トピックス

I. 下垂体前葉

2. Cushing症候群

蔭山 和則 二川原 健 大門 眞

要 旨

Cushing病の確定診断ガイドラインは特異度が高いものであるが、一部の異所性ACTH症候群とのデータ上のオーバーラップは避けられず、ACTH依存性Cushing症候群の診断には注意が必要である。Cushing症候群の治療としては、それぞれの病状を考慮して手術療法、放射線療法および薬物療法を選択する。これらの治療にはそれぞれ限界もあるが、併用も考慮し、高コルチゾール血症を是正して、予後やQOLの改善に努める。

〔日内会誌 103：832～840, 2014〕

Key words 下垂体腫瘍, 異所性ACTH症候群, ACTH, コルチゾール

はじめに

Cushing症候群とは、慢性的なグルココルチコイド過剰状態（高コルチゾール血症）によって特異な身体的徴候を呈する病態の総称である。高コルチゾール血症の成因にACTH(adrenocorticotrophic hormone)が関与するかどうかによって病態は大きく二つに分けられる。ACTH依存性Cushing症候群は、続発性副腎皮質機能亢進症であり、下垂体病変のCushing病と異所性ACTH症候群が含まれる。稀に異所性CRH(corticotropin-releasing hormone)産生腫瘍も存在する。一方、ACTH非依存性Cushing症候群は、原発性副腎皮質機能亢進症であり、副腎性Cushing症候群と同義である。腺腫や過形成など種々

の副腎皮質疾患が含まれる。副腎癌も時にコルチゾール過剰産生能を有する。Cushing症候群の内訳は、Cushing病が40%、異所性ACTH症候群が10%、副腎性Cushing症候群が50%程度であるとされる¹⁾。副腎性Cushing症候群は副腎皮質腺腫とACTH非依存性大結節性副腎過形成(ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia: AIMAH)が多数を占め、それ以外は稀である。満月様顔貌、中心性肥満又は水牛様脂肪沈着、皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条、皮膚のひ薄化および皮下溢血、近位筋萎縮による筋力低下などの特異的症候や高血圧、月経異常、座瘡(にきび)、多毛、浮腫、耐糖能異常、骨粗鬆症、色素沈着、精神異常などの非特異的症候が惹起される(表1)。

弘前大学大学院医学研究科内分泌代謝内科学講座

Endocrine Diseases: Progress in Diagnosis and Treatments. Topics: 1. Anterior Lobes of the Pituitary; 2. Cushing syndrome. Kazunori Kageyama, Takeshi Nigawara and Makoto Daimon: Department of Endocrinology and Metabolism, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Japan.

表 1. Cushing病の診断の手引き

<p>1. 主症候</p> <p>(1) 特異的症候 満月様顔貌 中心性肥満または水牛様脂肪沈着 皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条（幅 1 cm以上） 皮膚のひ薄化および皮下溢血 近位筋萎縮による筋力低下 小児における肥満をともなった成長遅延</p> <p>(2) 非特異的症候 高血圧、月経異常、座瘡（にきび）、多毛、浮腫、耐糖能異常、骨粗鬆症、色素沈着、精神異常 上記の（1）特異的症候および（2）非特異的症候の中から、それぞれ一つ以上を認める。</p> <p>2. 検査所見</p> <p>(1) 血中ACTHとコルチゾール（同時測定）が高値～正常を示す（注 1）。</p> <p>(2) 尿中遊離コルチゾールが高値～正常を示す（注 2）。上記のうち（1）は必須である。 上記の 1, 2 を満たす場合、ACTHの自律性分泌を証明する目的で、3 のスクリーニング検査を行う。</p> <p>3. スクリーニング検査</p> <p>(1) 一晚少量デキサメサゾン抑制試験：前日深夜に少量（0.5 mg）のデキサメサゾンの内服した翌朝（8-10 時）の血中コルチゾール値が 5 µg/dl以上を示す（注 3）。</p> <p>(2) 血中コルチゾール日内変動：複数日において深夜睡眠時の血中コルチゾール値が 5 µg/dl以上を示す（注 4）。</p>	<p>(3) DDAVP試験：DDAVP（4 µg）静注後の血中 ACTH値が前値の 1.5 倍以上を示す（注 5）。</p> <p>(4) 複数日において深夜唾液中コルチゾール値が、その施設における平均値の 1.5 倍以上を示す（注 6）。（1）は必須で、さらに（2）-（4）のいずれかを満たす場合、ACTH依存性Cushing症候群を考え、異所性 ACTH症候群との鑑別を目的に確定診断検査を行う。</p> <p>4. 確定診断検査</p> <p>(1) CRH試験：ヒト（CRH 100 µg）静注後の血中 ACTH頂値が前値の 1.5 倍以上に増加する。</p> <p>(2) 一晚大量デキサメサゾン抑制試験：前日深夜に大量（8 mg）のデキサメサゾンの内服した翌朝（8-10 時）の血中コルチゾール値が前値の半分以上に抑制される（注 7）。</p> <p>(3) 画像検査：MRI検査により下垂体腫瘍の存在を証明する（注 8）。</p> <p>(4) 選択的静脈洞血サンプリング（海綿静脈洞または下錐体静脈洞）：本検査において血中ACTH値の中核・末梢比（C/P比）が 2 以上（CRH刺激後は 3 以上）ならCushing病、2 未満（CRH刺激後は 3 未満）なら異所性ACTH症候群の可能性が高い。</p> <p>【診断基準】 確実例：1, 2, 3 および 4 の（1）（2）（3）（4）を満たす ほぼ確実例：1, 2, 3 および 4 の（1）（2）（3）を満たす 疑い例：1, 2, 3 を満たす</p>
--	---

