KS が上昇している事が多く、その主体をなす副腎皮質由来の Androgen²⁶⁾に異常が伺われる。又、病型による差も指摘され、17-KS の高くなる例が多い過形成例⁴⁸⁾に、軽い男性化 (moderate virilism) が出現する事が多く、腺腫例では、男性化はむしろ少なく、“pure Cushing syndrome” とさえ表現されている。しかし、Androgen 感受性組織、例えば、筋肉、喉頭、陰核、性毛のうなどに、過剰の Androgen が作用し、それに反応して出現する Androgen 由来の特異的男性化症状⁴⁹⁾は、悪性例を除いては、本症候群では比較的少ない。臨床的に見られる結果は、過剰な Androgen の量及び活性度、はじめて組織に影響を与える時の患者の年齢や発育の状態によって大きく異なるからである。一方、血中 SH のうち、性ホ系 SH は、副腎の他、性腺由来の SH が関与する。又、副腎外での代謝も関係し、特に、女性の T は、肝や末梢組織で A-dione⁵⁰⁾、DHA⁵¹⁾ 等、Prehormone からの転換を受け血中濃度を維持している。しかし、本症候群の女性例では、卵巣は機能的、組織学的に萎縮状態にあり⁵²⁾、男性例においても、過剰な F のため、T の主産生部位である睪丸は組織学的にも抑制された状態あり⁵³⁾、血中 T も又、抑制されている¹⁶⁾。従って、本症候群での性ホ系 SH の分泌異常は、副腎の機能異常が大きく関与し、特に女性ではその主体をなすと思われる。

著者らの症例では、過形成例は、女性 6 例のうち、初潮前、閉経後の 2 例を除いたすべての例に月経異常を認め、多毛はその大半にみられた。しかし、Androgen 由来と思われる特異的男性化症状は、嗄声、禿髪のみられた Case 6 のみであった。腺腫例では、Case 21 の男性化主徴例を除いた 8 例中 3 例に多毛、うち 1 例は口ヒゲがあり、5 例に生理不順がみられ、臨床的には、やや過形成例に男性化症状の出現する頻度が多い。

性ホ系 SH は、過形成例では、DHA、A-dione、T の 3 分画とも高値をとる例が多く、17-KS 排泄量の高い結果に相当し、比較的 moderate な男性化を裏づける結果と思われた。過形成の女性では、T はその大半が副腎由来とされており、しかも、正常者より高い例が多い¹⁶⁾。遊離細胞の検討からは、T は、過形成、腺腫、正常副腎のいずれからも産生されており、しかも病型による差は認められない。従って、女性の過形成の T の高値は、ACTH 刺激下での性ホ系 SH 合成代謝系の亢進、及び、増大した Prehormone からの転換が主因と思われる。腺腫例では、性ホ系 SH の、DHA、A-dione、T とともに平均して過形成より低く、特に DHA の低値が著しい。*in vitro* の検討からも、末梢血中 DHA の低値は、Cushing 腺腫の特徴と思われた。これは、DHA-sulfate を検討し、過形成例で高く、腺腫では逆に低く、その定量によって、両者の鑑別が可能とした井林らの成績²⁶⁾に一致した。又、A-dione も過形成より有意に低く、従って、両者の血中レベルから、過形成、腺腫の鑑別が可能と考えられた。臨床所見との関連では、性ホ系 SH の低値は、腺腫での男性化症状発現頻度の少ない傾向を伺わせたが、しかし、個々での臨床所見との密接な相関係は必ずしも認められなかった。種々 SH の異常を有した特殊な内分泌環境下にある本症候群では、ただ単に、正常レベルとの比較検討のみでは、十分説明しつくされないものと思われた。Case 21 の男性化主徴例は、いずれの Androgen も著増し、典型的な男性化症状を出現させたものと思われた。異所性 ACTH 症候群では、男女例とも、DHA、A-dione は、過形成例と同様亢進し、しかも、強い ACTH 過剰状態を反映して、その上昇率も大きく、女性例では T も約 2 倍に亢進していたが、臨床的には、男性

例で impotence が認められた他, 概して男性化症状は著明でなく, 本型の罹病期間の短かさに関係があると思われた。再発例の女性例では, 月経異常が認められたが, 他の男性化症状は著明でなく, 又, 男性例も性機能は保たれていた。性ホ系 SH は, 男女例とも, ACTH 高値群にかかわらず, DHA はむしろ低く, A-dione は逆に高い。T は, 女性では正常高値を, 男性では逆に軽度に抑制されており, 腺腫の傾向が伺われた。副腎癌では, 女子の男性化例で, 性ホ系 3 分画とも著増していたが, 8 才初潮前という内分泌環境下では, これら SH の血中濃度は相対的に異常高値⁵⁰⁾ となり, さらに強く性徴発現に影響したと推定され, 陰核肥大, 恥毛の増大など, 強い男性化症状を呈したものだと思われた。

