副腎の組織化学

人副腎疾患例について

東京大学医学部泌尿器科教室 星 野 嘉 伸*
(主任: 高安久雄教授)

HISTOCHEMICAL STUDY OF THE ADRENAL CORTEX

Yoshinobu Hoshino

Department of Urology, Faculty of Medicine, The University of Tokyo

(Director: Prof. Hisao Takayasu)

Specimens of adrenal cortex obtained from 30 patients with adrenal hyperactivity including 16 primary aldosteronism, 1 secondary aldosteronism, 11 Cushing's syndrome (4 adenoma and 7 adrenal hyperplasia), 2 adrenogenital syndrome (1 adenoma and 1 adrenal hyperplasia—biopsy) were examined histochemically. As controls, 10 biopsy specimens of normal adrenal gland were taken at the time of retroperitoneal surgical procedures.

The following enzyme histochemical stainings were performed in each specimen.—lactate dehydrogenase, glucose-6-phosphate dehydrogenase, 6-phosphogluconate dehydrogenase, isocitrate dehydrogenase, succinate dehydrogenase, malate dehydrogenase and 3β -hydroxysteroid dehydrogenase. By this study the following observations were made:

1) Adrenal hyperplasia: In the hyperplastic adrenal glands, compact cells become so prominent that zona reticularis appears widened. With this change all the enzyme stainings increase in the compact cells which extend towards the zona fasciculata. Among the activities of these stained enzymes, glucose-6-phosphate dehydrogenase and 6-phosphogluconate dehydrogenase increase most markedly in compact cells. It could be said that the histochemical examination of these enzymes gives us useful information about hypercorticalism when we can not get evidence of hyperfunction of adrenal cortex in hematoxylin-eosin staining. 3β -hydroxysteroid dehydrogenase stained intensely in the clear cells of the zona fasciculata in normal adrenal cortex. The activity of this enzyme increases and is also seen in some compact cells in hyperplastic adrenals.

2) Adenoma of adrenal cortex: Adenoma of primary aldosteronism consists mostly of clear cells, while that of adrenogenital syndrome is composed exclusively of compact cells. In adenoma of Cushing's syndrome, compact cells are predominantly seen. All the enzyme activities studied, excluding that of 3β -hydroxysteroid dehydrogenase, are very strong in the compact cells while in the clear cells glucose-6-phosphate dehydrogenase, 6-phosphogluconate dehydrogenase and 3β -hydroxysteroid dehydrogenase are weakly stained with absence or low activities of the other enzymes. These histochemical characteristics of adenoma cells are commonly noted in all the cortical adenomas of primary aldosteronism, Cushing's syndrome and adrenogenital syndrome.

結 言

副腎皮質は種々の steroid hormones を生合成し、内分泌作用を営んでいる。これらの steroid hormones には水、電解質の平衡に関係するもの、糖代謝の調節を行なうもの、性 hormones 等があり、生体の維持に対しきわ

めて重要な役割をはたしている。したがって副腎皮質からの steroid hormones の分泌が何等かの原因により異常を来した場合、臨床的には複雑な、かつ特異的な症状を呈するが steroid hormones の過剰分泌の場合、過剰な steroid hormone の作用傾向により、primary aldosteronism, Cushing's syndrome, adrenogenital syndro-

* 助 手

me 等を区別することができる。これらの疾患を呈する steroid hormones の過剰分泌は、副腎皮質の hyperplasia, または tumor に因るものであるが、tumor の場合の組織学的所見と各副腎疾患との関係については Symington 等¹⁾²⁾や高安等が示したように、かなりはつきりしている。しかし hyperplasia の場合、正常副腎皮質と比較して如何なる変化を以て hyperplasia と判定するかについては種々の見解があり¹⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾⁷⁾、各副腎疾患との関連性についても不明の点が多い。この場合実際に問題となるのは副腎皮質機能の hyperactivity による steroid hormones の過剰分泌なのである。

ここで副腎疾患における副腎皮質の形態上の変化を細胞の activity の変化と結びつけて検討する手段として酵素組織化学が考えられる。

著者はこの方法を用いて副腎疾患の副腎皮質につき次の2点に関して検討することを試みた。

1. 副腎皮質の hyperplasia による steroid hormones の過剰分泌の場合、酵素組織化学的に細胞の activity を知ることにより単なる形態上の変化を基準とする以上に厳密に hyperplasia を判定することが可能であるか。

2. Tumor による steroid hormones の過剰分泌の場合、primary aldosteronism, Cushing's syndrome, adrenogenital syndrome にみられる tumor は酵素組織化学的にそれぞれどのような特長を持っているか。

