症 例

上行結腸癌手術時に切除された腸間膜傍神経節腫から診断された VHL病の1例

宇治武田病院外科¹⁾, 京都大学大学院医学研究科DSKプロジェクト²⁾

政 野 裕 紀¹⁾ 村 田 徹¹⁾ 中 村 英二郎²⁾

佐 藤 文 平¹⁾ 薄 井 裕 治¹⁾

症例は62歳，女性．既往に中枢神経系血管芽腫に対する手術歴があった．便潜血陽性のため下部消化管内視鏡検査を行い，上行結腸癌と診断された．術前造影CT検査にて，上行結腸近傍に複数の小腫瘍，横行結腸間膜内の中結腸動脈右枝近傍に単発の多血性腫瘍を認め，#211および#222リンパ節転移と診断，腹腔鏡下右半結腸切除術（D3郭清）を施行した．術中に中結腸動脈右枝近傍に白色腫瘍を認めた．また，高血圧などの術中異常所見は認めなかった．病理組織検査結果から#211リンパ節は上行結腸癌の転移，術前に#222リンパ節転移と診断した腫瘍は，paragangliomaと診断された．既往に中枢神経系血管芽腫があることから，von Hippel-Lindau病と臨床診断された．腸間膜内に発生するparagangliomaは非常に稀だが，多血性腫瘍を認めた場合には既往歴に十分注意し，同疾患を考慮した手術を行う必要がある．

索引用語：paraganglioma, von Hippel-Lindau病, 腸間膜

はじめに

von Hippel-Lindau病（以下，VHL病）は常染色体優性遺伝し，様々な臓器に腫瘍性病変を発生する疾患で，褐色細胞腫はVHL病の関連疾患に含まれる¹⁾．また，傍神経節腫（paraganglioma）は副腎外に発生した褐色細胞腫であり，全褐色細胞腫患者の10%を占めるとされ²⁾，腸間膜内に発生することは非常に稀であり，さらに消化器癌を合併し，かつVHL病の一疾患として診断された報告はない．今回われわれは，中枢神経系の脳血管芽腫の手術歴があり，上行結腸癌に対する手術によって摘出された腸間膜腫瘍の病理組織学的検査結果がparagangliomaであったことから，VHL病と臨床診断された1例を経験したので文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：62歳，女性．

主訴：健診での便潜血陽性．

家族歴：特記事項なし．

既往歴：21歳 蓄膿症で手術，23歳 虫垂炎で手術，49歳 血管芽腫で手術，55歳頃 脳血管狭窄でバイパス手術．

現病歴：2017年10月の人間ドックで便潜血陽性を指摘され当院消化器内科を受診した．大腸内視鏡検査で上行結腸に腫瘍を認め，生検で大腸癌と診断された．拡大観察の結果，sm浸潤が疑われたため手術目的に当科紹介となった．

入院時現症：身長149cm，体重54kg，体温36.2℃，脈拍82，血圧133/86．右下腹部に虫垂切除の手術創あり．

血液検査所見：末梢血液検査，生化学検査では異常所見を認めなかった．腫瘍マーカーはCEA，CA19-9が正常範囲内であった．

大腸内視鏡検査所見：上行結腸に12mm大のⅡaポリープを認め，組織生検結果はTubular adenocarcinoma, well differentiated type (tub1), Group5であった（Fig. 1）．

術前造影CT検査所見：上行結腸癌の原発巣は不明であったが，上行結腸近傍に径5mm程度の円形リンパ節を認め，#211リンパ節転移と診断した（Fig. 2）．また，中結腸動脈右枝近傍に，多血性の10mm大の単

2018年7月18日受付 2018年8月2日採用

〈所属施設住所〉

〒611-0021 宇治市宇治里尻36-26

発腫瘍を認め、#222リンパ節転移と診断した (Fig. 3).

