

成人男性化副腎皮質癌の1例

国立大阪病院泌尿器科 (医長: 高羽 津)

辻村 晃, 今津 哲央, 西村 憲二, 松宮 清美*
菅尾 英木, 岡 聖次, 高羽 津

国立大阪病院病理部 (部長: 倉田明彦)

有馬 良一**, 倉田 明彦

A CASE OF VIRILIZING ADRENOCORTICAL CARCINOMA IN ADULT

Akira Tsujimura, Tetsuo Imazu, Kenji Nishimura,
Kiyomi Matsumiya, Hideki Sugao,
Toshitsugu Oka and Minato Takaha

From the Department of Urology, Osaka National Hospital

Ryoichi Arima and Akihiko Kurata

From the Department of Pathology, Osaka National Hospital

A case of virilizing adrenocortical carcinoma is reported. A 35-year-old woman was referred to our clinic because of left adrenal mass detected incidentally by ultrasonography. At the time of admission, facial acne, systemic hirsutism, hypertrophied clitoris and amenorrhea for two months were observed. Serum testosterone showed obviously high level and urinary 17-KS and 17-OHCS showed slightly high level. A computed tomography revealed a heterogeneous mass with calcification in the left adrenal region. Selective angiography revealed hypervascularity. Under the pre-operative diagnosis of virilizing left adrenal tumor, left adrenalectomy was performed. The tumor measured 8×6×7 cm, and weighed 194 g. A diagnosis of adrenocortical carcinoma was made by pathological examination.

Virilizing adrenocortical carcinoma is very rare in adults. We reviewed and discussed 10 cases of virilizing adrenocortical carcinoma in adults, including our case, in the Japanese literature.

(Acta Urol. Jpn. 39: 345-348, 1993)

Key words: Virilizing, Adrenocortical carcinoma

緒 言

副腎皮質癌は非常に少なく欧米での発症率は100万人に2人と報告され¹⁾, 本邦でも島崎ら²⁾の報告によれば1954年から1981年までの28年間に186例の報告があるに過ぎない。内分泌活性型と非活性型に大別されるが, 一般に予後はきわめて悪く手術療法以外に治療法はないとされている。今回われわれは副腎摘除術後, 化学療法を追加し良好に経過している男性化副腎皮質癌の1成人例を経験したので, 若干の文献的考察

を加えて報告する。

症 例

症例: 35歳, 女性
主訴: 左副腎腫瘍の精査
家族歴・既往歴: 特記すべきことなし
現病歴: 1991年11月近医で心窩部痛精査中, 偶然超音波検査にて左副腎腫瘍を指摘され, 1992年1月当科へ紹介された。

入院時現症: 身長 162 cm, 体重 49.8 kg, 血圧 124/70 mmHg, 脈拍 72/min 整。体格中等度, Cushing 症候群を思わせる中心性肥満を認めず, 腹部に腫瘤を触知しなかった。また顔面の痤瘡, 多毛, 軽度の陰核

*現: 大阪大学医学部泌尿器科学教室

**現: 国家公務員等共済組合連合会大手前病院臨床病理部

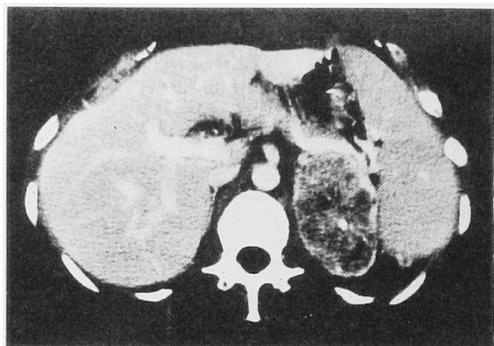


Fig. 1. A computed tomography reveals heterogeneous mass with calcification in the left adrenal region.

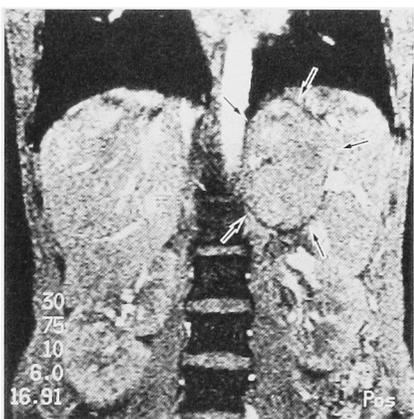


Fig. 2. Magnetic resonance imaging reveals a heterogeneous intensity mass (arrow).

