

同時に発見された稀な重複癌（無症候性 副腎皮質癌と尿管癌）の1例

順天堂大学付属順天堂浦安病院泌尿器科（主任：北川龍一教授）

引 地 功 侃*

順天堂大学医学部泌尿器科学教室（主任：北川龍一教授）

岩田 真二， 田中 徹， 藤田 和彦

SYNCHRONOUSLY OCCURRING TRANSITIONAL CELL CARCINOMA OF THE URETER WITH ADRENOCORTICAL CARCINOMA

Yoshinao HIKICHI

From the Department of Urology, Juntendo Urayasu Hospital

(Director: Prof. R. Kitagawa)

Shinzi IWATA, Tohru TANAKA and Kazuhiko FUJITA

From the Department of Urology, Juntendo School of Medicine

(Director: Prof. R. Kitagawa)

A sixty eight-year-old man was admitted to our hospital complaining of macroscopic hematuria. Ultrasonography, X-ray and laboratory examination revealed a right ureter tumor and left non-functioning adrenal tumor. Pathological diagnosis was transitional cell carcinoma of the ureter and left adrenocortical carcinoma. A review of persistent Japanese literature revealed this case to be the 97th case of non-functioning adrenocortical carcinoma and the first case synchronously occurring with transitional cell carcinoma of the ureter. Forty eight cases of synchronously occurring transitional cell carcinoma of the ureter with cancers in other organs, especially renal cell carcinoma and gastric cancer, have been reported. Recently, an increasing number of cases of non-functioning adrenal carcinoma are detected by CT scan, ultrasonography, adrenal radioisotopic scintigraphy and urinary 17-OHCS, 17-KS.

(Acta Urol. Jpn. 34: 2025-2030, 1988)

Key words: Non-functioning adrenocortical carcinoma, Transitional cell carcinoma of ureter, Double cancer

緒 言 症 例

最近画像診断の進歩と普及により無症候性副腎腫瘍が偶然の機会に発見される症例が増加している。われわれは血尿を主訴として来院し右尿管腫瘍と同時に、偶然に左無症候性副腎皮質癌が発見された症例を経験した。副腎皮質癌は比較的稀な疾患であり、しかも本症例では対側に尿管癌を重複癌としたきわめて稀な症例であるので、若干の文献の考察を含めて報告する。

患者：男性，68歳

初診：1984年12月8日

主訴：肉眼的血尿

既往歴：数年前胃潰瘍で治療を受け、現在は治癒

家族歴：特記すべきことなし

現病歴：1984年12月初め、肉眼的血尿を認めたので順天堂浦安病院泌尿器科を受診した。膀胱鏡検査では膀胱尿道に異常所見を認めなかったが、尿細胞診にて移行上皮癌細胞（G₂）を検出した。DIPで右側腎盂と上部尿管の拡張を認め、左側は腎盂尿管走行像に異常を認めないが、左腎がやや下方に圧排され、その上

* 現：東北大学医学部泌尿器科学教室

Table 1. 静脈血サンプリング

	コルチゾール	11-OHCS	アルドステロン	レニン
1	11.2	19.0	120	1.7
2	11.2	18.9	130	1.6
3	68.5	119.8	420	1.6
4	10.4	14.7	110	1.2
正常値	3.7~13.0 $\mu\text{g/dl}$	7.0~23.0 $\mu\text{g/dl}$	113.6 $\pm$ 61 pg/ml	0.5~2.0 ng/ml/h

