臨 床

Glucocorticoid受容体異常症に併発したCushing病の1例

九州大学医学部第三内科

岡田 靖◇ 名和田 新 関屋 健策
加藤 堅一 井林 博

A CASE OF CUSHING'S DISEASE ASSOCIATED WITH GLUCOCORTICOID RESISTANCE

Yasushi OKADA, MD, Hajime NAWATA, MD, Kensaku SEKIYA, MD

Ken-ichi KATO, MD and Hiroshi IBAYASHI, MD

Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine

Kyushu University, Fukuoka

概要 Glucocorticoid (GC) 受容体異常症にCushing病を併発した極めてまれな1例を経験した。症例は27才、女性。血圧144/92mmHg, 満月様顔貌, 伸展性皮膚線条, 痤瘡および多毛などの典型的Cushing症状を全く認めない。内分泌学的諸検査で血中ACTH, cortisolおよび尿中17-OHCSの高値とNugent法(dexamethasone, Dexa 1mgおよび4mg)で血中cortisol抑制を欠き, Liddle法(8mg/日投与)にて尿中17-OHCS抑制傾向を認めた。さらに画像診断で下垂体microadenomaおよび両側副腎過形成所見を認め, Cushing病と診断した。本症例における培養皮膚線維芽細胞, および末梢血リンパ球の各Dexa受容体の検索成績で, 共に受容体の最大結合部位数(Bmax)は正常で解離恒数(Kd)の有意増加を示し, 本例はGC受容体の親和性低下によるGC受容体異常症(Chrousos, Lipsettら, 1982)と診断された。従つて本症例はGC受容体異常症にたまたまCushing病を発症し臨床的にはCushing症候を欠く極めてまれなnew clinical entityと考える。

はじめに

1962年Jensenらによるラット子宮のestrogen受容体証明以来, ホルモン受容体の研究が急速に進展し, 臨床的に受容体異常症の新しい疾患概念も確立されるに至つた¹⁾。ステロイドホルモン受容体異常症の代表的疾患として従来睾丸性女性化症(Griffin, Wilsonら, 1976)⁹⁾が注目されるが, 最近Chrousos, Lipsettら(1982)²⁾は血中cortisolの高値にもかかわらず典型的なCushing症状を欠く父子症例で, そのリンパ球のdexamethasone(Dexa)受容体数は正常であるが, 解離恒数(Kd)の増加すなわち親和性の低下を確認しglucocorticoid (GC) 受容体異常症と報告した。今回我々はGC受容体異常症にたまたまCushing病を発症

したと推定される極めてまれな症例を経験したので報告する。

症 例

患 者： 27才, 女子, 主婦。

主 訴： 肥満。

家族歴： 母方の祖母が高血圧のほか特記事項なし。

生活歴： 初潮14才, 以後月経異常なし。22才時結婚し二子出産。

既往歴： 特記事項なし。

現病歴： 昭和56年4月, 第二子出産。その後の肥満傾向を主訴に福岡大学医学部第二内科に入院し, 高血圧(178/120mmHg)と尿中17-OHCSの高値, Dexa抑制試験(Liddle法)抑制傾向からCushing症候群と診断されたが, 減塩食のみで血圧は正常化したため退院した。昭和57年1月精査

[昭和59年2月18日 第184回九州地方会推薦]

目的で当科へ紹介入院。

入院時現症：身長153cm，体重61kg，血圧144/92mmHg，脈拍84/分，整。その他，多血性満月様顔貌，中心性肥満，皮膚伸展線条，痤瘡など典型的なCushing症候を全く認めない(Fig 1)。胸腹部に異常なく，神経学的にも異常なし。

Fig 1. 全身所見

Table 1. 入院時検査成績

CBC		Chemistry	
RBC	424×10 ⁴ /mm ³	T.P.	6.7g/dl
Hb	15.1g/dl	Alb	68.4%
Ht	42.3%	α_1	3.1%
WBC	6700/mm ³	α_2	9.3%
St	4%	β	9.0%
Seg	67%	γ	10.0%
Eo	2%	GOT	17 IU/l
Mo	7%	GPT	28 IU/l
Ly	20%	ALP	42 IU/l
Plt.	20.1×10 ⁴ /mm ³	LDH	255 IU/l
ESR	3/8	T. chol	248 mg/dl
CRP	(-)	Trig.	120 mg/dl
Urine		FBS	103 mg/dl
Pro.	(-)	Na	141 mEq/l
Sug.	(-)	K	4.0 mEq/l
Urob.	normal	Cl	105 mEq/l
Sed.	normal	Ca	9.6 mg/dl
Feces	normal	P	2.9 mg/dl

