

脳出血後に意識消失と akinetic mutism (無言無動症) を呈した患者で インスリン抵抗性によりみいだされたCushing病の1例

河西浩一^{1)*}, 戸板富久子²⁾, 宮下浩明²⁾, 谷口 堯²⁾

¹⁾香川県立医療短期大学臨床検査学科

²⁾医療法人柴田病院

A Case of Cushing's Disease Detected by Insulin Resistance in Unconscious Patient with Akinetic Mutism After Cerebral Hemorrhage

Koichi Kawanishi^{1)*}, Fukuko Toita²⁾, Hiroaki Miyashita²⁾, Takashi Taniguchi²⁾

¹⁾Department of Medical Technology, Kagawa Prefectural College of Health Sciences

²⁾Shibata Hospital

Abstract

The patient was 67-year-old diabetic female who had suffered from cerebral hemorrhage followed by unconsciousness, quadriplegia and akinetic mutism 5 years ago. She had been lying on bed in vegetable state after the cerebral hemorrhage. She was treated by small dose of insulin for diabetes mellitus 4 years ago. Her diabetic condition was gradually aggravated during the hospital course and she was required higher dose of insulin administration up to 90 units daily. In February, 2002, she was noticed clinical symptoms of moon face, central obesity, hirsutism and striae cutis on abdominal wall. Several tests of pituitary-adrenal system were carried out. She showed high levels of plasma cortisol at fasting and during forenoon, but the circadian rhythm of plasma cortisol was maintained. However, metyrapone test showed marked increase of urinary 17-OHCS and CRF test demonstrated prominent elevation of plasma ACTH level accompanied by elevation of plasma cortisol. From these clinical findings and laboratory tests, diagnosis of Cushing's disease was established. She was treated by bromocriptine, cyproheptadine and reserpine, but her diabetic condition was not improved and the insulin resistant state has been persisting.

Key Words : Cushing病 (Cushing's disease)

インスリン抵抗性糖尿病 (insulin resistant diabetes)

無動無言症 (akinetic mutism)

*連絡先: 〒761-0123 香川県木田郡牟礼町大字原281-1 香川県立医療短期大学臨床検査学科

*Corresponding address: Department of Medical Technology, Kagawa Prefectural College of Health Sciences, 281-1 Hara, Mure-cho, Kita-gun, Kagawa, 761-0123, Japan

はじめに

平成5年度の本邦のCushing症候群531例の報告では、Cushing病287例（男性50例，女性237例），副腎腺腫215例（男性28例，女性187例），副腎癌15例（男性4例，女性11例），異所性ACTH産生腫瘍14例（男性4例，女性10例）であり，Cushing症候群の2大病因であるCushing病と副腎腺腫はおのおの54.0%，40.5%で，本邦では副腎腺腫の頻度が欧米に比べ相対的に多いという¹⁾。

今回糖尿病と高血圧の既往を有し，脳出血およびその手術後に意識障害，四肢麻痺，*akinetic mutism*をきたした長期臥床患者で，経過とともにインスリン抵抗性を示し，満月様顔貌，中心性肥満，多毛などからCushing症候群が疑われ，内分泌学的検査の結果Cushing病と診断された症例を経験したので報告する。

症 例

67歳，女性

家族歴：特記事項なし

既往歴：1952年 肺結核（右上葉切除） 1963年 胆石症（胆嚢摘出） 1980年 肺真菌症で入院 1992年 肺アスペルギローシスで右肺手術。このとき糖尿病を指摘され，その後糖尿病と高血圧の治療のため内服剤を服用していた。

