低用量 CVD 化学療法が tumor dormancy therapy として 有効であった副腎外悪性褐色細胞腫の 1 例

癌研究会附属病院泌尿器科

前澤 卓也 米瀬 淳二 塚本 哲郎
石井 信行 長谷川雄一 福井 巖

癌研究会病理

石 川 雄 一

LOW DOSE CVD CHEMOTHERAPY AS A TUMOR DORMANCY THERAPY FOR EXTRA-ADRENAL MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMA: A CASE REPORT

Takuya Maezawa, Jyunji Yonese, Tetsurou Tsukamoto, Nobuyuki Isii,
Yuichi Hasegawa, Yuichi Ishikawa* and Iwao Fukui

Department of Urology, Cancer Institute Hospital, Tokyo, Japan
(Director: I. Fukui)

*Department of Pathology, Cancer Institute, Tokyo, Japan
(Director: H. Katoh)

A 38 year-old man presented with upper abdominal mass and hypertension pointed out at a medical examination. Blood pressure was 170/90 under medication of an α -blocker. Abdominal CT scan showed an 8×8 cm inter-aortocaval mass displacing pancreas head ventrally, and further a 4×4 cm mass at the aortic bifurcation, but there was no tumorous lesion in bilateral adrenal glands. Plasma nor-epinephrine level and urinary VMA excretion were excessive but plasma adrenaline level was within normal limits. MIBG scintigram showed hot spots in the 4th and 9th thoracic vertebrae. The destructive change of the 9th vertebra on magnetic resonance imaging strongly suggested metastasis of the tumor. Histologic and immunohistochemical findings of the biopsy specimen taken from the lower abdominal tumor in addition to the above clinical data led to the diagnosis of extra-adrenal malignant pheochromocytoma with spinal metastases. Since 2 cycles of full dose CYVADIC chemotherapy had no effects on lowering the high blood pressure and reducing the tumor size, low dose (60% of the full dose) CVD (cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine) was given as a palliative chemotherapy on an out-patient clinic approximately every 4 weeks. After 4 cycles of the chemotherapy, his backache due to spinal metastasis markedly improved, hypertension as well as the plasma dopamine level was normalized and nor-epinephrine level was markedly decreased, though the tumor size was not reduced. Thereafter, no medication for hypertension was necessary. During 3 years and 6 months until now, 36 cycles of the chemotherapy has been repeated with no significant side effects. He has been at fulltime work with quality of life being well preserved. Low dose CVD regimen appears to be an effective tumor dormancy therapy for advanced extra-adrenal pheochromocytoma.

Key words: malignant pheochromocytoma, CVD chemotherapy, tumor dormancy therapy

要旨: 症例は, 38 歳男性. 16 歳の頃より高血圧を指摘されるも放置していた. 検診の超音波検査にて上腹部腫瘍を発見されたことから精査を受け, CT では上腹部大動静脈間に径 8×8cm の腫瘍の他に, 大動脈分岐部に 4×4cm の腫瘍が認められた. 血中ノルアドレナリンと尿中 VMA の高値, 及び MIBG シンチグラムにて上記腫瘍の他, 胸椎に集積像が認められ, 悪性褐色細胞腫を疑われ, 当科紹介となった. 画像診断上副腎には異常を認めないこと, 開放生検での病理所見及び MRI での胸椎破壊像から, 転移性

副腎外悪性褐色細胞腫と診断した。化学療法として CYVADIC 療法を 2 コース施行したが、原発巣、転移巣共に腫瘍径に変化無く、高血圧の改善も十分ではなく、Grade 3 の白血球減少を認めた。そこで化学療法の目的を根治的から姑息的に変更し、CVD 療法を標準的投与量の 60% 量とし通院にて月一度の間隔で投与した。4 コース終了後には血圧が正常化し、降圧剤投与を中止した。これまで 3 年半の間に計 36 コース施行し、腹部 CT 上腫瘍径に変化を認めないが、血中ドーパミン値はほぼ正常化、ノルアドレナリン値は低下、また胸椎転移による腰背部痛も消失した。また、副作用として、便秘、化学療法当日の全身倦怠感を認めるも骨髄抑制に高度なものはなく、現在も通院治療にて社会復帰を続けている。今後も同様に治療継続の予定である。

