

アルドステロン産生副腎皮質癌の1例

大城 碩輝¹, 清水 洋祐¹, 中保 良太¹, 宇都宮紀明¹
 孫 徹², 辻 和雄², 浅井 沙月³, 勝嶌 浩紀³
 石原 美佐³, 橋本 公夫³, 金丸 聰淳¹

¹神戸市立西神戸医療センター泌尿器科

²神戸市立西神戸医療センター糖尿病内分泌内科

³神戸市立西神戸医療センター病理診断科

A CASE OF ALDOSTERONE-PRODUCING ADRENOCORTICAL CARCINOMA

Hiroki OSHIRO¹, Yousuke SHIMIZU¹, Ryota NAKAYASU¹, Noriaki UTSUNOMIYA¹,
 Son CHEOL², Kazuo TSUJI², Satsuki ASAI³, Hiroki KATSUSHIMA³,
 Misa ISHIHARA³, Kimio HASHIMOTO³ and Sojun KANAMARU¹

¹The Department of Urology, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center

²The Department of Endocrinology and Diabetes, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center

³The Department of Pathology, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center

A 59-year-old man presented with high blood pressure, hypokalemia and muscle weakness. His aldosterone/renin ratio was high and plasma renin activity was low. Computed tomography (CT) showed a heterogeneous left adrenal mass. Primary aldosteronism was diagnosed and laparoscopic left adrenalectomy was performed. The pathological diagnosis was adrenocortical carcinoma with positive surgical margins. He underwent radiotherapy and mitotane as adjuvant therapies. Subsequently, CT revealed multiple metastases, in the liver and retroperitoneum. After six courses of EDP (a combination of etoposide, doxorubicin and cisplatin), CT showed widespread metastases in the retroperitoneum and he chose to receive the best supportive care. Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma is exceedingly rare. To the best of our knowledge, only 67 cases have been reported. Complete resection is needed to improve prognosis and this was not achieved in our case. We therefore recommend careful selection of the operative procedure.

(Hinyokika Kiyō 69 : 131-135, 2023 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_69_5_131)

Key words : Adrenocortical carcinoma, Aldosterone

緒 言

副腎皮質癌は稀な疾患であり、その中でもアルドステロン産生副腎皮質癌はさらに頻度が低い病型である¹⁻³⁾。今回われわれは、術前には原発性アルドステロン症と診断したアルドステロン産生副腎皮質癌の1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 : 59歳, 男性

主 訴 : 筋力低下

現病歴 : 2015年頃より健康診断で高血圧症を指摘されていた。2020年12月ごろより筋力の低下を自覚するようになり、前医を受診した。高血圧に対しては内服加療が開始されていたが、血液検査で低カリウム血症、アルドステロン-レニン比 (ARR) の上昇を指摘され、原発性アルドステロン症が疑われたため、精

査加療目的に当院内内分泌内科を紹介受診した。精査の結果、左副腎腫瘍および原発性アルドステロン症と診断され、手術目的に2021年8月に当科を紹介受診した。

既往歴 : 高血圧症, 腸重積 (乳児期に開腹術後)

家族歴 : 高血圧症 (母)

内服薬 : グルコン酸カリウム, ニフェジピン

血液検査 : WBC 6,100/ μ l, Hb 14.8 g/dl, Plt 24.7 $\times 10^4$, CRP 0.5 mg/dl, Cre 0.66 mg/dl, Na 147 mEq/l, K 2.1 mEq/l, Cl 101 mEq/l, Ca 9.0 mg/dl, レニン活性 (PRA) 0.7 ng/ml/h (基準値 0.2~3.9 ng/ml/h), アルドステロン (PAC) (RIA 法) 219.5 pg/ml (基準値 36~240 pg/ml), ACTH 31.6 pg/ml (基準値 7.2~63.3 pg/ml), コルチゾール 12.3 μ g/dl (基準値 3.7~19.4 μ g/dl), DHEA-S 111 μ g/dl (基準値 53~342 μ g/dl), アドレナリン <0.01 ng/ml (基準値 <0.017 ng/ml), ノルアドレナリン 0.17 ng/ml (基準値 0.15~0.57 ng/ml), ドーパミン <0.02 ng/ml

ml (基準値 0.03 ng/ml), テストステロン 4.55 ng/ml (基準値 1.92~5.84 ng/ml), プロゲステロン 0.1 ng/ml (基準値 <0.6 ng/ml), エストラジオール 2.5 pg/ml (基準値 0.15~0.57 pg/ml)

