

Cushing 症候群に見られた多発性副腎腺腫の1例

大阪府立成人病センター泌尿器科 (部長: 古武敏彦博士)

清原久和・黒田昌男
三木恒治・宇佐美道之
中村隆幸・古武敏彦A CUSHING'S SYNDROME WITH UNILATERAL MULTIPLE
ADRENOCORTICAL ADENOMASHisakazu Kiyohara, Masao Kuroda,
Tsuneharu Miki, Takayuki Nakamura,
Michiyuki Usami, Masao Nakamura,
and Toshihiko Kotake*From the Department of Urology, Center for Adult Diseases, Osaka
(Director: Dr. T. Kotake)*

A 48-year-old woman still had general fatigue, hypertension, diabetes mellitus, and a Cushing-like appearance, after discontinuing steroid treatment for bronchial asthma. Laboratory values included urinary 17-hydroxycorticoid levels of 41.9 mg/day, which remained unchanged with ACTH stimulation and could not be suppressed with 8 mg of dexamethazone and nor elevated with metopirone. Adrenal scintigraphy by ^{131}I -adosterol showed right adrenal adenoma. Right adrenalectomy was conducted, and two adrenal tumors were observed macroscopically. They were diagnosed adrenocortical adenoma histopathologically, and the larger one was studied electronmicroscopically. This patient has remained well for one year with no evidence of Cushing syndrome and with normal hydrocorticoid values.

A similar case was found in the Japanese literature.

はじめに

Cushing 症候群を呈する原因は一般的に副腎皮質の過形成と腺腫に大別される。この際腺腫は単発のことが多く、多発性のはきわめて稀であり、多発性の場合でも最近注目を集めている。多発性結節性過形成との鑑別は現在でも困難であるとされている。しかし、最近原発性アルドステロン症におけるのと同様に副腎性 Cushing 症候群においても多発性腺腫の報告がみられるようになった。われわれも Cushing 症候群を呈し、1 側副腎に2個の腺腫を有した症例を経験したので、これを報告するとともに若干の考察を試みた。

症 例

48歳, 主婦。

主訴: 易疲労感。

家族歴: 特記すべきことなし。

既往歴: 30歳のときより現在に至るまで気管支喘息にて他院でときどき加療を受けている。

現病歴: 1970年に気管支喘息のためリンデロンの投薬を受けて以来、次第に満月様顔貌, 中心性肥満, 高血圧, 色素沈着があらわれた。1974年に気管支喘息が軽快したため、リンデロンの服用を中止したが、色素沈着以外の症状は残り、易疲労感がでてきたため1976

年7月22日当院内科を受診した。精査のため入院し、Cushing 症候群と診断され外科的治療を目的として当科に紹介入院した。

入院時所見：身長 148.5 cm, 体重 60 kg, 血圧 200/110 mmHg 意識障害なし, 体温正常, 脈拍 78/分, 脈拍・呼吸ともに整, 肥満の傾向があるが四肢は細い(中心性肥満)。顔貌は満月様で色素沈着が認められた。首から背部にかけて脂肪沈着が著明で、いわゆる buffalo hump を呈していた。皮膚線条, アクネは認めなかった。胸部では聴診で piping を認めた以外は異常なかった。腹部は膨隆していたが、肝腎脾は触知しなかった。四肢で軽度の筋力低下を認めた。外性器には異常を認めなかった。また腱反射は正常で、病的反射なく、視野も正常であった。

入院時検査成績 (Table 1): 末梢血で白血球数は正常であったが好酸球は 0% であった。血清電解質では K の軽度低下を認めた。肝機能, 腎機能はともに正常であった。耐糖能は低下していた。また胸部および頭蓋レ線検査にて異常を認めなかった。

