

〔泌尿器要13巻7号〕
昭和42年7月

性早熟症を伴った副腎癌の1例

広島大学医学部泌尿器科学教室（主任：加藤篤二教授）

茶 幡 隆 之

広島大学医学部小児科学教室（主任：大谷敏夫教授）

堅 田 幸 洋

A CASE OF ADRENAL CANCER ACCOMPANIED WITH SEXUAL PRECOCITY

Takayuki CHABATA

From the Department of Urology, Hiroshima University School of Medicine

(Director: Prof. T. Kato, M. D.)

Yukihiro KATADA

From the Department of Pediatrics, Hiroshima University School of Medicine

(Director: Prof. T. Otani, M. D.)

A 4 years old boy came to the hospital with chief complaints of obesity, excess pelage, pubic hair and hypertrophy of the penis. He was found to have blood pressure 152/94 mmHg and bone age 12 years. On pyelography, the right kidney was compressed specifically by a tumor mass which is the characteristic picture of adrenal tumor. Urinary 17 KS excretion was 132.32 mg per day and it was not suppressed by cortisone loading. In addition, various urinary steroid hormones showed marked increase in their excretion. Exploratory laparotomy confirmed that the tumor originated from the right adrenal gland and extensively infiltrated to the inner and inferior directions which made an extirpation of the tumor to be impossible. Histological examination revealed adenocarcinoma of the right adrenal gland.

緒 言

副腎より過剰男性ホルモンが分泌されるのは、副腎皮質の過形成または腫瘍によるが、男子の場合は臨床的に性早熟として発現するものである。本症においては常に尿中 17 KS 値は高値をしめしているが、この尿中 17 KS 排泄量によってこの疾患の性質を推測することについては反論する成績も多く、さらに最近では 17 KS 分割、17 KGS、11 Desoxy-17 KGS、Pregnanediol、Pregnanetriol 等の尿中ステロイドホルモンの測定よりこの疾患をより詳細に性格づけようとする試みがなされている^{1,2,3,7,16)}。

しかしながら本邦ではこれらステロイドホルモン測定可能な研究機関が少ない。われわれは最近、副腎癌に起因する性早熟症の1例を経験し、幸いに京大第2内科、九大皮膚科の厚意で、本症例の各種ステロイドホルモンが測定出来たので併せてその成績を報告したい。

症 例

患者：4才、男。

初診：昭和40年9月7日。

主訴：肥満、多毛。

既往症：昭和40年6月、左鼠径ヘルニアの手術を施行、母親は妊娠中、ホルモン剤、鎮静剤等の服用はな

い。

家族歴：父が脳腫瘍で死亡した他は特記すべきものなし。

現病歴：生来肥満体であるが、特別の病気はしなかった。1才頃より陰茎の肥大に気づき、同時に肥満も著明となった。昭和40年2月頃より陰茎の肥大が著明となり、同時に恥毛、全身の毳毛が認められるようになった。昭和40年6月頃より食事の摂取量も増加し、1日5回程度で大人量となった。顔面、背部に多数の面疱が認められ顔全体が赤みをおびており、全身の体毛および恥毛はますます濃くなった。

現症：体格大、栄養良、強度の肥満体。

体重 24.2kg (標準 15.8 kg)

身長 104.7cm (標準 101.4cm)

頭囲 53.0cm (標準 50.1cm)

胸囲 66.5cm (標準 53.9cm)

強度の肥満体で全身が体毛におおわれているが特に口囲、背部、上腿に著明である。顔面は満月様で多数の痤瘡を認める(図1)。眼瞼結膜に貧血なし、扁桃腺の腫脹頸部リンパ腺の腫脹はみられない。胸部に軽度の気管支炎の所見はあるが、心音その他に異常所見なし。腹部は全般に膨隆し、右季肋部より、右側腹部にかけて手拳大、表面は弾性硬平滑、呼吸によって軽度可動の腫瘤を認める。脾臓、両腎触知せず、両鼠径リンパ腺触知せず、左鼠径部に手術痕あり。外陰部、恥骨部に恥毛著明、陰茎は肥大し包茎はみられない。陰茎の長さ 6.8cm、周囲は 7.0 cm、右睾丸はやや小さい(図2)。腱反射は正常、病的反射は認めない。両足第5趾が第4趾よりやや長い。