キーワード：副腎外悪性褐色細胞腫，CVD 化学療法，Tumor dormancy therapy

緒 言

悪性褐色細胞腫の治療は外科的摘除が基本であるが、診断時には進行したものが多く一般的には手術不適応のことが多い。摘除不能例に対する治療には化学療法、 ^{131}I -MIBG を用いた放射線内照射療法¹⁾、選択的動脈塞栓療法²⁾などがあるが、何れの治療も根治的ではなく、優劣つけがたいのが現状である。

今回我々は、多発性骨転移を有する副腎外悪性褐色細胞腫において低用量 CVD 化学療法が tumor dormancy therapy として有効と考えられる 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：38 歳，男性。

主訴：後腹膜腫瘍に対する治療目的。

家族歴，既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：16 歳と 33 歳時に、高血圧を指摘されるも放置。96 年 9 月，38 歳時，検診の超音波検査にて上腹部腫瘍を指摘された。CT 所見（後述），血中ノルアドレナリンと尿中 VMA の高値，及び MIBG シンチグラムにて上記部位の他，胸椎に集積像を認め，悪性褐色細胞腫を疑われた。降圧剤として $\alpha 1$ ブロッカーの投与を開始され，96 年 10 月当科に治療を依頼され来院した。なお，患者は労作時に背部痛を自覚していた。

入院時現症：身長 169.5cm，体重 71.4kg と痩せは認めない。 $\alpha 1$ -ブロッカー内服下で血圧 170/90mmHg。心窩部に手拳大，表面不整で可動性のない腫瘤を触知したが，触診による血圧変動，頻脈は認めなかった。心電図上 ST 低下，陰性 T 波，左室肥大を認めた。

血算，血液生化学：血算に異常を認めず。空腹時血糖値 96mg/dl，総コレステロール 213mg/ml と正常。赤沈 16/31mm (1hr/2hr) とやや亢進していた。

内分泌学的検査< () 内は正常値>：血漿アドレナリン 94ng/ml (<100)，ノルアドレナリン 3,942ng/ml (100~450)，ドーパミン 28ng/ml (<20)，VMA 24ng/ml (2~9)，レニン活性 4.7ng/ml/hr (臥位，安静時) (0.3~2.9)，尿中アドレナリン 25 μ g/day (3~15)，ノルアドレナリン 1,750 μ g/day (26~121)，ドーパミン 1,594 μ g/day (190~740)，VMA 19.7 μ g/day (1.3~5.1)

画像検査：腹部 CT にて両側副腎に異常なし。腹部大動静脈間に 8×8×6cm の充実性腫瘍を認める他，大動脈分岐部に 4×4cm の充実性腫瘍を認めた（図 1）。MIBG シンチでは，腹部腫瘍の他に，胸椎にも hot spot を認めた（図 2a）。MRI では 9 番胸椎の椎体内に骨破

図 1 化学療法施行前の腹部造影 CT：a) 臍頭部，十二指腸を挙上する充実性腫瘍を認める。腫瘍の辺縁は不整に enhance され内部に壊死部分を認める。b) 大動脈分岐部直下の腫瘍。

壊像を認めた（図 2b）。

入院後経過：大動脈分岐部腫瘍の生検を施行した。術中血圧は腫瘍剥離時に 230mmHg に上昇した。病理学的には，傍神経腫瘍と診断された（図 3）。以上より多発性脊椎転移を有する副腎外悪性褐色細胞腫と診断し，治療はまず全身化学療法を選択し，CYVADIC 療法を開始した（CPM 500mg/m² VCR 1mg/m² ADM 50mg/m² を day 1，DTIC 250mg/m² を day 1~5）。2 コース終了後の腫瘍サイズに変化を認めず，降圧効果も十分でなかった。副作用は，グレード 3 の白血球減少，便秘，嘔気，脱毛であった。この時点で治療目的

図2 a): MIBG シンチグラム: 2カ所の腹部腫瘍の他に, 胸椎4番9番に up-take を認める. b): 胸椎MRI: T1 強調画像にて9番の椎体内に骨破壊像を認める.

