乳児 Cushing 症候群の 1 治験例

附 副腎腺腫の電子顕微鏡的観察

新潟大学医学部泌尿器科教室
(主任: 佐藤昭太郎教授)

中 村 章*
田 中 義 憲**
桜 井 叢 人***

CUSHING'S SYNDROME IN AN 8-MONTH-OLD GIRL: PERPORT OF A CASE AND REVIEW OF THE LITERATURE, WITH SPECIAL REFERENCE TO THE ELECTRON MICROSCOPIC STUDY ON ADRENAL CORTICAL ADENOMA

Sho Nakamura, Yoshinori Tanaka and Shigeto Sakurai

From the Department of Urology, Niigata University School of Medicine, Niigata

(Director: Prof. S. Sato)

A case of Cushing's syndrome in an 8-month-old girl was reported, in which removal of the left adrenal cortical adenoma resulted in marked improvement of clinical manifestations. Review of the literature was presented with a discussion concerning clinical manifestations, diagnosis and treatments of Cushing's syndrome in infants.

Electron microscopic observations on cells of the adrenal cortical adenoma revealed, that though the cellular ultrastructures, as a whole, did not differ so much from those of the normal adrenal cortex, findings in mitochondrias were characteristic in their distribution, and in variable size and form.

緒 言

我々は最近, 副腎皮質腺腫による乳児 Cushing 症候群の 1 例を経験し, これを手術的に治癒せしめ得たので報告し, 若干の考察を試みると共に, 副腎皮質腺腫の電子顕微鏡所見についても観察したので併せて報告する。

症 例

患者: M.S., 8 カ月女児 (昭和 39 年 5 月 1 日生)。

主訴: 肥満, 満月様顔貌, 多毛及び陰核の肥大。

家族歴: 特記すべきことはない。

既往歴: 出産は予定日より 18 日早く, 胎児が大きすぎることから帝王切開によった。

生後 1 週間目頃から新生児黄疸となり, 可成り重篤であつたが, 約 40 日間で治癒した。

その他特別な疾患には罹患しなかつた。

現病歴: 生下時体重は 3400 g と大きかつたが, 生後 3 カ月頃から躯幹の脂肪沈着が著明となり, 顔貌が満月様になって来た。一般状態は極めて良好であつたので, 放

置していたが, 食欲が異常に亢進し, 肥満も急速に増強するので, 昭和 39 年 12 月 3 日新潟大学小児科を訪れ入院した。諸検査の結果, Cushing 症候群の疑いがなされ, 治療のため昭和 40 年 2 月 2 日泌尿器科に転科した。

現症: 全身が高度に肥満し, 特に躯幹の脂肪沈着が著明で水牛型体格を示し, 顔貌は満月様で紅潮し, 額部, 頸部, 背部及び恥骨上部に多毛が見られ, 陰核の肥大が著明であつた (図 1)。伸展性皮膚線條, 座瘡及び紫斑等は認められず, 胸部及び腹部にその他の異常所見は認められなかつた。

一般検査成績: 体重 9.7 kg 及び身長 66 cm (転科時)。血圧は最高血圧のみの測定であるが, 110 mmHg 乃至 150 mmHg と高血圧を示した。血液所見では赤血球数 350 万, Hb 73% (ザーリー値), 白血球数 16,400 で, その分画では中性桿状核球 5%, 中性分葉核球 49%, 淋巴球 45%, 単球 1% 及び好酸球 0% で, 淋巴球及び好酸球が減少を示した。血清総蛋白は 7.0 g/dl で正常であり, 分画ではアルブミン 59.3%, α_1 グロブリン 7.2%, α_2 グロブリン 17.9

*助教授, **大学院学生, ***助手

図1 術前の状況(9ヵ月):

全身は著明に肥満し、特に軀幹の脂肪沈着が著明である。

図2 レ線所見(気体腹膜後腔撮影と断層撮影の併用):左副腎陰影の増大が疑われる。

図3 ACTH試験及び抑制試験による尿中 17-OHCS 及び17-KS排泄値

行ったが、尿中 17-KS 排泄量が 3.1mg/日及び尿中 17-OHCS 排泄量が10.0mg/日と可成りの上昇を示したが、Decadron 0.8mg/日の5日間投与による副腎皮質抑制試験では、尿中 17-KS排泄量が最低 0.8mg/日及び尿中17-OHCS 排泄量が最低 1.4mg/日であって、抑制効果は殆どなかった(図3)。

以上の諸所見から左副腎に主病変(恐らく腺腫)を有する Cushing 症候群と判断し、昭和40年2月17日(生後約9.5ヵ月)に気管内麻酔下で手術が施行された。

手術所見: 左腰部斜切開により腹膜後壁に達し、手術野を広くするため第12肋骨先端を約4cm切除した。脂肪組織の発達は極めて良好であつた。腎筋膜を開くと、左腎上方に小指頭大の腫瘤を触知した。副腎部を剥離して見ると、この腫瘤は副腎の外下方部から発生しているこ

%, β グロブリン 9.4%及び γ グロブリン 6.2%であり、アルブミン・グロブリン比は 1.46 であつた。血清残余窒素 14.7mg/dl, Na 141mEq/L, K 4.6mEq/L, Cl 108mEq/L, Ca 5.3mEq/L 及び P 3.7mg/dl で全て正常であつた。血清総コレステロールは 229乃至 405mg/dl で高値を示した。空腹時血糖値は96乃至98mg/dl で正常であり、肝機能検査も正常所見を示した。心電図では洞性頻脈及び左室肥大が認められた。脳波所見及び眼底所見は正常であつた。尿検査では外観黄色混濁、反応中性、蛋白(―)、糖(―)であり、沈渣では磷酸塩が証明されたが、赤血球及び白血球は共に数視野に1箇で、細菌は証明されなかった。