臨床診断および治療方針：上記所見より、#211および#222リンパ節転移を伴う上行結腸癌と診断し、腹腔鏡下右半結腸切除術を施行した。

術中所見：上行結腸に点墨を認め、同部位が腫瘍の局在と考えられたが、漿膜面からの腫瘍の同定は困難で、明らかな漿膜外浸潤は認めなかった (Fig. 4a)。#211リンパ節腫大は明らかではなかった。腹水や腹膜播種を疑う所見を認めず、明らかな肝転移も認めなかった。副右結腸静脈近傍の横行結腸間膜内に白色の

Fig. 1 大腸内視鏡検査：上行結腸に12mm大のIIaポリープを認めた。

腫瘍を認め、CTで指摘された#222リンパ節と考えられた (Fig. 4b)。同リンパ節を含む中結腸動脈右枝までを郭清範囲とし、腹腔鏡下右半結腸切除術 (D3郭清) を施行した。術中に急激な血圧上昇などの明らかな異常所見は認めなかった。

標本所見：上行結腸に既知のIIa腫瘍を認めた (Fig. 4c)。漿膜面への露出はなく、#211リンパ節腫大を認めた。#222リンパ節と思われる腫瘍は非常に硬く白色であった。

病理組織学検査所見：大腸癌の組織型は、adenocarcinoma, tub2>tub1>muc, で深達度は pT1b (SM >1,000 μ m) であった。断端は腫瘍陰性で、#211リンパ節は2個転移陽性であった (pN1, 合計 2/51)。術前に#222リンパ節転移と診断した腸間膜内腫瘍は、H.E.染色では、上皮様の腫瘍細胞が球状の包巣をなし、周囲を血管間質が取り囲む細胞球 (Zellballen) を思わせる組織像であった (Fig. 5a)。また免疫染色では、CD56陽性、S-100部分的に陽性、クロモグラニンA陽性、シナプトフィジン陽性、GATA3弱陽性であり、以上の所見から paraganglioma と診断された (Fig. 5b, c, d)。

治療経過：合併症を認めず、経過良好にて術後10日目に軽快退院した。大腸癌の病期はT1bN1M0, Stage IIIAであり、外来にて術後補助化学療法を行い、VHL病については大学病院でのフォローとなった。

Fig. 2 造影CT検査 (動脈相, #211リンパ節)：a：軸位断, b：環状断。上行結腸近傍に径5mm程度の円形リンパ節を認めた (矢印)。

考 察

VHL 病は中枢神経系血管芽腫、網膜血管腫、腎臓の腫瘍や嚢胞、褐色細胞腫（paragangliomaを含む）、脾臓の神経内分泌腫瘍・嚢胞、精巣上体嚢胞腺腫、内耳リンパ嚢の腫瘍、女性の子宮広間膜の嚢胞腺腫など多様な腫瘍性病変を発生する常染色体優性遺伝の疾患

である¹⁾。

発生頻度は、欧米において4万人に1人と言われ、本邦でも約120家系の報告例がある³⁾。VHL病の原因遺伝子は、Seizingerら⁴⁾が家計の連鎖解析によりヒト染色体3番短腕上にあることを推定し、その後、3p25-26領域より原因遺伝子の同定に成功し、VHL遺

Fig. 3 造影CT検査（動脈相，横行結腸間膜腫瘍）：a：軸位断，b：環状断．中結腸動脈右枝近傍に径10mmの多血性の単発腫瘍を認めた（矢印）。

Fig. 4 術中所見および標本写真

- a：上行結腸に点墨を認めるが明らかな漿膜外浸潤は認めなかった（矢頭）。
- b：副右結腸静脈近傍の横行結腸間膜内に白色の腫瘍を認めた（矢印）。Du：十二指腸，Panc：膵臓，ARCV：副右結腸静脈，GCT：胃結腸静脈幹，SMV：上腸間膜静脈。
- c：上行結腸に既知のIIa腫瘍を認めた（矢印）。

伝子として報告されている⁵⁾。

VHL病の診断基準は、VHL病の家族歴が明らかな場合には、網膜血管腫、中枢神経系血管芽腫、内耳リンパ嚢腫、腎癌、褐色細胞腫（PGを含む）、脾病変、精巣上体嚢胞腺腫のうち1病変以上があること、家族歴が明らかなではない散発例の場合、2個以上の網膜血管腫もしくは中枢神経系血管芽腫を発症していること、もしくは網膜血管腫あるいは中枢神経系血管芽腫のいずれか1個に、その他の関連病変のうち少なくとも1病変を合併すること、とされている⁶⁾。本症例では、明らかなVHL病の家族歴は認めないが、13年前の血管芽腫（1個）に対する手術の既往と、今回の手術で診断されたparagangliomaにより臨床的にVHL病と診断された。

単一の中枢神経系血管芽腫発症後にparagangliomaを発症する可能性について明確に記載された報告はないが、Woodwardらは、single hemangioblastomaの診断時に遺伝子検査を施行したところ、VHL遺伝子の

