

副腎 Black Adenoma による Cushing 症候群の1例

防衛医科大学校泌尿器科学教室（主任：中村 宏教授）

辻 明・高尾 雅也・浅野 友彦

藤岡 俊夫・中村 宏

防衛医科大学校検査部病理（主任：関口 進教授）

向 井 清*

A CASE OF CUSHING'S SYNDROME CAUSED BY AN
ADRENAL BLACK ADENOMAAkira TSUJI, Masaya TAKAO, Tomohiko ASANO,
Toshio FUJIOKA and Hiroshi NAKAMURA*From the Department of Urology, National Defense Medical College
(Director: Prof. H. Nakamura)*

Kiyoshi MUKAI

*From the Department of Surgical Pathology, National Defense Medical College
(Director: Prof. S. Sekiguchi)*

A black adenoma of the adrenal cortex was surgically removed from an 18-year-old female who had clinical and laboratory findings characteristic of Cushing's syndrome. The electron microscopic study revealed typical features of steroid-producing cells, including a prominent smooth and rough endoplasmic reticulum, and mitochondria. In addition, many of the adenoma cells contained numerous pigmented granules which were lipofuscin. Three months after the surgery, the hormone levels returned to the normal range. The Japanese literature of functional black adenoma is reviewed.

Key words: Black adenoma, Cushing's syndrome, Lipofuscin

緒 言

副腎 black adenoma は通常は無機能で、剖検においてしばしば発見されるが¹⁾、機能を有するものは非常に稀とされている。今回われわれは Cushing 症候群を呈した副腎 black adenoma の1例を経験したので、若干の文献の考察を加えて報告する。

症 例

患者：18歳、女性

主訴：体重増加

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：1985年右尿管結石

現病歴：1982年から徐々に体重増加が出現し、特に1985年から1年間で10 kgの体重の増加をみた。1986年3月から顔面・胸部に座瘡が出現し、この頃から無月経となった。同年5月当院内科に入院し、同年6月手術目的にて泌尿器科に転科となった。

入院時現症：身長157.5 cm、体重70 kg、血圧168/110 mmHg。体格は中心性肥満で満月様顔貌およびbuffalo humpを認めた。顔面・胸部に座瘡があり、腹部・大腿部に赤紫色の皮膚線条がみられた。腱反射は正常で病的反射は認めなかった。外性器に異常はなかった。

一般検査：末梢血 RBC $478 \times 10^4/\text{mm}^3$, Hb 14.6 g/dl, Ht 44.0%, WBC $7,800/\text{mm}^3$ (Stab 5, Seg 75, Eos 0, Bas 0, Mon 6, Lym 14%). 血液生化学：TP 6.9 g/dl, FBS 94 mg/dl, GOT 13 U/l, GPT 21 U/l,

* 現：国立がんセンター研究所病理部

LDH 279 U/l, BUN 9 mg/dl, Cr 1.0 mg/dl, Na 144 mEq/l, K 3.8 mEq/l, Cl 109 mEq/l, Ca 9.3 mg/dl, P 2.9 mg/dl 尿一般検査：糖(-), 蛋白(-), 沈査異常なし。

内分泌学的検査：血漿 cortisol 25.3 μ g/dl, 血清 11-OHCS 23.7 μ g/dl と高値を示し日内変動は消失していた。血漿 ACTH < 10 pg/ml で低値を示し, 血清 testosterone 2.7 mg/ml で増加していた。尿中 17-OHCS 23.4 mg/day, 尿中 17-KS 22.0 mg/day と共に高値を示し, 尿中 17-KS の分画における DHEA は 0.36 mg/day で正常範囲内であった。dexamethasone 抑制試験で 2 mg および 8 mg で抑制されず, ACTH 刺激試験でも反応はなかった (Table 1)。なおメトピロン試験に反応を示さなかった。副腎静脈造影時に採取された部位別の血中 cortisol 値は, 左副腎静脈血 20 μ g/dl に対し, 右副腎静脈血は 239 μ g/dl と 10 倍以上の高値を示した。

エックス線学的検査：骨に粗鬆症を認めなかった。副腎シンチグラムでは右副腎のみに集積を認めた。腹部 CT スキャンで右副腎に径 2 cm の, 内部の均一な腫瘍陰影を認めた (Fig. 1)。下横隔動脈造影ではその分枝である上副腎動脈に支配される円形の hypervascular な腫瘍陰影を認めた。しかし血管の不整像などは認めなかった (Fig. 2)。また右副腎静脈造影では, 腫瘍を取り囲む静脈枝の圧排と拡張がみられた。

