



島根大学学術情報リポジトリ

S W A N

Shimane University Web Archives of kNowledge

Title

非機能的 ACTH 分泌による下垂体性副腎不全を生じた Cushing 病術後の症例

Author(s)

野津雅和、山本昌弘、三宅仁美、田中小百合、守田美和
山内美香、山口 徹、黒崎雅道、長村義之、杉本利嗣

Journal

ACTH Related Peptides, vol.25, pp.71-73

Published

2015

この論文は出版社版ではありません。

引用の際には出版社版をご確認のうえご利用ください。

非機能的 ACTH 分泌による下垂体性副腎不全を生じた Cushing 病術後の症例

1) 島根大学医学部内科学講座内科学第一、2) 鳥取大学医学部脳神経外科、3) 国際医療福祉大学三田病院 病理診断センター

野津雅和¹⁾、山本昌弘¹⁾、三宅仁美¹⁾、田中小百合¹⁾、守田美和¹⁾
山内美香¹⁾、山口 徹¹⁾、黒崎雅道²⁾、長村義之³⁾、杉本利嗣¹⁾

1. 緒 言

異所性 ACTH 症候群¹⁾や、巨大な下垂体腺腫、増殖能の高い下垂体腫瘍^{2,3)}などにおいて ACTH 高値だが Cushing 徴候を欠く症例において、生物学的活性を有さない、非機能的な高分子型 ACTH(big-ACTH)が分泌されていることが知られている。今回、自律的な機能的 ACTH 産生腫瘍である Cushing 病術後に、非機能的 ACTH 分泌により下垂体性副腎不全を生じた症例を経験したため報告する。

2. 症 例

58 歳、女性。48 歳時(2002 年)に上腕骨頭壊死と未治療糖尿病を指摘され紹介受診となった。Cushing 徴候はなかったが、ACTH 154 pg/mL、コルチゾール 24 μg/dL、コルチゾールの日内変動消失(23 時 22 μg/dL)、および尿中コルチゾール 369 μg/day と ACTH 依存性の高コルチゾール血症を認めた。デキサメサゾン抑制試験(DST)は少量で抑制なし、大量で抑制あり、CRH 負荷で ACTH 過剰反応(頂値 356 pg/mL)を認め Cushing 病と診断した(表 1)。他の下垂体前葉および後葉ホルモンに異常を認めなかった(表 2)。造影下垂体 MRI にて正中から右海綿静脈洞に接するミクroadenoma を認め、鳥取大学脳神経外科で経蝶形骨洞的に摘出術を受けた。

表1. 内分泌機能検査(術前)

	日内変動			デキサメサゾン抑制		
	8時	16時	23時	0.5mg	2mg	8mg
ACTH (pg/mL)	151	116	135	114	-	-
Cortisol (μg/dL)	24	20	22	24	-	-
U-17OHCS (mg/day)	16.5			-	12.1	7.5

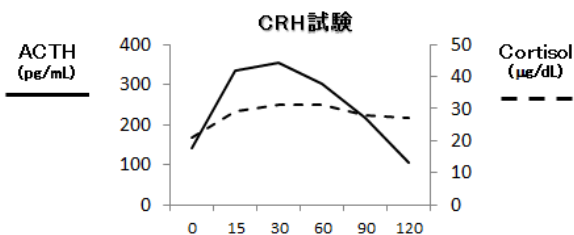
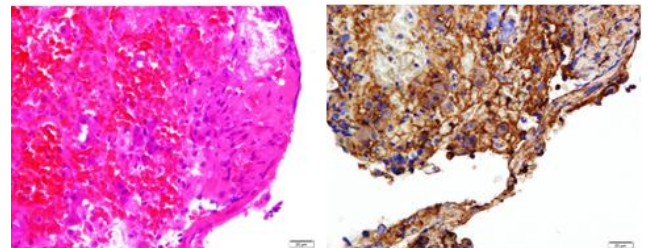


表2. 内分泌機能検査(術前)

