

症例報告

Cushing 病と Klinefelter 症候群の合併により亜急性に進行する
両下肢近位筋筋力低下を呈した 1 例

清水 芳樹¹⁾ 北村 彰浩^{1)*} 塚本 剛士¹⁾
金 一暁¹⁾ 川合 寛道¹⁾ 漆谷 真¹⁾

要旨：69 歳男性。約 1 か月の経過で下肢近位筋筋力低下が亜急性に出現した。中心性肥満、水牛様肩を認め、針筋電図、筋 MRI、CPK 値は異常なく、高血圧や糖尿病はなかった。ACTH と尿中コルチゾール上昇、デキサメサゾン抑制試験、CRH 試験、海綿静脈洞サンプリング陽性から、MRI で認めた微小下垂体腫瘍による Cushing 病と診断した。一方、女性化乳房、テストステロン低値、LH・FSH 上昇、陰囊・陰茎の萎縮あり、染色体検査でモザイク型 Klinefelter 症候群の合併が確認された。同疾患によるテストステロン低下が軽症 Cushing 病による糖質コルチコイド上昇で増悪し、筋力低下が亜急性に出現したと考えられた。

(臨床神経 2019;59:253-257)

Key words：Cushing 病, Klinefelter 症候群, ステロイドミオパチー, テストステロン, 近位筋筋力低下

はじめに

Cushing 病と Klinefelter 症候群はともに筋肉量低下・筋力低下の原因となりうる疾患として知られている¹⁾²⁾。しかし、両疾患とも症状の出現は緩徐であり²⁾³⁾、1 か月程度で亜急性に発症する近位筋筋力低下の場合、これらが鑑別疾患として挙げられることは一般的ではない。

われわれは、両疾患を合併することで亜急性に下肢近位筋筋力低下が出現したと考えられる症例を経験した。Cushing 病と Klinefelter 症候群を合併した症例の報告は前例がなく、またステロイドミオパチーの機序を考える上で本症例は貴重と考えられたため報告する。

症 例

患者：69 歳、男性。一級建築士

主訴：立ち上がり困難

既往歴：小学生時に虫垂炎と中耳炎で手術歴あり。生育発達期に異常を指摘されたことはない。30 歳時に無精子症を指摘されたが精査・治療は受けていない。30 歳代に左手首骨折、左脛骨骨折あり。66 歳で抗リン脂質抗体症候群と診断されクロピドグレル 75 mg/日の内服を継続している。

生活歴：飲酒は機会飲酒であり、喫煙は 10~20 本/日を 50 年間継続している。

家族歴：家系内に類症なし。血族婚なし。母が大腸癌で死去した。

現病歴：30 歳代からすり足気味で歩くようになり、段差でよく躓いていたが著変なく経過していた。2017 年 5 月上旬より徐々に立ち上がりにくさを自覚し、5 月末には自力で床から立ち上がれなくなったため、精査目的で神経内科に入院した。

一般身体所見：身長 174.3 cm、体重 85.1 kg、BMI は 28.0 であった。体温 36.3°C、血圧 132/90 mmHg、心拍数 90 回/分、女性化乳房 (Fig. 1) と中心性肥満、水牛様肩 (Fig. 2) を認めたが、満月様顔貌や赤色皮膚線条、皮膚菲薄化はみられなかった。

神経学的所見：MMSE 29/30 点 (遅延再生-1)、FAB 15/18 点 (類似性-1、語流暢性-1、把握行動-1)、脳神経に異常はなかった。MMT では三角筋 4/4、上腕二頭筋 5/5、手首関節屈伸 5/5、母指対立筋 5/5、腸腰筋 4/4、大腿四頭筋 5/5、大腿二頭筋 5/5、前脛骨筋 5/5、長拇趾屈筋 5/5 と上下肢近位筋で筋力低下を認めたが、明らかな筋萎縮は認めなかった。四肢腱反射は左右対称で正常範囲内であった。病的反射や不随意運動は見られなかった。協調運動には異常なく、四肢体幹の感覚障害は見られなかった。歩行は開脚すり足歩行で、片足立ちはできなかった。Romberg 徴候陰性で、Gowers 徴候陽性であった。起立性低血圧や便秘はなかったが、夜間頻尿を認めた。

*Corresponding author: 滋賀医科大学神経内科 [〒 520-2192 滋賀県大津市瀬田月輪町]

¹⁾ 滋賀医科大学神経内科

(Received August 15, 2018; Accepted February 26, 2019; Published online in J-STAGE on April 26, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001215



Fig. 1 Gynecomastia.



