

2022年版

Non-functioning Adrenal Tumo cal Practice

内分泌非活性 醫膳場

診療ガイドライン

日本泌尿器科学会 日本内分泌外科学会 編

内分泌非活性

診療ガイドライン

202年 日本泌尿器科学会 日本内分泌外科学会 編

Clinical Practice Guideline for Non-functioning Adrenal Tumor

発刊にあたって

内分泌非活性副腎腫瘍は主に副腎偶発腫瘍として発見された副腎腫瘍のうち発見 時の内分泌スクリーニング検査で内分泌活性が否定されたもので画像診断にて良性と 判断できる症例,悪性と判断できる症例,あるいは悪性が否定できない症例が含まれ ます。また発見時に内分泌非活性と診断されても、後に内分泌活性が顕在化してくる こともあります。組織学的には腺腫,骨髄脂肪腫,神経原性腫瘍など多種多様であり, 希ですが典型的な良性腺腫と診断され、後に転移して癌と判明したとする症例も報告 されており、内分泌非活性副腎腫瘍を適正に診断治療することは決して容易ではあり ません。低侵襲手術が普及するなか、内分泌非活性で増大速度の極めて遅い良性腫瘍 が、「悪性が否定できない」という免罪符のもとに手術されているケースも少なからず あることを考えると、本ガイドラインの作成はどうしても必要であると考えました。

本ガイドラインは前の日本内分泌外科学会理事長であられた松田公志先生のご提案を、日本泌尿器科学会が受けて、日本泌尿器科学会と日本内分泌外科学会が共同で作成したものです。ただ、いざ作成する段階になって、内分泌非活性副腎腫瘍に関する多くのCQに対する答えが非常にエビデンスレベルの低い文献に寄らざるを得なかったこと、世界的にも類をみない内分泌非活性副腎腫瘍に特化したガイドラインであり、慣れない作業もあいまって作成までに大変時間がかかってしまいました。したがってエビデンスレベルや推奨度表記も発案当時準拠したMinds診療ガイドライン作成ガイドライン2007年のものになっておりますことをご理解いただければと思います。

一方で、現在、日本内分泌学会では副腎偶発腫瘍のガイドラインを作成中であり、本ガイドラインは内容的にこの偶発腫瘍ガイドラインと齟齬がないように配慮させていただきました。また我が国で行われた副腎偶発腫瘍に対する疫学調査や班研究の結果も盛り込み、日本独自のガイドラインとして、今後の副腎取り扱い規約改定や関連ガイドラインへのインパクトを残すものと考えております。今後エビデンスレベルの高い臨床研究成果が盛り込まれ、さらに洗練されたガイドラインにバージョンアップされていくことを望みます。

2022年11月

内分泌非活性副腎腫瘍ガイドライン 作成委員長 一般社団法人日本泌尿器科学会 理事長

内分泌非活性 副腎腫瘍 診療ガイドライン 2022 ^無

_{目次} CONTENTS

- 1 内分泌非活性副腎腫瘍診療ガイドライン作成の手順
- 4 内分泌非活性副腎腫瘍診療アルゴリズム
- 7 内分泌非活性副腎腫瘍診療ガイドライン2022年版 作成者一覧

1	内分	泌非活性副腎腫瘍総論		
10	1	内分泌非活性副腎腫瘍の定義・分類・頻度		
13	2	内分泌非活性副腎皮質腺腫		
14	3	副腎骨髄脂肪腫		
17	4	副腎オンコサイトーマ		
20	5	副腎神経芽腫群腫瘍		
25	6	副腎皮質癌		
27	7	良性副腎軟部腫瘍		
30	8	悪性副腎軟部腫瘍		
33	9	副腎悪性リンパ腫		
37	10	転移性副腎腫瘍		
2	Clini	 cal Questions 一診断	エビデンスレベル	推奨グレード
	CIIIII	Cai Questions 一部側	エレノンスレベル	祖来グレート
40	CQ1	副腎腫瘍の内分泌非活性を確定するために 推奨される内分泌検査はどのようなものがあるか?	1, 1, 1, 1	A, A, A, A
40	CQ1		1, 1, 1, 1	A, A, A, A A, B
		推奨される内分泌検査はどのようなものがあるか? 内分泌非活性副腎腫瘍において		
44	CQ2	推奨される内分泌検査はどのようなものがあるか? 内分泌非活性副腎腫瘍において 単純・造影CT は推奨されるか? 内分泌非活性副腎腫瘍において	1, 4	А, В
44	CQ2	推奨される内分泌検査はどのようなものがあるか? 内分泌非活性副腎腫瘍において 単純・造影CT は推奨されるか? 内分泌非活性副腎腫瘍において 単純・造影MRI は推奨されるか? 内分泌非活性副腎腫瘍において	1, 4	A, B B, C1
44 48 51	CQ2 CQ3	推奨される内分泌検査はどのようなものがあるか? 内分泌非活性副腎腫瘍において 単純・造影CT は推奨されるか? 内分泌非活性副腎腫瘍において 単純・造影MRI は推奨されるか? 内分泌非活性副腎腫瘍において PET/CT は推奨されるか? 内分泌非活性副腎腫瘍において	1, 4 4, 4	A, B B, C1
44 48 51 53	CQ2 CQ3 CQ4	推奨される内分泌検査はどのようなものがあるか? 内分泌非活性副腎腫瘍において 単純・造影CT は推奨されるか? 内分泌非活性副腎腫瘍において 単純・造影MRI は推奨されるか? 内分泌非活性副腎腫瘍において PET/CT は推奨されるか? 内分泌非活性副腎腫瘍において 組織生検は推奨されるか?	1, 4 4, 4 5	A, B B, C1 C1

3	Clinic	cal Questions 一治療	エビデンスレベル	推奨グレード
60	CQ8	内分泌非活性副腎腫瘍に推奨される 治療および手術適応は?	4, 3	В, В
63	CQ9	転移性副腎腫瘍に推奨される 治療および手術適応は?	4, 1, 1	B, C1, C2
65	CQ10	内分泌非活性副腎腫瘍に腹腔鏡下 副腎摘除術は推奨されるか?	4, 4	B, C1
68	CQ11	手術非施行の内分泌非活性副腎腫瘍の 適切な経過観察方法はあるか?	5	C1
71	CQ12	内分泌非活性副腎腫瘍の適切な 術後経過観察法はあるか?	5, 5, 5	C2, C2, B
73	CQ13	両側内分泌非活性副腎腫瘍の 適切な治療法はあるか?	1	C1

内分泌非活性副腎腫瘍診療ガイドライン2022年版 作成委員

作成委員長

野々村 祝夫(大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座(泌尿器科学)教授)

作成委員(五十音順)

市川 智彦 (千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学 教授)

一城 貴政 (済生会横浜市東部病院糖尿病・内分泌内科 部長)

今井 常夫 (愛知医科大学乳腺·内分泌外科 客員教授)

蒲田 敏文 (金沢大学附属病院 病院長)

菊森 豊根 (名古屋大学医学部附属病院乳腺:內分泌外科講師)

絹谷 清剛 (金沢大学医薬保健研究域医学系核医学 教授)

酒井 英樹 (長崎労災病院 院長)

鈴木 眞一 (福島県立医科大学甲状腺内分泌学講座 主任教授)

髙橋 悟 (日本大学医学部泌尿器科学系泌尿器科学分野 主任教授)

田中 正利 (福岡大学 名誉教授/福西会病院 院長代行)

田辺 晶代 (国立国際医療研究センター病院糖尿病内分泌代謝科 第二内分泌代謝科医長)

中川 健 (東京歯科大学市川総合病院泌尿器科 教授)

中村 保宏 (東北医科薬科大学医学部病理学教室 教授)

桶 之津 史郎 (札幌医科大学医学部医療統計・データ管理学 教授)

宮川 康 (住友病院泌尿器科 診療主任部長/

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座(泌尿器科学) 招へい准教授)

渡邉 みか (東北公済病院病理診断科部長)

事務局

宮川 康 (住友病院泌尿器科 診療主任部長/

大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座(泌尿器科学) 招へい准教授)

内分泌非活性副腎腫瘍診療ガイドライン作成の手順

1 対象と手順

本ガイドラインは、「内分泌非活性副腎腫瘍の診療に携わる医療者」を対象とし、①内分泌非活性副腎腫瘍の診療について指針を示すこと、②内分泌非活性副腎腫瘍の治療の妥当性の向上を図ること、③治療における施設間差を少なくすること、④可能な限り無駄な手術を排除して、人的・経済的負担を軽減すること、⑤医療者と患者の相互理解に役立てること、等を目的とする。

2 作成の基本方針

本ガイドラインは内分泌非活性副腎腫瘍患者に対する本邦における診療ガイドライン作成を目標にして、文献検索範囲を医学中央雑誌まで広げた。しかしながら、内分泌非活性副腎腫瘍の多くが副腎偶発腫瘍として発見され、その内分泌活性の有無は除外診断になっている。本邦においては各種内分泌活性副腎腫瘍の診療ガイドラインも最近になってようやく整備されてきた状況であり、内分泌非活性副腎腫瘍について現時点では十分にエビデンスに基づいた診断・治療の提示は容易ではなく、今後の課題と言わざるを得ない。また、本邦からの内分泌非活性副腎腫瘍の治療成績は症例数の比較的少ないケースシリーズしかなく、エビデンスの観点から引用の主体は海外の文献にならざるを得ず、本ガイドラインは必ずしも本邦の実状を反映していない可能性がある。一方で、本邦における副腎偶発腫瘍の診療の現状も最近になって班研究による疫学調査の結果で明らかにされたことから10、このデータも援用し、特に診療アルゴリズム作成では本邦での現状にできるだけ即したものであることに配慮した。いずれにせよ、実際の診療では個々の患者の病態・背景を十分に考慮して主治医や診療チームの判断で治療方針は決定されるべきもので、本ガイドラインがその判断を拘束するものではないこと、さらに、本ガイドラインが医療紛争・医療訴訟における判断基準を示すものではないことをご理解いただきたい。

3 作成の手順

本ガイドラインの発案は2014年に遡ることから当時の『Minds診療ガイドライン作成の手引き2007』 $^{2)}$ に従って作成が開始された。まず、作成委員によって10種類の主たる内分泌非活性副腎腫瘍についての病理病態や疫学を総論として解説することとし、また診断治療や経過観察について13のクリニカルクエスチョン (CQ) が設定された。続いて、日本医学図書館協会の協力のもと、取り上げた10の内分泌非活性副腎腫瘍と13のCQに対してPubMed、Cochrane Library と医学中央雑誌を対象に、2007年4月~2017年3月の文献がCQ毎に設定したキーワードを基に作成した検索式によって抽出された(表1)。抽出された文献は各委員によってスクリーニングされ、抽出作業後に公表された重要と考えられる文献もハンドサーチで2021年9月分まで加えられ、引用する文献が決定された。

引用文献の「エビデンスレベル」の評価は、原則として研究デザインによる科学的妥当性

内分泌非活性副腎腫瘍診療ガイドライン作成の手順

表1 各項目の検索文献数

<u></u>		文献数		
	各項目の検索文献数	PubMed	医中誌	Cochrane Library
総説1	内分泌非活性副腎腫瘍の定義・分類・頻度	494	83	15
総説2	内分泌非活性副腎皮質腺腫	136	58	4
総説3	副腎骨髄脂肪腫	72	34	2
総説4	副腎オンコサイトーマ	37	8	0
総説5	副腎神経芽腫群腫瘍	185	194	14
総説6	副腎皮質癌	341	482	94
総説7	良性副腎軟部腫瘍	157	85	3
総説8	悪性副腎軟部腫瘍	190	149	4
総説9	副腎悪性リンパ腫	62	88	20
総説10	転移性副腎腫瘍	662	418	102
CQ1	副腎腫瘍の内分泌非活性を確定するために推奨される内分泌検査はどの ようなものがあるか?	480	26	9
CQ2	内分泌非活性副腎腫瘍において単純・造影CTは推奨されるか?	551	17	5
CQ3	内分泌非活性副腎腫瘍において単純・造影 MRI は推奨されるか?	257	7	6
CQ4	内分泌非活性副腎腫瘍において PET/CT は推奨されるか?	126	3	2
CQ5	内分泌非活性副腎腫瘍において組織生検は推奨されるか?	293	6	17
CQ6	内分泌非活性副腎腫瘍の鑑別に有用なバイオマーカーはあるか?	347	21	6
CQ7	内分泌非活性副腎腫瘍の組織鑑別診断に免疫組織化学染色や組織遺伝子 検査は推奨されるか?	562	27	7
CQ8	内分泌非活性副腎腫瘍に推奨される治療および手術適応は?	424	19	20
CQ9	転移性副腎腫瘍に推奨される治療および手術適応は?	323	14	120
CQ10	内分泌非活性副腎腫瘍に腹腔鏡下副腎摘除術は推奨されるか?	671	84	30
CQ11	手術非施行の内分泌非活性副腎腫瘍の適切な経過観察方法はあるか?	96	3	10
CQ12	内分泌非活性副腎腫瘍の適切な術後経過観察法はあるか?	546	20	44
CQ13	両側内分泌非活性副腎腫瘍の適切な治療法はあるか?	69	3	1

表2 エビデンスのレベル分類(質の高いもの順)

I	システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス
П	1つ以上のランダム化比較試験による
Ш	非ランダム化比較試験による
IV a	分析疫学的研究 (コホート研究)
Νb	分析疫学的研究 (症例対照研究,横断研究)
V	記述研究(症例報告やケース・シリーズ)
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

(Minds 診療ガイドライン選定部会 (監). Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007. 東京: 医学書院; 2007. p.15. 表 4 より転載)

を根拠とした($\mathbf{表2}$)。文献の結果をまとめたCQ毎のクリニカルアンサーには「推奨グレード」を記載した($\mathbf{表3}$)。「推奨グレード」は、臨床研究ならびに疫学的研究等の文献から得られた情報を根拠とするもので、まず①エビデンスレベル、②同じ結論に至るエビデンスの多

表3 推奨グレード

А	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
В	科学的根拠があり、行うよう勧められる。
C1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる。
C2	科学的根拠がなく、行わないよう勧められる。
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

(Minds診療ガイドライン選定部会(監). Minds診療ガイドライン作成の手引き2007. 東京:医学書院;2007. p.16. より転載)

さ、ばらつきの少なさでエビデンス総体の強さを評価し、さらに③臨床的有効性の大きさ、 ④臨床上の適用性の広さ、⑤合併症の少なさ、⑥医療コストの多寡の順で検討し、委員会に よる協議をもって決定された。なお、推奨グレードAの根拠となるエビデンス総体の強さは、 原則としてエビデンスレベル I の研究があること、推奨グレードBは原則として2つ以上の エビデンスレベル II またはⅢの研究があることを条件とした。最終的に製作委員会で協議の うえ、決定した。

作成された初校は、「外部評価」として日本内分泌外科学会ならびに日本泌尿器科学会ガイドライン委員会の委員のもとで査読されるとともに、日本泌尿器科学会ホームページを通じて会員からの意見公募が行われた。これら「外部評価」によって寄せられた意見を基に最終校は作成され、日本泌尿器科学会の承認を経て発刊に至った。

4 作成資金

本ガイドラインは社会貢献を目的として作成されたもので、その作成に要した資金は日本内分泌外科学会と日本泌尿器科学会により賄われている。

5 利益相反

本ガイドラインの作成に関わる作成委員個人と企業間との講演活動等を通じた利益相反は 存在するが、本ガイドラインの内容は科学的根拠に基づくものであり、特定の営利・非営利 団体や医療用製品等との利害関係による影響は排除されている。

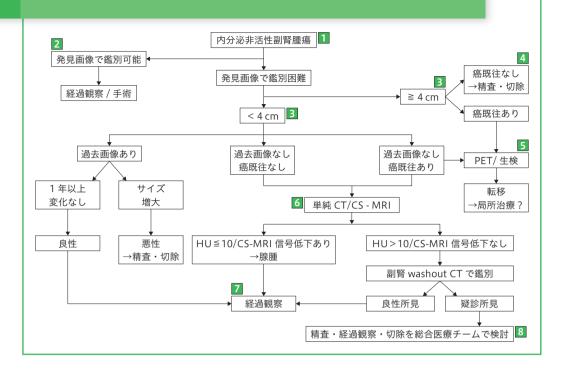
6 改 訂

本ガイドラインの内容は、今後公表される臨床研究の成果、診療状況の進捗・変化を勘案 し、必要に応じて改訂される。

参考文献 .

- 1) Ichijo T, Ueshiba H, Nawata H, Yanase T. A nationwide survey of adrenal incidentalomas in Japan: the first report of clinical and epidemiological features. Endocr J. 2020; 67: 141-52.
- 2) Minds診療ガイドライン選定部会(監). Minds診療ガイドライン作成の手引き2007. 東京:医学書院;2007.

内分泌非活性副腎腫瘍診療アルゴリズム



本アルゴリズムの基本的構造は画像診断にて副腎偶発腫瘍の良悪性の鑑別を目的とした American College of Radiology (ACR) によるアルゴリズム 1 に準じ,欧州内分泌学会ガイドライン 2 ,『副腎腫瘍取扱い規約 第 3 版』 3 ならびに本邦の副腎偶発腫瘍の厚生労働班調査研究結果 $^{4-6}$ を参考に作成した。ACRのアルゴリズムでは $1\,\mathrm{cm}$ 以上の副腎偶発腫瘍を対象としているが,本邦では近年thin slice CT ($2\sim5\,\mathrm{mm}$ 間隔)も行われることが多く, $1\,\mathrm{cm}$ 未満の副腎偶発腫瘍の発見も多数あるため,本アルゴリズムでは $\lceil1\,\mathrm{cm}$ 以上」の条件を記載しないことにした。なお,内分泌検査については本来,良悪性の鑑別と同時進行で行われるが,本アルゴリズムは内分泌非活性副腎腫瘍を対象としているため内分泌検査に関する記載は割愛している。内分泌検査の概要は診断 $\mathbf{CQ1}$ を参照。

2 内分泌非活性副腎腫瘍の多くが超音波、CT、MRI等により偶然に発見される偶発腫瘍であり、発見契機となった画像により良悪性鑑別ができる場合、年齢、臨床経過やその他の検査所見により決定し得た診断により治療方針を決定する。特に良性の可能性が高い所見は単純および造影CTで「CT値10以下、脂肪含有、造影されない嚢胞」である。

本邦ではこれまで初回診断が内分泌非活性良性腺腫であっても、4分の1の症例が手術されてきた経緯があり、これは過剰治療の可能性があるとの指摘がある^{4,5)}。よって、内分泌非活性良性腺腫は原則、経過観察にすべきと考える。経過観察中の腫瘍増大については、5年間の追跡調査を行った班研究で内分泌非活性良性腺腫でも631症例中230例(36.5%)に5mm以上の腫瘍増大を認めたとされている⁶⁾。しかし同時に、その年間腫瘍増大率は2.8±12.2%/年であり、副腎癌の年間腫瘍増大率(12.6±15.0%/年)と比べて有意に増大速度が

緩徐であったことが明らかにされている⁶⁾。これらの結果も踏まえて、経過観察方法(後述の項目7およびCQ11参照)および手術の適応を都度検討する。

各種内分泌非活性副腎腫瘍の概要については総論. および診断 CQ2 を参照。

内分泌非活性副腎腫瘍の良悪性の鑑別や手術適応の判断には従来から腫瘍径が重要 視されている。欧米では腫瘍径 4 cm をカットオフ値で推奨する報告が多いことから本ガイドラインでも 4 cm を踏襲している。しかしながら、本邦の副腎偶発腫瘍の厚生労働班調査研究結果 4)では良悪性の鑑別に 3 cm をカットオフ値とすると陽性・陰性適中率は 3.9% および 99.7% で最適と報告されており、『副腎腫瘍取扱い規約 第 3 版』 3)でも 3 cm をカットオフ値と記載されている。実際の臨床では良悪性の鑑別診断が腫瘍径だけで判断されることはなく複数の画像診断を組み合わせて診断する。また副腎皮質癌が予後不良であることを鑑みてわずかであっても副腎癌の可能性が存在するのであれば、悪性疾患である以上早期治療は絶対条件であり、 4 cm にこだわらず積極的に副腎摘出を行うことが検討されるべきである。画像所見、内分泌学的データ等も含め総合的に判断する必要性がある。

治療CQ8を参照。

4 cm以上のサイズの内分泌非活性副腎腫瘍は手術適応と考えられるが、患者の年齢、全身状態、不安等も考慮して最終的に決定する。近年、副腎皮質癌であっても腹腔鏡手術が選択されることが多いが、腫瘍径、周囲(臓器)浸潤、リンパ節転移等を参考に慎重に術式選択する。

治療 CQ10 を参照。

悪性腫瘍の既往歴がある場合、転移性副腎腫瘍の可能性があり、原発悪性腫瘍の担当診療科と予後等を考慮して対応を協議する。転移であることが確定できない場合はPET/CTや生検を考慮する。治療的意義があれば転移副腎腫瘍でも局所治療の対象となる。

診断 CQ4. 診断 CQ5. 治療 CQ9 を参照。

4 cm未満の内分泌非活性副腎腫瘍の良悪性が判然としない場合,発見時画像から期間を空けずに単純CTもしくはchemical shift MRI (CS-MRI) で精査する。副腎皮質癌であれば1カ月以内でも増大傾向を確認できる場合もある。さらに必要ならwashout CTを施行する。

診断CQ2. 診断CQ3を参照。

7 欧州内分泌学会ガイドライン²⁾では骨髄脂肪腫や典型的腺腫の経過観察は必要ないとしているが、実際に後に内分泌活性腫瘍や悪性腫瘍と判明するケースは決して少なくない(診断変更は2,443例中73例(2.9%)、変更までの期間は中央値2年、最長16年)⁵⁾。適正な経過観察方法や経過観察期間を設定することはできないが、良性腺腫と診断しても半

年~年1回程度の画像および内分泌学的検査を5年程度行うことを本ガイドラインでは推奨 している。副腎皮質癌の可能性を危惧するなら手術すべきだが、やむを得ず経過観察する場 合、当初の画像診断は1カ月、3カ月、半年と短期間での画像フォローも考慮する。おおむ ね年1cm以上のペースの腫瘍径増大があれば手術を検討する。

治療 CQ11 を参照。

各種検査で良悪性の判断が困難で副腎腫瘍切除術を検討する必要がある場合、その 治療方針の決定には副腎腫瘍の治療経験の豊富な内分泌内科医、放射線科医、外科 医もしくは泌尿器科医、麻酔科医、病理医によって構成される総合医療チームによる議論が 必要である2)。理想的にはすべての副腎腫瘍についてそのような対応ができることが望まし 11

- 1) Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. J Am Coll Radiol. 2010; 7: 754-73.
- 2) Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2016; 175: G1-34.
- 3)日本泌尿器科学会,日本病理学会,日本医学放射線学会,日本内分泌学会,日本内分泌外科学会 (編). 副腎腫瘍取扱い規約 第3版. 東京:金原出版;2015.
- 4) 一城貴政, 上芝 元. 本邦における5年間の継続的副腎腫瘍疫学調査―最終報告―厚生労働省研 究補助金難治性疾患克服研究事業 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究. 平成16年度研究報 告書. 2005;121-9.
- 5) 一城貴政, 上芝 元, 三宅吉博, 柳瀬敏彦, 副腎偶発腫長期予後調査最終報告, 厚生労働省研究 補助金難治性疾患克服研究事業 副腎ホルモン産生異常に関する調査研究、平成26年度総括・分 担研究報告書. 2015;51-9.
- 6) Ichijo T, Ueshiba H, Nawata H, Yanase T. A nationwide survey of adrenal incidentalomas in Japan: the first report of clinical and epidemiological features. Endocr J. 2020; 67: 141-52.