現病歴：1997年1月20日（62歳時）右上下肢の脱力をきたしTIAとして某病院へ入院した。同年2月6日右片麻痺と意識障害をきたし某医大病院へ転院し，頭部CTで左前頭頭頂部の皮質下出血と診断され，脳外科で血腫の吸引除去と外減圧術を受けた。術後意識障害が持続し四肢麻痺となった。頭部CTとMRIでテント切痕ヘルニアによる反対側（右）の中脳背側の損傷（Kernohan's notch）と右上小脳動脈領域の梗塞と診断された。その後も*akinetic mutism*，四肢麻痺が持続していた。糖尿病に対しては最初インスリンが投与され，後内服剤に変更されたが，低血糖を生じたため薬剤投与は中止された。しかし血糖値は高めに維持されていた。血圧も低下したため降圧剤の投与も中止されていた。1998年5月6日以後の療養のため医療法人柴田病院へ転院してきた。

入院時所見：*akinetic mutism*の状態四肢麻痺（除脳硬直姿勢）と両側の対光反射はあったが瞳孔不同（右側がやや小）があった。意識レベルは自発開眼するも意思の疎通はなく，痛みや吸引刺激に手

足を少し動かしたり，顔をしかめる程度でJCS200であった。経鼻栄養チューブと尿道カテーテルの挿入，気管切開がされており，右胸郭成形術創がみられた。

頭部CTでは左前頭部から頭頂部，一部側頭部にかけて出血および手術後の変化による低吸収像が，左視床内包後脚と右後頭部および右小脳半球にも低吸収像がみられ，小脳は萎縮性であった。また脳室は拡大し，軽度の水頭症を示していた。胸部CTでは右肺炎に陳旧性結核が，腹部CTでは脂肪肝の像がみられ，脳波は全脳的器質障害の所見を呈していた。

血液化学検査では血糖値168mg/dl，HbA1c 7.1%，AST 40IU/ml，ALT 39IU/ml， γ -GTP 46 IU/ml，総コレステロール（TC）312mg/dl，中性脂肪（TG）281mg/dl，総蛋白（TP）6.0g/dl，アルブミン（Alb）3.2g/dlであった。尿検査で白血球尿と細菌尿がみられ，培養で*Enterobacter cloaca*と*E. coli*が検出された。

入院後経過（Fig. 1）：当初濃厚流動食（メイバランス）1000Kcalと水分600mlが与えられた。高血糖があるため中間型インスリン朝12単位，夕6単位が投与されたが，まもなく血糖値が低下してきたためインスリンは朝10単位，夕4単位に減量された。これによってHbA1cはほぼ6.5%前後に保たれていたが，11月に空腹時血糖（FBG）260mg/dl，HbA1c 7.6%に上昇したため中間型インスリン朝12単位，夕6単位に，1999年1月には朝20単位，夕8単位まで増量された。このころ低カロリーのためか貧血（赤血球数 $318 \times 10^4 / \mu\text{l}$ ，Hb 8.7%，Hct 28.4%）と低Alb血症（2.8g/dl）がみられ，尿路感染を繰り返したためカロリーは1600Kcalに増加された。インスリンの増量によってFBGは160~170mg/dl以下，HbA1cは6.5~6.8%程度に維持されていた。しかし7月ごろからFBGの上昇（200mg/dl以上），HbA1cの上昇（8.3%）がみられたので9月までにインスリンは朝40単位，夕20単位まで増量された。この頃2回にわたって尿中C-ペプチド（U-CPR）がスポット尿で測定されたが，いずれも240ng/mgCr以上であった。また血中インスリン抗体も測定されたが有意ではなかった。インスリンの増量によってFBGとHbA1cは低下してきたが，血中TCは238mg/dl，TGは268mg/dlであった。この頃急性腎盂腎炎による発熱がみられた。2000年4月からFBGの上昇（167~239mg/dl），HbA1cの上昇（7.7%）がみられたので，段階的にインスリンの増量が行われ，7

