

副腎の構造と働き

副腎の構造

1. 副腎の肉眼所見

副腎(adrenal gland)は、両側腎臓の上に位置する7~8gの小さな内分泌器官であり、腎皮膜外あって疎性結合組織により腎と結合され、共通の脂肪皮膜によって包まれて存在している。副腎は左右非対称で、右副腎は上部に肝臓がある為左副腎より小さく、角の鋭い扁平三角形で、右腎の上端を覆うように存在し、左副腎は扁平な半月形を呈している。(1,2,3)

副腎の断面を作成すると内側の茶褐色の髓質と黄色から黄褐色の皮質とが明確に認識出来る。又後述するように加齢に伴い副腎皮質結節が多く認められる事もある。

2. 副腎の血管支配

副腎は横隔動脈、腎動脈、大動脈、時には卵巢(精巣)動脈や肋間動脈から分かれた、多くの小分枝から動脈血の供給を受けており、副腎内では皮膜下の血管叢から髓質の洞様血管へと血液は流れる。(図1) この事は副腎皮質のホルモンが副腎髓質に対して影響を及ぼす可能性を示唆する所見であり重要である。一方副腎からは一本の太い副腎静脈が出て、左は左腎静脈に、右側は下大静脈に入る。すなわち副腎の動脈支配は種々の血管に由来するが、静脈は1本である。(図1)(1,2,3)

3. 副腎の発生と発達

副腎は発生学的に全く由来の異なる、内側の髓質(adrenal medulla)と、それを取り囲む外側の皮質(adrenal cortex)からなっている。副腎皮質は中胚葉性の細胞由来で、胎生5週頃から発生が始まる。(図2)一方副腎髓質は外胚葉性の交感神経母細胞に由来するクロム親和細胞が皮質に侵入して形成される。このように副腎は中胚葉由来の組織、副腎皮質と外胚葉由来の組織、副腎髓質が下垂体のように直接接している。(1,2,3)

副腎皮質は人間にとって外界からのストレスに対応して生体の恒常性を保つ役割の最も中心を占めており、体の中でもっとも重要な臓器であると言われる事もある。又副腎皮質は他の内分泌腺と比較して、発生の過程でその機能、形態がかなり変化する事でも良く知られている臓器である。

副腎皮質は胎生期から老年期にかけての成長、発達の段階でそのホルモン合成、分泌動態

に加えて形態像も大きく変化する事が知られている。すなはち胎生期には内側に見られる胎児副腎と呼ばれる好酸性の細胞質を有する副腎皮質細胞が主体となり、移行層、成人層が外側に認められる。(図3) 胎生22週くらいまでは移行層、成人層ではほとんどステロイド合成が行われていない。しかし胎生23週以降では成人の副腎皮質に類似したステロイド合成動態を示してくる。すなはち22-23週を境にヒト副腎皮質は糖質コルチコイドであるコーチゾールを合成、分泌する事が可能になると考えられている。(1,2) この胎児層は個人差はあるものの生後1年までには多くの場合血流が低下することによりアポトーシスを生じて退縮して繊維化の状態になることも知られている。このような胎児副腎を有する事はヒト副腎皮質の発生段階の大きな特徴であり、ラット、マウスなどの実験動物での副腎の発生実験をヒトのそれにあてはめる事が極めて困難な事の一つの理由ともなっている。皮質はさらに外側から、球状層(zona glomerulosa)、束状層(zona fasciculata)、網状層(zona reticularis)の3層に形態学的に分けられる。これら3層は突然死の場合などに見られるようなまったくストレスのかからない状態の副腎では、その特徴から形態学的に鑑別する事は比較的容易である。これら副腎皮質3層の副腎皮質全体に占める割合は加齢と共に変化していくことも知られており、一般的に老齢になると球状層は委縮していき外側束状層が主体を占めていく。(1,2,3)

4. 副腎皮質の構造

球状層は比較的小型の細胞質に乏しい副腎皮質細胞が巣状に増殖しているのが認められる。一方束状層、網状層は形態学的には前者が淡明な脂肪を多く含む細胞質を有している皮質細胞が主体であるのに対して、後者はリポフスチンを含む好酸性の細胞質が多く見られる。

