

Cushing's syndrome を呈した同時性両側性副腎皮質腺腫の1例

獨協医科大学泌尿器科学教室 (主任: 吉田謙一郎教授)

古賀 文隆, 寿美 周平, 梅田 宏, 前田 節夫

本田 幹彦, 細谷 吉克, 矢野 雅隆, 小荷田有弘

鈴木 澄江, 吉田謙一郎

A CASE OF CONCURRENT BILATERAL ADRENOCORTICAL
ADENOMA CAUSING CUSHING'S SYNDROMEFumitaka KOGA, Shuhei SUMI, Hiroshi UMEDA, Setsuo MAEDA,
Mikihiko HONDA, Yoshikatsu HOSoya, Masataka YANO, Arihiro KONITA,
Sumie SUZUKI and Ken-ichiro YOSHIDA

From the Department of Urology, Dokkyo University School of Medicine

A 43-year-old woman presented with obesity and lumbago. Endocrinological examinations revealed normal plasma cortisol levels and a suppressed serum adrenocorticotrophic hormone (ACTH) level. On venous sampling, markedly elevated plasma cortisol levels were observed for bilateral adrenal veins (243 and 62.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ on the right and left sides, respectively). Although the computed tomogram revealed bilaterally enlarged adrenal glands, ^{131}I -adosterol scintigram showed a strong uptake only on the right side. Right adrenalectomy successfully relieved Cushing's syndrome. Pathological diagnosis was adrenocortical adenoma, 3.5 cm in diameter.

Cushing's syndrome recurred in 9 years. At that time, she underwent left subtotal adrenalectomy including a 3-cm adrenocortical adenoma. Postoperative convalescence has been uneventful with oral steroid supplementation.

All 14 previously reported cases of bilateral adrenocortical adenoma (BAA) causing Cushing's syndrome as well as the present case were concurrent and dominant in females of reproductive age. This suggests that some cofactors other than ACTH, such as estrogen, contribute to the pathogenesis of BAA.

(Acta Urol. Jpn. 43 : 275-278, 1997)

Key words: Bilateral adrenocortical adenoma, Cushing's syndrome, Pathogenesis

緒 言

副腎皮質腺腫は通常片側性に単発し, 両側性に腺腫を認める症例は稀である¹⁾。ことに Cushing's syndrome において両側性副腎皮質腺腫症例は, 海外の文献を含めこれまで14例しか報告されていない²⁾。

今回われわれは Cushing's syndrome を呈した同時性両側性副腎皮質腺腫の1症例を経験したので, 若干の考察を加え報告する。

症 例

患者: 43歳, 女性

主訴: 肥満, 腰痛

既往歴: 1982年(38歳時)より高血圧にて内服治療中。

家族歴 生活歴: 特記事項なし

現病歴: 1985年, 腰痛および中心性肥満出現。1987年1月, 近医での入院精査にて骨粗鬆症による第1腰

椎圧迫骨折および Cushing's syndrome の診断の下。同年3月14日獨協医科大学泌尿器科へ転院となった。

入院経過: 身長 150.2 cm, 体重 66.0 kg, 血圧 140/90 mmHg。満月様顔貌, 中心性肥満, 腹部体壁に皮膚線状を認めた。血液 血液化学 尿検査は異常所見なく, 血漿 cortisol 値は 16.4 $\mu\text{g}/\text{dl}$ (正常値: 3.1~16.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$) で, 血清 ACTH 値は測定感度 (10 pg/ml) 以下であった。尿中 17-hydroxy-corticosteroids (17-OHCS) は 34 mg/day と高値 (正常値: 2.2~7.3 mg/day) を示し, dexamethasone suppression test および metyrapone (3 mg) test に無反応であった (Table 1)。また, 尿中 17-ketosteroids (17-KS) は 10.7 mg/day (正常値: 2.4~11.0 mg/day) であった。

