

犬のクッシング病 (Canine Cushing's disease) について

手 嶋 隆 洋

日本獣医生命科学大学・獣医学部獣医学科・獣医内科学教室

日獣生大研報 60, 16-22, 2011.

は じ め に

クッシング症候群とは慢性的に過剰な生体内のグルココルチコイドによって生じる様々な臨床的ならびに生化学的変化の総称である。本疾患は 1932 年に報告した CUSHING を名祖とし、クッシング症候群の原因が下垂体からの過剰な副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotrophic hormone: ACTH) の分泌によって引き起こされるものを“クッシング病”と称している。

小動物臨床分野において、クッシング症候群は主要な内分泌疾患のひとつと認識されており、犬における発病率は約 0.1% と報告されている¹⁰⁾。本疾患は副腎皮質からのコルチゾール産生・分泌が慢性的に過剰な状態となる結果、多飲多尿、多食、腹部膨満、脱毛や石灰沈着などの皮膚症状といった様々な臨床症状を呈する。クッシング症候群はその原因から医原性もしくは自然発生性と大きく 2 つに大別できるが、犬の自然発生性クッシング症候群の 80-85% は下垂体 ACTH 産生腫瘍を原因とするクッシング病であり、残りの 15-20% は片側もしくは両側性の副腎腫瘍が原因である。その他、発生頻度は非常に稀であるが下垂体腫瘍と副腎腫瘍の併発が犬においても報告されている¹⁶⁾。また、人医学分野においては下垂体以外の組織に発生する異所性 ACTH 産生腫瘍がクッシング症候群の 5-15% を占めるとされているが²¹⁾、犬での報告は 1 例のみである¹⁴⁾。本稿では、犬の下垂体腫瘍の概要やクッシング病に関して人との比較を中心に紹介させていただく。

犬や人における下垂体腫瘍の疫学

人医学分野においては、下垂体腫瘍は原発性脳腫瘍の約 18% を占め、髄膜腫、神経膠腫に次いで多い代表的な脳腫瘍とされている²²⁾。また、人の下垂体腫瘍の多くは良性腫瘍である腺腫がその大部分であり、ホルモン分泌が顕著ではない非機能性下垂体腺腫が 30-45% を占めている^{9,34)}。一方、ホルモン分泌が顕著な機能性腺腫には全ての下垂体前葉ホルモンにおける産生腺腫が知られており、その中でもプロラクチン産生腺腫や性腺刺激ホルモンであるゴナドトロピン産生腺腫の発生頻度が最も高く、次いで成長ホルモン産生腺腫とされている。クッシング病の原因となる

ACTH 産生腺腫の割合は人下垂体腺腫においては 10-15% とされている¹⁾。

一方、小動物臨床分野における脳腫瘍の発症率に関しては、ある報告では猫で 3.5% であるのに対して犬では約 14.5% と比較的高く、人と同様に髄膜腫、神経膠腫の発生頻度が最も高いとされている^{27,30)}。また、犬の脳腫瘍全体に占める下垂体腫瘍の割合に関する詳細な報告はないものの、その発生頻度は比較的高いことが示唆されている³⁰⁾。しかしながら、人では各種のホルモン産生腺腫の発生が認められており、ACTH 産生腺腫の発生頻度は比較的低いにもかかわらず、犬では末端肥大症を呈した成長ホルモン産生腺腫の報告が 1 例あるのみで¹³⁾、機能性下垂体腫瘍に関する報告のほとんど全てが ACTH 産生腺腫であることは、人の下垂体腫瘍の特徴と大きく異なる点である。

下垂体 ACTH 産生腫瘍

解剖学的に犬の下垂体組織は人と異なり、下垂体前葉、中葉、および後葉の明瞭な 3 葉構造で構成されており (Fig. 1)、犬下垂体 ACTH 産生腺腫の発生由来は下垂体前葉もしくは中葉に分類される。犬下垂体前葉において ACTH を産生する細胞は人と同様に corticotroph であり、犬下垂体 ACTH 産生腺腫の約 70% が下垂体前葉 corticotroph 由来、残りの約 30% が下垂体中葉を構成する A 細胞もしくは B 細胞由来であるとされている。また、腫瘍の大きさに着目すると、人の下垂体 ACTH 産生腺腫の多くは直径 10 mm 未満の microadenoma (微小腺腫) であり、直径 10 mm 以上の macroadenoma (巨大腺腫) の発生頻度は約 5-20% 程度とされている^{23,41)}。犬においても巨大腺腫の発生頻度は約 10-20% とされており、人と同様に微小腺腫の発生頻度が高いことが知られている^{11,27)}。

