

症例報告 (第25回若手奨励賞受賞論文)

繰り返す脆弱性骨折を契機に発見されたクッシング症候群の一例

木村 蘭子¹⁾, 倉橋 清衛^{2,3)}, 細木 美苗^{2,3)}, 辻 誠士郎^{2,3)}, 三井 由加里^{2,3)},
吉田 守美子^{2,3)}, 明比 祐子²⁾, 遠藤 逸朗²⁾, 福本 誠二²⁾, 安倍 正博³⁾

¹⁾徳島大学病院卒後臨床研修センター

²⁾同 内分泌・代謝内科

³⁾徳島大学大学院医歯薬学研究部血液・内分泌代謝内科学分野

(令和3年8月26日受付) (令和3年8月31日受理)

患者は38歳女性。直近4年間に軽微な外傷で左立方骨剥離骨折、肋骨骨折、左第2中足骨疲労骨折および恥骨骨折を受傷した。同じ頃から顔が丸くなり、むくみや打撲痕の治りにくさを自覚し、抑うつ傾向となった。若年で骨折を繰り返しており、続発性骨粗鬆症が疑われ徳島大学病院 内分泌・代謝内科に紹介された。身体所見で満月様顔貌、中心性肥満、腹部赤色皮膚線条を認めた。検査所見では早朝空腹時ACTH 2.5 pg/mLと抑制されており、血清コルチゾール 19.3 µg/dL, 24時間蓄尿中遊離コルチゾール 247.4 µg/日と高値だった。23時の血清コルチゾールが 21.4 µg/dL と高値で日内変動がなく、1 mg デキサメタゾン抑制試験 (overnight 法) では血清コルチゾール 18.9 µg/dL と抑制されなかった。以上からクッシング症候群と診断した。腹部CTで左副腎に2.7cmの腫瘍を認め、対側の副腎の萎縮が認められた。chemical shift MRIで in phase から out phase にかけて信号低下があり、副腎皮質腺腫と考えられた。本症例はグルココルチコイド過剰に伴う続発性骨粗鬆症と診断した。左副腎皮質腺腫が責任病変と考え、左副腎摘出術を行ったところ、術後空腹時血清コルチゾールは2.2 µg/dL と低下した。閉経前に脆弱性骨折を起こした女性においては、続発性骨粗鬆症を疑い、原病の改善が優先されるために正確な診断が必要である。また、骨粗鬆症を呈する閉経前女性の原因としてクッシング症候群を含む内分泌疾患の頻度は高い。若年女性で骨折を繰り返す場合はクッシング症候群による続発性骨粗鬆症の可能性を想起すべきである。

はじめに

骨粗鬆症は、骨強度の低下を特徴とし、骨折の危険性が増大する疾患である。骨粗鬆症は閉経後や加齢に伴う原発性と、他の基礎疾患や薬剤投与などに伴う続発性に分類される。続発性骨粗鬆症では、その原因となる病態の是正により骨脆弱性の改善が期待できるため、病因の正確な診断が必要である。今回、われわれは繰り返す脆弱性骨折を契機に副腎性クッシング症候群と診断し、グルココルチコイド過剰を是正する目的で外科治療を行った症例を経験したので報告する。

倫理的配慮

症例報告を行うにあたり、患者に研究の主旨、匿名性の確保、症例発表への協力を辞退できること、その場合も不利益を生じないこと、個人情報の保護を行うこと、研究公表する予定であり、その場合も匿名性を厳守することを口頭と文書で説明し同意を得た。

症 例

患者は38歳、女性。主訴は頻回の骨折の原因精査希望。33歳頃から丸顔に変化したことや肥満を指摘され、浮腫や打撲痕の治りにくさを自覚するようになった。特に誘因がなかったにも関わらず、34歳からの約4年間で立方骨剥離骨折、肋骨骨折、左第2中足骨疲労骨折および恥骨骨折を受傷し、前医を受診した。若年女性で骨折を繰

