

副腎性器症候群に合併した副腎骨髓脂肪腫の1例

市立泉佐野病院泌尿器科 (部長: 土居 淳)

宮崎 善久, 吉田 全範, 土居 淳

A CASE OF ADRENAL MYELOLIPOMA ASSOCIATED
WITH ADRENOGENITAL SYNDROME

Yoshihisa Miyazaki, Masanori Yoshida and Jun Doi

From the Department of Urology, Izumisano Municipal Hospital

Myelolipoma is a benign non-functioning tumor, and the number of documented cases is increasing in recent years. We report a case of adrenal myelolipoma associated with adrenogenital syndrome. A 65-year-old woman presented with a complaint of abdominal discomfort. CT showed a mass with abundant fatty density in the left adrenal gland suggesting myelolipoma. She was small and thin. External genitalia had a female appearance, but showed type III abnormality in Prader's classification with clitoral hypertrophy. She had a history of primary amenorrhea. Endocrinological examination revealed marked increase in the 17α -hydroxyprogesterone (or 17-OHP) and pregnanetriol levels. On the basis of clinical features and laboratory values, simple virilizing type congenital adrenal hyperplasia due to 21-hydroxylase deficiency was made. The left adrenal tumor was surgically removed and histologically proved to be myelolipoma. Tumor-uninvolved adrenal area adjacent to myelolipoma showed adrenocortical hyperplasia. To our knowledge, this is the first reported case of adrenal myelolipoma to be associated with congenital adrenal hyperplasia, due to 21-hydroxylase deficiency in Japan. The etiology of myelolipoma remains to be not clarified but our case suggests involvement of endocrine disorder in the development of this tumor.

(Acta Urol. Jpn. 36: 35-39, 1990)

Key words: Adrenal myelolipoma, Adrenogenital syndrome, Congenital adrenal hyperplasia, 21-hydroxylase deficiency

緒 言

副腎骨髓脂肪腫は1886年 Arnold により初めて報告され, 1929年 Oberling により "adrenal myelolipoma" と命名された内分泌非活性性腫瘍である。かつては報告例のほとんどが剖検例であり外科的治療された症例はきわめて少ない疾患であったが, 近年, CT や超音波検査の進歩にともない術前に診断しえる例が増加し, その臨床像については大部分が明らかにされてきている。しかし, 本症の病因については依然として不明な点が多く種々の仮説が議論されているところであるが, 最近われわれは, 先天性副腎皮質過形成に伴う内分泌環境が副腎骨髓脂肪腫の発症に強く関与したと推察される1例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 65歳, 女性

主訴: 腹部不快感

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 月経の発来を見ていない。60歳頃白内障を指摘されている。

現病歴: 1988年4月腹部不快感を自覚, 近医にて胃透視を受けたが異常なく4月15日当院内科へ紹介された。胃ファイバー等の検査でも異常は発見されず外来観察が続けられたが, 自覚症状の改善をみず5月7日精査目的で内科入院となった。入院後行われたCTにて左副腎腫瘍を指摘され5月12日当科へ転科となった。

入院時現症: 身長 141 cm, 体重 36 kg, 血圧 120/60 mmHg. 男性様顔貌で音声の低音化があり, 外性器は外観上女性型であるが陰核肥大を認め, Prader分類によるⅢ型の外陰部異常を呈していた (Fig. 1). 皮膚の色素沈着や多毛は認められず, また腹部に腫瘤は触知しなかった。乳房の膨らみはなく乳頭を認めるのみであったが, 性的活動時期の発育状態については

Table 1. Endocrinological study

blood : ACTH 80pg/ml(↑)		cortisol 13μg/dl
aldosterone 90pg/ml		PRA 14ng/ml/h(↑)
noradrenalin 0.44ng/ml		adrenalin 0.07ng/ml
androstosterone 0.85ng/ml		testosterone 1.2ng/ml(↑)
DHEA-s 340ng/ml(↓)		17-OHP 101ng/ml(↑↑)
21-deoxycortisol 24.6ng/ml(↑↑)		17α-OH-pregnenolone 8.25ng/ml(↑)
urine : 17-KS 10.5mg/day		17-OHCS 1.7mg/day(↓)
testosterone 17μg/day(↑)		pregnanetriol 30.5mg/day(↑↑)
11-oxy-17KGS 16.8mg/day		11-deoxy-17KGS 31.3mg/day(↑↑)
dexamethasone suppression test	control	dexamethasone* for 4 days
17α-OHP (serum)	155ng/ml	66.9ng/ml
pregnanetriol (urine)	68mg/day	25.8mg/day
testosterone (urine)	18μg/day	8.7μg/day

*1st and 2nd day : 2mg/day dexamethasone were employed.
3rd and 4th day : 8mg/day dexamethasone were employed.

