多発骨折を契機に診断され、 アドステロールシンチで集積を認めなかった subclinical Cushing症候群の1例

文 勝徹¹⁾ 栗原 琴美²⁾ 玉井 杏奈²⁾ 吉田 陽子²⁾
上野 宏樹²⁾ 山上 啓子¹⁾ 細井 雅之²⁾ 金本 巨哲¹⁾

要 旨

69歳，女性．55歳時より他院で骨粗鬆症治療を開始した．67歳時より多発骨折を来し，中心性肥満様の体型からCushing症候群が疑われ紹介受診した．Cushing徴候は明らかではなかったが，内分泌学的検査と画像検査から左副腎腫瘍によるsubclinical Cushing症候群と診断した．特徴的な身体徴候を認めない閉経後女性の脆弱性骨折においても，内分泌疾患の可能性を考慮する必要がある．

〔日内会誌 106：1454～1460，2017〕

ポイント

- ・ Subclinical Cushing症候群の椎体骨折の頻度は，顕性Cushing症候群と同程度であると報告されている．
- ・ Subclinical Cushing症候群による椎体骨折増加は，骨塩量とは関係ないと報告されている．
- ・ 副腎皮質腺腫で非典型的な画像所見を示すものとして，black adenomaがある．
- ・ Subclinical Cushing症候群の合併症は手術によって悪化する例は少なく，手術を考慮してよい．

Key words subclinical Cushing症候群，多発骨折，副腎皮質腺腫，black adenoma

はじめに

副腎腫瘍の中には身体症状を欠くものの，Cushing症候群の検査成績を呈する症例が存在し，subclinical Cushing症候群と呼ばれている．Subclinical Cushing症候群はCushing徴候を認めないものの，高血圧，糖尿病，メタボリックシンドロームなどの合併率が高く，生活習慣病の背景要因として注目されている¹⁾．今回，我々は，多発骨折を契機に診断され，アドステロー

ルシンチで集積を認めなかったsubclinical Cushing症候群症例を経験した．Subclinical Cushing症候群において骨折が最初の症状として認められることは稀であり，閉経後女性の病的骨折評価において示唆に富む症例であったため，ここに提示する．

症例

患者：69歳，女性．主訴：多発骨折．現病

〔第212回近畿地方会（2016/06/25）推薦〕〔受稿2017/01/17，採用2017/03/07〕

¹⁾大阪市立総合医療センター内分泌内科，²⁾同 糖尿病・内分泌センター

Case Report：Subclinical Cushing's syndrome diagnosed with multiple bone fracture and not visualized by adosterol scintigraphy.

Masayuki Bun¹⁾, Kotomi Kurihara²⁾, Anna Tamai²⁾, Yoko Yoshida²⁾, Hiroki Ueno²⁾, Keiko Yamagami¹⁾, Masayuki Hosoi²⁾ and Naotetsu Kanamoto¹⁾；¹⁾Department of Endocrinology, Osaka City General Hospital, Japan and ²⁾Diabetes Endocrine Center, Osaka City General Hospital, Japan.

歴：生来健康であったが、55歳時より近医で骨粗鬆症治療を開始し、1年4カ月前からテリパラチド酢酸塩で加療されていた。67歳時に腰椎椎体骨折、68歳時に右肋骨骨折、右血胸で入院加療され、その後も2度胸腰椎椎体骨折を来した。中心性肥満様の体型から易骨折性の原因としてCushing症候群が疑われ、当院紹介受診した。外来での朝の安静時採血でACTH (adrenocorticotrophic hormone) 5.8 pg/ml, cortisol 14.5 µg/dlとcortisolは正常範囲であったが、ACTHが抑制されており、1 mgデキサメタゾンでcortisol 3.5 µg/dlと抑制不十分であった。腹部CT (computed tomography) で左副腎に最大径13 mm大の腫瘍性病変を認めたため、精査目的で当科入院した。既往歴：Raynaud病、高血圧症、右半月板損傷、大腸ポリープ (摘出)、右頬部腫瘍 (摘出)。家族歴：母 メラノーマ、父脳血管障害。生活歴：喫煙歴 なし、飲酒歴 チューハイ700 ml/日程度。入院時服薬：十全大補湯2包、フルスルチアミン塩酸塩50 mg、ユビデカレノン20 mg、スルピリド100 mg、メコバラミン1,000 mg、パロキセチン25 mg、アルファカルシドール0.5 µg、プレガバリン150 mg、クロナゼパム1 mg、センノシド24 mg、フロセミド20 mg、スピロノラクトン25 mg、ジゴキシシン0.06 mg、テリパラチド酢酸塩56.5 µg/週 (皮下注、紹介受診後から中断)。身体所見：意識は清明。身長150 cm、体重52 kg。体温36.0℃。BMI 23 kg/m²。脈拍79/分、整。血圧116/90 mmHg。呼吸数12/分。皮膚は軽度菲薄化しているが皮下出血なし。満月様顔貌様であったが以前と比べて顔貌の変化なし。甲状腺腫大なし。Buffalo humpなし。心肺腹部に有意所見なく赤色皮膚線条なし。中心性肥満様体型で四肢の筋萎縮と軽度筋力低下 (MMT (manual muscle testing) 上肢4/4下肢4/4) を認めた。

