

## 小児副腎皮質癌の1例

矢野 道広<sup>1)</sup>・高橋 郁子<sup>1)</sup>・小松 真紀<sup>1,2)</sup>・安達 裕行<sup>1)</sup>  
 蛇口 美和<sup>1)</sup>・高橋 勉<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>秋田大学医学部附属病院 小児科, <sup>2)</sup>秋田組合総合病院 小児科

(received 26 December 2012, accepted January 23 2013)

### A pediatric case of adrenocortical carcinoma

Michihiro Yano<sup>1)</sup>, Ikuko Takahashi<sup>1)</sup>, Masaki Komatsu<sup>1,2)</sup>, Hiroyuki Adachi<sup>1)</sup>,  
 Miwa Hebiguchi<sup>1)</sup> and Tsutomu Takahashi<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Pediatrics, Akita University Hospital

<sup>2)</sup>Department of Pediatrics, Akita Kumiai General Hospital

#### Abstract

Adrenocortical carcinoma is a rare malignant disease with a poor prognosis that occurs at a rate of 0.3 per 1 million children per year. Since the development of adrenocortical carcinoma in children commonly involves hormonal functional tumors, it is essential to assess informative symptoms, such as virilization and Cushing syndrome. Complete surgical resection is crucial for obtaining a better prognosis, and systemic chemotherapy and mitotane therapy are also important treatment options.

We herein report a case of adrenocortical carcinoma with multiple lung metastases in a 2-year-old male with an approximately one year history of virilization and Cushing syndrome. Because the tumor was inoperable and resistant to both chemotherapy and mitotane therapy, the patient died twelve months after the initiation of first chemotherapy.

**Key words :** pediatric adrenocortical carcinoma, virilization, Cushing syndrome, chemotherapy, mitotane

#### 諸 言

小児副腎皮質癌は100万人あたり0.3人程度の頻度で発生する稀な悪性疾患であり、その予後は一般に不良である<sup>1)</sup>。小児では過剰なホルモン分泌を伴う活性型の頻度が高く、男性化徴候やクッシング症候群の精査をきっかけに発見されることが多い<sup>2)</sup>。腫瘍の完全切除が重要であり、さらにmitotane (o,p'-DDD) や抗悪性腫瘍薬による有効なアジュバント療法の開発が進

められている<sup>3,4)</sup>。今回我々は多発肺転移を伴う副腎皮質癌の小児例を経験した。難治性産創で長い期間局所治療のみを受けていたが、多毛や肥満が著明となった時点で小児科へ紹介となり直ちに診断に至った。有転移で局所進展が著しいため手術適応は無く、抗悪性腫瘍薬やo,p'-DDDを使用した治療への反応は不良で治療開始から12ヶ月で腫瘍死した。本稿では稀少な症例を報告し、最近の治療法の状況を中心に考察する。

#### 症 例

症 例 : 2歳男児  
 主 訴 : 肥満, 多毛, 顔面産創  
 出生歴 : 在胎41週0日, 出生体重2,720g

Correspondence : Michihiro Yano, M.D.  
 Department of Pediatrics, Akita University Graduate  
 School of Medicine, 1-1-1 Hondo, Akita 010-8543, Japan  
 Tel : 018-884-6159  
 Fax : 018-836-2620  
 E-mail : yanomi@doc.med.akita-u.ac.jp

家族歴：腫瘍集積なし

現病歴：1歳を迎えた頃から体毛が多くなってきたように家族が感じていた。次第に前額部に産創が増えてきたためA皮膚科を受診し、外用薬で数か月間経過観察されていた。体毛はより濃くなり皮膚の色素沈着を認めるようになり、さらに食欲亢進による肥満が顕著となったため2歳時に病的肥満としてB小児科へ紹介された。クッシング症候群が疑われ、精査のためにC総合病院小児科へ紹介されたが、胸腹部CTから副腎腫瘍が疑われ直ちに当科へ転院した。

現症：身長88 cm (+0.9 SD)、体重16.6 kg (+3.7 SD)、肥満度36%、体温37.3°C、血圧117/82 mmHg (2歳児の標準収縮期圧80-110 mmHg)、中心性肥満で満月様顔貌、全身皮膚に色素沈着、産創は前額部や背部・臀部に著明に認めた。多毛を全身性に認め、特に四肢および両肩から背部にかけて著明であった。呼吸音・心音は正常、腹部は軟らかく軽度に膨隆、肝臓縁触知、左上腹部深部に硬い腫瘍を触れた。陰毛はTanner分類II度相当、外性器はTanner分類IV度相当(陰莖長5 cm、睾丸容量2 ml)。

