両側副腎腺腫によるクッシング症候群の1例

秋田大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 土田正義教授)

佐藤 敬悦 宮形 滋 西沢 理

原田 忠 土田 正義

A CASE REPORT OF CUSHING SYNDROME DUE TO BILATERAL ADRENAL ADENOMAS

Keietsu Satoh, Shigeru Miyagata, Tadashi Harata, Osamu Nishizawa
and Seigi TsuchidaDepartment of Urology, Akita University School of Medicine
(Director: Prof. Seigi Tsuchida)

Cushing's syndrome caused by bilateral adrenal adenomas is very rare in Japan.

We have reported the 7th case of Cushing's syndrome due to bilateral adrenal adenomas. The patient was a 37-year-old woman. Her complaint was extreme obesity. Among the physical findings were central obesity, moon face and facial edema. Stria cutis, hypertrichosis, muscle atrophy and dysmenorrhea were not observed. Endocrinological examinations revealed low serum ACTH (below 10 pg/ml) and high serum cortisol (19.6 ng/ml). Adrenogenital hormone was within a normal range. Therefore, hyperfunction in the adrenal glands was supposed. Taking into consideration the findings of the abdominal CT scanning, ¹³¹I adrenal scintigraphy, venography and high cortisol level in adrenal veins, we diagnosed her Cushing's syndrome as that due to the functioning bilateral adrenal adenomas.

Right subtotal and left total adrenalectomy were carried out. The tumors were microscopically confirmed as adenomas. After operation, her obesity improved in a few months and an administration of corticosteroid hormone was stopped 6 months later.

In the 7 cases of Cushing's syndrome caused by bilateral adrenal adenomas reported in Japan so far, the symptoms, diagnostic methods and therapies were almost the same as that of a single adenoma.

Differential diagnosis between bilateral adenomas and adrenal nodular hyperplasia is difficult. The latter is defined as the entity that a part of diffuse hyperplasia has become to have an autonomic function with persistent stimulus caused by the pituitary adenoma. Generally, in venography, an adenoma shows tumor stain, while a nodular hyperplasia shows extension of its surrounding vessels. But morphological examinations are difficult when the tumor is smaller than 2 cm in diameter. Therefore, we think that a final diagnosis should be reached from many aspects.

要旨: クッシング症候群のうち、副腎腺腫は全体の約60%を占める。そのほとんどは片側性で、両側性副腎腺腫性クッシング症候群はまれであり、文献上本邦では6例のみが報告されているに過ぎない。今回私たちは、7例目と思われる症例を経験したので報告した。

患者は37歳女性で肥満が主訴であった。内分泌検査では、副腎に自律能を持つ病態が示唆された。腹部CT、副腎シンチグラフィ、副腎静脈造影、副腎静脈サンプリングから両側副腎腺腫と診断した。腹部正中切開で副腎に到達、両側腺腫を摘除し、組織所見にて確定診断した。本例を加えたこれまでの7例の報告では、全例女性であり、症状、診断、治療は、片側腺腫の場合と変わらなかった。

両側副腎に自律能を持つクッシング症候群では、腺腫と副腎節性過形成を鑑別する必要がある。後者は、下垂体腺腫による瀰漫性副腎過形成の一部が自律能を持つようになった病態である。内分泌学検査では、腺腫とほぼ同じ態度を示すので鑑別は容易でない。画像診断では、副腎静脈造影で、腺腫は hyper-vascular region を、過形成は hypovascular region を示すことが多い。しかし、病変が2cm以下と小さい場合、鑑別は困難で、総合判断が必要である。結節性過形成では潜在する下垂体腺腫を検索しなければ

ばならない。クッシング症候群の診断には、これらのまれな疾患がある事を常に念頭におく必要があると思われる。

はじめに

クッシング症候群のうち、両側副腎に病変を有する例のほとんどは、自律能のない瀰漫性過形成（クッシング病）であり、両側副腎腺腫または両側結節性過形成などの自律能を持つ病態はまれである。今回私たちは、本邦では7例目と思われる両側副腎腺腫によるクッシング症候群の1例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：37歳、女性
主訴：肥満
既往歴：昭和51年心不全疑いと高血圧症を指摘され、現在まで薬物療法を受けている。
現病歴：昭和61年7月28日肥満と腹部膨満を主訴に当院内科を受診した。肥満と顔面浮腫が認められ、血中コルチゾル19.6μg/dl、血中ACTH 10pg/ml 以下のためクッシング症候群の疑いにて精査目的で8月29日内科に入院した。

