

Cushing 症候群を主徴とした副腎皮質癌の

1 剖検例

京都大学医学部泌尿器科学教室（主任：加藤篤二教授）

小 松 洋 輔
高 橋 陽 一
福 山 拓 夫ADRENOCORTICAL CARCINOMA CAUSING CUSHING'S SYNDROME:
REPORT OF A CASE

Yōsuke KOMATSU, Yōichi TAKAHASHI and Takuo FUKUYAMA

*From the Department of Urology, Faculty of Medicine, Kyoto University**(Chairman: Prof. T. Katō, M. D.)*

A case of adrenocortical carcinoma seen in a 29-year-old woman was reported. She presented a typical Cushing's syndrome with moon face, obesity of Buffalo type, acne, hirsutism, amenorrhea and hypertension. Urinary 17KS was 225~486mg/day and 17OHCS 24~60mg/day, both being elevated. Among the fractions of 17 KS, dehydroepiandrosterone and 11-hydroxyandrosterone were increased. Among those of 17 OHCS, an increase of tetrahydro-compound S was striking. Pregnanetriol and pregnanediol were also increased. The patient died on the 54th day after a diagnosis was made. On autopsy, the left adrenal showed tumor of 12×9.5×6.5 cm in size involving the left kidney. Tumor thrombosis was seen in the adrenal vein bilaterally. Multiple metastases to the liver, lungs, right adrenal, lumbar vertebrae and lymph nodes were observed.

は じ め に

副腎皮質より発生する癌腫はまれなもので、Hutter¹⁾によれば、100万人に2人という頻度であり、また全癌死亡者の0.2%以下を占めるにすぎないとされている²⁾。

なかんずく、臨床的に内分泌症状を呈する、いわゆる内分泌活性腫瘍と従来いわれているものは、その産生するホルモンの種類によって、それぞれ特異な病像を呈し、興味ぶかいものである。

副腎皮質癌が内分泌活性の場合、cortisol, androgen, aldosterone, estrogenの4種のホルモンおよびcorticosterone, 11-desoxycorti-

sol (Comp.S), 11-desoxycorticosterone (DOC)の中のいずれか2種以上を分泌することが多いことが知られており、分泌亢進の最も著明なホルモンの種類によって、Cushing 症候群、副腎性器症候群（副腎性男性化症候群）、前二者の混合型、女性化症候群、原発性 aldosterone 症の5つの病像に従来分類されている。

また、最近では corticosterone 産生腫瘍の存在も知られるようになり^{3,12)}、mineral corticoid excess syndrom¹³⁾として、DOC 産生腫瘍、原発性 aldosterone 症とともに一括する向きもある。

今回、われわれが経験した副腎皮質癌の症例

は Cushing 症候群を主徴とし、短期間に広範な転移をきたし、死の転帰をとったものである。以下にその臨床経過と剖検所見の概要を記載し、若干の考察を加える。

症 例

患 者：○谷○ヌ○ 29才 女子

初 診：1968年6月1日

主 訴：左季肋部痛

家族歴：特記事項はない。

既往歴：著患はない。経産婦で2児出産。

現病歴：1966年11月に左腰痛、発熱があり、腎盂腎炎を疑われて、某院に約1カ月入院したことがあり、退院後も左腰痛のため外来通院加療を1967年7月までつづけていた。1968年1月ころより食欲が亢進しはじめ、1日に4回食事をし、米飯で男子用茶わんを用いて1回に3杯を食べるようになった。その結果、体重が約1カ月間で8kg増加し、顔貌も肥満とともに円くなってきたのに気づいた。1968年2月下旬より顔面の痤瘡、多毛（顔面、上下肢）の傾向をきたすようになった。また1968年3月を最終月経として無月経となった。1968年5月初旬、下肢の浮腫をきたし、某診療所で高血圧、左季肋部の腫瘤を指摘され、レ線撮影の結果、左腎腫瘍を疑われ、1968年6月1日、当科に紹介され、左副腎腫瘍の疑いで同年6月17日入院した。

入院時現症：身長 159.5 cm、体重 52.0 kg。女子としてやや大柄であり、躯幹に脂肪沈着が著しく、四肢に少ないいわゆる buffalo type の肥満がある。顔貌は典型的な満月状顔貌ではないが、発病前のそれと比較して明らかに頬部に脂肪沈着があり、まるみを帯び、かつ赤味を帯びている（Fig. 1）。伸展性皮膚線条



