症 例

アンドロゲン産生副腎皮質癌の女児例

東京都立清瀬小児病院検査科病理¹⁾、慶應義塾大学医学部病理学教室²⁾

設楽 保江¹⁾ 高橋 亘¹⁾ 柴田 理恵²⁾ 森川 征彦²⁾

背景：小児副腎皮質癌はまれな腫瘍で、診断にも注意が必要である。

症例：4歳、女児、腹部腫瘍、男性化兆候があり、内分泌学的に副腎性アンドロゲンの高値を認めた。摘出腫瘍の大きさは12.0×8.0×7.5 cm, 430 g。被膜に覆われた赤褐色の腫瘍で、断面は膨隆し出血壊死性で下大静脈内への腫瘍浸潤を認めた。組織学的には好酸性の腫瘍細胞が充実性に増殖しており、核は大小不同を示し大型異型核を有する細胞も目立った。電顕的に、滑面・粗面小胞体が発達し、球状の糸粒体が豊富で、脂肪滴も多く、副腎皮質細胞に特徴的な像がみられた。捺印細胞診では、出血壊死性の背景にやや大型で類円形の腫瘍細胞が散在性にみられ、その細胞質は厚く豊富で好酸性の顆粒を有し、核は偏在傾向を示し大小不同があり核クロマチンは粗く増量していた。多核細胞、核内空胞も散見された。

結論：本症例の病理組織像はアンドロゲン産生副腎皮質癌のそれと合致していた。本腫瘍の診断には、細胞の異型度、腫瘍の大きさ、内分泌学的データを加味することが必須と思われた。

Key words : Adrenal cortical carcinoma — Cytology — Infant — Adrenal androgen — Electron microscopy

I. はじめに

副腎皮質癌はまれな腫瘍であり、その発生年齢分布は中高年と小児期の二峰性を示し、小児では5歳以下に好発時期がある¹⁾。本症小児例の細胞学的報告はほとんどなく、われわれはアンドロゲン産生小児副腎皮質癌の1例を経験したので報告する。

II. 症 例

患 者：4歳、女児。

現病歴：平成13年秋頃（3歳8ヵ月）陰毛が発現し、平成14年はじめより目立ちはじめ、6月近医を受診し、7月中旬当院を紹介され入院となる。

来院時、陰毛が目立ち、陰核は肥大（28 mm）、外陰部に色素沈着があった。口のまわりや下肢に多毛があり、腋窩の左右に細かい毛が密生し、乳輪周囲に産毛がみられるなどの男性化兆候を認めた。また、骨年齢（手掌骨；11歳6ヵ月、橈骨；8~9歳）も進んでいた。右上腹部に硬いmassを触知し、超音波、CTでは、肝下面と腎上部に接した直径10 cm大の右副腎腫瘍が疑われた。腫瘍の内部は不均一で、cystを含み、腫瘍から連続して下大静脈内に浸潤（腫瘍塞栓）を認めた（Photo. 1）。

内分泌検査で、デヒドロエピアンドロステロン

A rare case of androgen-producing adrenal cortical carcinoma in a girl

Yasue SHITARA¹⁾, C.T., I.A.C., Wataru TAKAHASHI¹⁾, M.T., Rie SHIBATA²⁾, M.D., Yukihiko MORIKAWA¹⁾, M.D.

¹⁾Department of Clinical Laboratory, Tokyo Metropolitan Kyosei Children's Hospital

²⁾Department of Pathology, Keio University School of Medicine

論文別刷請求先 〒204-8567 東京都清瀬市梅園1の3の1 東京都立清瀬小児病院検査科 設楽保江

平成16年4月7日受付

平成16年7月1日受理

Photo. 1 Abdominal CT

A large mass occupied the space between the posterior inferior surface of the liver and the upper pole of the right kidney. The tumor invaded and protruded into the inferior vena cava (↑).

(DHEA), デヒドロエピアンドロロン・サルフェート (DHEA-S), アンドロステジオン, テストステロンなどの副腎性アンドロゲンの高値を認め、アンドロゲン産生副腎腫瘍が疑われた (Table 1). 一方, 副腎皮質刺激ホルモン (ACTH), コルチゾール, 尿中遊離コルチゾール等は基準値範囲内であること, また, ACTH, コルチゾールの日内変動を認めたこと, さらに, 身長, 体重は平均よりむしろ大きく, 中心性肥満, 満月様顔貌, 高血圧等のクッシング兆候は認められず, 腫瘍からのコルチゾール産生は否定的であった.

腫瘍径が大きいこと, 下大静脈内にも浸潤を認めることから副腎癌が考えられ, 7月下旬腫瘍摘出術が施行された. 腫瘍は被膜に包まれていたが, 横隔膜と一部剥離困難なため, 横隔膜合併切除, 下大静脈内腫瘍摘出 (体外循環下) が行われた. 他臓器への転移はなく, 肉眼的にすべてを摘出し, 術後経過は良好である. 血中テストステロン値も低下 (7/31: 0.25 ng/ml, 8/19: 0.07 ng/ml) し, 9月初旬, 退院. 外来にて抗癌剤, 副腎ホルモンを投与しながら, 副腎機能検査, 画像検査で経過観察中である.

