

Cushing 氏 症 候 群 の 一 例

岡山大学医学部第一内科教室 (主任: 小坂教授)

渡	辺	春	生
物	部	大	成
中	川	昌	壮
進	藤		稔

〔昭和 35 年 12 月 10 日受稿〕

緒 言

1932年 Harvey Cushing が脳下垂体前葉の塩基好性細胞の機能亢進に基く症状を Pituitary basophilism の名称で始めて報告し、それ以来これを Cushing 氏病と称している。

その主要症状を列記すると、

1. 脂肪性肥胖, 好んで顔面, 頸部, 及び体軀幹部に顕著で, 脊椎彎曲と共に水牛型 (buffalo type) をとる。
2. 満月状顔貌 (full moon face) で赤褐色を呈することが多い。
3. 皮膚伸展性線条 (Striae cutis distensae) 主として下腹部, 上膊, 大腿の内側に発し赤紫色を呈す。
4. 高血圧, かなり動揺性である。
5. 骨多孔症, 主に脊椎, 肋骨と骨盤に多い。腰痛を訴えそのため脊椎彎曲を来すことがある。
6. 多毛症 女子では男性化する。
7. 筋無力症と倦怠感
8. 過血糖と糖尿, 抗インシュリン性であることが特徴である。
9. 性機能障害, 無月経, 陰萎を来し, 性欲は著しく減退する。
10. 尿中ステロイドの増加, 17ケトステロイドは正常か軽度の増加を示すことが多い。
11. 血中コレステロールの増加等である。

Cushing より先に, Apert, E. (1910) が無月経, 肥胖, 多毛症を伴う副腎腫瘍を始めて記載して, "Hirsutisme" と命名した。次いで Achard, G. & Thieres, J. (1915) は多毛, 性機能障害, 肥胖, 皮膚線条, 高血圧を有する婦人患者について報告した。Cushing, H. (1932) は文献から12例の症例を集めて研究し, そのうち8例の剖検所見について詳

しく分析して, その6例に脳下垂体腫瘍を発見したことから本症を "Pituitary basophilism" とよぶことにした。なお Cushing, H. は同時に, それらの症例の中に下垂体正常例で副腎皮質に肥大増殖のある例の存在することを正確に記載している。

その後, 欧米では数多くの症例が報告せられるにつれて種々の疑点が生じ, その成因についても諸種の学説が表われた。即ち Kraus, E. J. の新陳代謝原因説, Bauer J. の二次的副腎皮質機能亢進説, Malaguzzi-Valeri の多腺性内分泌障害説, Kehrer, E. の大脳皮質-間脳-脳下垂体機能異常説等である。

一方において, 下垂体正常例で副腎皮質腫瘍の認められた例, 下垂体腺腫で副腎皮質肥大の認められた例の多数ある事が記載されている。更に Leyton, Kepler は胸腺腫瘍による Cushing 氏症候群を報告している。

かくの如く, 副腎腫瘍, 肥大の認められた症例が多数報告せられると共に, Reichstein 等による副腎皮質ホルモンの研究の目覚ましい進歩によつて, Albright, Cahill, Kenyon, Kepler, Levine 等は Cushing 氏症候群は直接に脳下垂体皮質機能亢進によつておこること, そしてその原発として脳下垂体, 副腎が重要であることを主張した。即ち副腎腺腫, 腺癌の場合は片側に見られるが, 脳下垂体塩基好性細胞腺腫の副腎肥大は両側に見られる事, 尿中17ケトステロイドの増加, Cortison 大量使用による Cushing 氏症候群様症状の発生等はその根拠となつた。

かくて Cushing が記載した脳下垂体塩基好性細胞腺腫は Cushing 症候群の成因の一部にすぎないとされ, 現在, Pituitary basophilism によるものを Cushing 氏病, 副腎皮質原発性のもの及びその他に由来するものを Cushing's Syndrom の名の下に総括する人が多い。

