

市民公開講座

クッシング病と副腎不全

沖 隆

浜松医科大学地域家庭医療学

COI(利益相反): 特にありません

2019年1月27日(土)

13:30~16:00(開場 13:00)

名古屋大学医学部附属病院

鶴友会館 2階 大会議室

內分泌臟器

視床下部

下垂體

甲狀腺

副甲狀腺

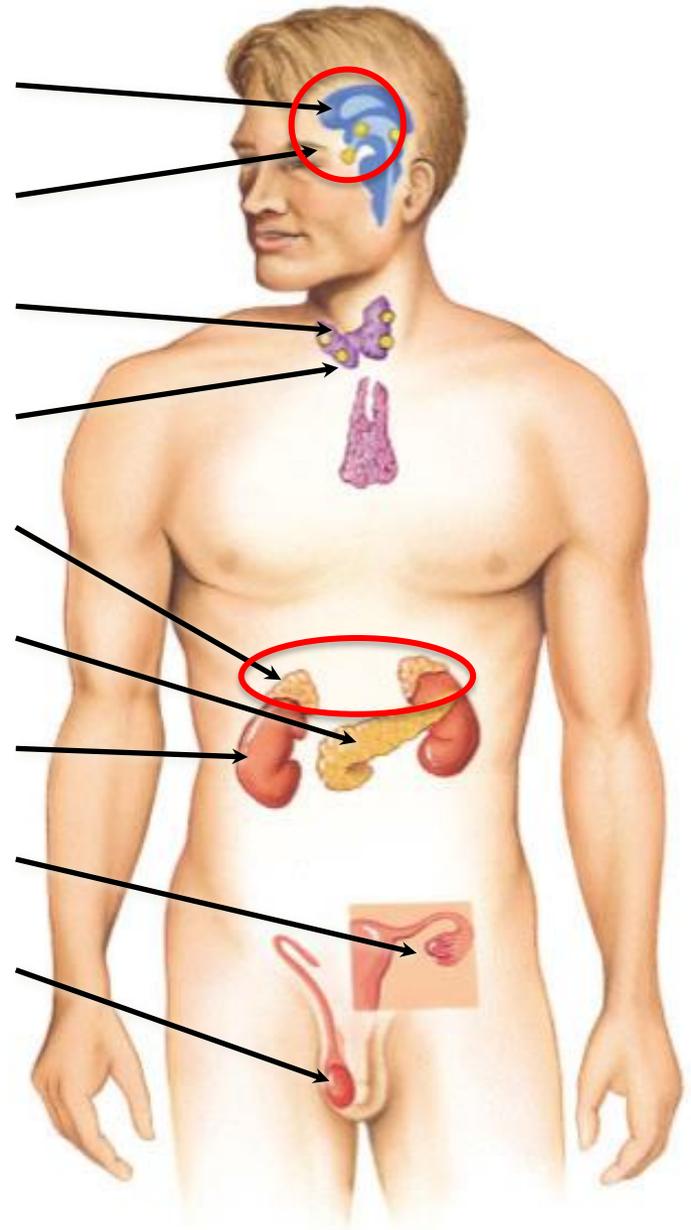
副腎

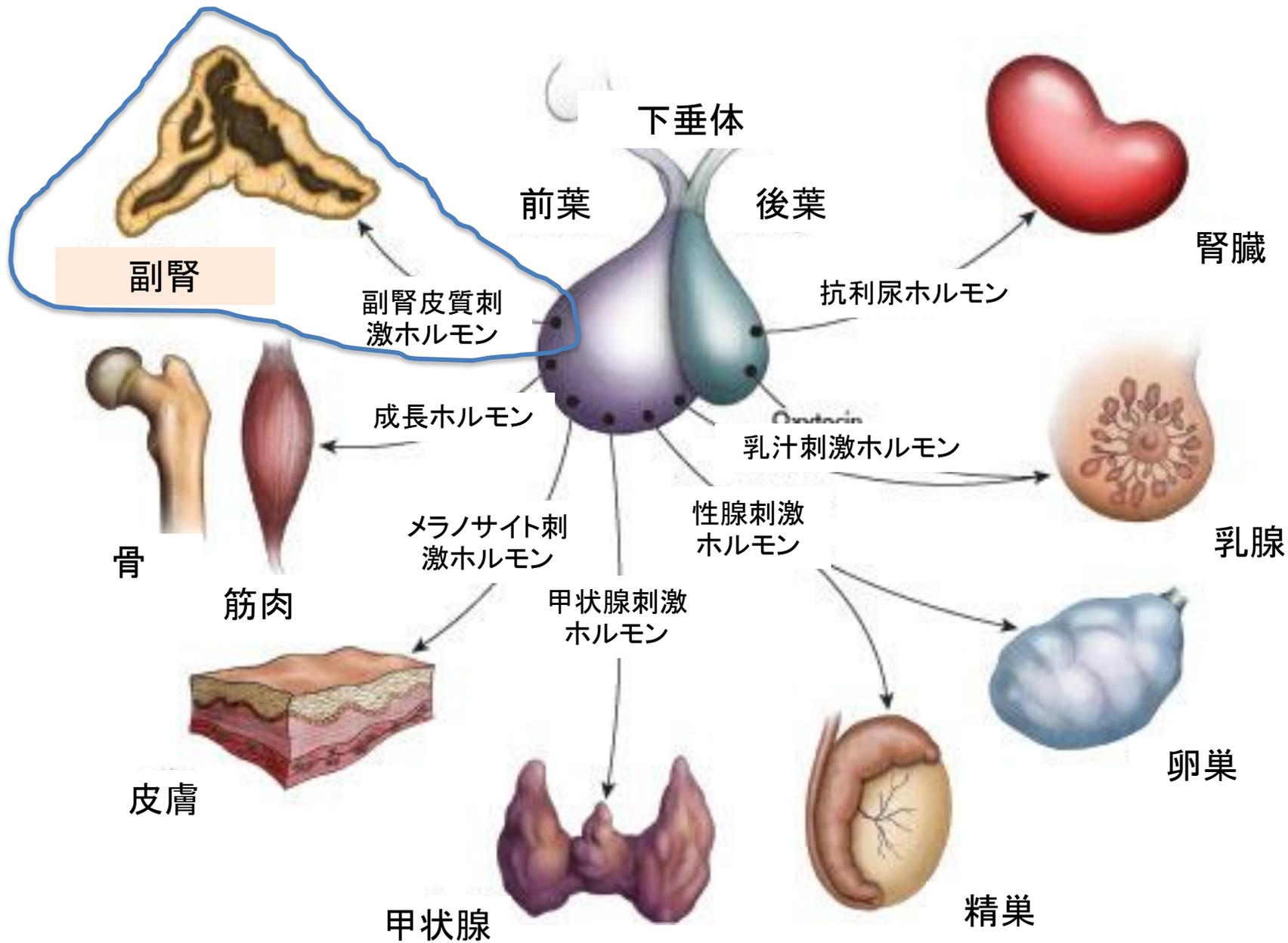
胰臟

腎臟

卵巢

精巢





視床下部

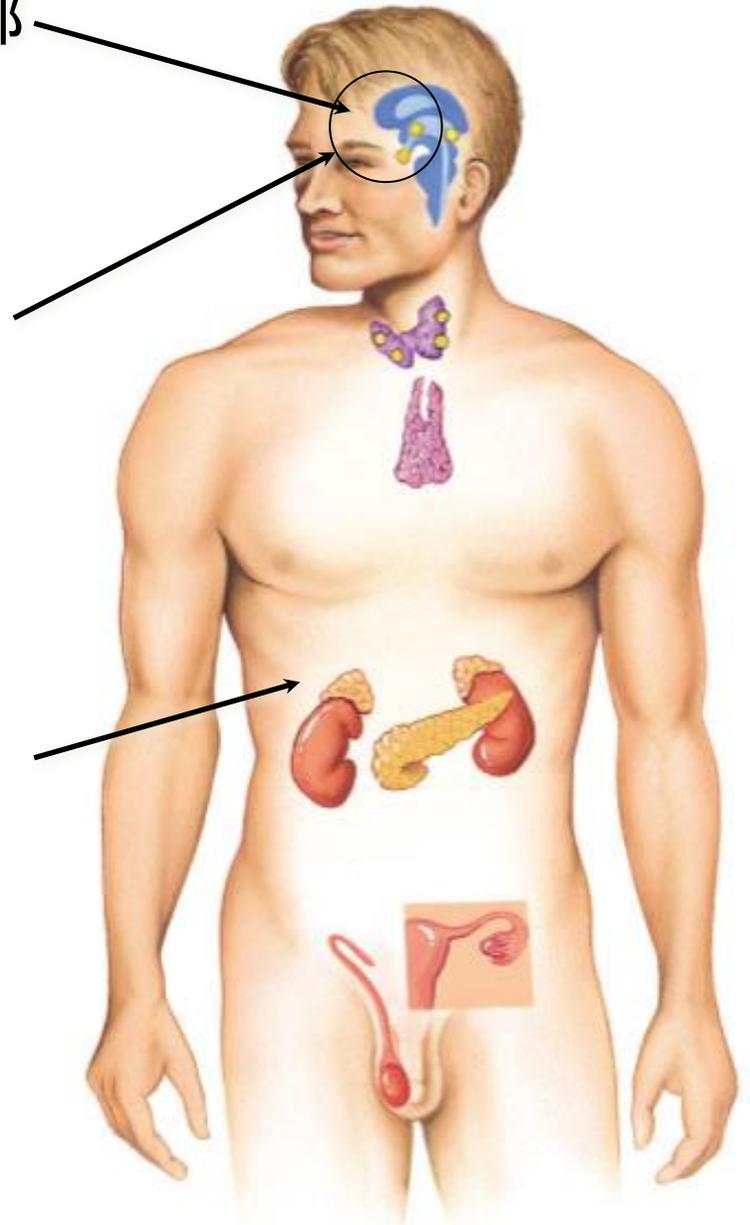
ACTH放出ホルモン
CRH (CRFとも言います)

下垂体

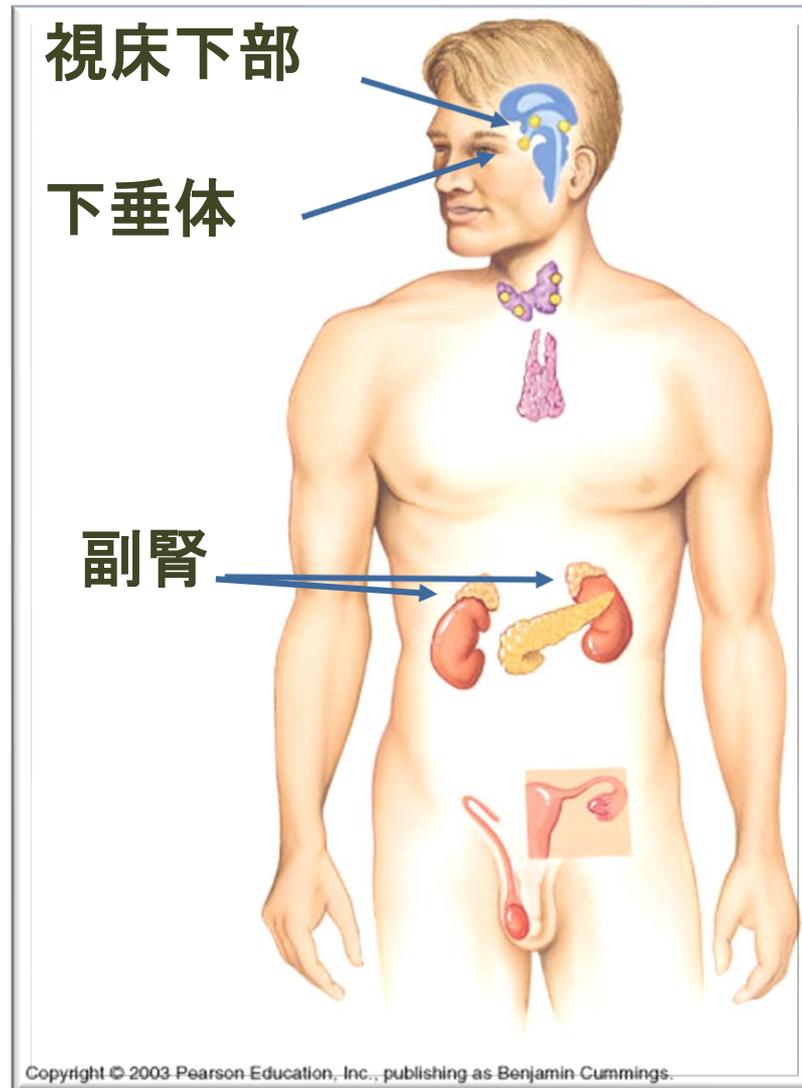
副腎皮質刺激ホルモン
Adrenocorticotrophic Hormone
(ACTH)

