

総 説

最終講義

副腎皮質の機能と形態, その病理

—ヒト副腎皮質球状層はなぜ発達が悪いのか—

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21年7月21日)

**Adrenocortical Functional Morphology and Pathology:
Why Human Adrenocortical Zona Glomerulosa is Poorly Developed?****Motohiko AIBA**

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

Adrenal zona glomerulosa (zG), fasciculata, and reticularis (zR) produces aldosterone, cortisol and dehydroepiandrosterone, respectively, and their hyperfunctions include primary aldosteronism, Cushing's syndrome, and adrenogenital syndrome. The author's study of human adrenal pathology began with the examination of a zR-type adrenocortical adenoma lacking 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (3 β HSD) and further studies showed that ACTH-dependent adrenocortical tumors as well as a normal cortex were induced alkaline phosphatase by ACTH, while autonomous tumors were not. Subsets of primary adrenocortical (ACTH-independent) hyperplasia causing Cushing's syndrome are now well-known entities which include PPNAD and AIMAH, of which the author is one of the pioneer investigators. Primary aldosteronism, as a remediable hypertension, has raised controversy in terms of its screening, and confirmatory and laterality tests, due to its frequency, which is higher than previously estimated, and the harmful effects of aldosterone on the cardiovascular organs, etc. The author previously proved that so-called hyperplastic zG of adrenals attached to APA did not exhibit 3 β HSD. Spironolactone bodies have been good markers of aldosterone production during the time when no other good markers existed. Now, immunohistochemistry of cytochrome P450_{aldo}, P450_{11 β} , and 3 β HSD has been an excellent method to detect sites of aldosterone production. In addition, we immunohistochemically investigated a new adrenocortical zone, the progenitor zone (zP) which predominates in late adulthood (40 years or older), while zG predominates in the adrenals of neonates through to early adulthood, based on adrenocortical column structures. Furthermore, we evaluated the derivation of a hybrid type APA in addition to DOComa from zP. The regression of human zG in late adulthood has possibly been caused by excessive salt ingestion by human cooking habits, in contrast to well-developed zG of any other mammals.

Key words: primary aldosteronism/Cushing's syndrome/adrenogenital syndrome/ACTH-independent adrenocortical hyperplasia (PPNAD, AIMAH)/adrenocortical zonation according to immunohistochemistry of cytochrome P450_{aldo}, P450_{11 β} , 3 β HSD

はじめに

西暦2000年のある日N教授から、「どうして副腎に興味を持たれたのですか」との質問を受けた。この講義ではその解答ではなく、そのように質問され

るのもっともと感じさせる「副腎への興味の長期にわたる持続の結果」の一端を述べたい。

副腎皮質への興味は学生時代にさかのぼり、学部3年の小児科のポリクリで、酵素欠損症による副腎

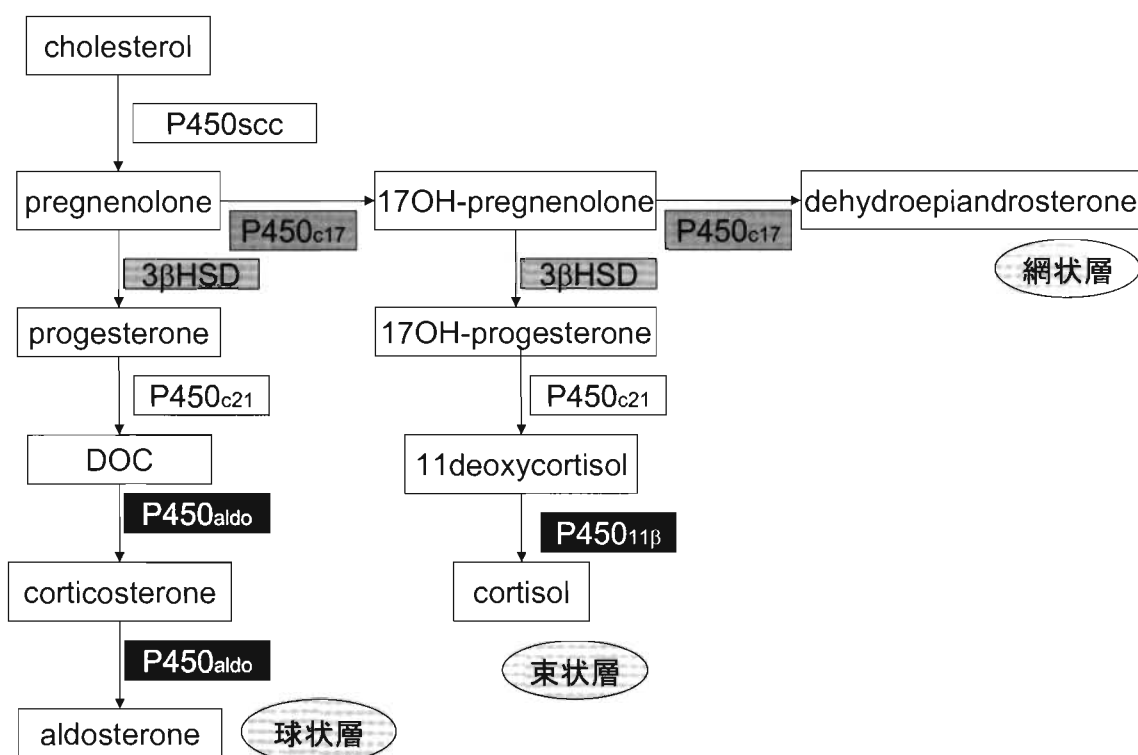


図1 副腎皮質の3つの層とステロイド生成の経路
球状層がアルドステロンを、束状層がコルチゾールを、網状層がデヒドロエピandroステロンを産生すると定義した場合に、それぞれの経路と必要な酵素を記す。

