

日本臨牀 78 卷 増刊号 4 (2020 年 9 月 30 日発行) 別刷

# 内分泌腺腫瘍(第 2 版)

—基礎・臨床研究のアップデート—

## VI. 副腎腫瘍

### Cushing 症候群

柿沢圭亮      山下美保      沖      隆

## VI. 副腎腫瘍

## 副腎腫瘍の病態生理と臨床像

## Cushing 症候群

Cushing's syndrome

柿 沢 圭 亮<sup>1</sup>      山 下 美 保<sup>2</sup>      沖            隆<sup>3</sup>**Key words** : Cushing 症候群, コルチゾール, PRKACA 変異, ARMC5 変異, PRKAR1A 変異

## はじめに

Cushing 症候群とは、慢性的な高コルチゾール血症により、満月様顔貌、中心性肥満、高血圧症、耐糖能異常などの種々の臨床症状を来す症候群であり、適切な診断・治療を行わなければ死に至ることもある疾患である。

Cushing 症候群の原因としては、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 過剰による続発性の高コルチゾール血症を来す ACTH 依存性 Cushing 症候群と、副腎からの自律性コルチゾール分泌過剰に起因する ACTH 非依存性 Cushing 症候群とに大別される (表 1)。わが国における Cushing 症候群の全国実態調査 (厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症に関する調査研究」) によると、病因としては副腎皮質腺腫によるものが最も多く (47.1%)、次いで Cushing 病 (下垂体腺腫 35.8%) が多い<sup>1)</sup>。欧米の文献では、Cushing 病が 60~70%、副腎皮質腺腫は 10~15% との報告があり、わが国とは大きく異なる<sup>2)</sup>。

本稿では、副腎病変に起因する ACTH 非依

存性 Cushing 症候群について述べる。

## 1. Cushing 症候群の病態生理

ACTH 非依存性 Cushing 症候群は、コルチゾール過剰分泌の原因として、片側性副腎病変によるものと両側性副腎病変によるものがある。片側性副腎病変として、副腎皮質腺腫と副腎皮質癌が存在する。前述のとおり、副腎皮質腺腫はわが国における Cushing 症候群で最も頻度が高い。両側副腎皮質からコルチゾールが過剰に分泌される病態として、原発性色素沈着性結節性副腎異形成 (primary pigmented nodular adrenocortical disease: PPNAD) が存在するが、いずれも頻度は低い。PBMAH は以前 ACTH 非依存性大結節性副腎皮質過形成 (ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia: AIMAH) と呼ばれていたが、副腎腫瘍から分泌された ACTH が自己に作用してコルチゾール分泌を惹起する機序が報

<sup>1</sup>Keisuke Kakizawa, <sup>2</sup>Miho Yamashita, <sup>3</sup>Yutaka Oki: <sup>1</sup>Second Division, Department of Medicine, Hamamatsu University School of Medicine 浜松医科大学 内科学第二講座 <sup>2</sup>International Center, Hamamatsu University School of Medicine 浜松医科大学 国際化推進センター <sup>3</sup>Hamamatsu Kita Hospital 浜松北病院

表1 Cushing 症候群の分類

ACTH 依存性
Cushing 病
異所性 ACTH 産生腫瘍
異所性 CRF 産生腫瘍
ACTH 非依存性
片側性
副腎腺腫
副腎皮質癌
両側性
原発性両側大結節性副腎皮質過形成 (PBMAH)
原発性色素沈着性結節性副腎異形成 (PPNAD)
特殊型
異所性受容体発現 (片側性, 両側性ともに報告あり)
(GIP-R, V1/3R, $\beta$ -R, hCG/LH-R など)
医原性 (グルココルチコイド投与)

告され<sup>3)</sup>、現在は PBMAH という呼称が主に使用されている。いずれの病態においても、高コルチゾール血症によって、下垂体レベルでのプロオピオメラノコルチン (POMC) 産生抑制と ACTH 分泌抑制が、また視床下部レベルにおいては CRF (corticotropin-releasing factor) の産生と分泌の抑制が生じるため、血中 ACTH は低値となる。

高コルチゾール血症により、好中球の増加・好酸球の減少を認める。重度になると、リンパ球の減少、サイトカイン産生の低下によって免疫不全の状態となり、日和見感染を生じ、しばしば治療抵抗性の感染症を呈する。また、高コルチゾール血症により、タンパクの異化を来し、皮膚菲薄化、赤色皮膚線条や血管脆弱性に伴う皮下溢血を呈する。さらに、腎における  $11\beta$  水酸化ステロイド脱水素酵素タイプ II の活性をコルチゾール過剰が上回れば、ミネラルコルチコイド作用を示すようになり、低カリウム血症を来す。このミネラルコルチコイド作用に加え、アンジオテンシノーゲン産生亢進、血管内皮における一酸化窒素の産生低下、プロスタグランジン産生低下、キニン-カリクレイン系の活性低下などが加わり、高血圧症を呈する。また、コルチゾールは肝臓での糖新生を促し、インスリン抵抗性的高血糖となる。コルチゾール