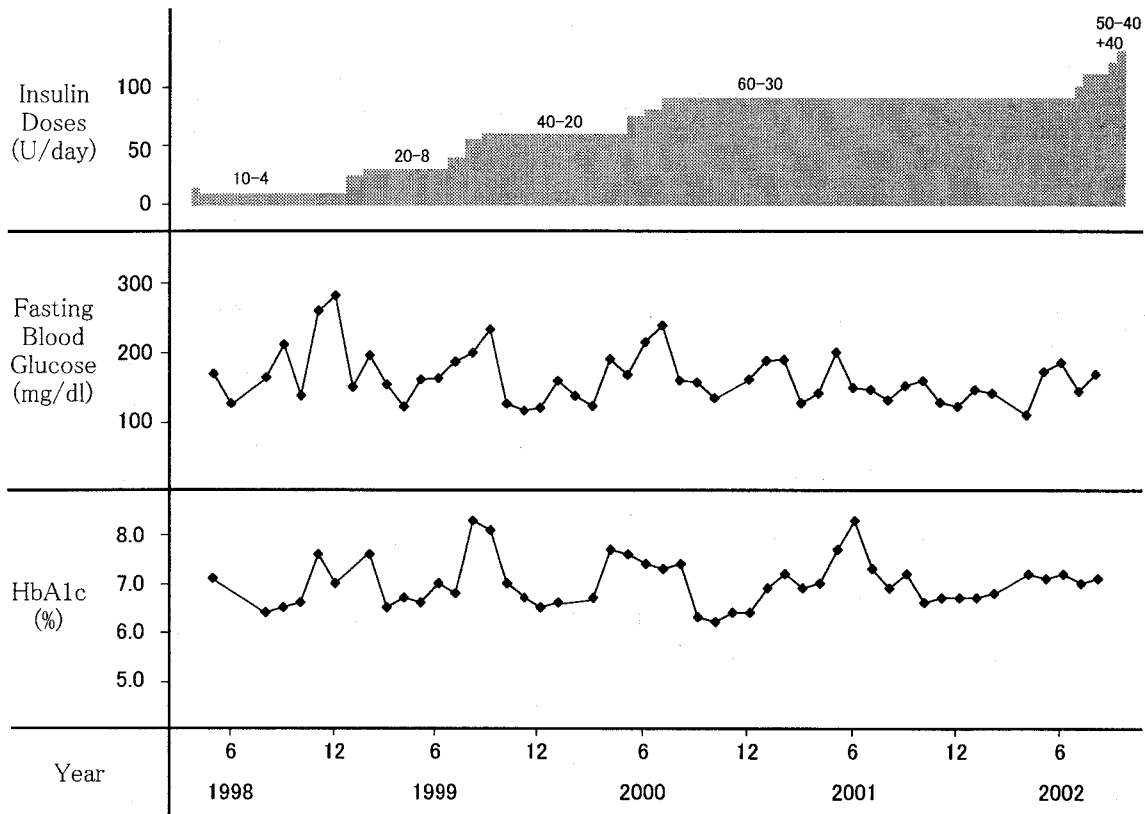


Fig. 1 Fasting blood glucose and HbA1c levels and administered insulin doses in the course of the hospitalization.

Table 1. Levels of plasma cortisol and ACTH and urinary 17-OHCS

1. Fasting levels					
Plasma cortisol 20.9 μ g/dl, plasma ACTH 28pg/ml, urinary 17-OHCS 7.2mg/day					
2. Circadian level of the plasma cortisol					
Hour	6 : 00	9 : 00	12 : 00	18 : 00	24 : 00
Plasma cortisol (μ g/dl)	9.9	27.2	20.6	15.8	14.8
3. Dexamethasone small dose suppression test					
1) Single dose method (dexamethasone 1mg, single dose oral administration at 23 : 00)					
Plasma cortisol (μ g/dl) : before 19.8, after (next morning 8 : 00) 1.4					
2) Low dose method (dexamethasone 2mg oral administration for 2 days)					
Urinary 17-OHCS (mg/day) : before 4.2, after 1.4					
4. Metyrapone test (metyrapone 12 tablets (2 tablets every 4 hours) oral administration)					
Day	before	1 st	2 nd	3 rd	
Urinary 17-OHCS (mg/day)	11.3	23.0	51.1	33.9	
5. CRF test (CRF 100 μ g intravenous administration)					
Minute	before	30	60	90	120
Plasma ACTH (pg/ml)	54	141	83	34	18
Plasma cortisol (μ g/dl)	14.2	28.6	19.8	14.0	11.5