一方、「下垂体起源の腫瘍で、くも膜下腔、脳、もしくは全身転移を起こしたもの」と定義される下垂体癌は人では非常に稀であり、下垂体腫瘍の 0.1-0.2% の頻度とされている³⁶⁾。人での報告では下垂体癌のほとんどはホルモン分泌が明らかな機能性のものであり、発生頻度としては腺腫と同様にプロラクチン産生性のものが最も多いと考えられているが、次いで多いものに ACTH 産生性が挙げられている³⁶⁾。ホルモン産生腺腫の中では ACTH 産生腺腫は下

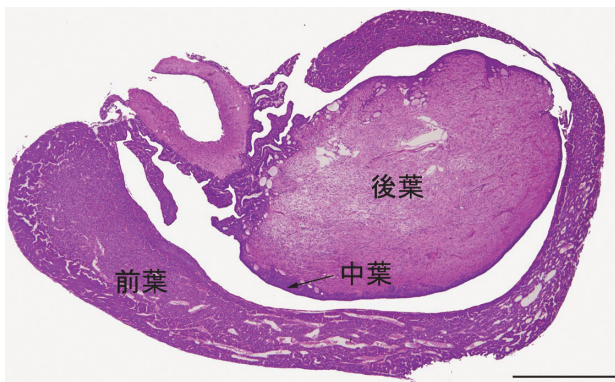


図 1. 犬下垂体の組織像
HE 染色。Bar=100 μ m。

下垂体癌に transform する確率が高いとされており、その半数程度は Nelson 症候群（後述）で起こっている⁴⁵⁾。

犬のクッシング病の臨床徴候と診断

クッシング病に限らず、クッシング症候群罹患犬の臨床症状は一般的に徐々に進行し、ほとんどの症例が確定診断までに数ヶ月間、臨床症状を呈しているとされている。その理由の1つとして、飼い主からは一般状態が良好に見られることが多いとされている。主な臨床症状としては多飲多尿、脱毛、腹部膨満、多食などがあり、その中でも約90%程度の症例に多飲多尿が観察される¹²⁾。血液学的・血液生化学検査では、ストレスステロイドパターンの発現、顕著なALPの上昇、高脂血症、空腹時血糖値の軽度な上昇、BUNの軽度な減少などがみられることが多い。また、尿検査においては低比重尿（約80%の症例で<1.015）が観察される。

このような臨床徴候からクッシング症候群が疑われる症例に対してはスクリーニング検査が行われるが、最初のステップとしてはクッシング症候群の確定診断、続いて下垂体性/副腎性の鑑別診断が行われる。これらの検査には低用量・高用量デキサメサゾン抑制試験、ACTH刺激試験、内因性ACTH濃度測定、尿中コルチゾール/クレアチニン比の測定などが用いられるが、検査方法や検査結果の解釈に関しては本稿では割愛させていただく。

犬のクッシング病に対する画像診断

腹部超音波検査はクッシング症候群の診断、および下垂体性/副腎性の鑑別において非常に有用である。クッシング病の場合、両側性の副腎腫大が観察されることが一般的であり、腹部超音波による評価においては左副腎の最大幅7.5mmを正常上限値とする指標が最も信頼性（感度81%、特異度100%）が高いとされている¹²⁾。

本疾患は副腎皮質からの慢性的に過剰なコルチゾール分泌により様々な臨床症状を呈することから内分泌疾患のひとつとして分類されているが、本疾患の原因は脳腫瘍のひ

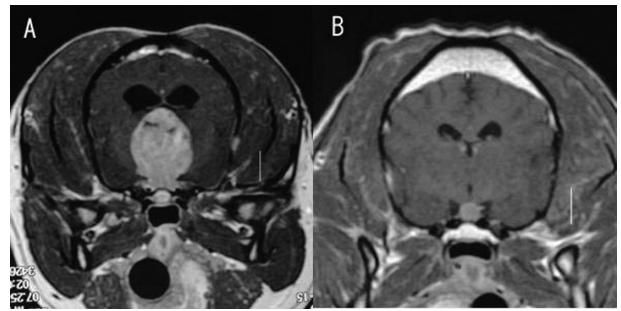


図 2. 巨大腺腫と微小腺腫の例
(A) 巨大腺腫; P/B ratio : 1.45, basal-cortisol : 3.4 μ g/dl, post-cortisol : 36.5 μ g/dl. (B) 微小腺腫; P/B ratio : 0.32, basal-cortisol : 8.5 μ g/dl, post-cortisol : 59.6 μ g/dl. Bar=10 mm。