一コマメモ 骨折による長期入院のため、四肢の廃用性筋萎縮を来とし、相対的に中心性肥満様体型を呈していた。その他、明らかなCushing徴候は認めなかった。

血液検査所見：赤血球499万/µl, Hb 16.2 g/dl, 白血球6,610/µl (Neut 64.1%, Lymp 24.8%, Mono 6.4%, Eos 4.4%, Baso 0.3%), 血小板16万/µl, PT-INR 0.99, APTT 26.2 sec, FDP 3.4 µg/ml, BS 90 mg/dl, HbA1c 5.3%, TP 6.6 g/dl, Alb 3.7 g/dl, BUN 9.4 mg/dl, Cr 0.71 mg/dl, UA 9.9 mg/dl, 総コレステロール236 mg/dl, TG 214 mg/dl, HDL-C 69 mg/dl, LDL-C 167 mg/dl, 総ビリルビン1.2 mg/dl, AST 22 U/l, ALT 11 U/l, LD 182 U/l, ALP 178 U/l, γ-GTP 48 U/l, ChE 356 U/l, AMY 33 U/l, CK 20 U/l, Na 140 mEq/l, K 3.3 mEq/l, Cl 95 mEq/l, Ca 9.2 mg/dl, P 3.2 mg/dl, Posm 294 mOsm/l, CRP 0.23 mg/dl, TSH 2.99 µIU/ml, GH 0.12 ng/ml, LH 0.1 mIU/ml, FSH 1.9 mIU/ml, IGF-1 101 ng/ml, PRL 115 ng/ml, FT₄ 1.5 ng/dl, i-PTH 28 pg/ml, 1,25 (OH)₂D 43 pg/ml, PAC 472 pg/ml, DHEAS 105 µg/dl (基準値12~133 µg/dl), PRA 20.5 ng/ml/1時間, 尿中遊離コルチゾール35.1 µg/日 (基準値26~187 µg/日)。

一コマメモ 高レニン・アルドステロン血症はフロセミドおよびスピロノラクトンの、高プロラクチン血症とそれに伴うLH・FSH低値はスルピリドの影響が考えられた。

X線検査：CTR 46%, 胸水貯留や肺野異常はないが、L1, L3に椎体骨折を認めた (図1A, 矢印)。骨シンチグラフィ：複数の肋骨、椎体に集積を認めた (図1B)。骨塩定量 (DXA (dual energy X-ray absorptiometry) 法)：腰椎0.2 SD, 103%。大腿骨-1.3 SD, 83%。腹部単純CT：左副腎に最大径13 mmの内部不均一でCT値が平均35 HUの腫瘍性病変を認め、健側の右副腎は明らかな萎縮を認めなかった (図2A, 矢印)。腹部単純MRI (magnetic resonance imaging)：T1強調像でin phase, opposed phaseともにやや

図1 椎体および肋骨の多発骨折

A：脊椎X線，矢印部分に椎体骨折を認める，B：骨シンチグラフィ。

図2 CT・MRI画像

A：腹部CT，矢印はそれぞれ左右の副腎を示す，B：腹部MRI（T1強調像），左はin phase，右はopposed phase像，矢印は左副腎を示す。

高信号を示した（図2B，矢印）。心電図：HR 85 bpm，洞調律，明らかなST-T変化なし。心エ

コー：左室収縮能正常（EF 64%），特記すべき異常なし。

表1 内分泌学的検査

A: ACTH, コルチゾール日内変動, 1 mg, 8 mgデキサメタゾン抑制試験

	7時	16時	23時	1 mg	8 mg
ACTH (pg/ml)	12.8	4.5	1.8	1.0>	1.0>
Cortisol (μg/dl)	19.8	11.6	6.4	6.4	4.5

B: CRH負荷試験

	負荷前	15分	30分	60分	90分	120分
ACTH (pg/ml)	7.6	22.8	22.9	17.1	16.3	10.5
Cortisol (μg/dl)	21.6	23.3	31.0	28.4	29.4	26.2

図3 ¹³¹Iアドステロールシンチグラフィ

一メモ 腰椎骨塩定量の結果は椎体骨折による過大評価と考えた。CT値が高値であった点および、MRI上opposed-phaseで信号低下を認めなかった点が副腎皮質腺腫に典型的な所見ではなかった。

