

片側副腎を摘除した両側副腎性クッシング 症候群の2例

戸邊 武蔵^{1*}, 伊藤 敬一¹, 梅田 俊¹, 安谷屋徳章²
加地 辰美³, 田中 祐司², 早川 正道¹, 浅野 友彦¹

¹防衛医科大学校泌尿器科, ²防衛医科大学校内分泌内科

³防衛医科大学校放射線科

TWO CASES OF UNILATERAL ADRENALECTOMY FOR BILATERAL ADRENAL CUSHING SYNDROME

Musashi TOBE^{1*}, Keiichi ITO¹, Shun UMEDA¹, Noriaki ADANIYA²,
Tatsumi KAJI³, Yuji TANAKA², Masamichi HAYAKAWA¹ and Tomohiko ASANO¹

¹The Department of Urology, National Defense Medical College

²The Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine,
National Defense Medical College

³The Department of Radiology, National Defense Medical College

For treatment of bilateral adrenal Cushing syndrome (CS) unilateral adrenalectomy (UAdx) is less invasive than bilateral adrenalectomy and lifetime replacement of glucocorticoids can be avoided. Laparoscopic UAdxs was performed on 2 patients with bilateral adrenal CS. In both cases, symptoms associated with CS were improved after UAdx. Although serum adrenocorticotrophic hormone levels remained lower than normal after UAdxs, cortisol levels in both serum and urine have been maintained within normal ranges for more than 1 year in both cases.

(Hinyokika Kiyo 55 : 319-322, 2009)

Key words : Bilateral adrenal cushing syndrome, ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia, Unilateral adrenalectomy

緒 言 症 例

両側副腎性クッシング症候群の治療として、以前は両側副腎切除が考慮されることが多かった。しかし両側副腎切除には、永久的にステロイド補充療法が必要であることや、副腎不全のリスクを常に伴うという欠点がある。近年、片側切除のみを行いクッシング症候群（以下 CS）の諸症状の改善を認めたとする報告も少ないながら散見される¹⁻³⁾。両側副腎性 CS に対する片側切除は、対側副腎が残存するため CS の症状が改善されないリスクを伴うものの、手術侵襲を軽減でき、術後長期にわたるステロイド補充療法を必要としない利点がある。しかし報告例はまだ少なく片側副腎摘除の妥当性に関する検証はなされていない。また両側副腎のコルチゾール過剰分泌に対して、どのように切除側を決定すべきかという問題がある。

今回、片側副腎切除により諸症状の改善を認めた両側副腎性 CS の2症例を経験したので考察を加え報告する。

症例 1

患者：44歳，女性

主訴：満月様顔貌，体重増加，月経不順

現病歴：5年前より，満月様顔貌を自覚するようになった。3年前から5kgの体重増加や月経不順を認めたため，近医を受診した。痤瘡，高血圧，高カリウム血症を認め，CTにて両側副腎の腫大を指摘されたため，当院の内科に紹介された。

既往歴：気管支喘息（17歳時から）

家族歴：高血圧（両親），糖尿病（祖母）。

入院時現症：身長 152 cm，体重 52 kg，血圧 187/121 mmHg，脈拍62回/分，顔面，前胸部および背部に痤瘡あり。皮膚に菲薄化，鎖骨上窩の脂肪沈着，両下腿に軽度の圧痕を残す浮腫を認めた。

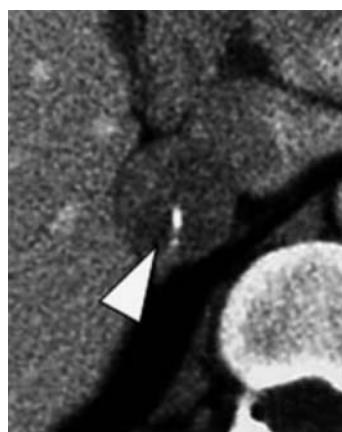
入院時検査所見：血液検査では白血球数 11,700/ μ l（好中球：86.0%）と高値，K 3.2 mEq/l と低カリウム血症を認めた。

