

症 例

男性化を呈した成人副腎皮質癌の1例

広島大学第2外科

小橋 俊彦 丸林 誠二 片岡 健 杉野 圭三
八橋 浩 浅原 利正 土肥 雪彦

症例は25歳女性。不随意運動と全身痛にて近医通院中、多毛、変声、ざ瘡、月経不順を来し、当院内科に入院となる。腹部CT、USにて左副腎に径5cm大の腫瘍を認め、内分泌検査にて androgen 産生腫瘍を強く疑い、当科紹介となった。腫瘍は表面平滑で周囲への浸潤を認めなかったが、嚢胞を伴い、病理組織検査の結果、副腎皮質癌と診断した。思春期以降に生じる男性化を来す副腎皮質癌は比較的稀であり、自験例は調べたかぎりでは本邦15例目であった。副腎皮質癌は予後不良のものが多く、外科的切除後も厳重な経過観察が必要と考えた。

索引用語：副腎皮質癌，男性化症候群，成人

緒 言

副腎皮質癌は、発生頻度が本邦の悪性腫瘍中0.17%と稀であり、内分泌活性型と非活性型に分けられる。活性型で男性化を伴う副腎皮質癌はこれまで52例の報告があり、そのほとんどが小児である。今回、本邦で15例目と考えられる成人における男性化を伴う副腎皮質癌を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：25歳女性。

主訴：多毛、変声、不随意運動。

家族歴、既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成7年9月頃全身痛と左肩の不随意運動が出現し、平成8年6月には左肩、顔面、頸部の不随意運動に加え全身痛が強くなった。この頃から複視も出現し、陰部、大腿の体毛の増加を認め、声の低音化を認めた。全身痛のため整形外科に通院していたが、骨、軟部組織に異常が認められず、平成9年10月当院内科を受診した。また、平成9年に入り、月経が不規則になりはじめ、入院時には無月経となった。入院してから精査を行ったところ、左副腎の androgen 産生腫瘍が疑われ、手術目的で当科紹介となった。

入院時現症：身長170.5cm、体重53kg、血圧112/64mmHg、心拍数60回/分、体格は痩せ型で、肥満は認めない。口髭、下腹部から下腿にかけての多毛、および

陰核肥大を認めた。また、内科に入院して以降、無月経が続いている。

入院時検査所見：末梢血液検査、血液生化学検査は正常範囲内であったが、内分泌検査にて、血中 testosterone (正常値0.6ng/ml以下)、androstenedione (正常値0.6~5.0ng/ml)、dehydroepiandrosterone (DHEA) (正常値0.8~7.0ng/ml)、DHEA-sulfate (DHEA-S) (正常値400~3,500ng/ml) および尿中17-KS (正常値0.3~6.7mg/day) が高値を示した。血中ACTH、cortisolの日内変動は正常で、デキサメサゾン抑制試験、ACTH負荷試験はいずれも陰性であった(表1)。

腹部超音波検査：左副腎に4.9cm大の内部やや低エコーの腫瘍を認めた。

腹部CT検査：左副腎が約5cmの腫瘍であり、内部はlow density均一で、境界明瞭で表面平滑であった(図1)。

以上より、術前診断として左副腎腺腫(androgen産生腫瘍)と考え、平成10年1月20日手術を施行した。

手術所見：上腹部正中切開にて開腹、腹水、リンパ節腫大の所見は認めなかった。腫瘍は膀胱後面に位置し、表面平滑で周囲への浸潤は認めなかった(図2)。術中迅速病理で悪性を否定できず、腫瘍周囲、腹部大動脈周囲、左腎動静脈周囲のリンパ節郭清を追加した。