変異を約4%に認めたことを報告しており⁷⁾、頻度としては高くとも数%程度と考えられる。

VHL病の臨床的分類については、褐色細胞腫を発症しないタイプをVHL病1型、褐色細胞腫を発症するタイプをVHL病2型と分類し、さらに2型は腎癌の発症がなければ2型A、腎癌の発症があれば2型B、褐色細胞腫のみの発症を2型Cと分類する。2型の占める割合は10-20%とされており¹⁾、本症例はparagangliomaの発症と中枢神経系血管芽腫の既往があるため2型Aと分類される。

Paragangliomaは発生学上胎生期のneural crestに由来する傍神経節（paraganglion）から発生する腫瘍であり、褐色細胞腫は副腎髄質や傍神経節などのクロム親和細胞から発生し、カテコールアミンを産生する神経内分泌腫瘍で、paragangliomaは褐色細胞腫の10%を占めている²⁾。また、副腎髄質から発生したものを褐色細胞腫、傍神経節から発生したものを（extra-adrenal）paragangliomaと区別することもある²⁾。

Fig. 5 横行結腸間膜腫瘍の病理組織学検査所見

- a : H.E. 染色（×100）：上皮様の腫瘍細胞が球状の包巣をなし、周囲を血管間質が取り囲む細胞球（Zellballen）を思わせる組織像であった。
- b : CD56染色陽性（×200）。
- c : クロモグラニンA染色陽性（×200）。
- d : シナプトフィジン染色陽性（×200）。

Whalenらは、paragangliomaの約85%が横隔膜より尾側から発生すると報告しており⁸⁾、本邦でも、paragangliomaは後腹膜由来の症例報告が多く、腸間膜由来の症例報告は非常に少なく、検索しえた限りでは10例のみであった^{9)~18)}。また、大腸癌との合併症例は本症例以前に3例の報告しかなく^{19)~21)}、本症例は4症例目となる。また、これまでの3症例の中にVHL病と診断された症例は認めず、本症例は非常に稀な症例と考えられた。

褐色細胞腫やparagangliomaはカテコラミンの過剰分泌により高血圧を主とする臨床症状を呈する疾患であるが、Taubmanら²²⁾の報告以降、高血圧症状を伴わない、無症候性の症例も報告されるようになり、その割合は5.5-10%とされている²³⁾²⁴⁾。また、三輪らは、高血圧発現パターンにより、持続高血圧型・発作高血圧型・無症候型・覆面型の4群に褐色細胞腫を分類しており、無症候型はカテコラミン値の上昇を示すも高血圧症状を欠くタイプ、覆面型はカテコラミン値の上昇も臨床症状もなく、病理学的検索により褐色細胞腫と診断されるタイプ、としている²⁵⁾。本症例は術前に高血圧症状はなく、カテコラミン値の測定もされていないことから、無症候型あるいは覆面型と考えられる。

Paragangliomaの画像診断は、造影CT・造影MRI・MIBGシンチグラフィ・FDG-PETなどが挙げられ²⁶⁾、本症例では、早期大腸癌に対する検査として造影CTを行った。造影CTでのparagangliomaの診断は、富血管性を反映し強い増強効果を示し、鑑別診断において動脈相における早期増強効果とwashout phenomenonからなるtime-density curveが有効とされている²⁷⁾。本症例でも早期増強効果が認められているが、腫瘍のサイズや位置からは正確な診断には至らなかった。造影CTは、本邦での添付文書では、ごく稀ではあるがクリーゼを誘発する症例が報告されており、褐色細胞腫に対するヨード造影剤の使用は原則禁忌となっている。そのため、注意事項を十分に考慮して検査を実施する必要がある。また、最近の非イオン性造影剤は従来のイオン性造影剤に比べて安全でカテコラミン放出を刺激しないとされている²⁶⁾。

腫瘍操作によるカテコラミン流出により、血圧変動や不整脈を誘発するリスクがあり、多血性腫瘍であるため大量出血のリスクもある²⁸⁾。また、術前無症状でも手術操作によりクリーゼや不整脈が出現する場合もあり²⁹⁾、術前の診断が極めて重要であると考えられる。

褐色細胞腫・paragangliomaの診療ガイドラインに

よれば、ほとんどの副腎褐色細胞腫では、腹腔鏡下など低侵襲な手術が推奨されて、腫瘍が大きいあるいは浸潤性の場合には腫瘍を完全摘出し、破裂や局所再発を避けるために開腹手術が推奨され、paragangliomaでは開腹手術が推奨されているが、腫瘍が小さく非浸潤性であれば腹腔鏡下手術も可能とされている³⁰⁾。実際に、胃癌に対する腹腔鏡下手術方法を応用し、横行結腸間膜に発生したparagangliomaを切除した症例も報告されており¹⁵⁾、胃癌や大腸癌に対する腹腔鏡下手術の定型化が進んできた今日では、本症例のような小さく浸潤傾向のない腸間膜腫瘍にはよい適応と考えられる。

