

病理診断アトラス (13)

内分泌腫瘍 2 : 副腎皮質と髄質・傍神経節・異所性ホルモン産生腫瘍ほか

東京女子医科大学東医療センター病院病理科

アイバ モトヒコ
相羽 元彦

(受理 平成19年1月4日)

Atlas of Diagnostic Pathology (13)

Endocrine Tumors 2 : Adrenal Cortex and Medulla, Paraganglion,
Ectopic Hormone-producing Tumor, and Others

Motohiko AIBA

Department of Surgical Pathology, Tokyo Women's Medical University Medical Center East

The previous article (part 1) has dealt with pathology of pituitary tumors, thyroid carcinomas, and parathyroid tumors.

This article first describes adrenocortical adenomas and primary hyperplasia causing primary aldosteronism, Cushing's syndrome and adrenogenital syndrome, and nonfunctioning adrenocortical tumors. Weiss's criteria are a useful tool for histopathologically diagnosing adrenocortical carcinomas except for pediatric tumors and oncocytic tumors. Adrenomedullary tumors include pheochromocytoma, paraganglioma, and their malignant counterparts, which are known as components of some inherited tumor syndromes. The Shimada System predicts the prognosis of neuroblastic tumors. The adrenal gland is commonly involved by metastatic tumors. Merkel cell carcinoma and thymic neuroendocrine tumors are among the tumors of the diffuse neuroendocrine system many of which are to be described in each of the organ systems in this series of Atlas of Diagnostic Pathology. Ectopic hormone-producing tumors are one of the fascinating themes in pathology. Tumors may rarely heterotopically produce hypothalamus/pituitary hormones, calcitonin, parathyroid hormone-related protein, big insulin-like growth factor II, chorionic gonadotropin, erythropoietin, and so on. Finally inherited tumor syndromes are briefly described.

Key words: adrenocortical adenoma, adrenocortical carcinoma, pheochromocytoma, neuroblastoma, ectopic hormone-producing tumor

副腎皮質腫瘍

副腎皮質は被膜直下から球状層・束状層・網状層の3層があり、それぞれアルドステロン、コルチゾール、デヒドロエピアンドロステロン (DHEA) をはじめとする副腎性男性ホルモンを産生する。我々は球状層と束状層の間に前駆層の存在を提唱している^{1)~3)}。アルドステロン産生はrenin-angiotensin-aldosterone系により制御され、コルチゾール産生は視床下部-下垂体-副腎系により制御される。DHEA産生は副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 依存性を示

すが、negative feedback機構はなく、過剰のDHEAは下垂体を抑制しない。

上皮性腫瘍は腺腫と癌に分類され^{4)~6)}、それぞれに機能性と非機能性の腫瘍がある。機能性病変では、腫瘍との鑑別に原発性過形成がある。非機能性の腫瘍は偶発的に画像診断されることが多く、近年症例は増加している⁷⁾。副腎皮質の病理では、ステロイド代謝にかかわる酵素の酵素免疫組織化学が有効である^{1)~3)8)}。

副腎皮質腺腫と腫瘍様病変の分類は、副腎腫瘍取

表1 副腎皮質腺腫と腫瘍様病変の分類 (副腎腫瘍取扱い規約 2005年)

a. 機能性腺腫 functioning adenoma
1) 原発性アルドステロン症 primary aldosteronism
2) クッシング症候群 Cushing's syndrome
3) 性ステロイド過剰産生 excessive sex steroid production
4) プレクリニカルクッシング症候群 preclinical Cushing's syndrome
b. 非機能性腺腫 nonfunctioning adenoma
c. 好酸性腺腫 adrenocortical oncocytoma
d. 副腎皮質結節 adrenocortical nodules
e. 副腎皮質過形成 adrenocortical hyperplasia
1) 原発性アルドステロン症
① 特発性アルドステロン症 idiopathic hyperaldosteronism (IHA)
② 糖質コルチコイド奏功性アルドステロン症 glucocorticoid remediable aldosteronism
③ 原発性副腎過形成 primary adrenal hyperplasia
2) クッシング症候群
① 原発性色素沈着結節性副腎皮質病 (PPNAD*)
② ACTH非依存性大結節性過形成 (AIMAH**)
③ その他の原発性副腎皮質過形成 other types of primary adrenal cortical hyperplasia
④ 二次性副腎皮質過形成 secondary adrenal cortical hyperplasia

* primary pigmented nodular adrenocortical disease, ** ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia.

扱い規約では表1の通りで、病理総論的な分類に続いて機能別に亜分類され、その項にそった解説が記されている⁵⁾。本項では病変の機能別に分類した後に病態別に解説し、癌はまとめて後述する。機能性病変の診断にせよ良悪性の診断にせよ病理学的検索には、腫瘍と非腫瘍部副腎の適切な部位の十分な切出しが必要である⁹⁾。

1. 原発性アルドステロン症

副腎皮質原発性にアルドステロン過剰症を呈し、高血圧症と時に低カリウム血症が特徴的である。多彩な病態があり、その中で腺腫は手術により治癒可能な高血圧症の代表である。

1) アルドステロン産生腺腫 (APA)

通常は1 (~1.5) cm 前後、直径3cm以下がほとんどである¹⁰⁾。黄色調の割面を呈し(図1)、淡明細胞主体で、種々の程度に緻密細胞を混じている。また球状層型細胞や hybrid cell を混じる場合もある。後者は球状層と束状層型の細胞の中間の形態を示し、HE標本上の形態のほか、電顕上、糸粒体が球状層と束状層型の細胞の中間の形態、あるいは cytochrome P450_{aldo} と P450_{11β} の両者を有する細胞を呼ぶ場合もある¹⁰⁾。APA はしばしば一部の細胞が核の大小不同や核内偽封入体を示す(図1)。スピロラクトン投与例にスピロラクトン体を認めることが多い¹¹⁾。これはアルドステロン産生細胞に出現し、滑面小胞体の同心円状構造、HE上細胞質内好酸性球状物で、clear halo に囲まれる。

非結節部副腎皮質の観察では、被膜下に球状層細胞様の小型皮質細胞が増生しているように見えるが(図1e)、3βHSDの活性が低いことからアルドステロン産生性は否定される¹¹⁾。通常APAは小さいので、コルチゾールの有意な産生はなく、皮質深層部の緻密細胞層の萎縮・消失はない(図1e)。しかしAPAはしばしばP450_{aldo}とP450_{11β}の両者を有する hybrid cell からなるので、まれに4cmを越える腫瘍では、有意のコルチゾールも産生して preclinical Cushing 症候群を呈し、副腎皮質の緻密細胞層は萎縮・消失する²⁾¹⁰⁾。

2) 特発性アルドステロン症 (IHA)

未知の因子による刺激が想定され、APAとともに原発性・低レニン性のアルドステロン症の代表である。病理学的には従来下記が報告されているが、通常は球状層の過機能性変化を含む病態が想定される¹²⁾¹³⁾。①球状層過形成 + micronodule が半数、②球状層過形成 + micronodule + macronodule、③球状層過形成のみ、④ micronodule のみが同頻度。IHAは手術により両側副腎を切除しても高血圧は改善されず、手術の適応ではないので、近年病理学的検索する機会に乏しい。小児に多く¹¹⁾、成人にも起こる¹³⁾。

3) 糖質コルチコイド反応性アルドステロン症

常染色体優性遺伝(8q22)を示し、cytochrome P450_{aldo} 遺伝子と P450_{11β} 遺伝子の不等交叉を示すキメラ遺伝子により、ACTHに制御されて束状層からアルドステロンが過剰に産生される¹⁴⁾。糖質コルチ

コイド投与により高アルドステロン症と高血圧が正常化する。本邦の報告は極めてまれで、形態学的な検討も未だ不十分である。

4) 原発性副腎過形成 (PAH)

両側性、文献上まれに片側性に多発性結節性の病変がアルドステロン過剰症の原因となる¹³⁾¹⁵⁾¹⁶⁾。この病変は副腎切除により、高血圧症も治癒しうるので、診断的意義がある。しかし症例数が少ないこともあり、十分な検討はされていない。

5) その他の原発性アルドステロン症と鉱質コルチコイド過剰症

まれに家族性のアルドステロン症・異所性アルドステロン産生腫瘍の報告がある。また11-deoxycorticosterone産生腫瘍¹⁷⁾などアルドステロン以外の鉱質コルチコイド産生腫瘍の報告もある。

2. 副腎皮質原発性 Cushing 症候群

Cushing 症候群は長期にわたるコルチゾール/糖質コルチコイドの過剰状態により引き起こされる。中心性肥満、満月様顔貌、水牛様脂肪沈着、皮膚線条、皮下溢血、ざ瘡、多毛、高血圧、浮腫、月経異常、糖尿、筋力低下、精神傷害、色素沈着、骨粗鬆・骨折、成長遅延を呈し、あるものは Cushing 症候群に特徴的であり、他は非特異的である。

その原因として最も頻度の高いものは、治療による糖質コルチコイド投与によるものであるが、通常これは外因性 Cushing 症候群として区別される。内因性 Cushing 症候群の中では、下垂体の ACTH 産生腺腫により、副腎皮質が二次性に過形成を呈して過剰のコルチゾールを産生する場合は欧米では多いが、本邦では副腎皮質腺腫の割合が高い。

