

続発性副腎腫瘍の病理学的研究

京都大学医学部泌尿器科教室 (主任 稲田 務教授)

助 手 酒 徳 治 三 郎

研究生 三 浦 武 芳

Secondary Tumor of the Adrenal

Jisaburo SAKATOKU and Takeyoshi MIURA

From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University.

(Director : Prof. T. Inada)

Fifty-five cases (4.3%) of secondary tumor of the adrenal were encountered among 1,298 tumors in 5,987 consecutive autopsies. Many writers have remarked the unusual proclivity of pulmonary carcinoma to produce adrenal metastasis, and these occur in 23.1 per cent of our cases of this disease.

Metastatic tumors in the adrenal were the result of neoplastic emboli distributed in the arterial blood stream. Arrest of small emboli probably occurs most frequently in the cortical capillaries and ramified arteries in the capsule. The metastatic deposit permeated vertically through the cortex and occasionally they extended in to the central vein.

緒 言

副腎の生理, 病理に関する知見は最近長足の進歩をとげた。泌尿器科領域においては尿中17 KS, corticoid 等の定量, 塩類代謝に及ぼす影響等重要な問題を多く含んでいる。更に解剖的關係から副腎疾患の外科的治療法は泌尿器科の対象として重きをなしつつある。

周知の如く副腎は皮質および髄質とからなっており, これらが各々腫瘍化する時にはその本来の内分泌機能の亢進を示すものと, これを欠くものがある。即ち髄質に由来する腫瘍は次の如くに考えられる。Bielshowsky によれば交感神経母細胞は2方向に分化して交感神経芽細胞 sympathoblast とクロム親和芽細胞 pheochromoblast とになり, 更に分化して交感神経節細胞とクロム親和細胞となる。これらの細胞が腫瘍化した場合には, 前者からは交感神経母細胞腫 sympathicogonioma, 交感神経芽細胞腫 sympathicoblastoma, 節神経腫 ganglioneuroma あるいは神経芽細胞腫 neuro-

blastoma が発生するがこれらは内分泌機能を有しない。後者からはクロム親和細胞腫 pheochromocytoma, chromaffine tumor が形成され, 本腫瘍は内分泌機能亢進症を示す

皮質から発生するもので内分泌機能を有しないと考えられるものには腺腫と癌腫とがある。また皮質性のホルモン作用のある腫瘍はその主要症状から2大別される。即ち Cushing 症候群および副腎(皮質)性器症候群 adrenogenital syndrom であつて, これらの症候群はさらに種々の亜型に分類されている。

副腎腫瘍の診断法に関しては, 上記のホルモンの方法とともに, レントゲン学的診断法も泌尿器科学の領域で発展をとげた。腎盂撮影法, 後腹膜腔気体造影法, 腹部大動脈撮影法等が本症の診断に際して重要な位置を占めている。これら各種の副腎腫瘍に対しては副腎剔除術が行われているが, 副腎への到達法も数多くの報告で検討が加えられ, さらに庇護療法 replacement therapy の発達とともに比較的容

易に手術を行いうる様になった。また 1945 年 Huggins および Scott は前立腺癌の広汎な転移を来した患者に対して両側副腎剔除術を行つて良好な成績をえている。また本態性高血圧症に対する副腎剔除術も試みられている。

かくの如く副腎の原発性腫瘍に関する研究報告は枚挙にいとまがないが、その続発性腫瘍は比較的等閑に附せられる傾向にあつた。われわれは、この点に着目して副腎の続発性腫瘍に対して病理学的に研究を行うとともに文献的考按も併せ行つたところ、種々の予期以上の興味ある成績をえた。即ち副腎の続発性腫瘍は決して稀なものではなく、かつその転移巣の特異な病理組織学的形態は注目値するものである。また本腫瘍は最近急速に増加していると云われる肺癌とも極めて密接な関係を有しているのではその点についても言及する。

