

片側副腎摘出により耐糖能が改善した、 ACTH 非依存性大結節性副腎過形成 (AIMAH) 合併糖尿病の 1 例

宮 恵子¹⁾ 近藤 絵里¹⁾ 中井 陽¹⁾ 山本 英司¹⁾ 島田 直¹⁾
金崎 淑子¹⁾ 新谷 保実¹⁾ 大西 範生²⁾ 城野 良三²⁾ 石原 茂樹³⁾

1) 徳島赤十字病院 代謝・内分泌内科

2) 徳島赤十字病院 放射線科

3) 石原循環器科内科クリニック

要 旨

症例は51歳，男性．血糖コントロール悪化のため当科に紹介され，併存疾患検索目的の CT 検査で両側副腎の腫大が判明した（右37mm，左17mm）．Cushing 徴候は認めず，内分泌検査で ACTH とコルチゾール（CS）の基礎値は正常であったが⁸（11.1pg/ml，18.1μg/dl），CS の日内変動は消失し，1 mg デキサメサゾン抑制試験で抑制されなかった．¹³¹I-Adosterol シンチで両側副腎に集積を認め，右側に優位であったので右副腎の鏡視下摘出術を行った．病理組織診断は大結節性副腎皮質過形成であった．右副腎摘出後 1 年の時点で左副腎は増大傾向がなく，インスリン抵抗性の減少に伴い耐糖能は改善している．

キーワード：ACTH 非依存性大結節性副腎過形成 (AIMAH)，サブクリニカルクッシング症候群，インスリン抵抗性，糖尿病

はじめに

ACTH 非依存性大結節性副腎皮質過形成 (AIMAH) は，クッシング症候群の 1～3% を占めるとされ¹⁾，両側副腎皮質の結節性腫大と ACTH 非依存性のコルチゾール (CS) 過剰分泌を特徴とする²⁾．クッシング徴候を呈さず，糖・脂質代謝や血圧異常のみ有するサブクリニカルクッシングの症例も多く³⁾，糖尿病やメタボリック症候群の原因として注目され，報告例も増加している⁴⁾．

一方，耐糖能低下の成因分類Ⅲ「その他の特定の機序，疾患によるもの」として，腺外分泌疾患・内分泌疾患・肝疾患などが挙げられている⁵⁾．既存の糖尿病にこれらの成因が加わることは稀ではなく，糖尿病患者の血糖コントロール悪化時に念頭に置く必要がある．

最近，血糖コントロール悪化を契機に診断された AIMAH の 1 例を経験したので，若干の考察を加えて報告する．

症 例

52歳，男性．

主 訴：血糖コントロールの悪化と倦怠感．

既往歴：38歳時に心房中隔欠損閉鎖術．

家族歴：特記すべきものなし．

生活歴：喫煙 30本/日・30年間，飲酒歴なし．

現病歴：41歳時に糖尿病（HbA_{1c} 10.3%）と脂質異常症が判明し，経口血糖降下薬治療を開始した．43歳時には1,600カロリー/日の食事療法とグリベンクラミド2.5mg+ボクリボース0.9mg/日にて HbA_{1c} 6.0% とコントロール良であった．44歳頃から徐々に血糖コントロールが悪化し，51歳時はグリベンクラミド5 mg/日内服でも HbA_{1c} 7.4～8.0% と血糖コントロール不良が持続するため当科に紹介された．

入院時現症：意識清明，身長174cm，体重68.4kg，BMI 22.6kg/m²，血圧130/86mmHg，脈拍72/分・整，皮膚色素沈着（－），浮腫（－），甲状腺は触知せず，胸腹部に著変なし，下肢に筋萎縮（－），深部腱反射はほぼ正常，振動覚は右7秒・左8秒，クッシング徴候は

認めなかった（満月様顔貌 中心性肥満 皮膚線条など）。

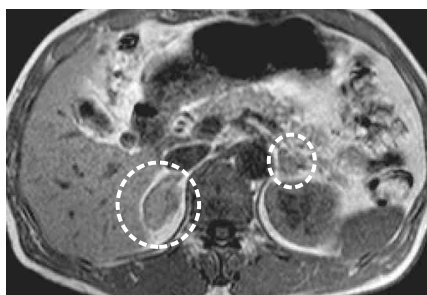
入院時検査：尿検査で糖（+），ケトン体（-），血液検査で血算や生化学検査に著変なく，心電図は完全右脚ブロックを呈し，胸部XPは正常であった。糖尿病関連検査では，HbA_{1c} 7.9%，U-CPR 59.9 μ g/日，HOMA-R 3.21であった（表1）。腹部CT検査で両側副腎の腫大があり（右37mm，左17mm），MRI所見は多結節状でT1強調画像opposed-phaseにて信号が著明に低下しており，¹³¹I-Adosterol シンチ検査で右側優位の集積を認めた（図1）。内分泌検査ではACTH 11.1pg/ml，CS 18.1 μ g/dlと基礎値は正常範