内分泌非活性副腎腫瘍診療ガイドライン 2022 年版 作成者一覧

担当項目	氏名	所属		
内分泌非活性副腎腫瘍診療アルゴリズム	一城 貴政	済生会横浜市東部病院糖尿病・内分泌内科		
内分泌非活性副腎腫瘍総論				
1 内分泌非活性副腎腫瘍の定義・分類・ 頻度	田辺 晶代	国立国際医療研究センター病院糖尿病内分泌代謝科		
2 内分泌非活性副腎皮質腺腫	中村 保宏	東北医科薬科大学病理学		
3 副腎骨髄脂肪腫	今本 敬* 市川 智彦	- 千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学		
4 副腎オンコサイトーマ	酒井 英樹	長崎労災病院		
5 副腎神経芽腫群腫瘍	今井 常夫	愛知医科大学乳腺・内分泌外科		
a 5150 ± 55.45	西本 紘嗣郎*	埼玉医科大学医学部 国際医療センター泌尿器科		
6 副腎皮質癌	中川 健	東京歯科大学市川総合病院泌尿器科		
7 良性副腎軟部腫瘍	渡邉 みか	東北公済病院病理診断科		
8 悪性副腎軟部腫瘍	渡邉 みか	東北公済病院病理診断科		
9 副腎悪性リンパ腫	鈴木 眞一	福島県立医科大学甲状腺内分泌外科		
10 転移性副腎腫瘍	宮川 康	住友病院泌尿器科/大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座(泌尿器科学)		
診断				
CQ1	田辺 晶代	国立国際医療研究センター病院糖尿病内分泌代謝科		
CQ2	小坂 一斗*	- 金沢大学附属病院放射線科		
CQ2	蒲田 敏文	立の人人子という「西が分りにルスオリルダイイ		
吉田 耕太郎 * 金沢大学附属病院放射線科		- 全沢大学附属病院放射線科		
	蒲田 敏文	立 ルノン(ユード) にもアリンスが」の水イイ		
CQ4	絹谷 清剛	金沢大学医薬保健研究域医学系核医学		
CQ5	西本 紘嗣郎*	埼玉医科大学医学部 国際医療センター泌尿器科		
	中川 健	東京歯科大学市川総合病院泌尿器科		
CQ6	菊森 豊根	名古屋大学医学部附属病院乳腺・内分泌外科		
CQ7	中村 保宏	東北医科薬科大学病理学		
治療				
CQ8	田中 正利	福岡大学/福西会病院		
CQ9	宮川康	住友病院泌尿器科/大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座(泌尿器科学)		
CQ10	田中 正利	福岡大学/福西会病院		
CQ11	今本 敬* 市川 智彦	- 千葉大学大学院医学研究院泌尿器科学		
CQ12	鈴木 眞一	福島県立医科大学甲状腺内分泌外科		
CQ13	酒井 英樹	長崎労災病院		
文献検索	樋之津 史郎	札幌医科大学医学部医療統計・データ管理学		
保険関係評価	髙橋 悟	日本大学医学部泌尿器科学系泌尿器科学		

1

内分泌非活性副腎腫瘍総論

- 内分泌非活性副腎腫瘍の定義・分類・頻度
- 2 内分泌非活性副腎皮質腺腫
- 3 副腎骨髄脂肪腫
- **ム** 副腎オンコサイトーマ
- 5 副腎神経芽腫群腫瘍
- 6 副腎皮質癌
- 7 良性副腎軟部腫瘍
- **悪性副腎軟部腫瘍**
- 9 副腎悪性リンパ腫
- 10 転移性副腎腫瘍

内分泌非活性副腎腫瘍の 定義・分類・頻度

解 説

内分泌非活性副腎腫瘍の明確な定義はないが、ホルモン自律分泌能を有する機能性副腎腫瘍¹⁾に対し、非機能性副腎腫瘍と同義語である内分泌非活性副腎腫瘍はホルモン自律分泌能を有さない副腎腫瘍であると定義できる。内分泌非活性副腎腫瘍はホルモン過剰分泌の症状を伴わないことから、副腎疾患の検索以外の目的(胸腹部症状の精査、副腎以外の悪性疾患の検索等)で施行された画像検査で副腎偶発腫瘍(adrenal incidentaloma)として発見される。副腎偶発腫瘍には潜在性ホルモン産生腫瘍(サブクリニカルクッシング症候群、発作型および無症候型褐色細胞腫)や看過された顕性ホルモン産生腫瘍が含まれ、副腎偶発腫瘍における内分泌非活性副腎腫瘍の頻度は約50~85%である²⁻⁶⁾。内分泌活性の有無は副腎ホルモン基礎値のみでは評価が困難であることから、臨床症状・身体徴候・血圧・一般検査所見等の臨床所見、形態(腫瘍辺縁・輪郭、内部の性状)、腫瘍の大きさ等の詳細な評価を行い、適切な内分泌検査を選択し、治療方針を決定する必要がある。

内分泌非活性腫瘍は副腎皮質原発,副腎髄質原発,その他に大別され,それぞれ良性腫瘍,悪性腫瘍がある。また全身性疾患である感染症(結核,真菌症等)や悪性リンパ腫は非腫瘍性病変であるが副腎腫瘍として発見されることがあり,両側性腫大のことが多い。副脾,腎腫瘍,膵腫瘍,胃腫瘍,胃憩室⁶⁾等が内分泌非活性副腎腫瘍と誤認されることもある。主な内分泌非活性副腎腫瘍は,良性腫瘍である非機能性皮質腺腫,骨髄脂肪腫,副腎囊胞,オンコサイトーマ,神経鞘腫,神経節腫*(ganglioneuroma),悪性腫瘍である非機能性副腎皮質癌,非機能性褐色細胞腫,神経芽細胞腫,肉腫,転移癌,悪性リンパ腫等が含まれる。オンコサイトーマ,神経鞘腫,神経節腫は悪性例もあり,褐色細胞腫は2017年に改訂された内分泌腫瘍のWHO分類で全例が悪性の可能性を有すると規定された⁸⁾。内分泌非活性副腎腫瘍の診断には病理組織所見が必要な場合がある。特に良悪性の鑑別が困難な場合,腫瘍摘出術を行いその病理組織所見を確認する。

本邦の調査では偶発腫瘍の50.8%が内分泌非活性副腎腫瘍で、そのうち3分の2以上が非機能性皮質腺腫、次いで悪性腫瘍副腎転移3.7%、骨髄脂肪腫3.4%、その他であった²⁾。 Musellaらは、摘出術を施行し病理所見を確認した230例の副腎偶発腫瘍において非機能性皮質腺腫44%、骨髄脂肪腫11%、神経節腫1%、副腎嚢胞3%であったと報告している⁹⁾。

褐色細胞腫と副腎皮質癌には内分泌活性腫瘍と内分泌非活性腫瘍がある。内分泌非活性褐色細胞腫については、Musellaらは副腎偶発腫瘍230例中、褐色細胞腫は24例(10.8%)、そ

^{※:}神経節神経腫と記載されることもある(日本脳神経外科学の用語集改訂第3版では神経節腫,日本泌尿器科学会の用語集第5版では神経節神経腫と記載)。

のうち内分泌非活性の褐色細胞腫は 2 例 (副腎偶発腫瘍 230 例の 0.9%, 副腎偶発腫瘍で発見された褐色細胞腫 24 例の 8 %) であったと報告している 9 。そもそもカテコラミンを産生あるいは分泌しない副腎原発褐色細胞腫 10 は極めて稀であり,偶発腫瘍として発見される褐色細胞腫の多くはカテコラミン産生能を有するものの,褐色細胞腫特有の症状に乏しく看過された症例である。一方,血中・尿中カテコラミン分画が正常範囲を示す症例の多くは産生されたカテコラミンが腫瘍内で速やかに非活性化合物に分解されるか,腫瘍のカテコラミン合成酵素活性欠損のため十分なカテコラミンが合成されないと考えられる 11 。前者では血中・尿中カテコラミン分画が正常範囲であっても血中・尿中カテコラミン代謝産物 (メタネフリン分画) が高値になるため,スクリーニングにはメタネフリン分画測定が有用である。

内分泌非活性副腎皮質癌について、Musella らは偶発腫瘍で発見された内分泌非活性腫瘍 159例のうち副腎皮質癌は8%であり、その頻度は腫瘍径が大きいほど増加すると報告している⁹⁾。副腎皮質癌の約30~55%が内分泌非活性腫瘍である¹²⁻¹⁷⁾。

参考文献

- 1) Stewart PM, Newell-Price JDC. The adrenal cortex. In: Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, Kronenberg HM, editors. Williams Textbook of Endocrinology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016. p.545. (VI)
- 2) 一城貴政, 上芝 元. 本邦における5年間の継続的副腎腫瘍疫学調査─最終報告─厚生労働省研究 補助金難治性疾患克服研究事業副腎ホルモン産生異常に関する調査研究. 平成16年度研究報告書. 2005; 1-129. (**Vb**)
- 3) Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol. 2002; 146: 61-6. (Nb)
- 4) Tanabe A, Naruse M, Nishikawa T, et al. Autonomy of cortisol secretion in clinically silent adrenal incidentaloma. Horm Metab Res. 2001; 33: 444-50. (V)
- 5) Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 637-44. (Nb)
- 6) Feng YE, Zhang Z. Gastric diverticulum simulating a left adrenal mass: A case report and review of the literature. Oncol Lett. 2015; 10: 2477-80. (V)
- 7) Bittner JG 4th, Brunt LM. Evaluation and management of adrenal incidentaloma. J Surg Oncol. 2012; 106: 557-64. (I)
- 8) Tischler AS, de Krijger RR, Gill AJ, et al. WHO Classification of tumours of the adrenal medulla and extra-adrenal paraganglia. In: Lloyd RV, Osamura RY, Klöppel G, Rosai J, editors. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. 4th ed. Lyons: IARC Press; 2017. p.181. (VI)
- 9) Musella M, Conzo G, Milone M, et al. Preoperative workup in the assessment of adrenal incidentalomas: outcome from 282 consecutive laparoscopic adrenalectomies. BMC Surg. 2013; 13: 57. (V)
- 10) Mannelli M, Pupilli C, Lanzillotti R, et al. A nonsecreting pheochromocytoma presenting as an incidental adrenal mass. Report on a case. J Endocrinol Invest. 1993; 16: 817-22. (V)
- 11) Mannelli M, Lenders JW, Pacak K, Parenti G, Eisenhofer G. Subclinical phaeochromocytoma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012; 26: 507-15. (I)
- Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. J Urol. 2003; 169: 5-11. (I)
- 13) Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009; 23: 273-89. (V)
- 14) Luton JP, Cerdas S, Billaud L, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic

- factors, and the effect of mitotane therapy. N Engl J Med. 1990; 322: 1195-201. (V)
- 15) Abiven G, Coste J, Groussin L, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 2650-5. (Nb)
- 16) Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma. Endocr Rev. 2014; 35: 282-326. (I)
- 17) Nakamura Y, Yamazaki Y, Felizola SJ, et al. Adrenocortical carcinoma: review of the pathologic features, production of adrenal steroids, and molecular pathogenesis. Endocrinol Metab Clin North Am. 2015; 44: 399-410. (I)
- 18) Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 2027-37. (I)

2

内分泌非活性副腎皮質腺腫

解説

近年、健康診断や副腎以外の疾患の精査中に副腎腫瘍が偶然発見される機会が増えているが、このような副腎腫瘍を副腎偶発腫瘍 (adrenal incidentaloma) という¹)。副腎偶発腫瘍は、加齢とともに検出される割合が増加することが知られており、画像検査でみつかる割合は20歳代では0.2%なのに対し、70歳代以上ではおおよそ7%程度を占める².³)。一方、非機能性・内分泌非活性副腎皮質腺腫は、非ホルモン過剰産生性の良性副腎皮質腫瘍のことで、副腎偶発腫瘍の70%以上を占めるとされている⁴)。また、病理解剖症例の発見率は、1.4~2.9%である。Jiaらの報告によると、検討した27例の非機能性・内分泌非活性副腎皮質腺腫のうち、7例は腹痛等の症状により発見され、20例は無症候性で画像検査により偶然発見されたとされている⁵)。

一般に、画像診断は境界明瞭な円形の腫瘤である⁶⁾。なお、画像診断のみで非機能性・内分泌非活性副腎皮質腺腫とホルモン過剰産生性の機能性副腎皮質腺腫とを鑑別するのは困難である⁷⁾。肉眼的には、副腎皮質内や副腎皮質~副腎被膜内にみられる境界明瞭な腫瘤である⁶⁾。サイズは、2 mm~4 cm程度である。病理組織学的には、淡明細胞と緻密細胞が混在して増殖し、しばしば炎症細胞浸潤、脂肪変性、骨髄形成、仮骨形成等の変性所見がみられる⁶⁾。一方、機能性副腎皮質腺腫とは異なり非腫瘍部付随副腎皮質では皮質の萎縮がみられないとされている⁸⁾。

参考文献

- 1) 柳瀬敏彦. 副腎偶発腫瘍の鑑別診断と治療. 日内会誌. 2014;103:650-6.(Ⅵ)
- Young WF Jr. Management approaches to adrenal incidentalomas. A view from Rochester, Minnesota. Endocrinol Metab Clin North Am. 2000; 29: 159-85. (Wb)
- 3) Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. Endocr Rev. 1995; 16: 460-84. (I)
- 4) Androulakis II, Kaltsas G, Piaditis G, Grossman AB. The clinical significance of adrenal incidentalomas. Eur J Clin Invest. 2011; 41: 552-60. (V)
- 5) Jia AH, Du HQ, Fan MH, et al. Clinical and pathological analysis of 116 cases of adult adrenal cortical adenoma and literature review. Onco Targets Ther. 2015; 8: 1251-7. (V)
- 6) Nosé V, Asa SL, Erickson LA, Lopes BS, Tischler AS, et al. Adrenal Gland. Diagnostic Pathology: Endocrine. Salt Lake City: Amirsys Inc.; 2012. p.28-49. (VI)
- 7) 宮川 康, 藤田和利, 植村元秀, 今村亮一, 木内 寛, 野々村祝夫. 非機能性副腎腫瘍の診断と 治療. 泌外. 2016; 29:1527-32. (Ⅵ)
- 8) 中村保宏. 第2部 病理学的事項 B副腎皮質. 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 日本内分泌学会, 日本内分泌外科学会(編). 副腎腫瘍取扱い規約 第3版. 東京:金原出版; 2015. p.88-93.

3 副腎骨髄脂肪腫

解 説

副腎骨髄脂肪腫は成熟した脂肪組織と造血組織より構成される比較的稀な良性腫瘍である。原発性副腎腫瘍の約 $3\sim4$ %を占めるとされる $^{1\cdot2}$)。2017年のWHO分類では,副腎皮質における間葉系腫瘍のカテゴリーに分類された 3)。これまで1,200 例以上の副腎骨髄脂肪腫の報告があるが,その75%以上が2000年以降のものである 2)。この近年の報告例増加は画像検査の普及拡大によるものと推測される。多数例での報告はいまだ少ないが $^{4\cdot8}$),女性により多く, $50\sim70$ 歳代に最も多いとされる。実際には16カ月 ~84 歳までと広範囲にわたり,平均60歳代であった $^{4\cdot9\cdot10}$)。これまで約40 例の両側副腎骨髄脂肪腫が報告されており,副腎骨髄脂肪腫の約1%が両側例ともいわれる $^{11\cdot16}$)。細胞遺伝学の研究において明らかな原因遺伝子は判明していないが,Changらは骨髄脂肪腫摘除標本から培養した細胞20分の9 個において3q25と21p11の均衡転座が認められたと報告している 17 。

肉眼的には表面平滑,軟な脂肪組織からなり,種々の割合で赤〜褐色の造血組織を含む。 病理学的には,腫瘍は成熟脂肪細胞と種々の成熟段階の造血細胞からなり,脂肪組織と造血 組織の割合は様々である。造血組織は骨髄巨核球,顆粒球系,赤芽球系の細胞からなるが造 血はしていない。

副腎骨髄脂肪腫は画像検査で発見される副腎偶発腫瘍の6%を占めるとされる²⁾。一般に無症状であるが、有症状のものでは腹痛や腹部違和感が最も多く、稀に出血、破裂、膿瘍といった合併症からくる急性腹症の兆候を示すものもある¹⁸⁾。

生化学的に副腎骨髄脂肪腫のほとんどが内分泌非活性であるが、ときに内分泌活性腫瘍を合併することがあり、文献的には 7%の症例で内分泌異常を指摘されている $^{2)}$ 。加えて、先天性副腎皮質過形成の症例に副腎骨髄脂肪腫が比較的多くみられるとされ 16 、副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotropic hormone ; ACTH) の副腎への慢性刺激からくる二次的なものが推測されている。

副腎骨髄脂肪腫は副腎腺腫と合併することがあり、これまで20例が報告されている $^{19-22)}$ 。ほかに神経節腫や褐色細胞腫との合併例が報告されている $^{2-23)}$ 。

多数報告例での平均腫瘍径は40~60mmであった^{4,8)}。CT, MRIで脂肪濃度を呈する部分が認められる場合には診断は容易であるが、脂肪成分が少ない場合や壊死、腫瘍内出血を伴う場合、あるいは腺腫等他の腫瘍を合併している場合には診断が困難なことがある^{24,25)}。ほかに石灰化や骨異形成がみられることがある²⁶⁾。鑑別診断として、他のより稀な副腎脂肪系腫瘍である脂肪腫、奇形腫、血管筋脂肪腫が挙げられる²⁷⁾。また副腎周囲には腎由来の血管筋脂肪腫や後腹膜由来の脂肪肉腫等の脂肪性腫瘍が発生するため、画像診断には注意が必要である。

これまで悪性転化例は報告されていない。無症状,腫瘍径4cm未満の症例では,多くの施設で経過観察とされているのが現状であるが²⁾,6cm以上のような大きな副腎骨髄脂肪腫は自然破裂のリスクがあるため,大きなものや有症状のもの,悪性の疑いを除外できないものは外科的摘除が行われる²⁸⁾。副腎骨髄脂肪腫に対する腹腔鏡下副腎摘除術は,他の副腎腫瘍と同等の成績が報告されており^{6,29)},術前画像診断技術の進歩も手伝い,安全,有効な術式とされている。

参考文献

- 1) Kulis T, Knezevic N, Pekez M, Kastelan D, Grkovic M, Kastelan Z. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 306 cases. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2012; 22: 22-6. (V)
- 2) Shenoy VG, Thota A, Shankar R, Desai MG. Adrenal myelolipoma: Controversies in its management. Indian J Urol. 2015; 31: 94-101. (V)
- 3) Lam AK. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. Endocr Pathol. 2017; 28: 213-27. (VI)
- Lam KY, Lo CY. Adrenal lipomatous tumours: a 30 year clinicopathological experience at a single institution. J Clin Pathol. 2001; 54: 707-12. (V)
- 5) Castillo OA, Vitagliano G, Cortes O, Sánchez-Salas R, Arellano L. Laparoscopic adrenalectomy for adrenal myelolipoma. Arch Esp Urol. 2007; 60: 217-21. (V)
- 6) Gershuni VM, Bittner JG 4th, Moley JF, Brunt LM. Adrenal myelolipoma: operative indications and outcomes. J Laparoendosc Adv Surg Tech A. 2014; 24: 8-12. (**Nb**)
- Yin L, Teng J, Zhou Q, et al. A 10-year single-center experience with surgical management of adrenal myelolipoma. J Endourol. 2014; 28: 252-5. (V)
- 8) Zhao J, Sun F, Jing X, et al. The diagnosis and treatment of primary adrenal lipomatous tumours in Chinese patients: A 31-year follow-up study. Can Urol Assoc J. 2014; 8: E132-6. (V)
- 9) Hsu SW, Shu K, Lee WC, Cheng YT, Chiang PH. Adrenal myelolipoma: a 10-year single-center experience and literature review. Kaohsiung J Med Sci. 2012; 28: 377-82. (V)
- 10) Barman S, Mandal KC, Mukhopadhyay M. Adrenal myelolipoma: An incidental and rare benign tumor in children, J Indian Assoc Pediatr Surg. 2014; 19: 236-8. (V)
- 11) Jung SI, Kim SO, Kang TW, Kwon DD, Park K, Ryu SB. Bilateral adrenal myelolipoma associated with hyperaldosteronism: report of a case and review of the literature. Urology. 2007; 70: 1223.e11-3. (V)
- 12) Yang Y, Ye LY, Yu B, Guo JX, Liu Q, Chen Y. Two case reports of bilateral adrenal myelolipomas. World J Clin Cases. 2015; 3: 853-60. (V)
- 13) Zattoni D, Balzarotti R, Rosso R. The management of bilateral myelolipoma: Case report and review of the literature. Int J Surg Case Rep. 2015; 12: 31-6. (V)
- 14) Kale G, Pelley EM, Davis DB. Giant myelolipomas and inadvertent bilateral adrenalectomy in classic congenital adrenal hyperplasia. Endocrinol Diabetes Metab Case Rep. 2015; 2015: 150079.
- 15) Chakraborty PP, Bhattacharjee R, Mukhopadhyay P, Chowdhury S. Bilateral adrenal myelolipoma in Cushing's disease: a relook into the role of corticotropin in adrenal tumourigenesis. BMJ Case Rep. 2016; 2016: bcr2016214965. (V)
- 16) Soveid M, Rais-Jalali GA. Seventeen Alpha-Hydroxylase Deficiency Associated with Absent Gonads and Myelolipoma: A Case Report and Review of Literature. Iran J Med Sci. 2016; 41: 543-7. (V)
- 17) Chang KC, Chen PI, Huang ZH, Lin YM, Kuo PL. Adrenal myelolipoma with translocation (3;21) (q25;p11). Cancer Genet Cytogenet. 2002; 134: 77-80. (V)
- 18) Kumar S, Jayant K, Prasad S, et al. Rare adrenal gland emergencies: a case series of giant

- myelolipoma presenting with massive hemorrhage and abscess. Nephrourol Mon. 2015; 7: e22671.(V)
- 19) Caliumi C, De Toma G, Bossini A, et al. A rare combination consisting of aldosterone-producing adenoma and adrenal myelolipoma in a patient with heterozygosity for retinoblastoma (RB) gene. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2004; 5: 45-8. (V)
- 20) Ong K, Tan KB, Putti TC. Myelolipoma within a non-functional adrenal cortical adenoma. Singapore Med J. 2007; 48: e200-2. (V)
- 21) Lu HS, Gan MF, Chen HS, Huang SQ. Adrenal myelolipoma within myxoid cortical adenoma associated with Conn's syndrome. J Zhejiang Univ Sci B. 2008; 9: 500-5. (V)
- 22) Yamada S, Tanimoto A, Wang KY, et al. Non-functional adrenocortical adenoma: a unique case of combination with myelolipoma and endothelial cysts. Pathol Res Pract. 2011; 207: 192-6. (V)
- 23) Schwartz BF, Wasson L. Hibernoma arising from the adrenal gland. Urology. 2003; 61: 1035. (V)
- 24) Ilias I, Sahdev A, Reznek RH, Grossman AB, Pacak K. The optimal imaging of adrenal tumours: a comparison of different methods. Endocr Relat Cancer. 2007; 14: 587-99. (VI)
- 25) Guo YK, Yang ZG, Li Y, et al. Uncommon adrenal masses: CT and MRI features with histopathologic correlation. Eur J Radiol. 2007; 62: 359-70. (V)
- 26) Mitsui Y, Yasumoto H, Hiraki M, et al. Coordination of bone morphogenetic protein 2 (BMP2) and aberrant canonical Wnt/β-catenin signaling for heterotopic bone formation in adrenal myelolipoma: A case report. Can Urol Assoc J. 2014; 8: E104-7. (V)
- 27) Lam AK. Lipomatous tumours in adrenal gland: WHO updates and clinical implications. Endocr Relat Cancer. 2017; 24: R65-79. (VI)
- 28) Liu HP, Chang WY, Chien ST, et al. Intra-abdominal bleeding with hemorrhagic shock: a case of adrenal myelolipoma and review of literature. BMC Surg. 2017; 17: 74 (V)
- 29) Yamashita S, Ito K, Furushima K, Fukushima J, Kameyama S, Harihara Y. Laparoscopic versus open adrenalectomy for adrenal myelolipoma. Ann Med Surg (Lond). 2014; 3: 34-8. (V)

4 副腎オンコサイトーマ

解 説

副腎オンコサイトーマはKakimotoらにより1986年に初めて報告された副腎腫瘍である¹゚。 文献上はadrenocortical oncocytomaあるいはadrenal oncocytic neoplasm等と表記されており語彙に若干の差違がみられるが、本稿においては副腎オンコサイトーマと呼称する。

オンコサイトーマは主に腎、甲状腺、副甲状腺、唾液腺、下垂体に発生する良性腫瘍として知られており、稀に気道、喉頭、脈絡叢に発生する 2)。副腎に発生するオンコサイトーマは極めて稀であるとされていたが、2012年にMeariniらが147例の集計を報告し、その後も今日まで症例報告が散見される 2 .3)。通常偶発腫瘍として診断される本腫瘍は画像診断の進歩や腹腔鏡手術の普及も相まってその頻度の増加が予想される。

前述の集計報告によれば、ホルモン活性を有する腫瘍 (クッシング症候群、褐色細胞腫、男性化症) は17%と少なく、ほとんどが偶発腫瘍として発見され、20%は悪性と診断されていた。発症年齢は平均47歳であるが27~72歳と幅広い。女性に多く (2.5:1)、左側に多い (3.5:1)。また比較的大きな腫瘍 (平均8 cm) として発見されるのが特徴である。通常副腎皮質から発生し、副腎髄質から発生した報告は1例のみであった 2)。

画像診断では、CT、MRIおよび超音波検査において副腎オンコサイトーマと診断できる明確な特徴はなく、腫瘍中心部の瘢痕像が必ずしもみられるわけではない。前述のように、大きな腫瘍として発見されることが多い本腫瘍の良悪性を画像診断で鑑別することは困難である。一方、副腎オンコサイトーマの画像診断において 18 F-FDG-PET の有用性を指摘した報告が散見される $^{4.5}$ 。副腎オンコサイトーマは 18 F-FDG-PET で高集積を示すことが多く、細胞質内の豊富なミトコンドリアを反映していると考えられている。

本腫瘍の確定診断は専ら病理診断によってなされる。オンコサイトはHamperlららが1950年に報告した大型の多角細胞で、HE染色上、胞体がエオジンで顆粒状に染まり、豊富な細胞質を有している。電子顕微鏡ではこの好酸性の細胞質はミトコンドリアで充満されている。免疫組織染色ではvimentin、melan-A、synaptophysin、alpha-inhibinが陽性を示すほかで、抗ミトコンドリア抗体を用いて診断した症例も報告されている。。副腎オンコサイトーマは大型核、過染色、多核等の異型細胞を認めることが少なくなく、核分裂像や血管浸潤を認める等、悪性腫瘍との鑑別が難しい場合もある。副腎オンコサイトーマが比較的大きな腫瘍として発見されることを考えれば、悪性腫瘍との鑑別は重要である。一般に副腎皮質腫瘍の良悪性の判定はWeissの診断基準のを用いて行われ、9項目中3項目以上満たせば副腎皮質癌と判定される。副腎オンコサイトーマはこの基準では悪性腫瘍と判断される場合が多く、過剰診断の可能性が指摘されてきた。そこで副腎オンコサイトーマの良悪性の判断にはWeissの基準を改変したLin-Weiss-Biscegliaの診断基準がが用いられる(表1)。大基準の3

表1 Lin-Weiss-Biscegliaの診断基準

大基準

- 1. 高倍50視野中5個を超える核分裂像
- 2. 異型核分裂像
- 3. 静脈浸潤

小基準

- 1. 10cmを超える腫瘍径あるいは200gを超える腫瘍重量
- 2. 壊死
- 3. 被膜浸潤
- 4. 類洞浸潤

大基準の1項目以上該当した場合は悪性オンコサイトーマ、小基準の1項目以上該当した場合は境界型オンコサイトーマ、すべて該当しない場合は良性オンコサイトーマと診断する。 (Bisceglia M, Ludovico O, Di Mattia A, et al. Adrenocortical oncocytic tumors: report of 10 cases and review of the literature. Int J Surg Pathol. 2004: 12: 231-43.)

