症例報告

慢性血液透析患者に発生した副腎皮質癌の1例

矢島 愛治 柳沢 孝嘉^{*1} 野崎 治重^{*1} 高橋 郁夫^{*1}
 稲生 綱政^{*1} 寺崎 裕美^{*2} 大坪 公子^{*2} 杉本 久之^{*3}
 大坪 修^{*3} 蛭田 啓之^{*4} 河合 紀生子^{*5} 吉田 英機^{*6}
 富永 登志^{*7} 西村 洋司^{*7}

東和病院泌尿器科 同外科^{*1} 三軒茶屋病院内科^{*2} 同外科^{*3} 東邦大学病理^{*4}
 長崎大学病理^{*5} 昭和大学泌尿器科^{*6} 三井記念病院泌尿器科^{*7}

key words : 慢性腎不全, 長期透析療法, 副腎皮質癌, 免疫染色, Weiss の criteria

〈要旨〉

長期慢性血液透析患者に副腎皮質癌が合併した症例を経験したので報告する。

症例は、43 歳、女性。21 年前より、腎炎による腎不全のため血液透析を施行。スクリーニングの腹部 CT で、左腎上方に腫瘤を認め超音波、血管造影の結果、左腎腫瘍または、左副腎腫瘍の疑いで左腎全摘出術を行った。腫瘍は、左副腎より発生しており腫瘍径は 8×7×4.5 cm であった。3 β -hydroxysteroid dehydrogenase 染色により腫瘍は副腎皮質由来であることが示された。また、Weiss の criteria の 9 項目のうち 5 項目が陽性であること、Vimentin 染色陽性であることより癌であると診断された。当症例は、術後 2 か月目に他疾患により死亡した。

慢性血液透析患者に副腎皮質癌が合併した症例は、本邦では当症例が初めてであり、文献的考察を加え、ここに報告した。

A case of chronic renal failure complicated by adrenocortical carcinoma

Aiji Yajima, Takayoshi Yanagisawa^{*1}, Harushige Nozaki^{*1}, Ikuo Takahashi^{*1}, Tsunamasa Inou^{*1}, Yumi Terasaki^{*2}, Kimiko Ohtsubo^{*2}, Hisayuki Sugimoto^{*3}, Osamu Ohtsubo^{*3}, Nobuyuki Hiruta^{*4}, Kioko Kawai^{*5}, Hideki Yoshida^{*6}, Takashi Tominaga^{*7}, Youji Nishimura^{*7}

Department of Urology and Department of Surgery^{*1}, Towa Hospital ; Department of Internal Medicine^{*2} and Department of Surgery^{*3}, Sangenjaya Hospital ; Department of Pathology, Toho University^{*4} ; Department of Pathology, Nagasaki University^{*5} ; Department of Urology, Showa University^{*6} ; Department of Urology, Mitsui Memorial Hospital^{*7}

We report a case of chronic renal failure complicated by adrenocortical carcinoma. A tumor in the upper part of the left kidney was incidentally discovered by abdominal CT scanning in a patient who had been undergoing chronic hemodialysis for 21 years.

Left total nephrectomy was performed. The tumor was 8×7×4.5 cm in diameter and was proved to be of adrenocortical origin by positive staining for 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase. Further pathological findings satisfied 5 out of 9 items in the criteria described by Weiss and showed positive Vimentin staining, leading to the diagnosis of adrenocortical carcinoma. The patient died of sepsis unrelated to adrenalectomy 2 months postoperatively.

Adrenocortical carcinoma in a patient on chronic hemodialysis is very rare in Japan.

はじめに

副腎皮質癌は、非常に稀な疾患である。Brennen¹⁾によれば、その発生率は人口150万人当たり1人とされている。我々が調べ得た限りでは、慢性透析患者に副腎皮質癌が合併した症例は、今までに報告されていない。今回、我々は、長期慢性血液透析患者に偶然、副腎腫瘍が発見され手術した症例を経験したので報告する。

症例

43歳、女性。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：平成4年アミロイドーシスによる右大腿骨頸部骨折。

現病歴：昭和48年、慢性腎炎による腎不全のため血液透析導入。平成6年1月18日、Screeningの腹部CTで左腎上方に腫瘍が発見され、同2月7日、精査加療目的にて入院となった。腹痛、血尿等の症状はなかった。