囲で，CS・17KS・17OHCSの尿中排泄量も正常であったが，CSの日内変動は消失し，1mgデキサメサゾン抑制試験で抑制が見られず，DHEA-Sは低下していた（表2）。診断9ヶ月後に，徳島大学病院泌尿器科にて右側副腎の鏡視下切除術が施行され，摘出副腎の病理組織診断は副腎皮質大結節性過形成であり（図2），上述の内分泌検査結果と合わせてAIMAHと診断した。

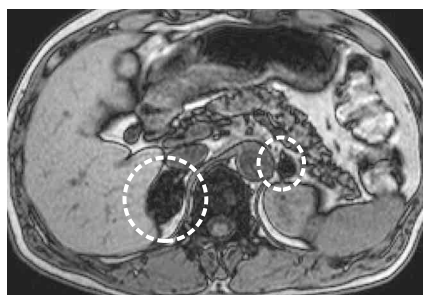
術後11ヶ月目の検査にて残存左副腎の増大傾向はなく，CS基礎値は12.9 μ g/dlに低下し，耐糖能も改善している（HbA_{1c} 7.2%，HOMA-R 1.52）（表3）。

表1 入院時検査結果

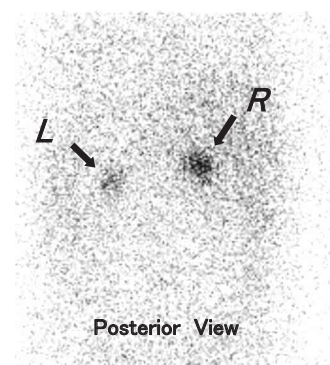
1. 尿		3. 生化学		4. 糖・脂質代謝		5. 細小血管症	
pH	5.0	TP	8.1 g/dl	FPG	137 mg/dl	Retinopathy	(-)
Protein	(-)	T-bil	0.6 mg/dl	HbA _{1c}	7.9 %	UAE	11.1 mg/gCr
Glucose	(+)	ALT	15 U/l	GA	20.9 %	Ccr	71.1 ml/min
Ketone	(-)	LDH	200 U/l	F-IRI	9.5 μ U/ml	CVR-R	4.83 %
		ALP	235 U/l	U-CPR	59.9 μ g/day	MCV	42.0 m/sec
		γ -GTP	45 U/l	HOMA-R	3.21		
2. 血算						6. 大血管症	
Hb	16.2 g/dl	BUN	13.0 mg/dl	GAD-Ab	5.0 U/ml	ECG	: CRBBB
RBC	539 $\times 10^4$ / μ l	Cr	1.04 mg/dl	T-cho	145 mg/dl	UCG	: WNL
WBC	9,980 / μ l	UA	5.0 mg/dl	LDL-C	74 mg/dl	IMT	: R 0.55 L 0.98 mm
Neu	45.9 %	Na	140 mEq/l	HDL-C	51 mg/dl	PWV	: R 1,763 L 1,655 cm/s
Lym	43.7 %	K	5.1 mEq/l	TG	106 mg/dl	ABI	: R 1.15 L 1.13
Eos	4.2 %	Cl	104 mEq/l	RLP	4.5 mg/dl		
Bas	0.1 %	Ca	10.4 mg/dl				
Plt	29.8 $\times 10^4$ / μ l	P	3.3 mg/dl				



T1 強調 in-phase (脂肪抑制なし)



T1 強調 opposed-phase (脂肪抑制あり)



↑ ¹³¹I-Adosterol Scintigraphy
両側に RI 集積があり，右側で優位であった。

↑ MRI (chemical shift imaging) : 右副腎 (径 37mm) 左副腎 (径 17mm) ともに，多数の腫大結節で占められ，T1 強調画像opposed-phase で信号が著明に低下しており，大結節性副腎皮質過形成に特徴的な所見であった。

