

拡大手術と化学療法を施行した下大静脈腫瘍塞栓を伴う進行副腎皮質癌の1例

中島 志織¹, 成田伸太郎¹, 佐藤 博美¹, 五十嵐龍馬¹
 奈良 健平¹, 神田 壮平¹, 沼倉 一幸¹, 齋藤 満¹
 井上 高光¹, 佐藤 滋², 山本 浩史³, 山本 雄造⁴
 羽濑 友則¹

¹秋田大学大学院医学系研究科腎泌尿器科学講座

²秋田大学医学部附属病院腎疾患先端医療センター

³秋田大学大学院医学系研究科心臓血管外科学講座

⁴秋田大学大学院医学研究科消化器外科学講座

ADVANCED ADRENOCORTICAL CARCINOMA WITH VENA CAVAL TUMOR THROMBUS TREATED WITH EXTENDED SURGERY AND SUBSEQUENT CHEMOTHERAPY

Shiori NAKAJIMA¹, Shintaro NARITA¹, Hiromi SATO¹, Ryoma IGARASHI¹,
 Taketoshi NARA¹, Sohei KANDA¹, Kazuyuki NUMAKURA¹, Mitsuru SAITO¹,
 Takamitsu INOUE¹, Shigeru SATOH², Hiroshi YAMAMOTO³, Yuzo YAMAMOTO⁴
 and Tomonori HABUCHI¹

¹The Department of Urology, Akita University Graduate School of Medicine

²The Center for Kidney Disease and Transplantation, Akita University Hospital

³The Department of Cardiovascular Surgery, Akita University Graduate School of Medicine

⁴The Gastroenterological Surgery, Akita University Graduate School of Medicine

A 36-year-old female was referred to our hospital for a giant abdominal mass found by ultrasound examination. A computed tomographic scan showed a large retroperitoneal mass measuring 11 cm in diameter suspected to be liver invasion, a right atrial and inferior vena cava (IVC) tumor thrombus with obstruction of hepatic vein junction of IVC, and small lung metastases. She was diagnosed with cT4N0M1 adrenocortical carcinoma (ACC) by a needle biopsy and radiographic examination. Right adrenalectomy and thrombectomy were successfully performed without cardiac arrest and without liver dissection. The operative time was 485 minutes, and the estimated blood loss was 7,533 ml. No major peri- or postoperative complications were observed. For the residual lung mass, a first line combination chemotherapy with etoposide, doxorubicin, cisplatin and mitotane followed by a second line chemotherapy with gemcitabine and capecitabine were administered. She has been alive with disease for 45 months under mitotane treatment against residual lung metastases. In conclusion, extended surgery could be successfully performed for advanced ACC with right atrium and IVC tumor thrombus. Although careful planning is needed for successful surgery, combination therapy with extended surgery and subsequent systematic chemotherapy may provide a substantial benefit in patients with advanced ACC.

(Hinyokika Kyo 65 : 397-402, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_10_397)

Key words : Adrenocortical carcinoma, Tumor thrombus

緒 言 症 例

副腎皮質癌は、比較的稀な疾患であり、進行例では予後不良とされる。今回われわれは、心房まで到達する下大静脈腫瘍塞栓と肺転移を伴う巨大副腎皮質癌に対して、拡大手術が安全に施行でき、その後全身療法を継続している症例を経験したので、若干の文献的考察を加え、報告する。

患者 : 36歳, 女性.
 主 訴 : 偶発性副腎腫瘍.
 既往歴・家族歴 : 特記事項なし.
 現病歴 : 2016年5月, 検診で血中白血球, ALP 高値を認め, 近医を受診. 腹部超音波検査で右上腹部巨大腫瘍を指摘され, 精査加療目的に2016年5月, 当科