又球状層、束状層、網状層では例えば球状層では lamellar cristae を主体としたミトコンドリアが見られるのに対して、束状層では tubulo-lamellar cristae が主体であるミトコンドリアが多いなど細胞内小器官の性状も異なる事が知られている。(図4) このヒト副腎皮質の球状層、束-網状層におけるこれらの特徴を形成させている因子は現在のところ必ずしも明らかにされていないが、副腎皮質刺激ホルモンの受容体などに加えて種々の核内受容体などが複雑に関与している事が考えられている。副腎皮質のもう一つ大きな特徴として、消化管粘膜と同じくらい極めて細胞回転が高い事が良く知られている。ストレスのかからない状態での副腎皮質では細胞増殖は主に外側束状層で行われ、ここで増殖した皮質細胞は外側と内側にむかって移動していき網状層、並びに球状層で apoptosis によって細胞死に陥り生体系から除去される。(4,5) このようにして副腎皮質の細胞増殖、細胞死は行われ副腎皮質の恒常性を保っているものと考えられる。(4,5)

副腎が産生するホルモンとその働き

副腎皮質は、生命を維持していく上で必要不可欠な副腎皮質ステロイドホルモンを分泌している。一方副腎髄質はカテコールアミンを放出するが、その主たる分泌物はアドレナリンである。

1. 副腎皮質ホルモン、ステロイド

副腎皮質ホルモンはいずれもステロイド核を持っており（図 5）、炭素数が 21 個と 19 個のものがある。21 個のものうち、特に糖質などに対する代謝作用が強いタイプを「糖質コルチコイド（最終産物はコルチゾール）」、Na など電解質に関する代謝作用が強いタイプを「鉱質コルチコイド（最終産物はアルドステロン）」と呼ぶ（図 6）。炭素数が 19 個のものはケト基を持っており、「17 ケトステロイド（17-KS）」と呼ばれるが、男性ホルモン作用があるので「副腎アンドロジェン」とも呼ばれる。これらの副腎皮質ホルモンの作用を以下にまとめる。

①糖質コルチコイド(コルチゾールなど)

代謝作用

糖新生の促進・糖を蓄える、抹消組織での糖利用の抑制、
グリコーゲンの合成促進、脂質分解の亢進(遊離脂肪酸の増加)

水利尿作用

免疫構に及ぼす作用

白血球の血管外への走化の抑制(抗炎症作用)
リンパ球、好酸球、好塩基球をリンパ節や脾臓に閉じ込める
IL-2 の産生抑制(抗アレルギー作用、抗炎症作用)
アラキドン酸カスケードの抑制(抗炎症作用)

骨に及ぼす作用

Ca 吸収抑制、骨芽細胞抑制作用

神経系に及ぼす影響

脳神経細胞に作用し、刺激に反応しやすくする

②鉱質コルチコイド(アルドステロンなど)

遠位尿細管への作用

Na⁺の再吸収(K⁺と H⁺の排泄)

③副腎アンドロジェン

女性における蛋白同化作用、体毛の維持

(男性は精巣からテストステロンが分泌されますが、女性では副腎が男性ホルモンを産生する唯一の場所であるので、重要な意味を持っています。)