図1 画像所見

表2 内分泌検査

基礎値		ACTH・Cortisol 日内変動		
ACTH	11.1 pg/ml		6時	21時
Cortisol	18.1 µg/dl			
PRA	4.1 ng/ml/hr			
Aldosterone	74.5 pg/ml	ACTH	11.1	5.3
DHEA-S	383 ng/dl	Cortisol	18.1	14.1
Adrenalin	0.013 ng/ml			
Noradrenaline	0.384 ng/ml			
Dopamine	<0.001 ng/ml			
Free T4	1.1 ng/dl			
尿中排泄量		1 mg DEX 抑制試験		
Free Cortisol	18.1 µg/day		前	後
17-KS	5.13 mg/day	ACTH	11.1	<5.0
17-OHCS	8.74 mg/day	Cortisol	18.1	9.5

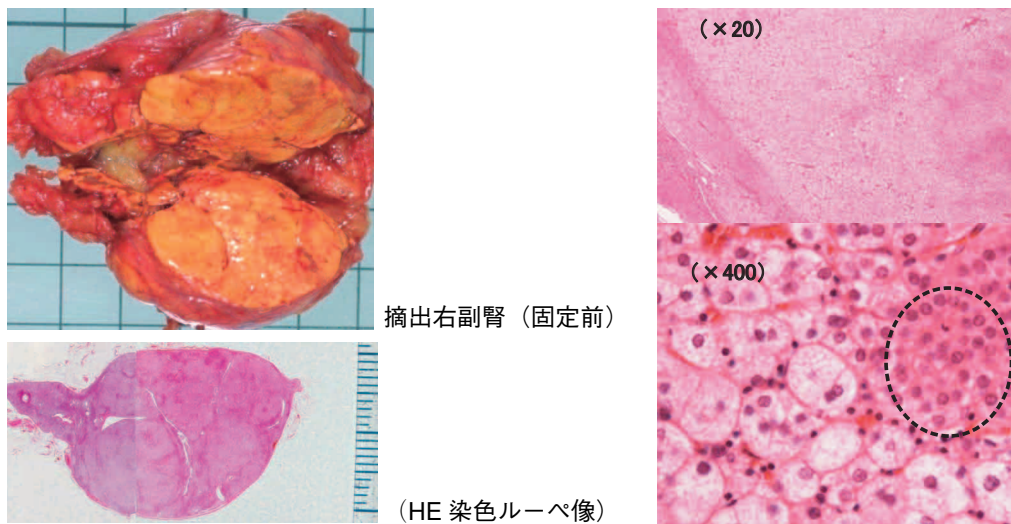


図2 摘出右副腎と病理組織像 (HE 染色像)

大結節性副腎皮質過形成 (Macronodular Adrenocortical Hyperplasia)
 淡明な細胞質の大型細胞の増殖が主体であるが、好酸性の細胞質や比較的細胞質の乏しい小型細胞の増殖巣も混在していた (○)。被膜形成は認められなかった。

表3 右副腎摘出術後経過

		9 M 前		1 W 後	1 M 後	6 M 後	11M 後	(単位)
左副腎	CT 画像		右副腎摘出術					
	最大径	17.0				15.5	16.0	mm
副腎関連	ACTH	11.1		17.7		6.0	pg/ml	
	Cortisol	18.1		12.2	8.1	12.9	µg/dl	
	Aldo.	74.5		33.8		67.0	pg/ml	
	DHEA-S	383		310		291	ng/ml	
糖代謝	GA	20.9			19.8		19.1	%
	HbA1c	7.9					7.2	%
	FPG	137			168	235	123	mg/dl
	IRI	9.5				12.2	5.0	µIU/ml
	HOMA-R	3.21			7.07	1.52		

考 察

片側副腎摘出後に耐糖能改善が得られた ACTH 非依存性大結節性副腎過形成 (AIMAH) 合併糖尿病症例を報告した。本例は、耐糖能低下を来す原因疾患精査にて両側副腎腫大が判明した副腎偶発腫であり、内分泌負荷試験検査や HOMA-R などの経過から、糖尿病コントロール悪化にはサブクリニカルクッシング症候群によるインスリン抵抗性増大が影響していたと考えられた。