Reference values : plasma cortisol 5.0-17.9 μ g/dl, plasma ACTH 15-50 pg/ml, urinary 17-OHCS 2.3-7.3 mg/day

月には中間型インスリン朝60単位, 夕30単位が投与された。この頃入院初期に57.5kgまで減少していた体重が65kgまで増加してきたのでカロリーを1200 Kcalに減少させた。2001年5月にHbA1c 7.9%, 6月に8.3%まで上昇したが, 摂取カロリーの減少によって同量のインスリンで推移していた。

Cushing病についての所見と検査: 2002年2月, 顔貌が円く満月様顔貌状態であること, 頭髪や眉毛が太く, 濃く, 髭もみられ, 頸部が太く, 上半身の肥満, 腹部の赤紫色皮膚線条の存在, 体重の増加などの所見からCushing症候群の合併が考えられ, 下垂体・副腎系の検査が行われた。表1に検査所見を

示す。

空腹時に採取された尿中17-OHCS濃度は1日量に換算して7.2mg/dayで基準値上限を、血漿cortisol値は高値を、血漿ACTH値は基準値内の値を示した。血漿cortisolの日内変動では9:00と12:00に高値がみられたが、cortisolの日内変動は保たれていた。dexamethasone少量抑制試験ではsingle dose法、low dose法とも17-OHCSの減少がみられ、正常反応を示した。しかし標準metyrapone test (メトピロンテスト) では、第1日目に17-OHCS濃度は11.3mg/dayとすでに高値を示し、第3日目には51.1mg/dayと約5倍の過大反応がみられた。さらにCRFテストでは血漿ACTH値は前値54pg/mlから30分後には141pg/mlと著しい過剰反応が示され、かつ血漿cortisol値も上昇していた。これらの結果からCushing病と診断された。なお甲状腺機能には異常はなかった。また頭部レ線像と頭部CTではトルコ鞍と下垂体内部に異常はみいだせなかった。

2002年5月以後も血糖とHbA1cの上昇がみられインスリン抵抗性の増強が持続したため8月には混合型インスリン朝50単位、夕40単位、遅効型インスリン朝40単位まで増量された。

治療については意識消失 (JCS300) と akinetik mutisumが長いため、家族は手術療法も放射線療法も希望しなかったため、薬物療法で経過をみることになった。入院期間中けいれん治療剤としてバルプロエイト (200mg) が投与されていたが、さらにプロモクリプチン (7.5mg)、レセルピン (0.75mg)、シプロヘプタジン (12mg) が投与されている。

考 察

以上に報告した症例はCushing病の主徴候である満月様顔貌、中心性肥満、多毛、皮膚線条、糖尿、高血圧がみられた。検査所見では血漿cortisolの日内変動は認められたが、空腹時血漿cortisolの高値と午前中の高cortisol血症がみられた。dexamethasone少量抑制試験ではsingle dose法もlow dose法でも有意の抑制反応がみられ、正常反応を示した。Cushing病の約15%にこれらのテストにより抑制がみられるといわれているため¹⁾、metyrapone testが行われた。metyrapone testは11 β -hydroxylaseを阻害することによってcortisolの産生低下をきたし、feed back作用でACTH分泌亢進による11-dexoycortisolの産生増加をもたらす機能をもつもので、11-dexoycortisolの代謝産物である17-OHCSの尿中排泄をみる。本患者では

metyrapone testによって17-OHCSの過大反応がみられた。Cushing症候群ではmetyrapone testでACTH分泌機能は抑制されており、無反応となる。さらに本症例でCRFテストが施行され、血漿ACTHの過剰反応がみられ、ACTHの著しい増加が示された。CRFテストでは健常人で30分後にACTHは前値の2倍以上になるが、副腎腫瘍によるCushing症候群では下垂体ACTHは過剰のcortisolで抑えられており、反応しない。異所性ACTH産生腫瘍ではCRFに低反応の症例が多くみられるが、30%位の症例ではCRFに反応がみられるといわれている¹⁾。本症例においては異所性ACTH産生腫瘍の存在を疑わせる臨床所見はみられなかった。

