

第1回副腎腫瘍研究会 研究発表会

日時：平成16年6月25日（金）19：00～21：00

場所：京都宝ヶ池プリンスホテル 高砂の間

京都府京都市左京区宝ヶ池

プログラム

1. 代表世話人挨拶

九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学 教授 名和田 新先生

2. 製品説明「オペプリム」 株式会社ヤクルト本社 医薬品部

3. 一般演題

座長：高見 博先生 帝京大学医学部 外科学講座 教授

宮森 勇先生 福井大学医学部 病態制御医学講座 第三内科 教授

ミトタン少量投与方法による副腎悪性腫瘍の再発予防効果の可能性

浜松医科大学第二内科

沖 隆、飯野 和美、山下 美保、林 千雅、鈴木 究子、中村 浩淑

副腎癌における原発性アルドステロン症とクッシング症候群の合併

京都大学大学院医学研究科 内科学講座 内分泌代謝内科

宮下 和季、伊藤 裕、曾根 正勝、山原 研一、小林(万木) 貴美、朴 貴典、
中尾 一和

座長：西川 哲男先生 横浜労災病院内分泌・代謝内科 副院長・内科部長

伊藤 裕 先生 京都大学大学院医学研究科 内科学講座 内分泌代謝内科 助教授

右副腎偶発腫瘍にて発見された悪性リンパ腫の一例

福井大学医学部 病態制御医学講座 第三内科

金原 秀雄、今川 美智子、若原 成行、銭丸 康夫、鈴木 仁弥、高橋 貞夫、
此下 忠志、宮森 勇

副腎ホルモン産生腫瘍における腫瘍内 renin-angiotensin-aldosterone 系

金沢大学大学院医学系研究科 血管分子遺伝学(第二内科)

織田 展成、武田 仁勇、米田 隆、伊藤 陽子、白倉 幹哉、高田 裕之、
山本 泰弘、馬淵 宏

共 催：副腎腫瘍研究会

株式会社ヤクルト本社

*軽食をご用意しております。なお、当日会場受付にて
参加費 1,000 円を集めさせていただきます。

ミトタン少量投与方法による 副腎悪性腫瘍の再発予防効果の可能性

浜松医科大学第二内科

沖 隆, 飯野和美, 山下美保, 林 千雅, 鈴木究子, 中村浩淑

【症例】

49歳, 男性。平成12年の検診でLDH異常高値を指摘され, 腹部精査にて径8cmの副腎腫瘍を診断された。高血圧と糖尿病を平成9年より治療中。満月様顔貌(+), 中心性肥満(+)。ACTH 5 >pg/ml, F16.3 μ g/dl。adsterol シンチでの腫瘍側の uptake 上昇と反対側の抑制所見より, cortisol 産生副腎皮質腫瘍と診断された。腫瘍径が大きく, T2Wにて高信号かつ出血や壊死を含む不均一なMRI画像所見から, 悪性腫瘍を疑い, 開腹による腫瘍摘出術を施行した。摘出病理標本はWeissのcriteriaにおけるsinusoid invasion, necrosis, architectureの3項目に陽性所見がみられ, 細胞増殖関連抗原Ki-67のlabeling indexが4%と亢進していた点と併せてlow grade malignancyと診断された。術後, 治癒マーカーと考えられたF, DHEA-S, U-17-KSはそれぞれ16.3→1.0 μ g/dl, 11.5→1.3mg/day, 337→227ng/mlと低下した。画像上明らかな転移や腫瘍残存を認めなかったが, 再発予防に有効である可能性を考え, 術後36日よりミトタン1500mg/day(17mg/kg)を開始した。6ヶ月後1000→500mg/dayと減量し, 現在も内服継続中である。術後4年経過し, CT画像上, 腫瘍の再発転移を認めていない。また, 明らかな自覚的他覚的副作用を認めない。

【考察】

ミトタンは副腎癌の化学療法剤として有効な腫瘍縮小効果が知られているが, 切除不能癌に対する長期大量投与が一般的であり, 神経系をはじめとする重篤な副作用出現に留意しなければならない。本例は同剤の新しい試みとして, 患者に説明の上, 腫瘍再発予防を目的として少量継続投与を試みた。副作用なく安全な外来治療が行え, 術後4年で再発転移がみられていない点で評価される。しかし, 自然経過なのか, ミトタンによる副腎抑制効果であるのかの評価は困難であり, 健側副腎機能も含めた完全な副腎機能廃絶に至らせない少量投与治療における薬理効果の有効性判定マーカーが必要と考えられた。F基礎値だけでなく, 迅速ACTH負荷に対するFの反応などを含めて総合的に判断する必要がある。投与量や投与期間についても今後症例を重ねて検討する必要がある。