経過：主な内分泌学的検査では、血清でACTHが5 pg/ml (7.4-55.7)と低下し、cortisolとdehydroepiandrosterone sulfate (DHEA-S)がそれぞれ39.4 µg/dl (4.0-18.3)、16,800 ng/mlと上昇し、尿中の17-hydroxycorticosteroidと17-ketosteroidもそれぞれ18.6 mg/日、17.6 mg/日と上昇していた。血漿レニン活性は20 ng/ml/hr (0.3-5.4)と高値であった。尿中のvanillylmandelic acidとhomovanillic acidは共に正常であった。胸腹部のCTおよびMRI(図1, 2)からは主に副腎皮質癌と神経芽腫の鑑別が必要であったが、これまでの臨床経過ならびに諸検査の結果から、左副腎原発の副腎皮質癌、多発肺転移で、クッシング症候群と思春期早発症の併発と診断した。多発肺転移を有し、原発巣の局所進展も著しく、また臨床的に診断が

確定的であったことから生検を行わずに直ちに治療へ進んだ。まず腫瘍の縮小を図るべく化学療法を行うこととし、諸家の報告を基に、cisplatin (CDDP)とetoposide (ETP)の2剤の組み合わせを3コース実施した。1コースあたりの総投与量はそれぞれ200 mg/m<sup>2</sup>、500 mg/m<sup>2</sup>で、3回目のCDDPは半量とした。治療効果はRECIST基準でSDに留まったが、内分泌学的にはcortisolとDHEA-Sがそれぞれ11.9 µg/dl、609 ng/mlと低下し改善傾向を認めた。CDDPの総投与量が500 mg/m<sup>2</sup>に達し蓄積腎毒性が懸念されたためcarboplatin (CBDCA) 600 mg/m<sup>2</sup>に変更し、さらにbleomycin (BLM) 15 mg/m<sup>2</sup>を加えたが効果を認めず、急速に血圧上昇や低K・低Mg血症などの電解質の変動を来したため再度CDDPとETPの2剤を投与した。しかし効果は一過性であり、また尿中β<sub>2</sub>-microglobulinが10万 µg/g・Creを超え、腎尿細管機能が著しく低下したことから抗悪性腫瘍薬の継続は困難と判断し、家族と協議の上、o,p'-DDDの内服へ移行した。服用量は250 mg/日(約10 mg/kg/日)で開始し副作用の無いことを確認した後に250 mgずつ漸増することとした。服用開始後4日後に緊急性高血圧症(210/140 mmHg)

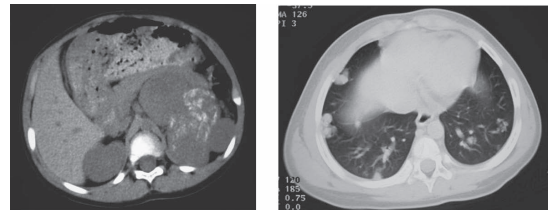


図1.  
左：腹部単純CT。左副腎に不規則に分葉した9×6×6 cmの腫瘍を認める。粗大な石灰化を含んでいる。  
右：胸部単純CT(肺野条件)。両側肺に数mmから15 mm程度の結節影を多数認め、一部には石灰化を伴う。

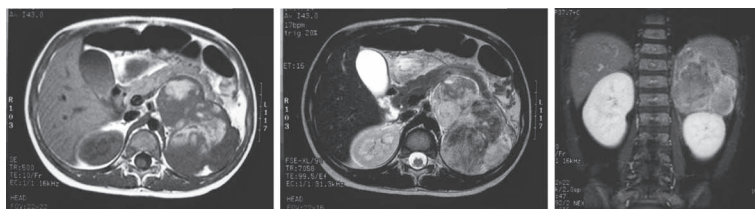


図2。腹部MRI。左から順にT1強調画像、T2強調画像、T1強調造影画像。  
腫瘍は表面平滑で分葉化による凹凸を持つ。内部は不均質でT1-high、T2-lowの部分は腫瘍内出血と考えられる。周囲臓器への浸潤は認めず、圧排により特に膀胱と左腎を大きく変位させている。