ACTH	139 pg/mL	PAC	45 pg/mL
Cortisol	21 μg/dL	PRA	0.8 ng/mL/hr
DHEA-s	973 μg/dL	ADH	2.0 pg/mL
TSH	0.99 μIU/mL	P-Osm	294 mOsm/L
FreeT ₄	0.7 ng/dL	U-Cortisol	368.9 μg/day
PRL	21.5 ng/mL	U-17KS	7.6 mg/day
LH	19.5 mIU/mL	U-17OHCS	14.6 mg/day
FSH	30.0 mIU/mL		
E ₂	138 pg/mL		
GH	0.2 ng/mL		
IGF-1	250 ng/mL		

術後の病理組織検査にて、核周囲に幅広い淡明領域を有する好塩基性の腫瘍細胞を認めた。Crooke 変性像を示す腫瘍細胞は膜周囲の細胞質で ACTH 免疫染色が陽性であった(図 1)。低分子量サイトケラチン(CAM5.2)は淡明領域で強陽性を示し、また SSTR5 が陽性であった。一方 p53、MGMT および SSTR2 は陰性であった。

図1. 病理組織所見



腫瘍細胞の細胞質に核を取り囲む幅広い淡明領域を認める。淡明領域の外側には好塩基性の細胞質がわずかに観察される。

CAM5.2 (+) SSTR2 (-) mTOR (+)
P53 (-) SSTR5 (+) MGMT (+)

術後の ACTH とコルチゾールは各々感度未満、1 μg/dL であり、ヒドロコルチゾンの補充を開始した。経過中 ACTH は 40~70 pg/mL に回復したがコルチゾールの上昇がなく、またヒドロコルチゾンの減量で倦怠感が生じるため 25mg の補充を継続し、術後 1 年半で 15mg へ、その後 10mg まで漸減した。しかし術後 10 年間に感染症を契機に意識低下を伴う副腎不全が数回あり(図 2)、今回入院の上、下垂体機能評価を行った。

図2. 術後経過

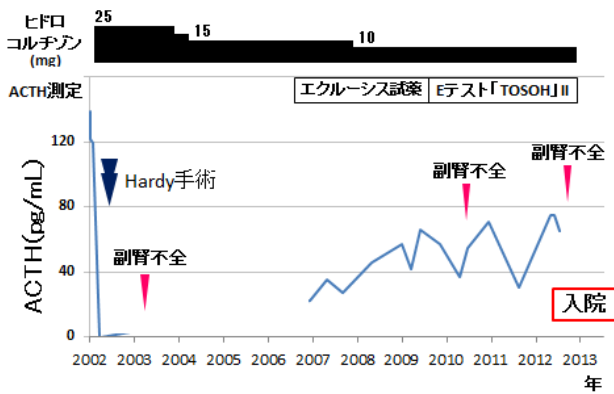
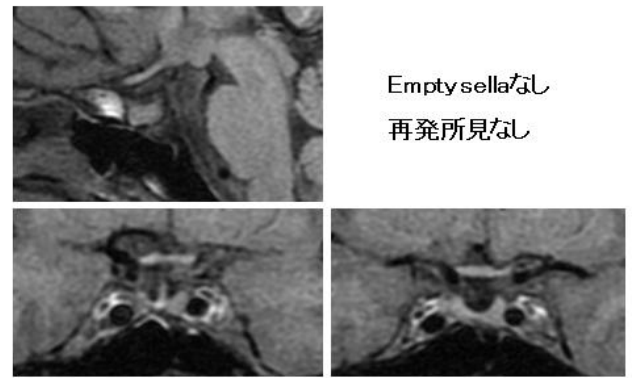


図3. 下垂体MRI(術後)



3. 経過

4. 考察

今回の術後10年目の内分泌機能評価では、ACTH 77.2 pg/mL に対しコルチゾール 1 µg/dL、DHEA-s 2 ng/mL 未満と低値であった。画像検査で empty sella や腫瘍性病変はなく、手術操作に合併した下垂体機能低下症や、増殖能の高い下垂体腫瘍は否定的であった(図3)。一方機能評価では、迅速ACTH負荷によるコルチゾールの頂値は4 µg/dLと無反応であったが、連続ACTH負荷で尿中コルチゾールは34.4 µg/dayから168 µg/dayに増加したことから、本症例の内因性ACTHには生理活性がないことが示唆された。このACTH分泌はDST 0.5mgおよび8mgに対し各々8.3 pg/mLおよび3.5 pg/mLに抑制されることから正常のフィードバック機構を有しており、異所性のACTH分泌は否定的であった。加えて、CRH負荷に対しACTHは前値の2倍(157.5 pg/mL)に増加したことから(表3)、本症例は下垂体由来の非機能的ACTH分泌による続発性副腎不全であると診断した。一方他の下垂体前葉ホルモン分泌に機能異常を認めなかった。副腎不全徴候に注意しながら、ヒドロコルチゾン10mgの投与を継続して経過観察中である。