紹介初診，翌日入院となった。

入院時血液生化学・尿検査所見：WBC 10,400/ μ l, ALP 379 IU/l, アドレナリン \leq 0.01 ng/ml, ノルアドレナリン 0.5 ng/ml, ドーパミン \leq 0.02 ng/ml, ACTH \leq 2.0 pg/ml (施設基準値：7.2~63.3 pg/ml), コルチゾール 28.5 μ g/dl (施設基準値：6.2~19.4 μ g/dl), レニン活性 13 ng/ml/hr, アルドステロン 305

pg/ml, DHEA-S 3,210 μ g/dl (施設基準値：23~266 μ g/dl), 尿中 VMA 3.5 mg/日。

画像所見：造影 CT で，右副腎部に径 11 cm の充実性腫瘍を認め，造影効果と中心部壊死を認めた (Fig. 1A)。また，下大静脈 (Inferior Vena Cava: IVC) に腫瘍塞栓を認め，腫瘍先端は右房 (right atrium: RA) に到達し，肝静脈合流部で IVC の閉塞が疑われた (Fig. 1B)。両肺には多発肺腫瘍を認め，最大径 4 mm の肺結節が 5 個認められた (Fig. 1C)。腹部 MRI で，腫瘍の大部分は被膜様境界を認めるものの，一部は境界不明瞭であり，肝浸潤が疑われた。

臨床経過：病理診断のため，超音波ガイド下に腫瘍経皮的針生検を施行した。淡明細胞，シート状増殖，巨大核を有する副腎組織，異型核分裂，好酸性細胞の増加を認め，副腎皮質癌と診断した。臨床病期 cT4N0M1, stage IV の副腎皮質癌と診断し，入院第 2 病日よりヘパリン化開始，第 26 病日に腫瘍および下大静脈腫瘍塞栓の摘出手術を施行した。

手術所見：心臓血管外科，消化器外科との合同手術で行った。術中の腫瘍位置および体外循環のシエマを Fig. 2 に示す。胸骨上縁から恥骨上縁までの胸腹部縦切開および右上腹部横切開で腹腔内に到達。後腹膜を展開し，開胸，心膜切開，横隔膜切開を行い，正中で IVC が正面から見えるまで展開した。腎静脈分岐部頭側および尾側で IVC をテーピングした。肝臓周囲を剥離し，肝を尾側に牽引すると腫瘍塞栓頭側が心房内から心嚢内 IVC まで下降し，腫瘍塞栓頭側で IVC を遮断可能であった。心嚢内 IVC 遮断と全肝血

