MEN type IIa に伴う両側副腎褐色細胞腫に対する経胸腹的 一期的両側摘除術の経験

北海道大学泌尿器科

安部 崇重 飴田 要 山下 哲史 柴田 隆
関 利盛 野々村克也 小柳 知彦

苫小牧市立病院泌尿器科

三浦 正義 豊田 健一 阿部 弥理

北海道大学第二内科

木 島 弘 道

ONE-STAGE-BILATERAL ADRENALECTOMY BY THORACOABDOMINAL APPROACH FOR BILATERAL LARGE PHEOCHROMOCYTOMAS IN MEN TYPE IIa A Case Report

Takashige Abe, Kaname Ameda, Tetsufumi Yamashita, Takashi Shibata,
Toshimori Seki, Katsuya Nonomura and Tomohiko Koyanagi
Department of Urology, Hokkaido University School of Medicine
Masayoshi Miura, Kenichi Toyoda and Nobumichi Abe
Department of Urology, Tomakomai, City Hospital
Hiromichi Kijima

Second Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine

We experienced a case of MEN type 2a with bilateral and large pheochromocytomas. A 39-year-old man was admitted to the previous hospital with complaints of paroxysmal headache, hypertension and diabetes mellitus. Radiographic imagings showed thyroid tumors in both lobes and bilateral adrenal tumors. Thyroid tumors were histologically proved to be medullary thyroid carcinoma by needle biopsy and systemic investigations revealed an excessive secretion of plasma and urinary catecholamines which suggested the presence of pheochromocytoma. The patient was diagnosed as MEN type 2a. He was admitted to our hospital for the treatment of bilateral adrenal tumors for which we performed one-stage bilateral adrenalectomy by thoracoabdominal approach. Both adrenal tumors were histologically confirmed as pheochromocytoma. The patient's postoperative course was uneventful. He underwent uneventful total thyroidectomy approximately 2 months after bilateral adrenalectomy.

Even in bilateral and large pheochromocytomas, one-stage bilateral adrenalectomy enables safe postoperative managements. We concluded that the thoracoabdominal approach is feasible in the patients with huge and cranially spreading adrenal tumor, which gives us a wide operative field for easy vascular control.

Key words: MEN type IIa, bilateral pheochromocytomas, thoracoabdominal approach

要旨:我々はMEN type IIaに伴う両側巨大副腎褐色細胞腫を経験した。症例は39歳男性で、発作性頭痛、高血圧、耐糖能異常を主訴に前医入院となり画像所見にて甲状腺両葉及び両側副腎に腫瘍を認めた。甲状腺腫瘍は針生検により髄様癌と診断され、また血中及び尿中カテコラミンの高値より副腎については褐色細胞腫が疑われ、MEN type IIaと考えられた。副腎腫瘍の治療を目的に当科入院し両側褐色細胞腫に対し、経胸腹的アプローチにて一期的に両側副腎摘除術を施行した。摘出標本は病理にて両側とも褐色細胞腫の所見であった。術後経過は良好で術後約2カ月後に甲状腺全摘術が施行された。

両側巨大副腎褐色細胞腫において一期的両側副腎摘除術は術後管理を容易とし、経胸腹的アプローチは良好な視野を得ることが可能であり、有用と考えられた。

キーワード: MEN type IIa, 両側副腎褐色細胞腫, 経胸腹的アプローチ

緒 言

Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) type IIa とは甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、ときに副甲状腺機能亢進症を合併する遺伝性疾患である。今回我々は両側副腎に巨大な褐色細胞腫を呈した本疾患の1例を経験したので報告する。

症 例

患者：39歳男性。
主訴：頭痛、体重減少及び高血圧。
家族歴：特記すべき事なし。
既往歴：特記すべき事なし。
現病歴：10年前より体動時の発作性頭痛を自覚。平成2年より高血圧にて降圧剤が開始され、同時に耐糖能異常を指摘された。平成6年4月甲状腺腫大に気づかれるも機能検査上著変なく放置。平成7年6月耐糖能異常悪化の精査目的に前医入院となった際、甲状腺及び両側副腎に腫瘍が認められ、甲状腺腫瘍は生検にて髄様癌と診断された。諸評価の結果より MEN type IIa として副腎腫瘍の治療を優先させるべく当科入院となった。