内分泌検査にて，血中 ACTH 5.0 pg/ml 以下と測定感度以下で，尿中遊離コルチゾール 504.6 μ g/day（基

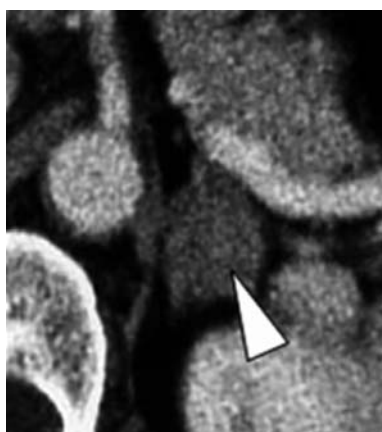
* 現：三樹会病院（東札幌）

準値26.0~187.0), 尿中 17-OHCS 16.9 mg/day (基準値1.6~8.8) といずれも高値を認めた. また血中遊離コルチゾールの日内変動は消失し, dexamethasone 8 mg 抑制試験では血中コルチゾールの反応を認めなかった.

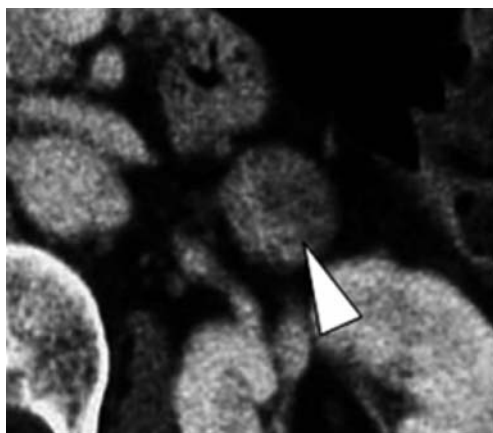
画像所見では, 腹部造影 CT にて右副腎に径 3×3 cm 大の腫瘤を, 左副腎には径 3×3 cm の腫瘤を上下



(A)



(B)



(C)

Fig. 1. Abdominal CT scan: Bilateral adrenal glands were enlarged. Multinodular enlargement of left adrenal gland was seen. Right adrenal gland (arrow) (B) (C) Left adrenal gland (arrow).

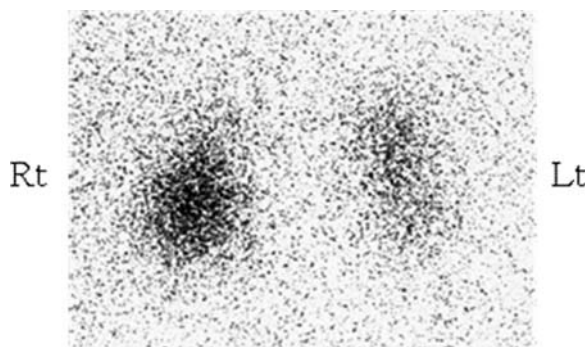


Fig. 2. ^{131}I -adosterol scintigraphy: Bilateral uptake was revealed and uptake in the right gland was stronger.

に1つずつ認め, ダンベル状であった (Fig. 1). ^{131}I -adosterol scintigraphy では両側副腎に集積の亢進を認め, 左側に比較し右側に強い集積を認めた (Fig. 2).

