

原 著

非機能性副腎偶発腫瘍の臨床像とステロイド生合成系に関する検討

東京女子医科大学 第二内科学教室（主任：出村 博教授）

カタヤマ マユミ ノムラ カオル ウジハラ マコト デムラ ヒロシ
片山真由美・野村 馨・宇治原 誠・出村 博

（受付 平成9年11月13日）

**Clinical and Hormonal Characteristics of Non-functioning
Adrenal Incidentaloma****Mayumi KATAYAMA, Kaoru NOMURA, Makoto UJIHARA and Hiroshi DEMURA**

Department of Medicine II (Director: Prof. Hiroshi DEMURA)

Tokyo Women's Medical College

CT or MRI scan has revealed unexpected adrenal masses during examinations for unrelated disease with the frequency ranging from 0.4 to 1.3%. Most of these incidentalomas were adenomas that had lost the ability to secrete biological potent hormones, i.e., nonfunctioning adenoma. The present study was to clarify the clinical characteristics and steroidogenesis of these incidentalomas. The frequency of adrenal incidentaloma on CT scan examined in 1,116 subjects in a general hospital increased after age 60, i.e., 0.49% between 40 and 49 years, 0.43% between 50 and 59 years, 0.87% between 60 and 69 years, and 0.82% between 70 and 79 years. Forty-four patients have been diagnosed to have a nonfunctioning adenoma(s) in our department. They were frequently suffered from hypertension, impaired glucose intolerance, and/or hyperlipidemia. These findings suggest that nonfunctioning adenomas may be an aging-related phenomenon. Nonfunctioning adenomas were small and grew very slowly. No difference in frequency was seen between men and women. Rapid ACTH tests was conducted in 8 patients with nonfunctioning adenoma. Plasma 17-hydroxyprogesterone (17-OHP) increased excessively in one patient and increased fairly in two. A hyperresponder of 17-OHP in rapid ACTH test was thus present, although its frequency was lower than that reported in Caucasians. Thus, the impairment of steroidogenesis at or proximal to 21-hydroxylation may occur in most of non-functioning adenomas.

はじめに

近年、超音波やCT, MRI 検査などの画像診断の進歩、普及によって偶然に副腎に腫瘍が見つかることが多くなった。この副腎偶発腫瘍 (adrenal incidentaloma) が見つかる頻度は0.4～1.3%程度と報告されており日常臨床上問題となっている^{1)~5)}。その臨床像などについては本邦でもいくつかの全国調査^{5)~8)}により明らかにされてきたが、まだ不明な点も多い。

副腎偶発腫瘍の大部分は良性で非機能性の腺腫

である。従来の報告では副腎偶発腫瘍（または非機能性腺腫）の患者の年齢分布が代表的機能性腺腫であるクッシング症候群に比べて高いことが特徴として報告されている^{5)~9)}。しかし、そもそも副腎偶発腫瘍を指摘されるきっかけは他の病気の検査のためであり、高年齢の患者が多いのは当然といえる。副腎偶発腫瘍の平均年齢が高いのは母集団の選択の偏りを反映するものとの疑問がある。副腎の画像診断を受けた患者群を年齢別に整理し、各世代ごとの副腎偶発腫瘍の発見頻度を明ら

かにすべきであるが、そのような報告はまだない。

最近、副腎偶発腫瘍のステロイド合成に関して、21水酸化酵素の欠損が見られると欧米で報告されている^{10)~13)}。その頻度も60~71%と高率であるとの報告がなされている¹⁰⁾¹¹⁾。また先天性21水酸化酵素欠損症(晩発型)患者2名が60歳代で副腎偶発腫瘍を検出されたとの報告もある¹²⁾。21水酸化酵素をコードしているP-450c21遺伝子はHLAタイプとも連動していて、その異常の発現頻度などは人種間で異なる。本邦では白人と比較して先天性21水酸化酵素欠損症の頻度は低いとされているが、副腎偶発腫瘍を有する患者での副腎21水酸化酵素についての報告はまだない。

今回の研究は副腎偶発腫瘍または非機能性腺腫の臨床的特徴と病態の解明を目的としている。当科における非機能性副腎偶発腫瘍の症例の解析と、機能性腺腫であるクッシング症候群および特徴的臨床症状を示さないサブクリニカルクッシング症候群との比較検討を行った。さらに一般市中病院で1,116名の患者を対象に世代毎の副腎偶発腫瘍の検出頻度を求めた。また非機能性副腎偶発腫瘍の8症例に迅速ACTH試験を行いコルチゾール、17 α -ヒドロキシプロゲステロン(17-OHP)の反応を検討し、21水酸化酵素やその他のステロイド合成系について考察した。

