

比較的長期間観察した Cushing 症候群の 1 例 並びに本症の本邦小児報告例

昭和41年8月10日 受付

信州大学医学部小児科学教室

(主任: 吉田 久教授)

古田 憲子 藤森 克之 倉田 晉

A Case of Cushing's Syndrome followed up for 12 years and the Review of the Syndrome in the Japanese Pediatric Field

Noriko Furuta, Katsuyuki Fujimori and Susumu Kurata

Department of Pediatrics, Faculty of Medicine,

Shinshu University

(Director: Prof. H. Yoshida)

I 緒 言

小児の Cushing 症候群は比較的稀なものであるが著者は当院で初診後約12年間の経過を大よそ知りえた症例を経験したのでその臨床経過の概要を報告し、併せて本邦小児の本症報告例につき簡単な統計的観察を試みる。

II 症 例

1) 第1回入院時所見 (昭和29年8月)

9才6ヶ月 男児 (54148)

家族歴: 遺伝関係は認めない。同胞5名中第5子で他の者に異常はない。

既往歴: 満期安産、生下時体重2900g、乳児期の発育は正常であり、幼児期はやや瘦せぎみであった。著患を知らない。

現病歴: 小学校入学当時(6才頃)は未だやせていた(第1図)。7才頃丁度よい体つきになった。8才になり次第に肥満状となり、身体の持ち廻しが不便で動作が緩慢になった。体重は著しい増加を続ける一方身長伸びが悪くなり、9才迄の1年間には1cmも伸びなかつた。この間に軀幹の毳毛がやや濃くなり、顔面に痤瘡を認める様になった。昭和29年8月当科に入院した。

現症: 身長112.6cm(6才相当)に対し、体重28.5kg(9才相当)で肥満していた。脂肪沈着は軀幹のみならず四肢にも相当みられた。顔に少数の痤瘡があり、全身にやや濃い毳毛があるが陰毛なく外陰部の発育はやや不良であった。心音及び肺野に理学的異常所見なく、肝脾及び腎をふれなかつた。

検査所見: 血液像に著変なく、糖尿を認めず、血糖

値正常で血清Cl及びCO₂量も又正常値を示した。血圧は138~90mmHgで軽度上昇していた。眼底及び視野は正常。レ線像におけるトルロ鞍は変形或は拡大を認めず、骨陰影に骨粗鬆像を認めなかつた。

治療及び経過: 以上の所見の一部は Cushing 症候群を思わせたが精査不能のため当時は確定診断を保留し家庭にて経過を観察する事とした。一時来院せずその間にネオプロセリンの注射を約3ヶ月余り毎日施行していたというが、この治療による効果は全く見られず、12才頃右側上肢から背部、腰部、下肢にかけて時折神経痛様疼痛を訴える事があつた。又非常に屢々後頭部痛が起る様になった。霰粒腫が頻りに出来、全身倦怠感及び筋力の著しい低下を訴え、昭和34年8月22日再び入院した。

2) 第2回入院時所見 (昭和34年8月)

14才6ヶ月 (59358)

現症: 身長116.5cm(7才相当)、体重42.00kg(13½才相当)であつた。肥胖は殊に軀幹に著しく所謂Buffallo humpを認めた。腹壁には白色の伸展線条を認め、全身に濃い毳毛があつた。満月様顔貌を呈し、顔面は赤黒く夥しい痤瘡を認めた(第1, 2図)。頸部周囲に比較的濃い色素沈着があり、軀幹及び四肢の皮膚は羊皮紙様で、四肢ではやや大理石斑状を呈した。四肢に変形はなかつたが、足の爪に萎縮がみられた。握力はやや低下、脳神経症状なく、未だ声変りせず、外陰部の発育は遅れていたが陰毛及び腋毛は認められた。心音は心尖部で収縮期やや不純、肺野に異常はなく、肝脾及び腎をふれず、眼底及び視野は正常であつた。