とつに分類される下垂体腫瘍である。そのため、下垂体の形態を評価することは本疾患の治療法の選択や予後の評価において非常に重要であることは言うまでもなく、その唯一の方法が画像診断である。CTやMRIといった高度画像診断装置が導入される以前においては下垂体の形態を生前に評価することは困難であったが、小動物臨床分野においてもこれらの高度画像診断装置が普及したことによって、現在では人同様、犬においても下垂体の形態学的評価が可能となっている。犬の体格差にとらわれることなく客観的に下垂体の腫大の有無を評価する指標として下垂体の高さと脳の断面積比による Pituitary height/Brain area ratio (P/B ratio) が1997年にKooistra等によって提唱されて以来²⁵⁾、現在では犬の下垂体の大きさを客観的に評価する指標としてP/B ratioが一般的に用いられている。しかし、小動物臨床分野においてCTやMRI検査を実施する場合には人と異なり全身麻酔が必須となることから、画像診断以外の方法で下垂体腫瘍のサイズを推測する検討もいくつか行われている。血中ACTH濃度やACTHの前駆物質であるproopiomelanocortinと腫瘍サイズに相関性がみられたとする報告もあるが^{15,25)}、内分泌学的検査結果も含め画像診断以外の方法から腫瘍サイズを評価することや、微小腺腫と巨大腺腫を正確に鑑別することは不可能であるというのが現在の一般的な認識である (Fig. 2)。

巨大腺腫と神経症状

前述したとおり、犬のクッシング症候群の主な原因は下垂体腫瘍（そのほとんどは良性の腺腫であるが）、つまり脳腫瘍である。そのため、腫瘍サイズの増加に伴い周囲の神経組織への侵襲や圧迫といった頭蓋内腫瘍としての占拠性病変による影響によって神経症状が発現する危険性があることも十分に認識しておく必要がある。犬の下垂体腺腫の大きさと神経症状の関連性については、神経症状を呈した症例すべてに巨大腺腫が確認されたとの報告があることから、神経症状を発現する危険性は巨大腺腫において高い

だけでなく、発現した神経症状は経過とともに悪化するとされている^{3,4,24,31,42)}。また、神経症状の発現の有無は予後に影響を与える重要な要因であり、巨大腺腫によって重度の神経症状を呈する症例では、神経症状が軽度もしくは示さない症例と比較して生存期間を含めて明らかに予後が悪いことが報告されている²⁸⁾。

クッシング病の治療法

クッシング病の治療法は大別すると手術療法、薬物療法、そして放射線療法の3つがある。人医学分野における治療第1選択は経蝶形骨手術による下垂体腺腫の摘出である。手術療法の成績に関しては数多くの報告がなされているが、寛解率は一般的に70~90% (微小腺腫に限ると90%以上)^{26,38)}、再発率は5年で5~10%、10年で10~20%とされている⁵⁾。第2選択肢としては放射線療法が挙げられ、その適応基準としては外科的摘出術で効果がないか不十分な場合や術後の再発例、あるいは手術が不可能な場合 (広範囲な浸潤など) とされている。人医学分野における放射線療法の寛解率は一般的に3~5年で50~60%とされている⁵⁾。下垂体腫瘍に対する放射線療法は多くの場合が分割照射であることから治療期間および効果出現までに数ヶ月を要すること、副作用としての下垂体機能低下症の併発などが問題点として挙げられているが、近年では定位的放射線照射装置 (ガンマナイフ) が導入されたことで、治療成績の向上が今後期待されている。小動物臨床分野と異なり人医学分野において薬物療法が実施されるのは、術前において緊急に高コルチゾール血症の是正が必要な場合、術後再発に際し再手術が困難な場合、腫瘍の局在が明らかでない場合、何らかの理由により手術が困難な場合、そして放射線療法の治療効果が出るまでの間に一時的な治療が必要な場合に限られている。

小動物臨床分野においても、人医学分野と同様にクッシング病の治療法には手術療法、薬物療法、放射線療法の選択肢があり、現在、犬のクッシング病に対する治療法としてはミトタン (o, p'-DDD) やケトコナゾール、トリロスタンといった薬物による高コルチゾール血症の是正を目的とした薬物療法が最も選択されている。これら薬物の薬理作用には違いがあるものの、副腎皮質からの過剰なコルチゾール産生・分泌を抑制することによって臨床症状の緩和を目的としたものであり、近年では副作用の発現が少ない、薬理作用が可逆的であるといった理由からトリロスタンが選択される症例が増加している。また、これまでにミトタンやトリロスタンによる治療効果や有用性に関しては数多くの報告がなされており、これら2つの薬物による治療成績には大きな違いがないというのが一般的な認識である³⁷⁾。犬における手術療法に関する研究は1968年にRIJNBERK等が初めて下垂体切除術を報告したことから始まり^{39,40)}、1997年にはMEIJ等によって経蝶形骨下垂体切除術が犬においても有効な治療法であることが報告された²⁹⁾。現在ではクッシング病罹患犬に対する経蝶形骨下垂

