クッシング症候群患者に対する Trilostane (3β -hydroxysteroid dehydrogenase 阻害剤) の投与効果

富山医科薬科大学医学部泌尿器科学教室
(主任: 片山 喬教授)

中 田 瑛 浩
石 川 成 明
小 池 宏
風 間 泰 蔵
片 山 喬

3β -HYDROXYSTEROID DEHYDROGENASE INHIBITOR (TRILOSTANE) IN CUSHING'S SYNDROME

Teruhiro Nakada, Shigeaki Ishikawa, Hiroshi Koike, Taizo Kazama
and Takashi Katayama
(Director: Prof. T. Katayama)

Department of Urology, Faculty of Medicine, Toyama Medical and Pharmaceutical
University, Toyama, Japan

Two patients with Cushing's syndrome due to adrenal adenoma or carcinoma were treated with Trilostane, a competitive inhibitor of 3β -hydroxysteroid dehydrogenase, before surgery. Trilostane therapy decreased plasma levels of aldosterone, progesterone, deoxycorticosterone, 17-OH progesterone, cortisol, Δ^4 -androstenedione and urinary excretion of 17-OHCS.

Conversely, plasma levels of dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate and urinary excretion of 17-KS were increased following this drug administration. One patient with adrenal adenoma or another patient with adrenal carcinoma showed a remarkable or slight improvement in clinical features of this syndrome. No side effects were caused by this drug treatment. Subsequently, trilostane appears to be eligible for the treatment of Cushing's syndrome before surgery.

要旨: 35歳女性の左副腎皮質腺腫, 21歳女性の右副腎皮質癌によるクッシング症候群症例にそれぞれ 3β -hydroxysteroid dehydrogenase 阻害剤である Trilostane を投与した。高血圧, 低カリウム血症は前者では顕著に, 後者では軽度に改善された。本剤投与により血漿 aldosterone, progesterone, deoxycorticosterone, 17-OH progesterone, cortisol, Δ^4 -androstenedione, 尿中17-OHCS は減少し, 血漿 dehydroepiandrosterone, dehydroepiandrosterone sulfate, 尿中17-KS は増加した。本剤投与による副作用は認められず, 臨床症状の改善を待って手術を施行し, 副腎腫瘍を無事, 剔除した。本剤はコルチゾール過分泌に起因する臨床症状をある程度改善するので, 術前投与ないしリスクが悪く早急に手術ができない患者には投与してよいと推測された。

緒 言

クッシング症候群あるいはクッシング病患者に対する薬物療法は種々試みられているが, 巨大な副腎腫瘍に起因するクッシング症候群患者の治療には内科的治療のみでは限界がある^{1)~3)}。著者らは Fig. 1 のような化学構造を有し, 3β -hydroxysteroid dehydrogenase (以下 3β -HSD と略す) $\Delta^5,4$ -isomerase exzyme system

を可逆的に阻害し, Δ^5 - 3β -ol steroid から Δ^4 -3-oxo steroid への転換を減少させるという Trilostane⁴⁾ を2例のクッシング症候群患者に術前投与したので, その概要を述べてみたい。

症 例

症例1: E.S., 35歳, 主婦。
初診: 昭和57年10月13日。

Fig. 1 Chemical structure of Trilostane (4 α -5-epoxy-17 β -hydroxy-3-oxo-5 α -androstane-2 α -car-bonitril).

主訴：満月様顔貌。筋力低下。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：幼少時（4歳頃）より胸部に脈管雑音が聴取されたというが、治療を受けたことはない。15歳、リウマチ熱に罹患。

現病歴：昭和56年1月頃、顔面が丸味を帯びてきたと友人から指摘された。この頃より四肢の浮腫を自覚するようになった。昭和57年4月、無月経、筋力低下も出現したため富山医科薬科大学内科を受診、クッシング症候群と診断され、同年10月13日、当科を紹介された。

現症：軽度の buffalo hump obesity（身長155cm、体重51.5kg、胸囲84.6cm、腹囲79cm）があるが、皮膚線条、痤瘡、多毛などは認められない。血圧160/98 mmHg。脈拍58/分、整。心尖部に収縮期雑音を聴収した。肝は季肋部に1.5横指触知し、脾・腎および腹部腫瘍は触知しなかった。

