

AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

日本内分泌学会雑誌（2011.06）87巻Suppl.:28～31.

右副腎腺腫合併のpreclinical Cushing's diseaseの一例

滝山由美, 安孫子亜津子, 藤田征弘, 羽田勝計

右副腎腺腫合併の preclinical Cushing's disease の一例

旭川医科大学 内科学講座 病態代謝内科学分野

滝山 由美 安孫子亜津子 藤田 征弘 羽田 勝計

まえがき

近年の画像診断検査技術の発達と普及により、下垂体、副腎の偶発腫瘍性病変の発見が高頻度となっている。一方、コルチゾール過剰が軽微であるプレクリニカルクッシング病と2型糖尿病の合併頻度は、欧米、本邦では2~9%^{1)~3)}と観察集団と診断基準による変動はあるが、糖尿病・高血圧・脂質異常症などの代謝状態・予後に影響を与えている⁴⁾。今回我々は、2型糖尿病患者において副腎偶発腫瘍としての発見が契機となった下垂体微小腺腫によるプレクリニカルクッシング病を経験し、その診断上の問題点、鑑別診断における重要性について考察する。

1. 症 例

症 例：67歳、男性。

主 訴：副腎腫瘍の精査

既往歴：59歳 脳梗塞

家族歴：特記すべきこと無し。

現病歴：1982年、44歳より糖尿病、高血圧症、高脂血症にて他院にて治療中、2005年7月66歳時、当院における糖尿病合併症評価クリニカルパス入院時に施行された腹部CT検査にて、径20mm大の右副腎腫瘍を認めた。同年11月副腎腫瘍精査目的第1回目の入院となる。下垂体病変は認められず、コルチゾール、ACTH分泌の日内変動は消失しているが、デキサメサゾン2mg試験により抑制が認められ、経過観察となる。2006年4月、右副腎腫瘍に対する第2回目精査目的入院となる。

入院時現症：身長163.6cm、体重46.6kg、BMI17.4、腹囲69.5cm、血圧144/66mmHg(カンデサルタン内服中)、クッシング症候群に特徴的な身体兆候(満月様顔貌、buffalo hump、皮膚線条、皮膚菲薄化、中心性肥満)無し。胸腹部理学的所見に異常無し。神経学的所見に異常無し。入院時治療：アカルボース(50mg)3錠 毎食直前、ミチグリニド(10mg)3錠 毎食直前、アスピリン(100mg)1錠 朝食後、カンデサルタン(4mg)1錠 朝食後、フラバスタチン(10mg)1錠 夕食後。

一般検査所見：末梢血検査には異常を認めなかった。血沈、CRPの軽度高値、空腹時血糖182mg/dl、HbA1c9.9%と2型糖尿病による血糖高値を認めた(Table 1)。

内分泌学的検査所見：第1回目精査入院の際と同様に、早朝空腹時における血中コルチゾール濃度、尿中遊離コルチゾール値の高値を呈するもACTH値は基準値範囲を呈し(Table 2)、血中コルチゾール、ACTHの日内変動の消失(Table 3a)を認めた。デキサメサゾン抑制試験においては、第1回目精査入院時、2mg試験によりACTHは抑制されるも、10pg/ml以上とやや高値を示したが、コルチゾール値は5μg/dl以下に抑制されていた。約5カ月後の第2回目精査入院時にはデキサメサゾン2mgによるコルチゾール抑制は消失し、8mg高用量負荷でACTH、コルチゾール共に前値の50%以下に抑制された(FIG. 1)。ACTH、CRH試験に対しては第1、2回の精査入院時共に、CRH試験ではACTHのピークが前値の1.5倍以上、コルチゾールの頂値が15μg/dl以上と反応を認めた(Table 3b)。以上内分泌学的検査結果より、本症例は、クッシング病に特徴的な身体徴候を欠如している下垂体病変によるプレクリニカルクッシング病が疑われた。