腹部 CT で右副腎は 5 cm 大に, 左副腎は 2 cm 大に腫大しており (Fig. 1), 頭部 CT で下垂体腫大を認めなかった。副腎静脈造影では右副腎は tumor stain を示し, 副腎静脈サンプリングでは右 左副腎

Table 1. Endocrinological studies

Dexamethasone (DXM) suppression test

	preload	DXM 2 mg	DXM 8 mg
1st admission	26*	28.4	30.5
2nd admission	18	—	16.4

Metyrapone (3 mg) test

	preload	day 1	day 2	day 3
1st admission	33	22	20.3	—
2nd admission	19.6	—	—	28

* urinary level of 17-OHCS (mg/day)

静脈血の血漿 cortisol 値はそれぞれ 24.3, 62.3 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と下大静脈分岐部 (21.7 $\mu\text{g}/\text{dl}$) と比べ高値を示した。

^{131}I -adosterol scintigram では右副腎にのみ強い集積像を認めた。以上の所見より、両側 cortisol 産生副腎腫瘍による Cushing's syndrome の診断の下、hormonal activity が特に高い右副腎腫瘍に対し、4月24日経腰の右副腎全摘術を施行し、 ^{131}I -adosterol scintigram で up-take を認めない左副腎腫瘍は摘除せず経過観察とした。右副腎腫瘍の病理組織診断は副腎皮質腺腫であった。

術後2カ月かけて補充 steroid 量を漸減 中止し、その後血漿 cortisol 値は 15.0 $\mu\text{g}/\text{dl}$ 以下。血清 ACTH 値は4未満から 5.0 pg/ml で経過していたが、1996年、中心性肥満、第11胸椎圧迫骨折、血漿 cortisol 値は 16.5 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と上昇傾向が認められ、精査加療目的で同年4月9日当科第2回目入院となった。

第2回目入院経過：身長 150.2 cm, 体重 63.0 kg, 血圧 150/70 mmHg。満月様顔貌と中心性肥満を認めた。血液 血液化学・尿検査は異常所見なく、血漿 cortisol 値は初回入院時より高値であり、8時、14時、20時でそれぞれ 24.4, 24.8, 23.1 $\mu\text{g}/\text{dl}$ と日内変動

の消失を認めた。血清 ACTH 値は測定感度 (5 pg/ml) 以下であった。尿中 17-OHCS は 18 mg/day 初回入院時ほど上昇しておらず、dexamethasone suppression test および metyrapone (3 mg) test には無反応であった (Table 1)。尿中 17-KS は 13.6 mg/day と軽度の上昇を認めた。

腹部 CT で左副腎腫瘍の増大 (径 3.5 cm) を認め、 ^{131}I -adosterol scintigram では左副腎に強い集積像を認めた。頭部 MRI では下垂体病変は認められなかった。

以上、左副腎腫瘍による Cushing's syndrome の診断の下、1996年5月23日手術を施行した。

手術所見：腰部斜切開にて後腹膜腔に到達。腫瘍は単一で周囲組織と境界明瞭であったため、萎縮した正常副腎組織を一部残す左副腎亜全摘術を施行した。

左副腎肉眼病理所見：重量 18.0 g, 長径 3.0 cm の腫瘍は macronodule としては単一で、断面は黄色調部と褐色調部とが地図状に混じていた。

左副腎病理組織所見 (Fig. 2)：おおむね線維性被膜で囲まれる腫瘍組織は compact cell 優位であり、細胞質に豊富な胞体を持つ大型の clear cell の集塊が小結節状に散在する。細胞異型および核分裂像等の悪性所見は認めない。非腫瘍部は萎縮しており皮質細胞は明調化を示している。

初回手術時右副腎病理所見 (Fig. 3)：摘出標本は 26.2 g, 腫瘍は長径 3.5 cm であり、断面は黄褐色を呈した。また萎縮した正常副腎組織を認めた。

