＜症例報告＞

慢性関節リウマチの長期治療中に発見された
老年者クッシング症候群の1症例中本 康朗 田淵 義勝 佐伯 集一
三上 洋 荻原 俊男

＜要 約＞症例は69歳，女性．8年前に慢性関節リウマチと診断され，以来ステロイド療法をうけていた．入院時，中心性肥満，満月様顔貌，全身の皮膚・血管の脆弱化があり，腰椎圧迫骨折，筋力低下のため歩行不能，血圧186/100mmHg，血清 K^+ 2.8mEq/l，白血球15,510/mm³，総コレステロール310mg/mlであり医原性クッシング症候群と診断された．しかし，ステロイド離脱後も血中コルチゾールは高値を維持したため，テキサメサゾン負荷試験，腹部CT等を実施し，左副腎腺腫によるクッシング症候群を合併していたことが判明した．著明な出血傾向により外科的治療は困難なため，メトピロン，オペブリンによる治療を試みたが，副腎抑制による副作用が強く，完治には至らなかった．本症例は慢性関節リウマチに対して長期ステロイド治療をうけていたために，クッシング症候群が長年にわたって見逃され，かつ過剰な内因性副腎皮質ホルモンが慢性関節リウマチの活動性を抑制していたことが示唆される稀な1例である．

Key words：クッシング症候群，慢性関節リウマチ，老年者

はじめに

慢性関節リウマチに合併した副腎腺腫による老年クッシング症候群を経験した．長期ステロイド療法により，クッシング症候群が見逃され，副腎ホルモン産生抑制剤により内因性副腎皮質ホルモン濃度が低下すると慢性関節リウマチが顕在化したことから，クッシング症候群の存在によって慢性関節リウマチの活動性が抑制されていることが強く示唆された稀な症例である．

症 例

症例：69歳，女性，元医師．

主訴：歩行困難．

家族歴：父63歳，肺炎，母93歳老衰により共に死去．

既往歴：67歳，両側白内障により，ほぼ失明状態．

現病歴：生来健康であったが，1977年（62歳），肘，膝，手指関節の腫脹，疼痛を自覚するようになった．近医にて，慢性関節リウマチとの診断を受け，プレドニゾロン30mg/日の投与を受けていた．1982年には高

血圧を，はじめて指摘された．1984年，Th₁₂，L₃，L₅に圧迫骨折を発症．筋力低下もあり，歩行不能状態となった．幾度かステロイド離脱が試みられたが，患者自身の処方により，発症以来長期にわたってプレドニゾロン5mg/日を内服しつづけていた．1985年1月，高血圧のコントロールおよびステロイド離脱を目的に，当科入院．

入院時現症：身長156cm，体重54kg，体温37.2℃，意識清明．満月様顔貌，中心性肥満を認める．皮膚は脆弱で，点状出血を四肢に多数認める．両上肢に ulnar deviation, swan neck deformity, button hole deformity を認める．口腔粘膜に出血斑あり．頸部では，リンパ節，甲状腺は触知せず．血圧186/100mmHg，脈拍84/分，整．呼吸音，心音には異常なし．腹部は膨隆し，赤紫色の皮膚線条を認める．肝，脾，腎は触知しない．深部反射，表在反射ともに正常．握力は，右3kg，左10kgと低下し，下肢にも著明な筋力低下を認め，立位保持不能である．

入院時一般検査成績(表1)：末梢血では，白血球が15,500/mm³と上昇，好酸球は0.4%と低下がみられた．電解質は， K^+ 2.8mEq/lと低下．IgG 353mg/dlと低下を認めた．総コレステロールは310mg/dlと高値であった．空腹時血糖は114mg/dlであり，OGTT