血漿コルチゾール高値と日内変動の消失を示し、尿中 17OHCS や free cortisol の増加を来す。近年 Preclinical Cushing 症候群の診断 criteria も確立している¹⁸⁾。

本項では癌（後述）以外の副腎皮質原発性の病変について記述する。

1) コルチゾール産生腺腫

Cushing 症候群を引き起こすためには、直径 2.5 cm 以上の大きさが必要で、通常 3cm 以上ある。剖面は黒褐色調部と黄色調部が共存する (図 2)。組織学的には緻密細胞と淡明細胞の種々の割合の混在からなる (図 2)。剖面が黒色で、組織学的に細胞質の豊富な緻密細胞からなる腫瘍を黒色腺腫 black adenoma という⁹⁾。しばしば lipochrome (lipofuscin) を多量に有し、また間質のマクロファージが同色素を

貪食している。非腫瘍部副腎皮質は萎縮性で菲薄化し、緻密細胞層は消失している (図 2)。この所見を得れば、副腎皮質原発性の Cushing 症候群を強く示唆することができる²⁾⁴⁾⁵⁾¹⁹⁾²⁰⁾。

大部分のコルチゾール産生腺腫は緻密細胞に 3 β HSD 活性を有し、DHEA などの副腎性アンドロゲンを産生することは少なく、また上記の通り非腫瘍部副腎皮質は萎縮性のため網状層からの DHEA 産生もなく、副腎性アンドロゲンの上昇はないことが多いのに対し、下垂体性 Cushing 症候群では、副腎皮質は下垂体腺腫からの過剰の ACTH 刺激により、血中・尿中の副腎性アンドロゲン・17KS は増量する。また副腎皮質癌でもしばしば副腎性アンドロゲンは上昇し、両者と腺腫とのよい臨床的鑑別点となる。後述する AIMAH と類似の組織像を呈する腺腫は腫大しているため、臨床的に癌との鑑別を要することが多い²¹⁾。

2) 副腎皮質原発性 (ACTH 非依存性) 過形成

(1) Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD)

20 歳前後の若年者に多く、両側副腎皮質性の病変である²⁾⁵⁾¹⁹⁾。肉眼的に黒色調の多数の小結節が副腎皮質に散在し、非結節部は通常萎縮性である。全体としても正常大のことが多い。lipochrome (lipofuscin) を有し滑面小胞体の発達した大型の皮質細胞が増生している。この病態は Carney complex の要素でもある²²⁾。治療として通常は両側副腎摘出とその後のコルチゾール補充療法である。

(2) ACTH 非依存性大結節性過形成 (AIMAH)

多数の黄色調の大結節により副腎は腫大する²⁾⁵⁾²⁰⁾。両側副腎重量の合計が通常 70g 前後を超える。淡明細胞と小型の緻密細胞が結節を構成している。核に切れ込みのある細胞の参加もある。中高年男子の比率が高い。下記の (3) とは別の entity である。

(3) 食事依存性 (Gastric inhibitory polypeptide (GIP) 依存性)

副腎皮質が異所性ないし異常に GIP 受容体を発現することにより起こる病態である^{23)~25)}。経口的に糖を摂取すると小腸の GIP 細胞が生理的に GIP を分泌する。血中 GIP が高値となり、これが生理的に膵臓ラ氏島の β 細胞を刺激するとともに、副腎皮質が反応して過剰のコルチゾールを産生分泌する。その他の受容体が副腎皮質に異所性に発現する Cushing 症候群もある。女性に多く、しばしば大結節性過

形成の形をとり、またしばしば AIMAH と記される。上記 (2) の AIMAH と異なる²⁵⁾。またその病理像は充分検討されていない²⁵⁾。

(4) その他

McCune-Albright 症候群は G 蛋白 α subunit をコードする遺伝子の somatic mutation が胎生期初期に起こり、正常細胞と mosaicism を呈して、諸臓器に種々の病態を呈するが、副腎皮質に小結節性病変を形成してまれに Cushing 症候群を呈する²⁶⁾。その他にも幼児・小児の原発性副腎皮質過形成や、PPNAD と AIMAH の中間的な大きさと形態を示す原発性過形成などがある。

3. 副腎性器症候群

副腎皮質からの性ホルモンの過剰分泌により性器の形態・機能に異常を来すもので、酵素欠損症と腫瘍によるものが代表的である。

1) 酵素欠損症による副腎皮質過形成

21 水酸化酵素欠損症の単純男性化型では 17-OH-progesterone の増加とともに、また 11 水酸化酵素欠損症では血中 DOC 増加による高血圧・低 K 血症とともに、DHEA が増加して、副腎性器症候群を来す。17 水酸化酵素欠損症では DOC 増加による高血圧・低 K 血症と、男子は DHEA やテストステロン減少による仮性半陰陽を来す。

2) 副腎皮質原発性の性ホルモン産生腫瘍

DHEA やテストステロン産生副腎皮質腫瘍は頻度は低く、腺腫の場合も癌の場合もあるが、エストロゲン産生腫瘍は極めて稀で、ほとんどが癌である (図 5)。緻密細胞が構成要素で、種々の程度に淡明細胞を混じている。酵素/免疫組織化学的に DHEA 産生腺腫は 3 β HSD の活性/染色性が低い。小児の副腎皮質腫瘍は男性ホルモン産生腫瘍が多い²⁷⁾。コルチゾールの同時産生がない限り非腫瘍部副腎皮質の萎縮はない。

4. 非機能性増殖性病変

この中には副腎皮質の非機能性腺腫と好酸性腺腫 oncocytoma、非機能性副腎皮質癌(癌の項参照)、副腎皮質結節がある。副腎偶発腫瘍の過半を占めている (表 2)。

1) 非機能性腺腫 nonfunctioning adenoma

断面の色調が、機能性腺腫よりも淡い色を呈していることも多い (図 3)。組織学的には淡明細胞と緻密細胞が種々の割合で存在する (図 3)。免疫組織化学的には P450_{17 β} 陰性、P450_{11 β} 陽性、3 β HSD 陽性の束状層型の染色性を示し、この染色性から非機能性を

診断することはできない⁴⁵⁾。しかし、非腫瘍部の副腎皮質の観察により、束状層・網状層の萎縮がないこと (図 3)、また副腎皮質最上層の 3 β HSD の染色性の低下がないことにより、評価可能である⁵⁾。

副腎性男性ホルモン産生性に関しては、視床下部一下垂体副腎皮質系に対する negative-feedback 機構をもたないので、非腫瘍部副腎皮質の観察からの機能性の判断はできない。好酸性腺腫 oncocytoma も非機能性であるが、別に扱われる。

2) 好酸性腺腫 adrenocortical oncocytoma

マホガニー色の断面を示し⁵⁾、組織学的には豊富な好酸性の細胞質を有する大型細胞が増殖している⁵⁾²⁸⁾²⁹⁾。通常非機能性であるが (図 4c)、性ホルモン産生性の報告もある。oncocytic carcinoma との鑑別については後述する。

3) 副腎皮質結節 adrenocortical nodules

しばしば両側性多発性の、臨床的に機能性を示さない結節性病変である⁵⁾。通常は 1cm 以下の大きさで、淡明細胞に種々の程度に緻密細胞を混じている。これ自体が臨床的に問題となることは少ない。免疫組織化学的には束状層網状層型の染色性を示す。特殊な形態をとるものとして色素沈着結節 pigmented nodules がある⁵⁾。通常は網状層と髄質の境界部に形成されることが多い。PPNAD に類似した形態の非機能性病変であるが、3 β HSD の染色性が低いことで区別可能である³⁰⁾。

5. 副腎皮質癌

内分泌諸臓器癌の中でも頻度の低い癌である (100 万人に 1 人)。予後の悪い癌として知られ、診断時・手術時すでに大きな腫瘍を形成し (図 7a)、進行癌である場合も多い³⁾。また手術以外に適切な治療法に乏しく、副腎皮質癌の特効薬である mitotane (o,p'-DDD) は強い副作用があり、また単独療法や他の抗癌剤との併用療法も、副腎癌の症例数が少ないために有効性は十分確認されてはいない。

年齢分布では 40~50 歳に大きなピークがあり、5 歳以下に小さなピークがある⁶⁾。癌専門病院と内分泌専門の病院・部署で頻度に差があるものの、機能性の癌が多く、内訳は成人の場合 WHO 分類によると Cushing 症候群 (45%)、Cushing 症候群と男性化 (45%)、男性化のみ (10%) で、アルドステロン産生癌はエストロゲン産生癌 (図 5) とともに稀で 1% 未満である⁴⁾。

副腎皮質癌は直径 5cm 以上のことが多いが、多くの施設で診断時・切除時最大径の平均/中央値が 10

表2 副腎偶発腫瘍の内訳*

副腎偶発腫瘍	%
ホルモン非産生副腎皮質腺腫	50.8
コルチゾール産生腺腫	10.5**
褐色細胞腫	8.5
アルドステロン産生腺腫	5.1
過形成	4.0
悪性腫瘍転移	3.7
骨髓脂肪腫	3.4
嚢胞	2.3
神経節腫	1.5
癌	1.4
その他の腺腫	0.7
偽腫瘍	0.5
アンドロゲン産生腺腫	0.2
その他・不明	7.4

*厚生労働省副腎ホルモン産生異常に関する研究班 2003年までの5年間の集計 3,678例⁷⁾.

