

Cushing 症候群を呈した副腎皮質癌の 1 例

金沢大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 久住治男教授)

国見 一人, 押野谷幸之輔, 内藤 克輔, 久住 治男

金沢大学医学部第三内科学教室 (主任 : 松田 保教授)

仁 木 武 雄, 松 田 保

金沢大学附属病院病理部 (部長 : 松原藤継教授)

水 上 勇 治, 松 原 藤 継

ADRENOCORTICAL CARCINOMA WITH CUSHING SYNDROME: REPORT OF A CASE

Kazuto KUNIMI, Yukinosuke OSHINOYA, Katsusuke NAITO
and Haruo HISAZUMI

From the Department of Urology, School of Medicine, Kanazawa University

Takeo NIKI and Tamotsu MATSUDA

From the 3rd Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kanazawa University

Yuuji MIZUKAMI and Fujitsugu MATSUBARA

From the Pathology Section, Kanazawa University Hospital

We report a 45-year-old female with left adrenocortical carcinoma resulting in Cushing syndrome. She visited the 3rd Department of Internal Medicine, Kanazawa University Hospital with complaints of moon face, amenorrhea and hypertension. A diagnosis of left adrenal tumor with Cushing syndrome was made and she was transferred to our clinic. Left thoracoabdominal adrenalectomy was performed. The histologic report was compatible with adrenocortical carcinoma with no invasion into adjunctive tissues. She is now on endocrinologic study and is being administered 1,1-dichloro-2-(o-chlorophenyl)-2-[p-chlorophenyl] ethane. There is no evidence of local recurrence or remote metastasis.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1015-1019, 1989)

Key words: Adrenocortical carcinoma, Cushing syndrome

緒 言

比較的稀とされる副腎原発悪性腫瘍は、内分泌学的見地より興味を持たれるのみならず早期診断および治療体系の確立が待たれている疾患群である。今回われわれは、Cushing 症候群を呈した副腎皮質癌の 1 例を経験したので、若干の文献の考察を加えて報告する。

症 例

患者 : T.A., 女性, 45 歳
主訴 : 満月様顔貌, 月経異常
既往歴・家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 1986 年 11 月より満月様顔貌, 月経異常に気付き, 1987 年 3 月近医にて高血圧症を指摘され, 降圧剤の投与を受けるも高血圧が持続するため当院第三内科を受診した。精査の結果, Cushing 症候群を呈する左副腎皮質癌が疑われ, 同年 10 月 2 日手術目的で当科へ紹介された。

初診時現症 : 血圧 162/102 mmHg, 脈拍 66/分, 整。体温 36.0°C。軽度肥満あり。満月様顔貌, 顔面紅斑, 瘰癧あり。眼瞼結膜に貧血なし。胸腹部に理学的異常所見なし。なお, 多毛, 筋力低下, 皮下出血は認められない。

検査所見 : 尿所見 ; 蛋白 (±), 糖 (-), 沈渣 RBC 0~1/hpf, WBC 1~2/hpf, 尿培養陰性。血液生化学的

検査所見 ; RBC $400 \times 10^4 / \text{mm}^3$, WBC $14,600 / \text{mm}^3$, Hb 14.3 g/dl, Ht 43.4%, Plt $20.6 \times 10^4 / \text{mm}^3$, Na 143 mEq/l, K 4.3 mEq/l, Cl 105 mEq/l, BUN 17 mg/dl, Cr 0.8 mg/dl, TP 7.2 g/dl, GOT 19 IU/l, GPT 15 IU/dl, LDH 426 IU/l, AIP 197 IU/l, CPK 43 IU/l, CRP $< 0.3 \text{ mg/dl}$, 赤沈 1時間値 21 mm, 2時間値 47 mm. 耐糖能, 正常.

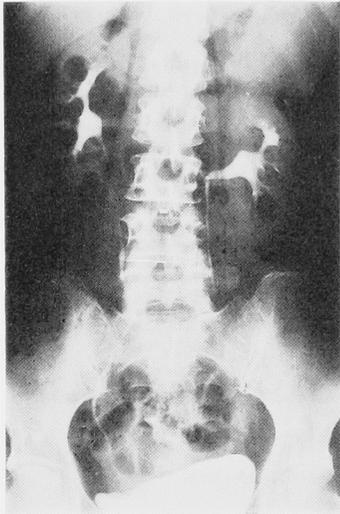


Fig. 1. Excretory urography shows a spherical mass overlying the left kidney.

