Cushing 症候群における相対的リンパ球減少症

東京女子医科大学内分泌外科

岡 本 高 宏, 小 原 孝 男, 伊 藤 悠基夫, 泉 雄 勝
山 下 共 行, 金 地 嘉 春, 田 中 礼 子, 飯 原 雅 季

Relative Lymphopenia in Cushing's Syndrome

Takahiro OKAMOTO, Takao OBARA, Yukio ITO, Masaru IZUO,
Tomoyuki YAMASHITA, Yoshiharu KANAJI,
Reiko TANAKA and Masatoshi IHHARA

Department of Endocrine Surgery, Tokyo Women's Medical College

The differential white blood cell (WBC) count often reveals relative lymphopenia in Cushing's syndrome and may be a clue to the discovery of the ailment. However, the incidence of this finding has rarely been reported in the literature. We conducted a study on 40 patients with Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma to evaluate the diagnostic implications of relative lymphopenia.

Total WBC count, differential WBC count, basal level of plasma cortisol, urinary excretion of free cortisol and thyroid function were evaluated preoperatively. We also investigated the differential WBC count in 40 patients with thyroid tumors matched for age and sex with the Cushing's syndrome patients. The proportion of lymphocytes among WBCs was also compared between the two groups.

The proportion of lymphocytes among WBCs was significantly lower in the patients with Cushing's syndrome ($19.4 \pm 10.8\%$) than in those with thyroid tumors ($42.3 \pm 9.5\%$, mean $\pm$ SD, $p < 0.05$). The incidence of relative lymphopenia was high (82.5%) as well as that of increased urinary excretion of free cortisol (85.3%) in Cushing's syndrome patients. The low T3 syndrome was frequently seen (73.9%), whereas the incidences of leukocytosis and an increased level of basal plasma cortisol were relatively low (42.5% and 47.5%, respectively).

Relative lymphopenia provides useful information for diagnosing Cushing's syndrome since it has high sensitivity although it should be kept in mind that its specificity is low.

Key words: Cushing's syndrome, Relative lymphopenia

はじめに

Cushing 症候群は稀な疾患であるが、特徴のある身体症状を示す。実際、経験の豊かな内科医あるいは内分泌専門医は視診によってその疑いをもち、診断することができる。しかし、身体所見のみでは診断を確定できないのはもちろんであり、また視診でその所見を見逃す可能性もある。もしも、いわゆる一般検査で特徴的所見があれば Cushing 症候群の疑いを強くする、あるいは Cushing 症候群を疑うきっかけになる。Cushing 症候群における一般検査の異常所見とその頻度はすでに報告がある¹⁾が相対的リンパ球減少症についてはほとんど報告がない。ここでは自験例をもとにその頻度を調査し、他の異常所見と比較した。

対象と方法

1981年から1991年までに東京女子医科大学内分泌外科で経験した Cushing 症候群は55例である。この中でコルチゾル産生副腎腺腫による Cushing 症候群は46例であった。以下の項目について調査した。

(1) 相対的リンパ球減少症：情報が欠けていない40例を対象とした。。そして、同時期に当科で手術を受けた甲状腺良性腫瘍または甲状腺乳頭癌の中から対象40例と年齢、性をマッチさせた40例を抽出し、コントロールとした。コントロール40例の甲状腺機能は正常であった。対象（Cushing 症候群）とコントロールで術前の白血球分画におけるリンパ球の割合を調べ、比較した（two-tailed paired t-test, 有意水準5%）。なお当院でのリンパ球分画の正常範囲は27～47%である。したがってリンパ球分画が27%未満であるとき相対的リンパ球減少症と判定した。さらに対象で血漿コルチゾル基礎値、尿中遊離コルチゾル値を調べ白血球分画におけるリンパ球の割合との相関を見た（Spearman の相関係数、有意水準5%）。

(2) その他の異常所見：術前の白血球数、血清 K 値および甲状腺機能を調査し、異常値を示す頻度を求めた。

なお、対象においては各種負荷試験の影響がない時期のデータであることを確認した。

結 果

(1) 相対的リンパ球減少症

白血球分画におけるリンパ球の割合は Cushing 症候群で $19.4 \pm 10.8\%$ 、コントロールで $42.3 \pm 9.5\%$ (mean $\pm$ SD) であり、前者で明らかに低かった ($p < 0.05$, 図1)。

Cushing 症候群におけるリンパ球の割合と血漿コルチゾル基礎値および尿中遊離コルチゾル値との相関係数 (Spearman) は-0.301, -0.229でありいずれも有意な相関はなかった (図2)。

(2) 異常検査値の頻度

Cushing 症候群40例における異常検査値の頻度を表1に示した。白血球増多は42.5%、相対的リンパ球減少症は82.5%であった。また、21例 (52.5%) で血漿コルチゾル基礎値が正常であったがこのうち14例に相対的リンパ球減少症を認めた (66.7%)。

次に、術前に2回血算を検査した症例について異常所見の再現性を調べた (表2)。相対的リンパ球減少症では、2回とも陽性であった症例が76.5%、1回も減少を示さなかったのは5.9%であった。

Fig. 1 Distribution of the proportion of lymphocytes among total white blood cells. There was a significant difference between patients with Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma ($19.8 \pm 10.8\%$) and patients with thyroid tumors ($42.3 \pm 9.5\%$, mean $\pm$ SD, $p < 0.05$).