** subclinical Cushing 症候群 3.6% を含む.

cm 前後, 重量も 600g 前後と著しく大きい³⁾. 一方小さな皮質癌も存在する³⁾. 出血・壊死・石灰沈着を伴っている(図 7a). 周囲組織への浸潤をしばしば示している. 肝臓・肺・骨・リンパ節に転移する. 組織学的な副腎皮質腫瘍の良悪性の診断はときに難しい. その診断に幾つかの criteria がある中で, Weiss の criteria は広く採用されている(表 3)³¹⁾.

①核異型は腎細胞癌の Fuhrman の grading を援用し, G1 から G4 の 4 段階のうち G3・G4 の異型を取る.

②核分裂像は 5 枚の HE 標本の各々について, 高倍率視野 10 個中の核分裂像の数を計測し, その合計が 5 個を越える, すなわち 6 個以上(>5/50HPF)である.

③異型核分裂像は 3 極分裂像などを指す.

④淡明細胞が 25% 未満, あるいは緻密細胞が 75% 以上を占める.

⑤びまん性の増殖 pattern が全体の 1/3 を越えている.

⑥壊死巣を含む.

⑦平滑筋層を有する静脈への侵襲.

⑧平滑筋層のない洞性毛細血管侵襲.

⑨膠原線維組織性の被膜侵襲.

以上の 9 項目のうち 3 項目以上を満たしていれば悪性, 2 項目以下であれば良性の経過が予測されるとするものである. この criteria は, 小児の腫瘍と oncocytic tumor には適応すべきではない(後述).

表3 副腎皮質癌の組織学的診断 (Weiss et al, 1989)³¹⁾

1. 核異型
2. 核分裂像 (> 5/50 HPF)
3. 異型核分裂像
4. 緻密細胞優位 (75% 以上)
5. びまん性増殖 (> 1/3)
6. 壊死
7. 静脈侵襲
8. 毛細血管侵襲
9. 被膜侵襲

3 項目以上: 悪性, 2 項目以下: 良性.

1) 小児の副腎皮質腫瘍

男性化を起こすことが多く, 男性化を伴う Cushing 症候群が続く. Cushing 症候群のみは少なく, 原発性アルドステロン症や女性化は稀である²⁷⁾. 良悪性の診断に小児の組織診断 criteria を適用すべきである⁶⁾²⁷⁾.

Wieneke らの criteria では, ①腫瘍重量 400g 以上, ②腫瘍径 10.5cm を越える, ③周囲組織・臓器に広がる, ④下大静脈への浸潤, ⑤静脈侵襲, ⑥被膜侵襲, ⑦腫瘍壊死, ⑧核分裂像が 15/20HPF 以上, ⑨異型核分裂像, である. 2 個までの criteria の場合は良性の臨床経過, 3 個の criteria を有する場合は境界領域, 4 個以上の criteria の場合は悪性の臨床経過が予測される²⁷⁾.

2) 副腎皮質癌の特殊型

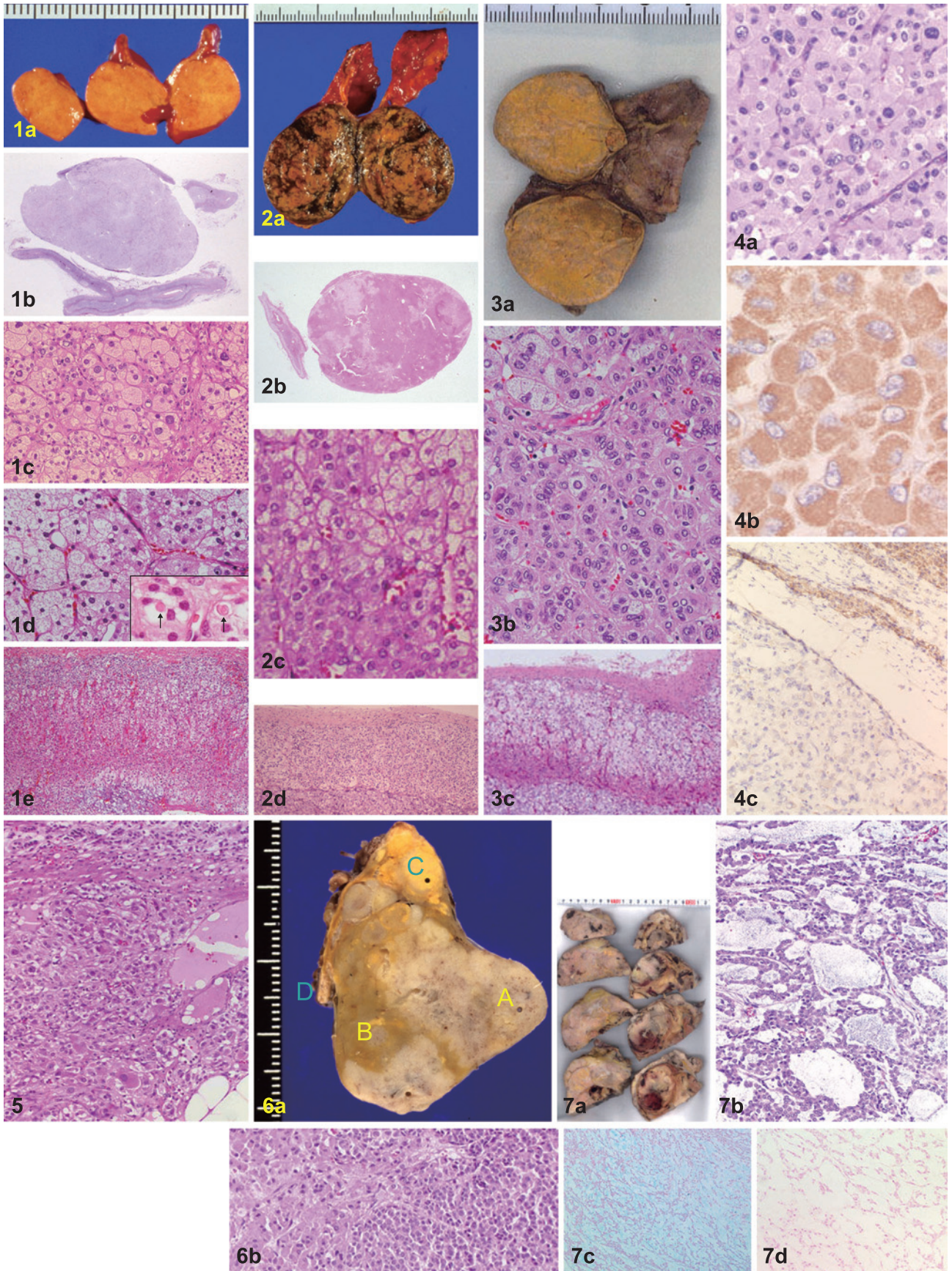
(1) Oncocytic carcinoma

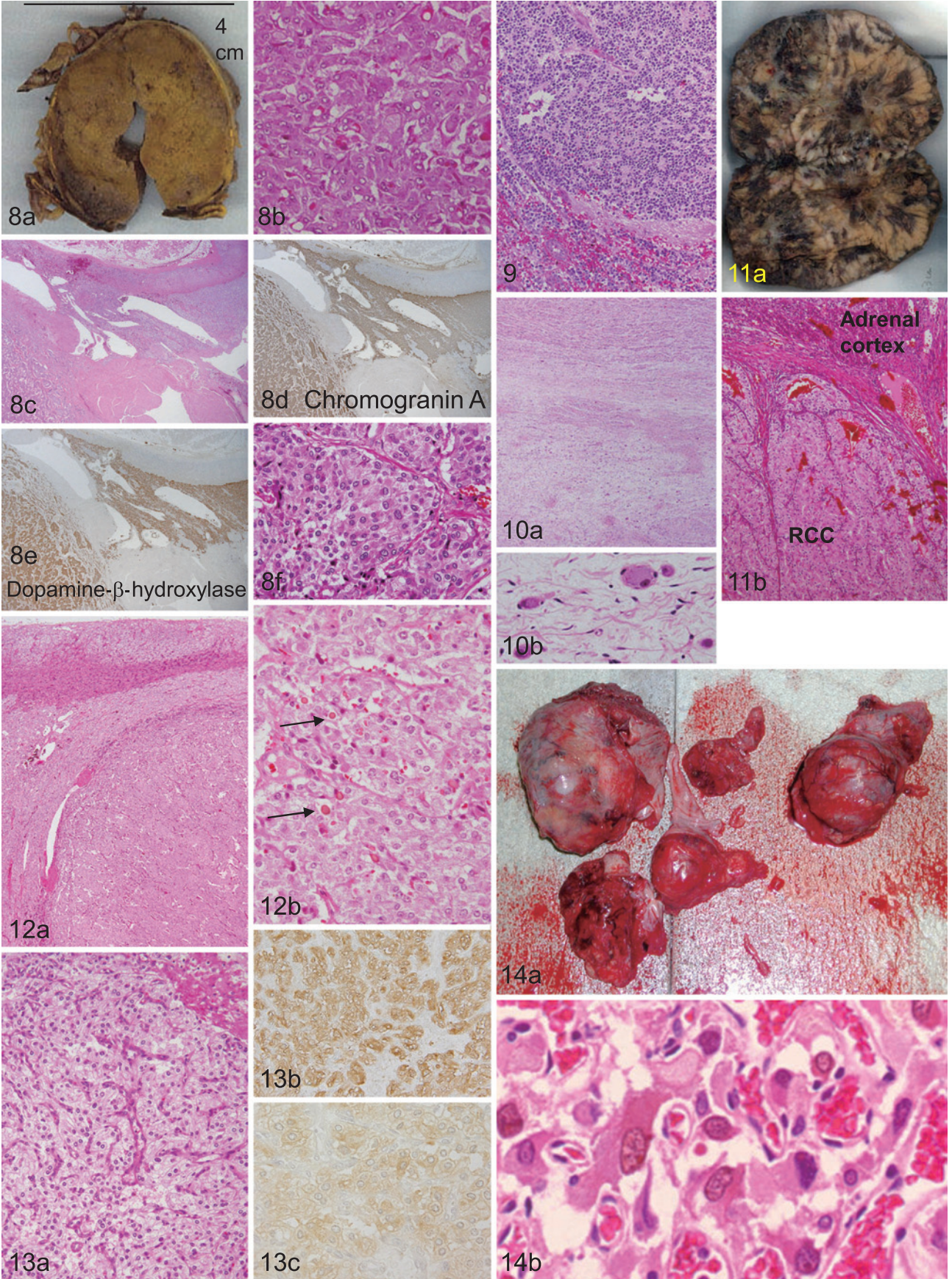
Oncocytic tumor は通常非機能性の病変で, 好酸性に腫大した細胞質が特徴的である(図 4). 電顕的に細胞質は糸粒体により占められ, 糸粒体の免疫染色では細胞質いっぱいの染色性を示す(図 4)⁴⁾. ①通常淡明細胞の要素に乏しい. ②核小体の肥大した大型核の奇怪ないし異型核を示すことがある. ③またしばしばびまん性の増殖 pattern を取る.