Table 1. General laboratory data

Urinalysis		Blood biochemistry	
Protein	(-)	TP	6.7 g/dl
Glucose	(+2)	Alb	3.9 g/dl
Occult blood	(-)	TTT	1.3 MKU
Ketone	(-)	ZTT	3.9 KU
		T-Bil	0.5 mg/dl
		T-Cho	142 mg/dl
		TG	114 mg/dl
		HDL-C	38.5 mg/dl
		LDL-C	80.7 mg/dl
		AST	20 IU/L
		ALT	21 IU/L
		LDH	184 IU/L
		γ-GTP	27 IU/L
		CK	43 IU/L
		BUN	11 mg/dl
		Cre	0.3 mg/dl
		UA	3.9 mg/dl
		Na	142 mEq/L
		K	4.3 mEq/L
		Cl	104 mEq/L
		Ca	9.2 mg/dl
		P	3.2 mg/dl
		FPG	182 mg/dl
		HbA1c	9.9 %
		Cer	54.5 ml/min
		ESR	29 mm/1 hr
		CRP	0.62 mg/dl

Table 2. Hormonal laboratory data

ACTH (pg/ml)	35.5 (7.4~55.7)	cortisol (μg/dl)	17.03 (6.20~13.20)
GH (ng/ml)	0.19 (<1.46)	DHEA-S (μg/dl)	138 (13-519)
IGF-1 (ng/ml)	136.0 (42~250)	PRA (ng/ml/h)	0.5 (0.3~2.9)
TSH (μU/ml)	0.71 (0.27~4.2)	ALDOST-P (ng/dl)	5.73 (2.99~15.9)
LH (mIU/ml)	39.0 (1.27~9.57)	UFC (μg/day)	112 (11.2~80.3)
FSH (mIU/ml)	10.49 (1.18~15.82)	17-OHCS (mg/day)	7.0 (2.9~11.6)
PRL (ng/ml)	9.79 (4.29~13.69)	17-KS (mg/day)	13.7 (4.6~16.4)
ADH (pg/ml)	0.7 (0.3~4.2)	Ald-U (μg/day)	2.8 (0.6~9.0)
FT3 (pg/ml)	2.01 (2.1~4.1)	Met-U (mg/day)	0.06 (0.05~0.20)
FT4 (ng/dl)	1.12 (1.0~1.8)	NM-U (mg/day)	0.06 (0.1~0.28)

Normal basal ranges are indicated in parentheses.

Table 3. Endocrinological examinations

(a) Circadian rhythm					(b) CRH or ACTH test														
Circadian rhythm	First Admission				Second Admission				Time (min)	First Admission					Second Admission				
	6:00	11:30	17:30	0:00	6:00	11:30	17:30	0:00		0	30	60	90	120	0	30	60	90	120
ACTH (pg/ml)	40.3	40.8	32.1	38.4	31.4	33.4	34.7	34.9	ACTH (pg/ml)	45.0	115	66.5	57.6	62.0	39.5	86.5	54.9	46.3	48.7
cortisol (µg/dl)	15.07	13.02	14.65	14.54	17.03	14.04	19.04	14.09	cortisol (µg/dl)	13.93	29.83	24.73	19.11	22.99	19.19	31.27	24.25	19.03	20.33
									ACTH cortisol (µg/dl)	13.67	32.20	37.73			12.21	33.33	39.57		

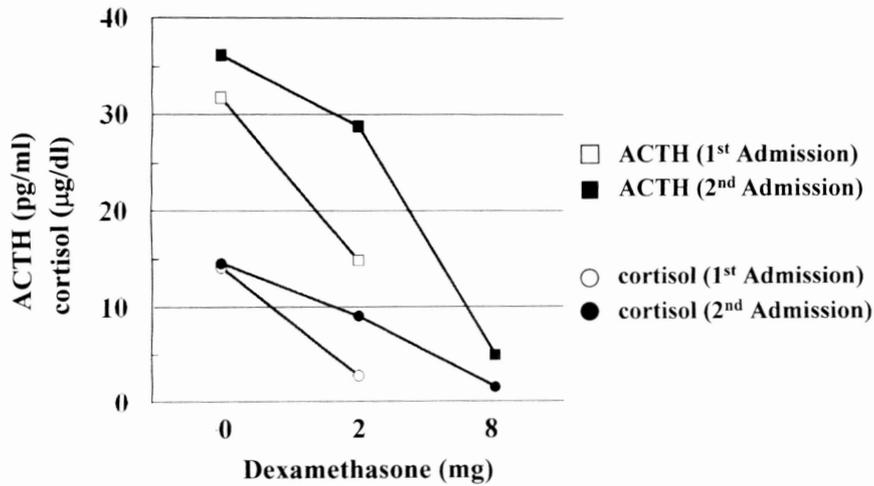


FIG. 1. Dexamethasone suppression tests.

Incomplete suppressions of ACTH and cortisol were observed by 2 mg dexamethasone suppression, not by 8 mg dexamethasone suppression at the second admission.

