

ACTH 産生副腎褐色細胞腫の 1 例

市立豊中病院泌尿器科 (部長 : 清原久和)
 谷川 剛, 植田 知博, 中村 吉宏
 細見 昌弘, 清原 久和

ADRENOCORTICOTROPIC HORMONE-SECRETING ADRENAL PHEOCHROMOCYTOMA: A CASE REPORT

Go TANIKAWA, Tomohiro UEDA, Yoshihiro NAKAMURA,
 Masahiro HOSOMI and Hisakazu KRYOHARA
 From the Department of Urology, Toyonaka Municipal Hospital

A 55-year-old woman with transient faintness was referred to our hospital. Laboratory studies showed high levels of plasma catecholamines, cortisol, adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and urinary vanillyl mandelic acid (VMA). Abdominal computed tomography (CT) showed a right adrenal tumor measuring 4.5 cm diameter that was enhanced heterogeneously by contrast medium. Brain CT and chest CT did not detect any other tumors. Under the clinical diagnosis of ectopic ACTH secreting adrenal pheochromocytoma, we performed right adrenalectomy. Pathological findings showed pheochromocytoma, and tumor cells were heterogeneously stained by anti-ACTH antibody. (Acta Urol. Jpn. 50 : 691-694, 2004)

Key words: ACTH secreting adrenal tumor, Adrenal pheochromocytoma

緒 言

異所性 ACTH 症候群の原因疾患としては気管支カルチノイド、腓ラ氏肉腫、肺小細胞癌が多く、副腎褐色細胞腫が原因疾患となることはまれである。今回、われわれは意識消失発作を契機に発見された ACTH 産生副腎褐色細胞腫の 1 例を経験したので報告する。

症 例

患者 : 55歳, 女性。

既往歴 : 特記すべき事項なし

現病歴 : 2002年はじめ, 全身倦怠感あり近医受診し, 高血圧と軽度の貧血を指摘された。同年3月17日, 入浴後突然意識消失し, 全身性強直性痙攣も出現したので, 近医に救急搬送された。痙攣自体は数分間で消失し, 搬送時, 意識は清明でないものの少し回復していた。頭部 CT にて異常なく, 検査所見にて血糖値 400 mg/dl, 低K血症, 肝腎機能異常を認めたので入院となった。入院後の血圧は 200 mmHg を超えることが頻回であった。電解質補正, 血圧, 血糖コントロールにて全身状態は改善したが, 原因疾患不明のため, 精査加療目的にて同年3月29日当院内科転院となった。

入院時現症 : 身長 159.5 cm, 体重 49 kg, BMI 19.3 kg/m² 血圧 159/98 mmHg. 短期記憶や計算能力の低下を認め, 手指関節伸展側に色素沈着を認める

ほか特に異常はなかった。

入院時検査所見 : 末梢血では白血球 18,100/μl (Neu 97.2%, Eosi 0.1%, Baso 0.1%, Mono 0.7%, Lymph 1.9%) と好中球優位の上昇を示し, 血液生化学では空腹時血糖 (インスリン投与中) 487 mg/dl, HbA_{1c} 9.6%, LDH 570 IU/l, ALP 1,723 IU/l, Cr 1.3 mg/dl と上昇, Kが 2.7 mEq/l と低下していた。

入院後経過 : 入院時検査所見より内分泌学的疾患が疑われ, 各種内分泌学的検査を施行。その結果, 血中 ACTH 619 pg/ml (正常値 6~36 pg/ml), 血中コルチゾール 847 pg/ml (38~184 pg/ml), 血中アドレナリン 1,539 pg/ml (100 pg/ml 以下), 血中ノルアドレナリン 3,541 pg/ml (100~450 pg/ml), 尿中 VMA 17.8 mg/day (1.3~5.3 mg/day), 血中アルドステロン 76 pg/ml (36~240 pg/ml) であった。