レ線検査所見: トルコ鞍は正常であり、骨にも骨粗鬆症はなく、骨発育状態は年令相応であつた。腎膀胱部単純撮影及び静注性腎盂撮影では異常所見はなかったが、気体腹膜後腔撮影(気管内麻酔下で腹膜後腔に O_2 約 300cc注入)と断層撮影の併用で、背面より 4.5乃至 5.0cm のところで左副腎陰影の増大を疑わせる所見が得られた(図2)。

内分泌学的検査: 尿中 17-KS 排泄量は 1.4乃至 2.6 mg/日、尿中 17-OHCS 排泄量は 2.8乃至 5.1mg/日及び血漿 free cortisol は21.3 γ /dl と共に上昇していた。これらの他、尿中 Estrogen は 1.7乃至 2.0 γ /日、尿中 Pregnandiol は 0及び尿中 VMA は1.56乃至2.75 γ /cc で異常はなかった。ACTH 試験は ACTH-Z 5 単位の投与で

とが判明した。腫瘍の周囲を良く剥離し、腫瘍と正常副腎組織の大部分を含めて摘除した。その後、抗生剤を撒布し、術創を2層に縫合して手術を終了した。術中患者の状態は極めて良好であった。

摘出標本：摘出標本の大きさは $2.0 \times 1.4 \times 1.3\text{cm}$ 、重量は 3.0g であり、腫瘍はほぼ球形、実質性であり、表面は平滑で光沢を帯びていた(図4)。

図4 摘出標本(剖面)

病理組織学的所見：腫瘍は病理組織学的に副腎皮質腺腫であった。腫瘍組織は良く被膜化されており、腫瘍細胞の一部に細胞の大小不同が見られたが、悪性像は認められなかった(図5)。

図5 組織学的所見：
良く被膜化された腺腫を示す。

副腎腺腫の電子顕微鏡所見：腫瘍摘出後、直ちに 2.5% オスミウム酸³²⁾ で固定、エポン・エポキシレジンに包埋し³⁴⁾、超薄切片作製後鉛染色を施し³⁶⁾ 電子顕微鏡で観

察した。腫瘍細胞は正常の副腎皮質細胞に類似の構造を示したが、Mitochondria は以下に述べる如く種々の特異な形態を示した。腫瘍細胞は細胞膜に境されて、一般に不規則な輪廓を示し、隣接する細胞の間には時に Desmosome があり、又細胞間隙にはしばしば Microvilli が突出している(図6及び8)が、特に3箇以上の細胞が相接する部分及び毛細血管に接する所謂 Subendothelial space³⁰⁾ に多く見られた。細胞質の電子密度は中等度で、個々の細胞は細胞小器官の分布の程度により可成りの差が見られた。核は一般に円形であるが、可成り凹凸を有するものも見られた(図6)。核小体は電子密度が高い網状構造を示した。胞体全般に滑面小胞体の発達極めて良好であった(図6)。層板状に集合した粗面小胞体がしばしば胞体内に散在し(図6)、時に先端が拡張して空胞を形成していた(図10)。更に遊離の Ribosome も見られた(図6)。Golgi 装置は一般に核近傍に見られ、典型的な膜及び小胞構造などからなっていた(図6)。又ある細胞にはいろいろな形の大小種々の Lipid 空胞が認められることもあった(図6)。更に限界膜に囲まれた高電子密度の Dense body があり(図6)、これは均質の顆粒状のものから内部に数多くの空胞を形成するもの又その中間形と見られるものを含んで、いろいろな像を示した(図10)。この腫瘍細胞で最も特異的構造を示したのは Mitochondria であつて、これは一般にその数が多く、特に核周辺においては群集する傾向が認められた(図7)。

Mitochondria の大きさも約 1μ から 8μ 以上にも及ぶ巨大なものまでいろいろであつた。その形態を短桿状、長桿状及び大きな不規則な形のもの(図9)など多様であつた。長桿状 Mitochondria はしばしば先端が拡張し、中央が細くなった垂鈴形を示し、時に全体が曲線を描いていた。又多数の長桿状 Mitochondria が同心円状に集合して Chondriosphere⁹⁾ を形成するものも認められ(図11)、これらの像は立体的に所謂 Cup-like 構造⁸⁾ を示すものと考えられた。しかもこれらの諸種の形態の Mitochondria がしばしば同一細胞に混在していた。又しばしば巨大な Mitochondria に接して拡張した小胞体が暈状に見られ(図11)、時に周囲に Lipid 空胞が接して見られることもあった(図9)。一方隣接する長桿状 Mitochondria が極めて接近している部分があり、又僅かな部分において外内膜共に連続している如くに見える部分もあつた(図11)。内部膜構造も極めて多様で、小胞状、管状及び櫛状の構造を示す Cristae が豊富である

図6 電子顕微鏡所見(その1)

電顕附図説明

図6：腫瘍細胞は細胞膜(Cm)に境され、細胞間隙に Microvilli (Mv) がある。核(N)には凹凸が見られる。典型的な Golgi 装置(Go), 豊富な滑面小胞体(ser), 粗面小胞体(rer), Mitochondria(M), Lipoid 空胞(L)及び高電子密度の Dense body (Db) が見られる。