皮質過形成症例の病態が、negative feedback mechanism とステロイド生成のマップ (図1) により明解に説明できることに感銘を受けた。臓器移植や多くの難病で合成ステロイド治療が行われてきた、抗生物質の次の時代でもあった。しかし病理学教室に入った理由は生体内の種々の免疫現象に興味を持っていたのである。方法的には分子病理学をめざし、2年目からは microautoradiography からスタート、その限界を確認してからは、酵素組織化学・免疫組織化学、そしてその分子の局在として超微形態学と超遠心による microfractionation を軸に展開した。また1980年代初め、Gas chromatography-mass spectrometry (GC-MS) を応用の広い方法論として取り込んだ。その後本学病院病理科に席を得て25年間臨床病理学的な仕事に特化していった。

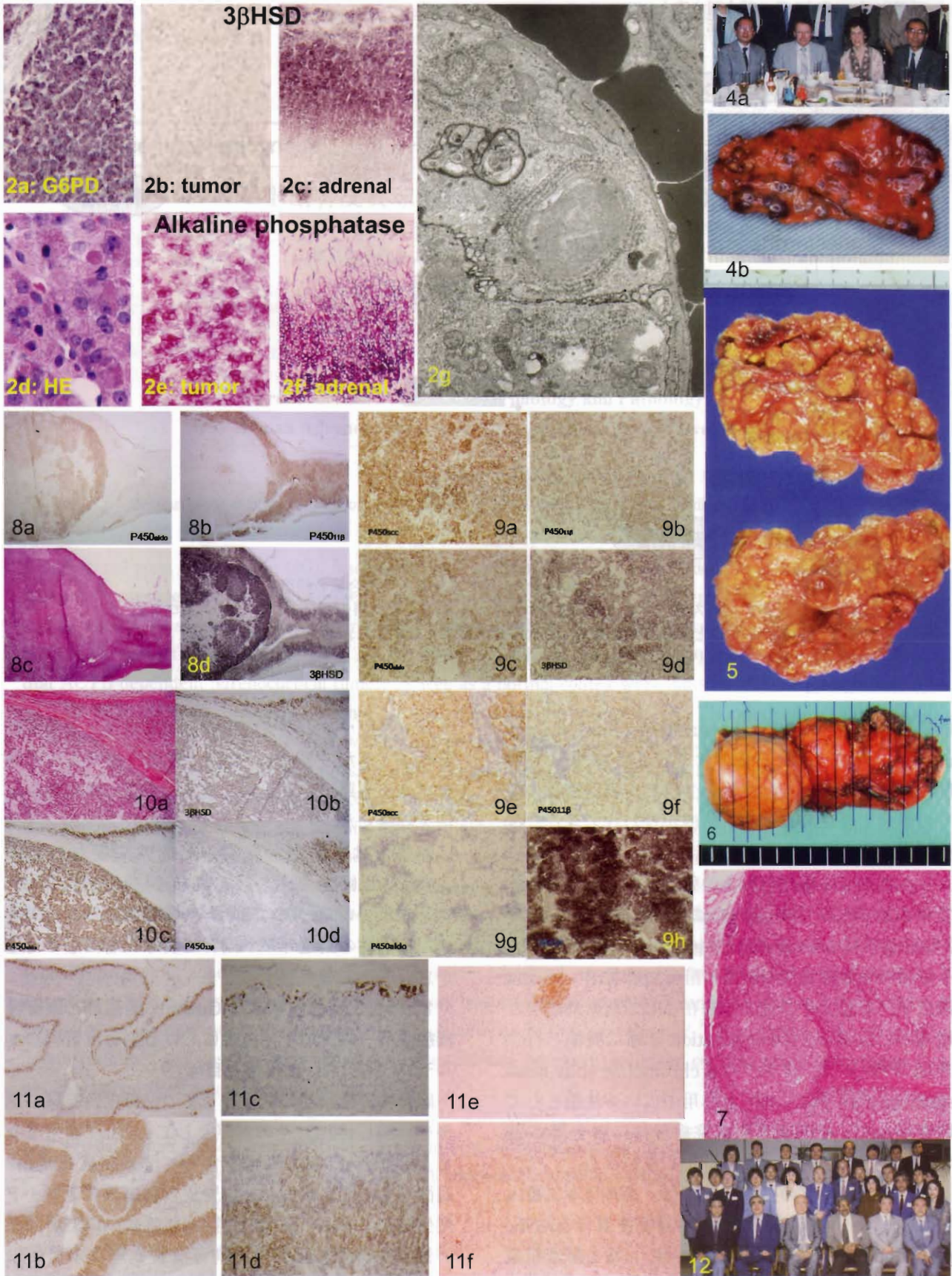
初期の副腎皮質の仕事としては、当時日本に導入されたばかりの nude mouse の副腎皮質は specific pathogen-free で飼育されたものは、正常と酵素組織化学的に変わらないことを示した仕事、horseradish peroxidase で免疫した rat の副腎皮質内の免疫グロブリンと免疫複合体の局在の仕事がある¹⁾。そして、サル・ウシ・ブタ・イヌ・ウサギ・モルモット・

ラット・マウスの副腎の形態・酵素組織化学的観察を行ってきた。また rat で自己免疫性副腎炎の実験を試みる時期に、ヒト副腎病変の一連の興味ある症例を経験した。

本稿ではまず副腎皮質の機能性病変としての Cushing 症候群、副腎性器症候群、原発性アルドステロン症について、次いで副腎皮質層構造について述べ、本論文の副題「ヒト副腎皮質球状層はなぜ発達が悪いのか」を考察する。

