

DOC (11-Deoxycorticosterone) 産生副腎腫瘍の 1 例

和歌山県立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 大川順正教授)

小村 隆洋, 上門 康成, 鈴木 淳史, 宮井 将博

A CASE OF DEOXYCORTICOSTERONE-PRODUCING
ADRENAL TUMOR

Takahiro Komura, Yasunari Uekado, Atsushi Suzuki and Masahiro Miyai

From the Department of Urology, Wakayama Medical College

We present a case of a 11-deoxycorticosterone (DOC)-producing adrenocortical tumor. A 55-year-old female was admitted to our hospital with the chief complaints of sustained hypertension and weakness of lower extremities. A laboratory study revealed a decrease in the serum potassium level and plasma renin activity, a normal level of plasma aldosterone and a significant elevation of plasma DOC and 18-OH-DOC levels. The plasma DOC level was increased by ACTH stimulation and was not suppressed by dexamethasone. The tumor appeared at a low intensity of the T1 weighted image of magnetic resonance imaging (MRI) and at a high intensity on the T2 weighted image. Left adrenalectomy was performed and histological examination revealed a benign adrenal adenoma. Postoperatively, the abnormal blood pressure, serum potassium level and plasma level of DOC and 18-OH-DOC became normal.

(Acta Urol. Jpn. 39: 145-149, 1993)

Key words: 11-Deoxycorticosterone, Adrenal tumor, 11 β -hydroxylase

緒 言

Mineralocorticoid 産生腫瘍としては aldosterone 産生腫瘍 (原発性アルドステロン症) が、よく知られているが、aldosterone 以外の mineralocorticoid の過剰分泌により高血圧、低カリウム血症を呈する副腎皮質腫瘍も稀ながら存在する。11-deoxycorticosterone (以下 DOC と略す) 産生腫瘍はその 1 つであり、今回著者らは、DOC 産生副腎腺腫の 1 例を経験したのでその詳細を記載する。

症 例

患者: 55歳, 女性

主訴: 下肢の脱力感

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 25歳, 痔核手術

現病歴: 45歳頃より、後頭部痛、ふらつきがみられるようになり、近医を受診したところ 200/110 mmHg の高血圧を指摘され、数カ月間の加療を受けた。その後も、頭痛、嘔気が続き、さらに左上下肢の脱力感もみられるようになったが放置していた。1989年5月突然起床時に、左片麻痺をきたしたため、近医を受

診した。片麻痺の消失はみられたが、高血圧、低カリウム血症を指摘され降圧剤の投与を受けていた。1990年4月に下肢の脱力が増強し、腰痛もみられるようになり、同医で腹部超音波検査を受け左腎前方に腫瘍の存在を指摘され、当院循環器内科を紹介され入院となった。精査の結果 DOC 産生腫瘍の疑いがもたれ、1990年9月8日、手術を目的に当科へ転科となった。

入院時現症: 身長 146 cm, 体重 42 kg, 血圧 170/110 mmHg, 脈拍60/分, 整。甲状腺の腫大はなく、胸腹部および外陰部理学的所見に異常は認められず、下肢には浮腫は認められなかった。神経学的検査でも異常所見はみられなかった。

入院時検査成績: 一般検査に異常なく、血液生化学検査で K 2.8 mEq/l の低カリウム血症が認められた。動脈血ガス分析では、pH 7.428, PaO₂ 79.2, PaCO₂ 45.7, HCO₃ 30.0, BE 5.0 と軽度の代謝性 alkalosis が認められた。胸部レ線検査に異常を認めず。心電図では、QT 時間の延長、II III aVF でT波の平低化、V2 から V4 までU波増大傾向および左室肥大がみられた。尿沈渣に異常はみられなかった。内分泌学的検査所見 ACTH 26 pg/ml (30~60), pregnenolon 0.92 ng/ml (0.2~1.5), progesteron