検査成績: 第1表に示した。赤血球数増多しやや小球性、血色素量、色素係数及びHtは少く、粒球増多

第1表 第2回入院時諸検査成績

血液像		尿	
血色素	75 %	蛋 白	(-)
赤血球	521×10 ⁴	ウロビリノーゲン	(-)
白血球	21,700	糖	(-)
好酸球	18.8	沈 渣	異常なし
血清生化学		比 重	1.020
Cl	150 mEq/L	ク レ ア チ ン	58 mg/day
Na	140 mEq/L	ク レ ア チ ニ ン	456 mg/day
K	4.0 mEq/L	クレアチン・ クレアチニン比	12.7 %
Ca	10.9 mg/dl	17-KS	13.2 mg/day
P	2.3 mg/dl	17-OHCS A C T H 第 1 日 第 2 日 負 荷 後	6.3 mg/日
アルカリ フォスファターゼ	4.7 Bodansky 単 位		11.4 mg/日
総コレステロール	218 mg/dl		17.3 mg/日
遊離コレステロール	9.4 mg/dl		8.5 mg/日
エステル比	0.56	出 血 時 間	3 分
N P N	49.5 mg/dl	凝 固 時 間	開始 5 分 終了 10 分
総 蛋 白 量	7.1 g/dl	ルンベル・レーデ現象	(+)
A/G	1.02	血 圧	178 ~ 120
		ワ 氏 反 応	(-)

がみられた。白血球数は増加していたが、百分率では好酸球減少以外に特記すべき事はなかつた。血清生化学的検査では Na, K 及び Ca は正常, Cl は高く, P は低く, 蛋白分層では Alb がやや低く, α-GI が高かつた。空腹時血糖値は正常であつたが, 糖耐性試験では血糖値回復が遅延していた。

尿の諸検査の内, 糖尿なく, 17-KS 及び 17-OHCS は高値を示し, ACTH-Z 20u/日宛 2 日間の負荷を行い排泄量は増加した。肝機能は正常, ルンベルレーデ現象は陽性, アドレナリン試験は強陽性であり, 高血圧を認め, EKG は左室肥大型を示した。身体諸計測値は絶対値では身長(上述), 四肢長(上肢49.5cm, 下肢55.9cm), 坐高(66.6cm) が特に短く, 体重(上述)は暦年令に比較的近く, 横径のうち骨盤幅(26.8cm), 胸圍(87.0cm)は大きい値を示したが肩峰幅(27.7cm)の発達はよくなく, 指数では比下肢長(48.1)が著しく低く, 比幹身長(35.7), 比胸圍(74.9), 比骨盤幅(23.1)が著しく大きかつた¹⁹⁾。

レ線像は胸部では心肺係数 1/2 以下で胸腺肥大は認めず, 肋骨と脊椎に骨粗鬆症を認め, 椎体の扁平化がみられた(第3図)。骨粗鬆症は四肢の長管骨及び頭蓋にも認められた。トルコ鞍に著しい変形なく, 深さ, 巾は共にほぼ正常であつた。腎盂撮影に異常は認めず, 後腹膜腔内酸素充盈法で両側副腎が小鶏卵大に腫大, 形態はほぼ正三角形を呈した(第3図)。Cushing 症候群と診断し治療として下垂体及び副腎にX線照射を3ヶ月間行つた(合計約3500r)。

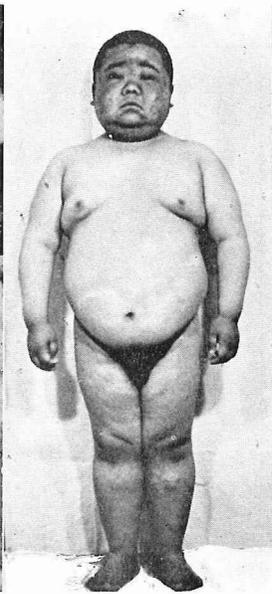
3) 第3回入院時所見(昭和35年1月)