サブクリニカルクッシング症候群は、CS 分泌増加が軽微であるために典型的なクッシング徴候 (中心性肥満・満月様顔貌・水牛様肩・赤色皮膚線条) を示さず、通常採血で血中 CS 濃度基礎値は正常範囲である。しかし CS の日内変動は消失し、内分泌負荷試験や摘出副腎組織の病理所見で CS の自律的な分泌が示されており^{1), 3)}、軽微な CS 過剰ではあるが FPG, F-IRI, T-cho, TG 値の上昇や、頸動脈 IMT の増大をもたらす^{1), 6)}。本邦報告例では、その65%に耐糖能障害、65%に脂質異常症、45%に高血圧、25%に全身性肥満が合併しており、心血管障害発症や骨粗鬆症のリスクも高いので⁷⁾、CS 過剰の是正は臨床上重要である。本邦では副腎偶発種の7.5%はサブクリニカルクッシング症候群を含むコルチゾール産生腫瘍で⁸⁾、そのうち10%を AIMAH が占めている^{1), 4)}。

AIMAH の好発年齢は50~60歳で男性に多く、一部は家族性であるが大半は散発性であり⁹⁾、本例も51歳の孤発例であった。診断には MRI 画像の特徴的な所見や¹⁰⁾、デキサメサゾン抑制テストが有用である^{3), 4)}。その CS 分泌量は副腎組織量に比例するので¹¹⁾、直径5 cm 以上、或いは増大傾向を示すものは手術適応とされ、術後に代謝障害や高血圧が改善することも知られている^{4), 12), 13)}。副腎の左右差が大きい場合には片側切除が選択されることが多く、残存側の腫大は極めて緩徐と報告されている^{12), 13)}。本例も、右副腎摘出後1年の時点で左副腎増大はなく、インスリン抵抗性の軽減により耐糖能改善が認められている。しかしながら本邦症例では腫瘍が増大する割合が15%、クッシング症候群に移行する頻度が8%とも報告されているので^{4), 14), 15)}、本例も定期的な画像検査や内分泌検査により残存副腎の経過を観察中である。

近年、AIMAH 症例の副腎皮質細胞に異所性ホルモ

ンレセプター (R) が存在し、それを介した ACTH 様刺激により CS 産生が増加しているとの報告が相次いでいる^{9), 16)}。異所性ホルモン-R としては GIP-R、バゾプレッシン-R、 β -アドレナリン-R、LH/hCG-R、セロトニン-R、アンジオテンシン-R などが知られており、各内分泌負荷テストで25%以上の CS 値上昇を認める症例は、該当-R アンタゴニストの投与により CS 過剰分泌是正が期待できる⁴⁾。本例も、左副腎のサイズや機能が增大した場合には同様の手法で保存的な治療を試みる予定であるが、保存的治療が困難な場合は、残存側の部分切除を行なうことで全摘出術に伴う終生のステロイド補充療法や必要量増加時の副腎クリーゼ発症のリスク^{12), 13)}を避けたいと考えている。

稿を終えるにあたり、鏡視下副腎摘出術をくださった徳島大学泌尿器科の金山博臣先生、岸本大輝先生、周術期管理を担当して下さった徳島大学生体情報内科学の藤中雄一先生に深謝いたします。

文 献

- 1) 大村昌夫：副腎疾患および類縁疾患 プレクリニカルクッシング症候群 (サブクリニカルクッシング症候群)。ホルモンと臨床 54：165-170, 2006
- 2) Lacroix A, Bourdeau I: Bilateral adrenal Cushing's syndrome: macronodular adrenal hyperplasia and primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 34: 441-458, 2005
- 3) 名和田新, 出村 博, 須田俊宏, 他：副腎性プレクリニカルクッシング症候群：厚生省特定内分泌系疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常」調査研究班平成7年度研究報告書：223-226, 1996
- 4) 栗原 勲, 柴田洋孝, 武田彩乃, 他：ACTH 非依存性大結節性副腎皮質過形成 (AIMAH) の病因と治療。ホルモンと臨床 56：1127-1132, 2008
- 5) 葛谷 健, 中川昌一, 佐藤 譲, 他：糖尿病の分類と診断基準に関する委員会報告。糖尿病 42：385-404, 1999
- 6) 崎原 哲, 須田俊宏：Sub-clinical Cushing 病の診断と問題点。ホルモンと臨床 56：1101-1106, 2008
- 7) 立木美香, 田辺晶代, 成瀬光栄, 他：プレクリニカルクッシング症候群の長期予後。ホルモンと臨