V 結 語

病型を異にする Cushing 症候群の, 前駆段階から, 糖質, 鉍質, 性ホ 3 系にわたる血中 1 2 種 S H を同時測定し, 又, 遊離細胞による *in vitro* の検討も加え, 以下の結果を得た。

1) Cushing 症候群の各病型の, 血中ステロイドパターンに特徴がみられた。即ち, 下垂体性過形成は, 糖質, 鉍質, 性ホ系の 3 系が, ほぼ均等に産生されているが, やや糖質系, 性ホ系 SH の亢進が優位である。腺腫は, 糖質系とともに, 鉍質系の亢進, 性ホ系の低下が認められた。特に, 性ホ系の, DHA, A-dione は, その高低によって, 両者の鑑別に有用と思われた。これは, 過形成によく見られる男性化症状, 腺腫に多い高血圧, 低 K 血症と比較的関連のある結果と思われた。結節性過形成は, 鉍質系が亢進し, 腺腫類似の SH 分泌異常と思われた。異所性 ACTH 症候群は, 過形成例と同様, 3 系ともほぼ均等に亢進していたが, 血中濃度はいずれも高く, 特に B の高値は特異的であった。又, 前駆系は, 逆に著明に低く, SH 合成代謝系の前駆系以後で, しかも糖質系優位のステロイドパターンを呈した。再発例は, 血中 SH のバランスは不均等で, 正常副腎とは異なった酵素系を有す, 腺腫様組織と思われた。又, 癌腫の 1 例は, DOC, S の異常高値から, 11 β -hydroxylase の異常が示唆された。従って, 病型をとわず, Cushing 症候群は, 単に hypercortisolism だけではなく, 鉍質, 性ホ系など他系にも異常を伴っており, SH 合成代謝系全体に異常を有した疾患であると思われた。

2) Cushing 腺腫は, 1 2 種いずれの SH も産生し, 特に, DOC の高値, DHA の低値は腺腫自体の特徴と思われた。又, Ald. の高値例も認められ, 原発性アルドステロン症との移行型の存在も示唆された。

稿を終わるに当り, 御校閲をいただきました近藤達平教授に深謝するとともに, 御助言をいただいた第 2 外科余語弘講師に謝意を表します。又, 種々抗体の御提供と御助言をいただきました帝國臓器 KK 神戸川明博士に感謝の意を表します。

本論文の要旨は第 50 回日本内分泌学会総会, 第 26 回日本内分泌学会西部部会総会において発表した。

文 献

- 1) Cushing, H.: The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism), Bull, Johns Hopkins Hosp., 50: 137–195, 1932.
- 2) Albright, F.: Cushing's syndrome, Harvey Lect., 38: 123–186, 1942–1943.
- 3) 小島元子, 島 紀之, 相田光保, 吉永 馨: Cushing 症候群におけるステロイドホルモンの分泌異常,

