

【鑑別診断】

下垂体性 Cushing 症候群(Cushing 病)

下垂体からの ACTH 分泌亢進が見られるもので、下垂体腫瘍などが原因となる。医原性のもの以外の Cushing 症候群の約半数を占め、20~40 代の女性に多い。高血圧が見られることが多いのに対して四肢の浮腫や低カリウム血症は見られないことが多いので、この患者の症状は Cushing 病には非典型的である。また画像上も下垂体部に異常所見は認められていない。

副腎性 Cushing 症候群(狭義の Cushing 症候群)

副腎原発性のコルチゾル分泌亢進が原因のもので、副腎腺腫・副腎癌などが原因となる。頻度はアメリカでは少ないが、日本では Cushing 病とほぼ同じと報告されている。原因の 9 割以上を占める腺腫・癌は片側性であることが多く、過形成の場合は原則両側性である。

異所性 Cushing 症候群(異所性 ACTH 症候群)

悪性腫瘍から異所性に ACTH が分泌されているもので、肺小細胞癌・胸腺腫・膵島腫瘍・カルチノイド腫瘍・褐色細胞腫などが原因となる。頻度的には最も少ないとされる。この症例では CT において肝臓と膵臓に腫瘤を認めており、これから ACTH が分泌されている可能性も考えられる。

医原性 Cushing 症候群

ステロイドの慢性的な投与が原因となり、頻度的には Cushing 症候群の中で最も多い。また HIV 患者に対するプロテアーゼ阻害剤などの副作用として Cushing 症候群を呈することがあるとも報告されている。この患者の経過では考えにくい。

【鑑別に有用な検査・診断手技】

- A. デキサメサゾン抑制試験 8 mg のデキサメサゾン投与により、血中コルチゾルが 50% 以下に抑制されるかどうかを見る。
- B. 下垂体海綿静脈洞血サンプリング 下垂体静脈洞または海綿静脈洞の ACTH 濃度と、末梢血の ACTH 濃度の比をとる。2 以上か未満かで判定。
- C. 血中 ACTH 濃度測定 高値か低値かを調べる。
- D. CRH 負荷試験 CRH 負荷後の ACTH 濃度の上昇が正常か不十分かを見る。
- E. 各種ホルモン濃度測定 インスリン・グルカゴン・ソマトスタチン・ガストリン・VIP などのホルモンを定量する。もし異常に高い濃度を示すものがあれば、膵腫瘤は膵癌でなく膵島腫瘍である可能性が高くなる。

[結果]

- A~D. 実施せず。(もし実施していればどのような結果であったと考えられるか?)
- E. ガストリンの濃度が 1264 ng/L(正常値: 100 ng/L 以下)であった。

【臨床診断】ガストリンと ACTH を分泌する膵島腫瘍

(Zollinger-Ellison 症候群 + 異所性 ACTH 症候群)

【解説】振戦・不整脈は甲状腺機能異常が原因とも考えられたが、TSH 濃度低下はコルチゾル過剰による下垂体への negative feedback が TSH 産生を抑制した結果、とも考えられる(つまり振戦・不整脈の原因はよくわからない。)。LH 濃度低下も同様の理由によると考えられる。胃十二指腸潰瘍はガストリン分泌増加が原因と考えられる。両側の副腎肥大は ACTH 増加による刺激に対して反応したものと推定される。

【病理診断】

この患者に対しては膵腫瘍と両側副腎の摘出が行われた。膵腫瘍は膵臓の下縁から飛び出し脾門部の脂肪組織に浸潤していた。病理検査では小さな卵円形の細胞が島状あるいは柵状に固まっている像が得られ、壊死・硬化・石灰化も見られた(Fig.2, 3)。また膵周囲や脾門部のリンパ節に転移が見られた。免疫染色では ACTH・ガストリンで陽性となる細胞が見られた(Fig.4)が、インスリン・ソマトスタチン・セロトニン・VIP では陰性であった。副腎の重量は左が正常の5倍、右が正常の2倍であり、病理検査では束状層の過形成と網状層へのリンパ球の浸潤が見られた。