対象および方法

1. 本論文中の副腎偶発腫瘍と非機能性腺腫の用語の使い分けについて

非機能性腺腫はすべて偶発腫瘍として発見される。偶発腫瘍には機能性腫瘍(クッシング症候群、原発性アルドステロン症、男性化腫瘍、褐色細胞腫)も含まれている。本邦での全国集計^{5)~8)}によれば偶発腫瘍の29.7~67.9%は非機能性腺腫である。本論文では画像診断で副腎皮質由来の腺腫であり、負荷試験を含めた内分泌学的検討により非機能性と診断された症例のみを非機能性腺腫とした。ホルモン基礎値のみ正常であることを確認し、負荷試験は未施行の症例を副腎偶発腫瘍とした。偶発腫瘍のうち5~12%がサブクリニカルクッシング症候群(次の対象の項で説明)であるとの報告もあり⁹⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、偶発腫瘍にサブクリニカルクシ

ング症候群が含まれている可能性は否定できない。しかし明らかな機能性腺腫は除外した。

2. 対象

1985年から1996年の12年間の当科における非機能性腺腫44例を検討した。

同期間に当科において診断され、片側副腎摘除術を施行された副腎腺腫によるクッシング症候群36例と文献^{11)15)~42)}より得られたサブクリニカルクッシング症候群48例についても比較検討を行った。サブクリニカルクッシング症候群は、クッシング症候群に典型的な臨床症状は示さないコルチゾール産生腺腫で、偶発腫瘍として発見される⁴³⁾。腫瘍からのコルチゾール分泌の自津性、血中コルチゾールの日内変動の消失、デキサメサゾンによるコルチゾール抑制の消失あるいはCRFテストでの無反応によって確認される。

当科関連病院(牧田総合病院、東京都大田区)において、1995年から1996年の2年間に副腎を標的臓器とせずに腹部CTを施行された40歳から79歳までの1,116例について世代毎の副腎偶発腫瘍の検出頻度について検討した。39歳以下、80歳以上は症例数が少ないので除外した。血中コルチゾール、DHEA-S、アルドステロン、レニン活性、ACTH、アドレナリン、ノルアドレナリンはいずれも正常範囲であり、非機能性腺腫と考えられた。ただし負荷試験は施行していないのでサブクリニカルクッシング症候群が混在している可能性は否定できていない。

3. ホルモン測定

コルチゾール、17-OHPは特異的ラジオイムノアッセイで測定した。血漿17-OHP値の正常範囲は0.2~3.1ng/mlである。

検査について説明し同意を得た非機能性腺腫の8例について迅速ACTH試験を施行した。0.25mgのコートロシン(第一製薬)静注後採血し、各種ステロイドを測定した。国際的コンセンサスとして、血漿17-OHPが10ng/ml以上に増加したものは過大反応として21水酸化酵素欠損症が疑われるとされている¹³⁾。その際のコントロール40例における血漿17-OHPの60分頂値は平均3.7(1.8~9.4)ng/mlと報告されている。

4. 統計

解析には Fisher の直接確率法, unpaired t-test を用いた. $p < 0.05$ を統計学的に有意であるとした.

結 果

1. 当科での非機能性腺腫の臨床像と特徴, およびクッシング症候群, サブクリニカルクッシング症候群との比較

当科における非機能性副腎腺腫44例について超音波, CT, MRI などの画像検査が施行された理由は人間ドックなどのスクリーニングとして行われたものが, 約半数の21例と最も多かった. その他の理由としては高血圧, 肥満, 月経異常, 肝障害, 腎障害, 胆石, 腹痛, 背部痛などの検査のためである. 合併症としては, 高血圧(60%), 耐糖能障害(50%), 高脂血症(43%)が多く, 重複しているものも多い. これらのいずれも認められなかったのは, 44例中7例(16%)のみであった. 1例(後述, 症例1)のみ手術治療が施行され, 残りはすべて経過観察とされている. 約半数の20例は受診の途絶などの理由によって再検査は行われていなかった. 再検査の行われた24例について平均の経過観察期間は3.3年間であり, その症例の中には機能性腫瘍へと移行したり, または腫瘍径が増大し悪性腫瘍を疑わせたものは見られなかった.

この44例と, 文献より得られたサブクリニカルクッシング症候群48例, および当科におけるクッ

シング症候群36例についての比較を表1に示した. 平均年齢は非機能性腺腫で58歳, サブクリニカルクッシング症候群で54歳であり, クッシング症候群の39歳に比較して有意に高齢であった($p < 0.0001$). 性別はクッシング症候群では圧倒的(92%)に女性が多いが, サブクリニカルクッシング症候群で62%, 非機能性腺腫で39%であり女性優位の傾向は明らかではなくなっている. 平均腫瘍径はクッシング症候群(32mm)とサブクリニカルクッシング症候群(34mm)がほぼ同サイズであるが, 非機能性腺腫(20mm)は有意に両者より小型であった($p < 0.0001$). 非機能性腺腫の12%で両側副腎に腺腫を認めた. 血中コルチゾール基礎値と尿中遊離コルチゾール排泄量はそれぞれの臨床像を反映するものであった.

