

原発性アルドステロン症とクッシング症候群合併例に 腹腔鏡下副腎部分切除術を施行した1例

金 哲将¹, 窪田 成寿², 福山 佳代³
大村 寧³, 花田 英紀¹, 河内 明宏²

¹公立甲賀病院泌尿器科, ²滋賀医科大学泌尿器科学講座

³公立甲賀病院糖尿病・内分泌内科

LAPAROSCOPIC PARTIAL ADRENALECTOMY FOR PRIMARY ALDOSTERONISM COMBINED WITH CUSHING'S SYNDROME: REPORT OF A CASE

Chul Jang KIM¹, Shigehisa KUBOTA², Kayo FUKUYAMA³,
Yasushi OMURA³, Eiki HANADA¹ and Akihiro KAWAUCHI²

¹The Department of Urology, Kohka Public Hospital

²The Department of Urology, Shiga University of Medical Science

³The Department of Diabetes and Endocrinology, Kohka Public Hospital

A 65-year-old man was referred to our hospital with a chief complaint of hyperglycemia. Computed tomography showed left clear-bordered adrenal mass. The serum aldosterone/renin ratio was elevated, and the low-dose dexamethasone suppression test revealed no suppression of serum cortisol. Adrenal venous sampling demonstrated excess secretion of cortisol from the left adrenal gland, and excess secretion of aldosterone from bilateral adrenal glands. Laparoscopic left partial adrenalectomy for primary aldosteronism combined with Cushing's syndrome was performed. The result was insulin withdrawal and the reduction of antihypertensive drugs.

(Hinyokika Kiyo 64 : 265-269, 2018 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_64_6_265)

Key words: Adrenal tumor, Partial adrenalectomy, Laparoscopic surgery, Aldosteronism, Cushing's syndrome

緒 言

腹腔鏡下手術の進歩・普及により, 1997年には, 副腎機能温存を目的に腹腔鏡下副腎部分切除術が報告された¹⁾. 正常副腎を残すことにより, 生涯にわたるホルモン補充療法の合併症を回避することが可能となり, 骨粗鬆症や低アンドロゲンに起因する諸症状出現のリスクの観点からも, 副腎部分切除術の方が全摘除術より実質的な生活の質 (QOL) を改善する可能性が考えられる²⁾.

今回われわれは, 原発性アルドステロン症 (PA) とクッシング症候群 (CS) 合併例に対して, 腹腔鏡下左副腎部分切除術を施行することにより, 糖尿病や高血圧症が軽快した症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 : 65歳, 男性

主 訴 : 高血糖

既往歴 : 大うつ病性障害

現病歴 : 30歳代から糖尿病治療中. 近医から経口血糖降下薬多剤投与 (グリニド薬, α -グルコシダーゼ阻害剤, DDP-4 阻害剤) でも HbA1c 10% 以上が続くため当院糖尿病・内分泌内科紹介入院となった. 入院時 184/102 mmHg とコントロール不良の高血圧あり (テルミサルタン 40 mg, ニフェジピン 40 mg 内服中).

身体所見 : 栄養状態良好. 身長 161.0 cm, 体重 52.7 kg, BMI 20.3 kg/m², 腹囲 84.5 cm.

皮膚の菲薄化を認めるが色素沈着なし, 皮膚線条なし, 中心性肥満なし.

末梢血 : Ht 45.4%, Hb 15.7 g/dl, RBC 499万/mm³, PLT 20.6万/mm³, WBC 10,700/mm³, 好中球 73.9%, 好酸球 0.4%, 好塩基球 0.4%, リンパ球 18.8%.

一般生化学的検査 : TP 7.0 g/dl, Alb 3.6 g/dl, GOT 13 IU/l, GPT 27 IU/l, LDH 178 IU/l, T-Bil 0.6 mg/dl, γ -GTP 89 IU/l, ALP 379 IU/l, BUN 14.1 mg/dl, Cre 0.79 mg/dl, UA 4.0 mg/dl, Na 141.1 mEq/l, K 3.8 mEq/l, Cl 102.3 mEq/l, Ca 9.01 mg/dl, TG

120 mg/dl, HDL 58 mg/dl, LDL 188 mg/dl, HbA1c 9.9%, FBS 180 mg/dl, GAD Ab 6.7 U/ml.

