

原発性色素性小結節性副腎異形成に対して 両側副腎摘除術を施行した一例

赤塚 正幸¹⁾, 堀田記世彦²⁾, 和田 典男³⁾, 藤澤 孝志⁴⁾, 佐藤 択矢¹⁾,
村橋 範浩¹⁾, 高田 徳容¹⁾, 望月 端吾¹⁾, 平野 哲夫²⁾, 原田 浩²⁾,
深澤雄一郎⁴⁾, 関 利盛¹⁾, 富樫 正樹¹⁾

要 旨

原発性色素性小結節性副腎異形成 (PPNAD) は ACTH 非依存性大結節性副腎過形成 (AIMAH) とともに両側副腎性のクッシング症候群を呈する疾患である。AIMAH は両側副腎に大結節を認めるのに対し、PPNAD はほぼ正常な構造、大きさであり診断に苦慮することが多い。しかし画像上正常であるにも関わらず、根治には副腎両側副腎摘出を要するため、術前の正確な内分泌学的診断が不可欠である。今回、非常に稀な PPNAD の 1 例を経験したので報告する。症例は 25 歳女性。10 歳より口唇の色素沈着を自覚。15 歳時に月経不順となり近医婦人科に通院していた。22 歳時検診で尿糖を指摘。以後、糖尿病と診断され、インスリン治療が開始された。しかし、血糖コントロールは不良であったため精査したところ、ACTH 低値、コーチゾール高値を認めたため当院紹介となった。初診時、中心性肥満、満月様顔貌を認めた。内分泌検査では、ACTH は低値、コーチゾールは高値で日内変動は消失していた。また、8 mg デキサメタゾン抑制試験で抑制を認めず、CRH 負荷試験で ACTH は抑制されたままであった。以上より副腎性のクッシング症候群が疑われた。CT では右副腎に 9 mm の小結節を認めるものの、両側副腎に明らかな腫瘍を認めなかった。一方、I¹³¹-アドステロール副腎皮質シンチグラフィでは両側性の集積が認められた。以上より PPNAD と診断し、腹腔鏡下に両側副腎摘除を施行した。摘出標本の肉眼的所見は両側とも黒色の色素沈着を呈する小結節が多発していた。また、病理組織学的所見は両側の副腎に類円型の核をもち、好酸性の豊富な胞体に褐色調のリポクロームを有する細胞が増殖していた。これらは PPNAD に矛盾しない所見であった。

キーワード：原発性色素性小結節性副腎異形成、クッシング症候群、両側副腎摘出

はじめに

原発性色素性小結節性副腎異形成 (primary pigmented nodular adrenocortical disease: PPNAD) は ACTH 非依存性大結節性副腎過形成 (ACTH-independent macronodular adrenal

hyperplasia: AIMAH) とともに両側副腎性のクッシング症候群を呈する疾患である。AIMAH は両側副腎に大結節を認めるのに対し、PPNAD はほぼ正常な構造、大きさであり診断に苦慮することが多い¹⁾。画像上正常であるにも関わらず、根治には副腎両側副腎摘出を要するため、術前の正確な内分泌学的診断が不可欠である^{2, 3)}。今回、非常に稀な PPNAD の 1 例を経験したので報告する。

- 1) 市立札幌病院 泌尿器科
- 2) 同 腎臓移植外科
- 3) 同 糖尿病内分泌内科
- 4) 同 病理科

症 例

症例：25歳女性。

現病歴：10歳で口唇の色素沈着を自覚し、15歳で月経不順を認めた。22歳の時に糖尿病と診断されインスリン療法開始。25歳で血糖コントロールが不良となり精査したところ、ACTH低値、コルチゾール高値を認めたため当院紹介となった。