項目中1項目でもあれば悪性オンコサイトーマと診断される。小基準の4項目中いずれかを認める場合には境界型オンコサイトーマ (oncocytic neoplasm of uncertain malignant potential) と診断され、すべての項目を満たさない場合には良性オンコサイトーマと診断される。

副腎オンコサイトーマの治療の基本は外科的切除である。開腹手術あるいは腹腔鏡手術による摘出が行われており、術式の選択は腫瘍の大きさ、周囲組織への浸潤所見の有無、周囲のリンパ節腫脹の有無等を勘案して決定されている。近年、腹腔鏡下に副腎オンコサイトーマを摘出した症例報告が散見される^{3.11,12)}。腫瘍サイズは1.8~9.5cm,左右差は1:1,いずれも大きな合併症なく治療が行われていた。副腎オンコサイトーマも他の副腎腫瘍手術と同様、被膜の損傷がないように完全に摘出することが重要と考えられており、十分な副腎摘除術の経験のある施設であれば腹腔鏡手術による治療が可能である。その他の治療としては緩和的放射線療法や緩和的ラジオ波焼灼に関する報告²⁾、ミトタン投与に関する報告¹³⁾等が散見されるがいずれも標準的治療ではない。

副腎オンコサイトーマは術後良好な経過をたどることが一般的である¹⁴⁾。一方、悪性および境界型オンコサイトーマの5年生存率はそれぞれ約20%および80%と推定されており¹⁵⁾、厳重な経過観察が必要である。

参考文献

- 1) Kakimoto S, Yushita Y, Sanefuji T, et al. Non-hormonal adrenocortical adenoma with oncocytoma-like appearances. Hinyokika Kiyo. 1986; 32: 757-63. (V)
- 2) Mearini L, Del Sordo R, Costantini E, Nunzi E, Porena M. Adrenal oncocytic neoplasm: a systematic review. Urol Int. 2013; 91: 125-33. (I)
- 3) Sato M, Ozawa M, Kuromoto A, Morozumi K, Hoshi S, Numahata K. A case of adrenocortical oncocytic neoplasm treated with laparoscopic adrenalectomy. Urol Case Rep. 2017; 15: 50-2.(V)
- 4) Kakita-Kobayashi M, Usui T, Sasano H, Shimatsu A. ¹⁸F-FDG-PET-positive adrenal tumour. BMJ Case Rep. 2015; 2015: bcr2015209379. (♥)
- 5) Kim DJ, Chung JJ, Ryu YH, Hong SW, Yu JS, Kim JH. Adrenocortical oncocytoma displaying intense activity on ¹⁸F-FDG-PET: a case report and a literature review. Ann Nucl Med. 2008;

- 22: 821-4. (**V**)
- 6) Hamperl H. Onkocytes and the so Called Hurthle Cell Tumor. Arch Pathol. 1950; 49: 563-70.(V)
- 7) Schittenhelm J, Ebner FH, Harter P, Bornemann A. Symptomatic intraspinal oncocytic adrenocortical adenoma. Endocr Pathol. 2009; 20: 73-7. (V)
- 8) Lázaro Santander R, Andrés Gozalbo C, Cortés Vizcaíno V, Vera Román JM. [Low-grade oncocytic adrenal carcinoma]. Arch Esp Urol. 2001; 54: 1123-6. (V)
- 9) Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. Am J Surg Pathol. 1984; 8: 163-9. (V)
- 10) Bisceglia M, Ludovico O, Di Mattia A, et al. Adrenocortical oncocytic tumors: report of 10 cases and review of the literature. Int J Surg Pathol. 2004; 12: 231-43. (V)
- Tian XJ, Huang Y, Lu J, Ma LL. Laparoscopic adrenocortical oncocytoma resection. Chin Med J (Engl). 2008; 121: 862-4. (V)
- 12) Eldahshan S, Celia A, Zeccolini G, Guerini A, Breda G. Laparoscopic transperitoneal adrenalectomy for adrenocortical oncocytoma. Arch Ital Urol Androl. 2008; 80: 82-4. (V)
- 13) Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356: 2372-80. (Nb)
- 14) Hoang MP, Ayala AG, Albores-Saavedra J. Oncocytic adrenocortical carcinoma: a morphologic, immunohistochemical and ultrastructural study of four cases. Mod Pathol. 2002; 15: 973-8. (V)
- 15) Wong DD, Spagnolo DV, Bisceglia M, Havlat M, McCallum D, Platten MA. Oncocytic adrenocortical neoplasms—a clinicopathologic study of 13 new cases emphasizing the importance of their recognition. Hum Pathol. 2011; 42: 489-99. (**Vb**)

し副腎神経芽腫群腫瘍

解 説

神経管の側方に出現する神経堤 (neural crest) は神経節細胞、クローム親和性細胞、神経鞘細胞、メラニン細胞等に分化する能力を有する。これらの細胞に由来する未分化な交感神経節 や副 腎 髄 質、傍神経節等に発生する神経芽腫 (neuroblastoma)、神経節芽腫 (ganglioneuroblastoma)、神経節腫 (ganglioneuroma)の3つを総称し神経芽腫群腫瘍 (peripheral neuroblastic tumors; PNTs)と呼ぶ。副腎髄質はこれら腫瘍の好発部位の1つではあるが、交感神経の存在するところにはどこでも神経堤細胞が存在するので副腎以外の様々な部位にPNTsが発生する。神経芽腫と神経節芽腫は悪性腫瘍、神経節腫は良性腫瘍と分類されるが、多様性のある腫瘍で単純に良悪性を区別できないことも多い。

神経芽腫の多くはカテコラミンを産生し、尿中代謝産物であるバニルマンデル酸 (vanillylmandelic acid; VMA) やホモバニリン酸 (homovanillic acid; HVA) を測定することがスクリーニングに使われる。したがって多くは内分泌非活性腫瘍ではないが、『副腎腫瘍取扱い規約 第 3 版』 $^{1)}$ では、PNTs の 1 つとして分類される。また多くは臨床的に内分泌非活性であり本項では神経芽腫についても解説する。

副腎PNTsに含まれる腫瘍と分類『副腎腫瘍取扱い規約 第3版』¹⁾ 神経芽腫群腫瘍 (PNTs)

- ·神経芽腫 (neuroblastoma)
- ·神経節芽腫 (ganglioneuroblastoma)
- ・神経節腫 (ganglioneuroma)

PNTsの分類は古くからShimada分類²⁾が広く用いられていたが、このShimada分類を取り入れた国際分類International Neuroblastoma Pathology Classification (INPC) が確立された³⁾。この分類は年齢と組織像の相関による予後を予測するシステムとなっている(**表2**)⁴⁾。

1 神経芽腫 (neuroblastoma)

神経芽腫は大半が小児期に発症する腫瘍であるが、稀に成人においても報告例がある。乳児期を除いては悪性度が高い腫瘍で、小児に発症する固形腫瘍では脳腫瘍に次いで頻度の高い悪性腫瘍である。神経芽腫が年長児で予後不良であることから、早期発見で治療成績を改善する目的で生後6カ月のすべての乳児を対象にして尿中VMA、HVAのスクリーニングを行うマススクリーニング事業が日本全国で1984年から開始された⁵⁾。これ以後、明らかに神経芽腫の罹患率が増加し手術される神経芽腫が増えた。この事業は20年にわたって継続

表 2 PNTsの国際分類 (INPC): Shimada 分類を基本とした組織型と 予後を関連させた分類

- 1) Favorable group
 - (1) Neuroblastoma (< 1.5yrs)

Poorly differentiated or differentiating neuroblastoma with low or

intermediate MKI

- (2) Neuroblastoma (1.5 ~ 5yrs)
 Differentiating neuroblastoma with low MKI
- (3) Ganglioneuroblastoma, intermixed (in any age)
- (4) Ganglioneuroma, maturing and mature (in any age)
- (5) Ganglioneuroblastoma, nodular, if neuroblastic component is favorable
- 2) Unfavorable group
 - (1) Neuroblastoma, undifferentiated (in any age)
 - (2) High MKI tumors (in any age)
 - (3) Neuroblastoma (1.5 ~ 5yrs)
 Poorly differentiated

Differentiating neuroblastoma with intermediate MKI

- (4) Neuroblastoma (5yrs <) All neuroblastomas
- (5) Ganglioneuroblastoma, nodular, if neuroblastic component is unfavorable

MKI: Mitosis Karyorrhexis-Index

 Low
 2 %以下
 100 個以下 / 5,000 細胞

 Intermediate
 2 ~ 4 %
 100 ~ 200 個 / 5,000 細胞

 High
 4 %以上
 200 個以上 / 5,000 細胞

(Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). Cancer. 1999; 86: 364-72.)

されたが、欧米の研究からマススクリーニングによっても神経芽腫の死亡率の低下が明らかでなくマススクリーニングの有効性に疑問が呈された^{6,7)}。これを受けて本邦において2004年3月に全国で神経芽腫のマススクリーニング事業が休止された。

地域がん登録や公的統計データを用いた小児の神経芽腫罹患率・死亡率の計算では、罹患率はマススクリーニング開始後に増加、休止後に減少していた一方で、死亡率に明らかな変化はみられなかった。疫学的にはマススクリーニングは充分な効果があったとは言いがたいと結論付けられた⁸⁾。マススクリーニングによって発見された乳児神経芽腫は自然退縮や良性腫瘍(神経節腫)となるものが大半であったと考えられている。マススクリーニングが休止された現在、乳児期に発症した神経芽腫は一部が年長児で予後の悪い神経芽腫として発見され、一部は成人になって神経節腫として偶発腫瘍として発見され、残りの大半は自然退縮し一生その存在に気がつかない。予後の悪い神経芽腫の大半は1歳を過ぎてから発症することがほとんどであるため、乳児期のマススクリーニングでの早期発見は困難であるとされている。

神経芽腫は種々の因子により著しく予後が異なる多様性のため、腫瘍の進展度、手術所見 (腫瘍 切除の可否、リンパ節 転移の有無)を加味した国際病期分類International Neuroblastoma Staging System (INSS) (表3) 9 と、これらに年齢、病理組織、分子生物学的特徴を加えた海外のリスク分類を一部改変したJapan Neuroblastoma Study Group (JNBSG)が作成したリスク分類を用いて予後予測に用いられている (表4) 10 。海外のデータでは5年生存率は低リスク85%以上、中間リスク50 $^{\circ}$ 85%、高リスク50%未満で $^{\circ}$ 1、本

表 3 神経芽腫の国際病期分類(INSS):遠隔転移があっても予後が比較的良好な 1 歳未満の 病期 4S が設けられている

病期1	原発部位に限局:肉眼的に完全切除。組織学的残存は問わず。組織学的に同側対側のリンパ節転移なし。
病期2A	一側性腫瘍。肉眼的に不完全切除。組織学的に同側対側のリンパ節転移なし。
病期2B	一側性腫瘍。完全または不完全切除。同側リンパ節転移あり。組織学的に対側のリンパ節転移なし。
病期3	切除不能腫瘍で正中線を越え,局所リンパ節の転移は問わない。または片側性の腫瘍で対側のリンパ節転移あり。または正中部腫瘍で,両側のリンパ節転移あり。
病期4	原発腫瘍は問わず。遠隔リンパ節,骨,骨髄,肝,皮膚,またはその他の臓器に転移あり。
病期45	転移が皮膚、肝、骨髄に限ってあり、1歳未満かつ限局性腫瘍(病期1,2Aまたは2B)のもの。

(Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol. 1993; 11: 1466-77.)

表 4 神経芽腫のリスク分類 (JNBSG): 本リスク分類を基本として治療方針が検 討される

低リスク群:以下の3つの条件のうち、いずれかに属するもの

- 1 MYCN 遺伝子増幅がない病期 1, 2A, 2B の児
- 2 MYCN遺伝子増幅がない病期3の乳児
- 3 病理分類で予後良好群に属し、DNA index が1以上の病期4Sの乳児

中間リスク群:以下の4つの条件のうち、いずれかに属するもの

- 1 MYCN遺伝子増幅がない1歳~1歳半の病期3の児
- 2 MYCN遺伝子増幅がない1歳未満の病期4の乳児
- 3 MYCN遺伝子増幅がなく、国際病理分類で予後良好群に属し、DNA indexが1以上の1歳~1歳 半の病期4の児
- 4 MYCN遺伝子増幅がなく、かつ国際病理分類で予後不良群に属するか、または、DNA index が 1 の病期 4S の乳児

高リスク群:以下の4つの条件のうち、いずれかに属するもの

- 1 MYCN遺伝子増幅がある病期2A, 2B, 3, 4, 4Sの児
- 2 MYCN遺伝子増幅がない1歳半以上の病期3の児で、国際病理分類で予後不良群に属するもの
- 3 MYCN遺伝子増幅がない, 1歳半以上の病期4の児
- 4 MYCN遺伝子増幅がない1歳~1歳半の病期4の児で、国際病理分類で予後不良群もしくはDNA indexが1を示すもの

MYCN 遺伝子増幅: 転写因子である MYCN という癌遺伝子が腫瘍細胞で増幅していると神経芽腫では予後が悪いという確実なデータがある。

(JCCG 神経芽腫委員会 (JNBSG). 神経芽腫のリスク分類. http://www.jnbsg.jp/gashu/risk/: accessed on 2022 年 6 月 30 日)

邦のJNBSGグループが行った臨床試験においては高リスク群の5年生存率48.4%と報告されている¹²⁾。

乳児神経芽腫の大部分は限局性で予後良好な疾患である。小さい腫瘍は自然退縮を期待して経過観察が可能だが、大きな腫瘍の治療方針は無理のない臓器温存に努めた一期的外科的根治術となる。化学療法や放射線照射は外科的切除ができれば避けることができる。

年長児神経芽腫は進行して発見されることが多く、厳密な意味で外科的完全切除は困難なことが多い。化学療法・放射線療法後に腫瘍切除を限界まで行うのがよいか、化学療法・放射線療法の早期継続を目指して正常臓器の障害をできるだけ少なくするよう外科治療を行うのがよいかは結論が出ておらず、本邦においても臨床試験が行われている¹³。

2 神経節芽腫 (ganglioneuroblastoma)

神経芽腫と神経節腫の両者の成分が混在する腫瘍である。組織学的にintermixedとnodular に分類され、INPCではintermixedとnodular、if neuroblastic component is favorableが予後良好群で、nodular、if neuroblastic component is unfavorable は予後不良群となる(表2)。Intermixedは間質である成熟したシュワン様細胞が腫瘍組織の50%以上を占めているもので、神経節腫へ移行し得る腫瘍と位置付けることができる。Nodular は腫瘍の中に間質に乏しい未熟神経芽細胞の増殖巣である結節を有するもので、Mitosis Karyorrhexis-Index (MKI)が2%以下の結節だけの場合は予後良好群、MKIが4%以上の結節がある場合は予後不良群と分類される¹⁴。

欧米で集積された8,800人のPNTsの小児例では、ganglioneuroblastoma intermixedが 3%, ganglioneuroblastoma nodular が 6%で、5年生存率はおのおの 96%、68%であった $^{11)}$ 。米国の 1973年~2009年までのデータベースから抽出された神経節芽腫は 287 例で、同時期の神経芽腫 1,794 例の 15%程度であった $^{15)}$ 。中国の 18 歳未満の報告によると、神経芽腫と神経節芽腫合わせて 279 例のうち神経芽腫 228 例、神経節芽腫 51 例 (intermixed 31 例、nodular 20 例)であった。 5年生存率は神経芽腫 50%に対し、ganglioneuroblastoma nodular 74%、ganglioneuroblastoma intermixed 100%と報告されている 16 。

成人例での報告はほとんどが症例報告であるが、Mayo clinicから30年間で成人神経芽腫と神経節芽腫合わせて15例の報告がある。平均発症年齢は30歳と若く、神経節芽腫は15例中4例であった。いずれの症例もカテコラミン過剰症状はなく、発見動機としては局所の痛みが最も多かった。全く無症状も3例あり、臨床的には非機能性副腎腫瘍と同じであるが、若年者では画像診断を受ける機会が少ないことから腫瘍が大きくなり痛みが出現して発見された症例が多かったのではないかと推測される。神経節芽腫4例では病期1が1例、病期3が2例、病期4が1例であった。生存期間は3~13年、平均7.5年で2例が3年、5年後に死亡していた 17 。

3 神経節腫 (ganglioneuroma)

神経節細胞と神経線維・シュワン様細胞により構成された腫瘍で、神経芽細胞に乏しい。乳児期の神経芽腫が自然退縮せず遺残したものが神経節腫になると考えられている。

神経節腫は神経芽腫や神経節芽腫と異なり良性腫瘍であるため予後は良好である。ホルモン産生も認められないため偶発腫瘍 (incidentaloma) として画像検査で発見されることが多い。画像検査や生化学検査で特徴的なものはないため、術前に神経節腫と診断することは難しい。したがって、小さい腫瘍は手術されずに経過観察されることが多いと推測される。切除例は手術適応となる6cm以上のことが多く、中には巨大な腫瘍として発見される場合がある。画像所見から悪性腫瘍として手術される可能性があり、合併切除等の過大侵襲とならないよう注意が必要である [8,19]。

ドイツの neuroblastic tumors 808 例のレジストリーデータのうち、神経節腫は162 例で、そのうち maturing subtype が144 例 (89%) を占め mature subtype は18 例 (11%) であった。多くは外科的切除により治癒するが、たとえ外科的に完全切除できなくても亜全摘術におい

- 1) 日本泌尿器科学会,日本病理学会,日本医学放射線学会,日本内分泌学会,日本内分泌外科学会 (編).神経芽腫群腫瘍.副腎腫瘍取扱い規約 第3版.東京:金原出版;2015.p.98.
- 2) Shimada H, Chatten J, Newton WA Jr, et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. J Natl Cancer Inst. 1984; 73: 405-16. (Nb)
- 3) 日本病理学会小児腫瘍組織分類委員会(編). 神経芽腫群腫瘍—国際分類 INPC による—. 小児腫瘍組織カラーアトラス (第2巻). 東京:金原出版;2004. p,3-25.
- 4) Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). Cancer. 1999; 86: 364-72. (№b)
- 5) Sawada T, Hirayama M, Nakata T, et al. Mass screening for neuroblastoma in infants in Japan. Interim report of a mass screening study group. Lancet. 1984; 2: 271-3. (Nb)
- 6) Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al. Neuroblastoma screening at one year of age. N Engl J Med. 2002; 346: 1047-53. (Na)
- 7) Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, et al. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. N Engl J Med. 2002; 346: 1041-6. (Na)
- 8) 品川貴都, 祖父江友孝. 神経芽細胞腫の罹患率・死亡率に対するマススクリーニングの影響. JACR Monograph. 2016; 22: 12-8. (▼)
- 9) Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. J Clin Oncol. 1993; 11: 1466-77.
- 10) JCCG神経芽腫委員会(JNBSG). 神経芽腫のリスク分類. http://www.jnbsg.jp/gashu/risk/: accessed on 2018年04月29日
- 11) Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al; INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. J Clin Oncol. 2009; 27: 289-97. (Na)
- 12) 田尻達郎. 小児固形がんの最新のトピックス 神経芽腫のトピックス. 小児外科. 2016;48: 1185-91.(VI)
- Nakagawara A, Li Y, Izumi H, Muramori K, Inada H, Nishi M. Neuroblastoma. Jpn J Clin Oncol. 2018; 48: 214-41. (I)
- 14) Luksch R, Castellani MR, Collini P, et al. Neuroblastoma (Peripheral neuroblastic tumours). Crit Rev Oncol Hematol. 2016; 107: 163-81. (I)
- 15) Merrihew LE, Fisher PG, Effinger KE. Divergent Patterns of Incidence in Peripheral Neuroblastic Tumors. J Pediatr Hematol Oncol. 2015; 37: 502-6. (Na)
- 16) He WG, Yan Y, Tang W, Cai R, Ren G. Clinical and biological features of neuroblastic tumors: A comparison of neuroblastoma and ganglioneuroblastoma. Oncotarget. 2017; 8: 37730-9. (V)
- 17) Jrebi NY, Iqbal CW, Joliat GR, Sebo TJ, Farley DR. Review of our experience with neuroblastoma and ganglioneuroblastoma in adults. World J Surg. 2014; 38: 2871-4. (V)
- 18) Shawa H, Elsayes KM, Javadi S, et al. Adrenal ganglioneuroma: features and outcomes of 27 cases at a referral cancer centre. Clin Endocrinol (Oxf). 2014; 80: 342-7. (V)
- 19) Iacobone M, Torresan F, Citton M, Schiavone D, Viel G, Favia G. Adrenal ganglioneuroma: The Padua Endocrine Surgery Unit experience. Int J Surg. 2017; 41 (Suppl. 1): S103-8. (V)
- 20) Decarolis B, Simon T, Krug B, et al. Treatment and outcome of Ganglioneuroma and Ganglioneuroblastoma intermixed. BMC Cancer. 2016; 16: 542. (V)

副腎皮質癌

解 説

副腎腫瘍は高頻度に検出されるが(人口の3~10%). これらはほとんどが微小な副腎腺 腫である1)一方、副腎皮質癌は、100万人中約1~2人にしか検出されない大変希少な悪性 疾患である2)。好発年齢は1~6歳までの乳幼児期と40~60歳の中年期であるが、小児期 と成人期の癌全体に占める副腎皮質癌の頻度はそれぞれ1.3%と0.02~0.2%であり、小児期 における副腎皮質癌の発生頻度は成人期のそれと比較して高いといえる3-5)。副腎皮質癌発 生頻度の性差は小児期と成人期において同様であり女性に多い(女性:男性=約2:1)^{6.7)}。 小児期に副腎皮質癌が多い原因としては遺伝的要因が関与すると推定されており、特にリ・ フラウメニ症候群に関連する TP53遺伝子の胚細胞変異は小児期副腎皮質癌の50~80%に検 出される⁸⁻¹⁰。ほか,副腎皮質癌の原因となる遺伝性症候群として,多発性内分泌腫瘍症1 型 (変異遺伝子: MENIN), リンチ症候群 (MSH2, MSH6, MLH1, PMS2), ベックウィズ-ヴィーデマン症候群 (IGF2, CDKN1C等) 等が挙げられる⁸⁻¹⁰。副腎皮質癌は副腎皮質ホル モン過剰による症状(40~60%)や非特異的な症状(約3分の1)あるいは偶発腫(20~ 30%) として診断される^{2.6.11.12}。ホルモン過剰による症状は、コルチゾール(生理的には束 状層にて産生)と副腎アンドロゲン(網状層)によるものが多く、アルドステロンによるもの は稀である^{12,13}。副腎皮質癌の病期分類には、European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) 分類 (Stage 1~4) が頻用される¹⁴⁾。ENSAT Stage 1 (TNM分類: T1 [≤ 5 cm], NO, MO)とStage 2(T2[>5 cm], NO, MO)は副腎限局癌, Stage 3は周囲組織 や隣接臓器への浸潤癌(T3-4、N0-1、M0)あるいは所属リンパ節転移癌(T1-2、N1、M0)、 Stage 4 は遠隔転移を伴う癌 (T1-4, N0-1, M1) である。外科的切除は, Stage 1~2の副腎 皮質癌に限らずStage 3~4の副腎皮質癌にも適応となる。摘出された組織の病理診断には Weissの診断基準が用いられ¹⁵⁾、中でも増殖マーカーであるKi-67免疫染色の標識率は、ミ トタンの副腎皮質癌の術後補助療法の適応の判断に使用される。しかし、ミトタンによる術 後補助療法の有効性に関するエビデンスはすべて後ろ向き研究による¹⁶。放射線外照射療法 は副腎皮質癌術後の残存腫瘍の癌制御やStage 4の副腎皮質癌の緩和治療に有効である¹⁷。 以上のように、副腎皮質癌に対する治療は、外科治療、薬物療法、放射線療法等の組み合わ せにより行うことが重要である。ミトタンが無効なStage 4の副腎皮質癌に対して、エトポ シド,ドキソルビシン,シスプラチン,およびミトタンによる4剤併用療法 (EDP-M療法) が現時点では最も有効であるとされているが、EDP-M療法とストレプトゾシンとミトタン の併用療法を比較する第Ⅲ相試験では、前者は後者と比較し無増悪生存期間が中央値で3.4 カ月長い程度であり、全生存期間には有意差が認められなかった180。90%以上の副腎皮質癌 に過剰発現するinsulin like growth factor 2(IGF2)等の分子を標的とする新しい治療法の開

- 1) Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi Y, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. Endocr Rev. 2004; 25: 309-40. (I)
- Allolio B, Fassnacht M. Clinical review: Adrenocortical carcinoma: clinical update. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 2027-37. (I)
- 3) Wajchenberg BL, Albergaria Pereira MA, Medonca BB, et al. Adrenocortical carcinoma: clinical and laboratory observations. Cancer. 2000; 88: 711-36. (V)
- 4) Schteingart DE, Doherty GM, Gauger PG, et al. Management of patients with adrenal cancer: recommendations of an international consensus conference. Endocr Relat Cancer. 2005; 12: 667-80. (I)
- 5) Crucitti F, Bellantone R, Ferrante A, Boscherini M, Crucitti P. The Italian Registry for Adrenal Cortical Carcinoma: analysis of a multiinstitutional series of 129 patients. The ACC Italian Registry Study Group. Surgery. 1996; 119: 161-70. (V)
- 6) Luton JP, Cerdas S, Billaud L, et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. N Engl J Med. 1990; 322: 1195-201. (V)
- 7) Michalkiewicz E, Sandrini R, Figueiredo B, et al. Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. J Clin Oncol. 2004; 22: 838-45. (Na)
- 8) Rodriguez-Galindo C, Figueiredo BC, Zambetti GP, Ribeiro RC. Biology, clinical characteristics, and management of adrenocortical tumors in children. Pediatr Blood Cancer. 2005; 45: 265-73.
- 9) Varley JM, McGown G, Thorncroft M, et al. Are there low-penetrance TP53 Alleles? evidence from childhood adrenocortical tumors. Am J Hum Genet. 1999; 65: 995-1006. (V)
- 10) Wagner J, Portwine C, Rabin K, Leclerc JM, Narod SA, Malkin D. High frequency of germline p53 mutations in childhood adrenocortical cancer. J Natl Cancer Inst. 1994; 86: 1707-10. (V)
- 11) Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009; 23: 273-89. (V)
- 12) Fassnacht M, Allolio B. Epidemiology of adrenocortical carcinoma. In: Hammer G, Else T, editors. Adrenocortical Carcinoma. 1st ed. New York: Springer; 2010. p.23-9.
- 13) Uchida T, Nishimoto K, Fukumura Y, et al. Disorganized Steroidogenesis in Adrenocortical Carcinoma, a Case Study. Endocr Pathol. 2017; 28: 27-35. (V)
- 14) Fassnacht M, Johanssen S, Quinkler M, et al; German Adrenocortical Carcinoma Registry Group; European Network for the Study of Adrenal Tumors. Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. Cancer. 2009; 115: 243-50. (Na)
- 15) Lau SK, Weiss LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. Hum Pathol. 2009; 40: 757-68. (♥)
- 16) Grubbs EG, Callender GG, Xing Y, et al. Recurrence of adrenal cortical carcinoma following resection: surgery alone can achieve results equal to surgery plus mitotane. Ann Surg Oncol. 2010; 17: 263-70. (III)
- 17) Sabolch A, Feng M, Griffith K, Hammer G, Doherty G, Ben-Josef E. Adjuvant and definitive radiotherapy for adrenocortical carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 80: 1477-84. (V)
- 18) Fassnacht M, Terzolo M, Allolio B, et al; FIRM-ACT Study Group. Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. N Engl J Med. 2012; 366: 2189-97. (II)