入院時検査成績

血圧：152/94mmHg

血液所見：赤血球 426×10^4 、白血球 8,600、血色素 96%、白血球分画 I 0%、II 6.4%、III 39.2%、IV 25.6%、V 1.6%、L 24%、M 3.2%。

尿所見：黄色透明、酸性、比重 1020、蛋白(－)、糖(－)、ウロビリノーゲン N(+)、沈渣、赤血球(－)、白血球 0－1、上皮 0－1、細菌(－)。

血清化学検査：総蛋白 6.7 g/dl、A/G 1.0、総ビリルビン 0.2 mg/dl、CCF(－)、総コレステロール 223 mg/dl、コレステロールエステル 170 mg/dl、血糖 70 mg/dl、アルカリフォスファターゼ 140u.、GPT 126u.、GOT 54u.、Na 140mEq/l、K 4.7mEq/l、Ca 4.6mEq/l、Cl 101mEq/l、P 3.9mEq/l。

腎機能検査 PSP 試験初発 4分、15分値 25%、2時間値 70%。

Wa-R 陰性

ソーネテスト 31.0%

レヂチンテスト 陰性

眼科的検査 眼底に異常はみられない。

レ線学的検査 頭部、トルコ鞍、正常。胸部、正常。骨年令、手根骨およびその他の骨形成線より、10～15才(恐らく12才)の骨年令と推定される。腹部単純で結石等の陰影を認めない。排泄性腎盂撮影、左腎機能形態とも正常、右腎は上方よりの圧排像を呈し、尿管は屈曲し、腎盂は外下方に位置しているが腎機能は正常である(図3)。

田中ビネー式 IQ 検査法：精神年令 4才10ヵ月、生活年令 4才1ヵ月。IQ 118。

内分泌学的検査

尿中 17 KS 132.32mg/day

尿中 17 OHCS 22.1mg/day

Cortisone 負荷試験：Cortisone acetate 1日100mgを3日間連続投与し、尿中 17 KS を測定したが、著明な変化はみられなかった。

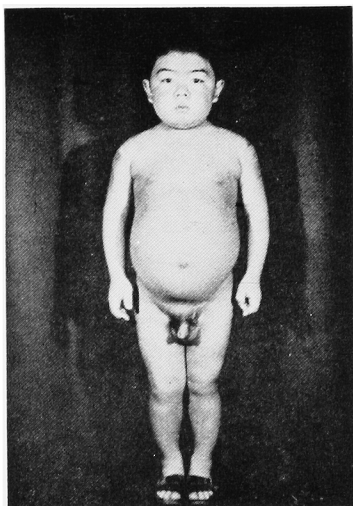
	尿中 17 KS 値
対 照	132.32 mg/day
1 日 目	120.84 mg/day
2 日 目	100.68 mg/day
3 日 目	145.56 mg/day

入院後、右腹部腫瘤は著しく増大し、入院後約20日間で小児頭大となり、臍部付近まで触知可能で軽度の鈍痛を訴えるようになった。入院検査後、気管支炎および肝庇護療法のみ施行していたが、上記の所見より、右副腎腫瘍の疑いにて試験開腹を施行した。

手術所見：右側腹部に約 15 cm の斜切開を加え後腹膜腔に至るに小児頭大の弾性硬の腫瘤を認め、表面は拡張した静脈が多数全体をとりまいており、この腫瘤が右腎全体をとりかこんでいる状態であった。さらに上部にも鵝卵大の表面黄色で平滑な硬い腫瘤を触知したが、全体的に癒着が著明で出血が著しかった。右腎はこれら腫瘤にとりこまれ、下方に圧迫されていたが、表面は平滑で正常と考えられた。肝臓は心窩部付近に触知し表面平滑で正常の硬さであった。よって黄色の腫瘤の一部を試切し手術を終った。

組織所見：組織学的所見は図4のごとくで副腎皮質、特に束状層と思われる部分で極めて異型性の強い細胞の増生がみとめられる。また比較的良性と思われる部分では腫瘍細胞は腺様構造をとり腺癌を思わせる所見を呈した。