画像所見 : 腹部エコーにて右副腎に径 3~4 cm の内部不均一で, 高エコーな腫瘍を認めた。腹部造影 CT にて辺縁が不均一に造影される径 4.5×3 cm の右副腎腫瘍を認めた (Fig. 1)。¹³¹I meta-iodobenzylguanidine (MIBG) シンチグラムを施行したが右副腎に有意な取り込みは認められなかった。また頭部 MRI, 胸部 CT にても異常所見はみられなかった。脳波検査では, 2~4 Hz の徐波がかなり多く, 中枢神経機能の低下を認めた。

以上より臨床的に ACTH 産生副腎褐色細胞腫と診



Fig. 1. Abdominal CT showed a supracrenal tumor with heterogeneous enhancement by contrast medium.

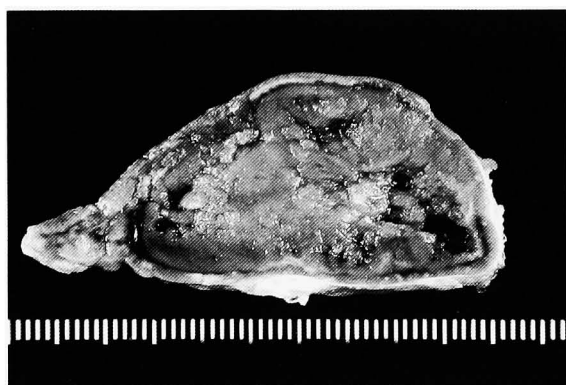


Fig. 2. Macroscopic findings showed a dark red tumor that was partially necrotic, and seemed to have arisen from the medullary region of the adrenal gland. The adjacent adrenal gland was hyperplastic.

断し手術を予定し、4月18日より、カルデナリン 2 mg/日より開始し、5月1日 16 mg/日まで増量した。血圧は、投与前は 150~170 mmHg であったが、16 mg に至ると 110 mmHg まで低下した。その間に肺炎のため全身状態が悪化し、ICU にて人工呼吸器にて呼吸管理された。回復を待って、同年5月7日右副腎摘除術を施行した。術中、血圧が間欠的に上昇するも、160 mmHg を越えることはなかった。

摘出標本：径 5 cm の tumor で髄質部分が腫大し、色調は暗赤色を呈していた (Fig. 2)。

病理組織学的所見：HE 染色では腫瘍部分に線維血管性の隔壁に囲まれた細胞群を認め (Fig. 3)、クロモグラニン染色陽性であり、褐色細胞腫と診断された。抗 ACTH 抗体による免疫組織学的染色にて、腫瘍細胞が茶褐色に染まり (Fig. 4)、ACTH 産生副腎褐色細胞腫と診断された。

術後経過：術後ステロイド補充療法として、5月7日点滴にてソルコーテフ 300 mg、5月8日 200 mg、5月10日 100 mg と漸減し、5月30日 20 mg となっ

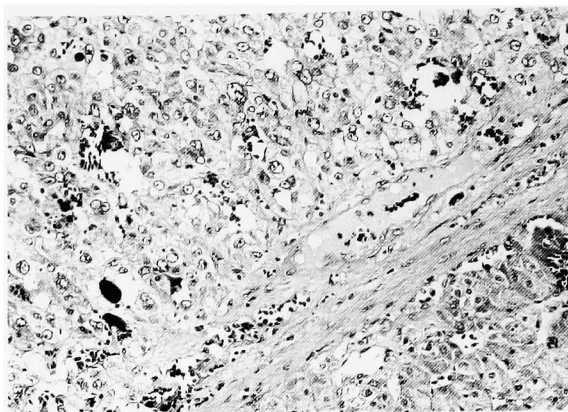


Fig. 3. Microscopic findings showed that the tumor was highly hypervascular, and comprised of oval to polygonal shaped cells with abundant granular cytoplasm, and stained positively by chromogranin staining (data not shown). The tumor was diagnosed adrenal pheochromocytoma, HE staining, $\times 50$.