注 1. 採血は早朝（8～10 時）に、約 30 分間の安静の後に行う。ACTHが抑制されていないことが、副腎性Cushing症候群との鑑別において重要である。血中コルチゾール測定値に関しては、RIAによる測定値に基づいている。

注 2. 原則として 24 時間蓄尿した尿検体で測定する。ただし随時尿で行う場合は、早朝尿ないし朝のスポット尿で測定し、クレアチニン補正を行う。

注 3. 一晚少量デキサメサゾン抑制試験では従来 1～2 mgのデキサメサゾンが用いられていたが、一部のCushing病患者においてコルチゾールの抑制を認めることから、スクリーニング検査としての感度を上げる目的で、0.5 mgの少量が採用されている。

注 4. 複数日に測定して高値を確認することが必要。

注 5. DDAVP（デスマプレシン）は、検査薬としては保険適応がなされていない。

注 6. 複数日に測定して高値を確認することが必要。

注 7. 標準デキサメサゾン抑制試験（8 mg/日 分 4、経口 2 日間）では、2 日目の尿中遊離コルチゾールが前値の半分以上に抑制される。

注 8. 下垂体MRI検査での下垂体腫瘍陽性率は 1.5 テスラのMRIでは 60-80%程度である。1.5 テスラのMRIで病変が発見できない、または不明確な場合は、3 テスラのMRIで診断することを推奨する。ただしその場合、小さな偶発腫（非責任病巣）が描出される可能性を念頭に置く必要がある。

（厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班（研究代表者 千原和夫）平成 21 年度改訂）

トピックス

1. Cushing症候群の診断

1) 臨床症状と一般検査所見

高コルチゾール血症は多数の症候をもたらすが、これらはCushing症候群に特異的な症候 (Cushingoid features) と非特異的な症候に分けられる (表1)。実際の症例は症状の出揃った例から、ごく軽微な特異的な症候が少数認められる例まで多彩である。ACTHまたはコルチゾールの自律分泌を認めながら特異的な症候が見られない軽度の状態のことを、サブクリニカル (プレクリニカルとも呼ぶ) Cushing症候群と呼ぶ。Cushing病で下垂体腫瘍が大きい場合には、他の下垂体腺腫の場合と同様に周囲の圧迫症状をきたし得る。視交差を圧迫すると両耳側半盲を典型とする視野障害も出現しうる。また、正常下垂体前葉や下垂体茎が圧迫されて汎下垂体機能低下症が生じることもある¹⁾。

一般検査では、末梢血での白血球増加 (好中球増加とリンパ球・好酸球減少)、低K (カリウム) 血症 (30% 前後に存在)、耐糖能異常、脂質異常症 (IIaもしくはIIb型が多い) がみられる¹⁾。骨粗鬆症もCushing症候群の発見契機となることがあるので注意が必要である。多発骨折が契機とされることもある。