Fig. 1 顔 貌

は認めない。顔面および背部に痤瘡を多数認める。多毛症の傾向があり、四肢に硬毛、顔面に髯毛が発生している。声音の低音化はない。胸部には打聴診上異常

なく、腹部は全体として膨隆しており、左上腹部より左側腹部にかけて、左季肋下3横指に非可動性の腫瘤を触知しうる。肝および右腎は触知しない。両下肢には脛骨稜に浮腫がみられる。外陰部には陰核肥大等の異常を認めない。

入院時臨床検査成績：Table 1 に示す一般検査成績で高血圧、血沈亢進、末梢血では軽度の多血症の傾向、好中球増加、リンパ球減少、好酸球減少がみられた。空腹時血糖値、血清電解質には異常を認めなかった。

Table 1 入院時一般検査成績

血 圧	最高 230	最低 150mmHg
脈 搏		110/分
血 沈	1時間27	2時間57 平均27.7
血 液 検 査		
赤 血 球 数		500×10 ⁴
血 色 素 量		13.6g/dl
ヘマトクリット値		40.0%
白 血 球 数		10200
白 血 球 像		
好 中 球		
桿 状 核 球		4
分 節 核 球		81
単 球		5%
リンパ球		10%
好 酸 球		0%
好 塩 基 球		0%
凝 固 時 間		8分
血清生化学		
総 蛋 白		6.8g/dl
残余窒素		34.2mg/dl
尿素窒素		15.5mg/dl
アルカリフォスファターゼ		12.0K.A単位
GOT		44.0単位
GPT		39.5単位
Na		136.2mEq/L
K		4.2mEq/L
Ca		4.3mEq/L
Cl		101.4mEq/L
空腹時血糖値		86mg/dl
総コレステロール		204mg/dl
血液 pH		7.485
pCO ₂		53mmHg
HCO ₃ ⁻		38mmHg
肝 機 能		
黄疸指数		3
コバルト反応		3
カドミウム反応		12
チモール混濁反応		3~4単位

血清梅毒反応	陰性
心電図	正常
PSP	15分17%, 30分 Σ 25%, 60分 Σ 40%, 120分 Σ 57%
RI レノグラム	Σ RPF 350ml/min, 左右差あり 右 RPF 150ml/min, 左 RPF 200ml/min 左側にやや排泄のおくれがある。
脾シンチグラム	前面像で右下方に腫瘤による圧排像を認める。

内分泌学的検査成績は Table 2 に示すごとくである。尿中 17KS 総量は著しく増加し、最高 486 mg/day を示した。尿中 17 OHCS も総量、遊離型ともに増加がみられた。

尿中 17KS の分画では 11-oxy-, 11-desoxy- 17KS はいずれも高値を示し、11-oxy-17KS では 11-hydroxyandrosterone 105 mg/day と著明に増加し、他の分画も高値を示した。また dehydroepiandrosterone

Table 2 内分泌学的検査成績

尿中 17OHCS	全量 60~24mg/day 遊離型 1.7~1.1mg/day
尿中総 17KS	486~225mg/day
尿中 17OHCS 分画	
THF	1.71mg/day
allo THF	0.34mg/day
THE	1.17mg/day
cortolone	2.32mg/day
THS	33.9mg/day
THB	3.62mg/day
尿中 17KS 分画	
dehydroepiandrosterone	119mg/day
androsterone	36mg/day
etiocholanolone	20mg/day
11-hydroxyandosterone	105mg/day
11-ketoethiocholanolone	
+	
11-hydroxyethiocholanolone	40mg/day
尿中 pregnanetriol	10.7mg/day
尿中 pregnanediol	13.8mg/day
血中 cortisol	38.2 μ g/dl
血中 corticosterone	6.36 μ g/dl
ACTH 試験 (ACTH 8 時間点滴法)	反応せず
抑制試験 (dexamethasone 2mg, 8mg 各 2 日間連続投与)	抑制されず
metopiron 試験	反応せず

は 119 mg/day と著しく増量しており、androsterone, etiocholanolone の増加もみられた。

尿中 17OHCS 分画は結合型では THS 33.9mg/day と著しい増量があった。THF, THE は正常範囲内にとどまった。また、THB の増加傾向がみられた。