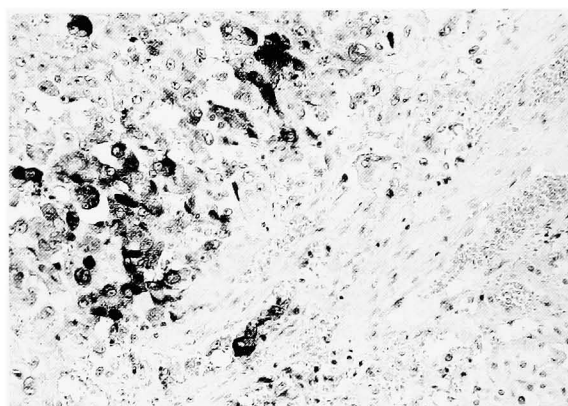


Fig. 4. On immunohistochemistry, the tumor showed partial staining by anti-ACTH antibodies, $\times 50$.

た。6月1日より経口でコートリル 20 mg、6月6日 10 mg、そして ACTH やコーチゾールが正常値に戻ったので、6月11日にステロイド補充療法を終えた。また、術前異常高値を示したカテコラミンレベルも正常化した。術前に短期記憶や計算能力の低下を認め、血中ステロイド過剰による中枢神経症状と考えられた。術後徐々に精神状態は改善し、意思疎通も可能になった。手足の拘縮に対してリハビリを行い、同年9月に退院となった。術後12カ月たった現在も再発なく外来経過観察中である。

考 察

異所性 ACTH 症候群は異所性 ACTH 産生腫瘍による ACTH の過剰産生を介して起こり、Cushing 症候群の1病型に分類される。欧米の報告¹⁾では、異所性 ACTH 産生腫瘍が Cushing 症候群の10%を占め

Table 1. Cases with ACTH secreting adrenal pheochromocytoma.

No.	Reports	Years	Sex	Age	Site	Size (cm)	MIBG	Adrenalectomy	Outcome
1	Forman BH	1979	F	51	Rt	4	ND	D	NED
2	Sparks RF	1979	F	47	Lt	3	ND	D	NED
3	Hoffman L	1980	M	35	Lt	4	ND	D	NED
4	Fiorica V	1983	F	62	Rt	5	Bil+	D	NED
5	Kakudo K	1984	F	54	Lt	11	ND	D	CD
6	Lamovec J	1984	F	42	Lt	2.5	ND	D	NED
7	Schroeder JO	1984	F	47	Lt	5	ND	D	NED
8	Bruining HA	1985	F	38	Lt	6	ND	D	NED
9	Interlandi JW	1985	M	57	Lt	—	ND	D	NED
10	Beaser RS	1986	F	36	Rt	5	ND	D	NED
11	Jessop DS	1987	M	61	Lt	—	Lt+	D	NED
12	Mendoca BB	1988	M	34	Bil	—	ND	D	NED
13	O'Brien TO	1992	F	49	Lt	4	ND	D	NED
14	Terzolo M	1994	F	35	Lt	3.3	Lt-	D	NED
15	Liu J	1994	F	59	Lt	2	ND	D	unknown
16	Chen H	1995	F	51	Lt	2.5	ND	D	NED
17	Chen H	1995	F	38	Rt	2.5	Rt-	D	NED
18	Chen H	1995	M	26	Lt	4.5	Lt-	D	NED
19	Chen H	1995	F	57	Rt	2.8	Rt-	D	NED
20	Loh KC	1996	F	25	Lt	3	ND	D	NED
21	Sato M	1998	F	41	Lt	6.5	Lt+	D	NED
22	Saito T	1999	F	69	Lt	5	ND	ND	DI
23	Ito S	2001	F	51	Rt	3	Rt+	D	NED
24	Takami K	2002	F	56	Lt	3	Lt-	D	NED
25	Present		F	55	Rt	4.5	Rt-	D	NED

ND, not done; D, done; NED, no evidence of disease; CD, cancer death; DI, die of infection.