体切除術は、術後生存率や寛解率において薬物療法よりも優れた治療法であることが実証されている^{17,18)}。犬のクッシング病に対する放射線療法についての報告はいまだ少ないが、神経症状の緩和や腫瘍サイズの減少を目的とした巨大腺腫への適応が一般的である。

ネルソン症候群

上述した人医学分野におけるクッシング病の治療法にはもうひとつ副腎摘出術という選択肢がある。最も確実に血中コルチゾール値を低下させる副腎摘出術は上述した外科的切除術、放射線療法、薬物療法のいずれにおいても効果が不十分な場合にのみ適応されるが、術後はネルソン症候群の発症に注意する必要がある。ネルソン症候群とは、クッシング病患者に対する両側副腎摘除後に下垂体腺腫の急速な拡大をきたす病態のことであり、1960年に本病態を初めて記載したNELSONにちなんで命名された³²⁾。本症候群は両側副腎摘出に起因したコルチゾール分泌消失によって、コルチゾールによる下垂体に対してのnegative feedback機能が抑制されることが原因であるとされている。人医学分野においては数多くの追跡調査がなされており8~29%程度に発症するとされているが⁵⁾、最近のMRIを用いた研究では3年で39%、7年で47%に発症したとの報告もある²⁾。

クッシング病罹患犬においても薬物療法によりコルチゾール分泌を抑制した結果、下垂体に対するnegative feedback機能が抑制されることによって、ネルソン症候群が発症する危険性についてはかなり以前より示唆されている。実際にミトタンによる治療を行った結果、神経症状の発現や悪化が認められたことからネルソン症候群の発症を示唆する報告はあるものの^{12,33,35,42)}、小動物臨床分野においては明確な見解は出されておらず、いまだ議論されている点である。犬においては約80%のクッシング病症例が微小腺腫であるという疫学的背景が大きな要因であると考えられるが、画像診断による下垂体の形態学的評価が診断時も含めて行われない症例が圧倒的に多いということが見解を見出せない理由のひとつと考えられる。著者らは薬物療法によりネルソン症候群が発現する可能性を調査するために、健常ビーグル犬に対してトリロスタンによりコルチゾール分泌を抑制した結果、下垂体・副腎軸に起こる変化を検討した。その結果、MRI画像から算出したP/B ratioには継時的な増加が認められ (Fig. 3)、下垂体前葉におけるcorticotrophには明らかな過形成が認められたことから (Fig. 4)、犬においてもコルチゾール分泌抑制によるnegative feedback機能抑制によってネルソン症候群が発症する危険性があることを報告した⁴³⁾。しかしながら実際のクッシング病症例犬においては、MRI等による画像検査を伴ったネルソン症候群の評価に関する検討は報告されていない。

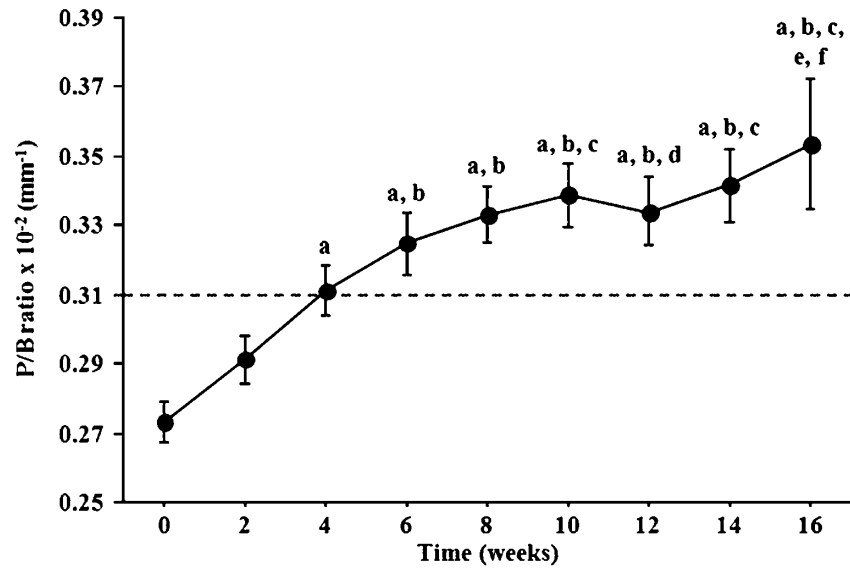


図 3. トリロスタン投与による副腎皮質機能抑制中の P/B ratio の変化
P/B ratio > 0.31 の場合を下垂体腫大と判定。a, $P < 0.01$ vs. time 0. b, $P < 0.01$ vs. 2 weeks. c, $P < 0.01$ vs. 4 weeks. d, $P < 0.05$ vs. 4 weeks. e, $P < 0.01$ vs. 6 weeks. f, $P < 0.05$ vs. 8 weeks.

