

## 【症例報告】

副腎癌術後再発に対する mitotane (o, p'-DDD) 単独投与が  
著明な腫瘍縮小効果を得た 1 例前田 重孝<sup>1a)</sup>・柚須 恒<sup>1)</sup>・長谷川太郎<sup>1)</sup>・和田 鉄郎<sup>1)</sup>  
山崎 春城<sup>1)</sup>・清田 浩<sup>2)</sup>・大石 幸彦<sup>2)</sup><sup>1)</sup>東京慈恵会医科大学付属第三病院泌尿器科\* (a)現: 東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室)<sup>2)</sup>東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室

(平成 13 年 12 月 10 日受付・平成 14 年 2 月 4 日受理)

症例は、68 歳女性。右腰背部痛を主訴に近医を受診し、右副腎腫瘍を指摘され 1999 年 10 月当科初診。1999 年 12 月に右副腎摘出術+肝部分切除術を施行した。病理診断は、副腎皮質腺腫であった。以後、外来で経過観察していたが、2000 年 6 月に手術創に沿った皮下腫瘍が出現した。ECHO 下腫瘍生検を施行し、副腎皮質癌 (以下、副腎癌) の局所再発と診断した。2000 年 8 月より mitotane の単独投与を開始したところ、著明な腫瘍縮小効果を認めた。副腎癌は比較的まれな疾患であるが、あらゆる年齢の男女いずれにも発生する予後不良な疾患である。現在のところ外科的治療のみが根治を期待できる治療法とされ、不完全切除例の予後はきわめて不良である。今回われわれは、副腎癌の局所再発に mitotane の単独投与が奏効した症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

**Key words:** adrenocortical, carcinoma, mitotane (o, p'-DDD)

## I. 症 例

症例; 68 歳 女性。

既往歴; 平成 2 年 肺癌に対し開胸手術。

家族歴; 特記事項はなし。

現病歴; 右腰背部痛を主訴に近医受診し、腹部超音波検査・腹部 CT 検査にて右副腎腫瘍を指摘され、1999 年 10 月に東京慈恵会医科大学付属第三病院を紹介受診した。腹部 CT 検査では、右副腎部に 8×7×6 cm 大の充実性腫瘍を認め、副腎皮質シンチにて右副腎部に強く大きな集積像を認めた。副腎髓質シンチでは集積を認めなかった。血中の ACTH・cortisol・aldosteron・DHEA-S・11-OHCS・catecholamine 値に異常はなく、尿中 hormone 値も正常範囲内であった。右副腎皮質腫瘍の術前診断で、1999 年 12 月 13 日に右副腎摘出+肝部分切除術を施行した。術中、腫瘍が肝臓と強く癒着していたため肝を部分切除したが、病理組織学的には肝臓は炎症性変化のみで腫瘍の浸潤を認めなかった。副腎腫瘍の病理組織学的診断は、副腎皮質腺腫であった。以後、外来にて嚴重に経過観察していたところ、2000 年 6 月になり手術創に沿った皮下腫瘍が出現した。CT・MRI・doppler ECHO では手術創に沿って血管に富む充実性腫瘍が認められた。副腎腫瘍の局所再発が疑われ、精査加療目的で 2000 年 8 月 14 日に再入院となった。

入院時身体所見; 手術創に沿って後腋窩線より臍上まで最大 10×4 cm 大の充実性腫瘍を数珠状に触れた。

入院時検査所見; 血液一般検査では、異常値を認め

ず。血液生化学検査は、AST 29 IU/L, ALT 13 IU/L, LDH 536 IU/L, ChE 2,754 IU/L, T-Bil 0.4 mg/dL, ALP 180 IU/L,  $\gamma$ -GTP 37 IU/L, TP 6.8 g/dL, Alb 3.9 g/dL, UN 6 mg/dL, Cr 0.6 mg/dL, Na 140 mmol/L, K 5.3 mmol/L, Cl 105 mmol/L, Ca 8.4 mg/dL。LDH の上昇, K の軽度上昇を認めた。

内分泌検査は、血中 ACTH 33 pg/mL, cortisol 12.2  $\mu$ g/dL, aldosteron 300 pg/mL, DHEA-S 24,900 ng/mL, 11-OHCS 37.1  $\mu$ g/dL。血中 catecholamine は正常範囲内であった。尿中 17-OHCS 3.9 mg/day, 17-KS 66.6 mg/day, 17-KGS 45.30 mg/day。尿中 catecholamine, VMA および 5 HIAA は、正常範囲内であった。血中 DHEA-S, 11-OHCS, 尿中 17-KS, 17-KGS の上昇を認めた。

