

著明な自発性低下と摂食障害に加えてパーキンソニズムを呈したクッシング症候群の1例

長岡赤十字病院 神経内科¹⁾、内分泌代謝科²⁾、泌尿器科³⁾

川上 絢子¹⁾、小宅 睦郎¹⁾、北原 匠¹⁾、梅田 能生¹⁾
梅田 麻衣子¹⁾、吉岡 大志²⁾、古川 和郎²⁾、鈴木 一也³⁾
米山 健志³⁾、藤田 信也¹⁾

A case of Cushing's syndrome with severe apathy, anorexia, and Parkinsonism

Ayako Kawakami¹⁾, Mutsuo Oyake¹⁾, Sho Kitahara¹⁾, Yoshitaka Umeda¹⁾
Maiko Umeda¹⁾, Taishi Yoshioka²⁾, Kazuo Furukawa²⁾, Kazuya Suzuki³⁾
Takeshi Komeyama³⁾, Nobuya Fujita¹⁾

Departments of Neurology¹⁾, Internal medicine of Endocrinology and Metabolism²⁾,
and Urology³⁾, Nagaoka Red Cross Hospital.

Key word: クッシング症候群、パーキンソニズム、自発性低下、摂食障害、コルチゾール
Cushing's syndrome, Parkinsonism, apathy, anorexia, cortisol

抄 録

症例は、38歳女性。9か月前から後頸部痛、食欲不振と自発性低下が出現し、終日臥床状態となり入院した。著明な自発性低下と摂食障害に加えてパーキンソニズムを認めた。高血圧、満月様顔貌、中心性肥満、赤色皮膚線条があり、腹部CTで左副腎腺腫を認め、クッシング症候群と診断した。腺腫摘出後約2か月でパーキンソニズムは消失し、自発性低下も改善してADLは完全に自立した。クッシング症候群でパーキンソニズムを呈した報告はなく貴重な症例である。

【はじめに】

クッシング症候群では、不安障害、摂食障害、統合失調症様障害などの様々な精神症状をきたすことが知られているが¹⁾、パーキンソニズムをきたした報告はない。我々は、著明な自発性低下と摂食障害に加えて、パーキンソニズムを呈したクッシング症候群を経験したので報告する。

【症 例】

症 例：38歳、女性

主 訴：後頸部痛、食欲不振、体動困難

既往歴：2年前より高血圧のため近医で内服加療中

現病歴：入院9か月前、後頸部痛を主訴に当科を初診。神経学的に異常所見を認めず、緊張型頭痛として加療されたが改善しなかった。その後、食欲不振、自発性低下、体動困難が出現して次第に増悪し、入院1か月前には終日臥床状態となり、食事が全く摂れなくなったため入院となった。

入院時現症：身長158.0cm、体重44.9kg（1年で約10kgの減少）、BMI18.0、血圧170/110mmHg、脈拍62/分、体温37.0℃であった。心肺腹部に異常所見はなかった。神経学的には、意識は清明で見当識も保たれていたが、自発性に乏しく、小声で発話ほとんどなく、促さなければ終日臥床している状態だった。顕著な摂食障害が認められ、促しても食物を口に入れようとしなかった。長谷川式簡易認知症スケールは、高度な自発性低下のため評価困難で

あった。脳神経系に異常はなかった。前腕と下腿の筋萎縮を認めたが、筋力低下はなかった。頸部、四肢に筋固縮があり、両上肢右優位に安静時振戦を認めた。歩行は、小歩で前傾姿勢だったが、すくみ足はなかった。四肢腱反射は左右差なく亢進し、両側でバビンスキー反射が陽性であった。