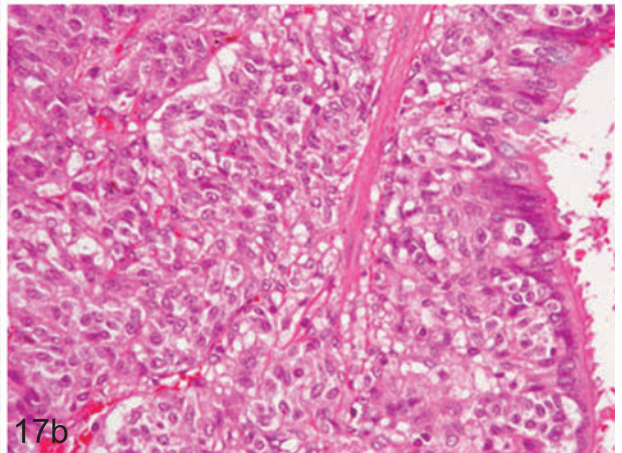
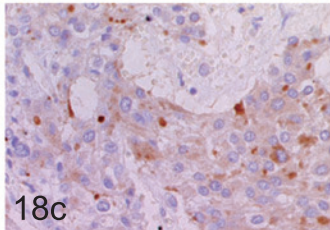
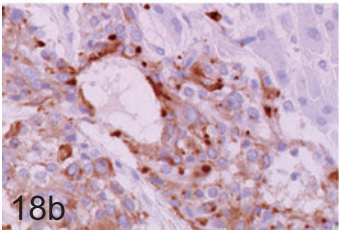
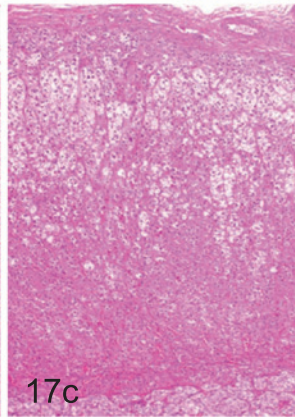
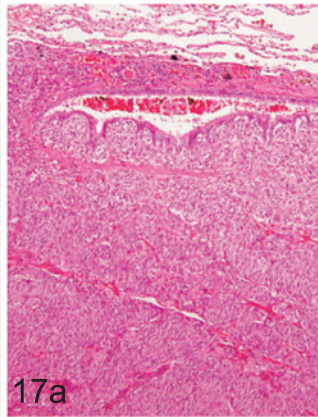
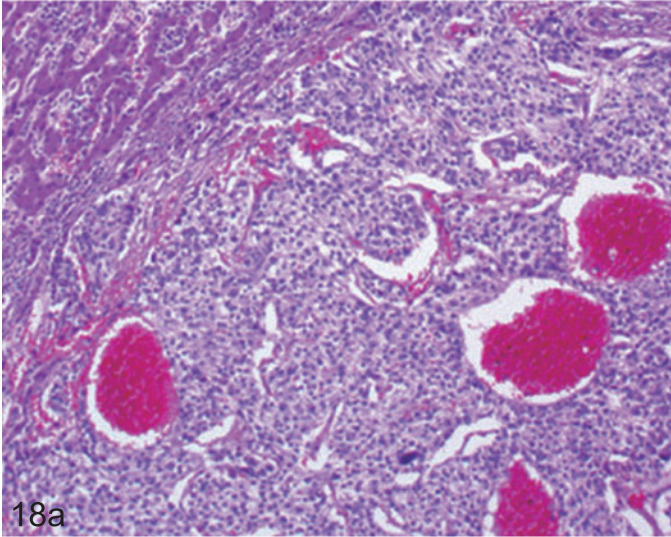
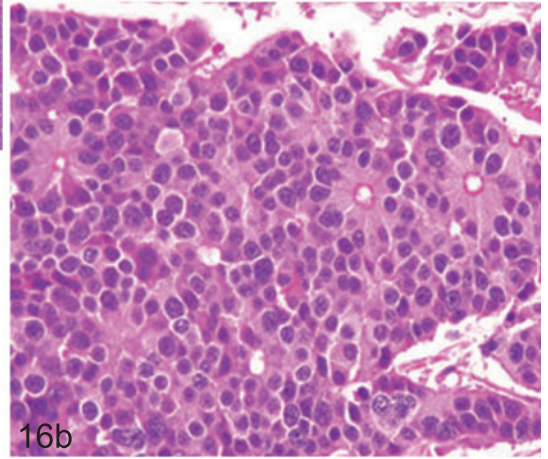
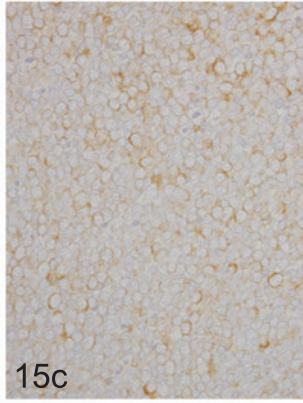
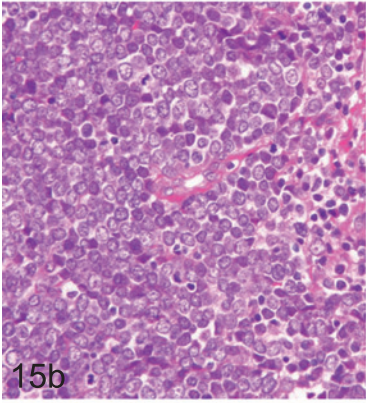
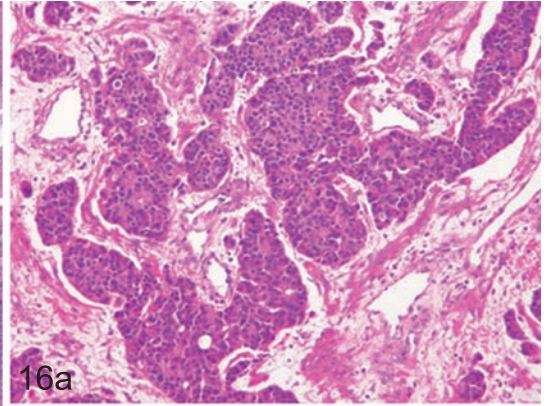
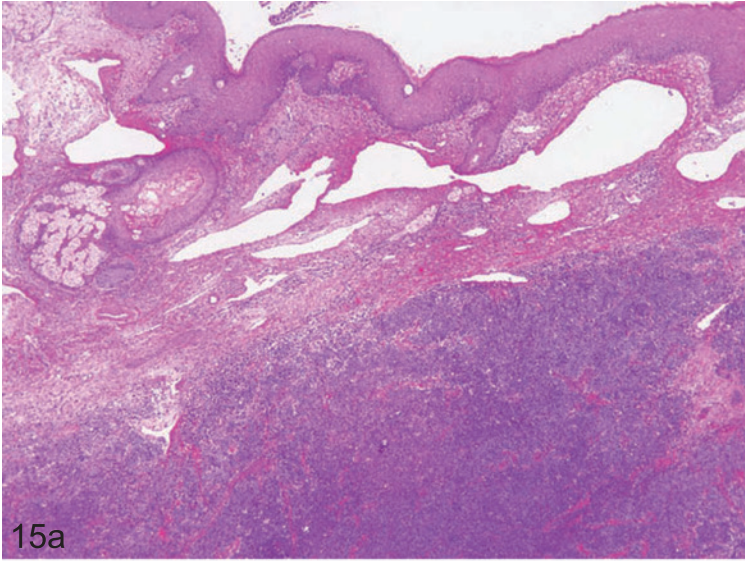
悪性のこともありうるが良性のことが多いことから, Weiss の criteria のうち上記①~③の 3 個を適応すべきではない^{29)32)~34)}. 他の Weiss の criteria の項目 3 個を満たしていれば癌の可能性も考えられる. また別の criteria の報告もあるが, 必ずしも納得のいくものではない^{32)~34)}.