入院時理学所見：血圧160/90mmHg（ただし変動大）。甲状腺に表面不整な両葉腫大（右葉＞左葉）を認めた。その他、胸部、腹部には異常を認めなかった。

入院時検査所見：採血上、末梢血、生化学に異常所見なし。FBS 166mg/dl、HbA1c 6.9%。CEA 215.3 ng/ml、カルシトニン6,540pg/ml と高値を示した。内分泌学的検査では、表1の如く血中、尿中カテコラミン3分画、尿中代謝産物の異常高値を示した。また Ca 8.9mg/dl、リン3.2mg/dl、PTH-C 0.4mg/ml（正常値0.6以下）、Intact PTH 48.2pg/ml 正常値11.0～54.0）と全て正常値であり、副甲状腺機能亢進症の合併はなかった。

画像検査所見：頸部MRIにて甲状腺右葉に径6cm、左葉に径3cmのT2強調画像で高信号の腫瘍を認め（図1）、腹部CTで右副腎に径6cm、左副腎に径5cmの内部不均一な腫瘍を認めた（図2）。I¹²³-MIBGシンチグラムは両側副腎に一致した集積亢進を認めた。

入院後経過：血圧はほぼ良好なコントロールであったが、血糖値が不安定なため血糖日内変動を再検し、インシュリン投与量を漸増させた。その間、循環血液量に不足がないことを確認。術前、降圧剤としてカルデナリン® 2mg/日内服、インシュリンはヒューマリンR® 26単位/日皮下注とし、8月21日、両側副腎摘除術を施行した。

手術所見：画像上腫瘍が巨大かつ、頭側に進展していたため、経胸腹的アプローチによる一期的両側副腎摘除術を施行した。まず左半側臥位とし第9肋骨直上での皮切を左側に延長し肋骨を切除。その後、経胸腹的アプローチにて後腹膜腔を展開。その際、コーカ手

技にて下大静脈、及び腫瘍を露出。直下に右腎静脈を見出し、これをコントロールしつつ右副腎摘出を施行。後腹膜腔および胸腔にドレーンを留置し、閉創。続いて体位を右半側臥位とし右と同様に左側腫瘍の摘出に移った（図3）。血圧の変動なく摘出終了。右側と同様にドレーンを留置し、閉創。手術時間9時間18分、出血量600ml。なお、正常副腎部は残せなかった。摘出物は右9×8×6cm、左11×7×5cmの腫瘍であった（図4）。断面にて分葉状、多結節状に腫瘍の増殖を認めた。

病理組織学的所見：胞体の豊かな円形核をもつ腫瘍細胞が大小の nest を呈しながら増生し褐色細胞腫の所見であった。被膜外浸潤、脈管侵襲の所見はなかった（図5）。

術後経過：術後耐糖能、血圧とも正常化し（インシュリン及び降圧剤は一切用いず）ステロイドの補充療法のみにて良好に経過した。また、術後4日目に、両側の胸腔ドレーンを抜去した。術後一過性に、表1に示す如く血中、尿中ノルアドレナリンの軽度高値を認めたが、I¹²³-MIBGシンチグラム上異常集積は認めなかった。血中、尿中カテコラミン分画はその後すべて正常化した。ステロイド補充を漸減した状態で甲状腺の手術目的に外科転科となり、引き続き甲状腺全摘及び両側頸部リンパ節郭清が施行された結果、両葉に髄様癌を認め、腺外浸潤の所見はなく、また両側頸部リンパ節に転移を認めた。

考 察

MEN type IIa とは甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、時に副甲状腺機能亢進症を合併する病態である¹⁾。30歳から40歳前後での発病が多く^{2)~4)}、常染色体優性遺伝の形式をとる。最近、第10番染色体の動原体近傍に存在するRET癌遺伝子の点突然変異がMEN type IIaの原因であることが明らかにされ⁵⁾⁶⁾、これに伴い保因者診断の道が開けた。本例では保因者診断がなされて