副腎

コルチゾール
糖質コルチコイド(ステロイド)
の代表



下垂体・副腎は何？



風邪をひく

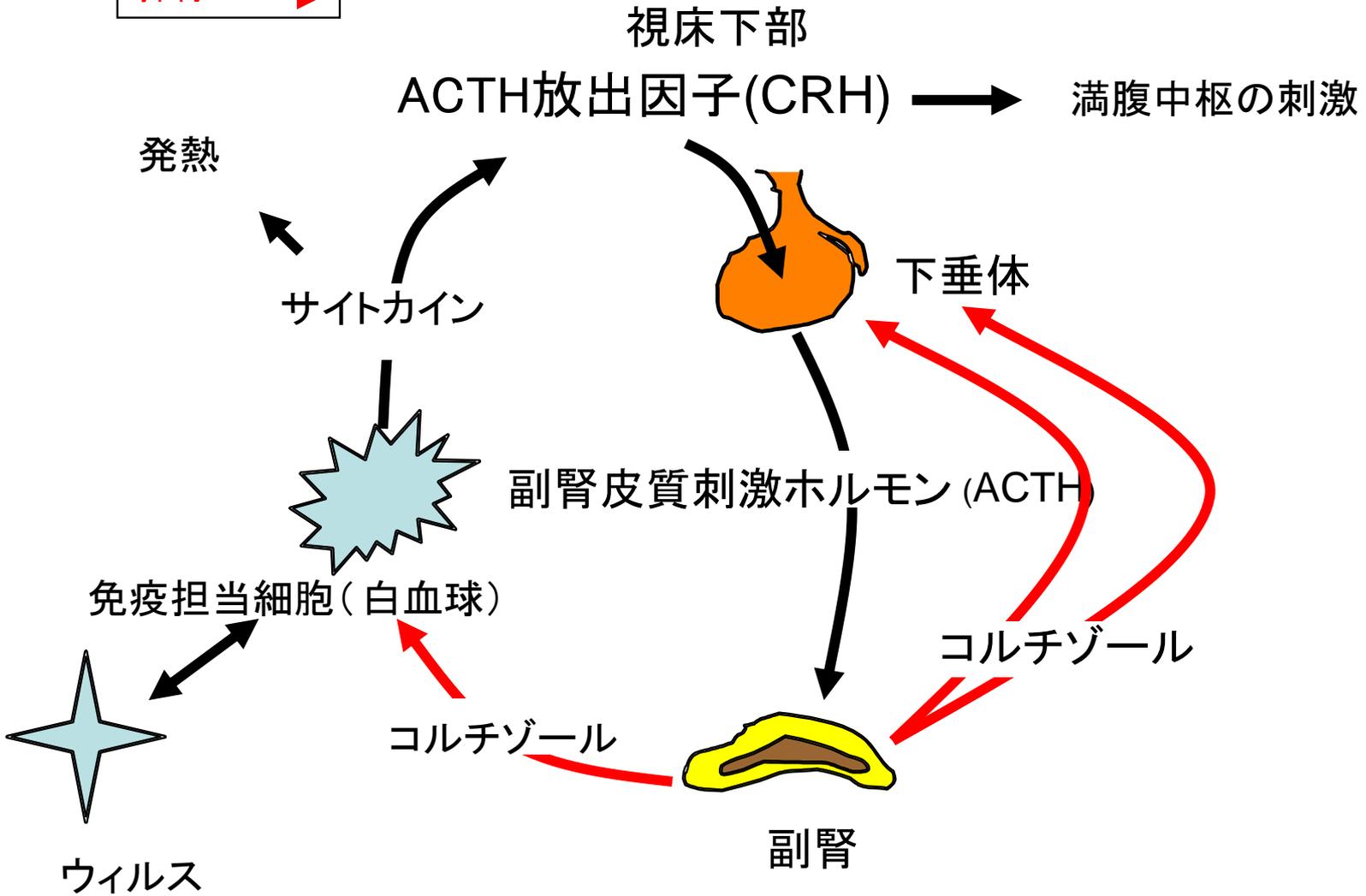


熱を出す

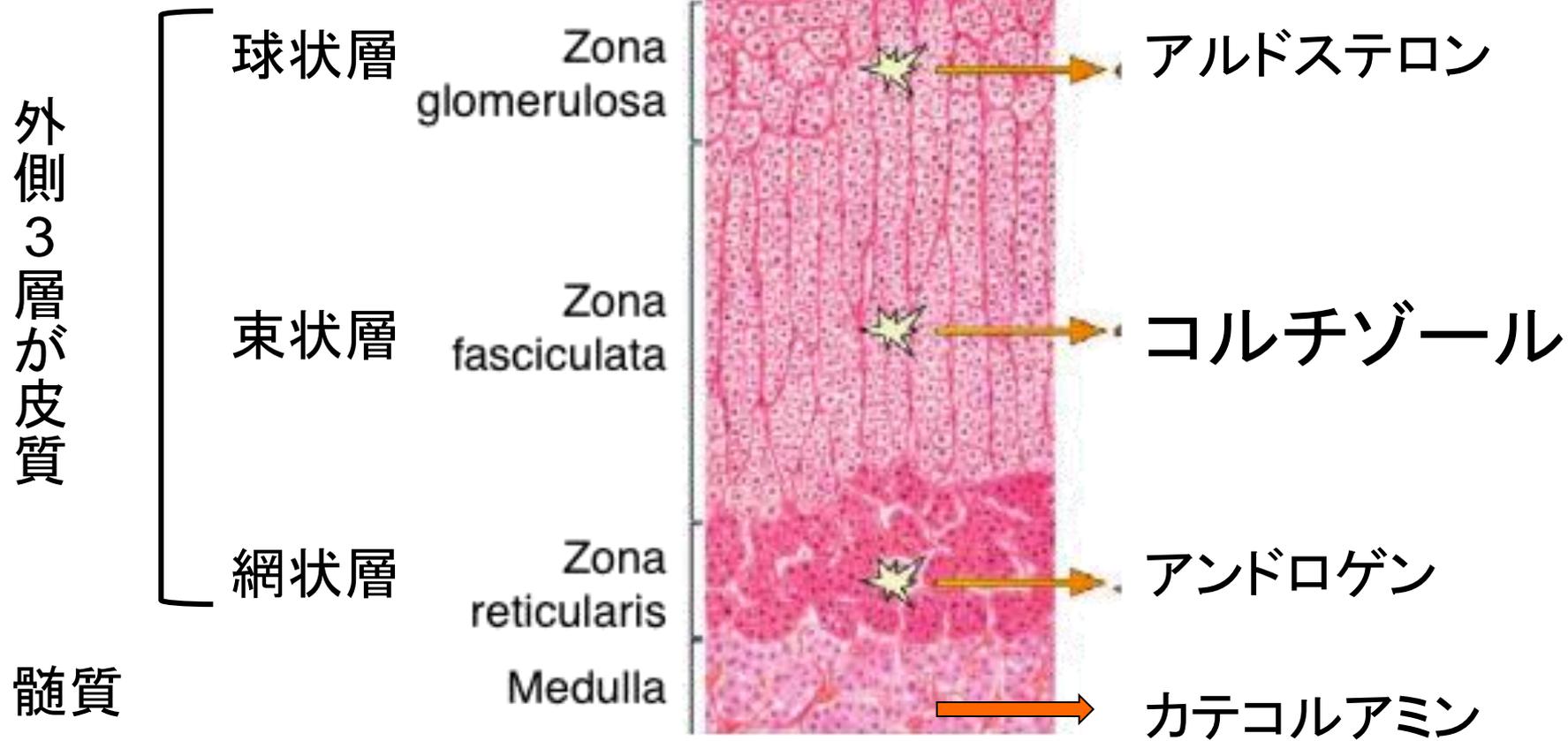


食欲がなくなる

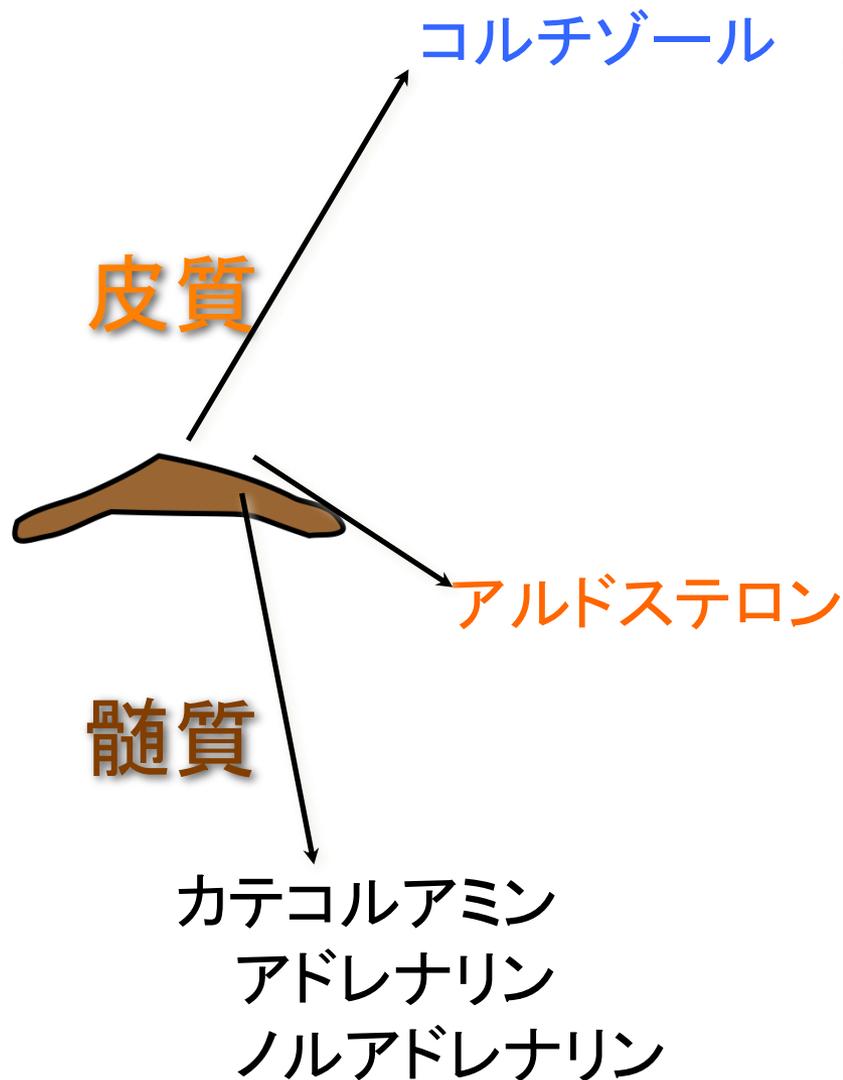
理由は？



副腎の構造



副腎
命を維持する内分泌臓器



免疫力の調節(↓)

血糖の調節(↑)

脂質の調節(↑)

食欲の調節(↑)

タンパク質(筋肉量)の調節

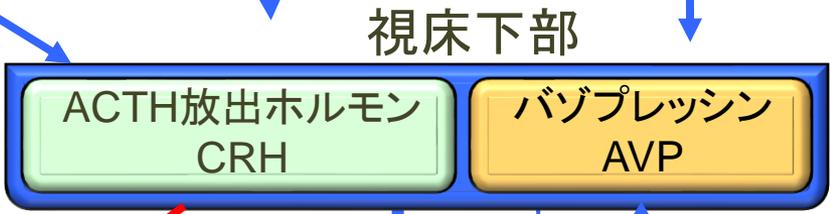
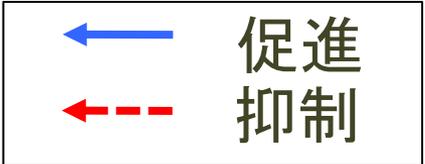
脳の働きの調節(↑↓)

カルシウム(骨)の調節(↓)

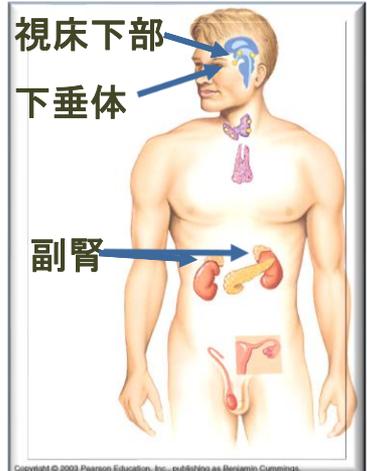
血圧の調節(↑)

塩分の調節(体に戻す)

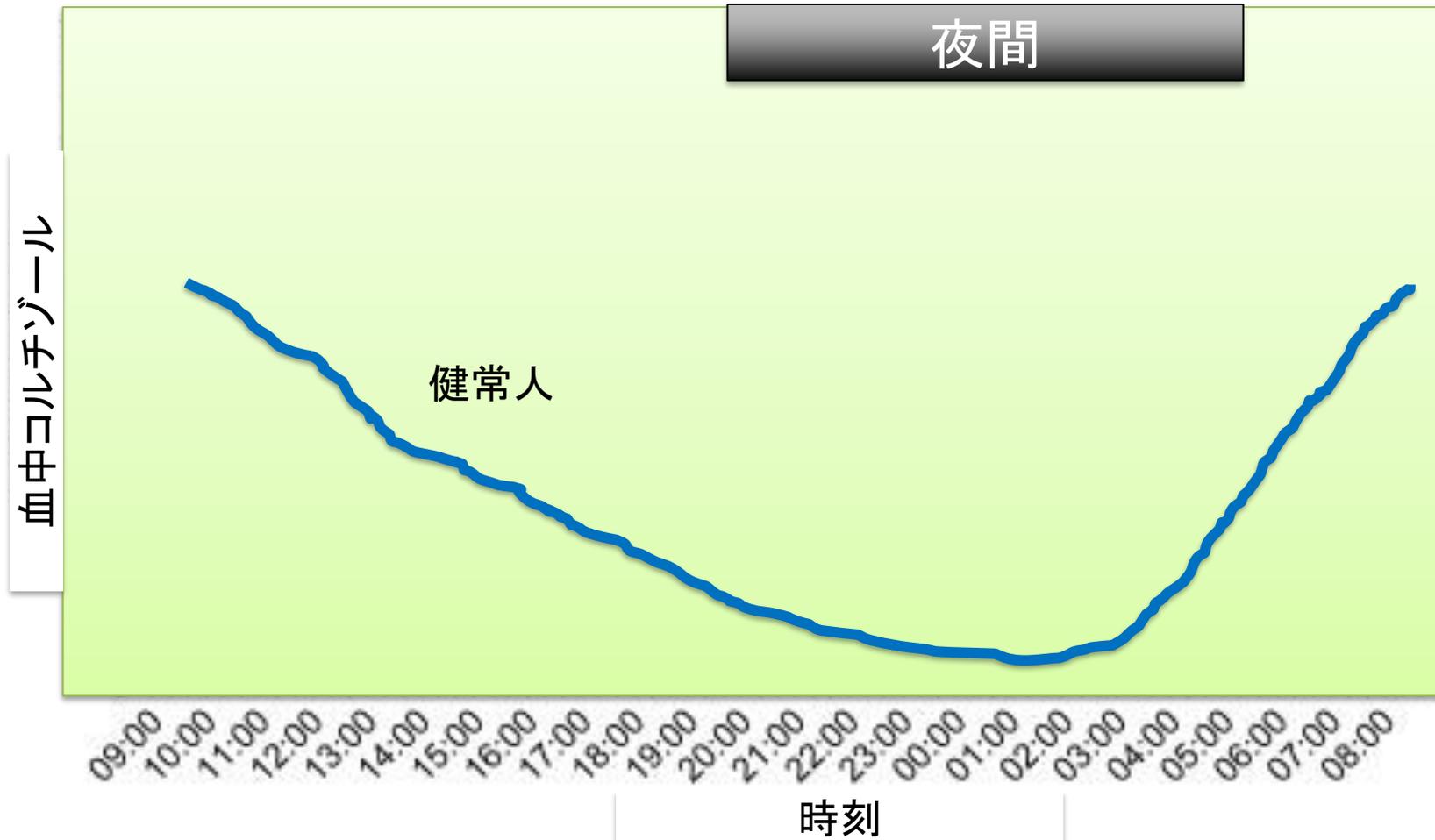
心臓の調節



ネガティブ
フィードバック



健常人では、1日の中で血液中コルチゾールが変化します。



Debono M, et al. 2009 Novel strategies for hydrocortisone replacement. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 23:221-232

コルチゾールは、ストレス対応に重要

コルチゾールは、少なくとも多くても大問題

多いと クッシング病・症候群

少ないと 副腎皮質機能低下症
副腎不全
(アジソン病)

