

Case 18-2018 : A 45-Year-Old Woman with Hypertension, Fatigue, and Altered Mental Status

高血圧、易疲労感、変動する精神状態を伴う 45 歳女性

「鑑別診断」

この比較的健康的な 45 歳女性は臨床的に急激な悪化があり、4 週間のうちに何度も入院となっている。著明な心肥大を伴う重度の高血圧、うっ血性心不全、肺塞栓がある。またいくつかの他の徴候や症状があり病気の基本的な病態生理へつながる価値の高い洞察力を与えてくれる。重度の高血圧を起こしうる重要な鑑別診断に着目した。そして、鑑別診断をしぼっていくために身体所見や検査所見、画像検査をもちいた。

・高血圧

現入院の 1 か月前の最初の入院のとき、重度の高血圧(3 種類の降圧薬を投与された)と心エコーでの両室の肥大、低 K 血症を指摘された。これらの特徴は高血圧の原因の評価に値する。高血圧を起こすような薬は全く飲んでいなかったし、閉塞性睡眠時無呼吸(SAS)というような体格でもなかった。腎血管疾患の可能性も低く、現入院の 18 か月前のエコー検査でも腎動脈の血管系は正常とされている。その時、甲状腺刺激ホルモンや血漿遊離カテコラミンはまた正常でそれゆえ甲状腺疾患や褐色細胞腫の可能性は低い。しかしながら、除外していない重要な内分泌疾患が 2 つある。それは、原発性アルドステロン症とクッシング症候群である。クッシング症候群は高血圧の原因としては一般的ではなく 1%未満である。原発性アルドステロン症は薬剤抵抗性の高血圧の 20%以上であり可能性がある。

・原発性アルドステロン症

原発性アルドステロン症はレニン・アンジオテンシン系と独立してかつ塩分負荷によって抑制されないアルドステロンの過剰産生を特徴とする病気の 1 つである。この患者の場合、腎臓での Na の再吸収や K、H の排泄を起こすアルドステロン過剰産生によって高血圧、低 K 血症と代謝性アルカローシスが引き起こされている。K 保持を促進するリシノプリルを内服していたにもかかわらず、最初の入院から低 K 血症が存在していたことは特筆すべきことである。患者には家族歴があるように特に心肥大が遺伝しやすいとすれば、原発性アルドステロン症による心不全や心肥大は説明がつく。現入院の 18 か月前、アルドステロンの値は正常だった。しかし、レニン・アルドステロン比を求めるためのレニン活性を同時に測定せずに原発性アルドステロン症は除外できない。この患者に対してアルドステロン値とレニン活性を同時に測定するようにすすめたが、原発性アルドステロン症によって説明できない特筆すべき特徴がある。そのほかに原発性アルドステロン症と似ている病気はないだろうか？

・ 鉱質コルチコイド受容体の活性

原発性アルドステロン症では、高血圧や低 K 血症、代謝性アルカローシスはアルドステロンによる腎臓での鉱質コルチコイド受容体の活性に起因する。コルチゾールもまた鉱質コルチコイド受容体を活性化するが、コルチゾールは 11 β ヒドロキシステロイド デハイドロゲナーゼ 2 という腎臓の酵素によって不活性のコルチゾンに通常変換される。クッシング症候群を起こす過剰なコルチゾールの状態では、この酵素は圧倒されてそれによりコルチゾールにより鉱質コルチコイド受容体が活性化される。この患者は他にもクッシング症候群を示唆する臨床的特徴をもっているため、高血圧や低 K 血症、代謝性アルカローシスは過剰なコルチゾールによる鉱質コルチコイド受容体の活性によるものと思われる。

