

両側副腎多発性腺腫によるクッシング症候群の1例

高知医科大学泌尿器科学教室 (主任: 執印太郎教授)

蘆田 真吾, 片岡 真一, 山崎 一郎, 山下 元幸

大橋 洋三, 森岡 政明*, 執印 太郎

A CASE OF CUSHING'S SYNDROME DUE TO BILATERAL
MULTIPLE ADRENAL ADENOMAS

Shingo ASHIDA, Shin-ichi KATAOKA, Ichiro YAMASAKI, Motoyuki YAMASHITA,

Yozo OHASHI, Masaaki MORIOKA and Taro SHUIN

From the Department of Urology, Kochi Medical School

We report a case of Cushing's syndrome due to bilateral adrenal adenomas. A 45-year-old woman was found to have Cushing's syndrome during the course of treatment for diabetes mellitus. The diagnosis of Cushing's syndrome was based on the absence of a diurnal rhythm in plasma cortisol and failure to suppress plasma cortisol by 1 or 4 mg of dexamethasone. The plasma level of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) was below the normal range, and plasma cortisol responded normally to rapid ACTH injection. Abdominal computed tomography revealed bilateral adrenal tumors. Bilateral uptake of radiocholesterol by the adrenal cortex was observed in adrenal scintigraphy. Bilateral adrenalectomy was performed. Microscopic examination and analysis of steroid contents by high performance liquid chromatography showed that the tumor was cortisol-producing adenoma.

(Acta Urol. Jpn. 43: 567-570, 1997)

Key words: Cushing's syndrome, Bilateral adrenal adenomas

緒 言

クッシング症候群は片側副腎腺腫およびクッシング病によるものが大部分であり, 両側副腎腺腫によるものはきわめてまれである. 今回われわれは本邦20例目と思われる両側副腎腺腫によるクッシング症候群の1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者: 45歳, 女性

主訴: 全身倦怠感, 口渇, 視力低下

家族歴: 父が高血圧, 脳血管障害

既往歴: 35歳時, 動脈管結紮術, 41歳時, 糖尿病性網膜症のため光凝固術を受けた.

現病歴: 1987年より糖尿病を指摘されていたが定期的な受診はしていなかった. 1995年9月に視力低下が進行してきたため当院眼科を受診. その後全身状態の評価のため内科入院となり, 内分泌学的検査によりクッシング症候群と診断され, 腹部CTで両側副腎腺腫を認めたため手術目的で当科転科となった.

入院時現症: 身長 155 cm, 体重 60 kg, 血圧 194/

100 mmHg. 明らかな中心性肥満や満月様顔貌は認めなかった.

入院時検査所見: 末梢血液像で白血球の絶対数は $8,400/\mu\text{l}$ ($4,000\sim 9,000$) と正常範囲であったが, 好中球の相対的増加 (81%) を認め, 好酸球は0%と減少していた. 生化学では LDH 414 IU/l ($230\sim 420$), 中性脂肪 168 mg/dl ($76\sim 172$) とそれぞれ正常上限, 空腹時血糖 195 mg/dl ($70\sim 110$), 一日尿糖は8gであった. 心電図では左室肥大の所見を認めた.

内分泌学的検査所見: コルチゾールは $14.2\text{ }\mu\text{g/dl}$ ($4.5\sim 16.2$) と正常上限, 血中 ACTH は測定感度以下 ($6\sim 36$) であり両者の日内変動は認められなかった. 尿中 17-OHCS は 15.5 mg/day ($1.9\sim 6.1$) と高値, 17-KS は 8.8 mg/day ($3.1\sim 8.8$) と正常上限であった. デキサメサゾン抑制試験では 1 mg, 4 mg のいずれにおいても血中コルチゾールは抑制されなかった. 迅速 ACTH 試験では正常反応を示し, CRH 負荷試験には無反応であった.