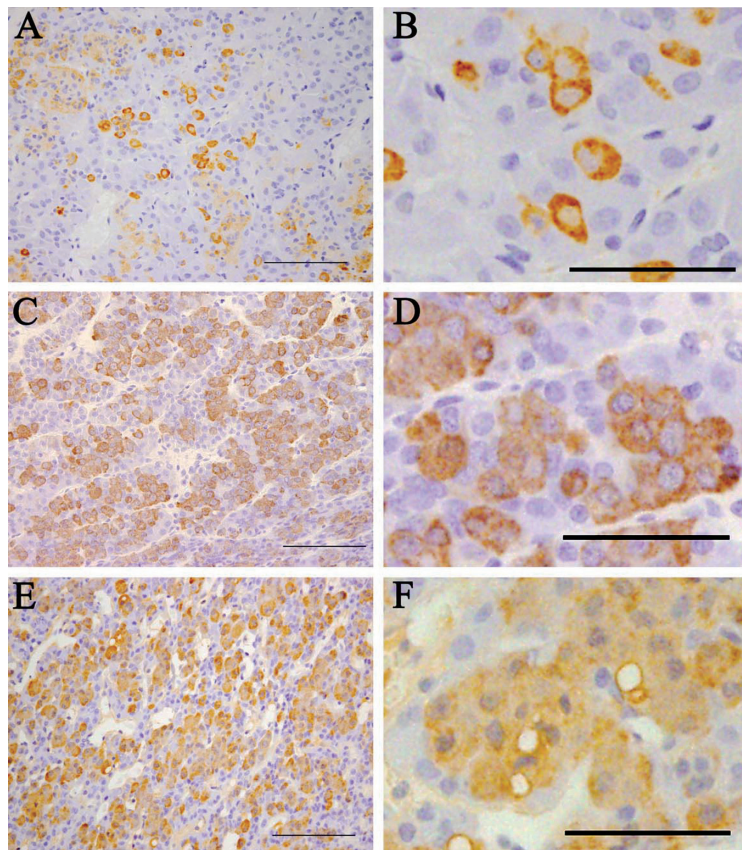


図 4. 下垂体前葉における抗 ACTH 抗体を用いた免疫組織化学
健康ビーグル成犬における ACTH 陽性細胞 (A,B)。トリロスタン
短期投与群における ACTH 陽性細胞 (C,D)。トリロスタン長期投
与群における ACTH 陽性細胞 (E,F)。Bar=100 m (A,C,E), 50 m
(B,D,F)。

お わ り に

クッシング病の原因である ACTH 産生腺腫 (corticotroph adenoma) に関しては、人医学分野において数多くの研究が行われている。しかしながら、corticotroph に限らず下垂体前葉ホルモン産生細胞の腫瘍化にはホルモン刺激や細胞周期調節因子、増殖因子、転写因子といった様々な要因の関与が示唆されているものの、corticotroph adenoma の発生機序についてはいまだ解明されていない。一方、獣医学分野における分子生物学的な研究は少ないものの、近年では ACTH 産生細胞の分化に関与する転写因子である Tpit の発現異常および変異¹⁹⁾、クロマチン・リモデリングに関与する癌抑制遺伝子と考えられている Brg1 の発現低下⁶⁾、白血病抑制因子受容体の発現増加²⁰⁾などが報告されている。著者らも corticotroph adenoma の特徴の 1 つであるグルココルチコイド抵抗性増大の原因を解明するために、11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 1, 2 といった negative feedback 機能に関与する遺伝子の発現異常について報告した⁴⁴⁾。また、近年では人医学分野も含めて従来までの副腎皮質抑制を目的とした薬物ではなく、corticotroph adenoma に照準を当てた薬物の開発や臨床的検討が行われている。小動物分野においてもレチノイン酸やカベルゴリンといった新たな薬物に関する報告がみられ始めたことから^{7,8)}、将来的には現在主流となっているコルチゾール分泌の抑制を目的とした治療法から腺腫細胞を標的とした薬物による治療へ推移する日が訪れるかもしれない。人医学分野においても下垂体腺腫の多くが ACTH 産生腺腫である犬はクッシング病の病態解明における重要なモデルとして期待されている。Corticotroph adenoma の発生機序解明のためには、犬においてもさらなる分子生物学的研究が行われる必要があると考えられる。

