

小児男性化副腎皮質腫瘍の1例

奈良県立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 岡島英五郎教授)

仲川 嘉紀, 平尾 佳彦, 辻本 賀洋

黒岡 公雄, 吉田 克法, 岡本 新司

丸 山 良 夫, 岡 島 英五郎

奈良県立医科大学第三内科学教室 (主任: 辻井 正教授)

細川 彰子, 岡本 新悟, 辻井 正

A CASE OF INFANTILE VIRILIZING ADRENOCORTICAL TUMOR

Yoshinori NAKAGAWA, Yoshihiko HIRAO, Shigehiro TSUJIMOTO,

Kimio KUROOKA, Katsunori YOSHIDA, Shinji OKAMOTO,

Yoshio MARUYAMA and Eigoro OKAJIMA

From the Department of Urology, Nara Medical University

Akiko HOSOKAWA, Shingo OKAMOTO and Tadasu TSUJII

From the Third Department of Medicine, Nara Medical University

The patient was a 16-month-old girl, born by mature natural delivery and weighing 3,320 g. Hirsutism was noted on birth. Development of pubic hair and hypertrophy of the labia minora were noted after 8 months. At the time of admission, the height was 80 cm and body weight 14.5 kg. Systemic obesity, facial acne, systemic hirsutism, low pitched voice and hypertrophied clitoris were observed. Androstenedione, dehydroepiandrosterone-sulfate and cortisol showed high levels in the blood, and the urinary 17-KS was obviously high, along with an increase in urinary 17-OHCS. The subject did not respond to either the dexamethasone inhibition test or ACTH load test. The abdominal CT revealed a tumor in the front upper position of the left kidney, and adrenal scintigraphy disclosed an obvious accumulation image in the adrenal gland on the left side. Based on the diagnosis of a left adrenal tumor, left adrenalectomy was performed. The tumor measured 5.0×4.5×3.7 cm, and weighed 57 g. Histopathologically it was diagnosed as adrenocortical adenoma.

The infantile virilizing adrenocortical tumor is reported together with some discussion of the literature.

(Acta Urol. Jpn. 35: 1731-1736, 1989)

Key words: Infantile virilizing adrenal tumor, Adrenocortical adenoma

緒 言 症 例

男性化副腎腫瘍は副腎皮質腫瘍によって副腎アンドロゲンが過剰に生産されることにより性器の形態あるいは機能異常を示す疾患である。小児の男性化症の原因のほとんどが先天性副腎皮質過形成によるものであり、腫瘍によるものの報告は比較的稀である¹⁻²⁷⁾。

今回、われわれは左副腎皮質腺腫により男性化をきたした症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症例: 1歳4カ月, 女児
主訴: 陰核肥大, 陰毛, 顔面痤瘡
家族歴: 祖父が肝癌, 祖母が子宮癌にて死亡。同胞には異常はない
既往歴: 特記すべきことなし
出産: 満期正常分娩, 生下時体重 3,320 g.
現病歴: 生下時より多毛をみとめ, 8カ月ごろより陰毛, 陰核肥大に気づき, また1歳ごろより顔面の痤瘡が出現したので, 近医を受診し男性化副腎腫瘍の疑

いて、当科に紹介された。

入院時現症：身長 80 cm (1.5 歳平均に相当)、体重 14.5 kg (3.5 歳平均に相当) と同年齢の女児に比し、発育、体格とも良好で、顔面および上背部に痤瘡がみられ、顔面から頸部および背部の多毛を認めたが、色素沈着はみられなかった (Fig. 1)。頭部、胸部に著変なく、乳房の発育や皮膚線条はみられず、腹部では肝、脾および腫瘍は触知されなかった。外陰部は陰毛の発育がみられ、陰核は 12×14 mm と肥大していたが、陰唇癒合はなく腔口も正常であった (Fig. 2)。低音声も認めた。血圧は 117/72 mmHg と正常であった。

諸検査成績：血液、生化学検査では、赤血球数、白血球数と LDH がやや高値であるが、他に一般臨床検査および尿検査では異常所見は認められなかった。

内分泌学的検査では、血中の progesterone, 17 α -hydroxy-progesterone, androstenedione, dehydro-