1. 副腎皮質腺腫による Cushing 症候群と副腎性器症候群—ステロイド産生における副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 依存性と自律性—

副腎性器症候群の原因としての副腎皮質腺腫の症例を経験し(図2)、その対照として cortisol 産生腺腫と aldosterone 産生腺腫を含めて酵素組織化学的/超微形態学的に検討し、副腎皮質腫瘍のステロイド産生に関する ACTH 依存性/自律性について興味深い知見を得たことが²⁾³⁾、副腎皮質病理に本格的に興味を持った原因となった。すなわち、副腎皮質腫瘍は自律的な増殖を示すが、ステロイド産生に関しては、ACTH 依存性を示すことがあり、その場合腫瘍の緻密細胞(ないし active なステロイド生成を



示す細胞)に正常副腎皮質の場合と同様に alkaline phosphatase が誘導されるというものである。その

後 cortisol 産生腫瘍について、淡明細胞・緻密細胞と alkaline phosphatase 活性から、ACTH 反応性・

図2 dehydroepiandrosterone (DHEA) 産生副腎皮質腺腫による副腎性器症候群

腫瘍の a) glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) と b) 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (3 β HSD), c) 付着副腎皮質の 3 β HSD, d) 腫瘍の HE 形態, e) 腫瘍の alkaline phosphatase, f) 付着副腎皮質の alkaline phosphatase. 腫瘍は副腎皮質網状層に類似している. g) 腫瘍の電顕 alkaline phosphatase. 細胞膜に同酵素活性を認める. 滑面小胞体の同心円状の走行と粗面小胞体が外回りに走行している像も見られる.

図4 Dr. Aidan J Carney と Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD)

a) 内分泌外科藤本教授 (当時 = 右) が Dr. Carney (夫妻 = 中央) を女子医大に招聘, 病理カンファレンスのあとの食事会の写真 (部分: 左 = 筆者). b) PPNAD のマクロ像. 副腎全体として腫大はなく, 数 mm サイズの黒色 (黄色を混じたものもある) 小結節が多数分布している.

図5 ACTH 非依存性大結節性過形成 (AIMAH) のマクロ像 正常副腎の 10 倍規模の重量である.

図6 食事依存性 Cushing 症候群の両側性副腎病変の一側切除検体

肉眼的にも免疫組織化学的にも adenomatosis ともいべき

依存性との関係を見いだした⁴⁾. ホルモン依存性の腫瘍の代表として estrogen 依存性の乳癌があるが, estrogen receptor の染色ができないこの当時, ラットで estrogen は同依存性の組織や乳腺腫瘍に endogenous peroxidase を誘導するという報告があり⁵⁾, ヒトの乳癌でも同様な現象があるのかという興味を持たれた頃⁶⁾⁷⁾ よりも前に, これらの仕事と独立してこのような系を見いだしたことに充実感を得た. 近年 ACTH は免疫化学的に微量定量が可能となり, 特に Preclinical Cushing 症候群において, ACTH 依存性を示すような病態は起こりうるということが報告されている⁸⁾. 形態学的には非腫瘍部副腎皮質に緻密細胞巣が残存することが, 対応する論拠になった⁹⁾.

2. 副腎原発性 (ACTH 非依存性) の副腎皮質過形成

現在病態の明らかになっている原発性/二次性過形成性 Cushing 症候群は図3の通りである. ACTH 非依存性の両側性副腎皮質過形成は現在よく知られているが, 筆者らは早い時期からこれらの解明に取り組んできた^{9)~11)}. 現在の筆者の知見を内分泌外科学会の機関誌にまとめた¹²⁾ので, ここでは略述する.

1) Primary pigmented nodular adrenocortical disease (PPNAD)

もともとヨーロッパなどで micronodular dyspla-

所見を呈している.

図7 McCune-Albright 症候群の副腎皮質

図8 球状層型のアルドステロン産生腺腫 (APA)

a) cytochrome P450_{aldo} の染色性を示すが, b) P450_{11 β} の染色性に乏しい (非腫瘍部束状層・網状層は陽性). c) HE 像. d) 3 β -hydroxysteroid dehydrogenase (3 β HSD).

図9 多発腺腫で, APA は a) P450_{scc}, b) P450_{11 β} , c) P450_{aldo}, d) 3 β HSD がいずれも陽性の雑種型 hybrid type である. コルチゾール産生腺腫は, e) P450_{scc}, f) P450_{11 β} , g) 3 β HSD は陽性だが, h) P450_{aldo} は陰性.

図10 慢性腎不全・透析腎に球状層型 APA を合併

a) HE 像, b) 3 β HSD, c) P450_{aldo}, d) P450_{11 β} . 非腫瘍部副腎皮質最上層は前駆層ではなく球状層が増生している.

図11 4ヵ月乳児の a) P450_{aldo} と b) P450_{11 β} . 球状層の層構造を示す. 26歳の副腎では c) P450_{aldo} 陽性の球状層の層構造はうかがわれるが, 同陰性で P450_{11 β} (d) も陰性の前駆層の発達が起こっている. 40歳の副腎では, e) P450_{aldo} 陽性の球状層細胞は限局性に集簇しているのみで, 大部分は同陰性で P450_{11 β} (f) 陰性の前駆層が最上層を占めている.