謝辞

本稿で紹介した著者らの研究を遂行するにあたり、本学獣医外科学教室多川政弘教授、原康教授、東海大学長村義之名誉教授 (現：国際医療福祉大学大学院教授)、日本医科大学脳神経外科学寺本明教授をはじめ数多くの先生方に御指導賜りましたことに心より感謝致します。

参 考 文 献

- 1) ASA, S.L. and EZZAT, S. (2002). The pathogenesis of pituitary tumours. *Nat. Rev. Cancer*, **2**, 836-849.
- 2) ASSIE, G., BAHUREL, H., COSTE, J., SILVERA, S., KUJAS, M., DUGUE, M.A., KARRAY, F., DOUSSET, B., BERTHERAT, J., LEGMANN, P. and BERTAGNA, X. (2007). Corticotroph tumor progression after adrenalectomy in Cushing's Disease : A reappraisal of Nelson's Syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **92**, 172-179.
- 3) BERTOY, E.H., FELDMAN E.C., NELSON, R.W., DUBLIN,

- A.B., REID, M.H. and FELDMAN, M.S. (1996). One-year follow-up evaluation of magnetic resonance imaging of the brain in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **208**, 1268-1273.
- 4) BERTOY, E.H., FELDMAN, E.C., NELSON, R.W., DUESBERG, C.A., KASS, P.H., REID, M.H. and DUBLIN, A.B. (1995). Magnetic resonance imaging of the brain in dogs with recently diagnosed but untreated pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **206**, 651-656.
- 5) BILLER, B.M., GROSSMAN, A.B., STEWART, P.M., MELMED, S., BERTAGNA, X., BERTHERAT, J., BUCHFELDER, M., COLAO, A., HERMUS, A.R., HOFLAND, L.J., KLIBANSKI, A., LACROIX, A., LINDSAY, J.R., NEWELL-PRICE, J., NIEMAN, L.K., PETERSENN, S., SONINO, N., STALLA, G.K., SWEARINGEN, B., VANCE, M. L., WASS, J.A. and BOSCARO, M. (2008). Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome : a consensus statement. *J. ClinEndocrinolMetab.*, **93**, 2454-2462.
- 6) BILODEAU, S., VALLETTE-KASIC, S., GAUTHIER, Y., FIGARELLA-BRANGER, D., BRUE, T., BERTHELET, F., LACROIX, A., BATISTA, D., STRATAKIS, C., HANSON, J., MELJ, B. and DROUIN, J. (2006). Role of Brg1 and HDAC2 in GR trans-repression of the pituitary POMC gene and misexpression in Cushing disease. *Genes Dev.*, **20**, 2871-2886.
- 7) CASTILLO, V., GIACOMINI, D., PAEZ-PEREDA, M., STALLA, J., LABEUR, M., THEODOROPOULOU, M., HOLSBOER, F., GROSSMAN, A.B., STALLA, G.K. and ARZT, E. (2006). Retinoic acid as a novel medical therapy for Cushing's disease in dogs. *Endocrinology*, **147**, 4438-4444.
- 8) CASTILLO, V.A., GOMEZ, N.V., LALIA, J.C., CABRERA, BLATTER, M.F. and GARCIA, J.D. (2008). Cushing's disease in dogs : cabergoline treatment. *Res. Vet. Sci.*, **85**, 26-34.
- 9) CHANSON, P. and BROCHIER, S. (2005). Non-functioning pituitary adenomas. *J. Endocrinol. Invest.*, **28**, 93-99.
- 10) CHASTAIN, C.B., FRANKLIN, R.T., GANJAM, V.K. and MADSEN, R.W. (1986). Evaluation of the hypothalamic Pituitary-Adrenal Axis in Clinically Stressed Dogs. *J. Am. Anim. Hosp. Assoc.*, **22**, 435-442.
- 11) DUESBERG, C.A., FELDMAN, E.C., NELSON, R.W., BERTOY, E.H., DUBLIN, A.B. and REID, M.H. (1995). Magnetic resonance imaging for diagnosis of pituitary macrotumors in dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **206**, 657-662.
- 12) FELDMAN, E.C. and NELSON, R.W. Canine hyperadrenocorticism (Cushing's syndrome). Canine and feline Endocrinology and Reproduction, 3rd ed. (FELDMAN, E.C. and NELSON, R.W. ed.). WB Saunders, Philadelphia, pp. 252-357.
- 13) FRACASSI, F., GANDINI, G., DIANA, A., PREZIOSI, R.,

