

腫瘍内出血に伴う胸背部痛を契機に発見された 副腎皮質癌の1例

桑田 真臣¹, 細川 幸成¹, 高田 聡¹, 熊本 廣実¹
林 美樹¹, 藤本 清秀², 平尾 佳彦²

¹多根総合病院泌尿器科, ²奈良県立医科大学泌尿器科学教室

ADRENOCORTICAL CARCINOMA WITH INTRATUMORAL HEMORRHAGE DETECTED FROM CHEST AND BACK PAIN: A CASE REPORT

Masaomi KUWADA¹, Yukinari HOSOKAWA¹, Satoshi TAKADA¹, Hiromi KUMAMOTO¹,
Yoshiki HAYASHI¹, Kiyohide FUJIMOTO² and Yoshihiko HIRAO²

¹The Department of Urology, Tane General Hospital

²The Department of Urology, Nara Medical University

A 55-year-old man visited our hospital with left chest and back pain. Computed tomography (CT) showed left retroperitoneal tumor, which was 6 cm in diameter with intratumoral hemorrhage. Based on abdominal CT, magnetic resonance imaging and blood tests, preoperative diagnosis was adrenocortical carcinoma. En bloc resection of the tumor and the left kidney was performed. The histological diagnosis was adrenocortical carcinoma. He rejected adjuvant therapy with mitotane. Bone and liver metastases were recognized 2 months after operation. The patient died three months after operation because of disease progression.

(Hinyokika Kyo 55 : 599-602, 2009)

Key words : Hemorrhage of the adrenal gland, Adrenocortical

緒 言

副腎腫瘍は副腎腫瘍取扱い規約(第2版)¹⁾上, 内分泌活性腫瘍と内分泌非活性腫瘍に分類され, その臨床所見は多岐に渡る。副腎腫瘍の中では良性腫瘍が大半を占めており, 悪性腫瘍の割合はきわめて低く, 副腎皮質癌は, 600万人に0.5~2人の罹患率に過ぎない²⁾。

今回, われわれは腫瘍内出血に伴う胸背部痛を契機に診断された副腎皮質癌の1例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 55歳, 男性

主訴: 左胸背部痛

家族歴: 特記事項なし

既往歴: 高血圧症

現病歴: 2006年12月, 左胸痛を主訴に当院救急外来受診。腹部CTで, 左腎上方に長径6cmの腫瘍性病変を認めたため当科紹介となった。

現症: 身長165.2cm, 体重86kg, 血圧150/90mmHg。左胸痛, 左側背部痛, 左季肋部痛を認めた。左腰背部の叩打痛は著明であった。

検査成績: 末梢血・血液生化学検査では, RBC

$483 \times 10^4 / \mu\text{l}$, Hb 14.9 g/dl と貧血を認めず, WBC $12,400 / \mu\text{l}$, CRP 2.92 mg/dl と軽度の炎症反応の亢進を認めた。肝機能, 腎機能および電解質に異常は認めなかった。

内分泌検査: 血漿レニン活性 34.1 ng/ml/hr (正常範囲 0.20~3.90 ng/ml/hr) と上昇を認めた。ノルアドレナリン尿中1日排泄量 $240 \mu\text{g/day}$ (正常範囲 $26 \sim 230 \mu\text{g/day}$), ドパミン尿中1日排泄量 $1,650 \mu\text{g/day}$ (正常範囲 $310 \sim 1,140 \mu\text{g/day}$) と軽度の上昇を認めたが, 尿中17-KS, 尿中17-OHCS, 血中コルチゾール, 尿中VMA, ACTHは異常を認めなかった。

画像所見: 腹部CTで, 左腎上方に内部に高吸収域を伴う径6cmの腫瘍性病変を認めた(Fig. 1)。血腫による腫瘍サイズへの影響を考慮し, 症状消失1カ月後に施行したMRIで, T1強調像では不均一な低信号, T2強調像で不均一な高信号を示す充実性の腫瘍を左腎上方に認めた。ガドリニウム造影MRIでは腫瘍の中心部は造影されず, 一部は壊死組織であると考えられた(Fig. 2a, b)。