検査所見：炎症所見や貧血はなく、肝腎機能にも異常を認めなかった。HDLコレステロール 34mg/dl、LDLコレステロール 237mg/dlと脂質異常症を認めた。HbA1c 5.4%、随時血糖値 138mg/dlと耐糖能異常はなかった。FT3 1.47pg/ml (正常値 1.88-3.18)、FT4 0.77ng/dl (正常値 0.7-1.48)、TSH 0.37mIU/ml (正常値 0.35-4.94) であり、低栄養に伴うと考えられる FT3 の低下を認めた。血清随時コルチゾール値は 15.8 μ g/dl (正常値 2.9-19.4) と正常範囲内であったが、adrenocorticotrophic hormone (ACTH) が 1.5pg/ml未満 (正常値 7.2-63.3) と低値であった。随時コルチゾール値は正常範囲内であったものの改めて身体診察を行ったところ、顔面はやや満月様でざ瘡が見られ、腹部に妊娠線と色調の異なる赤色皮膚線条があり、下肢は体幹部に比して細い印象であった。これらの所見からクッシング症候群の可能性を考え内分泌的精査を行った (表)。コルチゾールの日内変動は消失し、大量デキサメタゾン負荷試験ではコルチゾールの抑制が消失しており、corticotropin-releasing hormone (CRH) 負荷試験で ACTH の抑制持続を認め、副腎性クッシング症候群を示唆する所見であった。腹

部造影 CT で、左副腎に 25mm大の結節を認め、負荷試験の検査所見と併せて、副腎腫瘍によるクッシング症候群と診断した。頭部 MRI では、脳萎縮はなく、脳実質にも異常所見は認めなかった (図1)。脳波では、徐波や発作波は認められなかった。一方、脳血流シンチグラフィ (99m Tc-HM-PAO SPECT) で、両側前頭葉の血流低下を認めた (図2)。ドパミントランスポーターシンチグラフィ (DAT SPECT) では、両側基底核の形状は正常で左右差はなく、年齢補正で集積低下も認めなかった (Specific Binding Ratio : SBR 値 右 6.78、左 6.98) (図3)。

入院後経過 (図4)：入院後、食事を与えようとしても開口せず、食事摂取が全くできない状態となり経管栄養となった。発話もほとんどなくなり、頷きのみとなり、トイレ排泄も拒否するようになった。振戦や無動に対してレボドパの内服とロピニロール貼付剤を使用した。症状は改善しなかった。コルチゾール作用を抑えるメトピロンを使用したところ、排泄の拒否はなくなったが、自発語は見られなかった。入院 42 日後に腹腔鏡下に左副腎摘出術を施行した。術後病理組織所見は、良性副腎腺腫であった。

術後経過 (図5)：副腎不全予防のためステロイドを内服開始、漸減した。血清 ACTH 値は次第に上昇し、術後 2 か月で排泄や歩行は自立、経口摂取も可能となった。質問に対する発語は増加したが、促さなければ終日臥床状態で自発的な行動は見られなかった。回復期病院にリハビリ目的に転院し、外

表 下垂体 - 副腎系 内分泌機能検査

1. 血清コルチゾール日内変動						
Time	8 a.m.	16 p.m.	23 p.m.			
Cortisol (μ g/dl)	17.1	16.6	15.8			
ACTH (pg/ml)	1.5	1.5	1.5			
2. デキサメサゾン抑制試験						
Dexamethasone (mg)	0	1	8			
Cortisol (μ g/dl)	17.1	17.1	18.8			
ACTH (pg/ml)	1.5	1.5	1.5			
3. CRH 負荷試験						
Time (min)	0	15	30	60	90	120
Cortisol (μ g/dl)	18.3	16.6	15.8	18.8	17.6	18.6
ACTH (pg/ml)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5