図7：核(N)近傍に Mitochondria が極めて多く、管状の Cristae をもつ Mitochondria (Mt), Cristae が少なく無構造均質な物質を含む基質の多い Mitochondria (Mm) 及び基質内に封入体(Ib)を有する Mitochondria が混在している。

図8：細胞膜に Desmosome (d) があり、細胞間隙に Microvilli (Mv) が見られる。核(N)の近くの Mitochondria には外膜の突出(Pv)が見られる。

図9：巨大な Mitochondria (GM) があり Cristae が

豊富で不規則な配列を示すが、Cristae が欠如した無構造均質に見える基質の部分(m)がある。Mitochondria と接して Lipid 空胞(L)がある。

図10：巨大な長桿状 Mitochondria (GM) の中にきれいな層板状の Cristae が見られる。端が拡張した粗面小胞体(rer)及び Lipid 空胞がある。高電子密度の均質顆粒状の Dense body (Db₁) 内部に空胞を充す Dense body (Db₂) 及びその中間形 (Db₃) が認められる。

図11：Chondriosphere (Ch) を形成する Mitochondria がある。Cristae は長軸に平行して走り、先端の拡張した部分には無構造均質に見える基質(m)が見られる。長桿状 Mitochondria の周囲に暈状に拡張した小胞体(ER)が見られる。隣接する Mitochondria が極めて近接した部分(↑)及び外内膜とも連続しているように見える部分(↑↑)がある。

図7～11 電子顕微鏡所見（その2）

が、一部 Mitochondria 基質に無構造均質な物質を含む部分があつた (図9). Cristae が棒状構造を示す Mitochondria では、その配列は不規則のことが多いが、部分的にはきれいな層板状の配列を示した (図10). しかし一般に長棒状の Mitochondria では大部分長軸に平行した層板状配列を示したが、これら長棒状 Mitochondria にしばしば見られる先端の拡張した部分には Cristae が認められず、無構造均質な物質を含む基質が見られることが多かった (図11). Chondriosphere を形成しているものでは全体として Myeline 様の像を示した (図11). 又稀ではあるが、Mitochondria の外膜が突出して小空胞を形成しているものも見られ (図8), その他に Mitochondria 基質内に高電子密度の封入体が存在することもあつた (図7).

血管腔は連続した基底膜を有し、又しばしば間隙を有する内皮細胞に境され、所によつては内皮細胞の欠如している部分もあつた. 内皮細胞と腫瘍実質細胞との間の Subendothelial space には線維芽球及び膠原線維などがしばしば見られた.

手術前後の補充療法：手術前後の副腎皮質ホルモン補充量は、患者の身長及び体重から DuBois の計算式 $[(\text{体重})^{0.425} \times (\text{身長})^{0.725} \times 71.84]$ によつて体表面積を計算したところ 0.4m^2 であり、成人平均体表面積との比が $1/3.7$ であつたので、この値を成人 Cushing 症候群

で1側副腎摘除術の際に用いる補充量に乗じて算出し、補充療法を行った. 即ち手術前日にはコーチゾンアセテート 80mg を投与し、手術当日にはソルコテープ 35mg 及びコーチゾンアセテート 60mg を投与して手術は無事終了した. 術後はコーチゾンアセテート 40mg を2日間、その後は漸次減量し、18日目以後は中止した. 又術後1日より ACTH10 単位を14日目まで連日投与した.

術後の経過：術後の経過は極めて良好で、血圧は漸次下降し、最高血圧が 80mmHg 乃至 100mmHg となり、体重の増加は殆んどなく、軀幹の脂肪沈着も著明に減少した. 顔面の紅潮も消失し、多毛も減退した. 尿中 17-OHCS 排泄量は正常値を示し、ACTH 試験も正常の反応を示した. 術創の治癒も良好で、何ら合併症を起こすことなく経過し、昭和40年5月5日 (術後78日目) に退院した. 術後7カ月の身体所見を図12に示した.

考 按

Cushing 症候群の報告は今日では左程稀れなものではなく、内分泌学特に下垂体副腎系に関する研究の成果に伴つて、その病態生理の研究も著しい進歩を示し、本症の診断法及び治療法は既に確立されたといつても過言ではない現状である. これに対し、乳児 (1才未満) における本症の報告は少なく、我々がこれまで内外文献上集め得た症例は Lightwood (1932)³²⁾ の報告を始めとし、本症例も加えて18例を数えるのみである (表1). 本邦においては福田ら (1962)¹²⁾ 渡辺ら (1964)⁶⁷⁾ 及び高安ら (1964)⁶¹⁾ の報告があるに過ぎず、本症例は本邦第4例目のものである. 従つて乳児における本症の実態に関しては余りまとまつた知見が得られていない. このようなことから今回、乳児 Cushing 症候群についてこれまでの報告をもとにして二、三の検討を行うと共に、同時に行つた副腎皮質腺腫細胞の電子顕微鏡的所見についても若干の考察を試みることにする.

A. 乳児 Cushing 症候群について

(1) 性別分布、病理所見及び臨床症状

我々が集計し得た18例について性別分布を見ると、男児が8例 (16.7%) に対し、女児が15例 (83.3%) で男女比が $1:5$ であつて女児に圧倒的に多かつたが、Soffer et al. (1961)⁵⁹⁾ によれば68例の小児例で47例が女児に、450例の成人例では356例が女子に、又本邦では佐藤 (1963)⁴⁹⁾ によれば155例中109例が女子に見られており、乳児の場合も同様の傾向にあるといえる.