画像所見; Doppler ECHO では、手術創に沿って多発する血管に富んだ充実性腫瘍を認めた (Fig. 1)。腹部 MRI では、右傍正中前腹壁から右側腹壁にかけて充実性の皮下腫瘍を多数認めた (Fig. 2)。I<sup>131</sup>-adosterol scintigram では背部に多発する小集積を認め、副腎皮質由来の腫瘍の多発する局所再発が疑われた。

経過; 副腎腫瘍の局所再発を疑い、2000 年 8 月 15 日に超音波下腫瘍生検を施行した。病理組織は、1999 年 12 月に摘出した右副腎腫瘍と同じ組織像を呈した。以上の臨床経過、諸検査より副腎癌の局所再発と診断した。2000 年 8 月 25 日より mitotane の単独投与を開始した。Mitotane の初期投与量は、1.5 g/day とし、4.5

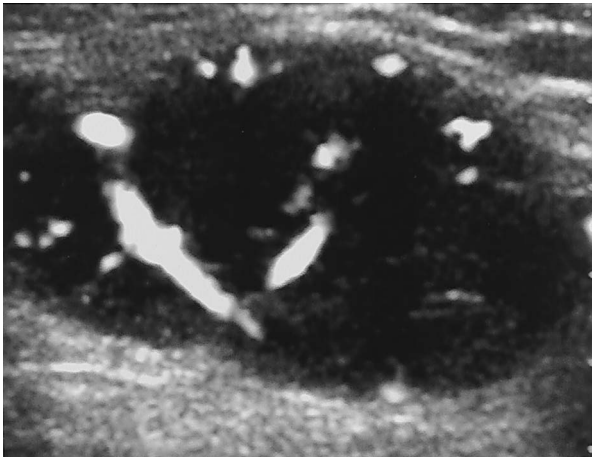


Fig. 1. Doppler echo of abdominal wall: subcutaneous solid mass in blood flow.

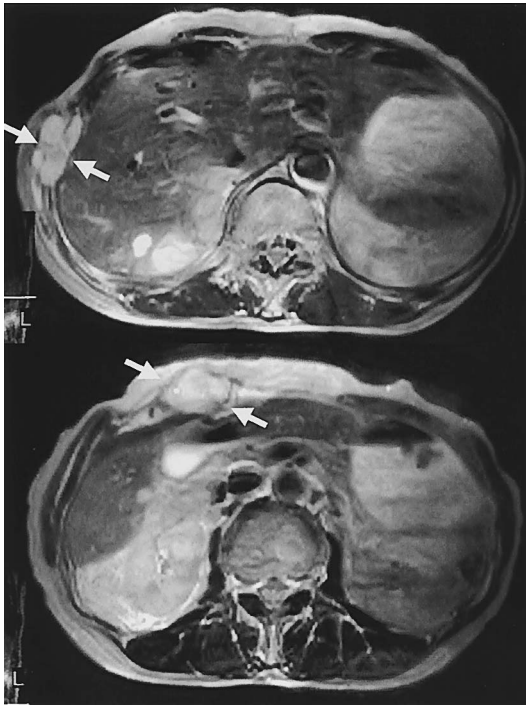


Fig. 2. MRI before mitotane therapy (T2-weighted images): multiple tumors in abdominal wall.

g まで増量した。投与開始して 2 か月ほどで食思不振が強くなり、3 g に減量した。その後も消化器症状が持続したため、1.5 g まで減量した。食思不振、全身倦怠感が強くなり、2000 年 11 月 30 日 mitotane 投与を中止し、dexamethasone 4 mg/day の投与を開始した。症状改善したため dexamethasone を漸減し、12 月 18 日より mitotane 投与を再開した (1.5 g/day)。3 g に増量したところ再び消化器症状が出現したため、1.5 g/day に減量し、mitotane 投与を維持した。

治療開始前に触知した最大 10×4 cm 大の皮下腫瘍は、2000 年 11 月 30 日には触知しなくなった。

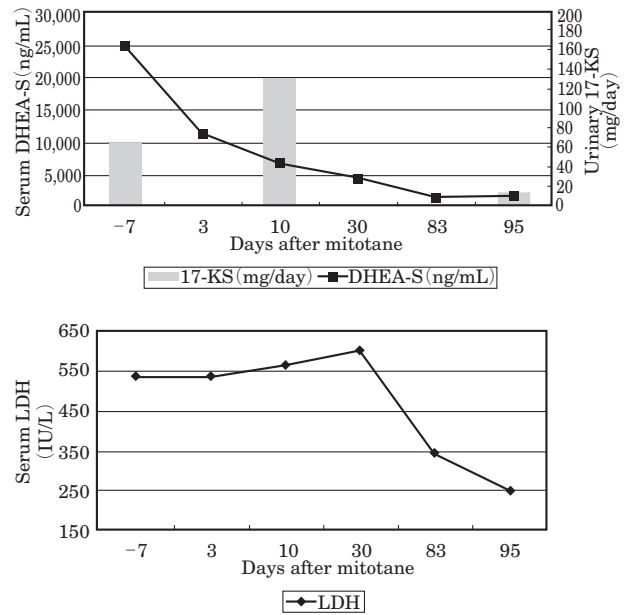


Fig. 3. Changes in urinary 17-KS, serum DHEA-S, and serum LDH before and after mitotane therapy.

