

# 副腎偶発腫が診断の契機となった Cushing 症候群の 1 例

峠之内 壽恵      新谷 眞紀      久保 敬二

## I. 緒 言

近年、画像診断技術の進歩と普及により、健診や他の疾患の治療・診断の際に施行された腹部超音波検査、MRI、CT などによって偶然発見される副腎腫瘍、いわゆる副腎偶発腫が増加している。今回我々は、副腎偶発腫が診断の契機となった Cushing 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。

## II. 症例

症例：55才，女性。

主訴：なし。

既往歴：42才甲状腺機能低下症。45才脳梗塞。46才卵巣嚢腫，子宮筋腫（保存的加療）。54才下垂体ラトケ嚢胞（経過観察）。

嗜好歴：喫煙30本/日（37年間），飲酒なし，アレルギーなし。

家族歴：母に高血圧，心臓弁膜症，C型肝硬変，乳癌。兄に胃癌。

現病歴：かかりつけ医にて高血圧で加療中であった。当院への入院1か月前に肺炎で近医に入院した。その際に施行された胸部CTで左副腎腫瘍を指摘されたため精査目的に当院に紹介され入院した。

現症：身長154.5cm，体重62.5kg，BMI 26.2kg/m<sup>2</sup>，血圧110/60mmHg，脈拍93回/分，体温36.3℃，眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄疸なし，甲状腺腫大なし，両肺呼吸音正常，心音に異常なし，腹部は平坦軟で圧痛なし，肝脾腫なし，両下肢浮腫なし。満月様顔貌，中心性肥満あり。

入院時検査：当科入院時の主な検査結果を表1に示す。入院時の血液検査では白血球増多，軽度肝機能障

害，脂質代謝異常を認めた。低カリウム血症は認めなかった。HbA1cは6.4%と軽度高値を認めたが空腹時血糖値は78mg/dlと正常範囲内であった。耐糖能異常の疑いはあるが糖尿病の診断基準は満たさなかった。腹部CT検査では左副腎に41×30mmの楕円形腫瘍を認めた（図1）。内分泌関連検査結果を表2に示す。血清コルチゾールは基準値内であったが尿中遊離コルチゾールの高値を認め，血漿ACTHは抑制されていた。コルチゾール以外の副腎ホルモンに異常を認めなかった。ACTH以外の下垂体ホルモンに異常を認めなかった。甲状腺，副甲状腺ホルモンに異常を認

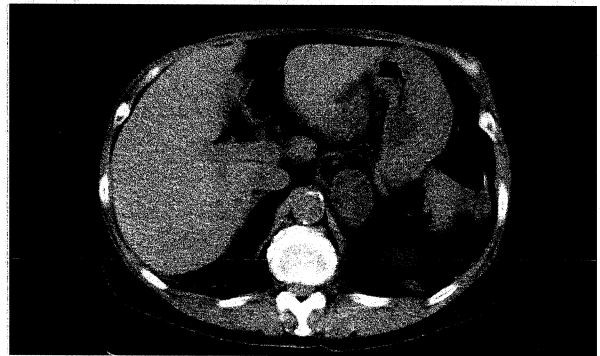


図1 腹部CT検査

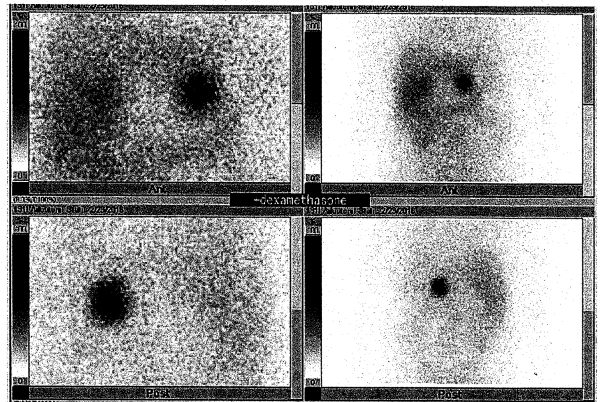


図2 <sup>131</sup>Iアドステロールシンチグラフィ

めなかった。血漿 ACTH, 血清コルチゾールの日内変動は消失していた (表3)。デキサメサゾン抑制試験では1 mg, 8mg 負荷時とも翌日の血清コルチゾールは抑制されなかった (表4)。骨密度測定では同年代の健常者と比較して異常を認めなかった (骨密度  $0.9438\text{g}/\text{cm}^2$ )。 $^{131}\text{I}$  アドステロールシンチグラフィでは左副腎腫瘍に一致してアドステロールの集積亢進を認めた (図2)。PET-CT では左副腎腫瘍に一致して取り込みを認めた (図3)。