受診理由 うつ状態、顔面のむくみ

経過

2003年9月(妊娠8ヵ月)全身のむくみ、高血圧、妊娠中毒症
同時期～自殺未遂、不眠、うつ状態

2004年6月 うつ・自殺念慮が強く当院精神科に保護入院。
丸い顔、にきび多発、高血圧のため内科で精査

【入院後現症】

身長 149cm、体重 44.25kg、BMI 19.9

体温 37.2°C、HR 102/分・整、血圧 152/114 mmHg

胸部：聴打診上異常なし。

腹部：腹部に皮膚割れ。

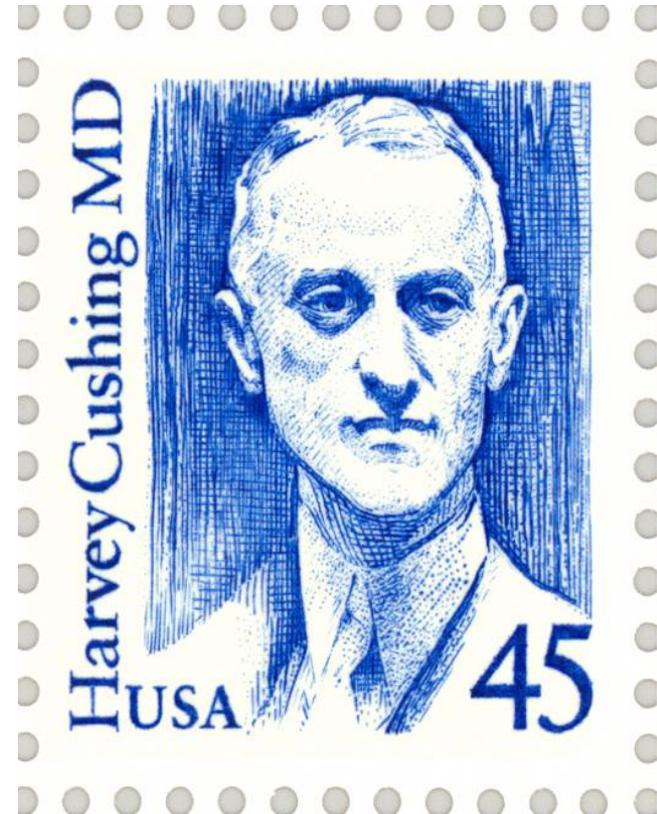
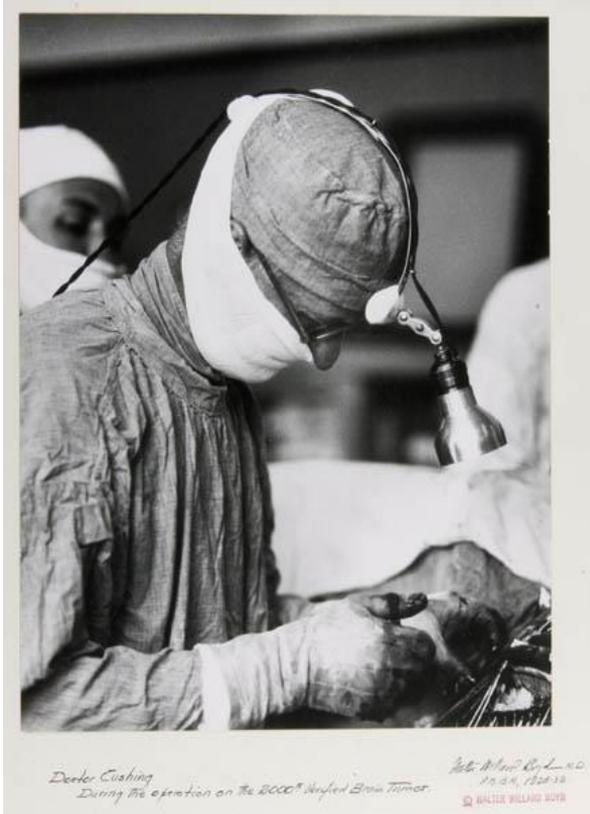
円形顔貌、にきび多数、下腿にむくみ

コルチゾールが増える病気を
包括してにクッシング症候群と言う

下垂体に原因があり、ACTHが増えた結果として
コルチゾールが増える病気を、特別に
クッシング病と言う

クッシング病

クッシング病



Harvey W. Cushing (1869-1939)

1987発行

脳外科医によって発見

イギリス王 ヘンリー8世(1491-1547)

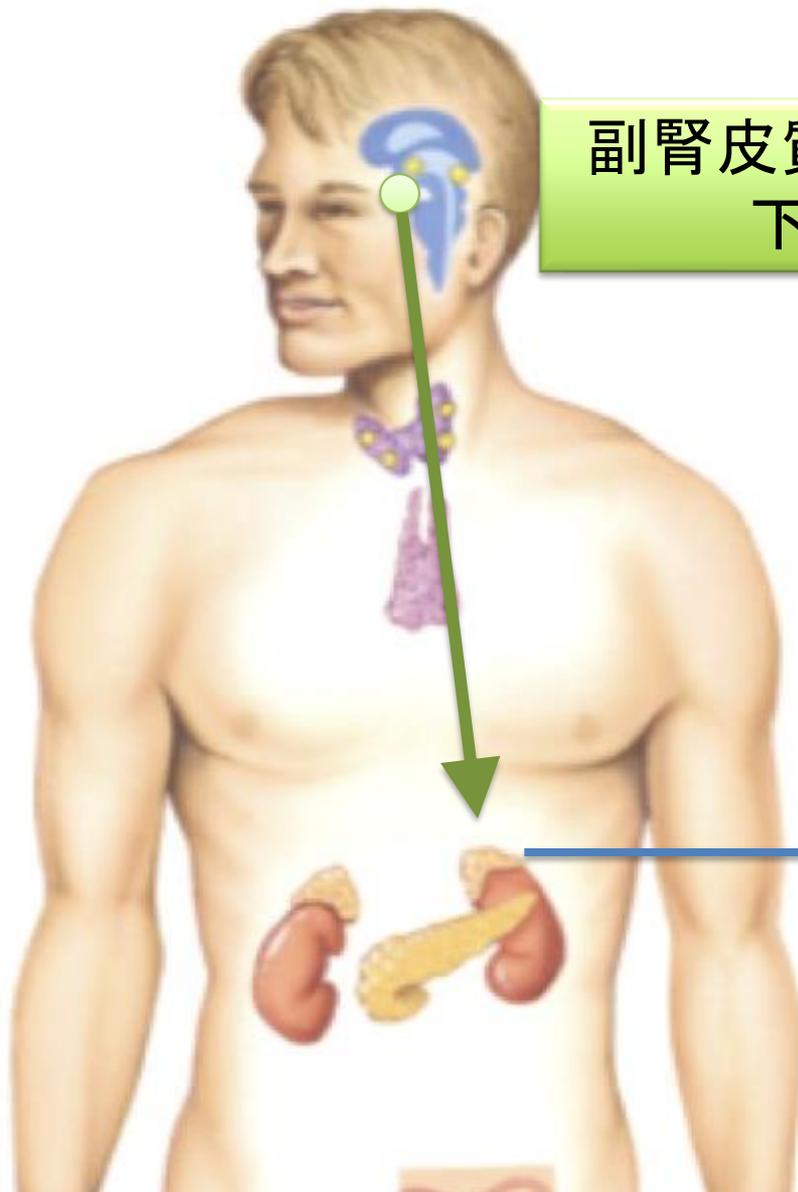


Immortalized as a domineering king, notorious philanderer, and the unlikely benefactor of a new church, Henry VIII became a legend during his own reign. He became England's most infamous ruler. After 35 years in power, Henry VIII was a bloated, hideously obese, black-humoured old man, rarely seen in public. Historian Robert Hutchinson has theorized that he has had Cushing's Syndrome.

下垂体型 (ACTH依存型)



クッシング病



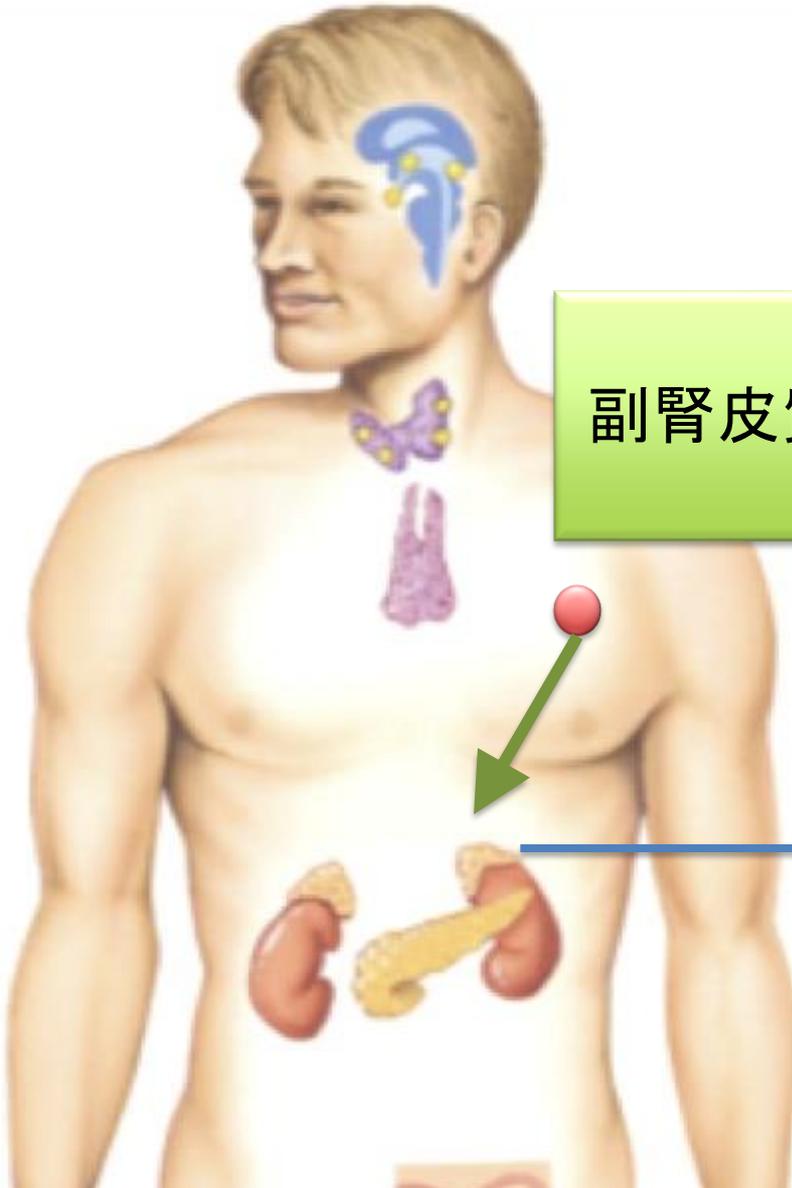
副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) を作る
下垂体腫瘍 (多くは良性)

コルチゾール

異所性 (ACTH依存型)



異所性ACTH症候群



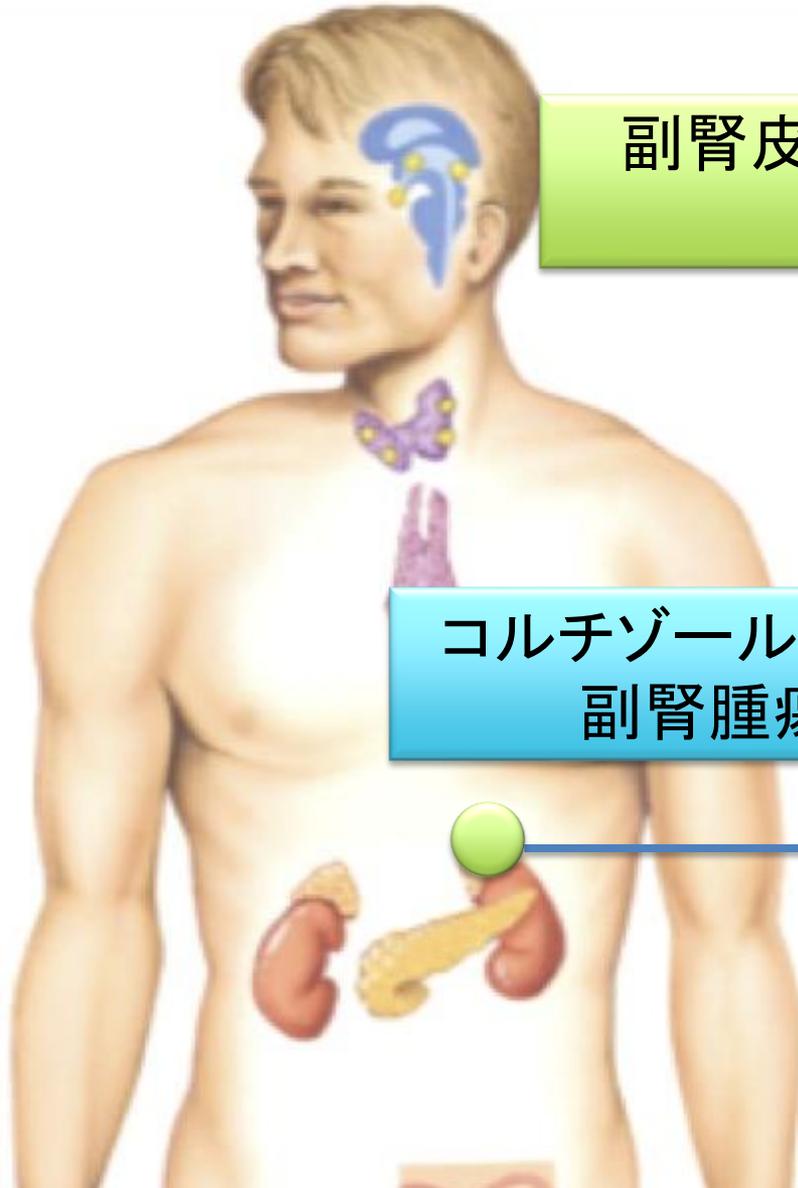
下垂体以外で
副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) を作る
肺がんなど

コルチゾール

副腎型 (ACTH非依存型)



クッシング症候群



副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) は、
低くなる

コルチゾールを作る
副腎腫瘍

コルチゾール

クッシング症候群の疫学

ACTH依存性 (ACTHを産生する腫瘍)

クッシング病 (下垂体腺腫) 35.8%

下垂体がん 0.2%

異所性ACTH症候群 3.6%

ACTH非依存性 (コルチゾールを産生する腫瘍)