14才11ヶ月(60079)及びその後の治療と経過

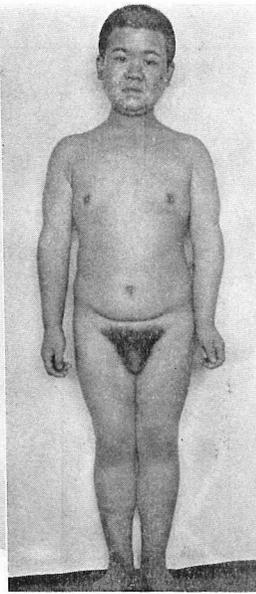
身長116.5cm, 体重42.5kgで前回入院時とほぼ同じ。その他の症状にも改善をみない。副腎陰影も著変を認めない。そこで副腎摘出術をすすめたが患児は転地し名大今永外科で同年の秋両側副腎の摘出を受けたという。同外科教室の御好意による副腎の所見は次の如くであつたという。摘出副腎重量は右約6g, 左約7.2



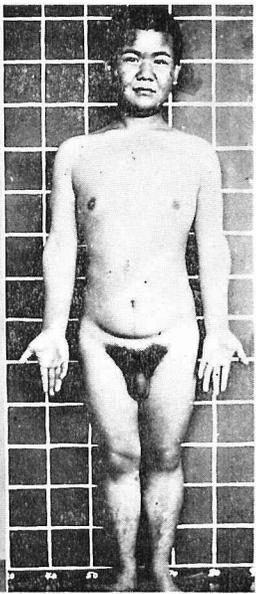
(a) 発病前 (6才)



(b) 第2回入院時 (14才)



(c) 副腎摘出後4ヶ月 (16才)



(d) 副腎摘出後5年 (20才)

第1図 西○政○ 全身像



(a) 第2回入院時 (14才)



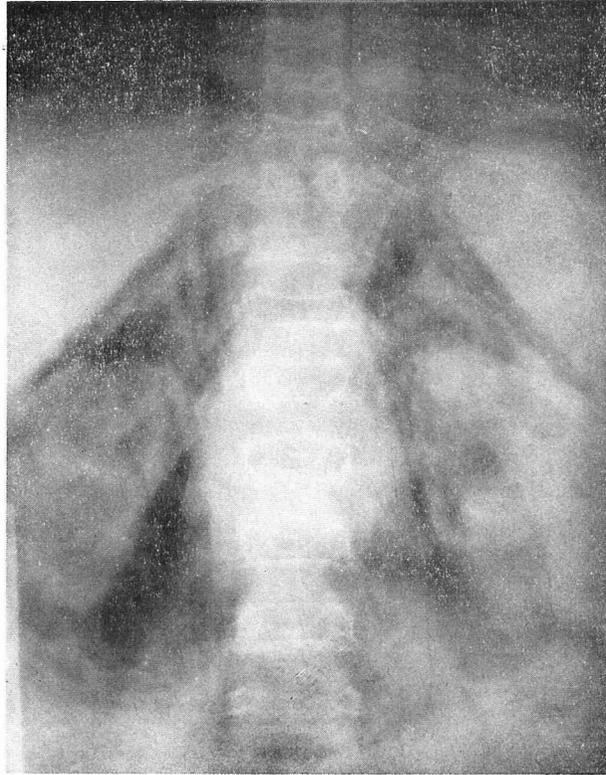
(b) 副腎摘出後4ヶ月 (16才)

第2図 西○政○ 顔貌

で、組織学的には副腎皮質細胞肥大、束状帯、網状帯が特に増殖して居り、clear cell よりも compact cell の占める部分が多く、nodular hyperplasia, accessory adrenal は多数みられ、adrenal cortical

hyperplasia と認められた。

4) 副腎摘出後の臨床経過並びに第4回入院時所見 (昭和40年2月) 20才 (65055) 手術後4ヶ月 (16才) に当科を訪れた際 (第1図)

