横浜市立大学医学部第二内科

高崎 泉◇塩之入洋 安田 元 宮崎直道 広戸誠治 金子好宏

概要 腰痛・上腹部痛・食欲不振を訴え、高血圧・糖尿病・肥満を合併する50才女性の腹部CT scanにて、偶然両側副腎に腫瘍を認めた。内分泌学的検索にて副腎機能に異常を認めず、両側性内分泌非活性副腎皮質腺腫と診断した。合併する胆石症の手術時に腺腫を摘出し、組織学的にも上記診断を確認した。内分泌学的検索の施行された内分泌非活性副腎皮質腺腫の報告は少なく、本症例が本邦第20例目であり、両側性の報告としては第1例目である。本症例はCT scanの発達・普及により報告が増加しつつあるincidentaloma (偶然発見された腫瘍)の1例であり、主に副腎皮質癌との鑑別が重要であるが、小さいものでは原則として摘除せず、内科的に経過を観察する。

〔日内会誌 75:1822~1828, 1986〕

はじめに

近年CT scan (以下CT) の発達・普及により、また副腎は後腹膜腔にある小さい臓器にもかかわらず、周囲を後腹膜腔脂肪に覆われているため、CT (10mm slice) 上90%において、両側の正常副腎が描出され得る¹⁾という有利な条件の恩恵を蒙り、以前なら看過されたであろう内分泌症状を伴わない副腎の小腫瘍がしばしば偶然に発見され (この意味において incidentaloma²⁾³⁾と称される)、その手術適応について議論になつている。今回、我々も偶然CTにて、内分泌症状を伴わない副腎 incidentaloma を両側に有する症例を経験した。症例の紹介および最近の内分泌非活性副腎皮質腺腫に対する考え方、手術適応等について若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者： 50才、女、主婦。

主訴： 腰痛、上腹部痛、食欲不振。

家族歴： 胃癌 (父)。

既往歴： 虫垂炎 (10才時に手術)、腰椎椎間板ヘルニア (48才時に手術)、妊娠4回、分娩3回、自然流産1回。

現病歴： 昭和58年7月 (48才) 頃より腰痛、上腹部痛を訴えるようになった。昭和59年3月 (49才)、某院にて腹部CT上胆嚢内胆石、両側副腎腫瘍を認めた。同年10月頃より食欲不振が増強してきた。同年11月28日、両側副腎腫瘍の精査を目的として当院当科に入院した。

入院時現症： 身長150cm、体重62kg、血圧152/86mmHg、脈拍76/分・整、体温36.4℃、意識清明、顔貌正常、異常色素沈着なし、中心性肥満なし、結膜に貧血、黄疸なし、眼球運動正常、対光反射速、甲状腺触知せず、正常肺胞音、心音純、腹部平坦軟、肝脾腎触知せず、腹部異常腫瘍触知せず、左右季肋部に軽度圧痛あり、脛骨前浮腫軽度あり、四肢腱反射正常、病的反射なく、眼底所見ではScheie分類H₃S₂、糖尿病性網膜症なし。月経異常なし。

入院時検査成績 (表1)： 軽度の正球性正色素性貧血 (Hb 11.3g/dl)、空腹時血糖高値 (FBS 140mg/dl)、高triglyceride血症 (TG 332mg/dl)、血沈亢進56mm (1時間) を認めたが、その他は特に異常なく、17-KS、17-OHCS、aldosterone、epinephrine、norepinephrineの尿中排泄量はいずれも

〔昭和60年10月30日受稿〕本論文の要旨は、第58回日本内分泌学会秋季学術大会 (昭和60年10月11日、12日、松本市) にて発表した。

A case of bilateral non-functioning adrenocortical adenomas

Izumi TAKASAKI, Hiroshi SHIONOIRI, Gen YASUDA, Naomichi MIYAZAKI, Seiji HIROTO and Yoshihiro KANEKO, The Second Department of Internal Medicine, School of Medicine, Yokohama City University