MIBGシンチグラフィでは, 腫瘍部位に集積は認めなかった。

治療経過: 画像上, 腫瘍内出血壊死を認めること, 充実性の腫瘍が6cmの径を有し, 経過中腫瘍径の縮小なく出血による一時的な増大を否定したことより,

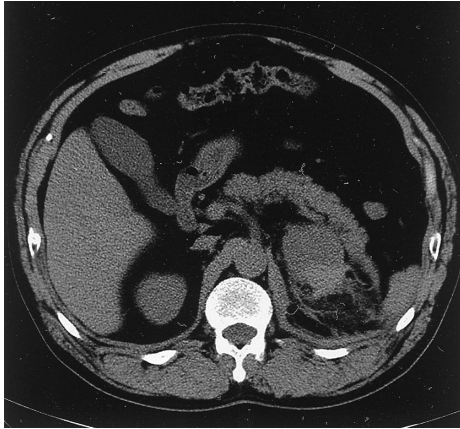


Fig. 1. CT showed left retroperitoneal tumor with intratumoral hemorrhage

副腎皮質癌による副腎出血を疑った。胸腹部造影 CT では、明らかな肺転移、リンパ節転移を認めず、ほかに腫瘍性病変は認めなかった。骨シンチグラフィでは骨転移を認めなかった。良性の可能性も家族に説明

し、同意を得た上で、2007年2月、経腹的に副腎腫瘍摘除術を施行した。

術中所見：周囲組織との癒着は強固であり腎周囲脂肪への浸潤も考慮し、左腎合併切除とした。癒着部位は慎重に剥離し、腫瘍を一塊に摘除した。リンパ節郭清は有意な腫脹がなかったため施行しなかった。手術時間は4時間9分、出血量は2,000 ml。輸血は施行しなかった。

摘除標本：腎 422 g、副腎腫瘍 120 g であり、腫瘍は長径 7 cm に及んだ。正常副腎は認めなかった。腫瘍内部に出血部位と壊死組織を認めた。肉眼的には、周囲への浸潤は明らかではなかった。

病理組織所見：核異型度、核分裂像の亢進、異型核分裂像、凝固壊死の存在、被膜浸潤、静脈侵襲を認め、Weiss の criteria の 6 項目を満たし、副腎皮質癌の診断であった。腫瘍は腎周囲脂肪へ浸潤しており、pT3 と診断された。また、MIB-1 染色では60%以上と非常に高値を示した (Fig. 3a, b)。

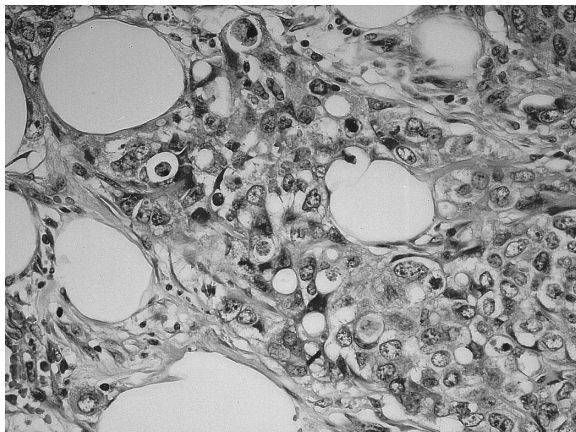


a

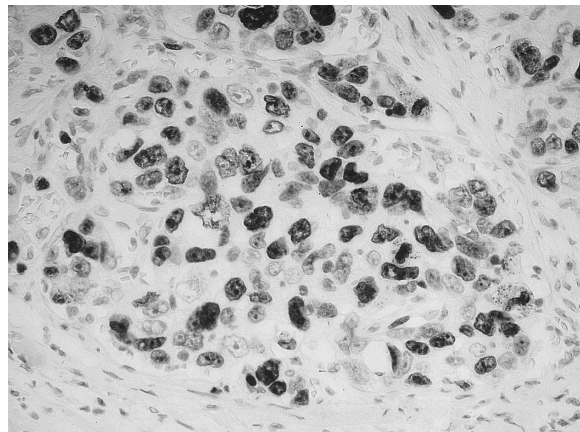


b

Fig. 2. a: Axial enhanced T1 weighted MRI shows hyperintense mass with an area of low signal intensity. b: Coronal enhanced T1 weighted MRI shows no obvious invasion into perinephric fat.



a



b

Fig. 3. a: Microscopic findings show adrenocortical carcinoma including 6 features of Weiss criteria; HE stain $\times 400$. b: Immunohistopathological examination of MIB-1 shows positive staining for 60% of all neoplastic cells; MIB-1 $\times 400$.