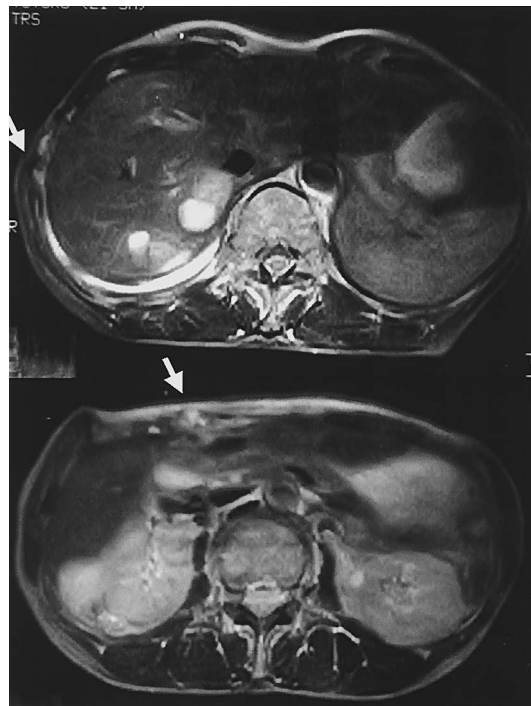


Fig. 4. MRI after mitotane therapy (T2-weighted images): tumors of abdominal wall markedly reduced.

内分泌学的検査では、治療開始前に高値を示した血中 DHEA-S (24,900 ng/mL) が 2000 年 11 月 30 日には 1,540 ng/mL と基準範囲内まで減少した。11-OHCS も、37.1 μg/dL から 20.4 μg/dL まで減少した。尿中 17-KS も、66.6 mg/day から 13.4 mg/day まで減少した。また、治療前に高値を示した LDH (536 IU/L) も

224 IU/Lまで減少した (Fig. 3)。

画像検査では、MRI上多発していた皮下腫瘍は2000年12月9日のMRIでは、ほぼすべて消失した (Fig. 4)。

2001年1月に再び食思不振・消化器症状強くなり、dexamethasone併用を開始したが症状改善せず、mitotane投与の中止を余儀なくされた。その後、多発性肝転移が出現したが、2001年11月現在外来通院中である。

## II. 考 案

副腎皮質癌 (以下、副腎癌) は比較のまれな疾患であるが、あらゆる年齢の男女いずれにも発生する予後不良な疾患である。100万人に0.5~2人の罹患率で全腫瘍の0.02%と報告されている<sup>1,2)</sup>。近年、画像診断技術の進歩、人間ドック、健康診断の普及に伴い副腎偶発腫瘍の発見頻度が高くなってきている。これら副腎偶発腫瘍に占める副腎癌の割合は、本邦では4.3~9.4%と報告されており<sup>6)</sup>、副腎癌の治療機会も増加してきているが根治的治療は非常に困難で、5年生存率は16~35%とされている<sup>3)</sup>。副腎癌は一般に抗癌剤や放射線療法に抵抗性であり、現在のところ外科的治療のみが根治を期待できる治療法とされている。不完全切除例の5年生存率は0~9%ときわめて予後不良である<sup>7)</sup>。

一般に、完全な手術摘出が不可能な症例や再発症例では、薬物療法として副腎酵素阻害剤であるmitotane (o, p'-DDD) (以下、mitotane) が用いられており、本症例でも副腎癌の再発に対してmitotaneを単独投与し、著明な腫瘍縮小効果を得た。

殺虫剤であるDDTの誘導体DDDは、1949年にNelsonとWoodardら<sup>8)</sup>により、イヌの副腎皮質に選択的な壊死作用のあることが認められた。そのDDDの光学異性体であるmitotaneは、1957年にNicholsら<sup>4)</sup>によりはじめて分離精製され、副腎に対する活性成分がmitotaneであることが発見された。その特性としては、副腎皮質に対する選択的な細胞毒性 (壊死作用)、副腎癌の原発腫瘍・転移巣の縮小効果、ステロイド合成阻害作用などがある。