手術：内分泌学的検査の結果尿中 17-OHCS, 17-KS が共に高値を示し血清 testosterone も増加していたことから, 副腎皮質腺癌と副腎 black adenoma が考えられた。しかし画像診断上悪性所見を認めないことから副腎 black adenoma の術前診断の下, 1985 年 7 月第 11 肋間腰部斜切開により右副腎摘出術を施行した。

摘出標本：腫瘍は大きさ 2×2×2 cm の球形で, 質量 5.7 g, 断面は黒色だった (Fig. 3)。

組織学的所見：光学顕微鏡的には, 腫瘍は線維性被膜に覆われ, 正常部との境界は明瞭で, 正常の副腎組織を周囲に圧迫しながら増殖していた。腫瘍細胞は色素性顆粒を多数含み, 円形の好酸性の胞体を持つ compact cell で占められ, 一部に clear cell を認めた。核は円形のもが多く大小不同がみられ, 異形成を軽度認めるが, 核分裂像はほとんどなく病理組織学的診断は副腎腺腫だった (Fig. 4)。

電子顕微鏡的には, 核および核小体に著変はみられなかった。粗面小胞体, 滑面小胞体の発達がよく, 特に粗面小胞体は stacks を形成していた。糸粒体の発

Table 1. Laboratory data.

Dexamethasone Suppression Test			
Urine	Base line	2mg	8mg
17-OHCS (mg/day)	16.5	15.5	19.0
17-KS (mg/day)	14.3	19.0	16.3
Corticotropin Test			
Serum	Base line	1hr	2hrs
11-OHCS (μ g/dl)	24.7	30.7	29.1

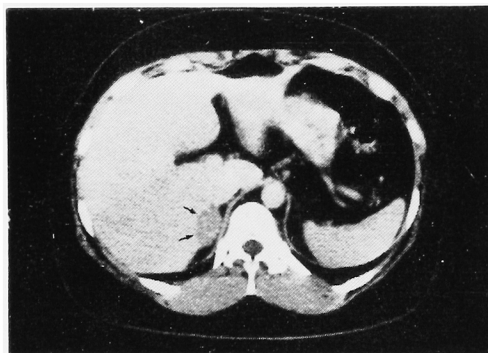


Fig. 1. CT scan showing a homogeneous tumor at the right adrenal gland (arrow).

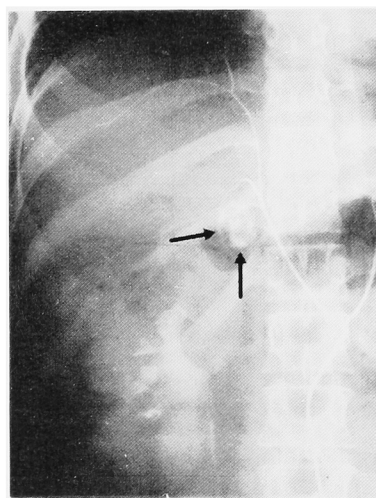


Fig. 2. Selective inferior phrenic arteriogram showing a hypervascular tumor supplied by superior suprarenal artery (arrow).

達も良く, 大きさは細胞間で差があり, 同一細胞内でも差を認めた。その基質は粗でクリスタは散在するのみであった。細胞質内に多数の色素性顆粒を含み, これは均一な density をもつ lysosome と多種多様の形態をもち, 1 層の限界膜に包まれた lipofuscin だった (Fig. 5)。

組織内ステロイド濃度は DHEA と cortisol の増加を認めた (Table 2)。

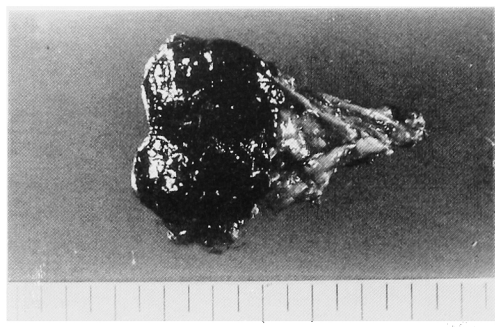


Fig. 3. Cut surface of resected tumor showing black adenoma with sharp demarcation from the adjacent cortex.

