

副腎皮質機能亢進症（クッシング症候群）

1、病態

体内で副腎皮質ホルモン（特に糖質コルチコイド<コルチゾール>）が過剰に産生される疾患を副腎皮質機能亢進症（クッシング症候群）とよぶ。このうち、脳下垂体による ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）の過剰分泌によるものを下垂体依存性副腎皮質機能亢進症（PDH）、原発性副腎疾患によるコルチゾールの過剰分泌によるものを副腎性副腎皮質機能亢進症（ADH）と分類する。

PDH は、副腎皮質機能亢進症の 80%を占め、まれに原発性のフィードバック反応不全が認められるが、その 90%以上が良性の下垂体腺腫による。下垂体腺腫は、巨大腺腫化しない限り著しい有害事象を現さないが、神経症状を呈するような場合は脳腫瘍疾患として特に予後不良となる。

ADH は、両側性の副腎腺腫または副腎腺癌によるが、症状や検査所見だけでなく、組織検査でも鑑別が難しく、浸潤や転移の有無によってなんとか鑑別されることが多い。

2、症状

- 食欲増進、多食、多飲多尿、肥満、時に食欲不振
- 筋委縮
- 肝臓腫大
- 腹囲膨満または腹部下垂（肥満、筋委縮、肝腫大）
- 虚弱、パンティング、倦怠
- 脱毛、皮膚の菲薄化・石灰化、面皰、難治性慢性膿皮症
- 高血圧
- 精巣萎縮、無発
- 神経症状（行動の変化、問題行動、沈鬱、徘徊、ヘッドティルト、旋回、運動失調、失明、瞳孔不同、発作）

3、診断：病状が多岐にわたり、また生命に関わる重篤な症状となるため、確定診断だけでなく、随伴する疾患の病状や体調全てを診断し、把握する必要がある。また、その他の疾患を除外診断しておくことも大切である。

1）典型的な症状から：皮膚（菲薄化、石灰化、脱毛、膿皮症など）

肥満、腹部下垂、腹囲膨満、筋肉萎縮

元気減退・消失、倦怠、沈鬱、傾眠、虚脱

食欲増進～不振、多飲多尿

軟便、下痢、嘔気、嘔吐、腹部不快

2) 血液一般検査：随伴疾患に影響を受ける

◎多血、好酸球減少

3) 血液化学検査：肝酵素上昇、脂質異常、高血糖、BUN/Cre 低下、高リン

◎ALP 高値、TG/TCHO 高値

4) X線検査：脂肪過多、腹部下垂、腫瘍転移像

肺石灰化、肺血栓症像、気管および気管支の石灰化

◎肝臓腫大、副腎腫大、副腎石灰化、骨質菲薄化

5) 超音波検査：肝臓腫大、肝臓変性、胆嚢拡張、胆泥

◎副腎腫大、副腎変性

6) 甲状腺検査：原発および二次性の機能低下

7) 尿検査：結石

◎低比重尿、細菌尿、蛋白尿

8) 確定診断：

①内因性 ACTH（副腎皮質刺激ホルモン）濃度

正常 20～40pg/ml（時に～80pg/ml） 脳下垂体から放出され、このホルモンにより副腎が刺激を受け、コルチゾールなどの副腎皮質ホルモンを体内に分泌する。体内の副腎皮質ホルモン濃度によりフィードバック機構が働き、脳下垂体から ACTH 分泌がコントロールされ、その結果副腎皮質ホルモンの分泌量は変化する。

そのため、ADH では低下（<10～20pg/ml）し、PDH では高値（>40～45pg/ml）となることが示唆され、そのため副腎皮質機能亢進症の確定診断の一助となり、後に記載する ACTH 刺激試験の結果と合わせて、原発部位が副腎であるか、脳下垂体であるかの鑑別が可能である。

②ACTH 刺激試験

合成の ACTH を投与し、投与前と投与 1 時間後の血中コルチゾール（副腎皮質ホルモン）を測定する。体内の副腎皮質ホルモンは、日内変動があり、また体調や精神状態によりその分泌が左右されるため、単純な血中濃度の測定ではなく、刺激試験が必要となる。

コルチゾール基礎値の正常範囲は 0.5～4.0～9.1 $\mu\text{g}/\text{dL}$ であり、ACTH 刺激後の正常範囲は、

7.2~16.3~20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ である。

すべての副腎皮質機能亢進症が診断できるわけではないが、高率で検出が可能であり、ACTH 刺激後にコルチゾール値が正常範囲を超える場合に副腎皮質機能亢進症と診断され、コルチゾール値の上昇が認められない場合に医原性副腎皮質機能亢進症と診断される。

③低用量デキサメサゾン抑制試験（場合によりプロゲステロン/17-ヒドロキシプロゲステロン測定）

①、②にて確定診断がつかない場合、これらの検査が有用である。

④CT/MRI 検査

下垂体腺腫の診断に有効であるが、特にその大きさの判定や放射線療法の準備に有用である。

4、治療

1) 片側性の副腎の腫大・腫瘍が著しい場合は、外科的副腎全摘出手術が最善の方法である。しかし、全身麻酔管理および手術手技、術後管理、合併症などすべてに困難が伴う方法のため、また近年では内科治療の発展に伴い、手術にて完治を目指すか、内科治療での維持を求めるか選択が難しい。

