コルチコステロン産生副腎皮質腫瘍の1例

浜松医科大学泌尿器科学教室（本研究施行時、主任：阿曾佳郎教授）

北川 元昭 須床 洋 太田 信隆

鈴木 和雄 田島 惇

東京大学医学部泌尿器科学教室（主任：阿曾佳郎教授）

阿 曾 佳 郎

CORTICOSTERONE PRODUCING ADRENAL CORTICAL ADENOMA

Report of a Case and Review of Literature

Motoaki Kitagawa, Hiroshi Sudoko, Nobutaka Ohta, Kazuo Suzuki and Atsushi Tajima

(Chairman at the time of the study: Prof. Yoshio Aso, M.D.)

Yoshio Aso

Department of Urology, Faculty of Medicine, University of Tokyo

(Chairman: Prof. Yoshio Aso, M.D.)

A 71-year-old male was seen at our clinic because of hypertension of 3 years duration. Serum laboratory study on the initial examination revealed slight elevation of serum GOT and GPT levels. The CT-scan performed for possible hepatobiliary disorder revealed a left adrenal mass measuring 24 × 11 mm in size.

Endocrinological study showed an elevation of plasma corticosterone value, which was suppressed by 3 mg of dexamethazone. There was no definite accumulation of the radioisotope on adrenal scintigraphy using I¹³¹-adosterol.

After left adrenalectomy, the plasma corticosterone level returned to normal, although blood pressure remained elevated. Because of this fact, the tumor was regarded producing corticosterone.

Histologically, the adrenal tumor was an adenoma resembling an aldosterone-producing tumor. The irreversibility of hypertension was assumed due to arteriolosclerosis found in the renal biopsy specimen.

要旨：症例は3年前より高血圧を指摘されていた71歳の男性で、肝酵素の異常を認めたためCTスキャンによる肝胆道系の精査を実施したところ、24×11mmの大きさの左副腎腫瘍が見つかった。内分泌学的検査成績では、血漿コルチコステロン値の上昇を認め、3mgのデキサメサゾン投与にて抑制された。¹³¹I アドステロールを用いた副腎シンチ像では、アイソトープの異常集積像は認められなかった。副腎腫瘍摘出後、血漿コルチコステロン値は正常値になったが、高血圧は改善されなかった。以上の結果より、この副腎腫瘍はコルチコステロンを産生していたと考えられた。組織学的には、この腫瘍はアルドステロン産生腫瘍に類似した腺腫であった。腎生検所見から、高血圧が改善されなかった理由は、腎組織の細動脈硬化性病変がすでに進行した状態となっていたためと考えられた。

結 言

コルチコステロンは、アルドステロンの前駆物質であり、主に副腎皮質の網状層で生合成され、また、アルドステロンと共に球状層でも生合成される¹⁾。コルチコステロンはミネラルコルチコイドとグルココルチ

コイド両方の活性を示し、正常ではアルドステロンに比べれば、その生合成される量は少ない。ミネラルコルチコイドとしての活性は弱く、アルドステロンの約200分の1とされている¹⁾。しかし動物実験において、コルチコステロンを静脈内投与した場合、高血圧や低

K 血症を起こすことが知られている²⁾。人間においても、コルチコステロンを経口並びに筋肉内投与した場合、Na の蓄積や低 K 血症が起きる³⁾。17- α hydroxylase deficiency の患者では実際に、過剰の deoxycorticosterone(DOC), corticosterone により高血圧、低 K 血症アルカローシスがみられる^{4)~10)}。

ミネラルコルチコイド産生副腎皮質腫瘍としては、原発性アルドステロン症がよく知られている。この他にも、血漿アルドステロン値が正常で、コルチコステロンの過剰分泌により高血圧、低 K 血症を示す別の型のミネラルコルチコイド産生副腎皮質腫瘍もみられる。しかし、このような状態はまれで、Fraser ら¹²⁾、Edwards ら¹³⁾の 2 症例をみるに過ぎない。われわれも術前、血漿アルドステロン値が正常でアルドステロン前駆物質の中でコルチコステロンのみが上昇し、術後、改善がみられたコルチコステロン産生副腎皮質腫瘍の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：71歳，男性。
主訴：頭痛，肩こり。
既往歴：68歳，高血圧。
家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1985年 4 月19日，頭痛，肩こりを主訴として某病院を受診した。3 年前より高血圧を指摘されていたが，投薬は受けていなかった。初診時の検査成績で，血漿 GOT 並びに GPT 値の軽度上昇を認めた。肝胆道系の異常を疑い，CT スキャンを施行したところ，左副腎腫瘍が発見された。1985年 9 月24日，左副腎腫瘍の精査目的のために当科へ転院されてきた。

