

第4回 副腎腫瘍研究会

日 時

平成19年6月15日(金) 19:00~21:00

場 所

東京會館(東京)

(11階 シルバールーム)

東京都千代田区丸の内3-2-1

代表世話人

笹野公伸

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻
病理病態学講座病理診断学分野

共 催

副腎腫瘍研究会

株式会社ヤクルト本社

第4回 副腎腫瘍研究会

日時：平成19年6月15日(金) 19:00～21:00

場所：東京會館(11階 シルバールーム)
東京都千代田区丸の内3-2-1

プログラム

1. 代表世話人挨拶

東北大学大学院医学系研究科医科学専攻 病理病態学講座病理診断学分野
笹野公伸 先生

2. 製品説明「オペプリム[®]」 株式会社ヤクルト本社 医薬営業部

3. 一般演題

座長：柳瀬敏彦 先生 九州大学大学院医学研究院 病態制御内科学 助教授
大村昌夫 先生 社会保険中央総合病院 内科・糖尿病内分泌科 部長

●手術治療後に出現増大した肺とリンパ節の多発性転移巣がミトタン療法に メチラポンの併用後において急速に縮小した右副腎癌によるクッシング症候群

村上 治¹⁾, 伊藤貞嘉¹⁾, 在原善英⁵⁾, 戸恒和人²⁾, 曾根正彦³⁾, 高橋和広³⁾, 鈴木 貴⁴⁾, 笹野公伸⁴⁾

¹⁾東北大学附属東北大学病院 腎高血圧内分泌科

²⁾東北大学 臨床薬学科

³⁾東北大学 医学部保健学科

⁴⁾東北大学大学院医学系研究科医科学専攻 病理病態学講座病理診断学分野

⁵⁾水府病院 内科

●副腎oncocytic tumorの一例

立木美香¹⁾, 田辺晶代¹⁾, 佐田 晶¹⁾, 西川俊郎²⁾, 相羽元彦³⁾, 飯原雅季⁴⁾, 小原孝男⁴⁾,
成瀬光栄⁵⁾, 高野加寿恵¹⁾

¹⁾東京女子医科大学大学院医学研究科 内科学(第二)分野

²⁾東京女子医科大学附属病院 病院病理科

³⁾東京女子医科大学東医療センター病院 病院病理科

⁴⁾東京女子医科大学附属病院 内分泌外科

⁵⁾独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 内分泌代謝科

●副腎癌症例の十年余りの経過について

宗 友厚¹⁾, 伏見宜俊¹⁾, 諏訪哲也¹⁾, 笹野公伸²⁾, 武田 純¹⁾

¹⁾岐阜大学大学院医学研究科 内分泌代謝病態学分野

²⁾東北大学大学院医学系研究科医科学専攻 病理病態学講座病理診断学分野

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2,000円を集めさせていただきます。

手術治療後に出現増大した肺とリンパ節の 多発性転移巣がミトタン療法にメチラポンの 併用後において急速に縮小した右副腎癌に よるクッシング症候群

村上 治¹⁾, 伊藤貞嘉¹⁾, 在原善英⁵⁾, 戸恒和人²⁾, 曾根正彦³⁾, 高橋和広³⁾, 鈴木 貴⁴⁾, 笹野公伸⁴⁾

¹⁾ 東北大学附属東北大学病院 腎高血圧内分泌科

²⁾ 東北大学 臨床薬学科

³⁾ 東北大学 医学部保健学科

⁴⁾ 東北大学大学院医学系研究科医科学専攻 病理病態学講座病理診断学分野

⁵⁾ 水府病院 内科

【緒言】

副腎癌にはミトタン療法の著効例が存在し、原発巣手術後の副腎癌治療としてミトタンは有用と考えられている。右副腎癌によるクッシング症候群の原発巣手術後に新たに出現した肺多発性転移巣が、ミトタン療法にメチラポンの併用開始後において、急速に縮小した症例を報告する。

