エピネフリンが異常高値を示した副腎外褐色細胞腫の一例

¹⁾岩手県立中央病院第二内科, ²⁾岩手医科大学医学部第二内科

菅原 隆¹⁾, 清水 公¹⁾, 瀬川 郁夫²⁾

A Case of Extra-adrenal Pheochromocytoma Producing Epinephrine

Takashi SUGAWARA¹⁾, Kou SHIMIZU¹⁾, Ikuo SEGAWA²⁾

¹⁾The Second Department of Internal Medicine, Iwate Prefectural Central Hospital

²⁾The Second Department of Internal Medicine, Iwate Medical University, Iwate, Japan

We reported a case of a 72-year-old man with an extra-adrenal pheochromocytoma secreting excessive epinephrine (E). He had been treated for diabetes mellitus and essential hypertension. His diabetes was controlled poorly, but his blood pressure was controlled well. He was admitted to our hospital for weight loss evaluation. An upper gastrointestinal series and computed tomography of the abdomen revealed an ovoid mass (diameter, approximately 5 × 6 cm) overlying the abdominal aorta and the inferior vena cava between the second and the third lumbar vertebra. Aortography showed a hypervascular mass. Analysis of catecholamine (CA) and its metabolites showed elevations in plasma norepinephrine (NE, 3850 pg/ml) and E (560 pg/ml) levels as well as the urinary NE (1200–1400 μg/day), E (310–350 μg/day) and vanillylmandelic acid (26.8 mg/day) levels. Vena caval CA sampling indicated that the peak levels for both NE and E were at the third lumbar vertebra. The tumor (104 g) was removed in April 1991. Histological analysis revealed a typical pheochromocytoma with paraganglia adjacent to the tumor. The tumor cells were immunoreacted to phenylethanolamine-N-methyltransferase (PNMT). NE and E granules appeared on electron microscopy, and the urinary NE and E were normalized by the surgery. These findings suggest that our case may be an E-secreting extra-adrenal pheochromocytoma.

The conversion of NE to E is catalyzed by PNMT found primarily in the adrenal medulla and the organ of Zuckerkandl. An E-secreting pheochromocytoma is generally located at either of these two sites. The classic location of the tumor to the Zuckerkandl organ is in the retroperitoneal tissue lateral to or overlying the lower portion of the abdominal aorta in the vicinity of the inferior mesenteric artery. Our case was at the typical location and had a microscopic pattern of paraganglia adjacent to the tumor. In our case, the pheochromocytoma appears to have originated in the Zuckerkandl.

Keywords: extra-adrenal pheochromocytoma, epinephrine, organ of Zuckerkandl, accessory adrenal gland, phenylethanolamine-N-methyltransferase

はじめに

褐色細胞腫は、副腎髄質あるいは大動脈周囲に存在する傍神経節を発生母地とする腫瘍で、エピネフリン (E), ノルエピネフリン (NE) などのカテコールアミン (CA) を産生、放出する。通常、副腎

髄質から生じた腫瘍を副腎性褐色細胞腫，もしくは，単に褐色細胞腫，傍神経節からのものを paraganglioma または副腎外褐色細胞腫という。しかし，非機能性の副腎外発生例を paraganglioma と呼ぶ人もいる¹²⁾。

また，一般に NE を E に転換する酵素，すなわち phenylethanolamine-N-methyltransferase (PNMT) は主に副腎髄質に存在し，副腎外褐色細胞腫には存在しないことが多いため，副腎外例では NE のみが増加することが多いといわれている。しかし，副腎外例でも E が高値を示す症例の報告は散見される^{3)~10)}。今回，我々は，副腎外褐色細胞腫で，E が異常高値を示した症例を経験したので報告する。

症 例：73歳，男性。

主 訴：口渇および体重減少。

現病歴：1984年に初めて高血圧を指摘され，近医にて降圧薬を投与され血圧のコントロールは良好であった。1990年1月，同医で糖尿病を指摘され，グリベンクラミド2.5 mg/日が投与された。血糖のコントロールが不良であり，また，同年12月より口渇と体重減少（1ヶ月で2 kg）が認められたため，1991年1月に当科を紹介された。

現 症：身長167 cm，体重53 kg，血圧は114/70 mmHg，脈拍は60/min。眼底検査では H1S2，糖尿病性網膜症は認められなかった。

経過および検査成績：入院当初は血圧の変動が大きく，頭部 CT 撮影の直後に血圧が200/120 mmHg と上昇したことがあったが自覚症状はなく，その後も昇圧発作は認められなかった。3月6日の血圧日内変動でも昇圧発作は認められなかった。