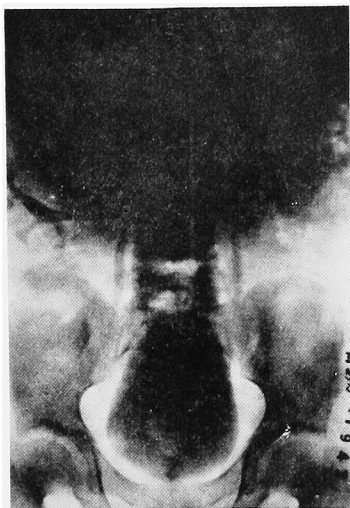
術後経過良好であったが腫瘤はますます増大の傾向にあった。術後約2週間目、尿中 17KS 分画および副腎産生ホルモン物質の測定を行なった。結果は表1、



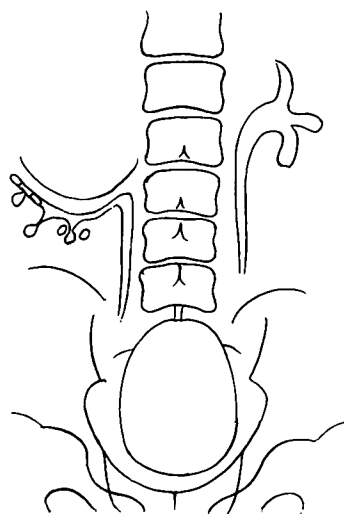
第1図 全身像



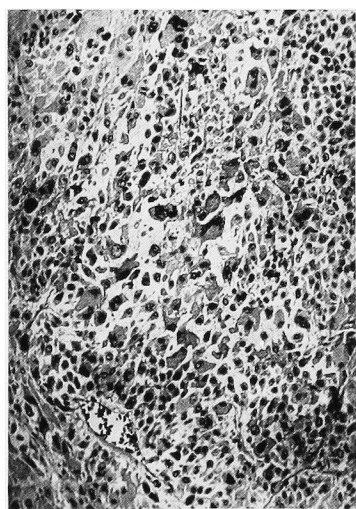
第2図 外陰部および体毛



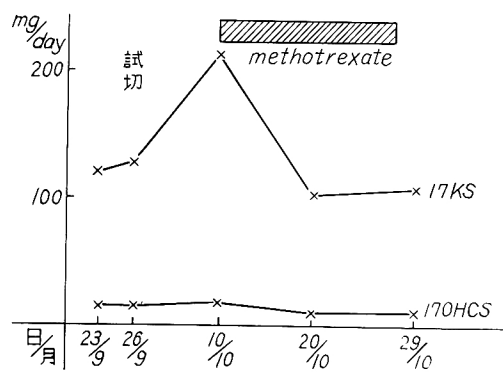
第3図a 排泄性腎盂像



第3図b



第4図 組織像



第5図 17KS, 17OHCS の変動

表 1

尿量 (ml)	純粋の Cortisol 系 尿中 17 OHCS 正常値 (Total 3.5~ 6.0mg/day Free 0.1~ 0.45mg/day)	尿中 Total 17 KGS (正常値 5~9mg/day)	17 α -Hydroxy- progesterone 系 尿中 11 Desoxy 17 KGS (mg/day) (正常値 Total の 20~30%)	Cortisol 系 尿中 11 Oxy- 17 KGS (mg/day) (正常値 Total の 20~30%)	Pregnanediol 系 尿中 Pregnane- diol (正常値 0~450 μ g/day)	17 α -Hydroxy- progesterone 系 尿中 Pregnane- triol (正常値 0~350 μ g/day)
第1日目 1240	Total 4.68/Free 0.22	18.16	8.20	9.96	5210	1480
第2日目 1020	14.20/0.54	36.66	10.65	26.01	5300	1590
第3日目 1200	5.92/0.07	29.57	9.70	19.87	4270	1700

表2 尿中 17 KS 分画

分泌されたホルモン	(β -glucuronidase 水解+酸水解)	成人男子正常値
DHA	I Non alcoholic steroids artifact	mg/day 0.7 ~3.5
DHA sulfate	II Isoandrosterone	
Androstenedione	III Dehydroepiandrosterone (DHA)	
11 β -Hydroxyandrostenedione	IV Androsterone	
Testosterone	V Etiocholanolone	
Cortisol	VI+VII 11 oxy-17KS	
	VIII Unidentified 17KS	

