

症例報告

著しい筋力低下を認めた ACTH 非依存性両側副腎皮質大結節性過形成 (AIMAH) の一例

山田 穂高, 佐々木正美, 浅野 智子, 青木 厚, 生駒 亜希, 豊島 秀男, 加計 正文, 川上 正舒, 石川 三衛

自治医科大学附属さいたま医療センター内分泌代謝科, 〒330-8503 埼玉県さいたま市大宮区天沼町1-847

要 約

68歳男性。入院4年前から両側下肢筋力低下が出現, 3年前から近医で糖尿病, 高血圧を指摘され加療を受けていた。高血圧のスクリーニングで撮像した腹部CTで両側副腎の多結節状腫大を指摘され, 当科を紹介受診した。血清コルチゾール $34.9\mu\text{g/dL}$, デキサメサゾンでの抑制なく, クッシング症候群が考えられ, 精査目的に入院となった。入院時の身体所見では明らかなクッシング兆候は見られなかった。精査の結果 ACTH 非依存性両側副腎皮質大結節性過形成 (AIMAH) によるクッシング症候群と診断した。バソプレシンによるコルチゾールの分泌亢進が認められ, AIMAH 組織内のバソプレシン受容体発現が強く推察された。

(キーワード: AIMAH, クッシング症候群, 異所性受容体, 合併症)

I はじめに: ACTH 非依存性両側副腎皮質大結節性過形成 (AIMAH) はクッシング症候群の内, 3%程度を占める臨床上極めて特異な疾患である¹⁾。AIMAH は両側副腎に多発する粗大結節を認め, コルチゾールの過剰産生を引き起こす。また治療抵抗性の糖尿病の中には典型的なクッシング兆候を呈さず, クッシング症候群の診断が困難な例も経験される²⁾。われわれは糖尿病の経過中に著しい筋力低下を呈した AIMAH の1例を経験したので報告する。

高血圧症, 低K血症があり, 原発性アルドステロン症のスクリーニング目的で腹部CTを施行された。両側副腎に多発結節と腸腰筋の萎縮を認め (図1, 図2), 当科を紹介受診した。血漿 ACTH $<2\text{ pg/mL}$, 血清 cortisol $34.9\mu\text{g/dL}$ であり, デキサメサゾン 0.5mg 抑制試験でも $29.7\mu\text{g/dL}$ と抑制されず, クッシング症候群の精査目的に2010年7月22日に当科入院となった。

II 症例

患者: 68歳, 男性

主訴: 両側下肢筋力低下

既往歴: 高LDL コレステロール血症 (40歳代より), 消化管出血 (上行結腸憩室炎疑い, 65歳時より入院5回), 高血圧症・糖尿病 (65歳時)

家族歴: 父: 胃がん, 高血圧症 母: 高血圧症

生活歴: 飲酒・喫煙なし

体重変化: 62kg (20歳時), 40歳過ぎから徐々に増加し, 70kg 。最大既往体重は 80kg (50歳代)

内服 (1日量): クリグラジド 120mg , スピロノラクトン 25mg , フロセミド 40mg , アムロジピン 5mg , オルメサルタン 20mg , ドキサゾシンメシル 2mg , プラバスタチン 10mg

現病歴: 4年前より下肢筋力低下により階段昇降が困難になった。3年前より糖尿病で近医にて内服加療が開始され

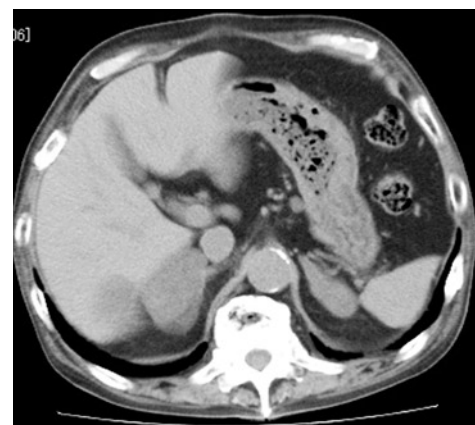


図1 腹部単純CT
両側副腎の腫大を認める



図2

両側副腎の結節状腫大および腸腰筋の萎縮を認める

入院時現症：身長167cm 体重61kg BMI 22 血圧110/70mmHg 脈拍76bpm 体温36.9℃，眼瞼結膜貧血なし，甲状腺触知せず，満月様顔貌・野牛肩・中心性肥満・皮膚線条などのクッシング兆候は見られなかった。胸部腹部に異常所見なし。アキレス腱反射，下肢振動覚の低下は見られなかった。徒手筋力テスト（MMT）は上肢5であったが腸腰筋力は両側2で立位困難のため車椅子移動。