2. 年齢別副腎偶発腫瘍の検出頻度

当科関連病院で腹部CTを施行した40歳から79歳までの1,116例について検討した.

平均年齢63歳, 男性745例(67%), 女性371例(33%)で, 施行した理由は肝障害が全例中30%で最も多く, その他, 消化管疾患, 腹痛, 背部痛, 人間ドックなどのスクリーニング, 腎障害, 胆道系疾患, 膝疾患といった理由であった. そのうち副腎に偶発腫瘍が見つかったのは7例(0.63%)であった(表2).

年齢別にその頻度を見てみると, 40歳代では205例中1例(0.49%), 50歳代では321例中1例

表1 非機能性腺腫, サブクリニカルクッシング症候群, クッシング症候群の比較

	非機能性腺腫	サブクリニカルクッシング症候群	クッシング症候群
症例数	44	48	36
年齢(歳)	58(25~82)	54(30~81)	39(21~73)
性別(%)			
男	61	38	8
女	39	62	92
腫瘍径(mm)	20(7~55)	34(18~75)	32(18~50)
局在(%)			
右側	35	50	42
左側	53	50	53
両側	12	0	5
血中コルチゾール($\mu\text{g}/\text{dl}$)	14.0(6.4~23.2)	16.0(7.9~32.4)	26.6(16.2~43.4)
尿中遊離コルチゾール 排泄量($\mu\text{g}/\text{day}$)	87.7 (20.3~323.8)	141.8 (23.9~465.2)	544.6 (59.8~1294.8)

非機能性腺腫, クッシング症候群は自験例, サブクリニカルクッシング症候群は文献(11), (15)~(42)より引用. ()は範囲を示す.

表2 副腎偶発腫瘍の検出頻度

	対象 被験者数	副腎偶発腫瘍 症例数	平均年齢 (歳)	検出頻度 (%)
自験例	1,116	7	63	0.63
Glazer ら ¹⁾	2,200	16	57	0.73
Prinz ら ²⁾	1,419	5	58	0.35
Abecassis ら ³⁾	1,459	19	61	1.30
Belldegrun ら ⁴⁾	12,000	88	不明	0.73
猿田 ら ⁵⁾	3,000	14	不明	0.47

当科関連病院での検討(自験例)と文献引用例を比較した。

(0.31%)であるのに比較して、60歳代では345例中3例(0.87%)、70歳代では245例中2例(0.82%)であり、60歳以上で増加傾向を認めた。ただし、いずれの世代でも偶発腫瘍の検出数が少ないためカイ二乗検定などの統計処理はできなかった。7症例の平均年齢は63歳、内訳は男性4例、女性3例である。男性と女性の検出率はそれぞれ0.54、0.81%であった(Fisherの直接確率法で有意差なし)。

3. 非機能性腺腫における迅速 ACTH 試験

当科での非機能性腺腫44例中の8例について迅速 ACTH 試験を施行した。全例で血中コルチゾールは増加反応を示した。17-OHPについては1症例が明らかな過大反応を示し、他の2症例でも高反応の傾向を示した(図1)。

1) 症例1

57歳の女性で、特記すべき家族歴、既往歴はなく、急性心膜炎で他院にて入院治療を受けた。その際に左の副腎に直径45mmの偶発腫瘍を認め、精査のため当科に転院となった。特記すべき臨床症状はなく、耐糖能障害と高脂血症のみ合併症として認められた。各種ホルモンの基礎値はいずれも正常で、血中コルチゾール値はデキサメサゾン抑制試験(0.5mg)で抑制された。迅速 ACTH 試験で17-OHPはやや高反応を示した(図1)。コルチゾールは21.5 μ g/dlから66.8 μ g/dl(60分頂値)へと増加した。ガリウムシンチグラフィでは腫瘍部に一致した取り込みを認め、腫瘍径も大きいので悪性腫瘍の可能性も考慮し、腫瘍摘除術を施行した。病理学的には良性の腺腫であり、正常副腎組織に明らかな萎縮性変化が認められないことから、非機能性副腎腺腫と確定診断された。術後