り返しており、続発性骨粗鬆症を疑われ精査のため当科を紹介され、入院した。既往歴として37歳の時にうつ病と診断され、近医精神科で11ヵ月間デュロキセチンとクラナゼパムを投与されていたが、うつ症状が改善したため当科受診の2ヵ月前から中止していた。家族歴に病的骨折や原発性副甲状腺機能亢進症を含めた内分泌疾患はなかった。月経は規則的だった。職業は事務職で、喫煙・飲酒歴はなかった。ステロイドホルモン薬投与歴はなかった。

入院時の身体所見では、意識清明、血圧 134/73 mmHg、脈拍 70/分 整、体温 37.0 度、呼吸数 14 回/分、SpO₂ 98% (室内気)、頭頸部で眼瞼結膜貧血なし、甲状腺腫大なし。満月様顔貌、顔面紅潮および水牛様脂肪沈着あり。胸部に心雑音はなく、正常肺胞音を聴取した。腹部の視診で赤色皮膚線条があり、軽度膨満しており、聴診で腸蠕動音正常、触診で軟、圧痛はなく、また肝脾腎を触知しな

かった。四肢の皮膚に皮下出血斑を認めた。

入院時の検査所見 (表 1) では、好中球優位の白血球増多と相対的なリンパ球数の減少および好酸球数の減少が認められた。肝・腎機能に異常はなく、Ca、P を含め電解質異常を認めなかった。血糖値および脂質は正常であった。早朝空腹時に測定した血清コルチゾール 19.3 μg/dL に対し ACTH が 2.5 pg/mL と抑制されていた。また ACTH 依存的に変動する DHEA-S が 20 μg/dL と低値で、ACTH 非依存性クッシング症候群が疑われた。24 時間蓄尿中遊離コルチゾール排泄量 (表 2) が高値で、1 mg デキサメタゾン抑制試験 (表 3) で翌朝の血清コルチゾール 18.9 μg/dL と抑制されず、さらに夜間の血清コルチゾールも 21.4 μg/dL と日内変動が消失していた (表 4)。明らかなクッシング徴候があり、ACTH 非依存性クッシング症候群と診断した。腹部単純 CT (図 1) では左副腎に等信号、辺縁整で内部均一な類円形の 2.7 cm 大の腫瘍と、

表 1. 入院時検査所見

血算		生化学			
WBC	18,900/μL	AST	13 U/L	Na	145 mmol/L
Neutro	83.1 %	ALT	19 U/L	K	4.2 mmol/L
Lympho	10.5 %	LDH	187 U/L	Cl	107 mmol/L
Eosino	0.7 %	ALP	95 U/L		
	(132/μL)	γ-GT	24 U/L	内分泌	
RBC	455 × 10 ⁴ /μL	CK	77 U/L	ACTH	2.5 pg/mL
Hb	12.8 g/dL	Alb	4.5 g/dL	コルチゾール	19.3 μg/dL
MCV	89.1 fL	LDL-c	117 mg/dL	DHEA-S	20 μg/dL
Plt	30.6 × 10 ⁴ /μL	HDL-c	62 mg/dL	(基準値: 31~40歳女性 23~266 μg/dL)	
		TG	48 mg/dL		
		BUN	10.0 mg/dL		
		Cr	0.63 mg/dL		
		血糖	86 mg/dL		

表 2. 24 時間蓄尿中遊離コルチゾール

1 回目	247.4 μg/日
2 回目	18.9 μg/日

表 3. 1 mg デキサメタゾン抑制試験 (Overnight 法)

ACTH (pg/mL)	2.1
コルチゾール (μg/dL)	18.9

表 4. ACTH-コルチゾール日内変動検査

	7 時	23 時
ACTH (pg/mL)	< 2.0	< 2.0
コルチゾール (μg/dL)	19.5	21.4



図 1. 腹部単純 CT

右副腎の萎縮が認められた。同腫瘍はchemical shift MRIのin phaseからout of phaseにかけて信号低下があり(図2)、脂肪に富んだ腫瘍と考えられ、副腎皮質腺腫に矛盾しないと考えられた。二重エネルギーX線吸収測定法による骨密度検査では、腰椎前後方向L1-4、両大腿骨頸部、両大腿骨近位部の骨密度の著明な低下が認められた(表5)。

