第59回日本内分泌学会総会

会長講演

人体病理学と内分泌学のかけ橋

—副腎を中心として—

東北大学医学部第二病理学教室

笹野伸昭

President Lecture at the 59th Congress of Japan Endocrine Society:
A Rainbow Coupling Human Pathology and Endocrinology
with Emphasis on the Adrenal Glands

Nobuaki SASANO

Department of Pathology,
Tohoku University School of Medicine

Recent progress in research methodology particularly of immunocytochemistry has made the viaduct of human pathology through endocrinology a wide bridge. Immunohistochemical demonstration of enzymes working in corticosteroidogenesis is useful for the interpretation of histological findings. Cytochrome P-450_{C21} was demonstrated in three adrenocortical layers particularly evident in the glomerulosa and reticularis. The reactivity was intensive in hypertrophied cells in focal hyperplasia of autopsy series and adenomas in patients with hyperadrenocorticism. The distribution of extraadrenal steroid 21-hydroxylase was revealed by immunohistochemistry at the distal and collecting tubules of the kidney, excretory ducts of the pancreas and salivary glands, mammary ducts and ductules and secretory portion of the sweat gland in man. It was postulated that in these target tissues of the mineralocorticoid action considerable amounts of DOC would be produced from plasma progesterone by the extraadrenal 21-hydroxylase.

Histopathological diagnosis of malignancy in adrenal tumors has been extremely difficult. Therefore, follow-up informations of metastasis and/or recurrence and gross findings including the tumor weight have been evaluated as the evidence of malignancy.

In adrenocortical tumors plasma steroid patterns and *in vitro* steroid production which were appreciated in the clinical endocrinology, were corroborated by gross and microscopical findings. Immunohistochemical lectin bindings revealed that only RCA (Ricinus communis agglutinin) might be useful for the marker of adrenocortical malignancies. For establishing histological criteria of malignant pheochromocytomas, 25 adrenal and extraadrenal tumors associated with metastases were examined. Localized or diffuse proliferation of small-sized cells, fusiform or round in shape, frequently associated with mitotic figures and foci of necrosis was of common feature. Immunoreactive peptide hormones were less compared with benign pheochromocytomas.

I. はじめに

病理学は形態の変化を通じて機能の動きを知り、疾患の本質の解明に迫る学問である。それ故に病理学は、医学のいろいろな分野と交流をもち、その方法論と知見を同化している。内分泌異常はまず病理学総論でとり扱われるが、そこでは一般に総括的・概念的に述べられ、内分泌系の概念と各種のホルモンおよびその産生臓器の相互関係が主となる。細胞学の項では内分泌細胞におけるホルモン生成、分泌と超微形態との関係を述べるが、内分泌活動の異常に伴う形態の変化はおろそかにされがちである。このことは病理学で形態の変化のもつ機能的意義の解析が、各論の仕事とされていることにもよる。然るに病理学各論は臓器単位で組み上げられており、その記述も肉眼的所見から顕微鏡の次元へという臓器病理学の手法を旨とするのが通例である。従って病理学各論の内分泌系の項で扱うものは、古来いわゆる内分泌腺の形をとる臓器に限られる。内分泌腺の多くは、単純または複合内分泌腺の形をなす。他種の臓器の中に位置する内分泌組織としては、膵が内外分泌腺として内分泌系の中に位置づけられているが、性腺まして中枢神経系をはじめ全身に分布する神経内分泌細胞や、胃腸粘膜その他の上皮内に広く散在する *dispersed endocrine cells* は、古典的病理学ではまま子扱いをうけ、その腫瘍も局所臓器の腫瘍の中に含まれているのが常である。

近年各種のホルモンや酵素が純粋にとり出され、その化学構造の解明や生合成さらに抗体の作製に次々と成功をみて来た。これによってホルモンの局在の免疫細胞学的証明が容易となり、内分泌病理学に画期的な進歩がもたらされた。すなわち、古典的病理学においては、ありとあらゆる特殊染色を行っても、その病変の機能的意義を論ずるには *speculation* を要したのであるが、今日では可成りの直接的証明が可能である。ただし、病理学の本質からいえば、局在の証明だけにとどまらず、その動きと生体に対する効果のすべてを明らかにしなければならない。ここに血中レベルの測定に対応させて、組織中ホルモンおよび *in vitro* の放出動態を知る方法が一般的となった。私共の内分泌病理学的研究では、それらの近代的手技を総合する方法を可能な限りとり入れてきたが、その経験はなお浅くとも、この機会に近代の内分泌病理学の進歩を、副腎をめぐってのわれわれの研究成績を通して展望することとする。