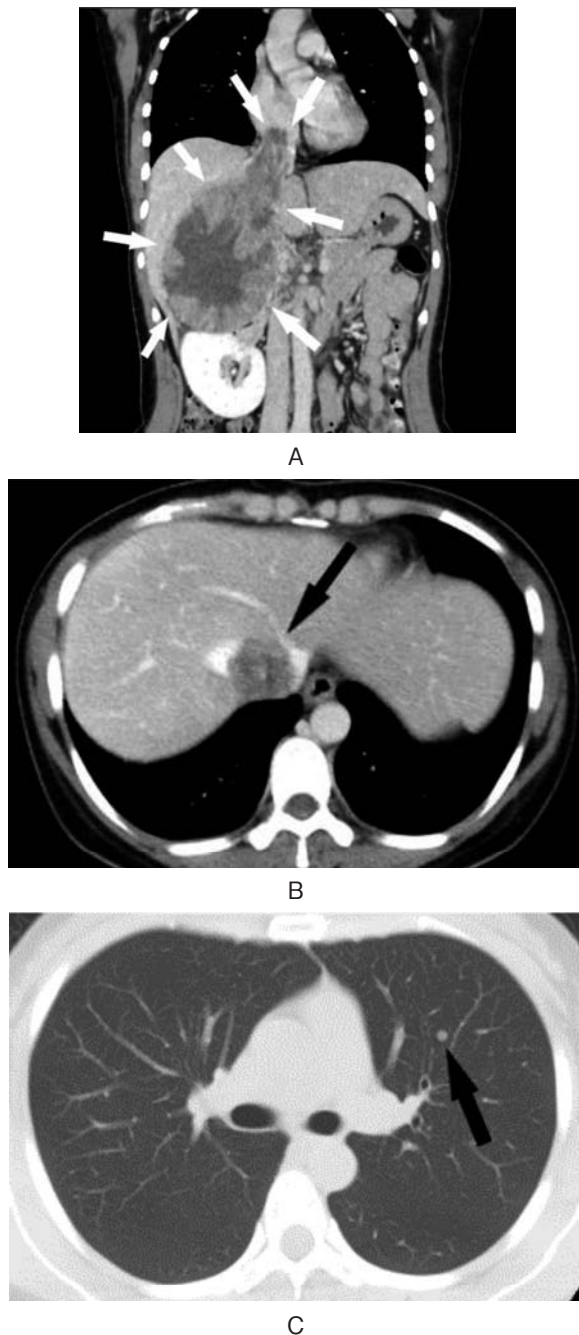


Fig. 1. Radiographic findings before treatment. A) Arrow shows right adrenal tumor with venous tumor thrombus extending above the diaphragm and into the right atrium on CT scan imaging. B) Arrow shows venous obstruction at hepatic vein junction on CT scan imaging. C) Arrow shows lung metastasis on CT scan imaging.

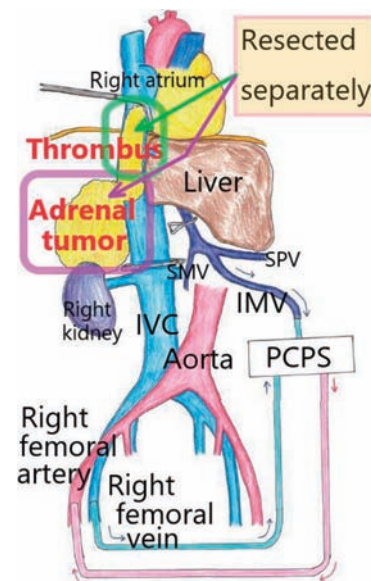


Fig. 2. The surgical schematic view of tumor location and vascular cannulation during surgery (SPV: Splenic vein, SMV: Superior mesenteric vein, IMV: Inferior mesenteric vein, PCPS: Percutaneous cardiopulmonary support, IVC: Inferior vena cava).

流遮断および腎静脈合流部より頭側での IVC 遮断を行い, 体循環系を右大腿静脈から, 門脈循環系を下腸間膜静脈から脱血し, 右大腿動脈へ返血する経皮的心肺補助法を併用した. 肝上部で IVC を切開し, 肝静脈合流部尾側までの腫瘍塞栓を摘出した. 肝静脈合流部より尾側で IVC を遮断後 IVC の切開部を縫合し, 心嚢内での IVC 遮断を開放した後, 全肝血流遮断を解除した. その後, 腫瘍周囲を剥離し, 副腎静脈から腫瘍塞栓が IVC に入り込む位置で IVC を切開. 腫瘍と腫瘍塞栓を一塊にして摘出し, IVC を縫合閉鎖した. 術中, 心停止や肝の合併切除は不要であった. 手術時間 8 時間 5 分, 出血量 7,533 ml. 周術期および術後は合併症なく経過した.

病理所見: 黄褐色の剖面, 凝固壊死の所見がみられ, 偽被膜への浸潤が認められた. また切除断端は陰性で, IVC 壁へ腫瘍浸潤を認めた. またリンパ節転移は認められなかった (Fig. 3). 以上より adrenocortical carcinoma, pT4, pN0, v (+), 摘出標本上, 断端陰性と診断した.

術後経過: 術後の治療経過を Fig. 4 に示す. 術後 10 日目の胸部 CT で 5 つの多発肺転移は拡大傾向を呈し, 最大径は 5.5 mm に増大した. 術後 15 日目から転移巣への治療として mitotane 1 g/日を hydrocortisone

10 mg を併用しながら開始した. Mitotane は 4 g/日まで増量したが, 下痢など副作用が強く 2~3 g/日へ調整して継続した. Hydrocortisone は副作用を確認しながら適宜増減した. 術後 27 日目より全身化学療法として EDP 療法 (etoposide, 100 mg/m², day 2, 3, 4; doxorubicin, 40 mg/m², day 1; cisplatin, 40 mg/m², day 3, 4) を開始, 計 4 コース施行した. 消化器症状, 血球減少以外大きな副作用は認めなかった. 4 コース施行後の評価 CT で多発肺転移は 36% 縮小した (PR). 血中 DHEA-S は術後 10 日で 40 μg/dl に低下し, 術後 204 日目には <2 μg/dl となり正常化した. 術後 1 年の CT で多発肺転移巣はほぼ消失した. その後 1~4 g/日の mitotane 投与を継続していたが, 術後 1 年 3 カ月単発肺転移 10 mm が出現した. EDP 療法を 2 コース施行したが, 効果は SD であった. 化学療法への効果が不良であったが単発腫瘍のため, 胸腔鏡補助下右肺下葉部分切除術を施行, 病理は副腎皮質癌の転移であった. その後, 術後 2 年で再度新たな肺転移巣出現, 2 年 5 カ月で多発肺転移巣が 6 個に増加. 2nd line の化学療法として gemcitabine と capecitabine 併用療法を 3 コース施行し, 治療終了直後の効果は SD であったが, その後も徐々に転移巣の増大, 転移数増加を認めている. 術後 3 年 9 カ月経過, 現在は

