

進行性副腎皮質癌に対して集学的治療を行った一例

熊本大学病院泌尿器科

石松 康英*・倉橋 竜磨・西澤 秀和・穴見 俊樹・元島 崇信
村上 洋嗣・矢津田 旬二・神波 大己

(受付日: 2025 年 3 月 28 日, 受理日: 2025 年 9 月 2 日)

抄録:

60 歳, 男性。左腰背部痛を主訴に前医を受診した。造影 CT 検査で左腎に接する 18 cm 大の腫瘍と多発肺転移, 傍大動脈リンパ節転移を認め, 進行腎細胞癌を疑われ当科紹介となった。原発巣同定のため CT ガイド下生検を施行したところ, 他臓器および腹壁浸潤を伴う進行性副腎皮質癌 (cT4N1M1) の診断となった。診断時, 根治的手術は不可能と判断したためエトポシド, ドキソルビシン, シスプラチンおよびミトタンによる 4 剤併用療法 (EDP-Mitotane 療法) を施行したところ, 原発巣と転移巣のいずれも著明に縮小し, 腹壁浸潤を疑う所見も消失した。転移巣も縮小したため手術と局所療法で NED (No Evidence of Disease) を目指す方針とし, 根治的左副腎腫瘍摘除術 (左腎合併切除 + 腎門部リンパ節摘除) を施行し, さらに両肺の多発肺転移に対し RFA (Radiofrequency ablation) を施行したところ, 標的病変が消失し NED を達成した。現在術後補助化学療法としてミトタンのみ単独投与を継続しているが, 明らかな再発所見は認めていない。副腎皮質癌は泌尿器悪性腫瘍の中でも希少癌の一つであり, 進行性副腎皮質癌の 5 年生存率は 13 % と極めて予後不良な疾患である。今回, 進行性副腎皮質癌に対して集学的治療が著効した症例を経験したため, 若干の文献的考察を加えて報告する。

(西日泌尿. 88: 51-56, 2025)

キーワード: 進行性副腎皮質癌, EDP-Mitotane 療法

緒 言

副腎皮質癌は泌尿器悪性腫瘍の中でも希少癌に分類されその罹患率は 100 万人中約 1 ~ 2 人とされる。その希少性だけでなく, 治療抵抗性や希少性ゆえの治療選択肢の少なさなど予後が極めて不良な疾患としても知られており, 特にステージ IV の進行性副腎皮質癌における 5 年生存率は 13% と極めて低い。今回我々は進行性副腎皮質癌に対して集学的治療が奏功した一例を経験したので報告する。

症 例

患者 60 歳, 男性
主訴 左腰背部痛
既往歴 高血圧症
内服薬 ニフェジピン

現病歴 左腰背部痛を主訴に前医を受診し, 造影 CT 検査にて左腎に 18 cm 大の腫瘍と多発肺転移を疑う結節影, 傍大動脈リンパ節転移を認めた。腎細胞癌 (cT4N1M1) が疑われたため, 精査加療目的に当科紹介となった。

来院時現症 身長: 162 cm, 体重: 62.0 kg, 体温: 36.1 °C

特記すべき身体所見なし。

血液生化学所見 WBC 10,100/ μ L, RBC 4.20 $\times 10^4$ / μ L, Hb 11.5 g/dL, PLT 16.6 $\times 10^3$ / μ L, TP 7.5 g/dL, Alb 3.7 g/dL, Na 139 mmol/L, K 4.0 mmol/L, Cl 101 mmol/L, BUN 10.1 mg/dL, Cre 0.65 mg/dL, eGFR >90, AST 16 U/L, ALT 6 U/L, LD 602 U/L, γ -GT 37 U/L, CRP 11.67 mg/dL

内分泌的検査所見 コルチゾール 10.4 μ g/dL, ACTH 13.38 pg/mL

画像所見 胸腹部造影 CT 検査: 左腎上極に接する早期濃染, 後期洗い出しを呈する辺縁不整な 18 cm の腫瘍を認めた (Fig. 1a)。また大動脈リンパ節と両肺に多