II. 副腎皮質ホルモンの生成と作用の場

免疫細胞化学によるホルモンの局在の証明は、主として抗体作製に比較的容易なポリペプチド系、アミン系のホルモンないしその関連物質について行われ、その知見は内分泌細胞の分布や腫瘍の機能的意義の解明に大いに貢献してきた。これに対しステロイドホルモンについては、それ自体の免疫細胞化学的同定に成功したのが比較的最近のことであり、手技の難しいこともあって特に副腎皮質ホルモンについては未だ一般的ではない。

ステロイドホルモン生合成の各過程を組織化学によって直接的に証明することが難しくとも、転化にあずかる酵素を確実に証明すれば、そのステップにおける生合成が局所で行われていることの推定が可能である。これに関してはまず古典的酵素組織化学による酸化酵素や脱水素酵素の証明が応用された。われわれもかつて、 3β -hydroxysteroid dehydroxylase や 18 -hydroxy dehydrogenase の局在を調べたことがある¹⁹⁾。これによって 3β -hydroxysteroid dehydroxylase はヒト副腎では束状帯特にその外層に広く分布するが、 18 -hydroxylase は球状帯と束状帯外縁部のみに局在することが判った。この所見は副腎皮質における機能局在を支持し、 17α -hydroxylase の作用の場を欠く corticosterone, 18 -hydroxycorticosterone および aldosterone の産生の場が球状帯と束状帯外縁に当ることを意味する。このことは、われわれがヒト副腎皮質を4層に分けてステロイドホルモンの含量を

測定した成績³⁾において、aldosteroneの含量が被膜を含む第1層とそれに続く第2層に多いことによっても裏付けられる。この束状帯外縁はcortisolの産生にもあずかることから、Gomez-Sanchez⁵⁾のいう“The Transitional Zone”に相当する。この部は生後加齢と共に発達し、中年をすぎるとしばしば被膜に直接するようになることから、かつて私は成人型球状帯(The adult glomerulosa)と命名し、40才をすぎてからのアルドステロン産生はこの部が中心となるであろうと推論した。⁷⁾¹⁸⁾これらの研究の軌跡を、私共は近代的手法によって以下のように伸ばしている。

1. Cytochrome P-450_{C21}の副腎内局在

近年における各種酵素の精製法と抗体作製手技の進歩により、ホルモン生成過程に参加する酵素の局在を直接に証明できるようになった。副腎皮質細胞において21-hydroxylaseは、17 α -hydroxyprogesteroneならびにprogesteroneからそれぞれ11-deoxycortisolならびに11-deoxycorticosteroneへの転化に参加する重要な酵素である。この酵素に関する生化学的研究は実に多いが、その局在を細胞化学的に証明した業績はこれまでに殆んどなかった。われわれは純度の高いウシCytochrome P-450-C₂₁-hydroxylase (P450_{C21})で免疫したウサギ血清を用い、ヒトの副腎についても免疫染色を行った。²¹⁾²²⁾その結果、正常副腎では皮質三層がすべて染まり、特に球状帯と網状帯にはび漫性に強くみられる。束状帯では、良く染まる細胞と薄く染まる細胞が入り混じり、細胞によってかなりの変異がある。Cushing病の副腎皮質過形成では、特に微小結節や骨髓脂肪腫化生巣(結節性過形成巣の変性による)の中の肥大細胞に強く染まった。また機能性腺腫では、Cushing症候群、アルドステロン過剰症を伴う例で、大型核をもつ細胞に強く染まった。また機能性腺腫に付着する副腎組織では、P-450_{C21}の活性は被膜直下の球状帯にのみ認められ、この現象は特に原発性アルドステロン症で顕著であった。これらの組織化学的所見は、腺腫や過形成の機能的意味付けに示唆するところが多く、またaldosteronomaの腺腫細胞が束状帯由来である可能性を支持する。更に球状帯と束状帯の間にはアルドステロン生成過程と支配因子の上で解離のあることが推測される。これらのことから、特発性アルドステロン症、dexamethasone-suppressible hyperaldosteronism、17 α -hydroxylase deficiencyにおける副腎皮質の形態学的変化などについて、今後の研究の動向に示唆を与えてくれる。