続発性副腎腫瘍の頻度 および原発巣との関係

Willis によると彼の 500 例の腫瘍屍剖検例中副腎の転移性腫瘍は 45 例 (9.0%) であつて、その原発巣としては肺 12 例、乳腺 9 例、胃 4 例、腸および黒色腫 3 例等となつている。Glomset は 821 例の癌屍中 110 例 (13%) に副腎転移をみとめたと記載している。

著者の 1 人、酒徳はかつて京大病理学教室で当時の協同研究者とともに内分泌臓器の原発性および続発性腫瘍に関する統計的観察を行つて既に報告したが、その内副腎腫瘍に関する成績を引用すると次の如くである。研究対象は京大病理学教室における 1901 年より 1945 年にいたる 45 年間の剖検例中、剖検記事および標本の確実な 5987 例について統計的観察を行つたものである。腫瘍屍総数は 1298 体で全剖検屍の 21.7% に相当しており、諸家の報告とはほぼ一致する。原発性副腎腫瘍は 11 例で全内分泌臓器の原発性腫瘍 275 例中の 4.4% であつて、癌腫 6 例、神経芽細胞腫 2 例、肉腫 2 例、腺腫 1 例となつていて、内分泌機能の亢進を伴うものはなかつた。続発性副腎腫瘍は 55 例であつて全腫瘍屍の 4.3%、全内分泌臓器続発性腫瘍 194 例中の 30.8% に相当する。この 55 例の性別は男子 41 例、女子 14 例となつている。原発巣別の分類は Table 1 の如くであつて胃癌 16 例、子宮癌 5 例、肺癌 5 例、食道癌 2 例、肝癌 3 例、乳癌 1 例、直腸癌 1 例、胸腺腫 2 例、肉腫 14 例、白血病 6 例となつている。罹患側は左 26 例

右 10 例、両側 19 例で左側に好発している。

副腎の続発性腫瘍の原発巣として注目値する事は、肺癌即ち気管支癌 bronchial or bronchogenic cancer からの転移率が極めて高い点が多く、の学者によつて報告されていることである。即ち Schabat, Goriainowa は肺癌 74 例中 12 例に副腎転移をみとめ、D'Aunoy 等は 74 例中 8 例に証明し、その他 Kikuth, Boyd 等もこの頻度の高いのを強調している。また Dosquet は肺癌の 21.8% に、Ochsner は 20.3%, Cole および Elman は 30%, Simpson 30%, Kraft : 34%, Willis : 40%, Bonser : 32%, Glomset : 36%, Arkin 43%, Tuttle : 33.3%, Koletsky 38% と高率の副腎への転移を報告している。

前述の酒徳等の統計によると 1901 年より 1945 年までの 45 年間に肺癌屍は 27 例で、その副腎転移例は 5 例であつて 18.5% に相当する。次いで 1946 年より 1952 年までの 7 年間にわたる肺癌屍の調査を行つたがこの間の肺癌屍は 12 例でその内副腎転移をみたものは 4 例であつた。故に 1901 年より 1952 年までの総計は肺癌屍 39 例中副腎転移 9 例で、23.1% となり基だ高率を示している。

かくの如く肺癌の転移が副腎に好発する理由としては 1921 年 Dosquet によると、副腎皮質には肺癌細胞の生育に適した物質が存在すると考えられており、脳転移も比較的頻発する点とともにリポイドが重要な役割をはたすと述べており、その後もこれを支持する者が多い。しかし Grahm 等はこれに反対して、副腎に好発する原因は不明であるとしている。

近年欧米における肺癌即ち気管支癌の急激な増加が多く、の学者によつて発表せられており、Ochsner, Gsell, Brunner 等によつてこの増加の傾向と喫煙との関係が公表され一般の人々にも大きな反響をおよぼしている。本邦においても最近この事実が種々の点で問題となつているが、著者の 1 人の酒徳はすでに 1952 年に日本病理学会にて当時の協同研究者とともに発表を行つたところである。即ち京大病理学教室では 1910 年より 1935 年までの肺癌の対全癌屍百分率は 1.92% であつたのが、1936 年より 1952 年には 3.16% となつて増加の傾向を有しておる。故に肺癌の増加とともにこれと平行して続発性副腎腫瘍も増加するものと考えられ、副腎外科を取あつかう泌尿器科医はこの点を新たに認識する必要があると考えられる。