画像所見: 胸部X線では CTR 61%と著明な心拡大を認めた. 腹部CTでは右副腎は雪ダルマ型に, 左副腎は球状に腫大していた. 腫瘍は境界明瞭, 辺縁整であり単純CTで isodensity を示し造影CTで均一に造影効果を認めた (Fig. 1). ^{131}I -アドステロール副腎シンチグラムでは, 両側副腎に集積が認められ

* 現: 川崎医科大学泌尿器科学教室

た。トルコ鞍部 MRI で下垂体の大きさはやや大きく隔壁構造を伴う腫瘍性病変の存在が疑われたが、内分泌学的検査より非機能性腫瘍と考えられた。

手術所見：以上より両側副腎多発腺腫もしくは結節性過形成によるクッシング症候群と診断して1995年12月4日上腹部正中切開にて術野に到達すると、CT検査のとおり右副腎に腫瘍を2つ、左副腎に1つ認めたため両側副腎全摘術を施行した。摘出標本で腫瘍は両側とも表面平滑で被膜に覆われていた。右副腎には25×20×15 mmの黄褐色の腫瘍と、20×20×15 mmの黒褐色でいわゆる black adenoma の2種類が認められた。左副腎には24×24×18 mm、黄褐色の腫瘍が認められた (Fig. 2)。

病理所見：右副腎の black adenoma は compact cell 主体 (Fig. 3A)、もう1つの右副腎腫瘍は clear cell 主体であった (Fig. 3B)。左正常副腎部分では束状層と網状層に著明な萎縮が見られた。左の腫瘍は clear cell 主体で1部に compact cell が見られ (Fig. 3C)、正常副腎には著明な萎縮が見られた (Fig. 3D)。いずれの腫瘍も被膜に覆われていた。

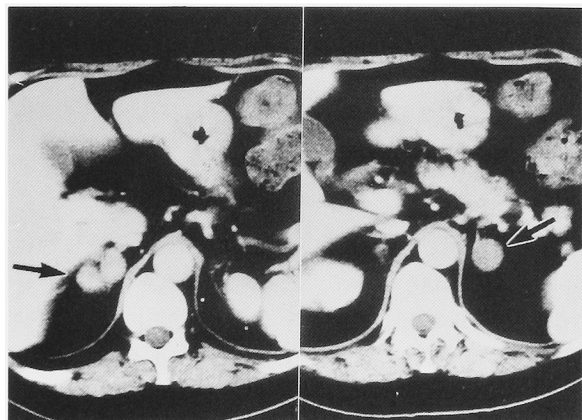


Fig. 1. Abdominal CT (enhanced) showing bilateral adrenal tumors.

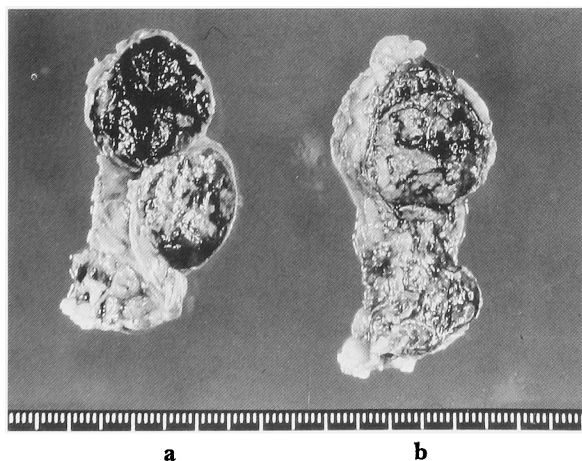


Fig. 2. Cut surface of the specimens (a: rt., b: lt. adrenal gland).

