

難治性浮腫を契機として発見された 副腎性クッシング症候群の1例

別宮佳奈子¹⁾ 井上 広基¹⁾ 岩崎 優¹⁾ 村上 尚嗣¹⁾
 金崎 淑子¹⁾ 新谷 保実¹⁾ 野々木理子²⁾ 間島 大博³⁾
 新谷 晃理³⁾ 上間 健造³⁾ 藤井 義幸⁴⁾

- 1) 徳島赤十字病院 代謝・内分泌科
 2) 徳島赤十字病院 総合診療科
 3) 徳島赤十字病院 泌尿器科
 4) 徳島赤十字病院 病理診断科

要 旨

患者は40歳代、女性。1年前から全身性浮腫、体重増加（6 kg/年）が出現した。近医を受診したが原因は明らかでなく、利尿剤投与後も改善せず、当院を受診した。身体所見では Cushing 徴候に乏しく、一般検査で好酸球減少（0.1～0.4%）あり。肝・腎・心機能に異常なく、CTにて径20mmの右副腎腫瘍が認められた。血漿 Cortisol 18.4μg/dl と正常上限も、ACTH <1.0pg/ml と低値で、¹³¹I-Adosterol シンチで右副腎に一致した RI 集積あり。ACTH・Cortisol の日内リズムは消失しており、尿遊離 Cortisol 110.9μg/日と増加、Dexamethasone 抑制試験での抑制なく、右副腎腫瘍による Cushing 症候群と診断された。腹腔鏡下右副腎摘出術を施行し、副腎皮質腺腫と病理診断された。Cushing 症候群での浮腫合併頻度は約50%とされるが、実際には他の Cushing 徴候や高血圧、耐糖能異常などステロイド過剰の徴候が主訴となることが多い。本例のように難治性浮腫を契機に発見されることは稀であり、貴重な症例と考えられ報告する。

キーワード：浮腫、クッシング症候群、副腎皮質腺腫

はじめに

甲状腺疾患やクッシング症候群に代表される内分泌疾患で浮腫を呈することは少なくない^{1),2)}。しかし、内分泌疾患では臓器特異的な病状を呈さないことも多く、その疾患自体を疑わなければ診断に至らないことも稀でない。クッシング症候群に浮腫を合併する頻度は、下垂体性・副腎性ともに約50%とされるが³⁾、実際には同時に他の典型的な Cushing 徴候や高血圧、耐糖能異常などステロイド過剰の特徴から診断に至ることが多い。今回、我々は、難治性浮腫を契機として発見された副腎性クッシング症候群の1例を経験した。

症 例

患 者：41歳，女性

主 訴：全身性浮腫

既往歴：1年前に子宮筋腫核出術（他院）

嗜好歴：ビタミン剤，漢方薬，サプリメント等の服用習慣なし。喫煙なし。飲酒はビール350ml/日。

生活歴：2子を合併症なく自然分娩。月経はやや不規則。

家族歴：母・弟・妹に慢性甲状腺炎。妹は副甲状腺機能亢進症で手術予定。

現病歴：1年前から全身の浮腫、体重増加（6 kg/年）が出現し、近医を受診。心・腎・甲状腺機能等に異常なく、利尿剤投与を受けた。しかし、その後も浮腫が改善しないため、当院を紹介された。

身体所見：意識は清明。身長170cm，体重61.5kg（1年間で6 kgの増加），BMI 21.3kg/m²。血圧112/62 mmHg，脈拍79/分，体温36.8℃。甲状腺腫なく，皮膚の菲薄化・多毛なし，赤色皮膚線条なし。満月様顔貌や水牛様脂肪沈着は認めない。胸・腹部に特記すべ

き異常なし。下腿から足背に優位な圧痕性浮腫あり。
検査所見：一般検査（表1）では、尿蛋白陰性で腎機能は正常、血清 Alb 4.1g/dl と低蛋白血症はなく、耐糖能は正常であった。BNP は正常範囲で心エコーでも心不全所見なし。白血球分画では好酸球減少(0.1～0.4%)があり、軽度のLDH上昇とともにステロイド過剰の間接所見が疑われた。内分泌検査（表2）では、血漿 Cortisol 18.4μg/dl と正常上限値で、ACTH <1.0pg/ml と低値であった。ACTH・Cortisol の日内リズムは消失しており、尿遊離 Cortisol 110.9μg/日と増加、2 mg Dexamethasone 抑制試験（DST）では血清 Cortisol の抑制は認めなかった。ACTH 以外の下垂体前葉ホルモン値に異常なく、PTH はやや