Fig. 2 Dorsal fat pad ("Buffalo hump").

検査所見：血液検査では血算はHb 11.5 g/dl, WBC 4,200/ μ と正常であったが、好酸球は7.6%と軽度上昇していた。生化学では赤沈1時間値が24 mmと軽度上昇していたが、その他AST 15 U/l, ALT 14 U/l, LDH 205 U/l, Na 142 mmol/l, K 4.2 mmol/l, Ca 9.1 mg/dl, Cre 0.64 mg/dl, Glu 92.0 mg/dl, HbA1c

5.9%, CPK 145 U/lと異常を認めなかった。自己抗体は抗AChR抗体, 抗MuSK抗体, 抗Jo-1抗体, 抗ARS抗体, 抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体, 抗核抗体のいずれも陰性であった。乳酸は16.4 mg/dl, ビタミンB1 5.5 μ g/dl, ビタミンB12が187 pg/mlといずれも正常, 内分泌系では甲状腺機能に異常なく, コルチゾールが10.0 μ g/dlと基準範囲内であったが, ACTHは83.9 pg/mlと上昇を認めた。再度内分泌マーカーを精査したところ, GHが0.07 ng/ml, IGF-1 68 ng/ml, アルドステロンは131 pg/mlと基準範囲内であったが, LHが9.8 mIU/ml, FSHは44.0 mIU/mlとともに高値であった。一方, テストステロンは0.22 ng/ml, フリーテストステロンが1.0 pg/mlといずれも低値であった。針筋電図では安静時自発放電なく, 神経原性・筋原性変化はなかった。骨塩定量では大腿骨はYAM 76%と基準範囲内であったが, 腰椎でYAM 66%と低下していた。腹部CTでは副腎に結節や腫瘍を認めなかった。脳や頸髄MRIでは原因病変を認めなかった。CTで, 傍脊柱筋や腸腰筋に軽度の萎縮 (Fig. 3) を認めるが, 下肢MRIでは脂肪抑制画像 (STIR) にて下肢筋肉の信号は正常で, 明らかな筋萎縮は認めなかった。しかし同画像で両側精巣と陰茎の萎縮を認めたため, Klinefelter症候群を疑って実施した染色体G-bandingにて, 30個の細胞のうち, 22個で異常核型47, XXY, 8個で正常核型46, XYを認めた。

臨床所見からCushing病の存在も疑われたため, 内分泌学的精査を進めた。24時間蓄尿検査で尿中コルチゾールは130 μ g/dayと上昇していた。一晩少量0.5 mgデキサメサゾン抑制試験では翌朝血中コルチゾールが7.2 μ g/dl (基準 <5.0 μ g/dl)と抑制されず陽性であった。深夜23時の血中コルチゾールは6.3 μ g/dl (基準 <5.0 μ g/dl)であり, 日内変動の消失が確認された。CRH負荷試験にてACTH値が負荷60分後値171 pg/mlを示し, 負荷前値58.4 pg/mlの1.5倍以上と陽性であった。一晩大量8 mgデキサメサゾン抑制試験では血中コルチゾールの深夜23時値13.2 μ g/dlが翌朝2.1 μ g/dlとなり, 半分以下に抑制されたため陽性と判断した。下垂体造影MRIを実施したところ, 下垂体後部にガドリニウム造影T₁強調画像で径3 mmの造影不良域を認めた (Fig. 4) が, 画像所見上は微小下垂体