0.3 ng/ml (<0.7), DOC 1.0 ng/ml (<0.130), corticosterone 4.5 ng/ml (3.5~7.0), 18-OH-DOC 0.37 ng/ml (0.011~0.072), aldosterone 98 pg/ml (37.5~240), 11-deoxycortisol 2.1 ng/ml (<8.0), cortisol 6.6 μ g/dl (4.0~18.3), DHEA 0.9 ng/ml (2.5~7.0), testosterone <5.0 ng/dl (10~60), estradiol 12.1 pg/ml (<65), PRA 0.2 ng/ml/hr (0.3~2.9), adrenaline 0.01 ng/ml (<0.12), noradrenaline 0.06 ng/ml (0.06~0.45), urinary 17-OHCS 4.4 mg/day (2.2~7.3), urinary 17KS 3.2 mg/day (2.4~11.0), urinary VMA 3.3 mg/day (1.3~5.1), TSH 1.1 μ U/ml (0.6~5.1) であった。ただし括弧内は正常値を示す。すなわち血漿 ACTH は軽度低下し、血漿 aldosterone 値は正常で、血清 cortisol や血清 dehydroepiandrosterone も正常値を示し、尿中 17-OHCS や 17-KS の排泄にも異常はみられなかった。血漿レニン活性は低値を示し、フロセミド負荷試験でもその活動は抑制されたままであった。このため、他の mineralcorticoid を測定したところ血清 DOC, 18-hydroxy-11-deoxycorticosterone (以下 18-OH-DOC と略す) とともに異常高値を示した。ACTH 負荷試験では aldosterone, cortisol, DOC および 18-OH-DOC はともに増加反応を示し、Dexamethasone 抑制試験では aldosterone および cortisol がいずれも抑制反応を示したのに対し、DOC および 18-OH-DOC はともに明らかな抑制反応を示さなかった。静脈血サンプリングでは、DOC, 18-OH-DOC とともに左副腎静脈血で異常高値を示し、cortisol 比でも高値を示した (Table 1)。

Table 1. Preoperative venous sampling endocrinological study.

		①	②	③	④
plasma cortisol	(μ g/dl)	5.3	4.7	4.1	19.3
plasma DOC	(ng/ml)	1.37	0.82	1.05	19.5
plasma 18-OH-DOC	(ng/ml)	0.78	0.55	0.61	10.2
plasma DOC/cortisol		0.26	0.17	0.26	1.01
plasma 18-OH/cortisol		0.15	0.12	0.15	0.53

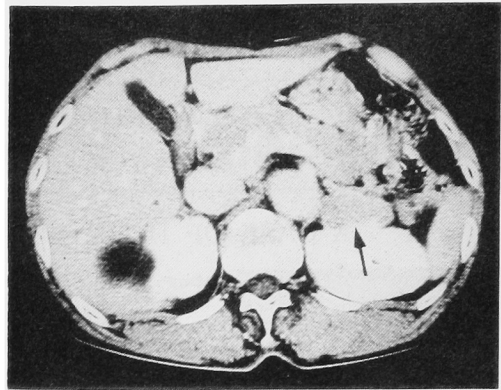
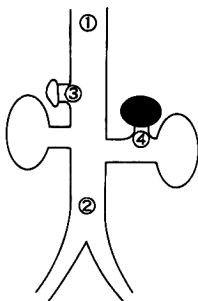
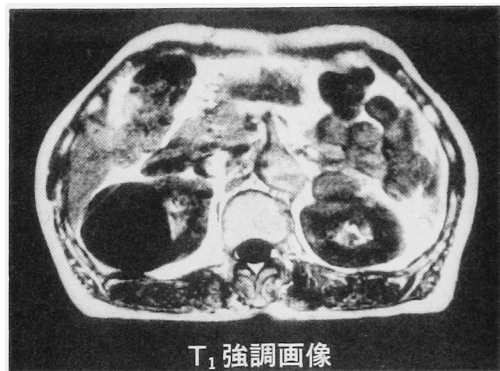
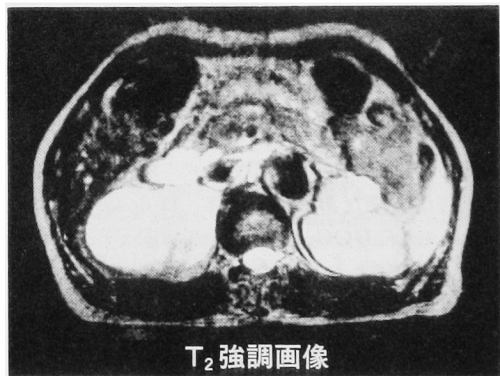


Fig. 1. Computed tomography (CT) demonstrated a left adrenal mass (arrow).