・ クッシング症候群

クッシング症候群とは、糖質コルチコイドの過剰暴露によっておこる徴候や症状の集まりである。この患者はクッシング症候群に特徴的なものをもっている。例えば、リンパ球増加を伴う白血球増加や高血糖、変動する精神状態、不安、いらいら、近位筋の筋力低下がある。クッシング症候群のうちのいくつかの型では、一般人よりも 10 倍以上静脈血栓のリスクが高いとされている。それゆえ、静脈血栓症の強い家族歴に加えてクッシング症候群の診断はこの患者において肺塞栓の新事実の説明できる。さらに、心室の壁肥厚も高血圧のないクッシング症候群の患者でさえ見られ、この所見は特に肥大型心筋症の遺伝体質をもっており、糖質コルチコイドや鉱質コルチコイドの活性化によって説明できる。幸いにもクッシング症候群の患者では、左室壁肥厚は治療でよくなるように思われる。クッシング症候群のいくつかの型では、アンドロゲン受容体が活性化されこの患者の多毛症や円形脱毛症も説明がつく。

この場合のクッシング症候群のもとの原因はなんだろうか？外因性の糖質コルチコイドによるクッシング症候群は内因性のクッシング症候群よりずっと頻度が高い。内因性のクッシング症候群の頻度としては、100 万人年で 5 例よりずっと少ないと推定される。しかしながら、グルココルチコイドはこの患者では使われておらず結果として副腎の萎縮を起こしやすい。内因性のクッシング症候群は現状の説明が付き、両側副腎腫大は強く示唆する。内因性のクッシング症候群の原因はコルチコトロピンの値によって決定される。

・ コルチコトロピン非依存性のクッシング症候群

コルチゾールの過剰産生を起こす副腎腺腫のいくつかの疾患は、下垂体のコルチコトロピンを抑制する。コルチコトロピン非依存性は内因性のクッシング症候群の約 20%をしめる。

この患者では、発症年齢や閉経可能年齢、経口避妊薬の中止の後の症状の増悪は原発性の大きな副腎過形成の可能性をあげる。というのも、副腎での hCG 受容体の異常発現を

起こすからである。この状態では、副腎が LH と hCG の上昇に反応して副腎でのコルチゾールの過剰産生がおこる。そして、妊娠中の再発クッシング症候群、妊娠後も持続するクッシング症候群、GnRH アゴニスト投与後のコルチゾールの正常化するという報告もある。この患者では、経口避妊薬の中止後 LH は上昇する可能性がかなり高く、閉経が出現せずそれがまた LH を上昇させる。副腎 hCG 受容体が過剰発現すれば LH の上昇によりコルチゾールの過剰産生を引き起こす可能性がある。

副腎皮質腫瘍はもうひとつのコルチコトロピン非依存のクッシング症候群の原因である。この腫瘍のタイプはしばしばアンドロゲンを分泌し、この患者の多毛症や円形脱毛症の説明がつく。副腎皮質腫瘍はまた体重減少と関係し、水分負荷する前のようだ。現入院の 4 週間前、その 5 か月前よりも 0.2kg 体重がへっている。この体重減少はあまり多くないように見える。しかしながら、この患者は前の入院から 1 か月の間に 4.5kg 急速に体重が増加した。それは、水分の貯留によるものももっともらしい。それゆえ、5 か月での体重減少はおそらく重要である。副腎皮質腫瘍の患者はこの患者よりも高齢で、対側の副腎の萎縮に加えて大きくて片側であり副腎の画像で見つけやすい。

副腎腺腫と両側性の結節の副腎過形成はまたコルチコトロピン非依存のクッシング症候群を起こす。しかしながら、この副腎腺腫は結節のようにみえると思う。この患者では、両側の過形成があり、副腎腺腫は平滑であり結節には見えない。これからわかることは、成人発症のコルチコトロピン非依存クッシング症候群の原因ではなさそうということである。

・コルチコトロピン依存性のクッシング症候群

コルチコトロピン依存性のクッシング症候群では、抑制されていないコルチコトロピン産生が副腎からのコルチゾールやアンドロゲンの過剰分泌を促進する。下垂体の副腎皮質刺激ホルモン産生細胞腺腫はいわゆるクッシング病でコルチコトロピンの過剰産生を引き起こす。クッシング病は内因性のクッシング症候群の約 70% を占める。異所性コルチコトロピン分泌を起こす非下垂体腫瘍は約 10% である。まれな例では、コルチコトロピン分泌させるホルモン(CRH)の異所性分泌の原因となる腫瘍は下垂体でコルチコトロピンの過剰産生を誘発させる。