入院時検査成績 (Table 1)：血液学的検査は異常なく，白血球分画でも好酸球を認める。血液生化学検査ではLDH軽度上昇の他，血糖，脂質，電解質などに全く異常を認めない。

内分泌学的検査：各種ホルモン基礎値の検索 (Table 2)では，尿中17-OHCS，17-KSおよびfree cortisolの高値と血中cortisol，DHEA，DHEA-sulfateの有意増加を認める。血中ACTH， β -LPH， β -endorphinおよびN-terminal peptideはいずれも有意上昇をみるが，その他の下垂体前葉ホルモンはすべて正常であつた。またfurosemide立位負荷試験も正常反応で，75g OGTTの血糖およびIRI反応性も正常。次にrapid combined test (Fig 2)における血中cortisol (9am)は高値で，日内リズム

Table 2. 入院時内分泌検査成績

	Patient	normal range
URINE		
17-OHCS	23.0-33.4 ↑ mg/d	(2.4-6.4)
17-KS	14.9-27.4 ↑ mg/d	(3.0-8.0)
free cortisol	2077-3847 ↑ μ g/d	(30-150)
BLOOD		
cortisol	22.9-37.5 ↑ μ g/dl	(7.1-19.5)
DHEA	980 ↑ ng/dl	(120-750)
DHEA-S	567 ↑ μ g/dl	(50-300)
DOC	0.084 ng/ml	(0.02-0.2)
corticosterone	1.11 ng/ml	(1.0-10.0)
plasma renin activity	0.7 ng/ml/h	(0.5-2.0)
	3.4* ng/ml/h	
aldosterone	106 ng/dl	(10-120)
	162* ng/dl	
T ₃	1.0 ng/ml	(0.9-2.1)
T ₄	5.6 μ g/dl	(4.5-12.5)
ACTH	54-120 ↑ pg/l	(20-80)
β -LPH	218-372 ↑ pg/ml	(58-229)
β -endorphin	44 ↑ pg/ml	(-27)
N-terminal peptide	300 ↑ pg/ml	(75-220)
GH	1.0-1.2 ng/ml	(<5)
TSH	1.7 μ U/ml	(<5)
LH	13 mIU/ml	(8-39)
FSH	9.4 mIU/ml	(6.5-34)
PRL	10 ng/ml	(<30)

*furosemide standing load test

75g glucose tolerance test

	min	0	30	60	90	120	180
BS	mg/dl	76	135	157	121	133	74
IRI	μ U/ml	17	123	144	114	254	78

Fig 2. 各種負荷試験時の血中ACTH cortisolおよび尿中17-OHCSの反応

Fig 3. 下垂体CT像（トルコ鞍内にenhanceされるmicroadenomaを認める）。

ムの消失と共に、Dexa迅速抑制試験（1mgおよび4mg法）で血中cortisolの抑制所見を欠き、またACTH負荷試験（ α^{1-18} ACTH amide 350 μ g静注）で過剰反応を呈した。一方、血中ACTH（9am基礎値）は、高値で日内リズムの消失を示した。尿中17-OHCSは高値で、Liddle法のDexa 2mg/日で抑制を欠き、8mg/日で抑制傾向を認め、metyrapone試験では過剰反応を呈した。次に各種負荷試験時の血中ACTHの変動は、LVP, metyrapone, およびovine-CRFの各負荷試験で過剰反

応を、またFK 33-824（Met-enkephalin誘導体）およびDexaの各負荷試験で有意の抑制を認めなかった。なお患者の両親の血中ACTH, cortisol測定値はいずれも正常であった。