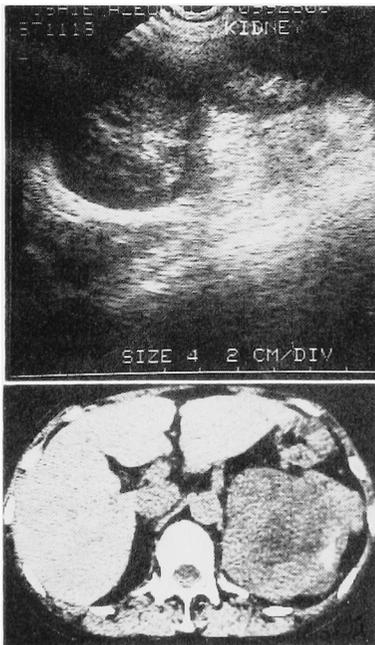


Fig. 2. Ultrasonography and CT scan reveal an unhomogenous mass with calcification in the adrenal region.

内分泌学的検査所見 : 血中 cortisol $21.1 \mu\text{g/dl}$ (日内変動パターン消失), 尿中 17-OHCS 24.5 mg/day , 17-KS 9.8 mg/day , 血中 ACTH $< 20.0 \text{ pg/ml}$, PRA 0.63 ng/ml/h , aldosterone 98.5 pg/ml . dexamethazone 8 mg 負荷試験にて血中 cortisol, 尿中 17-OHCS, 17-KS はいずれも抑制されない.

X線学的検査 : IVP にて左腎上極に隣接し, 内部に石灰化を伴う異常陰影より左腎は下方に圧排偏位されている (Fig. 1). 超音波断層写真, CT にて不均一な内部構造を有する $11 \times 9 \text{ cm}$ の左副腎腫瘍が認められる (Fig. 2). 動脈造影にて不整な血管増生と腫瘍濃染像が認められる (Fig. 3).

以上, 特徴的な内分泌学的臨床症状を呈したこと, 基礎値は正常範囲内にあるものの血中 cortisol 値の日内変動パターンが消失し, dexamethazone 8 mg

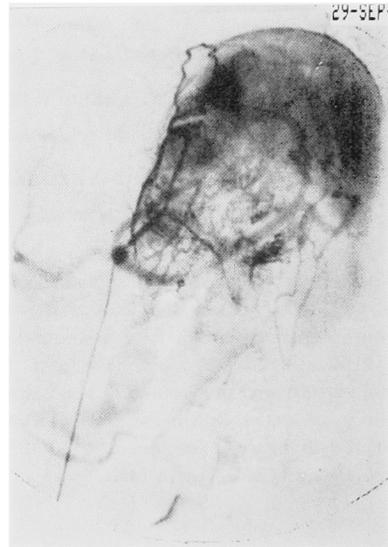


Fig. 3. Digital subtraction adrenal arteriography demonstrates neovascularization and tumor stain.

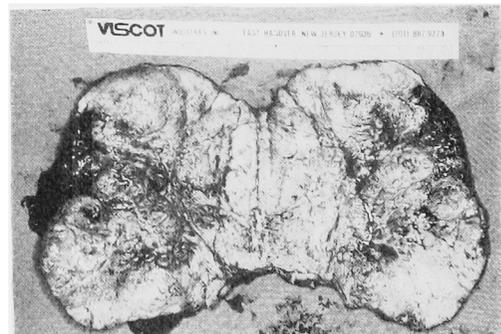


Fig. 4. Gross appearance of a cut surface of the resected specimen is lobulated brown-yellow.

負荷試験にて陰性を示したこと, 尿中 17-OHCS, 17-KS 値が高値を示したこと, CT や血管造影所見より, Cushing 症候群と診断した。

手術所見・腫瘍は被膜に覆われており, 周囲への明かな直接浸潤は認められず, 副腎周囲の脂肪織を含め一塊として摘除した。

摘出標本: 摘出標本の重量は約 400 g で, 硬度は弾性硬であった。腫瘍断面の色調は黄褐色を呈し, 一部出血, 壊死を伴い分葉状構造をなしていた (Fig. 4)。

病理組織学的所見: 好酸性の腫瘍細胞は束状配列をなし, 核の大小不同, 核分裂像, および腫瘍血管内浸潤像が認められた (Fig. 5)。摘出標本内に含まれていたリンパ節には転移所見は認められなかった。

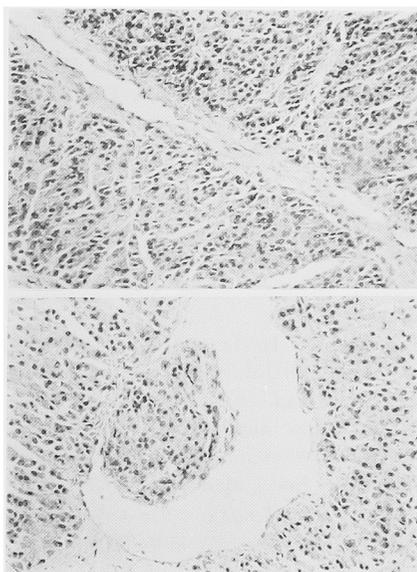


Fig. 5. Histologic specimens show a bundle arrangement of tumor cells with nuclear pleomorphism and mitosis, and tumor invasion into small vessel (HE stain; upper $\times 200$, lower $\times 400$).