2) 日常診療のチェックポイント

一般の日常診療では高血圧や耐糖能異常などの非特異的な症候を呈する症例に多数遭遇する。この中から積極的に特異的な症候を見出して、Cushing症候群の疑い例を拾い上げることが診断上重要なポイントで、スナップ診断としても有用である。簡便で比較的感度がよいと思われるチェック方法は、前腕屈側の皮膚をつまんでひ薄化の有無を見ることと、ウエスト周囲と上腕・大腿の太さを比較して中心性肥満の有無を見ることである¹⁾。

血中コルチゾール基礎値は、基準域ないし高

図1. Cushing症候群診断のアルゴリズム

(参考文献6からの改変引用)

値をとる。基準域内もあり得る理由は、基礎値自体の変動幅が大きいことと、朝の基礎値が基準域内でも日内リズム消失により夜間の分泌が低下しない場合があることである。24時間蓄尿による尿中遊離コルチゾールは一般に高値を示す。病態鑑別の出発点は、血中ACTH基礎値であり、抑制されていない(又は基準域から高値)ならばACTH依存性Cushing症候群を、抑制(又は低値)ならばACTH非依存性を疑う (図1)。

3) ACTH依存性Cushing症候群が疑われる場合

Cushing病診断や異所性ACTH症候群からの鑑別診断は未だこの分野における重要課題である。Cushing症候群が疑われて、正常内～高値の血中または尿中フリーコルチゾール値を認めた場合、血中ACTHが測定される。前述のように血中ACTH値が抑制されていなければ、ACTH依存性Cushing症候群として、スクリーニング検査、確定診断検査へと進められる (図1)。

(1) スクリーニング検査

Cushing病の診断ガイドラインにあるスクリー

図 2. 深夜血中及び唾液中コルチゾール値の再現性についての検討
(参考文献 5 からの改変引用)

ニング検査²⁾は、ACTH依存性のコルチゾール自律性過剰分泌を証明し、偽性Cushing症候群を除外することを目的とする。少量一晩デキサメサゾン抑制試験(DST)、深夜睡眠中血中コルチゾール値、DDAVP (1-deamino-8-D-arginine vasopressin) 試験、深夜唾液中コルチゾール値が含まれる³⁾。深夜睡眠中血中コルチゾール値は採血条件により変動しやすいため、ストレスのより少ない唾液中コルチゾール測定が有用と考えられている。

少量DSTは、Cushing病のスクリーニングには、不可欠とされる。診断基準では、前日深夜に少量 (0.5 mg) のデキサメサゾンの内服した翌朝 (8～10 時) の血中コルチゾール値が $5 \mu\text{g/dl}$ 以上を示す (サブクリニカルでは、 $3 \mu\text{g/dl}$) とされる⁴⁾。感度は良いが、異所性ACTH症候群との鑑別はできない。コルチゾール測定値標準化後、DSTによるサブクリニカルCushing病診断の感度・特異度はやや低下したが、Cushing病では変わりがなかった。ACTH依存性Cushing症候群のスクリーニング検査としては、データ上、DSTでは、0.5 mgが1 mgよりも優れていると考えられるが⁴⁾、副腎のスクリーニングとしては1 mg DSTが頻用されていることから、今後、1 mg

DSTによる判定も基準に加えられる予定となっている。

夜間の血中コルチゾールのための採血は、ストレスの影響を受けるかもしれないが、感受性が高い検査とされる。診断基準では、複数日において深夜睡眠時の血中コルチゾール値が $5 \mu\text{g/dl}$ 以上を示すとされる²⁾。入院後3日以内と1週間後に行われた採血及び唾液の採取では、後者の方が有意に低くなり、複数回の検査が望ましい所以である (図2)。

DDAVP試験は、正常人や偽性CushingからACTH依存性Cushing症候群の診断、鑑別に有用とされる。実際、Cushing病では感度86%で、特にマイクロアデノーマでは90%であった⁴⁾。

唾液中にはフリーコルチゾールのみが存在し、血中で測定するよりも副腎機能の臨床評価として適している。基礎値や標準値が施設間で乖離があったために、それぞれの機関での平均値からの比を基準として評価した。深夜唾液中コルチゾール値が、その施設における平均値の1.5倍以上を示すと、正常コントロールと比べて、優れた感度と特異度を示した⁵⁾。

