

臨床報告

CBG 欠乏を伴った Cushing 症候群の 1 例

東京女子医科大学 ラジオアッセイ検査科

デムラ レイコ テラサキ カズヨ ジビキ カズコ
出村 黎子・寺崎 和代・地曳 和子オダギリエミ デムラ ヒロシ
小田桐恵美・出村 博

東京女子医科大学内分内分泌科

スダ トシヒロ シズメ カズオ
須田 俊宏・鎮目 和夫

(受付 昭和62年2月20日)

A Case of Cushing's Syndrome Associated with CBG Deficiency

Reiko DEMURA, Kazuyo TERASAKI, Kazuko JIBIKI, Emi ODAGIRI and
Hiroshi DEMURA

Radioassay Center (Director: Prof. Hiroshi DEMURA)

Toshihiro SUDA and Kazuo SHIZUME

Internal Medicine (Director: Prof. Kazuo SHIZUME)

Tokyo Women's Medical College

A case of Cushing's syndrome due to adrenal adenoma associated with CBG deficiency was reported. The patient, 49 year old female, had typical Cushing's syndrome. Her plasma cortisol levels were always in normal range, though response pattern to dexamethasone suppression and rapid metyrapone was compatible with Cushing's syndrome. Plasma CBG levels were 5.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ and 8.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$, respectively before and after operation. Plasma free cortisol levels calculated from CBG and total cortisol values were high comparable to other patients with Cushing's syndrome. A ratio of free cortisol to total cortisol was higher in this particular patient than other patients with Cushing's syndrome. The significance of measuring CBG for a diagnosis of cortisol excess was discussed along with a brief review of CBG deficiency.

はじめに

Cushing 症候群の診断のポイントはコルチゾールの過剰と ACTH 依存性の有無を明らかにすることにあり、そのためには血中コルチゾールの測定が必須である。コルチゾールは血中では corticosteroid binding globulin (CBG) と特異的に結合しているので、CBG の変動を伴う種々の病態ではコルチゾールの測定値が必ずしも分泌の多寡を反映しない。我々は CBG の欠乏により血中コルチゾールが常に正常値を示した Cushing 症候群の 1 例を経験したので報告する。

症例：F.O. 49歳，女性。

家族歴，既往歴：特記すべきこと無し。

現病歴：2年前から赤ら顔となり，皮下溢血斑の多発に気付いた。半年前からは腰痛，四肢脱力を覚えるようになった。昭和60年始めに当院整形外科を受診し腰椎圧迫骨折，高血圧，尿糖を指摘され精査のため当科を紹介された。

現症：145cm，44kg。満月様顔貌で中心性肥満を認めた。皮下溢血，座瘡，四肢の筋萎縮および下肢の浮腫有り。血圧180/110。

一般検査成績：検尿，蛋白(-)，糖(+)，総蛋白6.7g/dl，alb. 66.2%， α_1 glob. 3.2%， α_2 glob. 9.9%， β glob. 11.8%， γ glob. 8.9%，GOT 21

KU, GPT 15KU, LDH 201mU/ml, ALP 12.0 KAU, Na 147mEq/l, K 3.8mEq/l, Cl 109mEq/l, Ca 9.9mg/dl, P 4.5mg/dl, 総コレステロール157mg/dl, 中性脂肪119mg/dl, 尿素N 20.1mg/dl, クレアチニン1.0mg/dl, Ccr 43.3~50.1ml/min, 空腹時血糖114mg/dl.