Abnormal or autonomous secretion of ACTH was confirmed by endocrinological studies at the second admission.

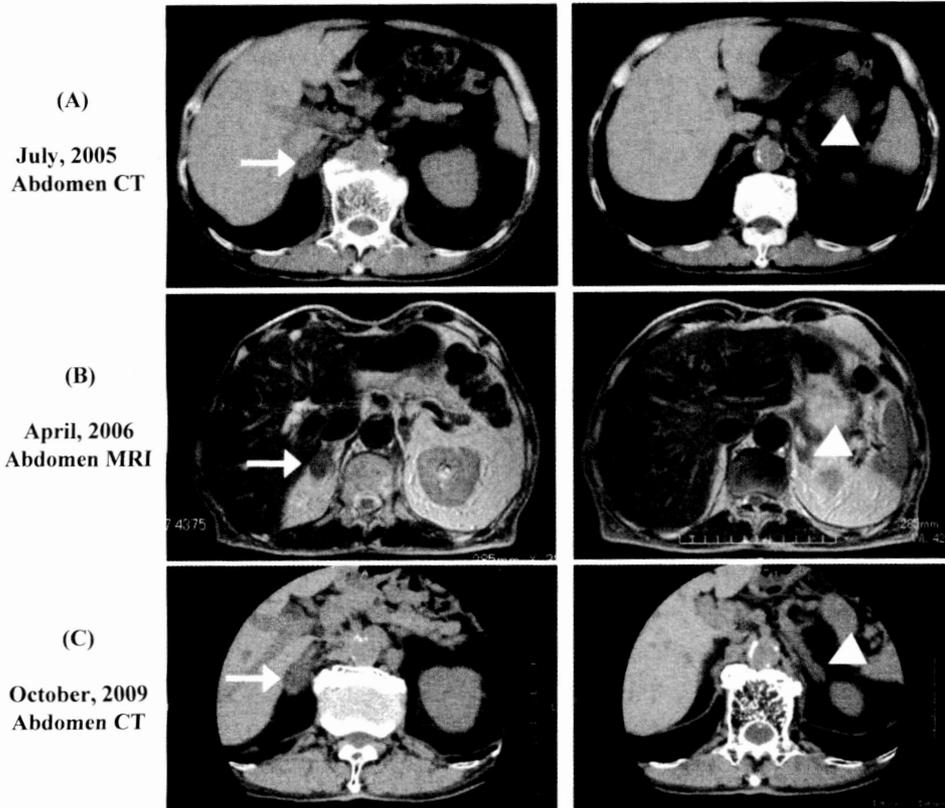


FIG. 2. CT scan and MRI of the bilateral adrenal tumor.

Plain adrenal CT demonstrated right adrenal incidentaloma (white arrow) (A). MRI of abdomen showed the enlargement of the right adrenal gland (1.9 x 2.2cm) at the first admission (white arrow) (B). The size of the right adrenal tumor increased more than that of the first admission (1.8 x 2.7cm) (white arrow) (C).

The size of the left adrenal gland was slightly increased (white arrow head), but no apparent tumor was shown.

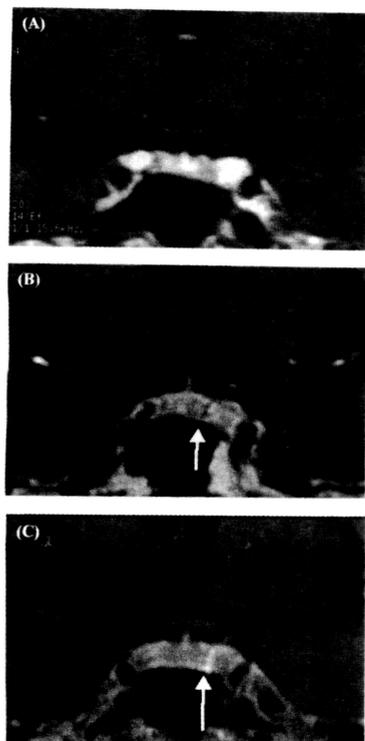


FIG. 3. MRI findings of the pituitary gland. Imaging films shown are coronal gadolinium-enhanced, T1-weighted coronal images obtained at first and second admissions. No apparent microadenoma was shown in the sella in MRI at the first admission.(A). Early (B) and late (C) phase images of the dynamic serial acquisition of MRI at the second admission. A small hypointense area (white arrow) that corresponds to the microadenoma is visible in the left part of the gland only during dynamic MRI (B) and is hardly visible on C.