Fig. 2 Scattergram showing correlations between the proportion of lymphocytes among the total white blood cell count (L, %), basal plasma level of cortisol (PF, $\mu\text{g/dl}$) and urinary excretion of free cortisol (UF, $\mu\text{g/day}$). The strength of these correlations was expressed in terms of Spearman's rank correlation coefficient (r). Significant correlation was found only between PF and UF ($p < 0.05$).

Table 1 Incidence of abnormal findings in laboratory studies in patients with Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma.

	Incidence (Number of patients)
Increased urinary excretion of free cortisol	
(at rest >100 µg/day)	94.1% (32/34)
(during activity >150 µg/day)	85.3% (29/34)
Relative lymphopenia (<27%)	82.5% (33/40)
Low T ₃ syndrome	73.9% (17/23)
Increased basal plasma cortisol (>24 µg/dl)	47.5% (19/40)
Leukocytosis (>8500)	42.5% (17/40)
Hypokalemia	27.5% (11/40)

Table 2 Incidence of leukocytosis and relative lymphopenia in patients with Cushing's syndrome who were examined twice preoperatively.

	Leukocytosis	Relative lymphopenia
Positive twice	30.8% (8/26)	76.5% (13/17)
Positive once	30.8% (8/26)	17.6% (3/17)
Negative	38.4% (10/26)	5.9% (1/17)

考 察

Cushing 症候群を診断するきっかけはその特徴的な体型である。しかし一見して体型から Cushing 症候群と診断できるほど典型的であるとは限らない。患者を診て少しその疑いを持ったとき、一般検査の所見のうち、もしも診断感度 (sensitivity) の高い項目があり、それが陽性ならばその疑いを一層深めることができる。そのような項目がないだろうか考えたのがこの調査の発端であった。

Cushing 症候群患者で異常所見を示す一般検査には低血清 K、高血清コレステロール、ブドウ糖負荷異常反応、眼底検査異常、白血球の増加、そして好酸球減少があり、それぞれの頻度はすでに報告されている¹⁾。しかし、相対的リンパ球減少症については報告が少ない²⁾。今回の調査ではその頻度は 82.5% であり、いわゆる一般検査所見の中でその sensitivity は高い。一方、白血球増多の頻度は 42.5% であった。

診断を確定するためには内分泌検査が必要である。この際、血漿コルチゾル基礎値だけでは見逃す可能性がある。異常値を示す頻度が極めて高い報告もあるが¹⁾、今回の調査で自験例についてみると血漿コルチゾル基礎値が異常高値を示した症例の割合は47.5%にすぎない。従って Cushing 症候群を疑ったならばデキサメサゾン1mg による抑制試験による診断が必要である。

また sensitivity の面からみると尿中遊離コルチゾル、甲状腺機能検査 (T3 測定) で異常値を示す頻度が高い。ただし尿中遊離コルチゾル測定は蓄尿が必要であり外来での検査には不向きであると思う。甲状腺機能検査については正常であることが多いとする報告があるが²⁾、自験例では73.9%にいわゆる low T3症候群を認めた。これがきっかけで内分泌専門病院を受診し Cushing 症候群を疑われた症例が3例あった。

白血球増多と相対的リンパ球減少症の発現機序は腫瘍から過剰分泌されるグルココルチコイドの作用と考える。グルココルチコイドは骨髄から血液中へ多形核白血球を動員する一方、リンパ球を血管外すなわちリンパ組織やリンパ管へ動員する作用がある⁴⁾。ただ、白血球分画におけるリンパ球の割合と血漿コルチゾル基礎値および尿中遊離コルチゾル値との相関は有意水準5%では有意とならなかった。ステロイド分泌過剰が一定限度を越えると白血球増多と相対的リンパ球減少症が起こるとしても、グルココルチコイドに対する骨髄、リンパ組織の反応性が症例ごとに異なるためと考えられる。上記のように相対的リンパ球減少症は Cushing 症候群発見の一つのきっかけとなるが、急性・慢性感染症、リンパ腫などの血液疾患、放射線照射など、これを起こす病態は他にも多くある。すなわち specificity は低いはずである。従って診断にあたって一般検査に着目する場合にはこの点も念頭に置くべきである。

結 語

相対的リンパ球減少症はクッシング症候群において高頻度に認められ、尿中遊離コルチゾルの増加と同程度に、同症候群を疑う良い情報である。ただし、特異度は低いことを念頭におく必要がある。

文 献

- 1) 加藤堅一, 井林 博: ステロイドホルモン産生異常症全国実態調査報告(第2期). 厚生省特定疾患「ステロイドホルモン産生異常症」調査研究班, 昭和57年度研究報告書, 6, 1983
- 2) Bertagna C and Orth DN: Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to a single medical center (1951 to 1978). Am J Med 1981; 71: 855-875
- 3) 武部和夫: Cushing 症候群. 上田英雄, 他編. 内科学. 東京: 朝倉書店 1991; 1419-1426
- 4) Haynes RC Jr: Adrenocorticotrophic Hormones; Adrenocortical steroids and their synthetic analogs; Inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In: Gilman AG, Rall TW, Nies AS, Taylor P, eds. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 8th ed. New York: Pergamon Press, Inc. 1990; 1431-1462

(受付日: '92. 7. 13)

(採択日: '92. 12. 14)