画像診断： トルコ鞍の矢状方向2mm polytomographyで右側鞍底部の限局性拡大所見と共に、enhanced CT (Fig 3) でmicroadenoma（径約3mm）を示唆するhigh density massを認めた。また体部CT (Fig 4) で両側副腎の肥大像とDexa 8mg $\times$ 7日間内服後の 131 I-adosterol副腎シンチで両側副腎の描出所見をえた。

以上の内分泌学および画像診断の諸検査からCushing病と診断したが、前記福岡大第二内科入院後、少なくとも半年以上にわたるcortisol過剰分泌状態でCushing病の臨床症状に乏しいことが注目され、GC受容体異常症の併存が疑われた。

GC受容体の検索： 1,2,4- 3 H]-dexamethasoneをligandとして、患者の培養皮膚線維芽細胞および末梢血リンパ球のGC受容体の性状をwhole cell assay法にて検索した。線維芽細胞は前腕皮膚よりpunch biopsyで採取し、4～5代継代培養試料の 10^6 個細胞/tubeを使用し、リンパ球（単核球）は末梢血よりFicoll Conray法で採取の 10^6 個細胞/tubeを使用した。皮膚線維芽細胞は既報の方法³⁾、リンパ球はMurakamiら⁴⁾の方法にてGC受容体の検索を行ない、Scatchard plot解析法⁵⁾により結合能はfmol/ 10^6 cellsとして表現した。その結

Fig 4. 体部CT像 (左). 両側副腎の過形成を認める. ^{131}I -adosterol副腎シンチ所見 (右) (Dexa 8mg/日 7日間服用後). 両側副腎の描出を認める.

Dexamethasone Receptor (Scatchard plot)

		Kd(nM)	Bmax(fm/10 ⁶ cells)
Cultured	control (n=5)	2.9 ± 0.2	251 ± 34
Skin Fibroblast	Patient	6.6	314
Mononuclear	control (n=5)	1.2 ± 0.1	12.3 ± 1.6
Leukocyte	Patient	3.4	11.8

Fig 5. Glucocorticoid受容体検索成績

果, 本症例は正常対照群に比べ培養皮膚線維芽細胞および末梢血リンパ球は共にDexa最大結合部位数 (Bmax) には著変なく, 解離恒数 (Kd) の有意増加の所見をえた (Fig 5). なお, whole cell assayによるGC受容体の親和性低下によるGCの不应機構を, 細胞レベルで解明するため, cytosol assayによるGC受容体の検索を行ない受容体数の有意低下を認め, cytosol調整時の受容体の不安定性を示唆する成績をえた. そこで引き続きcytosol Dexa受容体複合体の核への情報伝達に, 必須過程である温度依存性活性化機構の異常を検索した.

その結果, 健常対照群に比較して, Dexa受容体複合体の非活性型から活性型への転換能の有意低下所見を得た⁶⁾. 従つて本症例のGC受容体について, 受容体数には異常なく, 解離恒数の増加, すなわち親和性の低下と受容体複合体の活性型への転換能低下を示すGC受容体の質的異常所見が注目された.

考 案

本症例の血中cortisolおよび尿中17-OHCS, 17-KSは頻回の測定で, 常に正常の3~10倍と高値を示した. さらに尿中free cortisolの著明増加所見

から血中cortisol binding globulinの増加が否定され、血中遊離cortisolの増加が確認された。またDexa抑制試験その他各種負荷試験成績はいずれもCushing病に一致する所見で、さらに各種画像診断で下垂体microadenomaと両側副腎の過形成所見を呈し、本症におけるCushing病の診断は確実と考える。次にCushing病の臨床症状として全国集計⁷⁾(n=356, 鎮目, 1976)および自験例(n=31, 井林⁸⁾1983)の集計では、本症に特徴的で高率の臨床症状として中心性肥満(93%, 90%), 高血圧(82%, 84%), 月経異常(79%, 79%)および伸展性皮膚線条(76%, 59%)などが指摘された。その他井林⁸⁾は、Cushing病では副腎腺腫例に比べ副腎androgens (DHEA-sulfate, DHEA, androstenedioneなど)の過剰分泌を反映して、多毛症87% (腺腫36%), 痤瘡56% (腺腫27%)および精神障害41% (腺腫15%)が比較的高率に出現すると発表した。本症例の臨床症候としては軽度の高血圧傾向、非中心性の全身性肥満傾向と血清LDHの軽度上昇を認めるのみであった。患者は昭和57年8月にすでにcortisol過剰分泌を指摘されてから、当科退院時までの約8カ月(退院後の現在まで約2年)、全くCushing病に特徴的な臨床像を呈しないことが注目される。我々は本症例についてGC受容体異常によるGC不応症の併発を推定し、