続発性副腎腫瘍の発生経路

以下の本症に対する病理組織学的研究の材料としては Table 1 に示す 55 例、74 側の副腎およびその後得

Table 1. Classification of Primary Tumors and Affected Side of Adrenal Metastatic Tumors.

Primary Tumors	No. of Cases with Adrenal Metastasis	Affected Side		
		Left	Right	Bilateral
Cancer of Stomach	16 (29.9%)	14	0	2
Cancer of Uterus	5 (9.0%)	2	0	3
Cancer of Lung	5 (9.0%)	1	1	3
Cancer of Liver	3 (5.5%)	2	1	0
Cancer of Breast	1 (1.8%)	0	1	0
Cancer of Oesophagus	2 (3.5%)	0	1	1
Cancer of Rectum	1 (1.8%)	0	1	0
Thymoma	2 (3.5%)	0	0	2
Sarcoma	14 (26.4%)	7	5	2
Leukemia	6 (10.9%)	0	0	6
Total	55	26	10	19

た肺癌に続発した4例, 7側であつて, 総計は59例, 81側となる。

副腎の続発性腫瘍は他の臓器におけると同様に直接性の侵襲または転移性の腫瘍として発生する。

I. 直接性非転移性侵襲

1. 接続性侵襲: 近接組織よりの接続性のものであつて, 比較的稀ではあるが腎腫瘍, 肺癌, 胃癌, 食道癌, 後腹膜腔リンパ節転移巣等から波及する。我々は胃癌2例, 後腹膜リンパ節より発したリンパ肉腫3例に本型と考えられる副腎転移巣をみとめている。

2. リンパ系浸透: 1922年 Schierge, 1928年 Schmücker によつて, それぞれ胃硬性癌の広汎なリンパ管性の浸透 lymphatic permeation を来した際の副腎続発巣が記載されているが, 我々の症例では確実に本型に相当すると思われる症例はなかつた。

3. 静脈性侵襲: 下空静脈または腎静脈の腫瘍性栓塞巣から管内性に波及して副腎静脈をみたして続発巣を形成する場合であつて稀なものと考えられる。文献上1925年に Dew は左睪丸から発生した奇型癌が精系静脈を侵し, さらに腫瘍塊は下空静脈を満して逆行性に副腎静脈に進展した例を報告している。副腎髓質内の中心静脈に腫瘍栓塞をしばしば証明するが, これは殆どすべてが後述する様に順血流的なもので, 副腎動脈から侵入したものと考えられる。

II. 血行性転移性続発: 最も多い型であつて, 血行中に流入した腫瘍細胞が動脈系より侵入して腫瘍性栓

塞を形成して生ずるものである。この意味で副腎血管系分布の特異性に注意せなければならない。即ち血管系は複雑で変化に富み Anson 等によると副腎動脈は下横隔動脈, 大動脈, 腎動脈等から分枝し, これが更に分れて末梢部においては数10本に達して副腎被膜において網状の分布を示す。これより毛細血管となつて皮質に入り, 副腎皮質細胞索の間隙を垂直に下降して毛細血管洞に達し髓質内の静脈に流入する。静脈は髓質内で合流して中心静脈を形成し副腎静脈となつて右側は直ちに下空静脈に注ぎ, 左側は下横隔静脈と合して, 内精系静脈合流部の反対側で腎静脈に注いでいる。