画像所見：2005年7月糖尿病合併症評価クリニカルパス入院時の腹部CT検査、また第1回目精査入院時MRI検査にて右副腎に最大径20mm大の腫瘍性病変と左副腎にも微小結節様所見を認めた(FIG. 2A, B)。同年11月第1回目の精査入院時の下垂体MRI検査では下垂体腫大、萎縮、下垂体茎の偏位等無く、明らかな腫瘍性病変を認めなかった(FIG. 3A)。2006年第2回目の精査入院時にはガドリウム造影にて下垂体左側に早期相で弱く(FIG. 3B)、後期相で正常と同程度の造影効果を呈する腫瘍性病変を認め(FIG. 3C)、微小下垂体腺腫疑いとなる。¹³¹I-アドステロール副腎シンチグラムにおいては、第1、2回の精査目的入院時とも腫瘍側に有意な集積を認め、右副腎機能腺腫の合併が疑われた(FIG. 4)。経過：本症例は、下垂体微小腺腫に対して患者本人・家族による手術の同意が得られず、経過観察となっている。その後も、クッシング徴候は出現せず、2010年までの画像検査にては、下垂体腫瘍性病変の大きさに変化はないが、両側副腎病変の増大傾向を認めている(FIG. 2C)。

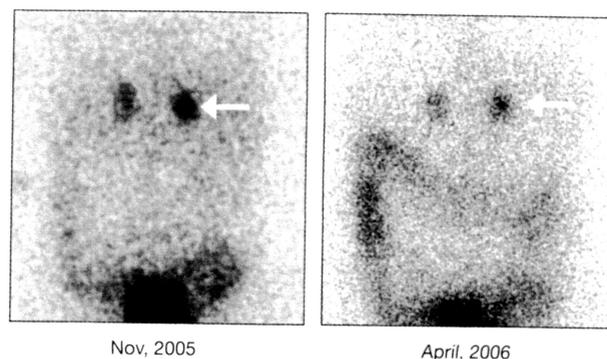


FIG. 4. ¹³¹I-adosterol scintigram of the adrenal glands. The scintigram reveals dominant accumulation of the radioisotope in right adrenal gland (white arrow). The uptake in the left adrenal gland was within normal limits.

2. 考 察

本症例は糖尿病、高血圧、高脂血症の治療中に右副腎偶発腫瘍として発見され、当初下垂体病変は認められず、コルチゾール、ACTHの日内変動の消失というコルチゾール自律性分泌の確認のみであった。第2回目精査入院時、ACTHの自律性分泌の証明とともに下垂体微小腺腫を検出したが、特徴的な身体徴候を欠如しており、プレクリニカルクッシング病⁵⁾と診断された。プレクリニカルクッシング病の診断においては、1mgより0.5mgデキサメサゾン試験の診断感度がより良好(0.5mg vs 1.0mg, 99.1% vs 96.2%)である⁶⁾。0.5mgデキサメサゾン抑制試験により翌朝血中コルチゾール値3 μ g/dl以上を示すことが、平成21年度改定の診断基準⁵⁾上、ACTH自律的分泌に依存するコルチゾール分泌異常の証明となっている。本症例では、第1回目精査入院当時スクリーニング検査として2mgデキサメサゾン抑制試験を用い、翌朝コルチゾール値2.83 μ g/dlと比較的高値を確認し、また第2回目精査入院時には、平成21年度改定診断基準上の確定診断必要項目¹⁾、1)8mg大量デキサメサゾン抑制試験により、翌朝の血中コルチゾール値の前値の半分以下の抑制、2)CRH試験におけるACTH頂値の前値の1.5倍以上の増加、3)下垂体腫瘍の存在の証明の3項目を満たしている。本症例における右副腎偶発腫瘍が機能性であるかどうかについては、アドステロールシンチグラフィ検査による腫瘍側の優勢な取り込みが根拠の一つとして挙げられるが、非機能性副腎腺腫においても腫瘍側への集積の報告⁷⁾⁻⁹⁾が散見され、また副腎腺腫によるサブクリニカルクッシング症候群においても、両側性非対称性の取り込みが報告¹⁰⁾されており、副腎腫瘍からのコルチゾール過剰分泌の証明には、副腎静脈サンプリングが必要であると考えられる。自験例の様に、下垂体腫瘍と副腎腫瘍を合併したコルチゾール過剰症例の報告では¹¹⁾⁻¹⁴⁾、副腎腫瘍切除後に下垂体腫瘍切除を追加した症例13例中12例は片側性の副腎腫瘍である。一方、下垂体腫瘍切除後に両側