以上から左副腎皮質腺腫が責任病変の副腎性クッシング症候群と診断した。また本症例の多発骨折は副腎性クッシング症候群による続発性骨粗鬆症と考え、デノスマブ、カルシウム/天然型ビタミンD₃/マグネシウム配合剤の投与を開始した。

副腎性クッシング症候群に対する治療として、当院泌尿器科で腹腔鏡下左副腎摘出術を行った。切除標本の病理所見では、肉眼的に境界明瞭な30 mm大の腫瘍性病変を認め(図3)、腫瘍細胞は胞巣状または策状構造をとり、個々の細胞の異形成や核分裂像は目立たず、副腎皮質腺腫に矛盾せず術前診断に合致していた(図4)。術

後、早朝血清コルチゾールは2.2 μg/dLと低下し、治癒切除が得られたと考えられた。術後性副腎皮質機能低下症に対しステロイドホルモン補充療法を開始した。術後6ヵ月が経過したのちに行った骨密度検査では骨密度の増加が認められたが、依然として骨密度は骨粗鬆症の値であった(表5)ため、デノスマブおよびカルシウム/天然型ビタミンD₃/マグネシウム配合剤の投与を継続する方針とした。

考 察

繰り返す骨折を契機に診断された閉経前女性のクッシング症候群の症例を経験した。若年で骨折を繰り返す場合、続発性骨粗鬆症の鑑別が非常に重要となる。骨粗鬆症を呈する閉経前女性と若年男性において、50~90%が続発性骨粗鬆症であったと報告されている¹⁻³⁾。また、閉経前女性を対象としたスペインでの疫学研究では、クッシング症候群が続発性骨粗鬆症の原因疾患として最

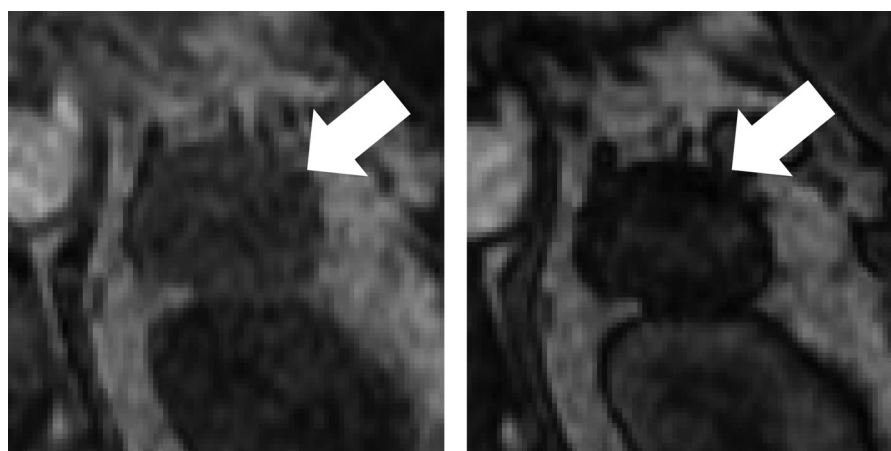


図2. chemical shift MRI 左: in phase, 右: out of phase

表5. 骨密度検査(二重エネルギーX線吸収測定法)

	診断時			術後6ヵ月			
	骨密度 (g/cm ²)	T-score	Z-score	骨密度 (g/cm ²)	T-score	Z-score	
腰椎前後方向L1~L4	0.674	-2.8	-2.8	0.759	-2.1	-2.0	
大腿骨頸部	右	0.509	-3.1	-2.2	0.470	-3.6	-2.5
	左	0.472	-3.5	-2.5	0.492	-3.3	-2.3
全大腿骨近位部	右	0.592	-2.8	-2.1	0.595	-2.8	-2.0
	左	0.561	-3.1	-2.4	0.576	-3.0	-2.2