臨床経過：以上の検査結果より左副腎腫瘍による Cushing 症候群と診断し、当院泌尿器科にて腹腔鏡下左副腎摘出術を施行した。病理組織所見では、副腎皮質から連続して結節状に増生を示す腫瘍組織を認め、腫瘍細胞は多角形状で軽度に核の大小不同がみられた。構成細胞の細胞質は好酸性あるいは淡明細胞が混在し、好酸性細胞質にはリポフスチンが観察され副腎皮質腺腫に対応する所見と考えられた (図4)。病理組織では悪性所見を認めなかった。

手術後はグルココルチコイド補充のため、手術当日ヒドロコルチゾン300mg/日静注し、その後は漸減し

術後9日目より20mg/日内服に減量して退院した。倦怠感などの症状は認めず、術後経過は良好であった。

### Ⅲ. 考察

文献によって数値に多少の差異はあるが、海外の報告では画像診断の際に偶発的に副腎腫瘍が発見される頻度は0.5~9%程度、剖検例から発見される頻度は1.45~33%程度である<sup>1) 2)</sup>。副腎腫瘍が発見される頻度は加齢に伴って上昇し、20~29歳ではおよそ0.2%であるが70歳以上ではおよそ7%になるとされている<sup>3)</sup>。

わが国でも画像診断の進歩と人間ドックなどの健診の普及に伴い副腎偶発腫瘍の発見頻度は確実に増加している。副腎偶発腫瘍は「副腎に腫瘍が、超音波、CT、MRI などにより偶然に発見された時、それらの腫瘍を総称して副腎偶発腫瘍という (臨床症状のない、糖尿病および高血圧の合併の有無は問わない)」と定義され、1999年より5年間にわたり厚生労働省による全国疫学調査が行われた<sup>4)</sup>。

発見の契機としては無症状で人間ドックなどの健診で発見される症例が31.6%と最も多く、腫瘍の診断法は腹部CTが多数 (69.7%) を占め、腹部超音波検査が26.6%, MRI が3.7%であった。病因では非機能性腺腫51%, コルチゾール産生腫瘍8.9%, 褐色細胞腫8.5%, アルドステロン産生腫瘍4.2%, 副腎癌1.4%であったと報告されている<sup>4) 5)</sup>。副腎疾患の全国推定患者数は1年間で原発性アルドステロン症1,450例, Cushing 症候群 (下垂体性を含む) 1,250例, 褐色細胞腫1,030例, 副腎性 preclinical Cushing 症候群290例であった<sup>6)</sup>。

同様の厚生労働省による全国疫学調査で、Cushing 症候群患者の平均年齢は男性45.9歳, 女性46.4歳であり、Cushing 症候群の病因は下垂体性 (Cushing 病) と副腎腫瘍で全体の82.9%を占め、原発性両側副腎結節性過形成等、その他は17.1%であった。Cushing 症候群の画像診断ではMRI法が最も高い診断精度を有するが、現在でも描出不能のものが20%程度存在し、このような症例では副腎静脈サンプリングが行われている。治療に関しては、副腎腫瘍によるCushing 症候群の98.5%, 下垂体腺腫によるCushing 病の84.5%で外科的摘出術が行われており、その治癒・改善率は88.7%であった<sup>6)</sup>。