内分泌学的検査 (テルミサルタン内服 2 週間中止後) : 血漿アルドステロン濃度 (PAC) 229 pg/ml, 血漿レニン活性 (PRA) 0.7 ng/ml/h, アルドステロン/レニン比 (ARR) : PAC (pg/ml) / PRA (ng/ml/h) =



A



B

Fig. 1. (A) Computed tomography of the abdomen reveals left adrenal mass which shows a clear-bordered, oval shape mass with heterogeneous density (a white arrow). (B) There are no abnormal findings in the right adrenal gland (a white arrow).

327. 尿中アルドステロン 8.4 μ g/日 (基準値 <10 μ g/日). アドレナリン \leq 0.01 ng/ml, ノルアドレナリン 0.63 ng/ml, ドーパミン 0.02 ng/ml. 早朝コルチゾール 22.2 μ g/dl, ACTH \leq 2.0 pg/ml. 23時コルチゾール 16.5 μ g/dl, ACTH \leq 2.0 pg/ml. 1 mg デキサメタゾン抑制試験, 朝 8 時コルチゾール 19.1 μ g/dl. 尿中コルチゾール 169 μ g/日 (基準値 11.2~80.3 μ g/日).

CT 検査 : 直径約 25 mm の辺縁明瞭, 内部は不均一な濃度の左副腎腫瘍を認めた (Fig. 1A). 右副腎に関しては異常を認めなかった (Fig. 1B).

以上より, ①左副腎腫瘍, ②糖尿病・脂質異常症・うつ病の合併, ③好酸球・リンパ球減少, ④ ACTH 検出感度以下・コルチゾール軽度高値, ⑤コルチゾール値の日内変動なし, ⑥ 1 mg デキサメタゾン抑制試験でも抑制されない. これらのことより ACTH 非依存性副腎性 CS に矛盾しないが, 皮膚の菲薄化以外は特徴的な身体所見に乏しい所見であった. つぎに, ① ARR >200, ② PAC 高値で, PA の合併の可能性が考えられた.

確定診断のため, 副腎静脈サンプリング (AVS) を施行した (Table 1). ACTH 負荷前左右副腎静脈とも PAC 値が高値を示した. また, 左副腎静脈コルチゾール値が高値で, 右副腎静脈のコルチゾール値は抑制されていた. ACTH 負荷後は, 左右副腎静脈ともに, PAC 値は過剰分泌の判定である 14,000 pg/ml 以上の基準をほぼ満たした. この結果より, 両側副腎からのアルドステロン過剰産生による PA と副腎性 CS 合併と考えられた. 鑑別診断として, ①特発性アルドステロン症 (IHA) と左副腎コルチゾール産生腺腫の合併, ② IHA と左副腎コルチゾール・アルドステロン産生腺腫の合併, ③右副腎アルドステロン産生微小腺腫 (microAPA) と左副腎コルチゾール・アルドステロン産生腺腫の合併, ④右 microAPA と左副腎コルチゾール産生腺腫と左 microAPA の合併を考えた. 術前診断としてこれ以上の絞り込みは困難と判断した. 左副腎腫瘍は直径 25 mm で悪性腫瘍の可能性は低く, 左副腎頭側に存在することより副腎部分切除術施行に

Table 1. Results of adrenal venous sampling

Sampling point	Adrenal venous sampling					
	Without ACTH stimulation			With ACTH stimulation		
	Aldosterone pg/ml	Cortisol μ g/dl	A/C ratio	Aldosterone pg/ml	Cortisol μ g/dl	A/C ratio
Left adrenal vein	2,990	274	10.9	13,600	1,260	10.8
Right adrenal vein	7,500	30.4	246.7	17,100	64.0	267.2
IVC						
Cardiac side	17.1	18.4	0.93	2,370	32.4	73.1
Caudal side	68.8	17.4	3.95	141	23.9	5.9

A/C, aldosterone/cortisol; ACTH, adrenocorticotropic hormone; IVC, inferior vena cava.