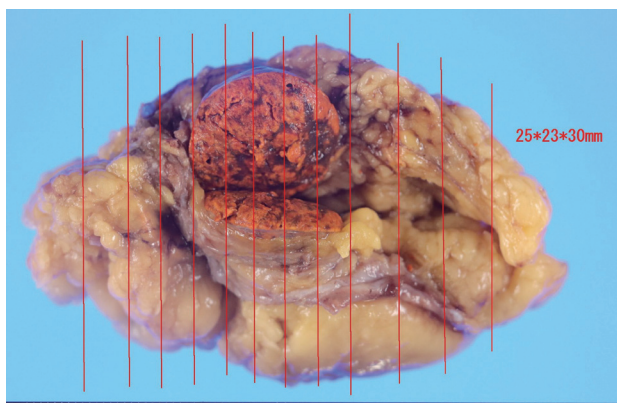


図3. 病理所見 (マクロ)

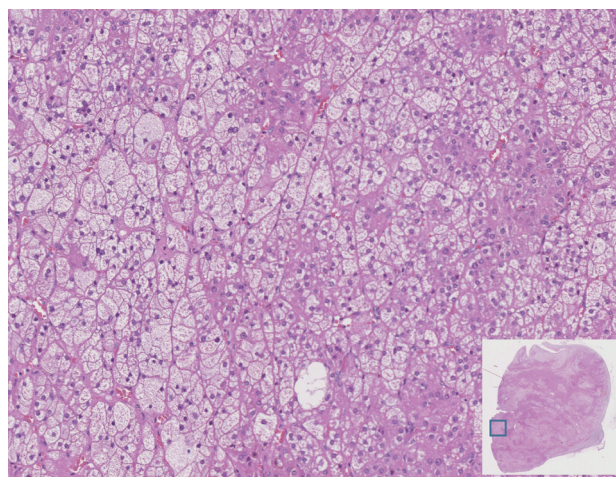


図4. HE 染色

も多かったとの報告がある⁴⁾。クッシング症候群に骨粗鬆症が合併することはよく知られているが⁵⁾、明らかなクッシング徴候を示さないサブクリニカルクッシング症候群においても、椎体骨折リスク上昇が報告されており^{6,7)}、グルココルチコイドはわずかな過剰であっても骨脆弱性の原因となり得ることを知っておく必要がある。グルココルチコイド過剰による骨脆弱性悪化の病態として、腸管からのカルシウム吸収の減少および腎でのカルシウム再吸収の減少による負のカルシウムバランス、骨形成の減少、骨吸収の増加、などが想定されている^{5,6)}。また、ステロイド性骨粗鬆症では、グルココルチコイド投与開始後早期の骨密度が正常な時期においても骨折リスクの上昇がみられる⁸⁾。実際、クッシング症候群においても、骨密度に見合わない多発骨折をきたした症例が多く報告されている^{9,10)}。したがって、クッシング症候群を含むグルココルチコイド過剰状態では、骨密度に依存しない骨折リスクの上昇、すなわち骨質の劣化が存在することに留意する必要がある。また若年クッシング症候群では、原病の病初期における治療によって骨密度の正常化が期待できる症例も存在することから¹¹⁾、骨の健康を考える上でも早期診断が重要であるといえる。

閉経前女性の骨粗鬆症は続発性である可能性が高く、中でもクッシング症候群は頻度が高い。本症においては、原病の治療により骨折リスクの軽減も期待できるため、鑑別に挙げて見逃さないことが重要である。

