

5. 副腎皮質癌の画像診断

副腎皮質癌に対する画像診断の目的には次のようなものが挙げられる。

- 1) 副腎皮質ホルモン過剰症状を伴う患者に対して、責任病変の検出目的で行う。
- 2) 上記 1)の目的で行われた検査で検出された病変、あるいは他の目的で偶然指摘された副腎病変の良悪性を推定する。機能亢進症状を伴わない場合には副腎皮質腫瘍以外との鑑別が必要な場合もある。
- 3) 副腎皮質癌が強く疑われた症例、あるいは診断が確定した症例、術後症例に対して、転移や再発巣の有無を確認する目的で行う。

副腎腫瘍の画像診断には、CT、次いで MRI、核医学検査が利用される。一般には空間分解能の点から副腎病変の診断には CT がもっとも有用と考えられる。

副腎皮質癌は腺腫に比してホルモン産生能はあまり高くないためか、臨床的に内分泌症状を呈する病変はかなり大きいものが多いとされてきた。機能性副腎皮質腫瘍の画像診断では、おおむね 5 ないし 6 cm を越えるものでは癌を疑い、3 cm 未満の病変は通常良性、3 – 5 cm のものはボーダーラインとされる。(図 17) は Cushing 症候群を呈した 60 歳代の男性の腹部 CT で、7 cm の左副腎腫瘍として発見された副腎皮質癌の画像である。やや不均一な軟部組織濃度の腫瘍で、比較的典型的な副腎皮質癌の画像を呈している。しかし、診断機器の進歩などに伴い小さな副腎癌が手術される機会も増えてくると思われる。(図 18) は 60 歳代の Cushing 症候群の女性の腹部 CT である。右副腎に 3cm の腫瘍を認め、造影後の画像で造影増強効果が不均一ではあるが、術前の画像診断ではとくに悪性とは考えていなかった症例である。手術の結果、副腎皮質癌と診断された。小さな副腎皮質癌の画像所見のデータ蓄積については今後の課題である。

CT では大きさ以外の画像所見で重要なのは吸収値と造影増強効果であるが CT は脂肪成分以外の軟部組織の吸収値の差は小さいため、脂肪成分に富む病変以外の腫瘍の質的診断は難しいことも多い。また副腎癌の造影増強効果は中等度であることが多く特異性に乏しい。

副腎腺腫は脂肪成分を比較的多く含み、CT では他の腫瘍に比べ吸収値が低いものが多い。CT 値が 0-20 Hounsfield Unit (H.U)程度の低吸収値である場合には非常に高い率で副腎腺腫である。(図 19) は 10 歳代の女性の CT で Cushing 症候群を呈し、腹部 CT で 9cm の腫瘍を認めるが図 1, 2 の症例と異なり軟部組織より低吸収である。このような吸収値の違いは良悪性の一つの鑑別点になりうると思われるが、良性の腺腫でもこれより高吸収であることもあるので、吸収値が高いだけでは悪性を強く示唆するものとはいえない。副腎皮質癌では腺腫より吸収値がやや高いだけでなく、内部に壊死や変性による低吸収域を伴うことが多いとされる。Dystrophic な石灰化も伴い得る。(図 4) は小児の副腎癌症例であるが、右副腎に 8cm の腫瘍を認め、石灰化を伴っている。ただし、稀には良性の腺腫でも小さな石灰化がみられることもあるので石灰化をみるのみでは悪性とはいえない。

肝などに直接浸潤している所見が得られれば悪性を強く疑いうる。副腎静脈、(左では)腎静脈、下大静脈への進展が画像上確認できる場合もある。また大きな副腎腫瘤とともに後腹膜リンパ節腫大や肝占拠性病変などが認められれば転移である可能性が高く、悪性と判断する根拠になりうる。(図 20) の症例は副腎病変に接してリンパ節腫大も認められ、この所見からも悪性腫瘍を強く疑うことができる。最近ではヘリカル CT や多検出器列 CT が普及してきており、このような機器が利用できる施設では、副腎部のデータを 1-2mm 程度のスライス厚で撮像し冠状断や矢状断など、多方向からモニタ上であるいはフィルムに出力して観察することができ、副腎と周囲臓器との関係がよりわかりやすくなっている。