良性副腎軟部腫瘍

解 説

副腎の間葉系腫瘍は稀であるが、その多くは良性であり偶発腫瘍 (incidentaloma) としてみつかるものが多い。2017年のWHO分類では間葉系腫瘍のカテゴリーの中では、骨髄脂肪腫 (myelolipoma) と神経鞘腫 (schwannoma) のみが記載されている¹)。最も多い骨髄脂肪腫については別項を参照されたい。骨髄脂肪腫以外の良性の脂肪系腫瘍としては、脂肪腫 (lipoma)、奇形腫 (teratoma)、血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma) が挙げられる²)。褐色脂肪腫 (hibernoma) の報告もあるが、極めて稀である。他に報告の多い腫瘍としては血管腫 (hemangioma)、神経鞘腫、平滑筋腫 (leiomyoma) が挙げられる。数例のみであるが、石灰化線維性腫瘍 (calcifying fibrous tumor) の副腎発生例も報告されている。

1 脂肪腫(lipoma)

成熟脂肪細胞の集簇よりなる良性腫瘍で、副腎腫瘍の0.7%である 2 ⁰。平均54歳($35\sim78$ 歳)でやや男性に多く(女性:男性=0.7:1)、右側発生が多い(右:左=2.4:1)。大きさ平均75mm($10\sim200$ mm)で54%は60mm以上とされ、重量平均417g($7\sim2,900$ g)とされている。稀に石灰沈着を伴うことがある。摘出後の再発や転移はみられない。

鑑別疾患としては骨髄脂肪腫が最も重要である。骨髄成分の有無につき、充分なブロック の作成が必要で、特に出血や石灰化を伴っている場所は詳細な検索を行う必要がある。

2 奇形腫 (teratoma)

内胚葉、中胚葉、外胚葉の三胚葉成分を伴う腫瘍である。胚細胞の異常な分化に伴い発生するとされ、尿路原基が体腔上皮から尿路系の原基が発達することと副腎皮質との解剖学的な関連性が、副腎奇形腫発生の要因と考えられている。原発性副腎腫瘍の0.7%で、アジアに多い 2)。 $20\sim40$ 歳代の比較的若年に多く、女性に多い(女性:男性=1.9:1)。左右差はなく、大きさ平均99mm ($24\sim380$ mm) で84%は長径60mm以上とされ、重量 $48.5\sim1,620$ g、10kg ほどの巨大な腫瘍の報告もみられる。60%強は腹痛や腹部膨満感等の症状を伴う。画像上脂肪成分を伴うが、しばしば嚢胞状を示し、不均一で石灰沈着を伴う。報告例はすべて成熟奇形腫で未熟成分は認められない。

後腹膜発生の奇形腫が圧倒的に多く、副腎発生か否かの鑑別は重要である。また悪性奇形腫の副腎転移も鑑別する必要がある。

3 血管筋脂肪腫 (angiomyolipoma)

Perivascular epithelioid cells (PEC) に由来する腫瘍で、時に結節性硬化症 (tuberous

sclerosis)に関連して発症し、およそ19%が症候性とされる 2)。原発性副腎腫瘍の $0.5\sim0.8$ %で、血管、平滑筋、脂肪組織の3つのコンポーネントよりなり、時に石灰化を伴う。類上皮型が発生することは少ない。幅広い年齢層に発生し、平均51歳 ($20\sim72$ 歳)、女性に多い(女性:男性=2.2:1)。大きさ平均88mm ($2\sim160$ mm)、重量平均168g ($3\sim626$ g)とされる。70%近くは腹痛等の症状を示す。良性の経過を示し、摘出後の再発や転移はみられない。

4 血管腫 (adrenal hemangioma)

血管の増生よりなる良性の腫瘍で、海綿状の報告が多いが、毛細血管型も報告されている。平均65歳(48~87歳)で、女性に多く(女性:男性=2:1)、右側発生が多い。大きさ平均3.5cm (1.5~8.3cm)で、10cm以上になることもあり、最大35cmまでの報告がある³)。無症状、非機能性で偶発腫瘍としてみつかることが多いが、腹痛や高血圧等の症候性の場合もある。破裂して後腹膜血腫を伴うこともある。髄質に発生し、出血、嚢胞形成、血栓形成、線維化や石灰化等を伴うことが多い。なお副腎皮質腺腫との併存例も報告されている。摘出後の再発や転移はみられない⁴)。

5 神経鞘腫 (adrenal schwannoma)

副腎に分布する末梢神経や自律神経のシュワン様細胞に由来する良性腫瘍で、副腎髄質を主座に発生する。平均49歳 $(14 \sim 89$ 歳) でやや女性に多く (女性:男性 = 1.2:1),左側発生が多い $^{5)}$ 。大きさ平均5.5cm $(0.6 \sim 14.5 \, \mathrm{cm})$,重量平均84g $(31.5 \sim 600 \, \mathrm{g})$ とされている。多くは無症状で偶発腫瘍として発見されるが, $5 \, \mathrm{cm}$ 以上のものは腹痛等の症状をきたすことがある。嚢胞状変化,石灰化,出血等の二次的変性像を伴うことがある。良性の経過をたどり,摘出後の再発や転移はみられない。また悪性転化することは極めて稀である。

鑑別疾患としては豊富な schwannian stroma を伴う神経節腫が最も問題で、類似の様相を示し鑑別が難しい。神経節細胞が少なく、分布が不均一な場合もあるため、多数切片を作製して詳細に検索し、神経節細胞の有無を確認する必要がある。その他紡錐形細胞よりなる平滑筋腫や孤発性線維性腫瘍も鑑別が必要で、免疫染色でS-100に強陽性、平滑筋マーカーやCD34、STAT6に陰性であることから鑑別が可能である。

6 平滑筋腫 (leiomyoma)

腫瘍性平滑筋の増生よりなる良性腫瘍である 6)。平均37歳 $(2\sim72歳)$ で女性に多い (64%)。左側発生が多く,両側発生もあり,特に若年者は両側発生の傾向を示す。大きさ平均 $6~{\rm cm}$ $(0.7\sim11{\rm cm})$,重量 $17.8\sim315{\rm g}$ と報告されている。副腎平滑筋腫報告例の多くが ${\rm HIV}$ / ${\rm AIDS}$ や ${\rm Epstein}$ - ${\rm Barr}$ ${\rm virus}$ (${\rm EBV}$) 感染に関連している点は特筆すべきである。免疫染色では α - ${\rm SMA}$ に強陽性を示し, ${\rm h-caldesmon}$ 等に対しても陽性を示す。

7 石灰化線維性腫瘍(calcifying fibrous tumor)

軟部組織や胸腹膜に発生する腫瘍で、臓器内発生は極めて稀とされる。ごく少数副腎発生 例の報告がある⁷⁾。硝子様の膠原線維増生が主体で、細胞成分に乏しく紡錐形細胞が疎に分 布し、形質細胞やリンパ球等の炎症細胞浸潤や石灰沈着を伴う良性病変で、石灰化線維性偽腫瘍 (calcifying fibrous pseudotumor) ともいわれる。近年 IgG4 関連疾患として位置付けられている。

炎症性筋線維芽細胞腫瘍 (inflammatory myofibroblastic tumor; IMT) との鑑別が最も問題で、特にhypocellular fibrous patternをとる IMT では類似の形態を示す。本腫瘍の紡錐形細胞はfactor XIII a に強陽性を示し、muscle-specific actinや α-SMA に陰性 (ごくわずかに陽性) である点、ALK タンパク発現がみられない点が鑑別として有用である。

参考文献

- 1) Lam AK. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. Endocr Pathol. 2017; 28: 213-27. (VL)
- 2) Lam AK. Lipomatous tumours in adrenal gland: WHO updates and clinical implications. Endocr Relat Cancer. 2017; 24: R65-79. (VI)
- 3) Zheng W, Fung KM, Cheng L, Osunkoya AO. Benign vascular tumors, cysts, and pseudocysts of the adrenal gland: a contemporary multi-institutional clinicopathological analysis of 55 cases. Hum Pathol. 2018; 82: 95-102. (V)
- 4) Feo CV, De Troia A, Pedriali M, et al. Adrenal cavernous hemangioma: a case report. BMC Surg. 2018; 18: 103. (♥)
- Mohiuddin Y, Gilliland MG. Adrenal schwannoma: a rare type of adrenal incidentaloma. Arch Pathol Lab Med. 2013; 137: 1009-14. (V)
- 6) Lin J, Wasco MJ, Korobkin M, Doherty G, Giordano TJ. Leiomyoma of the adrenal gland presenting as a non-functioning adrenal incidentaloma: case report and review of the literature. Endocr Pathol. 2007; 18: 239-43. (V)
- Lau SK, Weiss LM. Calcifying fibrous tumor of the adrenal gland. Hum Pathol. 2007; 38: 656-9.

悪性副腎軟部腫瘍

解 説

副腎原発の悪性間葉系腫瘍は非常に稀なものである¹'。悪性副腎腫瘍の大規模解析による報告²'では、肉腫は全悪性副腎腫瘍の1.3%にとどまり、発症はほとんど成人で平均年齢は64.9歳、5年生存率は42%と報告されている。転移は23%で、局所にとどまる症例が多い。悪性副腎間葉系腫瘍の中では平滑筋肉腫 (leiomyosarcoma) が最も多く、次いで血管肉腫 (angiosarcoma) である。Ewing肉腫 (Ewing sarcoma)、悪性末梢神経鞘腫瘍 (malignant peripheral nerve sheath tumor; MPNST)も数例の報告がみられる。その他は非常に稀であるが、脂肪肉腫 (liposarcoma)、消化管間質腫瘍 (gastrointestinal stromal tumor; GIST)、横紋筋肉腫 (rhabdomyosarcoma)、類上皮肉腫 (epithelioid sarcoma)等の症例報告もみられる。

境界悪性腫瘍・生物学的悪性度の不明な腫瘍としては、炎症性筋線維芽細胞腫瘍 (inflammatory myofibroblastic tumor; IMT), 孤発性線維性腫瘍 (solitary fibrous tumor; SFT) 等の報告がある。

1 平滑筋肉腫 (leiomyosarcoma)

平滑筋への分化を示す悪性軟部腫瘍で、副腎中心静脈や下大静脈、その分枝静脈壁の平滑筋より発生すると考えられている。副腎発生悪性間葉系腫瘍の中では最も多い(25~30%)³)。発症年齢は30~73歳、男性に多い(男性:女性=3:1)。大きさは11~25cmと報告されている。HIV/AIDSやEpstein-Barr virusとの関連性も報告されている。紡錐形細胞よりなる通常型と多形型に分かれる。比較的slow-growingの腫瘍であるが、局所再発率が高く、予後不良である。腫瘍の大きさ、発生部位、形態学的悪性度、静脈塞栓および遠隔転移が予後予測因子とされている。

2 血管肉腫 (angiosarcoma)

血管内皮への分化を示す悪性軟部腫瘍で、類上皮型血管肉腫の報告が多い。平均60歳 ($34\sim85$ 歳) に発症し、60歳代、70歳代の発症が多い $^{4.5}$)。HIV / AIDSの症例では副腎原発の Kaposi肉腫の報告もみられ、大きさは $5\sim16$ cm とされる。無症状なものから、腹部腫瘤、腹痛、体重減少、発熱、貧血等をきたすものまで臨床像は様々である。予後不良な腫瘍で、5年生存率は $24\sim31\%$ である。

免疫染色で上皮系マーカーが陽性となることがあり、副腎癌や転移性癌との鑑別が問題となる。

3 Ewing肉腫 (Ewing sarcoma)

神経堤由来の小円形細胞腫瘍で、多くは長管骨や軟部組織発生であるが、稀に臓器内に発生する。副腎発生例は平均32歳(7~57歳)に発症し、成人例も少なくない⁶⁾。Ewing肉腫は神経への分化を示す未熟な細胞よりなり、副腎においては神経芽腫との鑑別が最も問題となる。Ewing肉腫ではMIC-2(CD99)が陽性となり、EWSの遺伝子転座を伴うことから、診断には融合遺伝子検索が必要となる。悪性度の高い腫瘍で、化学放射線療法に感受性を示すが⁷⁾、転移例は予後不良とされる。

4 悪性末梢神経鞘腫瘍 (MPNST)

末梢神経に由来する悪性腫瘍で、malignant schwannomaや neurofibrosarcomaを総称した悪性腫瘍である。副腎神経鞘腫が悪性転化することは極めて稀である。副腎発生 MPNST は、神経線維腫症1型(von Recklinghausen病)に関連したものか 8)、褐色細胞腫(pheochromocytoma)や神経節腫(ganglioneuroma)のcomposite tumorとしての報告がほとんどで、multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)と関連した報告もある。MPNST単独での報告例はほとんどない。MPNST は悪性度が増加するとS-100 に対する免疫染色反応が減弱するため、他の紡錐形細胞腫瘍との鑑別には、 α -SMA、CD34、c-kit等、パネルで検査することが必要となる。非常に悪性度の高い腫瘍で、転移率も高く予後不良とされる。

5 脂肪肉腫 (liposarcoma)

後腹膜発生肉腫の中で最も多く、副腎発生か後腹膜発生かの鑑別が難しい腫瘍である⁹⁾。 後腹膜発生の脂肪肉腫の多くは、高分化型脂肪肉腫か脱分化型脂肪肉腫であるが、副腎発生 脂肪肉腫として報告されている症例はいずれも40歳代の女性で、組織亜型としては粘液型/ 円形細胞型脂肪肉腫である。

6 消化管間質腫瘍(GIST)

消化管に発生する間葉系腫瘍で最も頻度の高い腫瘍である¹⁰。消化管においてはCajal細胞 (pacemaker cell) 由来とされているが、消化管外のGIST は多分化能を有する stem cell に由来すると考えられている。CD117 (c-kit) に対して陽性を示し、他の間葉系腫瘍との鑑別が重要である。GIST は基本的に悪性の腫瘍であることから、消化管原発腫瘍の転移の可能性は除外する必要がある。

7 境界悪性腫瘍・生物学的悪性度不明の腫瘍

1. 炎症性筋線維芽細胞腫瘍(IMT)

筋線維芽細胞/線維芽細胞が種々の程度に炎症細胞浸潤を混在して増生する腫瘍である。副腎発生例は平均30歳(28~54歳)で、男女差はみられない¹¹⁾。腹痛症状が最も多く、発熱や腫瘤で発見される場合もある。大きさは6.5~14.5cmと報告されている。炎症細胞は形質細胞が優位で、リンパ球や好酸球を混在する。50%にALK遺伝子のrearrangementが存在し、免疫染色でALK-1が陽性となる。IgG4関連疾患との異同が問題となるが、IgG4関連疾患は

ALK遺伝子変異は認められない。生物学的悪性度が不明で、経過観察が必要である。

2. 孤発性線維性腫瘍(SFT)

筋線維芽細胞/線維芽細胞由来の腫瘍である。Staghorn状の豊富な血管を伴い,免疫染 色ではCD34とSTAT6に陽性となる。平均45歳(23~71歳)で、圧倒的に女性に多い¹²⁾。 大きさは6~15.5cmと報告されている。多くは良性の経過をたどるが、生物学的悪性度は 不明とされており、特に核分裂像が4個/10HPF以上観察される場合は注意が必要とされる。

/考文献

- 1) Lam AK. Update on Adrenal Tumours in 2017 World Health Organization (WHO) of Endocrine Tumours. Endocr Pathol. 2017; 28: 213-27. (VI)
- 2) Chandrasekar T, Goldberg H, Klaassen Z, et al. The who, when, and why of primary adrenal malignancies: Insights into the epidemiology of a rare clinical entity. Cancer. 2019: 125: 1050-9. (IVb)
- 3) Nagaraj V, Mustafa M, Amin E, Ali W, Naji Sarsam S, Darwish A. Primary adrenal leiomyosarcoma in an arab male: a rare case report with immunohistochemistry study. Case Rep Surg. 2015; 2015; 702541. (V)
- 4) Li XM, Yang H, Reng J, et al. A case report of primary adrenal angiosarcoma as depicted on magnetic resonance imaging. Medicine (Baltimore) . 2017; 96: e8551. (V)
- 5) Fuletra JG, Ristau BT, Milestone B, et al. Angiosarcoma of the Adrenal Gland Treated Using a Multimodal Approach. Urol Case Rep. 2016; 10: 38-41. (V)
- 6) Kato K, Kato Y, Ijiri R, et al. Ewing's sarcoma family of tumor arising in the adrenal gland possible diagnostic pitfall in pediatric pathology: histologic, immunohistochemical, ultrastructural, and molecular study. Hum Pathol. 2001; 32: 1012-6. (V)
- 7) Guo H, Chen S, Liu S, et al. Rare adrenal gland incidentaloma: an unusual Ewing's sarcoma family of tumor presentation and literature review. BMC Urol. 2017; 17: 24. (V)
- 8) Baisakh MR, Mohapatra N, Adhikary SD, Routray D. Malignant peripheral nerve sheath tumor of adrenal gland with heterologus osseous differentiation in a case of Von Recklinghausen's disease, Indian I Pathol Microbiol. 2014: 57: 130-2. (V)
- 9) Lam AK, Lipomatous tumours in adrenal gland: WHO updates and clinical implications. Endocr Relat Cancer. 2017; 24: R65-79. (VI)
- 10) Sereg M, Buzogány I, Gonda G, et al. Gastrointestinal stromal tumor presenting as a hormonally inactive adrenal mass. Endocrine. 2011; 39: 1-5. (V)
- 11) Al Sannaa G, Wimmer JL, Ayala AG, Ro JY. An isolated inflammatory myofibroblastic tumor of adrenal gland. Ann Diagn Pathol. 2016; 25: 33-6. (V)
- 12) Ho YH, Yap WM, Chuah KL. Solitary fibrous tumor of the adrenal gland with unusual immunophenotype: a potential diagnostic problem and a brief review of endocrine organ solitary fibrous tumor. Endocr Pathol. 2010; 21: 125-9. (V)

9

副腎悪性リンパ腫

解 説

副腎に認められるリンパ腫は稀である。非ホジキンリンパ腫であり、二次的に副腎病変が認められるのはCT等で偶発的に約5%認められるのみである。剖検ではリンパ腫の副腎病変の有無は $25\sim35$ %で認められる $^{1)}$ 。

副腎に原発するリンパ腫(primary adrenal lymphoma; PAL)はさらに稀であり,文献的にも現在まで200例を満たない報告例であり 2)、本邦のみでは62例である 3)。副腎には多臓器原発のリンパ腫からの進展が多いため,さらに稀であるPALの定義は,以下の通りである。①他の部位のリンパ腫の既往がないこと。②リンパ節やその他の臓器にも病変を認める場合には,副腎の病変の方が有意に大きいこと。③中枢神経系リンパ腫と合併の場合には,中枢神経系リンパ腫の方が大きくとも,二次的に副腎に播種することはないと考えられているため別個にPALと診断すること 2)。本項ではPALにつき解説する。

1 背景因子

表**5**の国内外のレビューから、平均年齢は $62\sim64.5$ 歳とやや高齢で、男女比は $1.8\sim2.1:1$ で男性に有意に多い $^{2.3}$ 。また75%は両側性に認められている。

片側性は25%だが左右差はない。腫瘍径は平均8 cm $(5.7 \sim 10 \text{cm})$ と他の副腎偶発腫瘍に比べて大きい。Rashidiら 2)は、187例のレビューでは日本人28%、米国人19%、中国人10%であり、日本人の報告例が最も多い。また地域別ではアジア54%、欧州21%、北米20%とアジアが最も多い 2 。したがってPAL報告例はアジア、特に日本に多い(**表**6) 2 6.4-8)。

2 臨床症状

PALは他の副腎偶発腫瘍と異なり画像等で偶発的に発見されたのはたった1%に過ぎず.

表5 PALの臨床像

	本邦レビュー	英文レビュー
症例数	62	186
平均年齢	64.5	62
男女比	2.1 : 1	1.8:1
両側性	74.2%	75%
副腎不全	50%	61%
DLBCL	92%	78%

(Rashidi A, Fisher SI. Primary adrenal lymphoma: a systematic review. Ann Hematol. 2013; 92: 1583-93., Matsuno T, Kuroda H, Jomen W, et al. [Combined modality therapy for a patient with primary adrenal lymphoma]. Gan To Kagaku Ryoho. 2014; 41: 509-12. より作成)

表6 原発性悪性リンパ腫

著者 ^{文獻)} (発行年)	症例数 人種	副腎不全	臨床病期	病理****	治療****	転帰
Mozos et al. 5) (2009)	10 Taiwanese-6 Spanish-3 British-1	1 /10	Advanced Stage*	8 DLBCL, 1 PBL, 1 NKTCL, BCL-6 positive EBV positive	СТ	Poor
Yun et al. 6) (2010)	14 Korean	ND	Advanced Stage*	13 DLBCL, 1 NKTCL	CT±RT (10/14) Surgery±CT (4/14)	Poor
Wang et al. ⁷⁾ (1998)	55 Japanese-30	20/40 (tested)	Advanced Stage*	B-NHL, rarely T-NHL	СТ	Poor (24 cases autopsy diagnosis)
Kim et al. 80 (2012)	31 Korean	6 /16 (tasted)	10/31-stage I **, 9/31-stage II, 12/31-stage IV. 21-low/ intermediate IPI***, 10-high IPI	DLBCL (31/31)	СТ	Favorable. Stage I / II **; favorable than stage IV
Rashidi et al. 2) (2013)	187 Japan 28% USA 19% China 10% (Asia 54% Europe 21% North America 20%)	61% 両側性, 皮膚粘膜色 素沈着, 高齢		DLBCL 78% PTCL 7 %	CT 21% Surgery 20% RT 6%	Poor 3 カ月生存67% 6 カ月生存46% 12カ月生存20%

^{*:} Ann Arbor staging system, **: modified Luano staging system similar to that used for gastrointestinal lymphoma, ***: modified International Prognostic Index scoring system and 2008-WHO classification criteria, * * * * : DLBCL: diffuse large B cell non-Hodgkin lymphoma; PBL: plasmablastic lymphoma, which was reported in a non-HIV patient; NKTCL: extranodal natural killer/T cell non-Hodgkin lymphoma; EBV: Epstein-Barr virus; PTCL: peripheral T cell lymphoma, ****: CT, rituximab-based combined systemic chemotherapy; RT: postoperative radiotherapy to the adrenal bed; surgery, adrenalectomy.

ほとんどが臨床症状を認めており、偶発腫瘍として発見される可能性は低い。PALに多く認める臨床症状としては、B-symptoms (発熱、寝汗、体重減少)を68%、疼痛を42%、倦怠感を36%に認める。一方、食欲不振23%、悪心/嘔吐14%、神経学的兆候7%、下痢4%と比較的多くはない。最も多いB-symptomsは両側性73%、片側性53%と両側性に多く、より大量のサイトカイン放出の影響によるとされている。その他の特徴的な兆候としては、皮膚粘膜色素沈着、肝脾腫、リンパ節腫大が27%、15%、7%にそれぞれ認める。肝脾腫は男性に多い(男性21%、女性6%)。また、皮膚粘膜色素沈着は両側性の32%、片側性の5%に認め両側性でその頻度が有意に高くなる。

副腎不全はPALでは $61\%^2$, $50\%^3$ に認められ、副腎転移腫瘍の $21\sim33\%$ と比べても高率の発症である。両側性症例にB-symptomsが多く認められるのみならず副腎不全も多く認められ、さらに皮膚粘膜色素沈着と副腎不全も有意に関連性を認める。いずれもサイトカインの影響も考慮されている。副腎機能が年齢とともに低下するため、高齢者に特に認められる。11%に自己免疫疾患や免疫異常の合併や既往が認められる。最多は、8(18%)と慢性

⁽Rashidi A, Fisher SI. Primary adrenal lymphoma: a systematic review. Ann Hematol. 2013; 92: 1583-93, Padhi S, Sahoo J. Primary adrenal non Hodgkin lymphoma: changing trends. Turk J Gastroenterol. 2015; 26: 85-6.)