副腎腫瘍は両側性的の場合が多く、両側摘出術の場合は術後に副腎皮質機能低下症が永続し、この管理も細かい判断と管理が必要であるため、やはり手術は厳しいことが多い。

ただし、副腎腫瘍が悪性腫瘍の場合は、手術が必須となる場合もあるが、副腎腫瘍の良悪の判定も難しい。

2) 下垂体腫瘍は、良性であることが大半だが、巨大腺腫となった場合は重篤な神経症状を呈するため、放射線療法が効果的である。腫瘍の縮小により、神経症状が軽減ないしは快癒するが、どの程度の縮小で反応が出るかは不明である。

さらに、腫瘍の縮小により ACTH 分泌が減少し、副腎皮質ホルモンの分泌も減少する可能性があるが、ほとんどの場合は副腎皮質機能亢進症の内科治療は併用・継続する必要がある。

放射線治療には、脳腫瘍に特化した放射線治療器が必須であり、さらに放射線治療のたびに全身麻酔が必要となるため、全身性の慢性疾患患者状態での麻酔管理も重要な要素となる。

3) 内科治療

あくまで、薬剤の効果にて副腎皮質ホルモンの分泌を抑制し、症状の軽減や緩和、消失を目指す治療であるため、導入治療と維持治療に分かれ、維持治療は永続の必要がある。致命的な疾患であるため、もちろん治療は必須であるが、症状が皆無あるいは軽度な場合、副作用の危険性と治療にかかる負担、しっかりとした管理などを考慮に入れて、治療を検討する必要がある。

また、治療効果が高い場合、副腎皮質機能低下症を発症する可能性があるため、治療の精度がかな

り高くなければならず、この点も理解と注意が必要である。

①ミトタン：副腎皮質を壊死・萎縮させることで効果を発揮する薬剤で、ADH/PDHともに著名に有効である。が、まれに致死的な副作用があり、第一選択の治療法ではなくなった。

②L-デプレニル：ドパミンの分泌を増加させ、そのドパミンにより下垂体からのACTH分泌を抑制し、PDHによる副腎皮質機能亢進症をコントロールする。ただし、この症例のわずか10～20%にのみ有効で、重症例や下垂体腫瘍の巨大化が認められる場合には選択するべきではない。また、現在日本では入手が難しい薬剤である。消化器症状や神経症状、行動異常に注意が必要。

③ケトコナゾール：副腎のステロイド合成を抑制することで効果を発揮し、ADH/PDHともに有効。副作用が少ない特徴があるが、有効例が少ないため、術前管理や長期治療、他の薬剤の反応性がない場合に有効と考えられる。消化器症状と肝毒性に注意が必要。

用量：5mg/kg×bid×7ds 副作用がなければ10mg/kgまで増量可能

症状と検査結果、副作用の有無により15～20mg/kg×bidまで増量可能

検査：投与開始後2週間でACTH刺激試験を実施

④トリロスタン：副腎のステロイド合成を抑制することで効果を発揮し、ADH/PDHともに有効。副作用が少なく、有効性が高いため、現在では第一選択の薬剤である。

用量：3～6mg/kg×sid または体重<5kg;30mg、5～20kg;60mg、>20kg;120mg

初期投与は、1.5mg/kg×bidが日本では推奨されている。

検査：投与開始後7日でACTH刺激試験を実施（投薬後4～6時間後）

評価：症状とACTH値、コルチゾール値、電解質値

コルチゾール<2;減薬または一時休薬し、減薬して再投与～7日後再度ACTH刺激試験

10<;増薬～7日後再度ACTH刺激試験

2～10;適量～14日後再度ACTH刺激試験～この後30日後再検査

症状の消失、副作用の有無、合併症の有無、その他の検査結果により60～90日間隔の検査で維持

検査項目：ACTH刺激試験

90日ごとに血液一般・化学検査、X線検査、超音波検査

半年ごとにACTH濃度測定、副腎の超音波検査、（CT/MRI検査）

⑤合併症の治療：糖尿病、高血圧、心不全、肝機能障害、脂質異常症、感染症、腎機能障害

下垂体腫瘍

⑥副作用：ホルモン抑制による副腎皮質機能低下症（アジソン病）の発症に注意を要するが、この発現の予測は難しい。ほとんどは可逆性の反応だが、重度の場合は生命にかかわるばかりでなく、副腎融解による不可逆性の場合もまれに認められる。

元々の症状と副作用の発現は鑑別が難しいが、元気消失、虚脱、倦怠、傾眠、食欲不振、消化器症状などが著しい場合は、必ず検査を実施する。身体検査所見では消瘦や徐脈など、その他血液一般・化学検査（電解質異常、その他合併症）、ACTH濃度、ACTH刺激試験、X線検査は必ず実施する。

休薬と副腎皮質ホルモン投与にて対処、場合により静脈内点滴など入院しての集中治療が必要となる。