

## 症例報告

## アドステロールシンチグラフィ陰性の副腎 black adenoma による Cushing 症候群の 1 例

高橋 学<sup>1</sup>, 長坂昌一郎<sup>1</sup>, 小太刀 豪<sup>1</sup>, 若林 徹治<sup>1</sup>, 齋藤奈緒子<sup>1</sup>, 野口 仁麗<sup>1</sup>, 岡田 健太<sup>1</sup>, 今田 浩生<sup>2</sup>, 福嶋 敬宜<sup>2</sup>, 佐久間康成<sup>3</sup>, 佐田 尚宏<sup>3</sup>, 石橋 俊<sup>1</sup>

<sup>1</sup>自治医科大学内分泌代謝科, 〒329-0498 栃木県下野市薬師寺3311-1

<sup>2</sup>自治医科大学病理診断科

<sup>3</sup>自治医科大学一般外科

## 要 約

40歳女性。満月様顔貌, 中心性肥満, 赤色皮膚線条といったCushing徴候あり, 血中ACTH抑制, コルチゾール高値で, 左副腎に28mm大の腫瘍を認め, 副腎性Cushing症候群と診断された。しかし, アドステロールシンチグラフィで集積なく, また尿中カテコラミンが軽度上昇し, MIBGシンチグラフィで甲状腺右側に有意に集積があり, 精査目的で当院紹介となった。シンチグラフィ陰性の原因として副腎癌やblack adenomaが鑑別として考えられた。MIBGシンチグラフィの集積は, 甲状腺髄様癌や傍神経節腫瘍は否定的で, 腺腫様甲状腺腫による影響と考えられた。当院外科にて腹腔鏡下左副腎摘除術が施行された。腫瘍の断面は暗褐色調を呈し, 病理組織所見からblack adenomaと診断された。アドステロールシンチグラフィ陰性で, 副腎癌との鑑別を要した副腎black adenomaの症例を経験したので報告する。

(キーワード: Cushing症候群, 副腎black adenoma, アドステロールシンチグラフィ)

## 緒 言

副腎性Cushing症候群は, 副腎皮質からのコルチゾールの慢性的な分泌過剰により生じる疾患である。腫瘍性のものとして, 副腎皮質腺腫と副腎癌があり, 大部分が片側性の副腎皮質腺腫である。副腎皮質腺腫は通常は脂肪含有量が多いのが特徴であるが, 今回われわれは副腎性Cushing症候群と診断されるも, CT, MRI上脂肪成分が乏しく, さらにアドステロールシンチグラフィ陰性で, 副腎癌との鑑別を要した副腎black adenomaの症例を経験したので報告する。

## 症 例 40歳 女性

【主 訴】高血圧, 下腿浮腫, 肥満, 背部痛

【家族歴】父: 高血圧, Parkinson病, 母: 高血圧, 脳梗塞, 脳出血, 兄: 高血圧

【既往歴】22歳: サルコイドーシス, 34歳: 甲状腺腫

## 【現病歴】

2年前に下腿浮腫を自覚した。1年前より高血圧(収縮期血圧150mmHg)を指摘され, 下腿浮腫, 高血圧の精査のため他院を受診した。高血圧, 中心性肥満, 皮膚線条, 浮腫を認め, 血中ACTH感度以下, コルチゾール 21.3 μg/

dlと上昇あり, Cushing症候群と考えられた。腹部CTでは28mm大の左副腎腫瘍を認めたが, アドステロールシンチグラフィにて副腎腫瘍への集積を認めなかった。また尿中ノルアドレナリン・ノルメタネフリンの軽度上昇があり, MIBGシンチグラフィで副腎への集積はないものの, 甲状腺右葉への集積を認めたため, 精査目的で当院紹介入院となった。

## 【入院時現症】

身長160.6cm, 体重91.5kg, BMI 35.5kg/m<sup>2</sup>, 血圧144/102mmHg, 心拍数86bpm・整, 体温 36.9℃, 顔面は満月様。甲状腺腫は触知せず。胸部では心音, 呼吸音に異常なし。腹部は膨満・軟, 赤色皮膚線条あり, 中心性肥満あり。両側下腿浮腫あり, 皮下出血斑あり。背部痛, 亀背あり。野牛肩や多毛はみられなかった。