適した腫瘍であることに加え、アルドステロン分泌は右副腎が優位なため将来の右副腎全摘除術施行の可能性も考慮し、左副腎の非腫瘍部を残すことが必要であると考え、左副腎腫瘍を含めた左副腎部分切除術の適応と判断した。

腹腔鏡下左副腎部分切除術：全身麻酔・硬膜外麻酔下に右側臥位とした。ポート位置は、① 12 mm カメラポートが鎖骨中線上肋骨弓下2横指、②術者右手ポート 12 mm が肋骨弓下①の外側、③術者左手ポート 5 mm が肋骨弓下①の正中側、④助手ポート 5 mm が②の尾側とした。下行結腸・脾臓・膵臓を脱転し左腎筋膜前面を露出すると左副腎腫瘍は容易に確認できた。左副腎腫瘍尾側の腎筋膜を切開し左腎静脈と左副腎静脈の位置を確認し、副腎と腎の間をまず剥離した。つぎに、左下横隔膜静脈を確認し副腎との間を剥離した。正常副腎組織と副腎腫瘍の境界部を露出し、ENSEAL® TRIO Curved Round Tip (3 mm, Ethicon, Johnson & Johnson, OH, USA) を用いて腫瘍側に約

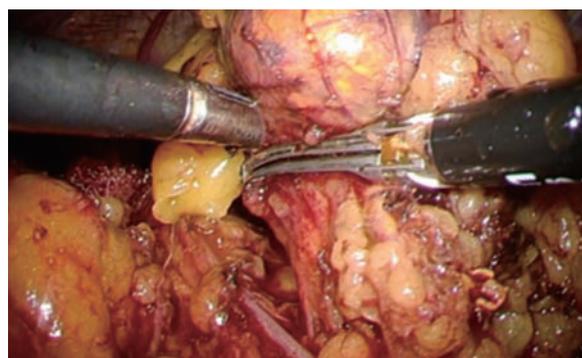
5 mm の正常副腎組織を残し、正常副腎を切開し腫瘍を摘除した (Fig. 2A)。副腎切開断端部からの出血は認めなかった。手術時間1時間55分、気腹時間1時間28分、出血量少量であった。

摘除標本：摘除組織の重量は 25 g。腫瘍径は 24 × 22 × 19 mm。剖面は黄褐色、不均一であった (Fig. 2B)。

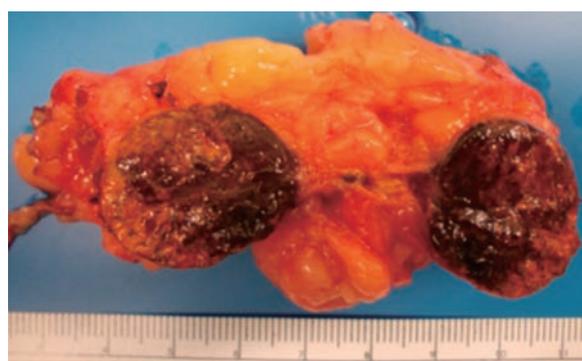
病理組織診断：副腎腫瘍部は、色素沈着を伴う副腎皮質腺腫であった (Fig. 3A)。正常副腎組織は、球状層の過形成と他の部位の著明な萎縮を認め、微小腺腫は確認できなかった (Fig. 3B)。