高値も血清 Ca 値は正常で、副甲状腺の腫大は認められなかった。

単純 CT にて右副腎に長径20mm 大の楕円形の腫瘤があり、造影早期で均一な濃染が認められた。¹³¹I-Adosterol シンチでは右副腎に一致した高集積を認め、左副腎の描出はみられなかった（図1）。以上より、右副腎皮質腺腫によるクッシング症候群と診断した。

臨床経過：利尿剤による対症療法で浮腫の改善は十分でなく、クッシング症候群の診断に至ったため、泌尿器科にて腹腔鏡下右副腎摘出術を施行した。比較的境界明瞭で、黄褐色調の断面を有する腫瘤が摘出され、皮質腺腫と病理診断された（図2）。術中より Hydro-

表1 一般検査成績

検尿		血液凝固		BUN	
蛋白	(-)	PT	117 %	Cr	14 mg/dl
糖	(-)	Fib	258 mg/dl	UA	0.67 mg/dl
ケトン体	(-)	血液化学		Na	5.8 mg/dl
末梢血		T-bil	0.5 mg/dl	K	138 mEq/l
Hb	11.6 g/dl	AST	26 U/L	Cl	3.5 mEq/l
RBC	419×10 ⁴ /μl	ALT	22 U/L	Ca	99 mEq/l
WBC	7,700 /μl	ALP	184 U/L	P	9.3 mg/dl
neu	76.7 %	γ-GTP	21 U/L	PG	3.5 mg/dl
eos	0.1 %	LDH	261 U/L	HbA1c	86 mg/dl
bas	0.1 %	CK	133 U/L	CRP	5.7 %
mon	6.0 %	T-cho	201 mg/dl	心エコー	
lym	14.1 %	TG	73 mg/dl	EF	68 %
Plt	35.4×10 ⁴ /μl	Alb	4.1 g/dl	ICV 径	10 mm

表2 内分泌検査成績

ACTH・Cortisol 系			下垂体・甲状腺・副甲状腺		副腎皮質・髄質	
1. 日内変動・DST			GH	0.61 ng/ml	PRA	16.4 ng/ml/hr
	ACTH (pg/ml)	Cortisol (μg/dl)	PRL	16.3 ng/ml	Aldo.	23.7 ng/dl
随時	<1.0	25.0	TSH	0.75 μU/ml	DHEA-S	60 ng/ml
7時	<1.0	18.4	LH	2.1 mIU/ml	Adrealin	0.01 ng/ml
21時	<1.0	20.0	FSH	5.0 mIU/ml	Norad.	0.47 ng/ml
2mgDST後	<1.0	18.9	E2	108.8 pg/ml	Dopamine	<0.01 ng/ml
2. 尿中遊離 Cortisol			ADH	1.7 pg/ml	頸部エコー	
110.9 μg/日			free T4	1.14 ng/dl	副甲状腺腫大なし	
			PTH-intact	123 pg/ml		

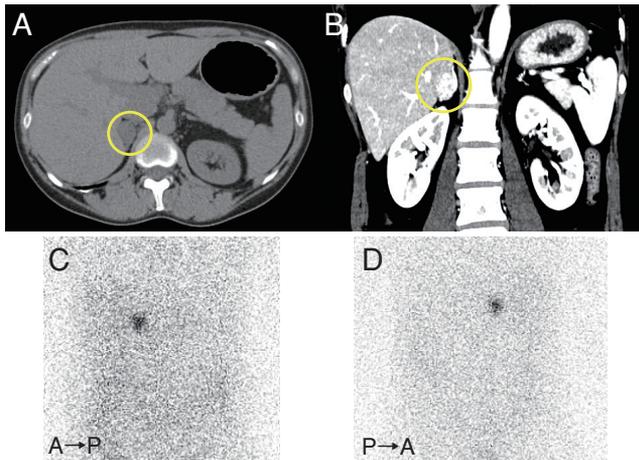


図1 腹部CT (A・B) ならびに¹³¹I-Adosterol シンチグラフィ (C・D) 所見
単純CT (A), 造影CT (B) にて右副腎に長径20mm 大の楕円形の腫瘍を認める
右副腎に一致してRIの高集積を認める (C:A→P, D:P→A view)

