

副腎皮質癌の1例

京都市立病院泌尿器科 (部長: 飛田収一)

種田 倫之, 相馬 隆人, 土井 浩, 飛田 収一

京都市立病院病理部 (部長: 鷹巢晃昌)

鷹 巢 晃 昌*

A CASE OF ADRENAL CORTICAL CARCINOMA

Tomoyuki OIDA, Takahito SOUMA, Hiroshi DOI and Shuichi HIDA

From the Department of Urology, Kyoto City Hospital

Koushou TAKASU

From the Department of Pathology, Kyoto City Hospital

We report a case of left adrenocortical carcinoma in a 23-year-old man. His chief complaints were spike fever attack and general malaise. Imaging examination revealed a heterogeneously enhanced mass at the site of the left adrenal gland. Non-functional adrenocortical carcinoma was suspected from hormonal studies. The mass was removed together with the left kidney because of severe adhesion to the renal pedicle. The histopathological findings showed adrenocortical carcinoma (pT3N0M0). Three months after surgery, local recurrence appeared and the tumor grew larger rapidly. Spike fever attack reappeared. No distant metastasis was detected. Two courses of systemic chemotherapy with o, p'-DDD, VP-16, adriamycin and cisplatin were performed. Computed tomography after the chemotherapy showed progression. Although o, p'-DDD was administered continuously, the patient died of cancerous cachexia 8 months after the surgery. Autopsy could not be done.

(Acta Urol. Jpn. 48 : 667-670, 2002)

Key words: Adrenal cortical carcinoma, Chemotherapy

緒 言

副腎皮質癌は比較的稀な悪性腫瘍であり, その発生頻度は100万人に0.5~2人程度とされている¹⁾

今回, われわれは外科的切除後の再発例に対して, o, p'-DDD, VP-16, ADM, CDDP による化学療法を施行するも効果なく, 癌死した症例を経験したので報告する。

症 例

患者: 23歳, 男性

主訴: 弛張熱, 全身倦怠感

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 9歳, 扁桃腺摘除

現病歴: 1999年5月より38度台の発熱, 体重減少, および全身倦怠感出現。持続し, 他院で施行したCTで左副腎腫瘍を発見された。また血清総蛋白8.9 g/dlと高値であった。多発性骨髄腫の疑い, および副腎腫瘍の精査目的にて6月16日当院紹介受診となっ

た。内科での精査にて多発性骨髄腫を除外した後, 副腎腫瘍の精査, 加療目的にて7月15日泌尿器科入院となった。

入院時現症: 身長168.5 cm, 体重69.0 kg, 体温36.8°C, 血圧126/70 mmHg, 脈拍108/min (整)。顔面蒼白で, 中心性肥満などは認めず, 腫瘍は触知しなかった。

入院時検査所見: 血算, 生化学検査においては, 軽度の貧血と肝機能障害を認めた。CRPは20.90 mg/dlと高値を示した。また内分泌検査は以下の通りであった。(血清): ACTH 30 pg/dl (7~56), 11-OHCS 24.6 µg/dl (8~30), cortisol 22.2 µg/dl (4.0~23.3), aldosterone 1.5 ng/dl (2~13), testosterone 6.7 ng/ml (2.70~10), adrenaline 0.03 ng/ml (≤0.17), noradrenaline 0.21 ng/ml (0.15~0.57), dopamine <0.02 ng/ml (≤0.03)。(尿): 17-KS 8.8 mg/day (4.6~16), 17-KGS 12.3 mg/day (6.00~18), 17-OHCS 5.1 mg/day (2.9~11), free cholesterol 210 µg/day (11.2~80.3), androsterone 0.14 mg/day (1.1~4.8), OH-androsterone 0.3 mg/day (0.3~2.1), OH-etiocholanorone 0.2 mg/day (≤0.6),

* 現: 田附興風会北野病院病理部

etiocholanorone 2.4 mg/day (0.4~3.3), DHEA 0.5 mg/day (≤ 3.0), aldosterone 4.1 μ g/day (0.6~9.0), Noradrenaline 144.0 μ g/day (29~120), dopamine 1,400 μ g/day (100~1,000), metanephline 0.08 mg/day (0.05~0.20), normetanephline 0.32 mg/day (0.10~0.28), VMA 2.2 mg/day (1.4~4.9). 以上より, 内分泌非活性腫瘍を疑った.