本邦に於ける Cushing 氏症候群の報告は、黒岩 (1937) を初めとし、1950 年以後急に症例数をまして 40 余例に達している。

われわれは最近本症候群の 1 例に遭遇したのでここに報告する。

症 例

田○幸○ ♂ 29才 無職

主訴： 全身肥満、腰痛及び下肢脱力感

家族歴： 父胃潰瘍で 51 才死亡、同胞の中 2 人肺結核あり、内 1 人死亡、兄 1 人自殺、腫瘍の素因はない。

既往歴： 生来健康で著患にかかったことはない、性病は否定、マントー氏反応は 3 年前に陽転した、23 才で結婚して子供が 2 人ある。

現病歴： 昭和 29 年 9 月頃 (26 才) から次第に顔、軀幹が異常に肥満してくるのに気づいた。食欲がやや亢進した以外自覚症はなかつた。翌 30 年 7 月頃より睡眠障害、口喝、多尿を来し、時々右下腿に軽度の浮腫を認めた。同時に性欲減退も認めた。9 月頃より次第に頭髮が脱落し始めた。10 月に某病院に脳下垂体性疾患として入院した。当時、頭蓋骨レントゲン写真、骨髄液、眼底には所見なく、高血圧と過血糖を指摘されたが糖尿は認めなかつた。次第に皮膚が赤紫色になり乾燥して落屑するようになり、12 月頃より皮膚伸展性線条に気づいた。同じ頃腎臓が悪いといわれたことがある。昭和 31 年 1 月初旬、糖尿があるといわれて Insulin 注射を受け、皮膚の変化がやや軽快した。2 月頃より背痛、腰痛を来すようになり、次第に立位をとると全身に顫動を来すようになり、又頭重感、思考障害を認めるようになった。その他夜間多尿 (4 回) を認め、食欲は普通であつたが肥満は漸次進行した。そして昭和 31 年 3 月 11 日に本院に入院した。

入院時現症： 体格中等度、骨格正常、皮下脂肪組織は顔面、頸部、軀幹にて異常に発達し、特に顔は所謂 full moon face を呈する。四肢は細く所謂 buffalo 型である。体重 57 kg、身長 159.5 cm、胸囲 85 cm、腹囲 87 cm、体温 36.7°C、皮膚は乾燥、暗紫色を呈し、下腹部、大腿、膝関節の内側部、腋窩部に赤紫色の伸展性線条がある。前胸部及び下腹部外側部に出血斑を認める。脈搏 76、規則正しく緊張も正常である。動脈壁の硬化はない。血圧 162/104 mmHg である。瞳孔、眼球運動に異常はない。口唇乾燥、舌は灰白舌苔に覆われ、上皮剝離

3 ヶを認める。頸部臓器には異常なし。肺肝境界第五肋間、心濁音界右方 1 横指、左方 2 横指径拡大しているが、心音は正常、第 II 大動脈音軽度亢進しておる。心尖搏動は第四肋間、左乳腺にあり、やや弱い。肺臓には異常はない。腹部は脂肪沈着著明で膨隆している。圧痛、局所抵抗、筋防衛、腹水などはない。肝脾腎触れず、膝蓋腱反射は両側共亢進、アキレス腱反射は正常、病的反射はない。下肢の浮腫なし、腓腸筋握痛 (+)、末端厥冷 (-)、右膝関節以下に触覚鈍麻がある。脊椎は著変なし。握力右 19、左 25 kg。