入院時血液，尿所見：血算では白血球数10700/μLで分画の異常なし，Hb 10.8 g/dL，Ht 31.1%，血小板数17.6万/μLであった。尿定性試験では異常は見られなかった。血清生化学検査では総蛋白4.6 g/dL，アルブミン2.5 g/dL，T-bil 0.97 mg/dL，AST 19 mU/mL，ALT 41 mU/mL，LDH 323 mU/mL，Na 148 mmol/L，K 2.4 mmol/L，Cl 103 mmol/L，Ca 8.3 mg/dL，P 2.1 mg/dL，BUN 23 mg/dL，Cr 0.56 mg/dL，総コレステロール154 mg/dL，LDLコレステロール76 mg/dL，HDLコレステロール52 mg/dL，中性脂肪82 mg/dL，空腹時血糖値186 mg/dL，HbA1c（JDS）7.0%，IRI 3.3 μU/mL，血中CPR 1.68 ng/mLであった。内分泌学的検査所見では血漿ACTH 2（7.4-55.7）pg/mL未満，血清cortisol 24.5（4.0-18.4）μg/dL，蓄尿cortisol 384（11.2-80.3）μg/日，血漿LH 3.12（0.79-5.72）mIU/mL，血漿FSH 6.86（2.0-8.3）mIU/mL，血清GH 0.2（0.003-0.970）ng/mL，血清PRL 27.3（3.58-12.78）ng/mL，血漿アルドステロン 34（29.9-150）pg/mL，レニン活性 0.3（0.3-5.4）ng/mL・H，DHEA-S 0.9（13-264）μg/dL，TSH 1.11（0.35-4.94）IU/mL，fT4 0.87（0.70-1.48）ng/dL，fT3 1.64（1.71-3.71）pg/mLであった。

初回入院後の経過：血漿ACTHは測定感度以下に抑制され，血清cortisolは高値のまま日内変動が消失しており，尿中遊離cortisolは高値であった。血清cortisolはデキサメサゾン0.5mg抑制試験で抑制されず，またCRH負荷試験でACTHの無反応を認め，クッシング症候群と診断した。副腎シンチでは両側副腎に強い集積を認め（図3），AIMAHが疑われた。続いてAIMAHに特徴的な異所性受容体の検索を行った。75gOGTTおよび経静脈的ブドウ糖負荷試験（IVGTT）を行った。インスリン加療中であったので，血清CPR値を採取した。75gOGTTでの血清CPR値は基礎値1.68ng/mLでその反応性は悪かった。しかし血清cortisolは75gOGTT，IVGTTいずれにおいても無反応であり，副腎におけるGIP受容体の存在は否定的と考えられた。（図

4）一方ピトレッシン負荷試験では血清cortisolは反応性に増加し，基礎値25.7μg/dLから1時間後に頂値47.3μg/dLまで上昇し，バソプレシン受容体の発現が強く疑われた（図5）。いずれの負荷試験においても血漿ACTHは全て2pg/mL以下に抑制されていた。以上より本例はAIMAHによるクッシング症候群と診断した。内科での精査を終了し，腹腔鏡下副腎摘出術を予定し，内科を退院となった。

同年9月1日に手術目的に外科に再入院したが，9月3日に発作性心房細動を発症し，血圧の低下を認めたためDCを施行し，洞調律に復した。手術は中止とし，外来で耐術能の評価・心房細動の原因精査・加療を行う方針となり同月6日に退院となった。退院後右季肋部から右背部にかけて水疱が出現し痛みがあるため皮膚科外来を受診し，帯状疱疹と診断された。9月下旬から下腿浮腫（slow pitting edema）が増悪，胸部単純X線上軽度の右胸水貯留を認めた。水分制限のため再度当科に入院となった。入院後，10月に入ってから上腹部痛が持続し，10月4日に胸水フォローアップ目的に撮影した胸部単純X線写真上，胸水は増加してはなかったが，腹腔内にfree airを認めた。発熱，筋性防御等は見られなかったが，消化管穿孔が疑われ，10月5日に腹部CTを撮影し，free airが確認された。消化管穿孔と判断され，緊急腹部開腹術が施行された。手術の結果は結腸憩室穿孔であった。組織が脆弱なため断端の腸管吻合は困難と判断され，口側は回腸瘻造設，肛門側は上行結腸粘液瘻造設（回腸瘻，粘液瘻ともに人工肛門の1種）となった。10月17日より乏尿となり再度発作性心房細動を引き起こし，DCで洞調律に復するも，その後血圧低下，乏尿が持続したためICUに入室した。気管内挿管・人工呼吸器管理，CHDF等，集中治療が行われたが全身状態は改善せず，カンジダ敗血症を併発し，11月8日に死亡した。

剖検所見：左右の副腎重量は各々62gで，大きさは左100×50×23mm，右85×60×30mmで両側共に結節性に著しく腫大していた。肉眼的には黄色～褐色で断面は多結節状でAIMAHに特徴的な肉眼病理所見を呈していた。顕微鏡的にはAIMAHに特徴的な暗調細胞，明調細胞が見られた（図6，図7）。