病理所見について見ると、我々が集め得た18例では癌腫が7例 (38.9%)、腺腫が9例 (50%) 及び過形成が2例 (11.1%) であつて腫瘍が圧倒的に多くなっているが、成人の場合では過形成が多いのと比較して特徴的な

図12 術後の状況 (生後1年4ヵ月、術後7ヵ月)
：全身の肥満は消失し、皮下脂肪の発達状態は正常となつた.

表1 乳児 Cushing 症候群の症例

No.	報告年代	報告者	年令(月)	手術年令(月)	性	主な臨床症状	尿中17-K S (mg/日)	尿中17-O H C S (mg/日)	副腎病理診断	手術の有無	補充療法の有無	転帰
1	1932	Lightwood	5		♂	肥満, 多血性満月様顔貌, 多毛, 皮膚乾燥			左側腺腫	—	/	死亡(5ヶ月後)
2	1940	Marks et al.	11		♀	肥満, 多血性満月様顔貌, 多毛, 高血圧			右側腺腫	—	/	死亡(検査中肺浮腫)
3	1947	Allibone	9		♀	肥満(詳細不明)			右側癌腫	—	/	死亡(検査中肺炎)
4	1949	Goldstein	11	11	♀	肥満, 多血性満月様顔貌, 多毛, 陰核肥大, 高血圧	4.0		右側癌腫	+	+	治癒
5	1950	Wilkins	4	6	♀	肥満, 多血性満月様顔貌, 多毛, 陰核肥大, 瘰癧	55~105	1.0~1.3	右側癌腫	+	+	死亡(6ヶ月後転移)
6	1952	Talbot et al.	7	8	♂	肥満, 多血性満月様顔貌, 多毛, 陰茎及び陰囊の肥大, 高血圧	15		右側癌腫	+	—	治癒
7	1955	Powell et al.	3		♀	肥満, 満月様顔貌,			両側腺腫	—	/	死亡(脳橋部出血)
8	1956	Weidner & Towery	9	9	♀	肥満, 多血性満月様顔貌, 高血圧	0.65	6.15	左側腺腫	+	+	治癒
9	1956	Guin & Gilbert	3	4	♀	肥満, 満月様顔貌, 多毛, 陰核肥大, 骨粗鬆症, 高血圧	1.7mg/12時	2.4mg/12時	右側癌腫	+	+	死亡(4日後肺炎)
10	1957	Greenblatt et al.	5	6	♀	肥満, 満月様顔貌, 多毛, 瘰癧, 陰核肥大	6.5	9.4	右側腺腫	+	+	治癒
11	1959	Gelli & Della Santa	10	13	♀	肥満, 多血性満月様顔貌, 多毛, 瘰癧, 高血圧	11	6.5	左側癌腫	+	+	死亡
12	1962	Perlmutter et al.	5	5	♀	肥満, 満月様顔貌, 陰核肥大, 骨粗鬆症	3.6	3.0	両側過形成	+	+	死亡(手術直後)
13	1962	福田ら	11	13	♂	肥満, 多血性満月様顔貌, 多毛, 瘰癧, 高血圧	12.2	10.5	右側腺腫	+	+	死亡(術後15時間)
14	1964	Isfort & Schultze-Jena	6	14	♀	肥満, 満月様顔貌, 多毛, 陰核肥大, 瘰癧, 高血圧	4.0	4.2	右側腺腫	+	+	治癒
15	1964	O'Bryan et al.	2	2	♀	肥満, 満月様顔貌, 陰核肥大, 骨發育遅延	0.7~0.9	3.2~7.6	両側過形成	+	—	死亡(手術後肺浮腫)
16	1964	渡辺ら	5		♀	肥満, 陰核肥大, 發育遅延, 早期歯芽, 後弓反張様姿勢	高値	高値	左側癌腫	—	/	死亡
17	1964	高安ら	6	7	♀	肥満, 満月様顔貌, 多毛, 陰核肥大, 高血圧	4.5~6.8	11.8 (17-KGS)	右側腺腫	+	+	治癒
18	1965	著者ら	8	10	♀	肥満, 多血性満月様顔貌, 多毛, 陰核肥大, 高血圧	1.4~2.6	2.8~5.1	左側腺腫	+	+	治癒

ことである。又発生病理の面から見て、Greenblatt et al. (1957)¹⁶⁾、Perlmutter et al. (1962)⁴³⁾及びO'Bryan et al. (1964)⁴²⁾等の症例の如く、それぞれ副腎腫瘍の石灰化の状態、早期の著明な骨粗鬆症の状態及び骨形成の遅延等から判断して、母体内で既に病変が始つていたと考えられる症例のあること、更にWilkins (1950)⁷⁰⁾が指摘している如く、妊婦における Progesterone が本症発生に何らかの意味を有すると考えられる症例のあることは注目に価する。

次に症状について見ると、表1に示す如く、肥満が全例に見られており、最も重要な症状であるが、その他多毛、陰核の肥大、多血性満月様顔貌、高血圧、瘰癧及び骨粗鬆症等があり、成人の場合と同様で、乳児に独特な症状は見られなかった。しかし乳児の場合は Marks et al. (1940)³⁹⁾ が指摘している如く、全身的な肥満が多いこと、又多毛、陰核及び陰茎の肥大等の女兒の男性化並びに男児の早熟の症状が目立つこと等が特徴的であつて、多毛は18例中12例(66.7%)、陰核の肥大は15例の女