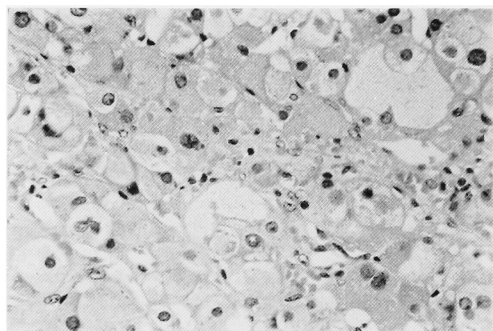


Fig. 4. Light microscopic study showing tumor consisting of compact cells. H.E. $\times 400$

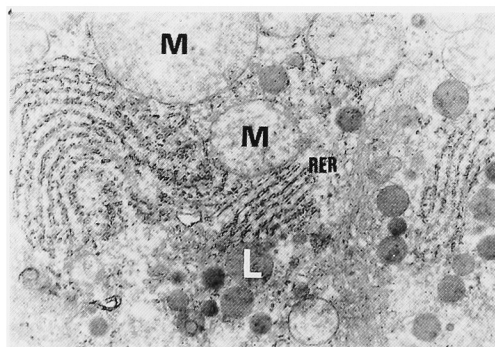


Fig. 5. Electron microscopic study showing numerous pigment granules of various electron density. $\times 8,300$

Table 2. Tissue concentrations of steroid.

	our case	normal
aldosterone (ng/g tissue)	0.54	350-700
cortisol (μ g/g tissue)	22.3	8.1-18.6
DHEA (ng/g tissue)	2203	720-1200

術後経過：術後補充療法は術当日に cortisol を 200 mg/day 筋注し以後漸減した。また術後3日目から fludrocortisone を 0.1 mg/day 内服させた。術後2カ月で血漿 ACTH 53 pg/ml と十分に回復し、血清 testosterone、尿中 17-OHCS、17-KS は正常範囲内にあった。

考 察

副腎 black adenoma は Lucksch (1912)²⁾により初めて記載されたがこれは無機能であった。機能を有する副腎 black adenoma は Symington (1969)³⁾によってその電顕写真と共に詳細に報告されている。本邦では水谷ら (1974)⁴⁾の報告以来、自験例を含め10例が報告されているに過ぎない⁵⁻⁸⁾。

副腎皮質は3層から成り、Cushing 症候群の副腎皮質腺腫は束状層から発生する。しかし束状層と網状層は組織学的構造に明らかな相違を認め、機能的にもそれぞれ cortisol, androgen を産生するが、共に ACTH の支配下にあり両層間の境界は不明瞭である。さらに顕微鏡的には原発性アルドステロン症は clear cell が、副腎性器症候群は compact cell が大部分を占めるが、Cushing 症候群の腺腫はその中間型であり clear cell と compact cell が種々の割合で混在する。また Cushing 症候群の副腎腺腫は分泌される大量の cortisol が下垂体からの ACTH の分泌を抑制するため、反対側の副腎は萎縮におちいり副腎由来の androgen はきわめて減少している。しかし副腎 black adenoma は compact cell が腫瘍の大部分を占め clear cell はきわめて少ない。さらに網状層にみられる lipofuscin が細胞質内に多数存在している。つまり副腎 black adenoma は束状層由来であるが、組織学的には網状層の細胞に近似した腫瘍と考えられる。このため機能的にも cortisol の他に androgen を分泌し、その結果尿中 17-OHCS、17-KS が共に高値を示し (Table 3)、ときに血清 testosterone^{4,9)}や DHEA^{4,10)}の上昇を認めるという特徴を持っている。文献上も著明な男性化を示した症例が報告されている^{4,11)}。

つぎに副腎 black adenoma の電顕所見は、粗面・滑面小胞体および糸粒体の発達が良好であり通常の黄色腺腫と質的相違はないが、細胞質内に lipofuscin を含む色素性顆粒が多数存在し、脂質空胞がきわめて少ないという量的な相違があるのが特徴である。重松 (1982)¹²⁾は肉眼的に黒色を呈した副腎結節性過形成の症例を報告している。この電顕所見も副腎 black adenoma と同様で多数の lipofuscin を細胞質内に

Table 3. Functional black adenomas of the adrenal cortex in Japanese literature.