肥大および2カ月間の無月経から男性化徴候を疑わせた。

検査所見：検血、腫瘍マーカーを含めた血液生化学、検尿には特に異常を認めなかったが、内分泌学的検査では血中 testosterone が 177 ng/dl (10~60) と高値を示した。また血中 cortisol 20.7 μ g/dl (4.0~18.3), 尿中 17-KS 12.8 mg/day (2.3~7.8) および尿中 17-OHCS 11.6 mg/day (4.0~8.0) の軽度上昇も認めたが血中 dehydroepiandrosterone は 3.2 ng/ml (1.2~7.5) と正常範囲内であった。Dexamethasone 抑制試験では抑制を認めず。

X線学的検査：IVP では左腎が軽度下方へ偏位し、上腎杯が下方へ圧排されていた。CT では左副腎部に被膜で覆われた内部不均一、一部に石灰化陰影を伴った腫瘤を認め不均一に enhance を認めた (Fig. 1)。MRI では T1 強調像で頭尾側に 7 cm 大の内部不均一な intensity を呈する腫瘤を認めたが、腎との境界は明瞭であった (Fig. 2)。血管造影検査ではおもに左中副腎動脈により栄養される直径約 9 cm 大の

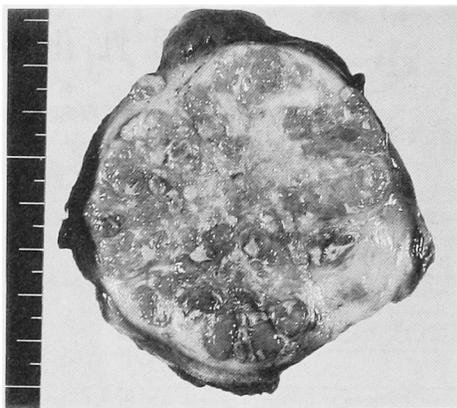


Fig. 3. Cut surface of the extirpated tumor.

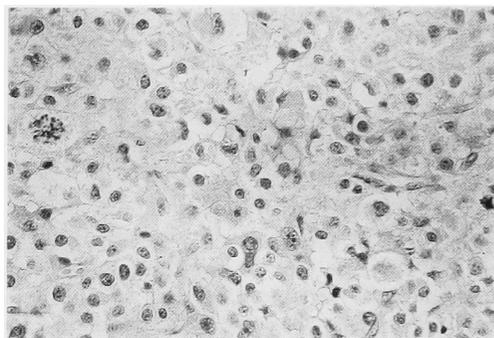


Fig. 4. Histological examination reveals that diffuse proliferation of atypical adrenal cortical cells with various size and bizarre nuclei. The mitotic activities are high and capsular invasive lesions are also recognized.

hypervascular な腫瘍を認め、外下方には著明に拡張した drainage vein を認めた。

以上より男性化左副腎皮質癌と診断し1992年2月10日、手術を施行した。

手術所見：全麻下、右側臥位にて経胸腰的に後腹膜腔に達した。腫瘍と左腎上極および腹膜との癒着を認めたが剥離可能であった。腎門部リンパ節の腫大を認めたため、左副腎摘除術および腎門部リンパ節廓清術を施行した。手術時間4時間40分、出血量は 200 ml であった。

摘除標本：8×6×7 cm 大、194 g で赤褐色調の被膜に覆われ、剖面では黄褐色、顆粒結節状で線維性の隔壁が放射状に認められた (Fig. 3)。

病理組織学的検査：多発性の壊死巣を含んだ充実性の腫瘍で、類円形多型性に富む異型細胞の密な増生を認め、核分裂像被膜内浸潤も多くみられ病理組織学的に左副腎皮質癌と診断された (Fig. 4)。なお腎門部

Table 1. 10 cases of virilizing adrenocortical carcinoma in adult reported in Japan.

症例	報告者	報告年	年齢	性別	患側	症状	内分泌学的検査		治療	摘除重量 (g)	予後(1992年12月現在)
							U-17KS	S-testosterone			
1	勝田	1955	24	女	左	陰核肥大, 多毛, 子宮萎縮	高値	不明	化学療法	—	不明
2	岩崎	1961	68	女	左	陰核肥大, 多毛, 色素沈着	不明	不明	副腎摘除術	670	死亡(術後48後日)
3	杉村	1969	35	女	左	陰核肥大, 多毛, 過少月経	高値	不明	副腎摘除術, 放射線・化学療法	1550	不明(術後6ヶ月は生存確認)
4	島崎	1972	17	女	右	陰核肥大, 多毛, 無月経	高値	不明	副腎摘除術	235	不明(術後3年は生存確認)
5	引田	1977	24	女	右	多毛, 月経異常	高値	不明	副腎摘除術	180	不明
6	上原 ⁴⁾	1979	21	女	左	陰核肥大, 多毛, 無月経	高値	高値	副腎・膀胱尾部・脾・腎摘除術	1860	死亡(術後5ヶ月目)
7	菅野 ⁵⁾	1984	41	女	右	不明	高値	高値	副腎摘除術, op'-DDD	640	生存(術後9年)
8	Takiuchi ⁶⁾	1986	36	女	左	多毛, 無月経	高値	高値	副腎摘除術, op'-DDD, 化学	720	生存(術後9年)
9	河野 ⁷⁾	1987	53	女	右	多毛, 男性様乳房	高値	高値	op'-DDD, 高体温・化学療法	—	死亡(初診後1年6ヶ月目)
10	自験例	1992	35	女	左	陰核肥大, 多毛, 無月経, 痤瘡	高値	高値	副腎摘除術, 化学療法	194	生存