術後経過: 術中より cortisol 補充療法を 200 mg/day にて開始し, 2 日毎に漸減し 1 日量 10 mg となった12月19日第三内科へ再転科した。現在, 再発や転移を示唆する所見なく, cortisol 10 mg/day の補充療法および 1,1-dichloro-2-(o-chlorophenyl)-2-[p-chlorophenyl] ethane (以下 α, α' -DDD) の経口投与にて経過観察中である。

考 察

副腎原発悪性腫瘍の発生頻度は稀であり, 人口 100 万人に 2 人, あるいは癌による全死亡例中 0.2% 以下

と報告されている¹⁻³⁾。内分泌型悪性腫瘍の中では Cushing 症候群を呈する症例が最も多いと報告されている^{4,5)}。また, 厚生省特定疾患「ステロイドホルモン産生異常症」調査研究班の昭和 57 年度研究報告書⁶⁾によれば, 1972 年より 1981 年にわたる全国集計 1,750 例の Cushing 症候群の病因別症例数の内訳は, 副腎腺腫が 839 例 (49.2%) と最も多く, ついで副腎過形成 638 例 (37.4%), 副腎癌 83 例 (4.9%), 異所性 ACTH 産生腫瘍 52 例 (3.0%) であったと報告されている。

副腎悪性腫瘍の画像診断には, 超音波断層法, CT, 血管造影が有用とされている^{7,8)}。それらにおける特徴的な所見として, ときに石灰化を伴う不均一な内部構造, 不整腫瘍血管増生, 腫瘍濃染像などが挙げられており, 自験例においてもこれらの所見を呈し, 術前より悪性腫瘍が強く疑われた。しかしながら, 悪性腫瘍のみ特徴的な所見とは断定し難く, CT 所見を良性・悪性の鑑別診断根拠に挙げることに慎重論を唱える報告もある⁹⁾。

内分泌活性型副腎腫瘍の質的および部位診断をそれらの内分泌学的環境という側面で捉えることも可能である。すなわち, Moses ら¹⁰⁾, Lipsett ら⁴⁾は, 内分泌活性型腫瘍では個々の細胞レベルにおいて癌腫細胞は正常副腎皮質細胞の 0.1 ないし 0.2% のホルモン産生能しか有しておらず, 活発な産生能を有する腺腫細胞とは対照的であると述べている。したがって, 自験例においても施行された ¹³¹I-adosterol 副腎スキャンにおいては悪性腫瘍部でのコレステロール摂取率は低く集積像を呈さなかったものと解釈できる。また, 個々の癌腫細胞のホルモン産生能が低下していても腫瘍全体としては大量のホルモンが自律産生されるために, 下垂体レベルでの ACTH 分泌が減弱し, 健側副腎部においても集積像を呈さなかったものと推察される。

副腎悪性腫瘍に対する有力な抗癌化学療法が未だ確立されていない今日においては, 外科的摘除が治療の first choice となっているのが現状である¹¹⁾。Didolkar ら¹²⁾がまとめた 42 症例の副腎皮質癌の臨床治療成績によれば, 根治的外科的治療がなされた 16 症例と抗癌化学療法もしくは放射線療法等の保存的療法がなされた 28 症例とにおける診断時よりの 5 年生存率を比較すると, 前者では約 50%, 後者では 10% 以下であり, 全体としても 5 年生存率は 24% であったとしている。発見時すでに肺, 肝, リンパ節, 骨等への転移が認められる症例も多く, 前述の Didolkar ら¹³⁾は初診時 52% の症例に遠隔転移を, また 41% に局所浸潤を伴っていたと副腎悪性腫瘍の早期診断の困難さを指摘して

Table 1. Staging of adrenocortical carcinoma

Stage	Size of Primary	Local/Nodes invasion		Metastases	TNM
1	< 5 cm	-	-	-	T1N0M0
2	> 5 cm	-	-	-	T2N0M0
3	Any size	-	+	-	T3N0M0
		+	-	-	T1-2N1M0
		+	+	-	T3N1M0
4	Any size			+	M1