を, 症状緩和とし, 外来通院可能な化学療法として, CVD 療法を低用量 (60%) で行うこととした (CPM 450mg/m² VCR 0.75mg/m² を day 1, DTIC 360mg/m² を day 1~2). 4 コース後に血圧が 130/70mmHg と改善し, 97 年 4 月に降圧剤の投与を中止した. 骨転移による腰背部痛も消失した. また図 4 に示すように, 化学療法開始後の血中ドーパミンは, 96 年 11 月以降正常化した. 腹部 CT 上, 腫瘍径には変化を認めなかった. 2000 年 6 月までに CVD 化学療法を, 計 36 コース施行した. 副作用として, 軽度の便秘, 治療当日の全身倦怠感を認めるが, 骨髄抑制は出現せず, 現在も頻回の海外出張を含め, 社会復帰を続けている.

考 察

今回我々は, 切除不能な副腎外悪性褐色細胞腫に対

図3 生検病理標本: 豊富な血管を間質にもつ腫瘍で, 腫瘍細胞は淡明な胞体とクロマチンの濃い小~中型の核を有し, リンパ管侵襲陽性である. 傍神経節腫瘍を思わせる特徴的所見は見られなかったが, 免疫染色では, NSE, クロモグラニン, シナプトフィジンが陽性であり, 傍神経節腫瘍と診断した.

し化学療法を選択し, まずは積極的に full dose の CY-VADIC 療法を施行した. しかし, 腫瘍縮小が得られず, また Grade 3 の骨髄抑制も出現したため, この時点で症状緩和を目的とした CVD 療法に変更することとした. 元来神経芽細胞腫に対するレジメンであった CVD 療法は, 臨床的, 生物学的に類似している悪性褐色細胞腫の治療として Averbuch らによって報告され, 57% に腫瘍縮小, 79% にカテコラミンの減少を認めた有効性の比較的高いものである³⁾. 今回我々は, 患者の QOL を維持しつつ長期不変 (N.C.) を目指す目的で, 外来通院で安全に施行可能と考えられる量として, レジメンの 60% 量にて CVD 療法を開始した. 80% では副作用の軽減が得がたく, また 50% 以下では症状改善効果が得がたいと考え, 60% 量で行うこととした. その結果, 4 コース終了後には血圧の改善のみならず骨転移による腰背部痛の消失もみられた. 36 コース終了現在, 腹部 CT 上, 腫瘍径に変化を認めないものの, 引き続き症状の改善ならびに血中ドーパミン値とノルアドレナリン値の改善も認める一方, 重篤な副作用は何ら認めていない.

悪性褐色細胞腫に対する CVD 療法は, 本邦では自験例を含め男性 21 人と女性 13 人, 計 34 例の報告がある. この中で治療により, 血中, 尿中カテコラミン値の低下もしくは腫瘍径の縮小を認めたのは 26 例 (76%) と Averbuch の報告と同様に良好である. 著者らは有効例と無効例を比較したが, 患者年齢, 原発巣に対する手術の有無, そして予後を悪化させる因子といわれる副腎外原発, 肺への転移の有無⁴⁾には両群間で有意な差が見られず, 予後因子は不明であった (表 1). また化学療法前のカテコラミン値, 抗癌剤の使用量についても化学療法の効果に影響を与えていないようである. 有効例 26 例のうち長期結果について記載の有る報告例は少数であるが, その中で CVD 療法中断後化

図4 血中ノルアドレナリン，ドーパミンの推移

表1 CVD 化学療法を施行した本邦報告 34 例の集計

	CVD 療法の効果		p 値
	PR 以上	NC-PD	
症例数	26	8	
男；女	17；9	4；4	NS
平均年齢	43.8(20-68)	41.2(16-67)	NS
転移			
肺(＋)	11	4	NS
肺(－)	13	4	
不明	2		
原発			
副腎	18	5	NS
副腎外	8	3	
手術			
(＋)	16	4	NS
(－)	10	4	