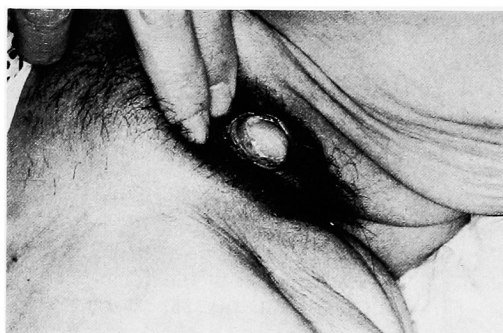


Fig. 1. External genitalia shows type III abnormality in Prader's classification with clitoral hypertrophy.

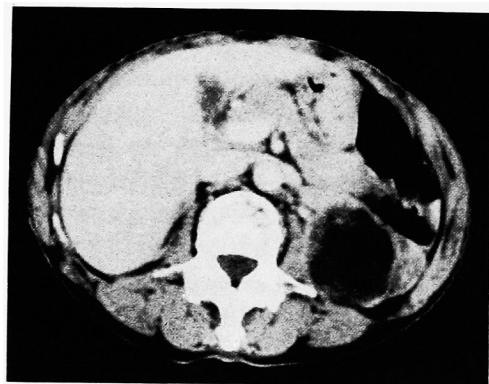


Fig. 2. CT scan shows a low density mass above the left kidney.

不明である。内診、CT および USG で卵巣の腫大や嚢胞形成などを認めず、また子宮には萎縮が認められるものの形態的異常は認めなかった。

入院時検査成績：血液像、血液生化学検査および尿

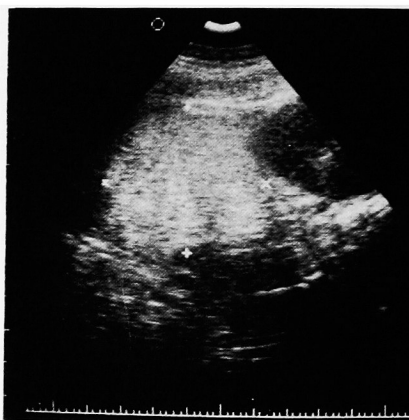


Fig. 3. Ultrasonogram reveals homogeneous echogenic tumor.

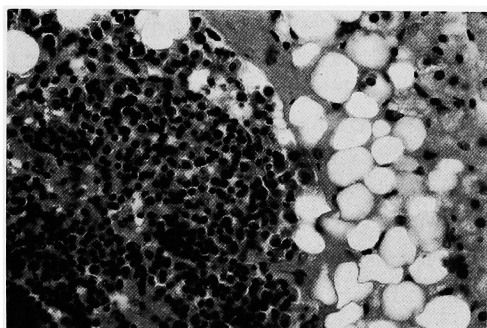
所見に異常を認めず、耐糖能も正常であり、性染色体は 46XX であった。胸部X線像、ECG にも異常を認めなかった。内分泌学的検査結果は Table 1 に示す

X線および超音波検査所見・IVP では左腎の下方偏位を認めるが、両腎とも造影剤の排泄は良好で腎盂腎杯の形態に異常を認めなかった。腹部 CT では、左副腎部に該当する腫瘍は比較的明瞭な皮膜を有し、内部は脂肪組織と思われる low density area が大部分を占めるが、一部に density の高い部分が混在する不均一な像を示し enhance はされなかった (Fig. 2)。腹部大動脈造影では、腫瘍への栄養血管や tumor stainなどを認めなかった。超音波断層撮影では、左腎上方に径約 5 cm のほぼ円形の hyperechoic mass を認めた (Fig. 3)。

以上より、左副腎腫瘍、中でも画像診断上の所見か



Fig. 4. Cut surface of resected tumor

Fig. 5. Microscopic picture of the mass demonstrates various bone marrow elements and adipose tissue. (HE stain, $\times 200$)Fig. 6. Tumor-uninvolved adrenal area adjacent to the mass shows adrenocortical hyperplasia. (HE stain, $\times 40$)

ら骨髓脂肪腫の可能性が強く疑われる副腎性器症候群と診断したが、男性化腫瘍の可能性も否定できず、6月1日手術的に腫瘍を摘出することにした。

手術所見: 経胸腹的に左副腎に到達した。腫瘍の皮膜はよく保たれ、かつ腎を含む周囲組織との癒着はほとんどなく容易に摘出しえた。腫瘍の大きさは $8 \times 7.5 \times 5$ cm, 重量 178 g で、暗褐色な中に黄色部の点状の腫瘍であり副腎組織は腫瘍の表面を覆うように引き延ばされた形で認められた。断面は成熟脂肪組織と思われる黄色組織で占められ、一部に出血巣を認めた (Fig. 4)。