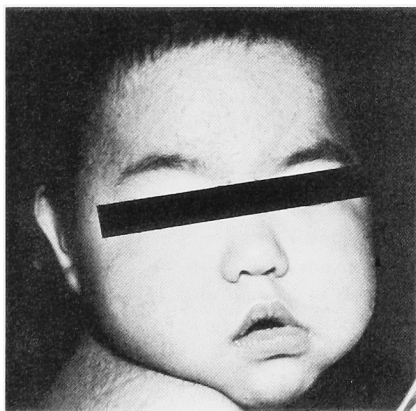


Fig. 1. Acne on face and upper dorsal region together with hirsutism in the dorsal region. No pigmentation.

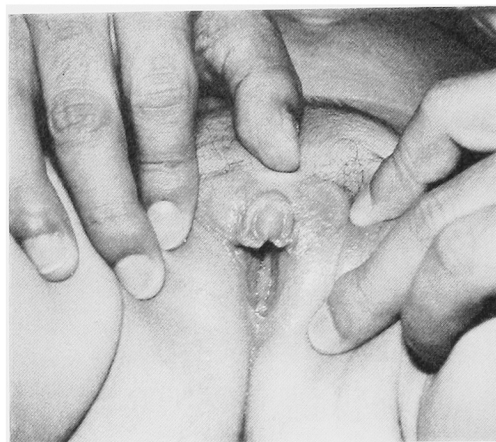


Fig. 2. Gross appearance of the external genitalia shows the development of pubic hair and hypertrophied clitoris, but not the fusion of labium.

epiandrosterone-sulfate が高値であり、また cortisol も高値を示していた。renin と aldosterone は共に高値であった。尿中では、17-KS 値の著明な増加とともに 17-OHCS も増加していた (Table 1)。

デキサメサゾン抑制試験および ACTH 負荷試験を行い、デキサメサゾン抑制試験では cortisol, progesterone, 17 α -hydroxy-progesterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone-sulfate はいずれも抑制されず、ACTH 負荷試験では dehydroepiandrosterone-sulfate のみが軽度上昇したが、他の値は変化しなかった。

単純X線撮影では、胸腹部に異常所見なく、手根骨は3個みられ、骨年齢の軽度促進が認められた。腹部 CT では、左腎の上方に直径 5 cm の均一な腫瘍が認められ、左腎を下方に圧排していた (Fig. 3)。超音波検査においても同様の所見がえられた。¹³¹I-

Table 1. Endocrinological data of this case. Values in parentheses demonstrate normal ranges in our laboratory.

Cortisol	24.8 μ g/dl	(4.3-10.7)
ACTH	<20.0 pg/ml	(<60)
Progesterone	1.7 ng/ml	(<1.0)
17 α -hydroxy-progesterone	3.6 ng/ml	(0.2-2.0)
* Δ -Androstenedione	3.0 ng/ml	(0.5-2.4)
Dehydroepiandrosterone-Sulfate	10,500 ng/ml	(500-3,000)
Testosterone	6.5 ng/ml	(<1.0)
Plasma Renine Activity	10.93 ng/ml/h	(0.5-2.0)
Aldosterone	299 pg/ml	(47-131)
Urinary 17-KS	92.6 mg/day	(0.3-1.9)
Urinary 17-OHCS	13.9 mg/day	(3-8)

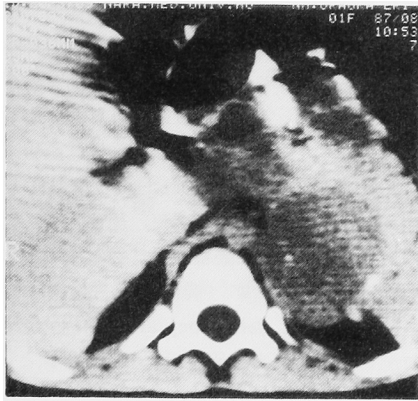


Fig. 3. Abdominal CT disclosed a uniform tumor 5 cm in diameter above the left kidney which oppressed the left kidney downward.