肝炎/肝硬変 (18%) である。LDHの上昇を 88% に認め (両側性 92%,片側性 64%),有意に両側性で高頻度であり、腫瘍からの増殖能の亢進がうかがえる 2 。

3 画像診断

30年前にはリンパ腫は腹部に硬い腫瘤として触知し、超音波で低エコーであれば疑われたが、所見は様々である。実際、低エコー所見といっても、出血や壊死もある。転移性腫瘍とPALをCTや超音波で鑑別すると、前者は充実性で均一なmassが出るのに比べ後者は嚢胞の混在があり不均一であることが多い。PALは血管造影やドップラーエコーでは血流は少ないか時にはないこともある。PET/CT、ガリウムシンチグラフィーは全例集積亢進を認める。PALの画像の特徴は、代謝的には亢進しているものの、hypovascularで、CTでは不均一、low density、造影剤でややエンハンスされ、超音波では不均質、低エコー、MRIではT1高信号、T2低信号を呈する。いずれにせよ画像診断は有効な補助診断ではあるが、確定診断とはなり得ない。確定診断は組織的生検である。切開生検、切除生検、そして剖検がある。生検中に異常高血圧等を呈すれば生検を中止してPALよりもむしろカテコールアミン産生の褐色細胞を疑い検査を行う。

4 生物学的特性と病理診断

PALの病因としては免疫不全 (癌,HIV/AIDS,感染,自己免疫疾患等の合併や既往) 7 ,Epstein-Barr virus (EBV) 9 そして p53,c-kit の変異 10 等が考えられている。様々な病因論が交わされる中で,甲状腺リンパ腫が橋本病の慢性炎症の存在で発症するように,PALも自己免疫による副腎の炎症が背景にあるのではともいわれている 10 。

病理型では圧倒的にB細胞性非ホジキンリンパ腫で、非中枢神経系で非胚中心性で、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫(diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL)が78%と多く²⁾、特に本邦のみの報告では92%を占めている³⁾。次いで末梢性T細胞リンパ腫(peripheral T cell lymphoma; PTCL)は7%である(表6)²⁾。副腎の組織診断が血管内大細胞型B細胞リンパ腫(intravascular large B-cell lymphoma)の場合には前進的病態の副腎侵襲と考えPALに含めない¹²⁾。

5 治療と予後

治療は、化学療法、放射線療法、手術療法がある。化学療法の大半がCHOP(シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾロン)/CHOP like regimen にリッキシマブを加えた R-CHOP療法が最も施行され、完全奏効 (CR)、部分奏効 (PR) がそれぞれ55%、32%である。R-CHOP療法でCRとなった場合、有意に全生存率 (OS) と無増悪生存率 (PFS) の増加を認める 8)。副腎不全をきたしやすい両側性やinternational prognostic index (IPI)、Ann Arbor 分類や外科手術は予後には影響しない。外科手術は化学療法の前に23%実施されているが、確定診断の意味はあるものの、予後に対する有効性は証明されていない 8)。PALにはR-CHOP療法による全身化学療法が第一選択である。しかし全体の予後は表6のように不良である。3カ月、6カ月、12カ月の生存率はそれぞれ67%、46%、

20%と極めて不良であり、中枢系のリンパ腫を合併した場合はそれぞれ62%、46%、8% となっている²⁾。年齢、性、両側性、LDH高値、リンパ節腫大、色素沈着、診断時播種、骨 髄転移、他悪性腫瘍の合併、免疫異常、EBV陽性とも有意差は予後因子ではない。一方、 副腎不全と化学療法の実施が有意な予後因子である。

単変量解析では副腎不全、R-CHOP療法と外科手術に有意な予後因子となったが、外照射 療法では有意差はなかった。さらに多変量解析にすると外科手術も有意差を認めず、化学療 法と副腎不全が独立した有意の予後因子となっている²⁾。PALには無効であるものの中枢系 のリンパ腫発生を知るうえではLDH高値やIPI高値は有用である¹³。以上から、PALは予 後不良ではあるものの、副腎不全とR-CHOP療法による全身化学療法が予後の大きな鍵と なっている²⁾。

- 1) Paling MR, Williamson BR. Adrenal involvement in non-Hodgkin lymphoma. AJR Am J Roentgenol. 1983: 141: 303-5. (V)
- 2) Rashidi A. Fisher SI. Primary adrenal lymphoma: a systematic review. Ann Hematol. 2013: 92: 1583-93. (I)
- 3) Matsuno T, Kuroda H, Jomen W, et al. [Combined modality therapy for a patient with primary adrenal lymphoma]. Gan To Kagaku Ryoho. 2014; 41: 509-12. (V)
- 4) Padhi S. Sahoo J. Primary adrenal non Hodgkin lymphoma: changing trends. Turk J Gastroenterol. 2015; 26: 85-6. (V)
- 5) Mozos A, Ye H, Chuang WY, et al. Most primary adrenal lymphomas are diffuse large B-cell lymphomas with non-germinal center B-cell phenotype, BCL6 gene rearrangement and poor prognosis. Mod Pathol. 2009; 22: 1210-7. (V)
- 6) Yun J, Kim SJ, Kim JA, et al. Clinical features and treatment outcomes of non-Hodgkin's lymphomas involving rare extranodal sites: a single-center experience. Acta Haematol. 2010; 123: 48-54. (V)
- 7) Wang J, Sun NC, Renslo R, et al. Clinically silent primary adrenal lymphoma: a case report and review of the literature. Am J Hematol. 1998; 58: 130-6. (V)
- 8) Kim YR, Kim JS, Min YH, et al. Prognostic factors in primary diffuse large B-cell lymphoma of adrenal gland treated with rituximab-CHOP chemotherapy from the Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL). J Hematol Oncol. 2012; 5: 49. (V)
- 9) Ohsawa M, Tomita Y, Hashimoto M, Yasunaga Y, Kanno H, Aozasa K. Malignant lymphoma of the adrenal gland; its possible correlation with the Epstein-Barr virus. Mod Pathol. 1996; 9: 534-43. (V)
- 10) Nakatsuka S, Hongyo T, Syaifudin M, Nomura T, Shingu N, Aozasa K. Mutations of p53, c-kit, K-ras, and beta-catenin gene in non-Hodgkin's lymphoma of adrenal gland. Jpn J Cancer Res. 2002; 93: 267-74. (V)
- 11) Reddy SV, Prabhudesai S, Gnanasekaran B. Origin of primary adrenal lymphoma and predisposing factors for primary adrenal insufficiency in primary adrenal lymphoma. Indian J Endocrinol Metab. 2011; 15: 350-1. (V)
- 12) 日本泌尿器科学会,日本病理学会,日本医学放射線学会,日本内分泌学会,日本内分泌外科学会 (編). 副腎腫瘍取扱い規約 第3版. 東京:金原出版;2015.
- 13) Grigg AP, Connors JM. Primary adrenal lymphoma. Clin Lymphoma. 2003; 4: 154-60. (V)

10

転移性副腎腫瘍

解 説

副腎は悪性腫瘍の転移を受けやすい臓器の1つとされ、様々な臓器の癌からの転移が生じ得る。その診断契機として原発悪性腫瘍の診断時に同時に副腎腫瘍が認められるケース、副腎外の悪性腫瘍の経過観察中に発見されるケース、そして稀ではあるが原発不明癌の転移巣として発見されるケースがある。前者2つの転移性副腎腫瘍はそれぞれ同時性(原発性悪性腫瘍診断と同時または6カ月以内)および異時性(6カ月以上の非再発期間の後に診断)と定義され、また、いずれのケースでも片側性と両側性病変があり得る¹゚。一般に転移性副腎腫瘍自体は無症状であることが多いが、時に背部痛や後腹膜出血等の症状を呈する。また、サイズの大きな両側性副腎転移性腫瘍では副腎ホルモン不全症状(嘔気、嘔吐、脱力感、低ナトリウム血症等)やアジソン病を呈することがあり得る²゚。

転移性副腎腫瘍の頻度は報告により調査対象の違いから一定しないが、悪性腫瘍の既往のある症例において副腎腫瘍がその転移である頻度は $10\sim25\%$ と高頻度で、悪性腫瘍の経過観察中に発見された副腎腫瘍は転移を第一に念頭において対応するべきである30。本邦の『副腎腫瘍取扱い規約第3版』41,欧米のシステマティックレビュー51やガイドライン61の診療アルゴリズムでも転移性副腎腫瘍の鑑別を第一チェックポイントとしている。一方,悪性腫瘍の既往のない無作為一般集団内の副腎腫瘍が転移性である頻度は $0\sim21\%$ と報告されている510。また悪性腫瘍の既往のない副腎偶発腫瘍を集計したメタアナリシスによると転移性副腎腫瘍の頻度は2.3%であり,これより高頻度とする報告は選択対象に偏りがあるとしている510。さらに過去に悪性腫瘍の既往がない原発不明癌1,204例の後ろ向きコホート研究510では,517例 (5.9%) に副腎転移を認めたとしている。

転移性副腎腫瘍の診断プロセスとして重要となるのが皮質腺腫および原発性皮質癌との鑑別である。画像でその鑑別が困難な場合、悪性腫瘍の既往がなければ、腫瘍サイズが 4 cm以上の腫瘍であれば悪性腫瘍の可能性を考慮して切除を検討する⁵⁾。悪性腫瘍の既往があれば腫瘍サイズにかかわらず ¹⁸F-FDG-PET/CT や CT ガイド針生検の適応を症例毎に検討する ^{5,6)}。

本邦の『副腎腫瘍取扱い規約 第 3 版』によると転移性副腎腫瘍の原発巣としては乳癌,肺癌,腎癌,胃癌,膵臓癌,卵巣癌,大腸癌等が多いとされる 4)。欧米の剖検例による古典的なデータでは乳癌の $30\sim53\%$,肺癌の $35\sim40\%$,悪性黒色腫の $46.8\sim50\%$ に副腎転移を認めたとされている 7,10)。副腎転移巣摘除症例317例を後ろ向きに解析した欧州多施設研究によると手術症例ベースの内訳は非小細胞肺癌148例(47%),大腸癌43例(14%),腎癌37例(12%),乳癌11 例(3.5%),悪性黒色腫11 例(3.5%) であった 11 。

転移性副腎腫瘍に対する治療方針は原則,原発巣癌腫の治療方針や症例毎の条件で検討す

ることになる⁶⁾。近年,副腎転移を含めたオリゴメタスターシスに対する局所療法が予後を改善する可能性が示唆され,孤発性副腎転移性腫瘍では積極的に手術療法が施行されている^{11,12)}。また,より低侵襲性を求めて体幹部定位放射線治療,アブレーション治療等が施行されている¹²⁾。

- 1) 植村元秀, 中澤成晃, 氏家 剛. 転移性副腎腫瘍. 臨泌. 2014;68:614-22.(V)
- 2) Bausewein C, Kühnbach R, Haberland B. Adrenal insufficiency caused by bilateral adrenal metastases a rare treatable cause for recurrent nausea and vomiting in metastatic breast cancer. Onkologie. 2006; 29: 203-5. (V)
- 3) Bradley CT, Strong VE. Surgical management of adrenal metastases. J Surg Oncol. 2014; 109: 31-5. (I)
- 4) 日本泌尿器科学会,日本病理学会,日本医学放射線学会,日本内分泌学会,日本内分泌外科学会 (編). 副腎腫瘍取扱い規約 第3版. 東京:金原出版:2015.
- 5) Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. J Am Coll Radiol. 2010; 7: 754-73. (I)
- 6) Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2016; 175: G1-34.
- 7) Wagnerova H, Lazurova I, Felsoci M. Adrenal metastases. Bratisl Lek Listy. 2013; 114: 237-40.
- 8) Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? Eur J Endocrinol. 2009; 161: 513-27. (I)
- Lee JE, Evans DB, Hickey RC, et al. Unknown primary cancer presenting as an adrenal mass: frequency and implications for diagnostic evaluation of adrenal incidentalomas. Surgery. 1998; 124: 1115-22. (V)
- Zornoza J, Bracken R, Wallace S. Radiologic features of adrenal metastases. Urology. 1976; 8: 295-9. (V)
- 11) Moreno P, de la Quintana Basarrate A, Musholt TJ, et al. Adrenalectomy for solid tumor metastases: results of a multicenter European study. Surgery. 2013; 154: 1215-22. (V)
- 12) Gunjur A, Duong C, Ball D, Siva S. Surgical and ablative therapies for the management of adrenal 'oligometastases' A systematic review. Cancer Treat Rev. 2014; 40: 838-46. (I)

Clinical Questions— 診断

- **CQ1** 副腎腫瘍の内分泌非活性を確定するために 推奨される内分泌検査はどのようなものがあるか?
- CQ2 内分泌非活性副腎腫瘍において 単純・造影CTは推奨されるか?
- 内分泌非活性副腎腫瘍において 単純・造影MRIは推奨されるか?
- **CQ4** 内分泌非活性副腎腫瘍において PET/CT は推奨されるか?
- CQ5 内分泌非活性副腎腫瘍において 組織生検は推奨されるか?
- CQ6 内分泌非活性副腎腫瘍の鑑別に 有用なバイオマーカーはあるか?
- 内分泌非活性副腎腫瘍の組織鑑別診断に 免疫組織化学染色や組織遺伝子検査は推奨されるか?

副腎腫瘍の内分泌非活性を確定する ために推奨される内分泌検査はどの ようなものがあるか?

副腎偶発腫瘍は潜在性コルチゾール産生能 (サブクリニカルクッシング症候群) の評価のため、全例で 1 mg デキサメタゾン抑制試験を施行すべきである。

エビデンスレベル

推奨グレード



高血圧あるいは低カリウム血症を呈する症例は、原発性アルドステロン症の鑑別のためアルドステロン / レニン比の測定が推奨される。

エビデンスレベル

推奨グレード



副腎髄質由来を示唆する画像所見を呈する症例は、褐色細胞腫の鑑別のため血中あるいは尿中メタネフリン分画測定が推奨される。

エビデンスレベル

推奨グレード



副腎皮質癌を疑う画像所見の症例は、副腎アンドロゲン(DHEA-S)測定が推奨される。

エビデンスレベル

推奨グレード



解 説

内分泌非活性副腎腫瘍は副腎偶発腫瘍として発見されるが、副腎偶発腫瘍には弱いホルモン分泌能を有する腫瘍や看過された顕性ホルモン産生腫瘍が含まれる。また内分泌活性の有無は副腎ホルモン基礎値のみでは評価が困難である。そのため、ホルモンのフィードバック機構を利用した評価が必要である。

1 コルチゾール分泌の評価 (クッシング症候群, サブクリニカルクッシング症候群)

コルチゾール過剰分泌の評価をする際には副腎皮質刺激ホルモン (adrenocorticotropic hormone; ACTH) とコルチゾールを同時に測定する。また、ACTH、コルチゾールは日内変動がありストレスで増加するため、採血は午前中空腹安静時に行う。副腎性サブクリニカルクッシング症候群 (subclinical Cushing's syndrome; SCS) は全例、クッシング症候群 (CS) は約50%の症例で血中コルチゾール値が正常範囲である¹)。さらにSCS はACTHも正常範囲の症例が多いため、副腎偶発腫瘍の全例で $1 \, \mathrm{mg} \, \mathrm{デ}$ キサメタゾン抑制試験 (DST) を施行することが推奨されている²)。CS、SCSの診断はそれぞれの診断基準³.4)に則る。 $1 \, \mathrm{mgDST}$

後の血中コルチゾール値 $1.8\,\mu\,\mathrm{g/dL}$ 以上の場合は非健常と考えられ、何らかの臨床的意義を有する機能性副腎腫瘍の可能性を考慮する 4)。特に DST 後の血中コルチゾール値 $5\,\mu\,\mathrm{g/dL}$ 以上で、治療抵抗性の合併症(高血圧、全身性肥満、耐糖能異常、骨密度低下、脂質異常症等)を有する例は副腎腫瘍の摘出を考慮し、それ以外の場合も、診断基準の陽性項目数や合併症の有無に注意し、慎重な経過観察が必要である 4)。なお、褐色細胞腫では $2\,\mathrm{mg}$ 以上 (特に $8\,\mathrm{mg}$ 以上の高用量)のデキサメタゾン投与、その他のステロイド高用量投与で高血圧クリーゼの発症が報告されている。そのため偶発腫瘍で発見され褐色細胞腫を疑う画像所見(後述)の場合は、カテコールアミン分泌の評価を行ったうえで、非常に稀ではあるがコルチゾールの同時産生を疑う場合にのみ DST の施行を検討する 5)。

2 アルドステロン分泌の評価(原発性アルドステロン症)

高血圧あるいは低カリウム血症を合併する場合は血漿アルドステロン濃度(plasma aldosterone concentration; PAC) **と血漿レニン活性(plasma renin activity; PRA) あるい は活性型レニン濃度 (active renin concentration; ARC) を同時に測定する。PAC 高値かつ PAC/PRA (あるいは ARC) 比が高値の場合には原発性アルドステロン症を疑う⁶⁾。PAC. PRA, ARCは採血時間, 体位, 脱水, 減塩等多くの因子により変動するため採血条件は早 朝空腹時の安静臥位が望ましいが,スクリーニング検査の場合は随時座位で行ってよい。ま たスクリーニング検査において、β遮断薬は偽陽性、ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬 (mineralocorticoid receptor blocker; MRB) と利尿薬は偽陰性を示す可能性があるため、ア ルドステロン・レニン分泌に影響の少ないカルシウム拮抗薬やα遮断薬に変更することが推 奨される。しかし血圧や低カリウム血症の管理が第一優先であることからスクリーニング検 査の場合は薬剤変更は必須ではなく、適切な薬物治療下で実施する。ただし結果の解釈に際 しては採血条件や薬剤の影響を考慮する必要がある。アルドステロン・レニン分泌に影響の 大きい薬剤を変更可能な場合、薬剤の種類により一定期間空けてから評価する。アンジオテ ンシン変換酵素阻害薬,アンジオテンシン II 受容体拮抗薬,β遮断薬では少なくとも2週間 以上、MRB、利尿薬では4週間以上空けてから評価する必要がある。原発性アルドステロ ン症のスクリーニング陽性例は機能確認検査を行う。機能確認検査として本邦ではフロセミ ド立位負荷試験、カプトプリル負荷試験、生理食塩水負荷試験、経口食塩負荷試験が用いら れてきたが、最近ではフロセミド立位試験、経口食塩負荷試験はほとんど実施されなくなり、 主にカプトプリル負荷試験、生理的食塩水負荷試験で判定される^{6.7)}。いずれか1つの試験 が陽性の場合に原発性アルドステロン症と診断する^{6,7)}。

※: PACの測定法は、より真の値に近似する CLEIA 法に 2021 年 4 月以降、全面切り替えになっている。

3 カテコールアミン分泌の評価(褐色細胞腫)

画像検査で、径3cm以上の球形、内部不均一、CT値高値等褐色細胞腫の疑いがある腫瘍の場合は褐色細胞腫に特徴的な発作症状の有無、褐色細胞腫を合併する遺伝性疾患(多発性内分泌腫瘍症2型, von Hippel-Lindau病、神経線維腫症1型)の構成疾患や所見の有無、褐色細胞腫の家族歴について詳細に問診を聴取する^{8.9}。一方、血圧正常、発作症状がない

カテコールアミン産生褐色細胞腫やカテコールアミン非分泌性褐色細胞腫もある。

スクリーニング検査としてカテコールアミンやカテコールアミン代謝産物(メタネフリン, ノルメタネフリン)を測定するが、血中カテコールアミンは変動が大きく、健常者でも正常上限値の2~3倍に上昇することがある。一方これらは半減期が短いため褐色細胞腫の非発作時には正常範囲を示す場合がある。これに対してメタネフリン, ノルメタネフリンは安定しており血中遊離型メタネフリン分画の診断感度、特異度が高いことからPPGLのスクリーニングおよび診断のための検査として最も推奨される10。蓄尿が不要で簡便な随時尿中メタネフリン分画(尿中クレアチニン補正値)は蓄尿メタネフリン分画値と良好な相関が認められるため111. 外来でのスクリーニング検査として有用である。

単発腫瘍の褐色細胞腫のカテコールアミン値は基準値上限の数倍から十数倍である¹²。『褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン2018』⁸⁾では尿中アドレナリンまたはノルアドレナリン,尿中メタネフリン分画(メタネフリン,ノルメタネフリンの少なくともいずれか)が基準値上限の3倍以上を陽性とすることが診断項目の1つに挙げられている。血中遊離型メタネフリン分画測定は上記ガイドライン発行時に本邦で承認されていなかったため,診断項目に含まれていない。結果判定に際してカテコールアミンおよび代謝産物の測定値を上昇させる食品や薬剤(交感神経遮断薬・作動薬,三環系抗うつ薬,ベンゾジアゼピン等)の有無,パニック障害・ストレスによる上昇に留意する。補助的検査としてクロニジン試験が有用な場合がある。

なお,フェントラミン試験は急激な血圧低下,グルカゴン試験,メトクロプラミド試験は 高血圧クリーゼを誘発する危険があるため施行すべきではない。

4 副腎アンドロゲン分泌の評価(副腎皮質癌)

副腎皮質癌の $20\sim30\%$ が副腎アンドロゲンを産生するが、副腎アンドロゲンのみを産生する副腎腫瘍は稀である $^{13)}$ 。ほとんどのアンドロゲン産生副腎皮質癌はコルチゾールを同時産生する $^{14,15)}$ 。代表的な副腎アンドロゲンはデビドロエピアンドロステロン (DHEA) であるが測定の保険適用がないため代謝産物のDHEA-Sを測定する。コルチゾール産生を合併する場合は、ACTH測定感度以下にもかかわらずDHEA-Sが正常範囲の場合はDHEA産生を疑う。アンドロゲン以外にもエストロゲン、ステロイド前駆体 (17 水酸化プロゲステロン、デオキシコルチコステロン等) を産生する副腎皮質癌が報告されている $^{16)}$ 。

参考文献

- 1) Tanabe A, Naruse M, Nishikawa T, et al. Autonomy of cortisol secretion in clinically silent adrenal incidentaloma. Horm Metab Res. 2001; 33: 444-50. (V)
- 2) Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2016; 175: G1-34.
- 3) Nieman LK, Biller BM, Findling JW, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 1526-40.
- 4) 日本内分泌学会,日本ステロイドホルモン学会,厚生労働科学研究費補助金政策研究事業「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班.「副腎性サブクリニカルクッシング症候群 新診断基準」の作成と解説.日内会誌. 2017;93 (S. September): 1-18.

- 5) Barrett C, van Uum SH, Lenders JW. Risk of catecholaminergic crisis following glucocorticoid administration in patients with an adrenal mass: a literature review. Clin Endocrinol (Oxf). 2015; 83: 622-8. (V)
- 6) 日本内分泌学会、日本内分泌学会「原発性アルドステロン症ガイドライン実施の実態調査と普及 に向けた標準化に関する検討」委員会(編). わが国の原発性アルドステロン症の診療に関するコ ンセンサス・ステートメント、東京:診断と治療社;2016.
- 7) 日本内分泌学会「原発性アルドステロン症診療ガイドライン策定と診断水準向上」委員会(編). 原発性アルドステロン症診療ガイドライン2021.東京:診断と治療社;2021.
- 8) 日本内分泌学会「悪性褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」委員会(編). 褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018. 東京:診断と治療社; 2018.
- 9) Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 1915-42.
- 10) Pussard E, Chaouch A, Said T. Radioimmunoassay of free plasma metanephrines for the diagnosis of catecholamine-producing tumors. Clin Chem Lab Med. 2014; 52: 437-44. (V)
- 11) Takekoshi K, Satoh F, Tanabe A, et al. Correlation between urinary fractionated metanephrines in 24-hour and spot urine samples for evaluating the therapeutic effect of metyrosine: a subanalysis of a multicenter, open-label phase I/II study. Endocr J. 2019; 66: 1063-72. (Nb)
- 12) Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. J Clin Endocrinol Metab. 2003; 88: 2656-66. (V)
- 13) Libè R, Fratticci A, Bertherat J. Adrenocortical cancer: pathophysiology and clinical management. Endocr Relat Cancer. 2007; 14: 13-28. (V)
- 14) Fassnacht M, Allolio B. Clinical management of adrenocortical carcinoma. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2009; 23: 273-89. (V)
- 15) Abiven G, Coste J, Groussin L, et al. Clinical and biological features in the prognosis of adrenocortical cancer: poor outcome of cortisol-secreting tumors in a series of 202 consecutive patients. J Clin Endocrinol Metab. 2006; 91: 2650-5. (Nb)
- 16) Kouyama R, Hiraishi K, Sugiyama T, et al. Clinicopathological features, biochemical and molecular markers in 5 patients with adrenocortical carcinoma. Endocr J. 2011; 58: 527-34. (V)

2

内分泌非活性副腎腫瘍において 単純・造影CTは推奨されるか?