表 1. 検査成績

末梢血		血液生化学	
WBC	5,200 /mm ³	TP	7.0 g/dl
Poly Seg	60 %	Albumin	65.3 %
Poly Non Seg	2	Globulin	
Eos	5	α_1	3.2
Baso	2	α_2	8.5
Lymph	27	β	10.9
Mono	4	γ	12.1
RBC	336 × 10 ⁴ /mm ³	BUN	5 mg/dl
Hb	11.3 g/dl	CRTNN	0.8
Hct	33.9 %	Na	143 mEq/l
Plt	18.9 × 10 ⁴ /mm ³	K	4.3
血清		Cl	110
IgG	931 mg/dl	FBS	140 mg/dl
IgA	211	GOT	23 mU/ml
IgM	85	GPT	15
CH ₅₀	43.8 U/ml	LDH	272
尿		TC	179 mg/dl
sugar	(-)	TG	332
protein	(-)	ALP	186 mU/ml
sediments	free	CPK	44
17-KS	3.8 mg/24h	PRA	1.9 ng/ml/hr
17-KGS	7.4	ESR	56 mm/h
17-OHCS	6.4	CCr	102 ml/min
aldosterone	17 μ g/24h		
epinephrine	2.6		
norepinephrine	37.3

写真 1. 腹部CT像

図 1. 副腎皮質ステロイド分析

正常範囲内であつた。

腹部CT (写真 1); 矢印に示す様に、右副腎に直径約1cm, 左副腎に直径約2cmの腫瘍を認めた。

頭部単純X線撮影は正常の所見であり、トルコ鞍にも異常を認めない。頭部CTも正常であつた。

末梢血中副腎皮質steroid分析 (図 1); DOC

図 2. (A) Dexamethasone 抑制試験, dexamethasone 2mg/日, 2日間連続投与にて尿中17-KS, 17-OHCS排泄量は有意に減少した。(B) Rapid ACTHテスト, 合成ACTH 0.25mg IV, bolusにより血中cortisol levelは有意に増加した。

が軽度高値, DHEA, DHEA-Sが軽度低値だが、著明な異常値を示すものはなかった (都合により

pregnenolone, 17 α -OH pregnenolone, 11-deoxycortisolは測定しなかつた)。

日内変動および負荷試験(表2, 図2): Cortisolの日内変動は, 朝夕の差は少し小さいが, 午前中に高く午後~夜間に低い日内変動を認めた。ACTHは正常の日内変動を示さなかつた。75g-oGTTでは糖尿病型, insulinogenic indexは0.25と低値であつた。insulin低血糖刺激に対して,

ACTHは遅れて増加し, cortisolは軽度に増加した。TSHはTRH静注後30分で前値の約3.2倍に増加した。PRL (prolactin)はTRH静注後15分で前値の約7.3倍に増加した。LH, FSHはいずれも前値が高く, LH-RHに対する反応は十分で, 特にLHは過剰に反応した。また図2に示す様に, dexamethasone 2mg抑制試験では副腎皮質は正常に抑制され, rapid ACTH試験では外因性ACTH

表2. 内分泌学的検査成績

日内変動					75g-oGTT (分)					
	6'	12'	18'	24'		0	30	60	120	180
Cortisol (μ g/dl)	13.3	13.4	9.4	8.5	Blood Sugar (mg/dl)	120	175	186	243	116
ACTH (pg/ml)	28	30	30	38	IRI (μ U/ml)	9.5	23.1	18.1	36.9	28.9

$$\left(\frac{\Delta IRI}{\Delta BS} (30min) \approx 0.25 \right)$$

Insulin Tolerance Test <regular insulin 0.1 U/kg BW IV> (分)						TRH, LH-RH Test <TRH 500 μ g IV, LH-RH 100 μ g IV> (分)							
	0	30	60	90	120		0	15	30	60	90	120	180
Blood Sugar (mg/dl)	98	50	44	81	89	TSH (μ U/ml)	1.3	3.4	4.2	3.7	2.7	2.3	2.0
GH (ng/ml)	0.7	2.1	15	5.3	1.9	PRL (ng/ml)	15	110	100	66	37	29	21
ACTH (pg/ml)	23	33	38	40	60	LH (mIU/ml)	115	660	631	727	774	1058	549
Cortisol (μ g/dl)	12.1	10.2	14.5	14.4	12.7	FSH (mIU/ml)	20	34	44	63	98	122	115