るといわれている。Mayo Clinic の調査によると原因疾患としては気管支カルチノイド (25%) が最も多く、睪ラ氏島癌 (16%), 肺小細胞癌 (11%), 甲状腺髄様癌 (8%), 播種性神経内分泌性腫瘍 (7%) と続き、今回経験した ACTH 産生褐色細胞腫は全体の 3% と少ない²⁾ 異所性 ACTH 症候群の予後は原因疾患に悪性腫瘍が多いことより、予後不良な場合が多い。1979年 Forman らは、ACTH 産生褐色細胞腫の 7 症例をまとめて報告し、全例女性で転移を認めなかった。しかし生存率は 43% と低く、死亡例のほとんどは手術死であった。その後英語および日本語の文献上われわれが調べた限り、24 例の報告があったので、自験例も含めて、患者背景を Table 1 にまとめた⁴⁻²⁴⁾ 男 5 例、女 20 例、年齢は 25 歳から 69 歳、中央値 49 歳であった。患側は、右 7 例、左 17 例、両側 1 例であった。腫瘍径は、2 cm から 11 cm、中央値 4 cm であった。MIBG シンチグラムは 10 例に行われ、4 例が陽性であった。治療法として 1 例を除き、全例副腎摘除術が施行された。1 例に悪性褐色細胞腫を認め、術後 4 カ月で死亡した。ACTH 産生副腎褐色細胞腫は、ほとんどの症例で良性であるために、他臓器発生の異所性 ACTH 産生腫瘍に比べて、予後は良好である。異所性 ACTH 症候群の症状としては高血圧、耐糖能異常、浮腫、低カリウム血症などが主であ

るが、多彩な症状を呈する³⁾ 高コルチゾール血症や高血糖のために、免疫不全状態になり、手術を行う前に重症感染症で死亡した報告があり²²⁾、自験例も術前に真菌感染症や抗酸菌感染症を併発し、4 月中旬より ICU において一時人工呼吸管理下におかれた。その対策として、早急に診断し、外科的切除を行うことが重要である。切除後のステロイド補充療法について、今回のわれわれの症例では、1 カ月あまりと早く ACTH やコルチゾールが正常値にもどり、補充療法を終えることができた。引用した文献には、術後のステロイド補充療法についてはまったく記載されていなかった。

結 語

意識消失発作を契機に発見された ACTH 産生褐色細胞腫の 1 例を報告し、若干の文献的考察を加えた。

本論文の要旨は第 181 回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) Wajchenberg BL, Mendonca B, Liberman B, et al.: Ectopic ACTH syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol* **53**: 139-151, 1995
- 2) Young WF Jr: Ectopic ACTH syndrome. In:

- Conn's Current Therapy 2002. Edited by Rakel RE and Bope ET. 54th ed, pp 624, WB Saunders Company, Philadelphia, 2002
- 3) 沖 隆 : 異所性 ACTH 産生腫瘍. 日臨 **59** : 196-200, 2001
 - 4) Forman BH, Marban E, Kayne RD, et al. : Ectopic ACTH syndrome due to pheochromocytoma : case report and review of the literature. *Yale J Biol Med* **52** : 181-189, 1979
 - 5) Sparks RF, Connolly PB, Gluckin DS, et al. . ACTH secretion from a functioning pheochromocytoma. *N Engl J Med* **301** : 416-418, 1979
 - 6) Hoffman L, Martin FIR, Buchanan MRC, et al. : Cushing's syndrome due to an ACTH-secreting adrenal medullary tumour. *Aust N Z J Med* **10** : 654-656, 1980
 - 7) Fiorica V, Males JL, Kem DC, et al. . Cushing's syndrome from an ACTH-secreting pheochromocytoma. *J Okla State Med Assoc* **76** : 45-50, 1983
 - 8) Kakudo K, Uematsu K, Matsumoto Y, et al. : Malignant pheochromocytoma with ACTH production. *Acta Pathol Jpn* **34** : 1403-1410, 1984
 - 9) Lamovec J, Memoli VA, Terzakis JA, et al. . Pheochromocytoma producing immunoreactive ACTH with Cushing's syndrome. *Ultrastruct Pathol* **7** : 41-48, 1984
 - 10) Schroeder JO, Asa SL, Kovacs K, et al. : Report of a case of pheochromocytoma producing immunoreactive ACTH and beta-endorphin. *J Endocrinol Invest* **7** : 117-121, 1984
 - 11) Bruining HA, Ong EGL, Gershuny AR, et al. : Cushing's syndrome and pheochromocytoma caused by an adrenal tumor also containing met-enkephalin and somatostatin : a case report. *World J Surg* **9** : 639-642, 1985
 - 12) Interlandi JW, Hundley RF, Kasselberg AG, et al. : Hypercortisolism, diarrhea with steatorrhea, and massive proteinuria due to pheochromocytoma. *South Med J* **78** : 879-883, 1985
 - 13) Beaser RS, Guay AT, Lee AK, et al. : An adrenocorticotrophic hormone-producing pheochromocytoma : diagnostic and immunohistochemical studies. *J Urol* **135** : 10-13, 1986
 - 14) Jessop DS, Connah D, Millar JGB, et al. : A phaeochromocytoma presenting with Cushing's syndrome associated with increased concentrations of circulating corticotropin-releasing factor. *Clin Endocrinol* **113** : 133-138, 1987
 - 15) Mendonca BB, Arnhold IJP, Nicolau W, et al. : Cushing's syndrome due to ectopic ACTH-secretion by bilateral pheochromocytomas in MEN type 2A. *N Engl J Med* **319** : 1610-1611, 1988
 - 16) O'Brien TO, Young WF Jr, Davila DG, et al. : Cushing's syndrome associated with ectopic production of corticotropin-releasing hormone, corticotrophin and vasopressin by a phaeochromocytoma. *Clin Endocrinol* **37** : 460-467, 1992
 - 17) Terzolo M, Ali A, Pia A, et al. : Cyclic Cushing's syndrome due to ectopic ACTH secretion by an adrenal pheochromocytoma. *J Endocrinol Invest* **17** : 869-874, 1994
 - 18) Liu J, Heikkila P, Voutilainen R, et al. : Pheochromocytoma expressing adrenocorticotropin-releasing hormone ; regulation by glucocorticoids and nerve growth factor. *Eur J Endocrinol* **131** : 221-228, 1994
 - 19) Chen H, Doppman JL, Chrousos GP, et al. : Adrenocorticotrophic hormone-secreting pheochromocytomas : the exception to the rule. *Surgery* **118** : 988-995, 1995
 - 20) Loh KC, Gupta R and Shlossberg AH : Spontaneous remission of ectopic Cushing's syndrome due to pheochromocytoma : a case report. *Eur J Endocrinol* **135** : 440-443, 1996
 - 21) Sato M, Watanabe T, Taneda T, et al. : Adrenocorticotrophic hormone-secreting pheochromocytoma. *Inter Med* **37** : 403-406, 1998
 - 22) 斎藤達也, 青木一孝, 向笠浩司, ほか : ACTH 産生褐色細胞腫に甲状腺癌, 副甲状腺腺腫を合併し多発性内分泌腺腫症を呈した症例. *ACTH Related Peptides* **10** : 327-330, 1999
 - 23) 伊藤 聡, 向笠浩司, 河崎さつき, ほか : 異所性 ACTH 産生腫瘍—色素沈着をきたした褐色細胞腫の1例—. *ACTH Related Peptides* **11** : 153, 2001
 - 24) 高見 薫, 余 美慧, 工藤 工, ほか : メチポラミンで ACTH, カテコラミン分泌が抑制された ACTH 産生褐色細胞腫の1例. *日内分泌会誌 (抄録)* **78** : 172, 2002

(Received on March 26, 2004)
 (Accepted on May 29, 2004)