単純CTは客観的に病変の有無,サイズが計測可能であり,また関心領域のCT値を簡易に計測することができるため,副腎偶発腫瘍の大半を占めるlipid-rich adenomaの診断やその他の副腎腫瘍(副腎骨髄脂肪腫,副腎出血,副腎結核)の診断にも有用である。

造影CTは、単純CTで腺腫と鑑別がつかない場合は必要となる。

エビデンスレベル

推奨グレード

解 説

副腎偶発腫瘍 (adrenal incidentaloma) は、「副腎疾患を想定せずに施行した超音波検査・CT・MRI等の画像診断において副腎に腫瘍を認めたもの」と定義され、その診断アルゴリズムは本邦の『副腎腫瘍取扱い規約 第3版』に記載されている¹)。実際には、本邦ではCTの広範な普及によりCTでみつかる副腎偶発腫瘍が多いと考えられる。副腎偶発腫瘍の中には良性・悪性いずれも含まれ、さらに感染症 (結核や真菌症等) や副腎外病変 (副脾、胃腫瘍、膵腫瘍等) が副腎腫瘍と誤認されることもある。副腎偶発腫瘍の約50~85%は内分泌非活性腫瘍といわれ、残りの15%は精査により弱い内分泌活性が確認されるといわれている。

副腎偶発腫瘍の画像診断において、良性腫瘍(非機能性皮質腺腫、骨髄脂肪腫、副腎出血、副腎囊胞)と悪性(転移癌、非機能性褐色細胞腫、副腎皮質腺癌等)の鑑別が要求される 2)。 そのうえでホルモン検査を施行し、内分泌活性・非活性を検討し治療方針が決定される。そのためには、悪性疾患の既往のない患者の腫瘍径 $1\sim 4~{\rm cm}$ の副腎腫瘤については単純CT、単純・造影CT、単純 MRIが推奨されている 3 。本項では副腎偶発腫瘍における単純・造影CTの有用性について検討した。

副腎偶発腫瘍の画像診断においては多数のレビューやガイドラインが報告されており、その中では単純CT値、washout CT (副腎プロトコールを用いた造影CT)、サイズが中心的に論じられている $^{1.3-8)}$ 。本邦の『画像診断ガイドライン 2021 年版 第 3 版』のBQ77「副腎腺腫の診断において推奨される画像検査は何か?」ではCTが強く推奨されている $^{9)}$ 。その主要なエビデンスとしてBolandらによるメタアナリシスの結果が引用されている。その中では「腫瘍内の平均単純CT値 10 HU (hounsfield unit)未満を腺腫とした場合の感度・特異度はそれぞれ 20 10~ 20 10~ 20 20~ 20 10~ 20 10~ 20 200~ 20 200~ 20 200~ 20 200~ 20 20

10HUを超えた副腎偶発腫瘍に対しては、さらなる検査が必要となる。本邦の『画像診断ガ イドライン 2021 年版 第 3 版』⁹⁾や『副腎腫瘍取扱い規約 第 3 版』¹⁾. 『American College of Radiology (ACR) Appropriateness Criteria[®] 3³ではMRIのchemical shift imaging (**CQ3**参照) が推奨され、それでも診断がつかない場合は造影CTによる評価が推奨される。一般的に副 腎をターゲットとした造影CTのプロトコール (副腎プロトコール.表1)では造影剤注入後 60秒後の実質相に加え、5分後ないし10分後あるいは15分後の遅延相(delayed CT; DCT) を撮影する。遅延相における造影剤のwashout (絶対的流出量 [absolute percentage washout; APW], 相対的流出量[relative percentage washout; RPW])(図1)を用いた, lipid-poor adenomaの感度・特異度はAPW 60%以上の場合は86~100%・83~95%. RPW 40%以上の場合は82~97%・92~100%と報告¹¹⁻¹³⁾されており、lipid-poor adenomaを診断 する根拠となっている1,6,7,9,14)。

腫瘍サイズは副腎偶発腫瘍の診断に重要な要素であり、単純CT・造影CTいずれも容易 に評価できる。Angeliらは887例の副腎偶発腫瘍のうち4cm以上を副腎皮質腺癌とした場 合の感度・特異度はそれぞれ90%・24%と報告している150。Candelらは副腎転移と良性副 腎腫瘍を検討し、3cm未満の87%は良性で3cm以上の95%は悪性であったと報告してい る16)。腫瘍サイズが大きくなるにつれて変性により腫瘍の均一性が失われ、腺腫の診断が困 難になる¹⁷⁾。一般的には4cmを超えた場合は悪性腫瘍を疑い,MRIや造影CT,FDG-PET 等の精査を行う。また、副腎偶発腫瘍の診断において、過去画像との比較が重要であり、増

表 1 泌尿器科領域の標準的造影 CT 撮影法と副腎プロトコール

泌尿器科領域の標準的造影 CT 撮影法

- ・動脈相 20~30秒後 腎動脈が強く増強される
- ・皮髄相 30~70秒後 皮質が主に増強される
- ・腎実質相 80~130秒 腎皮質, 髄質が同程度に増強される
- ・排泄相 180秒後以降 尿路が観察される

副腎プロトコール

- · 実質相 60~90秒後
- ·遅延相 10分後 or 15分後

(American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria®. 2012. https://acsearch.acr.org/ docs/69366/Narrative/:accessed on 2022 年 6 月 30 日)

絶対的流出量(absolute percentage washout; APW)

早期相の CT 値一遅延相の CT 値 早期相の CT 値一単純 CT 値

相対的流出量(relative percentage washout; RPW)

早期相の CT 値一遅延相の CT 値 ×100 早期相の CT 値

副腎皮質腺腫の washout 率 APW ≥ 50% (10-min DCT) APW ≥ 60% (15-min DCT) RPW ≥ 40% (10- or 15-min DCT)

図1 Washout CTによる washout 率計算法

(Park JJ, Park BK, Kim CK. Adrenal imaging for adenoma characterization: imaging features, diagnostic accuracies and differential diagnoses. Br J Radiol. 2016; 89: 20151018.より作成)



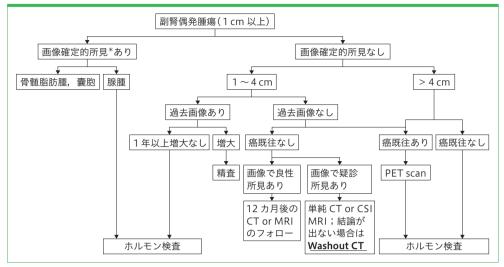


図2 診断アルゴリズム

*: 画像確定的所見 (macro fat, 囊胞 [濃染されない], CT 値10以下)

CSI: chemical shift imaging

(Garrett RW, Nepute JC, Hayek ME, Albert SG. Adrenal Incidentalomas: Clinical Controversies and Modified Recommendations. AJR Am L of Roentgenol. 2016: 206: 1170-8.)

大がある場合は精査が必要となる。

以上より、副腎偶発腫瘍の腫瘍径に増大がなく、4cm未満で、CT値10HU未満であれば、 単純CTで良性と診断可能であるが、それ以外の場合はさらなる精査が望まれる(図2)⁸。 造影CTでは副腎プロトコールを用い、APW≥60%、RPW≥40%で腺腫と判断できる。し かしながら副腎プロトコールでは造影後10分ないし15分の遅延相の撮影が必要とされてい るが、検査室占拠時間が長くなるという問題点がある(通常のダイナミックスタディプロト コールでの遅延相は5分以内であることが多い)。そのため、造影CTを用いた副腎プロト コールは本邦では一般化されたプロトコールとはいえない。

考文献

- 1) 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, 日本内分泌学会, 日本内分泌外科学会 (編). 副腎腫瘍取扱い規約 第3版. 東京:金原出版;2015.
- 2) Berland LL, Silverman SG, Gore RM, et al. Managing incidental findings on abdominal CT: white paper of the ACR incidental findings committee. J Am Coll Radiol. 2010; 7: 754-73. (1)
- 3) American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria[®]. 2012. https://acsearch.acr.org/ docs/69366/Narrative/: accessed on 2022年6月30日
- 4) McDermott S, O'Connor OJ, Cronin CG, Blake MA. Radiological evaluation of adrenal incidentalomas: current methods and future prospects. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2012; 26: 21-33. (I)
- 5) Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al; Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol. 2011; 164: 851-70.
- 6) Paschou SA, Vryonidou A, Goulis DG. Adrenal incidentalomas: A guide to assessment, treatment and follow-up. Maturitas. 2016; 92: 79-85. (I)
- 7) Park JJ, Park BK, Kim CK. Adrenal imaging for adenoma characterization: imaging features, diagnostic accuracies and differential diagnoses. Br J Radiol. 2016; 89: 20151018. (I)

- 8) Garrett RW, Nepute JC, Hayek ME, Albert SG. Adrenal Incidentalomas: Clinical Controversies and Modified Recommendations. AJR Am J Roentgenol. 2016; 206: 1170-8.
- 9) 日本医学放射線学会(編). 画像診断ガイドライン2021 第3版. 東京:金原出版;2021. p.417-19.
- 10) Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, Halpern EF, McNicholas MM, Mueller PR. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. AJR Am J Roentgenol. 1998; 171: 201-4. (I)
- 11) Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, et al. Adrenal masses: characterization with combined unenhanced and delayed enhanced CT. Radiology. 2002; 222: 629-33. (Nb)
- 12) Caoili EM, Korobkin M, Francis IR, Cohan RH, Dunnick NR. Delayed enhanced CT of lipid-poor adrenal adenomas. AJR Am J Roentgenol. 2000; 175: 1411-5. (**Wb**)
- 13) Park BK, Kim CK, Kim B, Lee JH. Comparison of delayed enhanced CT and chemical shift MR for evaluating hyperattenuating incidental adrenal masses. Radiology. 2007; 243: 760-5. (Nb)
- 14) Johnson PT, Horton KM, Fishman EK. Adrenal mass imaging with multidetector CT: pathologic conditions, pearls, and pitfalls, Radiographics. 2009; 29: 1333-51. (VI)
- 15) Angeli A, Osella G, Alì A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. Horm Res. 1997; 47: 279-83. (Nb)
- 16) Candel AG, Gattuso P, Reyes CV, Prinz RA, Castelli MJ. Fine-needle aspiration biopsy of adrenal masses in patients with extradrenal malignancy. Surgery. 1993; 114: 1132-6. (Nb)
- 17) Park SY, Park BK, Park JJ, Kim CK. CT sensitivity for adrenal adenoma according to lesion size. Abdom Imaging. 2015; 40: 3152-60. (**Vb**)

3

内分泌非活性副腎腫瘍において 単純・造影MRIは推奨されるか?

単純 MRI は,chemical shift imaging による微量脂肪検出が腺腫の診断に有用である。 エビデンスレベル 推奨グレード

造影 MRI は、造影 CT と同等の成績が期待されるが、十分なエビデンスはない。ヨードアレルギーで造影 CT ができない患者で考慮すべき検査である。

エビデンスレベル

推奨グレード



解 説

内分泌非活性腫瘍には良性腫瘍、悪性腫瘍および非腫瘍性病変がある。MRIによる副腎腫瘍の診断の有用性を検討したエビデンスレベルの高い報告はない¹⁾。しかし多くの症例対照研究等の後ろ向き研究では有用性が報告されている。

副腎のMRIは、主にCTで指摘された病変のさらなる精査のために施行されることが多く、MRIの目的は、CTや他のモダリティで診断できない副腎腫瘍の良悪性の鑑別や治療方針の決定に寄与することである。頻度の高い良性腫瘍である副腎腺腫は細胞内脂質を有することが多く、この脂質の検出が副腎腺腫の診断に有用とされる。微量な脂肪検出に優れるchemical shift imagingは単純CTよりも脂肪成分の検出感度が高いとされている。CTで明らかな腫瘍内脂肪が検出されていれば腺腫との診断が可能であるが、脂肪成分が検出できず、腺腫と断定できない場合にMRIが施行される。

定量的評価として、腫瘍の信号低下率もしくは腫瘍・脾臓信号比を算出する方法が用いられる(図3)。腫瘍の信号低下率が16.5%以上、もしくは腫瘍・脾臓信号比が71%以下を腺

腫瘍の信号低下率

In phase における信号強度 — Out of phase における信号強度

In phase における信号強度

腫瘍・脾臓信号比

In phase における信号強度腫瘍・脾臓信号比

Out of phase における信号強度腫瘍・脾臓信号比

図 3 MRI (chemical shift imaging) による定量評価

(Fujiyoshi F, Nakajo M, Fukukura Y, Tsuchimochi S. Characterization of adrenal tumors by chemical shift fast low-angle shot MR imaging: comparison of four methods of quantitative evaluation. AJR Am J

Roentgenol. 2003; 180: 1649-57)

腫とすれば、すべての副腎腺腫は感度 $81\sim100\%$ 、特異度 $94\sim100\%$ で診断可能とされる $^{2-4)}$ 。また、Haiderらは、腫瘍の信号低下率のカットオフ値を20%以上にすると、単純CTにて副腎腺腫の診断が得られなかったCT値>10HUの腫瘍では、感度67%、特異度100%であり、特にCT値が $10\sim30$ HUの病変に対しては感度89%であったと報告している $^{5)}$ 。また、CT値20HU以上の副腎結節を対象とした場合、chemical shift imaging による脂肪成分の検出感度は下がると報告されている $^{6)}$ 。拡散強調画像は副腎腺腫と他の副腎腫瘍との鑑別には有用でないとする報告が多い $^{7-9)}$ 。Magnetic resonance spectroscopy (MRS) では、コリン/クレアチニン比の解析が副腎腺腫と他の副腎腫瘍との鑑別に有用との報告があるが、特殊な撮影技法であり一般化した検査とはいえない $^{10)}$ 。

本邦の『副腎腫瘍取り扱い規約 第3版』¹¹⁾、『画像診断ガイドライン2021年版 第3版』¹²⁾、『American College of Radiology (ACR) Appropriateness Criteria[®]』¹³⁾においても、CTでの平均CT値が10HU以上の場合に、chemical shift MRIで評価することが提唱されている。

単純CTで副腎腫瘤が発見され、脂肪成分が検出できない場合に、**CQ2**で論じられた washout CTあるいは、単純MRI (chemical shift imaging) のいずれを優先して施行すべき なのか一定の見解は得られていないが、被曝や造影剤を使用しない単純MRI は考慮すべき 検査であると考えられる。

ガドリニウム造影剤を用いたダイナミック MRI はダイナミック CT と同様に腫瘍内血行動態把握に用いられる。副腎腺腫は40秒以内に造影増強効果のピークを迎えるが、悪性腫瘍は65秒前後にピークを迎えることが多いとされる。53秒を閾値とすると、腺腫の診断は感度87.5%、特異度80%とされ、ヨードアレルギーで造影 CT が施行できない患者の場合に考慮すべき検査である¹⁴⁾。ただし、脂肪成分の少ない腺腫と褐色細胞腫や転移等の腺腫以外の腫瘍性病変との鑑別にはダイナミック MRI は有用ではないとの報告もある¹⁵⁾。

オンコサイトーマ、副腎芽腫、良性副腎軟部腫瘍、悪性副腎軟部腫瘍、悪性リンパ腫等の稀な副腎偶発腫瘍のMRI画像は症例報告が散見されるのみであり、有用性は確立されていない。

参考文献

- 1) Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2016; 175: R51-64. (I)
- 2) Boland GW, Blake MA, Hahn PF, Mayo-Smith WW. Incidental adrenal lesions: principles, techniques, and algorithms for imaging characterization. Radiology. 2008; 249: 756-75. (I)
- 3) Halefoglu AM, Yasar A, Bas N, Ozel A, Erturk SM, Basak M. Comparison of computed tomography histogram analysis and chemical-shift magnetic resonance imaging for adrenal mass characterization. Acta Radiol. 2009; 50: 1071-9. (Nb)
- 4) Fujiyoshi F, Nakajo M, Fukukura Y, Tsuchimochi S. Characterization of adrenal tumors by chemical shift fast low-angle shot MR imaging: comparison of four methods of quantitative evaluation. AJR Am J Roentgenol. 2003; 180: 1649-57. (Nb)
- 5) Haider MA, Ghai S, Jhaveri K, Lockwood G. Chemical shift MR imaging of hyperattenuating (>10 HU) adrenal masses: does it still have a role? Radiology. 2004; 231: 711-6. (**Vb**)
- 6) Koo HJ, Choi HJ, Kim HJ, Kim SO, Cho KS. The value of 15-minute delayed contrast-enhanced CT to differentiate hyperattenuating adrenal masses compared with chemical shift MR

- imaging. Eur Radiol. 2014; 24: 1410-20. (Nb)
- 7) Miller FH, Wang Y, McCarthy RJ, et al. Utility of diffusion-weighted MRI in characterization of adrenal lesions. AJR Am J Roentgenol. 2010; 194: W179-85. (Nb)
- 8) Tsushima Y, Takahashi-Taketomi A, Endo K. Diagnostic utility of diffusion-weighted MR imaging and apparent diffusion coefficient value for the diagnosis of adrenal tumors. J Magn Reson Imaging. 2009; 29: 112-7. (Nb)
- 9) Halefoglu AM, Altun I, Disli C, Ulusay SM, Ozel BD, Basak M. A prospective study on the utility of diffusion-weighted and quantitative chemical-shift magnetic resonance imaging in the distinction of adrenal adenomas and metastases. J Comput Assist Tomogr. 2012; 36: 367-74. (Na)
- Faria JF, Goldman SM, Szejnfeld J, et al. Adrenal masses: characterization with in vivo proton MR spectroscopy – initial experience. Radiology. 2007; 245: 788-97. (V)
- 11) 日本泌尿器科学会,日本病理学会,日本医学放射線学会,日本内分泌学会,日本内分泌外科学会(編).副腎腫瘍取扱い規約 第 3 版.東京:金原出版;2015.
- 12) 日本医学放射線学会(編). 画像診断ガイドライン2021 第3版. 東京:金原出版;2021.
- 13) American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria[®]. 2012. https://acsearch.acr.org/docs/69366/Narrative/: accessed on 2021年8月18日
- 14) Inan N, Arslan A, Akansel G, Anik Y, Balci NC, Demirci A. Dynamic contrast enhanced MRI in the differential diagnosis of adrenal adenomas and malignant adrenal masses. Eur J Radiol. 2008; 65: 154-62. (▼a)
- 15) Romeo V, Maurea S, Guarino S, et al. The role of dynamic post-contrast T1-w MRI sequence to characterize lipid-rich and lipid-poor adrenal adenomas in comparison to non-adenoma lesions: preliminary results. Abdom Radiol (NY). 2018; 43: 2119-29. (**№a**)

4

内分泌非活性副腎腫瘍において PET/CTは推奨されるか?

PET/CT は、CT と MRI で確定に至らない場合の良悪性鑑別診断と悪性腫瘍の全身検索に有用である。

解 説

悪性腫瘍の既往がない,あるいは生化学的異常が存在する副腎腫瘍症例のほとんどすべてが良性である。生化学的異常のない内分泌非活性副腎腫瘍の良悪性鑑別診断においては, 18 F-FDG PET/CT は第一選択としてではなく,CT と MRI で確定に至らない場合に意義を有すると考えられる $^{1-3)}$ 。つまり,CT,MRI で腫瘍の脂肪含有を検出することにより,70%の症例で悪性腫瘍は否定可能である $^{2.3)}$ 。

内分泌非活性副腎腫瘍の鑑別診断にフォーカスして研究された報告がないこと,ほとんどの報告で病理学的な確診が得られていないこと,すべて後ろ向き研究であること,個々の研究の患者登録基準が一様ではないこと(活性腫瘍,悪性腫瘍患者が含まれている等)等,本CQに対して高いエビデンスをもつ論文は存在しないが⁴),副腎腫瘍1,217症例・1,391病巣(良性824病巣,悪性567病巣)を評価したシステマティックレビュー・メタアナリシスでは,PET/CTは,感度97%(95% CI:0.93~0.98),特異度91%(95% CI:0.87~0.94),陽性尤度比11.1(95% CI:7.5~16.3),陰性尤度比0.04(95% CI:0.02~0.08),診断オッズ比294(95% CI:107~805)と高い精度で良悪性鑑別が可能であった¹)。高い陰性的中率であるので,内分泌非活性副腎腫瘍で他の手段で判断ができない症例では,PET陰性の結果によって不必要な手術を回避することができるかもしれない²)。また,転移性腫瘍であった場合には,全身検索ができるメリットがある。良悪性鑑別診断においては,PET単独装置とPET/CT複合機の診断精度に差はない¹)。

PET診断における視覚的診断と判定量的診断 (standardized uptake value [SUV], 病巣対肝臓放射能比等) の優劣に関しては議論の余地があるところではあるが、視覚的診断で十分なようである¹¹。 SUV 値は、施設・装置・撮像条件・画像処理法によって大きく影響を受けるため、他施設の数値を自施設に応用することはできないことに注意を要する⁵¹。

偽陽性になり得るものとしては、褐色細胞腫、過形成、サルコイドーシス等の炎症疾患、結核等の感染性疾患、オンコサイトーマ、骨髄脂肪腫等が、偽陰性になり得るものとしては、小さい腫瘍 $(1\sim 1.5 \text{cm} + \text{満})$ 、壊死性腫瘍、出血等がある 3 。

PET/CT以外の副腎腫瘍に関する核医学検査として、 131 I-アドステロール、 123 I-MIBGシンチグラフィーが挙げられる。 131 I-アドステロールは、機能性疾患では一定の役割があるもの

の、高いガンマ線エネルギーと低投与量ゆえに分解能が低いこと、撮像が投与後5~7日と時間がかかること等の限界がある。また、陽性描画されればほぼ良性と判断してよいが、高分化副腎癌では陽性になり得る $^{4)}$ 。CT、MRI、PETで確診がつかなければ試みる価値はあるかもしれないが、そのような事例は少ないであろうし、そのような検討結果も存在しない。 123 I-MIBGシンチグラフィーで陽性描画されれば褐色細胞腫診断の特異性は高いが $^{6)}$ 、内分泌非活性副腎腫瘍の鑑別という意味においては必要とならないだろう。

なお本稿では、¹¹C/¹²³I-Methomidate、¹⁸F-DOPA等の記載は、国内で実施されていないため割愛する。

1) Boland GW, Dwamena BA, Jagtiani Sangwaiya M, et al. Characterization of adrenal masses by using FDG PET: a systematic review and meta-analysis of diagnostic test performance. Radiology. 2011; 259: 117-26. (I)

- 2) Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al; Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol. 2011; 164: 851-70.
- 3) Wong KK, Miller BS, Viglianti BL, et al. Molecular Imaging in the Management of Adrenocortical Cancer: A Systematic Review. Clin Nucl Med. 2016; 41: e368-82. (I)
- 4) Dinnes J, Bancos I, Ferrante di Ruffano L, et al. MANAGEMENT OF ENDOCRINE DISEASE: Imaging for the diagnosis of malignancy in incidentally discovered adrenal masses: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2016; 175: R51-64. (I)
- 5) 横山邦彦. 腫瘍 PET 前処置と検査手順. 絹谷清剛 (編). 核医学テキスト. 東京:中外医学社; 2012. p.230-2.
- 6) Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, et al; French Society of Endocrinology Consensus. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. Ann Endocrinol (Paris). 2008; 69: 487-500.

内分泌非活性副腎腫瘍において 組織生検は推奨されるか?

組織生検は、治療方針が生検により変更する可能性がある場合(副腎以外の臓器由来の悪性腫瘍に対する抗癌剤治療等)に検討の余地があるが、良性腺腫と副腎皮質癌の 鑑別に組織生検は推奨できない。

エビデンスレベル 3

推奨グレード

解 説

最近Bancosらは、副腎生検に関する2016年2月までの英文文献のシステマティックレ ビューを報告した1)。そこではデーターベーススクリーニング(175報が抽出)と要旨による スクリーニング(80報)のあとに論文全体のレビューが行われ、最終的には32報(2.190症例) がメタアナリシスに用いられた。平均腫瘍径は3.9cmであり、985例(45%、17報)がCTガ イド下で、265例(12%, 11報)が超音波ガイド下で、300例(13.7%, 5報)が内視鏡超音波 下で、48例(2.2%)がCTあるいは超音波ガイド下で生検が行われた(592例は未記載)。病理 診断の結果は74%に記載されており、そのうち828例(51%)が悪性、718例(44%)が良性、 残りの75例(5%)が良悪性の判定困難であった。828例の悪性病変のうち、689例(83%)は 副腎由来以外の悪性疾患(転移等), 68例(8%)は副腎皮質癌, 17例(2%)は副腎原発悪性 リンパ腫、7例(<1%)は神経芽腫(neuroblastoma), および43例(5%)は由来不明であっ た。718例の良性病変のうち、464例(65%)は副腎皮質腺腫、12例(1.7%)は骨髄脂肪腫 (myelolipoma), 7例(1%)は嚢胞, 5例(<1%)は神経節腫(ganglioneuroma), 4例(< 1%) は血種. 226例(31%) は良性であるが病理診断は不明あるいは無記載であった。副腎 生検による副腎皮質癌の診断と副腎以外の臓器由来の悪性疾患の生検による病理学的な診断 の感度はそれぞれ70%と87%であった。以上のように、副腎生検は一定の頻度で合併症が 発症すること、多くの生検はこれまで副腎以外の臓器由来の悪性疾患に行われてきたこと、 および副腎以外の臓器由来の悪性疾患における生検病理診断の感度は副腎皮質癌のそれより 高いことが示された。加えて、多くの副腎腫瘍は良性腺腫であるが、副腎以外の臓器に悪性 疾患を有する症例における副腎偶発腫瘍は、悪性である可能性が著しく高いこと(50~ 75%) 2-6). および副腎皮質や副腎髄質由来の腫瘍から良悪性を病理組織学的に鑑別するこ とは切除検体でも難しいこと等を考慮すると、内分泌非活性副腎腫瘍に対する組織生検の有 用性は限定的である。

- 1) Bancos I, Tamhane S, Shah M, et al. DIAGNOSIS OF ENDOCRINE DISEASE: The diagnostic performance of adrenal biopsy: a systematic review and meta-analysis. Eur J Endocrinol. 2016; 175: R65-80. (I)
- 2) Lenert JT, Barnett CC Jr, Kudelka AP, et al. Evaluation and surgical resection of adrenal masses in patients with a history of extra-adrenal malignancy. Surgery. 2001; 130: 1060-7. (V)
- 3) Frilling A, Tecklenborg K, Weber F, et al. Importance of adrenal incidentaloma in patients with a history of malignancy. Surgery. 2004; 136: 1289-96. (**▼b**)
- 4) Schwartz LH, Ginsberg MS, Burt ME, Brown KT, Getrajdman GI, Panicek DM. MRI as an alternative to CT-guided biopsy of adrenal masses in patients with lung cancer. Ann Thorac Surg. 1998; 65: 193-7. (Nb)
- 5) Bodtger U, Vilmann P, Clementsen P, Galvis E, Bach K, Skov BG. Clinical impact of endoscopic ultrasound-fine needle aspiration of left adrenal masses in established or suspected lung cancer. J Thorac Oncol. 2009; 4: 1485-9. (V)
- 6) Eloubeidi MA, Black KR, Tamhane A, Eltoum IA, Bryant A, Cerfolio RJ. A large single-center experience of EUS-guided FNA of the left and right adrenal glands: diagnostic utility and impact on patient management. Gastrointest Endosc. 2010; 71: 745-53. (V)

内分泌非活性副腎腫瘍の鑑別に 有用なバイオマーカーはあるか?