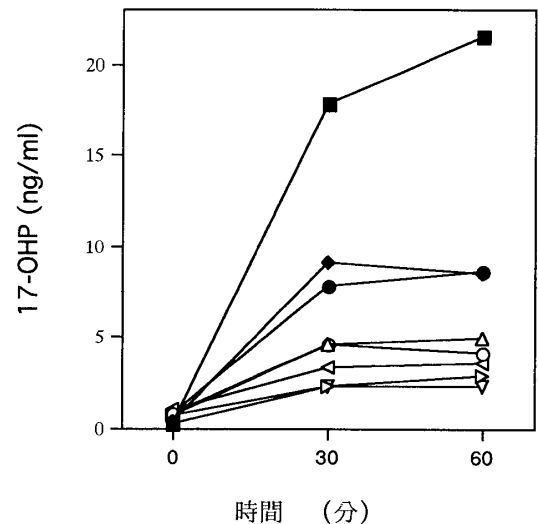


図1 迅速 ACTH 試験における17 α -hydroxyprogesterone (17-OHP) の反応

8症例の非機能性腺腫で検討した。症例1(◆)、症例2(■)、症例3(●)、症例4(△)、症例5(○)、症例6(◁)、症例7(▷)、症例8(▽)は本文参照。17-OHP頂値は10ng/ml以上に増加したものを過大反応とした。症例2は過大反応を示した。

3カ月目に再度施行された迅速 ACTH 試験では、17-OHPはやや低反応を示しコルチゾールは22.1 μ g/dlから37.9 μ g/dl(60分頂値)へと増加した(図2)。

2) 症例2

54歳の女性で、糖尿病の治療中にスクリーニングとして施行されたCTで両側の副腎に直径右24mm、左30mmの腺腫と考えられる偶発腫瘍が認められた。特記すべき家族歴、臨床症状はないが、糖尿病のほかに高脂血症が認められた。各種ホルモンの基礎値は正常で、迅速 ACTH 試験で血中コルチゾールは8.0 μ g/dlから46.2 μ g/dl(60分頂値)へ正常反応を示したが、17-OHPは明らかな過大反応を示した(図1)。この非機能性腺腫については現在経過観察中である。

3) 症例3

73歳の男性で、下肢の疲労感としびれ感の精査中に施行されたCTで左の副腎に直径45mmの腺腫が認められた。特記すべき家族歴、臨床症状はなく、耐糖能障害のみ認められた。各種ホルモンの基礎値は正常で、迅速 ACTH 試験で血中コルチゾールは7.3 μ g/dlから23.4 μ g/dl(60分頂値)

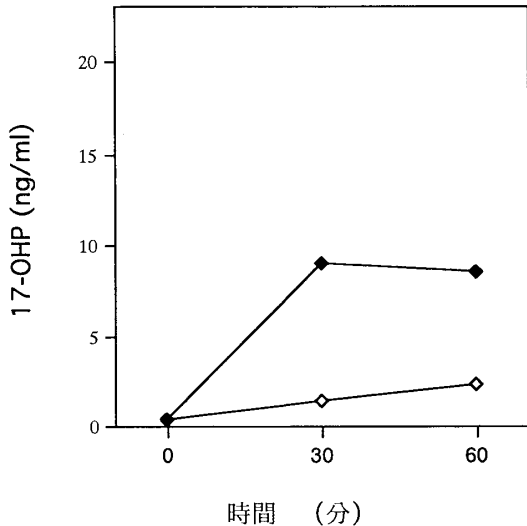


図2 迅速 ACTH 試験における 17α -hydroxyprogesterone (17-OHP) の反応：非機能性腺腫摘出前後の比較
症例1の非機能性腺腫摘出前後の迅速 ACTH 試験。摘出前(図1参照)(◆)では17-OHP 頂値が比較的高いが摘出後(◇)では減弱している。

へ正常反応を示したが、17-OHP は0.70ng/ml から8.60ng/ml (60分頂値)とやや高反応を示した(図1)。この非機能腺腫についても現在経過観察中である。

4) 症例4

48歳の女性で、橋本病の治療中に月経異常と浮腫を認めたため施行されたCTで左の副腎に直径10mmの腺腫が認められた。特記すべき家族歴はなく、耐糖能障害を認めたが、各種ホルモンの基礎値は正常で、迅速 ACTH 試験でも血中コルチゾールは正常反応を示し、17-OHP は過大反応を示さなかった(図1)。

5) 症例5

71歳の女性で、糖尿病、高血圧、高脂血症の治療中にスクリーニングとして施行されたCTで右の副腎に直径10mmの腺腫が認められた。特記すべき家族歴はなく、骨粗鬆症を認めたが、各種ホルモンの基礎値は正常で、迅速 ACTH 試験でも血中コルチゾールは正常反応を示し、17-OHP は過大反応を示さなかった(図1)。