検査成績：血液一般、正常。血液化学、総蛋白5.3g/dlとやや低値であったが、他は正常範囲内。赤沈、正常。血清梅毒反応、陰性。検尿、正常。尿細菌培養、陰性。空腹時血糖、99mg/dl。50g OGTT 糖尿病型。PSP, 25%（15分）、44%（30分）、60%（60分）、72%（120分）。血漿コルチゾール、28.5~32.2 μ g/dl。血漿ACTH 20pg/ml。血漿アルドステロン値、4.3ng/dl。尿中17-OHCS 排泄量、17.5~24.8mg/日。デキサメサゾン抑制試験、陰性。心電図、上室性期外収縮。トルコ鞍単純撮影、正常。副腎皮質シンチグラフィー、左副腎部に⁷⁵Se-Scintardren の放射活性が認められ、右副腎は描出されない。副腎部、左副腎に一致して直径3.5cmの円形の腫瘍像が認められた。大動脈撮影、静脈相にて左腎上部に3.8cm×3.5cm大の円形の腫瘍陰影が描出された。

以上の成績は、尿中17-KS値がやや高値を示したことを除けば腺腫によるクッシング症候群であることを示唆していた。昭和57年11月26日、手術により10.5gの左副腎腫瘍を剔出した（Fig. 2）、病理組織学的に副腎皮質腺腫であった（Fig. 3）。

Trilostaneの投与成績：Fig. 4に示すように、Trilostane 240mg/日を9日間投与されると、収縮期血圧はわずかに減少傾向を示し、さらに360mg/日に増量されたあとは、約19%の減少を見た。血清K値も3.7 mEq/Lより4mEq/L以上に上昇した。副腎腺腫剔除後には、当然本剤の投与を中止したが、血圧は下降傾向を示し、退院時にはほぼ正常血圧を示した。血清K

Fig. 2 Macroscopic appearance of adrenocortical adenoma in Case 1. A circumscribed round tumor with a yellow cut surface in which dark red or brown foci.

Fig. 3 Microscopic appearance of adrenocortical adenoma in Case 1. The adenoma contains lipid-laden clear cells (CLE) and compact cells (COM) with eosinophilic lipid deficient granular cytoplasm (HE stain $\times$ 200).

Fig. 4 Effect of Trilostane on blood pressure and serum potassium in case 1.

値も術後は正常範囲内を保った。

Table 1に術前に投与した Trilostane のホルモンへの影響を示す。progesterone, DOC, aldosterone が減少していた。17-OH-progesterone, cortisol などとも減少した。dehydroepiandrosterone (以下 DHEA と略す), DHEA-S は増加を示した。androstenedione は減少し, estradiol はほとんど不変であった。尿中17-OHCS 値は減少傾向を示し, 尿中17-KS 値は増加した。血漿 ACTH はほとんど不変であった。

術後経過：術後の創部治癒は順調で、血圧も Fig. 4

に示すごとく漸次、正常化し、満月様顔貌も幾分正常化したため、昭和57年 7 月16日退院した。なお月経も昭和57年 7 月13日再開した。外来で follow-up 中、右尿管下端に直径約4mm の小結石が認められたが、自然排石した。現在、何ら愁訴は認められない。

症例 2：M.N., 21歳，主婦。

初診：昭和57年 4 月23日。

主訴：無月経。多毛。

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：昭和56年 7 月頃より過少月経となり、10月

Table 1. Effect of Trilostane on plasma or urinary steroids in case 1.
35-y-o F. Cushing's Syndrome due to Adrenal Adenoma

Variables	Pretreatment	After treatment with Trilostane	
		9 days(240mg/day)	23 days(360mg/day)
plasma ACTH(pg/ml)	21	20	20
plasma LH(mIU)	12	7	7
plasma FSH(mIU)	13	7	7
plasma PROGESTERONE(ng/ml)	0.4	0.3	0.2
plasma DOC(ng/ml)	0.101	0.0381	0.020
plasma ALDOSTERONE(ng/dl)	5.7	5.8	3.5
plasma 17-OH PROGESTERONE(ng/ml)	0.13	0.345	0.056
plasma CORTISOL(μg/dl)	32.2	28.1	24.0
plasma DHEA(ng/ml)	0.815	3.07	4.21
plasma DHEA-S(ng/ml)	50	652	
plasma ANDROSTENDIONE(ng/ml)	0.328	0.170	0.160
plasma TESTOSTERONE(ng/ml)	0.2	0.4	
plasma ESTRADIOL(pg/ml)	26	30	
urinary 17 OHCS(mg/day)	17.5	12.9	12.8
urinary 17 KS(mg/day)	14.7	31.4	38.9

Fig. 5 Macroscopic appearance of adrenocortical carcinoma in Case 2. An enlarged brown tumor exhibits irregularly rounded foci, soft in consistency. The cut surface of it contains areas of hemorrhage or necrosis.