酵素組織化学的法としては現在までに20種類以上の酵素についての方法が確立されており、さらにこれ以上の酵素に対する方法についても研究がすすめられているが副腎皮質について検討を行なう上には次のような事項が

第1図。解糖系、TCA cycle の脱水素酵素等の作用点。

検を行なつて入手した正常と思われる副腎標本10例について検討を行なつた。

これらの患者については第1～4表に示す。cshing's syndrome の患者は手術前無処置（術直前から cortisone 投与開始）であつたが、aldosteronism の患者は手術前より aldacton あるいは KCl を投与して血清中K値がほぼ正常となつてから手術を行なつている。

摘出標本の一部は通常の10% formalin 固定を行ない、Hematoxylin-eosin 染色（以下 HE と略記）を行ない組織学的検索に供し、他の部分は dry ice+acetone で-70℃に冷却した isopentane によつて凍結固定を行ない、-20℃に冷却した cryostat microtome にて薄切切片を作成して組織化学的検索に供した。

行なつた組織化学的方法は下記の通りである。

- 1) lactate dehydrogenase（以下 LD と略記）
- 2) glucose-6-phosphate dehydrogenase（以下 G6PD と略記）
- 3) 6-phosphogluconate dehydrogenase（以下6PGD と略記）
- 4) isocitrate dehydrogenase（以下 ICD と略記）
- 5) succinate dehydrogenase（以下 SD と略記）
- 6) malate dehydrogenase（以下 MD と略記）
- 7) 3β-hydroxysteroid dehydrogenase(以下3βHSD と略記)
- 8) Sudan black B（以下 SBB と略記）
- 9) Oil red O（以下 ORO と略記）

第2表 Cushing's syndrome

腺腫例

	症 例	年 令	性 別	患 側	入 院 時 所 見				腺腫の大きさ (mm)
					血 圧	血中 Na mEq/l	血中 K mEq/l	血中 Cl mEq/l	
1	K. N.	32	♀	左	130/ 62	142	3.5	106	34×32×26
2	H. S.	54	♀	左	160/100	145	4.8	107	22×18×10
3	H. Y.	2	♂	右	142/100	142	4.1	99	50×47×35
4	Y. K.	38	♀	左	202/126	147	3.1	103	28×28×17

過形成例

	症 例	年 令	性 別	入 院 時 所 見				副腎重量 (g)	
				血 圧	血中 Na mEq/l	血中 K mEq/l	血中 Cl mEq/l	右	左
1	C. K.	42	♀	180/100	140	3.8	106	8.0	10.0
2	T. F.	56	♀	198/108	143	4.1	108	下垂体Co 照射	11.5
3	T. T.	26	♀	180/110	148	3.0	101	7.3	10.0
4	T. S.	25	♀	120/ 80	145	3.8	103	8.0	11.0
5	S. K.	37	♀	140/ 70	144	4.3	104	前回入院時摘除	9.7
6	M. K.	41	♀	160/100	144	4.0	108	7.0	7.5
7	Y. T.	28	♀	160/110	147	3.6	108	4.0	4.5

第3表 adrenogenital syndrome

	姓 名	年 令	性 別	副腎病変	入 院 時 所 見				腺腫の大きさ (mm)
					血 圧	血中 Na mEq/l	血中 K mEq/l	血中 Cl mEq/l	
1	F. M.	26	♀	過形成	132/ 86	144	3.9	103	(生検)
2	N. K.	31	♀	左腺腫	170/100	141	3.6	101	9× 8× 5.5

第2図. ステロイド合成の一過程.

問題となる。

副腎皮質の hyperplasia の場合、下垂体からの ACTH 過剰分泌が問題となるが、Haynes⁽⁸⁾⁽⁹⁾によれば、ACTH は副腎皮質の phosphorylase を活性化し、このため glycogen から glucose-1-phosphate さらに glucose-6-phosphate への変化が促進され、glucose-6-phosphate-

dehydrogenase によつて NADPH が増加し、これが steroid の生成に関与している。また Vestling⁽¹⁰⁾によれば glucose-6-phosphate dehydrogenase の副腎における活性は他の臓器よりも著しく高く、Warburg-Dickens 系による解糖が副腎皮質では盛んに行なわれていると考えられるが、ACTH がこの glucose-6-phosphate dehydrogenase に作用するという説⁽¹¹⁾もある。また副腎皮質の mitochondria 内では NADPH 供給が主に malic enzyme によるという説⁽¹²⁾や ACTH により NADP linked isocitrate dehydrogenase による NADPH 産生が増大するという報告⁽¹³⁾もみられる。

また 3β-hydroxysteroid dehydrogenase は steroid の 3β-hydroxy 基が酸化される際に 関与 して おり、steroid 生成過程に直接関係している。