入院時現症：身長154cm，体重50.2kg，血圧138/98 mmHg，脈拍80/分，整。内分泌学的異常を思わせる身体学的所見は認められなかった。

入院時検査成績：血算；異常なし。血液生化学的検査；血清 Na 141mEq/l，K 4.1mEq/l，Cl 109mEq/l，BUN 13.4mg/dl，Cr 0.9mg/dl，UA 6.7mg/dl，K 値は数回測定したが，3.8~4.4mEq/l と正常であった。動脈血液ガス分析：pH 7.39，Po₂ 81mmHg，Pco₂ 36.4mmHg，BE -2.3mM/l。検尿；異常なし。

画像診断：CT スキャンにて，左副腎の部位に相当して24×11mm の腫瘍が存在する。¹³¹I アドステロールを用いた副腎シンチ像並びにデキサメサゾン投与後の抑制シンチ像でも左右差は認められなかった。

内分泌学的検査成績：術前の結果を表 1 に示す。血

Table 1 Preoperative Endocrinological data

		Normal range
Plasma :		
Aldosterone(ng/ml)	5.8	(5.1-10.6)
Corticosterone(ng/ml)	17.8	(0.37-8.42)
Deoxycorticosterone(ng/ml)	0.26	(0.08-0.28)
Progesterone(ng/ml)	0.29	(0.1-0.4)
Pregnenolone(ng/ml)	0.4	(0.1-1.0)
Cortisol(ng/ml)	13.8	(3.7-13.0)
17 α -OH-progesterone(ng/ml)	1.15	(0.41-2.1)
17 α -OH-pregnenolone(ng/ml)	3.2	(0.1-4.0)
Dehydroepiandrosterone(ng/ml)	3.46	(1.2-7.5)
Androstenedione(ng/ml)	0.62	(0.43-1.74)
Plasma renin activity (ng/ml/hr)		
Basal	0.32	(0.3-2.9)
After stimulation	0.92	(1.9-6.8)
Adrenaline(pg/ml)	12	(120>)
Noradrenaline(pg/ml)	117	(40-350)
Dopamine(pg/ml)	200>	(700>)
Urine :		
Aldosterone(μ g/day)	0.33	(0.2-13)
17-OHCS(mg/day)	5.61	(3.1-8.7)
17-KS (mg/day)	2.97	(4.2-12.4)
VMA (mg/day)	5.6	(2-12)
HVA (mg/day)	3.1	(1-11)

漿並びに尿中アルドステロン値は，正常あるいは正常値以下であったが，血漿コルチコステロン値は上昇していた。血漿 DOC, pregnenolone, progesterone, 17- α OH pregnenolone, 17- α OH progesterone, androstenedione, dehydroepiandrosterone, adrenaline, noradrenaline, dopamine 値はそれぞれ正常範囲内であった。血漿コルチゾール値は軽度上昇していたが，日内リズムがみられた。血漿レニン活性値は低下しておりフロセマイド50mg と立位負荷の刺激テストに対し軽度反応した。尿中17-OHCS 値は正常であり，17-KS 値は2.97mg/day と正常値以下であった。

臨床経過：1985年11月 1 日，腰部斜切開で左副腎摘出術を施行した。摘出した腫瘍は被膜に包まれ，大きさ24×14×14mm，周囲正常副腎を含む全体の重さ11 g，断面は黄色充実性の腫瘍であった。組織学的には淡明細胞に富んだ腺腫であり，アルドステロン産生腫瘍の組織像と類似していた(図 1)。術前後の血漿コルチコステロン値の変動と血圧の変動を図 3 に示す。術前高値を示した血漿コルチコステロン値は，3mg のデキサメサゾン投与により抑制され，抑制中止後再び上昇し，術後は正常域になった。術前みられた軽度の高血圧は，図 3 の下段に示すように術後も持続した。以上

Fig. 1 Histologically the tumor consisted of abundant clear cells (×600; hematoxylin eosin stain).

Fig. 2 Histology of renal biopsy specimen reveals moderate fibrous thickening of the intima of the arteriole and mild inflammatory cell infiltration (×600; hematoxylin eosin stain).