T₁強調画像



T₂強調画像

Fig. 2. MRI revealed a low intensity mass on the T1 weighted image and high intensity mass on the T2 weighted image.

画像診断所見：腹部 CT 検査では、左腎前上方に接して、径 4×2 cm で、辺縁平滑、内部が均一で造影剤による enhancement を受けない腫瘍が描出された (Fig. 1)。この腫瘍は腹部 MRI の T1 強調画像では low intensity, T2 強調画像で high intensity を示す腫瘍として描出された (Fig. 2)。¹³¹I-adosterol による副腎シンチグラムでは RI の集積は

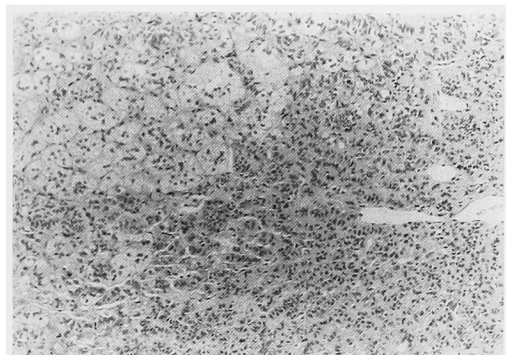


Fig. 3. A microscopic study revealed a benign cortical adenoma consisting of compact cells (H.E. stain, $\times 400$).

認められなかった。以上より DOC, 18-OH-DOC 産生左副腎腫瘍と診断し、1990年11月6日左副腎摘出術を施行した。腫瘍は周囲と癒着も認められず、容易に摘出可能であった。摘出標本は大きさが直径 4×4 cm, 重量が 27 g でその断面は黄褐色調を示し、辺縁に圧排された正常副腎組織を認めた。病理組織学所見は compact cell が索状配列しており、細胞異型はみられず腺腫と診断された (Fig. 3)。腫瘍組織内の steroid 含有量の検討結果では、正常組織に比べて pregnenolone の含有量が多く、予想に反して DOC の含有量は少なかった。また aldosterone の含有量は少なかった。他方, steroid 合成酵素の検討では、正常組織に比べ 17α および 11β -Hydroxylase 活性の低下、 21 -hydroxylase 活性の増加が認められた。

術後血圧および血清カリウム値は速やかに正常化し、内分泌学的検査では、血漿 ACTH, DOC, 18-OH-DOC の正常化が認められたが、血漿レニン活性および血漿 aldosterone 値は依然として低値のままであった。

考 察

副腎腫瘍のうち mineralocorticoid を産生する腫瘍としては、Conn (1955) によって報告された aldosterone 産生腫瘍 (原発性アルドステロン症) がよく知られている。しかし時に、臨床上あたかも原発性アルドステロン症を思わせながら、aldosterone 値の増加を証明しえず、しかも画像上副腎に腫瘤が認められる症例も稀に経験されることがあり、他の mineralocorticoid の検索が必要となる。このような病態は aldosterone 以外の生物活性の弱い mineralocorticoid 過剰分泌により臨床症状の発現がもたらされるもので、これは 1958年 Leutscher¹⁾ により提唱された "Syndrome of mineralocorticoid excess" の概