副腎腺腫 47.1%

副腎皮質がん 1.7%

副腎結節性過形成 5.8%

その他・原因不明 5.8%

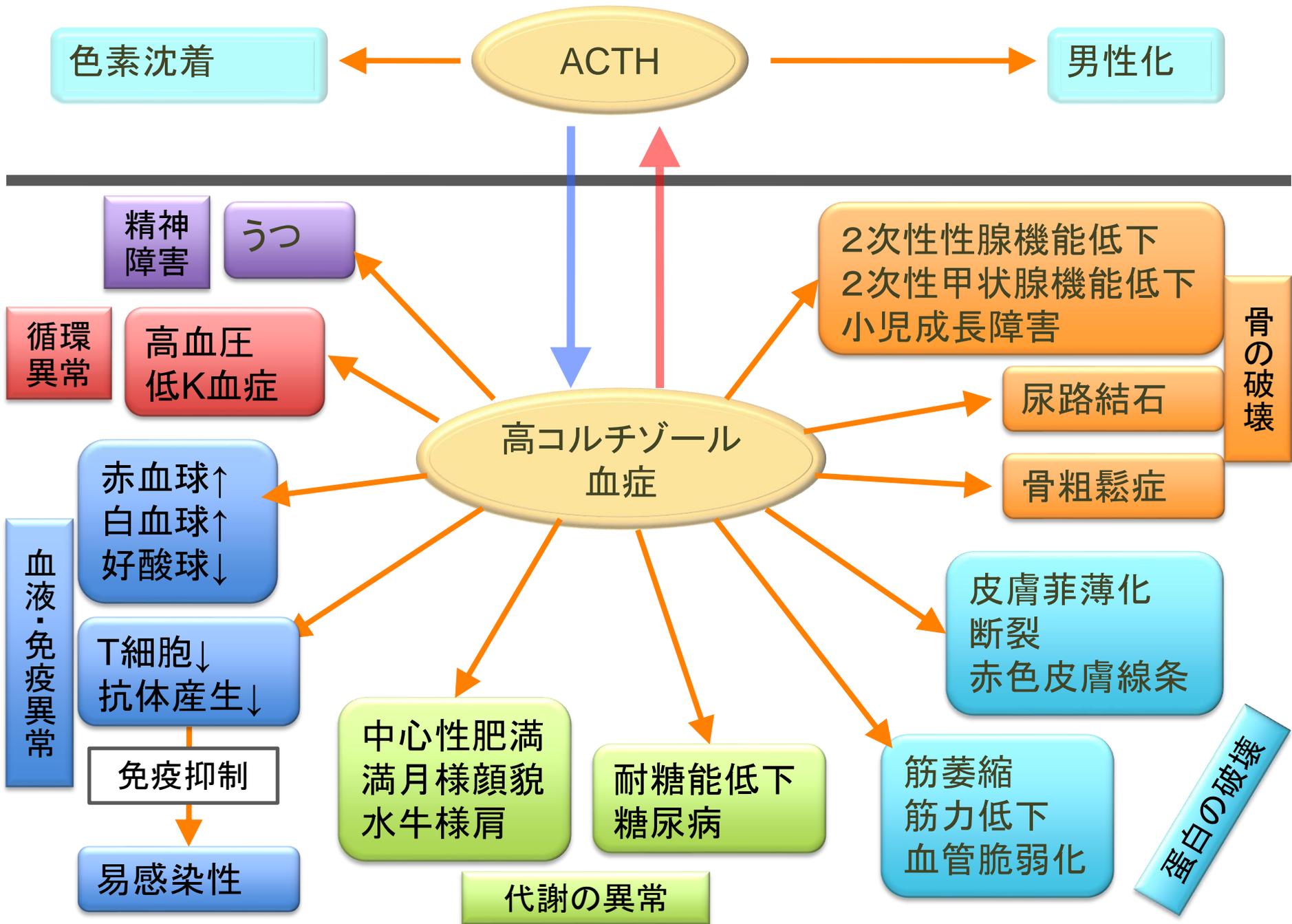
クッシング症候群

1997年度調査 1250例

新規 (典型例) 100例/年

男女比 1:3.9

subclinical クッシング 2型糖尿病の数%



クッシング病に特徴的な症状

- (1) お腹だけ太る(中心性肥満)
- (2) 顔が丸くなる(満月様顔貌)
- (3) 皮膚割れ(皮膚の伸展性赤紫色皮膚線条)
- (4) 内出血(皮膚萎縮や皮下溢血)
- (5) 頬が赤い(顔面紅潮)
- (6) 踝がむくむ(踝部浮腫)
- (7) 立ち上がれない(近位筋萎縮)
- (8) 小児の肥満を伴った成長遅延

クッシング病に特徴的ではないがよく見られる症状(1)

うつ

疲れやすい

体重増加

頸背部に脂肪沈着

肥満

高血圧

骨粗鬆症

多嚢胞卵巣症候群

2型糖尿病

(副腎偶発腫瘍)

(下垂体偶発腫瘍)

クッシング病に特徴的ではないがよく見られる症状(2)

背部の痛み

にきび

カリウムが低い

食欲の増加

多毛、脱毛

腎結石

集中力が低下

感染しやすい

性欲が低下

睡眠障害

イライラしやすい

月経異常

成長障害(小児)

Signs and symptoms of Cushing syndrome

満月様顔貌
(頬が丸くなる)



四肢筋萎縮
(手足が細い)

中心性肥満
赤色皮膚線条
(妊娠線のような皮膚割れ)

- Diabetes
 - Infections
 - Anxiety, irritability, and depression
 - Decreased ability to concentrate and reduced memory
- Easy bruising
- Abdominal weight gain
- Stretch marks
- Irregular menstrual periods in women, sexual difficulties in men
 - Severe fatigue, weak muscles, easy fractures of bones
 - High blood pressure
 - Diabetes
 - Infections
 - Anxiety, irritability, and depression
 - Decreased ability to concentrate and reduced memory