による脂肪細胞の活性化に加え、インスリン抵抗性によって内臓脂肪の増加を来し、一方、タンパク異化による四肢筋体積の減少により、中心性肥満となる。また、顔面や肩などの特異的な部位に脂肪が沈着することで満月様顔貌や野牛肩を呈する。骨代謝においては、腸管や腎での  $\text{Ca}^{2+}$  吸収抑制、破骨細胞の活性化により、骨粗鬆症の原因となる。女性では月経異常を呈する症例があり、機序としては、高コルチゾール血症が視床下部レベルで GnRH (gonadotropin-releasing hormone) の分泌を抑制しているためと考えられている<sup>4)</sup>。耐糖能異常や高血圧の合併に加え、凝固因子、特に第 VIII 因子および von Willebrand 因子複合体の増加と、線溶活性の低下により、静脈血栓塞栓症リスクの増加も認める<sup>5)</sup>。

副腎皮質腺腫からコルチゾールが自律性に産生されるも程度が軽度であり、特徴的な Cushing 徴候を欠く病態である。サブクリニカル Cushing 症候群も多く報告されている。高血圧や骨粗鬆症、心血管イベントの発症リスクは、顕性 Cushing 症候群と同様に増加するとの報告もある<sup>6,7)</sup>。

## 2. Cushing 症候群における遺伝子変異と分子機構

### 1) 遺伝子変異

ACTH 非依存性 Cushing 症候群のそれぞれの原因疾患につき、現在まで種々の遺伝子変異の関与が明らかとなっている。そのうち、副腎皮質癌以外の病態において、代表的な遺伝子変異につき概説する。

#### a. 副腎皮質腺腫における遺伝子変異

ACTH が副腎皮質の細胞膜上に存在する受容体に結合すると、G-タンパクを介してアデニル酸シクラーゼを活性化し、cAMP の合成が促進され、その cAMP がプロテインキナーゼ A (PKA) 調節サブユニットに結合することで PKA の触媒サブユニットを制御サブユニットから遊離させる。その結果 PKA が活性化し、コルチゾールの生合成が誘導される。コルチ

ゾール産生副腎皮質腺腫の一部の症例において、これらのシグナルに関与するタンパクをコードする遺伝子の変異が生じていることが報告されている。

そのうち、最も頻度が高いのが PRKACA 遺伝子の変異である。PKA の触媒サブユニットをコードする PRKACA 遺伝子における体細胞変異により、cAMP 非依存性に触媒サブユニットが活性化され、その結果コルチゾールの過剰産生が起こる。p.Leu206Arg(L206R)のミスセンス変異が hot spot mutation として報告されており、コルチゾール産生副腎皮質腺腫の 20～50%に PRKACA 遺伝子変異が関与しているとされている<sup>8-11)</sup>。また、cAMP/PKA 経路とは異なる、Wnt/ $\beta$  カテニン経路のうち、 $\beta$  カテニンをコードする CTNNB1 遺伝子の活性化型変異が存在すると、副腎皮質細胞の異常増殖が誘導される。本病態では腫瘍増殖能は高い一方でコルチゾール産生能は低く、副腎皮質癌やサブクリニカル Cushing 症候群での体細胞変異報告例が多い<sup>12)</sup>。その他、GNAS 変異なども副腎皮質腺腫の一部症例で認められる。

#### b. 結節性過形成における遺伝子変異

PBMAH の 50%に ARMC5 遺伝子の変異を同定したという既報がある<sup>13)</sup>。腫瘍抑制遺伝子である一対の ARMC5 遺伝子において、片方の胚細胞変異に加えて、もう一方の体細胞遺伝子変異が生じることで、ARMC5 が不活性化し副腎の腫瘍化が起こるとされている。また、PKA の調節サブユニットをコードする PRKAR1A 遺伝子の胚細胞変異によって、PKA の恒常的な活性化が生じ、コルチゾールの過剰産生に至る。孤発型または Carney complex に伴う PPNAD において、この遺伝子変異が責任遺伝子として報告されている。その他、PDE11A 変異、PDE8B 変異、PRKACA 変異などの報告例もある。

#### 2) 異所性受容体によるコルチゾール分泌過剰

コルチゾールは ACTH 受容体(MCR2)によって制御されるが、本来発現していない種々の受容体が発現し、コルチゾール産生を促す場

合がある<sup>14)</sup>。異所性受容体として、現在までに GIP(gastric inhibitory polypeptide)受容体、バソプレシン受容体、 $\beta$  受容体、AT-1 受容体、LH/hCG 受容体、セロトニン(5-HT<sub>4</sub>, HT<sub>7</sub>)受容体、グルカゴン受容体が報告されている。