副腎外悪性腫瘍の副腎転移も画像のみでは同様の所見を呈しうるので、明らかな副腎皮質ホルモン過剰所見がない場合には注意を要する。また、変性による低吸収値や石灰化などは褐色細胞腫でも認められ得るので単に画像からのみ腫瘍の性状を判断すべきでなく、臨床的・内分泌学的所見との対比の上、画像診断を考える必要がある。

MRI は副腎腫瘍の形態的診断法としては、CT と重複する部分が多く、必須の検査とはいえない。(図 21) は Cushing 症候群の 20 歳代の女性の腹部 MRI であるが、大きさや内部不均一性などについては CT と同程度の情報と思われる。MRI は空間分解能が CT より低く、呼吸の影響も受けやすいので、ヘリカル・多検出器列 CT などの高速撮像が可能な CT が第一選択と考えられる。しかし MRI で用いる造影剤(ガドリニウム造影剤)は CT で用いるヨード造影剤よりは腎毒性や副作用の発生頻度が少なく、ヨード造影剤を使用しにくい症例では MRI がよいかもしれない。

MRI でも病変の大きさについては CT と同様の診断基準が適応される。壊死・変性部分は T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で高信号を呈し、このような所見を伴う場合には CT 同様、悪性の可能性を考慮する。

壊死・変性部以外の腫瘍実質部分は、不均一で、T2 強調画像で軽度の高信号を呈することが多いが、特異性には乏しい。Gd 造影剤による造影 MRI では腫瘍の造影増強効果は不均一であまり強い造影増強効果でないことが多い。MRI では、直接、冠状断や矢状断を撮像することが可能で、ヘリカル CT や多検出器列 CT が利用できず MRI が利用可能な施設では、隣接臓器との関係把握に MRI が有用である。

副腎皮質疾患に対する核医学検査としてはコレステロールのアナログである I-131 アドステロールが用いられる。I-131 の物理的な性質のためあまり良好な画質のシンチグラムは得られない。副腎腺腫には一般的にアドステロールが集積する。副腎皮質癌は単位重量あたりのコレステロール取り込みが少ないため腫瘍への集積が認められないと記載されているものもあるが、アドステロールが集積する副腎皮質癌もあり、自験例ではむしろ集積する症例のほうが多く集積の有無での良悪性の診断には有用でない。(図 22) は図 3 の症例のシンチグラムであるが、腺腫同様、腫瘍側に強いトレーサ集積を認めた。むしろ、集積すれば副腎皮質由来の病変である可能性が高いので、非高機能性の大きな副腎腫瘍で由来が不明な場合に

I-131 アドステロールによる副腎皮質シンチグラフィを行う、というような利用法が考えられる。Cortisol 産生腫瘍の場合には非腫瘍側の副腎へのアドステロールの集積抑制の所見を伴う。

右副腎腫瘍への集積が認められる。この所見からは、病変が副腎皮質由来とは判断できるが良悪性は判断できない。Cushing 症候群を呈しており、左副腎への取り込みは抑制されている。

最近では副腎以外の領域では F-18 fluorodeoxy glucose (FDG)を用いたポジトロン断層撮影 (FDG PET)が高い感度で悪性腫瘍を検出することができるとして癌の早期診断に盛んに利用されているが、特異性は必ずしも高くなく良性疾患でも FDG の集積が認められる場合があり、副腎皮質腫瘍に関しても良性腺腫にも FDG が集積することがあるので FDG 単独での良悪性の鑑別は困難である。また、転移性腫瘍などとの鑑別は不能である。

副腎皮質癌術後症例では、局所再発、後腹膜リンパ節転移、肺、肝などの臓器への転移のチェックが必要である。空間分解能や1回の検査でカバーできる範囲を考えると CT を中心にしたフォローが適当と考えられる。(図 23) は図 1 の症例の術後1年での腹部 CT であり、巨大な再発腫瘍、後腹膜リンパ節転移を認める。副腎癌は再発が多く予後不良と考えられているので、再発の早期発見のためにはより短い間隔での CT フォローが必要かもしれないがどの程度の間隔でフォローすればよいかについては症例の蓄積が必要である。またこのような症例では疾患の質的診断よりも病変の検出感度が重要であり他の悪性腫瘍同様、FDG PET は有用と思われるが、FDG PET の臨床応用は普及し始めたばかりであり、今後の検討を待ちたい。