術後ミトタンによる adjuvant 療法を考慮したが患者本人の希望により adjuvant 療法を施行しなかった。術後、2 カ月後に大動脈周囲リンパ転移・腰椎転移・肝転移を認めたため、ミトタンによる治療を開始したが、全身状態が悪化し、治療開始後 1 カ月で癌死した。

考 察

副腎腫瘍は、近年画像診断の進歩により偶発腫瘍が増加している。このうち、副腎皮質癌の罹患率は、600万人に0.5～2人という非常に稀な疾患である²⁾。Linda らは、副腎皮質癌の62%が内分泌活性型、38%が内分泌非活性であったと報告している²⁾。また内分泌活性型の副腎皮質癌では、クッシング症状や男性化徴候を示すものが多かったとしている。

画像診断上、悪性腫瘍を疑う所見として単純 CT では、内部構造が不均一な不整形腫瘍として描出され、腫瘍内部に壊死や出血巣、石灰化などが不均一に混在することなどがあげられている³⁾。MRI 所見では、T1 強調像で肝と同等の低信号、T2 強調像で高信号強度を示す腫瘍であることが多い³⁻⁵⁾。6 cm 以上の大きさを示す副腎腫瘍は悪性を考慮すべきであるが、CT や MRI ではサイズが過小評価されることがあり画像上 5 cm 以上の腫瘍は悪性腫瘍を念頭に精査すべきである⁵⁾。自験例では、副腎腫瘍の内部出血を契機に診断されたが、Kawashima ら⁴⁾は、内部出血を来す 6 cm 以上の副腎腫瘍では、副腎皮質癌が高頻度であることを報告している。また、病理学的に副腎皮質癌における腫瘍内出血は、予後不良因子とする報告⁶⁾もある。われわれ同様、胸背部痛と腫瘍内出血で発症し、急速に進行し 5 カ月で死亡した症例も報告⁷⁾されており、腫瘍内出血は予後不良因子の可能性あることを認識して、治療にあたる必要がある。

副腎皮質腫瘍の病理組織診断では、他の臓器の病理組織学的鑑別診断に用いられるような細胞異型性や浸潤、細胞分裂像などの指標が必ずしも有効でなく、良性・悪性の病理組織学的鑑別診断は困難な場合が多いことが指摘されている。現在、病理組織学的鑑別診断には、①核異型度、②核分裂像の亢進、③異型核分裂像、④細胞質が好酸性または淡明、⑤腫瘍の構築が正常副腎に類似するような索状他の構造を呈しているか、⑥凝固壊死の有無、⑦被膜浸潤の有無、⑧ sinusoid への浸潤の有無、⑨静脈侵襲の有無の 9 項目を検討し、Weiss の criteria として 3 項目以上に陽性所見を認めれば副腎皮質癌と診断する scoring system を採用している¹⁾。また副腎皮質癌と腺腫との鑑別で MIB-1, topoisomerase II などの細胞増殖関連抗原での免疫染色で腫瘍細胞の陽性率が 5 %を超える症例は副腎皮質癌と考えて矛盾しないとしている。本症例では

前述のように 3 項目を満たしており、さらに MIB-1 染色で腫瘍細胞の 60 %以上が陽性であり副腎皮質癌の診断に矛盾しないものであった。

副腎皮質癌の予後は不良であり、平均生存期間は約 18 カ月である²⁾。悪性度の高いものは 2～3 カ月で急速に進行する。Linda ら²⁾の報告によると、外科的完全切除例では 13～28 カ月の生存期間であったのに対し、外科的完全切除不能例では 3～9 カ月であった。本症例では術中所見から腎への微小浸潤の可能性を考慮し、左腎・左副腎腫瘍の合併切除を施行した。Nishida ら⁸⁾の報告によると、腎合併切除した症例を検討したところ 5 例中 3 例に腎周囲脂肪への微小浸潤を認めたと報告しており、完全切除のためには同側の腎摘除も施行した方がよい可能性があるとしている。しかし、本症例では外科的完全切除しえたにも関わらず、術後急速に進行したことから、悪性度の高い症例には術後補助療法が必要であることが考えられる。