(2) Myxoid variant

腫瘍間質に酸性ムコ多糖類の沈着を示すもので(図 7), 腫瘍細胞自体では粘液は保有していない³⁵⁾. 腺腫も癌も取りうる形態である. 従来 myxomatous







と形容されていて、以前から存在・報告されている¹⁷⁾。両者の鑑別には Weiss の criteria を適応できる (図7)。

図1 アルドステロン産生腺腫 (APA)

a) 腫瘍は1.5cm前後と小さく剖面は黄色～カナリヤ色を呈している。b) HE 標本ルーベ像。c) APA は bizarre な大型核を混じていることが多い。d) 核の形態が揃っていることもある。spironolactone 体は核の大きさ前後の好酸性の同心円状の細胞質内封入体で、clear halo に囲まれていることが特徴的である (挿入図: 矢印)。e) APA はしばしば P450_{aldo} と P450_{11β} の両者を有してアルドステロンもコルチゾールも産生することができるが、腫瘍が小さいため negative feedback 機構を抑制するほどではなく、緻密細胞層は保存されている。皮質最上層には球状層様の小型細胞 (前駆層) が層を成しているが、P450_{aldo} や 3β-hydroxysteroid dehydrogenase (3βHSD) の活性に乏しく、アルドステロンの産生ではない。

図2 コルチゾール産生腺腫

a) 腫瘍は3cm前後の大きさを示し、剖面は暗褐色と黄色部が混在している。非腫瘍部副腎皮質は褐色の層が消失しかつ薄くなり、内分泌性の萎縮を示している。b) HE 標本のルーベ像。c) 組織学的に核の形態のそろった緻密細胞と淡明細胞からなることが多い。d) 非腫瘍部副腎皮質は緻密細胞層が消失し淡明細胞と小型の細胞からなり、内分泌性萎縮を示している。

図3 非機能性腺腫

a) 剖面はしばしば明調な色を呈している。b) HE 標本上淡明細胞と緻密細胞が種々の程度に混じり、時に図のように核の切れ込みや核内偽封入体を形成することもある。c) negative feedback 機構の抑制はないので緻密細胞層は保存され、皮質最上層の萎縮もない。

図4 oncocytic tumor

a) 好酸性の豊富な細胞質を有し、核は bizarre で大小不同を示す。またピマン性の増殖 pattern を取っている。b) 抗糸粒体抗体の染色では細胞質いっばいにピマン性に染色性を示している。c) P450_{11β} などのステロイド代謝酵素は非腫瘍部の皮質は陽性であるが、腫瘍は陰性であり、非機能性を示している。

図5 エストロゲン産生皮質癌

緻密細胞主体、核異型、ピマン性の増殖 pattern を示し、Weiss の criteria をクリアしている癌である。

図6 肝転移を来した小さな非機能性癌

a) 黄白色調部 (A) と、褐色調部 (B)、黄色部 (C) が観察される。D は非腫瘍部副腎皮質を示している。b) 上の N/C 比大の癌細胞の増殖は A と対応し、下の比較的豊富な細胞質を有する緻密細胞部は、B と対応している。C は淡明細胞が主体の部である (図示せず)。

図7 大きなコルチゾール産生癌

一部に myxoid な形態を取り、直径10cmを越える。a) 壊死性・出血性の腫瘍で後腹膜へ浸潤している。b) HE 標本上一部に myxoid な変性を示し、c) d) hyaluronidase-sensitive な alcian blue 染色性を示している。

図8 褐色細胞腫

(3) 副腎皮質癌肉腫

極めて稀な組織型で、WHO 分類にも記載がないようである。副腎皮質細胞の要素に加えて、横紋筋肉腫や骨肉腫・軟骨肉腫などの要素を混じている³⁰⁾。

a) 剖面は境界明瞭な腫瘍を形成している。b) 両染色顆粒状の細胞質とクロマチンが核周に凝集する楕円核を有する細胞からなる。c) 左下に褐色細胞腫が、右上に非腫瘍部副腎が存在する。d) 連続切片で chromogranin A は褐色細胞腫と副腎髄質が陽性である。e) dopamine-β-hydroxylase も同様の分布を示している。f) 褐色細胞腫の拡大図。毛細血管を含む細い線維性間質が、実質を alveolar に分画している (Zellballen)。

図9 副腎原発褐色細胞腫の肝臓転移による低血糖

a) 腫瘍は原発巣と類似の pattern で増殖、右上に正常部肝組織がある。b) IGF-II の免疫染色ではピマン性に加えて Golgi 野の染色 pattern を混じている。c) Pro-IGF-II の E-domain の免疫染色。big IGF-II は Golgi 野の pattern で染色されている。

図10 神経芽腫 低分化型

小円形核細胞が細線維状の細胞質を rosette 状にのびしている。

図11 神経節腫

a) 低倍図では上に Schwann cell が密に増殖、下半分に神経節細胞が疎に増殖している。b) 神経節細胞部の拡大図。

図12 腎細胞癌の転移による腫瘍形成

a) 黄白色調で出血を伴う腫瘍を形成している。b) 組織学的には淡明細胞型を示している。

図13 多発性内分泌腺腫瘍症 (MEN) 2型に伴う褐色細胞腫

a) 右下の褐色細胞腫と上の副腎皮質の間に副腎髄質が過形成性であるのが MEN2 型に特徴的である。b) 腫瘍細胞は細胞質に好酸性球状の hyaline globules を有している。これは良性腫瘍でしばしば観察される。

図14 von Hippel Lindau (VHL) 病に伴う褐色細胞腫

a) VHL 病の褐色細胞腫ではしばしば淡明な細胞質を有し、細胞境界が明瞭であることが特徴的である。b) chromogranin A と c) insulin-like growth factor II (IGF-II) が陽性であることは他のタイプと共通である。

図15 多発性家族性の褐色細胞腫

a) 両側副腎と傍神経節に計5個の腫瘍を形成している。b) 重クロム酸を含む液につけるとクロム親和性を示し、褐色調の細胞質を呈している。

図16 Merkel 細胞癌

a) 真皮に N/C 比大の腫瘍細胞が充実性・ピマン性に浸潤・増殖している (図下)。b) 拡大図では細胞質の目立たない円形核細胞の増殖を示し、核分裂像を混じている。c) その乏しい細胞質は chromogranin A が免疫染色陽性である。

図17 胸腺カルチノイド腫瘍

a) 低倍像、b) 高倍像。粗なクロマチンを有する異型核細胞がロゼットを形成する胞巣状に増殖している。

図18 ACTH 産生肺異型カルチノイド腫瘍

a) 低倍、b) 高倍像。小さな気管支は肺腔を involve して充実性に増殖、核分裂像をわずかに混じている。c) 本腫瘍の発見に先立ち二次性 Cushing 症候群に対して両側副腎摘出術を施行した。図1e, 2d, 3c の副腎皮質と比較して束状層・網状層が厚く過形成性である。

副腎髄質 adrenal medulla と 傍神経節 paraganglion

副腎髄質は発生学的に副腎皮質とは異なり、神経堤由来で、交感神経節・傍神経節と兄弟関係にある⁶⁾³⁷⁾。しかし機能的には副腎皮質と密接な関連があり、副腎髄質がアドレナリンを産生するためには phenylethanolamine-N-methyl transferase (PNMT) が必要であるが、この酵素は高濃度のコルチゾールにより誘導される。クロム親和性細胞が髄質の大部分を占め、少数の交感神経節細胞を混じている。S-100 陽性の支持細胞も構成要素である。

1. 褐色細胞腫 pheochromocytoma

クロム親和性細胞の腫瘍性の増殖を示す。重クロム酸カリを含む液に漬けると褐色となるのでこの名前があり、以前はこのクロム親和性により診断が確定されたが⁹⁾、現在は tyrosine hydroxylase や dopamine β-hydroxylase などのカテコラミン産生酵素の免疫染色により (図 8)、あるいは副腎原発を前提とすれば、chromogranin A の免疫染色により (図 8, 14)、診断可能である^{4)~6)37)}。

アドレナリン・ノルアドレナリン・ドーパミンなどのカテコラミンを産生し、高血圧を引き起こす。アドレナリン産生性の場合には PNMT が免疫染色陽性となる。手術により治癒可能な高血圧症の一つである。これらのカテコラミンとそのメタネフリン・ノルメタネフリン・VMA などの代謝物の測定は診断に有用である。¹²³I-または ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) によるシンチグラフィが褐色細胞腫・傍神経節腫と同悪性腫瘍の転移巣の検索に有用である。

組織学的には好塩基性～両染色顆粒状の細胞質を有する腫瘍細胞が増殖、定型的には毛細血管を含む細い結合織により胞巣状に分画された“Zellballen (alveolar)”と呼ばれる構造をとる^{4)~6)37)}。索状・ビマン性の構造をとったり、まれに紡錘形の形態をとることもある。細胞質内に hyaline globules を持つ細胞をしばしば混じており (図 13b) 良性腫瘍に多い⁶⁾。S-100 や glial fibrillary acidic protein (GFAP) 陽性の支持細胞 sustentacular cells を伴っている。