2. 副腎外P-450_{C21}細胞系

副腎外のいろいろな臓器組織についてP-450_{C21}の免疫組織化学を行ったところ、腎の遠位細尿管と集合管の上皮、膵と唾液腺(Fig. 1)ならびに汗腺の輸出管上皮、乳腺の乳管上皮に明らかな陽性を示した。これらの部位はすべてナトリウムの再吸収とカリウムの排泄に関係するところであり、これまでアルドステロンの作用部位と考えられて来たところである。これらは鉱質コルチコイド受容体細胞であるが、そこにP-450_{C21}が存在することは同時にprogesteroneから11-deoxycorticosteroneへの転化、または17 α -hydroxyprogesteroneから17 α -deoxycortisolへの転化の行われていることを意味する。すなわちアルドステロンの作用の場としての受容体細胞といっても、progesteroneをとり込んで転化し、その同じ細胞の中で鉱質コルチコイド作用を発揮するという過程が考えられる。生成ホルモンを前駆体から転換すると云っても、それを直接血中へ放出するかどうかは不明である。従ってこの細胞系はendocrine cellsとまではいえないかも知れないが少なくともparacrine cellsであり、然もそのホルモン効果発現細胞と見なして良いことであろう。

各種の神経ホルモンや消化管ホルモンに該当するアミンやポリペプチドを産生する細胞は、すでに消化管粘膜をはじめ諸種の臓器の導管系上皮に広く分散することが知られている。これらの細胞は生成物質を血中に放出する内分泌細胞である。これに対してコルチコイド受容体細胞系にP-450_{C21}

Fig. 1. Immunohistochemical demonstration of cytochrome P-450 specific for steroid 21-hydroxylation in the normal submaxillary gland. The reactivity is evident in cells of striated(S) and intralobular(I) ducts particularly in the apical cytoplasm (PAP immunostain using rabbit sera immunized with purified bovine P-450_{C21} provided by Dr. P.C. White).

Fig. 2. Part of a right adrenal tumor with Cushing syndrome weighing 114gr. Arrows indicate nodular proliferation of small atypical tumor cells compressing the surrounding tumor tissues. An insert picture of high power view contains atypical mitotic figures (m). The tumor recurred 8 years later (hematoxylin and eosin stain).

を証明できたことによって、この細胞系を広義の内分泌系の中にも入れることが可能となった。病理学の立場からこのP-450_{c21}系をめぐる今後の研究は、先天性ないし後天性の21-hydroxylase欠損症やpseudohypoaldosteronism, 血中ナトリウムないしカリウムの異常に対する反応, 局所由来の腫瘍における細胞分化の指標など, いろいろな方面へ発展して行くことであろう。

Ⅲ. 機能性副腎腫瘍の悪性判定規準

内分泌腺の癌で剖検の対象となるものは、非機能性のことが多く、悪性度も高い。これに対して機能亢進症を伴う腫瘍の手術例では、良性か悪性かの判定に迷う場合が稀れではない。非内分泌組織における病理組織学的規準をそのまま内分泌腫瘍にあてはめることはできない。ここでとりあげる機能性副腎腫瘍は、皮質と髄質の腫瘍に夫々の特徴を具えながら、いづれも良性悪性の境界を定めるに難渋するところである。たまたま1986年8月の第14回国際癌会議のシンポジウムにおいて、この問題に関する私共の最近の研究成績を発表するので²¹⁾その概要をここに披露する。

1. 機能性副腎癌の病理学的診断

一般的に病理組織学は、腫瘍の悪性を判定するのに最も有力な手段とされる。ところが副腎皮質腫瘍の場合には、組織像だけで良性悪性を決定することはしばし困難で、follow-upが最も基本的な拠りどころとなっている²⁵⁾。これに関しWeiss²⁶⁾は、43例の副腎皮質腫瘍につき5年以上に亘るfollow-upによって、転移や再発の有無の明らかな副腎皮質腫瘍について注目すべき報告を行った。すなわち、手術時の腫瘍を9種の組織学的規準によって解析すると、その4種以上を具えている腫瘍は再発又は転移の可能性が極めて高い。組織所見のうち再発や転移との関係が最も深いのは、異型核分裂と静脈侵襲の両者であるが、そのうちの一方だけでは役に立たないという。Cagleら²⁾によれば、被膜侵襲や核分裂像はもとより、異型核分裂像や血管侵襲などの組織所見ですら良性腫瘍に結構みとめられるのである。またNevilleら¹⁴⁾も組織像だけで癌を診断することの難しいことを説いている。病理学的検査の本来の使命から元え、転移や再発をみる以前の時期に診断を確定すべきである。このことについて具体的な症例を示したい。