6) 症例6

44歳の男性で、高血圧と肥満の治療中にスクリーニングとして施行されたCTで左の副腎に直

径23mmの腺腫が認められた。特記すべき家族歴はなく、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症を認めたが、各種ホルモンの基礎値は正常で、迅速 ACTH 試験でも血中コルチゾールは正常反応を示し、17-OHP は過大反応を示さなかった(図1)。

7) 症例7

33歳の女性で、月経異常の精査中に施行されたCTで左の副腎に直径9mmの腺腫が認められた。特記すべき家族歴はなく、各種ホルモンの基礎値は正常で、迅速 ACTH 試験でも血中コルチゾールは正常反応を示し、17-OHP は過大反応を示さなかった(図1)。

8) 症例8

54歳の女性で、左背部痛の精査中に施行されたCTで左の副腎に直径10mmの腺腫が認められた。特記すべき家族歴、臨床症状はなく、各種ホルモンの基礎値は正常で、迅速 ACTH 試験でも血中コルチゾールは正常反応を示し、17-OHP は過大反応を示さなかった(図1)。

考 察

副腎偶発腫瘍は中高年者に多く、高血圧などの生活習慣病の合併が多いと報告されている。当内科での非機能性腺腫の平均年齢は58歳、関連病院での副腎偶発腫瘍の平均年齢も63歳であり、クッシング症候群(39歳)に比較して高齢であった。しかし、いままでの疫学調査では年齢別の頻度が検討されていないため、副腎偶発腫瘍が中高年者に多いのは単に診断機会が多いことによる可能性を否定することはできない。今回、我々は症例の偏りのない一般市中病院での頻度を検討した。

そのうち副腎偶発腫瘍が見つかったのは7例であった。頻度0.63%であり Glazer ら¹⁾、Belldegurun ら⁴⁾の報告にほぼ一致した。性別による頻度に有意な差は認められなかった。年代別では40歳代では0.49%、50歳代では0.31%、60歳代では0.87%、70歳代では0.82%であり、60歳代以降に発生頻度が上昇することが確認された。当内科での非機能性腺腫で高血圧、高脂血症、耐糖能障害などの加齢と関連のある合併症が多く見られたことと合わせ、非機能性腺腫は加齢と関係した病態の1種であることが示唆された。

我々は典型的クッシング症候群（副腎腺腫）36例における検討で、患者年齢と尿中遊離コルチゾール排泄量（ $r = -0.613$, $p = 0.0002$ ）、血中コルチゾール値（ $r = -0.417$, $p = 0.0107$ ）が逆相関することを明らかにしている（片山真由美ら、未発表）。このことは機能性副腎腺腫においてステロイド産生能が加齢と共に減少することを示唆している。

サブクリニカルクッシング症候群は典型的クッシング症候群より年齢分布が高く、ステロイド産生能は低い。非機能性腺腫では年齢分布はさらに高く、ステロイド産生能はより低い。これらの所見は Reincke ら⁹⁾が指摘しているように、クッシング症候群、サブクリニカルクッシング症候群、非機能性腺腫は、副腎腺腫のステロイド産生と年齢とのベクトルのなかで連続的に位置づけられることを示唆している。またサブクリニカルクッシング症候群、非機能性腺腫で高血圧、耐糖能障害、高脂血症など加齢に関連した合併症が多いこともこれらの両疾患が加齢の影響を受けていることを示している。ラット副腎でのグルココルチコイド分泌は加齢とともに減少する⁴⁴⁾⁴⁵⁾。これはコレステロールの細胞内処理やミトコンドリアへの輸送などが障害されるためと報告されている⁴⁴⁾⁴⁶⁾。この障害は副腎の抗酸化物質（ビタミンC、グルタチオン、グルタチオンペロキシダーゼ、カタラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ）が加齢と共に減少することと関連していると説明されている⁴⁷⁾。しかしヒトの副腎腺腫でのステロイド合成酵素、抗酸化物質と加齢との関連についてはいまだ不明である。クッシング症候群、サブクリニカルクッシング症候群、非機能性腺腫のステロイド産生能の多寡に対する加療の影響は今後明らかにされるべき検討課題と考える。

クッシング症候群では患者は女性であることが圧倒的に多い。サブクリニカルクッシング症候群でもその傾向は認められる。しかし非機能性腺腫ではこの女性優位は認められない。この機能性と非機能性腺腫の性差の理由なども興味あるものであるが現在のところ不明である。