Y. Nakamoto, Y. Tabuchi, S. Saeki, H. Mikami,

T. Ogihara : 大阪大学医学部老年病医学教室

受付日：1991. 3. 1, 採用日：1991. 7. 31

表1 入院時一般検査成績

末梢血			
WBC (/mm ³)	15,500 (Neu 86.1, Eo 0.4, Ba 6.0, Ly 6.8, Mo 2.8 %)		
RBC (/mm ³)	556×10 ⁴	Ht (%)	38.3
Hb (g/dl)	11.7	Plt (/mm ³)	34.4×10 ⁴
血清生化学			
GOT (U/l)	15	T.bilirubin (mg/dl)	0.6
GPT (U/l)	29	T.cholesterol (mg/dl)	310
T.P (g/dl)	5.8	Triglyceride (mg/dl)	192
Alb (g/dl)	3.5	BUN (mg/dl)	28
IgA (mg/dl)	168	Creatinine (mg/dl)	0.7
IgG (mg/dl)	353	Uric acid (mg/dl)	7.0
IgM (mg/dl)	855	FBS (mg/dl)	114
血清電解質			
Na (mEq/l)	148	Ca (mEq/l)	4.6
K (mEq/l)	2.8	Pi (mg/dl)	4.4
Cl (mEq/l)	102		
血清学的反応			
CRP (—)	RF (IU/ml) 104	ASLO (—)	
内分泌学的検査			
ACTH (pg/ml)	21	17 OHCS (mg/day)	7.4
Cortisol (μg/dl)	22.9	17 KS (mg/day)	5.4

は糖尿病型を示した。血清学的反応では、CRPは陰性、RF値は104IU/lと上昇していた。内分泌学的検査では、血漿ACTHは21pg/mlと正常下限を示し、早朝血漿コルチゾール値は24.7μg/dl、連続3日間平均での1日尿中17OHCSは9.3mg/日（正常2.2～7.2mg/日）と高値を示した。腰椎X線写真で、骨粗鬆症を認め、第3、5腰椎に圧迫骨折を呈していた(図1)。胸部X線写真では、心胸郭比60%と心拡大があり、胸膜の肥厚、癒着を認めた。心電図ではV₅、V₆に虚血性のST-T変化を認めた。

入院経過：長期にわたってステロイド剤を内服していたため、ステロイド離脱に際して、下垂体-副腎予備能をみる目的でrapid-ACTH testを実施した。テスト2日前にステロイド剤を中止したにもかかわらず、血漿コルチゾール基礎値は24.7μg/dlと高値であり、しかも、30分値、27.2μg/dl、60分値、28.3μg/dlと低反応性を示した。そこで、デキサメサゾン(1mg)によるovernight suppression testを行ったが、負荷前血漿コルチゾール値は25.8μg/dl、負荷後の血漿コルチゾール値は34μg/dlと抑制は見られなかった。このため、クッシング症候群の存在を強く疑い、以下の各種負荷試験を実施した。デキサメサゾン抑制テスト(図2)では8mg投与でも抑制はみられず、メチラポンテスト(3g/日)では血漿コルチゾール値9.71μg/dlから

図1 腰椎X線

図2 テキサメサゾン抑制テスト

7.98μg/dlと抑制はみられなかった。また血漿コルチゾール日内変動は消失していた。(7時24.8μg/dl、10時24.8μg/dl、12時30.9μg/dl、14時26.0μg/dl、17時24.8μg/dl、20時23.1μg/dl、0時23.8μg/dl)さらに腹部エコー、腹部CT(図3)、副腎シンチグラムによる画像診断により、左副腎腺腫によるクッシング症候群と診断した。長期間放置されていたクッシング症候

群による高度な皮膚・血管の脆弱性に由来する出血傾向を考慮した結果、外科的治療は非常にリスクが高いと判断し、内科的治療を試みた。オペプリム (OP[®]-DDD) を1,500mg/日、投与し漸増を試みたが、食思不振、下痢などの消化器症状が強く中止。次にメチラポンを1,000mg/日、投与したが、傾眠傾向、血圧低下、低Na血症などの副腎機能低下症状を呈し、さらにCRP, RFの上昇、全身の関節痛を認め、慢性関節リウマチの顕在化のため、メチラポン750mg/日、250mg/日、投与に減量し、ハイドロコチゾン(5mg~10mg/日)を補充したが、血漿コルチゾール値は低下したものの、再度、慢性関節リウマチの顕在化のため中止。次に、トリロスタンの投与を試みたが、効果は認めら