2. 悪性褐色細胞腫

褐色細胞腫の約 10% が悪性であるが、悪性の組織学的診断基準が確定しておらず、クロム親和性組織でない部位への転移によって確定される (図 9)^{4)~6)37)}。転移巣を多発性あるいは再発性の病変と区別することが重要である。WHO 分類では、必ず

表 4 悪性褐色細胞腫を予測する 15 の criteria (WHO 分類)

1) 被膜侵襲*
2) 血管侵襲*
3) 副腎周囲の脂肪織への侵襲
4) 拡大した / 大きな / 融合した胞巣
5) ビマン性の発育
6) 壊死
7) 細胞密度の増加
8) 紡錘形の腫瘍細胞
9) 強い細胞多形と核多形*
10) 細胞の単調さ (通常 N/C 比大の小型細胞)
11) 核クロマチンの過染性*
12) おおきな核小体
13) 核分裂像の増加
14) 異型核分裂像
15) 硝子様球状体がない

*は 1 点、他は 2 点とし、4 点以上で潜在的悪性。

しも一般に受け入れられていないというコメント付きで、表 4 のように 15 の所見に対して score を 1 点または 2 点を与えて集計し、4 点以上で potentially malignant behavior が示唆される考え方を紹介している⁴⁾。MIB-1 の標識の検索でも十分な感度・特異度、あるいは consensus が得られていない。

3. パラガングリオーマ

交感神経系と副交感神経系に沿った傍神経節由来、その他がある⁴⁾。

1) 交感神経系

大動脈周囲/腹腔内/膀胱パラガングリオーマ。副腎外褐色細胞腫ともいう。通常アドレナリン産生性はない。その肉眼像・組織像は副腎性褐色細胞腫と同様である⁴⁾⁵⁾。免疫組織化学的にも同様であるが、通常 PNMT は陰性である。

2) 副交感神経系

頭頸部・縦隔の副交感神経に沿った分布の傍神経節から発生する。頸動脈・頸静脈鼓室・迷走神経・喉頭・大動脈—肺パラガングリオーマと命名される。カテコラミン産生性はあるが低く、通常は非機能性である⁴⁾。Zellballen の organoid pattern を混じった血管に富む間質により分画される。索状・紡錘形・血管腫様などの増殖 pattern を取りうる。主細胞と支持細胞の要素からなり、前者は chromogranin A や synaptophysin が陽性、後者は S-100 や GFAP が陽性である⁴⁾。

3) その他

通常交感神経系あるいは副交感神経系に沿った傍神経節の分布と異なった位置に発生するものがあ

表5 Neuroblastic tumors (The Shimada System)

1. Neuroblastoma (Schwannian stroma-poor)
1) undifferentiated
2) poorly differentiated
3) differentiating
2. Ganglioneuroblastoma, intermixed (Schwannian stroma-rich)
3. Ganglioneuroma (Schwannian stroma-dominant)
1) maturing
2) mature
4. Ganglioneuroblastoma, nodular (composite Schwannian stroma-rich/stroma-dominant and stroma-poor)
Mitosis Karyorrhexis-Index
核分裂像と核崩壊 (核の破碎・断片化・凝縮, 細胞質の強い好酸性化): 核の断片化を伴わない核の収縮・濃縮はカウントしない.
軽 度: low 2% 以下, 100/5,000 個以下.
中等度: intermediate 2~4%, 100~200/5,000 個.
高 度: HIGH 4% 以上, 200/5,000 個以上→年齢に関係なく予後不良.

る。神経節細胞性パラガングリオーマは十二指腸の Vater 乳頭部付近に発生し、潰瘍形成や polyp 状病変を形成する。

組織学的には内分泌細胞 (keratin が陽性) と神経節細胞, Schwann 細胞様細胞の 3 要素が種々の割合で構成している⁴⁾。その比率によって, カルチノイド・他のパラガングリオーマ・神経節腫・神経鞘腫・癌が鑑別診断に挙げられる。馬尾・眼窩・鼻咽頭のパラガングリオーマは他部副交感神経系傍神経節由来のものと同様の組織像を呈している⁴⁾。

4. 家族性・遺伝性褐色細胞腫

多発性内分泌腺腫瘍症 2 型 (RET 遺伝子) (図 12)³⁷⁾, von Hippel Lindau 病 (VHL 遺伝子) (図 14), Neurofibromatosis type I (NF1 遺伝子), SDHB, SDHC または SDHD 遺伝子異常に伴う家族性パラガングリオーマ/褐色細胞腫 (PGL) が報告されている⁴⁾。Sturge-Weber 症候群も褐色細胞腫を要素として発現することがある。また見かけ上散発性の褐色細胞腫にこれらの遺伝子の germline mutation が見出されることがある。その他にも遺伝子異常が確定していない家族性褐色細胞腫の検討が行われている (図 15)³⁸⁾。腫瘍組織内の somatic mutation として遺伝子異常が見出されることもある。

5. 神経芽腫群腫瘍

この腫瘍は、交感神経系の胎児性腫瘍で、副腎髄質・交感神経節・傍神経節の非クロム親和性細胞由来である。神経芽腫と神経節芽腫、良性の counterpart としての神経節腫があり、現在 Shimada System による分類が採用されている (表 5)⁵⁾³⁹⁾。

1) 神経芽腫 neuroblastoma

幼児・小児 (生後 3 年までが多い, 90% は 5 歳未満), まれに成人の発症がある⁴⁰⁾。体重減少・発育不良, 眼窩周囲浸出・骨関節痛, 貧血・発熱, 腹部膨隆・肝脾腫を示す。Dopamine と homovanillic acid (HVA) が高値, noradrenaline を含有し, vanillyl-mandelic acid (VMA) が高値となる。壊死, 石灰化を混じる。

① undifferentiated: 小円形細胞からなり, 神経細胞線維が見られないまれな亜型である。

② poorly differentiated: 細線維状の突起をもち, 偽ロゼット・Homer-Wright ロゼットを形成する (図 10)。神経節細胞は 5% 以下にとどまる。

③ differentiating: 神経芽腫細胞が神経節細胞への分化傾向を示す⁴⁰⁾。細胞質が核面積の 2 倍以上となり, 好酸性性が増す。核の腫大・核小体の明瞭化・核質の淡明化を示し, 偏在核となる。

神経芽腫は dense-core granules を有し, tyrosine hydroxylase などのカテコラミン代謝酵素や NSE, synaptophysin, chromogranin A が陽性である⁵⁾⁶⁾。S-100β 陽性の Schwann 細胞に乏しい。骨・所属リンパ節・肝・頭蓋骨・頸リンパ節への転移を示す。鑑別として Ewing 肉腫・Wilms 腫瘍・悪性リンパ腫・横紋筋肉腫・脂肪肉腫円形細胞型・小細胞癌がある。

2) 神経節芽腫混在型 ganglioneuroblastoma, intermixed (Schwannian stroma-rich)

下記の神経節腫と神経芽腫の両者の成分が混在する。Schwann 細胞に富み, その中に神経節細胞と神経芽細胞胞巣の両要素が増殖している。

3) 神経節腫 ganglioneuroma

神経節細胞・神経線維・Schwann細胞が腫瘍を構成し、神経芽腫細胞に乏しい(図11)。被膜に囲まれ、灰白色ないし黄色を呈し硬い。

4) 神経節芽腫結節性 ganglioneuroblastoma, nodular (composite Schwannian stroma-rich / stroma-poor)

神経節腫組織中に神経芽腫が明瞭な結節状に増殖している。両者間は境界明瞭である。神経芽腫の要素により予後の良い群と悪い群に分けられ、その病理学的評価が必要である。

神経芽腫は表5のように核分裂像と核崩壊によって Mitosis Karyorrhexis-Index (MKI) を決定する⁵⁾³⁹⁾。highは年齢に関係なく予後不良である。

一方神経芽腫は下記の3つの生物学的特性を取りうる³⁹⁾⁴¹⁾。そのため従来行われてきた新生児スクリーニングの意義が低いことが示された。

(1) 退縮 involution/spontaneous regression

胎生期の neuroblastic nodules は髄質に成熟するかまたは退縮する。3ヵ月以下の乳児の剖検例などでは高率に neuroblastoma in situ が観察される (1/220)が、臨床的な腫瘍の発生は頻度が低い。また臨床癌としての neuroblastoma (Stage 4-S disease) に退縮するものが知られている。これらの症例は、第1染色体短腕の保存、MYCN 遺伝子の増幅がない、near triploidy, などを示す。

(2) 成熟 maturation

全ての神経節腫は初期には神経芽腫であったと考えることができる。神経節腫は幼児には稀で、以降の小児に起こる。また神経芽腫がリンパ節転移巣で種々の程度の分化を示すことがある。これは神経芽腫が Schwann cell の増殖因子や化学走性因子を産生し、Schwann cell は神経芽腫の増殖抑制因子や分化誘導因子を産生し、神経芽腫の神経細胞への分化を誘導することが想定されている。第1染色体短腕の保存、MYCN 遺伝子の増幅がない、near triploidy, などを示す。