【症例の手術治療前病歴】

50代後半(初診時)女性。主訴は全身浮腫。既往歴では、30代前半に薬剤性肝障害。現病歴では、1985年40代前半から近医にて高血圧治療を開始。2000年6月に全身浮腫が出現し、体重が76kgから86kgに増加。うっ血性心不全の診断で近医に入院。利尿剤等の投与で軽快したが、尿中17-OHCS 26mg/day、17-KS 16mg/day、血中コルチゾール30 μ g/dL、ACTH 6pg/mLであり、腹部CTで径7cmの右副腎腫瘍を認め、Cushing症候群を疑われ同年8月当科入院。身体所見では、身長150cm、体重81.5kg、血圧114/84mmHgであり、満月様顔貌、中心性肥満、Buffalo hump、下腿浮腫と多毛傾向を認めた。胸部X線写真では、肺野に異常はなかったが、心胸郭比が63%であった。一般検査では尿蛋白(1+)、尿糖陰性。白血球増多を認めた。 γ -GTP 76 IU/L、GPT 53 IU/L、LDH 625 IU/Lであり肝機能障害を認めた。血清Kは3.4mEq/Lと低値、中性脂肪は高値。血糖は空腹時が127mg/dL、75gOGTTの2時間値が287mg/dL。HbA1cは6.7%。内分泌検査では、血中コルチゾールは33 μ g/dLと高値、血中ACTHは7pg/mLと低値。尿中17-OHCSは45mg/day、尿中17-KSは23mg/day、尿中コルチゾールは1,667 μ g/dayといずれも高値。血中テストステロンは119ng/dLと高値、エストラジオールは48pg/mLと年齢を考慮すると高値であり、血中LH<0.5mIU/mL、FSH 0.48mIU/mLと両者とも低値。ACTHテストではコルチゾールの反応を認めたが、CRH試験では血中ACTHとコルチゾールは無反応であった。血中コルチゾールには、日内変動が無く、デキサメサゾン抑制試験での抑制を認めなかった。画像検査では、腹部CTとMRIにて内部が不均一な7×5cmの腫瘍が認められ、大動脈と下大静脈間及び右腎門部にリンパ節転移が疑われた。アドステロールシンチでは、右副腎部に比較的大きな取込みを認め、対側は痕跡程度に描出された。ガリウムシンチでも右副腎部にhot lesionがみられ、SPECTでも集積が見られた。

【右副腎腫瘍摘出治療と腫瘍組織所見】

2000年9月、開腹手術により大きさ72×65×35mm重量100.3gの右副腎腫瘍が摘出された。HE染色では、出血、変性、壊死の部位があり、石灰化を一部に認めた。腎門部と大動脈周囲の摘出リンパ節に転移が確認された。Weissの診断基準にて、核異型度Ⅲで、mitotic rate、細胞質、腫瘍構築、壊死、被膜外浸潤の6項目陽性の副腎癌であった。

【右副腎癌術後のミトタン療法とメチラポン併用】

術後、降圧剤の減量が可能となり、耐糖能も正常化した。術後の血中コルチゾールは5 μ g/dLであり、ミトタンの投与をデキサメサゾン0.5mg/dayの補充下に開始し、一時6g/dayまで増量し、4.5g/dayで経過観察を行った。術後2年3ヵ月後の2002年12月には傍大動脈リンパ節転移の増大とともに新たに多発性肺転移が明らかとなり、ミトタン6g/dayに増量した。2003年4月に左上葉部分切除による肺生検を施行したが、径1.5cm腫瘍組織は、副腎癌の転移と判定された。CDDP+VP-16による化学療法を2003年6月と7月の2回施行したが、肺転移巣やリンパ節転移の所見に改善はなく同療法を中止した。その後転移巣の増大とともに血中コルチゾールが30 μ g/dL以上の高値となったため、CDDP+VP-16療法約1年後の2004年6月より、ミトタンの継続治療にメチラポン1g/dayの併用を開始した。血中コルチゾールが8 μ g/dLと正常化したため、ミトタン療法を継続したままメチラポンを2004年7月14日より8月4日まで0.5g/dayへ減量投与後に一時中止し、ステロイド補充を再開した。9月23日よりメチラポン投与を再開し、ハイδροコチゾン30mg/day、ミトタン6g/dayの治療を継続した。肺転移巣の急速な縮小と消失傾向を7月、9月、10月、12月の胸部X-Pにて認め、CTにて確認することができた。腹部CTでは、傍大動脈リンパ節転移巣の縮小傾向を認めた。外来治療を行っていたが、2005年2月重傷感染症と副腎不全併発が原因となり永眠された。剖検肺組織には転移腫瘍を認めたが一部の腫瘍には中心性壊死が認められた。