副腎癌に対する化学療法は、1959年にBergental<sup>5)</sup>らが遠隔転移を伴う手術不能な症例に対してmitotaneを投与し、腫瘍の縮小と尿中ステロイド代謝産物の減少を認めたことよりはじまり、1966年にHutterら<sup>9)</sup>が138例のmitotaneの治療成績をまとめ、その有用性を報告した。Mitotaneは、現在も多くの施設で使用されており、その奏効率は約3割程度とされている<sup>3)</sup>が、その治療効果は十分ではなく50%生存率は約1年とされている<sup>10)</sup>。本症例では、初診時から24か月、再発を認

めてから17か月経過しているが、現在も外来通院中である。再発時に認められた皮下の転移巣はほぼ消失し、著明な腫瘍縮小効果が得られた。そして、副腎癌の内分泌的検査における特徴である血中DHEA-Sや尿中17-KSの上昇もmitotane投与後、減少を認めた。また治療開始前に認めたLDHの上昇も著明に減少した。

しかしながら問題点としてmitotaneの副作用の出現があげられる。副作用として、消化器症状・皮膚症状・精神神経症状・副腎不全・腎障害・肝障害などが挙げられる。重篤な副作用である副腎不全に対しては、ステロイドの併用である程度コントロール可能であるが、一方で消化器症状はコントロール困難である。本症例では、mitotaneを最大4.5 g/dayまで増量し得たが食思不振・嘔気・嘔吐といった消化器症状のため減量を余儀なくされた。最終的には、患者の希望もありmitotane投与を中止したところ多発する肝転移が出現し、増大してきた。消化器症状によりmitotane投与の継続が困難で有効な治療効果を得られなかった症例も多いと推測され、今後、消化器症状をいかにコントロールするかが課題であろう。

## 文 献

- 1) Brennan M F: Adrenocortical carcinoma. CA 37: 348~365, 1987
- 2) Wooten M D, King D K: Adrenal Cortical Carcinoma. Epidemiology and Treatment with Mitotane and a Review of the Literature. Cancer 72: 3145~3155, 1993
- 3) 芳賀一徳, 篠原信雄, 野々村克也, 他: 副腎皮質癌の予後規定因子. 内分泌外科 16: 177~182, 1999
- 4) Nichols J, Hennegar G: Studies on DDD, 2,2-bis (parachlorophenyl)-1,1-dichloroethane. Exp. Med. & Surg. 15: 310, 1957
- 5) Bergental D H, Lipsett M B, Moy R H, et al.: Regression of adrenal cancer and suppression of adrenal function in man by o, p' DDD. Transactions of the Association of American Physicians 72: 341~350, 1959
- 6) 島崎 淳, 市川智彦, 始関吉生, 他: 本邦臨床統計集, 副腎癌. 日本臨牀 51 (増刊号): 766~782, 1993
- 7) Schulick R D, Brennan M F: Adrenocortical Carcinoma. World J. Urol 17: 26~34, 1999
- 8) Nelson A, Woodward G: Adrenal cortical atrophy and liver damage in dogs feeding 2,2-bis (parachlorophenyl) 1,1-dichloroethane (DDD). Fed. Proc 7: 276, 1948
- 9) Hutter A M Jr, Kayhoe D E: Adrenal Cortical Carcinoma. Clinical features in 138 patients. Am. J. Med 41: 572~580, 1966
- 10) Hary L E, Rena V: Adrenal Cortical Neoplasms. A study of 56 cases. Am. J. Clin. Pathol 105: 76~86, 1996

## Recurrent adrenocortical carcinoma with tumor reduction using mitotane (o, p'-DDD): A case report

Shigetaka Maeda<sup>1)a)</sup>, Hisashi Yusu<sup>1)</sup>, Taro Hasegawa<sup>1)</sup>, Tetsuro Wada<sup>1)</sup>,  
Haruki Yamazaki<sup>1)</sup>, Hiroshi Kiyota<sup>2)</sup> and Yukihiro Oishi<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Urology, Third Affiliated Hospital, Jikei University, 4-11-1 Honcho, Komae, Tokyo, Japan

<sup>a)</sup>Present address: Department of Urology, Jikei University School of Medicine

<sup>2)</sup>Department of Urology, Jikei University School of Medicine

A 68-year-old woman with right-side lumbago was found to have a right adrenal tumor, which we resected in December 1999. The pathological diagnosis was adrenocortical adenoma. A tumor hump along the surgical incision appeared in June 2000. Needle biopsy indicated local recurrence of adrenocortical carcinoma. Mitotane therapy was started from August 2000, and tumors decreased markedly in size. Adrenocortical carcinoma is comparatively rare disease, found as a convalescence defective disease occurring in both men and women in all ages. Surgery remains the primary, definitive, single potentially curative treatment for adrenocortical carcinoma. Incomplete resection has an extremely poor prognosis. Our administration of mitotane in a case with local recurrence clearly reduced tumor size.