臨床検査成績： 1) 血沈 1 時間値 3 mm、2 時間値 8 mm、出血時間 2 分 30 秒、凝固時間開始 5 分 30 秒、終結 18 分、ルンペルレーデ氏現象陰性。2) 尿：尿量 700~2100 cc、比重 1007~1030、ズルフォサリチル酸で蛋白を僅かに証明するが煮沸試験では (-) である。糖、ウロビリノーゲン、ビリルビンは陰性、沈渣に赤血球、白血球、上皮細胞を極く僅か認める。時々尿円柱も認める。3) 便：潜血、虫卵共に陰性。4) 肝機能：血清高田氏反応陰性、Gros 氏反応陰性、Thymol 濁濁反応 1 maclagen 単位、塩化 Cobalt 試験 R₃、膠質赤反応 0 単位、Cephalin-Cholesterol 絮状反応陰性、血清ビリルビン 0.71 mg/dl、B. S. P. 試験 30 分 10%、45 分 7.5%、血清 Alkali phosphatase 1.63 B. U. 5) 腎機能 Volhard 氏試験で遅延完全反応を示し、稀釈力不完全で 1.008 以下に下らず。又 Clearance、食塩負荷試験、Kaufmann 氏水試験も正常である。6) 自律神経機能：Atropin 試験 (+) Pilocarpin 試験 (++) Adrenalin 試験 (+) で全自律神経不安定状態を示す。7) 基礎代謝：+7.7% (Knipping 氏法)。8) 心電図：調律正常左型を示し左心の肥大及び V₄ V₅ V₆ で T 棘波平低化、Q-T 時間の延長より左室領域の心筋障害の像あり。9) 脳脊髄液：液圧 125 mmH₂O、細胞数 3/3、Nonne-Apelt 氏反応 (+) Pandy 氏反応 (++)、Nissle-Esbach 氏法 2 分割、糖定量 40 mg/dl 10) 癌反応：七条氏反応 (-) Kürten 氏反応 (-) 尿 Davis 氏反応 (-) 11) 梅毒反応：村田氏法 (-) 凝集法 (-) 緒方氏法 (-) 12) 眼科所見：眼底、視野に著変を認めない。13) レントゲン所見：胸部では心臓肥大及び右縦隔洞肋膜の癒着を認める他、結核性陰影を認めない。頭部でトルコ鞍には破壊像を認めない。大きさは、b-e 15.8 mm、c-e 10.1 mm、T 10.3 mm、t 9.3 mm で略々正常の大きさである。気腎法による写真において左腎上極部に異常な陰影を認めているが、これを

副腎腫瘍と断定するほど明確でない(写真3)。経静脈腎盂造影法では、腎盂の造影不十分で変形が認められないが、先の気腎法による場合と同じ場所に、腫瘍状陰影を見るが、副腎とは断定し難い。右腎は形が正常で、境界も明瞭である。脊椎においては、特に腰椎の部で骨多孔症と骨萎縮の像が見られ、第四腰椎は薄くなっている。14) 無機質代謝：血清、尿中に含まれている無機質の定量の成績は第1表の如くで、明らかな変化は血中、尿中Caの増加、尿中Kの増加、その他のものは大体正常である。15) 糖代謝：空腹時血糖は入院時110~129 mg/dl で明

らかに過血糖を示すが、次第に正常値をとるようになった。坂口氏食による負荷試験では30分後に最高233 mg/dl を示し、3時間後は124 mg/dl で下り方が遅い。葡萄糖負荷試験ではStaubの効果は陽性である。又、Insulin に対する感受性は正常である。16) 脂肪代謝：血清中のCholesterolの量は240 mg/dl で軽度増加している。17) 蛋白代謝：血清総蛋白量は6.77~7.63 g/dl, A/Gは1.00~2.10で略々正常値である。その電気泳動像はAlbumin 47.89%, α-Globulin 9.99%, β-Globulin 22.11%, γ-Globulin 20.01%, でAlbuminの減少

第1表 臨床検査成績表

	クッシング氏病	正常値	Knowlton (平均)	菅原 (平均)	本症例	定量値	
尿	量	↑			N ↑		
	蛋白	屢々(+)		50.0%	59.0%	屢々(+)	
	糖	(+)		94.0%	71.4%	(-)	
	K	↑	2~2.5 g/24 hrs.			↑	6.45g/24hrs.
	Na	↓	4~8 "			N ↓	3.02~5.95 "
	Cl	N ↑	6~9 "			N ↑	6.43~10.64 "
	Ca	N ↑	0.12~0.35 "			↑	
	クレアチン	↑	1~1.5 g			↓	
血	血糖	N ↑	70~100 mg/dl	116 mg/dl	142 mg/dl	↑ N	84~129 mg/dl
	N. P. N.	N ↓	20~40 "			N	22~39 "
	蛋白	N ↓	6.8~8.0 g/dl			N	6.12~7.63 g/dl
	A/G	N ↓				↓ N	1.08~2.10
	尿酸	N	3.5~5.0 mg/dl			↑	7.1 mg/dl
	クレアチニン	↑	0.7~1.2 "			↓	0.52 "
	コレステロール	N	140~200 "	263.0 mg/dl		↑	240 "
	Na	N ↑	310~340 "	142.6 mEq/L	N	N	230~373 "
液	K	N ↓	16~22 "	3.9 "	N	↑ N	18.5~30.9 "
	Cl	N ↓	340~380 "	100.3 "	N	N	230~649 "
	Ca	N	9~11 "	10.0 mg%	N	↑	11.6~19.5 "
	P	N ↓	無機2.5~4.5 " 総 16~20 "	3.0 "	N	N ↓..... ↑ N.....	無機2.0~2.6 12~43
	血液像	赤血球数	N ↑		462×10 ⁴	79×10 ⁴	N
白血球数		N ↑		10200	9482	↑	
分類		好中球 ↑ 好酸球 ↓	リンパ球 ↓	好酸球 53/mm ³	1.27%	好中球 ↑ 好酸球 ↓	リンパ球 ↓
B. S. G.		N ↓				N	3.5 mm