## 【検査所見】

血算では好中球優位の白血球増加を認め, 生化学検査ではALPが増加していた(表1)。空腹時血糖値, HbA1cは正常であったが, 75gOGTTでは2時間値206mg/dlと糖尿病型を示していた。内分泌学的検査(表2)では, 血中ACTHは感度以下で, コルチゾールの基礎値は高値で, 尿中コルチゾールは増加していた。血中ACTH, コルチゾー

表1 入院時検査所見

|       |      |                     |             |       |
|-------|------|---------------------|-------------|-------|
| 【血算】  |      | LDH                 | 230         | mU/ml |
| WBC   | 9200 | / $\mu$ l           | ALP         | 376   |
| Neu   | 83.3 | %                   | CPK         | 36    |
| Eos   | 0.6  | %                   | Na          | 146   |
| Baso  | 0.0  | %                   | K           | 4.1   |
| Mono  | 6.6  | %                   | Cl          | 109   |
| Lym   | 9.0  | %                   | Ca          | 8.9   |
| RBC   | 374  | $\times 10^4/\mu$ l | P           | 2.7   |
| Hb    | 11.5 | g/dl                | FPG         | 86    |
| Ht    | 35.1 | %                   | HbA1c(NGSP) | 5.8   |
| Plt   | 40.9 | $\times 10^4/\mu$ l | TC          | 187   |
| 【生化】  |      | TG                  | 130         | mg/dl |
| TP    | 6.5  | g/dl                | HDL         | 55    |
| Alb   | 3.4  | g/dl                | LDL         | 106   |
| BUN   | 12   | mg/dl               | CEA         | 3.2   |
| Cre   | 0.52 | mg/dl               | 【尿】         |       |
| T-bil | 0.37 | mg/dl               | 蛋白          | (-)   |
| AST   | 6    | mU/ml               | 糖           | (-)   |
| ALT   | 10   | mU/ml               | 潜血          | (-)   |

表2 内分泌学的検査所見

|                 |      |             |             |
|-----------------|------|-------------|-------------|
| 【血液】            |      |             |             |
| ACTH            |      |             |             |
| 8時              | <2.0 | pg/ml       | (7.2-63.3)  |
| 20時             | <2.0 | pg/ml       |             |
| Cortisol        |      |             |             |
| 8時              | 21.3 | $\mu$ g/dl  | (4.0-18.3)  |
| 20時             | 23.7 | $\mu$ g/dl  |             |
| PRA             | 0.3  | ng/ml/hr    | (0.3-2.9)   |
| PAC             | 40.0 | pg/ml       | (29.9-159)  |
| Adrenaline      | 19   | pg/ml       | (<100)      |
| Noradrenaline   | 253  | pg/ml       | (100-450)   |
| Dopamine        | <5   | pg/ml       | (<20)       |
| HVA             | 7.5  | ng/ml       | (4.4-15.1)  |
| VMA             | 11.6 | ng/ml       | (3.3-8.6)   |
| DHEA-S          | 19   | $\mu$ g/dl  | (19-231)    |
| TSH             | 1.16 | $\mu$ U/ml  | (0.45-3.33) |
| F-T3            | 1.74 | pg/ml       | (2.11-3.51) |
| F-T4            | 0.83 | ng/dl       | (0.84-1.44) |
| Calcitonin      | 24   | pg/ml       | (27.5-48.3) |
| 【蓄尿】            |      |             |             |
| Cortisol        | 350  | $\mu$ g/day | (11.2-80.3) |
| Adrenaline      | 11.0 | $\mu$ g/day | (1-23)      |
| Noradrenaline   | 402  | $\mu$ g/day | (29-120)    |
| Dopamine        | 1000 | $\mu$ g/day | (100-1000)  |
| HVA             | 5.3  | mg/day      | (1.6-5.5)   |
| VMA             | 7.5  | mg/day      | (1.4-4.9)   |
| Metanephrine    | 0.08 | mg/day      | (0.05-0.20) |
| Normetanephrine | 0.54 | mg/day      | (0.10-0.28) |

|                       |      |      |
|-----------------------|------|------|
| デキサメサゾン抑制試験           | 1mg  | 8mg  |
| ACTH(pg/ml)           | <2.0 | <2.0 |
| Cortisol( $\mu$ g/dl) | 19.4 | 22.1 |
| クロニジン試験               | 0分   | 180分 |
| Adrenaline(pg/ml)     | <5   | 8    |
| Noradrenaline(pg/ml)  | 201  | 84   |
| Dopamine(pg/ml)       | <5   | <5   |