- INGH, T.S., FAMIGLI-BERGAMINI, P. and KOOISTRA, H. S. (2007). Acromegaly due to a somatroph adenoma in a dog. *Domest. Anim. Endocrinol.*, **32**, 43-54.
- 14) GALAC, S., KOOISTRA, H.S., VOORHOUT, G., van den INGH, T.S., MOL, J.A., van den BERG, G. and MELJ, B. P. (2005). Hyperadrenocorticism in a dog due to ectopic secretion of adrenocorticotrophic hormone. *Domest. Anim. Endocrinol.*, **28**, 338-348.
 - 15) GRANGER, N., de FERNEL, P., DEVAUCHELLE, P., SEGOND, S., DELISLE, F. and ROSENBERG, D. (2005). Plasma pro-opiomelanocortin, pro-adrenocorticotrophic hormone, and pituitary adenoma size in dogs with Cushing's disease. *J. Vet. Intern. Med.*, **19**, 23-28.
 - 16) GRECO, D.S., PETERSON, M.E., DAVIDSON, A.P., FELDMAN, E.C. and KOMUREK, K. (1999). Concurrent pituitary and adrenal tumors in dogs with hyperadrenocorticism : 17 cases (1978-1995). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **214**, 1349-1353.
 - 17) HANSON, J.M., VAN'T, H.M., VOORHOUT, G., TESKE, E., KOOISTRA, H.S. and MELJ, B.P. (2005). Efficacy of transsphenoidal hypophysectomy in treatment of dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J. Vet. Intern. Med.*, **19**, 687-694.
 - 18) HANSON, J.M., TESKE, E., VOORHOUT, G., GALAC, S., KOOISTRA, H.S. and MELJ, B.P. (2007). Prognostic factors for outcome after transsphenoidal hypophysectomy in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J. Neurosurg.*, **107**, 830-840.
 - 19) HANSON, J.M., MOL, J.A., LEEGWATER, P.A., BILODEAU, S., DROUIN, J. and MELJ, B.P. (2008). Expression and mutation analysis of Tpit in the canine pituitary gland and corticotroph adenomas. *Domest. Anim. Endocrinol.*, **34**, 217-222.
 - 20) HANSON, J.M., MOL, J.A. and MELJ, B.P. (2010). Expression of leukemia inhibitory factor and leukemia inhibitory factor receptor in the canine pituitary gland and corticotrope adenomas. *Domest. Anim. Endocrinol.*, **38**, 260-271.
 - 21) ISIDORI, A.M., KALTSAS, G.A. and GROSSMAN, A.B. (2006). Ectopic ACTH syndrome. *Front. Horm. Res.*, **35**, 143-156.
 - 22) KANEKO, S., NOMURA, K., YOSHIMURA, T. and YAMAGUCHI, N. (2002). Trend of brain tumor incidence by histological subtypes in Japan : estimation from the Brain Tumor Registry of Japan, 1973-1993. *J. Neurooncol.*, **60**, 61-69.
 - 23) KATZNELSON, L., BOGAN, J.S., TROB, J.R., SCHOENFELD, D.A., HEDLEY-WHITE, E.T., HSU, D.W., ZERVAS, N.T., SWEARINGEN, B., SLEEPER, M. and KLIBANSKI, A. (1998). Biochemical assessment of Cushing's disease in patients with corticotroph macroadenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **83**, 1619-1623.
 - 24) KIPPERMAN, B.S., FELDMAN, E.C., DYBDAL, N.O. and NELSON, R.W. (1992). Pituitary tumor size, neurologic signs, and relation to endocrine test results in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism : 43 cases (1980-1990). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **201**, 762-767.
 - 25) KOOISTRA, H.S., VOORHOUT, G., MOL, J.A. and RIJNBEEK, A. (1997). Correlation between impairment of glucocorticoid feedback and the size of the pituitary gland in dogs with pituitary-dependent hyperadrenocorticism. *J. Endocrinol.*, **152**, 387-394.
 - 26) LUDECKE, D.K., FLITSCH, J., KNAPPE, U.J. and SAEGER, W. (2001). Cushing's disease : a surgical view. *J. Neurooncol.*, **54**, 151-166.
 - 27) LeCouteur, R.A. and WITHROW, S.J. (2007). Tumors of the Nervous System. Small animal clinical oncology, 4th ed. (WITHROW, S.J. and VAIL, D.M. ed.). WB Saunders, Philadelphia, pp. 659-685.
 - 28) MAULDIN, G.N. (1991). Radiation therapy for endocrine neoplasia. Proceedings from The 15th Annual Waltham/OSU Symposium for treatment of small animal disease : Endocrinology. The Ohio State University, Columbus, pp.31-33.
 - 29) MELJ, B.P., VOORHOUT, G., van den INGH, T.S., HAZEWINKEL, H.A. and Van't VERLAAT, J.W. (1997). Transsphenoidal hypophysectomy in beagle dogs : evaluation of a microsurgical technique. *Vet. Surg.*, **26**, 295-309.
 - 30) MOORE, M.P., BAGLEY, R.S., HARRINGTON, M.L. and GAVIN, P.R. (1996). Intracranial tumors. *Vet. Clin. North Am. Small Anim. Pract.*, **26**, 759-777.
 - 31) NELSON, R.W., IHLE, S.L. and FELDMAN, E.C. (1989). Pituitary macroadenomas and macroadenocarcinomas in dogs treated with mitotane for pituitary-dependent hyperadrenocorticism : 13 cases (1981-1986). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **194**, 1612-1617.
 - 32) NELSON, D.H., MEAKIN, J.W. and THORN, G.W. (1960). ACTH-producing pituitary tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Ann. Intern. Med.*, **52**, 560-569.
 - 33) NELSON, R.W., FELDMAN, E.C. and SHINAKO, J. (1985). Effect of o,p'DDD therapy on endogenous ACTH concentrations in dogs with hypophysis-dependent hyperadrenocorticism. *Am. J. Vet. Res.*, **46**, 1534-1537.
 - 34) OSAMURA, R.Y., KAJIYA, H., TAKEI, M., EGASHIRA, N., TOBITA, M., TAKEKOSHI, S. and TERAMOTO, A. (2008). Pathology of the human pituitary adenomas. *Histochem. Cell Biol.*, **130**, 495-507.
 - 35) PETERSON, M.E., ORTH, D.N., HALMI, N.S., ZIELINSKI, A.C., DAVIS, D.R., CHAVEZ, F.T. and DRUCKER, W.D. (1986). Plasma immunoreactive proopiomelanocortin peptides and cortisol in normal dogs and dogs with Addison's disease and Cushing's syndrome : basal concentrations. *Endocrinology*, **119**,