図12 1992年5月日本内分泌病理研究会 JEPS の発会式後矢印は筆者.

sia などと呼ばれていたもので, Harrison の内科書でもこの名称が使われているが, Carney complex の提唱者である Dr. Carney (図4a) が命名した PPNAD が日本では普及している. 両側副腎の腫大はなく, 数 mm 程度の黒色小結節が多発する (図4). 筆者らは酵素組織化学的/超微形態学的に PPNAD を構成する細胞が supercell とも言うべく細胞内小器官が著しく発達していることを示した. さらにこの稀な疾患の非結節部皮質の評価が報告により一定していないが, meta-analysis の手法を用いて, 切除副腎重量が大きい症例では非結節部副腎皮質が過形成性と観察されている傾向を明らかにした⁹⁾. 筆者らはこの結果を, ①ACTH 以外の刺激因子による刺激を仮定することで説明できるとした. 現在 PRKARIA の germline mutation が家族性・散発性 PPNAD に関係なく見いだされているが, もう一つの allele が欠失なく正常でも細胞増殖を起こすことが, リンパ球について¹³⁾, あるいは以前から心臓粘液腫で報告されていることから, ②PRKARIA の変異一元でこの現象を説明できる可能性もある. しかし, 副腎皮質では異所性受容体発現による Cushing 症候群が多いことが知られ, ①異所性受容体発現も病態に加わっている可能性も考えられる. すなわち cyclic AMP signaling pathway が刺激されている中

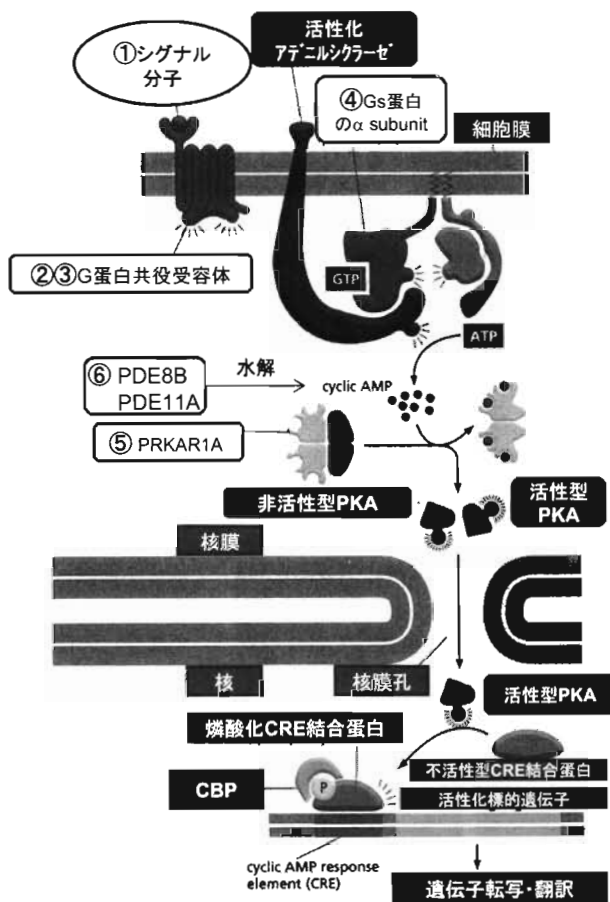


図3 cyclic AMP signaling pathway と、6カ所の異常に伴う Cushing 症候群

Bruce A et al : Figure 15-36. *In* Molecular Biology of the Cell 5th ed., Garland Science (2008) を引用改変

- ①下垂体性または異所性副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 産生腫瘍による二次性 Cushing 症候群
- ② ACTH 受容体の遺伝子異常による Cushing 症候群はほとんど報告ない。甲状腺の過機能性病変における TSH 受容体変異の場合と対照的である。
- ③異所性受容体発現による Cushing 症候群。食事依存性 (GIP 依存性) をはじめ多くの異所性受容体発現の報告がある。
- ④ McCune-Albright 症候群では、発生の途上で Gs タンパクの α-subunit 遺伝子の活性化型変異が、変異のない細胞との mosaicism を形成している。
- ⑤ PPNAD (primary pigmented nodular adrenocortical disease) では、PRKARIA の不活性化型変異により、α1-regulatory subunit が mRNA やタンパクレベルで発現せず、PRKA の抑制が起こらない。
- ⑥ PDE8B, PDE11A (cyclic AMP 特異性 phosphodiesterase) 不活性化変異により結節性過形成を呈する。

での PRKARIA 変異にこそ、結節部に supercell が存在し、非結節部に細胞増生を示す傾向がより説明しやすい(図3③⑤)。ちなみに広義の AIMAH ではステロイド産生に関して予備力を備えているので、種々の legends で刺激試験を行うことで、臨床的に

も容易に異所性受容体発現を見ることが可能であるが、PPNAD は予備力がない緻密細胞が主体なので、異所性受容体発現を臨床的に見るのは難しい。

2) AIMAH (ACTH 非依存性両側副腎皮質大結節性過形成)

日本で比較的多い亜型の Cushing 症候群である¹⁴⁾。世界レベルで1例報告のみであったが、我々は1991年に4例を酵素組織化学的/超微形態学的に検討し、distinct subtypeであることを示し、AIMAHと命名した(AIMAH-I)¹⁰⁾。PPNADと対照的に、黄色調の大結節が多発し、正常重量の数倍を超える大きさになる(図5)。その翌年には、2つのグループが、食事依存性・Gastric inhibitory polypeptide (GIP) 依存性の Cushing 症候群を報告し、異所性受容体による副腎皮質原発性過形成の先鞭をつけた¹⁵⁾¹⁶⁾。その後後者も AIMAH と呼ばれるようになった(AIMAH-II)。AIMAH-I と同-II は同一疾患かどうか興味を持たれるが、筆者は2001年時点で文献を収集し、男性優位・女性優位、年齢がより高齢・やや若年、副腎サイズの左優位・右優位といったことから、両者は別の population から発生する病態と考えた¹⁷⁾。