表1 内分泌検査所見

血中カテコラミン分画	7/21(術前)	9/8(術後)
アドレナリン(<80pg/ml)	1930	<7
ノルアドレナリン(90-420pg/ml)	4030	620
ドーパミン(<30pg/ml)	36	25
尿中カテコラミン分画		
アドレナリン(<28μg/day)	1378	1.4
ノルアドレナリン(19-151μg/day)	1213	249
ドーパミン(130-1200μg/day)	2314	900
尿中代謝産物		
メタネフリン(0.05-0.23mg/day)	13.2	<0.01
ノルメタネフリン(0.07-0.26mg/day)	2.98	0.42
VMA(1.9-5.9mg/day)	63.6	4.8
HVA(1-7mg/day)	4.8	2.3
17-OHCS(3.1-8.7mg/day)	10.8	11.4
17-KS(4.2-12.4mg/day)	7.4	2.7

図1 頸部MRI(T2強調画像). 甲状腺右葉に径6cm, 左葉に径3cmのT2強調画像で高信号を示す腫瘍を認めた。

図2 腹部CT. 右副腎に径6cm, 左副腎に径5cmの内部不均一な腫瘍を認めた。

図3 皮切シエマ. 左側臥位にて右副腎を摘出し、閉創. その後体位を右側臥位に交換し、左副腎の摘出に移った。

いないが, MEN type IIa 保因者の24%が褐色細胞腫を唯一の臨床症状とするとの報告がある¹³⁾. 保因者に

図4 摘出標本

上: 右副腎 $9 \times 8 \times 6$ cm, 下: 左副腎 $11 \times 7 \times 5$ cm.

図5 組織標本(HE染色400倍). 胞体の豊かな円形核をもつ腫瘍細胞が増生し, 褐色細胞腫の所見であった。

対しては, 甲状腺髄様癌の早期発見に努めるとともに, 定期的カテコラミン測定, 腹部CT, エコーなどで経過観察することが必要と考える. 本症例の如く甲状腺髄様癌と褐色細胞腫の同時期診断, また診断時両側褐色細胞腫を高率に認める点は特徴的で^{2)~4)7)}, 両側褐色細胞腫に遭遇した場合, 本疾患の可能性を念頭に置き, 甲状腺髄様癌の合併の有無, 詳細な家族歴の聴取に努める必要がある. また診断時褐色細胞腫が片側のみであっても, 経過中50%に対側に発症する報告もあり³⁾, 対側副腎への発生も考慮した経過観察が必要である. この際にも褐色細胞腫に先行して副腎過形成を示すこ

と、またこれに先行してカテコラミンの過剰分泌を認めることから定期的カテコラミン測定、腹部CTなどの検査が早期診断に有効とされている¹⁴⁾。なおTibblinによれば一側の褐色細胞腫が5cm以上の場合、対側副腎にも褐色細胞腫を生じる可能性が高いという⁸⁾。本邦報告例では両側例は70%に達する⁴⁾。褐色細胞腫の悪性例の報告は3~5%であり²⁴⁾決して高くなく、予後は主に髄様癌が規定すると考えられているが、周術期の管理の面より、褐色細胞腫の治療が優先されることが多い。MENに伴う褐色細胞腫の治療方針としては、本症例のように両側例では、両側摘除術を施行するわけだが、片側例の場合には、対側副腎を残すべきか否かは意見が分かれる。van Heerdenは診断が確定した時点での両側副腎の摘除を主張しており、その理由として、1) 病変は多中心性を示し、腫瘍の形成が明らかでない場合にも通常両側に髄質病変を生じている、2) 経過中高率に対側にも腫瘍を形成する、3) カテコラミンクライシスの危険性、4) 全摘後の副腎ホルモン補充療法の安全性、5) 副腎病変の悪性の可能性を挙げている⁹⁾。これに対してお側副腎温存の方針の根拠としては、1) 全摘後のアジソン状態は憂慮すべきである、2) 悪性例は低率、3) 10年以上経過しても対側に腫瘍を形成しないことがある点が挙げられる⁸⁾⁹⁾¹¹⁾。以上の議論に加えて、若年で副腎病変を生じる家系や悪性例の多い家系などMENの表現型に差があること⁹⁾、罹患者の年齢、また出産をひかえた女性であるかどうかなど考慮されるべき問題点はつきない。