CT 検査: 左副腎背側に 32 mm 大のやや辺縁不整な腫瘍がみられ, 単純 CT での CT 値は 15 HU で

あった. 造影 CT では内部不均一な造影効果を呈していた (Fig. 1). あきらかな転移所見を認めなかった.

負荷試験: カプトプリル負荷試験では負荷後の PRA は抑制されて測定感度以下だった. PAC は 523 pg/ml で ARR >200 となり陽性であった. 生理食塩水負荷試験では負荷後の PAC は 585.3 pg/ml で,

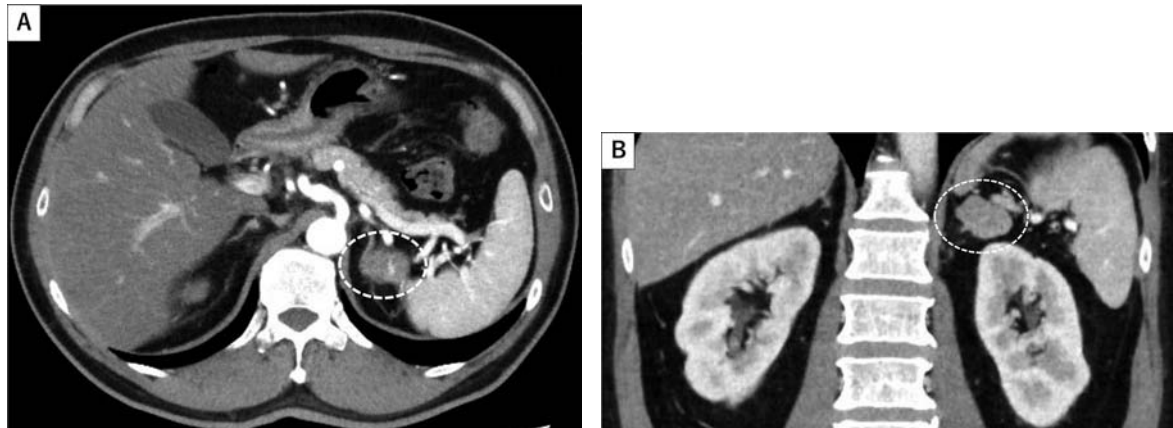


Fig. 1. Contrast-enhanced CT transverse section of the abdomen with circle showing a heterogeneous left adrenal mass (A). Contrast-enhanced CT coronal view of the abdomen with circle showing a heterogeneous left adrenal mass (B).