病理所見：摘出標本は56×50×40mm大の被膜を有する表面平滑な腫瘍で、内部に嚢胞部分を有し、漿液

表1 入院時検査所見

末梢血液検査		内分泌検査(血液)	
WBC	5,100 / μ l	ACTH	38.1 pg/ml
RBC	419 \times 10 ⁴ / μ l	cortisol	15.9 μ g/dl
Hb	13.0 g/dl	aldosterone	15.6 ng/dl
Ht	38.8 %	progesterone	0.6 ng/ml
Plt	13.7 \times 10 ⁴ / μ l	teststerone	3.2 ng/ml
血液生化学検査		DHEA	21.1 ng/ml
T. Bil	0.5 mg/dl	DHEA-S	5,234 ng/ml
GOT	13 IU/l	androstenedione	
GPT	7 IU/l		35.2 ng/ml
LDH	251 IU/l	内分泌検査(尿中)	
ALP	145 IU/l	17-KS	13.3 mg/day
Ch-E	300 IU/l	17-OHCS	1.4 mg/day
T.P	6.4 g/dl	VMA	1.8 μ g/day
Alb	3.8 g/dl		
BUN	16 mg/dl		
Cr	0.79 mg/dl		
内分泌検査 正常値			
ACTH		9.0~52.0 pg/ml	
cortisol		4.5~18.0 μ g/dl	
aldosterone		3.6~24.0 ng/dl	
teststerone		0~0.6 mg/ml	
DHEA		0.8~7.0 ng/ml	
DHEA-S		400~3,500 ng/ml	
androstenedione		0.6~5.0 ng/ml	
17-KS		0.3~6.7 mg/day	
17-OHCS		1.0~5.0 mg/day	
VMA		2.3~7.1 μ g/day	

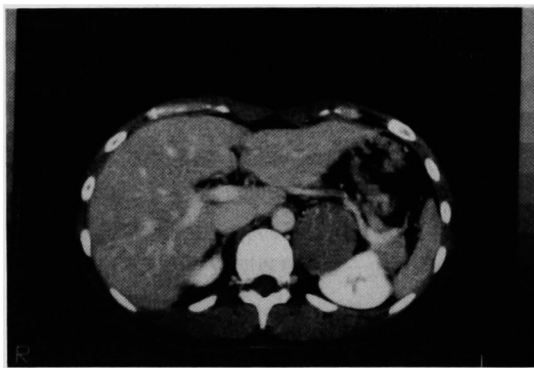


図1 腹部CT：臍後面，腎上極に径5cm大の腫瘍を認める。

性の液体を含んでいた(図3)。組織学的には、軽度の核の大小不同を有する腫瘍細胞が僅かの毛細血管から成る間質を伴いながら、シート状に増生している像を認めた。また核分裂像も散見された(図4)。以上から、副腎皮質癌と診断した。周囲脂肪織内、郭清リンパ節



図2 術中所見：腫瘍は表面平滑で、周囲への浸潤は認めない。

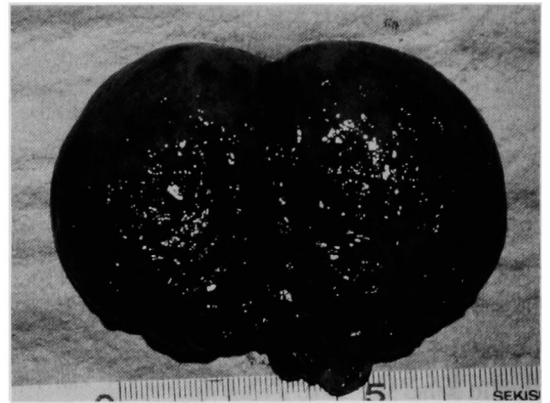


図3 摘出標本：56×50×40mm大の腫瘍で、内部に嚢胞部分を有していた。

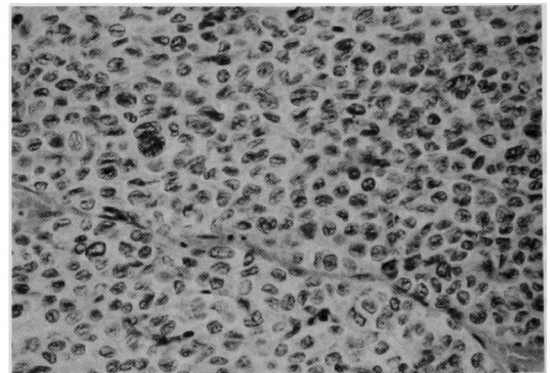


図4 病理組織所見：核の大小不同を有する腫瘍細胞がシート状に増生しており、核分裂像も認める(HE染色，100倍)。

には浸潤，転移の所見は認めなかった。

術後経過：術後経過は良好で、術前高値を示してい

た血中 testosterone, androstenedione, DHEA, DHEA-S および尿中 17-KS の全てが正常範囲内に復し、術後 22 日目に退院した。また、月経は術後 24 日目より再開し、多毛も若干軽減したが、術前からの不随意運動は軽減したものの完全には消失せず、当院内科での経過観察となった。術後化学療法は施行していない。