以上の事項を考慮して副腎皮質の組織化学的検討を行なう上に、第1図、第2図に示されるような諸酵素を対象とした。

1. 材料及び方法

利用した副腎標本は、手術により摘出されたものであつて、primary aldosteronism 16例、secondary aldosteronism 1例、Cushing's syndrome 11例（過形成7例、腺腫4例）、adrenogenital syndrome 2例（過形成1例一生検、腺腫1例）の計30例である。他に腎手術の際生

第1表 primary aldosteronism

性 名		年 令	性 別	患 側	入 院 時 所 見				腺腫の大きさ (mm)
					血 圧	血中 Na mEq/l	血中 K mEq/l	血中 Cl mEq/l	
1	K. H.	39	♀	左	220/100	147	3.1	109	33×28× 8
2	M. F.	55	♂	右	200/100	143	3.2	102	10×10× 7
3	M. K.	34	♀	左	160/ 85	137	3.5	104	19×14× 9
4	M. H.	26	♀	左	150/ 95	144	2.2	106	20×16× 9
5	K. O.	38	♂	左	140/ 90	145	2.8	105	12×10×10
6	K. T.	44	♀	左	150/ 90	143	2.8	102	15× 8× 7
7	F. E.	41	♀	左	210/210	143	2.5	99	17×13×10
8	C. E.	51	♀	右	180/104	148	2.0	98	22×20×10
9	K. O.	44	♂	左	230/130	148	2.2	94	10× 8× 6
10	T. N.	30	♀	右	175/ 80	148	2.3	109	31×18×12
11	K. T.	39	♀	左	160/100	145	2.6	104	22×22×10
12	Y. Y.	33	♂	左	172/120	148	3.0	103	16×12×10
13	M. S.	46	♂	右	160/100	147	2.2	101	12×11×10
14	K. K.	39	♂	左	200/130	148	2.4	103	15×13×12
15	Y. O.	36	♀	右	190/110	145	2.5	93	20×12× 8
16	K. O.	28	♂	左	150/ 96	145	2.6	98	7× 5× 3 mult. nod.

第4表 正常副腎（生検）

	姓 名	年 令	性 別	疾 患 名	入 院 時 所 見				生 検 側
					血 圧	血中 Na mEq/l	血中 K mEq/l	血中 Cl mEq/l	
1	H. Y.	27	♂	右腎腫瘍	118/76	143	4.2	103	右
2	Y. I.	30	♀	右腎結石	120/70	144	4.2	107	右
3	Y. T.	23	♀	右腎結核	106/72	142	4.8	100	右
4	T. O.	16	♀	左矮小腎	120/60	143	3.9	104	左
5	C. A.	29	♀	左腎結核	108/54	144	5.3	104	左
6	K. Y.	24	♀	右腎結核	120/80	147	4.5	106	右
7	T. M.	61	♀	右腎結石	140/68	133.5	3.0	106	右
8	M. S.	61	♂	左腎囊腫	148/70	133.5	5.3	103	左
9	S. O.	31	♀	右腎結核	130/80	144	4.9	107	右
10	H. T.	46	♀	左腎結核	120/75	138	3.7	100	左

第5表 染色液の組成

lactate dehydrogenase			glucose-6-phosphate dehydrogenase			6-phosphogluconate dehydrogenase		
1M	sodium-dl-lactate	1.0ml	1M	glucopyranose-6-phosphate		0.1M	6-phosphogluconic acid	
1M	NAD	1.0		disodium	1.0ml		barium salt	1.0ml
0.06M	phosphate buffer		1M	NADP	1.0	1M	NADP	1.0
(pH 7.4)		2.5	0.2M	Tris buffer(pH 7.4)	2.5	0.2M	Tris buffer (pH 7.4)	
0.1%	nitro blue		0.1%	nitro blue tetrazolium				2.5
	tetrazolium	2.5			2.5	0.1%	nitro blue tetrazolium	
0.1M	sodium cianide	1.0	0.1M	sodium cianide	1.0			2.5
0.05M	MgCl ₂	1.0	0.05M	MgCl ₂	1.0	0.1M	sodium cianide	1.0
			0.01M	sodium fluoride	0.5	0.05M	MgCl ₂	1.0
iso-citrate dehydrogenase			succinate dehydrogenase			malate dehydrogenase		
1M	sodium-dl-isocitrate	1.0ml	1M	sodium succinate	1.0ml	1M	sodium-l-malate	1.0ml
1M	NAD or NADP	1.0	0.06M	phosphate buffer		1M	NAD or NADP	1.0
0.06M	phosphate buffer		(pH 7.4)		2.5	0.06M	phosphate buffer	
(pH 7.4)		2.5	0.1%	nitro blue tetrazolium		(pH 7.4)		2.5
0.1%	nitroblue tetrazolium				2.5	0.1%	nitro blue tetrazolium	
		2.5						2.5
0.1M	sodium cianide	1.0				0.1M	sodium cianide	1.0
0.05M	MgCl ₂	1.0				0.05M	MgCl ₂	1.0
3β-hydroxysteroid dehydrogenase			sudan black B			oil red O		
0.01M	dehydroepiandrosterone		sudan black B	0.7 g		oil red O	0.5 g	
(dissolved in acetone)			propylene glycol	100ml		98% iso-propanol	100ml	
		1.5ml	or			(使用時約60%に稀釈)		
1M	NAD	1.0	sudan black B	5 g				
0.06M	phosphate buffer		70% acetone	100ml				
(pH 7.4)		2.5						
0.1%	nitro blue tetrazolium							
		2.5						
0.1M	sodium cianide	1.0						