両側褐色細胞腫の治療方針は、周術期の血圧血糖管理を考え、一期的に両側副腎を摘除することが妥当であると考えられる。今回の我々の症例においても、術後血圧、耐糖能は正常化し術後経過は良好であった。また、両側褐色細胞腫に対するアプローチは主に経腹的到達法が用いられている⁸⁾¹⁰⁾¹²⁾。今回われわれが選択した経胸腹的アプローチは術中の体位変換、手術侵襲の問題が残るが、右側では肝、左側では脾、脾の胸腔内への脱転にて良好な術野を得る事が可能であり、自験例のように特に腫瘍が大きく、かつ頭側に進展し、術中の腫瘍触知が回避されるべき場合は有用であると考えられた。

文 献

- Steiner, A.L., Goodman, A.D. and Powers, S.R.: Study of a kindred with pheochromocytoma, medullary thyroid carcinoma, hyperparathyroidism and Cushing's disease. Multiple endocrine neoplasia, type 2. *Medicine*, 47, 371-409, 1968.
- Casanova, S., Rosenberg-Bourgin, M., Farkas, D., Calmettes, C., Feingold, N., Heshmati, H.M., Cohen, R., Conte-Devolx, B., Guillausseau, P.J., Houdent, C., Bigorgne, J.C., Boiteau, V., Caron, J. and Modigliani, E.: Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2A: Survey of 100 cases. *Clinical Endocrinology*, 38, 531-537, 1993.
- Laimore, T.C., Ball, D.W., Baylin, S.B. and Wells, S.A. Jr.: Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Annals Surgery*, 217, 595-603, 1993.
- Oishi, S., Sasaki, M., Yamauchi, J., Umeda, T. and Sato, T.: Analysis of eight sipples syndrome patients and review of eighty-two cases from the Japanese literature. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 20, 392-406, 1990.
- Mulligan, L.M., Kwok, J.B.J., Healey, C.S., Elsdon, M.J., Eng, C., Gardner, E., Love, D.R., Mole, S.E., Moore, J.K., Papi, L., Ponder, M.A., Telenius, H., Tunnacliffe, A. and Ponder, B.A. J.: Germline mutations of the PET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN 2A). *Nature*, 363, 458-460, 1993.
- Donis-Keller, H., Dou, S., Chi, D., Carlson, K.M., Toshima, K., Laimore, T.C., Howe, J.R., Moley, J.F., Goodfellow, P. and Wells, S.A.: Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. *Human Molecular Genetics*, 2, 851-856, 1993.
- Howe, J.R., Norton, J.A. and Wells, S.A. Jr.: Prevalence of pheochromocytoma and hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 2A: Results of long-term follow up. *Surgery*, 114, 1070-1077, 1993.
- Tibblin, S., Dymling, J.-F., Ingemansson, S. and Telenius-Berg, M.: Unilateral versus bilateral adrenalectomy in multiple endocrine neoplasia II A. *World J. Surg.*, 7, 201-208, 1983.
- van Heerden, J.A., Sizemore, G.W., Aidan Carney, J., Grant, C.S., ReMine, W.H. and Sheps, S. G.: Surgical management of the adrenal glands in the multiple endocrine neoplasia type II syndrome. *World J. Surg.*, 8, 612-621, 1984.
- 小林哲郎, 田中規文, 辛 栄成, 馬場将至, 玉木康博, 宮内啓輔, 芝 英一, 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.
- Jansson, S., Tisell, L.-E., Fjalling, M., Lindberg, S., Jacobsson, L. and Zachrisson, B.F.: Early diagnosis of and surgical strategy for adrenal medullary disease in MEN II gene carriers. *Surgery*, 103, 11-18, 1988.
- 猪野健一, 武田正之, 吉水 敦, 高橋 等, 谷川俊貴, 佐藤昭太郎, 熊本克治: 褐色細胞腫と手術。32例の経験から。内分泌外科, 7, 253-258, 1990.
- Neumann, H.P.H., Berger, D.P., Sigmund, G., Blum, U., Schmidt, D., Parmer, R.J., Volk, B. and Kirste, G.: Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von hippel lindau disease. *New Engl. J. Med.*, 329, 1531-1538, 1993.
- Scully, R.E., Mark, E.J., McNeely, W.F. and McNeely, B.: Case records of the massachusetts general hospital. *New Engl. J. Med.*, 324, 1119-1127, 1991.

(1997年1月28日受付, 6月5日受理)