Cushing病の画像診断ではトルコ鞍X線撮影でトルコ鞍の拡大やdouble floorがみられ、下垂体CTやMRIで下垂体腫瘍が認められる。ミクローアデノーマがT₁強調像で低信号強度を示す以外に下垂体上面の挙上、下垂体茎の偏位、トルコ鞍底の下降などの間接的所見もみられる¹⁾。しかし小ミクローアデノーマの場合gadoliniumを使用したMRI scanでも腫瘍が検出されないこともあるという。本症例では下垂体X線とCTでは異常は認められなかった。MRIは病院に装置がなく検査することができなかった。

以上のような所見から本症例は厚生省特定疾患「間脳下垂体機能障害研究班」²⁾によって定められたCushing病診断の手引きに一致するものであった。

グルココルチコイド (glucocorticoids, GC) の糖代謝に対する影響については、GCは主なインスリン拮抗ホルモンであり、肝、脂肪組織と筋肉で代謝効果を示す。GCは肝では糖新生のための主要な物質であり、律速段階で生化学的反応を促進する。GCは1) アミノ酸の肝へのとり込みの亢進、2) アミノ酸からピルビン酸形成時のpyruvate carboxylase活性の亢進、3) ピルビン酸から糖新生をinitiateするphosphoenol pyruvate carboxylase (PEPCK) 活性の亢進などの作用を有する³⁾。GCおよびPEPCK遺伝子転写に関与するcAMPの刺激はインスリン作用に拮抗する⁴⁾。またGCはグリコゲン合成酵素活性を亢進させグリコゲン沈着を進行させる作用がある⁵⁾。一方、脂肪組織と筋肉組織ではGCはインスリン介在性の糖のとり込みに拮抗する。この反応は細胞レベルでインスリン受容体の親和性の減少と受容体以後の反応であるinsulin receptor substrate-1 (IRS-1) とリン酸化反応の低下に関与するといわれている⁶⁾。さらにインスリン依存性の末梢の糖のとり込みは細胞表面のGLUT 4 transporterの

作用によって行われる。GLUT 4は主に骨格筋で発現されておりインスリンによって増加する。インスリンに反応する細胞表面へのGLUT 4のtranslocationはGCによって抑制され、インスリン抵抗性となる⁷⁾。その他Cushing症候群で示される末梢でのインスリン抵抗性は肝でのglucose/glucose-6-phosphate substrate cycle活性の亢進による末梢での糖の摂取の減少とするもの⁸⁾、糖の処理機構に減少がみられるというもの⁹⁾やcortisolが直接的、間接的にβ細胞に“toxic” effectを及ぼすという報告¹⁰⁾がある。

GCはリポ蛋白リパーゼ (lipoprotein lipase, LPL) 活性を低下させるとともに、インスリンによって抑制されるkey enzymeであるcAMP依存のホルモン感受性リパーゼ活性を促進させることによって脂肪分解を亢進させ、遊離脂肪酸が増加し、インスリン依存性の糖のとり込みを阻害する。Cushing症候群での中心性肥満の本態はまだ不明であるが、ヒトでGCが過剰になると体の脂肪の沈着の分布に変化が生じ、脂肪分解活性は大腿部に比べて腹部脂肪組織で減少している。最近ヒトでGCは直接脂肪組織に作用してレプチン (leptin) の合成と分泌を高めるといわれており、Cushing症候群ではレプチンレベルが著しく上昇していることからCushing症候群でのレプチンの関与が示唆されている¹¹⁾。GCはまた骨格筋での蛋白分解を高める。