内分泌学的検査：表1に示したように血中コルチゾールは全て正常範囲(4.5~24 μ g/dl)にあり, 日内変動は消失していた. CRF 及び ITT には無反応で, デキサメサゾンでは全く抑制が見られなかった. 迅速メトピロン試験に対して compd. S は低反応であった. 尿中遊離コルチゾールは高値

表1 内分泌学的検査

• Cortisol	am 8:00	22.6 μ g/dl			
	pm 4:00	15.6 μ g/dl			
• Dex 抑制試験					
	4mg	8mg	16mg	32mg	
	12.2	14.4	13.0	15.2 μ g/dl	
• CRF 及び ITT					
	前	30'	60'	90'	120'
CRF	10.8	9.9	8.8	10.0	10.8 μ g/dl
ITT	14.0	12.5	12.4	12.6	13.2 μ g/dl
• 迅速メトピロン試験					
	前	2'	4'	6'	
F	15.4	1.6	1.2	1.0 μ g/dl	
S	<1	2.5	6.2	6.8 μ g/dl	
• ACTH	<10	pg/ml			
• TBG	23.4	μ g/ml			
• 尿中17-OHCS	4.1	mg/day			
17-KS	3.0	mg/day			
free cortisol	393.3	μ g/day			

であったが17-OHCS, 17-KS は正常値を示した. T_3 73ng/dl, T_4 6.3 μ g/dl, γT_3 44ng/dl, TBG23.4 μ g/ml で low T_3 syndrome が認められたが甲状腺機能は正常であった.

副腎の Echo および CT スキャンで左副腎に直径約3cmの腫瘤を認め, 副腎腺腫による Cushing 症候群の診断で60年10月腺腫摘出術を施行した.

本例の血中 CBG をベルギー-MEDGNIX 社の CBG RIA キットにて測定したところ術前5.2 μ g/ml, 術後8.0 μ g/ml と明らかな低値を示した. 血中総コルチゾールと CBG から計算式で求めた非結合(遊離)コルチゾール値は表2に示した通りで, 術前では他の Cushing 症候群に準じて高く, 術後は正常値を示した.

考 察

本例は血中コルチゾールは常に正常値を示したが, 各種の負荷試験に対する反応が Cushing 症候群に一致したことおよび臨床症状と副腎の形態学的所見から Cushing 症候群と診断された. 術後 RIA による CBG の測定で CBG 欠乏の合併が明らかとなった稀な症例である.

CBG は従来より平衡透析法, 免疫学的方法, 競合的蛋白結合法及び RIA などで測定され, 種々の病態で異常値が報告されている¹⁾.

Cushing 症候群における CBG については Doe ら^{2,3)}の種々の原因に基づく Cushing 症候群で正常であったとの報告に次いで, やや上昇⁴⁾, 正常~低値⁵⁾⁻⁷⁾などと結果は一定していない. De Moor ら⁸⁾は正常者にコルチゾールを投与しても CBG 値に影響は見られなかったと報告している. 我々の成績では Cushing 症候群では本例を除い

表2 Cushing 症候群の CBG, total cortisol, unbound cortisol

	No	CBG (μ g/ml)	Total cortisol (μ g/dl)	Unbound cortisol (ng/ml)	Unbound cortisol (%of total cortisol)	
Normal	31	33.2 \pm 5.1	11.1 \pm 4.9	8.8 \pm 5.3	7.9 \pm 3.5	
Men	16	33.8 \pm 4.6	13.2 \pm 5.2	10.7 \pm 6.0	7.7 \pm 1.9	
Women	15	32.5 \pm 5.6	9.0 \pm 3.7	5.6 \pm 3.4	8.1 \pm 4.7	
Cushing 症候群	Ope 前 (本例)	7	28.4 \pm 5.9 (5.2)	28.0 \pm 5.0 (15.6)	46.8 \pm 18.4 (46.4)	16.3 \pm 4.0 (29.7)
	Ope 後 (本例)	7	26.2 \pm 5.4 (8.0)	7.5 \pm 7.6 (3.3)	8.0 \pm 11.0 (5.6)	6.4 \pm 4.7 (17.0)

ては成因を問わず全て正常範囲にあった。手術後にはやや低値を示す例も認められたが、おそらく術後の一過性の低蛋白血症などの影響によるものと考えられた。

Cushing 症候群における血中遊離コルチゾールについては透析法などによる測定で全て高値であったと報告されている⁹⁾¹⁰⁾。とくに Brien ら¹¹⁾は Cushing 症候群の中でも副腎癌では free cortisol index が高く、病因の鑑別の一助にも成り得ることを示唆している。Cushing 症候群はコルチゾールの過剰による病態であるため、総コルチゾールの測定よりも生物活性を有する遊離コルチゾールの測定の意義が大きいことは自明のことである。しかし CBG との結合の割合を変えずに遊離コルチゾールを測定するためには平衡透析などの複雑な手技を要する。そこで CBG の測定値から間接的にせよ遊離コルチゾールの割合が求められることはコルチゾール過剰症の診断には極めて有用な手段といえる。

