総会特集

クッシング症候群の特殊病型

東邦大学第一内科

宮 地 幸 隆

Cushing's syndrome -unusal cases-

Yukitaka MIYACHI

The First Department of Internal Medicine
Toho University School of Medicine

The separation of Cushing's disease from non-pituitary ACTH-secreting tumors is rarely straightforward. Both a 16 -year- old girl and a 56 -year- old man exhibited typical clinical features of Cushing's syndrome.

In both patients urinary 17OHCS was suppressed by 8mg dexamethasone and plasma cortisol and ACTH responded to intravenous administration of CRH.

X-rays of the skull, a computed tomographic scan and a magnetic resonance imaging (MRI) of the sella turcica area showed no significant abnormality.

An enhanced MRI of the pituitary gland in the first patient demonstrated a small low-density area which represented microadenoma.

In the second patient, an enhanced MRI and inferior sinus sampling failed to demonstrate a pituitary tumor. The patient died of acute myocardial infarction, and an autopsy revealed a bronchial carcinoid in the right upper pulmonary lobe.

It is necessary to differentiate an ectopic ACTH-secretion in patients with Cushing's syndrome who show typical biochemical features of Cushing's disease but fail to demonstrate the presence of a pituitary tumor by routine radiological evaluation.

Keywords: Cushing's disease, ACTH-secreting tumor, Laboratory diagnosis, Incidence

はじめに

クッシング症候群はACTH依存性とACTH非依存性に分類される。ACTH依存性のクッシング病と通常の検査法で鑑別が困難になるのは異所性ACTH症候群であり、特にクッシング病で下垂体腫瘍が発見できない場合、大変むずかしくなる。以下には鑑別が困難であったクッシング病と異所性ACTH産生腫瘍について症例を提示し、厚生省間脳下垂体障害調査研究班（平成4年度）で行った疫学調査の結果も合わせて報告する。

1. 鑑別診断困難なCushing症候群の症例

症例1は16才女性、大食、肥満、無月経を主訴に来院。2年前より月経異常を認める。1年前より過食が出現し体重58kgから70kgとなり、bulimia nervosaと診断された。入院時理学的所見では満月様顔貌、中心

性肥満，座瘡，赤紫色の皮膚線状，buffalo hump，多毛が認められた。一般検査で血清Kが3.0mMとやや低値を示した。

症例2，56才男性。47才で高血圧，51才で動悸，浮腫，筋力低下，満月様顔貌が出現し，徐々に増強し，精神不安が著明となった。54才の時Cushing病を疑われHardyの手術で下垂体前葉の亜全摘が行われた。しかし腫瘍は発見されず，術後パーロデル，オペプリウムが投与された。症状の改善はみられず，56才では精神症状が悪化し，筋力低下が強くなり入院した。入院時血圧150/100，Cushingoid体型を示し，近位筋の萎縮と下腿浮腫がみられた。一般検査で軽度の低K血が認められた。

症例3，61才男性。全身の色素沈着，筋力低下，肥満を主訴に来院。数年来高血圧があり，肺炎を繰り返していた。理学的所見では血圧168/84，中心性肥満，色素沈着，眼瞼結膜貧血を認め，下肺野に湿性ラ

図1 血中コルチゾール，ACTHの日内変動

音が聴取された。下肢に浮腫があり，近位筋の筋力低下，見当識障害がみられた。一般検査では貧血，感染所見，低カリウム血，高血糖，代謝性アルカローシス，高中性脂肪血が認められた。

症例1，2の血中コルチゾールはいずれも高値，血中ACTHはほぼ正常，症例3はコルチゾール，ACTHともに極めて高値であった（図1）。いずれの症例もコルチゾール，ACTHに日内変動は認められなかった。

デキサメタゾン抑制試験（図2）では症例1，2はデキサメタゾン2mg投与で尿中17OHCS，血中コルチゾールは抑制さないがデキサメタゾン8mg投与ではいずれも抑制された。症例3ではデキサメタゾン2mg，8mgいずれでも17OHCS，コルチゾールの抑制はみられなかった。