念に相当するものである。DOC はその大半が副腎の束状層で合成され、ACTH 依存性であり、また DOC から corticosterone への転換には 11β -hydroxylase が関与するため、本酵素の阻害状態下では増加することが知られている^{2,4)}。本ステロイドの mineralocorticoid 活性は、aldosterone の約 $1/20$ から $1/25$ 程度と推定されており、ACTH 負荷試験では上昇し、dexamethasone 抑制試験では明らかな抑制がみられるが、腫瘍によるものでは抑制は受けないとされている^{2,4)}。他方 18-OH-DOC は DOC 同様に、副腎束状層で産生され、ACTH 依存性で、mineralocorticoid 活性は、aldosterone の約 $1/40$ と推定されている³⁾。自験例は、aldosterone 値が正常で、それ自身生物活性の弱い DOC および 18-OH-DOC の過剰分泌を呈し、かつ他の各種ステロイドホルモンの過剰分泌がみられないことが立証された pure form の副腎皮質腫瘍であり、稀な症例と思われる。本症例では腫瘍細胞内の酵素活性が測定されており、 17α -hydroxylase 活性の低下、 21 -hydroxylase 活性の増加が確認され、腫瘍自体が多量の DOC 産生に関与していたことが示された。尚、腫瘍組織内の DOC 濃度が低値であった点については、腫瘍細胞で産生された DOC が組織内に貯溜されず、速やかに血中に放出されたものと推察される。

一般に臨床的に hypermineralocorticoidism を呈する副腎腫瘍のうち mineralocorticoid のみを過剰に分泌するいわゆる pure form と考えられる症例は比較的少ない。古くは Santander ら⁵⁾が pure form と思われる副腎癌症例の報告をしているが、aldosterone をふくめた電解質および糖質ステロイドの検討が十分になされておらずその詳細は不明である。その後 Miyazaki ら⁶⁾、Revach ら⁷⁾の報告も同様に、pure form とは判定しがたいように思われた。1968年 Fraser ら⁸⁾の corticosterone 産生副腎癌症例の報告が、pure form の第1例目に相当するものと思われる。他方、DOC 産生副腎腫瘍としては、癌腫例では 1974年 Powell-Jackson ら⁹⁾の報告が第1例目に相当し、また腺腫例では Kondo ら¹⁰⁾の報告が第1例目と思われた。その後欧米における pure form の DOC 産生腫瘍は Irony¹¹⁾の報告を含めずわずかな数例を数えるにすぎないようである。本邦では著者らが検索しえたかぎりでは、Kondo の報告以後10例の報告がみられ自験例は第12例目に相当するものと思われた (Table 3)。本邦報告例は Kondo ら (1976)、牧野ら¹²⁾ (1981) の報告を除けばいずれも 1988年以降に報告されたものであり、このことから近年の本疾患に

Table 2. Pure DOC producing adrenal tumor in Japanese literature.

	報告者	年齢	性	重量 (g)	PRA	Aldo.	18-OH-DOC	ACTH 負荷 DOC 増加	Dexa 負荷 DOC 抑制		
癌腫	牧野	25	F	左	15.5	↓	→	↑	(-)	(-)	ホと臨床 29 : 277-281, 1981
	三木	44	M	左	1380	↓	→	↑	?	?	ホと臨床 36 : 154-156, 1988
	桜井	40	M	右	190	↓	→	?	?	?	日内会誌 78 : 996-997, 1989
	岡野	28	M	右	107.7	↓	→	↑	(-)	(-)	防衛衛生 36 : 213, 1989
腺腫	Kondo	35	F	左	240	↓	↓	?	(+)	(-)	JAMA 236 : 1042-1044, 1976
	Ishikawa	52	F	右 (直径 15 mm)		↓	→	?	(+)	(+)	Cli Endo 29 : 367-375, 1988
	佐藤	52	M	左	9	→	→	↑	?	(+)	道南医学 23 : 279-282, 1988
	小松	33	F	左 (直径 22 mm)		?	↓	?	?	?	日泌会誌 81 : 314, 1990
	Saha	39	F	左 (直径 35×29 mm)		↓	→	?	(-)	?	Urol Int 45 : 367-369, 1990
	松本	43	M	左 (直径 3 cm)		↓	↓	↑	(+)	?	日泌会誌 82 : 1522, 1991
	自験例	55	F	左	27	↓	→	↑	(+)	(-)	
不明	義富	74	F	左 (直径 4 cm)	→	→	↑	?	?	日赤医 42 : 141-142, 1990	
PRA : plasma renin activity				Aldo : aldosterone							
? : 未施行又は記載なし				18-OH-DOC : 18-hydroxy-11-deoxycosterone							