高容量デキサメタゾン抑制試験つまり CRH 刺激試験(下垂体腺腫の画像検査と下垂体静脈洞からの血液サンプリング)では、クッシング病(下垂体腺腫)と異所性コルチコトロピンまたは CRH を分泌する他の腫瘍を鑑別するために通常行われている。この患者では、これらの検査の多くが行われていると推測される。結果を見る前に、異所性コルチコトロピン分泌腫瘍を示唆するいくつかの臨床的特徴がある。

下垂体腺腫がクッシング病を起こすときは、腫瘍がコルチコトロピンの産生を抑制する制御機能に反応する傾向がある。非下垂体性の異所性コルチコトロピン分泌腫瘍は一般的にこの制御機能を欠いている。それゆえ、典型的にはコルチコトロピンや血清コルチゾー

ル、24 時間の尿中遊離コルチゾールの高値や重度の代謝性アルカローシスや筋力低下、血栓症と関係する。これらすべての特徴がこの患者にはみられる。

この患者には色素沈着や皮膚線条、あざ、感染はみとめられないが、低 K 血症や体重減少は特に異所性コルチコトロピン分泌腫瘍を示唆する。低 K 血症は非下垂体性の異所性コルチコトロピン分泌腫瘍によるクッシング症候群のほとんどの患者さんで存在する。しかし、クッシング病(下垂体腺腫)のたった 10%しか存在しない。体重減少は非下垂体性の異所性コルチコトロピン分泌腫瘍によるクッシング症候群の患者では一般的である。一方、体重増加や肥満はクッシング病の患者の 90%に存在する。

最終的には、この患者は週単位の経過で病勢のある徴候(心不全や低 K 血症から筋力低下や錯乱まで)がある。これらは、非下垂体性の異所性コルチコトロピン分泌腫瘍の可能性を支持する。クッシング病の患者は月単位や年単位でもっと緩徐に症状が進行する傾向がある。一方、異所性コルチコトロピン分泌腫瘍の患者では週単位や月単位の経過で進行する。

・異所性コルチコトロピン分泌

異所性コルチコトロピン分泌は小細胞肺癌や気管支カルチノイドと呼ばれる肺癌でもっともよく起こる。他の一般的な原因は、胸腺腫や膵内分泌腫瘍である。それよりも一般的ではない原因は甲状腺髄様癌や褐色細胞腫である。耳下腺癌からリンパ腫におよぶ多くの他の潜在性の腫瘍は、異所性のコルチコトロピン分泌を起こしクッシング症候群を引き起こす。

この症例では、胸部と腹部画像では疑わしい病変ははっきりしなかった。これらの箇所でも腫瘍がない場合に異所性コルチコトロピン分泌腫瘍のもっとも疑わしい原因は胸腺腫や甲状腺髄様癌、潜在性である。しかしながら、気管支カルチノイドは専用の画像検査を行ってもみつけるのが難しいことがある。追加の情報がなければ、この患者では臨床的に異所性コルチコトロピンまたは CRH 分泌の原因部位を同定する難しいだろう。

「診断」

異所性コルチコトロピン分泌によるクッシング症候群

「診断的検査や治療についての議論」

Dr. Krzysztof Glomski : この患者は 24 時間の尿中遊離コルチゾールは 18081 μ g(基準範囲<45)でクッシング症候群を診断された。末梢血のコルチコトロピンは 512pg/ml(基準範囲 6-76)でコルチコトロピン依存性のクッシング症候群と診断された。

