

F. 研究評価

1. 研究の達成度

難治性の悪性腫瘍である副腎皮質癌に対しての効果的な治療の第一歩として現在他の悪性腫瘍で臨床的効果が上がっている標的治療薬が効果があるかどうかを検討する目的の第一歩としてこれらの薬剤の特異的治療標的が腫瘍細胞で発現しているかどうかをある程度の症例数の副腎皮質癌症例を用いて良性の副腎皮質腺腫を対照にして汎用性の高い免疫組織化学で検討するという当初の研究目的は達せられたと考えられる。

2. 研究成果の学術的／国際的／社会的意義

難治性の副腎皮質癌に対して系統的に標的治療の特異的 targets を検討した報告は国際的にもほとんど報告されてはおらず、独創的な研究内容と考えられる。又副腎皮質癌患者はミトタンや化学療法を含めた抗がん剤治療、放射線照射にも抵抗性を示す場合には替わりうる治療法が事実上ない訳であり、この点からもある種の標的治療薬の効果の可能性を示した本研究はこれらの患者に対してもある種の pathways を示した事になり社会的意義も極めて大きいと判断される。

3. 今後の展望について

今回の検討で現在の標的治療薬の特異的標的の中では EGFR の発現が癌で特異的に高い事が始めて示された。この事は本邦でも来春には臨床現場で使用が可能となる可能性が高い EGFR の特異的抗体療法を試みる価値がある可能性を示すも

のであり、今後の臨床応用が期待される。

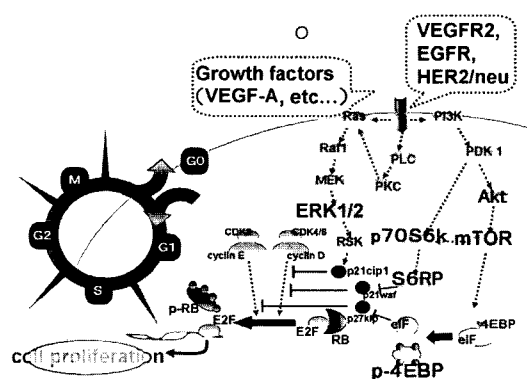
4. 研究内容の効率性

極めて稀ではあるがその生物学的悪性度が極めて高い悪性腫瘍である副腎皮質癌症例を40例以上対象として、汎用性が高い免疫組織化学で現時点で検索が可能な治療標的を検討した今回の研究は効率性が高いものと判断される。

(Table.1) 副腎皮質癌 41 症例および副腎皮質腺腫 54 症例

副腎皮質癌			副腎皮質腺腫		
症例	41		症例	54	
年齢	0y7m ~ 69y		年齢	21y ~ 83y	
	平均値	35.97y		平均値	48.81y
	中央値	37y		中央値	47y
性別	Male	12	性別	Male	20
	Female	29		Female	34
内分泌学的特徴			内分泌学的特徴		
Cushing syndrome	23		Cushing syndrome	14	
Pre-Cushing syndrome	0		Pre-Cushing syndrome	14	
Aldosteronism	5		Aldosteronism	25	
Virilization	11		Virilization	0	
Nonfunctioning	5		Nonfunctioning	1	
DOC producing	2		DOC producing	0	

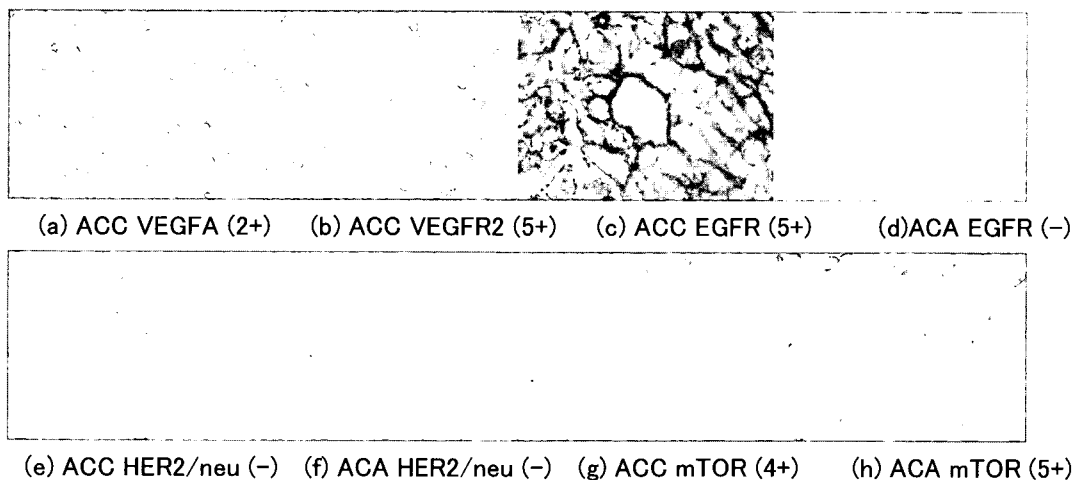
(Fig.1)