病理組織検査の結果より、IHA と左副腎コルチゾール産生腺腫の合併と診断した。

術後経過：術後経過は順調で、術後6カ月目にはヒ

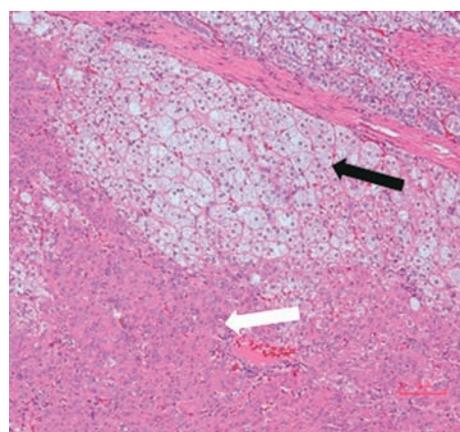


A

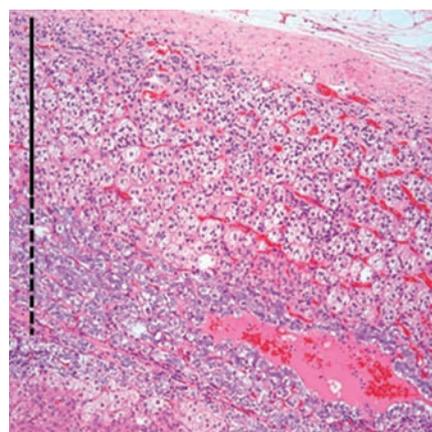


B

Fig. 2. The resected specimen of left adrenal gland. (A) The adrenal tumor is located in the upper part of the left adrenal gland. Partial adrenalectomy was performed using ENSEAL® TRIO Curved Round Tip (Ethicon, Johnson & Johnson, OH, USA) to excise the tumor with a 5 mm margin of normal adrenal tissue, across the body of the gland, leaving approximately 25 mm of residual left adrenal gland. (B) Macroscopic appearance of left adrenal tumor (24 × 22 × 19 mm) reveals brownish tumor.



A



B

Fig. 3. Histopathological examinations of the resected specimen of left adrenal gland. (A) The adrenal tumor consists of clear (a black arrow) and compact cells (a white arrow) (HE stain × 200). (B) Atrophy is particularly prominent in the zona reticularis and zona fasciculata (a dotted line), and zona glomerulosa (a continuous line) is hyperplastic in the atrophic background adrenal gland. The microadenomas are not detected in the background adrenal tissues (HE stain × 100).

ドロコルチゾン 15 mg/日となり、コルチゾール 22.9 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 、ACTH 2 pg/ml 以下であった。高血圧症は、テルミサルタン 40 mg/日、スピロノラクトン 25 mg/日でコントロール良好で、PAC 55.4 pg/ml、PRA 0.5 ng/ml/h、ARR = 110.8 であった。糖尿病に関しては、インスリン治療から離脱し、経口血糖降下剤ピルダグリブチンとメトホルミンのみとなり、HbA1c 6.8%であった。術後2年目には、PAC 61.3 pg/ml、PRA 1.3 ng/ml/h、ARR = 47.2 であった。術後年1回CTにより副腎の画像評価を行っているが、術後2年目の時点で著変を認めていない。

考 察

副腎全摘除術は副腎腫瘍の大きさや位置に関係なく根治治療として現在のところ標準術式である。両側副腎腫瘍、単一副腎に発生した腫瘍、遺伝性疾患で両側副腎に多発性腫瘍が発生する可能性の高い症例について副腎不全を避ける目的で副腎部分切除術が積極的に検討されている³⁾。一方で、孤立して発生する副腎腫瘍についても副腎部分切除術が行われるようになってきている。これは、腹腔鏡下副腎部分切除術が腹腔鏡下副腎全摘除術と比較して手術結果や周術期合併症などを比較しても遜色ない術式であることが示されたことに関連している⁴⁾。これに加え、4 cm 以下の腫瘍では悪性腫瘍の可能性が低いこと⁵⁾や残存副腎からの腫瘍再発の可能性は低く、副腎機能の温存の意味でも優れているためと考えられる³⁾。