その中でも、GIP 受容体と LH/hCG 受容体を発現した場合、特徴的な臨床像を呈する。本来、食事摂取時に上昇する GIP はコルチゾール分泌に影響を与えないが、PBMAH や皮質腺腫に GIP 受容体が発現している場合は、食事摂取後に血中コルチゾールの過剰分泌がみられる。空腹時にはむしろコルチゾールは低値であり、75gOGTT を行いコルチゾールの上昇を確認する。インクレチンの上昇を伴わない ivGTT では上昇せず、GIP 抑制作用を有するオクトレオチドの前投与によって 75gOGTT 後のコルチゾール上昇が抑制される。LH/hCG 受容体の異所性発現を伴うものでは、妊娠中の hCG 上昇や閉経後の LH 上昇に伴って、Cushing 症候群が明らかとなる場合があり、そのような症例では、長時間作用型の GnRH アゴニストにてコルチゾール分泌の抑制を得られることがある。PBMAH の多くの症例でバソプレシン受容体発現を認め、バソプレシン負荷にてコルチゾール上昇を認めるが、PBMAH 発症との関連性は明らかではない。

### 3. Cushing 症候群の臨床症状

Cushing 症候群の患者は、高血圧症や耐糖能異常によって見いだされることが多いが、中心性肥満、四肢筋力低下、ざ瘡、骨折(特に脊椎圧迫骨折)を主訴に来院されることも少なくない。典型的な例では、頬部紅潮を伴う満月様顔貌、中心性肥満、野牛肩、腹部赤色皮膚線条、四肢筋力低下、皮膚菲薄化、皮下溢血、踵部浮腫などの身体所見を認める。重症例では、免疫力低下のため、日和見感染症を初診時に認めることもある。通常、副腎皮質腺腫によるものは発症までに比較的長時間を有すると考えられるが、副腎皮質癌によるものでは症状の急速な進行が認められる。まれではあるが、PBMAH が

表 2 Carney complex の臨床像

cardiac myxomas
skin myxomas
breast myxomas
spotty pigmentation/nevi
PPNAD
Sertoli-cell tumors
pituitary tumors(acromegaly/prolactinoma)
thyroid tumors
melanotic schwannoma

McCune-Albright 症候群の一症候として発症することもある。また、PPNAD は小児期に Carney complex (表 2) の一症候として発症することがあるため注意を要する。著しい高コルチゾール血症は、脳、特に海馬の萎縮を惹起し、認知機能低下や抑うつなどの精神症状の原因と

なる。臨床検査値異常としては、低カリウム血症、耐糖能異常、脂質異常症、好中球増加、リンパ球の相対的低下、好酸球減少を認める。確定診断のため、尿中遊離コルチゾール測定やデキサメタゾン抑制試験などで機能診断を行うが、詳細は、本誌掲載の他稿を参照されたい。

ACTH 非依存性 Cushing 症候群においては、基本的に CT にて副腎腫瘍が認められる。副腎皮質腺腫の場合は長径 3 cm 以下のものが多いが、副腎皮質癌は長径 4 cm 以上の例がほとんどで増殖も速く、診断時にすでに遠隔転移を来している例が少なくない。PBMAH では、両側副腎に 1~数 cm 大の複数の結節を認める。PPNAD では明確な副腎腫瘍が指摘できない例も多いが、マルチスライス CT にて数 mm 大の結節を両側副腎に指摘可能となる例もある。

## 文 献

- 1) 名和田 新, ほか: 副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査: 厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常症」調査分科会, 平成 10 年度研究報告書, p11-55, 1999.
- 2) Nieman LK, et al: The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* **93**: 1526-1540, 2008.
- 3) Louiset E, et al: Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* **369**: 2115-2125, 2013.
- 4) Lado-Abeal J, et al: Menstrual abnormalities in women with Cushing's disease are correlated with hypercortisolemia rather than raised circulating androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* **83**: 3083-3088, 1998.
- 5) van der Pas R, et al: Hypercoagulability in Cushing's syndrome: prevalence, pathogenesis and treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)* **78**: 481-488, 2013.
- 6) Debono M, Newell-Prince J: Subclinical hypercortisolism in adrenal incidentaloma. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* **22**: 185-192, 2015.
- 7) Di Dalmazi G, et al: Cardiovascular events and mortality in patients with adrenal incidentalomas that are either non-secreting or associated with intermediate phenotype or subclinical Cushing's syndrome: a 15-year retrospective study. *Lancet Diabetes Endocrinol* **2**: 396-405, 2014.
- 8) Beuschlein F, et al: Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med* **370**: 1019-1028, 2014.
- 9) Goh G, et al: Recurrent activating mutation in PRKACA in cortisol-producing adrenal tumors. *Nat Genet* **46**: 613-617, 2014.
- 10) Cao Y, et al: Activating hotspot L205R mutation in PRKACA and adrenal Cushing's syndrome. *Science* **344**: 913-917, 2014.
- 11) Sato Y, et al: Recurrent somatic mutations underlie corticotropin-independent Cushing's syndrome. *Science* **344**: 917-920, 2014.
- 12) Tissier F, et al: Mutations of beta-catenin in adrenocortical tumors: activation of the Wnt signaling pathway is a frequent event in both benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer Res* **65**: 7622-7627, 2005.
- 13) Assié G, et al: ARMC5 mutations in macronodular adrenal hyperplasia with Cushing's syndrome. *N*

- Engl J Med **369**: 2105-2114, 2013.
- 14) El Ghorayeb N, et al: Multiple aberrant hormone receptors in Cushing's syndrome. Eur J Endocrinol **173**: M45-60, 2015.
-