1)~7)は酸素組織化学, 8)9)は脂質の染色であるが, それぞれの染色液の組成は第5表に示すごとくである。

2. 結 果

A. 正常副腎皮質

副腎疾患例以外の副腎皮質でみられる所見は, 通常の HE 標本では zona glomerulosa (以下 z.g. と略記), zona fasciculata (以下 z.f. と略記), zona reticularis (以下 z.r. と略記) の3層が認められる。z.f. 外層は原形質の比較的明るい clear cell が占め, z.f. 内層から z.r. には eosin で濃染される暗い細胞である compact cell が占めている。

LD, ICD, SD, MD の諸酵素活性は副腎皮質の3層にわたって認められるが, 特に z.f. 内層と z.r. にみられる compact cell に比較的強い活性が見られる。G6PD, 6PGD の酵素活性も同様に3層にわたって認められるが, compact cell の部分に強い活性が見られる状態は他の諸酵素よりも著明であり, z.g. にも比較的強い活性が認められる。3 β -HSD は G6PD や 6PGD とは逆に z.f. の外層を占める clear cell の部分に比較的強い活性が認められる。z.g. の活性も弱く, z.r. における活性も弱い。

SBB, ORO による脂質染色の所見では z.g. にも多少の脂質の存在が示されるが, 主に z.f. の clear cell に多く認められ, compact cell の部分の染色は弱くなっている。

B. primary aldosteronism.

HE染色の所見では, 腺腫はそのほとんどは clear cell で占められており, 核の pleomorphy がみられるものがある。通常 compact cell の占める部分は少ないが, 第6例および第16例ではかなり広範囲に compact cell が認められた。腺腫以外の副腎皮質では z.g. のやや厚くなっているものが多いが, その他には顕著な変化は見られず, z.f. の clear cell, compact cell の占める割合も正常副腎の場合とほぼ同様である。

酸素組織化学的には, 腺腫にみられる clear cell の部分には LD, ICD, SD, MD等の活性は僅かきり認められないが, G6PD, 6PGD は弱いながらも明らかに活性が認められる。3 β -HSD も比較的是つくりした活性の存在を示すが, 形態上同じような clear cell でも部分的にやや強い活性を示す所がみられる (写真1)。腺腫の compact cell には LD, ICD, SD, MD 等の活性も強く認められるが G6PD, 6PGD の活性は著明に認められる。3 β -HSD 活性も比較的強くみられる。腺腫以外の副腎

皮質ではこれらの諸酵素活性の分布状態はほとんど正常副腎皮質にみられる所見と変りがない。z.g. の厚くなっているものでもその部分の酵素活性が特に強くみられるということはない。

脂質染色では, 腺腫の clear cell は一般に良く染色され, 脂質の多く存在することが示される。compact cell では染色性は弱い (写真2)。腺腫以外の副腎皮質ではやはり z.f. の clear cell が良く染色されており compact cell の染色性は弱い (写真3)。z.g. の染色性も正常副腎皮質とほぼ同様である。

C. Cushing's syndrome

C-1. 腺腫例

HE 染色でみた Cushing's syndrome の腺腫は compact cell の占める割合が多く, clear cell の占める部分は少なくなっている。腺腫周辺の副腎皮質では萎縮が見られ, z.f. の厚さが少なくなっている。

酵素組織化学的には, 腺腫の大部分を占める compact cell には LD, G6PD, 6PGD, ICD, SD, MD 等は全て強い活性を示しているのがみられるが (写真4), 3 β -HSD の活性はあまり強くはみられない。clear cell の部分ではこれらの酵素活性は全て弱く, 特に LD, ICD, SD, MD の活性はほとんどみられない。G6PD, 6PGD の活性は弱いながらその存在が認められ, 3 β -HSD も弱い活性が認められる。周囲の副腎皮質ではこれら諸酵素活性は正常副腎皮質と比較すればかなり弱くなっているが皮質内での活性の分布は正常副腎皮質とほぼ同様である。