図3 腹部CT, ↑部分が腫瘍

図4 メチラポン、トリロスタン、オペプリムによる治療経過とコルチゾール、ACTH, CRP, RFの変動パターン

れなかった(図4)。オペプリムを1,000mg/日の少量より再開したが、肺炎を併発し死亡。

考 察

本症例は、長期にわたる副腎皮質ステロイド剤内服のために、当初、医原性クッシング症候群と考えられた。副腎皮質ステロイド療法によるクッシング様病像の発生頻度は32%との報告¹⁾があるが、本症例の病歴から医原性クッシング症候群と考えるのは、当然なこ

とである。本症例の場合ステロイド剤からの離脱の際に行った rapid ACTH テストの結果、血中コルチゾール値が異常高値を示したことから、種々の下垂体-副腎機能検査、画像検査を実施し、クッシング症候群が長年にわたって見逃されていたものであることが判明した。

自己免疫機能に異常をきたした結果、内分泌腺の機能低下を生じる疾患として、Polyglandular autoimmune syndrome type II (Schmidt's syndrome) が知

られているが²⁾、本症例の場合、機能亢進を呈するクッシング症候群と慢性関節リウマチとの合併例であった。両者が偶然に合併していたことも考えられるが、慢性関節リウマチとクッシング症候群との合併例の報告も散見される。慢性関節リウマチのステロイド治療中止後、下垂体原発のクッシング病が発現し、しかも自然緩解した症例 (spontaneous remission of Cushing's syndrome) が報告されている^{3,4)}。また、慢性関節リウマチと副腎腺腫によるクッシング症候群との同時合併例についての報告は認められないが、一部のクッシング症候群の病因が免疫グロブリン異常によるレセプター病であるとの報告がある⁵⁾。この報告によれば、3例中、2例は下垂体性、1例は副腎性であった。副腎性については、患側副腎皮質に結節性の過形成とリンパ球の浸潤を認めたため、結節性過形成、またはリンパ性副腎炎と病理診断されている。この報告では、副腎皮質を刺激する異常なIgGが患者血清中に存在することを示している。しかし副腎の過形成を引き起こす物質が血中に存在すれば、両側の過形成を呈すると思われるが、何故、片側のみの過形成であったのか、その理由は明らかではない。Wulffraatら⁶⁾は、副腎皮質色素性小結節性異形成 (pigmented adrenocortical micronodular dysplasia) による、クッシング症候群では、IgGが副腎皮質を刺激することが病因であることを示唆した。Berkhoutら⁷⁾も、自律性 (autonomous) 両側 nodular adrenocortical dysplasia を呈した家族性クッシング症候群の例で、内因性のIgGが刺激物質であると報告している。本症例においては、自己免疫疾患である慢性関節リウマチが、クッシング症候群に先行して発症していることが示唆されたため、何らかの免疫機序に起因して副腎腺腫が発症したことも考えられたが、副腎皮質の病理組織診断は、実施できなかった為、副腎皮質色素性小結節性異形成の有無などは不明で、因果関係については論じられない。

治療に関しては、本症例の場合、リスクが高く、外科的治療の適応とならなかったため、コレステロールからプレグネノロンへの変換⁸⁾、11位⁹⁾及び18位¹⁰⁾の水酸化を阻害するオベプリム、11 β -hydroxylase 活性阻害剤のメチラポン、3 β -dehydrogenase 活性阻害剤のトリロスタンの3種を試みたが、オベプリムは有効維持量に達する前に、副作用が前面に出て中止せざるを得なかった。さらにトリロスタンは治療効果の徴候がみられなかった。メチラポンは投与直後より血中コル

チゾールを有意に低下させたが、これに伴ってCRP、RFが上昇傾向を示し、患者の自覚症状においても、それまで非活動性であった慢性関節リウマチが顕在化したために中止せざるを得なかった。以上、本症例は内因性の過剰副腎ホルモンが慢性関節リウマチの活動性を抑制していたことが示唆され、両者がまったく偶然に合併していたとばかりはいえない稀な1例であった。さらに、臨床的に医原性クッシング症候群と考えられても、本来のクッシング症候群が存在する可能性も有り得るので、スクリーニング検査の必要性が教示される1例であった。

