副腎癌による Cushing 症候群の 1 例

—とくにその電顕像について

鈴木 和 雄

田 島 惇
浜松医科大学泌尿器科
(主任: 阿曾佳郎教授)

藤 田 公 生

阿 曾 佳 郎

藤枝市立志太病院 泌尿器科 昼 間 哲
(院長 吉村 隆) 内 科 茂 木 安 平

CUSHING'S SYNDROME DUE TO ADRENAL CORTICAL CANCER

Kazuo Suzuki, Atsushi Tajima, Kimio Fujita and Yoshio Aso

Department of Urology, Hamamatsu University School of Medicine, Hamamatsu-shi,
Shizuoka-ken

(Chairman: Prof. Y. Aso)

Satoshi Hiruma and Yasuhira Motegi

Departments of Urology and Internal Medicine, Fujieda Municipal Shida Hospital,
Fujieda-shi, Shizuoka-ken

(Director: Dr. T. Yoshimura)

A 41-year-old male was admitted with complaints of back ache and easy fatigability. Blood pressure was 150/60. Central obesity and buffalo hump were observed. Urinary 17-OHCS and 17-KS were increased. Endocrinological and roentgenological studies suggested left adrenal cortical cancer. Left adrenalectomy with para-aortic lymph node dissection was performed on October 19, 1977. The tumor was removed together with left kidney. It measured $12.5 \times 18.0 \times 7.5$ cm and weighed 1,190 g. Postoperatively the patient improved temporarily. Metastases to lung and liver, however, developed and he died four months after the operation. Electron microscopic examination of the tumor revealed poorly developed smooth surfaced endoplasmic reticuli and decreased number of mitochondria with sparse short tubular cristae. This finding is different from that of cells in normal fascicular and reticular zones which have abundant smooth and rough surfaced reticuli and mitochondria with vesicular cristae. It was suggested that each tumor cell had less steroid producing ability compared with normal adrenocortical cell, although the whole tumor was producing a large amount of steroids. Slow production of steroids in the tumor might have delayed the diagnosis of the disease, while the tumor itself had already grown up to invade the adjoining organs. The authors assume that the activity to produce steroids in the tumor is not paralleled with its growing or invading activity.

要 旨: 41歳, 男性. 腰痛, 全身倦怠感を主訴として来院. 入院時血圧 150/60mmHg, central obesity, buffalo hump を認め, 内分泌学およびレントゲン学的検索にて左副腎皮質癌による Cushing 症候群と診断された. 1977年10月19日左副腎摘出術および大動脈周囲リンパ節廓清を施行した. 摘出腫瘍は大きさ $12.5 \times 18.0 \times 7.5$ cm, 重量 1,190g であった. 術後一時的に全身状態の改善をみたが肺, 肝, 脊椎への転移のため術後4カ月目に死亡した.

電顕的検索では、滑面小胞体は減少し、短管状のクリスタをもつたわずかなミトコンドリアが観察された。この所見を滑面小胞体、粗面小胞体の発達、小胞状のクリスタをもつた豊富なミトコンドリアといった正常な副腎皮質束状帯および網状帯の細胞にみられる所見と比べると本腫瘍の個々の細胞でのステロイド産生能は低下していたことを示唆するものと思われ、診断の遅れた原因の一つであるかとも推定された。さらには、腫瘍に関して増殖、浸潤の面よりみた活性とホルモン産生という機能面よりみた活性は必ずしも平行するものではないことを示していると思われた。

緒 言

1,190g におよぶ巨大な副腎皮質癌による Cushing 症候群の 1 例を経験し、電顕的検索を加えたので報告する。

症 例

患者：鎌〇男〇，41歳，男性，会社員。

主訴：腰痛，全身倦怠感，糖尿。

家族歴：特記すべき事なし。

既往歴：21歳，肺結核。

現病歴：1975年より糖尿を指摘され治療をうけていたが1976年2月左肋骨々折，体重減少，構語障害が出現し某医にて内分泌学的検査を勧められたが放置した。同年8月23日痤瘡，腰痛，全身倦怠感，浮腫，口渴が著明となり精査目的で志太病院に入院した。