3) 食事依存性 Cushing 症候群

経口的にグルコースを摂取すると小腸上部の K 細胞から GIP が血中に分泌され、膵ラ氏島の β 細胞を刺激、インスリンの早期分泌を導くが、副腎皮質が異所性に GIP 受容体を発現していると、食事のたびに副腎皮質からのコルチゾール過剰分泌が起こる(図3③)¹⁵⁾¹⁶⁾。興味深いことには欧米で多く報告されているのに対し、日本では極めて稀で、田中らの症例で筆者が病理を担当した症例が唯一の両側性副腎皮質病変による食事依存性 Cushing 症候群である(図6)¹⁸⁾。この像は、AIMAH-I とは異なる形態を示し、adenomatosis とも言うべき所見を呈していた。2型糖尿病で食後にインクレチンとしての GIP が十分機能していないとの記述があるが、このような病態が日本で食事依存性の Cushing 症候群が少ない原因と関連している可能性がある。すなわち副腎皮質に GIP 受容体が異所性に発現しても、十分副腎皮質を刺激する内部環境が整っていない可能性がある。

4) McCune-Albright 症候群

個体発生の過程で、Gsα 蛋白をコードする遺伝子の点突然変異を示す細胞が正常遺伝子の細胞との mosaicism を呈する(図3④)¹⁹⁾。骨の線維性異形成や、カフェオレ斑、そして性早熟などの内分泌異常

表1 原発性アルドステロン症の分類

(1) アルドステロン産生副腎皮質腺腫 (APA)
(2) 特発性アルドステロン症 (IHA)
(3) アルドステロン産生副腎皮質癌 (APCa)
(4) 糖質コルチコイド反応性アルドステロン症 [GRA:家族性アルドステロン症1型 (FH-I)]
(5) 原発性/片側性*副腎過形成 (PAH)
(6) 家族性アルドステロン症2型 (FH-II)
(7) 家族性アルドステロン症3型 (FH-III)

(1)(3)(5)(7) は切除により治癒可能な高血圧症。(2)(4)(6) は内科的治療による。
*原発性副腎過形成の中で、片側性は十分検討されていない。

表2 産生ステロイドにより定義される副腎皮質層と免疫組織化学

	産生ステロイド	P450 _{aldo}	P450 _{11β}	3βHSD
球状層	アルドステロン	++	-	++
前駆層	DOC?	-	-	++
束状層	コルチゾール	-	++	++
網状層	デヒドロエピアン ドロステロン	-	++*	-

図1のステロイド生合成経路に従って P450_{aldo}, P450_{11β}, 3βHSD を染色すると、①3つの層が明瞭に区別されるほか、②第4の層(前駆層)が出現する。③*網状層に P450_{11β} が染色される、ことかわかる。②については本文参照。③は、i) 束状層と網状層は一つの lineage を成している、ii) 束状層でコルチゾールまで代謝されなかった中間産物をコルチゾールに生合成し、効率をあげる役割があると考えられる。

を起こし、その一環として副腎皮質病変を形成し Cushing 症候群を起こすことが稀にある(図7)²⁰⁾。

5) その他

cAMP 依存性 phosphodiesterase 変異による小結節性過形成が2008年に報告された(図3⑦)²¹⁾。その他乳幼児例を含めて、未だ病態生理学的・分子遺伝学的に解明されていない副腎皮質原発性の過形成があるがいずれも稀である。

6) 原発性過形成に類似した病理像・病態生理・分子遺伝学的特徴を示す副腎皮質腺腫

筆者らは腺腫で、AIMAH や PPNAD などの原発性副腎皮質過形成に類似した肉眼像・組織像・酵素免疫組織化学像を呈する症例の存在を報告してきた^{22)~24)}。また食事依存性や異所性受容体発現を示す腺腫が稀ながら報告されている²⁵⁾。また PDE11A や GSα の異常など腺腫と原発性過形成に共通の異常が報告されている。

3. 原発性アルドステロン症 (primary aldosteronism: PA)

二次性高血圧症・治癒可能な高血圧症の代表である PA は、高血圧症の数% (~10% 以上) を占める頻度の高い疾患として近年重要性が再認識された。またアルドステロン自体が、心血管系や腎臓に臓器傷害を起こすことが指摘され、PA は従来の良性高

血圧症との印象が一変し、心・脳血管・腎の合併症予防の観点からスクリーニングで見落としのないことが求められる。表1のような亜型があり、そのうち、(1) 腺腫 (APA), (3) 癌, (5) 原発性過形成 (一側性または両側性) (7) 家族性アルドステロン症3型は副腎切除術により高血圧症も治癒可能である。(2) 特発性アルドステロン症, (4) グルココルチコイド奏功性アルドステロン症, (6) 家族性アルドステロン症2型は内科的治療が行われる。スクリーニングには過去に行われていた「低カリウム (K) 血症を伴う高血圧症」から、現在では「血漿アルドステロン濃度 (PAC)/血漿レニン活性 (PRA) 比 (PRR) 高値」が採用される。確定診断後の局在診断が重要で、副腎静脈サンプリングが最も有用である。