0.5 mg DSTに対するコルチゾール抑制不十分に加えて、深夜血中および唾液中コルチゾール

トピックス

値の低下不十分に代表される日内リズムの異常，DDAVPに対するACTHの奇異性上昇のいずれかを満たす場合は，偽性Cushing症候群を除外可能と判定し，次の確定診断検査へと進む。

(2) 確定診断検査

ACTHの過剰分泌病変が下垂体にあるかを判定する検査を指す。CRH試験，大量一晚DSTおよび頭部MRIの三者からなる。

CRH試験はCushing病の診断に有用である。静注後の血中ACTH値が前値の1.5倍以上に増加することで判定すると，我々のデータでは，マイクロアデノーマでは100%，マクロアデノーマでは73%で反応した⁴⁾。

大量DSTでは，前日深夜に大量（8 mg）のデキサメサゾンの内服した翌朝（8～10時）の血中コルチゾール値が前値の半分以上に抑制されることを定義とする。我々のデータでは，マイクロアデノーマでは89%で抑制されたが，マクロアデノーマでは45%でのみ抑制された⁴⁾。

CRHに対するACTHの増加，8 mg DSTに対する血中コルチゾールの抑制に加えて，MRIで下垂体腫瘍の描出があれば，ほぼ90%以上の確率でCushing病と診断できる⁶⁾。例外として，Cushing病の中でも異型性の強いマクロアデノーマや下垂体癌の場合は，CRH試験および8 mg DSTへの反応性を欠如することがある。また下垂体ACTH産生腺腫には微小なものや，不定形で正常下垂体の中に複雑に入り込んでいるものが多く，従来の1.5-Tesla MRIで明瞭に腫瘍が描出される例は60%から80%に留まるといわれる。一方，近年MRIの高性能化（3-Tesla MRIの登場）に伴って下垂体偶発腫が発見される機会が増加し，高コルチゾール血症とは無関係の下垂体腫瘍が描出される場合もある。

これらを勘案して，確定診断検査三種のいずれかを満たさない場合，および満たしていても追証を得たい場合は，海綿静脈洞または下垂体静脈洞からの選択的静脈血サンプリングを行う。

下垂体近傍と末梢静脈から同時に採血を行い，ACTH濃度の中枢/末梢比（C/P比）が2以上あればCushing病と診断される。CRH負荷を併用すればC/P比3以上が陽性とされる。

以上からCushing病が除外され，異所性ACTH産生腫瘍が疑われる場合は，可能性のある部位を標的としてCT（computed tomography）やMRI（magnetic resonance imaging）を撮像する。腫瘍が経静脈的に到達可能な部位にあれば，選択的静脈血サンプリングが質的診断に有効なことがある。海外ではソマトスタチン受容体を標的とした¹¹¹In-octreotideシンチグラフィーが神経内分泌腫瘍の質的診断に有用とされるが，本邦では未承認である。

Cushing病の確定診断ガイドラインは特異度が高いものであるが，一部の異所性ACTH症候群とのデータ上のオーバーラップは依然避けられず，Cushing病診断には注意が必要と思われる。

4) ACTH非依存性Cushing症候群が疑われる場合

血中ACTHはCRH試験に無反応で，コルチゾールによる強力な抑制が示唆される。DSTでACTHを更に低下させても血中コルチゾールは抑制されず，自律性分泌が証明される。副腎皮質病変の描出にはCTが優れる。形態は片側性の腺腫，癌，あるいは両側性過形成など様々である。コルチゾール産生腺腫では前述のとおり病変部以外の皮質および対側副腎の萎縮が特徴的である。MRIはCTより解像度において劣るが，質的診断に有用な場合がある。副腎皮質腺腫はT1強調画像で肝より低信号のことが多いのに対し，副腎癌では高信号のことが多い。高信号を呈する副腎腫瘍の鑑別診断には褐色細胞腫，および他臓器からの転移癌が含まれる。

サブクリニカルCushing症候群とは，コルチゾールを自律的に分泌する副腎皮質腫瘍であるが，程度が軽く，Cushing症候群に特異的な症候を呈するまでに至らないものをいう（表2：報告