画像所見: 腹部造影 CT (7月28日施行) にて, 10×8 cm の, 不均一に造影され, 内部にリング状の石灰化を伴った左副腎腫瘍を認めた. 脾臓は腹側に, 左腎は背側へ圧排されており, 明らかなリンパ節転移は認めなかった (Fig. 1). また胸部 X-p では異常所見は認めなかった. Ga シンチでは, CT スキャンにおける腫瘍部位に一致して集積を認めた. 腹部 MRI (7月5日施行) では, T2 強調造影像において, 内部不均一な, 出血を伴うとみられる腫瘍が, 左腎と一体化していた. 脾臓との境界は保たれていると思われた (Fig. 2).

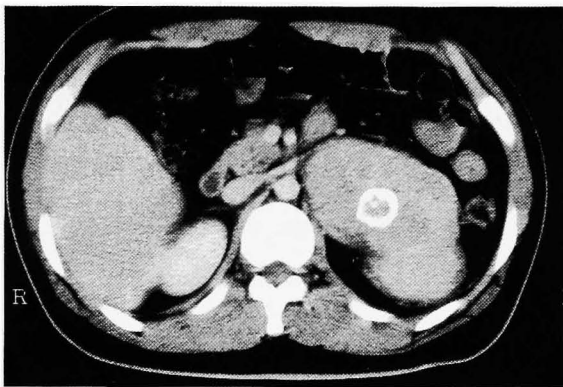


Fig. 1. Computed tomography revealed a large left adrenocortical carcinoma heterogeneously enhanced with ringed calcification.

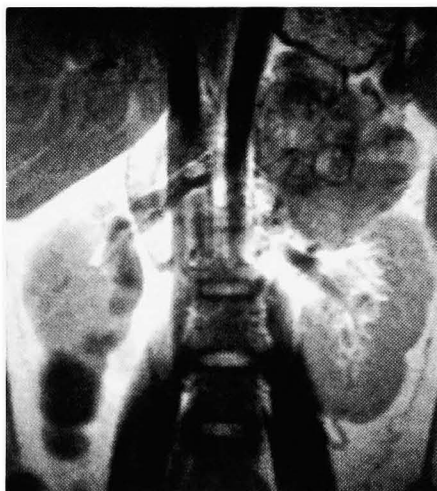


Fig. 2. T2-weighted MRI demonstrated low intensity mass adhering to the left kidney.

入院後経過: 左腎への浸潤を伴った左副腎癌の診断のもと, 7月28日に経後腹膜に, 左副腎・腎摘除術および所属リンパ節郭清術を施行した. 腫瘍は, 頭側においては横隔膜・腹膜と, 背側では腸腰筋と強固に癒着していたが, 腎と一塊にして en bloc に摘出しえた.

摘出標本では, 腫瘍の大きさは 95×80×60 mm, 腎を含めた総重量は 738 g であった. 断面は灰白色, 一部赤褐色調で, 中心部に骨様硬の石灰化を認めた. 腫瘍は漏斗状を呈し, 腎門部にその先端部を有したが, 腎実質内への浸潤は否定的であった (Fig. 3).

HE 染色による病理組織像においては, 好酸性の幅広い胞体と, 異型性や多形性の強い核からなる腫瘍細胞が, 充実性や索状の増生を示した. 細胞分裂像は, 1視野7個未満であった. またこのような, 典型的な副腎皮質癌の部分は全体としてはわずかであった. 腫瘍中心部は壊死, 石灰沈着と骨化を伴い, より広範な周囲の腫瘍部分では顕著なリンパ球, 形質球, 組織球



Fig. 3. Gross appearance of removed tissue. The tumor was adherent to the left kidney.

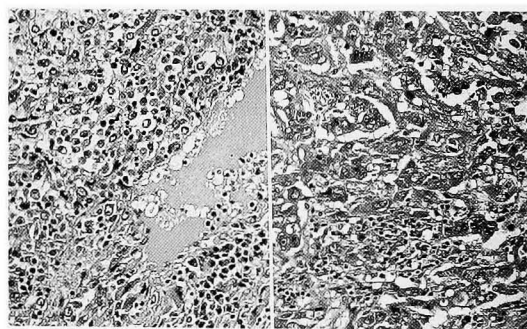


Fig. 4. Histopathological findings showed eosinophilic and pleomorphic tumor cells with irregular and lobulated nuclei. Multiple foci of necrosis, calcification and ossification with intense neutrophilic infiltration were present widely in the tumor.