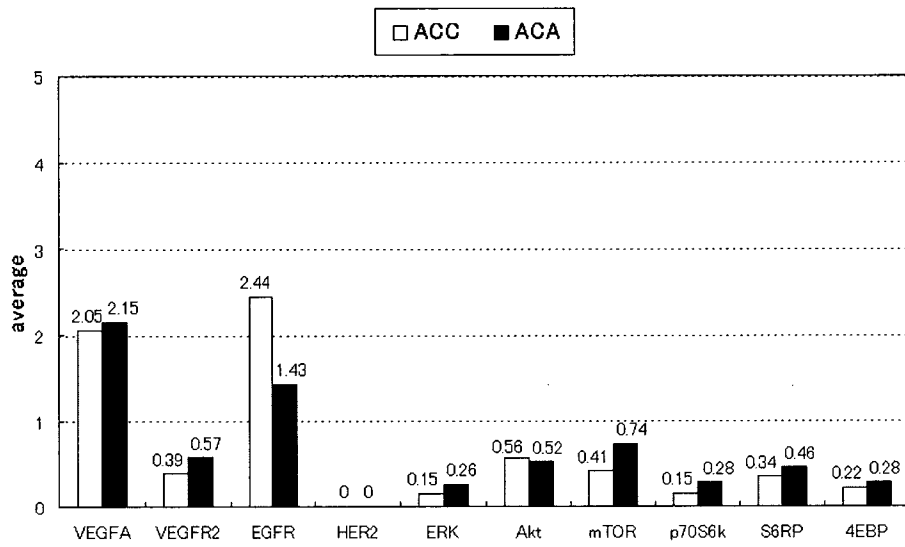
(Table.2) 抗体および免疫組織化学の方法

antibody	方法	キット	バッファー	抗原賦活化処理	ブロッキング
VEGFA	avidin-biotin signaling system	Histofine kit (Nichirei)	-	-	1% normal goat serum
VEGF-R2	avidin-biotin signaling system	Histofine kit (Nichirei)	citric acid buffer	microwave	1% normal goat serum
EGFR	polymer signal amplification system	EGFR pharmDx kit (Dako)	citric acid buffer	proteinase	peroxidase
HER2/neu	avidin-biotin signaling system	Histofine kit (Nichirei)	-	-	1% normal goat serum
phospho-p44/42MAPK	avidin-biotin signaling system	Histofine kit (Nichirei)	citric acid buffer	microwave	1% normal goat serum
phospho-Akt	avidin-biotin signaling system	Histofine kit (Nichirei)	citric acid buffer	microwave	1% normal rabbit serum
mTOR	polymer signal amplification system	EnVision kit (Dako)	citric acid buffer	microwave	1% normal goat serum
phospho-p70S6K	avidin-biotin signaling system	Histofine kit (Nichirei)	EDTA	microwave	1% normal rabbit serum
phospho-S6RP	avidin-biotin signaling system	Histofine kit (Nichirei)	citric acid buffer	microwave	1% normal goat serum
phospho-4EBP1	avidin-biotin signaling system	Histofine kit (Nichirei)	citric acid buffer	autoclave	1% normal goat serum

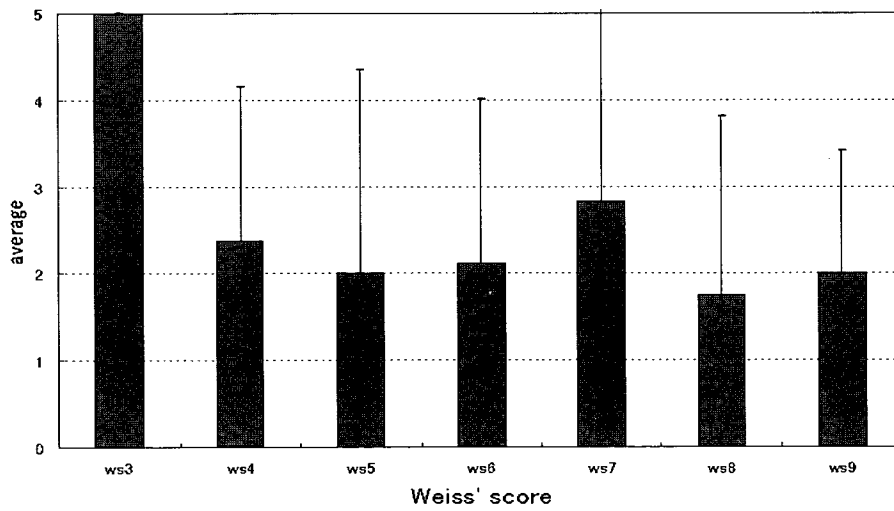
(Fig.2)



(Fig.3) 標的因子ごとの発現(平均値)



(Fig.4) ACCにおけるWeiss' criteriaとの相関(平均値)



本邦における副腎皮質癌の疫学調査

藤枝憲二、鈴木滋、向井徳男
旭川医科大学小児科

上芝元
東邦大学医学部内科学糖尿病・代謝・内分泌科

【研究要旨】

副腎皮質癌は、全悪性腫瘍の0.17%という極めて稀な腫瘍である1)。診断時には既に進行している例が多く、また有効な抗癌剤が少ないため、予後不良であると報告されている2)。また、腫瘍の性質として、産生するホルモンによる臨床症状の有無により、活性型、非活性型に大別され、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が、予後との関連は明確ではない。従って、症例の蓄積による診断・治療の標準化が望まれるが、本邦においては、症例報告からの集計報告はあるが疫学調査はなされていない1)。一方、近年の画像診断の進歩と健診の普及により、副腎偶発腫として発見される副腎癌が増加傾向であり3)、副腎癌の病態・予後が更に多様になっている可能性がある

そこで、今回、本邦における副腎皮質癌の疫学、診断・治療についての実態を明らかにするため、全国調査を行った。

【方法】

対象患者は、2002年から2006年の5年間における実診療患者とした。調査対象病院は、病床数100床以上の病院全て(5558病院)とし、全数調査とした。それぞれの院長宛に一次調査票を送付し患者数を男女別に調査した。一次調査において、患者ありとの返答のあった施設に対して二次調査を依頼し、二次調査票(図1A, B)により患者に関する詳しい情報を得た。

患者数の推定法は、難病の患者数と臨

床疫学増悪のための全国疫学調査マニュアル第2版によった4)。

【結果と考察】

1) 一次および二次調査の回答症例数(表1)

5558施設に一次調査票の葉書を送付し、2042施設(回収率36.7%)より返信を受けた。症例ありとの回答のあった施設数は67であり、症例数は男性66例、女性59例の計125例であり、男女比は1.1:1であった。全国の推定患者数は341

人と推定された。症例ありと回答のあった 67 施設に二次調査票を送付し、31 施設（回収率 46.3%）より回答を受け、二次調査の症例数の内訳は男性 25 例、女性 25 例の計 50 例であった。以下、この 50 例について、データの集積・解析結果を示す。

2) 二次調査結果の解析

A) 年齢分布

診断時の平均年齢は、男性 55 歳、女性 53 歳であり、50～60 歳代に患者数のピークを認めたが、患者は全ての年代に及んでいた（図 2A）。これは、島崎らの報告の、10 歳以下と 40 歳代でのピークが認められることとは異なっていた¹⁾。しかしながら、この結果は、本調査では、症例数が少なかったことも関係していると思われる。ホルモン産生症状を有する症例は全体の 40%（20/50 例）で、その内、男性は 7 例、女性は 13 例と女性の割合が多かった（図 2B）。若年者にホルモン産生症状を有するものが多かったが、この傾向は過去の報告と同様であった¹⁾。ホルモン産生症状あり症例の平均年齢は 48 歳で、産生症状なし症例平均年齢は 59 歳であった。

B) 腫瘍診断の契機（表 3）

最も多いものは、腹部症状の精査であり、34%を占めていた。続いて、偶発腫が 24%を占めていた。ホルモン産生症状を有する症例は、20 例と上述したが、それが腫瘍発見の契機となるのは 6 例であり、ホルモン産生症状を有する症例の 30%を占めるに過ぎなかった。これは、副腎皮

質癌のステロイド合成能は正常副腎より少なく、明らかな臨床症状を呈する量のステロイドが産生されるためには腫瘍がある程度の大きさになる必要があることを反映しているものと思われる。次に高血圧の精査が 10%と 3 番目に続いたが、約半数の症例は、腫瘍診断の契機がそれぞれ異なっていた。

C) ホルモン産生症状の内訳（表 4）

Cushing 症候群が最も多く、約 85%に認めた。男性化を示すものは、25%、アルドステロン症を示すものは 20%であった。ホルモン産生症状を示す症例の 35%は、複数のホルモン産生症状を呈していた。