症例1. 小児のCushing症候群で8年後に再発した副腎癌

この症例は京都府立医大で長期に亘り観察されている患者で、以前に内分泌と代謝をめぐるCPC(症例155)でとり上げたことがあるので、詳細はその記録⁷⁾に譲る。4才頃から肥満を認め、やがてCushing症候群と診断され、5才8ヶ月時に右側副腎腫瘍(重量114g)が摘出された(Fig. 2)。8年後男性ホルモン系の分泌増加があり、14才4ヶ月時に右副腎部から再発腫瘍(重量102g)が摘出された。原発性腫瘍は肉眼的に分葉構造と多発性結節が明らかで、組織学的に中等大の明細胞からなる部と充実細胞からなる部とが入り乱れる。リボン状や細柱状の配列は稀れで、毛細血管による分画は巾の広い帯状、胞巣状さらにシート状を示す。注目される所見として、胞体の少ない小型細胞の集団が、周囲の腫瘍実質を圧迫するように結節状増殖を示し、時に異型核分裂を伴っている。壊死や血管侵襲、被膜外への浸潤をみない。再発腫瘍では明細胞が少なく、大部分が中～小の大きさで、形の揃った充実細胞のび慢性ないしシート状の増殖からなり、その中に血管が散在する。リボン状ないし柱状、網状の配列はほんの一部にしかすぎない。

本例は8年後であっても再発したからには、悪性に異論のないところである。また、これまで癌の形態学的指標とされて来たものの中で、剖面の分葉ないし小結節状の病巣とそれをもたらしている小型細胞の異型核分裂を伴う増殖が、癌の判定規準の第一にあげられるべきことを教えてくれたのである。このような癌化に伴う細胞の異型性や未熟性を、産生ホルモンの生化学的性状や細胞化学の所見に求めようとする研究が盛んに行われるようになった。

Fig. 3. An adrenocortical tumor weighing 284gr obtained from a 35-year-old female with typical Cushing's syndrome but excretion of various corticosteroid precursors. Hemorrhagic necrosis, cyst formation and lobular structures are remarkable on the cut surface of insert picture. Irregular but frequently nodular lesions (arrows) composed of densely proliferated small cells were detected in the area adjacent to necrosis (hematoxylin and eosin stain).

1) 産生ステロイドの異型性と未熟性

近年ステロイド各系の生成過程の測定が実用的となって以来、機能性副腎癌で血中ステロイドに前駆体が出現し、しかもそれが転換酵素のdefectに伴い複数の系統に亘ってみとめられる現象は、臨床診断に使われている。またその現象が尿中のステロイド代謝産物にも反映し、副腎癌のスクリーニング法として提唱されている¹²⁾この機能性副腎癌における産生ステロイドの今日一般的となっている特徴を腫瘍組織の培養によっていち早く証明し、それが転移や再発を予測する上に組織学的所見よりも有用であると説いたのはO'Hareら¹⁵⁾である。このように単層培養によって10日間以上の観察を行うことは、可成りの専門的技術と日数を要する。そこで私共はステロイド生成の解析を、患者の血液ならびに腫瘍組織のincubation培地と抽出液の3者について行い、形態像との対比を行った¹⁶⁾²⁰⁾その結果、副腎皮質機能亢進症の3型のいずれかを問わず、①血中コルチコステロイド・パターンでは、機能亢進症3型のそれぞれに応じ 3β -hydroxysteroid dehydrogenaseその他の活性低下をみとめること、②腫瘍組織単位重量当りのステロイド含量は壊死巣を避けて測定しても常に低値を示すが、その内容には血中の場合と同じ傾向のみられること、③in vitroにおけるステロイド産生能が著しく低く、ACTHを添加しても増加反応を示さないこと。これらの3条件に合致する症例の中には、その後に転移の認められた例もあるが、手術当時には転移をみない例ばかりであった。これら症例の組織像を仔細に検討した結果、前述のように未分化な小型細胞が旺盛な核分裂像を伴って結節状に増殖し、周囲腫瘍組織を圧迫する像は必発である。この結節状増殖巣はしばしば多発性で、内部に