児中10例(66.6%)に見られた。Cushing 症候群で女子の男性化及び男子の早熟が見られることに関しては、本症の場合同時に Androgen の産生も増加するためと解され、乳児の場合には特にこの傾向が強く、しばしば副腎性器症候群の身体症状を加味することが指摘される(Bierich, 1956⁴⁾及び Isfort & Schultze-Jena, 1964²³⁾。我々の症例も多毛及び陰核の肥大が顕著であつて、身体症状からは一応副腎性器症候群との鑑別を要した。

(2) 診断法

乳児 Cushing 症候群の診断も成人の場合と同様に、身体症状が先ず第1に重要な事項である。Nugent et al. (1964)⁴¹⁾によれば、Cushing 症候群の約半数は症状で診断しようと述べており、乳児の場合も検査に先立つて先ず身体症状を充分に観察することは重要なことである。しかし先きにも述べた如く、乳児 Cushing 症候群の場合は同時に副腎性器症候群の症状も加味することが多いので、診断確定のためには血中及び尿中での副腎皮質ホルモン又はその分解産物(特に 17-OHCS)の増加を証明することが是非とも必要である(西川, 1959³⁹⁾, Soffer, 1959⁵⁷⁾, 山口・平田, 1960⁷¹⁾及びKarl, 1964²⁶⁾)。これまでの報告では尿中 17-KS 排泄量の測定を行ったものが14例、尿中 17-OHCS 排泄量の測定を行ったものが12例であり、前者では12例に、後者では全例に上昇が見られており、乳児の場合もこれらの測定が診断上極めて価値の大きいことが指摘出来る(表1参照)。我々の症例ではこれらの他、血漿 free cortisol値の上昇も認めた。このように臨床症状及び血中並びに尿中のホルモン測定値に注目すれば、乳児においても Cushing 症候群の診断は左程むずかしいものではないと考えられるが、治療する立場からすれば、治療前に副腎における病変の種類と病変部位を決定することが望ましい。特に乳児で手術的治療を行うに際し、出来るだけ侵襲を少なくするためには是非とも必要なことである。このためには内分泌学的検査とレ線検査が有用であることはこれまでの報告から明らかなことである²⁶⁾⁴⁹⁾。内分泌学的検査としては主として副腎皮質抑制試験と ACTH 試験がとり上げられている。これまでの乳児症例で、記載の明らかなもののうちでは抑制試験が3例、ACTH 試験が5例に施行されているに過ぎず、未だ一定の基準が得られていない現状である。我々の症例では両試験とも何ら支障なく施行することが出来、basal の値及び反応の程度からして一応癌腫は否定出来る所見と考えられた。しかし乳児の場合、正常乳児での反応の程度が確定しておら

ず、薬剤投与量、各種副腎病変による反応の差等に関しての知見が乏しいので、これら試験をより信頼性のあるものとするためには、更に症例を重ねて検討しなければならないと考える。

次に重要なのはレ線検査であつて、単純撮影における副腎部の慢性腫瘍像及び石灰化像、腎盂撮影における腎像の移動又は腎杯の変形並びに気体腹膜後腔撮影における腫瘍もしくは肥大像などから病変の部位及び種類が決定される。特に気体腹膜後腔撮影法と断層撮影法を併用すると、可成り小さな病果をも発見出来る(Grimson et al, 1951¹⁷⁾; 佐藤, 1963⁴⁹⁾及び宍戸ら, 1965⁵³⁾)。我々の症例ではこれらのレ線検査が何ら障害なく施行され、気体腹膜腔後腔撮影法と断層撮影法の併用によつて始めて病果が確認され、治療方針の決定に極めて有意義な所見を与えたのであるがこれまでの乳児例では、気体腹膜腔後腔撮影法が僅か4例にしか施行されておらずこれと断層撮影法との併用についての記載はなく、考慮すべき事である。

この他、内分泌学的検査としての Metopirone 試験及びレ線検査としての血管撮影法等の意義も検討されている(Karl, 1964²⁶⁾, Isfort & Schultze-Jena, 1964²³⁾及び Starer, 1965⁶⁰⁾) が、乳児例での報告では未だその記載がない。

このような各種検査によつて副腎病変の種類及び病変部位を明らかにすることは、治療方針決定の上に極めて重要なことであるが、乳児の場合は検査そのものによる患者への負担が大であつて、Lightwood(1932)³²⁾, Marks (1940)³⁵⁾及び Allibone (1947)¹⁾等の症例は、いずれも検査中に死亡していることから考えても、乳児の場合は検査といえども厳重な管理が必要である。

(3) 治療法

Cushing 症候群の治療法は、副腎における病変の種類によつて異なる。成人の場合では副腎の腫瘍による場合は、腫瘍の摘出が原則であり、副腎皮質過形成による場合は手術的療法(1側副腎摘除術、副腎垂全摘除術及び副腎全摘除術)、下垂体放射線照射療法及びこれらの併用等が行われる²⁶⁾⁵⁸⁾⁶⁴⁾。更に最近では Adrenal inhibitorによる治療法も検討されている(Southren et al., 1961⁵⁹⁾, Wallace et al., 1961⁶⁰⁾; Seltzer et al., 1961⁵¹⁾及び Verdon et al., 1962⁶⁵⁾等)。しかし乳児の場合は先きにも述べた如く、腫瘍がその殆んどを占めており、又副腎皮質過形成の場合でも Perlmutter et al. (1962)⁴⁹⁾が指摘している如く、下垂体放射線照射療法は、患者のその後の身体発育に悪影響を与えるので手術的療法が治療法の