* 〒 860-8556 熊本県熊本市中央区本荘 1-1-1
TEL 096-344-2111, FAX 092-373-5242

発する結節影を認め転移が疑われた (Fig. 1b, c)。

腹部 MRI 検査：左副腎から発生し、左腎と横隔膜、腹壁への浸潤を疑う、内部壊死及び出血を伴う不整腫瘍を認めた (Fig. 2a, b)。

臨床経過 当初前医では CT 所見から腎細胞癌が疑われていたが、当科で再度画像評価を行った結果、腫瘍が左下横隔動脈から左副腎動脈に主に栄養されていることや左副腎が同定できないことから副腎原発腫瘍の可能性が考えられた。確定診断のため CT ガイド下での腫瘍生検を施行したところ、得られた生検組織では Weiss の分類で 2 項目 (好酸性細胞質, びまん性の組織構築) が陽性, 2 項目 (被膜浸潤, 類洞浸潤) は評価不能, Ki-67 は 10 % であった。さらに, サイトケラチン (AE1/AE3) と PAX8 が陰性かつ SF-1 が陽性であったことから腎細胞癌は否定的で副腎由来であると考えられ, 副腎皮質癌の診断に至った。ENSAT (European Network for the Study of Adrenal Tumors) 病期分類は Stage IV (cT4N1M1)。診断時, 腹壁や横隔膜への浸潤を伴っ

ており, 手術を行った場合, 腹壁と横隔膜合併切除を要する非常に侵襲性が高いものとなり, 手術を行っても原発巣の完全切除は難しいと考えられた。よって同時点での手術適応はなしと判断し, EDP-Mitotane 療法を行う方針とした (Table 1)。EDP-Mitotane 療法を開始後, 原発巣と肺転移, 大動脈リンパ節転移は著明に縮小を認め, 横隔膜浸潤や腹壁浸潤を疑う所見も消失したため (Fig. 3), 7 サイクル終了後に手術や局所療法の併用で NED を目指す方針とした。まず, 原発巣と傍大動脈リンパ節転移に対して根治的左副腎腫瘍切除術 (左腎合併切除, 腎門部リンパ節摘除術) を施行した。画像所見通り, 横隔膜および腹壁への腫瘍の浸潤はなくいずれも温存する形で腫瘍を摘出することができた (手術時間は 7 時間 36 分, 出血量は 2,195 ml)。摘出病理組織は大部分が術前の化学療法により壊死しており (Fig. 4), 一部の生存組織では Weiss の分類では 6 項目 (高度な核異形, 核分裂の亢進, 異形核分裂像, 好酸性細胞質, びまん性の組織構築, 静脈浸潤) が陽性を示した。病理組

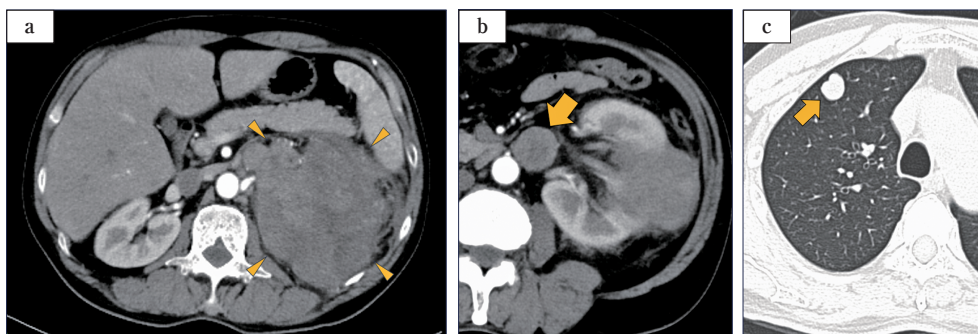


Fig. 1 Contrast-enhanced CT revealed an 18 cm tumor with an irregular margin in the upper pole of the left kidney, exhibiting early enhancement and delayed washout (a). Additionally, multiple nodular lesions were observed in the aortic lymph nodes and both lungs, raising suspicion of metastasis (b, c).