III. 腫瘍捺印細胞所見

大型～中型で類円形の細胞が, 散在性にもしくはゆるい結合でみられ, 結合するところでは細胞は毛細血管を取り囲むように出現している. 背景は出血性で壊

Table 1 Laboratory data (Endocrine)

Serum		Standard : 4-year-old girl	
ACTH	19	pg/ml	(7~56)
LH	0.5 ↓	mIU/ml	(0.02~0.52)
FSH	0.37 ↓	mIU/ml	(0.36~4.54)
TSH	0.81	μIU/ml	(0.31~3.90)
IGF ~ 1	239	ng/ml	(37~281)
Cortisol	7.77	μg/dl	(7.3~19.0)
Testosterone	1.88	ng/ml	(0.06~0.86)
Androstendione	21.0	ng/ml	(0.1~1.2)
DHEA	10.3	ng/ml	(0.2~2.2)
DHEA ~ S	5000 ↑	μg/dl	(24~534)
17 ~ OHP	32.7	ng/ml	(0.08~0.42)
Estradiol	54	pg/ml	(0~20)
Urine			
Free Cortisol	16	μg/day	(11.2~80.3)
17 ~ OHCS	1.1	mg/day	(1.6~8.8)
17 ~ KGS	3.86	mg/day	(3.55~11.2)
17 ~ KS	39.1	mg/day	(2.4~11.3)

死様物質を認める. 細胞質はライトグリーン好性, 厚く豊富で, 好酸性の顆粒を有する. 核は偏在傾向を示し大小不同があり, 核クロマチンは粗く増量し, 核小体を認める. 多くは類円形の核を有するが, 核の切れ込みや核内空胞のある細胞, 多核細胞, きわめて大型の異型細胞が目立つ. 核分裂像はほとんどみられないが, 核の濃縮した変性細胞が散見される (Photo. 2).

IV. 病理組織所見

肉眼所見: 12.0×8.0×7.5 cm, 430 g, 被膜に覆われた黄赤褐色の軟らかい腫瘍で, 断面は膨隆し, 内部は, 出血の強い部分や, 壊死性で崩れやすい部分, cystを形成した部分などがみられ一様でない. 表面に下大静脈内の腫瘍浸潤 (2.0×0.8 cm) を認める (Photo. 3).

組織所見: 腫瘍は線維性の被膜に覆われ, 一部に萎縮した正常副腎組織を認める. 腫瘍細胞はやや大型で胞体も大きく, 好酸性を示し, 充実性に増殖している. 核に大小不同, クロマチンの増量がある. そのほかに大型異型核を有する細胞や, 多核細胞も目立ち, 全体像を副腎皮質癌と診断した (Photo. 4). 腫瘍細胞は一部被膜および静脈に浸潤していた. 免疫組織化学的にはサイトケラチン (MNFI16) は陽性, EMA, ビメンチン, デスミン, NSE, S-100蛋白, クロモグラニンは陰性, また, Ki-67の陽性細胞は腫瘍の5%で

Photo. 2 Cytological findings

(A) A panoramic view of the smear disclosed multiple tumor cells characterized by hyperchromatic nuclei and granular cytoplasm; (B) tumor cells formed clusters and occasionally showed a perivascular array. The nuclear form of tumor cells varied; (C) large hyperchromatic nuclei; (D) multinucleated; (E) intranuclear inclusion, and (F) an increase in nuclear to cytoplasmic ratio (Pap. stain $\times 40$).

Photo. 3 Macroscopic findings

The tumor was reddish-brown and fragile. The cut surface showed combined hemorrhage, necrosis, and cystic degeneration. The tumor invaded and protruded into the intraluminal space of the inferior vena cava (inset).

Photo. 4 Histological findings

Tumor cells varied in size and showed acidophilic granular cytoplasm and bizarre hyperchromatic nuclei (H-E stain, $\times 40$).

あった。

電顕所見：滑面および粗面小胞体が発達し、球状のミトコンドリアが豊富で、そのクリスタは小管状のものが多く、脂肪滴も目立つ。これらは、副腎皮質細胞の電顕像の特徴であり、電子顕微鏡的にも副腎皮質由来の腫瘍であることがわかる。また、核形の不整な細胞、核小体の目立つ細胞があり、悪性を示唆する所見である (Photo. 5)。

V. 考 察

小児に発生する副腎腫瘍は腺腫より癌腫の頻度が高く、機能性腫瘍のことが多い。しばしば、クッシング症候群、副腎性器症候群などの臨床症状を合併する。

腫瘍の大きさは、良悪の鑑別に重要であるといわれており、大きさが10 cmを超え、重さが200 g、特に500 gを超える場合は悪性腫瘍が疑われる^{1,2)}。本例は臨床的に男性化兆候がみられ、内分泌検査で副腎性アンドロゲンの増加が顕著で(コルチゾールの産生は否定的)、さらに腫瘍の大きさは上記を超え、皮質癌が考えられた例である。

組織学的に異型の強い腫瘍細胞が充実性に増殖しており、そのほとんどは好酸性に染まる胞体をもつ充実型細胞 compact-type cell^{3,4)}で占められていた。電顕でも滑面&粗面小胞体が発達しミトコンドリアが豊富な充実型細胞の所見がみられ、細胞診においても、出現細胞のほとんどは厚い細胞質を有する充実型細胞で占められていた。この所見は、内分泌検査からアンド

Photo. 5 Ultrastructural findings

A large number of smooth ER (a) and stacked rough-surfaced ER (b) are seen. Most mitochondria were swollen with tubular cristae (c). Tumor cells showed irregular nuclei (d) and multiple lipid droplets (e) ($\times 3000$).