CRH100 μg負荷試験では症例1，2いずれもACTH，コルチゾールの明かな増加反応がみられた（図3）。

血中ステロイドホルモンプロファイル（図4）は女性のクッシング病の平均値と同様に症例2及び3ともにプレグネロンからコルチゾールまでの各ステロイドホルモンとデヒドロエピアンドロステロン， Δ^4 -アンドロステンジオン増加がみられた¹⁾。

図2 デキサメタゾン抑制試験

図3 CRH 試験

図4 血中ステロイドホルモンプロフィール

腹部CTでは症例1, 2, 3で両側副腎の肥大がみられた。

^{131}I -アドステロールによる副腎シンチグラムでは症例1, 2, 3で両側副腎に明かな放射能の集積がみられた。

3症例とも臨床的にクッシング症候群が疑われた。症例1, 2は血中コルチゾールが高く日内変動はなく, CRH負荷でACTH, コルチゾールの増加, デキサメタゾン8mgで17OHCS抑制がみられた。両側副腎腫大と ^{131}I -アドステロールの集積がみられ, これらの検査結果はクッシング病を疑わせる。症例3はデキサメタゾン8mg投与でも17OHCS, コルチゾールの抑制がみられない。

そこで下垂体に腺腫が存在するか更に検討を加えた。

症例1の下垂体MRIではT₁強調画像で下垂体右葉に小さな不鮮明な低信号領域が認められた。Gadlinium DTPAによるdynamic MRIを行ったところ下垂体右葉に下垂体に比し増強効果の小さい約3mmの大きさの低信号領域が明らかになった。従って症例1は下垂体腺腫によるクッシング病と診断した²⁾。症例2の下垂体MRIは正常であり, Gadlinium DTPAによっても異常は認められず, 下垂体腺腫の存在は明らかにできなかった。

次に下垂体静脈洞サンプリングを行いACTHを測定した(図5)。症例1では右下垂体静脈洞にカテーテルを入れ, CRH負荷後のACTHを測定した。右下垂体静脈洞血中のACTHは末梢血中と差が認められなかったが, CRH負荷5分後にはACTHは320pg/ml以上となり, 下垂体右葉のACTH産生腺腫の存在が確認された。症例2では内頸静脈までしかカテーテルを挿入できなかったが左右内頸静脈, 末梢血中のACTH濃度に差が認められず下垂体腫瘍の存在は確認できなかった。又, 症例2の胸部・腹部の形態学的検査では腫瘍などの存在は証明できなかった。

図6 クッシング症候群の年齢分布

図7 クッシング病と異所性 ACTH 産生腫瘍の臨床像

図8 クッシング症候群の血中カリウム、コルチゾール及び尿中 17OHCS, 17KS

図9 クッシング症候群の尿糖及び75g OGTT 異常頻度

図10 クッシング症候群の血中コルチゾール日内変動

図11 クッシング症候群の血中 ACTH, CRH 試験, パゾプレッシン試験

図12 クッシング症候群のデキサメタゾン抑制試験

症例1は下垂体単純MRIでは下垂体腺腫の存在は明瞭ではなかったがGadlinium DTPA enhance MRIにより下垂体腺腫の存在が明かとなり、CRH投与下の右下錐体静脈洞中ACTHの測定により確認された。下垂体腺腫に対してHardy手術が行われ、術後Cushingoid体型は改善し、月経も正常化し、下垂体機能も全て正常となった。

一方、症例2は内分泌機能検査、副腎画像診断ではクッシング病である症例1とほとんど同様であった。しかし下垂体MRI及び下錐体静脈洞サンプリングで下垂体腫瘍の存在は明らかにされないままにHardy手術により下垂体全摘が行われた。術後パロデル、オペプリウム等を投与したが症状は改善せず、精神状態が悪化し経口摂取を拒否した。全身状態、貧血も悪化し、心筋梗塞で死亡した。剖検では右肺上葉に直径約1cmの気管支カルチノイドがみつけれられた。グメリウス染色陽性で、免疫組織化学染色法でACTH産生が証明され、異所性ACTH産生腫瘍と診断された。なお転移は認められなかった。