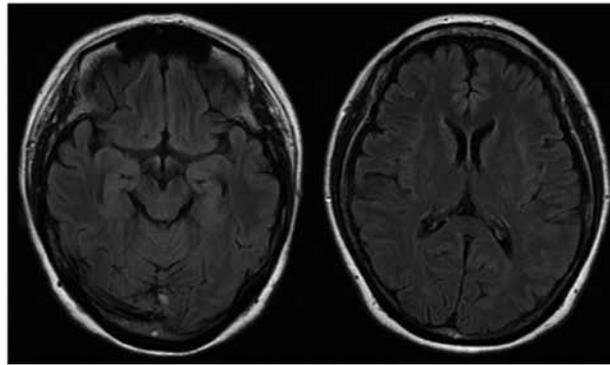


図1 頭部MRI FLAIR強調画像
脳萎縮や脳実質の異常所見を認めない

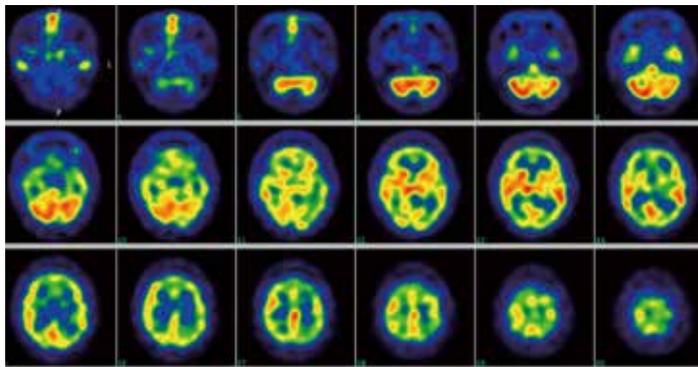


図2 脳血流シンチグラフィ（99m Tc-HM-PAO SPECT）
両側前頭葉の血流低下を認めた

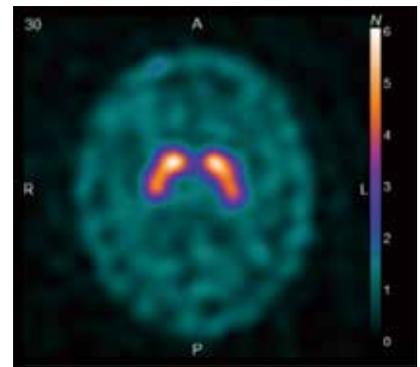


図3 ドパミントランスポーターシンチグラフィ（DAT SPECT）
両側基底核の形状は正常で左右差はなく、年齢補正で集積低下も認めなかった（SBR値右6.78、左6.98）