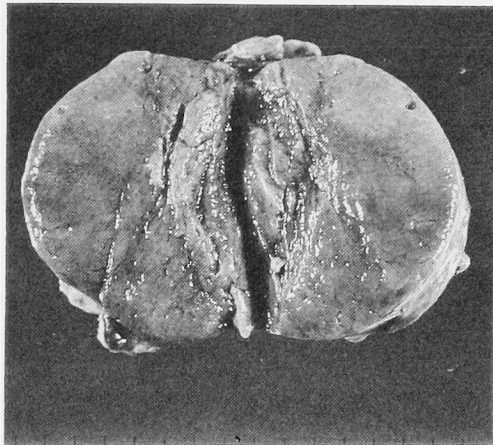


Fig. 4. This is a solid tumor covered with a capsule and the cut face is reddish brown, but there were no findings of the necrosis in the central part, hemorrhagic focus, calcification or cyst formation.

adosterol による副腎シンチでは、4日目像は不明確であるが、7日目像では、左側副腎から上腹部にかけて著明な集積像が認められた。

以上の結果より、左側の男性化副腎腫瘍と診断、1987年9月10日左副腎摘出術を施行した。

手術所見・全身麻酔下に腰部斜切開にて後腹膜腔に達する。腎は軽度下方に圧排され、左腎上極上方の鶏卵大の腫瘍は被膜で覆われており、周囲組織への浸潤を思わす所見もなく、また腎基部、傍腹部大動脈リンパ節の腫大は認められなかった。なお触診上は右副腎に腫瘍は認めなかった。

摘出標本 腫瘍は表面平滑・弾性軟な球状で、5.0×

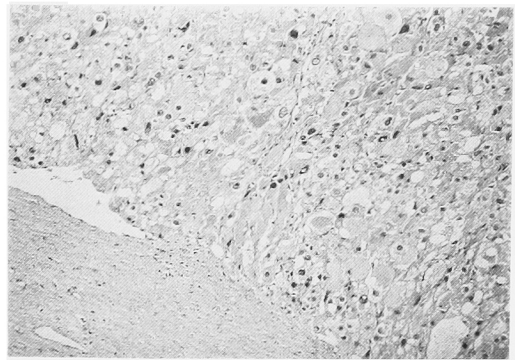


Fig. 5. The tumor has abundant eosinophilic trachychromatic protoplasm, consisting of large tumor cells with nuclei of markedly uneven size and irregular shape, growing solidly and diffusely, but there was no infiltration into the capsule or vas, and there were few findings of hemorrhage, necrosis or cell division.

Table 2. Endocrinological concentration in tumor tissues of this case

Cortisol	5.1 $\mu\text{g/g}$
11-DOC	176 ng/g
17 α -hydroxy-progesterone	750 ng/g
4 -Androstenedione	700 ng/g
Dehydroepiandrosterone-Sulfate	1400 ng/g
Aldosterone	200 pg/g

4.5×3.7 cm, 57 g であり、被膜で覆われた充実性腫瘍で、断面は赤褐色を呈し、中心部壊死、出血巣、石灰化、嚢胞形成などの所見は認められなかった (Fig. 4)。

病理組織学的所見: 腫瘍はエオジン濃染性の原形質に富み、核の大小不同、異形成の強い大型の腫瘍細胞よりなり、充実性、びまん性に増生しているが、被膜および脈管への浸潤もなく、出血、壊死、細胞分裂などの所見に乏しいことから、副腎皮質腺腫と診断した (Fig. 5)。同時に内分泌学的組織内濃度を測定した (Table 2)。

術後経過: 手術当日より、ハイドロコルチゾンにて補充療法を開始し、その後漸減した。この間、副腎不全あるいはステロイド過剰による合併症は見られていない。術後の内分泌学的検査では尿中 17-KS は術後8日目で正常化し、cortisol, DHEA-S, 尿中 17-OHCS は正常値よりやや低値になった。術後早期より顔面痤瘡は消失したが、多毛、陰核肥大、低音声に変化はみられなかったが、術後16日目に退院した。退

院後もステロイド補充療法を続けたが、その量は Rinderon 0.3 mg/日より漸次減量した。術後1年経過した現在、低音声、陰核肥大には変化はみられていないが、顔面痤瘡、陰毛は完全消失し、多毛も改善しており、再発の徴候もなく健在である。

