家族性にみられた異所性褐色細胞腫例

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室 (主任: 大石幸彦教授)

仲田浄治朗 大石 幸彦 小野寺昭一

五十嵐 宏 西田 篤

東京慈恵会医科大学青戸病院内科学教室 (主任: 望月正武教授)

木 下 知 子 望 月 正 武

A CASE OF ECTOPIC FAMILIAL PHEOCHROMOCYTOMA

Jojiro Nakada, Yukihiko Oishi, Shoichi Onodera, Hiroshi Igarashi
and Atsushi Nishida

Department of Urology, Jikei University School of Medicine
(Director: Prof. Yukihiko Oishi)

Tomoko Kinoshita and Seibu Mochizuki
Department of Internal Medicine, Jikei University Aoto Hospital
(Director: Prof. Seibu Mochizuki)

This is a report of the occurrence of familial ectopic pheochromocytoma in two brothers, whose father had bilateral adrenal pheochromocytoma. Both brothers complained of hypertension. In the first case, a 22-year-old man presented with much higher than normal norepinephrine. Abdominal CT and chest CT scanning and ^{123}I -MIBG scintigraphy revealed an extraadrenal tumor in the chest on the bilateral adrenal glands. Bilateral adrenalectomy was performed. In the second case, the 20-year-old brother was found to have an abdominal mass that was diagnosed as ectopic pheochromocytoma originating in the intra-abdominal paraaorta according to abdominal CT scanning and ^{131}I -MIBG scintigraphy. The tumor was resected.

Key words: familial pheochromocytoma, ectopic pheochromocytoma

要旨: 家族性の褐色細胞腫例で兄弟共に異所性に腫瘍がみられたのは稀であり報告する。症例1. 22歳, 男性。発汗, 高血圧の精査で受診した。家族歴は, 父に両側性褐色細胞腫の既往がある。内分泌検査で血中ノルアドレナリンが高値であった。腹部エコー, CT, MRI で両側副腎部に一致して腫瘍がみられ, 胸部CT で後縦隔に腫瘍がみられた。 ^{123}I -MIBG シンチグラフィーでも胸部および両側副腎部に集積像が認められた。褐色細胞腫の診断で両側副腎摘出術を施行した。症例2. 20歳, 男性で症例1の弟である。高血圧を主訴として受診した。血中ノルアドレナリンが高値であり, CT では腹部大動脈と左腎下極の間に球形の腫瘍がみられた。MRI, MIBG シンチグラフィーでも同部位に腫瘍が確認され異所性の褐色細胞腫と診断し, 腫瘍摘出術を施行した。

キーワード: 家族性褐色細胞腫, 異所性褐色細胞腫

緒 言

家族性褐色細胞腫は1943年に Hyman ら¹⁾によって最初に報告された。本邦においては, 全国集計では褐色細胞腫患者の家族内発症は7.1~7.3%と記載されている²⁾³⁾。家族性発症例は両側副腎部に発生する場合が多いが, 兄弟で両側副腎部および胸腔内に発生した症例と腹部大動脈周囲に異所性に発生した褐色細胞腫例を経験した。その父親も褐色細胞腫で副腎を摘出して

おり, 家族性であること及び兄弟の2症例とも副腎外異所性褐色細胞腫がみられ報告する。

症 例

症例1: 22歳, 男性。

主訴: 高血圧の精査。

現病歴: 1994年8月頃, 咽頭腫脹, 発熱がみられ近医を受診した。高血圧も指摘され腹部エコーを施行し, 両側副腎部に腫瘍がみられたため依頼された。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：父は両側性褐色細胞腫で左副腎摘出術を施行。母方には、副腎疾患はみられない。

現症：血圧132/60～168/124。脈拍80～100/分、整。胸腹部に異常所見なし。

臨床検査成績：尿、血液一般検査は正常範囲。内分泌学的検査：血中アドレナリン40pg/ml (<100pg/ml)、ノルアドレナリン4,317pg/ml (100～450pg/ml)、ドーパミン17pg/ml (<20pg/ml)。血中ノルアドレナリンが高値であった。甲状腺、副甲状腺機能検査は正常範囲であった。