D) 術前の各種検査施行率

形態学的検査については、CT が最も多く、1 例を除く全ての症例で施行されていた。MRI、超音波の施行率はそれぞれ約 60%、50%であった。アドステロールシンチ、MIBG シンチは約 25%、血管造影は 10%であった（表 5）。空間分解能の点から副腎病変の診断には CT が有用であると考えられているが、実際に最も使用されていることが分かった。

内分泌学的検査については、ホルモン産生症状の有無にかかわらず、検査の選択率の高かったものは、血中コルチゾール、アルドステロン、アドレナリン、ノルアドレナリンであり、副腎皮質および髄質ホルモン産生における基本的な測定項目についてよく測定されていた。ホルモン産生症状ありでは、さらに尿ステロイドの測定や、性ステロイドを測定されているものが多かった。一方、副腎皮

質癌で増加する傾向にあるといわれている DHEA-S については、検査施行率は 50% とそれほど高くはなかったが、ホルモン産生症状の有無で検査の施行率に大差はなかった (表 6)。

E) 手術施行および腫瘍の進展

診断時の腫瘍進展について、転移・腫瘍サイズおよび副腎腫瘍取り扱い規約における Stage 分類から解析した。診断時、遠隔転移を有した症例は 16 例、32%であった (図 3)。この分布に、ホルモン産生症状の有無での違いはなかった。手術が可能であった症例は 81.6%であった。このうち、完全切除が可能であった症例は 77%であった (図 4)。従って、手術不能例を合わせると完全切除が可能であるものは 60%であった。病理組織での腫瘍の最大径は 3.5~23.5cm であり、その平均は 9.8cm であった (表 7)。副腎腫瘍取り扱い規約による stage 分類に当てはめると、stage II と IV の割合が高く、ともに約 38%であった (図 5)。遠隔転移と同様、ホルモン産生症状の有無での分布の違いは認められなかった。

前述の、腫瘍診断の契機の上位 2 項目である腹部症状および無症状 (偶発腫) 別に腫瘍径ならびに stage 分類を集計した。腹部症状で発見された症例の腫瘍径の平均は 10.1cm と、全症例のそれとほぼ同様であった (表 7)。しかしながら、17 例中の 12 例は手術不能であり、それらの症例の腫瘍径は不明であるため実際はより大きい可能性がある。Stage 分類においては、stage IV が 53% を占め進行例が多かった (図 5)。偶発腫においては、腫瘍

径の平均は 8.5cm であり、全症例と比較すると小さいものであった (表 7)。Stage 分類においても、stage IV は 17% と少なく、stage I、II で 58% を占めた (図 5)。

F) 各種治療の施行率

手術単独で治療されていた症例は 41%、化学療法に関しては、Mitotane 施行例は 37%、それ以外の化学療法施行例は 14% であった。放射線療法施行例は 10% であり、5 例中 4 例は、転移巣に対する照射であった (表 8)。これらの治療法別に症例を分けた場合、ホルモン産生症状の有無の違いは認められなかった (図 6A, B, C)。手術単独症例では、75% が腫瘍の完全切除を達成されていた。また、Stage 分類では、全症例を対象とした場合に比し、stage が低い割合が高かった (図 6A)。Mitotane 施行症例における完全切除の有無、stage 分類の内訳は、全症例におけるそれらの分布とほぼ同様であった (図 5、図 6B)。一方、化学療法施行症例は、完全切除なしの割合が高く、stage III、IV の症例に適応が限られていた (図 6C)。以上から、完全切除が可能であった場合には、手術単独である場合が多いが、Mitotane が施行されている症例は、完全切除の有無にはよらないようであった。これは、Mitotane は副腎皮質癌特異的な治療法であり、転移例ばかりではなく手術後の補助両方として用いられているものと考えられる。今後、適応症例ならびに投与量の検討が望まれる。

G) 予後

本研究では、2002 年から 2006 年の実

診療患者を対象としており、症例の約70%のフォローアップ期間は2年以内と、予後を十分に議論するには不適切なコホートであることは否めず、また症例数も少数であるが、生存曲線の作成を試みた。全症例の5年生存率は、56%であった(図7A)。ホルモン産生症状の有無で比較すると、ホルモン産生症状ありの5年生存率38%、産生症状なしは76%であった(図7B)。完全切除の有無による生存曲線では、完全切除ができた場合の5年生存率は88%であったが、切除不能である場合、2年生存率は約40%であった(図7C)。Stage別の生存曲線では、症例数が少ないため結論づけることはできないが、stageIVは他の群より予後が不良であった(図7D)。

以上から、根治手術が可能である場合には、必ずしも予後不良ではない可能性があり、そのためには確実な診断が必要であり、診断指針の作成が望まれる。また、根治術が不能な症例においては、治療プロトコール作成等により、標準的な治療法の開発が望まれる。

【まとめ】

本邦における副腎皮質癌の全国疫学調査を行なった。2002年から2006年の5年間の患者数は341人と推定された。副腎皮質癌診断の契機として、偶発腫が2番目の原因としてあげられ、24%を占めていた。治癒切除可能例ではこれまでの報告より明らかに予後がよいという結果であった。副腎皮質癌のマーカーとして血中DHEA-S、尿中17-OHCSおよび17-KSが有用と報告されているが、その施行率は50%と決して高いものではなかった。従っ

て、偶発腫の中から早期の副腎皮質癌を拾い上げて行くことは、非常に重要であり、今後これらの症例における診断指針が求められる。また、予後良好例については、ホルモン補充の有無等を含めQOLがどのようなものであるのかを今後明らかにしていく必要があると思われる。一方、依然として約40%は診断時、治癒切除不能であり、診断および集学的治療の標準化による症例の蓄積が必要である。

【謝辞】

本調査にご協力を賜りました全国病院の諸先生方に深く感謝いたします。

【文献】

- 1) 島崎 淳、市川 智彦、始関 吉生、倉持 宏明：本邦臨床統計集、副腎癌。日本臨床 51 (増刊号) : 766-782, 1993.
- 2) 笹野 公伸、鈴木 貴：副腎皮質癌。日本臨床 別冊(内分泌症候群) : 720-723, 2006.
- 3) 上芝 元、一城 貴政：副腎偶発腫調査からの副腎癌の解析。厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患対策研究事業)副腎ホルモン産生異常に関する調査研究、平成18年度総括・報告書 : pp101-104, 2007.
- 4) 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版。<http://www.saitama-med.ac.jp/uinfo/phealth/nanbyo/files/manual106.pdf>

副腎皮質癌個人調査票 (1)