Dr. Andrew Z Fenves : これらの診断のもととして、この患者の評価の次のステップとして異常なホルモン産生の原因を発見することである。下垂体専用の頭部 MRI では、下垂体には異常はまったく認められなかった。われわれの鑑別診断は、MRI では描出されない下垂体の微小腺腫によるクッシング病に加えて、非下垂体性の異所性コルチコトロピン分

泌腫瘍や非視床下部の異所性 CRH 分泌腫瘍、医原性による外因性のコルチコトロピンの投与がある。この最終可能性のある疾患は下垂体静脈からの血液のサンプリングによって除外される。医原性による外因性のコルチコトロピンの投与と異所性 CRH 分泌腫瘍はともに可能性はひくいと思われる。それゆえ、非下垂体性の異所性コルチコトロピン分泌腫瘍を探すため追加の画像検査を施行した。腹部 MRI では腎臓や膵臓の腫瘍はない。骨盤や腎臓のエコーでは同様に認められなかった。ソマトスタチン受容体シンチグラフィはまた陰性で、PET を施行することとなった。

Dr.Lu：頸部・胸部・腹部・骨盤の静脈的ヨード造影剤投与前後の FDG による PET-CT にて、右前部縦隔に一部石灰化した FDG にて集積のある直径 1.8cm の結節が認められた(図 2)。

Dr.Fenves：この患者は間欠的な錯乱がつづいていた。降圧薬の内服にもかかわらず、高血圧はあり、著明なコルチゾールの上昇を誘発していた可能性が高い。PET-CT で確認された結節が異所性コルチコトロピン分泌の原因である可能性がもっとも高いと思われる。多くの専門分野にわたる議論ののち、外科的に結節を摘出することにきめた。

「病理学的議論」

Dr. Glomski：縦隔の探索では、胸腺の結節が同定され外科的に切除された(図 3)。全体の検体検査では、胸腺の脂肪と境界不明瞭で取り囲まれた硬く肉質で日焼けしたピンク色で腫瘍(大きさ 1.6cm)を認められた。顕微鏡検査では、腫瘍は隣接した脂肪に浸潤するような細胞の密集し入り組んだ増殖と壊死巣を伴う。高倍率では、腫瘍細胞は巣構造で増殖する。その細胞は豊富な両染色細胞質と円形で規則的に中心に粗密なクロマチンの斑点を伴う。”Salt and pepper pattern”とよばれている。これは神経内分泌細胞に特徴的である。その細胞は有糸分裂の活動性は低い(高倍率の 10 視野のうち 1 つ有糸分裂)。シフトフィジンとクロモグラニン A の免疫組織学的染色ではびまん性に陽性である。これらは神経内分泌の表現型を示唆する。さらに、コルチコトロピンの染色では腫瘍細胞にびまん性に陽性であり異所性コルチコトロピン分泌腫瘍としての胸腺腫と関係することがわかる。有糸分裂の割合が低いことに付け加えて、免疫組織学的染色での Ki67 増殖比の低さも異所性コルチコトロピン分泌を伴う高分化の胸腺内分泌腫瘍と補助診断される。この診断はこの症例で見られる多くの臨床的特徴に矛盾しない(図 4)。腫瘍の周囲には複数のリンパ球浸潤は確認され、これはこのこりの腫瘍が外科的切除範囲をこえて残っている可能性が高い。

「その後」

Dr. Fenves：グルココルチコイド補充療法は周術期に開始され、手術過程で有害事象もなかった。術後、24 時間尿中遊離コルチゾールは 18 μg だった。術後の間は良好な血圧コントロールが得られ精神状態も改善し高血糖や低 K 血症、代謝性アルカローシスは解消された。自宅退院後、運動耐用能を戻すため心臓リハビリテーションを行いその後仕事に復

帰した。現在は継続したグルココルチコイド補充療法はうけていない。今後の計画としては、厳密に検査しもし臨床状態が悪くなれば適切な抗癌剤を考慮する。

「解剖学的診断」

コルチコトロピン分泌を伴う高分化で低悪性度の胸腺神経内分泌腫瘍によるクッシング症候群