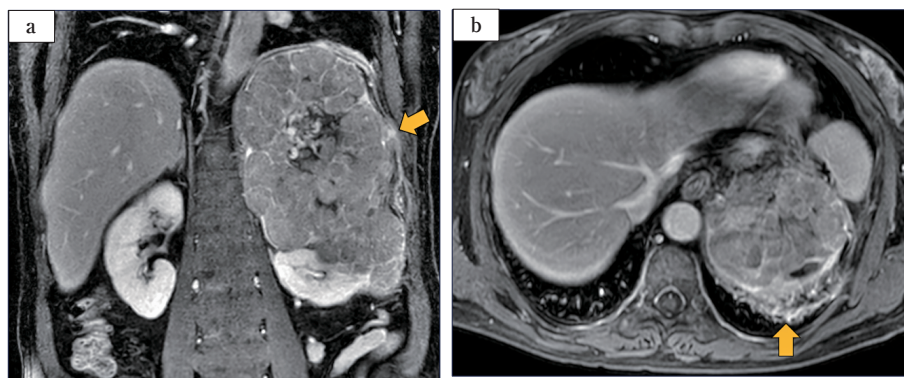


Fig. 2 Contrast-enhanced MRI revealed an irregular mass originating from the left adrenal gland, with suspected invasion into the left kidney, abdominal wall (a), and diaphragm (b). The mass exhibited internal necrosis and hemorrhage.

織診断の結果は生検組織診断と同じ副腎皮質癌 (Adrenal cortical carcinoma with oncocytic feature, residual, status post-chemotherapy with mitotane, ypT3N0MX) であった。腫瘍断端は陰性であり根治的摘除が施行できた。続いて、両肺の多発肺転移のうち画像上残存する右肺2病変と左肺1病変に対して2期的にRFAを施行した (Fig. 5)。術後は補助化学療法としてミトタン単独投与のみ継続しているが、術後1年6カ月経過時点で明らかな再発所見なく経過している。

考 察

副腎皮質癌は罹患率が100万人中約1～2人と極めて希少な悪性腫瘍である¹⁾。またその予後も非常に不良であり、5年生存率はENSAT病期分類Stage Iで82%, Stage IIで61%, Stage IIIで50%, Stage IVで13%と報告されている²⁾。その原因として腫瘍本来の悪性だ

けでなく、希少性による治療選択肢の少なさも考えられる。

副腎皮質癌の治療は根治的摘除が最も有効であり、Stage I～Ⅲの症例に対しては原則根治的摘除が推奨されている。Stage IVでも手術は考慮されるが、根治的摘除が不可能な場合にはミトタンを含む化学療法が推奨されている³⁾。Fassnacht ら⁴⁾は進行性副腎皮質癌においてエトポシド、ドキソルビシン、シスプラチンにミトタンを併用したEDP-Mitotane療法の奏効率は23.2%, 無増悪生存期間の中央値は5カ月、全生存期間は14.8カ月と報告しており、ミトタンを含む化学療法の中でも同治療がより有望である可能性が示唆されている。本症例においても初診時には局所浸潤性から根治的摘除は不可能と判断しEDT-Mitotane療法を選択した。

外科的根治摘除の成績についてLibe ら⁵⁾は進行性副腎皮質癌 (ENSAT病期分類 Stage Ⅲ以上) において、

Table 1 EDP-Mitotane therapy

	Day	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Etoposide	100 mg/m ²					○	○	○		
Doxorubicin	20 mg/m ²	○							○	
Cisplatin	40 mg/m ²	○								○
Mitotane	1.5 g/body everyday									Every 4 weeks