(a)

(b)

写真2. (a) 131 I-adosterol副腎scintigram

(b) 右副腎静脈撮影

表 3. 副腎静脈血採血

部 位	Cortisol ($\mu\text{g/dl}$)	Aldosterone (pg/ml)	Epinephrine (ng/ml)	Norepinephrine (ng/ml)
Hepatic vein	6.3	3.7	<0.01	0.05
Right adrenal vein	225	>4,000	5.50	0.87
Left adrenal vein	23.9	370	0.43	0.17
Right renal vein	5.5	55	<0.01	0.08
Left renal vein	8.7	140	0.07	0.13
Interior vena cava	5.4	57	0.01	0.08

写真 3. 副腎腫瘍摘出標本

(a) (b)
写真 4. 副腎腫瘍組織像
(a) 右副腎 (b) 左副腎

に対し副腎皮質は正常に反応した。

^{131}I -adosterol副腎scintigram (写真 2)： 左右の副腎に ^{131}I -adosterolの取り込みに差はなく正常像であつた。

副腎静脈撮影(写真 2)： 右副腎静脈撮影では矢印に示す様に直径約1cmの腫瘍陰影を認めた(左は実施せず)。

副腎静脈血採血(表 3)： 副腎静脈血中各種副腎hormone濃度は正常であつた。

以上より両側性内分泌非活性副腎皮質腺腫と診断した。偶然合併していた胆石症の手術(胆嚢全摘術)時に右副腎腫瘍摘出術、左副腎全摘術を合わせ施行した。

摘出標本(写真 3)： 右は $1.5 \times 0.8 \times 0.4\text{cm}$ 、左は直径2.5cmの境界明瞭、辺縁整、弾性硬の腫瘍を認め、出血、壊死、周囲との癒着を認めなかつた。

組織標本(写真 4)： 左右ともほぼ同様の所見

で、細胞質の明るい、核がやや大型の核小体を有するいわゆるclear cellを中心とし、一部好酸性のcompact cellを混じた良性副腎皮質腺腫と診断した。

術後経過： 術後6カ月経過した現在、高血圧、空腹時血糖高値は同様で、それぞれ本態性高血圧、insulin非依存型糖尿病の合併と考えられ、副腎皮質腺腫の関与はなかつたと思われる。肥満も同様である。術前にあつた貧血、高triglyceride血症、血沈亢進のうち、貧血の正常化、血沈改善は認めしたが、高TG血症は同様である。steroid補償は行なっていないが元気で通院している。

考 案

本症例では腰痛・上腹部痛・食欲不振の精査中に、偶然CTにて両側性副腎腫瘍を認めた。初診時、高血圧、糖尿病、肥満を認めていたため、これらを内分泌症候に含む内分泌活性副腎腫瘍を疑つた。