表 2. 副腎性ブレ（サブ）クリニカルCushing症候群の診断基準

<p>1. 副腎腫瘍の存在（副腎偶発腫）</p> <p>2. 臨床症状：Cushing症候群の特徴的な身体徴候の欠如（注 1）</p> <p>3. 検査所見</p> <p>(1) 血中コルチゾールの基礎値（早朝時）が正常範囲内（注 2）</p> <p>(2) コルチゾール分泌の自律性（注 3）</p> <p>(3) ACTH分泌の抑制（注 4）</p> <p>(4) 副腎シンチグラフィでの患側の取り込みと健側の抑制</p> <p>(5) 日内リズムの消失</p> <p>(6) 血中DHEA-Sの低値（注 5）</p> <p>(7) 副腎腫瘍摘出後、一過性の副腎不全症状があった場合、あるいは付着皮質組織の萎縮を認めた場合</p>	
<p>検査所見の判定：</p> <p>(1), (2) は必須。さらに (3) ～ (6) のうち 1 つ以上の所見、あるいは (7) があるとき陽性と判定する。1, 2 および 3 の検査所見の陽性をもって本症と診断する。</p>	
<p>注 1. 高血圧、全身性肥満、耐糖能障害はCushing症候群の特徴的な所見とはみなさない。</p> <p>注 2. 2 回以上の測定が望ましく、常に高値の例は本症と見なさない。</p> <p>注 3. Overnightデキサメサゾン抑制試験の場合：スクリーニングに 1 mgの抑制試験を行い、血中コルチゾール値 3 µg/dl以上の場合本疾患の可能性が考えられる。ついで、8 mgの抑制試験を行い、その時の血中コルチゾール値が 1 µg/dl以上の場合本疾患を考える。</p> <p>注 4. ACTH基礎値が正常以下（10 pg/ml）あるいはACTH分泌刺激試験の低反応。</p> <p>注 5. 年齢および性別を考慮した基準値以下の場合、低値と判断する。</p> <p>（厚生労働省特定疾患 副腎ホルモン産生異常症調査研究班（研究代表者 名和田 新）平成 7 年度報告書）</p>	

書の名称は、「副腎性プレクリニカルCushing症候群」となっている）。副腎偶発腫の中にしばしば見出される。組織学的には副腎皮質腺腫が多いが、AIMAHや稀に副腎癌も存在する。取扱いとして、i) サイズが大きく（径 5 cm以上）、悪性が否定できないもの、ii) 切除により高血圧、耐糖能異常などが改善されると考えられるもの、のいずれかに該当するものは、副腎摘除術の適応となる。Cushing症候群の不顕性型は副腎病変のみでなく、下垂体病変にも存在することが知られている。サブクリニカルCushing病は、下垂体腫瘍からのACTH自律性分泌が証明され、コルチゾールの相対的過剰分泌をきたしているが、Cushing病に特徴的な身体所見は呈さないものと定義される。

5) 医原性Cushing症候群

薬理量のステロイドが長期間投与された場合、Cushing症候群に共通する身体所見や代謝異常を呈することがある。これを医原性Cushing症候群

という。投与経路は経口や注射のみならず、喘息・鼻炎治療での吸入や皮膚への塗布でも起こり得る。診断の要点はステロイド使用歴の聴取と低ACTH・低コルチゾール血症（測定上コルチゾールと交差性のないステロイドの場合）の証明である。対策はステロイドの漸減中止であるが、原疾患の治療上中止できない場合が多いので、耐糖能異常、高脂血症、高血圧症、消化性潰瘍、骨粗鬆症、眼科的異常（白内障・緑内障）、副腎クリーゼのリスクを念頭に置いた計画的経過観察を行い、症状出現時の迅速な対応に備える。消化性潰瘍に対しては、ステロイドの開始と同時に抗潰瘍薬を開始するのが一般的である。骨粗鬆症に対しては、prednisolone換算で 5 mg/day以上が 3 カ月以上投与される場合には bisphosphonate薬を当初から併用すべきとの本邦の治療ガイドラインが 2006 年に発表されている。副腎皮質抑制は、ヒドロコルチゾン換算で 1 日 15～20 mg（prednisoloneで 約 5 mg、dex-

トピックス

amethasoneで約0.5 mgに相当)以上の量を2～3週間以上使用した場合に起こる¹⁾。無計画にステロイドを中断した場合は、ステロイド離脱症候群ないし副腎クリーゼを招来するため、緩徐な漸減中止が必要となる。