考 察

男性化副腎腫瘍は比較的稀な疾患であり、先天性副腎皮質過形成により男性化を呈する場合がそのほとんどをしめ、名和田ら²⁷⁾の報告によると男性化腫瘍は3.6%しかなく、さらにごく少数の女性化腫瘍が認められる。また男性化副腎腫瘍の70~80%は小児に発生している²⁹⁾。われわれが集計しえた本邦における小児男性化副腎腫瘍は現在まで本症例を含め53例であった¹⁻²⁷⁾。

これらの副腎腫瘍の良性、悪性の判断は組織形態学的には鑑別が困難である。正常副腎自体核の異型性が多少とも認められ、腺腫でも軽度の核の異型を認めるため癌腫と腺腫との鑑別には苦慮する場合が少なくない。多くの報告によれば、つぎのような所見を認める場合は悪性と診断される。肉眼的所見としては、1)広域な出血、壊死、2)被膜浸潤などがあげられ、組織学的所見としては、1)細胞配列の乱れ(trabecular, fascicular patternの混在)、2)広範な出血、壊死、石灰化巣、3)pleomorphicな核および核分裂、4)奇異な多核巨細胞、5)血管およびリンパ管内浸潤などがあげられる³⁾。また、Stewart³²⁾は、squamousやpleomorphic patternを呈するものは予後が悪いと報告している。小児においては癌腫例が多く報告されており²⁹⁾、われわれの集計においては75%が癌腫であった。

われわれの集計した小児男性化腫瘍症例の男女比は2:3と女性に多く、平均初診時年齢は4歳1カ月である。他の文献においてもほぼ同様の比率で女性に多く発生すると報告されており、年齢分布についても6歳以下の小児に多くみられると報告されている^{3,33)}。

副腎皮質腫瘍は内分泌機能性と非機能性に分類され、小児では大部分が機能性とされている。内分泌活性型は1)Cushing症候群、2)男性化徴候、3)女性化徴候、4)原発性アルドステロン症および5)混合型の5型に分類される。小児の場合、性発達異常および外性器異常を呈するものが最も多くそのほとんどが男性化徴候を示す²⁸⁾。それについて男性化副腎腫瘍とCushing症候群の混合型が多くCushing症候群単独は少ないとされている³¹⁾。これは成人にCushing症候群が多いのと対照的である³¹⁾。臨床症状は、腫瘍

が機能性か非機能性かにより異なる。機能性では分泌されるホルモンにより特徴的な臨床症状がみられるが、非活性型は偶然画像診断で発見されることが多い。

副腎アンドロゲン過剰分泌による症状として陰核の肥大が最も多くみられ、その他には陰毛、腫瘤、痤瘡が多いと報告されている。われわれの集計でも、陰核、陰茎肥大、陰毛、痤瘡、多毛、腹部腫瘤、肥満、低音声がその主な症状である。本症例は陰核肥大等の男性化症状とともに全身肥満を示し内分泌学的にもandrostenedione, dehydroepiandrosteronesulfateだけでなくcortisolも高値を示し男性化徴候とCushing症候群の混合型であった。

男性化副腎腫瘍の治療は、現在のところ外科的完全摘除が唯一の根治的治療であるといわれている。著者らの集計では治療について十分な記載のある30症例において、腫瘍摘出可能であったのは23症例であり、摘出術単独症例は18症例(78.3%)であった。腫瘍完全摘出後に化学療法を併用した症例が5例あり、他臓器への浸潤転移を認めたため放射線療法を併用した症例は2例あった。手術を施行しなかったか、試験開腹または部分切除しかできなかった症例が7例あり、これらの症例はo,p'-DDD投与と放射線療法を併用した1例を除き、短期間にて死亡している。治療には腫瘍の早期発見、切除が重要であるのはいうまでもないが、腫瘍の病理組織学的診断が困難であることとあわせて、術後の補助療法について苦慮する。副腎皮質癌に有効と考えられている化学療法剤であるo,p'-DDDを含め、5Fu, AMD, VCR, cisplatinなどの薬剤が用いられているが、その治療効果については明らかではない。放射線療法についても同様である。これらのことより男性化副腎腫瘍において、症状の増悪・ホルモン値の上昇・画像診断上明らかな転移など腫瘍の再発・転移が認められる場合において化学療法や放射線療法を用いるのが適当とする報告もある³³⁾。