によるとと思われる嘔吐を繰り返し、痙攣、呼吸不全を来したためICUで管理を行い、*o,p'*-DDDは一時中止した。頭部CTで血栓や出血は認めず、筋力低下を認めたことから原病の増悪によるものと考えられた。全身状態の改善を得た後、腎機能にも改善の傾向がみられたことから、CDDP 100 mg/m<sup>2</sup>とETP 500 mg/m<sup>2</sup>を1コース投与し、その後125 mg/日の*o,p'*-DDD内服を再開した。しかし腫瘍は増大し、さらに肝臓にも転移を認め、治療開始から12ヶ月で腫瘍死した。*o,p'*-DDDによる副作用は認めなかったが結果的に250 mg/日までの増量に留まった。剖検の承諾は得られなかった。

## 考 察

副腎皮質癌は稀な悪性腫瘍であり、その頻度は10万人あたり成人では0.7~2人<sup>5)</sup>、小児では0.3人程度とされている<sup>1)</sup>。発症年齢は小児期と40~50歳にピークがあり、全年代での平均発症年齢は45歳<sup>6)</sup>、本邦での小児例における平均発症年齢は3~4.2歳とまとめられている<sup>7,8)</sup>。

副腎皮質癌は過剰なホルモン分泌による臨床症状の有無により活性型と非活性型とに大別される。小児では活性型の頻度が高く、男性化徴候やクッシング症候群、思春期早発症を示し、その原因検索の過程で発見されることが多い<sup>2)</sup>。Gilbertらは5歳以下のクッシング症候群の80~90%で副腎皮質癌が原因となっているとしている<sup>9)</sup>。

治療においては腫瘍の完全切除が重要であり、完全切除不能例や遠隔転移の存在のため手術適応の無い例は予後不良である<sup>10)</sup>。治療強化の目的で術後のアジュバント療法として化学療法が併用され、主に*o,p'*-DDD、抗悪性腫瘍薬、あるいはその組み合わせが広く用いられている。*o,p'*-DDDは副腎皮質細胞のミトコンドリアに選択的な毒性を持ち、使用実績の長い薬

剤であるがその使用法や臨床的効果の評価は十分に検討されていなかった。Terzoloらはドイツとイタリアで完全切除された成人177例の後方視的解析を行い、無再発生存期間が手術のみでは10~25ヶ月であったのに対し、*o,p'*-DDD併用例では42ヶ月に延長したと報告した<sup>11)</sup>。彼らはさらに検討を重ね、アジュバント療法としての*o,p'*-DDD使用のガイドラインと、副作用対策やフォローアップの方針に至るまでき細かい指針を提唱した<sup>12)</sup>。一方で抗悪性腫瘍薬はいくつかの試みがあるが、多く使用されているのはCDDP/ETPの組み合わせで<sup>13-16)</sup>、有効例も比較的多いことから本例においても最初に使用した。これにアンスラサイクリン系薬剤や5-fluorouracil (5-FU)を加えた報告がみられ、7歳のstage IV症例にCDDP/5-FU/doxorubicin (DXR)を使用し長期生存を得た例が報告されている<sup>17)</sup>。Araiらは多発肺転移を持つ10歳男児で原発腫瘍の切除後、CDDP(またはCBDCA)/ETP/DXRの3剤に*o,p'*-DDDを併用し、肺転移部の切除が可能となった例を報告した<sup>18)</sup>。

小児においては多施設共同研究による多数例の報告が散見される。国際組織であるInternational Pediatric Adrenocortical Tumor Registry (IPACTR)が表1に示すような独自の病期分類を用いて20歳以下の254例の予後分析を行った<sup>3)</sup>。その結果、すべての病期を合わせた全体の5年overall survival (5y-OS)と5年event-free survival (5y-EFS)はそれぞれ54.7%、54.2%であった。中でも年齢と腫瘍重量が重要であることを指摘し、発症年齢が4歳未満であること、腫瘍重量が200g以下であることが予後良好であると報告した。しかしながら、ここでは治療内容は規定されておらず、また治療成績はstage III以上では5y-EFSが約20%と低い点に問題がある。最近ドイツの小児がん研究グループであるGesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)が、1997年以降ドイツ国内全土で導入されたGPOH-MET-97研究

表1. International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry (IPACTR)の病期分類(文献3より、原文のまま)

| Stage | Description   |
|-------|---|
| I     | Tumor completely excised with negative margins, tumor weight ≤ 200 g, and absence of metastasis |
| II    | Tumor completely excised with negative margins, tumor weight > 200 g, and absence of metastasis |
| III   | Residual* or inoperable tumor   |
| IV    | Hematogenous metastasis at presentation   |

\*Residual tumor is defined as the presence of microscopic or gross tumor after surgical resection.