組織学的には、腫瘍部には脂肪組織と骨髓固有3系統の細胞が混在し、骨髓脂肪腫と診断された (Fig. 5)。また、周辺における非腫瘍部では皮質の3層構造がやや不明瞭となり (Fig. 6)、強拡大では一部に結節状の増殖を認める過形成像を示していた。

手術後の内分泌学的検査でも、17-OHP や pregnanetriol などの値は低下せず、dexamethasone の投与によって術前同様の抑制がみられたことから、21-hydroxylase 欠損による単純男性化型先天性副腎皮質過形成と診断した。手術時のストレスによる副腎機能不全が懸念されたが、術中術後を通じ経過は順調で、この間 cortisone の投与を必要とせず術後15日目に退院した。退院後も腹部不快感は消失せず引き続き外来にて経過観察中である。また、65歳という年齢を考え副腎性器症候群に対する治療は行っていない。

考 察

副腎骨髓脂肪腫は分化した脂肪組織と造血組織の混在する良性腫瘍で、一般には内分泌非活性とされている。欧米での発生頻度は $0.08 \sim 0.2\%$ との報告がみられるが、本邦でも松岑ら¹⁾によれば剖検例中 0.13% と低く、さらに臨床的には診断のつくことがきわめて稀な疾患とされてきた。しかし近年、超音波検査や CT 等画像診断技術の向上により偶然の機会に発見される臨床報告例が増加し、われわれの集計した本邦臨床報告例は、1960年の野内・菅野²⁾の第1例に始まり自験例を含め50例であったが、そのうち33例 (66%) は1986年以降に報告されたものであり、残り17例 (34%) がそれ以前の26年間のものであった。

本邦報告例50症例についてその臨床像を検討すると、患者年齢は20歳から76歳までで50歳代が27例と約半数を占め、性差は男性27例、女性20例 (記載のないもの3例) と男性に多く、また患側は左側15例、右側29例、両側2例 (記載のないもの4例) と右側に多くみられたが、欧米報告例では性差、左右差はほとんど

Table 2. Physical disorders in patients with myelolipoma

Obesity	18 cases
Hypertension	15
Diabetes Mellitus	11
Cholelithiasis	7
Endocrine Disorders	
AGS(our case)	1
Cushing syndrome	1
Abnormal ACTH immunoreactivity	1
Miscellaneous	2

認められない。腫瘍重量は 16~1,950 g と多様であり、平均は 465 g であった。主訴は側腹部痛等の腹痛が 7 例、腹部腫瘍を自覚した例が 4 例、腹部不快感などの腹痛・腫瘍以外の腹部症状が 3 例にみられたが、他は腫瘍とは無関係と思われる症状が発見契機となった偶然発見例であった。本症患者にみられる身体的異常としては、Table 2 に示したごとく、肥満、高血圧、および糖尿病が高頻度にみられる。Cushing 症候群や ACTH 様免疫活性を有する物質が高値をとる例などの内分泌異常を伴う例も報告されているが、本症例のような副腎性器症候群を呈する副腎骨髄脂肪腫はわれわれの症例が本邦第 1 例目である。

骨髄脂肪腫の画像診断上の特徴としては、①腹部単純写真で、その脂肪含有量により radiolucent な像がみられ、ときに石灰化を示す。② CT では比較的明瞭な皮膜を有し、内部は不均一な fatty density を示す腫瘍像が描出される。③超音波検査では充実性の高エコー腫瘍として認められる。さらに、④血管造影では hypovascular あるいは avascular region として認められることが挙げられる。われわれの集計した報告例を見ても、ほとんどの症例でこれらの特徴をもとに術前診断がなされているが、ほかの諸検査との総合的な検討を行うことで最近では比較的容易に診断しうる疾患であり、今後は症状のない症例については、不必要な手術は回避しえるものかと思われる。

骨髄脂肪腫の病因についてはいまだ結論が出されておらず、様々な議論がなされている。その発生源になりえるものとして、副腎内の胎生期骨髄遺残物や副腎皮質に迷入した造血機能を有する細胞群、あるいは骨髄塞栓等が想定されているほか、発生異常によるものとする意見などもみられる。こうした中で現在最も有力視されているのは、副腎皮質内の reticulum cell や間葉系組織等の中胚葉性原基に発生源を求める考え方である。松崎らは彼らの剖検例 3,000 例を検討した結果、168 例で副腎皮質内に骨髄脂肪腫類似の脂肪細胞や骨髄芽球細胞の集簇により形成された小胞巣が