既往歴：糖尿病－インスリン自己皮下注射と血糖降下剤内服で治療中。高脂血症－内服薬服用にて治療中。

入院時現症：

身長：158cm、体重：64.85kg、BMI：25.98

脈拍：整80/min、血圧 108/70mmHg

身体所見：中心性肥満、水牛様脂肪沈着、満月様顔貌、四肢の多毛を認めた。

血液検査所見：TG 170 mg/dL、HbA1c 7.3 %、その他異常所見なし。

内分泌学的検査所見：

ACTHは8時、23時とも1 pg/ml以下で、コルチゾールは8時：17.6 μ g/dl、23時：18.4 μ g/dlとともに高値で日内変動の消失していた(表1)。8 mgデキサメタゾン抑制試験でコルチゾールの抑制は認めなかった(表2)。またCRH負荷試験では反応性の低下を認めた(表3)。

腹部CT：右副腎に9 mm大の結節を認めた。左副腎に結節性病変はなく、両側副腎に明らかな腫瘍性病変は認めなかった(図1 a,b)。

I^{131} -アドステロール副腎皮質シンチグラフィ：両側副腎の描出が認められる(図1 c)。

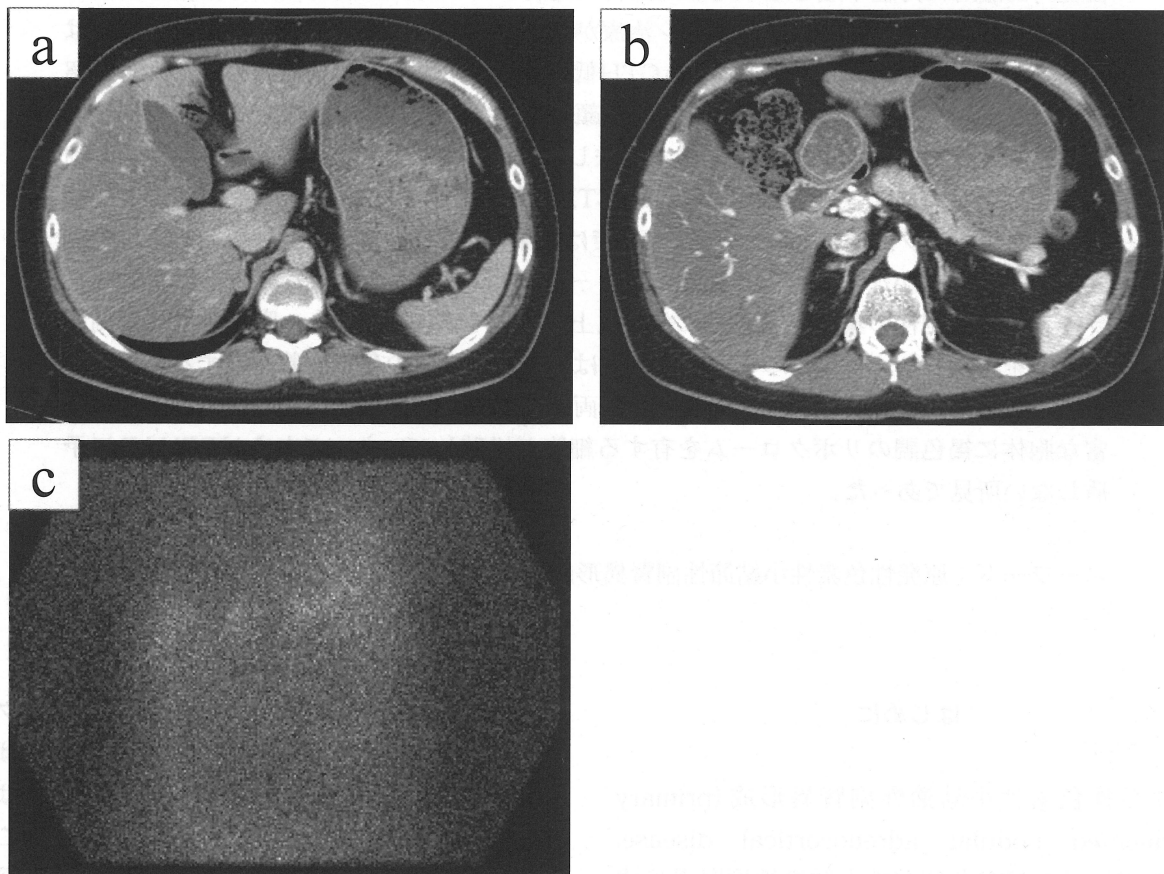


図1 画像所見

a,b：腹部CT

右副腎に9mm大の結節を認める。左副腎には結節性病変はなく、両側副腎に明らかな腫瘍性病変は認めない。

c： I^{131} -アドステロール副腎皮質シンチグラフィ

両側副腎の描出を認める。

表1 ACTH、コルチゾール値

	23:00	8:00
ACTH (pg/mL)	<1.0	<1.0
コルチゾール (μg/dL)	17.6	18.4

表2 8mgデキサメタゾン抑制試験

	DST8mg①	DST8mg②
ACTH (pg/mL)	<1.0	<1.0
コルチゾール (μg/dL)	19.8	19.2

表3 CRH負荷試験

	0分	30分	60分	90分	120分
ACTH (pg/mL)	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0	<1.0
コルチゾール (μg/dL)	23.3	22.1	19.4	19.5	22.9

表4 Carney複合の診断基準 (文献2より引用、一部改変)