ACTHとコルチゾールが多いことを証明する

深夜血液中コルチゾールが高値

1日の尿中コルチゾール排泄が多い

少量デキサメタゾン試験でコルチゾールが下がらない

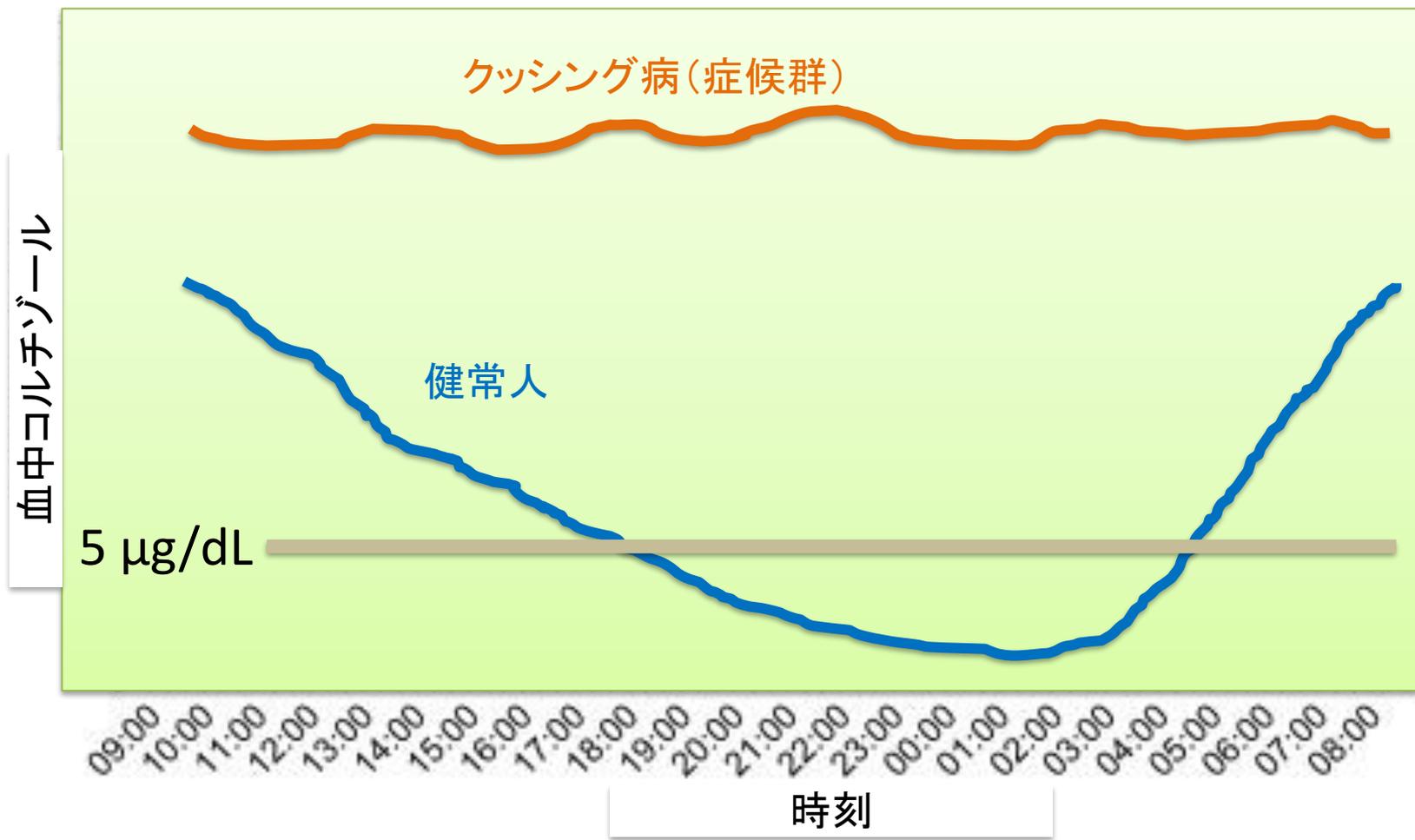
CRH試験でACTHが増加する

ACTHが下垂体で過剰に産生されていることを証明する

下垂体のMRI

下垂体静脈洞血サンプリング

コルチゾール日内変動



健常人のコルチゾール日内変動と少量デキサメタゾン試験

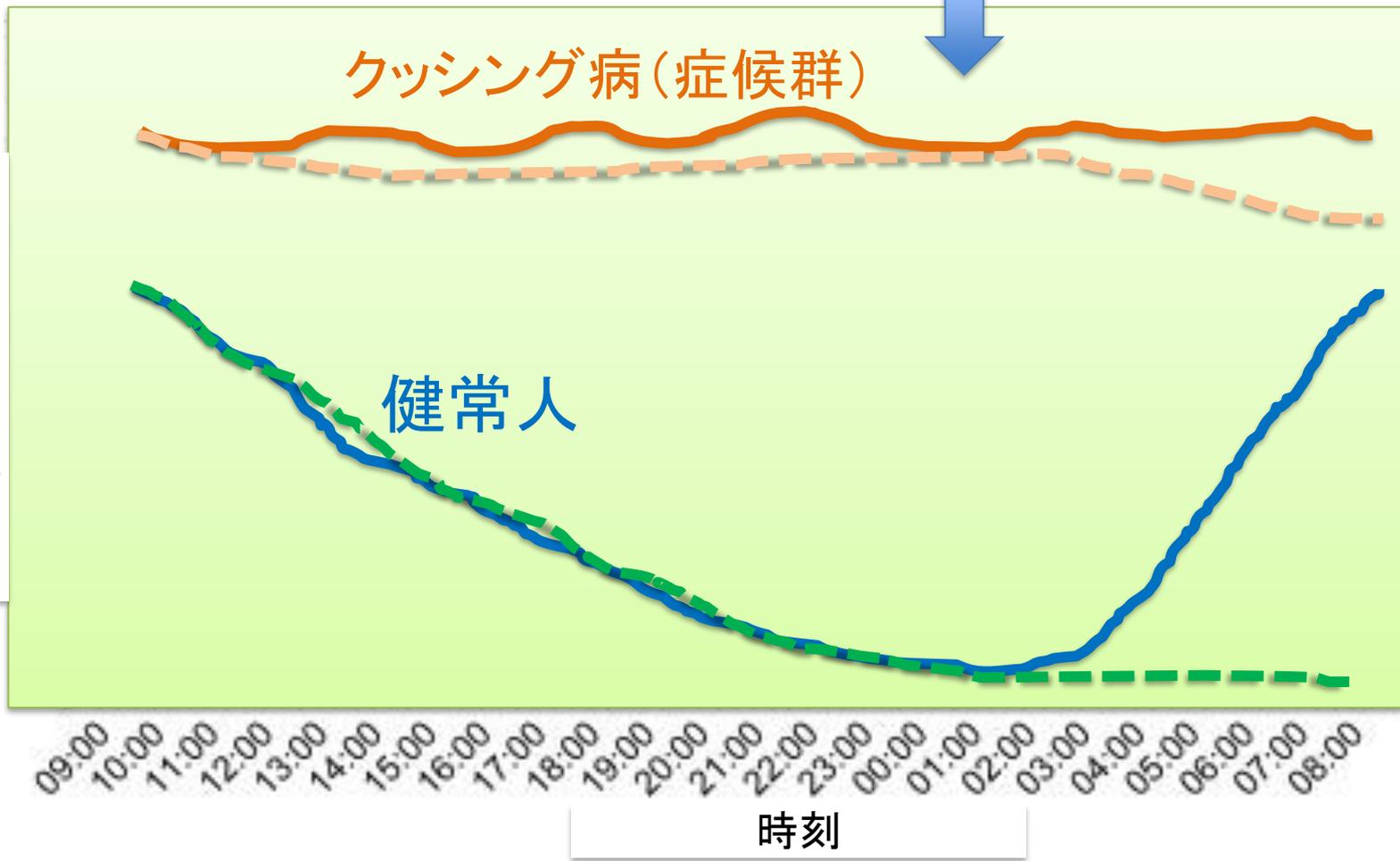
少量デキサメタゾン



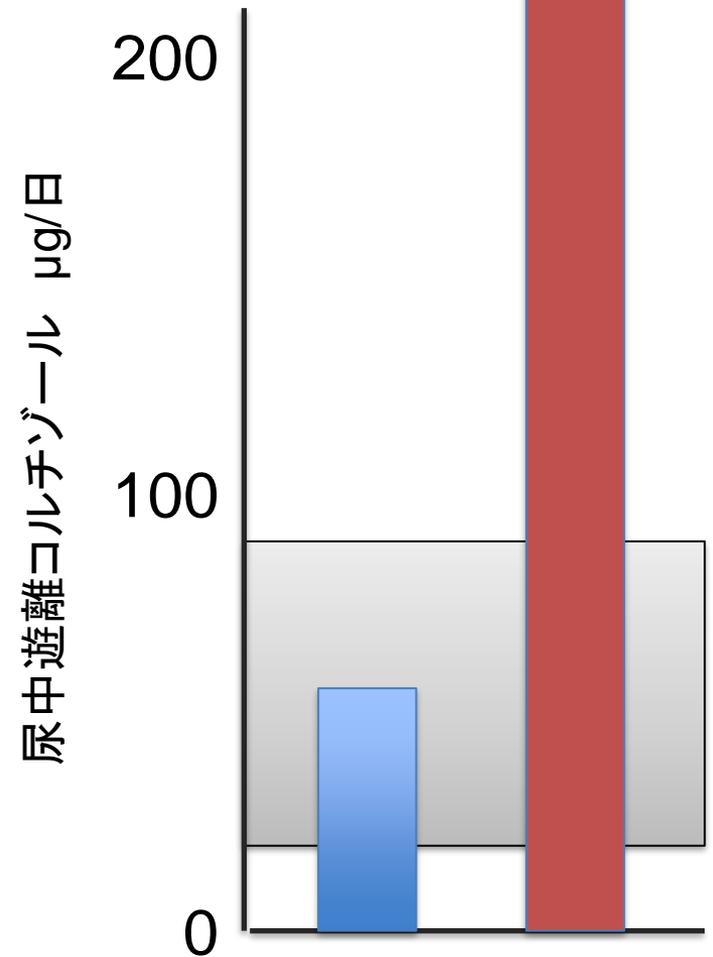
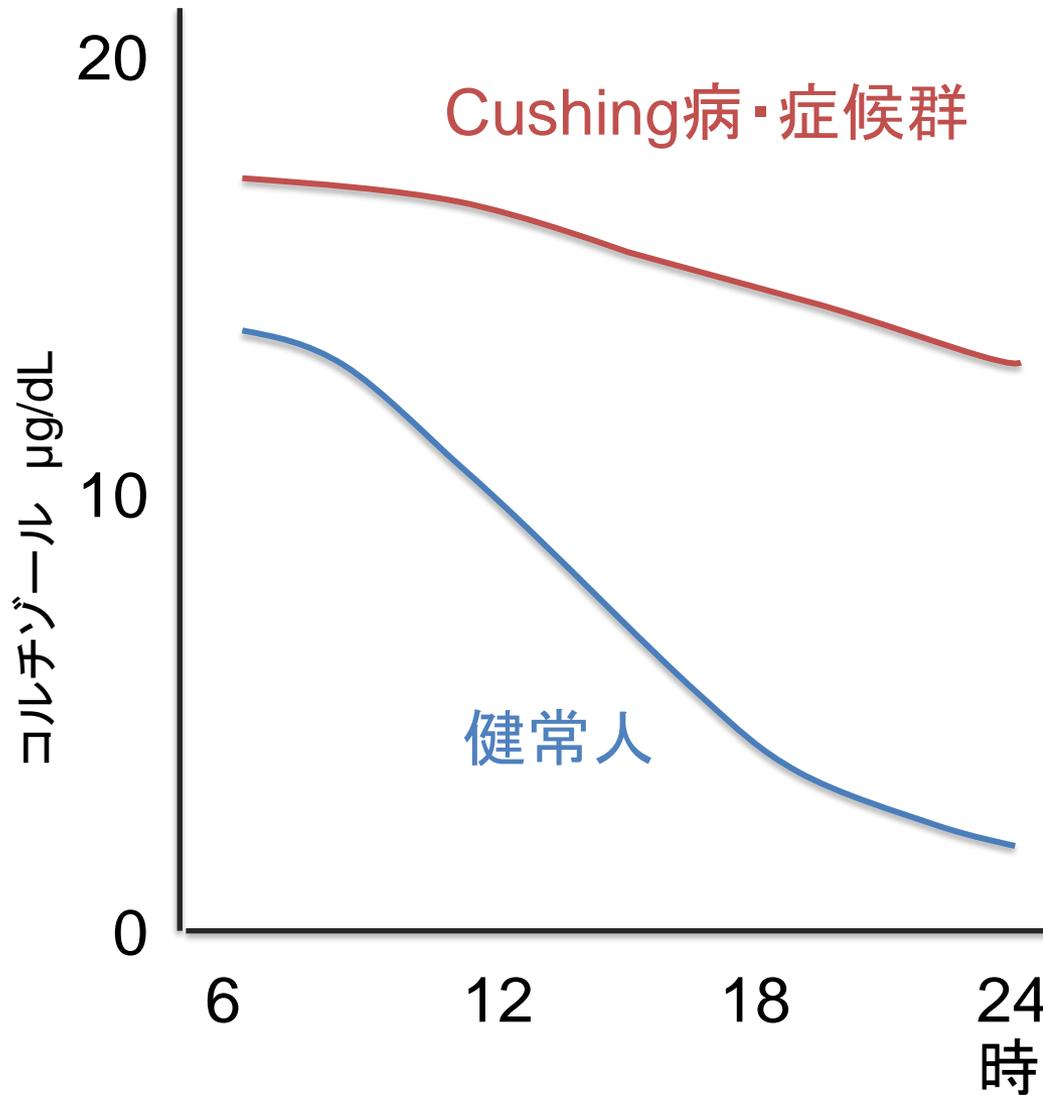
クッシング病(症候群)

健常人

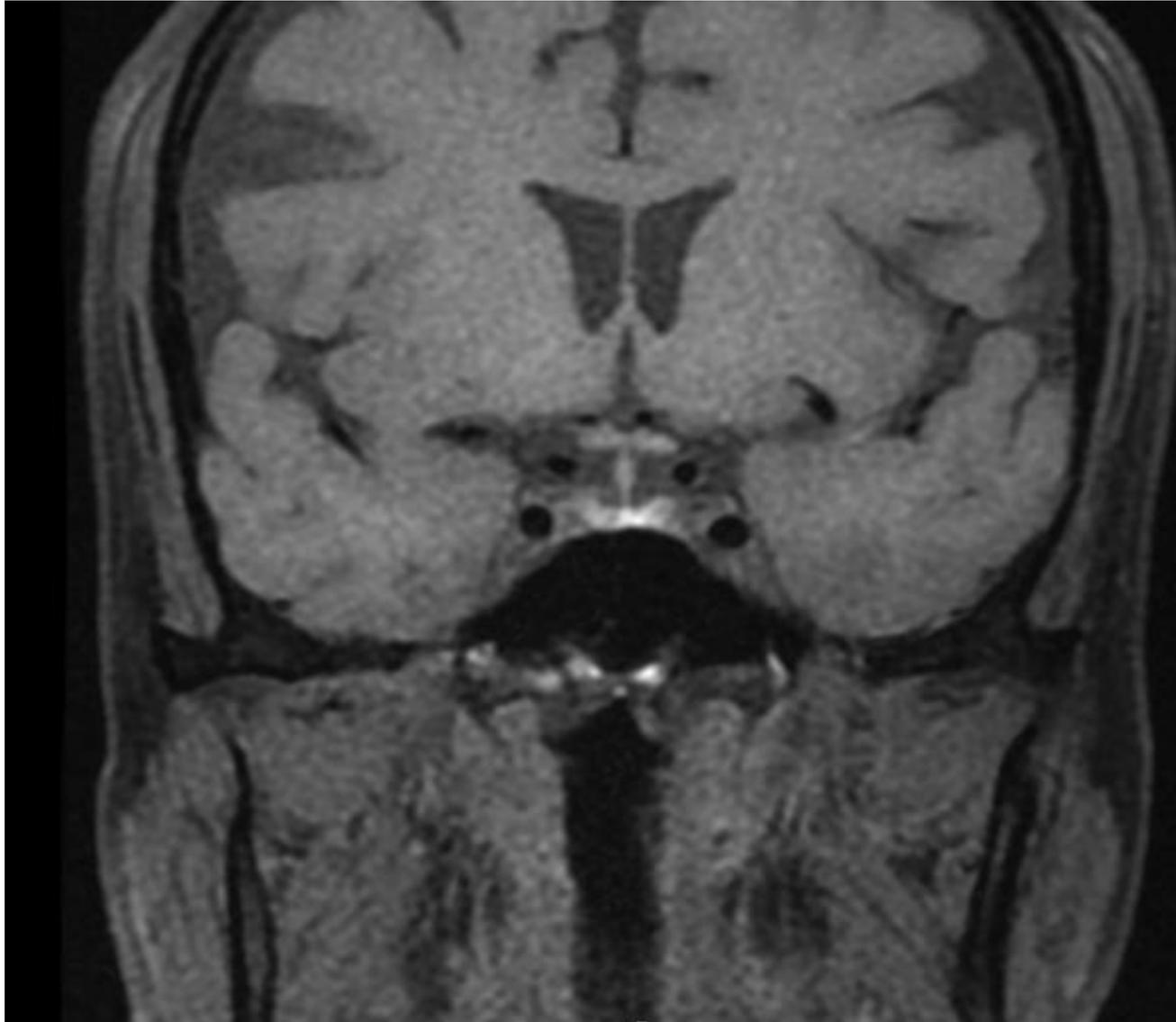
血中コルチゾール



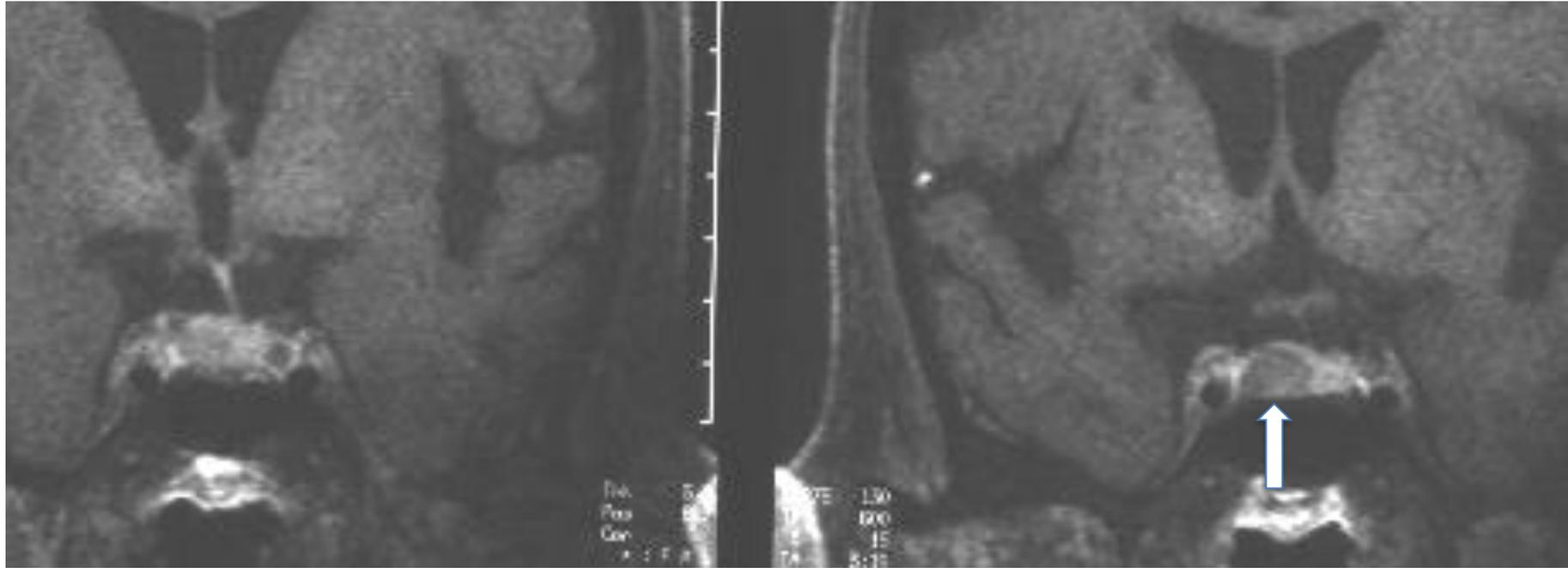
血中コルチゾールと尿中遊離コルチゾール



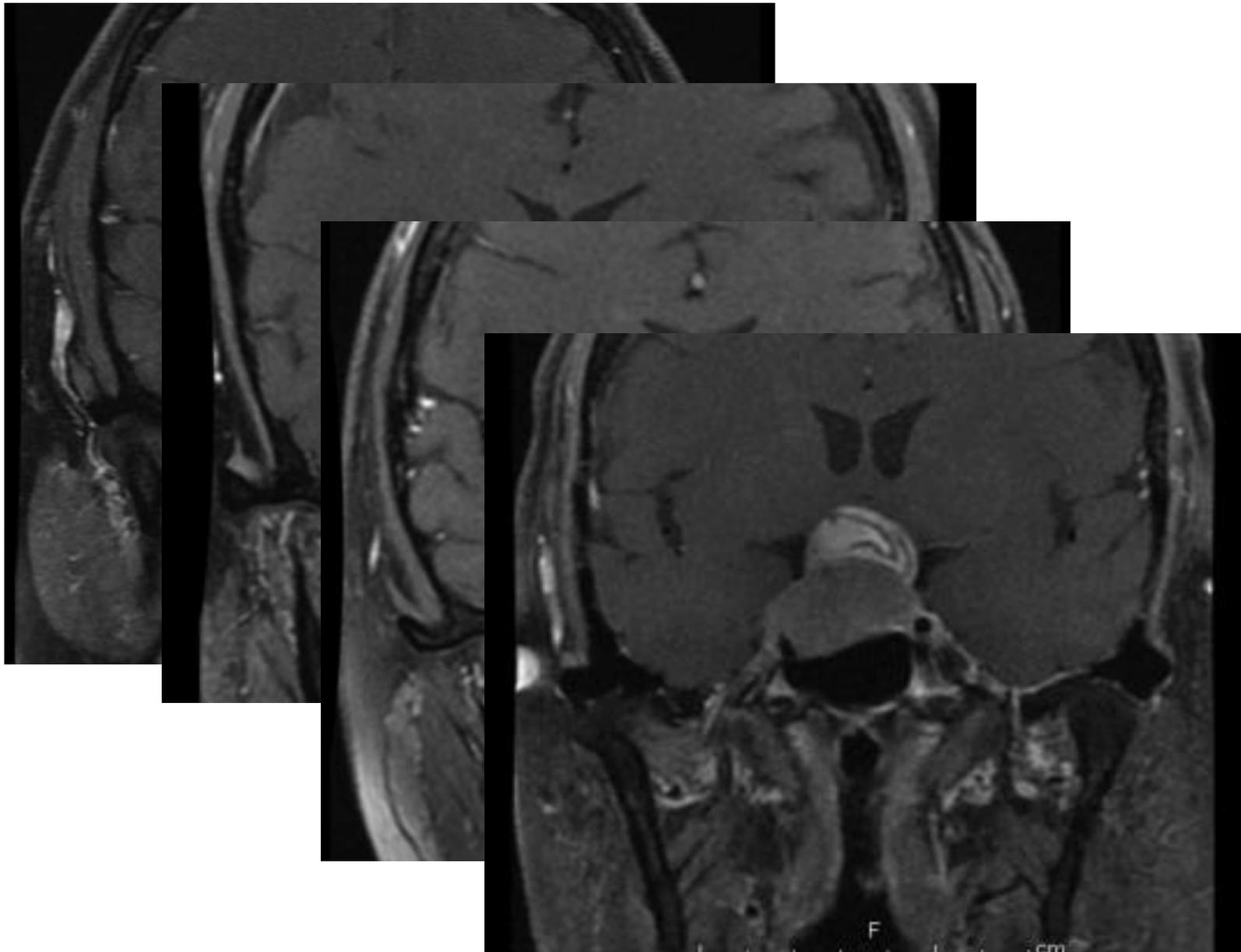
正常の下垂体(MRI)