これを確認した。

近年、ステロイドホルモン受容体異常症として、睾丸性女性化症(Griffin, Wilsonら1976)⁹⁾の報告に引続き、偽黄体不全症(子宮内膜progesterone不応症, Kellerら1979)¹⁰⁾、ビタミンD依存型くる病II型(活性ビタミンD₃不応症, Eilら1981)¹¹⁾などが追加発表された。次いでChrousos, Lipsettら(1982)は、cortisolの過剰分泌を認めるにもかかわらず典型的なCushing症状を欠く父子症例で、その皮膚線維芽細胞および単核球のDexa受容体解離恒数(Kd)の増加すなわち親和性の低下を証明し、GC受容体異常症と報告した。両例共にCushing病を示す検査成績は提示されていないが、さらにChrousosら¹²⁾は各種霊長類の血中cortisol濃度を比較検討し、リスザル、マーモセットなどの新世界ザルの血中cortisolはヒトの約10倍以上の高濃度で、逆にそのリンパ球のDexa受容体親和性は、ヒトの約1/20の低値を示す成績を発表した。従つてChrousosらは、前述の臨床報告例についてGC受容体の親和性低下によるACTHの代償的分泌亢進を示すaffinity mutantと記載した。なお井林⁸⁾(1983)は病態像の類似性からChrousosらの症例はAlbrightら¹³⁾(1942)のSeabright-Bantam症候群(pseudohypoparathyroidism)に類似のnew world monkey症候群の呼称が適当と述べた。な

Table 3. Chrousosらの報告例と自験例の比較

Glucocorticoid(GC) Resistance Syndrome

Chrousos, Lipsett et al : 1982

	clinical symptom	cortisol excess	mineralo-corticoid excess	GC receptor*			
				skin fibroblast		mononuclear leukocyte	
				Kd	Bmax	Kd	Bmax
1. Father 58y. M	hypertension hypokaleia	(+)	DOC cortico-sterone ↑ ↑	↑	—	↑	—
2. Son 26y. M		(+)	DOC cortico-sterone — ↑	—	—	↑	—
Our case(associated with Cushing's disease)							
1. 27y. F	hypertension	(+)	DOC cortico-sterone — —	↑	—	↑	—

*whole cell assay

お Kontula ら¹⁴⁾は Cushing 症候群10例および Addison病の末梢血リンパ球のGC受容体を検索し、そのDexa結合部位数および親和性は正常対照群に比べ、有意差を認めないと報告した。Chrousosらの報告したaffinity mutantの父子症例と自験例とを対比すると、Table 3のように、共に長期にわたるcortisol過剰分泌と典型的なCushing症状の欠如、さらにGC受容体の親和性低下が共通所見として注目される。Chrousosらの症例は、親子例で遺伝性¹⁵⁾が示唆されるが、父に原因不明のmineralocorticoid (DOC, corticosterone) 過剰による高血圧と低K血症を認める。なおChrousosらの症例では、血中ACTHの高値以外には詳細な内分泌学的検査や画像診断などが施行されておらず、その下垂体および副腎病変の詳細は不明である。一方自験例では、画像診断で下垂体のmicroadenomaと共に両側副腎過形成が確認され、さらに内分泌学的諸検査成績からCushing病と確診された。従つて自験例はGC受容体異常症にたまたまCushing病を併発したもので、Chrousosらの症例とは異なる極めてまれな病態と考える。一方GC receptor異常が下垂体ACTH細胞、あるいはCRF産生細胞にも存在し、cortisolのnegative feedbackが働かず、ACTH産生細胞の刺激が持続しmicroadenomaを生じた可能性も考えられる。なお自験例の両親の血中ACTH、cortisolはいずれも正常であつた。また自験例の培養皮膚線維芽細胞cytosolのGC受容体の検索で、対照に比べcytosol Dexa受容体の不安定性すなわち熱処理(27°C)によるDexa-受容体複合体の活性化の低下所見をえた。Griffinら¹⁶⁾は、睾丸性女性化症における活性androgen (dihydrotestosterone, DHT) のcytosol受容体で同様に熱不安定性異常を報告している。本症例のGC受容体の質的異常として親和性の低下と共に、その熱不安定性によるcortisolとcytosolのGC受容体複合体の活性化機構の異常が強く示唆され興味深い。