画像検査：腹部 CT では両側副腎は著明に腫大し、造影剤により造影効果を認め血管の豊富な腫瘍と思われた(図1)。腹部 MRI の T1 冠状断面像で両側腎の上極に7～8cmの腫瘍がみられた。Gd-DTPA により腫瘍の充実部はよく造影された。胸部 CT では大動脈の後方、後縦隔に腫瘍が認められた(図2)。¹²³I-Metaiodobenzylguanidine (MIBG) シンチグラフィーでは、両側副腎部および後縦隔腫瘍部と一致し胸腔内にも異常集積像が認められた(図3)。頸部超音波検査では、甲状腺、副甲状腺には腫瘍はみられなかった。両側副腎および胸腔内の多発性褐色細胞腫と診断した。

手術の2週間前より α 1 受容体遮断剤メシル酸ドキサゾシン(カルデナリン)と β 受容体遮断剤酒石酸メトプロロール(セロケン)を投与し、両側副腎腫瘍の摘出を1993年10月5日に施行した。

手術所見：肋骨弓下横切開で経腹的に、下行結腸外縁より後腹膜腔に到達し左副腎腫瘍を、ついで右副腎腫瘍は肝下面より後腹膜腔に入り摘出した。腫瘍の大きさは、右副腎は4×8×11cm、210gあり、左副腎は4×8×9cm、175gであった。

病理組織検査：被膜と実質に沿って細胞質が豊富で顆粒状の alveolar な腫瘍像がみられ褐色細胞腫と診断した。細胞構築に異常所見はなく、核の異型性や細胞分裂像の所見は乏しいことなどから、組織学的には悪性所見は認められなかった。

術後経過：胸腔に腫瘍が残存するせいか術後10日目でも血中ノルアドレナリンは1,274pg/ml みられ、血圧は208/110～136/78で α 1 受容体遮断剤を投与した。しかし血圧は徐々に下降して現在は降圧剤は使用して

図2 症例1の胸部CT。後縦隔に腫瘍がみとめられる(→)。

図3 症例1の¹²³I-MIBG検査。両側副腎部および胸腔内に異常集積像がみられる。

図1 症例1の腹部CT。両側副腎は著明に腫大しており、造影剤によりよく造影されている(→)。

図4 症例2の腹部CT. 腹部大動脈と左腎下極の間に直径約5cmの球形な腫瘍がみとめられる(→).

いない。両側副腎摘除のため、ステロイド補充療法として、ハイドロコチゾン35mg/日を投与している。胸腔内腫瘍は、本人の強い希望があって経過観察中である。

症例2：20歳，男性。

主訴：高血圧および副腎腫瘍の精査。

現病歴：痛例1の弟で，家族性発生の褐色細胞腫の有無を調べるため近医を受診した。血圧は153/73みられ腹部超音波検査で左副腎腫瘍が疑われ当院に紹介された。小児期より時に発汗，頭痛，胸部圧迫感がみられた。

既往歴：特記すべきことなし。

身体所見：胸腹部には異常所見なし。

臨床検査成績：尿，血液一般検査では血清カルシウム 5.7mEq/l ($4.0\sim 5.2\text{mEq/l}$)，血清無機リン 2.3mg/dl ($2.5\sim 4.5\text{mg/dl}$)と軽度の高カルシウム血症と低リン酸血症がみられた。内分泌学的検査：血中アドレナリン 18pg/ml ，ノルアドレナリン $2,390\text{pg/ml}$ ，ドーパミン 12pg/ml 。血中ノルアドレナリンが高値であった。副甲状腺ホルモンのインタクトPTH 120pg/ml ($15\sim 50\text{pg/ml}$)と高値であった。

画像検査：腹部CTでは腹部大動脈と左腎下極の間に直径約5cmの腫瘍がみられた。内部構造は一部 low density であったが，造影剤により全体によく造影された(図4)。 ^{131}I -MIBG シンチグラフィーでは腹部左側に1カ所，高集積が認められた。頸部CT検査，副甲状腺シンチグラムでは，腫瘍はみられなかった。以上より異所性褐色細胞腫および副甲状腺機能亢進症と診断した。