病理組織的に、腫瘍部は線維性被膜で囲まれており、大部分が大型の clear cell で構成され、compact cell の細胞集塊が散在している。悪性所見は認めない。非腫瘍部は瀰漫性に萎縮した副腎組織で、正常な層構造は失われ束状層および網状層に相当する部分は小型の clear cell で構成されている。

術後経過：術後合併症はなく、術後3週目より prednisolone 7.5 mg および fludrocortisone acetate

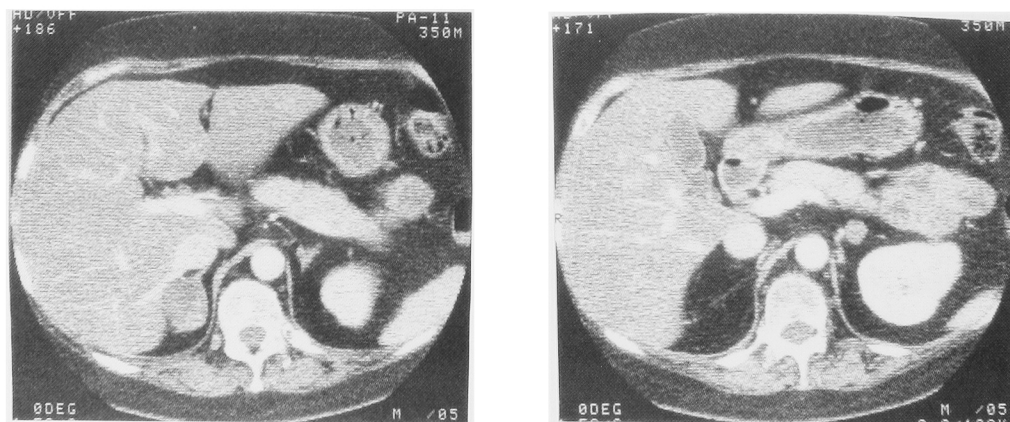


Fig. 1. Computed tomogram demonstrated bilateral swollen adrenal glands at first admission.

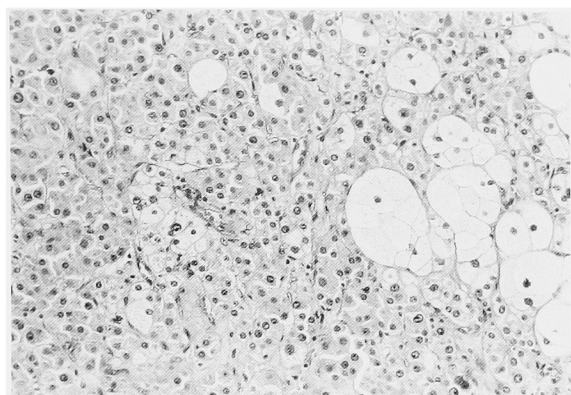


Fig. 2. Histopathological findings of left adrenal gland. The adenoma was dominantly composed of compact cells with clusters of enlarged clear cells (HE stain, $\times 200$).

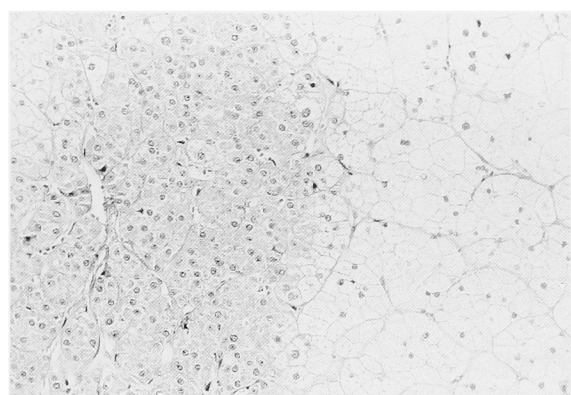


Fig. 3. Microscopic examination of right adrenal tumor revealed clear cell-dominant adenoma (HE stain, $\times 200$).