血流によつて運ばれた腫瘍細胞ないし腫瘍塊はその径の大きさによつて被膜部動脈, 皮質の毛細管等に栓塞を来すわけで, 従つて一般に径の最小である毛細血管に固着する確率が高いと考えられる。しかし副腎皮質の毛細血管は体の他の部位のものに比べるとやや内径が太いと云われ, Willis は髓質内の静脈におこる可能性もあると述べている。この点について, 我々は自己経験例を中心として検討を加えたい。

転移巣の病理学的所見

上述の如く続発性副腎腫瘍は皮, 髓両質ともに見られる。我々の81側副腎について, 肉眼的および組織学的に観察した結果, 皮質のみに続発巣をみとめるもの27, 髓質のみのもの4, 両質にみとめるもの50であつ

た (Table 2). また単発性 61, 多発 20 であった.

Willis は45例の本症を詳細に報告している. 彼の例では皮質のみ 2 例, 髄質 22 例, 両方 7 例, 不明 14 例となっており, 我々の成績と異つて髄質に多く, その特殊性を述べている. 即ち髄質では続発巣は多くは血管に沿つて進展する. 毛細管や静脈中には腫瘍血栓がしばしば見られ, 自験例でも中心静脈に腫瘍栓の形成を認める例があり, 更に脈管外まで進展して一塊となる (Fig. 1). これに従つてクロム親和細胞は圧迫萎縮におちいるが, 体内には他に多くのクロム親和系が存在するために内分泌機能低下を来すことはないと考えられる. Hada および Fried によると髄質内の転移巣は相当の大きさになり, そのために皮質は伸展されて菲薄化するとのべているが, 我々はかかる所見が顕著な例を認めなかった.

Table 2. Location of the Secondary Deposits.

Location	No. of Cases
Cortex only	27
Medulla only	4
Both Cortex and Medulla	50
Single	61
Multiple	20

また髄質内に発生する皮質腺腫 cortical adenoma 中に転移腫瘍が見られたとの報告は興味ある事実であるが, 我々の症例ではかかる所見を示したものはなかった. 文献上 1898 年に Ernst が腎腫瘍の転移巣を小皮質腺腫内に証明した例をはじめとし, Kaufmann, Kappis, Stevens, Poscharissky, Willis 等比較的多くの報告が見られる. さらに Berent は腎の表面にある clear cell tissue に扁平上皮癌の転移巣をみとめ, 本組織は恐らく aberrant adrenal tissue 又は腎自体の腺腫であろうとのべている.

皮質の続発性腫瘍は極めて頻度が高い. 接続性侵襲による 5 例以外はすべて血行性のものと考えられる. 皮質に転移巣をみとめた 72 例の内副腎被膜部の腫瘍栓を組織学的に証明出来るものは 9 例であるが, 各腫瘍を連続切片標本等で細検するとさらに高率に達すると考えられる. 腫瘍細胞はこれより毛細管腔に沿つて被膜に垂直の方向に髄質に向つて侵入する. そのため腫瘍細胞は索状を呈して, 皮質細胞索と平行して副腎皮質を侵して行く像をみとめる (Fig. 2, 3). こ

の際には肉眼的にもこの転移腫瘍細胞索を, 被膜より髄質に向う線条としてみとめる. またこの様な病巣が皮質の処々に発生すれば, 皮質は全体として肥厚してその厚さが 2cm に達することもある. 皮質の全層を侵した細胞はさらに髄質内の静脈系に波及する.

即ち我々の症例からすれば副腎の転移巣は先づ皮質または被膜から発生するのが大多数であつて, 髄質にのみ転移巣を認めるのは稀である. これは血管の分布状態および血管の内径等からすれば当然の帰結と考えられ, Willis の言う如く髄質に多発するとの説は, 皮質の毛細血管の内径が他部のそれに比して大であるためとはいえ, 尚疑問の点がないとは云えない.

発生側に関しては文献上左に多く, 我々の例でも左 26, 右 10, 両側 19 となつている. この点に関して Willis は左副腎が正常では右側より大きいために転移を来す確率が高いのによるとのべている.