【考 察】

副腎癌組織とその転移巣に対する抗腫瘍効果は、ミトタン療法では知られているが、メチラポン治療では無いとされている。本症例では、副腎癌原発巣手術後に発生し増大した肺転移巣がミトタン療法中のメチラポン併用投与後において急速に縮小した。ミトタンの抗腫瘍効果のメチラポンによる増強を本例の様に示唆する報告は初めてと思われる。

MEMO

副腎 oncocytic tumor の一例

立木美香¹⁾、田辺晶代¹⁾、佐田 晶¹⁾、西川俊郎²⁾、相羽元彦³⁾、飯原雅季⁴⁾、小原孝男⁴⁾、成瀬光栄⁵⁾、高野加寿恵¹⁾

¹⁾東京女子医科大学大学院医学研究科 内科学(第二)分野

²⁾東京女子医科大学附属病院 病院病理科

³⁾東京女子医科東医療センター病院 病院病理科

⁴⁾東京女子医科大学附属病院 内分泌外科

⁵⁾独立行政法人国立病院機構 京都医療センター 内分泌代謝科

50代女性。生来健康であった。6年前に、突然、左側背部痛、発熱、肝機能障害、炎症反応上昇が出現。左副腎に径4 cmの腫瘍性病変を認め、左副腎膿瘍と診断された(詳細不明)。抗生剤投与で約1週間で症状は消失、検査所見は正常化した。副腎腫瘍は残存しており、肝機能障害との関連は不明のままであった。6ヵ月前に左側背部痛、39℃の発熱が再発。肝トランスアミナーゼ上昇(AST 112 IU/L、ALT 226 IU/L)、胆道系酵素上昇(ALP 1011 IU/L、T-bil 1.2 mg/dL、 γ -GTP 563 IU/L)、白血球正常(7200/mm³)、CRP上昇(12 mg/dL)、左副腎腫瘍は6 cmに増大傾向を示した。抗生剤投与により臨床症状、検査値異常は約1週間で正常化した。副腎CTにて副腎腫瘍は辺縁不整、結節状で、不均一に造影され、膿瘍ではなく腫瘍と考えられた。右副腎形態は正常であった。2ヵ月前に同様の臨床症状、検査値異常が再発したが、再度、抗生剤を投与し約1週間で正常化した。副腎腫瘍は4ヵ月前と比較して増大は認められなかったが内部がより不均一に変化し、腫瘍内壊死の拡大が示唆された。肝胆道系精査では異常所見は認められなかった。各種ホルモン検査にてプレクリニカルクッシング症候群を含む機能性腫瘍は否定的、DHEA-Sも正常であった。Gaシンチ陰性、副腎皮質アドステロールシンチで腫瘍側の取り込みは減弱していた。腫瘍が増大傾向にあることから左副腎摘出術を施行した。腫瘍は6×5×3 cm、肉眼的に黄褐色で内部に出血と思われる黒褐色調変化を伴う多結節充実性腫瘍であった。病理所見では多結節性で結節周囲に線維化が強く認められた。内部に一部出血、凝固壊死を伴う。好酸性細胞を主体とし、核分裂像が認められた。Weissのcriteriaの核分裂像、核異型、好酸性細胞、びまん性構築像の4項目を満たしたが、oncocytic tumorの可能性が考えられた。手術から約2年の経過で再発所見は認められていない。