Table 1. Laboratory examinations

Hematological examination	
RBC	424×10 ⁴ /mm ³ , Ht 41%, Hb 11.5g/dl,
WBC	8400/mm ³ (Eo. 0, Baso. 0, Stab. 4, Seg. 65, Lym. 26, Mono. 5) thrombocyte 34.6×10 ⁴ /mm ³
Bleeding time	1'30", Prothrombin time 93%,
ESR	1hr 15mm, 2hr 41mm
Serum electrolyte	
Na	144mEq/l, K 3.4mEq/l, Cl 101mEq/l,
Ca	4.4mEq/l.
Serum lipid	
cholesterol	342mg/dl, triglyceride 104mg/dl,
Liver function	
GOT	11u, GPT 32u, ALP 10.9u,
Renal function	
BUN	8mg/dl, creatinine 0.6mg/dl, PSP 15' 33%,
FBS	196mg/dl,
Blood gas analysis	
pH	7.49, Pao ₂ 68mmHg, Paco ₂ 30.5mmHg.
Urinalysis	
prot. (±), sug. (-), urobilinogen	normal,
sediment RBC	3-10/1F, WBC 3-10/1F.

内分泌学的検査成績 (Table 2): 24 時間尿中 17-OHCS, 17-KGS 値は著明に上昇していたが、17-KGS 値は正常であった。血中 11-OHCS は朝夕いずれも高値で日内変動は見られなかった。また dexamethasone 抑制試験では 2mg, 8mg の経口投与にて尿中 17-OHCS の排泄は抑制されなかった。またメトピロン試験, ACTH 負荷でも尿中 17-OHCS の増加は見られなかった。以上より内分泌検査で Cushing 症候

Table 2. Endocrinological examinations

		normal value
Urinary 17-OHCS	41.9mg/dl	(2-6)
	17-KS	6.6
	17-KGS	60.6
Plasma 11-OHCS daily profile	AM 9:00	(12-25γ/dl)
	PM 8:00	26.7
	Dexamethasone suppression test	
Dexamethasone	2mg	8mg
urinary 17-OHCS	53.4mg/day	58.9mg/day
Metopirone test		
urinary 17-OHCS	40.9mg/day	
ACTH test		
urinary 17-OHCS	57.5mg/day	

群と診断され、その病因としては副腎腺腫が疑われた。

部位診断: I¹³¹-adosterol を用いた副腎シンテスキャンニングにて右副腎部のみにアイソトープの著明な集積を認めた (Fig. 1)。

以上より最終的に右副腎腺腫と診断し、1976年10月20日当科にて右副腎摘出を行なった。

手術所見: 正中切開により、経腹膜の後に後腹膜腔に達した。右腎上内方に副腎を認め、その中に大小2個の腫瘍を認めた。副腎は周囲との癒着はなく、腫瘍を含め一塊で摘出した。摘出右副腎は重量 14.4 g, 大きさ 5.0×3.3×2.0 cm であった。大きい腫瘍は重さ 9.6 g, 大きさ 2.7×2.3×2.0 cm で、小さい腫瘍は重さ 0.2 g, 大きさ 0.6×0.8×0.6 cm であり、両者ともに肉眼的に薄い被膜でおおわれ両者は完全に分離独立していた。剖面は大きい腫瘍は暗褐色と黄褐色の部分で混在しており、小さい腫瘍は褐色であった (Fig. 2)。左副腎は正常より小さく触診上腫瘍は認めなかった。

病理組織学的所見: 大きい腫瘍, 小さい腫瘍は両方ともに clear cell, compact cell によって構成され、いずれも正常の組織構築を認めずその細胞配列より腺腫と診断された。大きい腫瘍は clear cell 優位, 小さい腫瘍は compact cell 優位であった (Fig. 3, 4)。また残存副腎組織はほぼ正常であった。

透過電顕所見: 標本は大きい腫瘍のみより採取した。細胞質には脂肪空胞を認めるが、大きなものはほとんどなく、数多くの dense body を含む細胞が認められた (Fig. 5)。小管状の滑面小胞体が良く発達しており (Fig. 6)、糸粒体は自己融解傾向のあるものも存在したが比較的良く発達しており、cristae は小管状, 小胞状であった (Fig. 7)。