転移腫瘍の大きさは, 顕微鏡的なものより普通直径 2~3cm までのものが多いが, Weber は 283 g のものを記載している. 我々の例で最大のものは気管枝癌に続発した 95 g であった.

続発性腫瘍の副腎機能に及ぼす影響

副腎自体の機能亢進を伴う腫瘍は別として, 原発性続発性を問わず腫瘍組織によつて副腎実質が破壊される場合には, その内分泌機能が低下して Addison 病の症状を来すに到ると考えられる. しかし続発性副腎腫瘍症例においては普通これを欠くことが多い. 我々の例でも確実に副腎機能低下による Addison 病発症の例はなかった. この点に関しては, Symmers, Schuster, Guttman 等も論及しておりこれは両側が全く破壊されることは稀であつて, 一部分残存した副腎組織が代償するためと述べている. Jacus は転移性副腎腫瘍は 50% 以上健常組織が残存する点, 転移発現後の生存期間の短い点, および髄質に初発するために Addison 病はおこりにくいと述べている. Boyd は両側性転移では Addison 病の原因になりうると云つている. 尿中 17 KS 排泄量等の測定を行えば副腎の破壊程度を知る緒ともなりうると考えられるが, 現在かかる方面の系統的研究報告を知らない. しかし腫瘍症の末期であるので他の種々の因子のため複雑化するものと考えられる.

副腎転移による皮膚色素沈着症は 1893 年に Reiche によつて報告された気管癌の左副腎転移による症例が初めであり, また Peiser は肺癌の両側副腎転移による脱力症, 皮膚色素沈着, アセトン尿, 糖尿を証明しかつ高血糖を欠く症例を報告している. 此等の症例に

については Willis は転移巣の小さい事を理由として不確実な例であると反論している。また, Ball, Fleiner, Paynton 等は胃癌に, Cayley は子宮癌より, また Bannwart はリンパ管内被細胞腫よりの転移性腫瘍に起因した Addison 病を報告している。

原発性副腎腫瘍との鑑別

腹部腫瘍が副腎より発している場合には, それが原発性か続発性かの鑑別診断は治療法の決定や予後の判定に重要である。続発性副腎腫瘍の原発巣が不明であつて副腎のみに腫大をみとめるものは気管支癌でしばしば見られる。われわれの実験例である副腎転移を有する肺癌屍について調査すると, 生前に原発巣が確実に診断されていたものは僅か1例にすぎず, 肺結核症5例, 縦隔洞腫瘍1例, 肺結核兼腹部腫瘍1例, 腹部腫瘍1例と臨床診断が下されている。近年における胸部外科の発達によつて肺癌の診断も比較的容易になつたとは云え, 原発巣が小さく転移巣である副腎腫瘍が顕著にみとめられる場合はこれに眩惑される危険がある。我々泌尿器科医はホルモン作用を有しない副腎腫瘍の診断に際しては常にこの点に留意して原発巣の発見に対する努力をおしなくてはならない。最近において肺癌の増加が目まぐるしくなっているから, 特に強調したわけである。

原発性副腎腫瘍としてすでに報告されている症例に対して Willis は検討を加え, 過去における報告の一部は続発性のものと断定している。彼の報告より引用すると次の如くである。1885年 Turner は左肺門と縦隔洞腫瘍を併発した両側性副腎肉腫を, 1903年 Woolley は primary carcinomatoid tumour (mesothelioma) of the adrenals の表題で右肺腫瘍とその脳転移を合併した両側副腎腫瘍を, 1913年 Rosenfeld は右肺腫瘍を合併した両側副腎の原発性多形大細胞腫瘍を, 1926年 Meltzer は2例の副腎原発性神経芽細胞腫を, 1931年 Ranander は肺および骨に転移を来した副腎腫瘍症例をそれぞれ報告しているが, これらの報告例はいずれも組織学的には明らかに肺癌が初発巣であり副腎は続発性のものであつて, 肉眼的に副腎転移巣の巨大な点で誤診を招いたものと Willis は述べている。また原発性副腎黒色腫として報告されている Davidsohn, Schmidt, Goldzieher, MacLachlan, Smith の症例は他の部例えば皮膚, 眼球に原発性と考えられる腫瘍を有するため, 副腎の原発性を否定している。またクロム親和細胞腫として報告された King, Eisenberg および Wallerstein, Lewis および Geschickter の例も同様の根拠で疑