- 総合臨床, 26: 1545—1552, 1977. 4) 宮崎達男, 荒木嘉隆: ホルモンの metabolic clearance rate, 代謝, 13: 1159—1167, 1976. 5) 有吉 寛, 松山睦司, 井上武夫, 千原 勤, 土井幹夫, 須知泰山, 佐藤秩子: Cushing症候群を伴った子宮頸部癌症例の検討, 癌の臨床, 24: 368—370, 1978. 6) 水野 茂, 堀尾 静, 舟橋啓臣, 余語 弘, 神戸川明: 血中12種ステロイドホルモンの同時測定法及びその臨床応用, 日外会誌, 81: 1476—1490, 1980. 7) Sayers, G., Swallow, R.L. and Giordano, N.D.: An improved technique for the preparation of isolated rat adrenal cells: A sensitive, accurate and specific method for the assay of ACTH, Endocrinology, 88: 1063—1068, 1971. 8) 加古 健: ヒト副腎遊離細胞におけるステロイド産生に及ぼすカルシウムの影響, 日内分泌誌, 51: 48—55, 1975. 9) McKenna, T.J., Biller, R. B. and Liddle, G.W.: Plasma pregnenolone and 17-OH-Pregnenolone in patients with adrenal tumors, ACTH excess or idiopathic hirsutism. J. Clin. Endocrinol. Metab., 44: 231—236, 1977. 10) Horgan, M.J., Schambelan, M., Biglieri, E.G.: Concurrent hypercortisolism and hypermineralocorticoidism. Am. J. Med., 62: 777—782, 1977. 11) 小宮一郎, 小泉陽一, 小谷雅宣, 山田隆司, 小松 攻: アルドステロンおよびコーチゾールの過剰分泌を伴った副腎皮質 adenoma の1例, 内科, 45: 514—516, 1980. 12) 山岡 透: クッシング症候群の臨床並びに病理学的研究, 日外会誌, 73: 287—296, 1972. 13) Meador, C.K.: Primary adrenocortical nodular dysplasia: A rare cause of Cushing's syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., 27: 1255—1263, 1967. 14) 小島元子, 三原章男, 加藤克彦, 田野武裕, 李 錫昌, 相田光保, 中村克宏, 三浦 清: 過形成によるクッシング症候群——その病因ならびに結節性過形成における問題点——ホルモンと臨床, 23: 305—312, 1975. 15) Doerr, P. and Pirke, K.M.: Cortisol induced suppression of plasma testosterone in normal adult males. J. Clin. Endocrinol. Metab., 43: 622—629, 1976. 16) Smals, A.G.H., Kloppenborg, P.W.C. and Benraad, Th. J.: Plasma testosterone profiles in Cushing's Syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., 45: 240—245, 1977. 17) Strott, C.A., Yoshimi, T. and Lipsett, M.B.: Plasma progesterone and 17-hydroxyprogesterone in normal men and children with congenital adrenal hyperplasia. J. Clin. Invest., 48: 930—939, 1969. 18) Cost, W.S.: A mineralocorticoid excess syndrome presumably due to excessive secretion of corticosterone. Lancet., 1: 362—363, 1963. 19) Schambelan, M., Slaton, P.E. and Biglieri, E.G.: Mineralocorticoid production in hyperadrenocorticism — Role in pathogenesis of hypokalemic alkalosis —. Am. J. Med., 51: 299—303, 1971. 20) Kohen, R.B., Chapman, W.B. and Castleman, B.: Hyperadrenocorticism (Cushing's disease): A study of surgically resected adrenal gland. Am. J. Path. 35: 537—550, 1959. 21) Hardy, J.D.: Surgical management of Cushing's syndrome with emphasis on adrenal autotransplantation. Ann. Surg., 188: 290—307, 1978. 22) 田村 泰, 大橋教良, 岩本逸夫, 熊谷 朗: 副腎皮質癌の臨床, 癌の臨床, 20: 839—845, 1974. 23) Lipsett, M.B., Wilson, H.: Adrenocortical Cancer: Steroid biosynthesis and metabolism evaluated by urinary metabolites. J. Clin. Endocrinol. Metab., 22: 906—915, 1962. 24) Fukushima, D.K. and Gallagher, T.F.: Steroid production in “Nonfunctioning” adrenal cortical tumor. J. Clin. Endocrinol. Metab., 23: 923—927, 1963. 25) Oddie, C.J., Coghlan, J.P. and Scoggins, B.A.: Plasma deoxycorticosterone levels in man with simultane-