入院時現症：身長170.5cm，体重57kg，血圧150/60mm Hg，脈拍55/分，整，皮膚はうすく，躯幹に比して四肢が細く，buffalo hump がみられた。顔面には痤瘡が認められたが moon face は著明でなかった。胸部に異常なく，腹部は平坦で軟かく異常腫瘤を触知しなかった。皮膚線条はなく外陰部も正常であつた。

検査成績：表1に示す如く，血液生化学での主な異常所見は総蛋白5.6g/dl，総コレステロール309mg/dl，ALP-ase 16.2 K.A.U.，LDH 538I.U.，血清 K 3.2mEq/l で空腹時血糖は365mg/dl と高値を示した。内分泌学的検査では尿中17-KS，17-OHCS はいずれも高値を示し血清コルチゾールも高値でかつ日内変動がみられなかった。デキサメサゾン抑制試験では8mg 投与でも抑制は認められなかったが急速 ACTH 負荷試験では反応がみられた。なお17-KS 分画では DHEA 28mg/day，11-Hydroxyandrosterone 36.4mg/day と著明な上昇が認められた。

X線所見：胸部に異常はない。頭蓋骨も異常なくトルコ鞍正常。PRP+DIP にて左腎上方に石灰化を伴った10×12cm の腫瘤陰影を認め，脊椎は全体に骨粗鬆症を呈していた（図1）。腹部大動脈撮影では比較的血管新生の少ない腫瘍陰影が左腎上方に認められた。

以上の所見から副腎皮質癌による Cushing 症候群の診断のもとに昭和52年10月19日手術を施行した。

手術所見：Nagamatsu の皮切により後腹膜腔へ到達したところ，腫瘍は左腎上方にあり，小児頭大の大きさを示し，腎を下方に圧排し下大静脈に及んでいた。大動脈周囲リンパ節には広範な転移が認められた。そこで左腎を含めて一塊として腫瘍を摘出し，大動脈周囲リンパ節も可能な限り摘除した。摘出した副腎腫瘍は大きさ12.5×18.0×7.5cm，重量1,190g 黄褐色を呈し中心部に石灰化巣をもつ壊死傾向の強い腫瘍であつた（図2）。

病理組織学的所見：腫瘍は図3にみられるようにエオジン好性の胞体をもつた小型均一細胞が胞巣状又は腺管状に増殖している部が主であり，他に図3左上方にみられるような胞体の明るい大きな細胞巣がみられた。さらに一部には細胞質に乏しく核の大小不同，異形成の強い細胞もみられ，明らかな血管内浸潤もあり，副腎皮質癌と診断された。

電顕所見：腫瘍の主体となるエオジン好性の胞体をする細胞を観察すると，明瞭な核小体をもつ不整な核がみられ，細胞質内には大小不同で matrix は明るく短管状の cristae をもつミトコンドリア，不整な dense matrix を含む空胞構造がみられ，一部には粗面小胞体の集まりがみられるが，滑面小胞体は少なかつた。また直径はば0.2μ～0.4μ 位の dense body が多数認められた。

経過：術後経過は良好で第5日目に約6,000ml と著明な利尿を来した以外は特に問題なく経過し，腰痛の改善，痤瘡および浮腫の消失，血清K値の正常化，尿中17-OHCS の低下をみたが尿中17-KS は術後2週目より再び上昇し始め12月頃には全身衰弱が著しくなり，1978年2月12日死亡した。

剖検所見：血性腹水800ml を認め，肝には広範な転移がみられ重量は5,090g であつた。大動脈周囲リンパ節に拇指頭大から手拳大の転移巣を認めた。その他肺，脊椎にも転移がみられた。対側副腎は著明に萎縮していた。