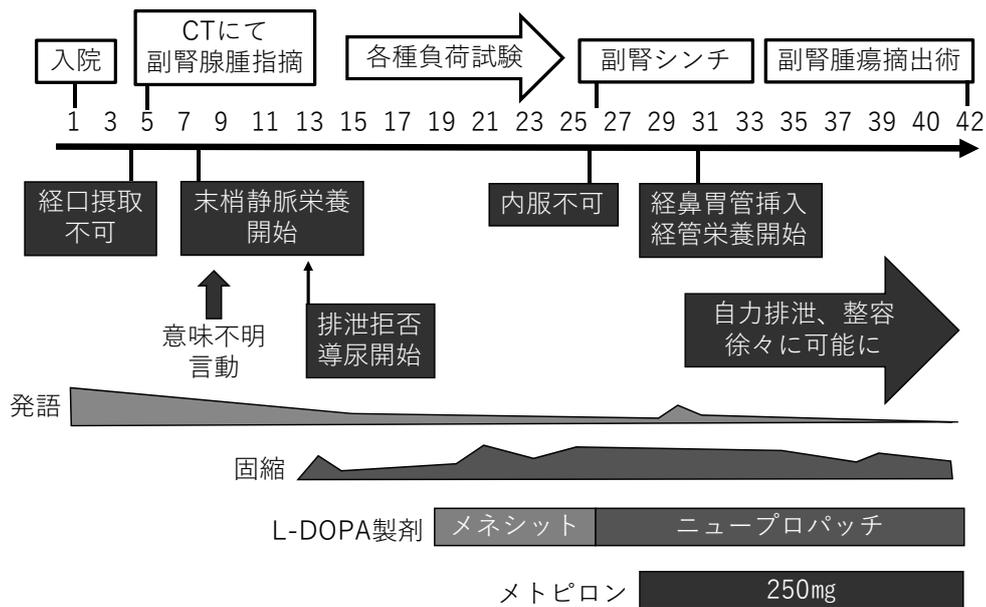


図4 入院後経過

著明な自発性低下と摂食障害に加えてパーキンソニズムを呈したクッシング症候群の1例

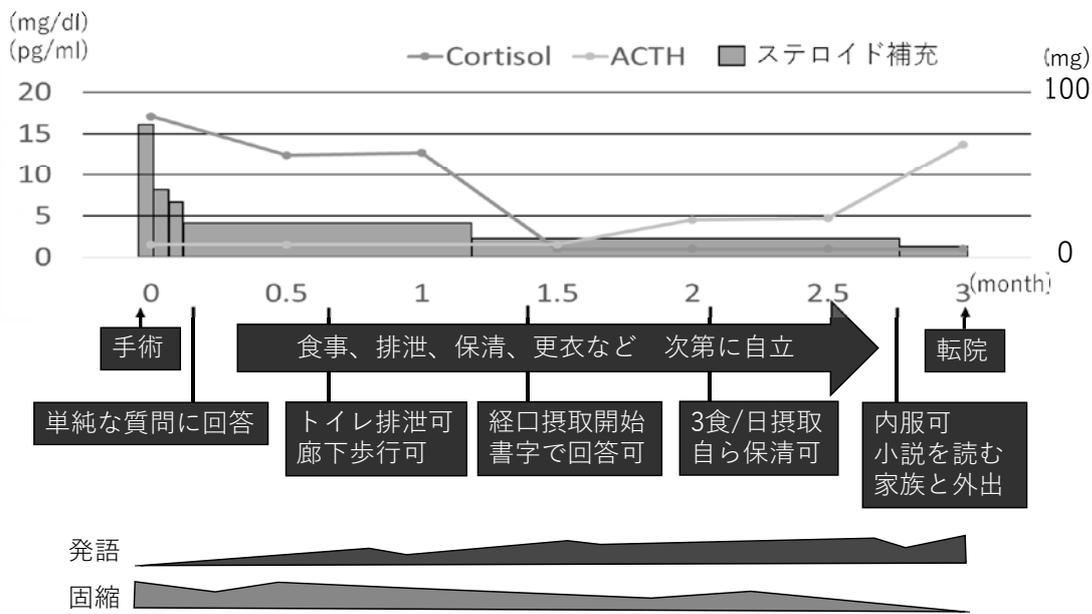


図5 左副腎摘出術後経過

来での経過観察を継続したところ、月単位で徐々に発話量は増加し、筋固縮や安静時振戦は消失して、四肢腱反射亢進も正常化した。入院後7か月で自宅退院となり、その後、日常生活は完全に自立した。

【考 察】

本例は、自発性低下とパーキンソニズムで臥床状態となった、副腎腫瘍によるクッシング症候群である。クッシング症候群では、半数以上で多彩な精神症状をきたすことが知られており、統合失調症、気分障害などの精神科疾患との鑑別が重要である¹⁾。本例では、随時コルチゾール値が正常範囲内であるにも関わらず著明な精神症状を認めたが、精神症状の強度は血中コルチゾール値に依存しないとされている²⁾。

自発性低下は、アパシーと呼ばれる感情がなくなった状態と考えられ、前頭前野の障害によって起こることが推定される。前頭前野には、グルココルチコイド受容体が豊富に発現しており、過剰なコルチゾールの影響を受けやすいと考えられる³⁾。プロトンMRスペクトロスコピーを用いた研究では、クッシング症候群で前頭前野に存在する脳神経細胞由来のN-アスパラギン酸やグルタミン酸が低下しているとの報告があり、過剰なコルチゾールによって前頭前野機能が障害され、アパシーが引き起こされると考えられる⁴⁾。本例で、99mTc-HM-PAO SPECTで前頭葉の血流低下を認めたことは興味深い。