結 語

1) Glucocorticoid (GC) 受容体の質的異常症(Chrousosら, 1982)にたまたまCushing病を併発

し、約2年間にわたる高cortisol血症の存在にもかかわらずCushing病の臨床症状を全く欠く、極めてまれな27才、女子症例を報告した。本例はGC受容体異常症にCushing病併発の new clinical entityと考える。

2) GC受容体異常症は最近Chrousosらがaffinity mutantと記載した父子2症例の報告をみるにすぎず、極めてまれな病態である。GC受容体異常の病態として、Chrousosらの指摘したように、皮膚線維芽細胞と単核球のGC受容体の検索で、dexamethasone (Dexa)受容体の親和性の有意低下(whole cell assay)を確認した。さらに自験例では、GCのcytosol受容体の熱不安定性すなわちGCとcytosol受容体複合体の活性化機構の異常を証明した。

文 献

- 1) 井村裕夫：ホルモン受容体異常症の概念と実体。日内会誌 69：1552, 1980.
- 2) Chrousos GP, et al: Primary cortisol resistance in man: A glucocorticoid receptor-mediated disease. J Clin Invest 69: 1261, 1982.
- 3) Nawata H, et al: Glucocorticoid receptors in cultured skin fibroblasts of normal and adrenocorticoid disorders. Endocrinol Jpn 31: 117, 1984.
- 4) Murakami T, et al: Glucocorticoid receptor in circulating mononuclear leukocytes. Endocrinology 104: 500, 1979.
- 5) Scatchard G: The attraction of proteins for small molecules and ions. Ann NY Acad Sci 51: 660, 1949.
- 6) 名和田新, 他: Glucocorticoid受容体異常症の臨床的研究。日内会誌 73: 301, 1984.
- 7) 鎮目和夫: 下垂体機能障害実態調査; 厚生省特定疾患「下垂体機能障害調査研究班」(班長 鎮目和夫) 昭和50年度研究報告書, 1976, p38.
- 8) 井林 博: 副腎の臨床。日内会誌 72: 1125, 1983.
- 9) Griffin JE, et al: Dihydrotestosterone binding by cultured human fibroblasts: Comparison of cells from control subjects and from patients with hereditary male pseudohermaphroditism due to androgen resistance. J Clin Invest 57: 1342, 1976.
- 10) Keller DW, et al: Pseudocorpus luteum insufficiency: A local defect of progesterone

- actin on endometrial stroma. *J Clin Endocrinol Metab* 48 : 127, 1979.
- 11) Eil C, et al : A cellular defect in hereditary vitamin-D-dependent rickets type II : Defective nuclear uptake of 1,25-dihydroxyvitamin D in cultured skin fibroblasts. *New Engl J Med* 304 : 1588, 1981.
- 12) Chrousos GP, et al : Glucocorticoid hormone resistance during primate evolution : Receptor-mediated mechanisms. *Proc Natl Acad Sci NY* 79 : 2036, 1983.
- 13) Albright F, et al : Pseudohypoparathyroidism —An example of “Seabright-Bantam syndrome”. *Endocrinology* 30 : 922, 1942.
- 14) Kontula K, et al : Glucocorticoid receptors in adrenocorticoid disorders. *J Clin Endocrinol Metab* 51 : 654, 1980.
- 15) Chrousos GP, et al : Primary cortisol resistance : A family study. *J Clin Endocrinol Metab* 56 : 1243, 1983.
- 16) Griffin JE : Testicular feminization associated with a thermolabile androgen receptor in cultured human fibroblasts. *J Clin Invest* 64 : 1624, 1979.
-