Fig. 6 Microscopic appearance of adrenocortical carcinoma in Case 2. The tumor consists mainly of compact type cells with lipid-poor cytoplasm. Some of the tumor cells exhibit pleomorphism with nuclear vesicularity. Tumor cells are separated by fibrous trabeculae (HE stain $\times 100$).

には無月経となった。昭和56年11月頃より体重が増加しはじめ、多毛も著しく、数日毎に髭を剃らねばならぬほど、顔貌も男性様になった。昭和57年1月より紫紅色の皮膚線条が上腕、下肢、軀幹に生じ、明瞭な満月様顔貌となった。この頃から倦怠感を自覚するようになり、痤瘡も顔面に目立つようになったため昭和57年4月9日、本学第1内科を受診、クッシング症候群と診断され、同年5月4日、本学泌尿器科に転科した。

現症：buffalo hump obesity（身長157.6cm、体重50kg、体表面積 1.48m^2 ）（+）、背部、頸部に多毛が著しい。顔面は満月様で頬部は発赤し、髭が濃い。血圧164/114mmHg。脈拍86/分、整。右季肋部に手拳大の柔軟な腫瘤を触知する。肝、脾、腎は触知しなかった。

Fig. 7 Effect of Triostane on blood pressure and serum potassium in Case 2.

検査成績：血液一般、正常。血液化学、総蛋白 5.5g/dl とやや低値、LDH 410IU、T-chol. 286mg/dl 、Na 150mEq/L 、K 2.1mEq/L 、100g OGTT 糖尿病型。血漿コルチゾール $25.5\sim 42.4\mu\text{g/dl}$ 、血漿 ACTH 20pg/ml 、血漿アルドステロン 9.0ng/dl 、尿中17-OHCS 排泄量 $23.3\sim 25.6\text{mg/日}$ 、尿中17-KS 排泄量 $108.0\sim 115.6\text{mg/日}$ 、デキサメサゾン抑制試験、陰性、ACTHテスト 無反応、LH-RHテスト 無反応、TRHテスト 無反応、血漿テストステロン 210ng/dl 、経静脈性腎盂造影にて右腎結石が認められた。大動脈造影にて右腎は下方に圧排され、CTにて右副腎に巨大な腫瘍が認められた。

昭和57年5月23日、右副腎部を占めている520gの巨大な腫瘍を剔出した（Fig. 5）。病理組織学的には副腎皮質癌であった（Fig. 6）。

Triostaneの投与成績：Fig. 7に示すように血清K値はわずかに上昇した。血圧はあまり下降しなかったが、副腎腫瘍剔除兼右腎盂切石術後は高血圧は改善された。本剤の投与期間は短期間であったが、血漿コルチゾール値はわずかに下降した。血漿アルドステロン値も下降したが、他のホルモンはほとんど不変であった（Table 2）。

術後経過：満月様顔貌、多毛などは期日の経過とともに改善され、退院時（昭和59年7月16日）には血圧も $130\sim 134/68\sim 74\text{mmHg}$ となった。

考 按

hypercortisolismは程度の差こそあれ低カリウム血

Table 2. Effect of Trilostane on plasma or urinary steroids in case 2.
21-y-o F. Cushing's Syndrome due to Adrenal Carcinoma

Variables	Pretreatment	After treatment with Trilostane	
		7 days(240mg/day)	12 days(360mg/day)
plasma ACTH(pg/ml)	20	20	20
plasma LH(mIU)			
plasma FSH(mIU)			
plasma PROGESTERONE(ng/ml)			
plasma DOC(ng/ml)	0.104		0.050
plasma ALDOSTERONE(ng/dl)	9.0		4.6
plasma 17-OH PROGESTERONE(ng/ml)	3.2		4.6
plasma CORTISOL(μ g/dl)	25.5	26.2	20.4
plasma DHEA(ng/ml)	21.7		20.4
plasma DHEA-S(ng/ml)			
plasma ANDROSTENEDIONE(ng/ml)	5.36		4.501
plasma TESTOSTERONE(ng/ml)	164		150
plasma ESTRADIOL(pg/ml)	31		28
urinary 17 OHCS(mg/day)	23.3	22.7	20.1
urinary 17 KS(mg/day)	108.0	166.9	105.6