2. Cushing症候群の治療

Cushing症候群の治療としては、手術療法、放射線療法および薬物療法が挙げられ、それぞれの病状を考慮して選択されるべきである。これらの治療にはそれぞれ治療の限界もあるが、併用も考慮して、高コルチゾール血症の是正に努める。効果的な治療によってコルチゾールを正常化させると、予後は改善し、QOL (quality of life) が改善する。

1) 手術療法

いずれの病型においても、手術による病変の完全摘除が第一選択である。Cushing病の場合、手術法の第一選択は経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出術(TSS)である。TSSは、経験を要する特殊な手術法であり、特にCushing病におけるTSSは難しいとされる。このため、TSSに精通した脳外科医に依頼することが必要である。TSSは、顕微鏡下手術の他に、最近では内視鏡下手術も行われている。微小腺腫や比較的限局したマクロアデノーマの場合では、TSSに精通した脳外科医による術後治癒の割合は高い⁷⁾。一方、術前MRIで明らかな腫瘍が認められない場合の手術は難しい。3テスラのMRIは、微小腺腫の描出率を向上させるが、一方で非機能性腫瘍も描出されることがあるので注意を要する。海綿静脈洞内進展性病変では、手術摘出が困難なことも多いため、危険性を鑑みてあえて切除をせずに、術後放射線照射の対象とすべきとの意見がある一方で、できるだけ腫瘍体積を低下させるアプローチが必要との意見もある。欧州の報告では、Cushing病のTSSによる周術期の死亡率は1.9%とされて

いる。術後合併症として、尿崩症、下垂体機能低下症、髄液漏や髄膜炎などがある。手術によって腫瘍が完全摘出されると視床下部や下垂体非腫瘍部は抑制されており、更に副腎も術後数カ月間はACTHが回復しないために、二次性副腎不全になることでグルココルチコイドの補充が必要となる。術後は、視床下部、下垂体、副腎の順に機能が回復し、完全な回復には、通常9～12カ月程かかる。術後再発の際にも、再手術は治療の第一選択となる。

副腎性Cushing症候群の場合は、病側の副腎摘除を基本とする。従来の開放手術のほか、近年では腹腔鏡的手術が行われる。両側性病変の場合は、一生涯のグルココルチコイド補充を前提とした両側副腎摘除や、片側副腎摘除+コルチゾール合成阻害薬投与などの方法が個々の病態に応じて検討される。

異所性ACTH産生腫瘍の場合も、腫瘍の外科的切除が基本となる。

2) 放射線療法

Cushing病で手術により効果を認めないか不十分な場合、あるいは手術が不可能な場合は、下垂体照射(⁶⁰Co, γナイフ, サイバーナイフ, 回転照射など)を行う。特に、海綿静脈洞内進展性病変では、手術摘出が困難なことも多く、その残存病変に対して、γナイフやサイバーナイフが適応となる。γナイフ後、ホルモン値の改善や腫瘍縮小効果を認める報告例が増えているが、高線量照射によって、一過性の複視などの合併症を呈することがある。また、照射後に新たな下垂体機能低下症を生じることがあるので、注意深いフォローを要する。放射線治療の効果が出るまでは時間がかかるので、速やかな高コルチゾール血症の是正が必要な場合には、薬物療法を併用して行う。

3) 薬物療法

Cushing病では、TSSによって治癒あるいは寛解に至らない例が約20～30%あり、その場合、

追加治療が必要である⁷⁾。下垂体や異所性腫瘍に直接作用する可能性があるものとして、カベルゴリンなどのドーパミン作動薬がある。ソマトスタチンアナログ（octreotideやpasireotide）の効果も報告されている⁸⁾。できれば腫瘍への直接作用が期待できるこれら薬物の使用が望ましいが、効果のない場合も多く、その場合は副腎皮質ステロイド合成阻害薬のメチラボンやミトタンを使用する。手術待機中や照射療法中の緊急時にも使用する。