病理診断において、切除された副腎組織中のアルドステロン産生病変の指摘には、cytochrome P450_{aldo} の免疫組織化学により明瞭に診断でき、P450_{11β}, 3βHSD と組み合わせて、副腎皮質の層構造と対比させることができる^{17)26)~29)}。APA には、①アルドステロンを産生し P450_{aldo} が陽性だが、コルチゾールの産生はなく、P450_{11β} 陰性の球状層型の性質を示すものもあるが(図8)²⁶⁾、②大部分はアルドステロンもコルチゾールも産生し、P450_{aldo} も P450_{11β} も陽性の雑種型 hybrid type である(図9a-d)。副腎

表3 若年者と後期成人(≥40歳)における球状層の全周に対する割合

年齢	G1	G2	G3	G4	G1G2 vs G3G4
手術例*					
≥40 y.o.	17 (94%)	1	0	0	18:0
≤26 y.o.	0	0	1	2 (67%)	0:3
剖検例**					
≥46 y.o.	22 (69%)	1	8	1	23:9
≤37 y.o.	0	0	2	6 (75%)	0:8
手術+剖検***					
≥40 y.o.	39 (80%)	2	8	1	41:9
≤37 y.o.	0	0	3	8 (73%)	0:11

若年者は後期成人に比し球状層が保たれ、G1G2群に対してG3G4群の割合が高い(* $p < 0.001$;

** $p < 0.02$; *** $p < 0.00001$).

P450_{aldo}の染色性が全周のG1:1/4以下、G2:1/4を越え1/2以下、G3:1/2を越え3/4以下、G4:3/4を越える。

皮質は非機能性の腺腫や副腎皮質結節の頻度が高く、それらとAPAをはじめとするアルドステロン産生病変との鑑別が重要であり、またCushing症候群とAPA合併例のそれぞれの責任病変の指摘(図9e-h)²⁹⁾、二次性アルドステロン症を合併したAPA(図10)など、従来解析が困難であった症例や、誤って解析されてきた病態を含めていずれも明解に診断してきた。本システムはアルドステロン症の極めて有用な病理診断システムである。PAの各亜型(表1)の組織像については別文献に示した³⁰⁾。

4. ヒト副腎皮質の層構造

筆者が病理学教室に入った年に出版されたSymington Tの「ヒト副腎の機能病理学」の著書にも³¹⁾、最近出版された「病理医のための組織学」にも³²⁾、ヒト副腎皮質の球状層は発達が悪いと記されている。束状層の細胞がそのまま被膜直下まで伸びている像が示されている。また小型の細胞が配列している場合に球状層細胞と考えている。すなわちこれらは形態学的な観察に基づいて球状層・束状層に分類している。筆者もヒト・サルをはじめ多くの動物の副腎皮質を形態学的/酵素免疫組織化学的に観察し、ヒト副腎皮質球状層の発達の悪さを実感してきた。

副腎皮質の球状層、束状層、網状層を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を産生する層と定義してP450_{aldo}・P450_{11β}・3βHSDの免疫組織化学を行うと、表2の通りになる。前記3層のほかに、P450_{aldo}もP450_{11β}も陰性の層が出現している。この層は、球状層と束状層に共通な3βHSDや、3層共通なP450_{scc}は陽性であるが、球状層を特徴付けるP450_{aldo}も、束状層を特徴付けるP450_{11β}も陰性である²⁶⁾。多数例の観察から、

この層はストレス下では束状層細胞に、二次性アルドステロン症では球状層細胞に染色性が変化することが示された。それゆえ筆者はこの層を前駆層 progenitor zoneと呼んでいる。

1) 前駆層のホルモン産生

前段落で述べたように、球状層と束状層が共通に持つ性状を前駆層が保持しているとすれば、この層はcholesterolから11-デオキシコルチコステロン(DOC)までのステロイド代謝能を持つことになる。そしてDOCが分泌されると、周囲の皮質細胞により、アルドステロンまたはコルチゾールに代謝され、DOCの分泌に無駄はない。

2) 前駆層を母組織とする腫瘍

また筆者は世界で最初に報告されたDOC産生腫瘍の病理を担当したが、その当時は、球状層型の腫瘍でP450_{aldo}の欠損を示したものと解釈した³³⁾。現在の立場からは、前駆層型の腫瘍でDOCを産生したと考えることができる。また前駆層は球状層にも束状層にもなれる性格を有していることから、前述のAPAにおいて、腫瘍化の過程でアルドステロンもコルチゾールも両者を産生するhybrid typeとなってもおかしくない。すなわち、大部分のAPAは前駆層細胞を母細胞とする腫瘍であると考えられる。

3) ヒト副腎皮質の年齢による層構造の変化と副腎皮質カラム

筆者らの副腎皮質免疫組織化学システムは、副腎皮質層構造の観察に極めて有用なものであるが、染色には新鮮凍結切片を必要とすることで、症例の集積に時間を要した。新生児から70歳代までの広い年齢範囲で、臨床的に内分泌異常のない手術例・剖検例の副腎皮質61例(小児例は少ないので、手術例は

男性化副腎皮質腺腫と PPNAD 各 1 例を含む) を観察した。P450_{aldo} 陽性の球状層細胞が副腎皮質標本の全周の 25% 以下, 50% 以下, 75% 以下, 75% を越える場合, それぞれ G1, G2, G3, G4 と grading し (図 11), 年齢との関連を調べた。その結果を表 3 に示す。手術例の場合も, 剖検例の場合も, 両者をあわせた場合も, 若年者 (前期成人 37 歳以下) では全例 G4 または G3 なのに対し (図 11a-d), 後期成人 (40 歳以上) は, 手術例では全例が G1 または G2 である (図 11e, f) ($p < 0.001$)。剖検例では, 二次性アルドステロン症がある場合は球状層が皮質最上層を占め, 激しいストレス下の症例は P450_{11 β} 陽性の束状層が被膜下の大部分を占め, 他は前駆層が占めた。有意に G1・G2 が多かった ($p < 0.02$)。手術例と剖検例をあわせての比較では, その有意性は $p < 0.00001$ である。すなわち新生児から 30 歳代までの副腎では球状層は保たれているが, 20 代後半~30 歳代にかけて退縮傾向と前駆層の発達傾向を示し, 40 歳以上では球状層は退縮強く, 大部分は前駆層に置き換えられる。