図3 PET-CT

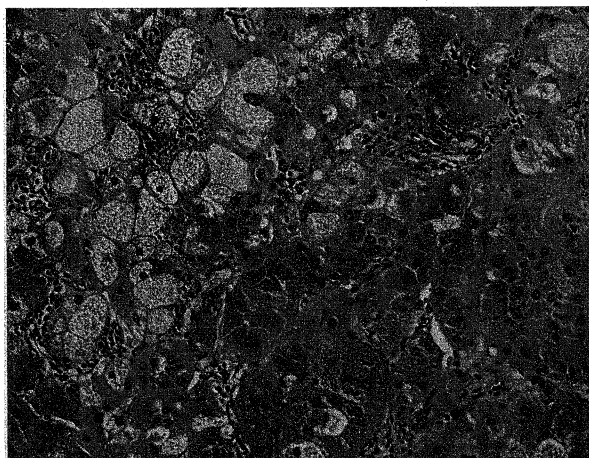


図4 病理組織所見

表 1 入院時検査成績

Peripheral blood		Blood chemistry	
WBC	10300 / $\mu$ L	TP	6.2 g/dL
Neut	81.1 %	ALB	3.8 g/dL
Lymph	11.7 %	T.Bil	0.4 mg/dL
Mono	6.5 %	AST	23 IU/L
Eos	0.3 %	ALT	31 IU/L
Baso	0.4 %	LDH	216 IU/L
RBC	406x10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	$\gamma$ GTP	72 IU/L
Hb	13.2 g/dL	BUN	17.3 mg/dL
Ht	39.8 %	Cre	0.68 mg/dL
PLT	23.0x10 <sup>4</sup> / $\mu$ L	Na	143 mEq/L
		K	3.8 mEq/L
		Cl	109 mEq/L
		Ca	9.2 mg/dL
Urinalysis		IP	3.9 mg/dL
Protein	(-)	TG	177 mg/dL
Glucose	(-)	HDL-C	58 mg/dL
Ketone	(-)	LDL-C	125 mg/dL
		CRP	0.2 mg/dL
		FPG	78 mg/dL
		HbA1c	6.4 %

FPG : Fasting Plasma Glucose

表 2 内分泌関連検査成績

Pituitary hormone		Adrenal hormone	
GH	0.32 ng/mL	(Blood study)	
LH	22.9 mIU/mL	Cortisol	15.51 $\mu$ g/dL
FSH	41.1 mIU/mL	Aldosterone	45.8 ng/dL
Prolactin	17.39 ng/mL	PRA	1.1 ng/mL/hr
ACTH	2.0 pg/mL	DHEA-S	105 ng/mL
TSH	0.11 $\mu$ IU/mL	Adrenaline	8 pg/mL
Thyroid hormone		Noradrenaline	191 pg/mL
Free T3	1.76 pg/mL	Dopamine	5 pg/mL
Free T4	1.18 ng/dL	(Urine collection)	
Parathyroid hormone		Free Cortisol	259 $\mu$ g/day
Intact-PTH	69 pg/mL	Adrenaline	13.8 $\mu$ g/day
		Noradrenaline	131.0 $\mu$ g/day
		Dopamine	294.6 $\mu$ g/day

PRA : Plasma Renin Activity

DHEA-S : Dehydroepiandrosterone Sulfate

表 3 ACTHとコルチゾールの日内変動

時刻	8 : 00	23 : 00
ACTH (pg/mL)	2.0	2.0
Cortisol ( $\mu$ g/dL)	15.51	16.05

表 4 デキサメサゾン抑制試験

デキサメサゾン負荷量	1mg	8mg
ACTH (pg/mL)	2.0	2.0
Cortisol ( $\mu$ g/dL)	16.88	18.77

腫瘍径カットオフ値における癌の鑑別については、腫瘍径が3 cm以上の副腎偶発腫の約4%が副腎癌で、腫瘍径が3 cm未満の場合は99.7%の確率で副腎癌を否定できると報告されているが、実際には腫瘍径が1 cmの副腎癌も報告されており、治療は画像所見や内分泌学的検査の結果を総合的に判断して選択する必要がある。経過中に増大傾向を示す腫瘍は副腎癌や転移性腫瘍の可能性が高く積極的に外科治療を選択する必要がある<sup>4)</sup>。