(MET: malignen endokrinen Tumoren) の成果を公表した<sup>4)</sup>。結果として、副腎皮質癌と登録された60例全体の5y-OSと5y-EFSはそれぞれ64.8%、43.3%であった。病期分類はTNM分類を使用しており、stage IVの5y-OSと5y-EFSはそれぞれ51%、36%で、進行例であってもある程度の対応が可能であることを示した。治療には5剤の抗悪性腫瘍薬(VCR, ETP, CBDCA, DXR, ifosfamide)とo,p'-DDDが使用され、CDDPではなくCBDCAを使用している点が特徴である。o,p'-DDDの投与量は規定されていないが、o,p'-DDDの最高血中濃度が14 mg/l以上を達成した場合、o,p'-DDDを6ヶ月以上投与できた場合に有意に良い成績が得られていた<sup>4)</sup>。さらにこれらをネオアジュバント療法に使用し、摘出困難であった11例すべてを摘出術に持ち込み、5例で完全切除が実施できたと報告しており、現在の小児副腎皮質癌のスタンダードな化学療法の1つと言える。

それでもなお予後の改善が求められるが、検討の余地の残る課題として腫瘍細胞の薬剤感受性の点が挙げられる。これに関する報告はほとんどなく、松尾らが生後8か月の限局型の例でMTT-assay (MTT: 3-(4,5-di-methylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide)を行い、感受性が認められたCDDP, ETP, pirarubicinの3剤の中からCDDPのみをアジュバント療法に使用し、術後6ヶ月で再発を認めていない例を報告している<sup>19)</sup>。小児がん全体の成績が向上している中で、まだ多数が救命できていない本疾患の実情を鑑みると、多施設共同研究の中で積極的に採り上げていくべき課題と考えられる。

本例の経過を振り返ると、1年近いホルモン過剰状態が続いており、症状や病期の進行を考えるともう少し早期に発見することが出来なかったかという点が指摘できる。しかしながら、文献的に最初の症状に気づいてから診断に至るまでは平均13.7ヶ月を要しているとされ<sup>4)</sup>、実際の早期発見の難しさもわかかる。本例の診断時には小児例の大規模報告はまだ無く、少数の症例報告を参考とした。特にo,p'-DDDの使用に際し、効果や安全性を担保するだけの情報に乏しく、また年齢的に安定した服薬の継続が困難であったため、使用を見合わせて抗悪性腫瘍薬のみとした。諸家の報告を基にCDDPとETPの2剤を使用し、速やかに内分泌学的な改善が得られたことからこれを3回繰り返した。しかし効果はSDに留まり、その後増悪に転じたことから、この治療は有効であったとは言えな

い。その後、CBDCAやBLMを使用したが無効であった。未使用で終わったアンスラサイクリン系薬剤は使用してみる意義はあったと考えられた。しかしながら最も重要な要素はo,p'-DDDであり、最近の大規模報告<sup>3,4)</sup>によればo,p'-DDDの併用は必須で、本例で行ったような抗悪性腫瘍薬のみの管理は回避すべきと考えられた。本例では経過の途中からo,p'-DDDを使用した。適切な投与方法が不明であったため手探り的な使用であった。最近の報告から考えるに、有効とは言い難い使用方法であったと考えられた。

小児がん自体が稀少疾患であるが、近年の多施設共同研究の充実によって、とりわけ稀少性の強い疾患でもエビデンスレベルの高い情報が得られるようになってきた。丹念な症例蓄積を行い、少しでも有益な情報を臨床実地に還元できるよう努めることが重要である。