毛細血管をあまり伴わないので、好銀線維染色で容易に判定できる。また結節の増大と共に、壊死巣を作り、更に結節同志が接近することによって、肉眼的に分葉構造と見えるようになる。この異常増殖を示す小型細胞は、細胞質が充実に濃染することが多いが、時には明細胞のこともある。いずれにしてもしばしば好塩基性を示し、電子顕微鏡的にもリボゾームに富み、小器官が少なく、核胞体比が大である。核の異型に関し Bowlby¹⁾のflow cytometryによる核DNAの測定では、副腎腺腫は16例すべてがdiploidであるが、癌は6例中5例がaneuploidを示したという。RIによって測定された各種ステロイドホルモンの値は、対象が血液であると組織であるとを問わず、常にmassの値である。これに対して顕微鏡的検索は、電顕はもとより光顕であっても、常に局所的である。それ故に日常の病理検査において、機能性副腎腫瘍が悪性か否かを判定するためには、血中ステロイドホルモンの解析と共に、採取された組織標本が腫瘍全体の中で占める地位、すなわち肉眼所見との関係を明記するという病理検査の基本が殊更に大切である。このことを、具体的な症例について示したい。

症例2. 血中ステロイドバタンから副腎癌と診断されたCushing症候群

本例は35才女、定型的Cushing症候群の臨床所見でいわき市立総合磐城共立病院に入院し、検索の結果は内分泌と代謝をめぐるCPCで症例151として報告された²⁾血中cortisolをはじめaldosteroneとそれらの前駆体、DHEAがすべて高く、尿中17KSの6分画ではDHEAを除いて全てが高値を示したので副腎癌と診断された。手術によって重量284gの左副腎腫瘍が摘出され、割面に壊死や出血の粗大病巣を認め、分葉構造を示すところからも癌を疑われた(Fig. 3)。組織中ステロイド濃度はいずれも低値を示したが、 3β -hydroxysteroid dehydrogenase活性の低下、 21 -hydroxylase活性の上昇が示唆された。ところが組織所見は部位により異なり、組織学的に多くの部分は細胞が良く分化し、悪性を裏付ける所見は、切り出したブロック15個ほどのうち3個にだけ認められた。すなわち肉眼的に黄色に見えた部ではかなり良く分化した明細胞からなるが、その中に小型細胞からなる小集団がシート状ないし大胞巣状配列を示し、内部に毛細血管を伴わないため、分泌物を容れる偽腔を作っていた。また出血壊死巣の近くに、小型細胞の小結節をなす充実性増殖巣があり、核分裂像を伴っていた(Fig. 3)。

副腎皮質の機能性腫瘍は髓質のそれとは異なり、良性腫瘍で出血や壊死を伴うことは稀れである。腺腫からの癌化の場合に、結節状に増殖する病巣のすべてが壊死や出血に陥るとは考えられないので、組織標本の採取部位の選択が癌化の判定に最も大切な基本となる。

2. 機能性副腎癌の重量

腫瘍の良性・悪性を大ききで決めようという発想は、病理学の原始にさかのぼることになるが、例えばCushing症候群を伴う副腎癌が重量100g以上であるということは一般に支持されている¹⁴⁾²⁴⁾Cagle²⁾は小児の副腎腫瘍のうち、悪性のものは考えられている程多くはないと説き、重量500g以上のものはすべて癌で、100g以下のものには癌がないことを示している。前項に示したような機能性副腎癌の病理学的診断規準で、私共が1954～1985年に検索した196例の機能性副腎腫瘍を整理した(Table 1)。Cushing症候群を伴った副腎腫瘍66例を分類すると、重量100g以上のものは腺腫の6%、癌の93%にみられた。これに対して副腎癌で鉍質コルチコイド過剰を主徴とする例や副腎性器症候群の例は少数ではあるが、重量100g以下の腫瘍が目立つ。その中のひとつとして、以前に内分泌と代謝をめぐる症例119⁹⁾でとり上げたことのある、岐阜大第3内科の電解質ステロイド過剰を示した副腎腫瘍がある。これは25才女性で、血中の鉍質系、糖質系共に前駆ステロイドが高値を示し