Table 1 に入院時検査成績を示す。リウマチ因子が陽性，CEA が3.8 ng/ml とやや高値を示していた。尿蛋白は陰性，HbA1c は7.7%であった。また，高脂血症は認められず，24 hr-クレアチニンクリアランスは64.7 ml/min であった。胸部写真では心胸郭比が44%で，心電図では T 波の平低化が認められた。

体重減少が認められ，悪性腫瘍が疑われたため当院消化器内科で消化管等の検査が施行された。胃透視では，十二指腸下降部に圧排像が認められ，腹部エコーでは，腹部大動脈の腹側に内部に cyst 様の構造を伴う腫瘍が認められた。腹部 CT (Fig. 1) では腹部正中に6×5×4 cm の腫瘍が認められ後腹膜腫瘍が疑われた。MRI (Fig. 2) では，T2 強調像で腹部大動脈に沿って内部構造の不均一な腫瘍が認められた。

CT スキャン，MRI など画像診断が進歩してきたため，最近では，褐色細胞腫には血管造影は危険性を伴うため施行されなくなっている。しかし，本症例では入院当初より悪性腫瘍が強く疑われ，また，内因性のインスリン分泌を調べる目的で施行されたグルカゴンテストで昇圧発作が認められなかったことから褐色細胞腫は否定的と考えられたため，当院放射線科で血管造影が施行された。一過性に血圧の上昇が認められたが（最大190/120 mmHg），フェントラミンの点滴等により血管造影は無事終了した。pan-aortography では下腸間膜動脈の起始部付近に vascularity と tumor stain が認められ，また，左副腎動脈の選択的造影でも同部に tumor stain が認められた。

内分泌学的検査成績を Table 2 に示す。血漿 NE および E 濃度はいずれも異常高値を示し，尿中 NE，E および vanillylmandelic acid (VMA) も高値を示した。尿中 E/CA 比は0.2であった。

Table 1 入院時検査成績

末梢血:	RBC	455万 / μ l	生化学:	GOT	27 IU/l
	Hb	13.0 g/dl		GPT	17 IU/l
	Ht	42.1 %		LDH	366 IU/l
	Plt	34.8万 / μ l		ALP	122 IU/l
	WBC	7030 / μ l		γ -GTP	58 IU/l
	neut	72.1 %		TP	6.8 g/dl
	lym	17.4 %		Cre	0.94 mg/dl
	mono	5.7 %		UA	5.4 mg/dl
	eos	3.7 %		Na	142.5 mEq/l
	baso	0.6 %		K	4.26 mEq/l
	ESR	26 mm/hr		Cl	103.8 mEq/l
	CRP	0.69 mg/dl		Ca	9.0 mg/dl
	RA	100< U/ml		P	2.7 mg/dl
	RAPA	640 倍		T-Ch	188 mg/dl
				TG	109 mg/dl
	CEA	3.8 ng/ml		HDL-C	75 mg/dl
	DUPAN-2	25> U/ml		FBS	167 mg/dl
	CA 19-9	22 U/ml		HbA1c	7.7 %
	NSE	6.7 ng/ml			

検尿: Sugar(-) Protein(-)

Sed: n.p.

Fig. 1 CT scan of the abdomen shows an ovoid mass overling the abdominal aorta and the inferior vena cava.

Fig. 2 T2-weighted MRI scan of the abdomen shows the heterogenous mass to the right of the abdominal aorta.

Table 2 内分泌学的検査成績

血漿レニン活性	1.7	ng/ml/hr	(0.3 - 2.9)
血漿アルドステロン濃度	67	pg/ml	(35.7 - 240)
血漿ノルエピネフリン濃度	3,850	pg/ml	(60 - 450)
血漿エピネフリン濃度	560	pg/ml	(- 120)
血漿ACTH濃度	42	pg/ml	(30 - 60)
血漿コルチゾール濃度	12.5	μg/ml	(4.0 - 18.3)
血漿カルシトニン濃度	41	pg/ml	(- 100)
尿中カテコールアミン排泄量			
ノルエピネフリン	1,190 - 1,400	μg/day	(26.0 - 121.0)
エピネフリン	310 - 350	μg/day	(3.0 - 15.0)
VMA	26.8	mg/day	(1.3 - 5.1)