PRA: plasma renin activity
?: 未施行又は記載なし

Aldo: aldosterone
18-OH-DOC: 18-hydroxy-11-deoxycosterone

対する関心の高さが伺える。12例の内訳は副腎癌症例が4例、腺腫症例が7例、記載のないものが1例であり、年齢分布では12例中11例が50歳以下で若年症例が多く、性比ではやや女性に多い傾向が認められた。患側は癌腫例では差がなく、腺腫例では左側に多かった。大きさあるいは重量では原発性アルドステロン症の副腎腺腫に比べると比較的大きいように思われた。これは、DOCの mineralocorticoid 作用が aldosterone に比べて低いために、高血圧や低カリウム血症などの症状が現れるためにはその産生量が著しく多いことすなわち腫瘍重量が大きいという特徴が必要だ。記載している小島ら²⁾の報告を裏付けるものである。負荷試験への反応は癌腫例では影響を受けず、腺腫例では ACTH 負荷には DOC 増加の傾向が認められるものの、dexamethasone 抑制試験では一定の傾向がみられなかった。

生物活性が弱いが故に臨床症状の発現をみない腫瘍が存在することも常に念頭におき、検索不十分のまま内分泌非活性腫瘍として取り扱われることがないように、軽微な臨床症状にも注意を払うとともに、慎重な内分泌検査を重ねることがきわめて重要であると思われる。

結 語

55歳、女性にみられた DOC 産生副腎腫瘍の1例を記載するとともに、本邦報告例を集計し若干の文献的考察を加えた。

文 献

1) Luetscher JA Jr: The syndrome of minera-

locorticoid excess. Ann Intern Med 48: 1424-1431, 1958

- 2) 小島元子, 齊藤万一郎, 伊藤信雄, ほか: 非機能性副腎腫瘍のステロイド生成能. 日内会誌 73: 1649-1655, 1984
- 3) 木野内喬, 清水直容, 吉田尚義: 11-デオキシコルチコステロン (DOC)-18-OH-DOC, 19-nor-DOC および他のミネラルコルチコイドを含む一. 日臨 43: 873-877, 1985
- 4) 小島元子: 血漿 Aldosterone と 11-Deoxycorticosterone (DOC) の同時測定—測定法ならびに正常者および各種内分泌性高血圧症患者における成績—. 日内分泌会誌 50: 1373-1385, 1974
- 5) Santander R and Gonzalez A: Case of probable mineralocorticoid excess without hypercortisolism due to a carcinoma of the adrenal cortex. J Clin Endocrinol 25: 1429-1435, 1965
- 6) Miyazaki G, Sasano N, Torikai T, et al.: Adrenocortical carcinoma with an isolated mineralocorticoid excess and recurrency for fourteen years after removal of the tumor. Tohoku J Exp Med 109: 365-375, 1973
- 7) Revach M, Shilo S, Cabili S, et al.: Hyperaldosteronism caused by adrenal cortical carcinoma. Isr J Med Sci 13: 1123-1128, 1977
- 8) Fraser R, James VHT, Landon J, et al.: Clinical and biochemical studies of a patient with a corticosterone-secreting adrenocortical tumor. Lancet 2: 1116-1120, 1968
- 9) Powell-Jackson JD, Calin A, Fraser R, et al.: Excess deoxycorticosterone secretion from adrenocortical carcinoma. Br Med J 2: 32-33, 1974
- 10) Kondo K, Saruta T, Taito I, et al.: Benign

- deoxycorticosterone-producing adrenal tumor. JAMA 236: 1042-1044, 1976
- 11) Irony I, Biglieri EG, Perloff D, et al.: Pathophysiology of deoxycorticosterone-secreting adrenal tumors. J Clin Endocrinol Metab 65: 836-840, 1987
- 12) 牧野和彦, 武田則之, 中村重徳, ほか: DOC, 18-OH-DOC 過剰分泌を呈し, 高血圧を主徴とした副腎腫瘍の1例. ホと臨床 29: 277-281, 1981

(Received on July 20, 1992)
(Accepted on September 24, 1992)