内分泌学的な検索では、ACTHが日内変動を示さず、insulin tolerance test (ITT) に対するACTHの反応は遅延型増加であつた。このACTH濃度はRIA DCC法にて測定（民間検査会社に依頼）したものだが、cortisolの日内変動がほぼ正常で、尿中17-KS、17-OHCSの排泄量が正常であること等より、今回の測定値は血中の真のACTHの活性を反映していない可能性が高い。cortisolの日内変動は少し小さいが、岩井ら⁴⁾の報告に従い、正常範囲内の変動と考えた。午後～夜間が少し高いのは、当時上腹部痛、不眠、同室者とのトラブルなどがあり、ストレス下にあつたことが影響した可能性がある。術後15日目に測定したcortisolの日内変動は、13.8 μ g/dl(6時)、7.0(12時)、6.6(18時)、2.8(24時)と朝夕の差が明瞭で正常な変動を示した。これは一方で、腫瘍が少量のcortisolを分泌していて、夜間の血中cortisol levelを高めていた可能性があつたとも考えられる。insulin低血糖に対するcortisolの反応が弱い点に関して、これを異常とすべきか否かは、ITTに対する判定が厳密に定量的なものでないだけに難しいが、正常下限の反応と判定した。TRHに対するTSHの反応に関しては、TRH静注後30分で頂値に達する反応のパターン、および頂値が前値の約3.2倍であること、またT₃(0.8ng/ml)、T₄(7.9 μ g/dl)、free T₄(1.28ng/dl)が正常であること、さらに宮井ら⁵⁾の報告に従い正常の反応と判定した。LH、FSHの前値が高く、LH-RHに対し過剰に反応し(特にLH)したことは、LH-RH負荷が月経周期の排卵期に一致したためと考えられる。卵胞期のLH、FSHの基礎値はそれぞれ20mIU/ml、14mIU/mlと低値を示した。また副腎皮質・髄質hormoneおよびそれらの中間代謝産物、最終代謝産物の血中・尿中レベルは明らかな異常を呈するものはなく、dexamethasoneによる抑制、外因性ACTHに対する反応も正常で、副腎機能は正常と判定した。以上より内分泌非活性副腎皮質腺腫と診断した。なお副腎皮質腺腫摘出後に、再び術前と同様の内分泌学的検査を計画したが、患者の協力が得られず、cortisol・ACTHの日内変動(前述)、75g-oGTT(術

表4. 内分泌非活性副腎皮質腺腫
(本邦報告例)

	報告者	年齢	性	患側	大きさ(cm)	論文
1	林ら	60	男	右	4.5×4×1.8	泌尿紀要 7: 712, 1961
2	栗田ら	59	男	右	15×15×10	泌尿紀要 10: 142, 1964
3	中西ら	24	男	左	19×16×10	外科 29: 454, 1967
4	中西ら	52	女	右	22×14×12	同上
5	山内ら	59	女	左	児頭大	小倉記念病院紀要 1: 67, 1968
6	上田ら	49	男	右	人頭大	癌の臨床 17: 232, 1971
7	山本ら	42	女	右	12.5×12×10	日本臨床外科医学会誌 33: 578, 1972
8	山崎ら	57	男	左	13×10.5×8.5	日泌尿会誌 66: 216, 1975
9	古川ら	13	男	左	22×14×8	小児外科 9: 588, 1977
10	相田ら	29	女	左	1.5×1.4×1.2	医学のあゆみ 105: 1010, 1978
11	伊藤ら	49	男	左	8×5	日内分泌誌 57(増): 1362, 1980
12	大江ら	44	男	右	15×9×7	癌の臨床 27: 1377, 1981
13	吉村ら	79	男	右	2.5×2.1	臨床と研究 59: 178, 1982
14	浜崎ら	53	女	右	17×15×8	外科診療 24: 97, 1982
15	山下ら	54	男	右	2.5×2.0×1.8	臨床泌尿器科 36: 477, 1982
16	佐藤ら	41	男	左	Ø2.5	日泌尿会誌 73: 831, 1982
17	吉村ら	56	男	左	2×1.5	日泌尿会誌 74: 267, 1983
18	金森ら	56	女	左	2.2×2×2	泌尿紀要 30: 1039, 1984
19	松本ら	74	男	右	13×9×7	外科 46: 985, 1984
20	自験例	50	女	両側	右1.5×0.8×0.4 左Ø2.5	