臨床経過

ACTHおよびコルチゾールは日内変動を認めたが、夜間のコルチゾールが6.4 μg/dlと高値であり、1 mg, 8 mgデキサメタゾン抑制試験でコルチゾール分泌の抑制を認めなかったことから、コルチゾールの自律分泌が示唆された（表1A）。CRH負荷試験ではACTHは基礎値7.6 pg/mlと低値であったが頂値22.9 pg/mlと反応を示し、コルチゾールは基礎値21.6 μg/dl、頂値31.0 μg/dlであった（表1B）。以上より、副腎性

Cushing症候群の病態が考えられたが、身体診察上Cushing徴候は認めず、subclinical Cushing症候群と診断した。DHEASは基準値範囲内高め、尿中遊離コルチゾールは基準値範囲内低めであった。¹³¹Iアドステロールシンチグラフィでは腫瘍への明らかな集積は認めず左右両側に同程度の淡い集積像があるようにも見えた（図3）。治療については、手術を勧めているが、患者本人が同意しておらず、骨粗鬆症に対し、デノスマブおよび活性型ビタミンD製剤で治療しつつ、近医でリハビリを行いながら定期的に経過観察している。

考察

本症例はsubclinical Cushing症候群の診断基準（表2）の1, 2および3の1), 2), 5) を満

表2 副腎性subclinical Cushing症候群の診断基準

1. 副腎腫瘍の存在（副腎偶発腫）
2. 臨床症状：Cushing症候群の特徴的な身体徴候の欠如（注1）
3. 検査所見 <ul style="list-style-type: none"> 1) 血中コルチゾールの基礎値（早朝時）が正常範囲内（注2） 2) コルチゾール分泌の自律性（注3） 3) ACTH分泌の抑制（注4） 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 5) 日内リズムの消失 6) 血中DHEA-S値の低値（注5） 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
検査所見の判定：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．
注1：高血圧，全身性肥満，耐糖能異常はCushing症候群に特徴的な所見とはみなさない．
注2：2回以上の測定が望ましく，常に高値の例は本症とみなさない．
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 $\mu\text{g/dl}$ 以上の時，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 $\mu\text{g/dl}$ 以上の時，本疾患を考える．
注4：ACTH基礎値が正常以下（ $<10 \text{ pg/ml}$ ）あるいはACTH分泌刺激試験の低反応
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．
赤字の項目が本症例に合致する項目

たしたことから，subclinical Cushing症候群と診断した．しかし，ACTHは必ずしも抑制されていないこと，DHEASの低値もなく ^{131}I アドステロールシンチグラフィでは健側の抑制が明らかでないことから，コルチゾールの自律分泌能は弱い症例であると考えられた．尿中遊離コルチゾールが正常範囲内であることもこのことを裏付けている．このように，弱いコルチゾール自律分泌能しか持たない本症例において，多発骨折を契機にsubclinical Cushing症候群の診断に至った点は興味深いと考えられた．

副腎偶発腫瘍におけるsubclinical Cushing症候群とそれ以外の群における縦断研究では，2年間の新規椎体骨折の発生率はそれぞれ48%と13%であり，それは年齢，性別，BMI（body mass index），骨塩量，脊椎変形の既往，閉経期間によらず，骨質の悪化によるとの報告がある²⁾．また，女性患者でsubclinical Cushing症候群の椎体骨折の頻度は顕性Cushing症候群と同程度であるとの報告もあり³⁾，決してsubclinical Cushing症候群においても骨折の合併症は少なくない．しかし，これまでの報告では，骨折を契機にsubclinical Cushing症候群と診断された

例は稀である⁴⁾．本症例は閉経後女性であるが長年にわたり骨粗鬆症治療を行っており，問題となる生活歴もなく骨密度に影響を来す薬剤の服用もなかった．にもかかわらず，多発骨折を呈したのは，閉経による骨塩量低下に加えてsubclinical Cushing症候群の影響が考えられた．

一般的な副腎皮質腺腫は組織学的にclear cellとcompact cell両者からなり，clear cellは細胞質内に脂肪を含むため，CT値は0～20 HU程度と低いことが多い⁵⁾．MRIではT1強調像で水プラス脂肪の信号をもつin phase像と水マイナス脂肪の絶対値の信号をもつopposed phase像を撮像することで，脂肪と水が混在する腺腫ではopposed phaseで信号低下を認める．本症例のCT値は平均35 HUと高く，MRIでもin phase，opposed phaseでともにやや高信号を示し，腺腫としては非典型的な画像所見を呈した．このような画像所見を呈すものとして，腺腫がcompact cell主体で構成され肉眼的には黄色調に混じって黒色調を呈するblack adenomaがある．Black adenomaにおいて ^{131}I アドステロールシンチグラフィで集積を認めない症例があり⁶⁾，本症例でも腫瘍への取り込みを認めなかったこと