尿中 pregnanetriol 10.7 mg/day, 尿中 pregnanediol 13.8 mg/day と高値を示した。

血中 cortisol level の上昇および軽度の血中 corticosterone level の上昇が認められた。

ACTH, dexamethasone, metopiron の負荷試験結果はいずれも反応が認められなかった。

レ線検査：胸部単純および断層撮影 (Fig. 2) で右肺門部および右肺下野にくみ大以下の転移を思わせ

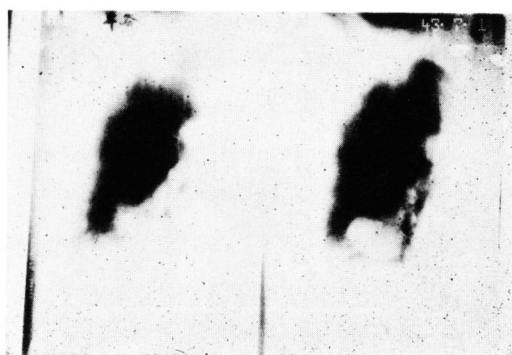


Fig. 2 胸部断層撮影

る円形陰影を数個認めた。腹部単純撮影で椎体その他の骨粗鬆症は判然としない。排泄性腎盂撮影、逆行性腎盂撮影で左腎盂像が全体として上内方より圧迫をうけ、腎盂像の長軸が時計回りに外方に偏位しているのが認められた (Fig. 3)。大動脈撮影+後腹膜気体撮影



Fig. 3 逆行性腎盂撮影

では左腎上部に気体はいらず、均一濃度の陰影が左腎と一塊をなしており、左腎動脈はその分枝には異常を認めないが、左腎上部の陰影を弧状に取り巻くように下方に圧排されている。左腎上部の陰影に対しては大動脈近位部より多数の血管増生が認められる。

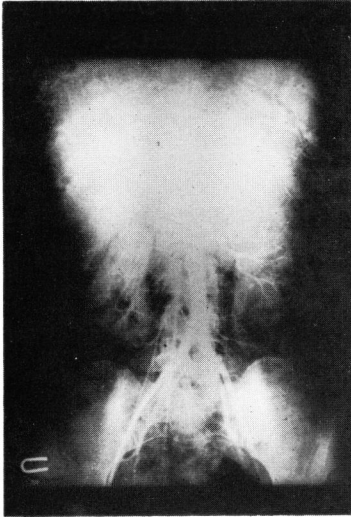


Fig. 4 後腹膜気体造影+大動脈撮影

経過：6月17日入院後、腰痛および腹部膨満感を訴えていたが、しだいに上腹部が膨隆しはじめ、肝を触知するようになった。肝腫大は7月には右季肋下で臍下2横指、正中線上で10横指を触知するほど著明となった(Fig. 5)。このころより歩行が腰痛のため不可能となった。7月11日夜間、突然血圧下降、頻脈をきたし、ショック状態となった。貧血が強くなり、内出血を考慮して輸血 800 ml を行ない小康を得た。7月15日早

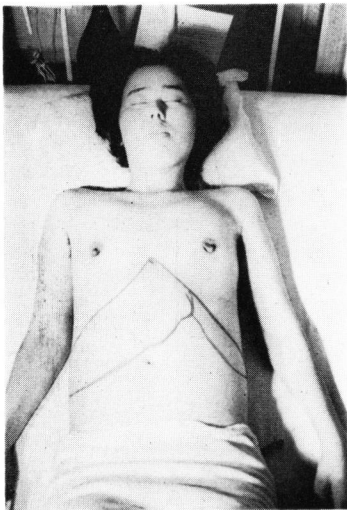


Fig. 5 上半身像

朝、自殺を企て右橈骨動脈を切り、約 500 ml の出血

があった。その後、譫妄状態があり、夜間になると不安、恐怖感に襲われるようになった。7月20日ころより GOT, GPT の上昇があり、翌7月21日には皮膚が黄疸色となり、急速に増強し、嘔気、嘔吐がつづき、経口摂取が不可能となった。7月24日朝より4回、黒色便の排泄があり、意識障害はなかったが、夕刻になって急激に血圧下降、ショック状態に陥り、そのまま回復せず、同日鬼籍にはいった。