臨床検査その他	坂口氏法	N				過血糖に傾く、しかし尿糖(-) Staub 効果(+)	
	二重負荷試験	正常曲線					
	インシュリン試験	耐性(+)				耐性(-)	
	水試験	(+)(-)				N	
	R-P-K	N				N	
	Olesky 試験	N				N	
	C-P-W	N				N	
	肝機能	(-)				(-)	
	クリアランス	N				N	
	血圧	↑				↑	最高150~170 mmHg
	基礎代謝	↑		-6%	+1.95%	N	+7.7%
	E. K. G.	N 心筋障害				軽度の心筋障害あり	
	Thorn 氏試験	N	<-50%			N	-53~-81%
	17. K. S.	N. ↑	15.0 mg/24 hrs.	18.9 mg/day	17.88mg/day	N ↑	24.8 mg/day
17. OH	↑	5.15 mg/24 hrs.	7.0 "	7.72 "	↑	22.13 "	

N 正常. ↑ 増加. ↓ 減少. N. ↑(↓) 正常又は増加(減少)

とβ及びγ-Globulinの増加を認める。残余窒素量は22.5 mg%~39.2 mg%で正常である。18) Thorn氏試験, ACTH 25 mg 筋注による場合の減少率は53%, ACTH 25 mg, 4時間点滴注射による場合は4時間で32%, 8時間後で78%, Adrenalin 0.3 cc 筋注による場合は, 47~81%の減少率を示し総合的に正常である。19) Robinson-Power-Kepler 水試験: 陰性, Olesky 簡易水試験: 陰性, Cutler-Power-Weder 試験: 陰性 20) 尿中 Steroid 定量: 17-Ketosteroid 排泄量は12.6~24.8 mg/24 hrs. (Zimmermann-三宅氏変法)で, この年齢としては増加している。(正常平均値は15mg/24 hrs.), 17-OH Corticosteroid 排泄量は22.13 mg/24 hrs. (Porter-Silber Raddy, Smith, 熊谷氏変法)で, 正常値5.15 mg/24 hrs. に比して遙かに増加している。21) 血液像: 第2表の如く, 赤血球数は正常であるが, 白血球増多と共に, 分類上, 好中球増多, 好酸球減少, 淋巴球減少を認める。22) 血圧: 入院時一時落着いて118/60 mmHg 位に下つていたが, 間もなく上昇して, 以後常に最高血圧は150~170 mmHg, 最低血圧100~120 mmHg 間を動揺していた。

入院後の経過並びに治療

先づ脂肪及び食塩を制限した食餌療法と共に, 男性 Hormon を投与した。睡眠障害, 口喝, 多尿などの自覚症の消失, 血圧の降下, 血糖値の低下を見たが, 肥満, 体重はむしろ漸次増強した。腰痛は対症療法で幾分軽快を見ていたが, 外泊時歩行中足をふみはずしたのが原因で増悪した。5月下旬より間脳下垂体部及び副腎部に対し, Röntgen 照射を開始した。即ち1回200γで4~5回の照射を1Kurとし, 約1ヶ月間に1Kurの割合で照射して経過を観察した所, 照射後一過性の多尿特に夜間多尿を見たが, 第3Kur頃より体重減少の傾向を示し, 照射前より約4kg減少した。その他腰痛などの自覚症の軽快も認めしたが, 第7Kur終了後, 12月中旬頃, 立位にて咳嗽をしてから腰痛が非常に劇烈となり, 仰臥位のまま体位転換も不可能となつた。Röntgen 検査で第4腰椎の圧迫骨折の像を呈していたので牽引療法を約2ヶ月間続行して, 腰痛は軽快し起立, 歩行が可能となつた。Röntgen 治療の限界を思い, 手術的治療を積極的に考慮中, 都合により昭和32年2月28日退院した。