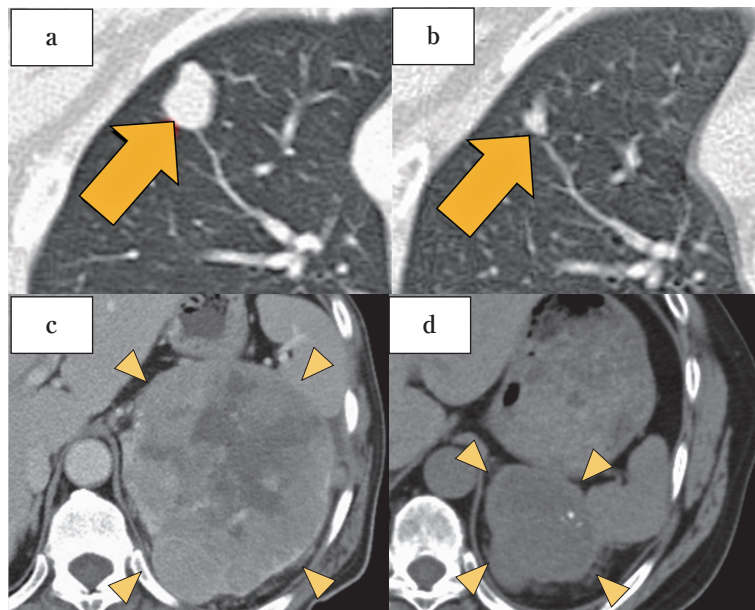


Fig. 3 After administering seven courses of chemotherapy, a significant reduction was observed in the primary tumor, multiple lung metastases, and aortic lymph node metastases. a: Lung metastases before EDP-mitotane therapy b: Lung metastases after 7 courses of EDP-mitotane therapy c: Primary lesion before EDP-mitotane therapy d: Primary lesion after 7 courses of EDP-mitotane therapy

年齢 50 歳以上，腫瘍またはホルモン関連症状，切除断端陽性，悪性度（Weiss の基準 >6 または Ki-67 labeling index $\geq 20\%$ ）が死亡リスク増加と有為に関連していると報告している。また，Bilimoria ら⁶⁾は摘出された腫瘍の顕微鏡的断端陰性症例と，顕微鏡的断端陽性症例及び肉眼的断端陽性症例の 5 年生存率には有意差を認めると報告しており，副腎皮質癌の予後を規定する要因として，切除断端陽性の有無すなわち原発巣の根治摘除が成し得たかどうかという点が非常に重要であると

考えられる。

化学療法後の手術成績については Berruti ら⁷⁾が化学療法後の残存病変に対して根治的切除を行った患者の全生存期間は 20.3 カ月であったのに対し，根治的切除を行わなかった（あるいは行えなかった）患者の全生存期間は 12.2 カ月であったと報告している。これは化学療法後に病変を外科的切除することで予後を改善できる可能性を示唆しており，本症例でも化学療法導入当初から外科的摘除が可能となれば手術を行うべく，各サイクル

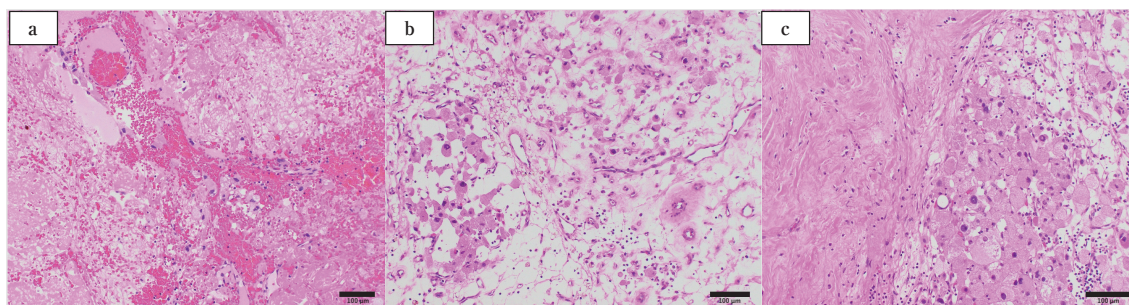


Fig. 4 Pathological Findings

Most of the tumor exhibited coagulative necrosis, hemorrhage (a), hydropic degeneration (b), and fibrosis (c), indicating changes associated with preoperative treatment.