今回は偶然にも切除範囲内に病変があったため、同腫瘍を切除し確定診断することが可能であった。しかし、本症例のようなhypervascularな腫瘍が切除範囲外にある場合、特に既往歴にVHL病を疑う中枢神経系血管芽腫などの疾患がある場合には、可能性が高いわけではないが、術中全身管理や術後フォローに大きく影響するため、術前にparagangliomaを想定した術前検査を行い、手術にて摘出し病理組織診断を行う必要があると考えられる。

結 語

13年前に手術加療を行った中枢神経系血管芽腫と、今回の手術により摘出した横行結腸間膜内paragangliomaからVHL病と臨床診断された1例を経験した。腸間膜内腫瘍であってもリンパ節腫脹とは限らず、画像所見や既往歴を十分に検討し、その他の原因や疾患を考慮する必要があると考えられた。

利益相反：なし

文 献

- 1) Lonser RR, Glenn GM, Walther M, et al: von Hippel-Lindau disease. *Lancet* 2003; 361: 2059-2067
- 2) 佐藤辰男: 副腎外褐色細胞腫 (パラガングリオマ). 別冊日本臨床領域別症候群シリーズ, 内分泌症候群 上巻, 日本臨床社, 大阪, 1993, p526-529
- 3) 丹波祥子, 岡内幸義, 今村陽子他: 【内分泌クリニカル・カンファランス47】副腎 新規germline mutationを認めた1型糖尿病合併von Hippel Lindau病の1例. *ホルモンと臨* 2007; 55: 175-183
- 4) Seizinger BR, Rouleau GA, Ozelius LJ, et al:

- Von Hippel-Lindau disease maps to the region of chromosome 3 associated with renal cell carcinoma. *Nature* 1988 ; 332 : 268 – 269
- 5) Latif F, Tory K, Gnarr J, et al : Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 1993 ; 260 : 1317 – 1320
- 6) Shuin T, Yamasaki I, Tamura K, et al : Von Hippel-Lindau disease : molecular pathological basis, clinical criteria, genetic testing, clinical features of tumors and treatment. *Jpn J Clin Oncol* 2006 ; 36 : 337 – 343
- 7) Woodward ER, Wall K, Forsyth J, et al : VHL mutation analysis in patients with isolated central nervous system haemangioblastoma. *Brain* 2007 ; 130 : 836 – 842
- 8) Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH : Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol* 1992 ; 147 : 1 – 10
- 9) 田中千凱, 大下裕夫, 加地秀樹 : 腸間膜原発Paragangliomaの1例. *臨外* 1991 ; 46 : 503 – 506
- 10) 吉山一浩, 秋月真一郎, 瀬戸口美保子他 : 虫垂間膜に発声したParagangliomaの1例. *病院病理* 1994 ; 11 : 119
- 11) 石倉久嗣, 三浦一真, 森田純二他 : 大腸腸間膜原発paraganglioma (傍神経節腫) の1切除例. *消外* 1996 ; 19 : 651 – 655
- 12) 延山逸平, 佐野俊和, 安田勝洋他 : 腸間膜原発paragangliomaの1例. *日消誌* 2004 ; 101 : 998 – 1003
- 13) Kudoh A, Tokuhisa Y, Morita K, et al : Mesenteric paraganglioma : report of a case. *Surg Today* 2005 ; 35 : 594 – 597
- 14) 松本健太郎, 平田敬治, 金光秀一他 : 小腸間膜原発paragangliomaの1例. *日消外会誌* 2006 ; 39 : 84 – 89
- 15) 中村友哉, 晋山直樹, 東山元臣他 : 横行結腸間膜に発生したparagangliomaの1例. *日臨外会誌* 2010 ; 71 : 1333 – 1336
- 16) 小倉由起子, 山崎一馬, 児玉多曜他 : 小腸間膜原発paragangliomaの1例. *臨外* 2013 ; 68 : 975 – 979
- 17) 杉田 裕, 大澤正人, 田中智子他 : 検診で偶然発見された副腎外傍神経節腫の1例. *兵庫外科医会誌* 2017 ; 51 : 53 – 56
- 18) 塚本亮一, 茂木俊介, 本庄薫平他 : 結腸間膜に発生したparagangliomaの1例. *日外科系連会誌* 2017 ; 42 : 279 – 285
- 19) 平野鉄也, 古山裕章, 川上義行他 : S状結腸癌に微小paragangliomaを合併した1例. *外科* 1994 ; 56 : 1115 – 1118
- 20) 清水可方, 朝倉美香, 永井利恵他 : 術中に遭遇した異所性褐色細胞腫の1例. *臨麻* 1998 ; 22 : 1169 – 1170
- 21) 作左部大, 吉岡 浩, 丹羽 誠他 : 直腸癌に合併した無症候性傍大動脈異所性褐色細胞腫の1例. *日消外会誌* 2000 ; 33 : 1534 – 1538
- 22) Taubman I, Pearson OH, Anton AH : An asymptomatic catecholamine-secreting pheochromocytoma. *Am J Med* 1974 ; 57 : 953 – 956
- 23) Levitt RG, Stanley RJ, Dehner LP : Angiography of a clinically nonfunctioning pheochromocytoma. Case report and review of the literature. *JAMA* 1975 ; 233 : 268 – 269
- 24) Krane NK : Clinically unsuspected pheochromocytomas. Experience at Henry Ford Hospital and a review of the literature. *Arch Intern Med* 1986 ; 146 : 54 – 57
- 25) 三輪 誠, 小原信夫, 松本哲夫他 : 褐色細胞腫の1例. *泌紀* 1980 ; 26 : 835 – 844
- 26) Chew SL : Diagnosis : imaging of pheochromocytomas and paragangliomas. *Nat Rev Endocrinol* 2010 ; 6 : 193 – 194
- 27) 尾尻博也 : 画像診断 傍神経節腫瘍 (paraganglioma) の画像所見と臨床. *耳鼻展望* 2004 ; 47 : 130 – 134
- 28) 藤原俊哉, 西川仁士, 小谷一敏他 : 後縦隔に発生した非機能性巨大傍神経節腫の1切除例. *日呼外会誌* 2014 ; 28 : 188 – 192
- 29) 奥山桂一郎, 田中聡也, 田中雅之他 : 術中異常高血圧を契機に発見された副腎外paragangliomaの1例. *日臨外会誌* 2013 ; 74 : 544 – 550
- 30) 成瀬光栄, 立木美香, 馬越洋宜他 : 【副腎腫瘍の診断と治療のupdate】褐色細胞腫・パラガングリオーマの診療ガイドライン. *日内分泌・甲状腺外会誌* 2015 ; 32 : 243 – 245

A CASE OF VON HIPPEL-LINDAU DISEASE DIAGNOSED FROM PARAGANGLIOMA DEVELOPING
IN THE MESOCOLON REMOVED AT SURGERY FOR ASCENDING COLON CANCERYuki MASANO¹⁾, Toru MURATA¹⁾, Eijiro NAKAMURA²⁾,
Bunpei SATO¹⁾ and Yuji USUI¹⁾Department of Surgery, Uji Takeda Hospital¹⁾DSK Project, Kyoto University Graduate School of Medicine²⁾

A 62-year-old woman with a past history of undergoing surgery for solitary cerebral hemangioblastoma visited our hospital for positive reaction to the fecal occult blood examination. She was diagnosed with ascending colon cancer by colonoscopy. Preoperative enhanced computed tomography findings showed small masses around the ascending colon and a hyper-vascular mass around the right branch of the middle colic artery, which were diagnosed with #211 and #222 lymph nodes metastases, preoperatively. Laparoscopic right hemicolectomy with D3 lymph nodes dissection was performed. The #222 lymph node was within the excision area. A white tumor was found beside the right branch of the middle colic artery during the surgery. Moreover, no abnormal findings such as hypertension were observed during the surgery. Based on the histopathological examination, the #211 lymph nodes were diagnosed as lymph nodes metastasis of ascending colon cancer, however, the mass considered as #222 lymph node metastasis was diagnosed with paraganglioma. Since she had the medical history of developing solitary cerebral hemangioblastoma, she was clinically diagnosed with von Hippel-Lindau disease. Paraganglioma is a very rare tumor in the mesocolon, however, when hyper-vascular tumors are found in the mesocolon by preoperative tests, the possibility of paraganglioma should be considered with attention to past medical history.

Key words : paraganglioma, von Hippel-Lindau disease, mesocolon