1 : 下大静脈上
2 : 下大静脈下
3 : 左副腎静脈
4 : 右腎静脈

方に手拳大の腫瘍様陰影があるため、精査治療を目的に1985年1月9日入院した。

入院時現症：身長 148 cm、体重 49 kg、体格小柄、栄養良好、血圧 150/96 mmHg、表在リンパ節の腫大は触知せず、腹部腫瘍や圧痛も認めなかった。

入院時検査成績：一般血液検査に異常はない。尿検査所見では、蛋白+（蛋白定量 83 mg/dl）、RBC：多数/hpf、WBC：1~5/hpf

内分泌学的検査：血中コルチゾール 8.0 $\mu\text{g/dl}$ （基準値 3.7~13.0 $\mu\text{g/dl}$ ）、血中 11-OHCS 11.6 $\mu\text{g/dl}$ （基準値 7.0~23.0 $\mu\text{g/dl}$ ）、尿中 17-KS 2.7 mg/day（基準値 1.5~7.6 mg/day）、尿中 17-OHCS 3.2 mg/day（基準値 1.5~6.7 mg/day）、尿中カテコールアミン総 118.6 $\mu\text{g/day}$ （基準値 29~136 $\mu\text{g/day}$ ）、カテテルアミン 2 分画：アドレナリン 6.6 $\mu\text{g/day}$ （基準値 3.0~15.0 $\mu\text{g/day}$ ）、ノルアドレナリン 112.0 $\mu\text{g/day}$ （基準値 26.0~121.0 $\mu\text{g/day}$ ）、VMA 16.4 mg/day（基準値 4.7~11.4 mg/day）、副腎静脈造影時に左副腎静脈、上下大静脈、右腎静脈の4カ所より静脈血サンプリングを行い、コルチゾール、11-OHCS、アルドステロン、レニン活性値を測定した（Table 1）。

入院後検査：RP による上部尿管の陰影欠損像と尿細胞診にて移行上皮癌細胞が検出されたことから右尿管癌と診断した。一方、左腎上極の腫瘍の超音波断層法で左副腎部に直径 12.7 cm の球形の腫瘍を認め、CT スキャンで腫瘍表面は平滑、内部は濃淡陰影のある腫瘍を示し、周囲臓器への浸潤は認めなかった（Fig. 1）。 ^{75}Sc -シンタドレン 0.25 mCi を用いた副腎シンチグラフィーで、左副腎に著大な R1 の集積像を認め（Fig. 2）、右副腎は描出されなかった。左副腎動脈造影では、左副腎動脈の増生と蛇行を認めた（Fig. 3）。以上より左無症候性副腎腫瘍と診断した。

手術：1985年2月5日全身麻酔下に、右腎尿管摘除術を施行した。尿管腫瘍は灰白色の乳頭状腫瘍で右腎盂尿管移行部より約 5 cm 下方に 2.5×2 cm の大き

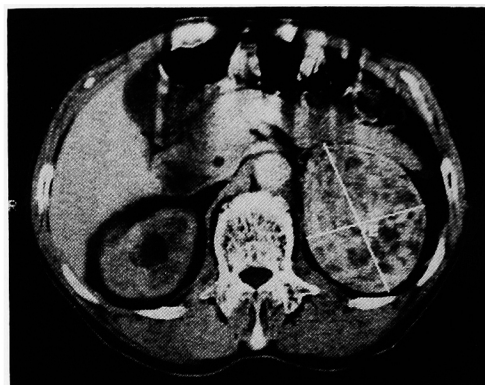
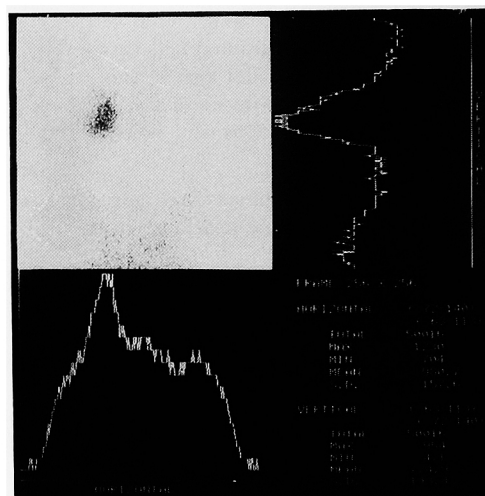