脂質染色では腺腫の compact cell は染色性弱く, clear cell は良く染色される (写真5)。compact cell の占める割合が大きいため腺腫全体としてみると脂質は少ないように見られる。腺腫周囲の萎縮した副腎皮質では, やはり z.f. の clear cell に脂質の染色が見られるが, 正常副腎組織に比すると脂質は少ないように認められる。

C-2. 過形成例

HE 染色でみると副腎皮質は特に z.f. が厚くなっているのが認められる。z.f. 内層からの compact cell の占める割合が増加して, z.f. 外層の clear cell の占める割合は少なくなっている。しかも clear cell の中に compact cell 群が散在したり, 入り込むように compact cell 群が伸びているものを見ることがある。z.g. はほとんど変化はないが, やや厚くなっている例もみられる。

酵素組織化学では LD, G6PD, 6PGD, ICD, SD, MD

写真1. primary aldosteronism 腺腫 (3 β -HSD.)

写真2. primary aldosteronism 腺腫 (SBB)

写真3. primary aldosteronism 腺腫周囲副腎皮質 (ORO)

写真4. Cushing's syndrome 腺腫 (G6PD)

写真5. Cushing's syndrome 腺腫 (SBB)

写真6. Cushing's syndrome 過形成 (3- β HSD)

写真7. Cushing's syndrome 過形成 (SBB)

等は正常副腎皮質と同様に特に compact cell に強い活性が認められるが、過形成の場合は compact cell の占める割合が多く、しかも clear cell の間へ入り込むような形になっているが、これに併つて皮質の外層にまでかなり強い活性がみられ、逆に clear cell の部分ではほとんど染色されていないような場所も認められる。この傾向は G6PD と 6PGD に著明にみられる。3 β -HSD は clear cell の部分に比較的良くみられるが、これもその活性を示す部分が拡大して compact cell にもかなり強く活性が認められ、z.f. の外層から内層に向つて入り込んだような形で活性分布が見られる (写真6)。

脂質はz.g. も弱く染色されてみられるが、z.f. のclear cell に良く染色されて認められる。compact cell は部分的に良く染色される箇所もあるが一般に染色は弱い。compact cell の占める割合が大きいため皮質全体では脂質の存在は少ないように見える (写真7)。

D. adrenogenital syndrome

D-1. 腺腫例

HE 標本では腺腫のほとんどが compact cell で占められ、clear cell 群は散在してみられるのみである。周囲の副腎皮質は萎縮を示している。

酵素組織化学的には LD, G6PD, 6PGD, ICD, SD, MD 等は腺腫のほとんどを占める compact cell に強い活性が認められるが、3 β -HSD 活性はあまり強くは認められない。周囲副腎皮質は萎縮を示しているが、酵素活性も正常副腎皮質よりは一般に弱くなっている。しかし活性分布の状態は正常副腎皮質とはほぼ同様である。

脂質は腺腫の所々にみられる clear cell に僅かに染色が見られるが、compact cell がほとんどのため腺腫全体としてはほとんど染色されていないように見える。腺

写真8. adrenogenital syndrome 過形成 (3 β -HSD.)

腫周囲の副腎皮質では z.f. の clear cell の部分に脂質の染色がみられるが全体としては脂質は少なくなつていくように認められる。

D-2. 過形成例

HE 標本では compact cell の占める割合がCushing's syndrome の過形成の場合よりもさらに大きくなっている。z.g. の変化は顕著ではない。

酵素組織化学的には拡大している compact cell の占める部分に LD, G6PD, 6PGD, ICD, SD, MD 等の強い活性が認められる。3 β -HSD は正常副腎皮質では clear cell の部分に比較的強い活性が認められたが、この場合は compact cell にもかなり強い活性が認められる。しかし z.r. の部分よりは z.f. の部分に強く認められる (写真8)。

脂質の存在は clear cell の部分にみられ、大部分を占める compact cell には少ない。

E. secondary aldosteronism.

HE標本ではz.g.の拡大は認められない。z.f.、z.r.の変化も著明なものはみられない。clear cell、compact cellの占める割合も正常副腎皮質とほとんど同じである。

酵素組織化学的にも正常副腎皮質とほとんど変りがなく、G6PD、6PGD、の活性がやや強くみられたにすぎなかつた。z.g.でも特別な変化は認められなかつた。

脂質染色でも正常副腎皮質と比較してほとんど変化はみられなかつた。

以上の結果の要点を総括して第6表に示す。

3. 考 案

人正常副腎皮質について酵素組織化学的検索を行なつた報告は Symington 等⁽¹⁴⁾をはじめ数多くみられる⁽¹⁵⁾⁽¹⁶⁾⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾⁽¹⁹⁾。これらの報告によれば hydroxysteroid dehy-