副腎癌症例の十年余りの経過について

宗 友厚¹⁾, 伏見宜俊¹⁾, 諏訪哲也¹⁾, 笹野公伸²⁾, 武田 純¹⁾

¹⁾岐阜大学大学院医学研究科 内分泌代謝病態学分野

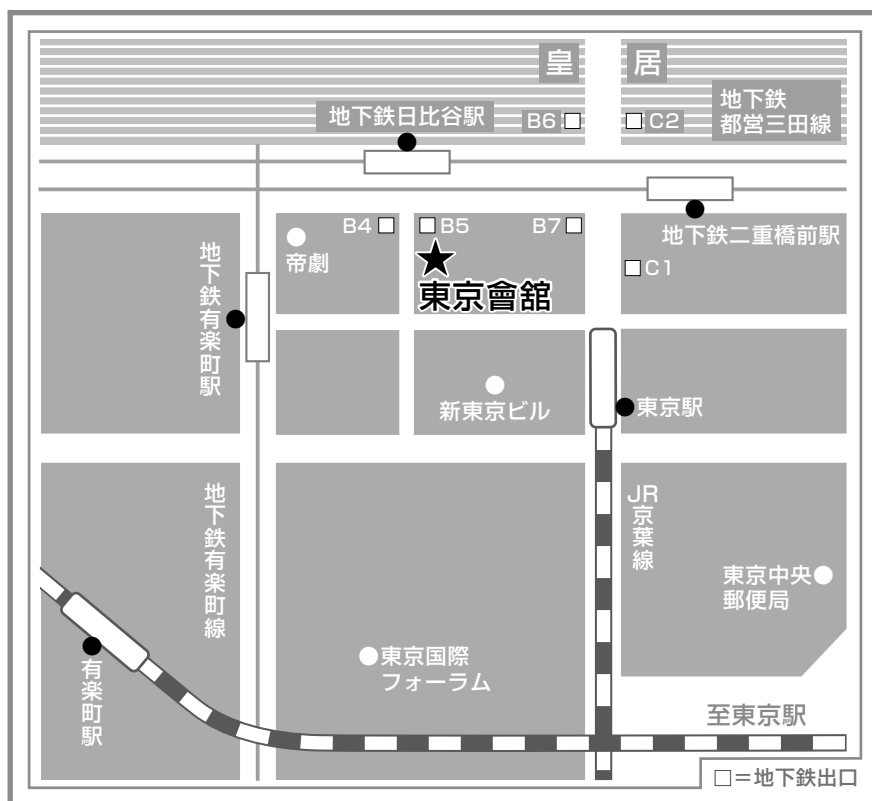
²⁾東北大学大学院医学系研究科医科学専攻 病理病態学講座病理診断学分野

症例は男性、50代前半時に5kgの体重減少と前屈時の腹部不快感、心窩部痛が出現、腹腔内右半分を占有する巨大腫瘍を指摘され紹介。ACTH 17.2pg/mL、血中コルチゾール(F)26.5 μ g/dL、Fの日内変動なく、デキサメサゾン1mg/8mg負荷後のFは12.6 / 5.2、と生化学的には顕性Cushing症候群であったが典型的な身体徴候はそれほど明らかではなかった。尿中17-KS高値、血中DHEAや11-deoxycortisolがかなり高値であった。Stage III～IVの副腎癌と診断、29×19×10cm、4.7kgの腫瘍を摘除し、DHEAや17-KSは正常化した。オペプリム®による化学療法を開始したが2ヵ月で中断。初診時より6年後に左副腎部(11×7×6cm、230g)と骨盤部(19×14×10cm、1070g)に再発したが、再発時には明らかなホルモン過剰は認めなかった。ただ、術後hydrocortisone 100mg/分2への減量時点で副腎クリーゼを発症し、以降グルココルチコイド補充として、少なくとも酢酸cortisone 37.5mg/日を要した。さらに初診時より9年後にも大網転移で摘出術を受けたが、約3ヵ月後より動作緩慢・会話数減少が出現・進行し、意思疎通も不能となり、10ヵ月後には右不全麻痺、嚥下困難が出現。頭部MRIにて慢性硬膜下血腫、橋中心性髄鞘融解症を認めた。髄液検査、脳波、聴性脳幹反応は異常認めず、脳血流シンチで広範な脳血流低下が示唆された。頭部MRIでは経時的に進行性の脳萎縮症を認め、何らかの代謝性脳症が疑われたが確定診断には至らなかった。

【まとめ】

内分泌活性の点からは再発時の形質転換が疑われる興味深い症例であった。またretrospectiveな検討で、コーチゾン還元酵素欠損症を示唆する11 β -HSDタイプ1及びH6PD両遺伝子の多型を有することが判明しており、臨床経過に影響したものと考えられた。