括弧内は、基準値を示す。

ルの日内変動は消失、少量、大量デキサメサゾン抑制試験（迅速法）による抑制はみられなかった。血中のカテコラミンは正常であったが、血中VMAは軽度増加し、尿中ノルアドレナリン、VMA、ノルメタネフリンの軽度増加を認めた。クロニジン試験ではノルアドレナリンの抑制を認め、正常反応であった。腹部単純CTでは、左副腎に28mm大の辺縁平滑、内部均一の副腎腫瘍を認め、CT値は35HUとやや高吸収であった（図1 A）。造影CTでは左副腎腫瘍に均一な造影効果を認めた（図1 B）。腹部MRIでは、T1 opposed phase画像における信号強度の低下は認めず、脂肪成分に乏しい所見であった（図2 A, B）。<sup>131</sup>Iアドステロールシンチグラフィでは、副腎腫瘍への集積を認めなかった（図3）。<sup>123</sup>I-MIBGシンチグラフィでは、副腎への集積はみられなかったが、甲状腺右葉に重なる集積を

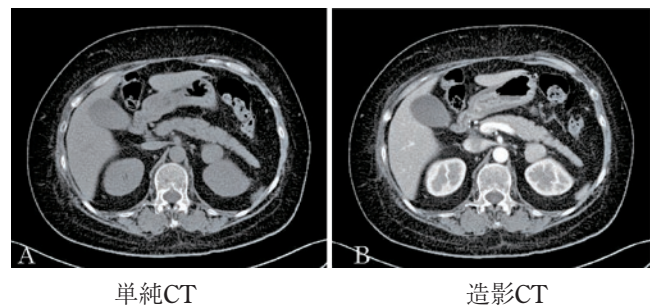


図1 腹部CT

左副腎に28mm大の辺縁平滑、内部均一の副腎腫瘍を認め、単純CTにてCT値は35HUとやや高吸収であった（A）。造影CTでは左副腎腫瘍に均一な造影効果を認めた（B）。

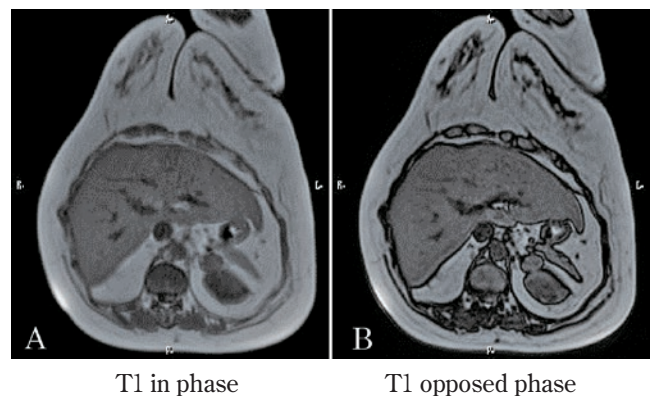
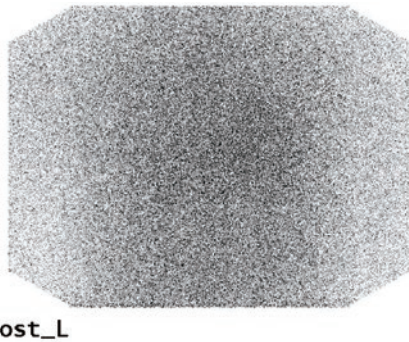


図2 腹部MRI

T1 opposed phase画像における信号強度の低下は認めず、脂肪成分に乏しい所見であった。



**図3**  $^{131}\text{I}$ -アドステロールシンチグラフィ  
左副腎腫瘍への集積を認めず，両側副腎への集積の低下を認めた。

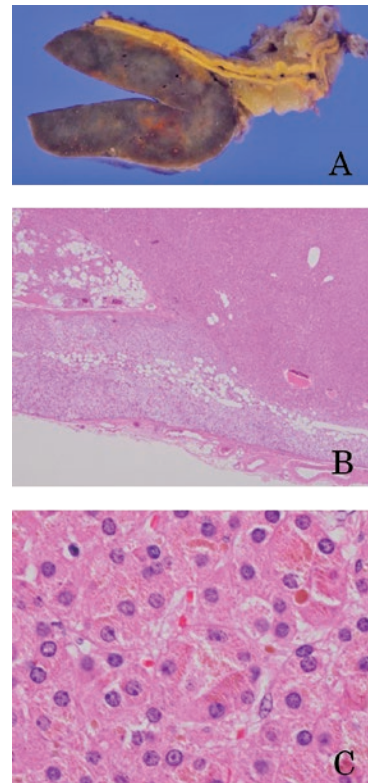
認め，頸部傍神経節腫瘍や甲状腺髄様癌の可能性が疑われた。甲状腺エコーでは腺腫様甲状腺腫の所見で，甲状腺右葉の11×10×16mm大の低エコー腫瘍からの細胞診では髄様癌の所見はなく，カルシトニンやCEAの上昇はなかった（表1，2）。また頸部CTにおいて頸部傍神経節腫瘍を疑う所見はみられなかった。胸腹部CTにて脊椎多発圧迫骨折，肋骨骨折を認めた。