(3) 激しい増殖

臨床的に発見された神経芽腫の大部分は自然退縮や成熟を示さない。また、MYCN 遺伝子の増幅、第1染色体短腕の欠失 (delp36.3)、DNA は triploidy ではなく di/tetraploidy, などを示す。

5) 褐色細胞腫/パラガングリオーマと神経芽腫群腫瘍の混成腫瘍 composite pheochromocytoma/paraganglioma

クロム親和細胞系の腫瘍 (褐色細胞腫またはパラガングリオーマ) と、神経芽腫群腫瘍 (神経芽腫・神経節芽腫・神経節腫) が混成する腫瘍である⁴²⁾。まれに神経芽腫が転移巣でクロム親和細胞に分化することがある⁴³⁾。

6) その他

皮質髄質混合腫瘍, adenomatoid tumor, sex cord-stromal tumor, 骨髄脂肪腫・血管腫・平滑筋腫・神経鞘腫・神経線維腫を含む軟部腫瘍, 胚細胞性腫瘍が WHO 分類または副腎腫瘍取扱い規約で分類されている⁴⁵⁾。近年 sustentaculoma の報告がある⁴⁴⁾。

6. 転移性腫瘍

剖検輯報によれば、副腎は諸臓器悪性腫瘍が特に末期において、肺・肝臓・腹膜 (欧米では骨) に次いで転移しやすい臓器である。肺癌、腎癌 (図11)、胃癌、乳癌などの転移が多い。約半数は両側性の転移で、また Addison 病の原因となりうる⁴⁵⁾。腎細胞癌や肝細胞癌、肺の大細胞癌、悪性黒色腫などでは、時に原発性腫瘍との鑑別を要する。多くの場合免疫組織化学により鑑別可能である。副腎皮質癌は、多くのステロイド代謝酵素やその転写調節因子である Ad4BP/SF1, inhibin α が陽性、vimentin, CD56 (N-CAM) や synaptophysin もしばしば陽性である。

その他の内分泌系

卵巣・精巣、前立腺の内分泌腫瘍、呼吸器、膵内分泌系を含む消化器系の内分泌腫瘍に関しては本シリーズのそれぞれの臓器系で扱われる。ここではその他の神経内分泌系腫瘍について簡単にふれる。

1. 皮膚の神経内分泌系腫瘍: Merkel 細胞癌

Merkel 細胞は表皮基底層と毛嚢外毛根鞘などに局在し、神経終末と関係を示す細胞で、触覚受容者の役割をもつ⁴⁶⁾。免疫組織化学的に VIP, bombesin のペプチドホルモンのほか、低分子量 keratin (CK 18, 19, 20), chromogranin A (図16), NSE, synaptophysin などが陽性、電顕的に神経分泌顆粒が確認される。神経堤由来説に対して近年、表皮細胞由来説が有力である。

Merkel 細胞癌は、急速に発育する赤色膨隆皮膚結節として中高年男女に発生する。顔面を含む頭頸部に多く、四肢・軀幹にも発生する。中等大～小型の円・楕円核とわずかの細胞質が縁取りする癌細胞が

索状・充実性・ビマン性に浸潤・増殖している（図16）⁴⁶⁾。核分裂像に富む。Bowen病・基底細胞癌・扁平上皮癌その他の腫瘍と共存することがある。鑑別診断に転移性の小細胞癌，所謂 Askin tumor，悪性リンパ腫がある。免疫染色が鑑別に有効である。

2. 胸腺の神経内分泌腫瘍

胸腺神経内分泌細胞由来の悪性腫瘍で転移を起こしやすい⁴⁷⁾。WHO分類では高分化型と低分化型の神経内分泌癌に大別し，前者を定型的カルチノイドと非定型的カルチノイドに核分裂像や壊死巣の存在などにより分け，後者を大細胞神経内分泌癌と小細胞癌に分類している。カルチノイドの17～30%（成人）ないし50%以上（小児）の症例で異所性ACTH産生によるCushing症候群を呈する⁴⁷⁾。MEN1，2Aのcomponentのことがある。組織学的には被膜無く充実性・リボン状・ロゼット様腺管腔を形成して増殖している（図17）。血管侵襲・リンパ管侵襲，核分裂像が多い。免疫組織化学的にはchromogranin A，NSEなどの神経内分泌系のmarkerが陽性で，電顕的に神経内分泌顆粒がある。ACTHなどのペプチドホルモンやセロトニンなどのアミンが陽性のことがある。アミロイド沈着を示すことがある。低分化型は内分泌症状を呈することは少ない。

3. その他

多くの臓器から，神経内分泌腫瘍が発生する（腎臓からのカルチノイド腫瘍や小細胞癌など）。

異所性ホルモン産生腫瘍

正常では産生していない組織からホルモン産生腫瘍が発生した場合にこのように呼ばれるが，ペプチドホルモンは以前に考えられていたよりも広く分布していることがわかってきており，真の意味での異所性ではない可能性がある。①ホルモンが高値あるいはホルモン過剰症を呈している。②腫瘍を除くことにより内分泌異常がなくなる。③腫瘍組織の動脈側と静脈側でホルモン濃度に差がある。④腫瘍と周囲組織の間にホルモン濃度に差がある。⑤培養系で腫瘍細胞によるホルモン産生の証明，腫瘍細胞に対応するmessenger RNAの証明，などで診断される。

1. 異所性視床下部下垂体ホルモン

1) GHRH

腺内内分泌腫瘍のことが多い。肺癌・褐色細胞腫など。

2) CRH

同時にACTHを産生していることが多い。肺癌・前立腺癌・甲状腺髄様癌・褐色細胞腫。

表6 遺伝性腫瘍症候群

多発性内分泌腺腫瘍症	2型
多発性内分泌腺腫瘍症	1型
副甲状腺機能亢進症-顎腫瘍症候群	
von Hippel Lindau 症候群	
SDHB, SDHC, SDHD 変異による家族性パラガングリオーマ-褐色細胞腫症候群	
Neurofibromatosis	1型
Carney 症候群	
McCune-Albright 症候群	
家族性非髄様甲状腺癌 (FNMTc)	
乳頭癌: FNMTc with oxyphilia	
FPTC linked to 2q21	
familial papillary microcarcinoma	
PTEN-related FPTC	
FAP-related FNMTc (cribriform-morular)	
Carney complex-related FPTC	
Werner syndrome-related FPTC	
濾胞癌: PTEN-related FTC	
Werner syndrome-related FTC	
腺腫様甲状腺腫	

FNMTc: familial nonmedullary thyroid carcinoma,

FPTC: familial papillary thyroid carcinoma,

FAP: familial adenomatous polyposis,

FTC: follicular thyroid carcinoma.

3) ACTH

肺癌・肺カルチノイド（図18），胸腺カルチノイド，腺内内分泌腫瘍・褐色細胞腫・パラガングリオーマ。副腎皮質は二次性に過形成を示す（図14）。悪性度が高くて経過の短い癌では，Cushing症候群は発症しない。

4) Vassopressin (ADH)

肺癌。まれに前立腺・消化管・副腎皮質の癌が syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) と関係する。

2. その他の異所性ホルモン

1) Calcitonin

肺癌・Merkel細胞癌・褐色細胞腫・乳癌・神経原性腫瘍で知られる。

2) 異所性ホルモンによる高カルシウム血症

① parathyroid hormone-related protein (PTHrP)

② prostaglandin E2・osteoclast-activating factor (IL-1, TNF)・Vitamine D-like substance・PTH等のホルモン様因子の産生：肺・食道等の扁平上皮癌，尿路系癌など。

③副甲状腺ホルモン：異所性産生腫瘍は極めてまれ。

3) big insulin-like growth factor II (big IGF-II) による低血糖⁴⁸⁾

平滑筋肉腫・悪性線維性組織球腫・副腎悪性褐色細胞腫(図9)⁴⁹⁾を含む非上皮性腫瘍, 肝細胞癌・副腎皮質癌⁵⁰⁾その他の癌

4) Chorionic gonadotropin (HCG)

胚細胞性腫瘍. 多くの癌はHCGまたはHCG様物質を含んでいるとの報告がある.

5) Erythropoietin

腎細胞癌・腎嚢胞・腎腺腫, 小脳血管芽腫・子宮筋腫・Wilms腫瘍・副腎皮質癌・肝細胞癌・肺癌・男性化卵巢腫瘍・褐色細胞腫.

遺伝性内分泌腫瘍症候群

①多発性内分泌腫瘍症2型(図13)³⁷⁾, ②多発性内分泌腺腫瘍症1型, ③副甲状腺機能亢進症-顎腫瘍症候群, ④von Hippel Lindau症候群(図14), ⑤SDHB, SDHC, SDHD変異による家族性パラガングリオーマ-褐色細胞腫症候群, ⑥神経線維腫症1型, ⑦Carney症候群²²⁾, ⑧McCune-Albright症候群, ⑨家族性非髄様甲状腺癌がWHO分類で取り上げられている(表6). その他にも遺伝性内分泌腫瘍症候群の研究がある(図15)³⁸⁾. 紙面の都合で成書にゆずる.