治療経過: 以上の検査結果より, 副腎性クッシング症候群と診断し, 副腎の腫大が両側性であることから ACTH 非依存性両側副腎皮質大結節性過形成 (ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia: 以下 AIMAH) を疑った. 高血圧に対しては当初 losartan の内服を開始したが, 100 mg を投与しても血圧のコントロールは十分ではなかった. 両側性に副腎が腫大しており, 外科的治療として両側摘除, 片側摘除, 片側全摘除および片側部分切除などを考慮した. 手術侵襲を軽減し, また術後の永続的なステロイド投与を避けるために, まずは片側副腎摘除術を選択した. 大きさは対側に比較して小さいが, ^{131}I -adosterol scintigraphy より強い集積を認めた右副腎を摘除する方針とし, 腹腔鏡下右副腎摘除術を施行した. 右副腎の重量は 20 g, 最大径 3 cm の球形の結節が1個と小さな結節が3個の計4個からなる多結節性腫大を認めた. 病理組織 (HE 染色) では, 結節は淡明細胞が優位で, 小型緻密細胞が種々の程度に島状ないし地図上に分布していた. 非腫瘍部の副腎皮質は著明な萎縮を呈し, AIMAH として矛盾しない所見であった.

術後経過: 手術から1年後には, 月経周期が正常に戻り, 痤瘡, 皮膚の菲薄化および下腿浮腫は消失した. 血中 ACTH は依然として測定感度以下に抑制されているが, 尿中遊離コルチゾールは $100 \mu\text{g/day}$ と基準範囲内となった. 低カリウム血症も改善した. 高血圧に対しては losartan の継続は必要であったが 50 mg/day まで減量でき, 良好なコントロールが可能となった.

症例 2

患者: 54歳, 女性

主訴: 両側下腿浮腫, 情緒不安定

現病歴: 2005年8月に, 両側下腿に浮腫が出現し, 近医を受診した. 高血圧を認め, 血液検査にてコルチゾール高値および ACTH 低値を認め, 腹部 CT 検査

にて両側副腎腫瘍を認めたため、副腎性 CS が疑われ、当院内科へ紹介された。

既往歴: 高血圧 (43歳から)、アトピー性皮膚炎 (44歳)、左白内障 (51歳)。

入院時現症: 身長 147 cm, 体重 51 kg, 血圧 148/70 mmHg, 脈拍64回/分。顔面に痤瘡あり。腹部皮膚線条, 両上肢の筋力低下を認めた。

入院時検査所見: 血液検査では白血球数 $6,800/\mu\text{l}$ (好中球: 78.0%) と高値, コレステロール 241 mg/dl と高値を認めた。

内分泌検査: 血中 ACTH 5.0 pg/ml 以下と測定感度

以下に抑制され, 血中コルチゾール $27.1 \mu\text{g/dl}$ (基準値 $4.5 \sim 21.1$), 尿中遊離コルチゾール $346.7 \mu\text{g/day}$, 尿中 17-OHCS 11.2 mg/day といずれも高値を認めた。また, 血中遊離コルチゾールの日内変動は消失し, dexamethasone 抑制試験では, コルチゾールの抑制を認めなかった。画像所見では, 腹部造影 CT にて右副腎に径 $2 \times 2 \text{ cm}$ 大の腫瘍を, 左副腎には径約 $3 \times 3 \text{ cm}$ の淡い造影効果を認める腫瘍が認められた (Fig. 3 (A))。 ^{131}I -adosterol scintigraphy では両側副腎に同程度の集積像を認めた (Fig. 3 (B))。

治療経過: 以上の所見より, 両側副腎性 CS と診断された。両側副腎腫大に対して, 手術侵襲を軽減し, また術後の永続的なステロイド投与を避けるために, まずは片側副腎摘除術を選択した。 ^{131}I -adosterol scintigraphy における集積が左右同程度であったため, 腹部造影 CT で腫瘍径の大きい左側を摘除する方針とし, 腹腔鏡下左副腎摘除術を施行した。左副腎の重量は 18 g, 最大径 3 cm の黒色を呈した結節を認めた。病理組織 (HE 染色) では, リポフスチンを有する好酸性胞体の腫瘍細胞が増殖する像が認められ, black adenoma と診断された。非腫瘍部の副腎皮質は著明な萎縮を呈していた。

術後経過: 手術から 8 カ月後に, 痤瘡, 両側下腿浮腫および皮膚の菲薄化の消失を確認した。血中 ACTH は測定感度以下のままであるが, 血中コルチゾールおよび尿中遊離コルチゾールは基準範囲内となった。高血圧に対しては, sirnidipine 10 mg および furosemide 40 mg の内服を要したが, コントロール良好である。