<p>【臨床徴候】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・斑状皮膚色素沈着(口唇・結膜・内眼角/外眼角・膺や陰茎の粘膜) ・粘液腫 ・心臓粘液腫 ・乳房粘液腫 ・PPNAD ・成長ホルモン産生下垂体腺腫に伴う末端肥大症 ・セルトリ細胞腫 ・甲状腺癌 ・砂腫状黒色神経鞘腫 ・青色母斑 ・乳管腺腫 ・骨軟骨粘液腫
<p>【補足基準】</p> <ul style="list-style-type: none"> ・一親等がCNCに罹患している ・PRKAR1A遺伝子の不活化型変異を認める
<p>下記1),2)のいずれかを満たせば、CNCと確定診断される</p> <p>1)上記の臨床徴候のうち、2つ以上を発症している</p> <p>2)上記の臨床症状のうち1つを発症し、かつ補足基準の1つを満たす</p>

以上よりPPNADと診断した。また、口唇の色素沈着を認めたためCarney複合と診断した。その他の診断基準の項目(表4)⁴⁾について検索したが認めなかった。そこで、PPNADの治療として腹腔鏡下両側副腎摘出術を施行した。

病理所見：

両側の副腎の微小結節には褐色～黒色調の色素沈着を認めた(図2 a,b)。組織学的には、核小体の目立つ類円型核と、好酸性の豊富な胞体に褐色調～細顆粒状のリポクロームを有する細胞が増殖して多数の結節を密に形成しており、周囲の副腎皮質は萎縮していた。(図2 c,d)。

術後経過：特に大きな合併症もなく、ヒドロコルチゾン30mg/dayを内服した状態で、術後14日目に退院となった。現在、ヒドロコルチゾン

15mg/dayまで減量し外来にて経過観察中である。

考 察

ACTH非依存性のクッシング症候群は、片側の副腎腺腫と副腎癌で大半を占める。両側副腎性クッシング症候群を呈するのは1%と稀であるが、その中で画像上全く特徴が異なったAIMAHとPPNADの2つの病態が存在する。AIMAHは両側に多発する巨大な結節像を形成し特徴的である。一方、PPNADは、両側とも正常な構造と大きさとで1cm未満の小結節を認めるのみであり、正常副腎との区別が困難となることが多い。そのため、画像所見から確定診断することは難しく、最終的な診断は摘出後の組織診断が必要になる¹⁾。