## 文 献

- 1) De Leon, D.D., Lange, B.J., Walterhouse, D. and Moshang, T. (2002) Long-term (15 years) outcome in an infant with metastatic adrenocortical carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **87**, 4452-4456.
- 2) Wooten, M.D. and King, D.K. (1993) Adrenal cortical carcinoma. Epidemiology and treatment with mitotane and a review of the literature. *Cancer*, **72**, 3145-3155.
- 3) Michalkiewicz, E., Sandrini, R., Figueiredo, B., et al. (2004) Clinical and outcome characteristics of children with adrenocortical tumors: a report from the International Pediatric Adrenocortical Tumor Registry. *J. Clin. Oncol.*, **22**, 838-845.
- 4) Redlich, A., Boxberger, N., Strugala, D., Frühwald, M.C., Leuschner, I., Kropf, S., Bucsky, P. and Vorwerk, P. (2012) Systemic treatment of adrenocortical carcinoma in children: data from the German GPOH-MET-97 trial. *Klin. Padiatr.*, **224**, 366-371.
- 5) Fassnacht, M., Terzolo, M., Allolio, B., et al. (2012) Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, **366**, 2189-2197.
- 6) Allolio, B., Hahner, S., Weismann, D. and Fassnacht, M. (2004) Management of adrenocortical carcinoma. *Clin. Endocrinol.*, **60**, 273-287.
- 7) 植村貞繁, 戸谷拓二, 渡辺泰宏, 藤井 正, 土岐

- 彰, 小池能宣, 漆原直人, 伊藤慈秀 (1986) 小児副腎皮質癌の長期生存例—自験例と本邦報告例の検討. 日小外会誌 **22**, 93-98.
- 8) 伊原博行, 栗田 豊, 影山慎二, 上田大介, 牛山知己, 鈴木和雄, 河 香月, 遠藤 彰, 五十嵐良雄 (1993) テストステロン産生副腎皮質癌による副腎性器症候群の1例. ホルモンと臨床 **41** (増刊), 160-163.
- 9) Gilbert, M.G. and Cleveland, W.W. (1970) Cushing's syndrome in infancy. *Pediatrics*, **46**, 217-229.
- 10) Fassnacht, M., Libé, R., Kroiss, M. and Allolio, B. (2011) Adrenocortical carcinoma: a clinician's update. *Nat. Rev. Endocrinol.*, **7**, 323-335.
- 11) Terzolo, M., Angeli, A., Fassnacht, M., *et al.* (2007) Adjuvant mitotane treatment for adrenocortical carcinoma. *N. Engl. J. Med.*, **356**, 2372-2380.
- 12) Terzolo, M., Ardito, A., Zaggia, B., Laino, F., Germano, A., De Francia, S., Daffara, F. and Berruti, A. (2012) Management of adjuvant mitotane therapy following resection of adrenal cancer. *Endocrine*, **42**, 521-525.
- 13) Johnson, D.H. and Greco, F.A. (1986) Treatment of metastatic adrenal cortical carcinoma with cisplatin and etoposide (VP-16). *Cancer*, **58**, 2198-2202.
- 14) 竹内信一, 奥村昇司, 辻井俊彦, 大島博幸, 五関 謹秀 (1992) Cisplatin, Etoposide による化学療法が著効を示した進行副腎皮質癌の1例. 癌の臨床 **38**, 1019-1023.
- 15) Banacci, R., Gigliotti, A., Baudin, E., Wion-Barbot, N., Emy, P., Bonnay, M., Cailleux, A.F., Nakib, I. and Schlumberger, M. (1998) Cytotoxic therapy with etoposide and cisplatin in advanced adrenocortical carcinoma. *Br. J. Cancer*, **78**, 546-549.
- 16) Hovi, L., Wikström, S., Vettenranta, K., Heikkilä, P. and Saarinen-Pihkala, U.M. (2003) Adrenocortical carcinoma in children: a role for etoposide and cisplatin adjuvant therapy? preliminary report. *Med. Pediatr. Oncol.*, **40**, 324-326.
- 17) Cho, M.J., Kim, D.Y., Kim, S.C., Kim, T.H. and Kim, I.K. (2012) Adrenocortical tumors in children 18 years old and younger. *J. Korean Surg. Soc.*, **82**, 246-250.
- 18) Arai, H., Rino, Y., Yamanaka, S., *et al.* (2008) Successful treatment of adrenocortical carcinoma with pulmonary metastasis in a child: report of a case. *Surg. Today*, **38**, 965-969.
- 19) 松尾厚子, 森 了吾, 木下英一, 青木 繁, 馬場常嘉, 松本 正, 吉本雅昭, 辻 芳郎, 黒崎伸子, 柳瀬俊彦 (1995) 乳児副腎皮質癌の一例. 小児がん **32**, 172-175.