Fig. 1. 副腎 CT スキャン

Fig. 2. 副腎シンチグラム (^{75}Sc -シンタドレン 0.25 mCi)

さで全周性に存在し、病理学的検査では移行上皮癌（Fig. 4）で、腫瘍細胞は尿管筋層を破り周囲組織へ浸潤していた。腎盂、尿管の剖面では肉眼的にその他に腫瘍は認めず、また術中リンパ節の腫大はなく、郭



Fig. 3. 左副腎動脈造影

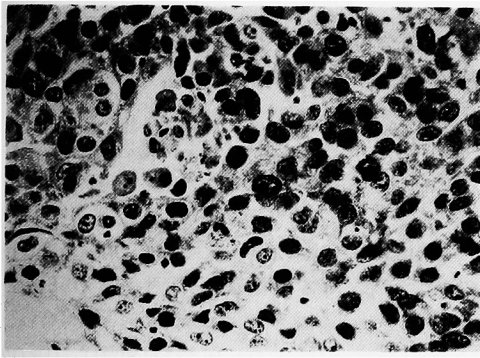
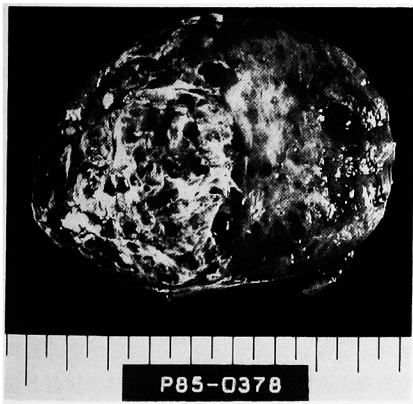


Fig. 4. 右尿管癌の組織所見：移行上皮癌 (400倍)

Fig. 5. 摘除した左内分泌非活性副腎腫瘍の
断面標本

清した範囲内のリンパ節には病理学的検査の結果腫瘍転移は認めず, pT3b N0M0 と診断された. つぎに左副腎腫瘍に対して1985年3月7日全身麻酔下で, 左腎腰部斜切開を加えて左副腎摘除術を施行し, $9 \times 7.5 \times 5$ cm, 重さ 180 g の副腎腫瘍を摘除した. 肉眼的に正常組織はみられなかった (Fig. 5). 病理学的検査にて腫瘍は被膜に覆われており, 顕微鏡的には明るい胞体に富む大型の zonafasciculata の細胞と類似した細胞が nest を作っており, それらの間には collagen あるいは myoid matrix がみられる (Fig. 6). この matrix のなかには lipochrome pigment を持つ多角形や紡錘形の細胞が散在しており, 一部は nuclear atypism を認める (Fig. 7). capsule や vessel への浸潤は認めない. 組織中のホルモン定量ではカテコールアミンのみ行ったが, 上昇を認めなかった. adrenocortical adenocarcinoma と診断した.

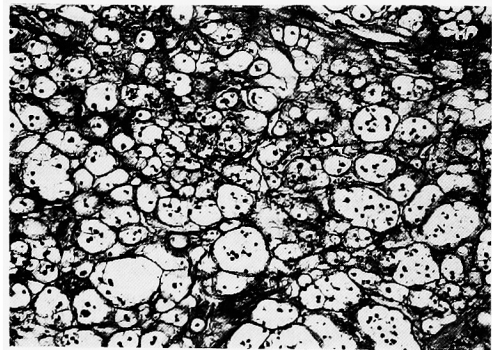


Fig. 6. 副腎腫瘍の組織所見：副腎皮質癌 (250倍, 銀染色)

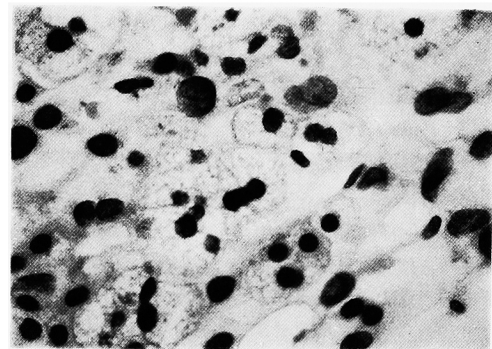


Fig. 7. 副腎腫瘍の組織所見：副腎皮質癌 (400倍, H E 染色)