入院時現症：身長167 cm、体重41 kg、やせ型、血圧120/84 mmHg、脈拍92/分（整）、体温36.4℃、ざ瘡、満月様顔貌、多毛、抑うつ症状、浮腫等は、認めず。

入院時検査：生化学 T. P 6.7 g/dl, GOT 20 IU, GPT 14 IU, γ -GTP 148 IU, T-Bil 0.4 mg/dl, ALP 640 IU, LDH 367 U, BUN 64.0 mg/dl, Cr 6.8 mg/dl, Na 137 mEq/l, K 5.6 mEq/l, Ca 10.4 mg/dl, P 4.4 mg/dl, Fe 33 mg/dl, Amylase 152 U, T-Chol 160 mg/dl, TG 199 mg/dl, FBS 89 mg/dl, IAP 1,460 μ g/ml, CEA 6.0 ng/ml, Al 7.8 ng/dl, intact PTH 884 pg/ml, Ferritin 218 ng/ml, β_2 -MG 36 mg/l, IgG 2,910 mg/dl, IgA 472 mg/dl, IgM 90 mg/dl, IgD 1.0 mg/dl 未満, 血算 WBC 2,300/mm³, RBC 320 万/mm³, Hb 8.5 g/dl, Ht 30.2%, Plt 32.3 万/mm³ (St 9% Seg 37% Baso 3% Eosino 1% Mono 5% Lymph 45%), 赤沈1時間値75 mm, 2時間値123 mm, 出血時間2分, 凝固時間6分。

入院後の腹部CTを示す(図1)。左腎上方に、ほぼ均一な low density mass を認めた。なお、正常の左副腎は mass の内下方に認めたが、CT上、mass の origin が腎あるいは副腎であるかは

図1 入院後腹部CT

図2 腫瘍剖面

不明であった。腹部超音波検査では、左腎上方に low echoic mass を認めた。内部には点状の high echoic region を散在性に認めた。また、左腎動脈造影では、腎上方の mass はほとんど造影されなかった。以上より、左腎腫瘍または左副腎腫瘍の疑いにて2月22日、左腎全摘出術を行った。図2に腫瘍の断面を示す。腫瘍径は8×7×4.5 cmであり、被膜に被われて弾性硬、灰白色で血管に乏しかった。腫瘍は左副腎と連続していたが、腎との連続性はなく左副腎腫瘍であると考えられた。なお、正常の副腎組織は比較的良好に保たれていた。3 β -hydroxysteroid dehydrogenase 染色(3 β -HSD 染色)を示す(図3)。細胞質が茶色に染色されており、染色結果は陽性であった。3 β -HSD 染色は副腎皮質細胞 marker として知られており、当腫瘍は副腎皮質由来であることが示された。なお、神経内分泌腫瘍 marker である chromo-

図3 3β-HSD 染色 (×100)

図5 HE 染色 (×100)

図4 Vimentin 染色 (×66)

図6 HE 染色 (×20)

granin A, grimalius, synaptophysin の各染色を行ってみたが、全て陰性であった。腫瘍の Vimentin 染色の所見を示す(図4)。Vimentin がびまん性に染色されていた。Vimentin 染色は機能性、非機能性腫瘍を通じて副腎腺腫では14%に陽性、癌では73%に陽性であること、腺腫では限局性に陽性であるが、癌ではびまん性に陽性であること²⁾より、当症例は癌の可能性が高いことが示された。腫瘍の HE 染色を示す(図5)。副腎皮質癌における核異型度分類は腎癌の Furrmann 分類に基づいて行われるが、それによれば当腫瘍では核異型度 grade II, IIIの細胞が散見された。同様に腫瘍の HE 染色を示す(図6)。腫瘍が線維性被膜へ浸潤する所見が示された。我々は、先に述べたように癌の診断に、Vimentin 染色を用いた。さらに副腎癌の診断基準である Weiss の histological criteria^{3,4)} に基づき病理組織学的検

表 Weiss の criteria

1. 核異型度	II, III
2. 細胞分裂像	(-)
3. 異型細胞分裂像	(-)
4. 淡明細胞の比率	trace (25%以下)
5. 腫瘍構築	規則的
6. 壊死	(-)
7. 静脈侵襲	(+)
8. 洞侵襲	(+)
9. 被膜侵襲	(+)