副腎皮質癌の予後の悪いことは多くの報告例が示しているとおりであるが、植村ら¹⁰⁾は長期生存例の報告をまとめており、早期発見・切除により長期生存の可能性が高いことを示唆している。しかし腺腫をも含めた小児男性化副腎腫瘍の予後についての報告はとくに少ないため、その予後については明確ではないが、術後合併症や不適切な補充療法により死亡した初期の症例を除いた最近の症例の予後は良好であるとする報告もある³³⁾。これは近年の画像診断の著しい進歩により、腫瘍が小さいうちに完全摘出される症例の増加によるところも大きいと思われる。しかし腫瘍再発がおこる場合、その多くは1年ないし2年のうちに発生し

ている³³⁾.

本症例は、腫瘍を完全に摘除しえたと考えられる
うえ、摘出組織の病理学的診断が腺腫であったため、
ハイドロコルチゾンによる補充療法のみ施行し他の治
療は行わなかった。

結 語

陰核肥大、陰毛、顔面痤瘡を主訴とする、小児男性
化副腎皮質腺腫の1手術例を経験したので、文献的考
察を加えて報告した。

(本論文の要旨は第121回日本泌尿器科学会関西地方会
において報告した。)

文 献

- 小原壮一, 橋本雅善, 田中正己, 吉田宏二郎, 岡島英五郎, 林威三雄: 副腎皮質腺腫による副腎性器症候群の1例. 泌尿紀要 25: 43-48, 1979
- 三宅 洋, 岡部郁夫, 柴田昌彦, 武 純, 岩田光正, 石原通臣, 森田 健: 副腎性器症候群を伴った小児副腎皮質癌の1手術例. 日大医誌 44: 1109-1114, 1985
- 岩田光正, 岡部郁夫, 三宅 洋, 武 純, 武 豪, 石原通臣, 東 義治, 森田 建: 小児副腎皮質癌の5自験例と本邦報告例の検討. 日小外会誌 22: 150-157, 1986
- 金森裕子, 東金城克治, 山階 学, 河野伸也, 高嶋 章, 中村俊郎, 安井章裕, 桜井恒久, 蜂須賀喜多男: 副腎腺腫による副腎性器症候群の1例. 小児診療 44: 361-367, 1981
- 伊藤暢子, 谷口 裕, 杉本健郎, 西川厚: 男性化症状を示した副腎腫瘍へのOP²-DDDの使用経験. 小児診療 47: 996, 1984
- 牛久英雄, 杉原茂孝, 池田文雄, 中島博徳: 副腎腺腫により男性化症状を示した1女兒例. 日内分泌会誌 59: 1557, 1983
- 中村重雄, 月館幸一, 鈴木千鶴子, 森 理, 渡辺一功, 小川正道: 副腎皮質腺腫により男性化症を呈した1例. 日小児会誌 87: 686, 1983
- 渡辺泰子, 青山興司, 市場洋三, 村上元正: 男性化を呈した副腎皮質癌の1例. 日小児会誌 87: 894, 1983
- 清水興一: 男性化アンドロジェン産生副腎皮質癌の1小児例. 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会, 症例検討会記録: 259-260, 1983
- 佐々木栄一, 有阪 治, 山本浩一, 陳 守誠, 長谷川史郎, 北村成大, 大島博幸, 神戸川 明: 男性化を示した副腎皮質腺腫の1女兒例. 日小児会誌 87: 300-301, 1983
- 栗山 裕, 高橋英世, 真家雅彦, 大沼直躬, 永井米次郎, 堀江 弘: 男性化傾向を伴った左副腎皮質腺腫の1例. 日小児外会誌 20: 1283, 1983
- 伊藤暢子, 谷口 裕, 杉本建郎, 泉 春暁: 男性化症状を示した副腎皮質癌の1例—op²-DDDの大量投与—. 小児診療 46: 1010-1015, 1983
- 中野正大, 永井章子, 平田善章, 中村康之, 岡本一也, 武藤良弘, 内村正幸, 鮫島恭彦, 鈴木 滋: 男性化症とクッシング症候群を併発した小児副腎皮質癌の1例—本邦報告例と o,p²-DDD による治療—. 小児診療 42: 827-834, 1977