貴施設名 (科) _____ () 科 記入者名 _____ 記入年月日 () 年 () 月 () 日	
患者名	性別 1男 2女 生年月日 ()年()月()日 カルテ番号 _____
患者住所	() 都・道・府・県 初診年月日 ()年()月()日 推定発病年月 ()年()月()日
診断日	()年()月()日 家族歴 近視婚: 1.あり 2.なし 3.不明 家族内発生: 1.あり 2.なし 3.不明
口唇側: 1.右 2.左 3.両側	ホルモン産生: 1.無 2.有 (複数可) a.原発性アルドステロン症 b.Cushing症候群 c.男性化腫瘍 d.女性化腫瘍
転移臓器: 1.無 2.有 (臓器名: _____)	副腎臓器: 1.無 2.有 (臓器名: _____)
発見の契機	1.ホルモン産生症状の精査 2.高血圧の精査 3.糖尿病の精査 4.腹部症状の精査 5.腰痛の精査 6.尿路系症状の精査 7.無症状 (偶発腫, ドック検査など) 8.その他 ()
診断方法	1.超音波 2.CT 3.MRI 4.その他 ()
診断時症状および身体所見	中心性肥満 有 無 不明 乳房萎縮 有 無 不明 腹痛 有 無 不明 筋萎縮 有 無 不明 月経異常 有 無 不明 腰痛 有 無 不明 高血圧 有 無 不明 思春期早発 有 無 不明 食思不振 有 無 不明 ざ瘡 有 無 不明 女性化乳房 有 無 不明 悪心嘔吐 有 無 不明 精神症状 有 無 不明 精巣萎縮 有 無 不明 体重減少 有 無 不明 多毛 有 無 不明 腹部膨満 有 無 不明 発熱 有 無 不明 声質の低下 有 無 不明 腹部腫瘍 有 無 不明 易疲労感 有 無 不明 その他 ()
診断時検査所見 (未施行の場合は空欄のまま)	年齢: () 歳 身長: () cm 体重: () kg 血圧: () / () mmHg 一般検査: 1.白血球 () / μ l 2.好酸球 () / μ l 3.血清カリウム () mEq/l 4.尿糖: a.陽性 b.陰性 c.未実施
	内分泌検査 血中コルチゾール () μ g/dl 尿中7 α -コルチゾール () μ g/日 コルチゾール日内変動: a.有 b.無 c.未実施 尿中17-OHCS () mg/日 尿中17-KS () mg/日 DOC () ng/ml ACTH () pg/ml 空腹時血糖 () mg/dl 空腹時IRI () μ U/ml DHEA () ng/ml DHEA-S () ng/ml フェリスチン () ng/ml テロステロン () pg/ml イソテストロン () pg/ml テロステロン () pg/ml LH活性 () ng/ml/hr レニン定値 () pg/ml 血中7 α -テストロン () pg/ml 尿中7 α -テストロン () μ g/日 血中/尿中7 α -テストロン () pg/ml 尿中/尿中7 α -テストロン () μ g/日 その他 ()
	デキサメサゾン抑制試験 1. Overnight (1mg): コルチゾール値: 負荷前 () μ g/dl 負荷後 () μ g/dl 2. 2mg : 17-OHCS 値: 負荷前 () mg/日 1日目 () mg/日 2日目 () mg/日 3. 8mg : 17-OHCS 値: 負荷前 () mg/日 1日目 () mg/日 2日目 () mg/日 4. その他の方法 ()
	CRH 負荷試験 方法: 1. CRH 100 μ g 静注 2. その他 () 結果: ACTH(pg/ml): 前 () 15分 () 30分 () 60分 () 90分 () 120分 () コルチゾール(μ g/dl): 前 () 15分 () 30分 () 60分 () 90分 () 120分 ()
	Rapid ACTH 試験 方法: 1. ACTH 250 μ g 静注 2. ACTH 1 μ g 静注 3. その他 () 結果: コルチゾール(μ g/dl): 前 () 15分 () 30分 () 60分 () 90分 () 120分 ()
形態学的検査 (未施行の場合は空欄のまま)	超音波 辺縁: 1. 整 2. 不整 内部: 1. 均一 2. 不均一 信号: 1. 高 2. 等 3. 低 CT 辺縁: 1. 整 2. 不整 内部: 1. 均一 2. 不均一 信号: 1. 高 2. 等 3. 低 造影効果: 1. 無 2. 有 MRI 辺縁: 1. 整 2. 不整 内部: 1. 均一 2. 不均一 信号: T1: 1. 高 2. 等 3. 低 T2: 1. 高 2. 等 3. 低 造影効果: 1. 無 2. 有 18F-FDG PET-CT 1. 正常 2. 腫瘍側に集積 3. 健側に集積 4. 両側異常集積 5. 腫瘍部取り込み低下 6. 未実施 18F-NaF PET-CT 1. 正常 2. 腫瘍側に集積 3. 健側に集積 4. 両側異常集積 5. 腫瘍部取り込み低下 6. 未実施 副腎血管造影所見 () 副腎静脈サンプリング所見 () その他の血管造影所見 ()
病理所見	右側: 重量 () g, size () \times () \times () mm 左側: 重量 () g, size () \times () \times () mm TNM 分類: T() N() M() 所見 ()
治療	手術 1. 未施行 2. 施行: a. 両側全摘 b. 片摘 c. その他 () 手術年月日: () 年 () 月 () 日 術式 () 肉眼所見: 1. 完全摘除 2. 不完全摘除 組織学的所見: 1. 断端陽性 2. 断端陰性 Mitotane (o,p'-DDD) 1. 未施行 2. 施行: 施行年月日: () 年 () 月 () 日 ~ () 年 () 月 () 日 プロトコール () 化学療法 1. 未施行 2. 施行: 施行年月日: () 年 () 月 () 日 ~ () 年 () 月 () 日 プロトコール () 放射線療法 1. 未施行 2. 施行: 施行年月日: () 年 () 月 () 日 ~ () 年 () 月 () 日 プロトコール () その他 1. 未施行 2. 施行: 施行年月日: () 年 () 月 () 日 ~ () 年 () 月 () 日 内容 ()

副腎皮質癌個人調査票 (2)