(1) 副腎皮質層構造とカラム構造

ここまで副腎皮質を層構造から見てきたが, 概念的には副腎皮質は, 上から球状層細胞・前駆層細胞・束状層細胞・網状層細胞からなるカラムの 3 次元的な立体集合と考えることができる。すなわち 30 歳代までは最上層が球状層細胞が占めるカラムが副腎皮質の大部分を構成しているのに対し, 40 歳代以降は, 最上層が球状層細胞が占めるカラムは著減し, 前駆層が占めるカラムがほとんどとなる。これを別な面から記述すると, 「相対的に renin-angiotensin 系に感受性の高いカラムは若年者ないし前期成人まで発達しているが, その後減少し, renin-angiotensin-aldosterone 系にも視床下部-下垂体-副腎系にも反応してそれぞれのホルモンを産生する細胞に特化する前駆層の発達したカラムが大部分を占めるようになる。」とすることができる。

5. ヒト副腎皮質球状層はなぜ発達が悪いのか

本研究ではヒト副腎皮質は後期成人期において, 球状層が退縮し, 発達が悪いことを HE morphology ではなく, 機能性免疫組織化学的方法により示した。では他の哺乳類に比べて, なぜ球状層の発達が悪いのであろうか。一つの解として, ヒト以外の哺乳類は草食性・肉食性・雑食性にかかわらず「高 K 低 Na トリウム (Na) 食」を摂取している。従って Na の喪失をブロックする機構が極めて重要である。一方ヒトは唯一調理する動物として「高 Na 低 K 食」を

摂取することとなった。現代においても食塩の取りすぎは, 世界レベルで指摘されるところである。同時にストレスに対する第 2 の予備層 = 前駆層の確保が生存に有利に働いた可能性がある。第 1 の予備層とは淡明細胞からなる束状層である。これらが他の哺乳類との違いを説明すると考えられる。ではなぜ新生児から前期成人まではおなじ「高 Na 低 K 食」にもかかわらず球状層が発達しているのか? 「進化論」の縛りによると考えられる。「plasma volume expansion」は発達・成長・生殖に有利に働く可能性が考えられる。

おわりに

本学の Block 3 では内分泌病理を, Block 6 では乳腺病理を担当させていただいた。その内容の一部は東女医大誌の病理診断アトラスシリーズに掲載させていただいた^{34)~36)}。いずれも内分泌関連各科とのカンファランスや, 本学乳癌研究会・東医療センター乳腺研究会の hot な活動の中で勉強させていただいた。日本内分泌病理学会では発足当初から関わり (図 12), 当科のスタッフ不足にも関わらず副会長・会長の 2 年を務めさせていただいた。また本論文の副題に当たる部分は東医療センター病院病理科ならではの仕事である。また若い頃の仕事と繋がっている。私にとって最も気に入った仕事の一つである。ご支援いただいた皆様に心よりお礼申し上げます。

最後に日本病理学会では 2009 年から, 名誉会員にならずに現役 (学術評議員) を選択できるようになったので, 著者はもうしばらく現役を続けたい。

(2009. 3. 7, 於弥生記念講堂)

文 献

- 1) Aiba M, Suzuki H, Ohtani T et al: Ultrastructural localization of antihorseradish peroxidase antibody in the adrenocortical sinusoids. *Electron Microscopy 1974*:124-125, 1974
- 2) Aiba M, Kameya T, Suzuki H: Enzyme histochemical study of adrenocortical adenomas causing adrenogenital, Cushing's and Conn's syndromes. *Acta Histochem Cytochem 7*: 91-92, 1974
- 3) Aiba M, Kameya T, Suzuki H et al: Enzyme histochemical and electron microscopic study of a virilizing adrenocortical adenoma. *Acta Pathol Jpn 28* (4): 615-626, 1978
- 4) Aiba M: Correlation of alkaline phosphatase staining of adrenocortical tumor cells with dexamethasone suppressibility and ACTH stimulation. *Acta Pathol Jpn 27* (6): 877-891, 1977
- 5) Anderson WA, Kang, YH, DeSombre ER: Endogenous peroxidase: specific marker enzyme for tissues displaying growth dependency on estrogen. *J Cell Biol 64* (3): 668-681, 1975