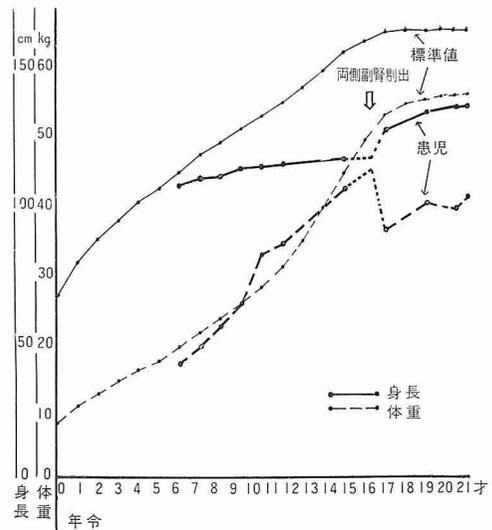


第3図 西○政○ 副腎皮質と骨粗鬆

肥胖は殆んどみられず、Buffalo hump も認めない。身長は126.0cm，体重は36.0kg，胸囲76.0cmで毳毛，色素沈着は軽度となり，羊皮紙様皮膚はみられない。既に声変わりして居り，外性器の發育はほぼ正常であつた。

患児はその後上述の理由より名大外科の指示に従い副腎皮質剤(hydrocortisone として20mgという)を内服し大過なく家庭生活を続け時々当科外来も受診していた。18才における骨レ線像では骨粗鬆症は軽度となつた。身長及び体重の推移は図示のようで(第4図，但し図中小波線は推定による)身長曲線には術後，所謂成長の追いつき現象(catch up growth)を軽度に認めたが，その後の経過をみると一過性で程度は甚だ少なかつた。

第4回入院時20才(昭和40年2月)は身長134cm，体重39.1kg，胸囲80.7cm，皮膚色ややドス黒い感あり，種々のアクネの痕に色素沈着を認め，脊椎骨にはなお軽い骨粗鬆を認めるが血圧 $115/62$ ，血液像に著変なく空腹時血糖75mg/dl，血清電解質はNa 155mEq/l，K 3.7mEq/l，Cl 110mEq/l，血漿11-OHCS(De Moor 変法による)はhydrocortisone 20mg筋注1



第4図 身長並びに体重曲線

時間後17.8 μ g/dl，5時間後6.4 μ g/dl，9時間後3.2 μ g/dlを示した。ACTHの副腎外作用検査の目的でACTH-Z筋注後別報⁴⁹⁾のように一時ショック状態に

陥入つたが恢復し、その後元気で引続き時々来院中である。

III 本邦小児報告例並びに考按

小児の Cushing 症候群は比較的稀な疾患とされている。そこで著者は手もとの文献につき本邦小児(推定発病年齢が15才以下のもの)における本症の報告を調べた。その結果自験例を含め48例を得た(第2表)⑥一⑩。本集計に当り、年齢不詳のものは除外、重複して発表されていると推定されたものは可及的に削除した。本症の確定的診断は内分泌学的所見、手術所見によるが早期診断上如何なる症状に注目すべきかを知るべくこれらの報告に就て初発症状を調査した。これらの初発症状は主に家人の言に基き記載されたものを集計したが、第3表の如く肥胖以外に気付かれた特有な症状は意外に少く、痤瘡、皮膚紅潮などを少数に認めただに過ぎなかつた。之に反し成長の抑制は比較的注目された。表中の成長異常は身長に記載の明かな14例に就て著者が判定したものであるが、抑制9例が多く、正常2例、促進3例であつた。Soffer 等の主として