文 献

- 1) 相羽元彦, 亀山香織, 三谷芙美子ほか: 種々の内分泌環境下の副腎皮質 cytochrome P-450_{ado} と P-450_{11β} の免疫染色性. ホルモンと臨 47(増刊): 150-157, 1999
- 2) 相羽元彦: 副腎皮質の病理. ホルモンと臨 49(増): 18-31, 2001
- 3) Aiba M, Fujibayashi M: Histopathological diagnosis and prognostic factors in adrenocortical carcinoma. Endocr Pathol 16(1): 13-22, 2005
- 4) DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU et al eds: WHO Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Endocrine Organs. IARC Press, Lyon (2004)
- 5) 日本泌尿器科学会・日本病理学会編: 「副腎腫瘍取り扱い規約第2版」金原出版, 東京 (2005)
- 6) Lack EE: Tumor of the Adrenal Gland and Extra-adrenal Paraganglia. 3rd series, Fascicle 22. AFIP, Washington DC (1997)
- 7) 上芝 元, 一城貴政: 副腎偶発腫瘍の全国調査. 「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究 平成17年度総括分担研究報告書」, pp113-118, (2006)
- 8) Sasano H: Localization of steroidogenic enzymes in adrenal cortex and its disorders. Endocr J 41: 471-482, 1994
- 9) 相羽元彦: 副腎腫瘍切除標本の取り扱い方 特集泌尿器切除標本の取り扱い方. 臨泌 54(6): 385-392, 2000
- 10) 相羽元彦: アルドステロン産生腫瘍病理—最近の進歩—. 病理と臨 20(4): 370-377, 2002
- 11) Aiba M, Suzuki H, Kageyama K et al: Spironolactone bodies in aldosteronomas and in the attached adrenals. Am J Pathol 103: 404-410, 1981
- 12) Neville AM, O'Hare MJ: The human adrenal cortex, Springer-Verlag, Berlin (1982)
- 13) 相羽元彦, 藤林真理子: 原発性アルドステロン症診療マニュアル B. 病理のポイント—PAの質的病理診断. 「診断と治療社」, pp152-158, 東京 (2007)
- 14) Ganguly A: Primary aldosteronism. N Engl J Med 339: 1828-1834, 1998
- 15) Irony I, Kater CE, Biglieri EG et al: Correctable subsets of primary aldosteronism: primary adrenal hyperplasia and renin responsive adenoma. Am J Hypertens 3: 576-582, 1990
- 16) 田辺晶代, 成瀬光栄, 今城俊浩ほか: 両側性多発性の皮質結節を示した若年性の原発性アルドステロン症. ホルモンと臨 51(増): 127-136, 2003
- 17) Aiba M, Iri H, Suzuki H et al: Numerous mast cells in an 11-deoxycorticosterone-producing adrenocortical tumor: Histological evaluation of benignancy and comparison with mast cell distribution in adrenal glands and neoplastic counterparts of 67 surgical specimens. Arch Pathol Lab Med 109(4): 357-360, 1985
- 18) 厚生省: 「厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班 平成7年度研究報告書」, (1996)
- 19) Aiba M, Hirayama A, Iri H et al: Primary adrenocortical micronodular dysplasia: enzyme histochemical and ultrastructural studies of two cases with a review of the literature. Hum Pathol 21(5): 503-511, 1990
- 20) Aiba M, Hirayama A, Iri H et al: Adrenocorticotrophic hormone-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia as a distinct subtype of Cushing's syndrome. Am J Clin Pathol 96(3): 334-340, 1991
- 21) Karasawa R, Hotta M, Aiba M et al: Cushing's syndrome due to a large adrenocortical adenoma with histological features simulating ACTH-independent macronodular adrenocortical hyperplasia. Pathol Int 54(4): 273-278, 2004
- 22) 相羽元彦: Carney complex 特集 Multiple endocrine neoplasia. 外科 59(13): 1731-1736, 1997
- 23) Lacroix A, Bolte E, Tremblay J et al: Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortisol hypersecretion: a new cause of Cushing's syndrome. N Engl J Med 327: 974-980, 1992
- 24) Reznik Y, Allali-Zerak V, Chayvialle JA et al: Food-dependent Cushing's syndrome mediated by aberrant adrenal sensitivity to gastric inhibitory polypeptide. N Engl J Med 327: 981-986, 1992
- 25) 井原善明, 小寺 力, 藤井博子ほか: 摂食同期性コルチゾール変動と両側副腎皮質腫大を認め食事依存性クッシング症候群が考えられる1例. ホルモンと臨 52(増): 108-115, 2004
- 26) Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV et al: Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. N Engl J Med 325: 1688-1695, 1991
- 27) Wieneke JA, Thompson LDR, Heffess CS: Adrenocortical neoplasms in the pediatric popula-

- tion: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol* **27**: 867–881, 2003
- 28) **Sasano H, Suzuki T, Sano T et al**: Adrenocortical oncocytoma. A true nonfunctioning adrenocortical tumor. *Am J Surg Pathol* **15**: 949–956, 1991
 - 29) **相羽元彦, 山下共行, 伊藤悠基夫ほか**: 副腎皮質腫瘍についての最近の知見. *病理と臨* **16**: 684–690, 1998
 - 30) **相羽元彦, 藤林真理子, 大森凡恵ほか**: PPNAD 類似病変を形成する副腎皮質の非機能性多発性色素沈着結節病変について. *ホルモンと臨* **56**(増): 109–117, 2008
 - 31) **Weiss LM, Medeiros LJ, Vickery AL et al**: Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol* **13**: 202–206, 1989
 - 32) **Lin BT-Y, Bonsib SM, Mierau GW et al**: Oncocytic adrenocortical neoplasm: a report of seven cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* **22**: 603–614, 1998
 - 33) **Hoang MP, Ayala AG, Albores-Saavedra J**: Oncocytic adrenocortical carcinoma: a morphologic immunohistochemical and ultrastructural study of four cases. *Modern Pathol* **15**: 973–978, 2002
 - 34) **Bisceglia M, Ludovico O, Di Matta A et al**: Adrenocortical oncocytic tumors: report of 10 cases and review of the literature. *Int J Surg Pathol* **12**: 231–243, 2004
 - 35) **Brown FM, Gaffey TA, Wold LE et al**: Myxoid neoplasms of the adrenal cortex: a rare histologic variant. *Am J Surg Pathol* **24**: 396–401, 2000
 - 36) **廣瀬茂道, 倉持 茂, 児玉隆英ほか**: 副腎皮質の癌肉腫. *日病理会誌* **89**: 296, 2000
 - 37) **相羽元彦**: 副腎髓質と増殖因子. *病理と臨* **12**(9): 913–920, 1994
 - 38) **藤林真理子, 相羽元彦, 生沼幸子ほか**: 心筋傷害を引き起こした家族性多発性褐色細胞腫・パラグングリオーマの1例. *ホルモンと臨* **52**(臨増): 104–113, 2007
 - 39) **Shimada H, Ambros IM, Dehner LP et al**: The international neuroblastoma pathology classification (the Shimada system). *Cancer* **86**: 364–372, 1999
 - 40) **Koike K, Iihara M, Kanbe M et al**: Adult-type ganglioneuroblastoma in the adrenal gland treated by a laparoscopic resection: report of a case. *Surg Today* **33**: 785–790, 2003
 - 41) **Goto S, Umehara S, Gerbing RB et al**: Histopathology (International Neuroblastoma Pathology Classification) and MYCN status in patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer* **92**: 2699–2708, 2001
 - 42) **Aiba M, Hirayama A, Ito Y et al**: A compound adrenal medullary tumor (pheochromocytoma and ganglioneuroma) and a cortical adenoma in the ipsilateral adrenal gland. A case report with enzyme histochemical and immunohistochemical studies. *Am J Surg Pathol* **12**(7): 559–566, 1988
 - 43) **Miyauchi J, Kiyotani C, Shioda Y et al**: Unusual chromaffin cell differentiation of a neuroblastoma after chemotherapy and radiotherapy: report of an autopsy case with immunohistochemical evaluations. *Am J Surg Pathol* **28**(4): 548–553, 2004
 - 44) **Lau SK, Romansky SG, Weiss LM**: Sustentaculoma: report of a case of a distinct neoplasm of the adrenal medulla. *Am J Surg Pathol* **30**: 268–273, 2006
 - 45) **Lam KY, Lo CY**: Metastatic tumours of the adrenal glands: a 30-year experience in a teaching hospital. *Clin Endocrinol* **56**: 95–101, 2002
 - 46) **Patterson JW, Wick MR**: Nonmelanocytic tumors of the skin. Series 4, Fascicle 4. AFIP, Washington DC (2006)
 - 47) **Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK et al eds**: WHO classification of tumours. Pathology and Genetics Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. IARC Press, Lyon (2004)
 - 48) **相羽元彦, 肥塚直美**: 藤ラ氏島外腫瘍による低血糖 (Non-islet cell tumor hypoglycemia; NICTH) 15 症例の免疫組織化学的検討. *ホルモンと臨* **46**(秋期増刊): 145–155, 1998
 - 49) **相羽元彦, 肥塚直美, 高野加寿恵ほか**: Pro-insulin-like growth factor II (Pro-IGF-II) 産生悪性褐色細胞腫による低血糖. *ホルモンと臨* **51**(増): 151–157, 2003
 - 50) **Eguchi T, Tokuyama A, Tanaka Y et al**: Hypoglycemia associated with the production of insulin-like growth factor II in adrenocortical carcinoma. *Internal Med* **40**(8): 759–763, 2001