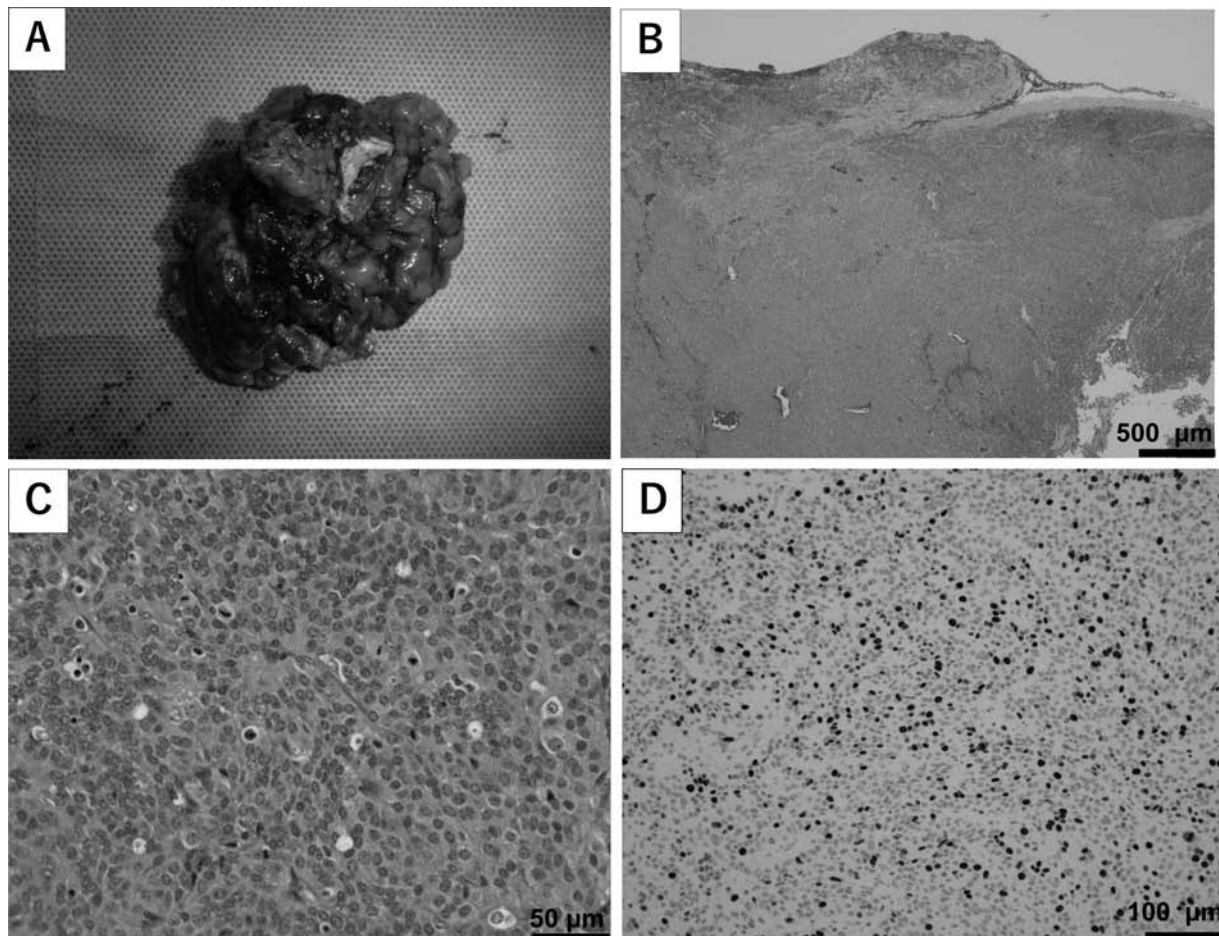


Fig. 2. Macroscopic appearance of the resected specimen (A). Photomicrographs showing histological findings: hematoxylin and eosin (H-E) staining (B: $\times 25$, C: $\times 250$) and immunohistochemical staining of MIB-1 (D: $\times 125$) in the surgical specimen.

PAC >60 pg/ml であり陽性であった。以上よりアルドステロンの自律性過剰分泌が示された。

ACTH 負荷副腎静脈サンプリング: ACTH 負荷後の PAC は右副腎静脈で 3,380 pg/ml, 左副腎静脈で 116,000 pg/ml であり左副腎優位に高値を認めた。さらに lateralized ratio 48.2, contralateral ratio 0.03 であることから, アルドステロン過剰分泌は左副腎によるものであることが確認された。

臨床経過: 内分泌学的検査により, 左副腎腺腫, 原発性アルドステロン症の診断となり, 副腎摘除術の方針とした。患者は腸重積の手術歴があったため, 腹腔内の癒着を考慮して後腹膜アプローチでの手術を予定した。当科紹介時から手術までの期間は約 1 カ月程度であった。

術中所見: 全身麻酔下に体位を右側臥位とし, 定型的に 4 ポートを留置し, 後腹膜アプローチにて手術を開始した。外側円錐筋膜を切開し左副腎腫瘍を同定した。副腎腫瘍は腹膜および腎と強固に癒着し剥離は困難であった。剥離の際に, 腫瘍内に切り込み静脈性に出血した。視野不良となり, また腫瘍は柔らかく, 一塊での切除は困難となり, 腫瘍を断片的に回収する形となった。手術時間は 3 時間 7 分 (気腹 2 時間 42 分), 出血量は 600 ml であった。