CBG の低値はネフローゼ症候群や低蛋白血症でも認められるが、本例では尿蛋白は陰性であり、血清総蛋白および分画にも全く異常が認められないことから先天性の CBG 欠乏症であると考えられた。CBG 欠損は Rosner ら¹²⁾によると 1 万人に 1 人と稀で、De Moor ら¹³⁾も約 1,000 例を検索し正常者で幅広い分布が認められたが欠損症は 1 例も見られなかったと報告している。さらに Lohrenz¹⁴⁾や Doe ら¹⁵⁾により家族例の報告がなされ、遺伝形式についても考察されている。本症例ではこれまでのところ家族について検索する機会には恵まれていない。

本例で尿中 17-OHCS, 17-KS 排泄が正常であったことは CBG 欠乏では説明されない。本例の体表面積は 1.31m² と小さく、また Ccr が約 1/2 に低下していたことから腎機能障害によるコルチゾールのクリアランスの低下が主な原因と考えられた。一方尿中遊離コルチゾールが明らかに高値を示したことは CBG 欠乏のため遊離コルチゾールの排泄の割合が相対的に増加したためと考えられた。

文 献

- 1) **Brien TG**: Human corticosteroid binding globulin. Clin Endocr 14: 193-212, 1981
- 2) **Doe RP, et al**: Significance of the concentration of nonprotein-bound plasma cortisol in normal subjects, Cushing's syndrome, pregnancy, and during estrogen therapy. J Clin Endocr 20: 1484-1492, 1960
- 3) **Doe RP, et al**: Measurement of corticosteroid-binding globulin in man. J Clin Endocr 24: 1029-1039, 1964
- 4) **Osorid C, Schats DL**: Determination of the binding capacity of corticosteroid-binding globulin by paper electrophoresis. J Endocr 24: 1067-1071, 1964
- 5) **De Moor P, et al**: Data on transcortin activity in human plasma as studied by gel filtration. J Clin Endocr 26: 71-78, 1966
- 6) **Racadot A, et al**: Dosage de la transcortine serique par electro-immunodiffusion. Clinica Chimica Acta 66: 171-180, 1976
- 7) **Bernutz C, et al**: Isolation, characterization and radioimmunoassay of corticosteroid-binding globulin (CBG) in human serum. Clinical significance and comparison to thyroxine-binding globulin (TBG). Acta Endocr 92: 370-384, 1979
- 8) **De Moor P, et al**: Protein binding of corticoids studied by gel filtration. J Clin Invest 41: 816-827, 1962
- 9) **Brien TG**: Free cortisol in human plasma. Horm Metab Res 12: 643-650, 1980
- 10) **Robin P, et al**: Assay of unbound cortisol in plasma. J Clin Endocrinol Metab 46: 277-283, 1977
- 11) **Brien TG, Hingerty DJ**: The free cortisol index. Irish J Med Sci 144: 343-348, 1975
- 12) **Rosner W, et al**: A simple precipitin test for corticosteroid-binding globulin: Use in a search for the absence of corticosteroid-binding globulin in 10,000 subjects. J Clin Endocrinol Metab 37: 983-985, 1973
- 13) **De Moor P, et al**: Cortisol-binding capacity of plasma transcortin: A sex-linked trait? J Clin Endocr 27: 959-965, 1967
- 14) **Lohrenz FN, et al**: Adrenal function and serum protein concentration in a kindred with decreased corticosteroid-binding globulin (CBG) concentration. J Clin Endocr 27: 966-972, 1967
- 15) **Doe RP, et al**: Familial decrease in corticosteroid-binding globulin. Metabolism 14: 940-943, 1965