主体をなすことになる。近年各種の下垂体及び副腎皮質ホルモン剤が出現し、補充療法が容易になり、麻酔法、手術手技及び術後の管理法等の進歩によつて、一般に副腎に対する手術は左程むづかしいものではなくなった。しかし乳児の場合はその特殊性から幾多の問題があり、副腎に対する手術は必ずしも容易ではない。

我々が集計した乳児例18例中で12例に副腎摘除術（1例は垂全摘除術）が施行されているが、術中又は術後1週間以内に死亡しているものが5例で、死亡率は41.7%であった。これは乳児の場合、悪性の癌腫が多いことも原因の一つであろうが、術中術後の管理がいかにむづかしいことを示しているものと考えられる。

乳児例での Adrenal inhibitor による治療法は、患者に与える侵襲の点からすれば極めて有利な方法であるが、未だその記載がなく、今後検討されるべきものである。

（4）補充療法

先きにも述べた如く、乳児 Cushing 症候群では副腎摘除術が治療法の主体をなすが、この際最も問題となるのは補充療法である。成人の場合はこれまでの多数の経験から、補充療法の基準は既でに確立されたといつても過言ではない。例えば Huggins & Bergenstal (1951)²²⁾, Franksson & Hellström (1956)¹¹⁾, Montgomery & Welbourn (1957)³⁷⁾, Glenn et al. (1958)¹⁴⁾ 及び佐藤 (1963)⁴⁹⁾ 等種々の方法が発表されている。勿論、施行した手術の種類、反対側副腎の状態及び使用する薬剤の種類等によつて差のあることは当然である。これまでの乳児例で補充療法が施行してある症例は、13例の手術例中11例であるが、どのようにして補充量を決定したか明記されていない。一般に小児の薬剤投与量は、年令、体重及び身長等をもとにして、成人量から算出する場合もあるが、Shirkey (1965)⁵⁴⁾ も指摘している如く、体表面積から算出するのが最も妥当である。そこでこれまでの乳児例で補充量の明らかな8例について投与量と体表面積との関係を見ると、やゝ過剰な Weidner & Towery (1956)⁶⁸⁾ の報告例を除いては、全てがこの原則に当て嵌まるものであつた。我々の症例も患者の体表面積と成人平均体表面積との比を成人量に乗じて補充量を決定して補充療法を行つたが、結果は極めて良好であつた。しかし体表面積は主として体重及び身長から計算されるものであつて、Cushing 症候群の如く極端な体重増加のある際に、これをもとにして計算した体表面積を基準にして投与量を決定することは、若干の問題がある

と考えられるが、この点は更に症例を重ねて検検する必要がある。いずれにせよ、過剰投与及び過少投与によつて起る合併症には充分な注意が必要であり、乳児の場合は特にこれらの徴候の把握が困難であるから慎重な態度でのぞまねばならない。

B. 副腎皮質腺腫細胞の電子顕微鏡所見について

副腎皮質の電子顕微鏡的観察は、ラット及びモルモットなどにおいては詳細に行われ^{2) 21) 30) 40) 46) ~ 48) 50) 52)}、人類の副腎皮質に関しても Carr (1958)⁶⁾ 及び 1961⁷⁾ 及び重松ら (1965)⁵³⁾ 等の詳細な報告が見られるが、Cushing 症候群における副腎皮質腺腫の電子顕微鏡的所見に関しては、我々が検索した範囲では友松ら (1965)⁶³⁾ 及び横山 (1965)^{72) 73)} の報告があるに過ぎない。そこで今回我々が観察した副腎皮質腺腫の電子顕微鏡所見を、正常及び実験的条件下における副腎皮質の電子顕微鏡所見と比較し、特に異常な形態を示した Mitochondria について考按することとする。

一般にステロイド分泌器官の Mitochondria は特異な内部膜構造を示すが²⁷⁾、一方他臓器と異つて細胞の超微細構造は種属によつて可成り異つた所見を示すことが知られている⁵²⁾。Mitochondria についてもラットでは Saccular 及び Filamentous (Lever, 1955)³⁰⁾、区画膜による小腔構造 (本陣, 1957)²¹⁾、Tubulo-vesicular (Sabatini & De-Robertis, 1962)⁴⁷⁾、Vesiculae 及び Tubuli (Schwarz et al., 1962⁵⁰⁾)、Vesicular (Baba, 1963²⁾) 及び Honeycomblike structure (Nishikawa et al., 1963⁴⁰⁾) 等の構造が観察され、ハムスターでは Tubular (De-Robertis & Sabatini, 1958⁹⁾)、モルモットでは Cristae form (Sheridan & Belt, 1964⁵²⁾) を示すといわれるが、一般には櫛状構造よりも管状構造が多く見られる所見である。正常人副腎皮質においても Cristae form もあるが⁷⁾、Tubular 構造の Mitochondria が多いといわれている。他方重松ら (1965)⁵³⁾ は Cushing 症候群における副腎皮質腺腫で、大きな円形の櫛状、蜂巢状及び層板状など種々の構造の Mitochondria を見出したと述べており、横山 (1965)^{72) 73)} も変化に富んだ Mitochondria を観察している。我々も極めて多様性の形態を示す Mitochondria を観察したが、上記諸家の報告からしてこの Mitochondria の形態は、Cushing 症候群における副腎皮質腺腫細胞に特異的なものであるかも知れない。

次に副腎皮質細胞の Mitochondria の形態と機能との関連についてみると、Carr (1961)⁷⁾ によれば、人副腎皮質においては ACTH 刺激によつて Mitochondria