考 察

AIMAH を代表とする両側性副腎性 CS の治療は, 多くの場合に両側副腎摘除が考慮されてきた。一方, 両側副腎性 CS において片側副腎のみの摘除で諸症状の改善を認めたとする報告も散見される¹⁻³⁾, 片側副腎が残存することで, CS の諸症状が改善しないリスクや改善した場合も後日再発するリスクはあるものの, 手術侵襲を著明に軽減できるとともに, 術後から生涯にわたる長期間のステロイド補充を必要としない。最終的に両側副腎摘除が必要になる場合にも, ステロイド補充の期間を短くできるため様々な副腎ホルモンが永続的に欠如することによる弊害を軽減でき, 身体的侵襲がかかった場合に起こりうる副腎不全のリスクを回避できるという利点がある。このような理由から, まず片側の切除を行い, その後の経過で対側の治療の必要性を検討するという方針は妥当なものと考ええる。

両側副腎性 CS に対する両側副腎切除以外の治療法として, 片側副腎切除だけではなく, 一側全摘と対側

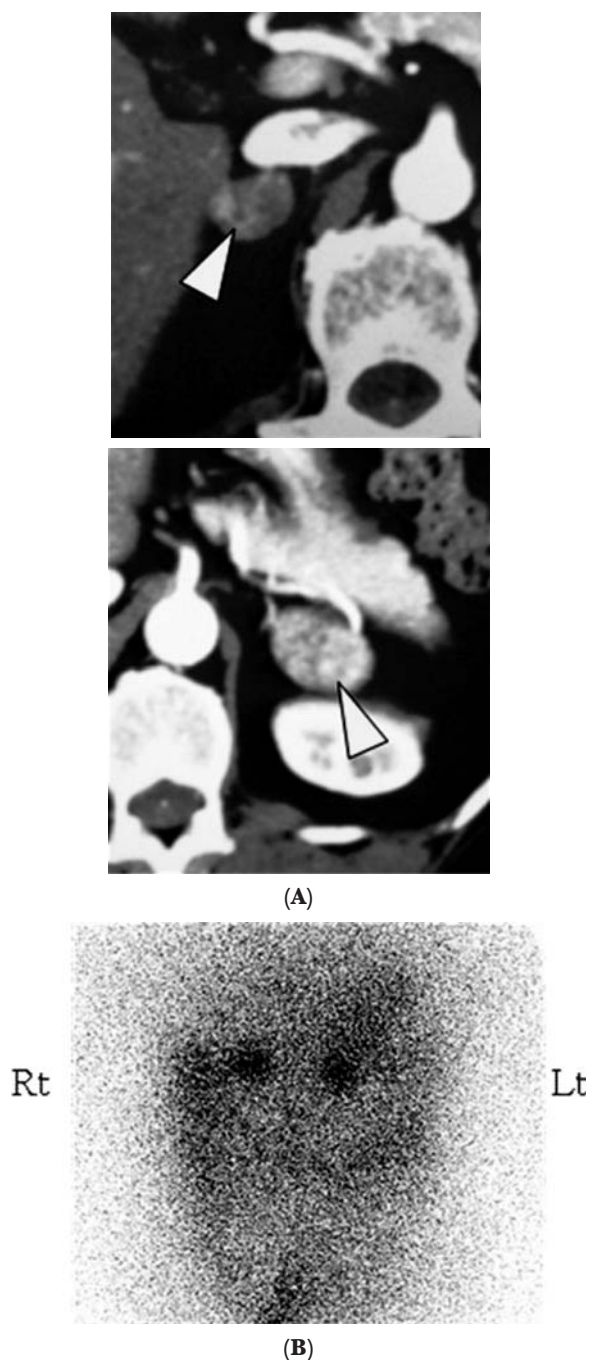


Fig. 3. (A) Abdominal CT scan. (B) ^{131}I -adosterol scintigraphy: Bilateral uptake was revealed.