術後経過：術後副腎皮質ホルモン欠乏を思わせる症状の出現はなくコーチゾールなどの投与は行わなか

った。両腫瘍とも、遠隔転移やリンパ節転移を認めなかったが、おもに右尿管癌治療の目的で CDDP 50 mg, CTX 200 mg, ADR 30 mg を1クール行った。しかし終了直後から急性胃潰瘍を併発したため、急性胃潰瘍の増悪を考慮してその後は化学療法は追加は行わないこととし5月13日退院した。1985年8月下旬、膀胱右後壁に乳頭状膀胱腫瘍（マッシュ頭大）の発生を認めたため、9月11日膀胱腫瘍に対して TUR-Bt 施行した。膀胱腫瘍の病理学的検査では、cell atypism の強い移行上皮が7層以上に肥厚増生している移行上皮癌であった。そこで科学技術庁放射線医学総合研究所に依頼して放射線療法を行うこととした。

右腎部から尿管に沿って膀胱右側にいたる幅6×長さ22 cm の範囲に9月24日から11月1日までの期間、リニアック X 線 (2.7 Grey), サイクロトロンによる速中性子線 (15.3 Grey) を照射した。照射療法終了後は、外来通院で OK.432 を週1回 5 KE 皮下注射と、UFT® (tegafur 100 mg+uracil 224 mg) を1日3カプセルの内服で1986年9月現在腫瘍の再発、転移を認めていない。

考 察

副腎皮質癌はきわめて稀な疾患とされ、発生頻度は、米国では Steiner¹⁾ によれば1年間に人口100万につき2人、全癌剖検患者例の0.2%にすぎず、本邦では田村²⁾の報告によれば、全腫瘍に対する副腎癌の占める割合は0.17%であり、ほぼ米国の比率に一致している。副腎特有の臨床症状を欠く無症候性副腎腫瘍は、Wood³⁾ によれば、発熱、腹痛、fatigue syndrome (易疲労性、全身倦怠感、体重減少、発汗、食思不振) などの非特異的症状や腹部腫瘤、転移症状など発見されることが多く、また本症例のように偶然発見されることもある。田村らが Lipsset の意見に従った機能別副腎皮質癌の分類によれば、内分泌症状を呈するもの(内分泌活性副腎癌)と、呈しないもの(内分泌非活性副腎癌)とに大別し、さらに内分泌非活性副腎癌をステロイド非産生癌(非機能性副腎癌)とホルモン作用を示さないステロイド産生副腎癌(機能性副腎癌)と分類している。しかし最近ではステロイド組織内濃度が測定されるようになり、ステロイドの産生量の多寡と産生ステロイドの種類のみならず、ステロイドの生物活性の強弱ないしはある段階までの前駆物質のみを産生する腫瘍などが論じられるようになり、組織内濃度を厳密に測定しないかぎり、その腫瘍の真のステロイド産生能はわからず、上記のごとく明確に分類することができなくなった。すなわち副腎特