正常人では中等度のストレス状態では血漿cortisolはたかだか40 μg/dlまでの上昇であり、血糖はわずかに上昇するにすぎない¹²⁾。正常人にGCを中等量慢性に投与しても、通常はインスリン分泌の増加によって代償されるため血糖の変化は微小である。Cushing症候群や外来性のステロイド使用時での耐糖能低下はβ細胞のインスリン分泌能の如何に大きく影響される。Cushing症候群の患者では耐糖能低下は75-80%にみられるが、顕性糖尿病に進展するものは10-15%である¹³⁾。しかしほとんどの患者ではインスリンの基礎分泌も刺激後の分泌も高値であり、高インスリン血症がみられ、インスリン抵抗性を示す。GC過剰の場合、グルカゴン (glucagon) 分泌も高まっており¹⁴⁾、蛋白分解により高アミノ酸血症となる¹⁵⁾。

今回報告した症例はもともと2型糖尿病があり、Cushing病を併発したためにインスリン抵抗性が増悪し、大量のインスリン投与が必要となったものである。本症例は脳出血およびその手術後に意識消失とakinetic mutism, すなわち植物人間状態となったもので、患者からの自覚的訴えはなく早期にCush-

ing病の疑いをもたれず4年の経過の末、インスリン抵抗性と他覚的所見からCushing病と診断されたものである。長期の意識障害を有する糖尿病患者で著しいインスリン抵抗性を示したCushing病症例は文献上他に検索し得なかったので本症例は稀有なCushing病の1例と考えられる。そしてこのような症例の診断には患者に対してきめ細かい日常の観察が必要であると思われた。

Cushing病の治療¹⁾としては、まず下垂体microadenomaの場合は経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出手術があり、大多数の症例で治癒しているが、下垂体のmacroadenomaでは下垂体手術によって治癒率は50%以下になるという。下垂体放射線照射は経蝶形骨洞下垂体腺腫摘出手術で効果のない約20%の症例で行われ、約半数で治癒が望める。放射線療法は小児のCushing病では第1選択になり約80%の症例が放射線照射のみで治癒する。60 Co gamma knifeによる定位的放射線集光療法も治療効果が期待されている。

薬物療法として過剰に分泌されているcortisolの分泌を抑制し、Cushing症状を改善するためにオペプリム (opreprim, O, P'-dichlorodiphenyl-dichloroethane : O, P'-DDD), トリロスタン (tirostande), アミノグルテチミド (aminoglutethimide), トラボン, ケトコナゾール (ketoconazole) などの副腎皮質ステロイド合成酵素阻害剤が投与される。O, P'-DDDの副作用として吐気, 嘔吐, 食欲不振, 下痢などの消化器症状, 発疹, 失調症, 女性化乳房, 関節痛, 白血球減少, 高コレステロール血症がある。オペプリムやトリロスタンはかなり高価な薬物である。この他にもdopaminergic agonistであるブロモクリプチン (bromocriptine), serotonin antagonistであるシプロヘプタジン (cyproheptadine), GABA transaminase 阻害剤の塩酸バルプロエイト (sodium valproate), 交感神経終末遮断薬レセルピン (reserpine) などの投与が行われている。レセルピンと下垂体放射線療法に副腎垂全摘を併用し長期にわたって治療効果を得たという報告もある¹⁶⁾。今回の症例では術後からけいれんの抑制のため塩酸バルプロエイトが投与されていたが、Cushing病に対して効果はみられなかった。進行した脳障害があることから高価な薬剤は使用されず、ブロモクリプチン, シプロヘプタジン, レセルピンの併用療法が行われているが、インスリン抵抗性は依然として持続している。

結 語

脳出血およびその術後、長期にわたって意識消失とakinetic mutismで臥床していた2型糖尿病患者で、4年間にわたり徐々にインスリン抵抗性が進行し、臨床症状よりCushing病と診断した症例を報告した。