と合致している。他の可能性としては、腫瘍径が小さいため取り込みが明確に映らないことや、脂肪成分に乏しい癌腫であることも考えられる。しかし、副腎癌の場合、腫瘍は通常5 cm以上と大きく、壊死傾向が強いことや周囲への浸潤があることを特徴とし⁷⁾、本症例では可能性は低いと考えた。

Subclinical Cushing症候群の治療は肥満、糖代謝異常、高血圧、脂質異常症などの合併症に対し、副腎腫瘍を摘出することによる悪化例はほとんど認めないため、合併症のコントロール不良例やコルチゾールの自律分泌能が比較的強い症例では手術を考慮してもよいとされている¹⁾。また、副腎切除により薬物治療なしに骨塩量が改善した例も報告されている⁴⁾。本症例も多発骨折に加え脂質異常症も併存しており、治療適応はあると考えられる。入院中の血圧測定で高血圧はなく心電図や心エコーでも有意な所見を認めなかったが、頸部血管エコー、ABIによる動脈硬化の評価および75 g OGTTによる耐糖能評価も行うべきであり、今後行いたいと考

えている。

最終診断

→ subclinical Cushing症候群

Black adenomaによる可能性が高いが、手術を施行していないため、病理組織学的には確定はできていない。

おわりに

多発骨折を契機に診断され、非典型的な画像所見を呈したsubclinical Cushing症候群の1例を経験した。明らかな身体徴候を認めない閉経後女性の脆弱性骨折においても、原因に内分泌疾患が存在する可能性を考慮する必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 柳瀬敏彦：副腎偶発腫瘍の鑑別診断と治療。日内会誌 103：650-656, 2014.
- 2) Morelli V, et al : Risk of new vertebral fractures in patients with adrenal incidentaloma with and without sub-clinical hypercortisolism : a multicenter longitudinal study. J Bone and Miner Res 26 : 1816-1821, 2011.
- 3) Tauchmanová L, et al : Effects of sex steroids on bone in women with subclinical or overt endogenous hypercortisolism. Eur J Endocrinol 157 : 359-366, 2007.
- 4) Arduc A, et al : A rare presentation of subclinical Cushing's syndrome as a pubic fracture. Intern Med 53 : 1779-1782, 2014.
- 5) Boland GW, et al : Characterization of adrenal masses using unenhanced CT : an analysis of the CT literature. AJR Am J Roentgenol 171 : 201-204, 1998.
- 6) Tokunagaa H, et al : Preclinical Cushing's syndrome resulting from black adrenal adenoma. A case report. Horm Res 62 : 60-66, 2004.
- 7) Fishman EK, et al : Primary adrenocortical carcinoma : CT evaluation with clinical correlation. AJR Am J Roentgenol 148 : 531-535, 1987.

症例掲載施設紹介

大阪市立総合医療センター 内分泌内科

【病院の紹介】

大阪市立総合医療センターは大阪市政100周年記念事業の一環として取り上げられた「市立医療機関の体系的整備」の基幹となる病院として1993年に開院しました。大阪市中心部に位置し、大規模・高機能の中核病院として高度急性期医療を提供するとともに、地域の医療機関と連携して地域医療の中心的役割を担う「地域医療支援病院」としても承認を受けています。9の臓器別センター、57診療科を擁し、病床数は1,063床です。

【診療科の紹介】

「糖尿病センター」が「糖尿病・内分泌センター」としてさらに規模が拡充されるに伴い、より専門性を高めるために2014年4月に開設された、まだ新しい診療科です。常勤スタッフ2名（うち1名は総合診療科兼務）と初期研修医、レジデントで日々の診療を行っています。

【診療内容】

下垂体、甲状腺、副腎、副甲状腺・骨系統、性腺疾患に加え、内分泌腫瘍、電解質異常や内

分泌疾患に起因する高血圧、脂質異常症など対象は幅広く、様々な内分泌疾患に対応し診療にあたっています。

【研修内容と到達目標】

当科は日本内分泌学会の教育施設および日本甲状腺学会の専門医施設に認定されています。研修ローテーション中は担当医として主治医とともに患者を担当し、病歴聴取、身体診察など基本的な診察能力を身につけると同時に、内分泌学的負荷試験、画像検査などの結果を適切に評価し、ホルモン分泌予備能など機能評価、診断、治療方針を決定できることを目標としています。症例は非常に豊富で様々な症例を経験することができ、個々の症例をきちんと最後までまとめるところまで学ぶことにも重きを置いており、初期研修医やレジデントには積極的に学会発表を経験してもらっています。

ホームページ

<http://www.osakacity-hp.or.jp/ocgh/index.html>

文責：内分泌内科部長 金本 巨哲