問的であると Willis は記載している。

総括ならびに結語

我々は副腎の続発性腫瘍をとりあげてその病理学的考察を試みた。副腎の原発性腫瘍に関しては多数の文献があるが, その続発性腫瘍に対する系統的研究は極めて少なく, 1952年 Willis によるものが代表的である。

著者の1人である酒徳は1950年に内分泌臓器腫瘍の統計的観察を行つたが, 副腎の続発性腫瘍は55例, 72側で可成り頻度が高い事を記載した。その後1952年に肺癌の病理学的研究を行つた際に本腫瘍からの転移巣として副腎は23.1%の高率を占める事を強調した。その後も肺癌の増加は年々急速となつた現在, 転移性副腎腫瘍は新たな注意を喚起する必要があると考えられるので本研究を行つた。

続発性副腎腫瘍の発生経路に関しては特に血行性転移性続発が重要であると考えられ, 副腎血管系の解剖および病理組織学的見地から, 転移巣は先づ皮質または被膜部に形成され次第に中心部に及ぶものが大多数であるとの結論を得た。

続発性副腎腫瘍の実質細胞破壊による内分泌機能低下は我々の症例では証明されなかつた。この点について文献的考察を行うと共に文献上原発性腫瘍と誤診されたと考えられる症例を紹介して副腎続発性腫瘍に対する注意を喚起する次第である。

稿を終るに当り終始懇篤な御指導, 御校閲を賜つた恩師稲田教授に深謝する。また研究材料の便宜を賜つた前京大病理学教授森茂樹博士に併せて謝意を表する。

本研究は文部省科学研究費(尿路腫瘍研究班)に負うところあり, 記して感謝の意を表する。

文 献

- 1) Anderson, W.A.D., Pathology, 1948.
- 2) Bannwart, A.: Frankfurt. Z. Path., 26: 307, 1921.
- 3) Berent, W. Zbl. allg. Path. path. Anat., 13: 406, 1902.
- 4) Boyd, W.: A Textbook of Pathology,

- 1949.
- 5) Brunner, A. : Schweiz. med. Wschr., **81** 653, 1951.
- 6) D'Aunoy, R., Pearson, B. and Halpert, B. : Amer. J. Path., **15** 567, 1939.
- 7) Dosquet Virchows Arch., **234** : 481, 1921.
- 8) Ernst, P. Virchows Arch., **151** : 69, 1898.
- 9) Fried, B.M. : Amer. J. Path., **6** : 47, 1930.
- 10) Glomset, D.A. Amer. J. Cancer, **32** : 57, 1938.
- 11) Goldzieher, M. : Zbl. allg. Path. path. Anat., **24** : 397, 1913.
- 12) Graham, E. A. New. Engl. J. Med., **245** 389, 1951.
- 13) Gsell, O. Schweiz. med. Wschr., **81** 662, 1951.
- 14) Guttman, P.H. Arch. Path., **10** : 742, 1930.
- 15) Hada, B. : Virchows Arch., **215** 216, 1914.
- 16) Jacques, B. J.A.M.A., **148** : 729, 1951.
- 17) Kappis, M. : Münch. med. Wschr., **54** 881, 1907.
- 18) Kikuth, W. : Virchows Arch., **255** : 107, 1925.
- 19) Kitain, H. : Virchows Arch., **238** : 289, 1922.
- 20) Koletsky, S. : Arch. Int. Med., **62** : 636, 1938.
- 21) Kraft, I.A. Zschr. Krebsforsch., **41** : 51, 1934.
- 22) Marchenasi, W. : Frankfurt. Z. Path., **30** : 158, 1924.
- 23) Mc Cullum, W.G. : A Textbook of Pathology, 1942.
- 24) 森, 林, 尾島, 野々内, 酒徳 : 癌, 昭25年, **152**, 1950.
- 25) 西塚, 土居, 酒徳 : 日病会誌, **41** : 62, 1952.
- 26) Paynton, F.J. : Lancet, **1** : 740, 1933.
- 27) Peiser, F. : Dtsch. Arch. klin. Med., **168** 203, 1930.
- 28) Poscharissky, T. Zschr. Krebsforsch., **31** : 263, 1930.
- 29) Rosenfeld, E. Frankfurt. Z. Path., **14** : 151, 1913.
- 30) Schabad, L.M.u. Goriainowa, R.W. : Zschr. Krebsforsch., **33** : 348, 1931.
- 31) Schierge, M. Virchows Arch., **237** : 129, 1922.
- 32) Schmidt, J. : Frankfurt. Z. Path., **9** : 400, 1912.
- 33) Schmücker, K. Virchows Arch., **267** : 339, 1928.
- 34) Schuster, N.H. : J. Path. Bact., **32** : 799, 1929.
- 35) Scott, W.W, and Hudson, P.B. : 副腎外科, 波沢訳, 1954.
- 36) 新保 : 日新医学, **39** : 226, 1952.
- 37) Willis, R.A. : Pathology of Tumours, 1948.
- 38) Willis, R.A. : The Spread of Tumors in the Human Body, 1952.