HPLC (Table 1)：右の black adenoma (A) と左副腎腫瘍 (C) のコルチゾール、11デオキシコルチゾール含量は、右のもう1つの腫瘍 (B) および左副腎周囲組織 (D) に比べて高値を示した。以前よりわれわれが行ってきた正常副腎の組織内ステロイド濃度 (E) と比較しても腫瘍 (A) および (C) のコルチゾール含量は高値であった。また、腫瘍 (B) は周囲組織に比べてもグルココルチコイドのレベルが低値であった。測定方法について簡略に述べると¹³⁾、HPLC のシステムは Hitachi L シリーズを、カラムは ODS 系の YMC AQ312、移動相には 45% CH₃CN (0.01% phosphoric acid 含有) を使用し、246 nm で UV モニターした。測定にあたっては組織 200~300 mg を homogenize, CH₂Cl₂ で抽出、水洗ののちメタノール処理を行い、0.22 μm membrane filter を通し HPLC に inject した。標品ステロイド 1.25~20 ng (コルチゾール、コルチコステロンについては 1.25~100 ng) の peak area 値から dilution curve を描き、chromatogram の各ピークの peak area 値からステロイドの定量を行った。

術後経過：本症例は術当日よりハイドロコチゾン 250 mg/day の補充療法を始め順次内服へ変更し、最終的にハイドロコチゾン 20 mg/day で維持可能となった。術後約1カ月で血中 ACTH は正常範囲となり、CRH 負荷試験も正常範囲に回復した。その後硝子体出血に対し何度か手術をくり返したが、そのたびにハイドロコチゾンを補充し、術後8カ月現在ハイドロコチゾン 25 mg/day にて経過観察中である。

考 察

両側副腎腺腫によるクッシング症候群はきわめてまれであり、これまで本邦で19例¹⁻¹⁰⁾が報告されており、自験例は本邦20例目と考えられる。これら20例の年齢は32~73歳で、性別は男性3例、女性17例と女性に多い傾向である。主訴は高血圧、中心性肥満、満月様顔貌等のクッシング症候群特有の症状が多く、腫瘍の大きさは記載のある症例では径 30 mm 以下、数は片側に4個以下であった。治療に関しては両側副腎全摘術を施行した症例が7例で、他の13例は何らかの副腎温存手術が施行されていた。

両側副腎腺腫の成因に関しては諸説、すなわち両側の副腎に腫瘍が同時に発生するという説^{2,8,11)}、ACTH 分泌亢進により副腎皮質過形成が生じ、自律性コルチゾール分泌能をもった腺腫が続発すると言う説^{2,6,8,10,11)}があるが現在のところ原因は不明である。

診断は内分泌検査および腹部 CT、副腎シンチ等でなされるが副腎原発の結節性過形成との鑑別が特に問題となる。術前における両者の鑑別は腫瘍の大きさや

その形状からある程度鑑別可能な場合もあるが基本的には鑑別不可能である。両者の鑑別点としては、1) 腫瘍の組織構成、2) 被膜の有無、3) 正常副腎部分の萎縮の有無、4) 腫瘍の大きさ等があるがこれについても決定的なものにかけのが現状である。本症例も確定診断が非常に困難であったが、1) 組織学的に正常副腎部分の萎縮が見られたこと、2) 腫瘍が被膜に覆われていたこと、3) 腫瘍の大きさが径 15~25 mm であったことなどより臨床所見をあわせ両側副腎腺腫とした。

われわれは、以前から正常副腎および各種副腎腫瘍の組織内コルチコイド分析、定量を HPLC に行ってきた^{12,13)} 本症例においては、右の black adenoma (A) と左副腎腫瘍 (C) のコルチゾール、11デオ

キシコルチゾール含量は右のもう1つの腫瘍 (B) および左腫瘍周囲組織 (D) に比べて高く、従来のコルチゾール産生腫瘍と同レベルの値を示したことより、右 black adenoma と左腺腫がクッシング症候群を発症させたものと考えられた。また、右の腫瘍 (B) は、周囲組織に比べてもグルココルチコイドのレベルが低値であったことよりいわゆる内分泌非活性副腎腺腫であったものと考えられた。

治療については以前は両側副腎全摘術を施行することが多かったが、最近ではしだいに両側または片側腫瘍摘出術などの正常副腎の温存を図る手術が選択されるようになってきた。理論的には可能ならば副腎温存手術の方が両側副腎腺腫の治療として適切と考えられる。今回のわれわれの症例では、術前に副腎原発の結