部分切除を施行した症例^{4,5)}、外科的治療を施行せず metyrapone⁶⁾ や mitotane⁷⁾ の投与のみで良好な結果を認めている報告がある。今後も両側副腎性 CS に対する治療は多様化するものと思われ、どのように個々の症例において治療方針を決定すべきか検討が必要である。

片側副腎摘除を行う場合、摘除側をどのように決定すべきかという問題がある。Lamas²⁾ や Iacobone³⁾ らは、腫瘍径の大きい側を摘除し良好な結果を報告している。Nozaki⁸⁾ らは、¹³¹I-adosterol scintigraphy で集積の強い側を摘除し経過良好な症例を報告している。また両側副腎静脈サンプリングを施行し摘除側を決定するという方法もありうる。われわれはコルチゾールの産生能が高いと思われる側を摘除するのが適当であると考え、その指標として ¹³¹I-adosterol scintigraphy の結果を用いた。自験例では、症例 1 においては、¹³¹I-adosterol scintigraphy で集積の強い右側を摘除した。また症例 2 においては、scintigraphy の集積が左右同程度であったため、腹部 CT 上で腫瘍径が大きい左側を摘除した。2 症例とも、短期的には比較的良好な術後経過をとっており、CS に関連した諸症状は改善し、降圧薬も減量できている。片側切除のみで術後 137 カ月間、CS の再発を認めていない症例も報告されている²⁾ が、報告例は少なく長期にわたる成績については確認されていないのが現状であり、長期経過症例の集積も必要と考える。本症例も今後、慎重に経過観察を行い、CS の徴候の再出現に注意する必要がある。

結 語

両側性副腎性クッシング症候群に対して片側副腎を摘除し、短期間ではあるが、血中および尿中コルチゾールの正常化と諸症状の改善を認めている 2 例を経験したので考察を加え報告した。

本症例の要旨の一部は、第19回日本内分泌外科学会総会で発表した。

文 献

- 1) Ogura M, Kusaka I, Nagasaka S, et al.: Unilateral adrenalectomy improves insulin resistance and diabetes mellitus in a patient with ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia. *Endocr J* **50**: 715-721, 2003
- 2) Lamas C, Alfaro JJ, Lucas T, et al.: Is unilateral adrenalectomy an alternative treatment for ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia?: Long-term follow-up of four cases. *Eur J Endocrinol* **146**: 237-240, 2002
- 3) Iacobone M, Albiger N, Scaroni C, et al.: The role of unilateral adrenalectomy in ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia (AIMAH). *World J Surg* **32**: 882-889, 2008
- 4) Yamada Y, Sakaguchi K, Inoue T, et al.: Preclinical Cushing's syndrome due to adrenocorticotropin-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia with concurrent excess of gluco- and mineralocorticoids. *Intern Med* **36**: 628-632, 1997
- 5) Kageyama Y, Ishizaka K, Iwashina M, et al.: A case of ACTH-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia successfully treated by subtotal resection of the adrenal glands: four-year follow-up. *Endocr J* **49**: 227-229, 2002
- 6) Omori N, Nomura K, Omori K, et al.: Rational, effective metyrapone treatment of ACTH-independent bilateral macronodular adrenocortical hyperplasia (AIMAH). *Endocr J* **48**: 665-669, 2001
- 7) Nagai M, Narita I, Omori K, et al.: Adrenocorticotrophic hormone-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia treated with mitotane. *Intern Med* **38**: 969-973, 1999
- 8) Nozaki M, Takazawa K, Saito H, et al.: A case of ACTH independent bilateral adrenal cortex macronodular hyperplasia (AIMAH) exhibiting preclinical Cushing syndrome, including the postoperative course. *Horumon to Rinsho* **52**: 112-116, 2004

(Received on December 26, 2008)

(Accepted on February 8, 2009)