有の臨床症状を呈するもの(内分泌活性、機能性)から、全くステロイドを産生しないもの(内分泌非活性、非機能性)までの種々の移行形があるものと考えられている。自験例は摘出腫瘍で正常組織を認めないにもかかわらず、副腎シンチグラフィーで強い集積像をみとめ、静脈サンプリングでも高い値を示したことから、機能性腫瘍と考えられるが、組織内濃度を測定していないので、機能性は不明である。Lipsett⁴⁾ は、9例の内分泌非活性皮質癌の内8例に17-KS、6例に17-OHCS の高度排泄があったことを認め、尿中17-KS、17-OHCS の排出増加が内分泌活性、非活性症状の有無にかかわらず、副腎皮質癌の診断の有力な手段となり得ることを報告している。田村²⁾ も特に17-KS の異常高値が特徴的であることを指摘している。自験例では、尿中17-KS、17-OHCS、血中コルチゾールは正常であり、臨床症状にも異常を認めなかった。われわれが集め得た内分泌非活性無症候性副腎皮質癌の報告例は、1935年の前田⁵⁾ による本邦第1例目の報告以来諸家の報告があり、辻本ら⁶⁾、藤広ら⁷⁾の報告に追加修正して、自験例は97例目に当たると考える (Table 2)。また自験例は内分泌非活性副腎皮質癌と尿管癌の重複癌である。馬場ら⁸⁾の重複癌(原発性多発性悪性腫瘍)の定義によれば、(1)異なる臓器に発生した癌腫・癌腫(重複癌腫)、(2)同一臓器に複数個の癌腫を有するもの(多発癌)、(3)両側の臓器の左右にそれぞれ原発と考えうる癌腫があるもの(両側癌)、(4)癌腫と非上皮性悪性腫瘍との組み合わせ、(5)悪性度の低い悪性腫瘍と悪性腫瘍との組み合わせ、(6)多発癌または両側癌と悪性腫瘍との組み合わせの6種類に分類され、これに従えば自験例は、(1)の異なる臓器に発生した癌腫一癌腫(重複癌腫)にあたる。

内分泌非活性副腎皮質癌に他臓器の癌が合併したという報告例は、われわれが検索した範囲内では見当たらず、一方、尿管癌に他臓器の癌が合併した重複癌の報告を検索すると、1941年小暮⁹⁾の尿管癌—肺癌の報告が第1例であり、荒木ら¹⁰⁾の報告に追加集計し、Table 3のごとく三重癌4例を含め自験例を合わせて48例を数える。合併した癌の臓器と数は腎癌12例、胃癌9例、前立腺癌5例、大腸癌5例、肺癌4例、子宮癌2例などが多く、そのほか1例ずつの報告があった。副腎腫瘍の画像診断法として超音波断層法、CT スキャン、副腎シンチグラフィーなどが主として用いられており、腫瘍の大きさや内部状態、腫瘍と周囲組織との関係、リンパ節への転移の有無などの判定が容易となったが、しかし癌の術前診断は今なお難しい。

Table 2. 内分泌非活性副腎皮質癌本邦報告例
(辻本幸夫(1980年)の報告に追加)

症例	報告者	年齢	性別	主 訴	患側	大きさ(cm)	重量(g)	帰 転	報告年
76	辻本	62	男	左季肋部 有痛性腫瘍	左	19×7×6	1800 (腎を含めて)	術後103日目死亡	1980
77	榎本	40	男	右側腹部痛,悪心, 嘔吐	右	7×8.5×8	180	生 存	1981
78	広瀬	54	女	右側腹部痛	右	小児頭大	600	不 明	1981
79	工藤	40	女	息切れ,体重減少	両		右 1900 左 1190	不 明	1981
80	津田	62	男	腰痛	左	不明	不明	死 亡	1982
81	渡部	70	女	左季肋部腫瘍	左	16×12×8	1010	8ヶ月後生存	1982
82	藤広	51	男	左胸部痛,左腰痛, 全身倦怠感	左	15×11×8	780 (腎を含めて)	5ヶ月後生存	1982
83	座間	78	男	右季肋部腫瘍	右	18×17×10	1450	不 明	1983
84	石神	51	女	右下腹部痛	右	16×11×8	820	不 明	1983
85	丸尾	71	男	心窩部痛,吐血	両	右13×7×4.5 左10×7×5	380 360	剖検例	1983
86	丸尾	72	男	食欲不振,背部痛 左側腹部鈍痛	両	右10×6×7 左10×5×4	280 150	剖検例	1983
87	宮城	53	男	左側腹部鈍痛	左	15×9×8	830	術後13ヶ月生存	1984
88	成瀬	44	女	右季肋部有痛性 腫瘍,背部痛	右	摘出不能		不 明	1984
89	実藤	61	男	左上腹部腫瘍	左	17×11.5×10	1250	術後7ヶ月生存	1984
90	実藤	62	女	腹部腫瘍,体重 減少,食欲本振	左	摘出不能		術後2ヶ月死亡	1984
91	実藤	51	男	腹部腫瘍, 食欲不振	右	摘出不能		術後3ヶ月生存	1984
92	実藤	63	女	左側腹部痛,悪心	左	14.5×11×10	1050 (副腎,腎, リンパ節,脾を含めて)	術後1ヶ月生存	1984
93	出村	57	男	全身倦怠感, 左側腹部痛	両	左6.5×5×3.5 右2.5×1.5×1.4	650 5	術後39日目死亡	1984
94	勝見	42	女	左季肋部痛	左	14.5×10×9	1340	不 明	1984
95	岸川	9	女	左季肋部痛	左	18×12×12	1220	3年4ヶ月死亡	1985
96	加納	69	男	左上腹部痛	左	摘出不能		不 明	1985
97	自験例	68	男	肉眼的血尿	左	9×7.5×7	180	術後1年6ヶ月生存 (右尿管癌を合併)	1986