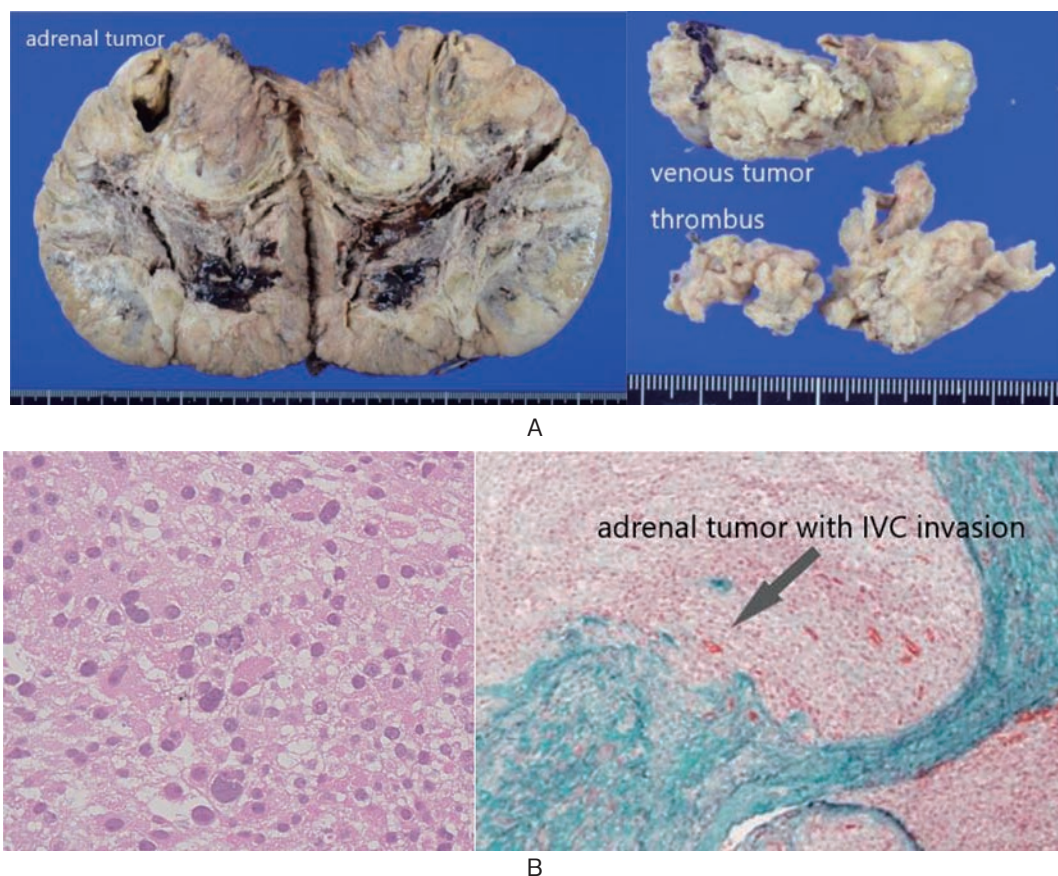


Fig. 3. Pathological findings. A) Gross appearance of resected tumor. B) Microscopic finding of the tumor showing adrenocortical carcinoma with IVC invasion (arrow, hematoxylin and eosin staining, magnification $\times 100$, $\times 40$).