2. 副腎皮質ホルモンの合成と局在

副腎皮質ホルモンの合成は図 6 に示すように、コレステロールからコーチゾールやアルドステロンといった生物学的活性の高いステロイドホルモンまで複雑な酵素反応で転換させる事により行われている。副腎皮質から分泌されるホルモンは糖質コルチコイド、鉱質コルチコイド、性ステロイドの 3 つに作用面から分けられる。そして糖質コルチコイドであるコーチゾール及び副腎性ステロイドは下垂体前葉から分泌される副腎皮質刺激ホルモンによって(図 7)、鉱質コルチコイドであるアルドステロンは主にレニン-アンジオテンシン系によってその合成、分泌が制御されている。そして成人副腎皮質ではこれらの 3 層、すなはち球状層、束状層、網状層の 3 層で特異的なステロイド合成酵素が発現することにより、どの細胞でどのようなホルモンが合成されるのかという事が決められておる。すなはちコーチゾール産生に参与するがアルドステロン産生には参与していない P450c17(17 α hydroxylase 17 α 水酸化酵素)が束状層-網状層にしか発現しておらず(図 8)、コーチゾール産生には参与するがアルドステロン産生にはまったく参与していない P450aldo(アルドステロン合成酵素)が球状層でしか発現していない事に見られるように、球状層、束-網状層の間で明らかな機能分化(functional zonation)が認められる(4,5)。そして束状層、網状層の間では 3 β 水酸化ステロイド脱水素酵素は外側束状層に多く見られ、副腎皮質性ステロイド代謝に関係するデヒドロエピアンドロステネジオン-スルホトランスフェラーゼ(DHEA-ST)は網状層にほぼ限局して見られるという特色はあるが、束状層では糖質コルチコイド、網状層では副腎皮質アンドロゲンなどといったはっきりとした機能分化が認められないことが実際のヒト副腎皮質では多い。しかしほとんどの場合では外側束状帯がコーチゾール産生、分泌の中心である事が多い(3,4,5)。

副腎皮質ステロイドの合成は下垂体前葉ホルモンである ACTH の刺激を受けて行われる。産生されたコルチゾールや副腎アンドロジェンが視床下部および下垂体に作用して ACTH の分泌を抑制する(ネガティブフィードバック)(図 7)。ACTH は視床下部ホルモンである CRH の支配を受けているが、この CRH が朝高く夜低いという日内変動を持っているため、ACTH やコルチゾールも同じ日内変動を示す。アルドステロンはレニン・アンジオテンシン系の支配も受けているため、そのような日内変動はない。

副腎皮質疾患

副腎皮質疾患はどのような症状を呈しているか？すなはち機能的な特徴に基づく分類と形態学的な特徴に基づく分類の2つが用いられる。そこでここでは最初に簡単に副腎皮質ホルモン産生過剰によって引き起こされる病態に基づいた病態による疾患の分類をまとめ、その後これらの病態を引き起こす事がある形態学的所見に基づく分類をまとめる。

副腎皮質機能亢進症

1. クッシング症候群(Cushing's syndrome)

クッシング症候群は副腎皮質からの糖質コルチコイドであるコーチゾール過剰によって引き起こされ、下垂体前葉からの副腎皮質刺激ホルモン過剰を原因とする場合が約60%、副腎皮質原発の病変による症例が約30%、残りが肺癌などによって異所性に副腎皮質刺激ホルモンが産生、分泌される場合である。副腎皮質癌によってクッシング症候群が発生してくる場合には、性ステロイド過剰を伴っている場合が多い。症状としては前述のような中心性肥満、皮膚線条に加えて、満月様顔貌、水牛様脂肪沈着、多毛症、骨粗鬆症、高血圧などコーチゾールが関与する多彩な所見を呈してくる。又内分泌学的には、副腎皮質腺腫から過剰にコーチゾールが分泌される為に、下垂体前葉からの副腎皮質刺激ホルモンの分泌は抑制される事になる(図9)。

2. 原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism)

原発性アルドステロン症は副腎皮質に原因があり、鉱質コルチコイドであるアルドステロンが過剰に合成、分泌される病態である。この内副腎皮質腺腫が7-80%、過形成が2-30%を占めている。副腎皮質癌によって原発性アルドステロン症が引き起こされる事はほとんどない。血中のナトリウム濃度は増加し、カリウム濃度は低下して高血圧を呈してくる。又カリウム喪失により周期性麻痺、テタニーなどもおきてくる事がある。又血中のアルドステロン濃度が高い場合には、腎性の高血圧などでレニン-アンジオテンシン系が亢進し2次的に副腎皮質からのアルドステロンが高値になる続発性アルドステロン症と十分に鑑別しなくてはならない。