討を行った(表)。左側には診断項目、右側には当腫瘍における結果を示す。

1. 核異型度分類には先にも述べたように、Furrmann 分類を用いた。grade III またはIVを陽性とするが、当症例では grade II, IIIの細胞が存在したため陽性とした。

2. 細胞分裂像は50 高倍視野像において、細胞分裂を行っている細胞数を計測し、5 個以上の細

胞が分裂している像を認めた場合を陽性とする。当症例では極くわずかであるため陰性とした。

3. 異型細胞分裂像は、紡錘体の増加、染色体の異常な分布様式を陽性とする。当症例では、このような所見は認められず、陰性とした。

4. 淡明細胞の比率とは、腫瘍細胞のうち淡明細胞の割合が全体の25%以下である場合を陽性とするが、当症例では淡明細胞はわずかに存在するのみであったため、この項目は陽性とした。

5. 腫瘍構築は、観察標本の1/3以上の視野で、腫瘍細胞が不規則に増殖している場合を陽性とする。当症例では比較的規則的な増殖を呈していたため、この項目は陰性とした。

6. 壊死は、複数の細胞が壊死となり、集簇壊死が存在する場合に陽性とされる。当症例ではこのような所見は存在せず、陰性とした。

7. 静脈侵襲は存在したため陽性とした。

8. 洞侵襲は存在したため陽性とした。

9. 被膜侵襲は図6に示したように認められたため陽性とした。

Weiss の histological criteria の9つの項目のうち、3項目以上が陽性の場合に癌と診断される。当症例では、核異型度、淡明細胞の比率、静脈侵襲、洞侵襲、被膜侵襲が陽性であるため癌と診断した。副腎腫瘍取り扱い規約に基づいたTNM分類はT3, NO, MXであり、病期分類はstage III Aであった。なお、当症例はホルモン欠落症状もなく術後経過は良好であったが約2か月目に特発性皮下出血を生じ止血術後に同部位に膿瘍を形成し、敗血症により死亡した。

考察

43歳女性の長期慢性血液透析患者における左副腎皮質癌合併症例を報告した。本邦では1988年に山下ら⁹⁾が96例を集計しているが、その後の症例報告も我々が調べた限りでは、12例が報告されており、当症例が本邦における109例目の報告である。しかし、慢性血液透析患者における合併は、当症例が初めてであった。また海外における血液透析患者の副腎皮質癌合併症例を検索してみたが、我々の調べた限りでは存在しなかった。先にも述べたように、Brennen¹⁾の報告でも副腎皮質

癌は人口150万人に1人の発生率で、Kingら⁶⁾は全癌に占める割合は0.02%としている。しかし、慢性血液透析患者では癌発生率が高く、副腎皮質癌も同様に高いことが予想される。

山下ら⁹⁾は本邦では診断確定後65%の症例が1年以内に死亡しているとし、Lewinskyら⁷⁾は、約70%の症例が1年以内に死亡（その約半数が2か月以内に死亡）すると報告している。特に内分泌非機能性腫瘍では、無症候性のまま進展することがある。そのため、発見が遅れた上に有効な治療法がないため診断から死亡までの期間が短かったと考えられる症例が散見される⁸⁾。これらのことより発見できずに死亡した症例（死亡原因分類の中の不明（1994年2.8%）⁹⁾など）があることも考えられ、定期的なCT, MRIによる検索が必要であると思われた。臨床診断として血液学的にはアイソザイムの変動の少ないLDH高値, CRP陽性, 血沈亢進などがあげられるが¹⁰⁾当症例ではIAPが1,460 $\mu\text{g}/\text{mL}$ （基準値1,068 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 未満¹¹⁾）と高値であった。腫瘍のなかには、出血、壊死巣を伴うことがあるためCT, 血管造影では所見は一定しないと思われる。当症例では、腫瘍内に散在性に石灰化を認めた。石田ら¹⁰⁾は、副腎皮質癌に石灰化が認められることがあるとしている。しかし、CT上、脾、脾臓にも石灰化があり二次性副甲状腺機能亢進症（intact-PTH 884 pg/mL , ALP 640 IU）に伴う異所性石灰化の一部である可能性も考えられた。重量が95~100g以上、直径5cm以上の腫瘍が認められた際には悪性を疑うべきであるとされる¹²⁾。当症例でも、8×7×4.5cmであり、前述の意見と一致した。一般に副腎皮質由来の腫瘍は束網状帯由来の中〜大型の淡明細胞が多いが¹³⁾、当症例では、小型の球状帯由来の幼若細胞が多く見られたことが特徴的である。原発性アルドステロン症の副腎皮質癌が、顆粒状の密な細胞質を有し、核一細胞質比の高い球状帯様細胞から構成されることが多い以外、内分泌所見と組織像との間に明確な関連はみられないとされる¹³⁾。当症例では、アルドステロンの測定を行っていないことと、腎不全患者では症状が表面化しない可能性があることより、詳細は不明である。な