成人例の統計①によつても、初発症状には肥胖、満月様顔貌及び女性の男性化と月経異常以外には特有な症状を示すものが少いように見うけられるが、小児期においては自験例並びにこの集計から考え肥胖の開始と前後して身長伸びが悪くなつたものが多い点が注目された。しかし一面少数例ながら反つて促進の傾向が見られている点も注目された。これは他の諸症状と同様に、副腎皮質ホルモン中の特に glucocorticoids, mineralcorticoids と androgen の相互関係によると考えられる。腫瘍による小児の hyperadrenocorticism では副腎性器症候群と Cushing 症候群の混合した型を呈することが多いという報告もみられる④。次に性別又は発病年齢と副腎の病変について、Wilkins④は本症の小児26例のうち女児は男児に比べ圧倒的に多く22例であり、10才以下のものはすべて腫瘍であつたと記載し、Williams④も女性に男性の5倍の症例数があり、思春期前に発病する場合は殆んど常に悪性腫瘍であると述べている。Hayles⑤は文献によつて15才未満の小児副腎皮質腫瘍222例をえしたが、その内訳は女児143、男児64、性別不明15、癌腫137、腺腫49、性状不明36となつたという。この本邦小児臨床例では男20：女27(不明1)で学童以上ではで14：21女児にやや多かつたが、乳幼児期では差がなく又剖検手術所見の明らかなものに就ても第4表の如く男12：女15で女児にやや多かつたがそれ程著しい差ではなかつた。又皮質増生として記載された最幼例は6才男児であつた。一般にいつて本疾患の予後は治療法の進歩に伴い著しく改善されて来た。即ち下垂体又は副腎に対する照射療法、これらの摘出術、両種治療法の併用、ホルモン剤その他による抑制療法などがあり対象によつて使い分けられる。非腫瘍性的のものに対して Soffer①等は下垂体X線照射療法の有効なことを比較的強調しているが、本集計においては著効例はなくその効果の短期間にすぎないもの⑤⑥、無効のもの⑥⑦⑧が多く自験例の結果からも従来のX線照射療法には概して大きな期待を持ってないように思はれる。これに反し副腎切除例の予後は概してよい結果がみられ術後、諸症状は極めて急速に改善される。殊に Prader, Tanner 等⑥は最近本症の成長を主題として詳細に取扱い4才の本症候群の例では手術後著明な身長改善をみたと強調している。自験例においても両側副腎切除術を15才で受けて後、成長の追いつき(catch up growth)の現象は幾分は認めただが軽度であり、悪性腫瘍は勿論増生による場合も早期の診断と早期の治療が必要と考えられた。

第2表 本邦小児報告例*の概括

性別	年齢	0~1才			1~6才			6~15才			合計
		0	1	2	3	4	5	6	7	8	
♂		3			3			14			20
♀		2			4			21			27
不明		0			1			0			1
合計		5			8			35			48

*: 発病年齢15才未満

第3表 本邦小児 Cushing 症候群 初発症状 (22例について)

症	状	例数
肥	胖	14
成長	抑制	9
	正常	2
	促進	3
痤	瘡	4
全	身	3
腹	倦	2
頭	怠	2
皮	痛	2
出	潮	2
食	血	2
陰	思	1
	不	2
	振	1
	發	2
	癢	2

第4表 本邦小児 Cushing 症候群
初発年齢と副腎病変の種類 (27例について)

病変	年齢		年齢														計		
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14				
悪性腫瘍	男	1															1		
	女	1	1		1						1	1					5		
腺腫	男	1										1	1				3		
	女	2				1					1			1	1		6		
皮質增生	男						1	1	1			1	1	2	1		8		
	女									2			1	1			4		
計		5	1		1		1	1	1		1	1	3	2	2	3	4	2	27

IV 結 語

1) 9才の初診時から約12年間にわたって経過を観察した Cushing 症例群の1例につき臨床経過を報告した。

2) 本例は15才の時に両側副腎摘出術をうけて後、成長の追いつき現象 (catch up growth) を認めたがその程度は軽微であり、早期の診断と治療はこの見地からも重要と考えられた。

3) 本例を含めて調査した本邦小児 Cushing 症候群は48例であった。これらにつき記載された初発症状、副腎所見を概括した。

摘筆に当り恩師吉田教授の御校閲に深謝すると共に自験例の手術所見につき御教示頂いた名古屋大学医学部今永教授その他の方々に厚く感謝する。本文の要旨は第156回日本小児科学会東京地方会で報告した。