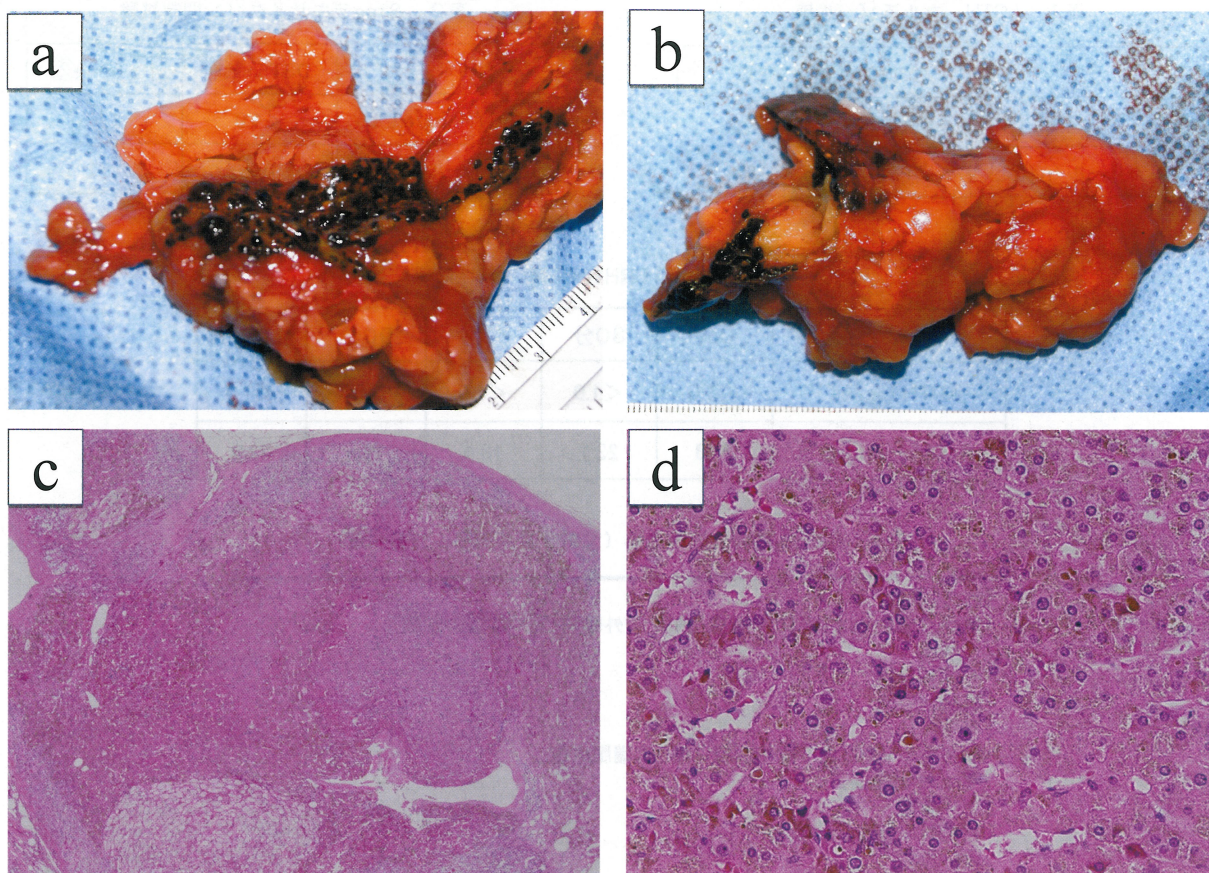


図2 病理所見

a,b : 肉眼所見
 左副腎(a)、右副腎(b)とも褐色～黒色調の色素沈着のある微小結節を認める。
 c,d : 組織所見
 c : 弱拡大(×20)、d : 強拡大(×200)
 核小体の目立つ類円型核と、好酸性の豊富な胞体に褐色調～細顆粒状のリポクロームを有する細胞が増殖して多数の結節を密に形成しており、周囲の副腎皮質は萎縮している。