患者は67歳の女性で、脳出血後1年の時点で中間型インスリン朝10単位、夕4単位でコントロールされていたが、徐々に血糖値の上昇がみられ、これに伴って投与インスリンの増量が行われ、1日インスリン投与量は90単位になった。入院後4年して満月様顔貌、中心性肥満、腹部皮膚線条、多毛からCushing症候群が疑われ、内分泌検査が行われた。血中cortisolは高値を示したがcortisolの日内変動は保たれ、dexamethasone少量テストは正常反応を示した。しかしmetyrapone testとCRF testで明瞭な異常反応を示し、Cushing病と診断された。治療には薬物療法を行い経過観察中であるがインスリン抵抗性は持続している。植物人物状態の長期臥床2型糖尿病患者で著しいインスリン抵抗性を示したCushing病の報告例は今までみられていない。

文 献

- 1) 宮地幸隆 (2002) 副腎機能異常症. 日本内科学会雑誌 91 : 1271-1286.
- 2) 入江実 (1993) 厚生省特定疾患「間脳下垂体機能障害調査研究班」平成5年度総括研究事業報告書.
- 3) Gonda OP (1994) Secondary forms of diabetes. In Joslin's Diabetes Mellitus, 13th Edition (ed. by Kahn CR and Weir GC), Lea & Febiger, Philadelphia, p300-316.
- 4) O'Brien RM, Lucas PC, Forest CD, Magnuson MA, Granner DK (1990) Identification of a sequence in the PEPCK gene that mediates a negative effect of insulin on transcription. Science 249 : 533-537.
- 5) Exton JH, Miller TB Jr, Harper SC, Park CR (1976) Carbohydrate metabolism in perfused livers of adrenalectomized and steroid-replaced rats. Am J Physiol 230 : 163-170.
- 6) Giorgino F, Almahfouz A, Goodyear LT, Smith RJ (1993) Glucocorticoid regulation of insulin receptor and substrate IRS-1 tyrosine phosphorylation in rat. J Clin Invest 91 : 2020-2030.
- 7) Andrews RC, Walker BR (1999) Glucocorticoids and insulin resistance : old hormones, new targets. Clin Sci 96 : 513-523.
- 8) Heaney AP, Harper R, Ennis C, Rooney DP, Sheridan B, Atkinson AB et al. (1997) Insulin action and hepatic glucose cycling in Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxf) 46 : 735-743.
- 9) Paze R, Bloolell M, Kalfas A, Sawyer S, Pestell R, Ward G, et al. (1991) Insulin secretion, insulin sensitivity and glucose-mediated glucose disposal in Cushing's disease : a minimal model analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 35 : 509-517.
- 10) Friedman TC, Mastorakos G, Newman TD, Muller NM, Horton EG, Costello RR, et al. (1996) Carbohydrate and lipid metabolism in endogenous hypercortisolism : shared features with metabolic syndrome X and NIDDM. Endocr J 43 : 645-655.
- 11) Leal-Cerro A, Sato A, Martinez MA, Dieguez C, Casanueva FF (2001) Influence of cortisol status on leptin secretion. Pituitary 4 : 111-116.
- 12) Rizza RA, Mandarino LJ, Gerich JE (1982) Cortisol-induced insulin resistance in man : impaired suppression of glucose production and stimulation of glucose utilization due to a postreceptor defect of insulin action. J Clin Endocrinol Metab 54 : 131-138.
- 13) Pupo AA, Wajchenberg BL, Schnaider J (1996) Carbohydrate metabolism in hyperadrenocorticism. Diabetes 15 : 24-29.
- 14) Marco J, Calle C, Roman D, Diaz-Fierros M, Villanueva ML, Valverde I (1973) Hyperglucagonism induced by glucocorticoid treatment in man. N Engl J Med 288 : 128-131.
- 15) Wise JK, Hendler R, Felig P (1973) Influence of glucocorticoids on glucagon secretion and plasma amino acid concentrations in man. J Clin Invest 52 : 2774-2782.
- 16) Murayama M, Yasuda K, Minamori Y, Mercado-Asis LB, Yamakita N, Morita H, et al. (1994) Longterm follow-up of Cushing's disease treated with reserpine and pituitary irradiation followed by subtotal adrenalectomy. Tohoku J Exp Med 172 : 97-109.

受付日 2002年11月25日