学療法抵抗性になったものが3例あり^{5)~7)}，それらは1~5ヵ月後に死亡している．同様の報告はAverbuchによってもなされており，重篤な副作用を認めない限りCVD療法は中止すべきではなく，可及的に長く継続することが重要であると考えられる．今回我々は，こうした理由から細く長い治療を目指して低用量のCVD療法を施行したわけである．Averbuchらは，大きな副作用が出現しなければ，1サイクル毎に10%づつ抗癌剤濃度をあげていくとしているが¹⁾，本症例では新たな病変，症状の出現はなく，またカテコラミン濃度の上昇を認めないことより，治療開始から36コースまでその投与量は一切変更していない．本邦報告例の中に本症例より低濃度でのCVD化学療法施行例は存在せず，また，36コース以上施行された症例の報告は40コース施行した1例のみで⁸⁾，その生存期間は，診断後3年であった．低濃度でのCVD療法を長期間続けることで副作用に乏しく，臨床症状のみならず腫瘍の長期N.C.も得られているという事実は，患者のQOLを保ちつつ治療を継続していけるという点で，意味が大きい．外科的治療による可能な限りの腫瘍切除を目指すのは当然であるが，それが困難な症例につい

ては症状緩和を図るべく，長期継続可能な治療法が望まれる．本症例においては今後も同じ治療を継続していく予定である．なお，CVDの最小有効投与量については不明であり，今後の検討が望まれる．

本症例に限らずここ数年来，新しい癌治療として tumor dormancy という概念が取り入れられてきている⁹⁾．化学療法による tumor dormancy とは，その目標を腫瘍縮小に置くのではなく，副作用を可及的に減少し，かつ患者のQOLを維持しつつ，癌と共存しながら延命をはかるというものである．現在，乳癌，肺小細胞癌，消化器癌等の報告例は散見されるが，悪性褐色細胞腫を tumor dormancy の概念で治療した報告例はみられないようである．外科的切除の困難な悪性褐色細胞腫については，患者のQOLを保ちながら，長期NCと臨床症状の改善を期待した low dose でのCVD化学療法も治療の一法ではないかと考える．

文 献

- 1) Loh, K.C., Fitzgerald, P.A., Matthey, K.K., Yeo, P.P. B. and Price, D.C.: The treatment Of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine 131-I MIBG): A comprehensive review of 116 reported patients. J. Endocrinol. Invest, **20**, 648-658, 1997.
- 2) 武田正之，片桐明善，金井利雄，米山健志，筒井寿基，片山靖士，川上芳明，佐藤昭太郎，木村元政，小野田幾雄：悪性褐色細胞腫に対するCVD療法と選択的動脈塞栓療法による治療．日泌尿会誌，**82**, 826-829, 1991.
- 3) Averbuch, S.D., Steakley, C.S., Young, R.C., Gelmann, E.P., Goldstein, D.S., Stull, R. And Keiser, H. R.: Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. Ann. Intern. Med., **109**, 267-273, 1988.
- 4) Van Heerden, J.A., Sheps, S.G., Hamberger, B., Sheedy, P.F., Poston, J.G. and Remine, W.H.: Pheochromocytoma: Current status and changing trends. Surgery, **91**, 367-373, 1982.
- 5) 佐藤康幸，舟橋啓臣，今井常夫，田中勇治，飛永純一，村瀬 弘，安藤広幸，宮崎貢一，和田応樹，松山孝子，高木 弘：多発性骨転移を伴う悪性褐色細胞腫症例に対する集学的治療．日臨外医会誌，**54**, 2911-2915, 1993.
- 6) 水野 治：Cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine による化学療法を行った悪性褐色細胞腫の1例と本邦報告例の文献的考察．日内分泌会誌，**70**, 1039-1046, 1994.
- 7) 賀来春紀，津島知靖，横山光彦，赤木隆文，公文裕巳，大森弘之：化学療法が奏功した悪性褐色細胞腫の1例．西日泌尿，**61**, 48-51, 1999.
- 8) 南 貴子，土井 豊，哲翁裕邦，馬場是明，瀬戸信二，鈴木 伸，早野元信，矢野捷介，南 恵樹，押淵英展：全身 metastasis に，CVD 化学療法が効果を示した悪性褐色細胞腫の1例．日本内科学会雑誌，**85**, 104-106, 1996.
- 9) 漆崎一朗：Tumor dormancy therapy の考え方．Biotherapy, **12**, 923-932, 1998.

(2000年9月19日受付，2001年2月16日受理)