第6表 主要所見

		HE	LD ICD, SD, MD.	G6PD, 6PGD	3 β -HSD	SBB, ORO.
正 常 副 腎 皮 質			全層に活性あり 特に compact cell に強い	全層に活性あり 特に compact cell に強い	z.f. の clear cell に比較的強 い	z.g. 軽度染色 z.f. に良く染色 される
副 腎 皮 質 過 形 成	Cushing's syndrome	特に z.f. 肥厚 compact cell の 占める割合増加	全層に活性 compact cell の部分に強くみ られる	全層に活性 compact cell に 強い, clear cell 内に入り込むよ うに染色されて みられる	z.f. の clear cell の部分によく染 まるが compact cell の方へ入 り込むように染色 がみられる	z.f. の clear cell に染色がみられ る. 全体として 弱くなる
	adrenogenital syndrome.	特に z.f. 肥厚 compact cell の 占める割合更に 増加	compact cell の 部分が多くなつ たためほとんど 全層に強い活性 を示している	compact cell の 部分が多くなつ たためほとんど 全層に強い活性 を示している	ほとんど全層に みられるが, z.f. 外層の部分に比 較的強くみられ る	染色性は弱い.
腺 腫	primary aldosteronism	clear cell 多い	clear cell には 弱い	clear cell にも 弱い活性がみら れる	clear cell にも 多少の活性がみ られる	clear cell に良 く染色される
	Cushing's syndrome	compact cell 多い	compact cell に強い活性があ る	compact cell に 強い活性がある clear cell にも 弱い活性がある	compact cell に 弱い活性がある clear cell にも 活性がみられる	clear cell に染 まる. compact cell が多いため 全体として染色 性は弱い
	adrenogenital syndrome	ほとんどが compact cell で占められる	compact cell に強い活性があ る	compact cell に 強い活性がある	compact cell の 活性は弱い	compact cell が ほとんど全体を 占めるため染色 性はほとんどな い.

drogenase を除外した多くの酵素は z.f. 内層から z.r. にみられる compact cell に主に強い活性がみられ, hydroxysteroid dehydrogenase は主に z.f. 外層の clear cell の部分に比較的強い活性が認められる. これらについては著者の検討して得た結果と全く一致する.

副腎疾患の個々のものについて組織化学的検討を行なった報告はみられるが, 副腎疾患の副腎を集めて系統的に酵素組織化学的検討を行なった報告はみられていない. 特に過形成の場合, 詳細にこれを検討した報告はみられない.

副腎皮質が過形成を示した Cushing's syndrome や adrenogenital syndrome では, 主に z.f. が厚くなっており, しかも compact cell の占める割合が多くなっている. また正常副腎皮質で compact cell に強い酵素活性を示した部分が大きくなっている. 特に G6PD, 6PGD は顕著であつて過形成を判定する上に参考となると思われる. また 3 β -HSD は正常副腎皮質では z.f. の clear cell の部分に比較的強い活性を示すが, 過形成の場合はさらに compact cell にまでかなり強い活性を示す部分が入り込んだような形で示される. この変化も過形

成を判定する場合の参考にすることができると考えられる. 過形成例の副腎について組織化学的に G6PD を検討した報告は Cohen²⁰⁾ や Eder 等のものがあり, 3 β -HSD については Eder 等の他に Cavallero 等や Calman 等の報告がみられるが, 著者の得た所見とはよく一致した結果を示しているが過形成の判定の材料としては考えていない. これは酵素組織化学的に示される compact cell における酵素活性の強さが変化するのではなくて, 強い活性を示す範囲の分布の形状が変化することに着目していないためと思われる.

脂質染色でも副腎皮質過形成例では clear cell の占める部分が減少するのに伴つて染色される部分が変化しているが, Cushing's syndrome や adrenogenital syndrome の腺腫例の場合の腺腫周囲の副腎皮質のように逆に萎縮を示すような場合でも, 脂質の染色が弱くなっていることがある. また直接副腎と関係のない種々の疾患で人副腎皮質にみられる脂質等が影響されるという報告²²⁾²³⁾²⁴⁾もあり, また年令による変化もある²⁵⁾ため, 特に脂質の分布状態を過形成の判定の参考とする場合には HE 標本等の他の所見と併せて検討しなければならない.