表1 入院時血液一般検査成績
(昭和61年8月29日)

RBC	425万/ml	BUN	9mg/dl
HGB	12.1g/dl	Cr	0.5mg/dl
Ht	38%	Tch	141mg/dl
Plt	21.4万/ml	TG	66mg/dl
WBC	5000/ml	PL	151mg/dl
EOSINO	0%	Ca	7.8mg/dl
GOT	11U/L	P	2.4mg/dl
GPT	16U/L	Na	142meq/l
ALP	91U/L	K	3.5meq/l
LDH	169u/l	Cl	109meq/l
GTP	14U/L	CRP	(-)
TP	6.0g/dl	ESR	9/21
Alb	4.1g/dl	PT	9.7秒
		TT	100%

内分泌学的検査

血中 ACTH	10pg/ml 以下
血中コルチゾル	19.6ng/ml
尿中 17-OHCS	12.4mg/day
尿中 17-KS	3.8mg/day
DOC	0.1ng/ml
C-PTH	0.2以下
カルシトニン	77pg/ml

各種負荷試験

デキサメサゾン抑制試験	2.8mg	抑制されず
メトピロン テスト		反応なし
rapid ACTH 負荷試験		正常反応

図1 各種内分泌試験。副腎原発の機能亢進が認められ、副腎性クッシング症候群が認められる。

図2 腹部 CT 所見。矢印は、腫大した左右副腎を示す。

図3 副腎静脈造影所見。矢印は tumor stain を示す。

入院時現症：身長162cm，体重54kg，血圧130/90 mmHg。満月様顔貌，中心性肥満があった。多毛，皮膚線条，四肢筋萎縮などは認められず，月経は順調であった。

入院時一般検査成績(表1)：一般血液検査では，好酸球数が0%以外異常は認めない。内分泌学検査では，血中 ACTH は10pg/ml 以下と低値，血中コルチゾルは19.6ng/ml，尿中17OHCs は12.4mg/day，17KS は3.8mg/day と高値を示した。

内分泌学的検査成績(図1)：デキサメサゾン抑制テストは2mg および8mg で抑制されず，メトピロン試験では反応がなかった。rapid ACTH 負荷試験には正常反応を示した。コルチゾルは常に高値で日内変動は消失していた。内分泌検査では腺腫と結節性過形成との鑑別は不可能だった。

画像診断：CT で両側副腎の腫大が認められた(図2)。¹³¹I-アドステロール副腎シンチグラフィでは両側に取り込みがみられた。また副腎静脈造影で，両側に明らかな tumor stain を認めるが，血管壁不整，中断などの悪性所見はなかった(図3)。静脈サンプリングでは両側副腎静脈のコルチゾルが高値(右250 μ g/dl 以上，左88 μ g/dl)であった(図4)。以上より，両側副腎腺腫によるクッシング症候群と診断し，10月28日当科で腹部正中切開にて手術を行った。

手術所見：左右の腫瘍はそれぞれの副腎全体を占め，周囲と癒着なく被膜に包まれ容易に剝離できた。両側の正常副腎組織は著明に萎縮していた。左は全摘したが，右は，残存副腎を温存した。

図4 副腎静脈サンプリング(コルチゾル，PRA，Aldosterone)。両側副腎静脈中の高コルチゾル値を認める。

摘出標本所見：右が16×22×7mm 5g，左が25×25×8mm 7g 黒褐色，表面平滑，弾性軟で(図5)，剖面では小嚢胞と凝血塊を有していた(図6)。

病理所見(図7)：capillary vessel を介した大型の clear cell と充実性の好酸性細胞が混在しており，adenoma¹⁾と診断した。右副腎組織は萎縮しているが腺腫，癌腫はなかった。

術後経過：コルチゾン補充療法として術中よりプレ

図5 摘出標本外観

右 16×22×7mm 5g, 左 25×25×8mm 7g
 黒褐色, 弾性軟, 表面平滑

図6 摘出標本剖面, 小嚢胞, 瘀血塊を認める。

図7 摘出標本顕微鏡所見, H-E 染色20×20倍
 大型の clear cell と充実性の好酸性細胞が混在し,
 腺腫の所見である。

ドニゾロンを静脈内投与し, その後, 症状と血中コルチゾル値を指標として投与量を調整し, 第45病日にコルチゾン75mg/day 内服で退院した。6ヵ月後には内服を中止, 症状は消失した。