考 察

副腎皮質癌は日本剖検輯報によると全悪性腫瘍の 0.17% という稀な疾患であり¹⁾、本邦での悪性腫瘍の死亡の 0.27% しかない²⁾。発症年齢は 10 歳代と 40 歳代にピークを認め、男女比はほぼ同数である。内分泌活性癌に限って言えば、男性より女性の方が多く、病型と年齢を考慮すると、10 歳以下では女兒の内分泌活性癌が多く、その大部分は男性化腫瘍である。10~40 歳代では女性の内分泌活性癌が多く、Cushing 症候群が多いと報告されている¹⁾²⁾。出雲らは 15 歳以上の思春期以降に発症した男性化を呈した副腎皮質癌を 14 例報告しているが³⁾、自験例は本邦 15 例目となる (表 2)。

男性化の症状として多毛症 (男性性毛)、ざ瘡、月経異常、声の低音化、男性型体格化、陰核肥大、乳房萎縮などが挙げられる。本症例は多毛、変声、陰核肥大、無月経を呈した男性化を生じた。また、男性化を来たす疾患としては、副腎性、卵巣性、下垂体性、薬剤性、特異性があげられる⁴⁾。自験例は画像検査から副腎腫瘍を認め、内分泌検査から androgen 産生腫瘍が強く疑われた。

Androgen は C19steroid の総称であり、正常女性の

主要血中 androgen は testosterone (T), Δ^4 -androstenedione (A), dehydroepiandrosterone (DHEA), DHEA-sulfate (DHEA-S) である。自験例は術前検査で、T, A, DHEA, DHEA-S のいずれも高値を示し、その代謝産物である 17-KS も高値を示していた。

画像検査から副腎腺腫と副腎癌を鑑別するにはその大きさが最も重要な点となる。中村は副腎癌の代表的な報告から、良性腫瘍の大部分は腫瘍径が 6cm 以下であり、143 例の副腎癌中 95.8% の 137 例が 6cm 以上であったことから、腫瘍径が 6cm 以上の充実性副腎腫瘍は悪性である可能性が極めて高いと報告している⁵⁾。自験例は腫瘍径が 6cm 以下であり、腹部 CT 上境界明瞭な腫瘍で周囲への invasion を示唆する所見は認めなかった。しかし、術中の迅速病理所見で悪性を否定できなかったため、副腎癌に対する術式として、腫瘍摘出術に加え周囲脂肪織切除およびリンパ節郭清を施行した。自験例は Sullivan の分類によると、臨床病期は Stage 2 であった⁷⁾。

副腎皮質癌の治療はまず原発巣の可能なまでの摘出が第一で、多くは経腹的か経胸腹的に行われる²⁾³⁾⁶⁾⁸⁾。補助療法としては、op'-DDD (Mitotane) を用いた単独療法と、cisplatin との併用による化学療法などがあがるが、その効果については一定の見解を得ていない⁹⁾。転移形式としては、内分泌活性癌および非活性癌ともその半数以上に肺、肝に転移を認めると報告されている¹⁾。

予後は概して悪く、5 年生存率は 10~30% 程度と報

表 2 成人男性化副腎皮質癌の本邦報告例

症例	報告者	性	年齢	患側	症状	治療	予後
1	勝田 (1955)	女	24	左	多毛, 陰核肥大, 子宮萎縮	化学療法	不明
2	岩崎 (1961)	女	68	左	多毛, 陰核肥大, 色素沈着	摘出術	死 48日
3	杉村 (1969)	女	35	左	多毛, 陰核肥大, 無月経	摘出術, 化学療法	生 6ヵ月
4	島崎 (1972)	女	17	右	多毛, 陰核肥大, 無月経	摘出術	生 36ヵ月
5	引田 (1977)	女	24	右	多毛, 無月経	摘出術	不明
6	上原 (1979)	女	21	左	多毛, 陰核肥大, 無月経	摘出術	死 5ヵ月
7	菅野 (1984)	女	41	右	記載なし	摘出術, 化学療法	生 108ヵ月
8	永松 (1985)	女	24	左	多毛, 陰核肥大, 無月経, 乳房萎縮	摘出術	不明
9	Takiuchi (1986)	女	36	左	多毛, 無月経	摘出術, 化学療法	生 108ヵ月
10	和田 (1986)	女	37	右	無月経	摘出術	死 7ヵ月
11	河野 (1987)	女	53	右	多毛, 乳房萎縮	摘出術, 化学療法	死 18ヵ月
12	辻村 (1992)	女	35	左	多毛, 陰核肥大, 無月経, ざ瘡	摘出術, 化学療法	生 8ヵ月
13	井上 (1996)	女	23	左	無月経, ざ瘡	化学療法	死 3ヵ月
14	出雲 (1998)	女	28	右	無月経	摘出術	生 12ヵ月
15	自験例 (1998)	女	25	左	多毛, 陰核肥大, 無月経, ざ瘡	摘出術	生 3ヵ月