腺腫については primary aldosteronism では clear cell が腺腫の大部分を占め、一般に酵素活性は強くない、G6PD, 6PGD, 3β -HSD はその中でも比較的強い活性を示しており、これらの酵素は steroids 生成に密接な関係にあることから clear cell も脂質の貯蔵がみられるだけでなく少くとも steroids の生成に関与しているものと考えられる。

primary aldosteronism の腺腫についての組織化学的検討の報告は Davignon 等²⁷⁾や Cavallero 等¹⁶⁾のものがみられ、脂質については土山の報告²⁸⁾がみられる。

G6PD, 3β -HSD についてはこれらにみられる所見は著者の得た結果とほぼ一致している。

adrenogenital syndromeの腺腫では primary aldosteronism の腺腫とは反対に compact cell がほとんど腺腫の全体を占めている。この部分は 3β -HSD を除く諸酵素は強い活性を示した。 3β -HSD活性は弱く Cavallero 等¹⁶⁾も同様の報告をしている。脂質も少なく、これらの点では primary aldosteronism の腺腫とは丁度逆の所見を呈している。

Cushing's syndromeの腺腫では、やはり compact cell が大部分を占めているが、前2者の間と考えられる。compact cellの部分では脂質は少なく諸酵素の活性は強く認められる。clear cell の部分は脂質は良く染色されるが諸酵素活性は弱い。その中でも G6PD, 6PGD, 3β -HSD の活性は弱いながらも良く認められる。これは primary aldosteronism の腺腫にみられる clear cell の所見と類似している。Cushing's syndrome の腺腫についての組織化学的報告は Cavallero 等¹⁶⁾のものがみられるが、 3β -HSD の所見は著者の得た結果とほぼ同様である。

腺腫では compact cell に 3β -HSD 以外の諸酵素活性が強く認められ、clear cell では G6PD, 6PGD, 3β -HSD 活性がやや認められる他、諸酵素活性は一般に弱いという点では共通した所見である。

aldosterone は通常 z.g. から分泌されていると考えられているが、primary aldosteronism の腺腫からの aldosteron 過剰分泌が生じているにもかかわらず z.g. は萎縮を示さず逆に肥厚を示すものがみられ、酵素組織化学的にも活性減少はみられない。これについては笹野等²⁹⁾や高安等³⁰⁾は z.g. の肥厚は他の疾患の場合にも見られ、むしろ高血圧等の他の原因と関係あるのではないかと述べている。

Cushing's syndrome や adrenogenital syndrome の

腺腫例で腺腫周辺の副腎皮質に萎縮がみられ、諸酵素活性も低下していることが見られるが、これは腺腫からの corticosteroid分泌が多量であつて、下垂体からの ACTH 分泌が feedback により阻害され副腎皮質の萎縮を来したものと説明される。この場合も他の諸条件により萎縮の程度や酵素活性の変化が影響されることは考えられる。

以上のごとく人副腎疾患における副腎皮質の変化はその疾患特有の様相を呈している。しかし種々の条件により必ずしも一様ではなく複雑な変化を示している。特に過形成の判定には組織学的変化に加えて酵素組織化学的变化が参考になると思われる。しかしさらに詳細にわたつては副腎疾患のみならず他の諸条件下にある副腎皮質についての検討を加えねばならず、きわめて困難ではあるが興味ある問題であると考えられる。

結 語

副腎疾患例 (primary aldosteronism 16例, Cushing's syndrome 11例—腺腫 4例, 過形成 7例, adrenogenital syndrome 2例—腺腫 1例, 過形成 1例, secondary aldosteronism 1例)の副腎皮質について組織化学的検討を行ない次の結論を得た。

1. 過形成例では z.f. の compact cell の占める割合が大きくなっているが、これに伴つて諸酵素の活性分布の形状が変化してくる。この傾向は特に G6PD, 6PGD に著明であり compact cell の増加に伴つて強い活性を示す範囲は増大し、clear cell の間へまで入り込むような形で強い活性がみられる。G6PD, 6PGD は副腎皮質の形態上の変化に併せて細胞の activity の変化をみながら過形成を判定する上に参考となり得る。

3β -HSD は正常副腎皮質では clear cell に比較的強い活性があるが、過形成例では compact cell の部分にまで強い活性を示す部分が伸びている。この酵素の検討も過形成の判定の参考となるとと思われる。

2. 腺腫では primary aldosteronism ではほとんどが clear cell で占められ、Cushing's syndrome では compact cell の占める割合が大きく、adrenogenital syndrome ではほとんど全部が compact cell である。compact cellには 3β -HSDを除く諸酵素の活性が強くみられ、clear cellでは諸酵素活性は弱い、G6PD, 6PGD は他の諸酵素よりもやや強い活性を示し、 3β -HSD も活性を示している。これらの点は各疾患の腺腫でほぼ共通した所見である。