当時は、まだ ^{131}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) シンチが施行できなかったため、下大静脈血のサンプリングが施行された (Fig. 3)。その結果、第3腰椎の高さに NE, E ともにピークが認められ、CT および MRI での腫瘍の部位に一致していた。

以上より副腎外褐色細胞腫と診断され、1991年4月18日、当院外科で手術が施行された。腫瘍は茶褐色で重量は104 g であった。栄養血管らしいものは2本あり、選択的動脈造影で描出された左副腎動脈の分枝ともう一本は腹部大動脈から直接流入していた。組織学的には塩基好性細胞優位型で副腎原発の腫瘍に類似する所見であった (Fig. 4-A)。腫瘍辺縁に paraganglia が認められ (Fig. 4-B)、この部から生じた副腎外褐色細胞腫と診断された。

電顕像では (Fig. 5-A, 5-B) NE および E 顆粒が共に認められた。また、PNMT の免疫組織染色 (Fig. 6) では、腫瘍細胞内に PNMT が染色された。

Table 3 に手術前後の血漿および尿中 CA ならびに組織中 CA 濃度を示す。手術後、尿中 NE, E および VMA のいずれもが正常化しており、また、組織内でも E 濃度が高値を示していた。以上の所見はいずれも腫瘍が E が産生していた可能性を示唆する所見であった。

Fig. 3 Vena caval CA sampling.

Fig. 4 A. Photomicrograph shows tumor cells that containing basophilic cytoplasm.

B. Photomicrograph shows normal paraganglion cells (left) adjacent to the pheochromocytoma (right).

Fig. 5 Electron micrograph of a tumor cell containing many cytoplasmic CA granules (A. NE granules B. E granules).

Fig. 6 Immunoreactive cells for PNMT are sporadically observed.

Table 3 手術前後でのカテコールアミンの変化と組織内カテコールアミン濃度

	手術前	手術後		
血漿ノルエピネフリン濃度	3.85	0.09	ng/ml	(0.06 - 0.45)
エピネフリン濃度	0.56	0.01>	ng/ml	(- 0.12)
尿中カテコールアミン排泄量				
ノルエピネフリン	1,190 - 1,400	51 - 88	μg/day	(26 - 121)
エピネフリン	310 - 350	5.8 - 5.9	μg/day	(3 - 15)
VMA	26.8	3.1	mg/day	(1.3 - 5.1)
組織内ノルエピネフリン濃度	8.16		mg/g	
エピネフリン濃度	2.70		mg/g	

考 案

副腎外褐色細胞腫では本例のごとく E が異常高値を示し、しかも副腎原発の腫瘍に相当する組織型を示した症例の報告は数少ない⁷⁾。DeQuattro ら¹¹⁾は副腎性褐色細胞腫では、通常、全 CA に占める E の比 (E/CA 比) が 0.2 またはそれ以上あると報告している。本例は E/CA 比が 0.2 であり、内分泌学的には副腎性褐色細胞腫が疑われ、組織学的にも副腎性と思われたが、paraganglia が腫瘍の辺縁に存在したため副腎外褐色細胞腫と診断された。

本例は腫瘍の存在部位より Zuckerkandl 小体からの発生が疑われ、そのために、E が異常高値を示した可能性がある。Zuckerkandl 小体には、PNMT 活性が証明されており¹²⁾¹³⁾、同部より発生した褐色細胞腫では一部で本例のように E が異常高値を示したという報告が認められる^{3)~6)}。

一方で、Zuckerkandl 小体以外より発生した副腎外褐色細胞腫でも E が高値を示したという報告

が散見され⁷⁻⁹⁾、発生部位に関係なく E が異常高値を示す副腎外褐色細胞腫があると考えられる。

三浦¹⁴⁾は、褐色細胞腫は多分泌能を有し、CA 以外にも神経ペプチドおよびステロイドホルモン産生能を有していると総説しており、腫瘍が PNMT 活性にその存在が不可欠といわれている²⁾ グルココルチコイドを産生し、PNMT の存在下で E を産生する可能性はあると考えられる。