Fig. 3 Pre-and postoperative plasma corticosterone levels and blood pressure

の所見より、術前高値を示した血漿コルチコステロン値が、術後正常域になったことより、この副腎腫瘍がコルチコステロンを産生していたと考えられた。

考 察

1955年に Conn が初めて原発性アルドステロン症の報告をして以来¹¹⁾、アルドステロン産生副腎腫瘍の報告は数多くみられる。しかし血漿アルドステロン値は正常でありながら、アルドステロン前駆物質である DOC, 18-OHDOC, corticosterone, 18-OH corticosterone などのアルドステロンよりも活性の弱いミネラルコルチコイドが高値を示す別のタイプの電解質産生副腎皮質腫瘍の症例もまれながら報告されている^{12)~19)}。表 2 はわれわれの症例も含めこれらの症例を高値を示したミネラルコルチコイド別に分類したものである。症例の内訳は corticosterone が高値を示した症例が 3 例、18-OH corticosterone が高値を示した症例が 3 例、DOC が高値を示した症例が 3 例、DOC、

18-OHDOC, corticosterone, 18-OH corticosterone いずれもが高値を示した症例が 1 例となっている。性別では過去の報告はすべて女性であり、男性はわれわれの症例が初めてであった。腫瘍は癌腫が 4 例、腺腫が 6 例であった。患側は左副腎が 7 例、右副腎が 3 例と左側が多い。

コルチコステロン産生副腎皮質腫瘍は1968年に Fraser らにより55歳女性の癌腫の 1 例として初めて報告された¹²⁾。しかし残念なことに DOC など他のミネラルコルチコイドは測定されていない。その後1975年に Edwards らが血漿 DOC、アルドステロン、コルチゾール値が正常で、コルチコステロンだけが上昇した副腎皮質腺腫の 1 例を報告しており¹³⁾、厳密な意味ではこれが最初の報告とみられる。われわれの症例も、術前血漿コルチコステロン値が高値で、腫瘍摘出により正常化したことより、副腎皮質腫瘍がコルチコステロンを産生していたと考えられ、コルチコステロン産

生副腎皮質腫瘍としては3番目の症例とみられる。

アルドステロン前駆物質のミネラルコルチコイドとしての作用はアルドステロンよりも弱く、DOC、コルチコステロンはアルドステロンのそれぞれ約20分の1、200分の1とされている¹⁾。しかしDOC、18-OHDOC、コルチコステロンなどは動物実験において静脈内投与した場合、高血圧や電解質異常を起こすことがわかっている²⁾²⁰⁾²¹⁾。従って生体内でもこれらの物質が過剰の状態にあれば、臨床的に高血圧並びに低K血症を起こすものと考えられる。実際コルチコステロンを経口的あるいは筋肉内投与した場合Naの蓄積や

低K血症を起こす報告があり³⁾、17- α hydroxylase 欠損症の患者では、過剰に産生されたDOC、corticosteroneにより高血圧や低K血症性アルカローシスがみられる^{4)~10)}。表2に示した症例においても、ほとんどの症例でアルドステロン前駆物質の過剰産生により、術前に高血圧や低K血症がみられ、腫瘍摘出後に改善されている例が多い。

18-OH corticosteroneのミネラルコルチコイドとしての作用に関する報告は少ない。健常の人では血漿18-OH corticosteroneの濃度は低く²²⁾²³⁾、ミネラルコルチコイドやグルココルチコイドの受容体に対する親

Table 2 Reported cases of mineralcorticoids producing tumors excluding aldosteronoma

	Reference	age	sex	tumor	size(cm)	side	hypertension preop, postop		s-K	
1. Corticosterone										
①	Fraser	1968	55	♀	cancer	10×9.5	Lt	+	(-)	↓
②	Edwards	1975	43	♀	adenoma	2×2×2	Lt	+	(-)	↓
③	Present report	1985	70	♂	adenoma	2.4×1.4×1.4 11.8g	Lt	+	(+)	→
2. 18-OH corticosterone										
①	Vecsei	1982	54	♀	adenoma	unknown	Rt	+	(-)	→
②	Vecsei	1982	34	♀	adenoma	unknown	Lt	+	(-)	→
③	Kigoshi	1984	46	♀	adenoma	2×1.5×1.2	Lt	+	(-)	→
3. Doc										
①	Powell-Jackson	1974	64	♀	cancer	9.4×7.7×5.8 263g	Rt	+	(-)	↓
②	Kondo	1976	35	♀	adenoma	9.5×8.5×5.5 240g	Lt	+	(-)	↓
③	Kelly	1982	51	♀	cancer	810g(autopsy)	Rt	+		↓
4. Doc, 18-OH DOC, Corticosterone, 18-OH Corticosterone										
①	Makino	1980	25	♀	cancer	3.5×3.5×3 15.5g	Lt	+	(-)	↓