血管造影は一般的に副腎皮質癌に特異的な所見は乏しく,林ら¹¹⁾は副腎の parasitic blood supply の特徴から原発巣の診断が困難なことが多く,むしろ腫瘍の伸展範囲を過大に評価する傾向にあると述べている.副腎癌の治療は,外科的摘除が原則であるが,隣接臓器への浸潤や遠隔転移がある症例あるいは摘除不能例や手術後癌組織の残存が疑わしい症例の治療法が問題となる.放射線療法は副腎癌には一般的に効果が期待できず,化学療法剤のうち o, p-DDD (mitotane)

は有効であるとされており, Hutter ら¹²⁾, Lubitz ら¹³⁾, 木野内ら¹⁴⁾は o, p-DDD の有効性を報告している.しかしこの薬剤による副作用が多く報告され食欲不振,嘔吐などの消化器系症状,中枢神経系症状,皮膚症状などが主なものである. Hogan ら¹⁵⁾は, o, p-DDD 2 g/日の少量維持投与と糖質および鉍質コルチコイドの補充療法の併用が優れた治療効果と副作用の軽減を報告している.最近,中尾ら¹⁶⁾は o, p-DDD に cisplatin, adriamycin, 5-FU, cyclophos-

Table 3. 本邦における尿管癌との重複癌：
和田邦生（1985年）の報告に追加
（1984年～1986年）

腎	12
胃	9
前立腺	5
大腸	5
肺	4
子宮	2
副腎皮質（自験例）	1
腎被膜	
食道	
胆嚢	
胆管	
脾	
腸間膜	
軟口蓋	
喉頭	1
甲状腺	
胸腺	1
計	
	48例 (三重複癌 4 例含む)

phamide を加えた併用療法を試み部分寛解を得た症例を報告している。副腎皮質癌の予後は一般的に不良であり、King ら¹⁷⁾は、49 例中 36 例が平均 8.7 カ月で死亡していると報告している。Sullivan ら¹⁸⁾は、副腎皮質癌 28 例の stage 別予後を調べ、その 5 年生存率は、stage I: 100%, stage II: 80%, stage III: 22%, stage IV: 0% と報告している。また予後の判定に辻本ら⁶⁾は LDH が指標になり得ると述べている。