- 床 56:1121-1125, 2008
- 8) 上芝 元, 一城貴政, 山本奈津子:副腎偶発腫瘍
全国調査. 厚生労働省副腎ホルモン産生異常に関
する研究班平成15年度研究報告書:117-119,
2004
- 9) 原奈津美, 飯田淳史, 卜部真梨子, 他:Cushing/
Subclinical Cushing 症候群を認めた AIMAH の
兄弟例. 日内分泌会誌 85:128-130, 2009
- 10) 前田隆樹:副腎疾患の画像診断-MDCT, MRI に
よるアプローチ. 画像診断 26:1243-1251,
2006
- 11) Iacobone M, Albiger N, Scaroni C et al:The
role of Unilateral Adrenalectomy in ACTH-
Independent Macronodular Adrenal Hyperpla-
sia (AIMAH). World J Surg 32:882-889,
2008
- 12) 武呂誠司, 政次 健, 田中督司, 他:副腎 ACTH
非依存性に両側副腎の腫大を示した subclinical
Cushing 症候群の臨床経過. ホルモンと臨床 52:
90-94, 2004
- 13) 野崎みほ, 高澤和永, 齋藤博紀, 他:副腎 Pre-
clinical Cushing 症候群を呈した ACTH 非依存性
両側副腎皮質大結節性過形成 (AIMAH) の1例
-術後経過を含めて-. ホルモンと臨床 52:
112-116, 2004
- 14) 坂本竜一, 渡邊哲博, 園田浩一朗, 他:Preclinical
から顕性 Cushing 症候群へ移行した AIMAH の
一例. 日内分泌会誌 84:141-145, 2008
- 15) 井手千晴, 坂井義之, 平松真祐, 他:9年の経過
で Preclinical Cushing 症候群を呈した AIMAH
疑診の一例. 日内分泌学会誌 84:92-94, 2008
- 16) Christopoulos S, Bourdeau I, Lacroix A:Clinical
and Subclinical ACTH-Independent Macronodu-
lar Adrenal Hyperplasia and Aberrant Hor-
mone Receptors. Horm Res 64:119-31, 2005

Improvement in Insulin Resistance following Unilateral Adrenalectomy in a Diabetes Mellitus Patient with Adrenocorticotrophic Hormone-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia (AIMAH)

Keiko MIYA¹⁾, Eri KONDO¹⁾, Yo NAKAI¹⁾, Eiji YAMAMOTO¹⁾, Sunao SHIMADA¹⁾,
Yoshiko KANEZAKI¹⁾, Yasumi SHINTANI¹⁾, Norio ONISHI²⁾, Ryozo SHIRONO²⁾, Shigeki ISHIHARA³⁾

- 1) Division of Metabolism and Endocrinology, Tokushima Red Cross Hospital
- 2) Division of Radiology, Tokushima Red Cross Hospital
- 3) Ishihara Clinic of Cardiovascular and Internal Medicine

Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH) frequently causes metabolic dysfunction and hypertension in the patient without typical Cushing's appearance; therefore, it is called subclinical Cushing's syndrome. We report the case of a 51-year-old male presenting with diabetes mellitus with AIMAH, whose insulin resistance was diminished following unilateral adrenalectomy. He was diagnosed with diabetes mellitus and dyslipidemia at 41 years of age. He visited our hospital when he was 51 years old for poor glycemic control despite medication. Abdominal computed tomography (CT) revealed unsuspected bilateral enlargement of adrenal glands (right side 37 mm, left side 17 mm). Both adrenal glands showed intense ¹³¹I-Adosterol accumulation. His serum corticosteroid levels had no diurnal variation and showed no response to 1 mg dexamethasone loading test; however, his basal corticosteroid level (18.1 μg/dl) was in the normal range. Predominantly enlarged right adrenal gland was resected and confirmed as AIMAH based on histological and endocrinological findings. The basal corticosteroid level of the patient was reduced (12.9 μg/dl) 11 months after unilateral adrenalectomy, and his glycemic control improved due to an improvement in insulin resistance (hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) 7.2←7.9%, homeostasis model assessment for insulin resistance (HOMA-R) 1.5←3.2). Following this clinical course, his insulin resistance was recognized with features of mild hypercortisolism. Thus, unilateral adrenalectomy was an ameliorative therapy for subjects with AIMAH.

Key words: ACTH-independent Macronodular Adrenal Hyperplasia (AIMAH),
Subclinical Cushing's syndrome, Insulin Resistance, Diabetes Mellitus

Tokushima Red Cross Hospital Medical Journal 15:89-94, 2010