DOC=deoxycorticosterone

Fig. 4 Preoperative plasma adrenal steroids levels

和性も低い²⁴⁾²⁵⁾。In vitro の実験では、副腎を摘出したラットにおいて18-OH corticosteroneを投与した場合、わずかながらNa蓄積の作用を示すが、²⁶⁾Hustonらは正常の人間に18-OH corticosteroneを静脈内投与した場合、血圧の上昇はみられなかったとしている²⁷⁾。18-OH corticosteroneを長期間投与し、血圧や電解質に及ぼす影響をみた報告はみられない。従ってVecsei¹⁴⁾、Kigoshiら¹⁵⁾は腫瘍摘出後血漿コルチコステロン値が正常になり高血圧の改善がみられても、18-OH corticosteroneの血圧に与える影響に関しては言明を避けている。

われわれの症例では腫瘍摘出後、血漿コルチコステロン値は正常化したが高血圧は改善されなかった。阿曾ら²⁸⁾は原発性アルドステロン症やクッシング症候群において、腫瘍摘出後数年経過しても高血圧の改善がみられない症例があり、これらの症例では同時に施行した腎生検の標本において小動脈の内膜や中膜の肥厚、糸球体の硝子化、間質の線維化や炎症性細胞の浸潤が強くみられたと報告している。さらに、腫瘍摘出後の高血圧の改善度は、術前のミネラルコルチコイドやグルココルチコイドの上昇の程度、術前の高血圧の持続期間、手術を受けた時の年齢などに左右されるとともに、上記のような腎生検の組織学的変化に関連性が見られたと述べている。われわれの症例の腎生検所見は、図2にみられるように小動脈の内膜が中等度線維性肥厚し、間質にも炎症性細胞の浸潤を示していた。従って腫瘍摘出後、血漿コルチコステロン値が正常化したにもかかわらず高血圧の改善がみられなかった原因としては、小血管の変化がすでに進行していて不可逆性になっていたためと推測される。

各種ステロイドの腫瘍組織内含量の検討は実施しなかったが、血漿コルチコステロン値が高値を示した理由としては図4の副腎ステロイド産生過程より、18-Hydroxylaseの不完全欠損が推定された。このことは血漿18-OH corticosterone値が測定されていればなおはっきりしたものと考えられる。

結 語

71歳男性にみられたコルチコステロン産生副腎皮質腺腫の1例を報告するとともに若干の文献的考察を加えた。

References

1) Liddle, G.W. and Melmon, K.L.: Text of Endocrinology, p. 233—283, W.B. Saunders Co., Philadelphia, 1974.

- 2) Haack, D., Mohring, J., Mohring, B., Petri, M. and Hackenthal, E.: Comparative study on development of corticosterone and DOCA hypertension in rats. *Am. J. Physiol.*, 233F, 403—411, 1977.
- 3) Conn, J.W., Fajans, S.S. and Louis, L.H.: Metabolic effects in man of orally and parenterally administered corticosterone (compound B). *Trans. Ass. Am. Physns.*, 64, 269—278, 1951.
- 4) Biglieri, E.G., Herron, M.A. and Brust, N.: 17-Hydroxylation deficiency in man. *J. Clin. Invest.*, 45, 1946—1954, 1966.
- 5) Goldsmith, O., Solomon, D.H. and Horton, R.: Hypogonadism and mineralocorticoid excess. The 17-Hydroxylase deficiency syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 227, 673—677, 1967.
- 6) Mallin, S.R.: Congenital adrenal hyperplasia secondary to 17-hydroxylase deficiency. Two sisters with amenorrhea, hypokalemia, hypertension and cystic ovaries. *Ann. Intern. Med.*, 70, 69—75, 1969.
- 7) New, M.I. and Suvannakul, L.: Male pseudohermaphroditism due to 17-hydroxylase deficiency. *J. Clin. Invest.*, 49, 1930—1941, 1970.
- 8) Bricaire, H., Luton, J.P., Laudat, P., Legrand, J. C., Tuppin, P., Corvol, P. and Lemmer, M.: A new male pseudohermaphroditism associated with hypertension due to a block of 17-hydroxylation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 35, 67—72, 1972.
- 9) Tourniaire, J., Audi-Parera, L., Loras, B., Blum, J., Castelnovo, P. and Forest, M.G.: Male pseudohermaphroditism with hypertension due to block of 17-hydroxylation. *Clin. Endocrinol.*, 5, 53—61, 1976.
- 10) Waldhausl, W., Herkner, K., Nowotny, P. and Bratusch-Marrain, P.: Combined 17- and 18-hydroxylase deficiency associated with complete male pseudohermaphroditism and hypoadosteronism. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 46, 236—246, 1978.
- 11) Conn, J.W.: Primary aldosteronism, a new clinical syndrome. *J. Lab. Clin. Med.*, 45, 3—17, 1955.
- 12) Fraser, R., James, V.H.T., Landon, J., Peart, W. S., Rawson, A., Giles, C.A. and McKay, A.M.: Clinical and biochemical studies of a patient with a corticosterone-secreting adrenocortical tumor. *Lancet*, II, 1116—1120, 1968.
- 13) Edwards, O.M., Galley, J.M., Tait, A.D. and Mills, I.H.: Steroid production rates in two patients with corticosterone producing