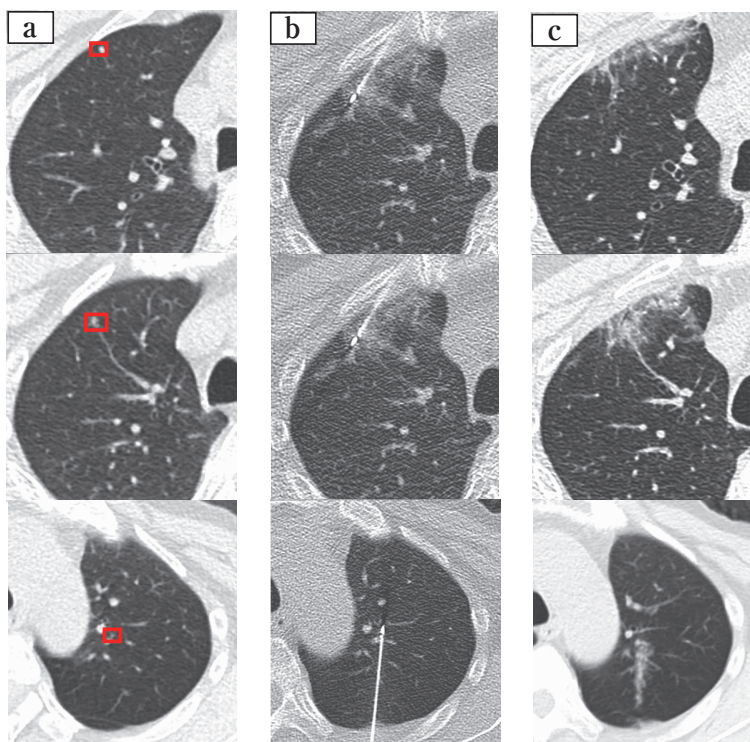


Fig. 5 A two-stage radiofrequency ablation (RFA) was performed for the remaining pulmonary metastases, specifically two lesions in the right lung and one lesion in the left lung, as observed on imaging. a: Target Lesions before RFA b: RFA c: Target Lesions After RFA

間に画像評価を行い厳密なフォローアップを続けた結果、時期を逸することなく手術を行うことができた。また転移巣についても侵襲を考慮しつつ可能な限り局所治療を行い、結果NEDを達成することができたと考える。局所療法の選択においては外科的切除や定位放射線療法も検討した。しかし、本症例では外科的切除の場合、左肺病変のみであっても上葉切除が必要となり、侵襲が大きく今後の化学療法の継続に対する負担が懸念された。また、今後も化学療法を継続する可能性や再発時に局所療法を繰り返す可能性が高いことから、定位放射線療法とOSに有意差がなく⁸⁾、侵襲性が低く繰り返し治療が可能なRFAを選択した⁹⁾。

術後のアジュバント療法についてはENSATの診療ガイドラインにおいてリスク分類別に推奨が決められており、Ki-67 labeling index>10%の時に再発ハイリスクとしてアジュバント療法（ミトタン療法）が推奨されている²⁾。Terzoloら¹⁰⁾はミトタン単剤投与によるアジュバント療法を施行した群では無再発生存率の中央値が42カ月、全生存率が64カ月であり、アジュバント療法を施行しなかった群ではそれぞれ23カ月と36カ月であったと報告しており、アジュバント療法は再発リスクの低減及び生存期間の延長に寄与すると考えられる。本症例では摘除標本中のKi-67 labeling indexが18.4%であったため、アジュバント療法としてミトタン療法を行っており現在も継続している。

以上よりEDT-Mitotane療法とその後の根治的摘除術、術後アジュバント療法（ミトタン療法）による集学的治療を行ったことで、NEDの達成とその後の無再発生存につながったものと推察する。根治的切除が不可能な進行性副腎皮質癌症例においても化学療法、手術療法を含めた集学的治療を行うことで予後の改善に寄与することが示唆された。

結 語

進行性副腎皮質癌に対し集学的治療が奏功し外科的完全寛解を得た一例を経験したので文献的考察を加え報告した。

文 献

1) Allolio. B. and Fassnacht, M.: Clinical review:

adrenocortical carcinoma: clinical update. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91**: 2027-2037, 2006.