文 献

- 1) 井林 博: ステロイドホルモン剤. 治療医学 28: 709-713, 1970.
- 2) Mathiassen B, Espersen GT, Jensen S: Polyglandular autoimmune syndrome type II. Ugeskr Laeger Dec 11 151: 3380-3381, 1989.
- 3) 笈田耕治, 玉井利孝, 中井継彦, 斉藤善蔵, 竹田亮裕: ステロイド中止約4カ月後、一時的に出現したCushing病の1例. 日内会誌 71: 837-843, 1979.
- 4) Kammer H, Barter M: Spontaneous remission of Cushing's disease. A case report and review of the literature. Amer J Med 67: 519-523, 1979.
- 5) Andrada JA, Murray FT, Andrada EC, Ezrin C: Cushing's syndrome and autoimmunity. Arch Pathol Lab Med 103: 244-246, 1979.
- 6) Wulffraat NM, Drexhage HA, Wiersinga WM, Van Der Gaag RD, Jeucken P, Mol JA: Immunoglobulins of patients with Cushing's syndrome due to pigmented adrenocortical micronodular dysplasia stimulate in vitro steroidogenesis. J Clin Endocrinol Metab 66: 301-307, 1988.
- 7) Van Berkhout FT, Croughs RJM, Kater L, Schuurman HJ, Van Der Gaag RD, Jolink D, Drexhage HA: Familial Cushing's syndrome due to nodular adrenocortical dysplasia. A putative receptor-antibody disease? Clinical Endocrinology 24: 299-310, 1986.
- 8) Hart MM, Straw JA: Studies on the site of action of OP¹-DDD in the dog adrenal cortex. Steroids 17: 559-574, 1971.

- 9) Touitou Y, Bogdan A, Luton JA : Changes in corticosteroid synthesis of the human adrenal cortex in vitro, induced by treatment with OP'-DDD for Cushing's syndrome : Evidence for sites of action of the dog. *J Steroid Biochem* 9 : 1217—1224, 1978.
- 10) Touitou Y, Bogdan A : Influences of OP'-DDD, OP'-DDE and solubilization procedures on the in vitro biosynthesis of 18-hydroxy-corticosterone and aldosterone by sheep adrenals. *Int J Biochem* 9 : 691—695, 1978.

Abstract

Cushing's Syndrome Found During Long-Term Glucocorticoid Treatment for Rheumatoid Arthritis in an Elderly Woman

Yasuo Nakamoto, Yoshikatsu Tabuchi, Syuichi Saeki, Hiroshi Mikami and Toshio Ogihara

A 69-year-old female patient had been treated with glucocorticoid for eight years because of rheumatoid arthritis. She showed characteristic Cushingoid features such as central obesity, moon face, and fragility of skin and vessels. She was disabled because of spinal compression fracture and muscle weakness. The blood pressure was 186/100 mmHg and the laboratory tests revealed serum K: 2.8 mEq/l, WBC: 15, 510/mm³, total cholesterol: 310 mg/dl. These suggested that she had iatrogenic Cushing's syndrome. After discontinuation of glucocorticoid, however, the serum cortisol level remained high. This fact prompted us to conduct further examinations for Cushing's syndrome. Oral dexamethasone administration did not suppress the plasma cortisol level and a left adrenal adenoma was found on

abdominal CT scan. Because of the presence of bleeding diathesis, operation for adenoma was contraindicated. Though we tried to treat her with metyrapone, trilostane or opeprim (OP'-DDD), we had to abandon specific treatment because of severe side effects such as acute adrenal dysfunction and gastrointestinal problems. Decrease in the endogenous cortisol level after metyrapone treatment caused exacerbation of symptoms of rheumatoid arthritis. This is a peculiar case in which the long-term administration of glucocorticoid for rheumatoid arthritis might have concealed Cushing's syndrome, and conversely the increased intrinsic adrenal steroid hormone might have suppressed the activity of the rheumatoid arthritis.

key words: *Cushing's syndrome, rheumatoid arthritis, elderly patients*

(*Jpn J Geriatr* 29: 54—58, 1992)

Department of Geriatric Medicine, Osaka University Medical School