No.	Age	Sex	Tumor		Cortisol (μ g/dl)	17-OHCS (mg/day)	17-KS (mg/day)	Reporter
			Size(cm)	Weight(g)				
1	26	F	2.9×2.0	11.5	18.7	21.2	3.0	Mizutani
2	35	F	3.5×2.5	10.0	11.3	73.8	3.8	"
3	32	M	3.4×2.7	3.8	11.2	14.3	9.4	Takagi
4	12	M		5.3	↑	↑	↑	"
5	34	F		26.0	↑	↑	↑↑	"
6	38	M	2.0×2.0		30.5	10.8	7.3	Kumagaya
7	43	F			31.9	18.1	18.0	"
8	49	F	2.0×2.0	10.0		30.0	6.2	Yoshikawa
9	20	F	2.3×2.3	14.0	35.8	11.1	9.1	Antani
10	19	F	2.0×2.0	5.7	25.3	23.4	22.0	our case

認めている。この lipofuscin の生理学的意義に関しては諸説があり、Honsby (1983)¹²⁾ は非常に盛んなステロイド合成による脂質代謝の終末産物であると考えている。これは Symington の escalator theory にも合致するが、今後の解明が待たれる。いずれにしてもこの lipofuscin が肉眼的に黒色を呈する原因である。

副腎 black adenoma の腫瘍内ステロイド濃度は、鈴木 (1985)¹⁴⁾ が通常の副腎皮質腺腫^{15), 16)} に比べ cortisol と DHEA 以外は、著明に減少していると報告している。自験例も同様の結果を得た。

結 語

副腎 black adenoma は極めて稀な疾患であり、自験例は本邦10例目であるが、文献上術前に副腎 black adenoma と診断された唯一の症例である。副腎 black adenoma は尿中 17-OHCS, 17-KS が共に高値を示し、副腎皮質腺癌との鑑別診断においてその可能性を考慮する必要がある。

本論文の要旨は、日本泌尿器科学会第11回沖縄地方会において発表した。

文 献

- 1) Robinson MJ, Pardo V and Rywlin AM : Pigmented nodules (black adenomas) of the adrenal. An autopsy study of incidence, morphology and function. *Human Pathol* 3: 317~325, 1972
- 2) Lucksch F: Uber pigmentierte Adenome der Nebennieren. *Beitr Pathol* 53: 324, 1912
- 3) Symington T : Functional pathology of the human adrenal gland. 482, E & S Livingstone Ltd, Edinburgh and London, 1969
- 4) 水谷修太郎・五十嵐暢：副腎皮質の形態と機能。294~299, 南江堂, 東京, 1975
- 5) 吉川清彦・矢島義昭・菅野和治・若狭治毅・増田高行・中村克宏：内分泌と代謝をめぐる CPC (92). Cushing 症候群を呈した多発性副腎腺腫。医学のあゆみ 3: 175~196, 1977
- 6) 高木隆治・狩野健一・佐藤昭太郎・宮村祥二・浜齊・山田幸男：併存する2つの異なる副腎皮質腺腫によってひき起こされたクッシング症候群兼原発性アルドステロン症の1例。ホルモンと臨床 28: 51~57, 1980
- 7) 熊谷 章・久島貞一・宮極正樹・徳中莊平 副腎黒色腺腫によるクッシング症候群の2例。臨 泌 36: 661~664, 1982
- 8) 庵谷尚正・近田龍一郎・鈴木康義・棚橋善克：Cushing 症候群を呈した副腎 black adenoma の1例。日泌尿会誌 74: 1279, 1983
- 9) Kovacs K, Horvath E and Feldman PS : Pigmented adenoma of adrenal cortex associated with Cushing's syndrome. Light and electron microscopic study. *Urology* 7: 641~645, 1976
- 10) Dixon RM, Leiberman LM, Gould HR and Hafez GR [¹³¹I] Iodocholesterol scintiscan and a rare "Functional" black adenoma of the adrenal cortex. *J Nucl Med* 24: 505~507, 1983
- 11) Zaniewski M and Sheeler L Cushing's syndrome associated with functional black adenoma of the adrenal cortex. *Southern Med J* 73: 1410~1412, 1980
- 12) Shigematu K, Kawai K and Tsuchiyama H Electron microscopic study of multiple pigmented adenocortical nodules in Cushing's syndrome. *J Clin Electron Microscopy* 15: 902~903, 1982
- 13) Hornsby J, Clivello JF : The role of lipid peroxidation and biological antioxidants in the function of the adrenal cortex. Part 2. *Mol Cell Endocrinol* 30: 123~140, 1983
- 14) Suzuki K, Ojima M and Sasano N : Ultrastructural of pigment in adenocortical pigmented adenomas of Cushing's syndrome and in non-functioning pigmented nodules with respect to tissue steroid analyses. *Virchows Arch A* 405: 161~173, 1985
- 15) Eukuchi S: Contents of adenocortical hormones in adrenal tissues in various endo-

- crine disorders. *Tohoku J Exper Med* **76** : 365~373, 1961
- 16) Sasano N, Ojima M and Masuda T : Endocrinologic pathology of functioning adrenocortical tumors. *Pathol Annu* **15** : 105~141, 1980
- (1986年4月17日受付)