摘出標本: 腫瘍は黄色と褐色が混在しており, 標本は 35 × 30 × 10 mm の断片の塊として提出した (Fig. 2A)。

病理組織学的所見: 腫瘍は泡沫状の淡明な細胞質を持つ細胞と, 好酸性の細胞質を持つ細胞から形成され, 好酸性の細胞が優位であった (1/2 以上)。細胞密度は比較的高く, 索状配列は失われ敷石状や乳頭状配列が見られた。核は類円形でクロマチンの増量や核小体の明瞭化など異型があり, 核分裂像が散見された (Fig. 2B, C)。一部では周囲脂肪組織と見られる部分への浸潤を示し, また径の太い静脈または神経への侵襲を認めた。断端組織にも腫瘍細胞が含まれた。Ki-67 標識率は 35% と高値であった (Fig. 2D)。Weiss criteria⁴⁾ では 9 項目中 6 項目を満たし (核分裂像の亢進, 異型核分裂像, 好酸性細胞質, 構造異型, 被膜外浸潤, 脈管侵襲), 副腎皮質癌 pT3N0M0 と診断した。

術後経過: 病理組織学的に副腎皮質癌の診断であり, 転移巣精査のため ¹⁸F-FDG PET を撮影し, あきらかな遠隔転移がないことを確認した。切除断端陽性であったため, 副腎腫瘍摘除部への 58 Gy の術後放射線治療を行い, 高次医療機関へ紹介しミトタンによる術後補助療法を施行した。ミトタン導入 1 カ月後の CT にて後腹膜播種および肝転移の出現を認めたため, EDP 療法 (エトポシド 100 mg/m², ドキソルビシン 40 mg/m², シスプラチン 40 mg/m²) を追加した。EDP 療法 3 コース施行後の CT での RECIST

(version 1.1) による治療効果判定は SD (stable disease) であった。しかし EDP 療法 6 コース施行後の CT では, 後腹膜播種巣の増大を認め, PD (progressive disease) と判断し, 2022年 6 月 best supportive care の方針となった。

考 察

副腎皮質癌は稀な疾患であり, 年間新規患者数は人口 100 万人に 0.72 人程度である¹⁾。内分泌学的には約 60% 以上が機能性腫瘍で, 急速に進行する Cushing 症候群の病態を呈することが多い²⁾。しかし, 今回は Cushing 症候群ではなく原発性アルドステロン症の病態および検査所見を呈する副腎皮質癌 (Aldosterone producing adrenocortical carcinoma; APAC) の 1 例を経験した。APAC は副腎皮質癌の中でも 3 ~ 5% 程度で, また原発性アルドステロン症の中では 1% 程度の頻度できわめて稀とされている³⁾。APAC は現在までに世界では 67 例が報告されている^{3,5-14)} (Table 1)。

発症年齢は 17 ~ 79 歳 (中央値 42 歳), 性差は見られなかった。原発性アルドステロン症と同様に高血圧を契機に発見されることがほとんどで, 血液検査で低カリウム血症は 94% に認めた。PAC の上昇および ARR の低下は全例で見られ, 腫瘍の大きさは 23 ~ 150 mm (中央値 65 mm) であり, 左右差は認めなかった。初

Table 1. Summary of 68 reported cases of aldosterone-producing adrenocortical carcinoma including our case

Age (years), median	42 (17-79)
Sex, n (%)	
Male	29 (42.6)
Female	29 (42.6)
Tumor side, n (%)	
Right	32 (47.1)
Left	28 (41.2)
Bilateral	1 (1.5)
Size (mm), median	65 (23-150)
Symptoms, n (%)	
Hypertension	63 (92.6)
Hypokalemia	64 (94.1)
Adrenalectomy, n (%)	
Yes	59 (86.8)
No	7 (10.3)
Metastasis at the initial diagnosis, n (%)	
Yes	9 (13.2)
No	35 (51.5)
Recurrence, n (%)	
Yes	26 (38.2)
No	19 (27.9)
Outcome, n (%)	
Alive	25 (36.8)
Dead	24 (35.3)