剖検主要所見：

1. 左副腎皮質癌 (12×9.5×6.5cm 大) が左腎と癒着、浸潤していた (Fig. 6)。さらに左副腎静脈に進入

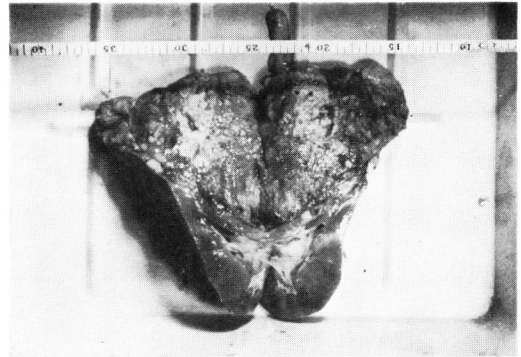


Fig. 6 原発左副腎および左腎

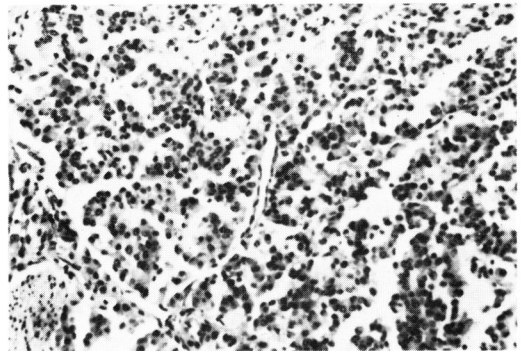


Fig. 7 原発巣組織像×100

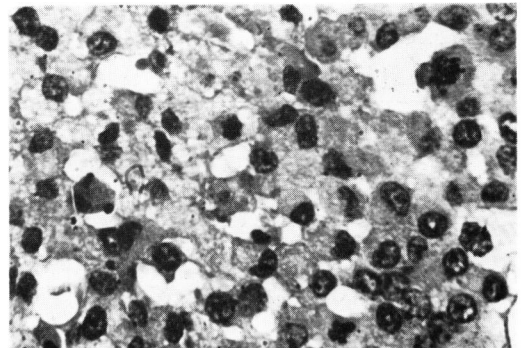


Fig. 8 原発巣組織像×400

し、腫瘍塞栓を形成していた。腫瘍の剖面は全体に黄褐色を帯び、出血、壊死が認められた。組織学的に腫瘍組織は不規則な配列をしたエオジン淡染性の細胞よりなり、出血および壊死巣が散見される。核の異型性、多形性は強く、核クロマチンの分布は不規則であり、また核分裂像を多く認める (Fig. 7, 8)。

2. 副腎皮質癌浸潤転移

i) 肝 (3100 g), 手拳大以下の腫瘍転移多数 (Fig. 9).

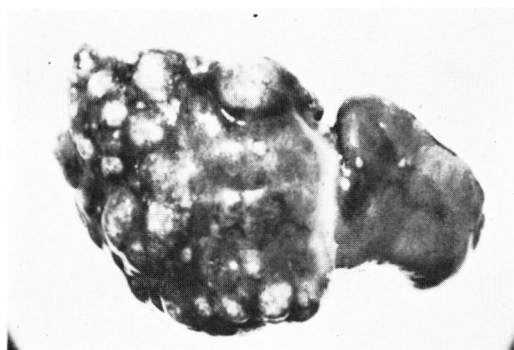


Fig. 9 肝 転 移

ii) 肺, 右肺 (300 g), くるみ大以下の多数の転移巣, 左肺 (200 g) 示指頭大以下の多数の転移巣。

iii) 右副腎, 鶏卵大の転移 1 個 (6.5×3×3cm大), 右副腎静脈に進入し腫瘍塞栓を形成。

iv) 左腎, あづき大以下の転移多数。

v) リンパ節転移。

イ) 気管分枝部

ロ) 肺門部

ハ) 腠頭部

vi) 腰椎転移 (Fig. 10)