解 説

本項では、血液検査で得られる情報により内分泌非活性副腎腫瘍の良悪性の鑑別が可能となる古典的なタンパク質としてのバイオマーカーがあるかどうかについて記述する。さらにリキッドバイオプシー時代となり、最先端技術により実際に良悪性の鑑別が可能かどうかについて解説する。病理学的検査による鑑別は他項に譲る。

臨床上最も問題となる、副腎偶発腫瘍における副腎皮質癌 (adrenocortical carcinoma) と 腺腫 (acinar cell carcinoma) の鑑別については、後ろ向きの臨床研究の報告が散見されるの みであり、前向き臨床研究や、それらのメタアナリシスの報告は見出せなかった。そもそも、副腎皮質癌の診断はほとんどの場合、病理学的所見による Weiss の診断基準¹⁾に依拠している。診断基準自体はスコアによるスペクトラムとして表記され、厳密な鑑別は不可能である。この病理学的診断を reference として新規のバイオマーカーの有効性を検討しているため、良悪性の鑑別の基準自体に曖昧さが生じる。また、診断時に遠隔転移を有する場合は副腎皮質癌または副腎原発悪性腫瘍と診断可能であるが、本 CQ の対象から外れる。

副腎皮質癌は極めて稀な疾患であり、それらの多くで、腫瘍内でのステロイド合成経路に関わる酵素の発現制御に欠陥が生じ、様々な中間産物が生じるとされている。血清中のこれらの中間産物を測定することにより良悪性の鑑別の可能性が示唆されている 2)。また、血清中の血管内皮増殖因子 (vascular endothelial growth factor: VEGF) やその受容体の細胞外ドメインが分離して可溶化した物質 (sVEGFR-2) の検討では副腎皮質癌で腺腫と比較して前者は高値、後者は低値との報告があり、良悪性の鑑別の可能性が示唆されている 3)。その他には副腎皮質癌でinhibin pro- α C増加の傾向が示されている 4)。

血中循環腫瘍細胞 (circulating tumor cells; CTC) 分析により副腎皮質癌と腺腫の鑑別が可能かどうかを検討した結果が報告されている $^{5)}$ 。副腎皮質癌症例 14 例ではすべての症例で CTC が検出されたのに対して、腺腫症例 10 例では検出された症例はなかったとしている。血清中マイクロ RNA 測定による副腎皮質癌と腺腫の鑑別も試みられている $^{6)}$ 。

上記の血中タンパク質を分析する古典的バイオマーカーやリキッドバイオプシーの報告は その後、追試や前向き試験の報告がなく、臨床的有用性は不明である。

副腎髄質由来の褐色細胞腫および傍神経節由来の傍神経節腫(あわせて

pheochromocytoma/paraganglioma [PPGL] とする) はカテコラミン類を分泌することが多 いが内分泌非活性の腫瘍もある。この腫瘍においても、良悪性の鑑別が病理学的にも困難で あり、PASS score⁷⁾等のシステムが考案されているが、副腎皮質癌と同じく厳密な鑑別は 不可能である。さらに、非活性のPPGLに限定したバイオマーカーを検討した報告は見出せ なかった。

一方、PPGLは胚細胞系列変異を有する遺伝性のものが30~40%を占めることが判明し、 原因遺伝子変異により悪性の可能性が異なることが知られているが8), 詳細については割愛 する。

/考文献

- 1) Weiss LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumors. Am J Surg Pathol. 1984; 8: 163-9. (V)
- 2) Taylor DR, Ghataore L, Couchman L, et al. A 13-Steroid Serum Panel Based on LC-MS/MS: Use in Detection of Adrenocortical Carcinoma. Clin Chem. 2017; 63: 1836-46. (Na)
- 3) Foltyn W, Strzelczyk J, Marek B, et al. The usefulness of determining the serum concentrations of vascular endothelial growth factor (VEGF) and its soluble receptor type 2 (sVEGF-2) in the differential diagnosis of adrenal incidentalomas. Endokrynol Pol. 2012; 63: 22-8. (**N**a)
- 4) Hofland J, Feelders RA, van der Wal R, et al. Serum inhibin pro-αC is a tumor marker for adrenocortical carcinomas. Eur J Endocrinol. 2012; 166: 281-9. (Na)
- 5) Pinzani P, Scatena C, Salvianti F, et al. Detection of circulating tumor cells in patients with adrenocortical carcinoma: a monocentric preliminary study. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 3731-8. (Na)
- 6) Feinmesser M, Benbassat C, Meiri E, et al. Specific MicroRNAs Differentiate Adrenocortical Adenomas from Carcinomas and Correlate With Weiss Histopathologic System. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2015; 23: 522-31. (Nb)
- 7) Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. Am J Surg Pathol. 2002; 26: 551-66. (Nb)
- 8) 竹越一博. MEN以外の家族性副腎髄質腫瘍―Pheochromocytoma/Paragangliomaと遺伝子異 常一. 日内分泌·甲状腺外会誌. 2015;32:189-95.(I)

内分泌非活性副腎腫瘍の 組織鑑別診断に免疫組織化学染色や 組織遺伝子検査は推奨されるか?

解説

内分泌非活性副腎腫瘍には、様々な良悪性腫瘍が含まれる。その中の1つである副腎皮質癌では、免疫組織化学染色を用いたKi-67/MIB-1陽性率は組織学的評価項目であるWeissの診断基準と同様に癌の再発を予知する有用な因子であると報告されている¹゚。また、プラチナ製剤による化学療法の効果を予測するうえで有用なマーカーとされている²゚ほか、epidermal growth factor receptor (EGFR) の過剰発現がEGFR遺伝子変異を知るうえでの有用なマーカーともされている²゚。一方、副腎皮質癌は時に形態学的評価のみでは他の悪性腫瘍との鑑別が難しいこともあるため、様々な抗体を併せた評価とともにsteroidogenic factor-1 (SF-1) に対する免疫組織化学染色は有用であるが²゚、肉腫様の形態を伴う領域ではSF-1陰性を示す場合もあり慎重な運用が求められる³゚。他の免疫組織化学染色による評価では、ステロイド産生酵素の発現の不規則性とinsulin like growth factor 2 (IGF2) の過剰発現が副腎皮質癌の特徴ともされている⁴が、ステロイド合成酵素に対する抗体は市販されていないものもあり、汎用性が課題である。

また、悪性リンパ腫も副腎に原発する悪性内分泌非活性副腎腫瘍の1つであるが、組織亜型の分類には細胞表面マーカー・免疫組織化学染色・染色体検査・組織遺伝子検査を総合的に判断することが求められる $^{5)}$ 。ほか、内分泌非活性褐色細胞腫症例では、Ki-67/MIB-1ないしproliferating cell nuclear antigen (PCNA) に対する免疫組織化学染色での晩期転移の可能性を予測することも有用とされている $^{6)}$ 。

参考文献

- 1) Morimoto R, Satoh F, Murakami O, et al. Immunohistochemistry of a proliferation marker Ki67/MIB1 in adrenocortical carcinomas: Ki67/MIB1 labeling index is a predictor for recurrence of adrenocortical carcinomas. Endocr J. 2008; 55: 49-55. (**Vb**)
- 2) Sasano H, Satoh F, Nakamura Y. Roles of the pathologist in evaluating surrogate markers for medical therapy in adrenocortical carcinoma. Endocr Pathol. 2014; 25: 366-70. (VL)
- 3) Wanis KN, Kanthan R. Diagnostic and prognostic features in adrenocortical carcinoma: a single institution case series and review of the literature. World J Surg Oncol. 2015; 13: 117. (V)
- 4) Kouyama R, Hiraishi K, Sugiyama T, et al. Clinicopathological features, biochemical and molecular markers in 5 patients with adrenocortical carcinoma. Endocr J. 2011; 58: 527-34. (V)
- 5) 中路 聡, 平田信人, 土屋寧子, 他. EUS-FNAによる悪性リンパ腫の診断. Gastroenterol

Endosc. 2013; 55: 3085-94. (Nb)

6) 児玉ひとみ,澤田達男,飯原雅季,小原孝男,岡本高宏.悪性褐色細胞腫の臨床病理学的特徴. 東女医大誌. 2012;82:309-16. (**▼b**)

Clinical Questions— 治療

CQ8 内分泌非活性副腎腫瘍に推奨される 治療および手術適応は?

CQ9 転移性副腎腫瘍に推奨される 治療および手術適応は?

で 内分泌非活性副腎腫瘍に腹腔鏡下 副腎摘除術は推奨されるか?

CQ11 手術非施行の内分泌非活性副腎腫瘍 の適切な経過観察方法はあるか?

CQ12 内分泌非活性副腎腫瘍の適切な 術後経過観察法はあるか?

で
 両側内分泌非活性副腎腫瘍の
 適切な治療法はあるか?

8

内分泌非活性副腎腫瘍に推奨される 治療および手術適応は?

悪性が考えられる内分泌非活性副腎腫瘍に推奨される治療は、外科的副腎摘除術である。

エビデンスレベル

推奨グレード

手術適応は,悪性を示唆する画像所見を有する腫瘍,および腫瘍径が4cm以上の腫瘍である。

解説

内分泌非活性副腎腫瘍に推奨される標準的治療は外科的副腎摘除術であり、その適応は悪性を示唆する画像所見を有する腫瘍である¹⁻⁵⁾。悪性腫瘍を示唆する画像所見としては、内部構造不均一、辺縁不整、局所浸潤、リンパ節転移、遠隔転移等が挙げられる。しかし、早期の副腎癌ではこれらの画像所見を認めないことも多く、また副腎腫瘍は腫瘍径が大きくなるにつれて悪性の可能性が高まるため、日常の実臨床では腫瘍径に基づき、良性か悪性かを推定し、手術適応を決定する場合が多い。これまでの研究で3~6 cmの範囲で悪性を推定し、副腎摘除術を行う腫瘍径のカットオフ値が検討されてきた⁶⁾。

Manteroらは、47例の副腎癌を含む1,004例の副腎偶発腫瘍を対象に悪性を推定し副腎摘 除術を行う腫瘍径のカットオフ値を検討した⁷⁾。副腎癌の診断における腫瘍径のカットオフ 値と感度、特異度の関係は、4 cmでそれぞれ93%、42%、5 cmでそれぞれ81%、63%、 6 cmでそれぞれ74%、73%であった。Receiver operating characteristic (ROC) 曲線では 5 cmをカットオフ値とした場合が最も優れた診断予測能を示した。しかし、副腎癌のよう な悪性度が高く. 外科手術以外に高い奏功を示す治療法が確立していない悪性腫瘍のスク リーニングとしては、感度が最もよい4cmをカットオフ値とすることを推奨している。 Sturgeon らは、457例の副腎癌と47例の腺腫を対象に副腎癌の診断における腫瘍径のカッ トオフ値を検討した80。限局性副腎癌の診断における腫瘍径のカットオフ値と感度. 特異度 の関係は、4 cmでそれぞれ96%、52%、6 cmでそれぞれ90%、80%、8 cmでそれぞれ 77%. 95%. 10cmでそれぞれ55%. 98%であった。この結果から4cmを副腎摘除術のカッ トオフ値とすることを推奨している。Yeらも634例の副腎偶発腫瘍を対象に副腎摘除術を 行う腫瘍径のカットオフ値を検討した9)。悪性腫瘍の診断における腫瘍径と感度、特異度の 関係は、4 cmでそれぞれ98%、59%、5.4cmで93%、71%であった。この結果から感度の より高い4cmをカットオフ値とすることを推奨している。その他の研究においても、腫瘍 径 4 cm を手術適応のカットオフ値として推奨する報告が多い10-12)。また、French Society of Endocrinology (FSE) ¹⁾, および American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) / American Association of Endocrine Surgeons (AAES) ²⁾でそれぞれ作成された 2つの副腎偶発腫瘍の診療ガイドラインでも、画像所見で悪性の特徴を有する腫瘍、および腫瘍径が 4 cm以上の腫瘍を副腎摘除術の適応としている。

一方, European Society of Endocrine Surgeons (ESES) / European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) の副腎癌の診療ガンドライン $^{5)}$ では、副腎癌を疑って手術適応とする腫瘍径は6 cm以上とされている。また、欧州内分泌学会 (European Society of Endocrinology; ESE) / ENSATの副腎偶発腫瘍の診療ガイドライン $^{4)}$ では、副腎摘除術における腫瘍径のカットオフ値は示されておらず、無症状の内分泌非活性副腎腫瘍の手術適応は、画像診断で悪性を示唆する所見を有する腫瘍とされ、明らかな良性を示唆する所見を有する腫瘍には手術は推奨されていない。Italian Association of Clinical Endocrinologistsの副腎偶発腫瘍の診療ガイドライン $^{3)}$ では、悪性と明らかに診断できる腫瘍径のカットオフ値はわからないと記載されている。さらに、良悪性を鑑別するうえで、単純CTで撮影された腫瘍のCT値の方が、腫瘍径よりも診断予測能が高いという報告 $^{13)}$ や、CT値と腫瘍径に基づいて悪性のリスクを層別化することで不必要な診断的副腎摘除術を減らせる可能性があるという報告 14 もある。

以上より,内分泌非活性副腎腫瘍に対する副腎摘除術における腫瘍径のカットオフ値は, 現時点では4cmとすることが推奨される。なお,実臨床における手術適応は,画像所見や 腫瘍径のほか,患者の年齢,全身状態,意向等も考慮して総合的に判断すべきである。

参考文献

- 1) Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, et al; French Society of Endocrinology Consensus. Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. Ann Endocrinol (Paris) . 2008; 69: 487-500.
- 2) Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al; American Association of Clinical Endocrinologists; American Association of Endocrine Surgeons. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. Endocr Pract. 2009; 15 (Suppl. 1): 1-20.
- 3) Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al; Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol. 2011; 164: 851-70.
- 4) Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2016; 175: G1-34.
- 5) Gaujoux S, Mihai R; joint working group of ESES and ENSAT. European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma. Br J Surg. 2017; 104: 358-76.
- 6) Germain A, Klein M, Brunaud L. Surgical management of adrenal tumors. J Visc Surg. 2011; 148: e250-61. (VI)
- 7) Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, et al. A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85: 637-44. (Nb)
- 8) Sturgeon C, Shen WT, Clark OH, Duh QY, Kebebew E. Risk assessment in 457 adrenal cortical carcinomas: how much does tumor size predict the likelihood of malignancy? J Am Coll Surg.

- 2006; 202; 423-30. (Nb)
- 9) Ye YL, Yuan XX, Chen MK, Dai YP, Qin ZK, Zheng FF. Management of adrenal incidentaloma: the role of adrenalectomy may be underestimated. BMC Surg. 2016; 16: 41. (**Vb**)
- 10) Ballian N, Adler JT, Sippel RS, Chen H. Revisiting adrenal mass size as an indication for adrenalectomy. J Surg Res. 2009; 156: 16-20. (**Wb**)
- 11) Wang TS, Cheung K, Roman SA, Sosa JA. A cost-effectiveness analysis of adrenalectomy for nonfunctional adrenal incidentalomas: is there a size threshold for resection? Surgery. 2012; 152: 1125-32. (II)
- 12) Nieman LK. Approach to the patient with an adrenal incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 4106-13. (V)
- 13) Kastelan D, Kraljevic I, Dusek T, et al. The clinical course of patients with adrenal incidentaloma: is it time to reconsider the current recommendations? Eur J Endocrinol. 2015; 173: 275-82. (**▼b**)
- 14) Birsen O, Akyuz M, Dural C, et al. A new risk stratification algorithm for the management of patients with adrenal incidentalomas. Surgery. 2014; 156: 959-65. (**Nb**)

9

転移性副腎腫瘍に推奨される 治療および手術適応は?

外科的摘除が困難あるいは耐術性のない患者の孤発性副腎転移性腫瘍に対する体幹部 定位放射線治療は治療オプションとなり得る。

エビデンスレベル

推奨グレード



解 説

以前,悪性腫瘍の副腎転移は予後不良因子であり転移性副腎腫瘍に対する局所療法は疼痛コントロール等の姑息的治療として捉えられていた。しかし,Twomeyらが1982年に非小細胞肺癌患者の孤発性副腎転移性腫瘍を開腹手術にて摘除し長期生存が得られた2症例(生存期間6年および14年)を初めて報告し $^{1)}$,その後1995年に[oligometastases[の概念が提唱され,[原発以外の数少ない $(1\sim5$ 個の)0他臓器転移巣]に対して積極的に局所療法を行うことで予後が改善する可能性が示唆されている 2)。現在まで,前向きの無作為化臨床研究は存在しないが,孤発性副腎転移性腫瘍の摘除は"curative approach"となり得ることを示唆する論文が逐次,発表されている $^{3-6}$)。

転移性副腎腫瘍の予後は原発巣の癌腫によって異なるが、5年生存率で20~45%である⁷⁾。転移性副腎腫瘍症例において、原発巣手術から副腎転移出現まで2年あるいは1年未満^{3,4)}、副腎腫瘍のサイズが大きい⁵⁾、副腎外病変の残存^{3,6)}等が予後不良因子とされている。転移性副腎腫瘍の手術適応として、①副腎以外の病変がコントロールされている、②孤発性副腎転移である、③患者のperformance status (PS) が手術に耐え得ることが条件として挙げられる⁷⁾。また症例を選択すれば転移性副腎腫瘍に対する鏡視下手術は開腹手術と比べて周術期合併症が少なく、制癌性は変わらない⁸⁾。鏡視下手術では5 cmを超える腫瘍は極めて制癌性が不良とする報告⁹⁾がある一方、6 cm以上でも開腹手術と変わらないとする報告¹⁰⁾もある。いずれにせよ鏡視下手術の成績は術者の経験値や技量が患者選択や手術成績に影響を及ぼしていることに留意する必要がある¹¹⁾。

転移性副腎腫瘍に対する手術以外の低侵襲局所療法としては体幹部定位放射線治療 (stereotactic body radiotherapy; SBRT), ラジオ波焼灼術 (radiofrequency ablation; RFA), およびマイクロ波焼灼術 (microwave ablation; MWA) が報告されており, SBRT は手術療法に比べ局所コントロールや制癌性でやや劣るものの, PS不良患者や周囲への浸潤癒着が予測される患者には有効な方法である 12 。しかしRFAやMWAはいまだ十分な長期の制癌性に関するエビデンスがない 12 。

1) Twomey P, Montgomery C, Clark O. Successful treatment of adrenal metastases from large-cell carcinoma of the lung. JAMA. 1982; 248: 581-3. (V)

- 2) Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. J Clin Oncol. 1995; 13: 8-10. (VI)
- 3) Vazquez BJ, Richards ML, Lohse CM, et al. Adrenalectomy improves outcomes of selected patients with metastatic carcinoma. World J Surg. 2012; 36: 1400-5. (Nb)
- 4) Howell GM, Carty SE, Armstrong MJ, et al. Outcome and prognostic factors after adrenalectomy for patients with distant adrenal metastasis. Ann Surg Oncol. 2013; 20: 3491-6. (▼b)
- 5) Romero Arenas MA, Sui D, Grubbs EG, Lee JE, Perrier ND. Adrenal metastectomy is safe in selected patients. World J Surg. 2014; 38: 1336-42. (**Wb**)
- 6) Solaini L, Ministrini S, Tomasoni M, et al. Adrenalectomy for metastasis: long-term results and predictors of survival. Endocrine. 2015; 50: 187-92. (Nb)
- 7) Sancho JJ, Triponez F, Montet X, Sitges-Serra A. Surgical management of adrenal metastases. Langenbecks Arch Surg. 2012; 397: 179-94. (I)
- 8) Chen JY, Ardestani A, Tavakkoli A. Laparoscopic adrenal metastasectomy: appropriate, safe, and feasible. Surg Endosc. 2014; 28: 816-20. (IVb)
- 9) Gryn A, Peyronnet B, Manunta A, et al. Patient selection for laparoscopic excision of adrenal metastases: A multicenter cohort study. Int J Surg. 2015; 24: 75-80. (**Wb**)
- 10) Parnaby CN, Chong PS, Chisholm L, Farrow J, Connell JM, O'Dwyer PJ. The role of laparoscopic adrenalectomy for adrenal tumours of 6 cm or greater. Surg Endosc. 2008; 22: 617-21. (Nb)
- 11) 石戸谷滋人,海法康裕,荒井陽一. 転移性副腎腫瘍の病態と手術. 日内分泌・甲状腺外会誌. 2013;30:45-9.(▼)
- 12) Gunjur A, Duong C, Ball D, Siva S. Surgical and ablative therapies for the management of adrenal 'oligometastases' A systematic review. Cancer Treat Rev. 2014; 40: 838-46. (I)

内分泌非活性副腎腫瘍に腹腔鏡下 副腎摘除術は推奨されるか?

腹腔鏡下副腎摘除術は、手術適応となる良性の内分泌非活性副腎腫瘍のうち、腫瘍径が4~12cmの腫瘍に対する標準術式として推奨される。

エビデンスレベル 👍

推奨グレード

-кB

悪性の副腎癌に対しては開腹による根治手術が標準術式であり、腹腔鏡手術は局所浸潤やリンパ節転移がない早期の副腎癌に限って推奨される。

エビデンスレベル

推奨グレード 1

解 説

良性副腎腫瘍に対する腹腔鏡下副腎摘除術 (laparoscopic adrenalectomy; LA) と開腹下副腎摘除術 (open adrenalectomy; OA) を比較した前向き無作為化比較対照試験はこれまでに報告されていない。しかし,多くの後ろ向き研究により,手術適応となる内分泌活性および非活性の良性副腎腫瘍に対するLAは,OAと比較して治療効果は同等で,低侵襲であることが証明されている。その結果,複数の副腎腫瘍の診療ガイドラインで,LAは手術適応となる良性副腎腫瘍に対して第一選択となる標準術式として推奨されている「・4」。本ガイドランの CQ8 では,内分泌非活性腫瘍の手術適応は悪性を示唆する画像所見を有する腫瘍、および腫瘍径が4 cm以上の腫瘍とされているが,このうちLAが推奨されるのは腫瘍径が4 cm以上の良性腫瘍である。LAの適応となる腫瘍径の上限に関しては,客観的基準は示されていない。手術チームおよび術者の経験や技量にもよるが,10~12cmを上限の目安とすることが複数の論文で報告されており 5・8),12cmを上限とすることが推奨される。以上よりLAは良性内分泌非活性副腎腫瘍のうち,腫瘍径が4~12cmの腫瘍に対する標準術式として推奨される。

副腎癌に対する外科治療においてもLAとOAを比較した前向き無作為化比較対照試験の報告はない。これまでの報告は、すべて後ろ向き研究で、症例数が少なく、観察期間も短いことより、副腎癌に対するLAの適応に関してはまだ異論がある。Autorinoらは、LAとOAを後ろ向きに比較した症例対照研究 9 論文のシステマティックレビュー・メタアナリシスを報告した9 。解析対象症例数は 797 例 (LA:240 例、OA:557 例)であった。LAの入院期間はOAと比べて有意に短く、再発率、再発までの期間、および癌特異的死亡率に有意差はなかった。しかし、LAにおいて癌性腹膜炎発生率が有意に高かった。またLAで腫瘍径が有意に小さく、病期 $I \sim II$ の早期癌の占める割合が有意に高いという患者選択のバイアス

もみられた。これらの結果より副腎癌の標準術式はOAであり、LAは経験豊富な専門医の いる施設において慎重に選択された患者に対して適応すべきとしている。また、前述の9論 文のうち早期副腎癌(病期 I ~ II) のみを対象に両術式(LA:78例, OA:187例)を比較し た4論文のメタアナリシスによると、5年全生存率はOAがLAより有意に高かったものの、 2年、3年、4年全生存率は両術式間で有意差はなかった100。また、治癒切除率、周術期合 併症発生率.5年無病生存率にも有意差はなかったとされている。Mauriceらは、米国 National Cancer Database に登録された限局性副腎癌 481 例 (LA:161 例, OA:320 例) を 解析し、LAの切除断端陽性率はOAと比べて、浸潤癌のpT3では有意に高かったものの、 非浸潤癌のpT1-2では有意差はなかったと報告している110。また、リンパ節切除数、3年全 生存率に有意差はなく、術式は予後規定因子ではなかったとしている。Leeらは、副腎癌 201 例 (LA: 47 例, OA: 154 例) の手術成績を後ろ向き多施設共同研究で解析した¹²。両術 式間で術中の腫瘍損傷発生率、治癒切除率に有意差はなかった。全生存期間に関連した予後 因子は、出血量とT Stageであり、術式と全生存期間や無病生存期間との関連はみられな かった。しかし、患者背景因子においてLAの腫瘍径が有意に小さかった。これらの結果よ りLAは10cm以下の限局性副腎癌に選択可能であるが、局所浸潤やリンパ節腫大が疑われ る副腎癌に対しては腫瘍径にかかわらず、OAを選択すべきとしている。

International Consultation on Urological Diseases (ICUD)/European Association of Urology (EAU)の低侵襲性副腎摘除術のガイドラインでは、LAは慎重に選択された周囲臓器に浸潤のない副腎癌に実施可能であるものの、副腎癌に対する標準手術はOAとしている⁴⁾。なお、LAの適応となる副腎癌の腫瘍径の明確な基準は示されていない。European Society of Endocrine Surgeons (ESES)/European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT)の副腎癌の外科治療のガイドライン¹³⁾、および欧州内分泌学会 (European Society of Endocrinology; ESE)/ENSATの副腎偶発腫瘍のガイドライン¹⁴⁾では、画像所見で副腎癌が疑われる腫瘍のうち、局所浸潤やリンパ節転移がない、6 cm以下の小さい腫瘍がLAの適応となるとされている。

以上より副腎癌に対してはOAが標準術式であり、LAは局所浸潤やリンパ節転移がない早期の副腎癌に限って推奨される。LAの適応となる副腎癌の腫瘍径のカットオフ値に関しては、 $6\ cm^{13.14}$ 、 $8\ cm^{15}$ 、 $8\sim 10\ cm^{16}$ 、 $10\ cm^{12.17.18}$ 等報告者により異なっており、画一的な客観的基準は示されていない。したがって、腫瘍径のカットオフ値を何cmにするのかは今後の検討課題である。LAは腫瘍径が大きくなるにつれて難易度が増すため、大きな副腎癌に対する適応については手術チームおよび術者の経験や技量に基づき慎重に検討すべきである。また、術中に局所浸潤、リンパ節転移、被膜損傷を認めた場合、迷わずOAに移行すべきである。

参考文献

- 1) Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al; Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol. 2011; 164: 851-70.
- 2) Stefanidis D, Goldfarb M, Kercher KW, Hope WW, Richardson W, Fanelli RD; Society of Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons. SAGES guidelines for minimally invasive treatment of adrenal pathology. Surg Endosc. 2013; 27: 3960-80.