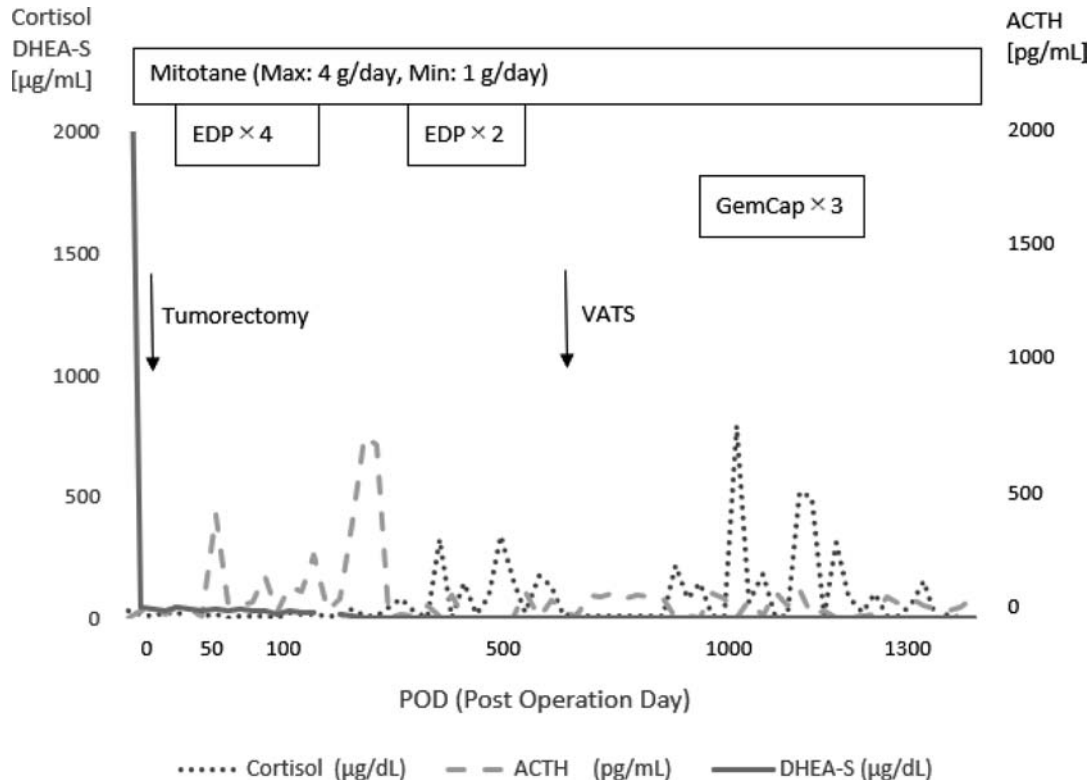


Fig. 4. Clinical outcome after right adrenalectomy and thrombectomy (VATS: video-assisted thoracic surgery, EDP: Etoposide, doxorubicin and cisplatin treatment, GemCap: Gemcitabine and capecitabine combined treatment).

mitotane の増減や、hydrocortisone の容量調整により治療を続行している。

考 察

副腎皮質癌は稀な疾患であり、頻度は年間100万人のうち0.7~2人程度の疾患である¹⁾。どの年齢にも発症しうるが、好発年齢は10代と40~50代の2つのピークがある¹⁾。成人例の60%以上が機能性であり、症状はクッシング症候群が最も多い²⁾。小児例は90%以上が機能性であり、症状は男性化が最も多い³⁾。European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) の病期分類による診断時の病期頻度は stage I 期が3.3%、II 期が37.3%、III 期が33.6%、IV 期が25.8%であるとされる⁴⁾。全病期を含めた報告での5年生存率は16~38%と報告されており、転移を有する症例の生存期間中央値は1年以内と報告されている⁵⁾。摘出可能な症例は手術が原則であるとされるが⁶⁾、有転移の場合も手術と全身療法の集学的治療が有効であるとの報告がある。Livhits らはIV期症例に対し手術と化学放射線療法を行った群の全生存期間の平均が13.2カ月で、手術のみ(4.8カ月)、化学放射線療法のみ(3.6カ月)、無治療(1.2カ月)に対して有意に延長したと報告している⁷⁾。本症例はIV期の症例ではあったが、転移巣が小さく、下大静脈腫瘍塞栓が心房まで到達していたため、突然死の危険性も高く、