の数が増加し, Sabatini & De-Robertis (1962)⁴⁷⁾ によれば下垂体摘除ラットでは Mitochondria の Vesicular 構造が Tubular 構造に変わり, ACTH を投与すると元に戻ると述べ, Schwarz et al. (1962)⁵⁰⁾ は正常ラットに ACTH を投与すると Mitochondria からの空胞形成が見られることを観察し, Nishikawa et al. (1963)⁴⁰⁾ も同様に ACTH 投与によつて Mitochondria の数及び大きさが増し, 更に進むと Open form となると述べ, 又下垂体摘除によつてその数及び大きさが減少することを観察している. 又 Baba (1963)²⁾ はラットに Cortisone を投与すると, 副腎皮質細胞の Mitochondria は Vacuolar swelling を来とし, 更に進むと Mitochondria は殆んど見られなくなることを観察している. このように副腎皮質細胞における Mitochondria は副腎皮質機能と密接な関係にあることは確かである. しかし我々が観察した特異な形態の Mitochondria は, 正常ハムスターの副腎皮質深層部の細胞 (De-Robertis & Sabatini, 1958⁹⁾), 正常モルモットの Inner fasciculata の細胞 (Sheridan & Belt, 1964⁵²⁾), ラット睪丸の間質細胞 (Christensen & Chapman, 1959⁹⁾) 及びラットの妊娠黄体細胞 (Enders & Lyons, 1964¹⁰⁾) 等で, 類似のものが観察されているが, 副腎皮質刺激実験下 (ACTH 投与など) の副腎皮質においては, 我々の検索した範囲では未だ見られていない. 従つてこの特異な形態を示した Mitochondria が副腎皮質ホルモン産生とどのような関係を有するかを明らかにすることは不可能であつて, 今後更に検討されるべきものである.

結 語

8 カ月女児に見られた Cushing 症候群の 1 治験例を報告し, 摘出した副腎皮質腺腫細胞の電子顕微鏡所見を観察し, 若干の考察を行った.

稿を終るに当たり, 御指導御校閲を賜つた恩師佐藤教授に深甚なる謝意を表します. 又電子顕微鏡所見の判読に際し御指導頂いた, 解剖学教室山元教授に深謝致します.

本論文の要旨は第30回日本泌尿器科学会東部連合地方会及び第 180回日本泌尿器科学会新潟地方会で発表した.

文 献

- 1) Allibone, S.A.: Arch. Dis. Child., 22, 210, 1947.
- 2) Baba, M.: Nihon Univ. J. Med., 5, 423, 1963.

- 3) Bennett, H.S. & Luft, J.H.: J. Biophysic. & Biochem. Cytol., 6, 114, 1959.
- 4) Bierich, J.R.: Cited by Isfort et al.
- 5) Cahill, G.F.: J. Urol., 71, 123, 1954.
- 6) Carr, I.A.: Nature, 182, 607, 1958.
- 7) Carr, I.A.: J. Path. Bact., 81, 101, 1961.
- 8) Christensen, A.K. & Chapman, G.B.: Exp. Cell Res., 18, 576, 1959.
- 9) DeRobertis, E.D. & Sabatini, D.D.: J. Biophysic. & Biochem. Cytol., 4, 667, 1958.
- 10) Enders, A.C. & Lyons, W.R.: J. Cell Biol., 22, 127, 1964.
- 11) Franksson, C. & Hellström, J.: Acta Chir. Scand., 111, 54, 1956.
- 12) 福田潤, 長瀬正夫, 挾間章忠, 鈴木庸之, 田部井亮, 宮崎昭夫: 小児科紀要, 8, 543, 1962.
- 13) Gelli, G. & Santa, D.: Minerva Pediat., 11, 1389, 1959.
- 14) Glenn, F., Karl, R.C. & Horwith, M.: Ann. Surg., 148, 365, 1956.
- 15) Goldstein, H.: Am. J. Dis. Child., 78, 260, 1949.
- 16) Greenblatt, R.B., Manautou, J.M., Zimmerman, A.M. & Lucas, W.T.: Am. J. Dis. Child., 94, 691, 1957.
- 17) Grimson, K.S., Emelet, J.R. & Hamblen, E.C.: Ann. Surg., 134, 451, 1951.
- 18) Guin, G.H. & Gilbert, E.F.: Am. J. Dis. Child., 92, 297, 1956.
- 19) Hardy, J.D. & Langford, H.G.: Ann. Surg., 159, 711, 1964.
- 20) Himman, H., Steinbach, H.L. & Forsham, P.H.: J. Urol., 77, 329, 1957.
- 21) 本陣良平: 解剖誌, 32 (Suppl. 1), 6, 1957.
- 22) Huggins, C. & Bergenstal, D.M.: J.A.M.A., 147, 101, 1951.
- 23) Isfort, A., Schultze-Jena, B.S.: Chirurg, 35, 181, 1964.
- 24) Jailer, J.W., Gold, J.J. & Wallace, E.Z.: Am. J. Med., 16, 340, 1954.
- 25) Jenkins, J.S. & Spence, A.W.: J. Clin. Endocr., 17, 621, 1957.
- 26) Karl, H.J.: Internist, 5, 1, 1964.
- 27) 黒住一昌: 電顕会誌, 14, 12, 1965.
- 28) 楠隆光: 日本泌尿器科全書, 第8巻 I, 金原出版, 南江堂, 東京, 1961, p. 75.
- 29) Labhart, A., Froesch, E.R. & Ziegler, W.: Schweiz. Med. Wschr., 89, 44, 1959.
- 30) Lever, J.D.: Am. J. Anat., 97, 409, 1955.
- 31) Liddle, G.W.: J. Clin. Endocr., 20, 1539, 1960.
- 32) Lightwood, R.C.: Arch. Dis. Child., 7, 35, 1932.