術後管理: 通常の術後管理に加わうるに、ホルモン管理として、まず術前日にソルコテフ 50 mg を筋注

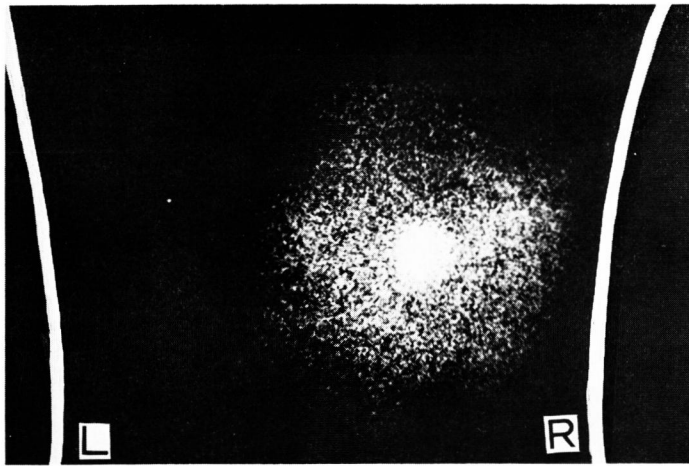


Fig. 1 I^{131} アドステロールによる副腎シンチグラフィ. 右側副腎に相当する部位のみにアイソトープの著明な集積を認める.

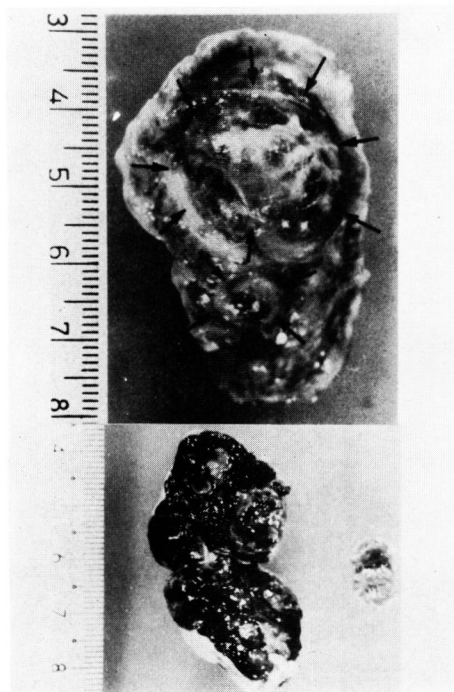


Fig. 2. 上. 摘出右副腎. 明らかに境界のある大小2つの腫瘍を認める.
下. 摘出腫瘍断面.

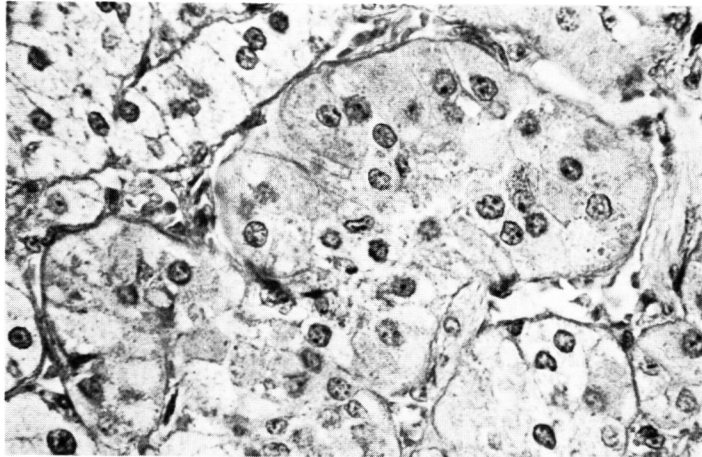


Fig. 3. 大きい腺腫の病理組織像. compact cell, clear cell の集団が相接している (H-E 染色×400).