副腎腫瘍からのコルチゾールの自律的分泌は認めるが、Cushing症候群の特徴的な身体徴候を欠如する場合は副腎性 preclinical Cushing症候群（もしくは subclinical Cushing症候群）と言う（高血圧、全身性肥満、耐糖能異常はCushing症候群に特徴的所見とは見なさない<sup>7)</sup>）。副腎性 preclinical Cushing症候群に対する外科的治療については明確な基準が定められていないが、手術例と非手術例を比較した予後調査で手術例において高血圧・糖代謝異常などの心血管イベントリスクの改善、非手術例において高血圧・糖代謝異常・脂質異常症の悪化する症例を認めたと報告されている<sup>8)</sup>。

今回の症例では満月様顔貌や中心性肥満といった特徴的な身体所見を合併しており、検査所見と併せてCushing症候群と診断した。腫瘍径が41mmと大きく副腎癌の可能性が否定できないため、内分泌学的検査で機能性腺腫が否定されても外科的治療を積極的に選択すべき症例であったと考えられる。副腎腫瘍摘出術後、血圧は低下なく術前と同じ降圧薬を内服したまま退院した。高血圧症の家族歴を有しており、本態性高血圧を合併していた可能性は否定できないが、今後の経過を注意深く観察していく必要があると考えられる。脂質代謝異常はコルチゾール過剰産生によって引き起こされていた可能性が高く、脂質代謝異常も今後改善してくる可能性があるため経過観察が必要である。

#### IV. 結 語

副腎偶発腫が診断の契機となったCushing症候群

の1例を経験したので報告する。副腎偶発腫の約半数は非機能性腺腫であるが、残りの約半数の中には外科的治療適応となる機能性腺腫および副腎癌が含まれている可能性があり、発見された際には内分泌学的精査および画像精査を総合して治療法を選択する必要がある。

#### 文 献

- 1) Barzon L, Sonino N, Fallo F, et al: Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 149: 273~285, 2003.
- 2) Kamel N, Corapcioglu D, Uysal AR, et al: The characteristics of nine patients with adrenal incidentalomas. *Endocr J* 42: 497~503, 1995.
- 3) Young WF Jr: The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 356: 601~610, 2007.
- 4) 名和田新, 一城貴政, 上芝元: 副腎ホルモン産生異常に関する研究班 平成16年度研究報告書, 平成14年度~16年度総合研究報告書, 本邦における5年間の継続的副腎偶発腫疫学調査-最終報告-. 121~129, 2005.
- 5) 宮森勇: 副腎偶発腫の臨床, *日本臨床*, 62: 925~928, 2004.
- 6) 名和田新, 高柳涼一, 中川秀昭ほか: 厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常症」調査分科会 平成10年度研究報告書, 副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査. 11~55, 1999.
- 7) 名和田新, 出村博, 須田俊宏ほか: 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班 平成7年度研究報告書, 副腎性 preclinical Cushing症候群. 223~226, 1996.
- 8) 高柳涼一: 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究 平成23年度研究報告書, 分担研究報告書, 副腎性サブクリニカルクッシング症候群患者の予後調査. 31~37, 2012.

## **A case of Cushing syndrome diagnosed by investigating an adrenal incidentaloma**

Hisae Taonouchi, Maki Shintani, and Keiji Kubo

Department of Diabetes and Endocrinology, Hiroshima Prefectural Hospital

### **Summary**

A 55-year-old woman was referred to our hospital and admitted for a detailed workup of an adrenal tumor. Abdominal computed tomography revealed a mass (41mm × 30mm) in the left adrenal gland. Serum cortisol levels were within the normal range, but urinary free cortisol levels were high, and plasma ACTH levels were suppressed. There was no circadian variation in the plasma ACTH or serum cortisol levels. In the dexamethasone suppression test, serum cortisol was not suppressed the next day at doses of 1 or 8 mg. <sup>131</sup>I-adsterol scintigraphy showed increased uptake of adsterol in the left adrenal lesion. Based on these results, Cushing's syndrome due to a left adrenal tumor was diagnosed. Laparoscope-assisted left adrenalectomy was performed at the Department of Urology of our hospital. A histopathological examination revealed no evidence of malignancy, and the findings were consistent with adrenocortical adenoma. This case demonstrates that some adrenal incidentalomas are functional adenomas for which surgery is warranted. If an incidentaloma is detected, then the diagnosis should be established by assessing both the endocrine and imaging data, and thereafter the appropriate treatment should be selected.