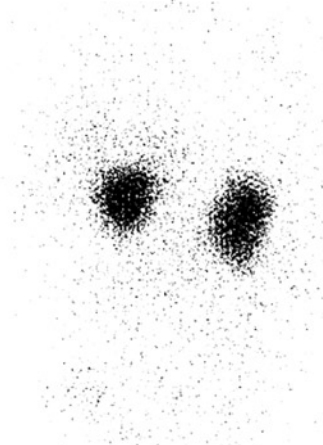


図3 副腎シンチグラフィ（Anterior View）
両側副腎にRIの集積を認める

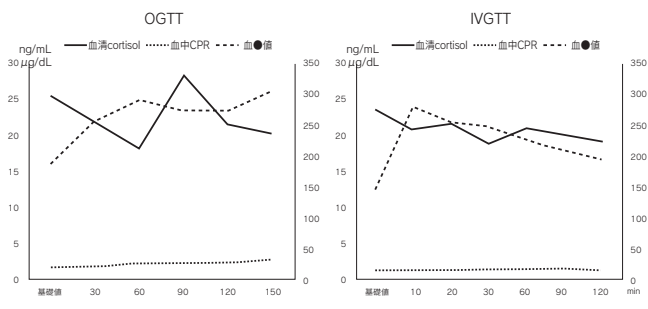


図4 糖負荷試験

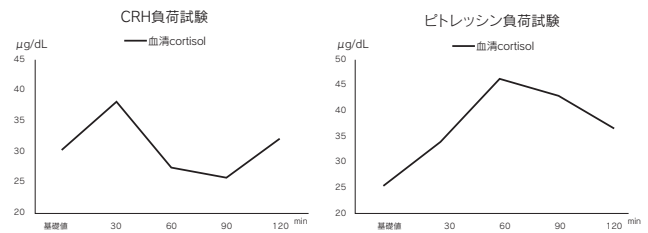


図5 内分泌学的負荷試験

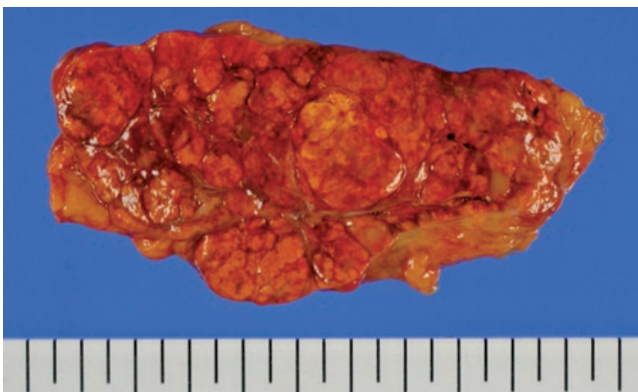


図6 肉眼病理所見

肉眼的には黄色～褐色で断面は多結節状を呈する

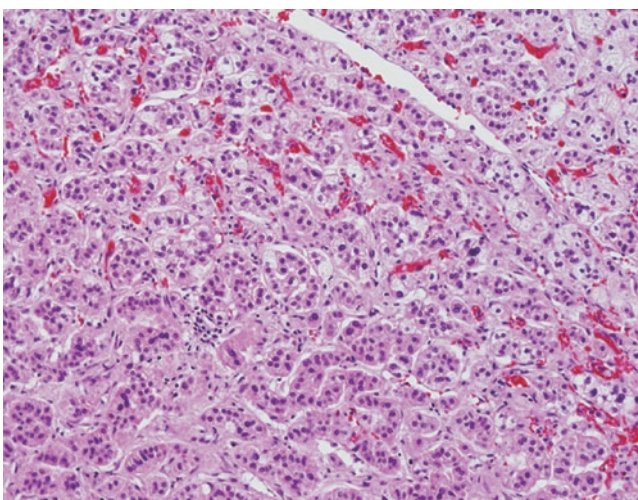


図7 組織病理所見

小型の暗調細胞，大型の明調細胞が散見される

III 考察

本例は著しい下肢筋力低下を伴った AIMAH の 1 例である。患者は長年糖尿病の治療を継続していたが、高血圧症の精査のため行った腹部 CT において AIMAH の存在が明らかとなった。満月様顔貌・野牛肩・中心性肥満・皮膚線条などのクッシング兆候はみられなかったものの、管理不良の高血圧症・糖尿病とともに著しい筋力低下を認め、長期にわたる蛋白異化亢進が持続していたことが伺われる。本例の AIMAH は腫瘍の大きさが大きいこと、筋萎縮が著しいことなど、長年発見されず経過してきたことが推察される。近年はクッシング症候群の特徴的な症状を呈する以前に、腹部単純 CT 等で副腎多発結節が偶発的に認められ、AIMAH の診断に至る例が増えている。その場合は特徴的な症状は呈さず、高血圧、糖尿病、骨粗しょう症などの非特異的な症状のみを呈する。本例は病理学的には黄色～褐色で多結節状の肉眼像、顕微鏡的に暗調細胞、明調細胞が確認され、従来から報告されている AIMAH と矛盾しない。笹野らは AIMAH における副腎腫瘍は大きくなることが多く、大きさも 28-105g に達すると報告している³⁾。