告されている¹³⁾。また、Evansらは内分泌活性型より活性型の方が予後が悪いと報告しており¹⁰⁾、Bellantoneらは摘出術後長期経過観察の症例中68%～85%に再発を認め、Sullivanらの病期分類に当てはめると、Stage 1, 2の5年生存率が51.5%であるのに対し、Stage 3, 4では20%以下となってしまうと報告している¹¹⁾。自験例もStage 2の内分泌活性型の副腎皮質癌であったため、今後厳重な経過観察が必要と考えた。

結 語

25歳女性の男性化を呈した副腎皮質癌の1例を経験したので文献的考察を加えて報告した。

謝辞：稿を終えるにあたり、本症例の病理組織所見を御教示頂いた、当院病理部嶋本文雄先生に深謝致します。

文 献

- 1) 島崎 淳, 市川智彦, 倉持宏明 他：副腎癌. 日臨 51: 766—782, 1993
- 2) 西古 靖, 蕨和田滋：副腎皮質癌. 別冊 日本臨床領域別症候群1 内分泌症候群(上巻), 日本臨床社, 大阪, 1993, p541—542
- 3) 出雲明彦, 清水周次, 此元竜雄 他：Solid and polycystic pattern を呈した巨大副腎皮質癌の1例. 日臨外会誌 59: 212—216, 1998
- 4) 高柳涼一, 名和田新：男性化症候群. 別冊 日本臨

床 領域別症候群1 内分泌症候群(上巻), 日本臨床社, 大阪, 1993, p738—741

- 5) 中村 宏：副腎 incidentaloma：治療方針. 内分泌外科 13: 99—103, 1996
- 6) 阿曾佳郎：副腎外科. 日泌尿会誌 81: 661—671, 1990
- 7) Sullivan M, Boileau M, Hodges CV, et al: Adrenal cortical carcinoma. J Urol 120: 660—665, 1978
- 8) 小島元子, 福地総逸：副腎皮質腫瘍の診断と治療. 癌と治療 10: 2093—2102, 1983
- 9) Kasperlik-Zaluska AA, Migdalska BM, Zgliczynski S, et al: Adrenocortical carcinoma. Cancer 75: 2587—2591, 1995
- 10) Evans HL, Vassilopoulou-Sellin R: Adrenal cortical neoplasm. Am J Clin Pathol 105: 76—86, 1996
- 11) Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, et al: Role of reoperation in recurrence of adrenal cortical carcinoma: Results from 188 cases collected in the Italian National Registry for Adrenal Cortical Carcinoma. Surgery 122: 1212—1218, 1997

A CASE OF ADULT VILIRIZING ADRENOCORTICAL CARCINOMA

Toshihiko KOHASHI, Seiji MARUBAYASHI, Tsuyoshi KATAOKA, Keizo SUGINO,
Hiroshi YAHATA, Toshimasa ASAHARA and Kiyohiko DOHI
Second Department of Surgery, Hiroshima University School of Medicine

A rare case of adrenocortical carcinoma in an adult with virilism is reported. A 25-year-old woman, with hirsutism, acne, and amenorrhea was diagnosed as having an androgen producing tumor of the right adrenal gland by abdominal computed tomography, ultrasonography and endocrinal examinations. We resected the tumor and performed lymph node dissection. The tumor had a smooth surface and a cystic region, but was not invasive. Histopathological study revealed adrenocortical carcinoma.

Adrenocortical carcinoma with virilism in adults is very rare, and have been only 14 cases reported in Japan previously. The prognosis of adrenocortical carcinoma is very poor, and additional follow up should be performed.