0.05 mg を 1 日維持量として内服している。術後 3 カ月目の現在, 体重 57 kg, ACTH < 5 pg/ml, 血漿 cortisol < 5 μ g/dl であり, hypoadrenalism の症候は認められていない。

考 察

本症例は臨床および病理組織所見から, 両側性副腎皮質腺腫 (bilateral adrenocortical adenoma: BAA) と診断された。また, 初回手術 (右副腎全摘) 時に CT 上左副腎腫大が認められ, 左副腎静脈血の血漿 cortisol 値が高値を示したことから, 同時性両側性副腎皮質腺腫症例と考えられた。この時の 131 I-adosterol scintigram で右副腎のみ集積が認められたのは, 右副腎腺腫の cholesterol-uptake が左副腎腺腫のそれと比べ圧倒的に高かったためと推察された。

さて, cortisol 産生副腎皮質腺腫の発生に関して, 腺腫が “true neoplasm” として発生する以外に ACTH 依存性に発生する場合があるという仮説がある³⁻⁵⁾。すなわち, ACTH の刺激により慢性過形成となった副腎皮質が, 長期にわたる ACTH 曝露によ

り結節性過形成となり, ついには結節が自律分泌能を獲得し腺腫となるという説であり, 両側副腎の多発性粗大結節が cortisol を自律的に分泌し Cushing's syndrome を呈する ACTH 非依存性両側性副腎皮質粗大結節性過形成 (ACTH-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia: AIMAH) の発生機序としても広く支持されている。ACTH の過剰曝露の期間に相関して副腎皮質が慢性過形成を経て両側性結節性過形成となることは Cohen ら⁶⁾, Smal ら⁷⁾により報告されており, さらに ACTH 依存性結節性過形成から ACTH 非依存性の腺腫への移行過程と考えられる症例, すなわち ACTH 依存性の結節性過形成と cortisol 自律的分泌能をもつ腺腫の合併症例³⁻⁵⁾の存在がこの仮説の根拠となっている。なお, ACTH 依存性のいわゆる Cushing's disease において必ずしも ACTH の高値が認められるとは限らない⁶⁾ことから, ここでいう “ACTH の過剰刺激状態” は, 実際は血清 ACTH 値の絶対的高値ではなく, Hermus ら³⁾も述べているよう, 結節を形成する副腎皮質細胞の ACTH 感受性に対する相対的 ACTH 過剰状態を示すものと考えられる。

BAA の発生に関して, ACTH 非依存性発生説と ACTH 依存性発生説が唱えられているが, BAA と結節性過形成の混在例⁸⁾が報告されていることから, ACTH 依存性発生説を支持する報告者が多い。これに対し Aiba ら²⁾は経験例 2 例と文献報告例 12 例の BAA 症例の検討から, BAA の病理組織, 電顕および酵素組織化学所見が, 通常みられる片側性腺腫のそれと同様であり, “true neoplasm” である腺腫が偶然両側性に発生したものであろうと述べている。

BAA の発生機序を考察するにあたり, BAA の文献報告例全例が同時性症例, すなわち Cushing's syndrome の診断時に両側副腎に腺腫が存在しており, 異時性両側性腺腫症例の報告がないという事実は興味深い。この事実は, ACTH 依存性発生説において, cortisol 自律的分泌能をもたない結節は ACTH 分泌抑制により萎縮してしまうため, 複数の結節の同時性腺腫化は必然であり説明がつく。しかし, BAA がすべて ACTH 依存性に発生すると結論づけ

Table 2. Sex and age distribution in Cushing's syndrome

	Sex distribution (male/female)	Age distribution
Cushing's disease ⁹⁾	1/4.2	20-50 (peak: 30s)
Adenoma ⁹⁾	1/4.7	20-50 (peak: 30s)
BAA ²⁾	1/14	42.5 $\pm$ 5.5*
AIMAH ²⁾	13/5	51.6 $\pm$ 7.5*

* mean $\pm$ standard deviation

D.U.S.M.