ンパ節には転移巣を認めなかった。

術後経過：術後7日目の副腎内分泌学的検査では血中 testosterone を含めすべて正常範囲内であったが、一般に副腎皮質癌の予後が非常に悪いことを考慮し、予防的に cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, 5-fluorouracil の多剤併用化学療法を2クール施行した。術後4ヵ月目から月経を認め、痤瘡、多毛は消失し、術後8ヵ月を経過した現在再発の兆候はない。

考 察

副腎皮質癌は本邦剖検例で全悪性腫瘍の0.17%と報告されている³⁾稀な腫瘍である。内分泌学的検索から活性癌と非活性癌に分けられ、さらに活性癌は Cushing 症候群を呈するもの、男性化を呈するもの、女性化を呈するもの、高アルドステロン血症を呈するものなどに分類される。本邦では島崎ら²⁾が186例を集計し、内分泌活性型の方が非活性型より若干多く、その中では Cushing 症候群を呈するものが最も多く、自験例のごとく男性化のみを呈するものは23例であったと報告している。今回島崎らの23例の報告に自験例を含め18例を追加し41例の男性化副腎皮質癌本邦報告例を集計した。女性が33例(80%)で男性は8例のみで全例10歳以下であった。また41例のうち30例(73%)が10歳以下で、初潮以降に発生した症例を成人例とすると、男性化副腎皮質癌成人例は自験例を含めても本邦で10例^{2,4-7)}の報告があるに過ぎない (Table 1)。

成人発生例をさらに検討すると年齢は17歳から68歳に分布し平均35歳であった。全例女性で患側は右4例左6例。男性化徴候としては多毛、陰核肥大、月経異常などが多く、内分泌学的検索では尿中 17-KS および血中 testosterone 値の上昇を認めるものが多かった。副腎の androgen としては、硫酸抱合 steroid

特に dehydroepiandrosterone sulfate が多量に分泌されている他、dehydroepiandrosterone, androstendione, および 11 β -hydroxy-androstendione が少量分泌されているのみで、17 β -hydroxysteroid dehydrogenase 活性が性腺より非常に弱く、本来 androstendione から testosterone への転換は少ないとされている⁸⁾。自験例を含め血中 testosterone 値の上昇を認めるものは、それだけで通常の副腎におけるホルモンの生合成、代謝経路と異なる neoplasm の発生を示唆するものと考えられる。

治療については外科的摘除が原則で、診断時摘除不能であった2例^{2,7)}以外は上原ら⁴⁾の膀胱尾部、脾、左腎合併摘除を含めて診断から早期に副腎摘除術がなされており、うち5例^{2,4-6)}は術後 op'-DDD や化学療法、放射線療法などの補助療法が追加されている。副腎皮質癌の補助療法については以前より op'-DDD を用いた報告が散見されるが、今回の集計でも10例中3例⁵⁻⁷⁾に用いられている。op'-DDD は副腎皮質の網状層、束状層に選択的に直接作用し steroid の合成が抑制されると考えられている殺虫剤 DDT の誘導体であるが⁹⁾、木野内ら¹⁰⁾は op'-DDD を投与した Cushing 症候群および副腎癌46例を報告し、腫瘍の大きさが測定された副腎癌18例のうち50%未満ではあるが腫瘍の縮小を認めたものは7例のみであったと報告しており、有効率はあまり高くない。また副作用についても消化器症状や中枢神経症状などの報告が多く、継続投与できなかつた例も少なくない。自験例も当初、多剤併用化学療法に加えて op'-DDD の服用を予定していたが、化学療法中消化器症状の副作用が非常に強く患者の体力が落ちたこと、op'-DDD の服用期間が数ヵ月におよぶことから op'-DDD による副作用の発現期間も非常に長くなることを考慮し、op'-DDD は用いず多剤併用化学療法を行うのみに留め