- 720-730.
- 36) RAGEL, B.T. and COULDWELL, W.T. (2004). Pituitary carcinoma : a review of the literature. *Neurosurg Focus.*, **16**, E7.
- 37) REINE, N.J. (2007). Medical management of pituitary-dependent hyperadrenocorticism : mitotane versus trilostane. *lin Tech Small AnimPract.*, **22**, 18-25.
- 38) REITMEYER, M., VANCE, M.L. and LAWS, E.R. Jr. (2002). The neurosurgical management of Cushing's disease. *Mol Cell Endocrinol.*, **197**, 73-79.
- 39) RIJNBEEK, A., der KINDEREN, P.J. and THIJSSSEN, J.H. (1968). Spontaneous hyperadrenocorticism in the dog. *J. Endocrinol.*, **41**, 397-406.
- 40) RIJNBEEK, A., der KINDEREN, P.J. and THIJSSSEN, J.H. (1969). Canine Cushing's syndrome. *Zentralbl. Veterinarmed. A.*, **16**, 13-28.
- 41) SALENAVE, S., GATTA, B., PECHEUR, S., SAN-GALLI, F., VISOT, A., LASJAUNIAS, P., ROGER, P., BERGE, J., YOUNG, J., TABARIN, A. and CHANSON, P. (2004). Pituitary magnetic resonance imaging findings do not influence surgical outcome in adrenocorticotropin-secreting microadenomas. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **89**, 3371-3376.
- 42) SARFATY, D., CARRILLO, J.M. and PETERSON, M.E. (1988). Neurologic, endocrinologic, and pathologic findings associated with large pituitary tumors in dogs : eight cases (1976-1984). *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **193**, 854-856.
- 43) TESHIMA, T., HARA, Y., TAKEKOSHI, S., NEZU, Y., HARADA, Y., YOGO, T., TERAMOTO, A., OSAMURA, R.Y. and TAGAWA, M. (2008). Trilostane-induced inhibition of cortisol secretion results in reduced negative feedback at the hypothalamic-pituitary axis. *Domest. Anim. Endocrinol.*, **36**, 32-44.
- 44) TESHIMA, T., HARA, Y., TAKEKOSHI, S., TERAMOTO, A., OSAMURA, R.Y. and TAGAWA, M. (2008). Expression of genes related to corticotropin production and glucocorticoid feedback in corticotroph adenomas of dogs with Cushing's disease. *Domest. Anim. Endocrinol.*, **36**, 3-12.
- 45) van der KLAUW, A.A., KIENITZ, T., STRASBURGER, C. J., SMIT, J.W. and ROMIJN, J.A. (2009). Malignant pituitary corticotroph adenomas : report of two cases and a comprehensive review of the literature. *Pituitary*, **12**, 57-69.
-