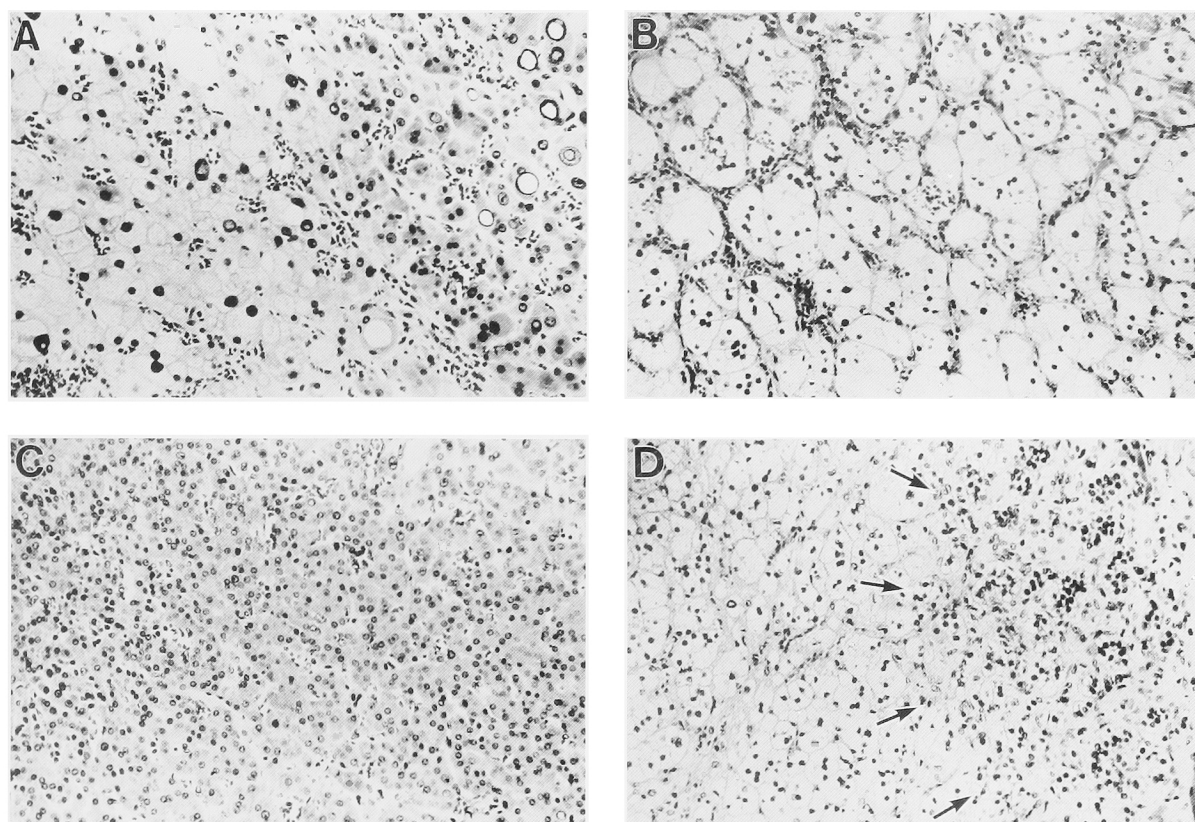


Fig. 3. Histopathological findings (H.E. stain). A. Right adrenal adenoma (black adenoma). B. Right adrenal adenoma (other one). C. Left adrenal adenoma. D. Left adrenal adenoma with the attached atrophic adrenal cortex (arrows).

Table 1. Steroid contents in bilateral adrenal adenomas and left attached adrenal gland

	A	B	C	D	E
cortisol (F)	17.635	5.23	16.925	9.825	10.221±4.197
corticosterone (B)	1.398	0.212	1.037	0.948	3.328±1.836
11-deoxycortisol (S)	1.511	0.178	0.844	0.488	1.029±0.898
17OH-progesterone (17OHP)	1.567	0.916	2.778	1.454	1.590±0.871
progesterone (Prg)	0.48	0.387	0.633	0.354	0.455±0.257

(単位: $\mu\text{g/g}$, tissue)

A. Right black adenoma. B. Right another one. C. Left adenoma. D. Left attached adrenal gland. E. Normal adrenal (our data).