治療経過	最終受診年月日: ()年()月()日	寛解: 1. 無 2. 有: ()年()月()日
	再発: 1. 無 2. 有: ()年()月()日	再発部位: 1. 同側 2. 反対側 3. 両側 4. 局所再発なし
	再発様式: 1. 局所再発 2. 転移性再発 3. 局所ならびに転移性再発	
	転移臓器名: ()	死亡: 1. 不明 2. 無 3. 有: ()年()月()日
再発の契機	1. ホルモン産生症状 2. 高血圧 3. 糖尿病 4. 腹部症状 5. 腰痛 6. 尿路系症状 7. 無症状; a. 血液検査 b. 画像検査	
	8. その他 ()	
再発時診断方法	1. 超音波 2. CT 3. MRI 4. その他 ()	
再発時症状および身体所見	中心性肥満 有 無 不明 乳房萎縮 有 無 不明 腹痛 有 無 不明 筋萎縮 有 無 不明 月経異常 有 無 不明 腰痛 有 無 不明 高血圧 有 無 不明 思春期早発 有 無 不明 食思不振 有 無 不明 ざ瘡 有 無 不明 女性化乳房 有 無 不明 悪心嘔吐 有 無 不明 精神症状 有 無 不明 精巣萎縮 有 無 不明 体重減少 有 無 不明 多毛 有 無 不明 腹部膨満 有 無 不明 発熱 有 無 不明 声質の低下 有 無 不明 腹部腫瘍 有 無 不明 易疲労感 有 無 不明 その他 ()	
再発時検査所見 (未施行の場合は空欄のまま)	年齢: ()歳 身長: ()cm 体重: ()kg 血圧: ()/()mmHg	
	一般検査: 1. 白血球 ()/μl 2. 好酸球 ()/μl 3. 血清カリウム ()mEq/l 4. 尿酸: a. 陽性 b. 陰性 c. 未実施	
	内分泌検査	
	血中コルチゾール () μg/dl 尿中7-コルチゾール () μg/日 コルチゾール日内変動: a. 有 b. 無 c. 未実施	
	尿中17-OHCS () mg/日 尿中17-KS () mg/日 DOC () ng/ml ACTH () pg/ml	
	空腹時血糖 () mg/dl 空腹時IRI () μU/ml DHEA () ng/ml DHEA-S () ng/ml	
	テストステロン () ng/ml テストステロン () pg/ml イストロン () pg/ml テストステロン () pg/ml	
	βhCG活性 () ng/ml/hr βhCG定量 () pg/ml 血中7β-テストステロン () pg/ml 尿中7β-テストステロン () μg/日	
	血中/尿中7β-テストステロン () pg/ml 尿中/尿中7β-テストステロン () μg/日 その他 ()	
	デキサメサゾン抑制試験	
1. Overnight (1mg): コルチゾール値; 負荷前 () μg/dl 負荷後 () μg/dl		
2. 2mg : 17-OHCS 値; 負荷前 () mg/日 1日目 () mg/日 2日目 () mg/日		
3. 8mg : 17-OHCS 値; 負荷前 () mg/日 1日目 () mg/日 2日目 () mg/日		
4. その他の方法 ()		
CRH 負荷試験		
方法: 1. CRH 100μg 静注 2. その他 ()		
結果: ACTH(pg/ml); 前 () 15分 () 30分 () 60分 () 90分 () 120分 ()		
コルチゾール(μg/dl); 前 () 15分 () 30分 () 60分 () 90分 () 120分 ()		
Rapid ACTH 試験		
方法: 1. ACTH 250 μg 静注 2. ACTH 1 μg 静注 3. その他 ()		
結果: コルチゾール-M(μg/dl); 前 () 15分 () 30分 () 60分 () 90分 () 120分 ()		
再発時形態学的検査 (未施行の場合は空欄のまま)	超音波	辺縁: 1. 整 2. 不整 内部: 1. 均一 2. 不均一 信号: 1. 高 2. 等 3. 低
	CT	辺縁: 1. 整 2. 不整 内部: 1. 均一 2. 不均一 信号: 1. 高 2. 等 3. 低 造影効果: 1. 無 2. 有
	MRI	辺縁: 1. 整 2. 不整 内部: 1. 均一 2. 不均一 信号: T1: 1. 高 2. 等 3. 低 T2: 1. 高 2. 等 3. 低 造影効果: 1. 無 2. 有
	¹²⁵ I Td 試験	1. 正常 2. 腫瘍側に集積 3. 健側に集積 4. 両側異常集積 5. 腫瘍部取り込み低下 6. 未実施
	¹²⁵ I MIBG	1. 正常 2. 腫瘍側に集積 3. 健側に集積 4. 両側異常集積 5. 腫瘍部取り込み低下 6. 未実施
	副腎血管造影所見 ()	
副腎静脈サンプリング所見 ()		
その他の血管造影所見 ()		
再発時病理所見	右側: 重量 () g, size () × () × () mm	左側: 重量 () g, size () × () × () mm
	TNM分類: T() N() M() 所見 ()	
再発時治療	手術	1. 未施行 2. 施行: a. 両側全摘 b. 片摘 c. その他 ()
		手術年月日: ()年()月()日 術式 ()
		肉眼所見: 1. 完全摘除 2. 不完全摘除 組織学的所見: 1. 断端陽性 2. 断端陰性
	Mitotane (o,p'-DDD)	1. 未施行 2. 施行: 施行年月日: ()年()月()日~()年()月()日 プロトコール ()
	化学療法	1. 未施行 2. 施行: 施行年月日: ()年()月()日~()年()月()日 プロトコール ()
	放射線療法	1. 未施行 2. 施行: 施行年月日: ()年()月()日~()年()月()日 プロトコール ()
その他	1. 未施行 2. 施行: 施行年月日: ()年()月()日~()年()月()日 内容 ()	

表 1. 一次および二次調査の回答症例数および推定患者数

	施設数	回収率
第一次調査表送付	5558	
返信あり	2042	36.7%
症例あり(二次調査へ)	67	
症例数;125(男;66, 女59)		
症例なし	1975	
返信なし	3506	
回答拒否	10	
第二次調査表送付	67	
返信あり	31	46.3%
返信なし	36	