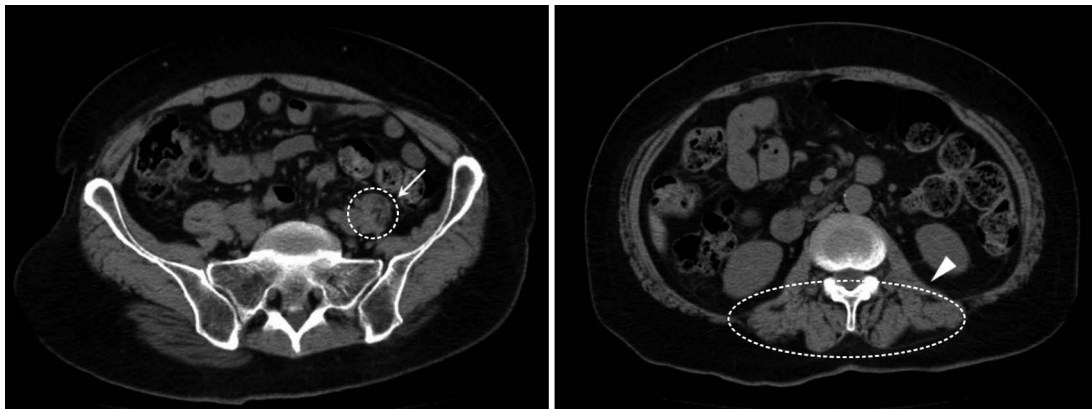


Fig. 3 CT demonstrated mild atrophy in iliopsoas (arrow) and paraspinal (arrow head) muscles.

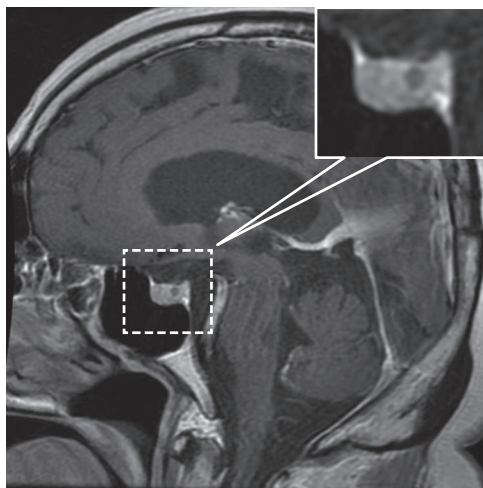


Fig. 4 MRI (Gd enhanced T₁WI, Saggital Imaging) showed poorly enhanced area at the pituitary gland, diameter of which was 3 mm, suggesting microadenoma or Rathke's cleft cyst.

腺腫、ラトケ嚢胞の鑑別が困難であったため、海綿静脈洞サンプリングを実施した。CRH 刺激の前後で血中 ACTH の中枢 / 末梢比 (C/P 値) を求めたところ、刺激後の C/P 値が右海綿静脈洞で 7.93、左海綿静脈洞で 13.3 といずれも基準 (≧3) を満たし陽性となった。

経過：女性化乳房、精巣・陰茎萎縮、テストステロン低値、異常核型 47, XXY からモザイク型の Klinefelter 症候群と診断した。一方、中心性肥満、水牛様肩、血中 ACTH 高値、尿中コルチゾール高値、一晚少量デキサメサゾン抑制試験陽性、日内変動消失、CRH 負荷試験陽性、一晚大量デキサメサゾン抑制試験陽性、海綿静脈洞サンプリング陽性から Cushing 病確実例と診断した。血中コルチゾールが基準範囲内であったのに対し、血中テストステロンが著明な低値であったことから、同年 9 月より泌尿器科にてテストステロン補充療法 (メチルテストステロン注射 250 mg/ 回を 3 週間ごと) を開始した。同年 11 月には座位から手を使わずに立ち上げられるまでに回復し、Gowers 徴候は消失したが、歩行には杖が必要であった。同年 12 月に脳神経外科にて下垂体部分切除術を実施した。手術で摘出した下垂体の組織標本は病理検査で微小下垂体腺腫と診断された。同手術中に大腿四頭筋の筋生検を実施したが、ステロイドミオパチーを示唆するタイプ IIb 線維の選択的萎縮は見られなかった。同手術後、メチルテストステロン注射は行わず、ヒドロコルチゾン 30 mg/ 日を内服することで、杖を使わずに歩行できる状態になった。

考 察

本症例は 30 歳で無精子症を指摘されて以降、Klinefelter 症候群によるテストステロン低値が継続していたと考えられる。しかし、それだけでは亜急性に筋力低下が発症したことを説明できない。また、高血圧や糖尿病がないこと、早朝安

静時の血中コルチゾールが基準範囲内であることから、本症例の Cushing 病は軽症であると考えられ、Cushing 病単独では亜急性の立ち上がり困難の説明は困難であった。