非機能性腺腫と診断され、その後、画像診断で

追跡調査をうけた24例では腫瘍の増大傾向（増大があれば悪性腫瘍を疑う）や機能性腺腫への移行、変換は認められなかった。非機能性腺腫は機能性腺腫に比較して小型であるが、その腫瘍としての成長も緩やかなもので将来にわたってもあまり変化しないものと推測される。いずれ腫瘍が大きくなりホルモン分泌量も増加し機能性腺腫になる可能性はむしろ少ないと推測される。

副腎偶発腫瘍において21水酸化酵素の欠損が認められるとの欧米の報告がある。Seppel ら¹⁰⁾は52例中37例（71%）でACTH試験での17-OHPの過大反応を認め、Ambrosi ら¹¹⁾は30例のうち18例（60%）に17-OHP過大反応を認めている。一方、Terzolo ら¹³⁾は20例中6例（30%）に過大反応を認めたのみであった。また先天性21水酸化酵素欠損症の経過観察中に、60歳代で副腎偶発腫瘍の合併が見つかった2症例の報告もある¹²⁾。

以上の報告は腫瘍において21水酸化酵素欠損がある可能性、および先天性21水酸化酵素欠損症（特に症状の出にくい晩発性）患者では腺腫を発生しやすい可能性があることを示唆している。前者であれば非機能性腺腫の診断根拠として有用であり、後者であれば非機能性腺腫の成因の解明の参考になる。

我々は8名の非機能性腺腫患者で、迅速ACTH試験による17-OHPの反応を検討した。8例中1例（症例2）が明らかな過大反応を示し、21水酸化酵素障害が疑われた。コルチゾールの反応は正常であり、本症例が先天性21水酸化酵素欠損症である可能性は否定的である。過大反応を示した17-OHPは腺腫由来のものであり、コルチゾールは副腎（非腫瘍部）由来のものと推測される。症例1では迅速ACTH試験における17-OHPの反応は高反応の傾向を示し、かつ腺腫側副腎摘出後の17-OHPの反応は減弱した所見が得られた。これは腺腫において部分的21水酸化酵素欠損が存在し、非腫瘍部の副腎組織そのものには酵素障害が存在しないことを示唆するものである。症例1と2では非腫瘍部の副腎に21水酸化酵素欠損は存在せず、そこに発生した腺腫において21水酸化酵素の障害があるものと推測した。また17-OHPが過

大反応またはその傾向を示したことは、少なくとも21水酸化酵素による17-OHP生成以前のステロイド生合成系に大きな障害はないことを示している。逆に17-OHPの反応が正常な5症例では、腺腫内で17-OHP生成以前のステロイド生合成系に障害が存在し、17-OHPおよびそれ以後の生物活性の強いコルチゾール、アルドステロンなどのステロイドは生成されていないと推測される。しかしこの推測の証明には、より詳細なステロイド分泌の検討が必要である。

以上のことから本邦では頻度は少ないものの、ACTH試験で17-OHPの過大反応を示す非機能性腺腫が存在することが明らかになった。検討症例数が少ないが欧米での頻度に比べると低頻度(13%)であり、ACTH試験の診断的、成因論的価値は低いものと思われる。また本邦では多くの場合、非機能性腺腫のステロイド合成系はコレステロールから21水酸化酵素による17-OHP生成までの経路が障害されているものと推測された。

結 語

非機能性副腎偶発腫瘍の臨床的、内分泌学的特徴を解析し考察した。

1. 40歳から79歳までの1,116名のうちCTで副腎偶発腫瘍が検出される頻度は40歳代で0.49%、50歳代で0.43%、60歳代で0.87%、70歳代での0.82% (総計で0.63%)であった。60歳以降での上昇が示唆された。

2. 当科で診断した非機能性腺腫44例では高血圧、耐糖能障害、高脂血症など加齢に関連した合併症が多く、その成因において加齢の影響が示唆された。

3. 非機能性腺腫は機能性腺腫より小型であった。その成長速度も緩やかである。男女間に頻度差は認められない。

4. 8例の非機能性腺腫に迅速ACTH試験を施行し1例(13%)で血漿17-OHPの過大反応、2例で高反応を認めた。ACTH投与後の血漿17-OHPが比較的高値であった症例では、腺腫摘出後にACTH投与後の血漿17-OHPの反応の減弱が認められた。

従って非機能性副腎腺腫の一部で腺腫内21水酸

化酵素の障害が確認されたものの、その頻度は欧米の報告より低率であると推測された。本邦での非機能性腺腫のステロイド合成経路は21水酸化酵素以前の部位で障害されている場合が多いものと推測された。