いる。

根治的外科的摘除が適応となる症例が少ないことより、抗癌化学療法の一つとして、 α, β -DDD の臨床効果に関する報告が散見される^{5,13,14}。元来、 α, β -DDD はホルモン合成阻害剤であるが、細胞毒性を有していることより内分泌非活性型の悪性腫瘍に対しても効果が期待されている。Hutter ら⁵⁾は副腎悪性腫瘍138例の臨床的検討を行い、ステロイド過剰産生に対する産生抑制効果は72%に、また腫瘍サイズ評価可能病変を有する症例において腫瘍縮小効果における奏効率は34%であり、良好な成績がえられたと述べている。しかしながら、その腫瘍縮小効果や骨転移巣による疼痛軽減に対し一時的寛解がえられてはいるものの生存率の改善に関しては、疑問視する報告もある¹⁵⁾。また、 α, β -DDD の副作用として、骨髄抑制や肝障害は少ないものの、吐気、嘔吐、下痢等の強い消化器症状が83%と高頻度に認められ、dose-limiting factor となり投与量軽減や投与中止を余儀なくされる症例も少なくないとされている。

治療方針の決定や予後の推定に有用とされる stage 分類は Macfarlane¹⁴⁾ によりなされ、Sullivan ら¹⁵⁾ はそれを改訂し (Table 1), stage I および II の 6 例中 5 例に 5 年生存が認められたと述べている。しかし、再発率の高い疾患であること、有力な抗癌化学療法等の補助療法が見出されていないことより、画像診断、病理組織学的所見より根治的摘除がなされた自験例を含め、比較的予後良好とみなされる症例においても内分泌学的検索と共に再発、転移の有無を経過観察することが重要と考える。

結 語

Cushing syndrome を伴った左副腎皮質癌の 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 339 回日本泌尿器科学会北陸地方会にて発表した。

文 献

- 1) Ferber B, Hardy VH, Gerhardt PR and Solomon M: Cancer in New York State, Exclusive of New York City 1943-1960. Albany, 1962. Bureau of Cancer Control, New York State Department of Health.
- 2) Griswold MH, Wilder CS, Cutler SJ and Pollack ES: Cancer in Connecticut, 1935-1951. Hartford, 1955. Connecticut State Department of Health.
- 3) Clemmesen J: Statistical studies in the aetiology of malignant neoplasms. II. Munksgaard, Copenhagen, 1965. Danish Cancer Registry under the National Anti-Cancer League.
- 4) Lipsett MB, Hertz and Ross GT: Clinical and pathophysiologic aspects of adrenocortical carcinoma. *Am J Med* 35: 374-383, 1963
- 5) Hutter AM and Kayhoe DE: Adrenal cortical carcinoma clinical features of 138 patients. *Am J Med* 41: 572-580, 1966
- 6) 厚生省特定疾患「ステロイドホルモン産生異常症」調査研究班: 昭和57年度研究報告書. 1983
- 7) Riche JP and Gittes RF: Carcinoma of the adrenal cortex. *Cancer* 45: 1957-1964, 1980
- 8) Bennett AH, Harrison JH and Thorn GW: Neoplasms of the adrenal gland. *J Urol* 106: 607-614, 1970
- 9) Kenney PJ, Streeten DP and Anderson GH: Difficulties in the prospective diagnosis of functional adrenal diseases by CT. *Urol Radiol* 8: 184-189, 1986
- 10) Moses DC, Schteingart DE, Sturman MF, Beierwaltes WH and Jee RD: Efficacy of radiocholesterol imaging of the adrenal glands in Cushing syndrome. *Surg Gynecol et Obst* 139: 201-204, 1974
- 11) 阿曾佳郎, 鈴木和雄: 副腎悪性腫瘍. *内科* 49: 1953-1961, 1982
- 12) Didolkar MS, Bescher RA, Elias EG and Moore RH: Natural history of adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 47: 2153-2161,

- 1981
- 13) Luton JP, Mathoudeau JA, Bouchard P, Thieblot P, Hautecouverture M, Simon D, Laudat MH, Touitou Y and Bricaire H: Treatment of Cushing's disease by o,p'-DDD survey of 62 cases. *N Engl J Med* **300**:459-464, 1979
- 14) Macfarlane DA: Cancer of the adrenal cortex. The natural history, prognosis and treatment in a study of fifty-five cases. *Ann Roy Coll Surg* **23**: 155, 1958
- 15) Sullivan M, Boileau M and Hodges CV: Adrenal cortical carcinoma. *J Urol* **120**: 660-665, 1978

(1988年7月11日受付)