症, generally friable tissue, 術中ないし術後の出血傾向の助長, 感染, 創部治癒の遅延などをきたすので, このような患者の副腎手術や下垂体手術には, 術前にある程度, 副腎性コルチコイドの過分泌を抑制しておくことが望ましい. Trilostane は 3β -HSD の阻害のみならず, in vivo において 11β -hydroxylase の阻害作用のあることが一部の研究者により報告されている⁵⁾. Komanicky らはクッシング症候群患者に本剤を投与したところ, 尿中17-OHCS, 尿中 free cortisol, 血漿 cortisol は減少し, 尿中 DHEA-S, 血漿および尿中 free DHEA および尿中17-KS が増加したという⁶⁾. これは本剤のヒトにおける作用部位が 3β -HSD に限局されていることを示唆している. 一方, 小島らはヒト副腎の incubation buffer 中に Trilostane を添加し, buffer 中に産生, 放出したステロイドを測定したところ 17α -hydroxypregnenolone, 17α -hydroxyprogesterone は減少したことより, 本剤には 3β -HSD のみならず 17α -hydroxylase 系の阻害作用があると推測した⁵⁾. 事実, Komanicky ら⁶⁾の in vivo の成績を見るに, 下垂体性クッシング病患者に本剤を投与すると血漿 ACTH は増加しており, 増加した ACTH の副腎皮質ステロイドへの影響も無視できないと思われる. このほか本剤には18-OH-dehydrogenase の阻害作用がラットおよびイヌの副腎皮質球状層細胞において報告されている⁷⁾. 著者らは特発性アルドステロン症, 原発性アルドステロン症患者に本剤360mg/日を30~210日間投与したところ血漿 DHEA, 血漿 DHEA-S が著増

した⁸⁾. その際, 血漿 ACTH はわずかに増加傾向を示したが, 有意の変化ではなかった⁸⁾. すなわち, 本剤には18-OH-dehydrogenase 活性を阻害する作用があるか否かはヒトの in vivo の実験では不明であったが, 本剤の鉱質コルチコイドの産生抑制作用は強力であることが推測された. 自験例1(副腎皮質腺腫によるクッシング症候群)では DHEA, DHEA-S が著増し, 血漿 ACTH レベルは不変であった. 従ってこの疾患に対する本剤の作用は 3β -HSD の阻害が主であり, 17α -hydroxylase 系の阻害作用はほとんど問題にならないほど少ないと推測された. 副腎皮質癌では内因性 ACTH が抑制されているのが普通であり. 内因性 ACTH の影響を除外してステロイド代謝を追究する際, よいモデルとなる. 自験例2では Trilostane 投与は血漿中の ACTH, DHEA, androstenedione の値に大きな影響を与えず, 17α -hydroxylase の強力な阻害作用はほとんどないと推測された. この症例は術前診断が癌であったため, 手術開始時期を可及的に急いだ. したがって Trilostane の投与期間は比較的短く, mineralcorticoid 系のステロイドもほとんど抑制されず, わずかに血漿 aldosterone, 血漿 DOC が低値を示したにすぎなかった. 本剤のクッシング症候群に対する glucocorticoid の抑制作用についてはすでに述べたが, 血漿レニン活性の増加, 高血圧の改善, 低カリウム血症の改善なども欧米にて報告されている⁶⁾. 本邦におけるトリロスタン臨床研究会の報告では, 本剤はクッシング症候群患者の頭痛, 易疲労感, 倦怠感な

どの改善には比較的有効であったが、中心性肥満、満月様顔貌などの本症候群の特徴となる他覚的症状の改善にはほとんど無効であったという⁹⁾。自験例1においても上述のごとき自覚症状は軽減されており、同時に低カリウム血症も改善されていることから、本剤はクッシング症候群の自覚症状の改善にはある程度、有効と見做してよいようである。Komanicky ら⁹⁾は7例中2例で、中心性肥満、満月様顔貌、多毛、無月経の改善を報告しているが、1例は500mg/日を29週間、他の1例は360mg/日を16週間投与した例であり、他覚症状の改善は、本剤の通常の投与量ではあまり期待できないと推測される。ただ、副腎皮質腺腫によるクッシング症候群と下垂体性のクッシング病に対する本剤の投与成績を比較すると、血漿 cortisol および尿中17-OHCS 排泄量の低下の程度、高血圧の改善の程度は前者の方が後者の方より強力であり⁹⁾、興味深い。