表 1 検査成績

血 算		血液生化学	
赤血球	421 × 10 ⁴ /mm ³	T. P.	5.6g/dl
白血球	15,100/mm ³	A/G	1.52
HCT	41%	T - Cholesterol	309 mg/dl
Hb	78%	GOT	24 U.
出血時間	2' 30"	GPT	23 U.
凝固時間	9' 30"	TTT	1.1 U.
検 尿		ZTT	1.9 U.
pH	7.0	ALPase	16.2 K. A. U.
蛋 白	(-)	LDH	538 I. U.
糖	(卅)	FBS	365 mg/dl
赤血球	(-)	BUN	16.3 mg/dl
白血球	(-)	Creatinine	1.2 mg/dl
上 皮	(-)	Na	137 mEq/l
細 菌	(-)	K	3.2 mEq/l
血 沈	20 mm/1 hr.	Cl	93 mEq/l
CRP	(+)	Ca	3.5 mEq/l
STS	(-)	P	1.9 mg/dl

内分泌学的検査	
尿 中	
17 - KS	33.3 mg/day (3.1 ~ 8.7)
17 - OHCS	85.9 mg/day (4.2 ~ 12.4)
Aldosterone	1.0 mg/day (0.5 ~ 4.0)
VMA	2.0 mg/day (3.4 ~ 7.7)
17 - KS 分画	
Androsterone	5.28 mg/day (0.50 ~ 4.00)
Etiocholanolone	7.34 mg/day (0.50 ~ 4.00)
DHEA	28.00 mg/day (< 2.00)
11 - Hydroxyandrosterone	36.4 mg/day (0.05 ~ 1.00)
11 - Hydroxyetiocholanolone	4.52 mg/day (< 0.50)
11 - Ketoetiocholanolone	4.37 mg/day (0.05 ~ 1.00)
血 中	
Cortisol	
am 9 : 00	41.5 μg/dl (4.9 ~ 14.7)
pm 9 : 00	54.5 μg/dl
dexamethasone抑制試験	
2 mg	52.2 μg/dl
8 mg	42.9 μg/dl
ACTH 刺激試験	
60 min.	140.0 μg/dl
ACTH	69 pg/ml (15 ~ 85)

() 内正常値

考 案

副腎皮質腫瘍はそのホルモン活性のいかんにより、内分泌非活性腫瘍と内分泌活性腫瘍とに分けられ、後者はさらにその症状により Cushing 症候群、男性化症、女性化症、アルドステロン症などにわけることができる。相田ら³⁾による副腎癌77例の本邦集計によれば、内分泌非活性腫瘍は30例、内分泌活性腫瘍は47例とやや内

分泌活性型の方が多く、後者のうちでは Cushing 症候群を呈するものが男性化、女性化を合併するものを含めて47例中20例43%と最も多くみられている。Hutter ら²⁾の報告でも同様の傾向がみられる。本邦における Cushing 症候群を呈する副腎癌としてはその後1972年水野ら³⁾による24例の集計があるが、我々はその後現在までに本邦で報告されている13例^{4)~16)}に本症例1例を追加

図1 DIP+PRP 左腎上方に石灰化を伴った10×12cmの腫瘍陰影を認める

図2 摘出副腎腫瘍

図3 腫瘍の光顕的組織所見 (H-E 120倍). 右半側にみられるようなエオジン好性小細胞が主体となっていた. 右上方に核の大きな巨大な腫瘍細胞もみられる.

図4 腫瘍の電顕像 (左弱拡大, 2300倍. 右: 強拡大, 7800倍). 核小体の著明な, 不規則な核, 短管状の cristae を有するミトコンドリア, 滑面小胞体の数の減少が目立つ

図5 年齢, 性分布

表2 腫瘍の重量および患側

weight of the tumor (g)	
1000～	7
800～1000	0
600～ 800	2
400～ 600	3
200～ 400	4
～ 200	11
total	27

site of the tumor	
right	20
left	14
total	34

し計37例を集計した。なお、水野らの集計で同一症例を初発時、再発時にわけ2症例として扱っている症例があるのでここでは1症例として扱った。

1) 年齢：5カ月より52歳まで広く分布し、平均年齢は23.5歳である。Hutter らの副腎癌130例の平均年齢37.5歳に比して若い傾向があるが、これは Hutter らの副腎癌の集計では比較的高齢者に多い内分泌非活性腫瘍を含んでいるためであろうと思われる(図5)。