お、機能性腫瘍の場合は、副腎の非腫瘍部位は萎縮をきたすが、当症例では比較的、良好に保たれており機能性腫瘍とは考えにくかった。よって、術後のホルモン補充療法は行わず、ホルモン欠落症状もなかった。副腎皮質癌の病理組織学的診断は非常に難しいとされる。Weiss ら^{3,4)}は、診断基準として9項目をあげ、このうち2項目以下を満足する症例と3項目以上を満足する症例の間に予後に有意に差があるとしている。前述のように3項目以上を満足する症例を癌と診断する理由はここにあるわけだが、たとえば、1項目（例えば、核異型度）がはっきり陽性と診断し得ても、予後は良好で悪性とは診断できない症例があるとしている。

治療は、原則的には腫瘍摘出であるが、前述のように予後は不良であるとされる^{5,7)}。しかし、従来、本腫瘍に有効であるとされてきたミトタンにCDDPを加えた化学療法がさらに有効であったとする報告¹⁴⁾も出されており、今後、内分泌学的管理を含めた術前、術後の化学療法の改善が期待される。

文献

- 1) Brennen MF: Cancer of the endocrine system. In "Cancer, Principles and Practice of Oncology" ed De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, p 971-1035, JB Lippincott, Philadelphia, 1982
- 2) Nakano M: Adrenal cortical carcinoma-A clinicopathological and immuno-histochemical study of 91 autopsy cases. *Acta Pathol Jpn* 38: 163-180, 1988
- 3) Weiss LM: Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol* 8: 163-169, 1984
- 4) Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL Jr: Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* 13: 202-206, 1989
- 5) 山下元幸, 森岡政明, 藤田幸利: 両側内分泌非活性副腎皮質癌の一例. *西日泌尿* 50: 677-682, 1988
- 6) King DR, Lack EE: Adrenal cortical carcinoma, a clinical and pathologic study of 49 cases. *Cancer* 44: 239-244, 1979
- 7) Lewinsky BS, Grigor GF, Symington T, Neville AM: The clinical and pathologic features of "non-hormonal adrenocortical tumors." *Cancer* 33: 778-790, 1974
- 8) 熊本悦明, 丹田 均, 青山竜生, 丸田 浩, 藤田征隆, 小山隆三, 名取 博: 内分泌非活性副腎皮質癌症例. *日泌尿会誌* 65: 285-296, 1974
- 9) 日本透析医学会: わが国の慢性透析療法の現状, 1994年12月31日現在, 91-97, 1995
- 10) 石田武之, 宮崎公臣, 横山 修, 藤田幸雄, 渡辺駿七郎, 加藤憲幸: 内分泌非活性副腎皮質癌の1例. *泌尿紀要* 37: 147-150, 1991
- 11) 大平整爾: 慢性透析患者の腫瘍マーカー. 血液浄化療法, 下巻. 西村昭緒編, p 892-899, 日本臨牀社, 大阪, 1992
- 12) Tang CK, Gray GF: Adrenocortical neoplasms, Prognosis and morphology. *Urology* 5: 691-695, 1975
- 13) 笹野伸昭: 副腎, 臨床内分泌病理診断学. 笹野伸昭編, p 178-264, 医歯薬出版株式会社, 東京, 1994
- 14) Nader S, Hickey R, Sellin R, Semaan N: Adrenal cortical carcinoma. *Cancer* 52: 707-711, 1985