副腎部分切除術を行う場合には正常副腎と腫瘍の間を切開する必要があるが、超音波駆動メスやベッセルシーリングシステムを用いることにより切離面から出血させることなく凝固切離が可能である³⁾。自験例でも、ENSEAL® TRIO Curved Round Tip を使用することにより、副腎腫瘍の凝固切離が可能であった。つぎに、副腎部分切除術を施行するにあたり、副腎静脈の温存の必要の有無、腫瘍サイズ、残すべき正常副腎量が問題となる。副腎静脈を温存することにより残存副腎機能が良好に保たれるため、副腎静脈は温存すべきであるとの主張⁶⁾と副腎静脈の温存は必ずしも必要ないとの意見があり⁷⁾、定まった結論は得られていない。また、腫瘍サイズに関しては、3~5 cm 以下の腫瘍が適応になり^{8,9)}、機能温存から見た残存正常副腎組織は、少なくとも1腺につき3分の1と報告されている¹⁰⁾。腹腔鏡下手術の場合、拡大視野が得られることより正常副腎組織と副腎腫瘍部の境界確認が容易になると考えられる。腹腔鏡下副腎部分切除術の場合腫瘍径が15 mm 以上あれば鑑別は問題ないと報告もあるが¹¹⁾、境界が不明確な場合は腹腔鏡用超音波の使用が推奨されている¹²⁾。

He らは⁹⁾、5 cm 以下のコルチゾール産生腺腫に対

して副腎温存手術を施行し、機能的にも手術結果に関しても有用であったと報告している。また、大村らは¹³⁾、コルチゾール産生腺腫47例中11例(23%)にPAを合併していたと報告している。副腎性CSの原因となる副腎皮質腫瘍の局在は、約90%が片側性であり副腎アルドステロン産生腺腫(APA)と比較して腫瘍が比較的大きいことから典型的な片側腫瘍であれば局在診断は容易である¹⁴⁾。PAの場合、石戸谷ら¹⁵⁾によると、片側性過形成(unilateral adrenal hyperplasia: UAH)という病態は少なく、PAの多くはAPAまたはmicroAPAとIHAに大別できる。PAと診断された症例では、画像検査で副腎腫瘍が発見されても、その腫瘍がアルドステロン過剰分泌の原因とならない可能性もあり、AVSを行いアルドステロンの過剰分泌の原因が両側性なのか片側性なのか確認し治療方針を決定することが重要である。PAの治療は、片側性であれば患側副腎の外科的摘除術、両側性であれば薬物治療が原則である。自験例の場合IHAと左副腎コルチゾール産生腺腫の合併と診断した。手術を行う場合は顕性CSの治療が優先されることから左副腎への治療介入が必要であると判断した。また、左副腎全摘除術を選択しなかった理由は、アルドステロン分泌は右が優位なため、将来の右副腎全摘除術を考慮した場合、左副腎の非腫瘍部を残すことが必要であると判断したためである。この結果、外科治療として腹腔鏡下左副腎部分切除術を施行した。術後、血糖コントロールは良好となりインスリン離脱、降圧薬も減量できた。術後PAC、ARRが低下し良好な経過をたどったが、これについては左副腎腫瘍からもアルドステロンが分泌されていた可能性や切除した正常組織部分の球状層過形成部の切除が寄与している可能性も考えられた。右副腎と左副腎部分切除術後の画像による経過観察については、年1回のCTにより行っている。術後2年目の時点で特に異常所見を認めていない。

APAに対する腹腔鏡下副腎全摘除術と副腎部分切除術の比較では、副腎部分切除術を施行した29例中2例に術後もPAC高値と高血圧が持続し、microAPAが残存した可能性が示唆されることより副腎全摘除術を推奨している報告がある¹⁶⁾。一方、種々の臨床データを比較し両群間に差がなかったことより、副腎部分切除術で十分であるとの報告があり¹⁷⁾、現時点では結論がでないのが現状である。