2) 性別：37例中男性が12例32%に対し女性が25例68%と女性に多くみられた。これは、Hutter ら、Sullivan ら¹⁷⁾の副腎癌全体の男女比とはほぼ同様である(図5)。

3) 患側：右側が20例59%、左側が14例41%で右側にやや多くみられた(表2)。

4) 大きさ：Schteingert ら¹⁸⁾は腺腫に比べて癌腫ははるかに大きく、重量も重いと述べている。今回の集計でも1,000g 以上のものが本症例を含めて7例みられ、200g 以上のものが全体の過半数を占めている(表2)。

5) その他：遠隔転移は肺転移が11例と最も多くついで肝転移8例となっている。対側副腎への転移も1例にみられている。

電顕像と臨床との関連性：正常副腎皮質において糖質コルチコイドおよびアンドロジェン、エストロジェン産生に参与している束状帯、網状帯の細胞の特徴は滑面小胞体および粗面小胞体の発達、豊富なミトコンドリアとその cristae が小胞状であることなどがあげられている¹⁹⁾。本症例では内分泌学的検査成績からみて癌組織から過剰な糖質コルチコイドおよび性ステロイドが産生されていたことは確かであるが、個々の癌細胞については上述のようなコルチコイド産生細胞に特徴的な所見は乏しく、とくに滑面小胞体の発達が悪く、ミトコンドリアも豊富でなく、その cristae も少なく、短管状であつた。これらの所見は、腫瘍全体としては多量なステロイドを産生していたが、個々の癌細胞よりのコルチコイド産生は活発でなかつたことを示唆するものと考えられる。またそのために腫瘍がかなり大きくなるまで過剰なステロイド産生による症状の発現がみられず、その診断が遅れた原因の1つかとも思われる。さらに腫瘍について増殖、浸潤の面よりみた活性とホルモン産生という機能面よりみた活性とは必ずしも平行するものでないことを示しているものかとも考えられる。過去における副腎皮質癌の電顕所見をみると、Neville ら²⁰⁾は Cushing 症候群を呈した副腎癌の電顕像として、明瞭な核小体をもつ不整な核、基底膜の断裂、豊富なミトコンドリア、滑面小

胞体の減少などをあげている。しかしホルモン産生に参与する細胞内小器官に関しては種々多様な像を示すといわれ、Thiele²¹⁾は粗面小胞体、滑面小胞体、ミトコンドリア、ゴルジ装置の増加がみられたと報告しているが、Mitschke ら²¹⁾は滑面小胞体、ミトコンドリアの減少が特徴的であつたと報告している。このように多彩な像がみられたことは個々の癌細胞のホルモン産生面での活性および、増殖、浸潤という面での活性が各症例により異つていたことを示しているものと解釈される。

結 語

41歳、男性にみられた副腎皮質癌による Cushing 症候群症例を報告した。本邦例37例につき若干の統計的検討をすると共に電顕所見と臨床所見との関連につき言及した。