考 察

クッシング症候群の原因としては, 瀰漫性副腎過形成(クッシング病)と片側腺腫がほとんどを占める。日本の統計では, その比は約2対1である。本例のような両側副腎腺腫は極めてまれであり²⁾³⁾, 文献を調べた限りでは本邦では6例報告されているにすぎない^{4)~9)}。表2にその概略を示した。これらの臨床症状, 内分泌学的検査, 発生年齢, 各腺腫重量は片側腺腫の場合と同じであるが, 全例が女性で, また既往歴に内

表 2 本邦における両側副腎腺によるクッシング症候群例

症例	性別	年齢	主 訴	既往歴	腺腫の大きさ, 数	治 療
1 (1976)	女	41	肥満 動悸	高血圧	右 4 個 (2.0, 1.5, 1.0, 0.6g) 左 4 個 (3.0, 1.5, 1.0, 0.5g)	両副腎全摘
2 (1981)	女	43	高血圧 糖尿病 精査	早産 1 回 流産 2 回	右 6 g (26×21×20mm) 左 6 g (26×21×20mm)	両副腎全摘
3 (1983)	女	47	倦怠感	42歳甲状腺癌全摘 41歳乳癌手術	右 1 個 13.5g 左 3 個 (1, 1, 1g)	両側副腎全摘
4 (1982)	女	38	心窩部痛 後頭部痛	33歳子宮筋腫 (子宮卵管全摘)	右 9 g (25×21mm) 左 2 g (18×14mm)	右副腎全摘 左部分切除
5 (1985)	女	50	多汗 顔面紅潮	特になし	右 5.8g (22×23×14mm) 左 0.7g (9×8×6mm)	右副腎全摘 左部分切除
6 (1986)	女	50	中心性肥満 満月様顔貌	特になし		右副腎全摘 左副腎保存
7 (本症例)	女	30	腹部膨満感 肥満	高血圧	右 5 g (16×22×7mm) 左 7 g (25×25×8mm)	右垂全摘 左全摘

表 3 両側副腎病変によるクッシング症候群の鑑別点

	慢性過形成	腺 腫	結節性過形成
自律能 頻度 (全クッシング)	(-) 60~70%	(+) 1~2%	(+) 5~10%
男女比	1 : 3~4	?	1 : 3
発生年齢	10~40歳	?	20~40歳
日内変動	(-)(+) 25%	(-)	(-)
デキサメサゾン 抑制試験 8 mg	抑制される	抑制されない	される~されない (67%)
メトピロン 反応	反応あり	なし	なし~あり (55%)
ACTH 値	上昇	低下	低下~上昇 (50%) (10%)
ACTH 負荷反応	過剰反応	なし~あり (50%)	なし~あり (70%)
正常腎組織 治療	過形成 下垂体腺腫切除 放射線 薬物	萎縮 腺腫切除	過形成 副腎全摘または 垂全摘 さらに 下垂体腺腫の治療

分泌的異常が多い点が異なっている。局在診断は、CT、副腎シンチグラフィ、副腎静脈造影の組合せで可能であった。治療は全例で副腎全摘または垂全摘を行い、補充療法を数月から1年程度行い順調に経過している¹⁹⁾¹¹⁾。

両側副腎腫瘍と鑑別すべき疾患として、1956年 Mel-

linger が報告した両側副腎結節性過形成がある。これは、長期の ACTH 過剰の結果、慢性過形成の一部が自律能を持つに至った ACTH 非依存性過形成と考えられている。内分泌学的には、慢性過形成と腺腫の中間に位置し、腺腫への移行も論じられているがまだ確証はない。慢性過形成の10から20%の頻度と言

われ、現在まで欧米で約60例、日本で約20例報告されている^{12)~16)}。これらの鑑別点を表3に示した。結節性過形成は、組織学的には被膜を有さず正常副腎組織が過形成を示すことで腺腫と区別されるが、内分泌学的検査では、血中ACTHが低値で、Dexamethazon 8mgで抑制されず、メトピロンにも反応がない例があり、腺腫との鑑別が困難なことがある。井林らは、血清DHEA-Sが過形成では増加し、腺腫では著明に低下したと報告しており、試みるべき検査である¹⁷⁾。一方、画像診断上、副腎静脈造影で、腺腫はtumor stainを示すのに対し、結節性過形成は周囲血管の伸展像を示すので、鑑別可能なことが多い。しかし、病変が直径2cm以下と小さい場合、鑑別は困難である。結局、各検査を総合的に判断する必要がある。鑑別が重要な理由は、結節性過形成では副腎摘除後にもともと存在していた下垂体腺腫が増大する事があるためで、下垂体腺腫の検索を考慮する必要がある。