副腎癌における原発性アルドステロン症と クッシング症候群の合併

京都大学大学院医学研究科 内科学講座 内分泌代謝内科

宮下 和季, 伊藤 裕, 曾根 正勝, 山原 研一, 小林(万木) 貴美, 朴 貴典,
中尾 一和

症例は 60 才男性, 生来健康であった。58 才時, 感冒様症状で近医を受診した際に初めて高血圧症を指摘され (140/90mmHg 程度)amlodipine 内服を開始した。その後, 熱発を反復することが多く, 60 才時にも感冒様症状を伴う 38°C 台の発熱が数週間持続し, また歩行時に下肢の筋力低下を自覚したため近医を受診したところ, 著明な低カリウム血症を指摘され (K2.2mEq/l) 当科入院となった。身長 156.1cm, 体重 48.4kg, 血圧 126/82mmHg (manidipine40mg/day), K 3.8mEq/L (KCl 48mEq/day), 血漿レニン活性 (PRA) < 0.1ng/ml/h, 血漿アルドステロン濃度 (PAC)455pg/ml, ACTH<5 pg/ml, コルチゾール 9.7 μ g/dl で, クッシング症候群を疑わせる所見を認めなかった。CT にて左副腎に単純撮影で低濃度となる ϕ 30mm の腫瘍を認め, アドステロールシンチで左副腎に高集積を認めた。カプトリル負荷試験にてアルドステロンの低下を認めず, 8 mg デキサメサゾン抑制試験で翌朝のコルチゾールは 9.6 μ g/dl と抑制を認めなかった。原発性アルドステロン症とプレクリニカルクッシング症候群を合併した副腎腫瘍と診断し, 腹腔鏡下左副腎摘除術を施行した。摘出腫瘍は病理学的には悪性所見に乏しかったが, 肉眼的には壊死組織が混在し, 悪性が疑われた。手術後, PRA1.6 ng/ml/h, PAC46pg/ml, ACTH33.5pg/ml, コルチゾール 11.8 μ g/dl, 無投薬にて血圧 138/92mmHg, K3.8mEq/L となり, カプトリルならびに 8 mg デキサメサゾンに対する反応も正常化した。

術後 2 年にて患者は両下肢の筋力低下, さらには口渇, 多飲, 夜間尿の増加を自覚するようになった。再入院にて精査すると, 血圧 142/80mmHg (manidipine40mg/day), K3.9mEq/L (KCl48mEq/day), PRA3.0ng/ml/h, PAC342pg/ml, ACTH<5 pg/ml, コルチゾール 44.0 μ g/dl, 空腹時血糖 119mg/dl, HbA1C 9.0%であり, 満月様顔貌と中心性肥満を認めた。CT にて左腎上極に内部不均一な ϕ 60 \times 60 \times 30mm の腫瘍を認め, 腫瘍内部は造影にて濃染される部分とされない部分が混在し, 腫瘍と腎の境界は不明瞭で局所浸潤を否定できなかった。アドステロールシンチでは左腎上極に加え, 右腸骨内側部に集積を認めた。原発性アルドステロン症に加え, クッシング症候群が顕在化した副腎癌の局所再発ならびに腸骨転移と診断し, 開腹にて腫瘍, 左腎, 脾臓, 胃壁合併切除術を施行した。腫瘍は周辺組織との癒着が強く, 脾臓腎臓周囲で多数の粟粒大播種病変を認めた。再発腫瘍の病理所見は前回とほぼ同様で, 明らかな局所浸潤や脈管浸潤を認めなかった。術後, 腸骨転移巣に対する放射線療法を施行し mitotane 内服を開始したが, 患者の容体は徐々に悪化し再手術後 1 年 8 ヶ月にて死亡した。