クッシング病の画像診断 (MRI)



クッシング病の画像診断 (MRI)



クッシング病治療:手術療法

➤手術療法(経蝶形骨洞的下垂体腺腫摘出術)

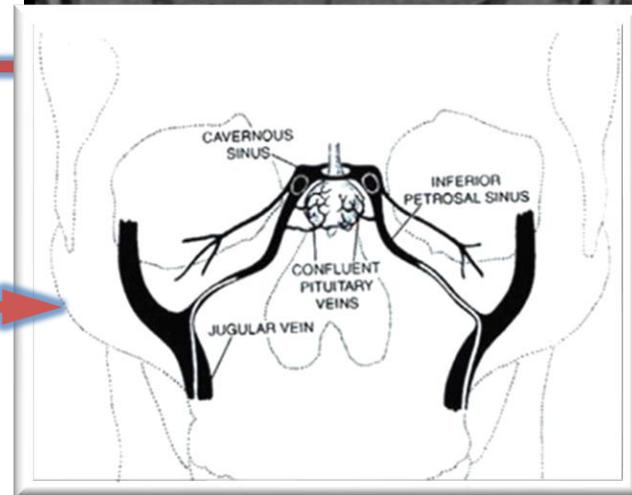
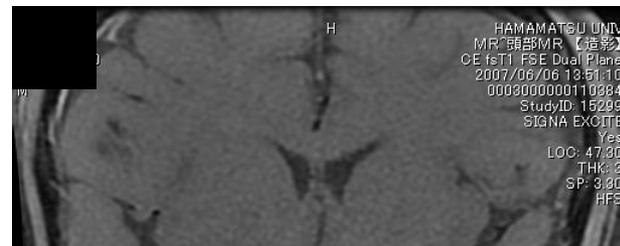
➤手術療法における問題