クッシング症候群の診断を下す場合、副腎原発か副腎外によるものかの鑑別は内分泌検査で比較的容易である。副腎性クッシング症候群の原因は、本邦では、ほとんどが片側腺腫である。その中には、本例のような両側腺腫の可能性が少ないとはいえ、一応念頭におく必要がある。また、結節性過形成と鑑別する意味からも、副腎静脈造影、副腎静脈サンプリングは不可欠な検査と思われる。

おわりに

本邦では7例目と思われる両側副腎腺腫によるクッシング症候群の1例を文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は、第197回日本泌尿器学会東北地方会で発表した。

文 献

- 1) 熊谷悦明, 笹野伸昭: 副腎皮質の形態と機能. 南光堂, 1975.
- 2) 渡辺 決: 本邦泌尿器科における副腎疾患症例602例の検討. 臨泌, 26, 113—121, 1972.
- 3) 鎮目和夫: 最近における内分泌学の展開. 日内分泌誌, 52, 1141, 1976.
- 4) 加藤建一, 舟橋啓臣, 松崎正明, 永井敏也, 柴田明彦, 水野 茂, 額田 協, 渡辺晃祥, 藤田治樹, 山田 透, 余 語弘, 富田明夫, 原 巖: 両側多発性副腎腺腫に起因するクッシング症候群の1例. ホと臨床, 24, 145—149, 1976.
- 5) 水毛利直則, 保坂俊一, 中林 馨, 松原藤継, 積 良愚, 伊藤元也, 斉藤善蔵, 竹田亮裕: 両側副腎腺腫によるクッシング症候群の1例. 日内分泌誌, 57, 1357, 1981.
- 6) 石原 隆, 森 徹, 高山英世, 石川稔晃: 両側副腎皮質機能性腺腫によるクッシング症候群の1例. ホと臨床, 30, 196—198, 1982.
- 7) 中田邦也, 早川みち子, 横野浩一, 内演正文, 老耷宗明, 馬場茂明, 裏川公章, 斉藤洋一, 古本 勝, 岡田 聰: 両側副腎腺腫を認めたクッシング症候群の1例. 日内会誌, 75, 528—532, 1986.
- 8) 岡本新吾, 大隅教之, 藤本正男: 両側副腎腺腫によるクッシング症候群の1例. ホと臨床, 33, 691—698, 1985.
- 9) 友利直樹, 須田俊宏, 大庭義人, 韓斗吉吉, 中神百合子, 住友 高, 矢島史子, 中山つや子, 対馬敏夫, 出村 博, 鎮目和夫, 伊藤悠基夫, 藤本吉秀, 相羽元彦: 両側副腎腺腫を伴ったクッシング症候群の1例. 日内分泌会誌, 62, 1057, 1986.
- 10) 三浦正毅, 松角康彦, 児玉万典, 平松良二: クッシング病の診断および治療. 脳神経外科, 12, 689—698, 1984.
- 11) 加藤堅一, 井林 博: クッシング症候群. 総合臨床, 34, 1077—1081, 1985.
- 12) Mellinger, R.C.: Study of the adrenal hyperfunction in 2 patients with atypical cushings syndrome. J. Clin. Endocrinol. Metab., 16, 351—366, 1956.
- 13) 松倉 茂: クッシング症候群の特殊型(結節性過形成, 多発性腺腫など). 内科 Mook, 25, 185—196, 1984.
- 14) 清水直容: クッシング症候群. 臨床看護, 10, 1093—1098, 1984.
- 15) 石原 隆, 内平文章, 辰巳 学, 森 徹, 五十嵐哲也, 高山英世: 巨大な両側性副腎皮質多発結節性過形成によるクッシング症候群の1例. 日内分泌会誌, 53, 1082—1093, 1977.
- 16) 土山秀夫: 副腎皮質腺腫および過形成の病理. 西日泌尿, 32, 8—15, 1960.
- 17) Yamaji, T.: Plasma dehydroepiandrosteron sulfate in normal and pathological condition. J. Clin. Endocrinol., 29, 273, 1969.

(1988年3月1日受理)