た。化学療法については症例数が少なく過去に種々の試みが報告されているものの、一般に有効な抗腫瘍剤はきわめて少ないとされてきた。しかし Slooten ら¹¹⁾の cisplatin, adriamycin, cyclophosphamide の併用投与にて PR をえた報告や Martin ら¹²⁾の転移を有する副腎皮質癌症例に cisplatin, doxorubicin, 5-fluorouracil の併用で CR をえた報告のごとく、最近 cisplatin を中心とした化学療法でその有効な治療成績の報告が増加してきた。自験例は cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, 5-fluorouracil の 4 剤併用療法を施行したが、現在のところ順調に経過している。今後、症例数が増えさらに検討が加えられることを期待したい。

副腎皮質癌の予後は非常に悪く、山下ら¹³⁾の副腎皮質癌本邦報告96例の集計では予後の判明している76例中51例(65%)が1年以内に死亡している。また Sullivan ら¹⁴⁾は副腎皮質癌を腫瘍径 5 cm 以下を stage 1, 5 cm を越える場合を stage 2, リンパ節および周辺臓器への浸潤を認めた場合を stage 3, 遠隔転移を有する場合を stage 4 と stage 分類し stage 3, 4 はきわめて予後が悪いとしている。自験例は stage 2 に相当する。今回集計した男性化副腎皮質癌成人例の予後については死亡例が3例で最短は岩崎らの術後48日目であった。われわれは報告以後の予後追跡調査を試みたが、報告以後にも死亡が確認された例はなかった。逆に菅野ら⁵⁾の報告例と Takiuchi ら⁶⁾の報告例は術後9年を経た現在も生存していることが確認され、島崎らの報告例も現在の生死は不明ながら少なくとも術後3年は生存していたことが確認された。報告時から長年月を経過していることもあって10例中4例について現在の生死が不明であるが、術後9年生存している症例が2例認められることは一般に副腎皮質癌の予後は非常に悪いとされる中、注目に値すると思われる。自験例も内分泌学的検索も含めて今後注意深く経過観察を行っていく予定である。

結 語

35歳女性の男性化副腎皮質癌の1例を報告した。男性化副腎皮質癌成人例本邦報告10例を集計し、予後についての追跡調査も含めて若干の文献的考察を加えた。

予後の追跡調査に御協力をいただきました各施設諸氏に感

謝いたします。この論文の要旨は第140回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した。

文 献

- 1) Hutter AM Jr and Kayhoe DE: Adrenal cortical carcinoma. Clinical features of 138 patients. *Am J Med* **41**: 572-580, 1966
- 2) 島崎 淳, 伊藤晴夫, 山口邦雄, ほか: 副腎癌. *日臨* **41**: 1383-1391, 1983
- 3) 田村 泰, 大橋教良, 岩本逸夫, ほか: 副腎皮質癌の臨床. *癌の臨床* **20**: 839-845, 1974
- 4) 上原克昌, 石田常博, 高橋 泰, ほか: 男性化症状を呈した副腎癌の1例. *ホと臨床* **27**: 297-301, 1979
- 5) 菅野 理, 金子尚嗣, 川村俊三: 男性化副腎皮質癌の1例. *日泌尿会誌* **75**: 424, 1984
- 6) Takiuchi H, Oka T, Namiki M, et al.: A case of virilizing adrenocortical carcinoma. *Acta Urol Jpn* **33**: 2090-2094, 1987
- 7) 河野信一, 岩下光一, 矢野彰一, ほか: 尿中カテコールアミン排泄増量を伴った成人女子の男性化副腎皮質癌の1例. *癌の臨床* **33**: 742-747, 1987
- 8) 下山晶士, 清水久太郎: 副腎におけるホルモンの生合成と代謝. *臨検* **28**: 521-530, 1984
- 9) Bergenstal DM, Hartz R and Lipsett MB: Chemotherapy of adrenocortical cancer with op³-DDD. *Ann Intern Med* **53**: 672-682, 1960
- 10) 木野内喬, 清水直容, 井林 博, ほか: op³-DDD によるクッシング症候群および副腎癌の治療—46症例のまとめ—. *ホと臨床* **30**: 841-851, 1982
- 11) Slooten H and Oosterom A: CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) regimen in adrenal cortical carcinoma. *Cancer Treat Rep* **67**: 377-379, 1983
- 12) Martin S, Mauricio O, Marc B, et al.: 5-Fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin regimen in adrenal cortical carcinoma. *Cancer* **15**: 1492-1494, 1988
- 13) 山下元幸, 森岡政明, 藤田幸利: 両側内分泌非活性副腎皮質癌の1例. *西日泌尿* **50**: 677-682, 1988
- 14) Sullivan M, Boileau M and Hodges CV: Adrenal cortical carcinoma. *Urology* **10**: 12-18, 1977

(Received on October 26, 1992)
(Accepted on January 4, 1993)