過去5年間の副腎皮質癌の患者数			
男	女	計	推定患者数
66	59	125	341

図 2A

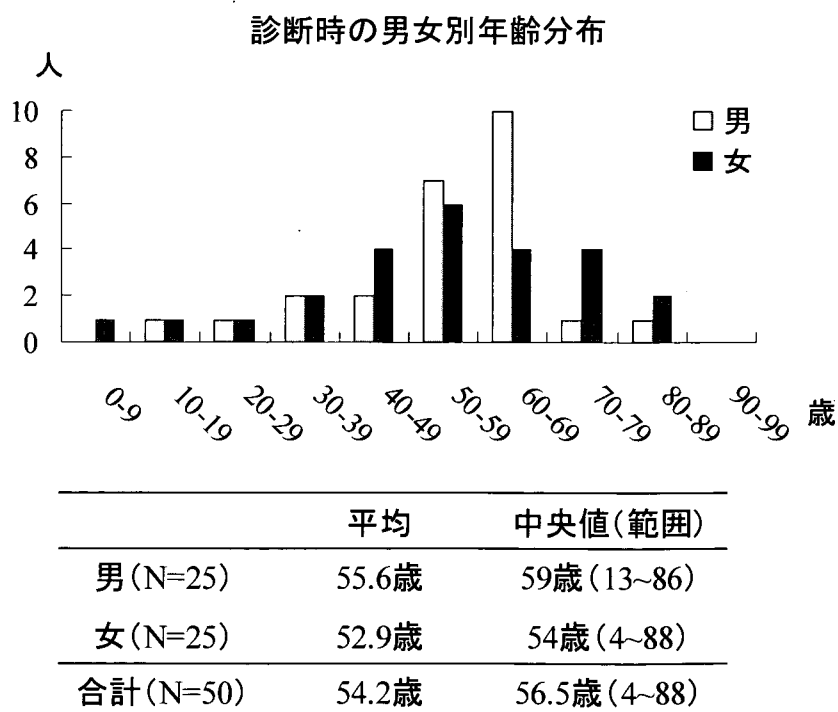
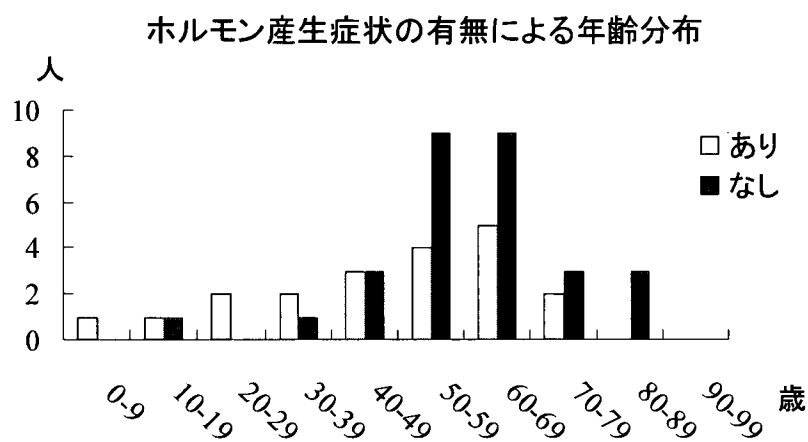


図 2B



ホルモン産生症状	平均	中央値(範囲)
あり(男7, 女13)	48.3歳	52歳(4~79)
なし(男17, 女12)	59.0歳	61歳(13~88)
不明(男1)		

表 3. 腫瘍診断の契機 (複数回答あり)

	症例数(%)
腹部症状の精査	17(34)
無症状(偶発腫)	12(24)
ホルモン産生症状の精査	6(12)
高血圧の精査	5(10)
尿路系症状の精査	2(4)
糖尿病の精査	1(2)
腰痛の精査(背部痛)	1(2)
その他(肝機能障害, 腫瘍マーカー, 体重増加, 高脂血症, 脱水, 多発筋炎, 発熱, 浮腫, 原発巣検索)	10(20)

表 6. 内分泌学的検査の施行率

	ホルモン産生症状(不明は除く)	
	なし(N=29)	あり(N=18)
コルチゾール	83%(24)	100%(18)
尿フリーコルチゾール	13%(4)	61%(11)
尿17-OHCS	45%(13)	89%(16)
尿17-KS	45%(13)	83%(15)
DHEA-S	45%(13)	56%(10)
テストステロン	10%(3)	56%(10)
エストラジオール	3%(1)	17%(3)
アルドステロン	72%(21)	89%(16)
アドレナリン	55%(16)	72%(13)
尿アドレナリン	28%(8)	39%(7)
ノルアドレナリン	62%(18)	78%(14)
尿ノルアドレナリン	34%(10)	44%(8)

図 3. 診断時転移の有無

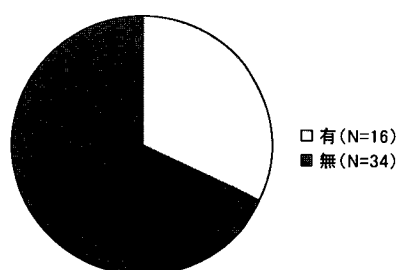


図 4. 手術療法の有無

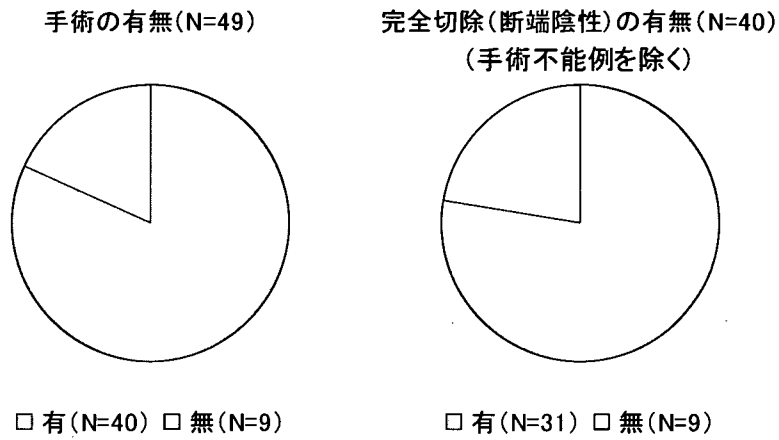


表 7. 病理組織での腫瘍最大径

	腫瘍径(cm)		
	総数 (N=36)	腹部症状あり (N=12)	偶発腫 (N=12)
範囲	3.5-26.5	6.5-14	3.5-14
中央値	8.5	10.0	7.8
平均値	9.8	10.1	8.5

図 5. 副腎腫瘍取り扱い規約による Stage 分類

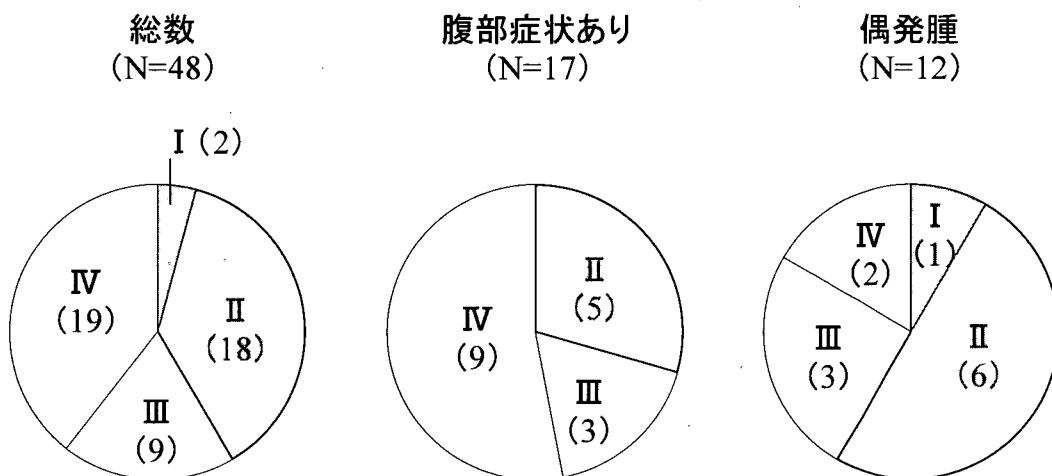


表 8. 治療法の選択（不明の 1 例は除く）

	施行率
手術単独	41%(20/49)
Mitotane	37%(18/49)
化学療法	14%(7/49)
放射線療法*	10%(5/49)