の浸潤を認めた。さらには変性壊死巣を散見し、瘢痕硝子化を伴う線維増生を顕著に認めた。また腎周囲脂肪組織内への浸潤はあるものの、腎実質への伸展は認めず、脈管浸潤も一部にとどまり、腎門部リンパ節転移も認めなかった (Fig. 4)。

以上より、左副腎皮質癌, T3N0M0, 病期分類 stage III と診断した。

術後、弛張熱はすみやかにおさまリ、CRP も陰性化した。術後補助療法の追加を検討したが、病理組織像において核分裂像が少なく、viable cell をほとんど認めなかったことから、比較的予後良好と思われた。さらに腫瘍が en bloc で摘出できたこと、有効な腫瘍マーカーが存在しないため、画像以外では再発の評価ができないことから、術後補助療法は特に施行せず、厳重な経過観察を行うこととした。一旦退院し、毎月の CT スキャンにて経過を追った。

10月18日 (術後3カ月後) の腹部 CT (患者が造影剤使用を拒否し、単純 CT のみ) において腫瘍が出現、局所再発を疑い再手術をすすめるも無症状のため患者が拒否、MRI で精査を予定した。11月上旬より弛張熱、全身倦怠感が再発、11月22日の腹部 CT 上腫瘍は大きさ 12.9×11.8 cm に増大した。外科的摘除は無理と判断し、縮小後の再手術を視野に入れ、o, p'-DDD, VP-16, ADM, CDDP からなる EDP+

mitotane 療法²⁾ (1コース=28 days; o, p'-DDD (mitotane) は 4 g/day で継続・ADM 20 mg/m² (day 1, 8) CDDP 40 mg/m² (day 1, 9) VP-16 100 mg/m² (day 5~7)) を2コース施行した。

腫瘍サイズは CT 上、化学療法1コース後、2コース後に、それぞれ 15.4×11.1 cm, 17.5×12.5 cm と増大し続けた (Fig. 5)。なお転移は認めなかった。その後も o, p'-DDD 内服のみによる治療を継続したが、2000年3月3日、術後8カ月目に癌死した。剖検は得られなかった。

考 察

副腎皮質癌は、内分泌症状の有無により内分泌活性型と非活性型とに大別される。年齢分布は10歳台と50歳台とにピークがあり、活性型は小児や若年者に比較的多く、非活性型は中高年者に多い傾向があると報告されている¹⁾。治療は外科的切除が唯一の根治療法といわれており、その他には化学療法、および放射線療法が施行されるが、その予後は不良である。とりわけ内分泌非活性癌の方が悪いとされる³⁾。副腎皮質癌の5年生存率は、stage II 以下において33~57%であるのに対し、stage III, stage IV では明らかに低くなり、それぞれ18~24%, 0~7%である⁴⁾。Harrison らは、腫瘍径が 12 cm 以上のもの、核分裂像が1視野7個以上であるもの、出血層を認めるもの、において特に予後が悪くとしている⁵⁾。

副腎皮質癌非治療例の予後は、平均3カ月といわれている。治療は根治的に摘除することを原則とするが、根治的手術を施行した場合においてもその85%が再発または転移する。術後補助療法としての o, p'-DDD 内服療法の効果は疑問視されている⁶⁾。また術後再発時の治療においては、再手術が施行できた症例の5年生存率49.7%に対し、施行できなかった症例では8.3%⁷⁾とする報告を認める。

手術以外の治療法として、まず化学療法の手術不能例に対する有効率は、CDDP, ADM を軸として、o, p'-DDD と VP-16 を加えたものが53.5%²⁾、5 FU を加えたものが23%⁸⁾、cyclophosphamide を加えたものが18%⁹⁾である。また放射線療法の有効率は15.8%とさらに低く、mitotane との併用では効果を増強しないとされる¹⁰⁾。