術前に $\alpha 1$ 受容体遮断剤(カルデナリン)を投与し1994年3月15日に手術を施行した。

手術所見：肋骨弓下，横切開で腹腔に到達した。腫瘍は直下に触れ，下腸骨膜静脈の内側および下行結腸外縁を切開した後腹膜腔に入り腫瘍を摘出した。摘出物の大きさは $4.5\times 5\times 5\text{cm}$ ，57gで灰白色の充実性腫瘍であった。

病理組織学検査：光顕像では胞巣状あるいは索状の細胞配列からなり，実質細胞は微細顆粒状の明るい胞体を持つ多稜形または類円形をなす細胞がみられた。悪性所見はみられず異所性褐色細胞腫と診断した。

手術後経過：術後3日目のノルアドレナリンは 536pg/ml と高値であったが，術後10日目には 246pg/ml と正常値に復した。1994年6月には正常血圧となり経過は順調である。副甲状腺機能亢進症については，無症状であり本人の希望もあり経過観察中である。

考 察

褐色細胞腫は，佐藤ら²⁾が，1983年に526例を集計しているように珍しい疾患ではない。自験例は3人兄弟で，次男，3男の本症例および父親も褐色細胞腫で副腎を摘出しており遺伝性の濃厚な褐色細胞腫例である。本邦での家族性発生の頻度は佐藤ら²⁾は526例中15家系38人で7.1%と報告している。

褐色細胞腫の腫瘍の局在は本邦報告例では竹田ら³⁾は非家族性では，両側副腎部が451例中27例6.0%で，副腎外および副腎+副腎外の症例が451例中89例，19.7%みられたと報告している。一方，家族性発生病例では大池ら⁴⁾は24家系63症例を集計し，両側副腎が57例中34例59.6%と高く，副腎外および副腎+副腎外にみられた症例が57例中4例7.0%であったと述べている。家族性発生病例の褐色細胞腫の腫瘍の局在特徴は，両側性発生病例が多く異所性発生病例が少ない傾向にある。症例1では両側性副腎由来の褐色細胞腫がみられ，さらに胸腔内後縦隔隔にも異所性に発生し多発性であった。症例2では腹部大動脈周囲に異所性に発生していた。家族性異所性褐色細胞腫例で記載の明らかなのは自験例を含め表1のごとく8家系9例であった。兄弟例で異所性に腫瘍の発生がみられたのは非常に稀である。

症例1は，両側副腎腫瘍に対し両側副腎摘出術を施行したが，両側副腎摘出によりステロイド剤を補充せねばならないことから，一側のみを摘出したという報告もみられる⁵⁾。本症例の父も他院で両側副腎由来の褐色細胞腫を指摘されて，一側のみを摘出している。

表1 家族性異所性褐色細胞腫の本邦報告例

NO.	報告者	初発年齢	性別	腫瘍部位	文献
1	湯浅ら (1985)	10歳	女	両側副腎(初発), 左腎下極十胸部縦隔(再発)	日内会誌, 74, 1125—1132
2	中川ら (1987)	13	女	腹部大動脈周囲	泌尿紀要, 33, 985—992
3	八木ら (1989)	34	男	左副腎(初発), 左腎門部2ヶ所(再発)	日臨外医会誌, 50, 1625—1630
4	清水ら (1989)	57	男	左副腎(初発), 左腎門部2ヶ所(再発)	臨放, 34, 1055—1058
5	Kogawaら (1990)	49	男	両側副腎(初発), 腹部大動脈周囲(再発)	内分泌外科, 7, 425—431
6	樋口ら (1992)	13	女	胸部後縦隔	小児科臨床, 45, 2563—2567
7	伊豫田ら (1994)	19	男	左副腎部+Zuckerlandl小体部	日臨外医会誌, 55, 3195—3200
8	自験例 (1995)	22	男	両側副腎十胸部後縦隔	
9	自験例 (1995)	20	男	腹部大動脈周囲	

褐色細胞腫のみを摘出しCUSAを用いることにより正常副腎組織を温存したという報告もみられる⁹⁾。しかし本症例では、正常副腎部は腫瘍と一塊となっており、剥離は困難で、また根治性の意味からも両側副腎を摘出した。術後のステロイド補充療法として、Cushing症候群の術後管理に準じ⁷⁾、手術直後はハイドロコーチゾン200mg/日を投与し、現在はハイドロコーチゾン35mg/日の維持量投与している。両側副腎摘出症例で、感冒時に十分なステロイドホルモンの服用ができずpreshock状態になったという報告もみられ⁵⁾、ステロイド服用に対する本人の十分な理解と緊急時のステロイド補充の対応が必要である。