稿を終るにあたり、終始懇篤なる御指導と御校閲を賜

った恩師高安久雄教授に深甚なる謝意を表します。また組織化学的検討に際し直接御指導、御教示をいただいた阿曾佳郎講師に深謝すると共に御協力をいただいた村橋勳学士はじめ教室の諸氏に感謝の意を表します。

(本論文の要旨は第55回日本泌尿器科学会総会で高安が宿題報告中にその一部を発表しており、第53回日本泌尿器科学会総会、第30回日本泌尿器科学会東部連合地方会、第6回及び第8回組織化学会総会においてそれぞれその一部を報告している)。

文 献

- 1) Symington, T., Currie, A.R., O'Donnell, V. J., Grant, J.K., Oastler, E.G. and Whyte, W. G.: Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, **12**, 102, 1958.
- 2) Symington, T.: Brit. J. Urol., **35**, 329, 1963.
- 3) 高安久雄, 熊本悦明, 阿曾佳郎, 木下健二, 星野嘉伸: 医学のあゆみ, **62**, 615, 1967.
- 4) Skelton, F.R.: International Academy of Pathology Monograph "Adrenal Cortex", Paul B. Hoeber, New York, 1961. p. 176.
- 5) Sprague, R.G.: A.M.A. Scientific Exhibits, Grune & Stratton, New York, 1961. p. 176.
- 6) Knobil, E., Morse, A., Hofmann, F.G. and Greep, R.O.: Acta Endocr., **17**, 229, 1954.
- 7) Eränkö, O.: Acta Endocr., **18**, 189, 1955.
- 8) Haynes, R.C. and Berthet, L.: J. Biol. Chem., **225**, 115, 1957.
- 9) Haynes, R.C.: J. Biol. Chem., **233**, 1220, 1958.
- 10) Vestling, C.S.: J. Biol. Chem., **212**, 545, 1955.
- 11) McKerns, K.W.: Biochem. Biophys. Acta, **100**, 612, 1965.
- 12) 木村徳次: 生化学, **33**, 612, 1961.
- 13) 松葉三千夫, 矢後長純, 小林森: 日本薬理学雑誌, **60**, 18, 1964.
- 14) Symington, T., Duguid, W.P. and Davidson, J.N.: J. Clin. Endocr. **16**, 580, 1956.
- 15) Dawson, I.M.P., Pryse-Davies, J. and Snape, I.M.: J. Path. Bact., **81**, 181, 1961.
- 16) Cavallero, C. and Chiappino, G.: Experientia **18**, 119, 1962.
- 17) Goldman, A.S., Bongiovanni, A.M., Yakovac, W.C. and Prader, A.: J. Clin. Endocr., **24**, 894, 1964.
- 18) Baillie, A.H., Cameron, E.H.D., Griffiths, K. and Hart, D. Mck.: J. Endocr., **31**, 327, 1965.
- 19) Calman, K.C., Baillie, A.H., Ferguson, M.M. and Hart, D. Mck.: J. Endocr., **34**, 439, 1966.
- 20) Cohen, R.B.: Cancer, **19**, 552, 1966.
- 21) Eder, M. and Bernhard, J.: Virchow Arch. path. Anat., **337**, 1963.
- 22) Sarason, E.L.: Arch. Int. Med., **91**, 702, 1943.
- 23) Ayres, W.W., Firminger, H.I. and Hamilton, P.K.: Military Surgeon, **109**, 503, 1951.
- 24) Stones, H.B., Whiteley, H.J. and Emery, J.L.: J. Path. Bact., **66**, 171, 1953.
- 25) Shimamoto, H.: Acta Scholas med. Univ. Kioto, **33**, 1, 1955.
- 26) MacKinnon, P.C.B. and MacKinnon, I.L.: J. Anat., **94**, 183, 1960.
- 27) Davignon, J., Tremblay, G., Nowaczynski, W., Koiw, E. and Genest, J.: Acta Endocr., **38**, 207, 1961.
- 28) 土山秀夫: 最新医学, **18**, 2893, 1963.
- 29) 笹野伸昭, 北川郁夫, 出村博, 近藤庸男, 大山茂, 山内裕一, 一戸文雄: 最新医学, **18**, 1728, 1963.
- 30) Lison, L.: 今泉正訳, 組織化学および細胞化学, 理論と方法, Original, Ganthier-Villars & Co., Paris, Copyright in Japan by Hakusuisha, Tokyo, 1960, pp. 665—714.
- 31) Pearse, A. G. E.: Histochemistry-Theoretical and Applied, Little, Brown and Co., Boston, 1961.
- 32) Burstone, M.S.: Enzyme Histochemistry and its application in the study of Neoplasms. Academic Press Inc., New York, 1962.

(昭和44年6月6日受付, 特別掲載)