- adenomata. *J. Endocrinol.*, **65**, 52—53, 1975.
- 14) Vecsei, P., Abdeihamid, S., Haack, D., Lichtwald, K., Lewicka, S. and Mittelstadt, G.V.: Increased excretion of 18-hydroxycorticosterone in patients with adrenal adenomas and hypertension. *Clin. Exp. Hypertens*, **A4**, 1759—1770, 1982.
 - 15) Kigoshi, T., Imaizumi, N., Azukizawa, S., Yamamoto, I., Hosojima, H., Uchida, K. and Morimoto, S.: Adrenal adenoma with 18-hydroxycorticosterone excess and hypertension. *Hor. Res.*, **19**, 224—231, 1984.
 - 16) Powell-Jackson, J.D., Calin, A., Fraser, R., Grahame, R., Mason, P., Missen, G.A.K., Powell-Jackson, P.R. and Wilson, A.: Excess deoxycorticosterone secretion from adrenocortical carcinoma. *Bri. Med. J.*, **2**, 32—33, 1974.
 - 17) Kondo, K., Saruta, T., Saito, I., Yoshida, R., Maruyama, H. and Matsuki, S.: Benign desoxycorticosterone-producing adrenal tumor. *J. Am. Med. Assoc.*, **236**, 1042—1044, 1976.
 - 18) Kelly, W.F., Ohare, M.J., Loizou, S., Davies, D. and Laing, I.: Hypermineralocorticism without excessive aldosterone secretion: An adrenal carcinoma producing deoxycorticosterone. *Clin. Endocrinol.*, **17**, 353—361, 1982.
 - 19) Makino, K., Yasuda, K., Okuyama, M., Miura, K., Shimazu, R., Katoh, K., Kawai, T., Ojima, M. and Sasano, N.: A case of hypertensive patient with mineralocorticoid excess by adrenal carcinoma. *Igaku No. Ayumi (Jpn)*, **112**, 699—712, 1980.
 - 20) Nicholls, M.G., Fraser, R., Hay, G., Mason, P. and Torsney, B.: Urine electrolyte response to 18-hydroxy-11-deoxycorticosterone in normal man. *Clin. Sci. Mol. Med.*, **53**, 493—498, 1977.
 - 21) Oliver, J.T., Birmingham, M.K., Bartva, A., Li, M.P. and Chan, T.H.: Hypertensive action of 18-hydroxycorticosterone. *Science*, **182**, 1249—1251, 1973.
 - 22) Ulick, S. and Vetter, K.K.: Simultaneous measurement of secretory rates of aldosterone and 18-hydroxycorticosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **25**, 1015—1026, 1965.
 - 23) Martin, V.I., Edwards, C.R.W., Biglieri, E.G. and Vinson, G.P.: The development of a radioimmunoassay for 18-hydroxycorticosterone. *Steroids*, **26**, 591—604, 1975.
 - 24) Feldman, D. and Funder, J.W.: The binding of 18-hydroxydeoxycorticosterone and 18-hydroxycorticosterone to mineralocorticoid and glucocorticoid receptors in the rat kidney. *Endocrinol.*, **92**, 1389—1395, 1973.
 - 25) Baxter, J.D., Schambelman, M., Matulich, D.T., Spindler, B.J., Taylor, A.A. and Bartter, F.C.: Aldosterone receptors and the evaluation of plasma mineralocorticoid activity in normal and hypertensive states. *J. Clin. Invest.*, **58**, 579—589, 1976.
 - 26) Fraser, R. and Lantos, C.P.: 18-Hydroxycorticosterone: A review. *J. Steroid. Biochem.*, **9**, 273—286, 1978.
 - 27) Huston, G., Martin, V.I., Al-Dujaili, E.A.S. and Edwards, C.R.W.: Evaluation of the mineralocorticoid activity of 18-hydroxycorticosterone. *Clin. Sci.*, **61**, 201—206, 1981.
 - 28) Aso, Y. and Kinoshita, K.: Postoperative improvement of hypertension in primary aldosteronism and cushings syndrome. *Urol. Int.*, **30**, 386—395, 1975.

(1988年5月10日受理)