(矢印は分泌後の転移を示す)

2である。(尿中 17 KS 分画は九大皮膚科吉永博士により、また、尿中各種ステロイドホルモンは、京大第二内科の厚意により測定していただいた。)

この諸検査後、患者の一般状態は良好であったが、腫瘍の増大が著明のため、抗癌剤 Methotrexate (1日 10mg 週2回)の投与を試み、同時に尿中 17 KS, 17 OHCS の値を経過とともに測定した(図5)。

Methotrexate 投与後10日目に 17 KS 値は減少傾向をしめしたが、17日目に少し増加の傾向がみられた。17-OHCS は Methotrexate の投与により軽度の減少がみられたがほとんど著明な変化はみられなかった。

術後約1ヵ月後、家族の強い希望で一時帰宅させたところ、約2週間目に 39°C~40°C の発熱にて来院し、検査の結果、腸チフスと診断し、広島市立舟入伝染病院に移送後、約1ヵ月で死亡した。

病理解剖主要診断

1. 副腎生殖腺症候群を伴った副腎皮質腺癌、原発、右副腎、副腎の原型は全く認めない、腫瘍の大き

さは大体 25×22×12cm, 2,350 g で腫瘍の前面は前腹壁、後面は後腹膜、上縁は横隔膜下まで達し、これらとつよく癒着している。腫瘍自体は necrosis が非常に強い、組織学的には anaplastic cancer の像が大半を占めるが、分化せる部分では不完全であるが adenomatous pattern を呈している。

転移：左副腎(原型をとどめず)、左肺下葉に大豆大の転移巣を少数認める。リンパ節転移としては後腹膜、肝門部、脾頭部。

2. 腫瘍の肝門部、リンパ節転移増生による閉塞性黄疸および胆汁性ネフローゼ。

3. 肝中心性うっ血および中心性脂肪変性壊死。

4. うっ血脾(軽度)

5. 肺の部分的出血と多発性栓塞症。

6. 精のう炎。

7. 左副腎は強度の萎縮のためか見出し得ず、他の内分泌腺には現在のところ著変を認めない。睾丸は大体年令と一致する所見と思われる。

考 按

副腎性器症候群は、先天的（過形成）、後天型（副腎腫瘍）、思春期後発現型（過形成、腫瘍）と分けられるが¹³⁾、後天型では思春期前に発現するものはすべて腫瘍であり、その90%は癌であるという¹³⁾。辻¹⁵⁾は本邦文献上の副腎性器症候群76例を集計しているが、これによると先天的過形成が最も多く68%で、腺腫が12%、癌が5.3%であったとし、さらに男女比では女子が圧倒的に多く、過形成では51例中45例、腺腫は9例中7例、癌では4例中3例が女子であったとしている。

副腎皮質の原発性機能亢進症は一応次の病型に分類される。すなわち 1) カッシング症候群、2) 副腎性器症候群、3) カッシング症候群と副腎性器症候群の混合型、4) 原発性アルドステロン症である¹⁰⁾。副腎癌は後天的なものであり、臨床症状は生後ある年月を経て発現してくる。男性化症状が著明であっても程度の差はあるが、カッシング症候群の症状を随伴していることが少なく両者の間にはあらゆる移行型が存在するとされる。

副腎性器症候群は副腎皮質の機能亢進、特に男性ホルモンの分泌過剰をきたし、外性器に男性様変化または早熟を起こす疾患である。本症では常に尿中 17 KS 値は高値をしめし同時に血中 17 KS 値も高い⁹⁾。これらは腫瘍の場合が過形成よりもはるかに高値をしめしている。Robinson 等によれば尿中 17 KS は正常成人婦人では 6.6~15.9 mg/day、過形成では 10.3~39.0 mg/day、さらに腫瘍の場合は 28~300 mg/day をしめすという。われわれの症例は最高 214.7 mg/day の非常な高値をしめしており、これのみでも悪性腫瘍が疑われた。尿中 17 KS 量の測定は比較的容易であるため臨床的に広く応用されているところであるが、17 KS 形成過程は複雑であって、この 17 KS 量のみより副腎皮質病変の悪性度の指標をする試みに対し反論するものも多い、したがってその診断の確認にはさらに詳細な検討が必要とされるにいった。すなわち、最近では 17 KS の質的分析を