御協力いただいた牧田総合病院の牧田芳久院長、長谷川久美子先生、小谷奉文先生に感謝いたします。

文 献

- 1) Glazer HS, Weyman PJ, Sagel SS et al: Nonfunctioning adrenal masses: Incidental discovery on computed tomography. *Am J Roentgenol* 139: 81-85, 1982
- 2) Prinz RA, Brooks MH, Churchill R et al: Incidentally asymptomatic adrenal masses detected by computed tomographic scanning. *JAMA* 248: 701-704, 1982
- 3) Abecassis M, McLoughlin MJ, Langer B et al: Serendipitous adrenal masses: Prevalence, significance and management. *Am J Surg* 149: 793-788, 1985
- 4) Belldegrun A, Hussain S, Seltzer SE et al: Incidentally discovered mass of adrenal gland. *Surg Gynecol Obstet* 163: 203-208, 1986
- 5) 猿田享男, 鈴木洋通, 柴田洋孝: 副腎インシデンタローマ. *日内分泌会誌* 69: 509-519, 1993
- 6) Aso Y, Homma Y: A survey on incidentally adrenal tumors in Japan. *J Urol* 147: 1478-1481, 1992
- 7) 伊藤悠基夫: 副腎の偶発腫瘍—全国アンケート調査報告. *内分泌外科* 6: 245-251, 1989
- 8) 伊藤吉秀: 内分泌外科診療の重要性と近年における進歩. *日外会誌* 93: 887-890, 1992
- 9) Reincke M, Nieke J, Krestin GP et al: Preclinical Cushing's syndrome in adrenal incidentalomas: Comparison with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 75: 826-832, 1992
- 10) Seppel T, Schlaghecke R: Augmented 17 α -hydroxyprogesterone response to ACTH stimulation as evidence of decreased 21-hydroxylase activity in patients with incidentally discovered adrenal tumours ('incidentalomas'). *Clin Endocrinol* 41: 445-451, 1994
- 11) Ambrosi B, Peverelli S, Passini E et al: Abnormalities of endocrine function in patients with clinically silent adrenal masses. *Eur J Endocrinol* 132: 422-428, 1995
- 12) Ravichandran R, Lafferty F, McGinniss MJ et