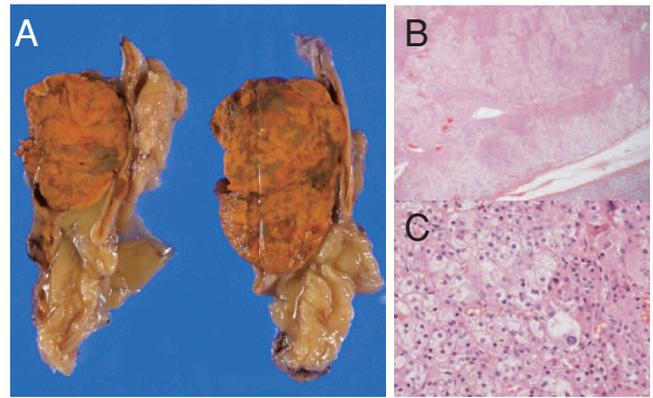


図2 摘出標本 (A) ならびに病理組織所見 (B)
A: 30×20×20mmの比較的境界明瞭で、滑面は黄褐色調の腫瘍が摘出された
B: 弱拡大 (×20倍) にて、被膜を持ち境界明瞭な腫瘍を認める
C: 強拡大 (×200倍) にて、明るい泡沫状の細胞質をもつ淡明細胞の集塊が認められる。核の大小不同はあるが核分裂は認めない

cortisone を開始し、引き続き補充療法中であるが、術後2か月の時点で好酸球数やLDHは正常化した。術後から furosemide は中止しているが、体重の増加はなく、浮腫は緩徐に軽減傾向にある (図3)。

考 察

難治性浮腫を契機として発見された副腎性クッシング症候群の1例を報告した。クッシング症候群におけ

る浮腫の合併頻度は下垂体性・副腎性ともに約50%とされるが³⁾、実際には他のCushing 徴候やステロイド過剰徴候が主訴となることがほとんどで、本例のように浮腫を主訴とすることは稀である。クッシング症候群の浮腫はアキレス腱部から全身性まで程度や範囲も様々であるが、浮腫を主徴とするクッシング症候群の本邦報告例は本例を含め5例と少ない^{4)~7)} (表3)。報告例はいずれも比較的若年のためか、高血圧や耐糖能異常の合併が少なく、利尿剤不応性の特発性浮腫と

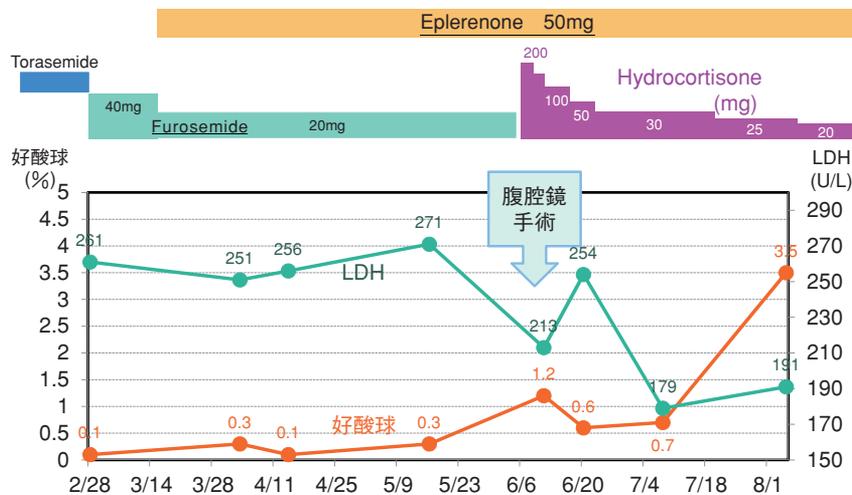


図3 臨床経過図
術中より Hydrocortisone の補充を開始し、術後2か月の時点で好酸球数とLDHの正常化を認めた

表3 浮腫を主訴に Cushing 症候群が発見された本邦報告例

No	報告者 (年)	年齢 (歳)	性	主症状	期間	病型・病因	他の合併病態
1	清末ら (2004)	61	M	全身浮腫, 体重増加	半年	ACTH 依存性	2 型糖尿病
2	多田ら (2005)	53	M	全身浮腫, 倦怠感	4 年	左副腎性	高血圧症
3	成田ら (2007)	32	F	四肢・顔面浮腫, ほてり, 口渇	1.5年	左副腎性	記載なし
4	濱田ら (2011)	55	F	全身浮腫, 歩行困難	1 年	左副腎性	なし
5	自験例 (2014)	41	F	全身浮腫, 体重増加	1 年	右副腎性	なし