なお本論文の要旨は第26回日本内分泌学会西部々会にて発表した。

文 献

- 1) 相田光保, 羽二生邦彦, 島 紀之, 猪狩大陸, 小島元子, 増田高行: 内分泌と代謝をめぐる CPC (96)-o,p'-DDD を投与した Cushing 型副腎癌の1例。医学のあゆみ, 104, 487—495, 1978.
- 2) Hutter, A.M. Jr. and Kayhoe, E.D.: Adrenal cortical carcinoma: Clinical features of 138 patients. *Amer. J. Med.*, **41**, 572—580, 1960.
- 3) 水野嘉夫, 岡島重孝, 本多良之, 新村研二, 関口 進, 土屋雅春: 副腎皮質癌による Cushing 症候群の一例と本邦報告例の臨床的検討。最新医学, **27**, 813—825, 1972.
- 4) 阿部喜代子, 上田利久, 兼重忠司, 加藤精彦: Cushing 症候群と男性化を示した1歳女兒副腎皮質癌の1例。小児科, **11**, 757—762, 1970.
- 5) 秋元康健一, 大内忠行, 田口裕功, 井田時雄, 石塚栄一: 副腎皮質癌による Cushing 症候群の1例。小児科臨床, **23**, 313—318, 1970.
- 6) 石井厚史, 北室文昭, 安部 収, 吉井淳一, 西川清一: 長期生存しえた副腎皮質癌の1剖検例。日内会誌, **60**, 774, 1971.
- 7) 浜中保男, 内藤説也, 宮崎 忠, 中村元臣, 天野拓哉, 加藤堅一: 巨大副腎腫瘍による Cushing 症候群の1例。日内会誌, **62**, 642, 1973.
- 8) 大橋伸生, 新波光生, 山田智二, 稲田文衛, 松山隆治, 伊藤哲夫: Cushing 症候群の2例, 市立札幌病院医誌, **34**, 17—23, 1973.
- 9) 波佐谷兼綱, 前田正博, 宮森 勇, 能登康夫, 中林 肇, 森本真平, 竹田亮祐, 村上英徳: 著明な血漿レニン活性増加を示した副腎皮質癌による Cushing 症候群の1剖検例。ホと臨床, **21**, 1259—1264, 1974.
- 10) 吉川清彦, 伊藤英輔, 春山 武, 伊藤一輔, 飛

- 田 涉, 若狭治毅: 内分泌と代謝をめぐる CPC (53)-クッシング症候群を伴う副腎皮質癌による低血糖症. 医学のあゆみ, 81, 651—662, 1974.
- 11) 杉山貴久子, 樋口譲二, 戸谷拓二, 田淵勝輔, 田仲俊雄, 伊藤慈秀: 副腎皮質癌の1例. 日本小児外科学会誌, 10: 685, 1974.
 - 12) 長嶋正実, 加藤 宏, 岩井直一: 副腎皮質癌の1例. 日本小児科学会雑誌, 78, 58, 1974.
 - 13) 加藤修爾, 児玉直彦, 菊入 剛, 木村正一, 塚本泰司: クッシング症候群を呈した副腎皮質癌の1例. 日泌尿会誌, 66, 799, 1975.
 - 14) 藤城 昇他: 右副腎髓質の過形成, 尿中カテコールアミンの増加を伴った左副腎皮質癌による Cushing's syndrome の1例: 共済医報, 24, 240, 1975.
 - 15) 吉田哲也, 山本鈴代, 黒田泰弘, 宮尾益英, 船戸豊彦, 斎藤史郎: Cushing 症候群と男性化症状を呈した副腎癌の1例. ホと臨床, 25, 861—864, 1977.
 - 16) 高田一太郎, 栗林忠信, 増戸 尚, 見坊 隆, 渡辺 斌: 副腎皮質癌によるクッシング症候群の1例. 日本内分泌学会 東部部会 講演要旨集, 56, 1977.
 - 17) Sullivan, M., Boileau, M. and Hodges, C.V.: Adrenal cortical carcinoma. J. Urol., 120, 660—665, 1978.
 - 18) 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.
 - 19) 横山正夫: 副腎皮質過形成の電顕的所見, 熊本悦朗, 笹野伸昭, 土山秀夫編: 副腎皮質の形態と機能, 249—259, 南江堂, 東京, 1974.
 - 20) Neville, A.M. and Mackay, A.M.: The structure of the human adrenal cortex in health and disease. Clinics in Endocrinology and Metabolism., 1, 361—395, 1972.
 - 21) Thiele, J.: Feinstrukturelle Untersuchungen an einem endokrin aktiven Carcinom der Nebennierenrinde. Virchows Arch. Abt. B., 17, 51—62, 1974.
 - 22) Mitschke, H. and Saeger, W.: Ultrastructural pathology of the adrenal glands in Cushing's syndrome. Curr. Top. Pathol., 60, 113—150, 1975.

(1979年8月2日受付)