■会場のご案内

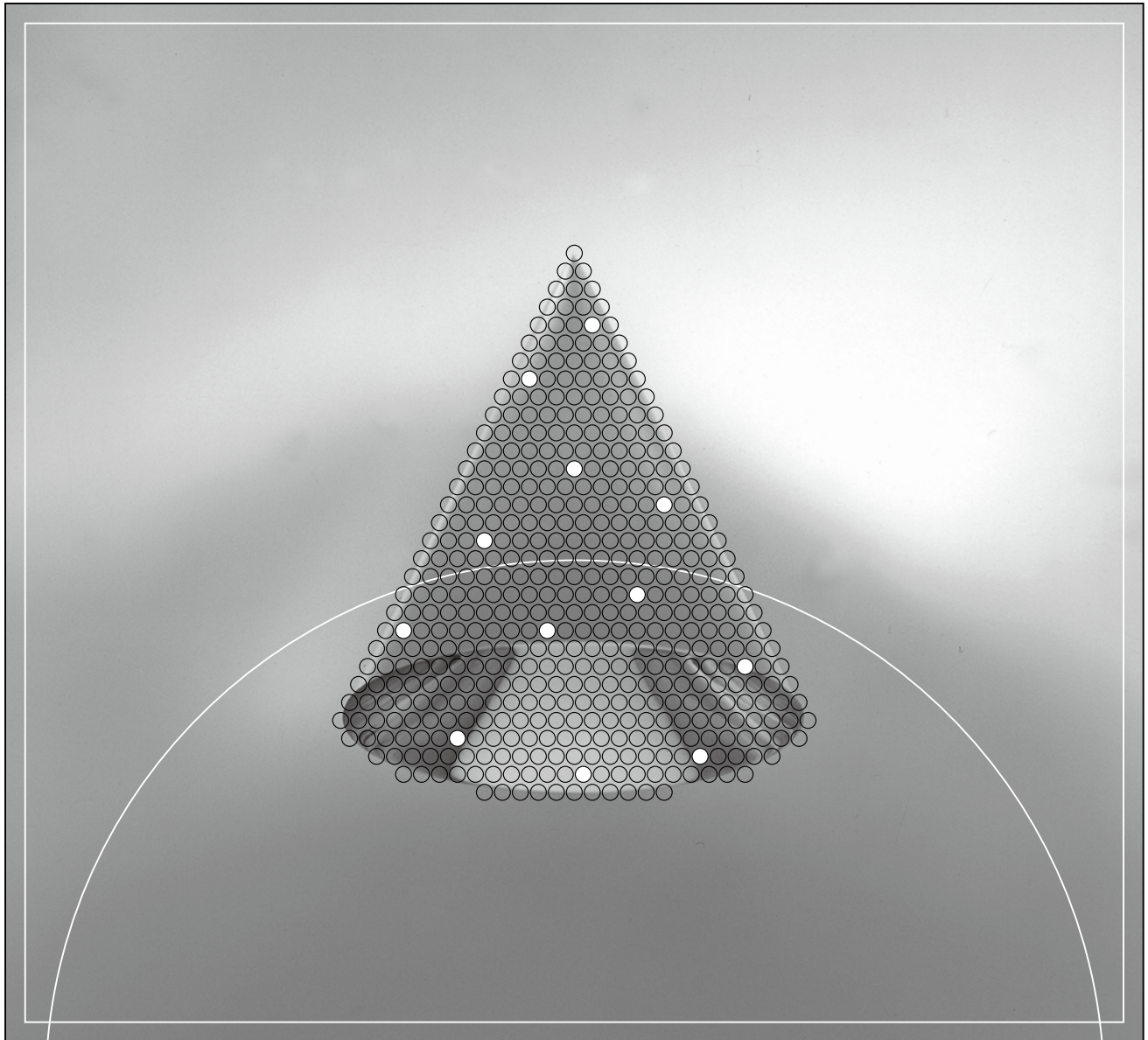


【JR】

- JR東京駅 丸の内南口より徒歩10分
- JR京葉線 東京駅より徒歩5分
- JR有楽町駅 国際フォーラム側口より徒歩5分

【地下鉄】

- 東京メトロ千代田線 二重橋前駅
- 東京メトロ有楽町線 有楽町駅
- 東京メトロ丸の内線 東京駅
- 東京メトロ日比谷線 日比谷駅
- 都営地下鉄三田線 日比谷駅



副腎癌化学療法剤 副腎皮質ホルモン合成阻害剤

劇薬・指定医薬品・処方せん医薬品*

オペプリム[®]

ミトタンカプセル

Opeprim[®]

*注意－医師等の処方せんにより使用すること

「警告」、「禁忌」、「使用上の注意」、「効能・効果」、「用法・用量」等の詳細につきましては、添付文書をご参照ください。

発売元：株式会社ヤクルト本社

〒104-0061 東京都中央区銀座7丁目16番21号 銀座木挽ビル
資料請求先 医薬品部 03(5550)8964(直通)

製造販売元：サノフィ・アベンティス株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目20番2号