一方、木村ら¹⁵⁾は、褐色細胞腫 (21例) および paraganglioma の自験例について組織学的所見と組織内 CA 濃度との関係について検討している。つまり、褐色細胞腫を組織学的に 1. 明細胞優位群、2. 塩基好性細胞優位群、3. oncocyte 優位群の 3 型に分類し、1. と 3. は腫瘍中に NE の含有量が多く (E/NE 比は 0-0.12)、2. は E が多かった (E/NE 比は 0.58-6.01) と報告している。また、paraganglioma については、Zuckerkindl 小体由来の 1 例を含む 6 例について検討し、5 例が明細胞優位型で、1 例が oncocyte 優位型であり、塩基好性細胞優位型を示した症例はなかったとしている。本症例は、腫瘍中の E/NE 比が 0.33 と比較的高く、また、塩基好性細胞優位型を示した paraganglioma であり、同様の症例は彼らのその後の報告¹⁶⁾ にもなく、比較的特異的と考えられた。

また、本症例では、左副腎動脈の分枝が腫瘍の栄養血管の 1 つと考えられた。一般に、Zuckerkindl 小体の栄養血管は腹部大動脈から直接流入すると報告²⁾ されており、本腫瘍の栄養血管が副腎動脈の分枝であったことは本腫瘍が副腎組織と何らかの関係のあることを示唆すると考えられる。副副腎は Morgagni により初めて報告されているが、本邦では、1987年に小山田ら¹⁷⁾ が 84 例 (104 例) について集計し、その存在部位は、本来の副腎付近、腎周囲、広靱帯、卵巢周囲、膀胱周囲、精索、睪丸、副睪丸付近と報告している。一方、胎児から新生児での剖検所見では 0.7-9.1% に副副腎が認められたと報告¹⁸⁾¹⁹⁾ されているが、本来の機能的な副腎の存在下では生理的に不要となり漸次萎縮し、思春期前に消失してしまうといわれている。しかし、クッシング症候群、アルドステロン症、副腎性器症候群、褐色細胞腫など機能性の副副腎腫瘍の報告²⁰⁻²²⁾ も認められ、また、副副腎の栄養血管が副腎動脈であった症例も報告²³⁾ されている。本症例では左副腎動脈の分枝が腫瘍の栄養血管の 1 つと考えられ、腫瘍が副副腎から発生した可能性は否定できない。しかし、腫瘍の辺縁に paraganglia が認められたことは、本腫瘍の発生母地が副副腎であると考えより、paraganglia、つまり Zuckerkindl 小体が腫瘍化したと考えた方が良いと思われた。

以上、E が異常高値を示した副腎外褐色細胞腫の一例を報告した。従来、副腎外褐色細胞腫では、NE のみが著増することが多いといわれ、その説明として副腎髄質以外では PNMT 活性が低いとされてきた¹⁾²⁾¹⁶⁾。しかし、本症例の様に E が高値を示す副腎外褐色細胞腫の報告は稀ならず認められ、発生部位と CA の関係は必ずしも一致しないと考えられる。

本症例は、その存在部位より Zuckerkindl 小体より発生したと考えられたが、腫瘍の栄養血管が副腎動脈の分枝であったことは大変興味深く、副腎外褐色細胞腫の発生部位を考えるうえで副副腎も念頭に置いて検討する必要があると思われた。

また、今回腫瘍中に PNMT 活性を証明することができたが、このような CA 生合成に関与する種々の酵素抗体による免疫学的検討は副腎外褐色細胞腫での E の産生や非機能性副腎髄質腫瘍の CA 分泌に関しての検討に役立つと考えられている²⁴⁾。しかし、電顕像や免疫組織学所見等、病理学的に十分に検討された報告は数少なく⁷⁾²⁴⁾、症例を重ねて検討する必要があると思われた。