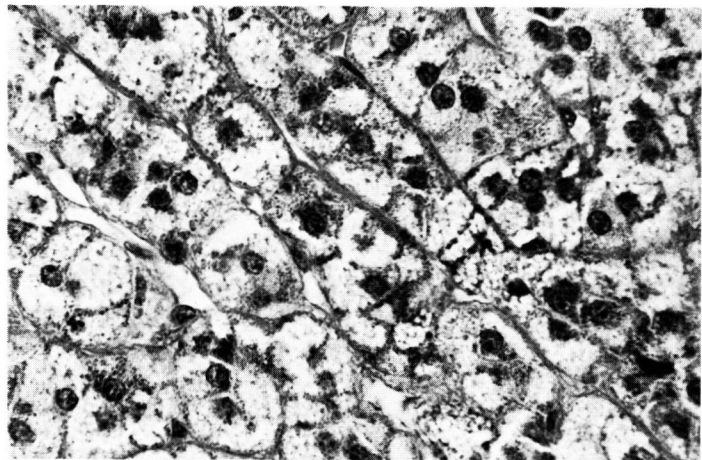


Fig. 4. 小さい腺腫の病理組織像. ほとんど compact cell により構成されている (H-E 染色×400).

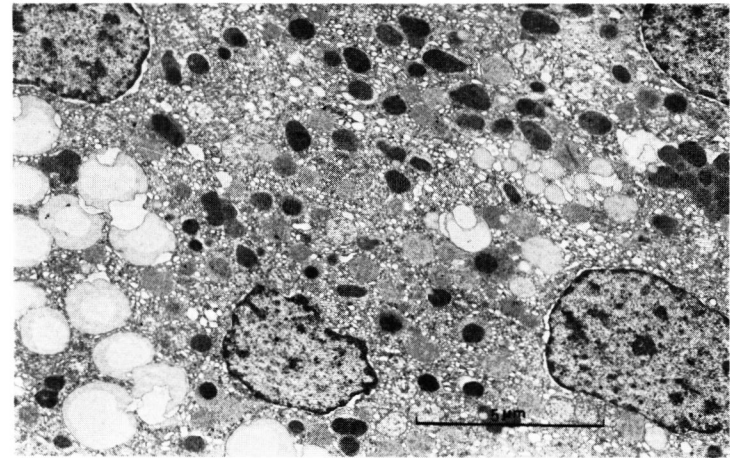


Fig. 5. 大きい腺腫の電顕像. 核小体が良く発達しており, 脂肪空胞と濃淡のさまざまな dense body が認められる (×5800).

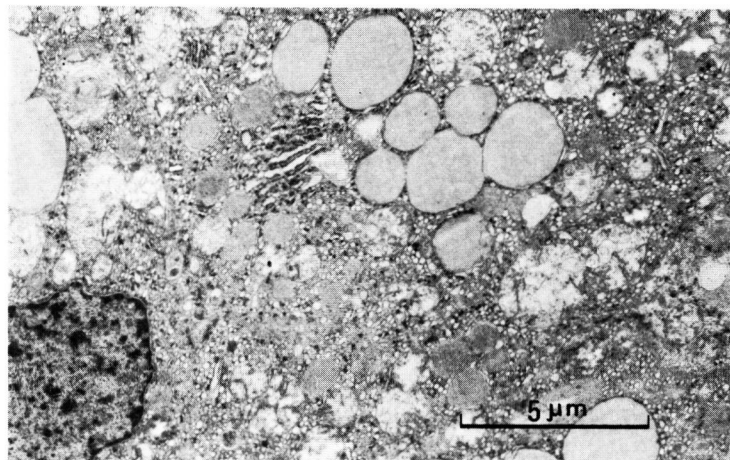


Fig. 6. 大きい腺腫の電顕像. 滑面小胞体, 粗面小胞体が共に良く発達している (×5800).