して経過をみられている症例もみられた。

クッシング症候群における浮腫の詳細な機序は明らかでないが、ステロイド過剰による①蛋白合成抑制・異化亢進による毛細血管脆弱化・透過性亢進, ②筋委縮に伴う静脈還流不全, ③鉱質コルチコイド作用による Na 貯留, などが想定されている。しかし、鉱質コルチコイド作用過剰の代表的疾患である原発性アルドステロン症では一般的に浮腫を生じず、これはアルドステロン・エスケープ現象が生じることによるとされている^{8),9)}。本例で難治性浮腫が生じた詳細な機序は明らかではないが、上述の要因に加えて高コルチゾール血症により若干の有効循環血漿量の減少が生じ、腎での圧 Na 利尿や ANP 作用が低下した結果、アドステロンエスケープ現象が減弱した可能性などが考えられる。

結 語

日常診療で浮腫を診察する機会が多いが、難治性浮腫の鑑別疾患としてクッシング症候群などの内分泌疾患の可能性も念頭におく必要がある。

文 献

- 1) 坂本憲一, 竹内靖博: 内分泌疾患に伴う浮腫の診断と治療. Fluid Manag Renaiss 2012; 2:255-60
- 2) 羽毛田公, 相馬正義: 内分泌疾患に伴う浮腫. 成

人病と生活習慣病 2013; 43:555-9

- 3) 名和田新, 高柳涼一, 中川秀昭, 他: 副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査. 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10年度研究報告書 1999:11-55
- 4) 濱田勝彦, 宮本悠希, 三宅敦子, 他: 全身性高度浮腫を契機に発見されたクッシング症候群の一例. ACTH RELATED PEPTIDES 2010; 21:98-100
- 5) 成田達哉, 渡辺裕輔, 小林和裕, 他: むくみを主訴に来院したクッシング症候群の一例. 日内分泌会誌 2007; 82:918
- 6) 多田愛, 滝本千恵, 篠村裕之, 他: 全身性浮腫の検索中に発見されたクッシング症候群の一例. 日腎会誌 2004; 46:635
- 7) 清末有宏, 宮尾益理子, 秦東秀, 他: 著明な全身浮腫により Cushing 症候群の合併が発見された 2 型糖尿病の 1 例. 糖尿病 2004; 47:405
- 8) Rover DR, Conn JW, Knopf RF, et al: Nature of Renal Escape from the Sodium-Retaining Effect of Aldosterone in Primary Aldosteronism and in Normal Subjects. J Clin Endocrinol Metab 1965; 25:53-64
- 9) Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, et al: Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone “escape”. Hypertension 1984; 6:1183-92

A case of adrenal Cushing's syndrome with refractory edema

Kanako BEKKU¹⁾, Hiroki INOUE¹⁾, Yu IWASAKI¹⁾, Naotsugu MURAKAMI¹⁾,
Yoshiko KANEZAKI¹⁾, Yasumi SHINTANI¹⁾, Michiko NONOGI²⁾, Tomohiro MASHIMA³⁾,
Terumichi SHINTANI³⁾, Kenzo UEMA³⁾, Yoshiyuki FUJII⁴⁾

- 1) Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of General Internal Medicine, Tokushima Red Cross Hospital
- 3) Division of Urology, Tokushima Red Cross Hospital
- 4) Division of Diagnostic Pathology, Tokushima Red Cross Hospital

We report a case of adrenal Cushing's syndrome with refractory edema in a woman in her 40s. She consulted a nearby clinic because of generalized edema and body weight gain, but the cause was unclear. Her symptoms did not improve after treatment with diuretics, and she consulted our hospital. On physical examination, she lacked features of Cushing's syndrome, and laboratory examination showed eosinopenia (0.1-0.4%). There were no hepatic, renal, or cardiac function abnormalities. Computed tomography revealed the presence of a right adrenal tumor 20 mm in diameter. Plasma cortisol level was 18.4 µg/dl, which is within the normal upper limit, but adrenocorticotrophic hormone (ACTH) level was low at 1.0 pg/ml. ¹³¹I-adosterol scintigraphy showed radioisotope accumulation in the same area of the right adrenal gland. The circadian rhythms of plasma ACTH and cortisol were lost, and urinary free cortisol excretion was high at 110.9 µg/day. Plasma cortisol was not suppressed upon dexamethasone suppression testing. Therefore, she was diagnosed with Cushing's syndrome caused by the right adrenal tumor. Laparoscopic right adrenalectomy was performed, and the tumor was diagnosed as an adrenocortical adenoma using pathologic examination. Edema occurs in approximately 50% of patients with Cushing's syndrome. However, in most cases, other signs of steroid excess, such as other typical features of Cushing's syndrome, hypertension, and impaired glucose tolerance, are recognized as major symptoms. It is noteworthy that Cushing's syndrome is rarely observed with refractory edema as in this case.

Key words: edema, Cushing's syndrome, adrenocortical adenoma

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 20:92-96, 2015