準緊急的に腫瘍および腫瘍塞栓摘出手術を施行し、その後全身治療を考慮する方針とした。

本症例の手術は、特に腫瘍塞栓が肝静脈合流部IVCに強く癒着、浸潤している可能性があること、画像診断で腫瘍が肝臓に直接浸潤している可能性があることが懸念されていた。Chiche らはIVC腫瘍塞栓を伴う副腎皮質癌に対する拡大手術15例を報告している⁸⁾。人工心肺が必要となった症例は6例で、うち低体温・心停止、ヘパリン中和を要した2例(15.3%)はIVC置換に伴う血栓症で死亡した⁸⁾。また、肝切除を伴ったIVC腫瘍塞栓を伴う副腎皮質癌6例の検討では、葉切除2例、区域切除4例であり、うち3例が肝浸潤陽性であった⁹⁾。術後死亡率は0%であったが、葉切除を伴った2例では重度肝不全など術後合併症に難渋したという⁹⁾。以上から、IVC置換・肝切除は重篤な術後合併症のリスクが高く、本症例は術中周囲臓器との癒着も強くなく比較的剥離が容易であったこともあり、結果的にIVC置換や肝切除を伴うことなく腫瘍が摘出可能であったことも、術後の良好な経過に寄与したと考えられる。しかし、本症例のような拡大手術が必要な症例では様々な展開を想定し入念に準備することが重要であると考えられる。また、術前化学療法後に進行副腎皮質癌を完全切除しえた報告もあるが¹⁰⁾、本症例では腫瘍塞栓が心房にまで達し突然死の危険性があったこと、術前全身治療の効果の

確実性も担保できないため手術を先行した。一方、病理学的に完全切除できなかった病期Ⅰ～Ⅲ期の患者に術後腫瘍床に対する放射線照射療法を術後3カ月以内に開始し、対象群 (n=14) で79%の局所再発に対し照射群 (n=14) では14%の局所再発であったとの報告もあるが、放射線療法の有効性に関する報告は非常に少なく、効果は現時点では限定的と考えられる¹¹⁾。

副腎皮質癌の全身治療としては、EDP-mitotane 療法が推奨されている¹²⁾。Berruti らの報告では、拡大手術が施行不能であったⅢ・Ⅳ期の症例で mitotane (1~4 g/day) に EDP (etoposide, 100 mg/m², day 5, 6, 7; doxorubicin, 20 mg/m², day 1, 8; Cisplatin, 40 mg/m², day 2, 9) を4週間サイクルで併用した治療の全生存期間は平均28.5カ月であった¹³⁾。またⅣ期、手術不能副腎皮質癌に対する EDP-mitotane と streptozocin-mitotane の効果を比較するランダム化比較試験 (FIRM-ACT 試験) で、EDP-mitotane 療法 (etoposide, 100 mg/m², day 2, 3, 4; doxorubicin, 40 mg/m², day 1; cisplatin, 40 mg/m², day 3, 4; mitotane, blood level of 14~20 mg/l, 連日) 群の非再発生存期間中央値は5.0カ月、奏効率率は23.2%であり、streptozocin + mitotane 療法群の中央値は2.1カ月、9.2%と比較し有意に良好な結果であった。しかし全生存期間中央値は14.8カ月であり、streptozocin-mitotane 療法の12.0カ月と比較し有意な延長はみられなかった¹⁴⁾。その他、侵襲の強い化学療法に耐えられない場合は mitotane とプラチナ製剤の併用化学療法の有効性が報告されている^{12,15)}。

2nd line 以降の化学療法の有効性に関する報告は非常に少ないが、gemcitabine を day 1, 8, 21 週ごとに投与し、5-fluorouracil または capecitabine どちらかを連日投与する metronomic chemotherapy の報告がある¹⁶⁾。本症例でも gemcitabine と capecitabine の併用を3コース施行したが腫瘍縮小は見られなかった。その他、cyclophosphamide と etoposide を metronomic chemotherapy として経口投与する報告もある。本治療を施行した全8名のうち2名 (25%) で PR の期間が10~24カ月間持続し、他6名 (75%) では PD であった。有効であった2例は、性ホルモン分泌が亢進している腫瘍という特徴があった¹⁷⁾。