【その後の経過】

手術後患者の全身状態は改善し、糖質・鉍質コルチコイドやカリウム・ガストリンの濃度もほぼ正常化できた。しかし 18 ヶ月後ガストリン濃度が再び上昇し、PPI に反応しない胃酸過多や胃壁からの出血が見られるようになった。胃からの出血傾向が見られる理由としては、脾静脈の閉塞に因る門脈圧亢進も考えられた。現在はオクトレオチド(ソマトスタチンアナログ)による治療を行っている。

【最終診断】ガストリンと ACTH を分泌する低悪性度の膵島腫瘍

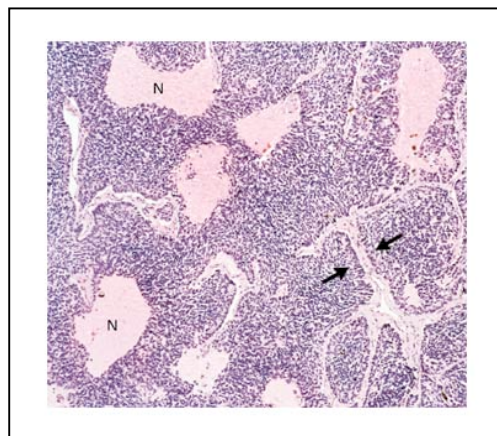


Figure 2

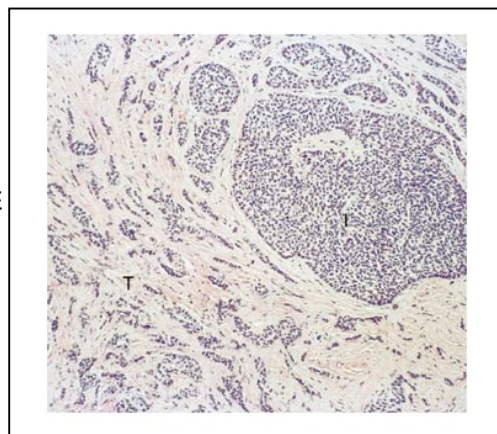


Figure 3

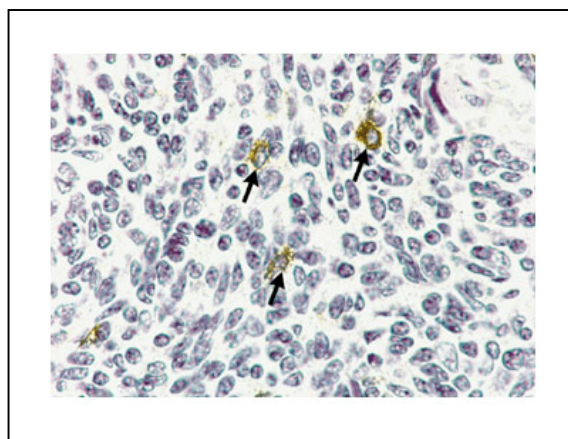


Figure 4

ACTH とガストリンを分泌する膵島腫瘍

膵島腫瘍は2つ以上のホルモンを産生していることが多いとされているが、最も多量に分泌しているホルモン以外のホルモンによる臨床症状は出ないことがほとんどである。2つ以上のホルモン過剰の症状が出たものの中では、Zollinger-Ellison 症候群 + Cushing 症候群の組み合わせは比較的好く見られるとされている。症例数はあまり多くないのだが、この腫瘍はリンパ節・肝臓への転移がほとんどの症例で見られ、膵島腫瘍の中でも予後は悪い方とされている。また異所性 ACTH 産生腫瘍自体も稀な疾患であるのでその治療法は確立されておらず、術後の治療方針を決めるのも難しい。