➤治癒率70%

➤微小腺腫:部位の同定が困難

MRIで同定不可能な場合

→ 下錐体静脈洞サンプリング



クッシング病のマネジメント

免疫抑制状態と感染への対策

鬱への対策

糖尿病への対策

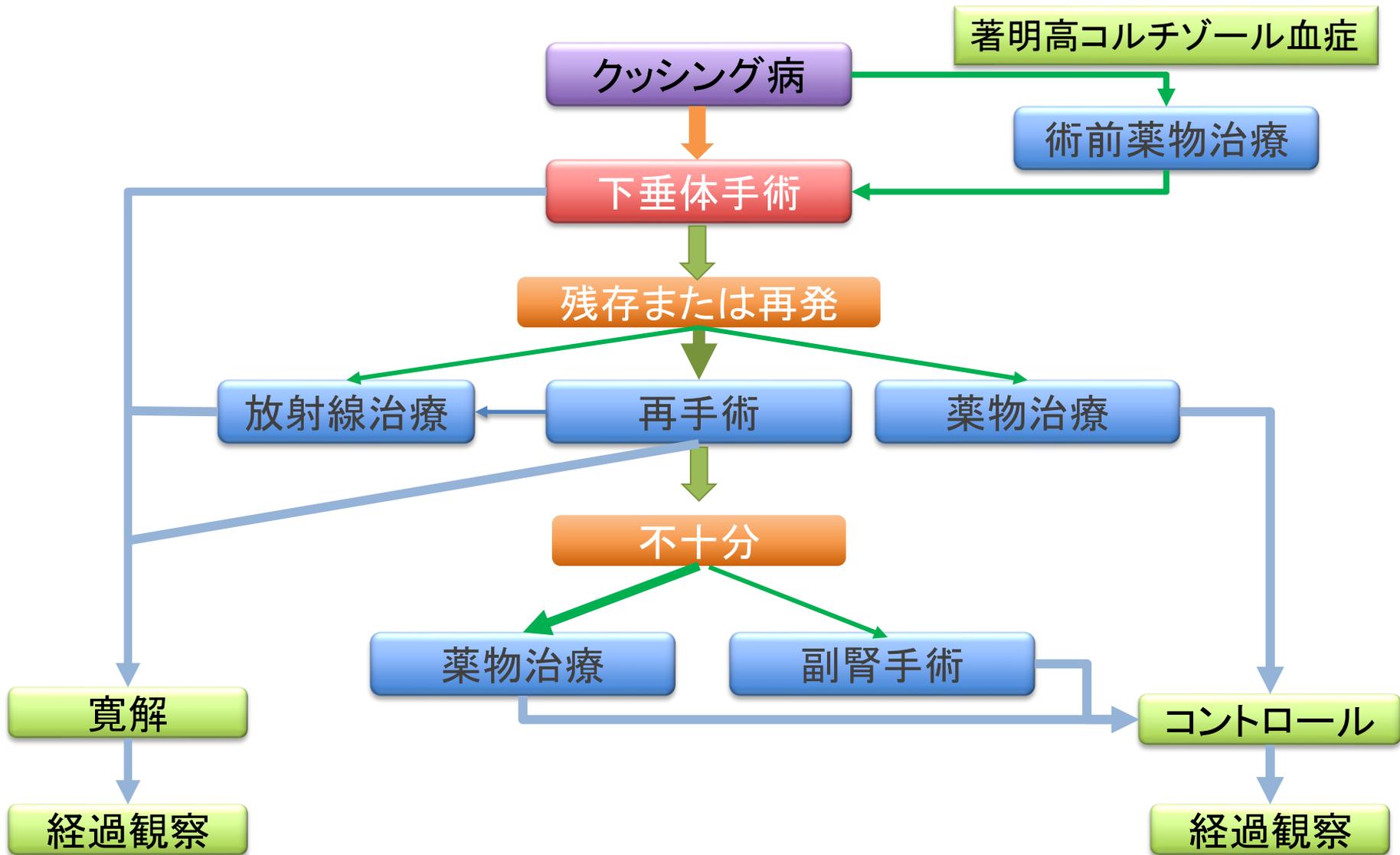
高血圧や循環器合併への対策

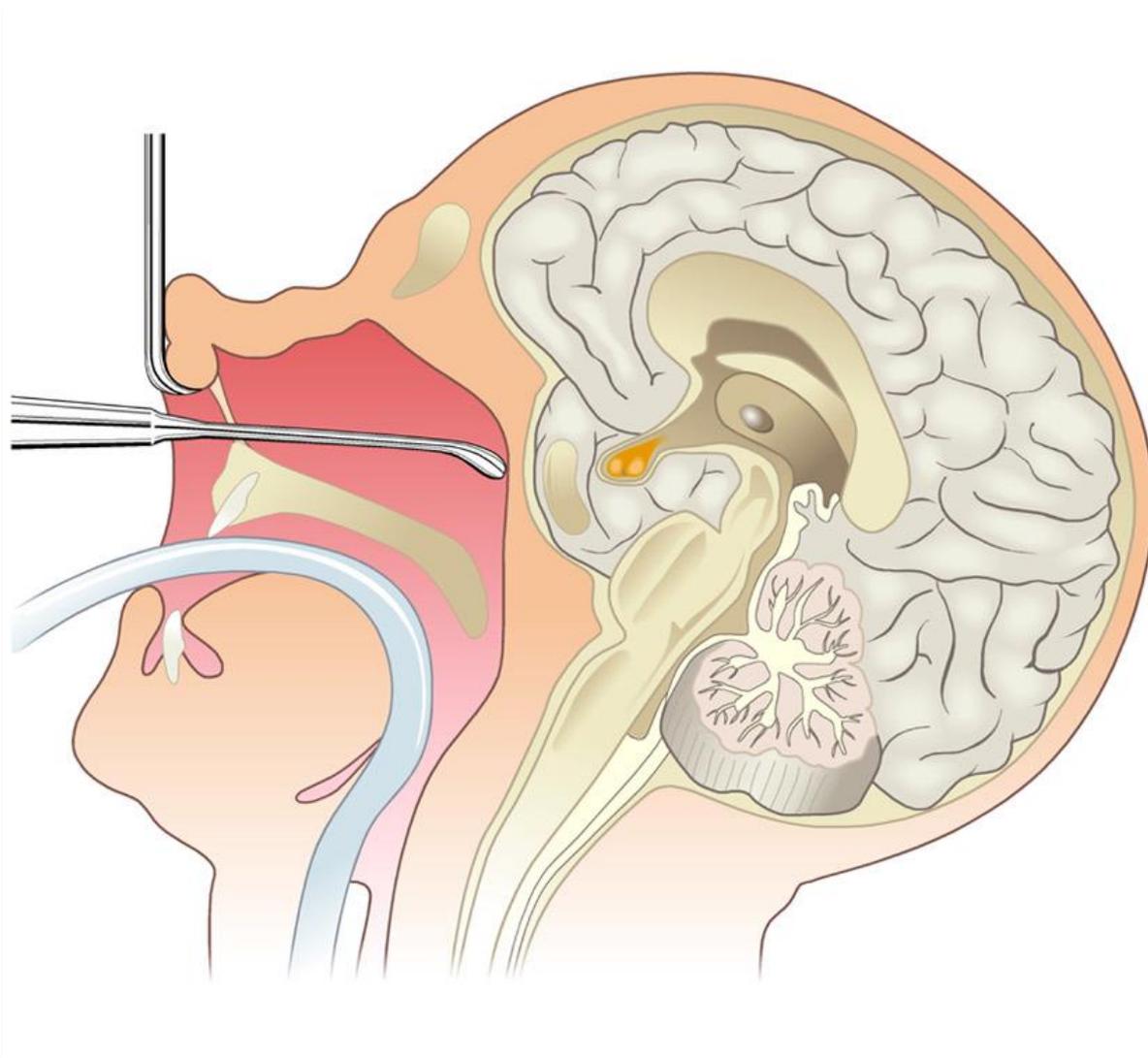
下垂体手術前にコントロールが必要

脂質異常症

骨粗鬆症

Cushing病 治療の大体の流れ





クッシング病手術治療の効果判定

下垂体腺腫の完全摘出



術後1週間以内のACTH・コルチゾール < 測定感度



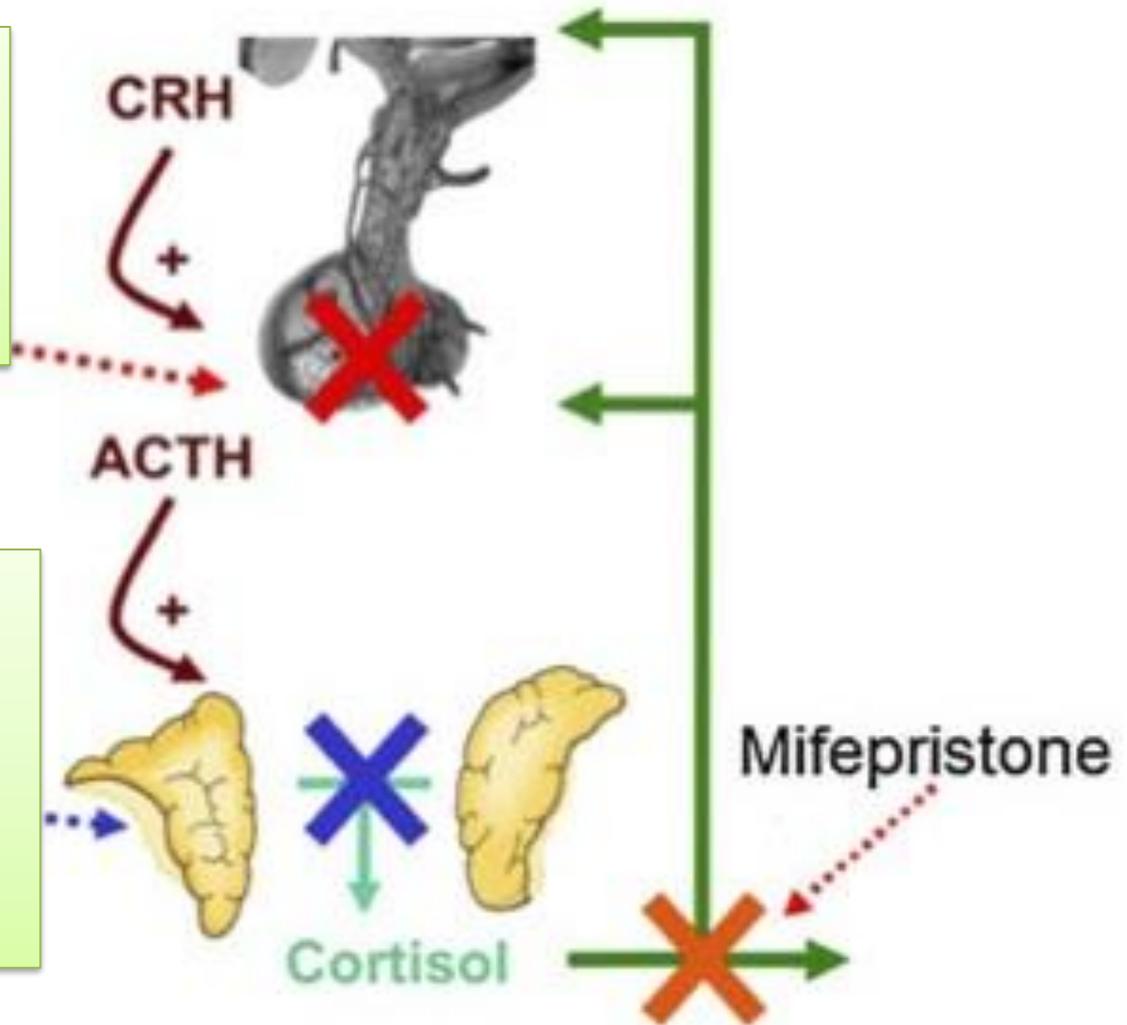
ステロイド補充を要する

Nishizawa, Oki et al Neurosurgery, 1999

ACTH・コルチゾールが測定できない位まで低下しなかった場合は、再発しやすい

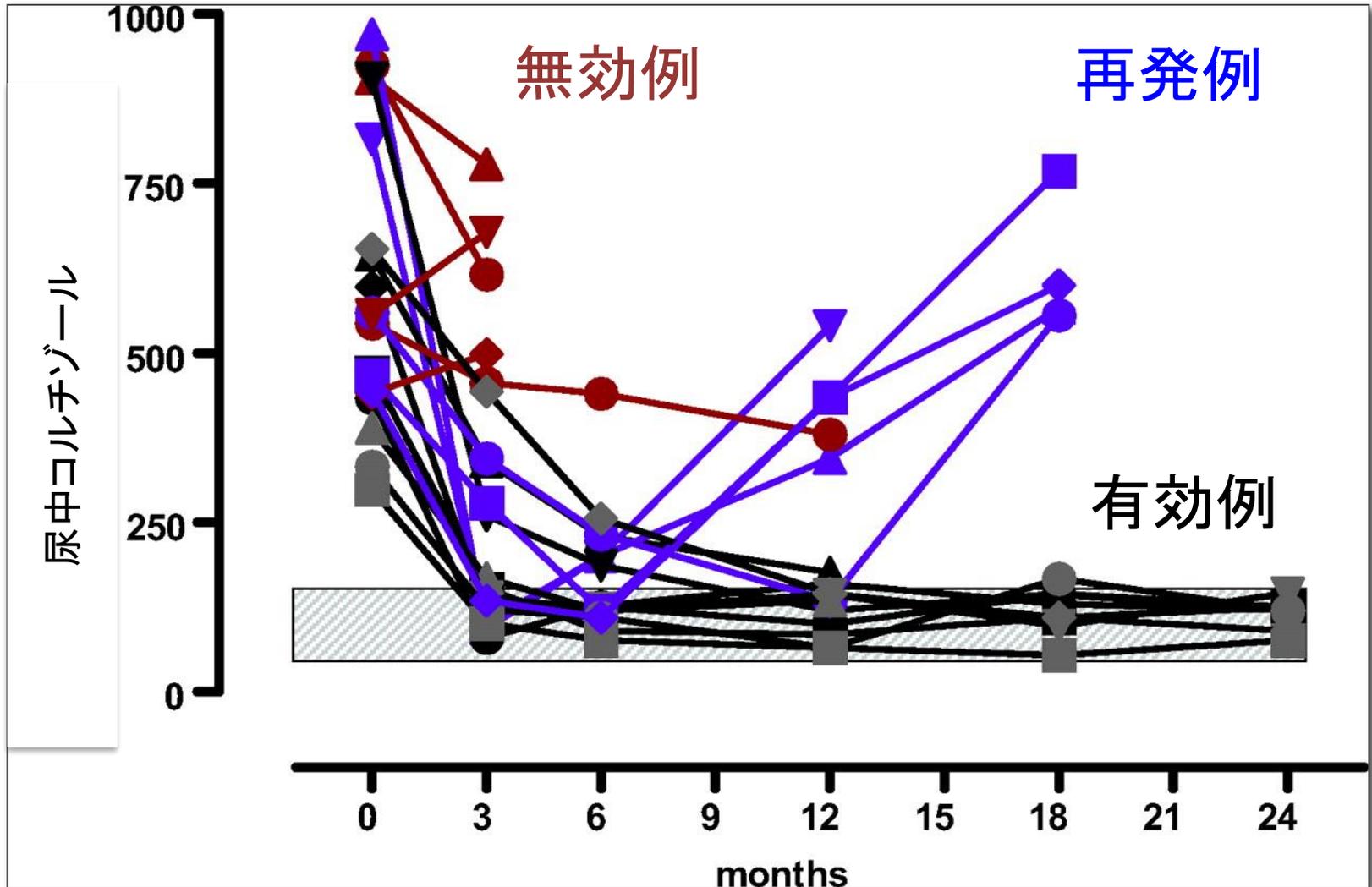
ACTHを抑える薬
ソマトスタチンアナログ
パシレオチドLAR 筋注
ドパミン作動薬(内服薬)

コルチゾールを抑える薬
メチラポン
ミトタン
トリロスタン

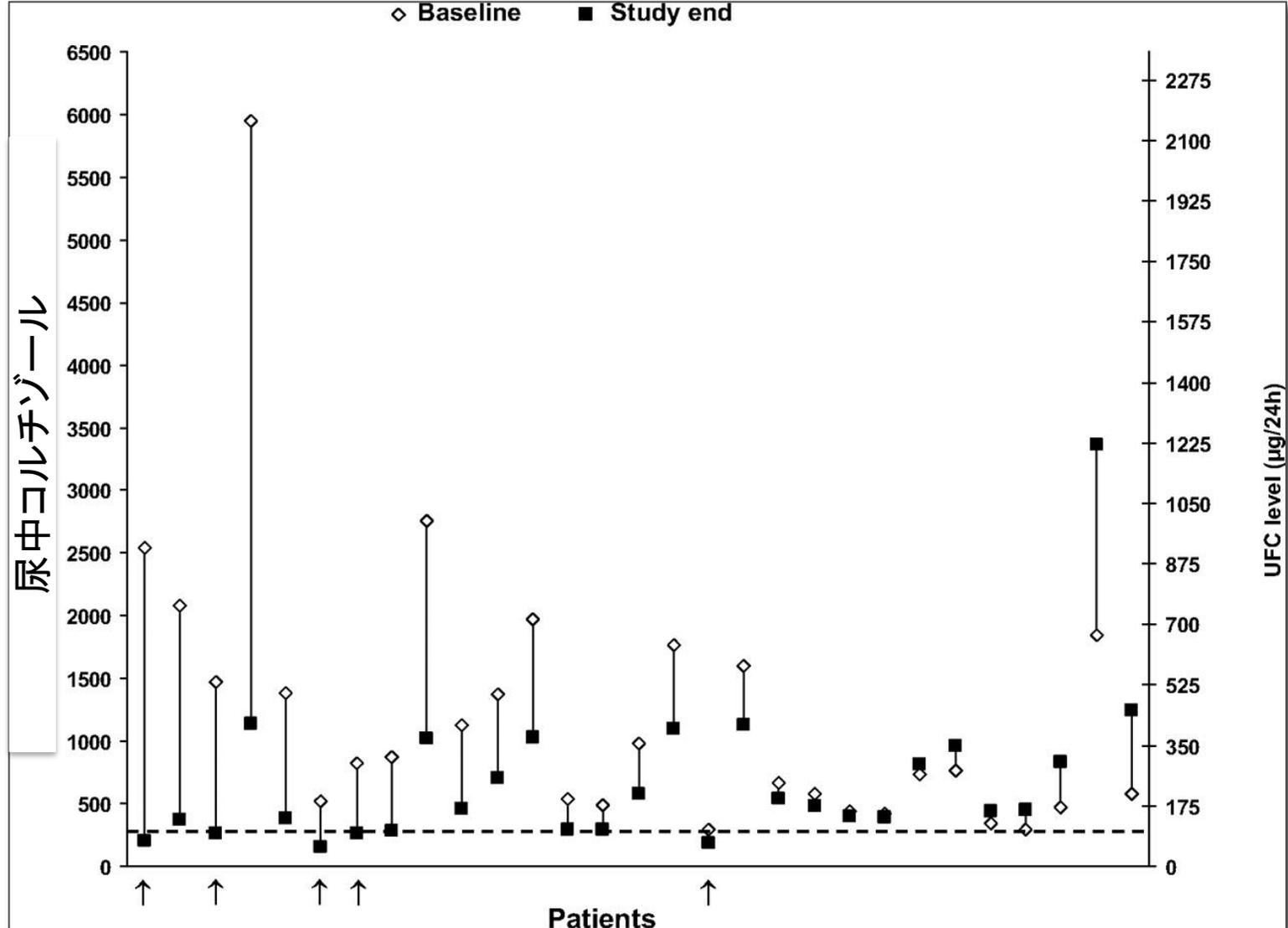


ドパミン作動薬(カベルゴリン)の効果

保険適用なし



パシレオチドLAR 月1回筋注の薬



クッシング病は、

- ACTHが過剰に産生され、コルチゾールが増える疾患
- 典型的な例で、特徴的症状を呈する
 - 典型的でない場合は、糖尿病・高血圧症から発見
- 一日中、血中コルチゾールは高値
- 少量デキサメタゾン試験で、コルチゾール低下せず
- MRIと下錐体静脈洞血サンプリングが重要
- 手術が治療第一選択
- 薬物療法
 - ドパミン作動薬
 - ソマトスタチンアナログ（パシレオチド）
 - 副腎に作用する薬物（メチラポン）
- 放射線療法（ガンマナイフ・サイバーナイフ）



副腎不全
副腎皮質機能低下症

70歳男性

受診理由 意識混濁

経過

6ヶ月前から意欲の低下、全身倦怠感

2ヶ月前から食欲低下を自覚していた。

内科で消化器の検査を受けたが異常がなかった。

その後、精神神経科を受診し、老人性うつ病と診断された。

その後も、10kgの体重減少を認めた。

やたら眠がりもうろうとしていたため精神神経科入院となった。

血液検査で、低ナトリウム血症と低血糖を認めたため、内分泌内科へ紹介となった。

身長162 cm、体重 48 Kg 血圧 88/56 mmHg、脈拍 52 bpm、眼瞼結膜に貧血、皮膚乾燥を認めた。胸腹部に異常なし

副腎不全

コルチゾールが減る病気を包括して
副腎皮質機能低下症あるいは副腎不全と言う

下垂体に原因がある場合
ACTH低下症や下垂体性(続発性)副腎皮質機能低下症
と言う
下垂体機能低下症の一部であることもあります。

副腎に原因がある場合
原発性副腎皮質機能低下症(アジソン病)と言う

下垂体性(中枢性)副腎皮質機能低下症の原因

下垂体機能低下症

下垂体腺腫、頭蓋咽頭腫、胚細胞腫、転移性腫瘍

感染症(結核、ヒストプラズマ症)

自己免疫性下垂体炎

下垂体梗塞

シーハン症候群(出産時の大量出血が原因)

下垂体卒中

下垂体茎断裂

放射線治療

ACTH単独欠損症

頭部外傷

原発性副腎皮質機能低下症の原因

自己免疫性副腎炎

単独副腎炎

自己免疫性多内分泌腺症候群 I 型

自己免疫性多内分泌腺症候群 II 型

感染性副腎炎

結核

全身性真菌感染症(ヒストプラズマ症、クリプトコッカス症など)

HIV感染、AIDS

梅毒

転移性副腎腫瘍

肺癌、乳癌、胃癌、大腸癌、悪性リンパ腫

副腎出血または梗塞

薬物 (Ketoconazole, Rifampicin, Phenytoin, Barbiturate, Megestrol acetate, etc)

その他 先天性副腎過形成、Adrenoleucodystrophy、原発性副腎低形成、グルココルチコイド不応症、家族性グルココルチコイド欠乏症、IMAGe症候群、Allgrove症候群、Kearns-Sayre症候群

副腎皮質機能低下症の主な症状

1. とても疲れやすい、力が抜けた感じ
2. 食欲がない、体重がへる
3. 消化器症状(吐き気、嘔吐、便秘、下痢、腹痛)
4. 血圧低下
5. 精神障害(無気力、やたら眠い、不安、性格変化)
6. 発熱(微熱が多い)
7. 低血糖症状(異常な空腹感や冷や汗など)
8. 関節痛(節々が痛い)

副腎皮質機能低下症の主な検査値異常

血液中のナトリウム(塩分)が低い

血液中のカリウムが高い

血糖値が低い

尿素が高い

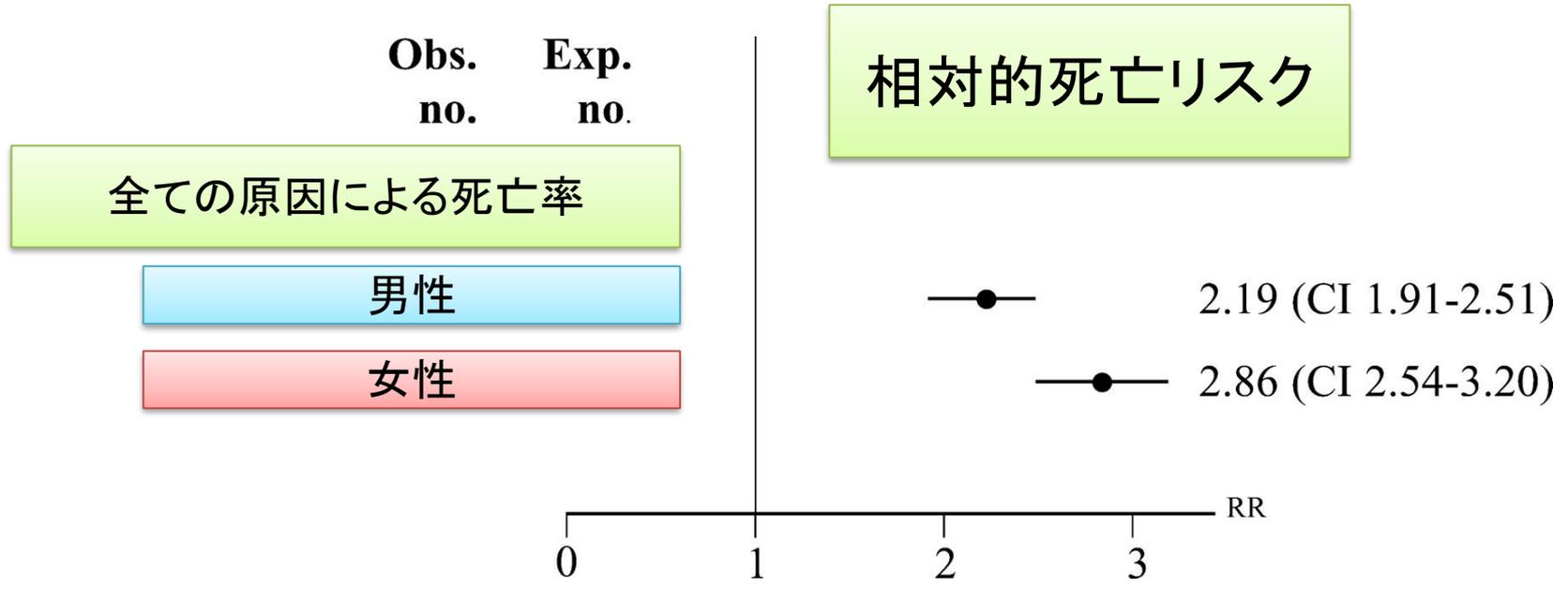
血液が酸性に傾く

血液中のカルシウムが高い

血液中甲状腺刺激ホルモンが高い

貧血(血が薄い)