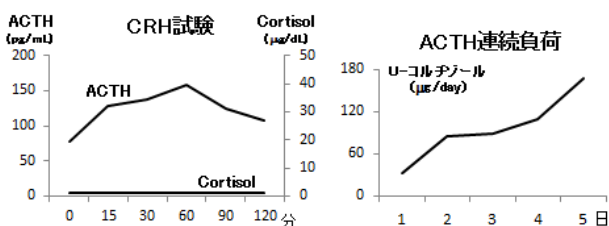
ACTHは、下垂体内で pro-opiomelanocortin (POMC) が prohormone convertase (PC) 1/3により切断され産生される。下垂体の腫瘍性疾患では切断部位異常により生物学的活性の低い”big-ACTH”されることがあり、測定試薬によってはこのbig-ACTHをACTHとして測定することが知られている。今回の入院時に使用した『Eテスト「TOSOH」II (ACTH)』はbig-ACTHを測定しうることが指摘されている⁴⁾。しかしPOMCやbig-ACTHとの交叉性が少ないことが報告されている『エクトルシス試薬ACTH⁵⁾』においても、経過中に同程度のACTH値であったことから、big-ACTHの存在は否定的と考えられた。本症例の術後では、これらの測定系で免疫学的にACTHと認識されるが、big-ACTHとは異なる機序により生理活性が低下したACTHが分泌されていると考えられた。

術後のACTH分泌は、CRH負荷試験に反応したことから下垂体由来と考えられる。しかしDST 0.5mgでACTH分泌が抑制されたことから、下垂体腫瘍からの分泌とは考えにくい。本症例のように手術前後でACTHの生物活性が変化したCushing病の症例報告はなく、その病因は不明である。元来ACTH構造異常の基礎疾患を有していたか、術後にACTHの翻訳後修飾が変化して機能喪失した可能性が考えられた。

表3. 内分泌機能検査(術後)

	日内変動			DST	
	8時	16時	23時	0.5mg	8mg
ACTH (pg/mL)	75.1	11.6	3.6	8.3	3.5
Cortisol (µg/dL)	1	18*	6*	1	1
U-Cortisol (µg/day)	34.4*			-	-

*ヒドロコルチゾン10mg内服



5. 結語

本症例は自律的な機能性ACTH産生腫瘍の手術後に、非機能的なACTH分泌による下垂体性副腎不全を生じた症例であった。類似の症例報告はなく病因は不明だが、基礎疾患としてACTH構造異常を有していたか、術後にACTHの翻訳後修飾が変化した可能性が考えられた。

文献

1) Robert L et al: Characterisation of ACTH related peptides in ectopic Cushing's syndrome. Pituitary 6: 119-126, 2003

- 2) Reincke M et al: A pituitary adenoma secreting high molecular weight adrenocorticotropin without evidence of Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab 65: 1296-1300, 1987
- 3) Tobita M et al: 数回にわたる Hardy 手術の経過中、血中 ACTH/cortisol 比の解離と組織細胞像の変化を認めた Silent corticotroph adenoma の 1 例: 形態・機能・臨床像の検討. ACTH RELATED PEPTIDE 2010; 20: 51-53
- 4) Herai T et al: Evaluation of an Adrenocorticotropic Hormone Measurement Reagent, ST AIA-PACK ACTH, and Comparison of its Reactivity with High “Molecular-Weight ACTH with Other Assays. JJCLA 37: 21-28, 2012
- 5)小田切恵美他: 副腎皮質刺激ホルモン(ACTH), 迅速ACTH試験, コルチゾール, 尿中遊離コルチゾール, デキサメサゾン抑制試験. 検査と技術 37: 1365-1370, 2009