症例3は内分泌機能検査で症例2と異なっていたが剖検で右肺S₇の主気管支に近い心臓に接する部位に直径約1cmの気管支カルチノイドが存在しており、異所性ACTH産生腫瘍の典型的な症例である。

Cushing病が疑われても内分泌学的検査で下垂体腫瘍が明らかにされない場合、CRH試験に反応を示し、デキサメタゾン抑制試験でCushing病と似たパターンを示しても異所性ACTH産生腫瘍を考慮すべきと思われる。

2. クッシング病と異所性ACTH産生腫瘍の疫学調査

厚生省間脳下垂体機能障害調査研究班で行ったCushing症候群の平成4年度疫学調査の結果を示す。

Cushing病と異所性ACTHを中心に眺めてみると(図6)、先ず年齢分布ではクッシング病では40才をピークにはば正規分布に近い分布を示す。異所性ACTH産生腫瘍では症例は少ないが高齢者に多い傾向を示す。

臨床症状(図7)はクッシング病で中心性肥満、満月様顔貌、buffalo hump、皮膚線状、座瘡、多毛、高血圧などいわゆるCushingoid体型が特徴的である。一方異所性ACTH産生腫瘍では色素沈着、浮腫、筋力低下、精神障害などが多い。

血清カリウム低値は異所性ACTH産生腫瘍で75%の症例でみられるが、クッシング病でも30%の症例で低カリウム血を示す(図8)。

尿中17OHCSは異所性ACTH産生腫瘍で全例高値を示し、クッシング病では約10%で正常値を示した(図8)。

尿糖陽性及び75gOGTTで糖尿病型は異所性ACTH産生腫瘍に多くみられた(図9)。

血中コルチゾールの日内変動は異所性ACTH産生腫瘍全例で消失しており、クッシング病では約15%で日内リズムが保たれていた(図10)。

血中ACTHは異所性ACTH産生腫瘍で高値をとる例が多く、CRHに低反応の症例が多くみられたが、30%位の症例ではCRHに反応がみられた(図11)。逆にCushing病でも25%位の症例でCRHに低反応の症例がみられた。バズプレッシン投与後のACTHの反応はCRH試験の場合と同様であった(図11)。

デキサメタゾン2mg抑制試験ではクッシング病の15%の症例で17OHCSが抑制され、デキサメタゾン8mgで抑制されない症例は20%であった(図12)。異所性ACTH産生腫瘍ではデキサメタゾン2mg投与で17OHCSが抑制される症例は一例もなく、8mgでは約10%が抑制された(図12)。

おわりに

異所性ACTH産生腫瘍の少数例では症例2のようにデキサメタゾン8mgで17OHCS抑制、CRH試験でACTH、コルチゾールの増加がみられ、クッシング病との鑑別が困難となる。

内分泌機能検査でクッシング病に合致した結果が得られるが，形態学的検査では下垂体に腺腫がみつからない症例では，下錐体静脈洞サンプリングにCRH試験併用，又は寺本らのsuperselective海綿静脈洞サンプリングによるACTH測定などが病型鑑別に有用と思われる。又Gadlinium DTPA enhance下垂体MRIも有用であるが，一方小さな気管支カルチノイドなどの存在を胸・腹部X線，CT，MRIなどにより精査することも必要である。

最後に共同研究者の上芝 元，北 正子，薬師寺史厚，廣井直樹先生，症例2について御提示いただいた帝京大学の清水直容先生，田中孝司先生に深謝致します。

間脳下垂体障害調査研究班の疫学調査に協力していただいた先生方に感謝致します。

文 献

- 1) 上芝 元，勢川真理，北 正子，宮地幸隆：Cushing 症候群のステロイドホルモンプロファイル．ホと臨 1991; 39: 1153
- 2) 宮地幸隆：クッシング病．日本内科学会雑誌 1992; 81: 233