ロゲンを単独に産生する腫瘍であり、腫瘍細胞がアンドロゲンを分泌する副腎皮質網状層由来であることを示唆するものである。また、その細胞像も光顕的・電顕的にこれを反映している。

本症例の細胞像の特徴をまとめると、以下のようになる。1) 塗抹細胞量が非常に多く、個々の結合性が弱い。2) 背景は出血性で壊死様物質を認める。3) 正常の副腎皮質細胞に比し、核・細胞質とも大型で大小不同があり、N/C比が高い。4) 核クロマチンは増量し、核は偏在傾向にあり、顆粒状の厚い細胞質を有する。5) 多くの細胞は類円形の核、細胞質を有するが、きわめて大型の細胞、多核細胞、核内空胞のある細胞が散見される。これらは、皮質癌既報告例の細胞像と比較し、多少の違いはあるものの、基本的な細胞形態で共通する所見が多い⁵⁻¹⁰⁾。副腎腫瘍は良・悪性の鑑別が困難といわれているが^{1,4)}、細胞診所見は本腫瘍の診断に有用であると思われた。

VI. ま と め

アンドロゲン産生副腎皮質癌の女児例について報告した。小児の場合、副腎皮質癌は内分泌学的な臨床症状を示すことが多く、細胞の異型度とともに、臨床所見、内分泌検査所見、画像所見を加味して総合判断することが重要である。

Abstract

Background : Infantile adrenal cortical carcinoma is rare and, in diagnosis, requires careful examination.

Case : A 4-year-old girl showed an abdominal tumor and virilization, with elevated adrenal androgen in serum and urine. The resected adrenal tumor was encapsulated, soft and fragile, reddish-brown, 12.0 $\times$ 8.0 $\times$ 7.5 cm, and 430 g in weight, with a hemorrhagic necrotic cut section with cystic degeneration.

Cytology disclosed hypercellularity in the necrotic hemorrhagic background. Tumor cells showed loss of cohesion and were swollen with granular cytoplasm. They also had large hy-

perchromatic nuclei with coarse chromatin. Multinucleated cells and intranuclear inclusion were seen occasionally.

Histologically, tumor cells showed acidophilic cytoplasm forming diffuse solid nests. Nuclei of tumor cells were bizarre and hyperchromatic with occasional multinucleation.

Electron microscopy showed abundant smooth rough-surfaced ERs, round mitochondria with tubular cristae, lipid droplets, and irregularly shaped nuclei.

Conclusion : Histopathological and cytological findings of the tumor are analogous to those seen in androgen-producing adrenal cortical carcinoma (APACC).

When diagnosing a rare infantile APACC, sufficient examination with special reference to the extent of cellular atypism and tumor size is essential, requiring endocrinological findings.

文 献

- 1) 浜崎 豊. 小児外科病理学. 東京: 文光堂, 1995: 130~132.
- 2) Cagle, P.T., Hough, A.J., Pysher, T.J., Page, D.L., Johnson, E.H., Kirkland, R.T., et al. Comparison of adrenal cortical tumor in children and adult. *Cancer* 1986; 57,

2235~2237.

- 3) 土山秀夫, 杉浦 甫, 河合紀生子. 副腎における細胞診. *細胞* 1975; 7: 273~282.
- 4) 土山秀夫. 副腎, 外科病理学 (第2版). 東京: 文光堂, 1990: 526~536.
- 5) 鈴木君義, 木村恒子, 大野喜作, 丸山正董, 本田善九郎, 古川俊隆・ほか. 副腎皮質癌の1例. *日臨細胞誌* 1988; 27: 1011~1015.
- 6) 及川守康, 笹生俊一, 菅井 有, 佐々木淳子, 高山和夫, 小池博之. 副腎皮質癌の1例. *日臨細胞誌* 1990; 29: 535~538.
- 7) 山本智子, 金沢美穂, 金室俊子, 野並裕司, 小林横雄. 副腎皮質癌の1例. *日臨細胞誌* 2000; 39: 270~271.
- 8) Katz, R.L., Patel, S., Mackay, B., Zornoza, J. Fine needle aspiration cytology of the adrenal gland. *Acta Cytol* 1984; 28: 269~282.
- 9) Levin, N.P. Fine needle aspiration and histology of adrenal cortical carcinoma. A case report. *Acta Cytol* 1981; 25: 421~424.
- 10) Sasano, H., Shizawa, S., Nagura, H. Adrenocortical cytopathology. *Am J Clin Pathol* 1995; 104: 161~166.