また本症例においては患者の家族の承諾が得られず施行しなかったが、内分泌非活性型の副腎皮質癌に対して高濃度のステロイドの投与が有効であった症例も散見する¹¹⁾。

われわれは再手術を視野において、o, p'-DDD, VP-16, ADM, CDDP からなる化学療法を施行したが、効果は得られなかった。再発した段階での手術は患者が拒否し、その後急速に増大した結果、手術を行

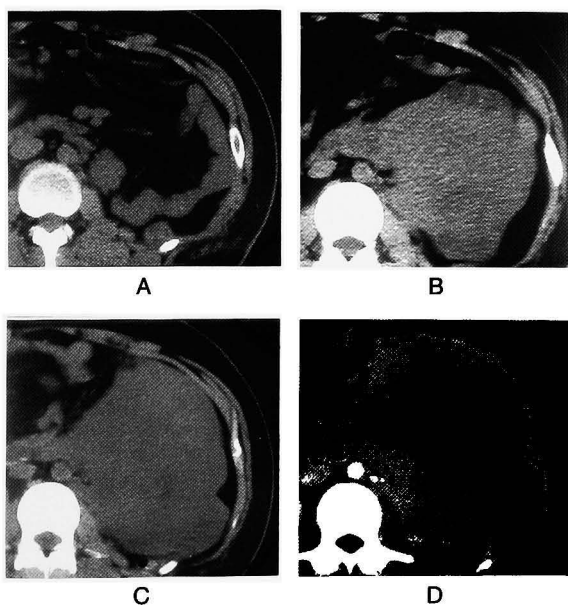


Fig. 5. Computed tomography before and after chemotherapy. A: 3 months after operation at local recurrence. B: 4 months after operation. The mass increased in size. Chemotherapy was immediately started. C: 5 months after operation (after 1 chemotherapy cycle). D: 6 months after operation (after 2 chemotherapy cycles). No favorable response to chemotherapy was observed.

う時期を失ってしまった。近年化学療法に進歩に伴い、治療効果の比較的高い組み合わせも出てきているが、本症例においては効果を認めず、またたとえ再手術を行ったとしても、予後の改善を得る可能性は少ないものと思われた。今後、術後補助療法などさらに有効な治療法の開発が望まれる。

結 語

左副腎皮質癌の1例を経験した。根治的摘除後の局所再発に対して、o,p'-DDD, VP-16, ADM, CDDPによる化学療法を施行するも効果無く、癌死した。

本論文の要旨は、第172回日本泌尿器科学会関西地方会において報告した。

文 献

- 1) Wooten MD and King DK: Adrenal cortical carcinoma. epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer* **72**: 3145-3155, 1993
- 2) 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, 1998
- 3) 島崎 淳, 市川智彦, 始関吉生, ほか: 副腎癌. *日臨* **51**: 766-782, 1893
- 4) Schulick RD and Brennan MF: Adrenocortical carcinoma. *World J Urol* **17**: 26-34, 1999
- 5) Harrison LE, Gaudin P and Brennan MF: Pathologic features of prognostic significance for adrenocortical carcinoma after curative resection. *World J Urol* **17**: 26-34, 1999
- 6) Pommier RF and Brennan MF: An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. *Surgery* **112**: 963-971, 1992
- 7) Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, et al.: Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: results from 188 cases collected in the Italian National Registry for adrenal cortical carcinoma. *Surgery* **122**: 1212-1218, 1997
- 8) Schlumberger M, Brugieres L, Gicquel C, et al.: 5-Fluorouracil, doxorubicin, and cisplatin as treatment for adrenal cortical carcinoma. *Cancer* **67**: 2997-3000, 1991
- 9) van Slooten H and van Oosterom AT: CAP (cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin) regimen in adrenal cortical carcinoma. *Cancer Treat Rep* **67**: 377-379, 1983
- 10) Venkatesh S, Hickey RC, Sellin RV, et al.: Adrenal cortical carcinoma. *Cancer* **64**: 765-769, 1989
- 11) 薄井紀子, 土橋史明, 平野明夫, ほか: 特発性血小板減少性紫斑病を合併しステロイド療法が奏効した高齢者左副腎皮質癌の1症例. *日癌治療会誌* **31**: 152-156, 1996

(Received on April 18, 2002)

(Accepted on July 16, 2002)