謝 辞

稿を終えるにあたり、電顕像、PNMT 免疫組織染色など貴重なご助言を賜りました東北大学第 2 病理木村伯子先生に深謝致します。

文 献

- 1) 佐藤辰男：副腎外褐色細胞腫（パラガングリオーマ）。日本臨床。1993; 51(増刊号 本邦臨床統計集), 526-529
- 2) Whalen, R. K., Althausen, A. F., Daniels, G. H.: Extra-adrenal pheochromocytoma: J. Urol. 1992; 147: 1-10
- 3) Altergott, R., Barbato, A., Lawrence, A., Paloyan, E., Freeark, R. J., Prinz, R. A.: Spectrum of catecholamine-secreting tumors of the organ of Zuckerkandl: Surgery. 1985; 98: 1121-1125
- 4) Ciobotaru, M., Eisenman, A., Veisler, A., Freud, M.: Pheochromocytoma of the organ of Zuckerkandl presenting as shock: Isr. J. Med. Sci. 1985; 21: 517-519
- 5) Nishiyama, T., Ono, M., Nohe, T., Seo, Y., Hara, Y., Abe, M., Hayashi, I.: Functioning paraganglioma in the organ of Zuckerkandl associated with esophagus carcinoma: A case report: J. Surg. Oncol. 1982; 20: 182-186
- 6) Crout, J. R., Sjoerdsma, A.: Catecholamines in the localization of pheochromocytoma: Circulation. 1960; 22: 516-525
- 7) 石川 晃, 中野 優, 安田 滋, 中村孝哉, 大田原佳久, 田島 惇: 無症候性副腎外褐色細胞腫の 1 例. 泌外. 1991; 4: 317-319
- 8) Engelman, K., Hammond, W. G.: Adrenaline production by an intrathoracic pheochromocytoma: Lancet. 1968; i(1): 609-611
- 9) Mannix, H. Jr., O'Grady, W. P., Gitlow, S. I.: Extra-adrenal pheochromocytoma-producing epinephrine: Arch. Surg. 1972; 104: 216-217
- 10) 阿部圭志: 二次性高血圧症の診断と治療—最近の進歩—. 日内会誌. 1994; 83: 200-207
- 11) DeQuattro, V., Myers, M., Campese, V. M.: Pheochromocytoma: Diagnosis and therapy: In: Degroot L. J., ed. Endocrinology. Philadelphia: W. B. Saunders Company, Harcourt Brace Jovanovich Inc., 1989: 1780-1797
- 12) Schenker, J. G., Chowers, I.: Pheochromocytoma and pregnancy, Review of 89 cases: Obstet. Gynecol. Surv. 1971; 26: 739-747
- 13) Axelrod, J.: Purification and properties of phenylethanolamine-N-methyl-transferase: J. Biol. Chem. 1962; 237: 1657-1660
- 14) 三浦幸雄: 副腎髓質, III 内分泌, B ホルモン各論. Ann. Rev. 内分泌, 代謝 1991; 232-240
- 15) 木村伯子, 中村克宏, 若狭治毅, 笹野伸昭, 小林 清, 三浦幸雄, 渡辺 至: 神経芽腫群腫瘍, 褐色細胞腫及びパラガングリオーマの超微形態—腫瘍内カテコールアミン含量との相関. 最新医. 1981; 36: 159-167
- 16) 木村伯子, 笹野伸昭: 副腎髓質, 傍神経節; 肥大, 過形成, 腫瘍. 現代病理学大系 17B, 内分泌系 II, 中山書店, 1991; 237-304
- 17) 小山田ゆみ子, 小山田正人, 吉田 豊, 小川勝洋, 小谷俊一: 病理と臨. 1987; 5: 1361-1364
- 18) 立川 保: 腫瘍発生に関する胎生病理学的研究補遺. 長崎医学会誌. 1963; 38: 98-108
- 19) Sasano, N.: Noninflammatory calcification in the human adrenal glands proper and accessory, and in adrenocortical adenoma: Tohoku J. Exp. Med. 1964; 83: 342-352
- 20) 石井泰憲, 富永登志, 横山正夫, 高見茂人, 毛利 昇, 阿曾佳郎: 補副腎皮質腺腫による Cushing 症候群の 1 例. 臨泌. 1978; 32: 773-777
- 21) 村橋 勲, 高橋悦司, 浅野美智雄, 岸 洋一: Adrenal rest の Adenoma による Primary Aldosteronism について. 臨泌. 1972; 26: 43-47
- 22) 内藤敬子, 山田健二, 井上一博, 板津武晴, 小林正明, 安藤 正, 木幡浩司: 右腎門部の微小副腎髓質過形成による褐色細胞腫の 1 例. ホルモンと臨床. 1987; 35: 67-71
- 23) 橋本邦宏, 森山浩之, 福重 満, 福原敏行, 川野洋治, 岩永壮二, 木村昭二郎, 伊藤和朗: 副副腎より発生したと考えられる内分泌非活性性副腎皮質腺腫の 1 例. 泌外. 1992; 5: 701-704
- 24) Kimura, N., Miura, Y., Nagatsu, I., Nagura, H.: Catecholamine synthesizing enzymes in 70 cases of functioning and non-functioning pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglioma: Virchows. Arch. [A] 1992; 421: 25-32

(受付日: '95, 2, 27)

(採択日: '95, 8, 17)