本剤の副作用であるが、自験2症例に対しては何らの副現象も見出し得なかった。アルドステロン症患者に対しても同様であった⁹⁾。しかしながら Ward ら¹⁰⁾の報告しているクッシング症候群患者の1例では、本剤投与後の重篤な副腎皮質不全が生じたという。本剤は比較的安全性の高い薬剤であるが、臨床使用上、副腎皮質不全を惹起せぬよう十分留意することが必要であろう。また動物に^[14C]-Trilostane を経口投与すると、肝および腎に副腎の87%および26%もの radioactivity が検出されている¹¹⁾。これらの臓器に与える本剤の影響、および副腎皮質と副腎髄質の密接な関係が知られているが¹²⁾¹³⁾、副腎髄質に与える影響など、今後、検討する必要がある。

結 語

2例のクッシング症候群患者に3 β -hydroxysteroid dehydrogenase 阻害剤 (Trilostane) を投与した。左副腎皮質腺腫である35歳の女性患者では高血圧、低カリウム血症を主体とする臨床症状が著しく改善し、右副腎皮質癌である21歳の女性患者でも軽度ながら臨床症状は改善した。内分泌学的には mineralcorticoids, glucocorticoids の減少と, dehydroepiandrosterone dione, dehydroepiandrosterone sulfate, 尿中17-KS の増加が認められた。

リスクの悪いクッシング症候群患者では、本剤投与により臨床症状の改善をまっけて、外科的治療を行なってもよいように思われた。

文 献

- 1) Jeffcoate, W.J., Rees, L.H., Tomlin, S., Jones, A. E., Edwards, C.R.W. and Besser, G.W.: Metyrapone in long-term management of Cushing's disease. *Brit. Med. J.*, 2, 215—217, 1977.
- 2) Zachmann, M., Gitzelmann, R.P., Zagalak, M. and Prader, A.: Effect of aminoglutethimide on urinary cortisol and cortisol metabolites in adolescents with Cushing's syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, 7, 63—71, 1977.
- 3) Krieger, D.T., Amorsa, L. and Linick, F.: Cyprohepatidine-induced remission of Cushing's disease. *N. Engl. J. Med.*, 293, 893—896, 1975.
- 4) Potts, G.O., Crane, J.E., Harding, H.R. and Schane, H.P.: Trilostane, an orally active inhibitor of steroid biosynthesis. *Steroids*, 32, 257—267, 1978.
- 5) 小島元子, 笹野伸昭: 新しいステロイド合成酵素阻害剤 trilostane の in vitro における酵素阻制作用について. *日内分泌会誌*, 57, 997—1008, 1981.
- 6) Komanicky, P., Spark, R.F. and Melby, J.C.: Treatment of Cushing's syndrome with trilostane (WIN 24,540), an inhibitor of adrenal steroid biosynthesis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 47, 1042—1051, 1978.
- 7) Aguilera, G. and Catt, K.J.: Loci of action of regulators of aldosterone biosynthesis in isolated glomerulosa cells. *Endocrinol.*, 104, 1046—1051, 1979.
- 8) Nakada, T., Kazama, T., Koike, H., Yoshikawa, M., Ishikawa, S. and Katayama, T.: Primary aldosteronism by trilostane (3 β -hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor) *Urology*, in print.
- 9) 加藤堅一, 井林 博, 清水直容, 竹田亮祐, 出村博, 福地総逸, 三浦 清: 原発性および特発性アルドステロン症. クッシング症候群に対するトリロスタンの臨床治療成績. *ホルモンと臨床*, 32, 293—308, 1984.
- 10) Ward, P.D., Carter, G., Banks, R. and McGregor, G.: Trilostane as cause of Addisonian crisis. *Lancet*, 21, 1178—1180, 1981.
- 11) Baker, J.F., Benziger, D., Chalecki, B.W., Clemans, S., Fritz, A., O'Melia, P.E., Shargel, L. and Edelson, J.: Disposition of trilostane in the rat and monkey. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, 243, 4—16, 1980.
- 12) Wurtman, R.J. and Axelrod, J.: Control of enzymatic synthesis of adrenaline in the adrenal cortical steroids. *J. Biol. Chem.*, 241, 2301—2305, 1966.
- 13) 中田英浩, 嘉川宗秀, 片山 喬, 齊藤春雄, 太田幸吉, 千見寺勝, 松下徳良: 高圧酵素のラット副腎皮質機能, 髄質機能亢進作用. *日泌尿会誌*, 75, 490—495, 1984.

(1084年6月7日受付)