以上より特に本症例のように転移巣の腫瘍量が多くない進行副腎皮質癌では手術と全身治療を併用した集学的治療が有効な可能性があると考えられるが、確立した治療はなく、特に手術不能症例や有転移症例には有効な治療がないのが現状であり、今後新規の治療薬開発が望まれる。

結 語

右心房に進展した IVC 腫瘍塞栓と肺転移を伴う巨

大副腎皮質癌に対し、拡大手術と化学療法を施行し、術後45カ月経過した症例を経験した。

有転移進行副腎皮質癌に対して、積極的な局所治療と全身治療を併用した集学的治療は長期の病勢制御に寄与できる可能性があると考えられるが、本症例も再発病変に対し治療中であり今後の経過を注視するとともに、より有効な治療法の確立が急務であるといえる。

文 献

- 1) Kebebew E, Reiff E, Duh QY, et al.: Extent of disease at presentation and outcome for adrenocortical carcinoma: have we made progress? *World J Surg* **30**: 872-878, 2006
- 2) Ng L, Libertino JM: Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol* **169**: 5-11, 2003
- 3) Mendonca BB, Lucon AM, Menezes CA, et al.: Clinical, hormonal and pathological findings in a comparative study of adrenocortical neoplasms in childhood and adulthood. *J Urol* **154**: 2004-2009, 1995
- 4) Ayara-Ramirez M, Jasim S, Feng L, et al.: Adrenocortical carcinoma: clinical outcomes and prognosis of 330 patients at a tertiary care center. *Eur J Endocrinol* **169**: 891-899, 2013
- 5) Allolio B and Fassnacht M: Clinical review: adrenocortical carcinoma: clinical update. *J Clin Endocrinol and Metab* **91**: 2027-2037, 2006
- 6) Gaujoux S and Mihai R: European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma. *Br J Surg* **104**: 358-376, 2017
- 7) Livhits M, Li N, Yeh MW, et al.: Surgery is associated with improved survival for adrenocortical cancer, even in metastatic disease. *Surgery* **156**: 1533-1541, 2014
- 8) Chiche L, Dousset B, Kieffer E, et al.: Adrenocortical carcinoma extending into the inferior vena cava: presentation of a 15-patient series and review of the literature. *Surgery* **139**: 15-27, 2006
- 9) Ohwada S, Izumi M, Tanahashi Y, et al.: Combined liver and inferior vena cava resection for adrenocortical carcinoma. *Surg Today* **37**: 291-297, 2007
- 10) 門川佳央, 田野龍介, 金井隆行, ほか: 術前化学療法後に完全切除した進行副腎癌の1例. *日臨外会誌* **65**: 2473-2477, 2004
- 11) Polat B, Fassnacht M, Pfreundner L, et al.: Radiotherapy in adrenocortical carcinoma. *Cancer* **115**: 2816-2823, 2009
- 12) Terzolo M, Daffara F, Ardito A, et al.: Management of adrenal cancer: a 2013 update. *J Endocrinol Invest* **37**: 207-217, 2014
- 13) Berruti A, Terzolo M, Sperone P, et al.: Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr Relat Cancer* **12**:

- 657-666, 2005
- 14) Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al.: Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* **366**: 2189-2197, 2012
 - 15) Khan TS1, Imam H, Juhlin C, et al.: Streptozocin and o, p' DDD in the treatment of adrenocortical cancer patients: long-term survival in its adjuvant use. *Ann Oncol* **11**: 1281-1287, 2000
 - 16) Sperone P, Ferrero A, Daffara F, et al.: Gemcitabine plus metronomic 5-fluorouracil or capecitabine as a second-/third-line chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma: a multicenter phase II study. *Endocr Relat Cancer* **17**: 445-453, 2010
 - 17) Ferrero A, Sperone P, Ardito A, et al.: Metronomic chemotherapy may be active in heavily pre-treated patients with metastatic adreno-cortical carcinoma. *J Endocrinol Invest* **36**: 148-152, 2013

(Received on April 15, 2019)

(Accepted on June 3, 2019)