- ous measurement of aldosterone, corticosterone, cortisol and 11-deoxycortisol, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 34: 1039–1054, 1972.
- 26) 井林 博, 山路 徹: 性ホルモンの代謝, 4. 副腎 androgens 日内分泌誌, 44: 858–884, 1968.
- 27) 穴戸仙太郎, 渡辺 決: 本邦泌尿器科における副腎疾患例602例の検討, 臨泌, 26: 113–121, 1972.
- 28) 三浦 清, 出村 博, 出村黎子, 布川 喬, 馬場英行: Cushing 症候群と高血圧——自験例38例を中心として——, ホルモンと臨床, 19: 457–461, 1971.
- 29) Krakoff, L.R., Nicolis, G. and Amsel, B.: Pathogenesis of hypertension in Cushing's Syndrome. *Am. J. Med.*, 58: 216–220, 1975.
- 30) Crane, M.G. and Harris, J.J.: Deoxycorticosterone secretion rate in hyperadrenocorticism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 26: 1135–1143, 1966.
- 31) Biglieri, E.G., Slaton, P.E. and Schambelan, M.: Hypermineralocorticoidism. *Am. J. Med.*, 45: 170–175, 1968.
- 32) Christy, N.P. and Laragh, J.H.: Pathogenesis of hyperkalemic alkalosis in Cushing's syndrome. *New Engl. J. Med.*, 265: 1083–1088, 1961.
- 33) 高和 勉: 諸種内分泌疾患患者における total exchangeable sodium, exchangeable potassium および total body water について, 日内会誌, 57: 1381–1395, 1968.
- 34) Krakoff, L.R.: Measurement of plasma renin substrate by radioimmunoassay of angiotensin I: Concentration in syndromes associated with steroid excess. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37: 110–117, 1973.
- 35) 鎮目と夫班: 厚生省特定疾患, 下垂体機能障害調査研究班, 昭和50年度総括研究事業報告書, 56–59, 1975.
- 36) 阪本 登, 松倉 茂, 坪井誠吉, 徳宮俊信, 井村 裕夫: 血漿 DOC およびデオキコーチゾールのラジオイムノアッセイ. 最新医学, 30: 783–788, 1975.
- 37) Grant, J.K., Symington, T. and Duguid, W.P.: Effect of adrenocorticotrophic therapy on the in vitro 11 β -hydroxylation of deoxycorticosterone by human adrenal hemogenates. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 17: 933–944, 1957.
- 38) Gunguly, A., Meikle, A.W., Tyler, F.H. and West, C.D.: Assesment of 11 β -hydroxylase activity with plasma corticosterone, deoxycorticosterone, cortisol and deoxycortisol: Role of ACTH and angiotensin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 44: 560–568, 1977.
- 39) 水野 茂, 堀尾 静, 舟橋啓臣, 野々山益雄, 立松 輝, 加古 健, 山岡 透, 余語 弘: クッシング症候群の副腎遊離細胞系における各種ステロイド産生能について, 日内分泌誌, 54: 388, 1978.
- 40) Mantero, F., Armanini, D. and Boscaro, M.: Plasma renin activity and urinary aldosterone in Cushing's Syndrome. *Horm. Metab. Res.*, 10: 65–71, 1978.
- 41) 水越 洋, 宮崎達男, 荒木嘉隆, 吉田尚義, 木野内喬: ミネラルコルチコイドの生合成と分泌調節因子 ——最近の知見とその批判——日本臨床, 32: 3249–3256, 1974.
- 42) Newton, N.A. and Laragh, J.H.: Effect of corticotropin on aldosterone secretion and plasma renin in normal subjects in essential hypertension and in primary aldosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 28: 1006–1013, 1968.
- 43) 小島元子: 原発性アルドステロン症にみられるステロイド分泌異常について, 日内分泌誌, 54: 246–254, 1978.
- 44) 水野 茂: クッシング症候群各型における血中ステロイド分画と手術に及ぼす影響, 日外会誌, 80: 64, 1979.
- 45) 笹野伸昭: 副腎皮質内分泌環境の機能病理, 日病会誌, 64: 31–54, 1975.
- 46) 舟橋啓臣, 堀尾 静, 水野 茂, 余語 弘: 原発性アルドステロン症の腺腫における in vitro の各種ステロイド産生能及び術後管理との関連, 第16回術後代謝研究会プログラム, 47, 1979.
- 47) 本間一男, 渡辺 決, 中村克宏: 原発性アルドステロン症を思わせた Cushing 症候群, 医学のあゆみ, 76: 873–883, 1971.
- 48) Mizutani, S.,

- Sonoda, T., Seki, T. and Matsumoto, K.: Excretion patterns of urinary 17-KS and 17-OHCS in patients with Cushing's Syndrome. *Urol. int.*, 29: 341-350, 1974.
- 49) Lloyd, C.W.: The ovaries, 498-502. Ed. by R.H. Williams, *Textbook of Endocrinology*, W.B. Sanders Company, London. 1968.
- 50) Horton, R. and Tait, J.F.: Androstendione productions and interconversion rates measured in peripheral blood and studies on the possible site of its conversion to testosterone. *J. Clin. Invest.*, 45: 301-313, 1966.
- 51) Horton, R. and Tait, J.F.: In vivo conversion of dehydroisoandrosterone of plasma androstendione and testosterone in man. *J. Clin. Endocrinol.*, 27: 79-88, 1967.
- 52) Iannaccone, A., Gabrilove, J.L., Sohval, A.R. and Soffer, L.J.: The ovaries in Cushing's Syndrome. *New Engl. J. Med.*, 261: 775-780, 1959.
- 53) Gabrilove, J.L., Nicolis, G.L. and Sohval, A.R.: The Testis in Cushing's Syndrome. *J. Urol.*, 112: 95-99, 1974.
- 54) 井林 博, 本松利治: 血中 testosterone —— その数値をどう読むか —— 日本臨床, 31: 1539-1557, 1973.
- (受付日: 55.11.17)