*4例は転移巣へ放射線照射

図 6A. 手術単独症例の内訳

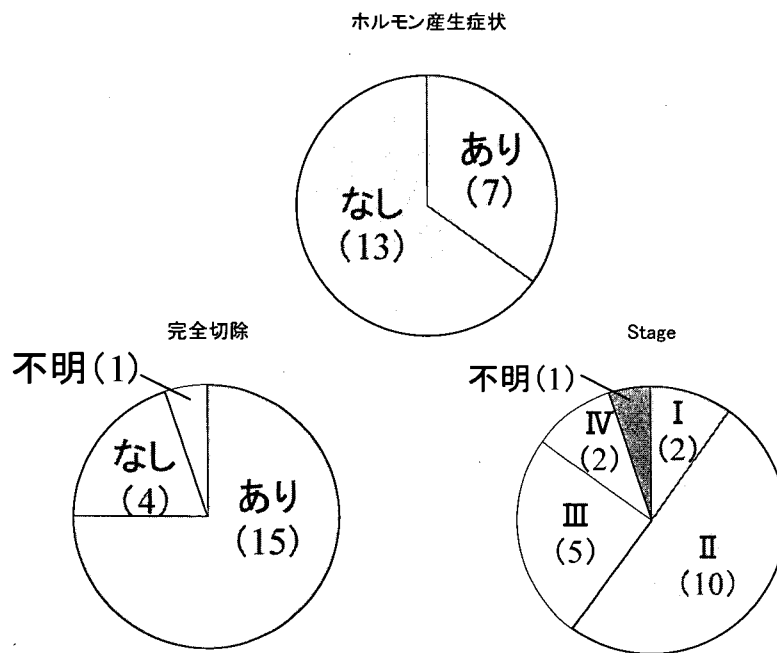


図 6B. Mitotane 施行症例の内訳

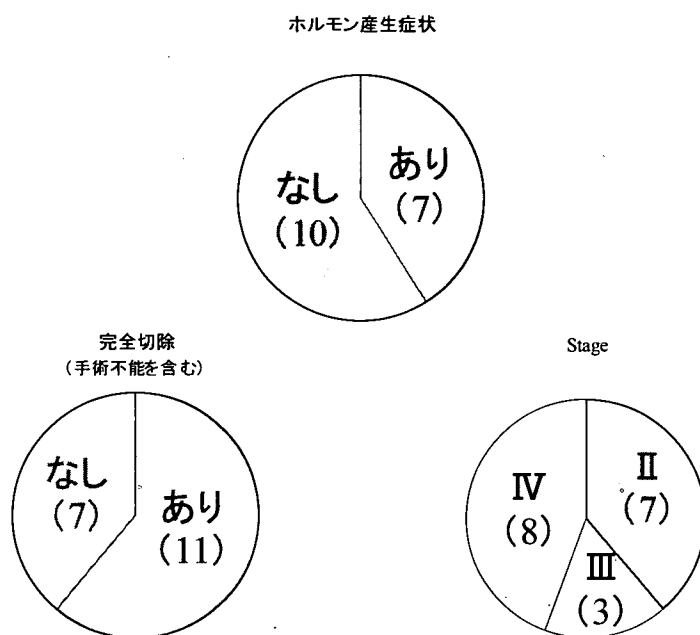


図 6C. 化学療法施行例の内訳

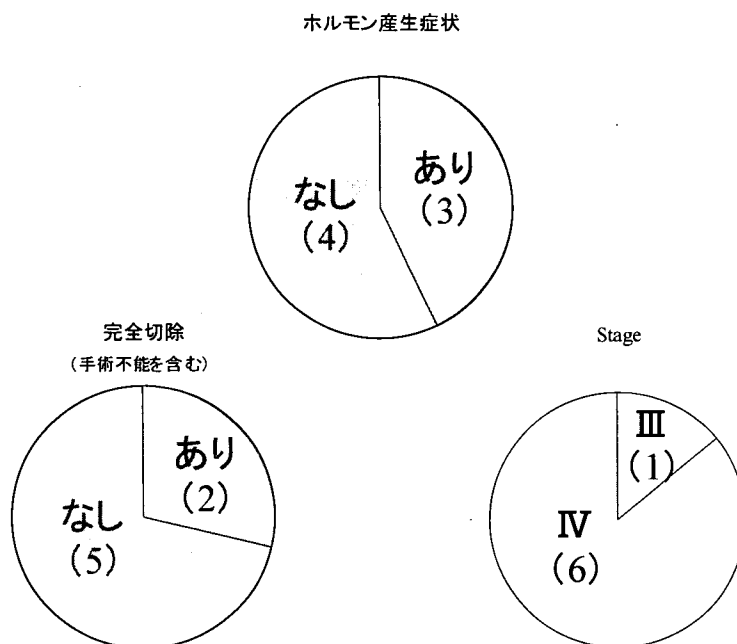
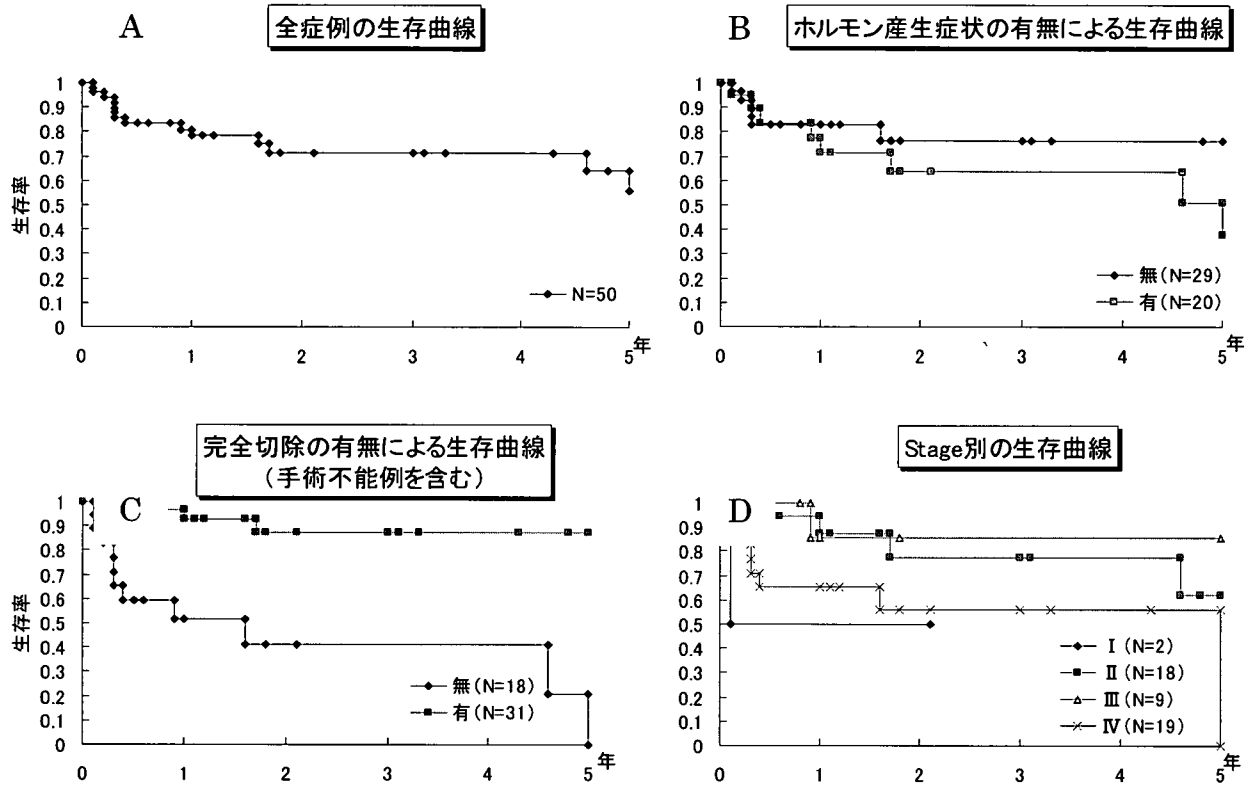