結 語

1) 尿管癌と無症候性副腎皮質癌の同時発生症例を報告した。内分泌非活性副腎皮質癌の報告としては 97 例目にあたる。

2) 尿管癌と他の臓器との重複癌報告例は 48 例（三重複癌 4 例）を数え、腎癌、胃癌などが多く、内分泌非活性副腎皮質癌との合併は、本邦第 1 例目であった。

3) 内分泌非活性副腎皮質癌は偶然発見される症例が増えつつある。CT スキャン、超音波断層法、副腎シンチグラフィーなどの画像診断と尿中 17-KS, 17-OHCS 測定値が参考になる。

本論文の要旨は、第 51 回日本泌尿器科学会東部総会（1986 年 10 月仙台市）で報告した。御校間いただいた順天堂大学北川龍一教授ならびに東北大学折笠精一教授に深謝致します。

文 献

1) Steiner PE: Cancer Race and Geography,

Baltimore Williams and Wilkins, Co. 1954

- 2) 田村 泰, 大橋教良, 岩本逸夫, 熊谷 朗: 副腎皮質癌の臨床. 癌の臨床 **20**: 839-845, 1974
- 3) Wood KF, Lee F and Fosental FD: Carcinoma of the adrenal cortex without endocrine effects. Br J Surg **45**: 41, 1957
- 4) Lipsett MB, Hertz R and Ross GT: Am J Med **35**: 374, 1963
- 5) 前田 翠: 右側副腎の部位に原発せる所謂悪性神経細胞性神経腫ならびに悪性副腎皮質及び肝実質癌を併発せる一例. 実地医家と臨床 **12**: 37-45, 1935
- 6) 辻本幸夫, 吉田光良, 井原英有, 中野悦次: 内分泌非活性副腎皮質癌の一例. 西日泌 **42**: 1089-1092, 1980
- 7) 藤広 茂, 村中幸二, 河田幸道, 波多野紘一: 内分泌非活性副腎皮質癌の一例. 泌尿紀要 **28**: 409-415, 1982
- 8) 馬場謙介, 下里幸雄, 渡辺 漸, 田島和行: 重複癌の統計とその問題点. 癌の臨床 **17**: 424-438, 1971
- 9) 小暮: 癌 **35**: 378, 1941
- 10) 荒木勇雄, 服部泰章, 樋口章夫, 川村寿一, 吉田修: 泌尿器系重複悪性腫瘍の文献的一統計的考察. 泌尿紀要 **29**: 583-592, 1983
- 11) 林 邦昭, 前田宏文, 福嶋藤平, 木下博史, 中島彰久, 稲月伸一, 本保善一郎, 原 種利: 副腎癌の血管造影診断. 臨放 **24**: 855-960, 1979
- 12) Hutter AM and Kayhoe DE: Adrenal cortical carcinoma. Results of treatment with o, p-DDD in 138 patients. Am J Med **41**: 581-592, 1964
- 13) Lubitz JA, Freeman L and OKun R: Mitotone use in inoperable adrenal cortical carcinoma. JAMA **223**: 1109-1112, 1973
- 14) 木野内喬, 清水直容, 井林 博, 出村 博, 大島博幸: o, p-DDD によるクッシング症候群および副腎癌の治療—46 症例のまとめ. ホルモンと臨床 **30**: 841-851, 1982
- 15) Hogan TF, Gilchrist KT, Westring DW and Citrin DL: o, p-DDD (MITOTANE) therapy of adrenal cortical carcinoma. Cancer **42**: 2177-2181, 1978
- 16) 中尾 誠, 古賀正中, 笠山宗正, 佐藤文三, 野間啓造, 森本靖彦, 岸本 進, 松田 稔, 園田孝夫, 森 浩志, 鈴木康代: 異なったメーユーによる new combined chemotherapy で治療を試みた副腎癌の 2 例. ホルモンと臨床 **33**: 266-270, 1985
- 17) King DR and Lack EE: Adrenal cortical carcinoma. A clinical and pathologic study of 49 cases. Cancer **44**: 239-244, 1979
- 18) Sullivan M, Boileau M and Hodges CV: Adrenal cortical carcinoma. J Urol **120**: 660-665, 1977

(1987年11月16日受付)