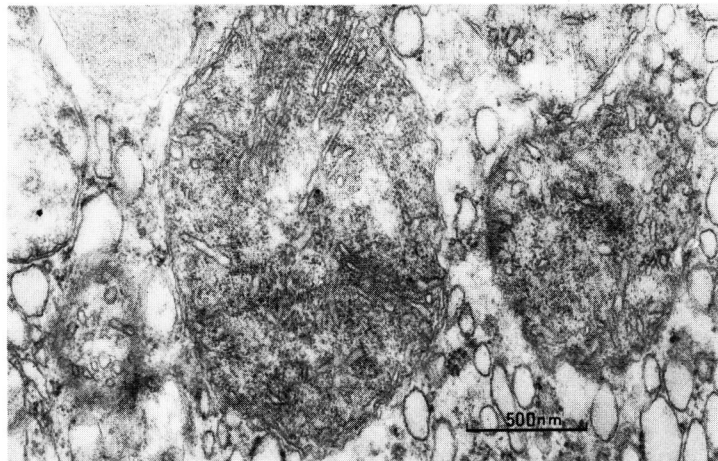


Fig. 7. 大きい腺腫の電顕像. 糸粒体には小胞状, 小管状のクリステが発達している ($\times 38000$).



Fig. 8. 術前.



Fig. 9. 術後.

し, 術当日はソルコーテフ 375 mg を静注した. その後は漸次減量し術後6日目にはソルコーテフ朝 50 mg 筋注と同時に経口でコートン 25 mg \times 2 を投与し, 9日目にはコートン 25 mg \times 2 のみに減量し, この量を持続維持した. 術後18日目にはコートン 25 mg/day に減量した. 術後20日目の ACTH rapid test では, 血中 11-OHCS は前値 3.1 pg/dl, 30' 7.8 pg/dl 60' 10.9 pg/dl であり, 副腎は ACTH に反応を示していると判定したが, test 前の値が 3.1 pg/dl と低値であり, コートン 25mg/day を維持量とし継続投与し, 術後29日目に退院した. 術後7カ月目の24時間尿中17-

OHCS は 6.3mg/day と正常となり, 耐糖能も改善, 血圧も 156/96 mHg と低下, moon face, central obesity などの症状も改善され, 疲労感も消失した. 患者の術前 (Fig. 8), 術後7カ月目の顔面 (Fig. 9) は写真に見られるごとくである.

考 察

Cushing 症候群は cortisol の慢性過剰分泌により起るが, その臨床症状は多彩で中心性肥満, 高血圧, 皮膚線条, 月経異常, 多毛症, 脱力感 骨粗しょう症, 糖尿病, 精神障害などがあげられる. その病因については,

1)下垂体前葉からの ACTH 分泌増加による両側副腎皮質過形成, (Cushing disease), 2)副腎皮質腫瘍(腺腫ないし癌腫), 3)異所性 ACTH 産生腫瘍(異所性 ACTH 症候群)があげられる. 熊谷ら¹⁾の 320 例の Cushing 症候群の本邦集計では, 副腎過形成 58.4%, 腺腫 35.8%, 副腎癌 5%, 異所性 ACTH 産生腫瘍 1.3%であった. また, Scott ら²⁾は 200 例以上の自験例の集計で, 最も多いのが下垂体依存性の hypercortisolism (63%), ついで adrenocortical tumor (24%), ACTH variant (13%) であると述べている. 厚生省の視床下部下垂体機能障害調査研究班による 1965 年から 10 年間の Cushing 症候群の集計³⁾では副腎過形成 356 例, 副腎腺腫 175 例, 副腎癌 8 例であり頻度より見れば Cushing 症候群は, そのほとんどが副腎過形成と腺腫によって占められ, その比率は 3:1.5 といったところである. 腺腫の多発例は 1971 年の穴戸・渡辺の本邦集計⁴⁾では全く見られなかったが, 最近吉川ら⁵⁾が Cushing 症候群における多発性腺腫の 1 例を報告しており, この報告を含めた腺腫多発例は 50~60 例に 1 例あるのではないかと考えられており⁵⁾, 自験例もきわめて稀な症例ではないかと思われる.