**【入院後経過】**

身体所見でCushing徴候あり，血中コルチゾールは高値を示し，日内変動は消失し，デキサメサゾン抑制試験で抑制がみられないことからCushing症候群と診断した。Cushing症候群に伴い，高血圧，糖尿病型，骨粗鬆症に伴う肋骨，脊椎多発圧迫骨折を認めた。ACTHは感度未満であり左副腎腫瘍を認めることから，副腎性Cushing症候群と診断した。CT検査では，単純撮影においてCT値が高く，またchemical shift MRIではT1強調撮影のopposed phaseにおいて信号の低下がみられないことから，脂肪成分に乏しく，副腎皮質腺腫としては非典型的な所見であった。さらにアドステロールシンチグラフィでは副腎腫瘍への取り込みを認めず，副腎癌やblack adenomaが鑑別として考えられた。血中DHEA-Sの上昇なく，腫瘍サイズが4 cm未満，境界明瞭，内部均一であることから副腎癌は積極的に疑にくい所見であった。

一方尿中ノルアドレナリン，ノルメタネフリンの上昇がみられていたが軽度の上昇であり，クロニジン試験は陰性であり，褐色細胞腫は否定的と考えられた。MIBGシンチグラフィにてみられた甲状腺右葉の集積については，甲状腺髄様癌・頸部傍神経節腫瘍が鑑別として考えられたが，甲状腺エコーでは腺腫様甲状腺腫の所見で，同部位の細胞診では髄様癌などの所見はなく，CEAやカルシトニンも正常であり，いずれも否定的と考えられた。

術前にメチラポンによる治療を開始した後に，当院外科にて腹腔鏡下左副腎摘除術を施行した。肉眼所見では，2.7×2.5×1.8cm大の暗褐色調を呈した腫瘍であった（図4 A）。病理組織所見では，正常の副腎皮質から連続する被膜形成の見られない結節性病変で，好酸性の胞体を有した緻密細胞が増殖した腫瘍であり，リポフスチンと思われる茶褐色調の顆粒を認め，悪性所見はみられなかった（図4 B，C）。正常副腎組織は皮質がやや萎縮していた（図4



**図4** 病理所見

（A）肉眼所見では，2.7×2.5×1.8cm大の暗褐色調を呈した腫瘍を認めた。病理組織所見では，HE染色弱拡大（B）では，好酸性の胞体を有した緻密細胞が増殖した腫瘍であった。付随副腎皮質はやや萎縮していた。強拡大（C）では，リポフスチンと思われる茶褐色の顆粒を認め，悪性所見は認めず，black adenomaに合致する所見であった。

B）。手術後ヒドロコルチゾンの補充療法を継続している。

**考 察**

副腎腫瘍によるCushing症候群は，副腎皮質腺腫と副腎癌に分類され，大部分が片側の副腎皮質腺腫により生じる。副腎皮質腺腫のうち70%以上では脂肪成分が多いため，単純CTではCT値が低いのが特徴であり，臨床的にカットオフ値<10HUが感度71%，特異度98%と有用な指標とされている<sup>1)</sup>。一方，脂肪成分が少なくなるほど，褐色細胞腫や副腎癌，癌の副腎転移が疑われる。本症例は左副腎腫瘍によるCushing症候群の症例であったが，CT値が比較的高く，MRIでは脂肪成分に乏しい所見を呈しており，腺腫としては非典型的であった。さらにアドステロールシンチグラフィでは副腎腫瘍への取り込みを認めなかった。副腎皮質ホルモンはコレステロールが前駆物質であり，アドステロールシンチグラフィは，放射性同位元素で標識したコレステロールの副腎皮質への取り込みを撮像する検査である。コルチゾール産生副腎皮質腺腫では通常腫瘍側に集積し，非腫瘍側ではコルチゾール過剰分泌によるACTH分泌抑制により集積が抑制される。一方コルチゾール産生副腎癌では腫瘍への集積がみられないことが特徴的で，70%で集積がみられないという報告がある<sup>2)</sup>。副腎癌で集積が低下する原因としては，腫瘍からのグルココルチコイ