た。摘出された左副腎腫瘍は直径3.5cm, 重量15.5gにすぎないが, 割面に小結節状ないし分葉状構造をみとめた。組織学的に電解質ステロイド過剰産生でありながら, リポイドに富む明細胞の領域は乏しかった。腫瘍の大部分は小型の好塩基に富む充実性細胞からなり, しばしば異型の核分裂像を伴いながら結節状増殖を示し, 一部でsinusoid内侵襲像を認めた。電顕的にも異型核が目立ち, 核胞体比が大であった。これらの所見にはGandourら⁴⁾がCushing症候群を示した重量40gの副腎腫瘍が, 両側副腎摘出後3年半で再発した例を報告したさい, 原発腫瘍に認められた所見に共通するところが多い。上記のCPC症例119は術後8年を出ないが, 今後のfollow-upに期待がもたれる。それにしても腫瘍が15.5gと小さかったので, これを癌と診断するためには, 何か他の腫瘍マーカーの欲しいところである。

Table 1. Weight of adrenocortical tumors in surgical cases examined in 1954–85.

Syndromes	Pathology	-99g	100g-	Total	
Mineralocorticoid excess	Adenomas	121	0	121	123
	Carcinomas	1	1	2	
Cushing's syndrome	Adenomas	49	3	52	66
	Carcinomas	1	13	14	
Adrenogenital syndrome	Adenomas	2	0	2	7
	Carcinomas	2	3	5	
Total	Adenomas	172	3	175	196
	Carcinomas	4	17	21	

Table 2. Immunocytochemical labeling with lectin antibodies for adrenocortical proliferative cells.

	normal	hyperplasia	adenoma	carcinoma
Con A	(+), peripheral	(+) fine, mesh-like	(+) intensive	(+) various,
WGA		cytoplasmic	cytoplasmic	cytoplasmic
RCA	(-)	(-)	(-)	(+) cytoplasmic
SBA	(-)	(-)	(-)	(-)
HPA	(-)	(-)	(-)	(-)
UEA-1	(-)	(-)	(-)	(-)
PNA	(-)	(-)	(-)	(-)
DBA	(-)	(-)	(-)	(-)

3. 機能性副腎皮質腫瘍のレクチン免疫組織化学

副腎腫瘍が良性か悪性かの判定に、免疫組織化学により検出可能な物質をマーカーとして用いることが考えられる。Miettinenら¹¹⁾は中間フィラメントであるvimentinが副腎皮質の正常細胞、過形成、腺腫ではみとめられないのに、副腎癌ではしばしば陽性であると報告したが、私共の追試でも正にその通りであった。これに対して腫瘍と密接な関係をもつレクチン凝集性に興味をもたれるが、これまで副腎腫瘍についての研究はないようである。私共は8種類のレクチン免疫染色をABC法で行ったが、このうち意味のある所見を示したのは、Concanavalin A(Con A)、Ricinus communis agglutinin(RCA)とWheat germ agglutinin(WGA)である²³⁾(Table 2)。すなわち、Con AとWGAは正常では細胞の辺縁帯だけで染まるものが、腺腫では細胞質に強く染まり、癌では種々の程度の染色性を示した。RCAは正常副腎、過形成や腺腫では実質細胞に殆んど染まらないのに対して、癌細胞では細胞質に陽性に染色された。この所見は非機能性副腎癌、Cushing症候群副腎癌と同じく、前述のDOC産生腫瘍にも認められ、この例は重量15.5gであっても癌と診断されて然るべきである。

Table 3. Weight and size of 25 malignant pheochromocytomas by location.

Origin	Adrenal	Extra-adrenal
No. of cases	15	10
Weight of tumor (g)	39.0-900.0	18.0-154.0
(Cases available)	(10)	(4)
Average (g)	454.4	88.0
Largest diameter (cm)	5.0- 15.0	3.3- 9.0
(Cases available)	(12)	(9)
Average (cm)	10.0	6.4