内分泌腺において, 結節が単発性であれば腺腫, 多発性であれば過形成というのは内分泌腺一般によく言われる通則である. しかしながら近年過形成であっても 1 個の結節からなる例が目され, また多発性腺腫の存在も明らかとなっている⁶⁾. 副腎皮質における Cushing 症候群においても前述のごとく多発性腺腫の報告がある一方で, 腺腫と同様 ACTH 非依存性で形態面でも鑑別困難な症例が多い多発性結節性過形成の報告も散見されるようになってきた. さらに多発性結節より腺腫様になる可能性を示唆する報告^{7,8)}もあり, 本症例が腺腫の多発例であることを考えあわせると, 腺腫と多発性結節との鑑別は興味をひく点であると思われる. そこでわれわれは, この両者について内分泌学的観点と形態面より若干の文献的考察を試みたいと思う.

内分泌学的には Cushing 症候群における腺腫と過形成の鑑別は Liddle⁹⁾による大量の dexamethasone 抑制試験, メトピロン test, ACTH 負荷 test などにより行なわれるが, 多発性結節性過形成のいくつかは腺腫同様の反応を示す. 下垂体機能障害調査研究班は, 1965 年より 10 年間の Cushing 症候群の集計例¹⁰⁾のうち, 8 mg の dexamethasone 抑制試験で尿中 17-OH CS が抑制されない結節性過形成例が 11 例中 6 例に, またメトピロンに反応しなかった症例が 11 例中 4 例にあったと報告している. また最近石原ら¹¹⁾は 19 例の

多発性結節性過形成の本邦報告例を集計し, 大量の dexamethasone に反応しなかったものが 14 例中 9 例に, メトピロン test に反応しなかったものが 9 例中 6 例にあったと報告している. ACTH 負荷 test で結節性過形成では反応が不定で, 腺腫では反応しないとされている¹²⁾が, この検査法は副腎の予備力を見る検査であり, 病型診断には必ずしも有用でない¹³⁾.

以上のごとく, 結節性過形成と腺腫の内分泌学的鑑別は困難であるが, これを行なう唯一の方法として血中 adrenal androgen 値の測定が挙げられる¹⁴⁾. これは, 腺腫と他の病型の鑑別に有用であり, その理由としては腺腫は結節性過形成を含む他の病型とは異なり cortisol のみを分泌し, androgen を分泌しないためと考えられている.

形態学的にも結節性過形成と腺腫の鑑別は議論的となっており, さらに結節性過形成より腺腫形成への可能性を示唆する報告もあり, より難しい問題を残している. 1976 年笹野⁶⁾は内分泌腺の腺腫と結節性過形成の特徴, 両者の違いについて報告しているが, 副腎皮質に関する点を抜粋すると以下のごとくなる.

- 1) 結節の組織構築に層構造があれば過形成, なければ腺腫である.
- 2) 腺腫であっても周囲実質との間に結合織性の仕切のない例が多い.
- 3) 周囲実質との移行があれば, 過形成を疑うのが通則であるが, 古いあるいは大きい結節性過形成では, 周囲実質との境界が鮮明で移行関係を認めないことがある. また逆に結節内容から腺腫と判定される病巣でも周囲実質と連続的移行を認める例がある.
- 4) 腺腫のあるところびまん性過形成が続発したり, 多発性結節状過形成の一部が腫瘍化することもある. 機能性腺腫があれば周囲実質は原則として機能的形態学的に萎縮を示す. しかしアルドステロン症では肥大過形成を示すこともしばしばある.

土山⁸⁾は副腎皮質のびまん性過形成より限局性過形成を経て腺腫に至る可能性を示唆しており, 限局性過形成の内腺腫状 (adenomatous or nodular, 狭義の結節状) 過形成と腺腫との差異¹⁵⁾は, 1) 一般に結節がやや小さいこと, 2) 多発しやすいこと, 3) 周囲皮質との移行がより明瞭なこと, 4) 非結節部皮質や他側皮質の束状帯もむしろ過形成傾向を伴うこと, を挙げているがこの差異は質的というよりも単に程度の差に過ぎず, 根本的には差異を見出しえないことが基本になっており, Cushing 症候群もこの範ちゅうに入ると述べている. しかし当然のことながら, 過形成と腺腫