- 33) Lindsay, A.E., Migeon, C.J., Nugent, C.A. & Brown, H.: *Am. J. Med.*, **20**, 15, 1956.
- 34) Luft, J.H.: *J. Biophysic. & Biochem. Cytol.*, **9**, 409, 1961.
- 35) Marks, T.M., Thomas, J.M. & Warkany, J.: *Am. J. Dis., Child.*, **60**, 923, 1940.
- 36) Millonigs, G.: *J. Biophysic. & Biochem. Cytol.*, **11**, 736, 1961.
- 37) Montgomery, D.A.D. & Welbourn, R.B.: *Brit. J. Surg.*, **45**, 137, 1957.
- 38) Murray, R.O.: *Brit. J. Radiol.*, **33**, 1, 1960.
- 39) 西川光夫: 日本の医学の1959年, 第1巻, 1959, p. 773.
- 40) Nishikawa, M., Murone, I. & Sato, I.: *Acta Endocr.*, **72**, 197, 1963.
- 41) Nugent, C.A., Warner, H.R., Dunn, J.T. & Tyler, F.H.: *J. Clin. Endocr.*, **24**, 621, 1964.
- 42) O'Bryan, R.M., Smith, R.W., Fine, G. & Mellinger, R.C.: *J.A.M.A.*, **187**, 257, 1964.
- 43) Perlmutter, M., Apfel, A.Z., Avin, J., Hermann, H.B. & Klein, E.A.: *Metabolism*, **11**, 946, 1962.
- 44) Powell, L.W., Newman, S. & Hooker, J.W.: *Am. J. Dis. Child.*, **90**, 417, 1955.
- 45) Priestley, J.T., Sprague, R.G., Walter, W. & Salassa, R.M.: *Ann. Surg.*, **134**, 464, 1951.
- 46) Sabatini, D.D. & DeRobertis, E.D.: *J. Biophysic. & Biochem. Cytol.*, **9**, 105, 1961.
- 47) Sabatini, D.D. & DeRobertis, E.D.: *Endocrinology*, **70**, 390, 1962.
- 48) 坂本栄: 日内分泌誌, **35**, 711, 1959.
- 49) 佐藤昭太郎: ホと臨床, **11**, 27, 1963.
- 50) Schwarz, W., Merker, H.J. & Suchowsky, G.: *Virchows Arch. Path. Anat.*, **335**, 165, 1962.
- 51) Seltzer, H.S. & Melby, J.C.: *J. Lab. Clin. Med.*, **58**, 957, 1961.
- 52) Sheridan, M.N. & Belt, W.D.: *Anat. Rec.*, **149**, 73, 1964.
- 53) 重松俊, 栗林忠央, 飯田収: 日泌尿会誌, **56**, 972, 1965.
- 54) Shirky, H.C.: *J.A.M.A.*, **193**, 443, 1965.
- 55) 宍戸仙太郎, 渡辺決, 加藤弘彰, 加藤哲郎, 久保隆: 外科診療, **7**, 204, 1965.
- 56) Soffer, L.J., Dorfman, R.I. & Gabrilove, J. L.: *The human adrenal gland*, Lea & Febiger, Philadelphia, 1961, p. 441.
- 57) Soffer, L.J.: 日本の医学の1959年, 第1巻, 1959, p. 797.
- 58) Soffer, L.J., Iannaccone, A. & Gabrilove, J. L.: *Am. J. Med.*, **30**, 129, 1961.
- 59) Southren, A.L., Weisenfeld, S., Laufer, A. & Goldner, M.G.: *J. Clin. Endocr. Metab.*, **21**, 201, 1961.
- 60) Starer, F.: *Brit. J. Radiol.*, **38**, 675, 1965.
- 61) 高安久雄, 熊本悦明, 広瀬欽次郎, 木下健二, 岩動孝一郎: 日小外誌, **1**, 199, 1964.
- 62) Talbot, N.B., Soebel, E.H., McArthur, J.W. & Crawford, J.D.: *Functional endocrinology from birth through adolescence*, Cambridge/Mass, Harvard University Press, 1952.
- 63) 友松達称, 松浦覚, 佐々木正道, 大島義孝: 日内分泌誌, **41**, 323, 1965.
- 64) van Seters, A.P., Jenny, M. & Querido, A.: *Acta Endocr.*, **48**, 253, 1965.
- 65) Verdon, T.A., Bruton, J., Herman, R.H. & Beisel, W.R.: *Metabolism*, **11**, 226, 1962.
- 66) Wallace, E.Z., Silverstein, J.N., Viladolid, L.S. & Weisenfeld, S.: *New Engl. J. Med.*, **265**, 1088, 1961.
- 67) 渡辺久晃, 小坂啓之, 大橋俊二: 小児科診療, **27**, 506, 1964.
- 68) Weidner, M.G. & Towery, B.T.: *Surgery*, **39**, 492, 1956.
- 69) Wilkins, L.: *J. Clin. Endocr.*, **8**, 111, 1948.
- 70) Wilkins, L.: *The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence*, Springfield, 1950.
- 71) 山口与市, 平田清文: 最新医学, **15**, 1590, 1960.
- 72) 横山正夫: 日内分泌誌, **41**, 323, 1965.
- 73) 横山正夫: 日泌尿会誌, **56**, 972, 1965.

(昭和41年2月17日受付)