副腎皮質機能低下症患者の相対的死亡リスク



心臓病・呼吸器疾患・感染症・悪性腫瘍が多い

Bergthorsdottir, R. et al. J Clin Endocrinol Metab 2006;91:4849-4853

副腎皮質機能低下症の診断

視床下部

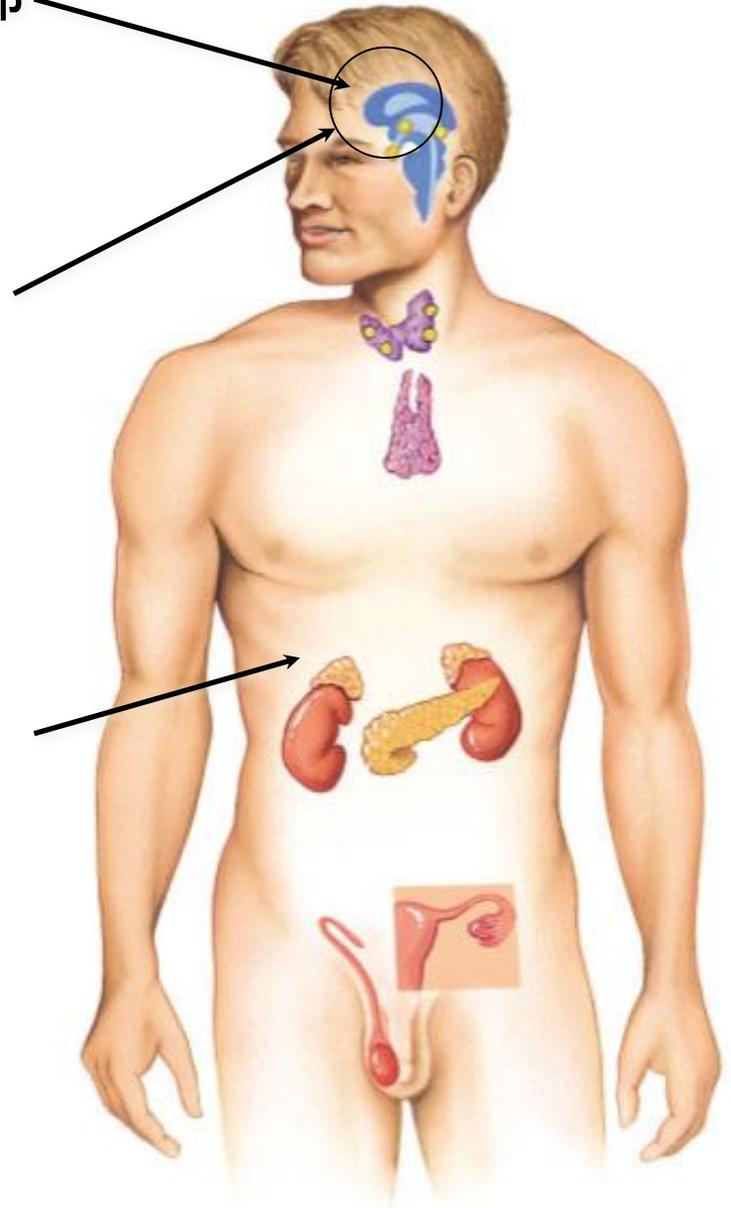
インスリン低血糖試験

下垂体

CRH試験

副腎

迅速ACTH試験



慢性副腎皮質機能低下症の治療

足りないコルチゾールを健康な人と同じように補充（内服）する

使われるお薬（糖質ステロイド）

コルチゾールまたはコルチゾールに体の中で変わる薬

ヒドロコルチゾン（コートリル®）

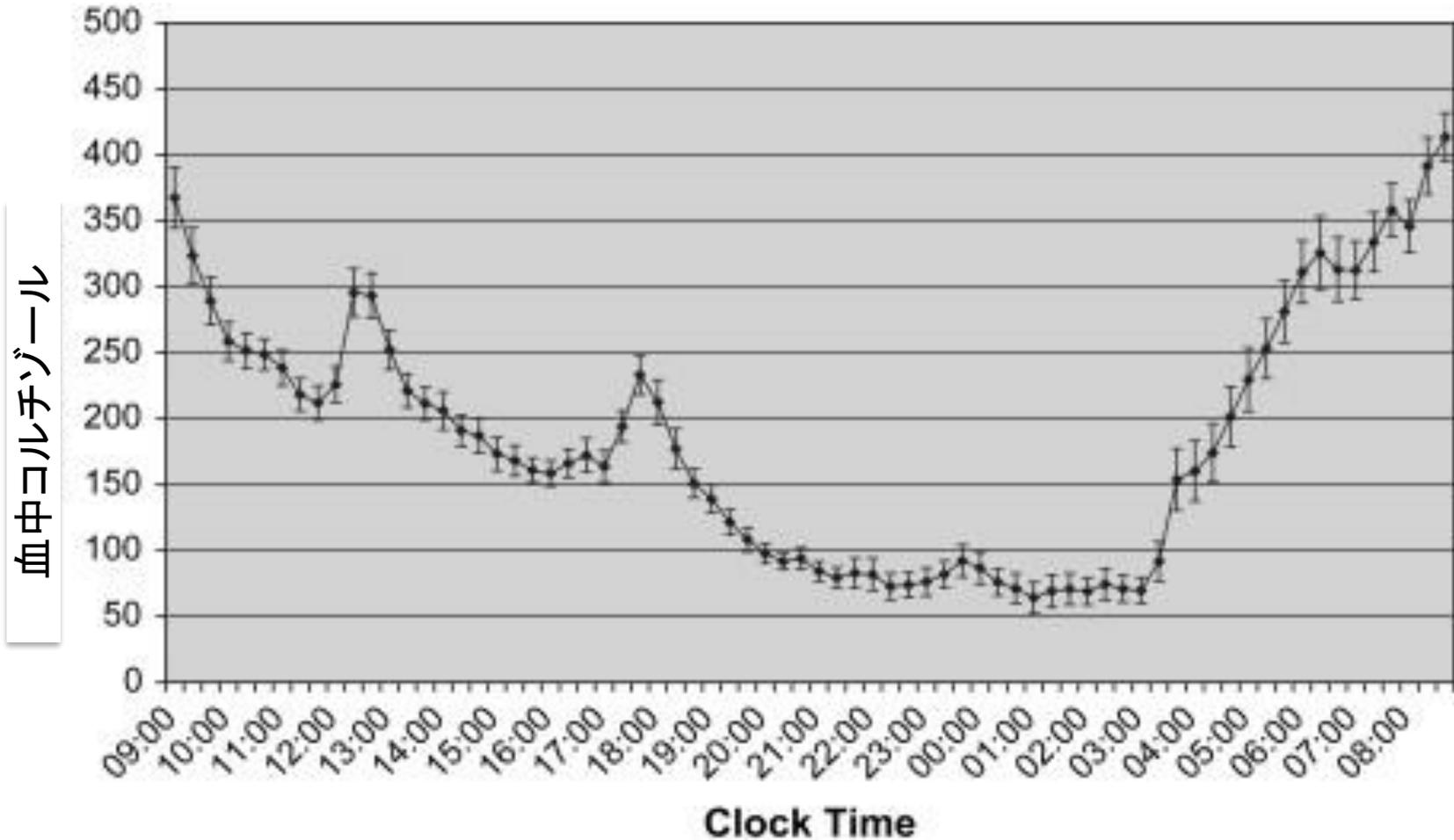
コルチゾン（コートン®）

その他のステロイド

プレドニゾン（プレドニン®、プレドニゾン®）

デキサメタゾン（デカドロン®）

健康人のコルチゾール日内変動



Debono M, et al. 2009 Novel strategies for hydrocortisone replacement. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 23:221-232

糖質ステロイド

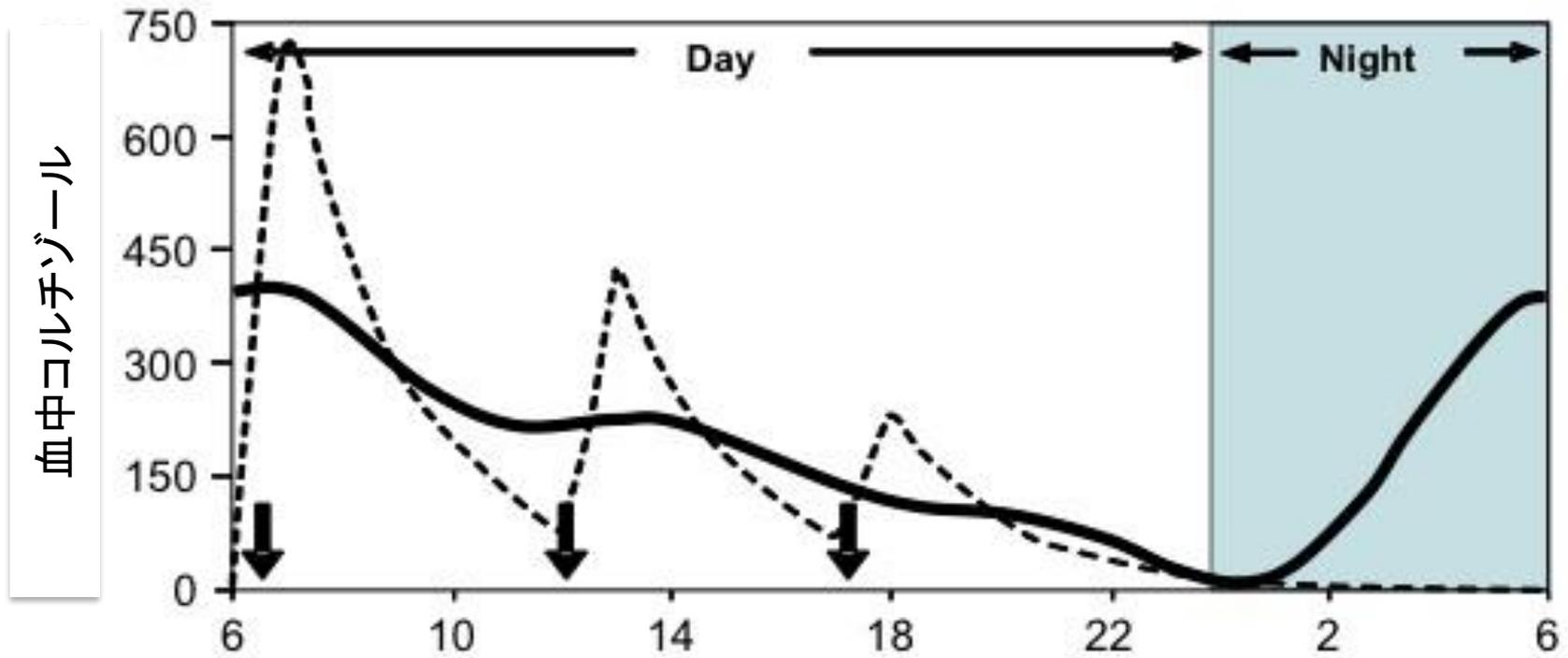
ヒドロコルチゾン 15 – 25 mg/日
1日 2 ~ 3回に分割

体調が良いこと

多すぎる補充は避ける

高血圧・体重増加・皮膚が薄くなる
内出血・高血糖

ヒドロコルチゾン 10-5-2.5 mgとした時のシミュレーション



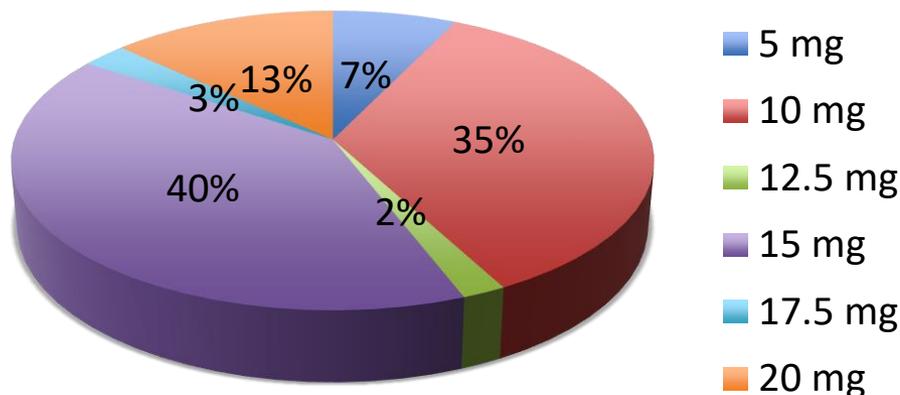
副腎皮質機能低下症の治療、病気の日の対策

疾患	ヒドロコルチゾンの増量
軽度の発熱疾患	2倍量
繰り返す嘔吐下痢	入院の上、点滴で大量投与
重症疾患(敗血症、心筋梗塞、膵炎あるいは重症外傷)	8時間毎50mg静注あるいは150mg/日の持続点滴
手術	
マイナー手術あるいは診断手技(抜歯、内視鏡検査)	当日のみ2倍量
メジャー手術(腹部手術、胸部手術)	8時間毎50mg静注あるいは150mg/日の持続点滴、その後2~3日で維持量へ減量
その他	
妊娠	増量の必要なし。分娩時2倍量
運動	増量の必要なし。激しい運動時5mg増量
ストレス(試験、インタビュー)	増量の必要なし

Chakera AJ, et al. 2010 Addison disease in adults: diagnosis and management. Am J Med 123:409-413

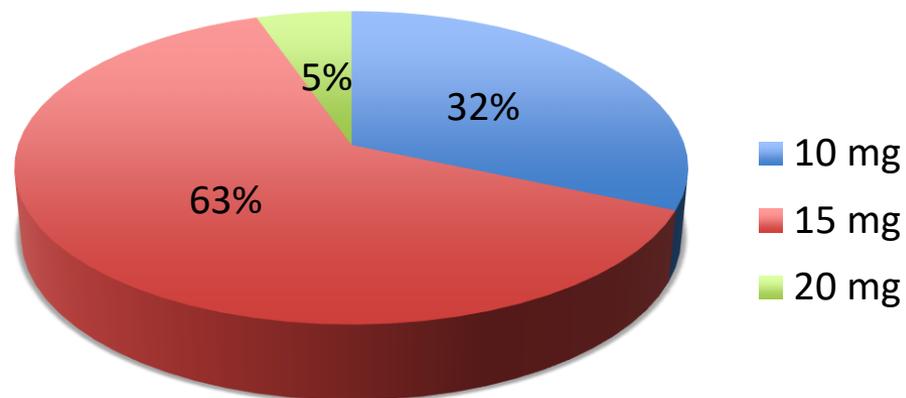
下垂体性副腎皮質機能低下症の補充療法

下垂体性副腎皮質機能低下症



平均 13.3 mg/日 (n=154)

原発性副腎皮質機能低下症



平均 13.7 mg/日 (n=19)

急性副腎皮質機能低下症(副腎クリーゼ)

普段、ヒドロコルチゾンを内服していても、体調を崩した時になりやすい

強い全身倦怠感

食欲不振

吐き気・腹痛などの消化器症状

発熱(高熱になることもある)

脱水

血圧低下

低血糖

ショック

意識障害

大量の生理食塩水点滴静注

大量(100~200mg/日)のヒドロコルチゾン静注(点滴)

誘因となる疾患(感染症など)の治療

ストレスに必要不可欠なコルチゾールが少なくなる
副腎皮質機能低下症は必ず治療が必要
→ 命に関わる

普段は、

ヒドロコルチゾンなどで健康人並の糖質ステロイドを内服

他の病気などが誘因で副腎クリーゼになった場合は

ヒドロコルチゾンの大量注射と生理食塩水の輸液