筋肉は異化と同化のバランスで維持されている⁴⁾。正常な状態では糖質コルチコイドを介した系と mammalian target of rapamycin (mTOR) を介した系のクロストークが筋肉の異化と同化のバランスを制御している⁵⁾。Cushing 病では糖質コルチコイドが上昇し、相対的に異化が同化よりも亢進することで筋力低下が起こるとされている⁶⁾⁷⁾。一方、Klinefelter 症候群ではテストステロンが低下することが知られている⁸⁾。テストステロンがヒトの骨格筋に影響を与える詳細なメカニズムは明らかになっていないが、健康な成人男性にテストステロン注射を行うと骨格筋の筋量が増加すること⁹⁾、テストステロン低値が筋肉量減少と関連していること¹⁰⁾が報告されている。また、*in vitro* でラットの骨格筋を用いた報告によれば、テストステロンは骨格筋において IGF-1 や Akt1、テストステロン受容体を介した筋蛋白合成を促進する¹¹⁾。したがって、Klinefelter 症候群では、同化促進作用をもつテストステロンが減少することで相対的に異化が亢進し、筋力低下をきたすと考えられる。なお、Warrick らはデキサメサゾンを内服したヒトの血中で、テストステロン、骨格筋 IGF-1 の mRNA が低下すると報告しており¹²⁾、Cushing 症候群でコルチゾールが上昇するとテストステロンが抑制されると推定される。以上から想定される骨格筋量コントロールのメカニズムを Fig. 5 に示した。

本症例では、Klinefelter 症候群による同化低下と Cushing 病による異化亢進に加え、コルチゾールの上昇がもともと低値であったテストステロンをさらに抑制することで、亜急性の立ち上がり困難を発症したと考えられた。下垂体部分切除術実施前に行われたテストステロンの補充療法によって立ち上がり困難が消失した事実もこの考察を支持している。また、テストステロン補充開始 3 か月後に施行した筋生検で、タイプ IIb 線維の選択的萎縮を認めなかったことも、治療効果を反映している可能性が考えられた。

なお、テストステロンは加齢によって減少することが知られている。一般にステロイドミオパチーと考えられている病態においても、特に高齢者の場合にはテストステロン低下が筋力低下に寄与している可能性が示唆される。筋力低下の原因検索では、コルチゾールだけでなくテストステロンの測定も有用である可能があると推察された。

本報告の要旨は、第 109 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：下垂体部分切除術を施行頂いた滋賀医科大学脳神経外科 深見忠輝先生、ホルモン負荷試験を施行頂いた滋賀医科大学内分泌糖尿病内科 佐藤大介先生、林葵先生、テストステロン補充療法を施行頂いた滋賀医科大学泌尿器科 永澤誠之先生、筋生検の病理評価をして頂いた国立精神・神経医療センター疾病研究第一部部長 西野一三先生に深謝いたします。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

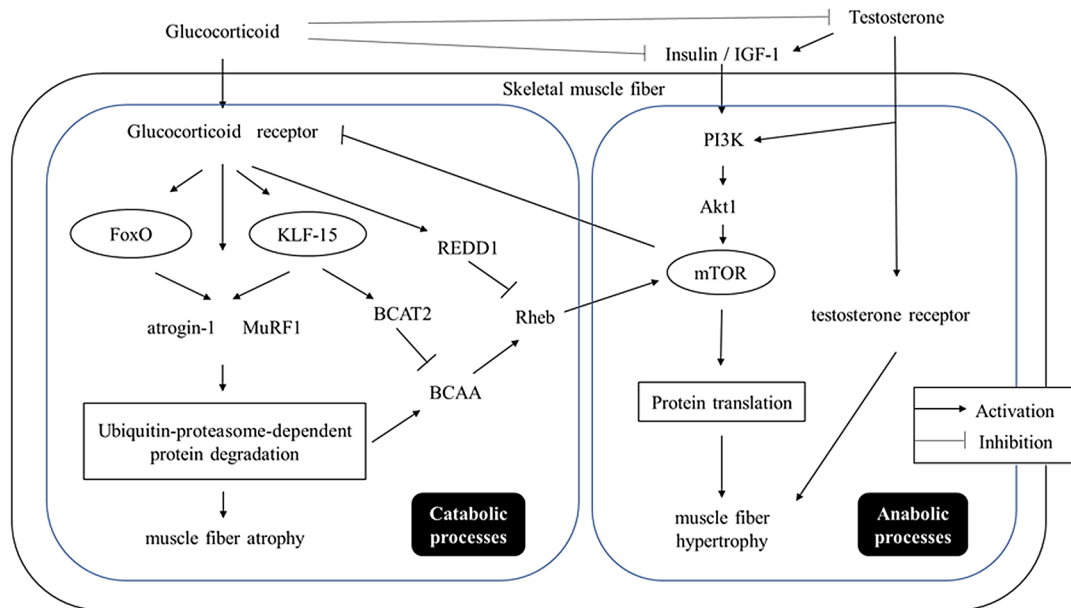


Fig. 5 Schematic illustration of possible mechanism for skeletal muscle fiber dysregulation in this patient.