- 2) Fassnacht, M. et al.: Limited prognostic value of the 2004 International Union Against Cancer staging classification for adrenocortical carcinoma: proposal for a Revised TNM Classification. *Cancer*. **115**: 243-250, 2009.
- 3) Fassnacht, M. et al.: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guidelines on the management of adrenocortical carcinoma in adults, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur. J. Endocrinol.* **179**: G1-G46, 2018.
- 4) Fassnacht, M. et al.: Combination chemotherapy in advanced adrenocortical carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **366**: 2189-2197, 2012.
- 5) Libé, R. et al.: Prognostic factors in stage III-IV adrenocortical carcinomas (ACC): an European Network for the Study of Adrenal Tumor (ENSAT) study. *Ann. Oncol.* **26**: 2119-2125, 2015.
- 6) Bilimoria, K. Y. et al.: Adrenocortical carcinoma in the United States: treatment utilization and prognostic factors. *Cancer*. **113**: 3130-3136, 2008.
- 7) Berruti, A. et al.: Etoposide, doxorubicin and cisplatin plus mitotane in the treatment of advanced adrenocortical carcinoma: a large prospective phase II trial. *Endocr. Relat. Cancer*. **12**: 657-666, 2005.
- 8) Pang JWS. et al.: Ablative techniques for lung metastases: patient selection and outcomes following treatment with stereotactic radiotherapy or radiofrequency ablation. *Curr Oncol.* 2025; **32** (6): 303-316.
- 9) T de Baère, J. et al.: Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Eur. Radiol.* 2015; **25** (10): 3546-3554.
- 10) Terzolo, M. et al.: Adjuvant mitotane for adrenocortical cancer—working through uncertainty. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**: 1879-1880, 2009.

SUCCESSFUL MULTIMODAL TREATMENT OF ADVANCED ADRENOCORTICAL CARCINOMA : A CASE REPORT

YASUhide ISHIMATSU, RYUMA KURAHASHI, HIDEKAZU NISHIZAWA,
TOSHIKI ANAMI, TAKANOBU MOTOSHIMA, YOJI MURAKAMI,
SHUNJI YATSUDA AND TOMOMI KANBA

Department of Urology, Kumamoto University Hospital, Kumamoto, Japan

Abstract :

A 60-year-old male presented with left flank pain. Contrast-enhanced CT revealed an 18 cm tumor adjacent to the left kidney, directly invading the abdominal wall, with multiple lung metastases and para-aortic lymph node involvement. CT-guided biopsy confirmed advanced adrenocortical carcinoma (cT4N1M1). As the tumor was initially unresectable, combination therapy with etoposide, doxorubicin, cisplatin, and mitotane (EDP-M) was initiated. This resulted in significant tumor shrinkage, resolution of abdominal wall invasion, and marked regression of metastatic lesions. Subsequently, we performed curative resection of the primary lesion, followed by radiofrequency ablation (RFA) for the remaining pulmonary lesions. Adjuvant therapy with mitotane monotherapy has been administered postoperatively, and no recurrence has been observed. Adrenocortical carcinoma is a rare urological malignancy with a poor prognosis, with five-year and one-year survival rates of 13 % and 30 %, respectively, in advanced cases. This case highlights the remarkable efficacy of a multimodal treatment strategy in achieving disease control. We present this case with a literature review to emphasize the potential role of aggressive therapeutic approaches for patients with advanced adrenocortical carcinoma.

(Nishinohon J. Urol. 88 : 51-56, 2025)

key words : Advanced Adrenocortical Carcinoma, EDP-Mitotane Therapy