結 語

PAとCS合併症例に対して、腹腔鏡下左副腎部分切除術を施行した1例を報告した。AVSの結果、両側副腎からのアルドステロンの分泌亢進、左副腎腫瘍からのコルチゾール分泌亢進と診断した。手術後、血糖コントロール良好となりインスリン治療から離脱

し, 高血圧に関しても降圧薬の減量が可能であった。

文 献

- 1) Janetschek G, Lhotta K, Gasser R, et al.: Adrenal-sparing laparoscopic surgery for aldosterone-producing adenoma. *J Endourol* **11**: 145-148, 1997
- 2) Munver R, Del Pizzo JJ and Sosa RE: Adrenal-preserving minimally invasive surgery: the role of laparoscopic partial adrenalectomy, cryosurgery, and radiofrequency ablation of the adrenal gland. *Curr Urol Rep* **4**: 87-92, 2003
- 3) Colleselli D and Janetschek G: Current trends in partial adrenalectomy. *Curr Opin Urol* **25**: 89-94, 2015
- 4) Kaye DR, Storey BB, Pacak K, et al.: Partial adrenalectomy: underused first line therapy for small adrenal tumors. *J Urol* **184**: 18-25, 2010
- 5) Angeli A, Osella G, Ali A, et al.: Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res* **47**: 279-283, 1997
- 6) Jeschke K, Janetschek G, Peschel R, et al.: Laparoscopic partial adrenalectomy in patients with aldosterone-producing adenomas: indications, technique, and results. *Urology* **61**: 69-72, 2003
- 7) Walz MK, Peitgen K, Diesing D, et al.: Partial versus total adrenalectomy by the posterior retroperitoneoscopic approach: early and long-term results of 325 consecutive procedures in primary adrenal neoplasias. *World J Surg* **28**: 1323-1329, 2004
- 8) Imai T, Tanaka Y, Kikumori T, et al.: Laparoscopic partial adrenalectomy. *Surg Endosc* **13**: 343-345, 1999
- 9) He HC, Dai J, Shen ZJ, et al.: Retroperitoneal adrenal-sparing surgery for the treatment of Cushing's syndrome caused by adrenocortical adenoma: 8-year experience with 87 patients. *World J Surg* **36**: 1182-1188, 2012
- 10) Brauckhoff M, Nguyen Thanh P, Bär A, et al.: Subtotal bilateral adrenalectomy preserving adrenocortical function. *Chirurgie* **74**: 646-651, 2003
- 11) Sasagawa I, Suzuki H, Izumi T, et al.: Posterior retroperitoneoscopic partial adrenalectomy using ultrasonic scalpel for aldosterone-producing adenoma. *J Endourol* **14**: 573-576, 2000
- 12) Pautler SE, Choyke PL, Pavlovich CP, et al.: Intraoperative ultrasound aids in dissection during laparoscopic partial adrenalectomy. *J Urol* **168**: 1352-1355, 2002
- 13) 大村昌夫, 西川哲男: V. 内分泌性高血圧症をめぐる新たな展開. 1. 副腎静脈サンプリングの診断的有用性. *日内会誌* **95**: 695-701, 2006
- 14) Lacroix A and Bourdeau I: Bilateral adrenal Cushing's syndrome: macronodular adrenal hyperplasia and primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* **34**: 441-458, 2005
- 15) 石戸谷滋人, 海法康裕, 森本 玲, ほか: 原発性アルドステロン症の診断治療ガイドライン: 特に微小腺腫の治療について. *Jpn J Endourol* **26**: 24-28, 2013
- 16) Ishidoya S, Ito A, Sakai K, et al.: Laparoscopic partial versus total adrenalectomy for aldosterone producing adenoma. *J Urol* **174**: 40-43, 2005
- 17) Chen SF, Chueh SC, Wang SM, et al.: Clinical outcomes in patients undergoing laparoscopic adrenalectomy for unilateral aldosterone producing adenoma: partial versus total adrenalectomy. *J Endourol* **28**: 1103-1106, 2014

(Received on December 27, 2017)
(Accepted on February 23, 2018)