IV. 悪性褐色細胞腫

臨床的にカテコールアミン過剰症をもたらす疾患は、副腎髄質の機能性腫瘍である褐色細胞腫の名称で総括されるが、病理学的には副腎以外のクロム親和系細胞から発性した機能性paragangliomaも含まれ、また稀に副腎髄質で過形成のこともある。クロム親和系の腫瘍では、悪性の診断は仲々難しい。副腎髄質の機能亢進症はカテコールアミン過剰症1型に限られ、皮質の場合のように血中ホルモンのパタンから悪性を推定する決め手もない。また転移を示す例の核異型をDNA含量の測定によって裏付けられ⁸⁾、腫瘍の大きさ、壊死巣の頻度、細胞の小型化が指摘されている¹⁰⁾厚生省「副腎ホルモン産生異常症調査研究班」では、悪性褐色細胞腫の調査を行い、三浦らがその集計を行った¹³⁾それによると褐色細胞腫のうち64例が悪性で、そのうち43例が転移を伴っていたとのことである。悪性の組織学的特徴を明らかにするためには、転移のある原発腫瘍を多数集め、組織学的精査を行うことが原則である。依って全国各地の施設のご協力により、これに該当する25症例の褐色細胞腫について組織標本をお借りすることができた。これを副腎原発15例と副腎外発生10例に分けると(Table 3), 副腎原発例の方が大きい。これは副腎外の褐色細胞腫が、副腎のものより悪性の頻度が高いといわれていることに符合する。これらのうち3例は東北大で経験されたので、臨床病理的な事項を検討した。たまたま3例共に同じような年令であり、転移はいずれも異時性であり全例死亡

したが、当然のことながら再発転移の早くみとめられた例は、死亡に至るまでの経過も短いようである。これら悪性褐色細胞腫では小型化、紡錘形化の細胞が異型核分裂を伴って増殖し、いわば neuroblastoma の方向の変化を示す。また良性例の免疫染色でよく認められる enkephalin, somatostatin, VIP などの陽性細胞は極めて乏しい。悪性褐色細胞腫の組織型や細胞化学的所見の詳細は、稿を新たにして発表する予定である。⁸⁾

おわりに

病理学本来の使命である形態を通じて機能の動きをさぐる研究の対象には、内分泌組織が最もふさわしい。しかし形態の解析は必ずしも容易ではなく、従来専門的研究者は寥寥であった。近年形態学における観察手技の進歩によって、形態と機能の結びつきが一段と容易となった。一方ホルモンの産生放出が細胞や組織のレベルで観察されるようになったことから、内分泌病理学の領域は近代病理学の進歩のモデルとなる資格十分であり、今後更に専門的研究者が輩出し、ほかの専門家と提携して内分泌学の進歩に貢献することを期待したい。

謝 辞

この会長講演の内容には、長年に亘る副腎の内分泌病理学の研究において協力して頂いた多くの方々に負うところが多い。厚くおん礼申し上げる。また研究の費用の一部は、文部省科学研究費補助金、ならびに厚生省特定疾患「副腎ホルモン産性異常症調査研究班」の補助をうけた。

文 献

- 1) Bowlby, L.S., DeBault, L.E. and Abraham, S.R.: Flow cytometric analysis of adrenal cortical tumor DNA. Relationship between cellular DNA and histopathologic classification. *Cancer*, 58: 1499–1505, 1986.
- 2) Cagle, P.T., Hough, A.J., Pysher, T.J., Page, D.L., Johnson, H., Kirkland, R.T., Holcombe, J.H. and Hawkins, E.P.: Comparison of adrenal cortical tumors in children and adults. *Cancer*, 57: 2235–2237, 1986.
- 3) 福地総逸, 中嶋凱夫, 笹野伸昭, 中村克宏: 微量測定による副腎皮質各層のステロイド含量, 日内分泌会誌. 54: 898–908, 1978.
- 4) Gandour, M.J. and Grizzle, W.E.: A small adrenocortical carcinoma with aggressive behavior. An evaluation of criteria for malignancy. *Arch. Pathol. Lab. Med.*, 110: 1076–1079, 1986.
- 5) Gomez-Sanchez, C.E.: 18-hydroxycortisol and 18-oxocortisol, steroids from the transitional zone. *Endocr. Res.*, 10: 609–615, 1984–85.
- 6) Kimura, N. and Sasano, N.: Malignant pheochromocytoma: A comparative study with benign pheochromocytoma using morphometry, cytophotometry and immunohistochemistry. *Endocrine Pathology Update*. 1987, 印刷準備中.
- 7) 木崎善郎, 福原京子, 古川宣明, 衣笠昭彦, 楠 智一, 板倉康啓, 渡辺 洸, 島田信男, 笹野伸昭, 小島元子: 内分泌と代謝をめぐる CPC(155). 半側肥大と乳腺腫瘍を伴った機能性副腎癌の1例—8年間の経過観察後再発をきたした女兒例—医学のあゆみ. 126: 968–980, 1983.
- 8) Lewis, P. D.: A cytophotometric study of benign and malignant pheochromocytomas. *Virchows Arch. B Zellpath.*, 9: 371–376, 1971.
- 9) 牧野和彦, 安田圭吾, 奥山牧夫, 三浦 清, 嶋津良一, 加藤一夫, 川井俊郎, 小島元子, 笹野伸昭: 内分泌と代謝をめぐる CPC(119). 電解質ステロイド過剰症を伴った副腎腫瘍による高血圧症. 医学のあゆみ. 112: 699–712, 1980.
- 10) Medeiros, L.J., Wolf, B.C., Balogh, K. and Federman, M.: Adrenal pheochromocytoma: A clinicopathologic review of 60 cases. *Hum. Pathol.*, 16: 580–589, 1985.