- 6) Penny GC, Scott KM, Hawkins RA: Endogenous peroxidase: an alternative to oestrogen receptor in the management of breast cancer? *Br J Cancer* **41**: 648-651, 1980
- 7) Nenci I, Beccati MD, Pagnini CA: Estrogen receptors and post-receptor markers in human breast cancer: a reappraisal. *Tumori* **64**: 161-174, 1978
- 8) 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
- 9) Aiba M, Hirayama A, Iri H et al: Primary adrenocortical micronodular dysplasia: enzyme histological and ultrastructural studies of two cases with a review of the literature. *Hum Pathol* **21**: 503-511, 1990
- 10) Aiba M, Hirayama A, Iri H et al: Adrenocorticotrophic hormone-independent bilateral adrenocortical macronodular hyperplasia as a distinct subtype of Cushing's syndrome. Enzyme histochemical and ultra structural study of four cases with a review of the literature. *Am J Clin Pathol* **96**: 334-340, 1991
- 11) Aiba M, Kawakami M, Ito Y et al: Bilateral adrenocortical adenoma causing Cushing's syndrome. *Arch Pathol Lab Med* **116**: 146-150, 1992
- 12) 相羽元彦, 藤林真理子: AIMAH など結節性過形成によるクッシング症候群—疾患概念と病理学的特徴—特集 クッシング症候群—新しい展開. *内分泌外科* **26**: 73-80, 2009
- 13) Robinson-White AJ, Leitner WW, Aleem E et al: PRKARIA inactivation leads to increased proliferation and decreased apoptosis in human B lymphocytes. *Cancer Res* **66**: 10603-10612, 2006
- 14) 相羽元彦, 出村 博: 副腎皮質結節性過形成による Cushing 症候群の全国調査集計結果について. 「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6年度研究報告書」 pp176-185 (1995)
- 15) 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
- 16) Reznik Y, Allali-Zerak V, Vhayvialle 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
- 17) 相羽元彦: 副腎皮質の病理. *ホルモンと臨* **49** (増): 18-31, 2001
- 18) 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
- 19) Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV et al: Activating mutation of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *N Engl J Med* **325**: 1688-1695, 1991
- 20) Yoshimoto M, Nakayama M, Baba T et al: A case of neonatal McCune-Albright syndrome with Cushing's syndrome and hyperthyroidism. *Acta Paediatr Scand* **80**: 984-987, 1991
- 21) Horvath A, Mericq V, Stratakis CA: Mutation in PDE8B, a cyclic AMP-specific phosphodiesterase in adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* **358**: 750-752, 2008
- 22) 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**: 273-278, 2004
- 23) 田辺晶代, 相羽元彦, 天野裕之ほか: AIMAH 型副腎皮質腺腫の病理所見を呈したサブクリニカルクッシング症候群の一例. *ホルモンと臨* **56** (増): 83-92, 2008
- 24) Nomura K, Saito H, Aiba M, et al: Cushing's syndrome due to bilateral adrenocortical adenomas with unique histological features. *Endocrine J* **50**: 155-162, 2003
- 25) Groussin L, Perlemoine K, Contesse V et al: The ectopic expression of the gastric inhibitory polypeptide receptor is frequent in adrenocorticotropin-independent bilateral macronodular adrenal hyperplasia, but rare in unilateral tumors. *J Clin Endocrinol Metab* **87**: 1980-1985, 2002
- 26) Aiba M, Fujibayashi M: Histopathological diagnosis and prognostic factors in adrenocortical carcinoma. *Endocrine Pathol* **16**: 13-22, 2005
- 27) 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_{aldo} と P 450_{11β} の免疫染色性. *ホルモンと臨* **47** (増刊号): 150-157, 1999
- 28) 相羽元彦: 副腎 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
- 29) 相羽元彦, 藤林真理子: 病理のポイント—PA の質的病理診断. 「原発性アルドステロン症診療マニュアル」(成瀬光栄, 平田結喜緒編), pp152-158. 診断と治療社, 東京 (2007)
- 30) 相羽元彦: 原発性アルドステロン症の質的病理診断. 特集原発性アルドステロン症—診断と治療の Up-to-Date—. *血圧* **16**: 957-963, 2009
- 31) Symington T: Part I The adrenal cortex. *In* Functional pathology of the human adrenal gland. E & S Livingstone, Edinburgh pp3-216 (1969)
- 32) Carney AJ: Adrenal. *In* Histology for pathologists (3rd ed), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. Mills SE ed, pp1167-1188 (2007)
- 33) Aiba M, Iri H, Suzuki H et al: Numerous mast cells in an 11-deoxycorticosterone-producing adrenocortical tumor. Histologic 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
- 34) 相羽元彦: 病理診断アトラス (12) 内分泌腫瘍1 下垂体・甲状腺・副甲状腺. *東女医大誌* **78**: 239-252, 2008
- 35) 相羽元彦: 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. *東女医大誌* **78**: 285-299, 2008
- 36) 藤林真理子, 須賀道恵, 相羽元彦: 病理診断アトラス (18) 乳腺 乳癌の診断と治療における病理の役割. *東女医大誌* **79**: 199-207, 2009

相羽 元彦先生ご略歴

- 1969年 3月 慶応義塾大学医学部 卒業
 1973年 3月 慶応義塾大学大学院医学研究科 修了
 1973年 4月 慶応義塾大学医学部 助手（病理学教室）
 1979年 4月 米国マサチューセッツ州立大学医学部
 病理学教室に留学
 （1980年8月まで Assistant professor）
 1981年 1月 東京女子医科大学病院病理科 非常勤
 講師兼任
 1984年 3月 慶応義塾大学医学部 講師（病理学教室）
 1984年 4月 東京女子医科大学病院病理科 講師
 1987年 8月 同 助教授
 1993年 7月 同 教授
 1993年 8月 東京女子医科大学第二病院（現東医療センター）病院病理科 教授
 1969年 5月 医師免許取得
 1972年 9月 死体解剖資格認定証明書取得
 1976年 9月 学位（医学博士）取得
 1981年 2月 日本病理学会認定病理医資格取得（現在は専門医）
 1989年 12月 細胞診指導医資格取得（現在は専門医）
 2006年 4月 日本病理学会病理専門医研修指導医認定
 現在 東京女子医科大学 名誉教授
 首都大学東京 客員教授
 日本内分泌病理学会 名誉会員
 日本内分泌外科学会 特別会員
 日本病理学会 学術評議員



相羽 元彦 教授