節性過形成との鑑別が困難であったこと、術中肉眼的に明白な萎縮像を認めなかったことより両側副腎全摘術を選択した。また、最近、両側副腎全摘後の自家移植が報告されており¹⁴⁾、現在のところ満足できるような成果はあげられていないが、今後さらなる調査、検討が待たれるところである。

結 語

両側副腎多発性腺腫によるクッシング症候群の1例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

稿を終えるにあたり、本症例の病理組織学的所見につきご教授賜った高知医科大学第2病理学教室の園部宏助教授に感謝いたします。

本論文の要旨は第58回日本泌尿器科学会四国地方会（1996年1月28日、高知）にて発表した。

文 献

- 1) 尾木伸輔, 飯尾昭三, 横山雅好, ほか: 両側副腎腺腫によるクッシング症候群の1例. 西日泌尿 **53**: 857-860, 1991
- 2) 斎藤誠一, 熊本悦明, 飯村 攻: 右側腺腫, 左側腺腫および結節性過形成という副腎所見を呈した Cushing 症候群症例. ホルモンと臨 **35** (増刊): 214-217, 1987
- 3) Aiba M, Kawakami M, Ito Y, et al.: Bilateral adrenocortical adenomas causing Cushing's syndrome. Arch Pathol Lab Med **116**: 146-150, 1992
- 4) Nagae A, Murakami E, Hiwada K, et al.: Primary aldosteronism with cortisol overproduction from bilateral multiple adrenal adenomas. Jpn J Med **30**: 26-31, 1991
- 5) Kato S, Masunaga R, Kawabe T, et al.: Cushing's syndrome induced by hypersecretion of cortisol from only one of bilateral adrenal adenocortical tumors. Metabolism **41**: 260-263, 1992
- 6) 長尾和彦, 岡田隆夫, 大友 透, ほか: 両側副腎皮質腺腫による Cushing 症候群の1例. 日内会誌 **80**: 924-926, 1991
- 7) 小出 章, 寺西 正, 鈴木宏志: 両側多発性副腎腺腫による Cushing 症候群の1例. 日臨外医会誌 **53**: 1712-1716, 1992
- 8) 佐久間伸子, 高野隆一, 藤沢元郎, ほか: 腎癌を合併した両側副腎腺腫による Cushing 症候群の1例. ホルモンと臨 **42** (増刊): 148-151, 1994
- 9) 河野信一, 福永良和, 奈須伸吉, ほか: 両側副腎腺腫によるクッシング症候群の1例. 西日泌尿 **56**: 1249-1252, 1994
- 10) 岡本新悟, 大隅教之, 藤本正男, ほか: 両側副腎皮質腺腫によるクッシング症候群の1例. ホルモンと臨 **33**: 691-698, 1985
- 11) 松倉 茂: クッシング症候群—クッシング症候群の特殊型 (結節性過形成 多発性腺腫など). 内科 Mook **25**: 185-196, 1984
- 12) 森岡政明, 大橋洋三, 戦 泰和, ほか: High Performance Liquid Chromatography (HPLC) による副腎組織コルチコイドの分析, 定量. 日内分泌会誌 **69**: 55-66, 1993
- 13) 森岡政明, 大橋洋三, 小松文都, ほか: 内分泌非活性副腎皮質腫瘍の組織中コルチコイドの HPLC による分析, 定量. 内分泌外科 **10**: 27-33, 1993
- 14) Antonio ML, Berenice BM, Sorahia D, et al.: Adrenal autografts following bilateral adrenalectomy. J Urol **149**: 977-979, 1993

(Received on February 17, 1997)
(Accepted on May 1, 1997)