6. 副腎皮質癌の肉眼所見の記載ならびに標本の切り出し

副腎皮質癌の疑いで病理組織検査の方に摘出された標本が提出された場合肉眼観察と標本の切り出しは他の組織以上に極めて重要である。以下にそのポイントをまとめる。

(1) 摘出された腫瘍の重量を正確に量ること。

我々の経験では100グラムを超えた腫瘍66例では93%が癌であり、腺腫は7%にすぎなかった。しかし重量が小さくとも悪性の臨床経過をたどる症例も少なくない事も良く知られているし、adrenocortical oncocytoma のように比較的巨大な腫瘍であっても臨床経過の中で転移、再発をしてこない症例もよく知られている。このように腫瘍の重量を計測する事は必ずしも良悪性の絶対的な基準ではないものの、極めて重要な要素の一つであることは間違いない。

(2) 腫瘍の断面の観察と切り出し。

重量を計測した後で重要となるのが断面の正常の記載と標本の切り出しである。副腎皮質腺腫では原則的に断面で出血、壊死は認められない。しかし副腎皮質癌の症例すべてで出血、壊死が認められるわけではない。図 24 に示すが断面のごく一部で出血、壊死が観察された副腎皮質腫瘍の症例では、後述する病理組織学的検索によってこの出血、壊死を呈する病巣の近傍から採取された標本のみで副腎皮質癌の診断が可能であった。この症例のように出血、壊死を示している場合にはその近くから病理組織標本を採取し検討していく事が重要になる。又腫瘍断面の色調は必ずしも診断に確定的ではないものの、aldosteronomaに見られるようないわゆる golden yellow を呈する症例や、black adenoma で観察される黒褐色の断面を有する症例は悪性の可能性がほとんどない。このように腫瘍の断面の肉眼観察は腫瘍の病理組織診断をすすめるばかりではなく、どの部位から標本を採取したならば良いのかという事も含めて極めて重要となる。

7. 副腎皮質癌の病理組織診断

他の臓器の癌の病理組織学的鑑別診断に用いられるように細胞の異型性や浸潤、細胞分裂像の亢進などの通常広く認められている病理組織学的指標は必ずしもこの副腎皮質腫瘍の良悪性の鑑別には有効ではない。すなはち一つや二、三の病理組織学的因子では良悪性の鑑別は困難である。この為、多数の臨床ならびに病理組織学的因子を総合的に判断し scoring system を用いる事によって副腎皮質癌か腺腫の診断を行う事がよく行われている ()。これらの scoring system はいずれも優れたものであり的確に用いれば副腎皮質癌の病理組織診断を行うことが出来る (7,8,9,10)。しかし中でもよく使われているのは Weiss の criteria という指標である (9,10)。これは極めて多くの臨床予後が判明している副腎皮質腫瘍を retrospective に見直し、初回手術時の病理組織標本のどの項目が一番その患者の臨床的予後と関連していたかという事を検討した研究から生まれた指標であり、図 25 に示すように 1. 核異型度、2. 細胞分裂像の亢進、3. 異型細胞分裂像、4. 細胞質が好酸性か淡明な所見を呈しているのか否か? 5. 腫瘍の構築が正常副腎に類似するような索状他の構造を示しているのか否か? 6. 凝固壊死の有無、7. 被膜浸潤の有無、8. sinusoid (毛細血管) への浸潤の有無、9. 静脈侵襲の有無。の病理組織学的所見である 9 項目を検討し 3 項目以上これらの所見が陽性であれば副腎皮質癌と診断されるという scoring system である。これらの病理組織所見の実際を図 26 にまとめる。この Weiss の指標は病理組織学的所見のみに基づいてかなり正確に摘出した副腎皮質腫瘍の良悪性を鑑別できる優れたものである。我々もこの system を通常の病理組織診断に用いており、30 グラム以

下の非常に小さい腫瘍も適格に診断を行うことが可能である(11)。しかしこのような病理組織学的 scoring system を用いる場合も切り出し、すなはち上述の摘出標本の肉眼的観察が極めて重要になる。原則的には摘出された腫瘍の断面で出血、壊死の有無を詳細に検討してその出血や壊死を呈している周囲の部位から標本を採取して作成することが正しい病理組織診断を行う上では極めて重要になってくる。