- al: Congenital adrenal hyperplasia presenting as massive adrenal incidentalomas in the sixth decade of life: Report of two patients with 21-hydroxylase deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 1776-1779, 1996
- 13) **Terzolo M, Osella G, Ali A et al**: Different patterns of steroid secretion in patients with adrenal incidentaloma. *J Clin Endocrinol Metab* 81: 740-744, 1996
 - 14) **McLeod M, Thompson N, Gross M et al**: Subclinical Cushing's syndrome in patients with adrenal gland incidentalomas. Pitfalls in diagnosis and management. *Am Surg* 56: 398-403, 1990
 - 15) 児玉孝也, 伊藤悠基夫, 小原孝男ほか: クッシング症候群の症候学—診断の契機と発見者からみた疫学的一考察. *内分泌外科* 6: 333-338, 1989
 - 16) **Charbonnel B, Chatal JF, Ozanne P**: Does the corticoadrenal adenoma with "pre-Cushing's syndrome" exist? *J Nucl Med* 22: 1059-1061, 1981
 - 17) **Bertagna X, Orth DN**: Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumors admitted to single medical center (1951-1978). *Am J Med* 71: 855-875, 1981
 - 18) 小野原信一, 中條政敬, 伊東隆碩ほか: 無症候性 cortisol 産生副腎腺腫の 1 例. *臨放線* 27: 831-834, 1982
 - 19) **Bogner U, Eggens U, Hensen J et al**: Incidentally discovered ACTH-dependent adrenal adenoma presenting as 'Pre-Cushing's syndrome'. *Acta Endocrinol* 111: 89-92, 1986
 - 20) **Beyer HS, Doe RP**: Cortisol secretion by an incidentally discovered nonfunctional adrenal adenoma. *J Clin Endocrinol Metab* 62: 1317-1321, 1986
 - 21) 吉野修司, 小林信幸, 東 四雄ほか: 内分泌活性を持つ無症候性副腎皮質腺腫の 1 例. *臨泌* 40: 1003-1005, 1986
 - 22) **Inoue J, Sato T, Ooishi S et al**: An incidentally discovered case of Cushing's syndrome without clinical signs. *Endocrinol Jpn* 35: 371-378, 1988
 - 23) 弘世貴之, 中尾 誠, 古賀正史ほか: デキサメサゾン抑制テストでコルチゾール産生能が予見された無症候性副腎皮質腺腫の 1 症例. *ホルモンと臨* 36: 206-209, 1988
 - 24) **Huiras C, Pehling GB, Caplan RH**: Adrenal insufficiency after operative removal of apparently nonfunctioning adrenal adenomas. *JAMA* 261: 894-898, 1989
 - 25) **Nozaki H, Funahashi H, Sato Y et al**: Four cases of noncushingoid Cushing's syndrome. *Endocr Surg* 6: 91-95, 1989
 - 26) **Hensen J, Buhl M, Oelkers W et al**: Endocrine activity of the "silent" adrenocortical adenoma is uncovered by response to corticotropin-releasing hormone. *Klin Wochenschr* 68: 608-614, 1990
 - 27) 湯下芳明, 原口 哲, 酒井英樹ほか: Non-Cushingoid Cushing 症候群の 1 例. *泌紀* 36: 1429-1433, 1990
 - 28) 藤山千里, 倉富一成, 真崎善二郎ほか: Pre-Cushing 症候群の 2 例. *内分泌外科* 7: 127-129, 1990
 - 29) 大高正行, 井上正晴, 岩本雅弘ほか: 本態性高血圧症に合併した無症候性コルチゾール産生腫瘍の 1 例. *ホルモンと臨* 39: 123-126, 1991
 - 30) **Cugini P, Campisi C, Castagna G et al**: Pre-Cushing's syndrome: A case report. *Endocrinol Jpn* 39: 407-411, 1992
 - 31) **Noritake M, Morimoto K, Kosano H et al**: A case of asymptomatic cortisol-producing adrenal adenoma. *Endocrinol Jpn* 39: 19-24, 1992
 - 32) 角田一男, 阿部圭志, 今井 潤ほか: 高血圧と非機能性副腎腫瘍. *Ther Res* 13: 117-123, 1992
 - 33) 岡澤香映子, 吉成元孝, 岡村 建ほか: 様々な副腎皮質機能異常を呈した副腎偶発腫瘍の 5 例. *ホルモンと臨* 40: 143-146, 1992
 - 34) 市川智彦, 始関吉生, 角谷秀典ほか: Pre-Cushing 症候群の 1 例. *泌紀* 38: 1031-1035, 1992
 - 35) 坂本益雄, 安藤普一郎, 夏目宏子ほか: Pre-Cushing 症候群を呈した副腎腺腫の 2 例. *ホルモンと臨* 41: 893-896, 1993
 - 36) **Kodama C, Nakada T, Sasagawa I et al**: An unusual profile of endocrine study in a patient with pre-Cushing's syndrome. *Intern Urol Nephrol* 25: 517-524, 1993
 - 37) 石田 弥, 清川哲丸, 佐々木正孝ほか: 糖尿病の悪化を契機に発見され, 経過中に脳出血を併発した身体所見に乏しいクッシング症候群の 1 例. *ホルモンと臨* 41: 893-896, 1993
 - 38) **Fernandez-Real JM, Ricart-Engel W, Simo R**: Preclinical Cushing's syndrome: Report of three cases and literature review. *Horm Res* 41: 230-235, 1994
 - 39) 宮森 勇, 井城一弘, 竹田亮祐: Pre-clinical Cushing 症候群. *日内分泌会誌* 70: 25-30, 1994
 - 40) 五味渕大平: 高血圧または糖尿病を伴う副腎偶発腫瘍における副腎皮質ならびに髄質ホルモン分泌動態に関する研究. *日内分泌会誌* 70: 941-950, 1994

- 41) **Tsuboi Y, Yoshikawa SE, Fujisawa G et al**: Possible pre-Cushing's syndrome due to an adrenal adenoma incidentally discovered. *Endocr J* 42 : 509-516, 1995
 - 42) **Flecchia D, Mazza E, Carlini M et al**: Reduced serum levels of dehydroepiandrosterone sulfate in adrenal incidentalomas: A marker of adrenocortical tumour. *Clin Endocrinol* 42 : 129-134, 1995
 - 43) **野村 馨**: Preclinicalまたはsubclinical Cushing 症候群の臨床像と問題点. *内分泌外科* 13 : 69-70, 1996
 - 44) **Rebuffat M, Belloni AS, Rocco S et al**: The effects of aging on the morphology and function of the zona fasciculata and reticularis of the rat adrenal cortex. *Cell Tissue Res* 270 : 265-272, 1992
 - 45) **Markowska A, Rebuffat P, Gottardo G et al**: Age-dependent changes in the function and morphology of mitochondria of rat adrenal zona fasciculata. *Histol Histopathol* 9 : 263-268, 1994
 - 46) **Popplewell PY, Butte J, Azhar S**: The influence of age on steroidogenic enzyme activities of the rat adrenal gland: Enhanced expression of cholesterol side chain cleavage activity. *Endocrinology* 120 : 2521-2528, 1987
 - 47) **Azhar S, Cao L, Reaven E**: Alteration of the adrenal antioxidant defense system during aging in rats. *J Clin Invest* 96 : 1414-1424, 1995
-