第 2 表 血 液 像

種類		月日		11/III		24/V		11/VIII		31/X		17/XII		2/II	
血色素量 (%)				98		90		95		95		100		100	
赤血球 (万)				507		420		411		471		408		481	
色素指数				0.86		1.07		1.15		1.01		1.22		1.04	
白血球				10200		7850		10650		10400		10500		13600	
網赤血球 (%)				8		10		10		6		11		4	
血小板 (万)				12		42		14.4				20.8		9.6	
好	骨髓球														
	後骨髓球														
	桿核球			5.5		2.5		2.5		8.0		8.0		9.5	
中 球	分節核球	II	26.0		13.0		26.0		18.5		16.0		18.5		
			III	26.0		25.0		30.0		30.5		34.5		25.5	
		IV		14.0		25.0		14.0		15.0		15.0		19.0	
			V	2.5		11.0		1.5		3.0		2.5		5.0	
		過分節		0.5 69.0		0 74.0		0 71.5		1.0 68.0		0 68.0		1.0 69.0	
	小計	74.5		76.5		74.0		76.0		76.0		78.5			
好酸球		1.0		3.0		0		5.0		1.5		2.5			
好塩基球		0		0		0		0		0		0			
淋 巴 球	大/非定型	1.0		2.5		2.5		2.5		5.0		4.0			
	中	2.5		8.0		8.0		4.5		6.5		1.5			
	小	19.0 22.5		7.0 17.5		14.5 25.0		6.5 13.5		5.5 17.0		9.5 15.0			
単球		2.0		3.0		1.0		5.5		5.5		4.0			
形質細胞		0		0		0		0		0		0			

考 按

本症例は手術により確認することは出来なかつたが、先へのべた Cushing 氏症候群の主要症状の殆んどを有している典型的な本症の 1 例と考えられる。本症例の主要症状と臨床検査所見とを表にしたのが第 1 表及び第 2 表である。

さて、この症例について、それが脳下垂体の Pituitary basophilism によつて起つた Cushing 氏病か、あるいはそれ以外の原因でおこつた Cushing 氏症候群かの鑑別は非常に困難な問題である。この病巣の局在の問題につき沢沢氏の詳しい記載がある。即ち下垂体性 Cushing 氏病であつてトルコ鞍の

破壊、脳腫瘍症状を呈した症例は見当たらないので、トルコ鞍のレ線像は両者の鑑別に有用でない。これは元來脳下垂体腫瘍は微小腫瘍であるためである。本症に末端巨大症状を合併すれば、Eliel (1951) の症例の如く下垂体性と考えられ、また婦人の患者で尿中 17 K.S. (estrogen) の排泄増加がなく、腎上極に陰影のない場合は下垂体性と考えられる。男子患者で女性化症状を伴わなければ下垂体性とみるべきである。

又、Cushing 氏症候群の全徴候を十分に具備した場合は、むしろ副腎過形成によることが多く、男性化症状を早期から相当著明に合併せる場合は副腎腫瘍を考えせしめる。ここで本症の下垂体副腎皮質の

病理組織学的所見を、その98剖検例についてみると、副腎の肥大過形成が58例、癌が17例、腫瘍が11例、出血栓塞が2例、両側萎縮が1例、正常例が9例となっており、癌によるものは全例の1/5にすぎないが、過形成によるものが最も多く全例の2/3を占めている。