近年クッシング症候群を呈する副腎腫瘍内にホルモン受容体が異所性に存在することが注目されている⁴⁾。これまで GIP 受容体、βアドレナリン受容体、LH/hCG 受容体、バソプレシン受容体、TSH 受容体、セロトニン受容体などが副腎腫瘍内に見られることが報告されている⁵⁾。本例では GIP とバソプレシン受容体の存在を負荷試験にて検討したが、血清 cortisol がバソプレシン負荷に反応して増加したことからバソプレシン受容体の存在が示唆された。しかし摘出した組織中でのバソプレシン受容体の発現はまだ検討しておらず、今後のさらなる解析が必要である。これらの異所性受容体の臨床的意義は不明であるが、各受容体の拮抗薬を投与すると、高 cortisol 血症が改善できると期待されている⁶⁾。

本例は手術予定直前に発作性心房細動を起こして手術が延期となった。これを機に消化管穿孔、感染症の併発と重篤な病状に陥った。したがってクッシング症候群が未発見のまま長期間経過したことが重篤な合併症を招来する契機となったと推察される。感染症の誘発、筋力低下や骨粗鬆症などの蛋白異化亢進などの進展を防止するため、高 cortisol 血症の是正は早期から試みられる治療である。国内ではまだ保険適応になっていないがメチラボンなどの副腎皮質ステロイド合成阻害剤の投与は診断確定後速やかに行うべきであったと考えられる。

IV 結語

糖尿病の治療経過中に著しい下肢筋力低下を呈した AIMAH の 1 例を経験した。クッシング症候群は高 cortisol 血症に伴う種々の合併症（循環・代謝・免疫異常）を来とし、本例のように死亡する場合もあり迅速に診断および治療を行う必要があると考えられた。

V 参考文献

- 1) 大村昌夫：副腎疾患および類縁疾患 プレクリニカルクッシング症候群（サブクリニカルクッシング症候

- 群). ホルモンと臨床54 : 165-170, 2006.
- 2) 名和田 新他 : 副腎性 preclinical Cushing 症候群. 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, 1996.
 - 3) Sasano H, Suzuki T, Nagura H : ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia : immunohistochemical and in situ hybridization studies of steroidogenic enzyme. *Mod Pathol*7 (2) : 215-219, 1994.
 - 4) Lacroix A, N'Diaye N, Tremblay J et al. : Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev*22 : 75-110, 2001.
 - 5) Christopoulos S, Bourdeau I, Lacroix A : Clinical and subclinical ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia and aberrant hormone receptors. *Horm Res*64 (3) : 119-131. 2005.
 - 6) 栗原 勲, 柴田洋任孝, 武田彩乃他 : ACTH 非依存性両側副腎皮質大結節性過形成 (AIMAH) の病因と治療. *ホルモンと臨床*56 : 1127-1132, 2008.

A case of ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia complicated by muscular atrophy of a lower extremity.

Hodaka Yamada, Sasaki Masami, Tomoko Asano, Atsushi Aoki, Aki Ikoma, Hideo Toyoshima, Masafumi Kakei, Masanobu Kawakami, San-e Ishikawa

Department of Endocrinology and Metabolism, Jichi Medical University Saitama Medical Center, Saitama, Japan 330-8503

Abstract

A 68-year-old man was admitted for evaluation of Cushing's syndrome. He complained of muscular weakness 4 years previously, and had been treated for diabetes mellitus and hypertension for 3 years. A local physician noted bilateral adrenal enlargement on an abdominal CT scan. On admission physical examination, no Cushingoid signs were found. Laboratory results included 34.9 μ g/dL serum cortisol and less than 2 pg/mL plasma ACTH. Overnight administration of 0.5 mg dexamethasone did not suppress serum cortisol. An abdominal CT scan depicted bilateral adrenal hyperplasia, 100 \times 50 mm and 80 \times 60 mm, indicating ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia (AIMAH). We suggest that vasopressin receptor may be expressed in the nodular tissues. Because of this patient's serious concurrent conditions, including paroxysmal atrial fibrillation and herpes zoster, adrenalectomy was not possible during this hospitalization. The present case illustrates that AIMAH left undiagnosed for a long period produces muscular atrophy and reduces anti-inflammatory activity.