3. 副腎皮質性ステロイド過剰症

副腎皮質性ステロイド過剰症は副腎性器症候群(adrenogenital syndrome)とも呼ばれてお

り、その多くは副腎皮質合成酵素の先天性欠損による場合が多く、中でも 21 水酸化酵素欠損症の場合が多い。副腎皮質腫瘍は性ステロイド過剰症の原因の 10 – 20 % を占めている。

副腎皮質の器質的病変

1. 過形成(cortical hyperplasia)

副腎皮質の過形成は種々の原因で生じてくる。大別すると、副腎皮質刺激ホルモン過剰などによる外的刺激で生じてくる過形成と、副腎皮質内に原因があって生じてくる過形成に分類される。

下垂体前葉からの副腎皮質刺激ホルモンが過剰に分泌されるクッシング病の場合副腎皮質は両側性に束状層—網状層を中心に著名な肥大を示す。このように過形成した副腎皮質の一部では結節状に過形成を呈してくる事もあり、結節性過形成とも呼ばれる。又副腎皮質の様々なステロイド合成酵素欠損症の場合には、最終的にコーチゾール合成、分泌が低下する為下垂体前葉からの副腎皮質刺激ホルモンの分泌が亢進する。この為副腎皮質は著名に肥厚、肥大する事が多い。原発性の過形成としては、球状層の過形成を呈する突発性アルドステロン症(IHA: idiopathic hyperaldosteronism)や、先天性な副腎皮質の過形成があげられる。

2. 腫瘍

副腎皮質腫瘍は腺腫と癌に大別される。

腺腫(adrenocortical adenoma)

副腎皮質腺腫は原則的に片側性であり、その産生するホルモンの種類、量によりクッシング症候群、原発性アルドステロン症、性ステロイド過剰症などを生じてくる。又近年では特定の副腎皮質ホルモンの過剰分泌、合成を伴っていない非機能性副腎皮質腺腫(non-functioning adrenocortical adenoma)や、クッシング症候群の身体的な症状は出ていないもの下垂体からの副腎皮質刺激ホルモンの分泌を negative feedback により抑制している程度は腺腫からコーチゾールが分泌されているプレクリニカルクッシング症候群(preclinical Cushing's syndrome)などの頻度が極めて多くある事が判明してきて大きな注目を集めてきている。

副腎皮質腺腫は肉眼的には腫瘍細胞に含まれる脂質の割合で黄色から茶褐色まで様々な色を呈する(図 10,11)。 又細胞内に含まれる老廃物質であるリポフスチンの為に黒色を呈する場合もある(図 12)。 一般に原発性アルドステロン症を呈する副腎皮質腺腫では黄金色の断面を呈する事が多い(図 11)。 病理組織学的には細胞質に脂肪を多く含む淡明細胞、細胞質が比較的乏しい緻密細胞が混在して増殖している(図 13)。 被膜は有していない場合もあるが、境界は明瞭である場合がほとんどである。 又これらの細胞質には豊富でクリステがよく発達しているミトコンドリア、断面小胞体などのステロイド合成に深く関与している細胞内小器官が良く発達している(図 14)。 又緻密細胞を中心にステロイド合成酵素が著名に発現している(図 15)。

副腎皮質癌 (adrenocortical carcinoma)

1. 疫学

副腎皮質癌は比較的稀な悪性腫瘍でありすべての悪性腫瘍の中で0.02%を占めるにすぎないが、近年本邦でも副腎偶発腫瘍の頻度が増加してくるにつれて副腎皮質癌と診断される症例も増加傾向にある。文献報告された1891例を集計した報告によると、男/女比は4:6と女性に比較的多く、発症年齢分布は2相性であり、10歳未満と40歳代に2つのピークがある。(1,2,3) 又小児の場合には機能性、すなはち何らかの副腎皮質ホルモン産生異常症を伴っている場合が少なくない。多くの腫瘍(68%)は診断時に根治的手術が不可能であったとされる。(1,2,3)