家族性褐色細胞腫の場合には、甲状腺髄様癌を合併するSipple症候群さらに副甲状腺病変を合併する場合、多発性内分泌腺症IIA型に分類され甲状腺や副甲状腺疾患を検索する必要がある⁸⁾。症例1では、甲状腺、副甲状腺に病変はみられなかったが、症例2では副甲状腺機能亢進症がみられ多発性内分泌腺症IIAの亜型と思われる。甲状腺、副甲状腺疾患についても、今後も長期的に経過観察を要する。褐色細胞腫の再発頻度は、緒家の報告により様々であるがRemineら⁹⁾は9.5%と報告している。本邦では八木ら¹⁰⁾は再発性褐色細胞腫を10症例集計し、そのうち3例が家族性であり再発性の頻度は高く、再発がみられた場合は家族性発症を念頭に置く必要があると述べている。

家族性発症をみる褐色細胞腫は発現性の高い常染色体優性遺伝である。自験例では遺伝子レベルでの検討は施行していないが、家族性発症をみる褐色細胞腫では染色体1, 11に障害がみられるとの報告やMEN II型では染色体異常が6p, 16q, 20p12, 22p11などに存在することが報告されている¹¹⁾。今後、褐色細胞腫の病態

をより明らかにするためには、遺伝子レベルでの解析を行い検討する必要があると思われる。

文 献

- 1) Hyman, A. and Mencher, W.H.: Pheochromocytoma of the adrenal gland. J. Urol., 49, 755—776, 1943.
- 2) 佐藤辰男, 大石誠一, 岩岡大輔, 梅田照久: 褐色細胞腫. 日本臨床—本邦臨床統計集—, 41, 879—890, 1983.
- 3) 竹田亮裕, 宮森 勇, 安原修一郎, 佐藤辰男, 三浦幸雄: 褐色細胞腫の全国集計および第3期ステロイドホルモン産生異常症の全国集計について. 「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班, 昭和60年度報告書, p. 6—26, 1986.
- 4) 大池正宏, 後藤一紀, 柳瀬俊彦, 土師正文, 大橋昌夫, 名和田新, 加藤堅一, 井林 博: 濃厚な遺伝性を示した家族性褐色細胞腫の一家系. 臨床と研究, 65, 1217—1222, 1988.
- 5) 小林哲郎, 田中規文, 辛 栄成, 馬場将至, 玉木康博, 宮内啓輔, 芝 栄一, 高井新一郎, 森 武貞: MEN 2型の褐色細胞腫: 一側副腎摘出の選択. 内分泌外科, 8, 407—410, 1991.
- 6) 畠 亮, 馬場志郎, 田崎 寛: 両側性副腎腫瘍に対する正常組織温存手術. 内分泌外科, 6, 339—342, 1989.
- 7) 養和田滋, 鈴木 誠, 阿曾佳郎: 術前・術後の処置—クッシング症候群—. 泌尿器外科, 2, 459—466, 1989.
- 8) 中井利昭: 褐色細胞腫—病態生理—. 泌尿器外科, 2, 1205—1211, 1989.
- 9) Remine, W.H., Chong, G.C., Heerden, J.A., Sheps, S.G. and Harrison, E.G.: Current management of pheochromocytoma. Ann. Surg., 179, 740—748, 1974.
- 10) 八木 誠, 柴垣一夫, 木村貴彦, 神田雄史, 徳沢英哲, 戸塚哲男, 矢田貝凱, 羽白 洸, 近藤真言, 播岡徳也, 利光 敏: 23年後に再発を来した家族性褐色細胞腫の1例. 日臨外医会誌, 50, 1625—1630, 1989.
- 11) 中田瑛浩, 沢村俊宏: 褐色細胞腫の基礎と臨床. 日泌尿会誌, 83, 157—173, 1992.

(1995年12月8日受付, 1996年4月3日受理)