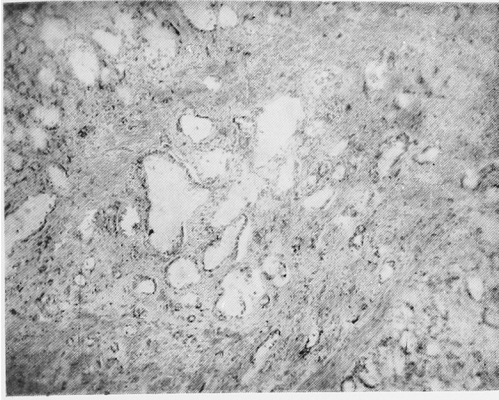


Fig. 1. Neoplastic emboli in the central vein of the medulla.
(adenocarcinoma of the lung)

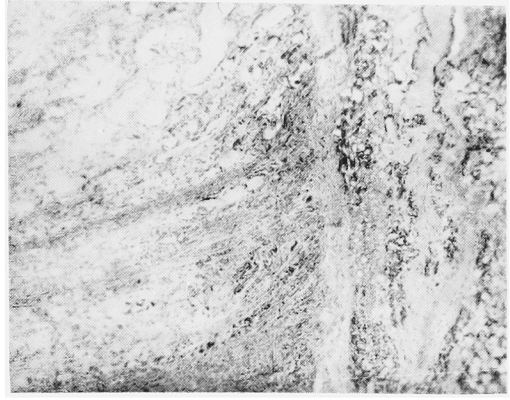


Fig. 2. Metastatic deposits of adenocarcinoma of the lung in the ramified capsular arteries and cortex of the adrenal.

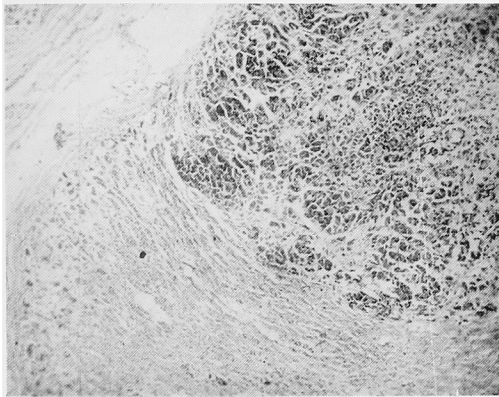


Fig. 3. secondary tumor of the basalioma of the bronchus in the adrenal cortex.