- 11) Miettinen, M., Lehto, V-P. and Virtanen, I.: Immunofluorescence microscopic evaluation of the intermediate filament expression of the adrenal cortex and medulla and their tumors. *Am. J. Pathol.*, 118: 360–366, 1985.
- 12) Minowada, D., Kinoshita, K., Hara, M., Isurugi, K., Uchikawa, T. and Nijima, T.: Measurement of urinary steroid profile in patients with adrenal tumor as a screening method for carcinoma. *Endocrinol. Japon.*, 32: 29–37, 1985.
- 13) 三浦幸雄, 石塚由紀, 菅原 隆: 悪性褐色細胞腫に関する全国調査について. 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班. 昭和60年度研究報告書(班長 竹田 亮祐) 308–319, 1986.
- 14) Neville, A.M. and O'Hare, M.J.: *The Human Adrenal Cortex. Pathology and Biology – An Integrated Approach.* Springer-Verlag, Berlin et al. 1982.
- 15) O'Hare, M.J., Monaghan, P. and Neville, A.M.: The pathology of adrenocortical neoplasia: A correlated structural and functional approach to the diagnosis of malignant disease. *Human Path.*, 10: 137–154, 1979.
- 16) 小島元子, 笹野伸昭, 増田高行: 機能性副腎癌にみられるステロイド生成能の特徴, 総合臨床. 30: 187–198, 1981.
- 17) Sasano, N.: Pathology of the human adrenal cortex with special reference to the zona glomerulosa adultum. *Acta Path. Jap.*, 10: 395–407, 1960.
- 18) Sasano, N.: Functional zonation of the human adrenal cortex with special reference to hyperadrenocorticism and aging process, and its significance in pathology. *Tohoku J. Exper. Med.*, 73: 363–397, 1961.
- 19) 笹野伸昭: 副腎皮質内分泌環境の機能病理, 日病理会誌. 64: 31–54, 1975.
- 20) Sasano, N., Ojima, M. and Masuda, T.: Endocrinologic pathology of functioning adrenocortical tumors. *Pathology Annual* 15: Part 2, 105–141, 1980.
- 21) Sasano, N.: Pathology of adrenal endocrine tumors with emphasis on borderline lesions of malignancy. In: Abstracts of lectures, symposia and free communications, 14th International Cancer Congress. Vol. 3, Karger, Basel et al. 1986, p.789.
- 22) Sasano, H., White, P.C., New, M.I. and Sasano, N.: Immunohistochemical localization of cytochrome P-450_{C21} in human adrenal cortex, normal and hyperfunctioning. accepted by *Human Path.*, 1987.
- 23) Sasano, H., Nose, M. and Sasano, N.: Immunohistochemical evaluation of adrenocortical tumors by lectin binding.
- 24) Schteingart, D.E., Oberman, H.A., Friedman, B.A. and Conn, J.W.: Adrenal cortical neoplasms producing Cushing's syndrome. A clinicopathologic study. *Cancer*, 22: 1005–1013, 1968.
- 25) Slooten, H.V., Schaberg, A., Smeek, D. and Moolenaar, A.J.: Morphologic characteristics of benign and malignant adrenocortical tumors. *Cancer*, 55: 766–773, 1985.
- 26) Weiss, L.M.: Comparative histologic study of metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am. J. Surg. Pathol.*, 8: 163–169, 1984.
- 27) 山口 一, 中野庄内, 生井一之, 竹内睦男, 梅村周香, 吉川清彦, 小島元子, 笹野伸昭: 内分泌と代謝をめぐる CPC (151). ステロイドパターンから副腎癌と診断されたCushing症候群の1例. 医学のあゆみ, 125: 195–207, 1983.