(1) ミトタン（オペプリム[®]）

ミトタンは、殺虫剤として知られるDDT（dichloro-diphenyl trichloroethane）誘導体である。副腎ミトコンドリアに作用する。コルチゾール産生抑制作用と共に、副腎皮質融解作用を示すため、medical adrenalectomyとしての効果を要する。副腎皮質に毒性を持つミトタンは不可逆的に副腎皮質を破壊し、ステロイド合成酵素を幅広く阻害する。ただし効果の発現には1~3カ月の時間を要する。最初は、必ず就寝前に0.5 g内服し、食後に0.5 gずつ増量する方法が用いられる。2~3 g/日とし、総内服量が360 gに達した後、1~2 g/日に減量する。効果発現まで数週間を有するので、それまでメチラボンの併用も考慮する。肝障害例では減量する。うつ、めまい、意識障害、食欲不振、下痢、嘔吐などの副作用の発現に注意する。副腎不全を避けるために、グルココルチコイド補充を同時に行う。グルココルチコイド補充の際には、血中半減期を低下させるため、多めに（通常の1.5~3倍）補充しなければならない。

(2) メチラボン（メトピロン[®]）

ステロイド合成阻害薬11 β -hydroxylaseを阻害する。有用性が高く副作用が少ないため、ステロイド過剰の是正のために用いられる。1~2カプセルの少量から開始し、増量する。速やかで確実にコルチゾールを低下させることができるため、緊急にコルチゾールを低下させる場合

に用いる。グルココルチコイド補充を同時に行う。頭痛、めまい、嘔吐、下痢などの副作用を生じることがある。中止後には元の副腎皮質機能に戻るため、可逆的効果である。

(3) トリロスタン（デソパン[®]）

3 β -hydroxysteroid dehydrogenase阻害薬。効果はミトタンほど強くないが、副作用は少ない。副腎アンドロゲンが増加するため、多毛症となることがある。

(4) カベルゴリン（カバサル[®]）

欧米の報告では、ドーパミン作動薬によって、ACTH分泌が抑制されるCushing病の報告がある。特に、カベルゴリンは尿中コルチゾールを改善させるとの報告がある。しかし、寛解率は20%未満とされ、更に、日本の症例では効果は少ないと考えられている。長期に渡る効果は証明されていない。また、腫瘍縮小効果はみられないとされている。最近、後述のソマトスタチンアナログの併用が有効との報告がされている。

(5) ソマトスタチンアナログ（サンドスタチンLAR[®]）

ソマトスタチン受容体を発現するACTH産生下垂体腫瘍や異所性ACTH産生腫瘍では、ソマトスタチンアナログがACTH分泌抑制に効果を示す場合がある。欧米では、受容体サブタイプ5にも作用する新しいソマトスタチンアナログ（pasireotide）が⁹⁾、Cushing病患者の尿中遊離コルチゾール排泄を76%で減少し、17%で正常化したと報告されている⁸⁾。作用点を異にするカベルゴリンやケトコナゾールとの併用療法の効果も期待されている。

いずれの治療も効果不十分で、かつ血中コルチゾール値を低下させる必要のある場合には、副腎摘出術の選択もある。Cushing病に作用する将来有効な治療として、レチノイン酸アゴニストや分子標的薬物療法などが挙げられる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に

トピックス

関連して特に申告なし

文 献

- 1) 二川原健：視床下部—下垂体—副腎系 (3), 臨床内分泌学・代謝学. 須田俊宏編. 改訂第2版, 弘前大学出版会, 弘前, 2011, 167-180.
 - 2) 千原和夫：クッシング病の診断と治療の手引き, 厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業 間脳下垂体機能障害に関する調査研究班 平成18年度総括・分担研究報告書. 2007, 130-132.
 - 3) Oki Y, et al: Development and validation of a 0.5 mg dexamethasone suppression test as an initial screening test for the diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Endocr J* 56: 897-904, 2009.
 - 4) Suda T, et al: Evaluation of diagnostic tests for ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Endocr J* 56: 469-476, 2009.
 - 5) Sakihara S, et al: Evaluation of plasma, salivary, and urinary cortisol levels for diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocr J* 57: 331-337, 2010.
 - 6) Kageyama K, et al: Evaluation of the diagnostic criteria for Cushing's disease in Japan. *Endocr J* 6: 127-135, 2013.
 - 7) 藤山和則, 他: 下垂体疾患の診断と治療—現状と課題—クッシング病の治療. *ホルモンと臨床* 58: 753-755, 2010.
 - 8) Colao A, et al. Pasireotide B2305 Study Group: a 12-month phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med* 366: 914-924, 2012.
-