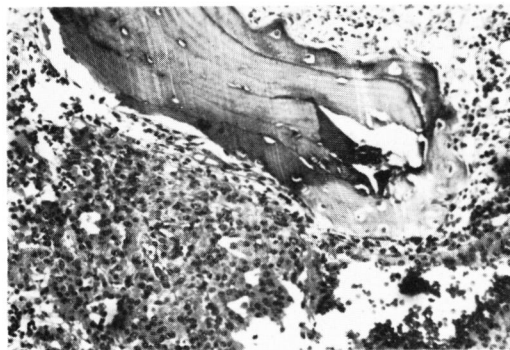


Fig. 10 腰椎転移

3. 腹腔内出血 新鮮血 2000 ml

4. 十二指腸潰瘍および消化管内出血

5. 全身黄疸

以上がおもな剖検所見であり、直接の死因として肝転移巣の破裂による腹腔内大量出血が考えられた。

考 按

副腎皮質癌は冒頭に述べたごとくまれなもので、欧米では Rapaport⁴⁾ による 1930～1949 年の集計で 188 例, Heinbecker⁵⁾ による自験例を加えた 1950～1955 年の集計で 93 例, MacFarlane⁶⁾ (1958) の 55 例, Dix⁷⁾ (1963) 61 例, Lipsett⁸⁾ (1963) 38 例, Hutter⁹⁾ (1966) 138 例, Schteingart¹⁰⁾ (1969) 12 例などの報告がある。一方、本邦では片山ら¹¹⁾ による 58 例の集計があるが、詳細なものは見られない。

年令的には各年令におよんでおり、Hutter¹¹⁾ によれば 6 カ月～72 才, Lipsett⁸⁾ は 12 カ月～62 才としている。性別では 60～72%^{1,4,8)} の比率で女子に多いことが指摘されており、女子では男性化症状ないし Cushing 症候が発見されやすいことが一つの原因として挙げられている¹⁾。これを支持する資料として、臨床症状を欠いた副腎皮質癌では男子が多いことが示されている⁸⁾。

罹患側はやや左側に多く、その比率は 51～60%^{1,4,5,6,8)} である。

副腎皮質癌の臨床的な病型の頻度を上述の集計より調べると、Table 3 のごとくである。

Table 3 副腎皮質癌による各病型の頻度

	Dix	Lipsett	Hutter	片山
Cushing 症 候 群	10	4	54/91	14
副腎性男性化症候群	5	7	17/91	12
混 合 型	5	17	4/91	2
原発性 aldosterone 症	—	—	—	2
女性化 症 候 群	1	—	11/91	2
そ の 他	—	—	4/91	—
内 分 泌 非 活 性	40	10	4/91	26
計	61	38	91	58

Cushing 症候群を呈するもの、またはこれに男性化症候の加わったものが多くを占め、男性化症候群の頻度も比較的高い。原発性 aldosterone 症、女性化症候群の頻度は低い。ただし腫瘍、特に癌腫の場合は種々のホルモン活性が認められるため、病型が重なり合い、明確に分類

してしまうのは問題であろう。また、従来、内分泌非活性とされていたものの中には、高血圧、低カリウム血症を呈している症例もあり、今日では内分泌活性として取り扱われるべき症例もかなり含まれているのではないかと考えられる。

副腎皮質癌における尿中ステロイド排泄の特徴については多くの報告がある。最も頻度の高い癌腫の特徴として、臨床病型のいかんにかかわらず、尿中 17KS 排泄値の著増が挙げられ、かつ 17KS 増加が必ずしも男性化症状と平行しないことが知られている^{1,8)}。Hutter¹⁾ の癌腫 141例で75%に 17KS の増加がみられる。

尿中 17KS 分画では 11-oxy-17KS, 11-desoxy-17KS とともに増加がみられ、11-oxy-17KS では 11 β -hydroxyandrostenedione の増加によると考えられる 11 β -hydroxyandosterone の増加が主としてみられ、11 β -hydroxyetiocholanolone, 11-ketoetiocholanolone の増加も認められている^{14,15)}。11-desoxy-17KS では dehydroepiandrosterone (DHEA) の増加がほとんどの例でみられ、癌腫の一つの特徴とされている^{14,15,16)}。etiocholanolone, androsterone も通常増加することが報告されている^{14,15,16)}。また、etiocholanolone は androsterone に比して高く、したがって etiocholanolone/androsterone 比は高くなっている¹⁴⁾。なお、11-oxy-17KS/11-desoxy-17KS 比の増加は少ないとされている¹⁵⁾。

本症例では総 17KS 排泄値 225~486mg/day と著しい増加がみられ、17KS 分画で 11-oxy, 11-desoxy とともに増加し、11-oxy 分画で 11-hydroxyandosterone, 11-desoxy 分画で DHEA の著増が認められた点は上述の癌腫の特徴と合致する。しかし etio./andro. 比は逆転しており、この点は従来の報告とは異なっていた。肝における DHEA から、これらの代謝産物への転換過程で、5 β -reductase よりも 5 α -reductase の活性が高いため¹⁵⁾と考えられるが、その理由は不明である。