図7. 生存曲線



副腎偶発腫における副腎癌の検討

上芝 元、一城 貴政

東邦大学医学部内科学糖尿病・代謝・内分泌科

【研究要旨】

副腎偶発腫の疫学調査から、5年間で報告を受けた3678例のうち副腎癌として報告された50例の集計結果をもとに、本邦における副腎癌の疫学像を解析した。副腎偶発腫全体に占める副腎癌の割合は1.4%であった。平均年齢は58.8歳で、性差はなかった。平均腫瘍径は8.3cmであり、副腎偶発腫全体の平均腫瘍径3.0cmより明らかに大きかった。副腎癌のホルモン産生性をみたところ、血中DHEA-S、尿中17-OHCSおよび尿中17-KSが有意に高値を示し、従来より診断に有用とされてきたものの有用性が再確認された。しかし、血中DHEA-S高値の症例は約50%であった。諸外国（米国、ハンガリー、ドイツ、ギリシャ、ポーランド、中国、トルコ、イタリア、フランス、スウェーデンの10か国）での副腎偶発腫における副腎癌の頻度は1～12%であり、わが国1.4%は米国、ハンガリー、ドイツ、フランスと同頻度と考えられる。

A. 研究目的

近年の画像診断の進歩と普及により、副腎偶発腫が増加しているが、その中に予後が非常に不良な副腎癌が含まれている。副腎癌は、発見時には既に根治術が施行できないことも多い。そのため、副腎偶発腫として発見された腫瘍が副腎癌かどうか早期に鑑別し、副腎癌であれば直ちに治療することが重要である。

平成11年度より5年間にわたり、厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業として、全国の医療施設1014施設に調査表を送付し、副腎偶発腫についての疫学調査を行った。この5年間に報告を受けた3678例のうち副腎癌として報告さ

れた50例の集計結果をもとに、本邦における副腎癌の疫学像を解析することを目的とした。また諸外国での副腎偶発腫における副腎癌と比較した。

B. 研究方法

副腎偶発腫を「副腎に腫瘍が、超音波、CT、MRIなどにより偶然に発見された時、それらの腫瘍を総称して副腎偶発腫という（その際、糖尿病および高血圧の合併の有無は問わない）」と定義し、平成11年度に、全国の大学病院、200床以上の高度専門医療機関および地域中核病院の1014施設にアンケート形式の調査票を送付し、副腎偶発腫瘍の継続的な全国

調査を開始した。以降5年間で3678例の報告を受け、その中で副腎癌として報告を受けた50例をもとに解析を行った。

諸外国での副腎偶発腫における副腎癌との比較は、1990年以降発行された英語論文から検索を行なった。

C. 研究結果

副腎偶発腫全体に占める副腎癌の割合は1.4% (3678例中50例)であった。50例のうち、男性26例(52%)、女性23例(46%)、性別不明が1例で、性差はなかった。平均年齢は全症例58.8±13.3歳で、男性57.6±13.0歳、女性61.0±13.6歳であった。腫瘍側は右21例(42%)、左23例(46%)、両側2例(4%)で、左右差はなかった。腫瘍の診断法は腹部CTが26例(52%)で、腹部超音波が22例(44%)、MRIが1例(2%)であった。平均腫瘍径は8.3±4.5cmであった(図1)。副腎偶発腫全体の平均腫瘍径3.0cmより明らかに大きかった。5歳ごとに区切って年齢分布をみたところ、56~60歳と61~65歳で各7例と最多であった(図2)。副腎癌のホルモン産生性をみたところ、血中DHEA-S、尿中17-OHCSおよび尿中17-KSが有意に高値を示し($p<0.0001$)、従来より診断に有用とされてきたものの有用性が再確認された。しかし、血中DHEA-Sの個々の値をみると(確認できたのは50例中35例)、広範囲に分布しており(図3)、10歳ごとの正常域と比較してみると、高値17例(49%)、正常域15例(43%)、低値3例(8%)であった。血中DHEA-S高値の症例は約50%であった。

諸外国(米国、ハンガリー、ドイツ、ギリシャ、ポーランド、中国、トルコ、イタリア、フランス、スウェーデンの10か国)での副腎偶発腫における副腎癌の頻度は1~12%であり(表1)、わが国1.4%は米国、ハンガリー、ドイツ、フランスと同頻度と考えられる。中国とスウェーデンが12%と他国と比べて高頻度であった。

D. 考察

今回の集計によると、副腎偶発腫からみた副腎癌は、平均年齢は58.8歳で、性差はなく、また腫瘍側は左右ほぼ同等で、腫瘍径の平均は8.3cmであった。副腎偶発腫全体からみると、大きさは明らかに違っていたが、平均年齢、性差、腫瘍側の左右差は同じであった。診断法で、副腎癌では腹部超音波の割合が、比較的多かったが、これは腫瘍径が大きいため、超音波でも容易に検出されるからと推定された。

副腎偶発腫の中で、もっとも鑑別の重要な疾患は副腎癌である。一般人口における発症率は10万人に3人にすぎないが、我々の統計では副腎偶発腫に占める割合は1000人に14人を占め、副腎偶発腫に占める副腎癌の割合は一般人口に占める割合の5000倍となっている。副腎癌の平均生存期間は18カ月、5年生存率は16%と予後不良であることを考えると、副腎偶発腫として発見された腫瘍が副腎癌かどうかの鑑別を早期に行い、副腎癌であれば直ちに治療することが重要である。鑑別には、腫瘍径とともに、従来から有用とされてきたマーカー(血