2. 予後

副腎皮質癌の予後は治癒切除例では5年生存率が38%~49%であるが、非治癒切除例では0%~9%である。多くの腫瘍が診断時に根治手術不能であることを考えると、非常に予後の悪い癌であると言える。すなはち皮質癌か腺腫かという鑑別診断は副腎皮質癌の多くが予後不良であることが多いという事を考慮すると極めて重要な診断である。(1,2,3)

3. ステージ

副腎皮質癌のStage分類は「原発巣腫瘍径」、「局所浸潤」、「所属リンパ節転移」、「遠隔転移」の因子で分類されるが、分類法が下表のようにいくつか提案されており、因子の分け方で若干の違いがある。

Stage	Sullivan (1978)	Icard (1992)	副腎腫瘍取り扱い規約 (1992)	Lee (1995)
I	T1(≤5cm), N0, M0	T1(≤5cm), N0, M0	T1(≤5cm), N0, M0	T1(≤5cm), N0, M0
II	T2(>5cm), N0, M0	T2(>5cm), N0, M0	T2(>5cm), N0, M0	T2(>5cm), N0, M0
III	T3(局所浸潤+), N0, M0 または T1-2, N1, M0	T3(局所浸潤+), N0, M0 または T1-2, N1, M0	III A T3(周辺脂肪組織への浸潤あり) III B N1-3(大動脈分岐部から横隔膜間のリンパ節に転移あり) III C N1-3 かつ T3	T3/T4 (組織学的に隣接臓器への局所浸潤あり、IVCへの直接浸潤または IVC/腎静脈への腫瘍血栓), N1, M0
IV	T4(隣接臓器への浸潤), N0, M0 または T3, N1, M0 または T1-4, N0-1, M1	T1-4, N0-1, M1	IV A T4 IV B N1 or 4, M1	T1-4, N0-1, M1

4. 副腎皮質癌の内分泌学的検査所見

副腎皮質癌の約70%の患者では何らかの副腎皮質機能異常症が認められる事が多い。臨床的に副腎皮質癌に特異的に合成、分泌される副腎皮質ホルモンはないが、副腎皮質癌では共通した以下の3つの内分泌学的特徴を有している。

第一には腺腫のように原則的に一つの腫瘍細胞でコーチゾール産生などに必要なすべてのステロイド合成酵素が発現しているわけではなく、ステロイド合成酵素の発現パターンが mRNA ならびに蛋白双方のレベルで腫瘍細胞間でばらばらな事から、"disorganized steroidogenesis" と呼ばれる副腎皮質癌にある程度特異的なステロイドホルモンの合成、分泌動態を示してくる。この事は副腎皮質癌ではステロイドホルモン合成段階において一種の酵素欠損症のような病態になるわけであり、生物学的活性の低い前駆体ステロイドホルモンが血中に多く認められる病態を呈する(6)。又多くの場合この結果から、通常尿中の17-KSの増加という事で認められてくる場合が多い。

第二にはこの"disorganized steroidogenesis"の一環とも考えられるが、腺腫と比較する

と複数のホルモンの過剰症状が認められることである。たとえばクッシング症候群に男性化症状が著名に加わったり、クッシング症候群に女性化兆候が著名に見られたりする事である。

第三としては癌細胞における DHEA-ST (dehydroepiandrosterone sulfotransferase) の発現動態である。腺腫では通常男性化腫瘍を含めてあまり発現される事はない DHEA-ST が癌細胞では発現される事が多く (図 16)、その結果として血中の DHEA-S 値が増加する傾向にある。いずれの所見も必ずしも副腎皮質癌と確定できる所見ではないが、副腎皮質癌の病理組織診断をしていく上では重要な所見である。以上の事を踏まえ以下の内分泌学的な 3 項目が副腎皮質癌を疑う症例のではポイントになる。

(1) 内分泌学的症状のまとめ (例えばクッシング単独かそれとも男性症状などを伴っていたのかどうか?)

(2) 尿中の 17-K S は増加していたかどうか?

(3) 血中の DHEA-S の値がその施設もしくは検査機関の年齢で調整した正常値よりも上昇していたかどうか?