行なうことが副腎疾患においては重要である。例えばカッシング症候群において尿中 17 KS 総排泄量の増加をしめす例ではその増加の主体が 11 oxy-17 KS または DHA であり、また 17 KS 総排泄量が増加をしめさない症例でも 11 oxy-17 KS または DHA の高値をしめすという事実のあることなど^{9,11)}。尿中に排泄されたホルモンより副腎にて分泌されたステロイドホルモンの分析の必要性からも考えられる。さらに近年になって放射性同位元素の発達に加えて、薄層クロマトグラフィー・ガスクロマトグラフィーにより Aldosterone, Cortisol, Corticosterone, Androgen, 等のステロイドホルモンの微量定量が可能となり¹⁴⁾。副腎疾患の診断が、より高度に行なわれるようになった。

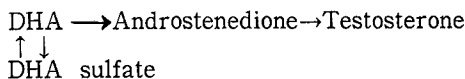
われわれの症例における各種尿中ステロイドホルモンの分析を行なったので検討する。まず、total 17 OHCS は3日間の尿のうち第2日のみ増加し、第1、3日は正常値である。これは悪性腫瘍なので、Cortisol 分泌の日差があると思われるが、free 17 OHCS が2日目にはあまり著明に増加していないので、この値からはカッシング症候群の因子は混じていないと考えられる。なお、副腎の悪性腫瘍で、Compound S の分泌が増加し、そのために尿中 Tetrahydro S が増加する場合もあるが、第1、3日の尿の total 17 OHCS が正常なことから Compound S は増加していないのではないかと考える。尿中 total 17 KGS は各尿共増加をしめしており、17 KGS は増加していることが判かる。

17 KS 分割については、特に total 17 KS は 214.7 mg/day で異常な高値をしめしており分割では DHA, Androsterone, Etiocholanolone, 11 oxy-17 KS が著増しており、これら 17 KS 分割と分泌されたホルモンとの関係は表2の矢印のごとくでこれら男性ホルモン同志の間に分泌後相互転換が行なわれ、その後尿中に一定の代謝産物として排泄される。尿中 Androsterone および Etiocholanolone の増加も著明であるが、これら Cortisol 代謝産物と 17 α -Hydroxy-progesterone の代謝産物の和でどち

らが主に増加したかが問題であるが、少なくとも第1, 3日はCortisolの分泌増加はないと考えられる。尿中Pregnanediolは著増している。これは主としてProgesteroneやPregnenolone sulfateにも由来するのでこれら3者の中のいくつか、またはすべての分が増大していると考えられる。尿中Pregnanetriolも著増しているが、これは17 α -Hydroxy-progesteroneの代謝産物である。

尿中AndrosteroneとEtiocholanoloneの増加はDHA, DHA sulfate, Androstenedione, Testosteroneの4つのいくつか、または全部の分泌増加を意味することになり、われわれの症例では前述のごとくDHA, DHA sulfateの1日分泌量が正常の30~100倍に増加しているにも拘わらず尿中DHAの増加は正常上界の数倍にすぎないことから、分泌されたDHA, DHA sulfateからAndrostenedioneを経てAndrosterone, Etiocholanoloneの転換がかなりあることがわかる。

以上を総括すると本患者ではCortisolの分泌は増加していない日が多いと思われる。DHAとDHA sulfateの分泌は増加し、17 α -Hydroxy-progesteroneの分泌も増加している。Progesterone, Prognanolone, Pregnanolone sulfateの3つの中のいくつかまたは全部が増加している。AndrostenedioneとTestosteroneの分泌量ないし体内生産量はこれまでの測定では不明であるが、11 β -Hydroxy-androstenedioneの分泌が増加している。本症例の男性化の主因についてはどの男性ホルモンが主として関与するかは不明である。これはどの症例にもいえることであるが、男性化作用はTestosteroneが1番強いがTestosteroneとして大量に分泌されなくても