尿中 17OHCS も、尿中 17KS に次いで増加を示す頻度が高いとされ^{1,8,15)}、Hutter¹⁾ の 121 例中、60%に 17 OHCS 排泄の増量が認められ

た。

尿中 17 OHCS の分画では、癌腫に特徴的に tetrahydro-compound S (THS) の著明な増加があることが知られている¹⁴⁾。THS は 11-desoxycortisol の代謝産物であるが、癌組織では 11-desoxycortisol から cortisol に転換する 11 β -hydroxylase の相対的、絶対的不足があるためと考えられ、臨床病型のいかんにかかわらず、steroid 合成能のある癌腫に共通して増加が認められている^{8,14,15,16)}。また Cushing 型の癌腫では臨床症状に平行して、cortisol, tetrahydrocortisol (THF), tetrahydrocortisone (THE) の増加がみられ、このほか allo THF, cortol, cortolone の排泄増加も記載されている¹⁵⁾。

本例では尿中 17 OHCS 総量、遊離型ともに増量し、結合型 17 OHCS の分画では THS の増量が著明であった。THF, THE の増加は著しくなかったが、遊離型 17 OHCS の増量より遊離型 cortisol や 6 β -hydroxycortisol の増加が推定された。

C₂₁-desoxy steroid の尿中代謝産物では、主として 17 α -hydroxyprogesterone に由来すると考えられる尿中 pregnanetriol が癌腫一般に増加すること、および progesterone に由来する尿中 pregnanediol も癌腫では増加するとされている^{14,15,16)}。後者は癌組織における 17 α -hydroxylation の障害を示すものと考えられている¹⁴⁾。

本症例においても、pregnanediol, pregnanetriol の増量が認められた。

上述の本症例の尿中 steroid 代謝産物の様相と血中の cortisol, corticosterone の値より本症例の副腎癌組織における steroid 生合成の状態を推測すると、従来指摘されるように、本例においても、正常副腎皮質に存在する steroid 合成系酵素が種々の程度に不足していることが考えられる。すなわち、THS の著増より、cortisol 系では 11 β -hydroxylase の欠乏、尿中 pregnanetriol の増加および血中 corticosterone level の上昇からは 17-hydroxylase の欠乏が推測される。また、DHEA が著増している点より、性 steroid 系における 3 β -dehydroge-

nase の欠乏も考えられる。pregnanetriol の増加が 17α -hydroxyprogesterone の利用不全に基づくとすれば、これを 11-desoxycortisol へ転換する 21-hydroxylase の不足も想像される。本例では aldosterone 系、性 steroid 系ホルモンの測定が不備であったが、腫瘍組織におけるホルモン合成系は cortisol 系および DHEA に至る性 steroid 系が結果的にみて亢進しているとするのが、本例の臨床像と照合して妥当と考えられる。

副腎皮質癌の病理組織学的診断基準として、Steingart¹⁰⁾ は次のような項目を挙げている。

1) 腫瘍被膜および隣接副腎組織への腫瘍細胞の浸潤、2) 核の多形性、多数の核分裂像および多核巨細胞の存在、核クロマチンの不規則配列、3) 広範な出血および壊死巣、石灰化、4) 腫瘍内血管壁への浸潤などが癌腫の組織学的特徴とし、腫瘍の大きさも癌腫は腺腫に比して、一般に大きいとしている。しかし癌腫と腺腫、とくに巨大腺腫との鑑別は組織学的所見のみでは困難なことがまれではない。これは腺腫においても細胞および核の異型性、核分裂像が少なからず認められること¹⁰⁾、また、腺腫では正常副腎組織が腫瘍組織と正常副腎被膜の間に圧迫され、癌腫の被膜浸潤と類似した pseudoinvasion¹⁰⁾ の所見を呈することがあるからである。

本例では臨床的に転移が認められたため、癌腫の診断は容易であったが、転移、周辺組織、臓器への浸潤が明らかでない場合、機能性腫瘍と考えられる場合は上述の内分泌学的所見を診断上参考とすべきであろう。