- 高橋利和, 森下順彦, 二宮道人, 野中路子, 児玉莊一: 性早熟をきたした副腎皮質癌の1例—術後再発における o,p²-DDD の使用経験—. 小児臨床 34: 1736-1741, 1981
- 北川龍一, 加納勝利, 鈴木正明, 西浦 弘, 小川由英, 尾形悦郎, 山下亀次郎, 木村 哲, 久貝信夫, 川井紘一, 横山正夫, 福谷恵子: 幼児の男性化副腎腫瘍. 癌の臨床 24: 1260-1261, 1978
- 有田 慈, 小川 修, 緒方二郎: 男性化徴候のみを示した女児副腎皮質癌の1例. 日泌尿会誌 70: 966, 1979
- 梶谷雅春, 上野文麿, 野村芳雄, 緒方二郎: 思春期早発徴候を主訴とした男児副腎皮質癌の1例. 日泌尿会誌 70: 970, 1979
- 今井強一, 紫山勝太郎, 上原尚夫, 井原節子, 富沢 滋: 性早熟症状を呈した男児副腎癌の1例. 日泌尿会誌 69: 519-520, 1978
- 坂野 堯, 臼井朋包, 相模浩二, 仁平寛己, 宮地幸隆: 男性化を示した副腎皮質癌の1例. 小児臨床 31: 1751-1757, 1978
- 原田一哉, 猪狩大陸, 棚橋善克: 副腎皮質癌の2例. 日泌尿会誌 70: 257, 1979
- 有馬 滋, 徳中荘平, 小柳知彦, 松浦信夫, 柏尾憲秀: 副腎腺腫による仮性思春期早発症の1例. 日泌尿会誌 70: 1304, 1979
- 佐竹 格, 山田至康, 伯井俊明, 原田茂樹, 青山恒夫, 国屋輝道, 北見義輝, 富永純男, 端野博厚: 男性化を呈した副腎皮質癌の1症例. 日小児会誌 83: 751, 1979
- 坂内 昇, 草間光俊, 阿部令彦, 成尾韶夫, 高谷治, 熊岡爽一: 副腎皮質癌3例の内分泌学的検討. 日内分泌会誌 44: 195, 1968
- 吉田哲也, 山本鈴代, 黒田泰弘, 宮尾益英, 船戸豊彦, 斎藤史郎: Cushing 症候群と男性化症状を呈した副腎癌の1例. ホと臨床 25: 861-864, 1977
- 黒沢誠一郎: 副腎性器症候群. 日皮膚会誌 75: 212, 1965
- 森田 稔, 篠原正裕, 佐々木絹子, 有馬 滋, 辻一郎, 松浦信夫: 小児副腎性男性化症候群の2例. 臨放 26: 1347-1350, 1981
- 長嶋正実, 岩井直一, 加藤 宏, 川村正彦, 大島桂太, 吉沢 孝夫: 副腎皮質癌の1例. 小児臨床 27: 318-322, 1974
- 名和田 新, 井林 博: Adrenogenital Syndrome. 内科 53: 1349-1353, 1984
- 清水直容, 堀内敏行, 木野内 喬: 男性化副腎腫瘍. ホと臨床 32: 1561-1563, 1983
- 植村貞繁, 戸谷拓二, 渡辺泰宏, 藤井 正, 土岐彰, 小池能宣, 漆原直人, 伊藤慈秀: 小児副腎皮質癌の長期生存例. 日小児外会誌 22: 75-80, 1986

- 31) 島崎 淳, 伊藤晴夫, 山口邦雄, 座間秀一: 副腎癌. 日本臨床 **41**: 1383-1391, 1983
- 32) Stewart DR, Morris PH and Jolleys A: Carcinoma of adrenal gland in children. J Pediatr Surg **10**: 59-67, 1974
- 33) Phillip DKL, Robert JW and Orville CG: Virilizing adrenocortical tumors in childhood: eight cases and a review of the literature. Pediatrics **76**: 437-444, 1985

(1989年2月2日受付)