ドの分泌はCushing徴候を来すのに十分であるが、撮像されるほど腫瘍には取り込まれないことによる考えられている。またアルドステロン受容体拮抗薬であるスピロノラクトンやコルチゾールの合成分泌を抑制するケトコナゾールなどの薬剤により取り込みが低下することや、重症脂質異常症患者では、LDL受容体の活性低下により取り込みが低下することが報告されている<sup>3)</sup>。

Cushing症候群を呈する副腎皮質腺腫では、病理学的に淡明細胞と緻密細胞が種々の割合で混在する。その中で比較的稀に、本症例のように肉眼的に黒色調を呈するものがあり、black adenomaと呼ばれ、病理組織上多くの緻密細胞で構成され、内部にリポフスチン顆粒を有する。内分泌活性を有するblack adenomaのほとんどがCushing症候群を来すが、サブクリニカルCushing症候群や原発性アルドステロン症を呈する症例も報告されている。山口らによると臨床的特徴としては、20-40歳代の女性に好発し、重量は15g以下で長径が5 cm以下のものが多いとしている<sup>4)</sup>。一方で剖検において無機能性のblack adenomaを約10%に認めたという報告もある<sup>5)</sup>。

副腎腫瘍によるCushing症候群にて、シンチグラフィ陰性となるのは一般的に副腎癌の特徴であるが、black adenomaにおいてもシンチグラフィ陰性例が報告されている。われわれは、Cushing症候群、black adenomaをキーワードに医学中央雑誌およびPubMedを検索し、シンチグラフィの記載のあるCushing症候群を来したblack adenomaの報告30症例中、4症例においてシンチグラフィ陰性であった<sup>4), 6)-8)</sup> (表3)。陰性となる理由として、black adenomaは主に緻密細胞で構成されており、緻密細胞は淡明細胞と比較して脂質に乏しいため、腫瘍の大きさに比して、アドステロールの取り込み量が低く、シンチグラフィで描出されない可能性や、腫瘍におけるコレステロール代謝が亢進しているため、集積した放射性同位元素が、撮像する時には放出されてしまう可能性が考えられている。Reschiniらは実際に摘出腫瘍の放射性同位元素の取り込みについて検討を行っている。通常淡明細胞や緻密細胞の混在する副腎皮質腺腫の取り込み率は1.62%であり、腫瘍重量当たりの取り込み率は0.13%であるのに対して、シンチグラフィ陰性のblack adenomaの取り込み率は0.12%であり、腫瘍重量当たりの取り込み率は0.01%と低値であった<sup>6)</sup>。本症例では取り込みの測定は行っていないが、脂肪成分に乏しい画像所見であり、組織学的には緻密細胞で構成されており、アドステロールの取り込みが低下したものと考えられる。自験例を含むシンチグラフィ陰性の5症例の特徴は、年齢は28~40歳、すべて女性で、腫瘍の長径は22~37mm、腫瘍重量は7~14gであり (表3)、上記の山口らの報告している特徴と合致していた。Black adenomaにおけるシンチグラフィ陽性例、陰性例の違いについては個々の腫瘍の取り込み率の違いによる可能性が考えられる。

本症例ではCT、MRIでは脂肪成分に乏しい腫瘍で、腺腫としては非典型的であったが、血中DHEA-Sの上昇なく、腫瘍サイズが4 cm未満、境界明瞭、内部均一であることから副腎癌よりも、black adenomaを念頭において手術を行った。しかしながら、腫瘍径3 cm未満の副腎癌の

報告もあり<sup>9)</sup>、腺腫としては非典型的な画像所見を呈する場合には、注意する必要があると考えられる。

本論文の要旨は、第13回内分泌学会関東甲信越支部学術集会 (2012年12月) にて発表した。

表3 アドステロールシンチグラフィ陰性の副腎black adenomaの報告例

| 報告者                    | 年齢 | 性別 | 左右 | 大きさ (mm) | 重量 (g) | 臨床経過 | 血中 cortisol (µg/dl) |
|------------------------|----|----|----|----------|--------|------|---------------------|
| Reschini <sup>6)</sup> | 33 | 女  | 左  |          | 12     | 5年   | 25.3                |
| Ambrosi <sup>7)</sup>  | 36 | 女  | 左  | 22×18×15 | 7      |      | 10.2-24.0           |
| 山口 <sup>4)</sup>       | 28 | 女  | 左  | 32×37×30 | 14     | 3年   | 25.8                |
| 藤井 <sup>8)</sup>       | 34 | 女  | 左  | 25×25×25 |        | 3年   | 19.5                |
| 自験例                    | 40 | 女  | 左  | 27×25×18 |        | 2年   | 21.3                |