さて、しからば本症例の原発巣が何であるかという問題の解明も大変難かしい、発病以来の経過が割合に長いにも拘らず全身状態の良好なこと及びレ線照射で僅かであるが軽快の徴の見たことなどより良性のものと考えられる。トルコ鞍の破壊像や脳下垂体腫瘍症状もなく、又末端巨大症も合併しておらず一応脳下垂体性ではないと考えられるが、更に又Cushing氏症候群の殆んど全部の徴候をかなり十分に具備している点よりすれば副腎過形成によるもの

のようである。更に上述の統計的な見地から、先ず過形成を考えるが妥当のように思われる。しからば、気腎法その他で腎上極に陰影を見出し得るかといえ、副腎過形成では夥しい腎周囲脂肪組織に被われて陰影を表わさないことが多いといわれる。一般に陰影として表われるには、正常副腎の約3倍大の腫瘍にならなければならぬから、陰影が発見されなくとも、副腎過形成、更には腫瘍を否定出来ない。

結 論

著者らは最近当教室において経験した典型的なCushing氏症候群の1例について報告した。

参 考 文 献

- 1) E. Apert : Bull. Soc. Ped. paris 12 (1910), 501.
- 2) C. Achard & J. Thieres : Bull. Acad. Med. paris 86 (1921), 51.
- 3) H. Cushing : J. A. M. A. 99 (1932), 281.
- 4) H. Cushing : Bull. Johns Hopkins Hosp. 50 (1932), 137.
- 5) H. Cushing : Papers to the pituitary body, hypothalamus and parasympathetic nervous system. Springfield, C. Thomas 1932.
- 6) J. Bauer : Klin. Wschr. I (1935), 361.
- 7) E. J. Kraus : Klin. Wschr. 13 (1934), 487.
- 8) Malaguzzi—Valeri : Ergeb. d. inn. Med. 58 (1940), 29.
- 9) E. Kehrer : Ergeb. d. inn. Med. u. Kinderh. 55 (1938), 178.
- 10) F. Albright : Cushing's Syndrom, Haroey lectures 38 (1942—43), 123.
- 11) 黒岩 : グレンツグビート 11 (1937), 469.
- 12) 原沢・西川 : 診断と治療 39 (昭26), 602, 673.
- 13) 村上 : 臨床内科小児科 7 (昭27), 31.
- 14) 洪沢 : 手術 6 (昭27), 437.
- 15) 石崎他 : 臨床内科小児科 7 (昭27), 201.
- 16) 斎藤 : 治療 35 (昭28), 92.
- 17) 石原他 : 治療 37 (昭30), 518.
- 18) 石原 : 臨床と研究 33 (昭31), 1091.
- 19) 福井 : 日本臨床 14 (昭31), 328.
- 20) 大坂・田中 : 日本内分泌学会雑誌 32 (1956), 394.
- 21) 洪沢 : 外科研究の進歩 I (昭32), 69.

A Case of Cushing's Syndrom

By

Haruo WATANABE

Taisei MONOBE

Shoso NAKAGAWA

and

Minoru SHINDO

Department of Internal Medicine, Okayama University Medical School, Okayama.

(Director : Prof. Kiyowo KOSAKA)

The authors report a case of Cushing's syndrom with typical clinical pictures, that is, generalized adipositas, full moon face, cutaneous striae, hypertension, osteoporosis, hyperglycemia and excessive secretion of 17-ketosteroid and 17-hydroxycorticoid.

Although the patient had various clinical examination, the primary pathologic site was not found. It might be thought that the site is benign, since no general symptoms became worse during long course.

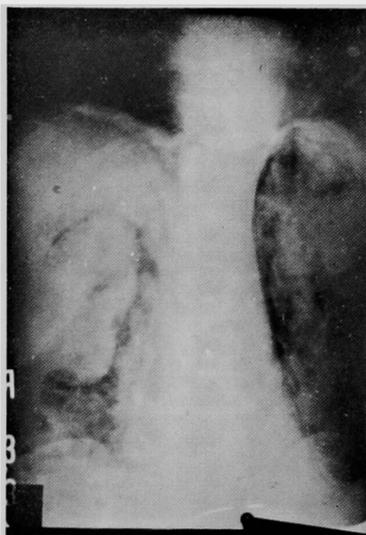
渡辺・物部・中川・進藤論文附図



1



2



3