文 献

①Soffer, Louis J. et al.: Am. J. Med., 30: 129, 1961 ②Hayles A. B. et al.: Ped. 37: 19, 1966 ③Wilkins, Lawson: The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence, 1nd Ed. p. 305, 1957 ④Williams, Robert H.: Textbook of Endocrinology, 1nd Ed. p. 272, 1955 ⑤井林 博・他: 最新医学, 12: 1801, 1957 ⑥宮本恵司・他: 最新医学, 8: 348, 1953 ⑦小井戸宗平: 信州医誌, 3: 360, 1954 ⑧有田不二: 小児科診療, 12: 1031, 1954 ⑨手島甲子郎: 臨床外科, 9: 644, 1954 ⑩佐方孝夫・他: 日児誌, 59: 461, 1955 ⑪米山高徳: 臨床眼科, 9: 328, 1955 ⑫阿部礼男: 外科の領域, 3: 347, 1955 ⑬桑原 悟: 日本臨床外科医会雑誌, 17回5-6号: 3, 1956 ⑭三好 誠: 小児科診療, 19: 524, 1956 ⑮石田礼二: 臨床内科小児科, 11: 801, 1956 ⑯廣

嘉之: 小児科診療, 19: 808, 1956 ⑰柳沼 敦: 小児科診療, 20: 485, 1957 ⑱花安 要: 小児科診療, 21: 1426, 1958 ⑲桑原賢直・他: 臨床内科小児科, 13: 218, 1958 ⑳林 良彦: 日本内分泌会誌, 34: 270, 1958 ㉑樋口助弘: 日本放射線会誌, 18: 716, 1958 ㉒梶本照穂: 日本内分泌会誌, 34: 332, 1958 ㉓高津忠夫: 小児科診療, 22: 337, 1959 ㉔田坂定孝: 内科, 4: 772, 1959 ㉕杉山雄一・他: ホルモンと臨床, 7: 803, 1959 ㉖福島幸雄: 精神々経学雑誌, 61: 617, 1959 ㉗平田清文・他: ホルモンと臨床, 8: 610, 1960 ㉘榑原務・他: 名市大医誌, 11: 790, 1960 ㉙田代正昭: 皮膚と泌尿, 22: 614, 1960 ㉚仙石光彦: 日外会誌, 61: 301, 1960 ㉛津田豊和: 医療, 14: 129, 1960 ㉜市川篤二・他: 日本泌尿器会誌, 51: 109, 1960 ㉝市川篤二・他: 日本内分泌会誌, 37: 213, 1961 ㉞高下泰三・他: 臨床小児医学, 9: 67, 1961 ㉟北 眺・他: 中部日本整形外科災害外科学会誌, 4: 511, 1961 ㊱渡沢喜守雄: 外科, 23: 1505, 1961 ㊲齋場庄一・他: 日本内分泌会誌, 37: 212, 1961 ㊳高井修道・他: 日本泌尿器会誌, 52: 117, 1961 ㊴福田 潤: 小児科紀要, 8: 236, 1962 ㊵山下源太郎・他: 日本泌尿器会誌, 53: 485, 1962 ㊶伊藤久雄: 日児誌, 67: 172, 1963 ㊷永井良治・他: 日本内分泌会誌, 39: 63, 1963 ㊸川戸英彦・他: 日本内分泌学会東部部会 昭和39年4月例会 ㊹渡辺久晃・他: 第157回日本小児科学会東京地方会 昭和39年1月 ㊺須田碩人・他: 第161回日本小児科学会東京地方会 昭和39年5月 ㊻斎藤英一: 第110回日本小児科学会熊本地方会 昭和40年3月 ㊼Prader, A. et al.: J. Pediat., 62: 646, 1963 ㊽吉田 久・他: 小児科診療, 25: 429, 1962 ㊾竹内 慎・他: 日児誌, 投稿中