る根拠はなく、BAA という疾患は、ACTH 依存性発生と ACTH 非依存性発生の症例が混在する heterogeneous な疾患とするのが妥当であると考えられる。

Cushing's syndrome を呈する諸疾患 (Cushing's disease, 片側性腺腫, BAA および AIMAH) の年齢・性分布を Table 2 に示す。Table 2 にみられる如く、疫学的に BAA 症例は殆どが40歳前後で女性症例 (15例中14例) であり、Cushing's disease や片側性腺腫と性別頻度を異にする。また AIMAH とは年齢層と性別頻度で明らかな違いを示している。これらは、BAA の発生には ACTH 依存性あるいは非依存性のいずれの機序であるにせよ、年齢および性に依存した因子が関与している可能性を示している。たとえば、estrogen を負荷した女性において cortisol 値の上昇が認められたり¹⁰⁾、去勢した雌アカゲザルで cortisol 分泌量が著明に減少する¹¹⁾ ことなどは、estrogen が ACTH に対する副腎皮質細胞の反応系を修飾 増強することを示唆するものと考えられる。

結 語

Cushing's syndrome を呈した同時性両側性副腎皮質腺腫の1症例を経験したので、その発生機序について若干の文献的考察を加え報告した。

なお、本論文の要旨は第23回日本泌尿器科学会栃木地方会において発表した。

文 献

- 1) Lack EE, Travis WD and Oertel JE: Adrenal cortical neoplasms. In: Pathology of the Adrenal Glands. edited by Lack EE. p.p. 115-171, Churchill Livingstone Inc., New York, 1990
- 2) Aiba M, Kawakami M, Ito Y, et al.: Bilateral adrenocortical adenomas causing Cushing's syndrome. Arch Pathol Lab Med **116**: 146-150, 1992
- 3) Hermus AR, Pieters GF, Smals AG, et al.: Transition from pituitary-dependent to adrenal-dependent Cushing's syndrome. N Engl J Med **318**: 966-970, 1988
- 4) Lieba S, Shindel B, Weinberger I, et al.: Cushing's disease coexisting with a single macronodule simulating adenoma of the adrenal cortex. Acta Endocrinol **112**: 323-328, 1986
- 5) Schteingart DE and Taso HS: Coexistence of pituitary adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome with a solitary adrenal adenoma. J Clin Endocrinol Metab **50**: 961-966, 1980
- 6) Cohen RB, Chapman WB and Castleman B: Hyperadrenocorticism: a study of surgically resected adrenal glands. Cancer **35**: 537-561, 1959
- 7) Smals AGH, Pieters GFFM, Haelst UJG, et al.: Macronodular adrenocortical hyperplasia in long-standing Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab **58**: 25-31, 1984
- 8) 斉藤誠一, 熊本悦明, 飯村 攻: 右側腺腫, 左側腺腫および結節性過形成という副腎所見を呈した Cushing 症候群症例. ホルモンと臨 **35** (増刊号): 214-217, 1987
- 9) Demura H, Takeda R, Miyamori I, et al.: Cushing's syndrome in Japan with special reference to adrenocortical nodular dysplasia or hyperplasia. In: Controversies in disorders of adrenal hormones. Edited by Takada R and Miyamori I. pp 3-25, Elsevier Science Publishers BV, Amsterdam, 1988
- 10) Baumann G: Estrogens and the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in man: evidence for normal feedback regulation by corticosteroids. J Clin Endocrinol Metab **57**: 1193-1197, 1983
- 11) Smith CJ and Norman RL: Influence of the gonads on cortisol secretion in female rhesus macaques. Endocrinol **121**: 2192-2198, 1987

(Received on October 7, 1996)
(Accepted on January 17, 1997)