多発性に認められたことから、副腎腫瘍の発生源になるのではないかと述べている。

他方、骨髄脂肪腫への分化を促す誘因および機序についても種々の仮説が提唱されている。例えば、結核に冒された副腎に骨や骨髄形成を認めた症例が Woolley³⁾ によって報告されたことから、慢性感染症あるいはその癒痕組織が副腎組織の化生を引き起こし、これが骨髄脂肪腫へと分化すると考える仮説や、組織内でのわずかな循環系の異常等の微少環境の変化に誘因を求める仮説などが古くから議論されている。

Olsson⁴⁾ らは、死亡前まで良好な健康状態が維持されていた剖検例では副腎組織に何らの変化も認められなかったのに対し、何らかの疾病が原因で死亡した症例や強度の火傷を負い数週間の経過で死亡した症例では、副腎に骨髄様細胞や脂肪細胞が現われることがある点、また骨髄脂肪腫患者には悪性疾患や高血圧、あるいは肥満などが合併している場合が多く、これらの疾患では副腎に微少出血などによる組織壊死を起こしやすい点から、慢性あるいは強度のストレスや組織壊死が本腫瘍の形成される際の重要な引金役を果たしていると述べている。今回われわれの集計した本邦例 50 例においても高血圧および肥満は高頻度に合併しており (Table 2)、これらの身体的異常と骨髄脂肪腫との因果関係については今後さらに解明されることを期待したい。

以上の仮説とは別に、Plaut⁵⁾ は剖検例 100 例中 9 例に何らかの内分泌異常を認め、また文献的にも intersex や pluriglandular disease との合併例が報告されているところから、強度の内分泌異常が副腎での骨髄脂肪腫形成を促すのではないかと推察している。本症例でも、慢性感染症あるいは Olsson らのいう高血圧や肥満の合併はなく、先天性副腎皮質過形成による内分泌異常が骨髄脂肪腫発症に関与した可能性が考えられるところである。本邦では 21-hydroxylase 欠損症と骨髄脂肪腫との合併例は過去に報告されていないが、欧米では 21-hydroxylase 欠損症との合併例⁶⁾ および 17-hydroxylase 欠損症との合併例⁷⁾ が報告されている。Selye & Stone⁸⁾ の報告した実験結果は両者の因果関係を考える際さらに興味深いものがある。彼らは、ラットに methyltestosterone を投与することで副腎皮質細胞に lipid が沈着して通常の脂肪細胞類似の element に移行していくこと、また下垂体前葉抽出液を投与すれば副腎皮質に骨髄様組織が現われることを確認し、さらに両者の同時投与では副腎皮質に metaplasia が起こり骨髄脂肪腫に類似した組織が生ずるところから、pituitary corticotropin が

関与していることを示唆し, 人においても, corticotropin の過剰産生をもたらす種々の疾患によって副腎に本腫瘍が形成される可能性があるとして述べている. ひるがえって本症例は65歳まで副腎皮質過形成が未治療のまま放置されており, 年齢的にみて長期にわたる下垂体からの刺激が副腎内に骨髓脂肪腫の発生を惹起させた可能性が推察され, Selye & Stone の実験結果を臨床的にも立証しえるきわめて興味深い1例であったと考えられる.

結 語

21-hydroxylase 欠損による先天性副腎皮質過形成に合併した骨髓脂肪腫の1例を報告した. 両者の合併例は本邦第1例目である. 21-hydroxylase 欠損による内分泌異常が骨髓脂肪腫の発生に強く関与したと思われるきわめて興味深い症例であり, その病因論について文献的考察を加えた.

文 献

- 1) 松崎 理, 長尾孝一, 斉賀 一, 高橋 淳: Adrenal myelolipoma の組織発生に関する病理組織学的研究. 癌の臨床 **29**: 228-232, 1983
- 2) 野内文雄, 菅野孝一: 副腎に発生した巨大な Myelolipoma の1例. 福島医学 **10**: 455-465, 1960
- 3) Woolley PG: Heteroplastic bone and bone-marrow formation associated with tuberculosis in the adrenal. J Lab Clin Med **1**: 502-508, 1915
- 4) Olsson CA, Krane RJ, Klugo RC and Selikowitz SM: Adrenal myelolipoma. Surgery **73**: 665-670, 1973
- 5) Plaut A: Myelolipoma in the adrenal cortex (myeloidipose structure). Am J Pathol **34**: 487-515, 1958
- 6) Barr AB and Giltman LI: Congenital adrenal hyperplasia diagnosed in an 82-year-old: case report. Va Med **109**: 844-845, 1982
- 7) Condom E, Villabona CM, Gómez JM and Carrera M: Adrenal myelolipoma in a woman with congenital 17-hydroxylase deficiency. Arch Pathol Lab Med **109**: 1116-1117, 1985
- 8) Selye H and Stone H: Hormonally induced transformation of adrenal into myeloid tissue. Am J Pathol **26**: 211-233, 1950

(Received on April 17, 1989)
(Accepted on August 25, 1989)