右副腎偶発腫瘍にて発見された 悪性リンパ腫の一例

福井大学医学部 病態制御医学講座 第三内科

金原 秀雄, 今川 美智子, 若原 成行, 銭丸 康夫, 鈴木 仁弥, 高橋 貞夫,
此下 忠志, 宮森 勇

【症例】 M.T. 66 才, 男性

【主訴】 右側腹部疼痛

【現病歴】

平成 15 年 8 月頃より右側腹部の疼痛, 嘔気, 嘔吐出現。近医にて腹部超音波検査及び腹部 CT 検査にて右副腎に腫瘍を指摘され, 同年 11 月当院当科紹介入院。

【現症】

身長 167.6cm, 体重 71.4kg, BMI25, BP160/78mmHg, 70 整。頸部雑音なし。甲状腺七条分類 0 度。左鎖骨上リンパ節を触知する(1cm 程度)。心尖部に Levine2/6 の収縮期雑音聴取, 呼吸音清明。腹部平坦軟, 圧痛を認めず。下肢浮腫なし。腋下, 兪径リンパ節触知せず。

【経過】

内分泌的検査では ACTH57.0pg/ml, cortisol13.1 μ g/dl, レニン 0.5ng/ml/hr, アルドステロン 30.2pg/ml, アドレナリン 0.02ng/ml, ノルアドレナリン 0.16ng/ml, 尿中 17-KS 7.9 mg/day, 尿中 17-OHCS 5.9 mg/day, VMA 2.4mg/day であり, 非機能性副腎腫瘍と考えられた。MIBG シンチにて集積を認めず, ⁶⁷Ga シンチにて右副腎と左鎖骨上リンパ節に集積が認められた。PET にても同部に強い集積を認めた。s-IL-2R 1040U/ml と高値であり, 精査のために鎖骨上リンパ節生検にて, 悪性リンパ腫 (diffuse large B cell lymphoma) と診断され, 免疫染色にて CD20 陽性であった。副腎病変への関連性も考えられ, CHOP, rituximab にて加療。左鎖骨上リンパ節の消失と右副腎腫瘍の縮小が認められ, 右副腎偶発腫瘍も悪性リンパ腫による腫瘍性病変と考えられた。

【考察】

悪性リンパ腫はときに, 副腎に病変を生ずることがあり, 非機能性副腎腫瘍と鑑別が困難なことがある。副腎偶発腫瘍において, 非機能性副腎腫瘍を認める場合は悪性リンパ腫の可能性も念頭に置いて検索する必要がある。

副腎ホルモン産生腫瘍における 腫瘍内 renin-angiotensin-aldosterone 系

金沢大学大学院医学系研究科 血管分子遺伝学 (第二内科)

織田 展成, 武田 仁勇, 米田 隆, 伊藤 陽子, 臼倉 幹哉, 高田 裕之, 山本 泰弘, 馬淵 宏

【目的】

副腎内 renin-angiotensin-aldosterone 系(RAA 系)の副腎ホルモン産生腫瘍における病態生理学的役割は明らかではない。1 型 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase(11 β -HSD1)遺伝子過剰発現マウスでは RAA 系の亢進を伴った高血圧を発症することが報告されているが, 11 β -HSD1 は副腎にも存在し, 局所での RAA 系を亢進させて aldosterone 産生に何らかの影響を果たしている可能性が示唆される。今回, われわれは副腎ホルモン産生腫瘍である aldosterone 産生腫瘍(APA)における 11 β -HSD1 mRNA の発現と腺腫内 RAA 系の関係について検討した。

【方法】

APA17 例, Cushing 腺腫 6 例, 正常副腎および非機能性腺腫隣接組織 5 例から RNA を抽出し, real time PCR 法を用いて, 11 β -HSD1, renin, angiotensinogen, type1 および type2 angiotensin II receptor(ATR1 および ATR2), CYP11B1, CYP11B2 の mRNA 発現について検討した。

【結果】

APA において, CYP11B2 mRNA の発現は従来の報告どおり, 他の組織に比べて増加していた。11 β -HSD1, renin, angiotensinogen, ATR1, ATR2, CYP11B1 の mRNA 発現は, APA と他の組織と比べて差はなかったが, APA では 11 β -HSD1 と renin, angiotensinogen, ATR2 の mRNA 発現に正の相関がみられた。

【結語】

副腎ホルモン産生腫瘍における腫瘍内 RAA 系や 11 β -HSD1 の病態生理学的役割は明らかではないが, 今回の成績により, 何らかの相互作用を有する可能性が示唆された。