In Cushing disease, increased Glucocorticoids directly activates the catabolic processes and indirectly inhibits the mTOR pathway leading to muscle weakness. In Klinefelter syndrome, decreased testosterone is suggested to suppress the anabolic processes, which also leads to muscle weakness. Elevated glucocorticoids reduces plasma concentrations of testosterone and IGF-1 *in vivo*, which may promote the muscle weakness. Abbreviations: BCAA; branched-chain amino acids, Fox; forkhead box, MuRF; muscle RING finger, mTOR; mammalian target of rapamycin.

文 献

- Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol* 2015;173: M33-M38.
- Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:2536-2559.
- Anu G, Yashdeep G. Glucocorticoid-induced myopathy: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Indian J Endocrinol Metab* 2013;5:913-916.
- Hoffman EP, Nader GA. Balancing muscle hypertrophy and atrophy. *Nat Med* 2004;10:584-585.
- Noriaki S, Noritada Y, Naoki I, et al. Crosstalk between glucocorticoid receptor and nutritional sensor mTOR in skeletal muscle. *Cell Metabolism* 2011;13:170-182.
- Schakman O, Gilson H, Thissen JP. Mechanisms of glucocorticoid-induced myopathy. *J Endocrinol* 2008;197:1-10.
- 上阪 等. ステロイドミオパチーの発症機序, 診断と治療. *Brain Nerve* 2013;65:1375-1380.
- Kristian A, Anne S, Christian H, et al. Klinefelter syndrome—a clinical update. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:20-30.
- Shalender B, Thomas W, Nancy B, et al. The effects of supraphysiologic dose of testosterone on muscle size and strength in normal men. *N Engl J Med* 1996;335:1-7.
- Atsumu Y, Rei O, Rumi K, et al. Relationship between low free testosterone levels and loss of muscle mass. *Sci Rep* 2013;3: 1818-1822.
- Basualto-Alarcón C, Jorquera G, Altamirano F, et al. Testosterone signals through mTOR and androgen receptor to induced muscle hypertrophy. *Med Sci Sports Exerc* 2013;45:1712-1720.
- Warrick J, Christina J, Varuni R, et al. Dexamethasone administration inhibits skeletal muscle expression of the androgen receptor and IGF-1—implications for steroid induced myopathy. *Clin Endocrinol* 2010;73:126-132.

Abstract**Subacute myopathy in a patient with mild Cushing disease manifested by accompanying Klinefelter syndrome**

Yoshiki Shimizu, M.D.¹⁾, Akihiro Kitamura, M.D., Ph.D.¹⁾, Tsuyoshi Tsukamoto, M.D.¹⁾,
Hyoh Kim, M.D., Ph.D.¹⁾, Hiromichi Kawai, M.D., Ph.D.¹⁾ and Makoto Urushitani, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Shiga University of Medical Science

A 69-year-old man was admitted because of subacute development of lower limb weakness from one month ago. He showed central obesity, gynecomastia, dorsal fat pad (“buffalo hump”), and proximal muscle weakness in the lower extremities (manual muscle test 4). Needle EMG, muscle MRI and laboratory screening including CPK were negative for neuromuscular diseases, except for the hypogonadism accidentally detected in MRI. Although blood cortisol was in normal range, the levels of serum ACTH and 24-hour urinary free cortisol excretion were high, and the dexamethasone suppression tests were positive. Brain MRI showed a small pituitary mass with gadolinium enhancement, and ACTH measurement from petrosal sinus sampling after CRH stimulation lead to the diagnosis of definite Cushing disease. Moreover, he also showed low testosterone and elevated LH and FSH. Chromosome banding revealed 47 XXY in 22 in 30 cells, leading to the diagnosis of mosaic Klinefelter syndrome. The supplementation with testosterone was partially effective for his weakness. The surgical resection of pituitary microadenoma resulted in the full recovery. Either Klinefelter syndrome or mild Cushing disease alone was insufficient as a cause of the muscle weakness in this patient. It is plausible that the mild elevation of cortisol accompanied by the lack of testosterone may underlie the weakness, probably linked to impaired balance between muscle anabolism and catabolism.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2019;59:253-257)

Key words: Cushing disease, Klinefelter syndrome, steroid myopathy, testosterone, muscle weakness