Table 2. Radiographic features of adrenocortical carcinoma

CT
· tendency to be large (>6 cm) and invasive
· irregularly-shaped
· central areas of necrosis, hemorrhage and calcification
· attenuation value of more than 10 HU in non-enhanced CT and heterogeneous
· APW <60% or RPW <40%
Adrenal washout can be calculated using the density value of an adrenal mass on non-enhanced, portal venous phase and 15 minutes delayed CT scans.
$APW = [(HU_{\text{portal venous phase}}) - (HU_{\text{delayed phase}})] / [(HU_{\text{portal venous phase}}) - (HU_{\text{non-enhanced}})] \times 100$
$RPW = [(HU_{\text{portal venous phase}}) - (HU_{\text{delayed phase}})] / (HU_{\text{portal venous phase}}) \times 100$
MRI
· high signal on T2 sequences

APW, absolute percentage wash-out; RPW, relative percentage wash-out; HU, hounsfield units.

診時に約13%に転移があり、経過中には約50%で新規の遠隔転移を認め、肝転移が最多であった。副腎摘除は86% (59例) に施行されていた。予後はきわめて不良であるとされ、Teresaら³⁾は平均生存期間が546日と報告している。

APACを含めた副腎皮質癌の術前診断の方法は確立されていない。内分泌学的検査では機能性腫瘍であれば副腎皮質ホルモン値に変化がみられ、APACでは原発性アルドステロン症とほとんど同様の所見となる。画像診断においてはCT・MRIが同程度に有用であり、腫瘍径が6 cm以上・増大傾向である・周囲へ浸潤傾向にある・単純CTでCT値が10 HU以上である・CTで内部濃度が不均一である・石灰化を伴う・MRIのT2強調像で高信号を呈するなどの特徴がある^{15,16)}。ほかCTにおいては、APW (absolute percentage wash-out) が60%未満、RPW (relative percentage wash-out) が40%未満などの所見も副腎皮質癌の診断に有用であり¹⁷⁾、APACにおいてもAPW低下が診断の一助となった報告も存在する¹¹⁾ (Table 2)。FDG-PETでは腫瘍への強集積がみられるが、副腎皮質は代謝が活発な臓器であるため腺腫であっても集積を呈するため、良悪性の鑑別には必ずしも寄与しないとされる¹⁶⁾。副腎生検は播種の可能性が高く、副腎皮質癌のガイドラインでは推奨されていない¹⁸⁾。限局性副腎皮質癌は根治的切除が重要な予後因子であり、切除断端陰性症例の5年生存率は陽性例と比較して64.8 vs 33.8%と有意に良好である¹⁹⁾。術前に悪性を示唆する所見がある場合は腫瘍を一塊として摘出するために、開腹手術がゴールドスタンダードとされている²⁰⁾。しかし、腫瘍径が6~8 cm以下、局所浸潤やリンパ節転移所見がなければ開腹手術と腹腔鏡下手術の成績において、全再発率・再発までの期間・癌特異的死亡率に有意差がないとの報告も存在し²⁰⁾、経腹膜または経後腹膜アプローチの鏡視下手術も検討される。

本症例では術前CTにおいて、腫瘍辺縁が不整、腫

瘍内部の濃度が不均一、単純CTでのCT値が10 HU以上など、悪性を疑う所見を含んでいた。しかし、内分泌学的検査ではアルドステロン産生腫瘍であったため、APACの頻度の低さから原発性アルドステロン症のみを念頭に手術に臨むことになった。また画像診断から手術までは約6カ月の期間があり、術直前に画像検査を施行しておくべきであった。さらに術中は出血のため腫瘍の一塊切除は達成できず、切除断端も陽性が疑われる結果になった。限局性副腎皮質癌は根治的切除が重要な予後因子である⁹⁾。自験例のように術前の画像診断でAPACを否定できない所見があった場合には、開腹手術への変更の可能性を十分に念頭おくべきであった。患者へのインフォームドコンセントや手術部スタッフとの情報共有や開腹移行の用意など十分に準備した上で、経腹膜アプローチを選択し、腫瘍周囲の癒着が強固または浸潤傾向を呈しているなど、腹腔鏡手術での根治的切除が困難と思われた段階で術中に開腹手術へ変更すべきであった。