という2つの病変が異なった病理発生の過程をもつ可能性を否定できるわけではないとも述べている。

以上のごとく、限局性過形成病変と腺腫の鑑別点は clear-cut なものでなく今後の検討を待たねばならない。

われわれの症例は前述のごとく、他家の報告より見れば内分泌学的検査よりは自律性を有する何かがあることはわかっても、それが結節状過形成であるのか腺腫であるのかの鑑別はできないが、副腎シンチグラフィにて他側が全く描出されず実質萎縮が十分考えられるため術前に腺腫と診断した。

また病理組織学的には土山らの意見に従えば腺腫状過形成であることも全く否定できないが、術中に他側副腎が萎縮し腫瘍も触知しないことを確認しており、さらには腫瘍の組織構築に層構造の残存がなく被膜を有し周囲との境界が明瞭なことより、偶発的に発生した2個の腺腫と診断した。

電顕像については、結節性過形成の報告例を見出しえないため、腺腫との比較検討はできないが、副腎皮質過形成と腺腫の間には基本的に何等かの差異を見出しえないとの報告^{16,17)}があり、結節性過形成と腺腫もその微細構造においては差異を見出しえないと考えられる。笹野¹⁸⁾は Cushing 症候群の腺腫には、リポイド滴で明るいものがきわめて少なくリポフスチン系のものが大部分を占める定型的な type のほかに、ACTH に過大反応を示し、形態学的にアルドステロン腺腫の微細構造と類似した type があり、これらをそれぞれ Cushing I 型腺腫、Cushing II 型腺腫と称しているが、機能の点との相関で興味深い。

われわれの症例は、小管状、小胞状の cristae を比較的多く有する糸粒体が沢山見られるが、リポイド滴で明るいものもまざまざあり、笹野の言う Cushing 症候群の adenoma-I 型と、adenoma-II 型との中間像を呈していた。

結 語

49歳、女子で Cushing 症候群を呈した症例で右副腎に2個の腺腫を発見し、右副腎剔除術にて治癒した1例を報告し、腺腫と結節性過形成について若干の検討を行なった。

文 献

- 1) 熊谷 朗・ほか：日内分泌会誌，**53**: 1082, 1977.
- 2) Scott, H. W. et al.: Ann. Surg., **185**: 524, 1977.
- 3) 鎮目和夫：日内分泌会誌，**52**: 1141, 1976.
- 4) 穴戸仙太郎・渡辺 決：臨泌，**26**: 113, 1972.
- 5) 吉川清彦・ほか：医学のあゆみ，**103**: 175, 1977.
- 6) 笹野伸昭：日本臨床，**34**: 2, 1976.
- 7) Cohen, R. B. et al.: Am. J. Path., **35**: 537, 1959.
- 8) 土屋秀夫・ほか：西日泌尿，**32**: 8, 1970.
- 9) Liddle, G. W.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., **20**: 1539, 1960.
- 10) 鎮目和夫：総合臨床，**26**: 805, 1977.
- 11) 石原 隆・ほか：日内分泌会誌，**53**: 1082, 1977.
- 12) 大沢伸昭：副腎皮質の形態と機能，第一版，p. 334, 南江堂，東京，1975.
- 13) 石橋 晃：臨泌，**28**: 679, 1974.
- 14) Yamaji, T. & Ibayashi, H.: J. Clin. Endocrinol. & Metab., **29**: 273, 1969.
- 15) 土屋秀夫：副腎皮質の形態と機能，第1版，p. 284, 南江堂，東京，1975.
- 16) 横山正夫：副腎皮質の形態と機能，第1版，p. 256, 南江堂，東京，1975.
- 17) Toshiaki Kamei et al.: J. Clin. Electron Microscopy, **10**: 5, 1977.
- 18) 笹野伸昭：日病会誌，**64**: 31, 1975.

(1979年7月13日受付)