### 利益相反の開示

著者全員は本論文の報告内容について、報告すべき利益相反を有しません。

### 文 献

- 1) Boland GW, Lee MJ, Gazelle GS, et al. Characterization of adrenal masses using unenhanced CT : an analysis of the CT literature. *Am J Roentgenol* 1998 ; 171 : 201-204.
- 2) Barzon L, Zucchetto P, Boscaro M, et al. Scintigraphic patterns of adrenocortical carcinoma : morpho-functional correlates. *Eur J Endocrinol* 2001 ; 145 : 743-748.
- 3) Avram AM, Fig LM, Gross MD. Adrenal gland scintigraphy. *Semin Nucl Med* 2006 ; 36 : 212-227.
- 4) 山口寿功, 阿部 寛, 飯島良明, 他. クッシング症候群を呈し特異な画像および内分泌学的所見を認めた副腎Black Adenomaの1例. *ホルモンと臨床*1992 ; 40巻増刊 内分泌 興味ある症例19 : 156-159.
- 5) Robinson MJ, Pardo V, Rywlin AM. Pigmented nodules (black adenomas) of the adrenal. An autopsy study of incidence, morphology, and function. *Hum Pathol* 1972 ; 3 : 317-325.
- 6) Reschini E, Baldini M, Cantalamessa L. A black adrenocortical adenoma causing Cushing's syndrome not imaged by radiocholesterol scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1990 ; 17 : 185-187.
- 7) Ambrosi B, Colombo P, Faglia G. Cushing's syndrome due to a black adenoma of the adrenal gland : lack of tumour visualization by radiocholesterol scintigraphy. *Eur J Nucl Med* 1994 ; 21 : 1367-1368.
- 8) 藤井博子, 盛田幸司, 岩本雄次郎, 他. アドステロールシンチグラフィが繰り返し陰性で副腎癌との鑑別診断に悩まされた副腎black adenomaによるCushing症候群の1例. *防衛医科大学校雑誌* 2007 ; 32 : 160-164.
- 9) Dackiw AP, Lee JE, Gagel RF, et al. Adrenal cortical carcinoma. *World J Surg* 2001 ; 25 : 914-926.

# A case of Cushing's syndrome due to an adrenal black adenoma not visualized by adosterol scintigraphy

M. Takahashi<sup>1</sup>, S. Nagasaka<sup>1</sup>, T. Kodachi<sup>1</sup>, T. Wakabayashi<sup>1</sup>, N. Saito<sup>1</sup>, N. Noguchi<sup>1</sup>, K. Okada<sup>1</sup>, H. Imada<sup>2</sup>, N. Fukushima<sup>2</sup>, Y. Sakuma<sup>3</sup>, N. Sata<sup>3</sup>, S. Ishibashi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

<sup>2</sup>Department of Diagnostic Pathology, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

<sup>3</sup>Department of Surgery, Jichi Medical University, Tochigi, Japan

## Abstract

A 40-year-old woman with typical clinical and laboratory findings of Cushing's syndrome was found to have a left adrenal tumor, 28 mm in diameter, on abdominal computed tomography. However, no adrenal gland uptake was visualized on adosterol scintigraphy. Uptake in the right thyroid gland was observed on MIBG scintigraphy, associated with moderately increased urinary catecholamine excretion. She was referred to our hospital for further investigation. Adrenal carcinoma or black adenoma was suspected based on the lack of visualization of the adrenal glands on adosterol scintigraphy. Imaging studies showed that the thyroidal MIBG uptake was due to an adenomatous goiter lesion. Left adrenalectomy was performed; the tumor was dark brown in color, and the diagnosis of black adenoma was confirmed by histological examination. This rare case of adrenal black adenoma with lack of visualization of the adrenal glands on adosterol scintigraphy is reported.

Key Words: Cushing's syndrome; adrenal black adenoma; adosterol scintigraphy