文 献

- 1) Khosla, S., Lufkin, E. G., Hodgson, S. F., Melton 3rd, L. J., *et al.*: Epidemiology and clinical features of osteoporosis in young individuals. *Bone.*, **15**: 551-555, 1994
- 2) Moreira Kulak, C. A., Schussheim, D. H., McMahon, D. J., Shane, E., *et al.*: Osteoporosis and low bone mass in premenopausal and perimenopausal women. *Endocr Pract.*, **6**: 296-304, 2000
- 3) Cohen, A., Fleischer, J., Freeby, M. J., Shane, E., *et al.*: Clinical characteristics and medication use among premenopausal women with osteoporosis and low BMD: the experience of an osteoporosis referral center. *J Womens Health (Larchmt.)*, **18**: 79-84, 2009
- 4) Peris, P., Guañabens, N., Martínez de Osaba, M. J., Muñoz-Gómez, J., *et al.*: Clinical characteristics and etiologic factors of premenopausal osteoporosis in a group of Spanish women. *Semin Arthritis Rheum.*, **32** (1): 64-70, 2002
- 5) Lukert, B. P., Raisz, L. G.: Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med.*, **112**: 352, 1990
- 6) Morelli, V., Eller-Vainicher, C., Salcuni, A. S., Coletti, F., *et al.*: Glucocorticoids and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.*, **23**: 641, 1994
- 7) Tauchmanová, L., Pivonello, R., Di Somma, C., Rossi, R., *et al.*: Bone demineralization and vertebral fractures in endogenous cortisol excess: role of disease

- etiology and gonadal status. *J Clin Endocrinol Metab.*, **91** : 1779, 2006
- 8) Weinstein, R. S. : Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med.*, **365** : 62-70, 2011
- 9) van Staa, T. P., Leufkens, H. G. M., Cooper, C. : The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.*, **13** : 777-787, 2002
- 10) Papadakis, G., Uebelhart, B., Goumaz, M., Zawadzynski, S., *et al.* : An unusual case of hypercortisolism with multiple weight-bearing bone fractures. *Clin Cases Miner Bone Metab.*, **10** : 213-217, 2013
- 11) Hermus, A. R., Smals, A. G., Swinkels, L. M., Huysmans, D. A., *et al.* : Bone mineral density and bone turnover before and after surgical cure of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.*, **80** : 2859-2865, 1995

A case of Cushing's syndrome detected by repeated fragility fractures

Ranko Kimura¹⁾, Kiyoe Kurahashi^{2,3)}, Minae Hosoki^{2,3)}, Seijiro Tsuji^{2,3)}, Yukari Mitsui^{2,3)}, Sumiko Yoshida^{2,3)}, Yuko Akehi²⁾, Itsuro Endo²⁾, Seiji Fukumoto²⁾, and Masahiro Abe³⁾

¹⁾*The Medical Education Center, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

²⁾*Department of Endocrinology and Metabolism, Tokushima University Hospital, Tokushima, Japan*

³⁾*Department of Hematology, Endocrinology and Metabolism, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University, Tokushima, Japan*

SUMMARY

A 38-year-old woman had suffered from an avulsion fracture of the left cuboid bone, a rib fracture, a fatigue fracture of the left second metatarsal bone and a pubic fracture within the last 4 years. She also realized that her face was getting rounded and became aware of edema on extremities. She had repeated fragile fractures before menopause and was referred to our department on suspicion of secondary osteoporosis. The patients showed physical signs of moon face, central obesity, and abdominal violaceous striae. Cushing's syndrome was suspected, therefore confirmatory studies were performed. Circadian variation of cortisol : serum cortisol 19.3 µg/dL (at 7:00), 21.4 µg/dL (at 23:00), urinary free cortisol : 247.4 µg/24 h, ACTH : 2.5 pg/mL. Low-dose (1 mg) dexamethasone did not suppress cortisol level (18.9 µg/dL). Based on these findings, we diagnosed as Cushing's syndrome and glucocorticoid excess seemed to be the cause of secondary osteoporosis. Abdominal CT identified a 2.7 cm tumor in the left adrenal gland, and in-phase T1-weighted MRI showed decreased signal compared to out-phase, suggesting an adrenocortical adenoma. She underwent laparoscopic left adrenalectomy. Postoperative fasting serum cortisol decreased to 2.2 µg/dL, and glucocorticoid replacement therapy was started. It is necessary to find out any secondary causes for premenopausal women with fragility fractures. It is well known that endocrine disorders including Cushing's syndrome are the most frequent associated diseases in patients with premenopausal osteoporosis. Cushing's syndrome should be considered as a causative disease in premenopausal women with osteoporosis.

Key words : Cushing syndrome, fragility fracture, Premenopausal woman