転移症例、再発症例にはミトタンを中心とした化学療法が中心となる。その薬理作用としては、副腎皮質細胞に対する細胞毒性、ステロイド合成阻害作用による副腎皮質癌の縮小効果などが考えられている。1966 年に Hutter ら⁹⁾がその有用性を報告し、多くの施設で用いられているが、その効果は十分であるとは言えない^{2,6,10)}。しかし、Terzolo ら¹¹⁾は、術後のミトタン単独での adjuvant 療法を施行した群の再発までの中央値が 42 カ月であり、adjuvant 療法を施行しなかった群が 10～25 カ月であったと、その有効性について報告している。また、完全切除不能例、転移再発例に関してもエトポシド、ドキソルビシン、シスプラチンなどの化学療法とミトタンとの併用療法に関しても有効性が報告されている^{12,13)}。副腎皮質癌では、multi-drug resistance 1 (MDR-1) 遺伝子が高率に発現しているため、抗癌剤に対する耐性が高いと考えられている。抗癌剤がミトタンとの併用で効果が得られる理由として、Flynn ら¹⁴⁾はミトタンが MDR-1 の発現による抗癌剤耐性を低下させると報告している。また、パクリタキセル、シクロホスファミド、シスプラチンなどを用いた化学療法が奏功した報告も散見される¹⁵⁾。

本症例では、長径 6 cm におよぶ副腎腫瘍の大きさ、副腎腫瘍の内部出血という画像所見より悪性を疑い外科的切除を施行し、副腎皮質癌の診断を得たが、術後 2 カ月後にリンパ節転移を認め、その後全身に播種し、癌死に至った。外科的完全切除が治療の中心となるが、予後は不良であり、今後新規抗癌剤の使用を含めた集学的治療の検討が期待される。

結 語

われわれは、副腎腫瘍内出血に伴う胸背部痛を契機に診断しえた副腎皮質癌の 1 例を経験したので文献的

考察を加えて報告した。

文 献

- 1) 日本泌尿器科学会. 日本病理学会編: 副腎腫瘍取扱い規約 (第2版). pp 68-70, 金原出版, 東京, 2005
- 2) Linda NG and Libertino JM: Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol* **169**: 5-11, 2003
- 3) 飯原雅季, 小原孝男: 副腎皮質癌. 癌と化療 **31**: 342-345, 2004
- 4) Kawashima A, Sandler CM, Ernst RD, et al.: Imaging of nontraumatic hemorrhage of the adrenal gland. *Radiographics* **19**: 949-963, 1999
- 5) Darracottvaughan E Jr and Blumenfeld JD: Pathophysiology, Evaluation, and Medical Management of Adrenal Disorders. In: Campbell's Urology, 9th ed (ed by Wein AJ, et al.), p 1819-1867, Saunders, Philadelphia, 2007
- 6) Harrison LE, Gaudin PB and Brennan MF: Pathologic features of prognostic significance for adrenocortical carcinoma after curative resection. *Arch Surg* **134**: 181-185, 1999
- 7) 田辺 裕, 村上智康, 川端珠美, ほか: 腫瘍内出血により突然の強い胸背部痛を来した副腎皮質癌の1例. 超音波検技 **24**: 10-16, 1999
- 8) Nishida S, Itoh N, Sasao T, et al.: Adrenocortical carcinoma: retrospective study of 14 patients experienced at a single institution over 34 years. *Int J Urol* **14**: 581-584, 2007
- 9) Hutter AM Jr and Kayhoe DE: Adrenocortical carcinoma. clinical features in 138 patients. *Am J Med* **41**: 572-580, 1966
- 10) 芳賀一徳, 篠原信雄, 野々村克也, ほか: 副腎皮質癌の予後規定因子. 内分泌外科 **16**: 177-182, 1999
- 11) Terzolo M, Angeli A, Berruti A, et al.: Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N Engl J Med* **356**: 2372-2380, 2007
- 12) Bonacci R, Gigliotti A, Baudin E, et al.: Cytotoxic therapy with etoposide and cisplatin in advanced adrenocortical carcinoma. *Br J Cancer* **78**: 546-549, 1988
- 13) Berruti A, Terzolo M, Pia A, et al.: Mitotane associated with etoposide, doxorubicin, and cisplatin in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma. *Cancer* **83**: 2194-2200, 1988
- 14) Flynn SD, Murren JR, Kirby WM, et al.: P-glycoprotein expression and multidrug resistance in adrenocortical carcinoma. *Surgery* **112**: 981-986, 1992
- 15) Imataki O, Makimoto A, Kojima R, et al.: Intensive multimodality therapy including paclitaxel and reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of adrenal cancer with multiple metastases. *Int J Clin Oncol* **11**: 156-158, 2006

(Received on January 19, 2009)

(Accepted on May 22, 2009)