又副腎皮質癌は小児でも生じてきてその頻度は決して稀ではない。この小児の副腎皮質癌の症例では上述の Weiss の criteria で診断をつけてもその後の臨床経過を追跡すると必ずしも転移、再発を生じてくるわけではない。そこで今後小児の副腎皮質癌症例における病理組織診断基準はまだまだ考慮する必要があると思われる。

8. 分子生物ならびに細胞生物学的検索

近年多くの組織で癌の分子生物学的基盤が明らかにされてきており、癌の分類を含めて大きな impact を与えている。しかし副腎皮質癌の場合には1. 明らかな前癌病変が知られていないこと。2. 遺伝性の副腎皮質癌が極めて稀なこと。3. 副腎皮質癌自体が稀なこと。4. 副腎皮質癌の発生の動物モデルがないことなどからかならずしも十分な検討が行われてきている訳ではないのが現状である。

DNA ploidy は他の内分泌腫瘍でも認められるように腺腫でも aneuploidy が観察されることが少なくなく、必ずしも良悪性の鑑別や癌の中での生物学的悪性度の同定には有効ではない。(12) 又種々の growth factors の検討、p53 の検索、LOH の検討、種々の癌遺伝子、腫瘍抑制遺伝子の異常などはほとんどこの副腎皮質腫瘍の良悪性の鑑別には有効ではない。

(13,14,15) DNA microarray 同様に広範な遺伝子の増幅、欠損を観察することが出来る comparative genomic hybridization でも副腎皮質癌と副腎皮質腺腫の間には必ずしも一致した結果は得られていないのが現状である。このような中でただ一つ副腎皮質癌と腺腫の鑑別の病理組織診断に有効な所見を与えるのが、細胞増殖動態を Ki67、topoisomerase II などの細胞増殖関連抗原の免疫組織化学により検討して labeling index を求める事である(図 27) (16)。labeling index が5%を超えるほとんどの症例は副腎皮質癌であると考えても矛盾はしない。(16) しかしどの組織においても同様であるがこの MIB-1 などの細胞増殖関連核抗原の labeling index を算出する時には、各々の陽性所見の immunointensity をどう取り扱うのか? とか inter-及び intraobserver difference の問題に対して慎重に対処する必要があると思われる。

9. 副腎皮質癌の治療

副腎皮質癌に対しての治療は、外科的切除が原則です。ただし、多くの癌が診断時に根治

切除不能のことが多いので、外科的治療と化学療法を組み合わせたり、外科的治療が出来ない場合は化学療法単独で治療を行います。副腎の手術としては近年、腺腫にたいして腹腔鏡下手術が普及していますが、悪性が疑われる場合には癌の播種や不可全摘出などの可能性があるため開腹手術が原則です。

①外科的治療

治癒切除がなされた群は非治癒手術群に比べて生存期間が長く、再発例に対しても再手術が可能であった群は化学療法群よりも生存期間が長いという報告⁶⁾もあることから、外科的治療は非常に重要な治療となっています。

副腎腺腫の場合、ある程度の大きさまでは開放手術にくらべて侵襲の少ない腹腔鏡下副腎摘除術が普及しつつありますが、副腎皮質癌を疑う症例では前述の理由から原則として従来の開腹手術を施行します。

副腎への到達法としては、経後腹膜的到達法や開腹到達法などが一般的であり、十分な術野が得られる術式が望ましいです。機能性の副腎皮質癌の場合、健常側の副腎が強く萎縮していることがあるので、術後のステロイド補充には注意が必要です。

6) Prommier RF, et al. Surgery. :112:963-971(1992)

②化学療法

Mitotane(オペプリム、opeprim^R,o,p'-DDD)が保険適応になっており、欧米では最もよく使用されています。転移例だけでなく、術後の補助化学療法にも用いられます。41.2%に腫瘍の縮小が得られ、ステロイドに対する効果(Cushing 病も含む)は 81.5%に認められます。(opeprim^R添付文書より)

Mitotane で効果が無い症例に対しては CDDP(cisplatin)が多少の効果を示しており、CPA(cyclophosphamide),5-FU,DXR(doxorubicin)なども用いられています。またはこれらと mitotane の併用が行われる場合もあります。