副腎皮質癌の転移、浸潤に関しては、浸潤では隣接する腎への浸潤が多いことが指摘されている^{1,8)}。局所性浸潤ではこのほか、腹膜、後腹膜腔、腸間膜、腸網膜が挙げられる。遠隔転移は肺、肝、リンパ節の順に多く、そのほか、対側副腎をはじめ、各臓器、組織への転移が認められているが^{1,8)}、骨および脳への転移はまれで、Hutter¹⁾ の 173 例中、5 例で、確実なものはこのうちの 1 例にすぎない。

自験例は左腎へ大きく浸潤し、肺、肝、対側副腎、リンパ節への転移が認められたほか、腰椎への転移を認めたことは特筆すべきことと思

われる。脳転移の有無は検索できなかった。

本症例の診断確定よりの生存期間は 54 日 (1.8 カ月) であったが、これは MacFarlane⁶⁾ の全く治療を行なわなかった 20 例の診断よりの生存期間の平均 2.9 カ月より短期間であった。

Bergental⁹⁾ が殺虫剤 DDT の誘導体である *o,p'*-dichlorodiphenyl dichloroethane (*o,p'*-DDD) を副腎皮質癌患者に投与して、かなりの効果を認めて以来、副腎皮質癌に対する化学療法として、術後の転移巣、手術不能例に試みられて、例えば Hutter¹⁾ の成績では診断よりの生存期間は男子で 56 カ月、女子で 19 カ月とかなりの延命効果が認められている。

本邦においても、坂内ら¹⁷⁾、笹野ら¹⁸⁾ が副腎皮質癌に *o,p'*-DDD を使用した成績を報告している。

本例も初診時すでに転移を認め、*o,p'*-DDD 投与の適応であったが、入手できぬまま死の転帰をとった。

結 語

1) Cushing 症候群を主徴とした 29 才、女子の左副腎皮質癌の症例を報告した。

2) 肺、肝、右副腎、腰椎等へ広範な転移がみられ、診断より 54 日で死亡した。

3) 内分泌学的に、尿中 17KS 著増、尿中 17 OHCS 増加、DHEA、THS、pregnanetriol の増量などの癌腫の特徴が認められた。

稿を終えるにのぞみ、恩師加藤篤二教授のご校閲を深謝する。

文 献

- 1) Hutter, A. M. : Am. J. Med., 41 : 572, 1966.
- 2) Steiner, P. E. : Cancer : Race and Geography. Williams and Wilkins Co., Baltimore, 1954.
- 3) Fraser, R. : Lancet, 2 : 1116, 1968.
- 4) Rapaport, E. : Postgrad. Med., 11 : 325, 1952.
- 5) Heinbecker, P. : Surg. Gynec. & Obst., 105 : 21, 1957.
- 6) MacFarlane, D. A. : Ann. Roy. Coll. Surgeons, 32 : 155, 1958.

- 7) Dix, V. W. : Brit. J. Urol., **35** : 356, 1963.
- 8) Lipsett, M. B. : Am. J. Med., **35** : 374, 1963.
- 9) Bergenstal, D. M. : Ann. Int. Med., **53** : 672, 1960.
- 10) Schteingart, D. E. : Cancer, **22** : 1005, 1969.
- 11) 片山・ほか：ホと臨, **16** : 541, 1968.
- 12) 河野：日本臨床, **27** : 1508, 1969.
- 13) Biglieri, E. G. : Am. J. Med., **45** : 170, 1968.
- 14) Lipsett, M. B. : J. Clin. Endocrinol., **22** : 906, 1962.
- 15) Prunty, F. T. G. : Chemistry and treatment of adrenalcortical tumor. Charles C Thomas, Springfield Illinois, 1964.
- 16) 井村：臨床科学, **2** : 305, 1966.
- 17) 坂内・ほか：日内泌会誌, **44** : 353, 1968.
- 18) 笹野・ほか：手術, **13** : 780, 1969.
- 19) 宮尾・ほか：泌尿紀要, **13** : 243, 1967.

(1969年11月21日受付)

泌尿紀要 1970年1月号 小松・ほか論文 訂正 (p. 23)

組織写真の説明をつぎのように訂正します。写真の位置はそのままです。

Fig. 8 辜丸 → Fig. 10 対側辜丸
 Fig. 9 副辜丸 → Fig. 8 辜丸
 Fig. 10 対側辜丸 → Fig. 11 21日目辜丸
 Fig. 11 21日目辜丸 → Fig. 9 14日目副辜丸