と転換して、このTestosteroneが血中に大量に出現すれば男性化作用は強くなるから、この転換率が大であれば、DHA, DHA sulfate, Androstenedioneの3つのいくつかまたはすべて分泌が増加すればTestosteroneに転換し男

性化は高度になるであろうし、また、Testosteroneに比して男性化作用はかなり弱い、DHA, Androstenedioneも大量に分泌されて血中濃度が著増すれば有意の男性化促進をしめすと考えられる。男性化作用の強弱はこれらすべての総計により決定されるので1つの男性ホルモンのみとりあげて云々できない。

副腎の悪性腫瘍が確認された場合は手術療法が原則であるが、本症例のごとく摘出不能の場合も多い。また薬物療法も考えられるが、副腎皮質ホルモン投与によっては尿中17KS排泄量を減少させえない。最近副腎皮質に直接作用して抑制効果をしめす薬剤といわれるAmphenoneが、Gallagher⁴⁾によって試みられている。彼はAmphenoneで治療された副腎皮質転移癌患者尿においてDHA, Androsterone, Etiocholanolone, 11oxy-17KSの減少をみとめさらにカッシング症候群を呈する副腎皮質癌の治療前後を17KS分劃でみると11oxy-17KSの著明な減少およびDHA著増例では著明な減少をみとめている。われわれの症例は浸潤が著しく摘出困難のため葉酸拮抗剤Methotrexateを投与し臨床的に癌腫の縮小はみられなかったが、尿中17KSの著明な減少をみとめている。

結 語

4才、男子、肥満、体毛、恥毛、陰茎肥大などを主訴として来院、血圧152/94。骨年令は12才腎盂撮影では副腎腫瘍に特徴的な右腎の圧迫像がみられ、尿中17KSは132.32mg/day、酢酸コーチゾン負荷テストでは明らかな抑制はみられなかった。各種尿中ステロイドホルモンの著明な増加がみられた。試験開腹の結果、腫瘍は内方および下方に浸潤し、摘出不能で組織学的には右副腎腺癌であった1例を報告した。

(稿を終るにあたり、御指導、御校閲いただいた恩師加藤教授に深謝するとともに、各種ステロイドホルモンの測定、および御指導、御教示いただいた京都大学第二内科河野剛講師ならびに教室員各位、17KS分画測定をしていただいた九州大学皮膚科吉永博士に感謝いたします。)

文 献

- 1) Bergstrand, C. G., Binke, G. & Plantin, L. O. : Acta Endocrinol., **30** : 500, 1959.
- 2) Bongiovanni, A. M., Eberlein, W. R. & Cara, J. : J. Clin. Endocrinol., **14** : 409, 1954.
- 3) Finkelstein, M. & Shoenberger, J. : J. Clin. Endocrinol., **19** : 608, 1959.
- 4) Gallagher, T. F. : J. Clin. Endocrinol. & Metabol., **18** : 937, 1958.
- 5) Gardner, L. I. : Proc. Soc. Exp. Biol. & Med., **83** : 251, 1953.
- 6) 川倉・松村 園田・大室：ホと臨床, **13** : 603, 1965.
- 7) 河野：ホと臨床, **6** : 671, 1958.
- 8) 河野：綜合臨床, **14** : 2206, 1965.
- 9) Kovaric, I. : Acta Endocrinol., **24** : 393, 1957.
- 10) 三宅：日本内科学雑誌, **45** : 46, 1956.
- 11) 三宅：日本臨床, **15** : 66, 1957.
- 12) 落合・浦野：ホと臨床, **7** : 146, 1959.
- 13) 渋谷：ホと臨床, **7** : 119, 1959.
- 14) Touchstone, J. C., Richardson, E. M., Bulaschenko, H., Landolt, I., & Dohan, F. C. : J. Clin. Endocrinol., **14** : 676, 1954.
- 15) 辻：小児泌尿器科の臨床, 金原出版KK, 東京, 1965.
- 16) 吉見・河野・川瀬・近藤・大林・吉野・山田・辰己・大迫：最新医学, **20** : 1598, 1965.
(1967年3月17日受付)