前同様、糖尿病型) 以外は実施できなかった。

表4に示す様に、内分泌非活性副腎皮質腺腫の本邦での報告はこれまでに19例のみであり、またこれまでに両側性の報告はなく、本症例は比較的まれな症例であることがわかる。海外においても内分泌非活性副腎皮質腺腫の症例報告は比較的少なく、我々の検索した限りでは両側性の症例は未だ報告されていない。ただし、剖検例での副腎皮質腺腫の報告は、Russiら⁶⁾1.45%、Commonsら⁷⁾2.86%、Kokkoら⁸⁾1.41%、Hedelandら⁹⁾8.7%と決して珍しくなく、また9,000例の連続剖検に基づくRussiら⁶⁾によれば、左のみ50%、右のみ31%、両側19%とされ、両側の例も極めてまれ

というわけではないが、何らかの内分泌学的な検索を行なつたうえでの報告となると上記の通りである。また一方においてCTの普及により、CTによる小腫瘍の発見も増えており、Glazerら¹⁰⁾は2,200人の上腹部CTを施行された患者のうち、14人(0.6%)において副腎incidentalomaが発見されたと報告している。表4でもわかる様に、最近では比較的小さい腫瘍の報告が増えており、今後日常臨床でこうした症例に遭遇する機会は増えると思われる。

副腎incidentalomaは副腎皮質癌との鑑別が重要である。田村ら¹¹⁾が日本剖検集よりまとめた報告では、本邦における全腫瘍に対する副腎皮質癌の頻度は0.17%とかなりまれだが、予後不良のため早めの外科的対処が必要だからである。CTで発見された副腎腫瘍が癌か否かを決めることは困難だが、文献的考察によりいくつかの参考にすべき基準を挙げ、それらについて検討することは重要である。(1) CT上腫瘍の境界が明瞭か否か、周囲への浸潤の有無、腫瘍のCT densityが均一か否か。(2) 腫瘍の大きさ。表4の如く腺腫にも大きいものから小さいものまであり、また森山ら¹²⁾の内分泌非活性副腎皮質癌の文献的集計よりわかるように、副腎皮質癌でも稀に直径1.5cm程度の小型のものもあり、大きさで明確な議論はできない。しかしながら、Glazerら¹⁰⁾、Prinzら¹³⁾は3cm、Katzら¹⁴⁾は3.5cm、Guerrero¹⁵⁾は5.0cm、Copeland¹⁶⁾は6.0cmを境にそれ以上大型のincidentalomaについては副腎癌の可能性が高くなるため、外科的に摘除すべきと提案している。(3) steroid産生能。内分泌非活性副腎皮質癌において、しばしば中間代謝steroidの産生過剰、尿中steroid代謝産物の増加を伴うことが報告されている¹⁷⁾。(4) LDH、血沈。副腎皮質癌において、LDH高値、血沈亢進を伴う例が多い傾向にあると思われるが、大型の腺腫でも同様の例もあり、今後の検討課題である。(5) 腫瘍の局在。両側性内分泌非活性副腎皮質癌の報告はまれではない¹²⁾ため、両側性のものは皮質癌の可能性が高いように思える。しかし、それは1982年藤広ら¹⁸⁾の集計から明らかなように、単

に内分泌非活性副腎皮質癌が内分泌非活性副腎皮質腺腫に比べ報告が多いためであるとも考えられ、また剖検上両側性の比率が19% (前述)であつたことを考えれば、両側性であることが皮質癌の指標とは言えないことがわかる。以上の点について本症例を検討すると、皮質癌を疑わせる所見は血沈亢進のみである。本症例においては、胆石症に対する手術が施行されなかつたなら、副腎腫瘍の外科的摘除は行なわず、CT、内分泌学的検査、LDH、血沈値などにより経過を追うことになつたと思われる。