副腎切除例¹⁴⁾もあり、原因病巣の確定には両病変に対する嚴重な経過観察が必要である。また、本症例は下垂体腺腫、副腎腫瘍の合併症例であることから、*menin gene* 突然変異検索を含めた多発性内分泌腫瘍症(Multiple Endocrine Neoplasia type 1: MEN1)の鑑別診断が必要と考えられるが、高齢発症の孤発症例であり、副甲状腺、膵臓の機能亢進性腫瘍性病変の存在は、内分泌学的検査、画像検査において否定されている。しかしながら、MEN1は、時期を経て内分泌腫瘍性病変が確認されることがあるため、コルチゾール過剰症とともに経過観察が必要と考えられた。

参考文献

- 1) Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, Gin H, Roger P, Tabarin A. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5808-5813.
- 2) Taniguchi T, Hamasaki A, Okamoto M. Subclinical hypercortisolism in hospitalized patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine J* 2008; 55:429-432.
- 3) Murakami H, Nigawara T, Sakihara S, Kageyama K, Yamashita M, Matsuki K, Tanabe J, Matsui J, Tamasawa N, Suda T. The frequency of type 2 diabetic patients who meet the endocrinological screening criteria of subclinical Cushing's disease. *Endocrine J* 2010; 57: 267-272.
- 4) Minami I, Tateno T, Yoshimoto T, Doi M, Izumiyama H, Akashi T, Hirata Y. Subclinical Cushing's disease with amelioration of metabolic comorbidities after removal of pituitary tumor. *Internal Med* 2006; 45: 1231-1235.
- 5) 須田 俊宏, 他: 厚生労働科学研究費補助金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平成21年度総括・分担研究報告書(大磯ユタカ編), 厚生労働省: 55, 2010.
- 6) Oki Y, Hashimoto K, Hirata Y, Iwasaki Y, Nigawara T, Doi M, Sakihara S, Kageyama K, Suda T. 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. *Endocrine J* 2009; 56: 897-904.
- 7) Francis IR, Smid A, Gross MD, Shapiro B, Naylor B, Glazer GM. Adrenal masses in oncologic patients: functional and morphologic evaluation. *Radiology* 1988; 166: 353-356.
- 8) Charbonnel B, Chatal JF, Ozanne P. Does the corticoadrenal adenoma with "pre-Cushing's syndrome" exist? *J Nucl Med* 1981; 22:1059-1061.
- 9) Rizza RA, Wahner HW, Spelsberg TC, Northcutt RC, Moses HL. Visualization of nonfunctioning adrenal adenomas with iodocholesterol: possible relationship to subcellular distribution of tracer. *J Nucl Med* 1978; 19:458-463.
- 10) Rossi R, Tauchmanova L, Luciano A, Di Martino M, Battista C, Del Viscovo L, Nuzzo V, Lombardi G. Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma: clinical and biochemical features. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:1440-1448.
- 11) 藤中 雄一, 吉田 守美子, 鈴木 康博, 井上 大輔, 松本 俊夫, 影治 照喜, 松崎 和仁, 岡崎 敏之, 里見 淳一郎, 永廣 信治, 隈 晴二, 佐野 壽昭, 新谷 保実, 福本 礼. 片側性副腎腫瘍を合併した Cushing 病の 1 例. *ホルモンと臨床* 2004; 51: 135-140.
- 12) Kageyama K, Moriyama T, Sakihara S, Kawashima S, Suda T. A case of preclinical Cushing's disease, accompanied with thyroid papillary carcinoma and adrenal incidentaloma. *Endocrine J* 2003; 50: 325-331.
- 13) Ohmori N, Nomura K, Ohmori K, Takano K. Preclinical Cushing's disease characterized by massive adrenal hyperplasia and hormonal changes after three years of metyrapone therapy. *Endocrine J* 2007; 54: 391-397.
- 14) Hermus AR, Pieters GF, Smals AG, Pesman GJ, Lamberts SW, Benraad TJ, van Haelst UJ, Kloppenborg PW. Transition from Pituitary-Dependent to Adrenal-Dependent Cushing's Syndrome. *N Engl J Med* 1988; 318: 966-970.