クッシング症候群において、パーキンソニズムが認められた報告はこれまでにない。一方、ACTH単独欠損症においては、パーキンソニズムが認められることが報告されている⁵⁾。ACTH単独欠損症では、下垂体由来のACTHが欠損するため、副腎由来のコルチゾールは低下している。ACTH単独欠損症で見られる神経症状は、コルチゾールの補充で改善することから、ACTHの低下が神経症状の原因ではないと考えられている⁶⁾⁷⁾。一方、本例のようなクッシング症候群では、コルチゾールの過剰状態で、ネガティブフィードバックによりACTHの分泌は抑制されている。それにも関わらずパーキンソニズムが出現したことは、ACTHの分泌低下自体がパーキンソニズムの発現に関与することを示唆しているのかもしれない。マイクロダイアラシスを用いた研究で、ラットにコルチゾールを過剰に負荷すると、中脳側坐核のニューロンにおいてドパミン産生と代謝が低下していたとの報告があり、下垂体-副腎系とドパミン系代謝には何らかの関連性がある可能性が考えられる⁸⁾。DAT SPECTとは、神経終末に存在するドパミントランスポーター(DAT)に高い親和性を示す放射性物質を用いてDAT分布密度を反映する画像である。パーキンソン病や多系統萎縮症、進行性核上性麻痺などの線条体ドパミン神経脱落の見られる疾患ではDAT SPECTで信号の低下が見られるが、薬剤性や脳血管性のパーキンソニズムでは線条体ドパミン神経脱落がないことから信号の低下は見られないとされて

おり、パーキンソニズムを有する症例の鑑別に有用である。本例で、典型的な安静時振戦、無動、筋固縮といったパーキンソニズムを呈していながら DAT SPECT は正常であったことは、ドパミン神経脱落をきたしていないことを示しており、障害が機能的で可逆性であったことを裏付けるものである。ACTH やコルチゾールの分泌と錐体外路障害の病態機序の解明には、今後の症例蓄積が待たれる。

【結 語】

著明な自発性と食欲の低下、パーキンソニズムを認め、随時コルチゾール値は正常範囲内であったものの内分泌的精査からクッシング症候群と診断した一例を経験した。クッシング症候群では多彩な臨床症状を呈するが、精神症状をきたす例も多く、鑑別疾患として重要である。自発性低下は、前頭葉障害によるものと考えられるが、頭部 MRI で異常所見をきたさないのに注意が必要である。本例では、典型的なパーキンソニズムを認めたが、クッシング症候群で錐体外路症状を認めた報告はない。下垂体・副腎系と錐体外路症状の関連についてはさらなる症例の蓄積が必要である。

本論文の要旨は、第 144 回日本内科学会信越地方会、第 55 回日本赤十字社医学会総会、第 12 回中越臨床研修医研究会で発表した。

【文 献】

- 1) 遊亀誠二、橋本衛、池田学、クッシング症候群の精神症状、Schizophrenia Frontier 2011 ; 12 : 16-20
- 2) 小山司、クッシング症候群と精神障害、医学と薬学 1993 ; 29 : 863-869
- 3) 前島伸一郎、大沢愛子、棚橋紀夫、前頭葉損傷による高次脳機能障害のみかた、高次脳機能研究 2012 ; 32 : 21-28
- 4) Crespo I, Santos A, Go'mez-Anso'n B, et al. Brain metabolite abnormalities in ventromedial prefrontal cortex are related to duration of hypercortisolism and anxiety in patients with Cushing's syndrome. Endocrine 2016 ; 53 : 848-856
- 5) Ohara N, Kojima N, Sato T, et al. Type 1 diabetes mellitus and isolated adrenocorticotropin deficiency manifested by Parkinsonism: A Case Report and Literature Review. Intern Med 2015 ; 54 : 2629-2635
- 6) 吉岡亮、内分泌疾患 副腎皮質機能低下症、日本臨床 2004 ; 62 : 353-355
- 7) 伊藤郁乃、藤谷順子、新藤直子ら、重度の嚥下障害を認めた ACTH 単独欠損症の 1 症例、Jpn Rehabil Med 2010 ; 47 : 324-328
- 8) Pacak K, Tjurmina O, Palkovits M, et al. Chronic hypercortisolemia inhibits dopamine synthesis and turnover in the nucleus accumbens: an in vivo microdialysis study. Neuroendocrinology 2002 ; 76 : 148-157