- 3) 日本泌尿器内視鏡学会泌尿器腹腔鏡手術ガイドライン作成委員会(編). 泌尿器腹腔鏡手術ガイドライン 2020 年版、2020.
- 4) Ball MW, Hemal AK, Allaf ME. International Consultation on Urological Diseases and European Association of Urology International Consultation on Minimally Invasive Surgery in Urology: laparoscopic and robotic adrenalectomy. BJU Int. 2017; 119: 13-21.
- 5) Bhat HS, Nair TB, Sukumar S, Saheed CS, Mathew G, Kumar PG. Laparoscopic adrenalectomy is feasible for large adrenal masses>6 cm. Asian J Surg. 2007; 30: 52-6. (Nb)
- 6) Gumbs AA, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2006; 20: 483-99. (VI)
- 7) Mazzaglia PJ, Vezeridis MP. Laparoscopic adrenalectomy: balancing the operative indications with the technical advances. J Surg Oncol. 2010; 101: 739-44. (VI)
- 8) Natkaniec M, Pędziwiatr M, Wierdak M, et al. Laparoscopic Transperitoneal Lateral Adrenalectomy for Large Adrenal Tumors. Urol Int. 2016; 97: 165-72. (Nb)
- 9) Autorino R, Bove P, De Sio M, et al. Open Versus Laparoscopic Adrenalectomy for Adrenocortical Carcinoma: A Meta-analysis of Surgical and Oncological Outcomes. Ann Surg Oncol. 2016; 23: 1195-202. (I)
- 10) Sgourakis G, Lanitis S, Kouloura A, et al. Laparoscopic versus Open Adrenalectomy for Stage I/II Adrenocortical Carcinoma: Meta-Analysis of Outcomes. J Invest Surg. 2015; 28: 145-52.
 (I)
- 11) Maurice MJ, Bream MJ, Kim SP, Abouassaly R. Surgical quality of minimally invasive adrenalectomy for adrenocortical carcinoma: a contemporary analysis using the National Cancer Database. BJU Int. 2017; 119: 436-43. (**Nb**)
- 12) Lee CW, Salem AI, Schneider DF, et al. Minimally Invasive Resection of Adrenocortical Carcinoma: a Multi-Institutional Study of 201 Patients. J Gastrointest Surg. 2017; 21: 352-62. (Nb)
- 13) Gaujoux S, Mihai R; joint working group of ESES and ENSAT. European Society of Endocrine Surgeons (ESES) and European Network for the Study of Adrenal Tumours (ENSAT) recommendations for the surgical management of adrenocortical carcinoma. Br J Surg. 2017; 104: 358-76.
- 14) Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2016; 175: G1-34.
- Germain A, Klein M, Brunaud L. Surgical management of adrenal tumors. J Visc Surg. 2011;
 148: e250-61. (VI)
- 16) Bellantone R, Lombardi CP, Raffaelli M. What is the appropriate role of minimally invasive vs. open surgery for small adrenocortical cancers? Curr Opin Oncol. 2015; 27: 44-9. (VI)
- 17) Carnaille B. Adrenocortical carcinoma: which surgical approach? Langenbecks Arch Surg. 2012; 397: 195-9. (I)
- 18) Donatini G, Caiazzo R, Do Cao C, et al. Long-term survival after adrenalectomy for stage I/II adrenocortical carcinoma (ACC): a retrospective comparative cohort study of laparoscopic versus open approach. Ann Surg Oncol. 2014; 21: 284-91. (Nb)

CQ 11

手術非施行の内分泌非活性副腎腫瘍の適切な経過観察方法はあるか?

おおむね5年間の画像検査(主にCT, MRI)と内分泌検査での経過観察が提唱される。

エビデンスレベル 5

推奨グレード

解 説

内分泌非活性副腎腫瘍の経過観察プロトコールは『副腎腫瘍取扱い規約 第 3 版』では提唱されていない¹)。副腎偶発腫瘍の臨床的取り扱いについては、これまで2002年のNational Institutes of Health (NIH) Consensus and State-of-the-Science Statement に基づいて行われてきた経緯があるが²)、その後2009年にAmerican Association of Clinical Endocrinologists (AACE) / American Association of Endocrine Surgeons (AAES) ガイドラインが発表された³)。

経過観察とした内分泌非活性副腎腫瘍の以後の転帰についてはいくつかの報告があり $^{4-11}$, 3年以上の経過観察で腫瘍径増大がみられた割合は $3.3\sim27.8\%$ で平均約10%であった。また悪性化をきたした症例はなかったが,一般的に0.1%程度と報告されている。このような背景から,1年間で腫瘍径 $0.64\sim1.0$ cm以上の増大や25%以上の増大があれば手術を勧めるという報告がある $^{12.13}$ 。機能性腫瘍への変化については1%未満の低頻度とする報告が多く,これらの点については大規模な前向き比較研究が必要である 14 。

NIHカンファレンスにおける方針では、6カ月後のCT検査で腫瘍の増大傾向がない場合、以降の画像検査の必要性は明確ではなく、年1回4年間の内分泌検査でホルモンの自律産生を認めなければそれ以上の経過観察を要しないとしている²⁾。またMayo clinicの指針では、6カ月、12カ月、24カ月でCTを施行し、腫瘍径の1 cm以上の増大または径4 cm以上なら手術施行としている¹⁵⁾。その根拠として、良性の褐色細胞腫は1年あたり0.5~1 cm増大する一方、副腎皮質癌では2 cm以上増大することを挙げている¹⁵⁾。AACE/AAESガイドラインでは、3カ月、6カ月、以後1年毎のCTを1~2年間、1年毎の内分泌検査を5年間実施することを推奨している³⁾。Melckらは、副腎偶発腫瘍の経過観察費用は即時腹腔鏡手術の費用を9年以降で上回るため、若年例では安全性と費用にも重きを置くべきとし¹⁶⁾、腫瘍径4 cm以上を手術適応としたAACE/AAESガイドラインは費用対効果があるとされている¹⁷⁾。『Campbell-Walsh-Wein Urology 第12版』では、腫瘍径4 cm以下の内分泌非活性副腎腫瘍でCT値や造影パターンで悪性所見がなければ、6カ月後、12カ月後まで経過観察し、1 cm以上の増大がなければ引き続き経過観察するとしている¹⁸⁾。欧州内分泌学会(European Society of Endocrinology; ESE)/European Network for the Study of Adrenal

Tumors (ENSAT) のガイドラインでは、 $6 \sim 12$ カ月のフォローで腫瘍径 5 mm 以上の増大、かつ 20% 以上の増大をもって手術考慮の基準としている 19 。

いずれの指針も、最長2年間の画像検査と4年間の内分泌検査を推奨しており、以降の経過観察の必要性には根拠を認めていない。副腎偶発腫瘍のメタアナリシスでは、平均観察期間3年で873例中約9%に年間腫瘍径1cm以上の増大を認めたが²⁰⁾、悪性例は1,081例中1例(悪性リンバ腫)のみであった²¹⁾。229例を前向きに検討したスウェーデンの多施設研究では、25カ月の平均観察期間中、腫瘍径0.5cm以上の増大が7.4%、1cm以上が5.2%で認められ、腫瘍径の増大を根拠に副腎摘除術が施行された7例中4例が良性腫瘍、2例が過形成、1例が骨髄脂肪腫と悪性例は認められず、全例が偽陽性という結果であった²²⁾。Cawoodらの1,000例のメタアナリシスでは、2年間の経過観察中に診断された副腎皮質癌は0%、悪性副腎腫瘍0.2%、転移性副腎癌0.1%と稀であった²³⁾。副腎皮質癌に対するCTの有効性は感度75%、特異度67%と低いことから、経過観察中の副腎皮質癌の診断では偽陽性となる例が多く(330/1,000例)、放射線被曝による発癌リスクや費用を勘案するとCTによる長期間の経過観察は不要であるとの報告がある²⁴⁾。

内分泌非活性副腎腫瘍の治療,経過観察のいずれにおいても本邦と欧米では違いがあり,診療科別でも基準に相違がある。今後,横断的検証と費用対効果を考慮した診療体系の確立が必要である²⁵。

参考文献

- 1) 日本泌尿器科学会,日本病理学会,日本医学放射線学会,日本内分泌学会,日本内分泌外科学会(編). 副腎腫瘍取扱い規約 第 3 版. 東京:金原出版;2015.
- Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). Ann Intern Med. 2003; 138: 424-9.
- 3) Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al; American Association of Clinical Endocrinologists; American Association of Endocrine Surgeons. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. Endocr Pract. 2009; 15 (Suppl. 1): 1-20.
- Bastounis EA, Karayiannakis AJ, Anapliotou ML, Nakopoulou L, Makri GG, Papalambros EL. Incidentalomas of the adrenal gland: diagnostic and therapeutic implications. Am Surg. 1997;
 356-60. (Nb)
- 5) Barry MK, van Heerden JA, Farley DR, Grant CS, Thompson GB, Ilstrup DM. Can adrenal incidentalomas be safely observed? World J Surg. 1998; 22: 599-603. (Nb)
- 6) Sirén J, Tervahartiala P, Sivula A, Haapiainen R. Natural course of adrenal incidentalomas: seven-year follow-up study. World J Surg. 2000; 24: 579-82. (**Na**)
- 7) Barzon L, Fallo F, Sonino N, Boscaro M. Development of overt Cushing's syndrome in patients with adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol. 2002; 146: 61-6. (**Nb**)
- 8) Bernini GP, Moretti A, Oriandini C, Bardini M, Taurino C, Salvetti A. Long-term morphological and hormonal follow-up in a single unit on 115 patients with adrenal incidentalomas. Br J Cancer. 2005; 92: 1104-9. (Na)
- 9) Fagour C, Bardet S, Rohmer V, et al. Usefulness of adrenal scintigraphy in the follow-up of adrenocortical incidentalomas: a prospective multicenter study. Eur J Endocrinol. 2009; 160: 257-64. (Na)
- 10) Vassilatou E, Vryonidou A, Michalopoulou S, et al. Hormonal activity of adrenal incidentalomas: results from a long-term follow-up study. Clin Endocrinol (Oxf). 2009; 70: 674-9. (Nb)
- 11) Giordano R, Marinazzo E, Berardelli R, et al. Long-term morphological, hormonal, and clinical

- follow-up in a single unit on 118 patients with adrenal incidentalomas. Eur J Endocrinol. 2010; 162: 779-85. (Na)
- 12) Pantalone KM, Gopan T, Remer EM, et al. Change in adrenal mass size as a predictor of a malignant tumor. Endocr Pract. 2010; 16: 577-87. (Nb)
- Terzolo M, Stigliano A, Chiodini I, et al; Italian Association of Clinical Endocrinologists. AME position statement on adrenal incidentaloma. Eur J Endocrinol. 2011; 164: 851-70.
- 14) 井川 掌. 副腎偶発腫瘍─最新のマネジメント. 臨泌. 2015;69:426-35. (Ⅵ)
- Young WF Jr. Clinical practice. The incidentally discovered adrenal mass. N Engl J Med. 2007;
 356: 601-10. (V)
- 16) Melck AL, Rosengart MR, Armstrong MJ, Stang MT, Carty SE, Yip L. Immediate laparoscopic adrenalectomy versus observation: cost evaluation for incidental adrenal lesions with atypical imaging characteristics. Am J Surg. 2012; 204: 462-7. (III)
- 17) Wang TS, Cheung K, Roman SA, Sosa JA. A cost-effectiveness analysis of adrenalectomy for nonfunctional adrenal incidentalomas: is there a size threshold for resection? Surgery. 2012; 152: 1125-32. (II)
- Partin A, Peters C, Kavoussi L, Dmochowski R, Wein A, editors. Campbell-Walsh-Wein Urology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
- 19) Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2016; 175: G1-34.
- Barzon L, Sonino N, Fallo F, Palu G, Boscaro M. Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. Eur J Endocrinol. 2003; 149: 273-85. (I)
- 21) Libè R, Dall'Asta C, Barbetta L, Baccarelli A, Beck-Peccoz P, Ambrosi B. Long-term follow-up study of patients with adrenal incidentalomas. Eur J Endocrinol. 2002; 147: 489-94. (Nb)
- 22) Bülow B, Jansson S, Juhlin C, et al. Adrenal incidentaloma follow-up results from a Swedish prospective study. Eur J Endocrinol. 2006; 154: 419-23. (Na)
- 23) Cawood TJ, Hunt PJ, O'Shea D, Cole D, Soule S. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? Eur J Endocrinol. 2009; 161: 513-27. (I)
- 24) 土井 賢. 副腎偶発腫瘍の経過観察は生涯続けるべきである: Con (特集 臨床内分泌ディベート: 副腎疾患の日常診療における賛否両論 [The Pros and Cons]). ホルモンと臨. 2009; 57: 649-52. (VI)
- 25) 宮川 康, 藤田和利, 植村元秀, 今村亮一, 木内 寛, 野々村祝夫. 非機能性副腎腫瘍の診断と 治療. 泌外. 2016; 29:1527-32. (VI)

CQ 12

内分泌非活性副腎腫瘍の適切な 術後経過観察法はあるか?

病理学的に良性が確定した場合、基本的に経過観察は不要である。

エビデンスレベル

推奨グレード

C2

病理学的に悪性腫瘍 (副腎皮質癌) かつ Ki-67 が 10%以下で、根治切除例の場合、補助化学療法、放射線療法は推奨しない。

解 説

内分泌非活性副腎腫瘍に推奨される標準治療は外科的副腎摘除術であるが、術後の経過観察については、切除後の病理組織像によって異なる。基本的に悪性も否定できずに手術を実施するが、結果として、腺腫、骨髄脂肪腫、オンコサイトーマ、神経節腫、神経鞘腫等の良性腫瘍の場合、その後のサーベイランスについてのシステマティックレビューはないが、基本的に再発や癌化等の報告はないので、経過観察は必要ない。副腎骨髄脂肪腫では術後の経過観察のみならず、術前に診断がなされた場合、手術はもちろん、経過観察すら必要がないとしている10。

術後病理結果が、副腎皮質癌、悪性神経鞘腫、神経節芽細胞腫、肉腫、転移癌、リンパ腫等の悪性と診断された場合には、基本的には経過観察が必要でありそれぞれの病理組織型によってその期間・方法が異なる。

副腎皮質癌は極めて予後不良であり、Tranらの米国での多施設大規模試験で180例の副腎皮質癌のうち、5年生存例は49例(27%)、10年生存例はわずか12例(7%)であった²⁾。 T因子が小さく、遠隔転移がなく、根治手術例が、逆に脈管浸潤、被膜浸潤、他臓器合併切除、術中輸血等を認めないものが有意な予後因子として長期生存に寄与している。術後補助療法として、化学療法、放射線療法とも有意に予後を改善しなかったが、ミトタンのみの補助化学療法例は有意に予後を改善している(p=0.002)。しかし副腎皮質癌に対するミトタンの効果に関しては一定の見解が得られていない。Terzoloらは177例の後ろ向き研究でミトタンの補助化学療法が無病再発期間の延長を認めたものの、生存率に関しては非使用例と の差が不明瞭であったと述べている³⁾。MDアンダーソンがんセンターでの19例の副腎皮質 癌症例でもミトタンの生存率への明確な寄与は示されていない40。Tranらの検討でも2年 以内に死亡した症例の51.7%にミトタンが使用され、10年生存を認めた例では1例も使用例 がなかった20。すなわち、ミトタン投与例はより再発リスクの高い症例に使用されたという selection bias があると考えられる。非根治手術がなされた場合でも、再手術が最も生存率 の向上が予測されるため、expert surgeon への紹介も考慮する50。根治切除後の副腎皮質癌 では術後2年までは3カ月毎の胸部, 腹部, 骨盤の画像診断(CT, MRI等)を繰り返す。そ の後は再発の兆候がなければ間隔を延ばしながら少なくとも5年までは経過観察を行う 5.6)。

腫瘍マーカーは、副腎皮質癌の場合でも組織ではKi-67は重要な指標であり、Ki-67が10% 以下であれば低~中間リスクと考えられている50。血液中でのマーカーとしてDHEA-S等が 術前から高い場合は使用可能であるが、術前内分泌非活性副腎腫瘍として手術され術後に副 腎皮質癌と判明した場合には有用なマーカーはない。したがって、術後経過観察として推奨 できるのは画像診断のみである。他の悪性腫瘍に関しても極めて稀であり、副腎皮質癌の経 過観察を参考にする他はない7)。

- 1) Partin A, Peters C, Kavoussi L, Dmochowski R, Wein A, editors. Campbell-Walsh-Wein Urology. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2020.
- 2) Tran TB, Postlewait LM, Maithel SK, et al. Actual 10-year survivors following resection of adrenocortical carcinoma. J Surg Oncol. 2016; 114: 971-6. (Nb)
- 3) Terzolo M, Angeli A, Fassnacht M, et al. Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. N Engl J Med. 2007; 356: 2372-80. (Nb)
- 4) Vassilopoulou-Sellin R, Guinee VF, Klein MJ, et al. Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer. Cancer. 1993; 71: 3119-23. (V)
- 5) Fassnacht M, Allolio B. What is the best approach to an apparently nonmetastatic adrenocortical carcinoma? Clin Endocrinol (Oxf). 2010; 73: 561-5. (I)
- 6) Madeville J, Moinzadeh A. Adrenal incidentaloma AUA update series. 2010; 29: 34-9.
- 7) Fassnacht M. Dekkers O. Else T. et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2018; 179: G1-46.

CQ 13

両側内分泌非活性副腎腫瘍の 適切な治療法はあるか?

確立された治療法はないが、左右別個の内分泌非活性副腎腫瘍として画像評価を行い、 それぞれ片側副腎腫瘍と同様のプロセスで治療方針を決定する。

エビデンスレベル

推奨グレード



解 説

両側内分泌非活性副腎腫瘍は偶発腫瘍として他疾患の画像検査中に発見されることが多い。欧州内分泌学会(European Society of Endocrinology;ESE)/European Network for the Study of Adrenal Tumors (ENSAT) の副腎偶発腫瘍診療ガイドライン¹¹では、特殊な状況 (special circumstances) として両側副腎腫瘍が取り上げられており、それぞれの腫瘍は別個に片側副腎腫瘍と同様の検査手順で診断されることが推奨されている。また、治療においても片側副腎腫瘍と同様の手術適応と経過観察が推奨されている。しかし、この中にはコルチゾール産生腫瘍やカテコールアミン産生褐色細胞腫も含まれており、内分泌非活性副腎腫瘍に限定した治療法については言及されていない。

癌の病歴をもつ患者では両側性副腎転移性腫瘍の可能性を考慮しなければならない。30年間にわたる転移性副腎腫瘍464例(男性288例,女性176例)の検討では、原発巣として最も多かったのは肺(35%)であり、続いて胃(14%)、食道(12%)、肝/胆管(10%)であった²¹。また、約半数の229例(49%)が両側副腎転移であった。副腎転移の多くは原発腫瘍の診断から比較的早い時期に出現していたが(平均潜在期間7カ月)、副腎転移による症状がみられたのは20例(4%)と少なく、副腎不全を呈した症例は5例であった。両側副腎組織の90%以上が破壊されると副腎不全を発症するため、両側副腎転移が疑われる患者においては副腎不全を考慮した評価が必要であり、朝の血中コルチゾールと副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotropic hormone; ACTH)の測定が推奨される¹¹。副腎不全の場合、コルチゾールの低下とACTHの上昇がみられ、糖質コルチコイドの補充が必要である。

一方、癌の病歴のない患者に偶然発見された両側副腎腫瘍 161 例,322 腫瘍(腫瘍径 $0.7\sim4.9$ cm,平均 1.8cm)の検討では,診断契機となったCT あるいはその後の画像診断および経過観察において悪性腫瘍は認められなかった 3)。ただし,腫瘍径が 4 cm を超えた症例は 1 例だけであった。

インドの単一施設における70例の両側副腎腫瘍の集計では、多い順に褐色細胞腫(40%)、結核(27.1%)、副腎原発悪性リンパ腫(10%)、転移(5.7%)、内分泌非活性副腎腺腫(4.3%)、両側性大結節性副腎皮質過形成(4.3%)、その他(8.6%)であり 4 、約半数は内分泌非活性と

考えられる。本邦では診ることの少ない副腎結核の頻度が高いが、副腎結核の95%および 副腎原発悪性リンパ腫の57%に副腎不全の症状がみられ、それぞれ100%および71.4%の患 者に血中コルチゾールの低下がみられた。一方、転移性副腎腫瘍4例では血中コルチゾール の低下はみられなかった。

副腎原発悪性リンパ腫187例のシステマティックレビューでは、本疾患は高齢者に多く、 大きな両側性副腎腫瘤を呈し、ほとんどの症例で副腎不全を伴っていた5)。病型では、びま ん性大細胞型B細胞リンパ腫(78%)および末梢性T細胞リンパ腫(7%)が多く、リツキシ マブと化学療法を併用するR-CHOP(リッキシマブ、シクロホスファミド、ドキソルビシン. ビンクリスチン、プレドニゾロン)療法の登場により予後は改善されている5.60。

内分泌非活性の両側性腫瘤性病変として副腎皮質腺腫、副腎皮質癌、褐色細胞腫、骨髄脂 肪腫、転移性副腎腫瘍、副腎原発悪性リンパ腫、嚢胞等が挙げられるが、両方の腫瘤性病変 が同一疾患とは限らず、治療方針の決定には異なった疾患の共存を念頭に置く必要がある。 悪性腫瘍の病歴の有無にかかわらず、まずは左右別個の内分泌非活性副腎腫瘍として画像評 価を行い、治療方針を決定する。悪性リンパ腫、感染症および多臓器転移を伴う副腎外悪性 腫瘍であれば、それぞれの疾患に応じた全身的治療が考慮される。それ以外で悪性を示唆す る画像所見(辺縁不整,内部構造不均一,局所浸潤,リンパ節腫大等)があるか腫瘍径が 4 cm を超える内分泌非活性副腎腫瘍に対しては、複数のガイドラインで外科的切除が推奨 されている⁷⁻⁹⁾。しかし、両側の副腎腫瘍がこの基準に合致する場合の治療法に関してはコ ンセンサスが得られていない。

両側副腎腫瘍の治療における腹腔鏡下両側副腎摘除術の有用性を示す後ろ向き研究結果が 報告されているが10-121.対象症例のほとんどはクッシング症候群および褐色細胞腫であった。 内分泌非活性腫瘍は数例が含まれているに過ぎず、両側内分泌非活性副腎腫瘍に対する適切 な手術法は確立されていない。

- 1) Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2016; 175: G1-34.
- 2) Lam KY, Lo CY. Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. Clin Endocrinol (Oxf). 2002; 56: 95-101. (V)
- 3) Corwin MT, Chalfant JS, Loehfelm TW, Fananapazir G, Lamba R, Mayo-Smith WW. Incidentally Detected Bilateral Adrenal Nodules in Patients Without Cancer: Is Further Workup Necessary? AJR Am J Roentgenol. 2018; 210: 780-4. (V)
- 4) Lomte N, Bandgar T, Khare S, et al. Bilateral adrenal masses: a single-centre experience. Endocr Connect. 2016; 5: 92-100. (V)
- 5) Rashidi A, Fisher SI. Primary adrenal lymphoma: a systematic review. Ann Hematol. 2013; 92: 1583-93. (I)
- 6) Kim YR, Kim JS, Min YH, et al. Prognostic factors in primary diffuse large B-cell lymphoma of adrenal gland treated with rituximab-CHOP chemotherapy from the Consortium for Improving Survival of Lymphoma (CISL). J Hematol Oncol. 2012; 5: 49. (V)
- 7) Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). Ann Intern Med. 2003; 138: 424-9.
- 8) Tabarin A, Bardet S, Bertherat J, et al; French Society of Endocrinology Consensus.

- Exploration and management of adrenal incidentalomas. French Society of Endocrinology Consensus. Ann Endocrinol (Paris). 2008; 69: 487-500.
- 9) Zeiger MA, Thompson GB, Duh QY, et al; American Association of Clinical Endocrinologists; American Association of Endocrine Surgeons. The American Association of Clinical Endocrinologists and American Association of Endocrine Surgeons medical guidelines for the management of adrenal incidentalomas. Endocr Pract. 2009; 15 (Suppl.1): 1-20.
- 10) Lan BY, Taskin HE, Aksoy E, et al. Factors affecting the surgical approach and timing of bilateral adrenalectomy. Surg Endosc. 2015; 29: 1741-5. (V)
- 11) Takata MC, Kebebew E, Clark OH, Duh QY. Laparoscopic bilateral adrenalectomy: results for 30 consecutive cases. Surg Endosc. 2008; 22: 202-7. (V)
- 12) Kawasaki Y, Ishidoya S, Kaiho Y, et al. Laparoscopic simultaneous bilateral adrenalectomy: assessment of feasibility and potential indications. Int J Urol. 2011; 18: 762-7. (V)

ないぶんぴつ ひ かっせいふくじんしゅよう 内分泌非活性副腎腫瘍 しんりょう 診療ガイドライン 2022年版

定価 本体3,800円(税別)

2022年12月20日 第1版第1刷発行©

編 集 日本泌尿器科学会/日本内分泌外科学会

発行者 松岡武志

発行所 株式会社 メディカルレビュー社

〒541-0046 大阪市中央区平野町3-2-8 淀屋橋MIビル

電話/06-6223-1468代) 振替 大阪6-307302 編集制作部 電話/06-6223-1556 FAX/06-6223-1414

⊠onaka@m-review.co.jp

〒113-0034 東京都文京区湯島3-19-11 湯島ファーストビル

電話/03-3835-3041代

事業推進部 電話/03-3835-3049 FAX/03-3835-3075

⊠sale@m-review.co.jp

URL https://publish.m-review.co.jp

©2022

● JCOPY 〈(社) 出版者著作権管理機構 委託出版物〉

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社)出版者著作権管理機構(電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail:info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

印刷·製本/大阪書籍印刷株式会社

乱丁・落丁の際はお取り替えいたします。

ISBN978-4-7792-2388-4 C3047 ¥3800E

定価 本体3,800円(税別)

9784779223884



内分泌非活性 副腎腫瘍診療ガイドライン

2022年 | 日本泌尿器科学会 日本内分泌外科学会 編