結 語

アルドステロン産生副腎皮質癌の1例を経験した。頻度が低く、術前診断が困難な疾患だが、画像検査で悪性が疑われる際には腫瘍の完全切除のために術式を熟考する必要があると考えられた。

文 献

- 1) Bilimoria KY, Shen WT, Elaraj D, et al.: Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer* **113**: 3130-3136, 2008
- 2) Else T, Kim AC, Sabolch A, et al.: Adrenocortical carcinoma. *Endocr Rev* **35**: 282-326, 2014
- 3) Teresa MS, Ambrogio F, Gastone GN, et al.: Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: an unusual cause of Conn's syndrome with an ominous clinical course. *Endocrine-Related Cancer* **12**: 149-159, 2005

- 4) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 日本内分泌学会, 日本内分泌外科学会編 : 副腎腫瘍取り扱い規約 2015年3月 第3版, 金原出版, 2015
- 5) Song MS, Seo SW, Bae SB, et al. : Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma without hypertension. *Korean J Intern Med* **27** : 221–223, 2012
- 6) Garima D, Sanjay S and Varun M : Bilateral aldosterone-producing adrenocortical carcinoma: a rare entity. *Indian J Surg Oncol* **8** : 88–90, 2017
- 7) Hussain S, Panteliou E, Berney DM, et al. : Pure aldosterone-secreting adrenocortical carcinoma in a patient with refractory primary hyperaldosteronism. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep* **2015** : 150064, 2015
- 8) Ohashi K, Hayashi T, Sakamoto M, et al. : Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma with prominent hepatic metastasis diagnosed by liver biopsy: a case report. *BMC Endocrine Disorders* **16** : 3, 2016
- 9) Karen L and Perie AW : Aldosterone-producing adrenocortical carcinoma with co-secretion of cortisol and estradiol: a case report. *J ASEAN Fed Endocr Soc* **33** : 57–62, 2018
- 10) Isobel CM, Kei O, Andrew SM, et al. : Somatic mutations in adrenocortical carcinoma with primary aldosteronism or hyperreninemic hyperaldosteronism. *Endocrine-Related Cancer* **26** : 217–225, 2017
- 11) Agnieszka LS, Karolina MN and Lucyna P : Pitfalls in the diagnostic of aldosterone-producing adrenocortical carcinoma. *Endokrynol Pol* **71** : 575–576, 2020
- 12) Zahir SH, Smitha SR, Wajith ZH, et al. : Potassium losing, aldosterone producing adrenocortical carcinoma: a rare presentation. *BMJ Case Rep* **13** : e235317, 2020
- 13) Sugiyama T, Sasahara Y, Sasano H, et al. : Adrenal and hepatic venous sampling in a case of aldosterone-producing adrenocortical carcinoma with hepatic metastasis. *Case Rep Endocrin* **2021** : 5584198, 2021
- 14) Deckers S, Derdelinckx L, Col V, et al. : Peritoneal carcinomatosis following laparoscopic resection of an adrenocortical tumor causing primary hyperaldosteronism. *Horm Res* **52** : 97–100, 1999
- 15) Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. : Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. *Radiology* **222** : 629–633, 2002
- 16) Dunnick NR and Moley JF : Adrenal incidentaloma. *World J Surg* **25** : 905–913, 2001
- 17) Katja KV, Irina B, Amir H, et al. : American association of clinical endocrinology disease state clinical review on the evaluation and management of adrenocortical carcinoma in an adult: a practical approach. *Endocr Pract* **26** : 1366–1383, 2020
- 18) Martin F, Olaf D, Tobias E, et al. : European society of endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European network for the study of adrenal tumors. *Eur J Endocrinol* **179** : G1–G46, 2018
- 19) Margonis GA, Kim Y, Prescott JD, et al. : Adrenocortical carcinoma: impact of surgical margin status on long-term outcomes. *Ann Surg Oncol* **23** : 134–141, 2016
- 20) Giuseppe C, Mariarita T, Ambra C, et al. : Surgical management of adrenocortical carcinoma: current highlights. *Bioedicines* **9** : 909, 2021

(Received on September 16, 2022)

(Accepted on January 10, 2023)