ところで、本症例の様に両側副腎に腫瘍を認めた場合、副腎以外の組織を原発巣とする悪性腫瘍の両側副腎への転移の可能性を検討することも忘れてはならない。副腎への転移の多い悪性腫瘍として、乳癌、肺癌、悪性リンパ腫、悪性黒色腫が報告されており¹⁹⁾²⁰⁾、本症例においてもこれらを含めて悪性腫瘍の存在の有無を検索した。乳房触診、mammography、胸部単純および断層撮影、⁶⁷Ga-scintigramをはじめ消化管内視鏡、骨scintigram、IVPなどいずれも異常なく、各種tumor markersも正常で転移の可能性は極めて小さいと判断した。

ま と め

CT上偶然発見された両側性副腎腫瘍が内分泌非活性副腎皮質腺腫であることを内分泌学的、組織学的に確認した。内分泌非活性副腎皮質腺腫は剖検上での頻度は比較的高いが、内分泌学的検索を施行した報告は少ない。文献的考察によれば、内分泌非活性副腎皮質腺腫は原則として手術適応はないが、副腎皮質癌との鑑別上CT、内分泌学的検査などによる十分な経過観察を行なうべきである。特に両側性の場合には転移性副腎腫瘍を否定する必要がある。

文 献

- 1) Karstaedt N, et al: Computed tomography of the adrenal gland. Radiology 129: 723, 1978.
- 2) Geelhoed GW and Drury EM: Management of the adrenal "incidentaloma". Surgery 92: 866, 1982.
- 3) Seddon JM, et al: Adrenal "incidentalomas",

- need for surgery. *Urology* 25: 1, 1985.
- 4) 岩井一義, 本田 弘: 血漿17-OHCS, 17-KS(含・尿中)―その数値をどう読むか―. *日本臨床* 34: 2114, 1976.
 - 5) 宮井 潔, 畔 立子: TSH・甲状腺ホルモン, ホルモンと臨床 31(増刊): 37, 1983.
 - 6) Russi CS, et al: Small adenomas of the adrenal cortex in hypertension and diabetes. *Arch Intern Med* 76: 284, 1945.
 - 7) Commons RR and Callaway CP: Adenomas of the adrenal cortex. *Arch Intern Med* 81: 37, 1948.
 - 8) Kokko JP, et al: Adrenal adenoma and hypertension. *Lancet* 1: 468, 1967.
 - 9) Hedeland H, et al: On the prevalence of adrenocortical adenomas in an autopsy material in relation to hypertension and diabetes. *Acta Med Scand* 184: 211, 1968.
 - 10) Glazer HS, et al: Nonfunctioning adrenal masses, incidental discovery on computed tomography. *AJR* 139: 81, 1982.
 - 11) 田村 泰, 他: 副腎皮質癌の臨床. *癌の臨床* 20: 839, 1974.
 - 12) 森山正敏, 他: 内分泌非活性副腎皮質癌の1例. *泌尿紀要* 25: 921, 1979.
 - 13) Prinz RA, et al: Incidental asymptomatic adrenal masses detected by computed tomographic scanning; Is operation needed? *JAMA* 248: 701, 1982.
 - 14) Katz RL and Shirkhoda A: Diagnostic approach to incidental adrenal nodules in the cancer patient, results of a clinical, radiologic, and fine-needle aspiration study. *Cancer* 55: 1995, 1985.
 - 15) Guerrero LA: Benign nonfunctional tumors of adrenal gland. *Urology* 22: 376, 1983.
 - 16) Copeland PM: The incidentally discovered adrenal mass. *Ann Intern Med* 98: 940, 1983.
 - 17) Lipsett MB, et al: Clinical and pathophysiological aspects of adrenocortical carcinoma. *Amer J Med* 35: 374, 1963.
 - 18) 藤広 茂, 他: 内分泌非活性副腎皮質癌の1例. *泌尿紀要* 28: 409, 1982.
 - 19) Abrams HL, et al: Metastases in carcinoma, analysis of 1000 autopsied cases. *J Urol* 81: 711, 1959.
 - 20) Siekavizza JL, et al: Suprarenal mass and its differential diagnosis. *Urology* 18: 625, 1981.