③放射線療法

副腎皮質癌に対する放射線療法の報告例は少なく、転移巣の疼痛や骨病変に対しての有効性が報告されているに過ぎません。

⑤副腎偶発腫(Adrenal incidentaloma)における副腎皮質癌と adjuvant 療法

副腎偶発腫は、副腎腫瘍取り扱い規約でその存在を疑うことなく行った検査・処置などで、偶然にかつ最初から副腎の病変として発見された副腎腫瘍と定義されています。近年画像診断の進歩、人間ドック・各種検診の普及に伴い副腎偶発腫瘍の発見頻度が高まっています。

厚生労働省の副腎ホルモン産生異常に関する研究の平成14年度報告によれば、平成11年から13年の3年間に報告された2864例について解析したところ、平均の腫瘍径は 3.0 ± 2.1 cm(平均 \pm SD)、男性51.4%、女性46.3%で性差はなく、腫瘍側は右45.2%、左48.0%、両側6.8%で左右差はなかったと報告されています。また病因の報告があった2626例では、ホルモン非産生腺腫が51.0%、subclinical Cushing 症候群を含むコルチゾール産生腺腫が8.9%、褐色細胞腫が8.5%、副腎皮質癌は1.4%であり、副腎偶発腫における副腎皮質癌の割合は一般人口における割合の5000倍となっていました。

一方、副腎皮質癌の罹患率に人種差がなく、欧米では副腎偶発腫における副腎皮質癌の割合は4.7%と報告⁷⁾されていることから、国内においても、今後副腎偶発腫の増加とともにその中で副腎皮質癌の占める割合も大きくなると予想されます。偶発腫として発見される副腎皮質癌は小さく、早期のものが多くなるため、根治切除後の術後補助治療のあり方が重要となってきています。

副腎皮質癌根治切除後の術後補助治療の有用性は確立していませんが、mitotane の low dose 療法(1-3g/day)が注目されており、いくつか報告されています⁸⁾⁻¹¹⁾。

7) Geoffrey B. et al. Curr Opin Oncol. :15(1) 84-90(2003)

8) Rena Vassilopoulousellin et al. Cancer. :71(10) 3119-3123(1993)

9) Gabriel Dickstein et al.

J Clin Endocrinol Metab. :83(9) 3100-3103(1998)

10) T.S.Khan et al. Ann Oncol. :11 1281-1287(2000)

11) I. Ilias et al. J Endocrinol Invest. :24(7) 532-535(2001)

10. 副腎皮質癌の悪性度

副腎皮質癌は上述のように一般的には臨床予後は不良である。しかし他の悪性腫瘍同様にその中には予後が比較的良好なものから、その予後があまり良好ではないものまで多岐にわたっている。通常前述の臨床ステージが進んでおる症例、特に遠隔転移他が多く認められる症例は予後が極めて悪い。但し腫瘍が副腎に限局している症例の場合でも予後が悪い症例もあり、術後治療の対象となりうる。このような副腎内に腫瘍が限局していて予後が不良な症例は腫瘍径が大きい症例である場合が多いが、中には腫瘍径が小さいにも関わらず臨床予後が不良の症例もある。この事は術後治療、術後の患者のフォローを考える上で抽出した副腎腫瘍標本で生物学的あるいは臨床的悪性度を検討する事の重要性を示唆する結果とな

っている。

副腎癌の悪性度の検討の第一歩は上記のように転移性病変があるかどうかを含めた検索が非常に重要となる事は言うまでもない。すなはち臨床的ステージの確立が何よりも重要である。又年齢も比較的重要である。小児の副腎皮質癌はたとえワイスの指標などが成人での症例と同様の値を示していたとしても一般的にその予後は良好である。摘出された副腎皮質癌の検体を用いた予後因子の検討は上述の種々の遺伝子あるいは分子細胞生物学的マーカーによる検討も少なからず行われてきたが、副腎皮質癌の症例数が必ずしも多くはない事などから現在のところ悪性度と相関すると複数の研究室で確認されているのは

1. 摘出された腫瘍の大きさ
2. 腫瘍組織の細胞分裂像、すなはち mitotic counts
3. MIB1/Ki67 を用いた標識率(labeling index

に限られる。

すなはち大きさが大きい腫瘍は言うまでもないが、摘出した腫瘍組織で細胞分裂が活発な症例や MIB1/Ki67 の labeling index が高い症例は悪性度が高い可能性があり術後のフォロー、後治療などの面で十分に考慮しなくてはならない。