このため術前の確実な内分泌学的診断が重要である。

本症例の場合はACTHが低値で、コーチゾールの日内変動が消失していること、8 mgデキサメタゾン抑制試験で抑制を認めず、CRH負荷試験でACTHは抑制されたままであることより副腎性のクッシング症候群と診断した。しかし、CT所見では右副腎に9 mmの結節を認めるものの、左副腎は正常副腎像であった。本症例は著明なクッシング症候群を呈しており右副腎の9 mmの腫瘍だけが責任病巣である可能性は低いこと、さらに ^{131}I -アドステロール副腎皮質シンチグラフィでは両側性の集積が認められたことよりPPNADによるクッシング症候群と考えられた。実際に両側の副腎を摘出したが、病理所見もPPNADに矛

盾しない所見であった。この様に非常に稀ではあるが、画像上正常副腎の所見である副腎性クッシング症候群の場合にはPPNADを第一に考える必要がある。

PPNADにはCarney 複合(CNC)が90%に合併することが知られており、CNCの合併の鑑別が不可欠である。CNCの診断基準をTable 4に示す⁴⁾。本症例はPPNADの他に、口唇の色素沈着を認めることよりCNCと診断した。当症例には認めなかったものの、心臓粘液腫は30-60%と高率に合併するとされており、更に突然死の原因になることより定期的な心エコーなどのスクリーニングが必要である⁵⁾。その他にも神経鞘腫、精巣腫瘍、甲状腺癌など多彩な病態が合併する可能性があり注意が必要である。

PPNADの治療としては、両側副腎摘出術とステロイド補充が基本である^{2, 3)}。片側の副腎のみの摘出した報告も散在するが再発する症例も少なくない。Andingらの報告では29歳女性のPPNAD患者に片側の副腎摘出を行ったが、5ヶ月後に再発しもう一側の副腎を摘出している⁶⁾。また、Sarlisらの報告では19歳時に片側の副腎を摘出したが、3年後にはコーチゾールの日内変動が消失し、その後皮膚萎縮、筋萎縮、神経症状、高度の骨粗鬆症などが顕著になり27年後に全摘術を行った⁷⁾。以上のようにPPNADに対しての片側副腎摘出した場合には再発のリスクがあり、再手術の可能性もあることを考慮すると慎重に適応を考える必要がある。

参考文献

- 1) Rockall, A. G., Babar, S. A., Sohaib, S. A. et al.: CT and MR imaging of the adrenal glands in ACTH-independent cushing syndrome. *Radiographics* 24 : 435-452, 2004
- 2) Imai, T., Funahashi, H., Tanaka, Y. et al.: Adrenalectomy for treatment of Cushing syndrome: results in 122 patients and long-term follow-up studies. *World J Surg* 20 : 781-786 ; discussion 786-787, 1996
- 3) Grant, C. S., Carney, J. A., Carpenter, P. C. et al.: Primary pigmented nodular adrenocortical disease: diagnosis and management. *Surgery* 100 : 1178-1184, 1986
- 4) Stratakis, C. A., Kirschner, L. S., Carney, J. A.: Clinical and molecular features of the Carney complex: diagnostic criteria and recommendations for patient evaluation. *J Clin Endocrinol Metab* 86 : 4041-4046, 2001
- 5) Bertherat, J.: Carney complex (CNC). *Orphanet J Rare Dis* 1 : 21, 2006
- 6) Anding, K., Kohler, G., Bohm, N. et al.: [Primary pigmented nodular adrenocortical dysplasia. A rare cause of Cushing's syndrome]. *Dtsch Med Wochenschr* 121 : 1321-1324, 1996
- 7) Sarlis, N. J., Chrousos, G. P., Doppman, J. L. et al.: Primary pigmented nodular adrenocortical disease: reevaluation of a patient with carney complex 27 years after unilateral adrenalectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 82 : 1274-1278, 1997