von Hippel-Lindau 病に合併した両側副腎褐色細胞腫の 1 例

熊本大学大学院医学薬学研究部泌尿器病態学 (主任 上田昭一教授)

榊永 浩一 稲留 彰人 杉山 豊 前田 喜寛
里地 葉 高橋 渡 吉田 正貴 上田 昭一

熊本赤十字病院 (部長 池田和義)

池田 和義 高野 雄一 矢津田 旬二

BILATERAL PHEOCHROMOCYTOMAS WITH VON HIPPEL-LINDAU DISEASE: A CASE REPORT

Koichi Masunaga, Akito Inadome, Yutaka Sugiyama, Yoshihiro Maeda, Yo Satoji,
Wataru Takahashi, Masaki Yoshida and Shoichi Ueda
Department of Urology (Director: Prof. Shoichi Ueda), Graduate School of Medical Sciences,
Kumamoto University, Kumamoto, Japan

Kazuyoshi Ikeda, Yuichi Takano and Junji Yatsuda
Department of Urology (Chief: Kazuyoshi Ikeda), Kumamoto Red Cross Hospital, Kumamoto, Japan

A case of bilateral pheochromocytomas with von Hippel Lindau disease (VHL) is reported. A 32-year-old man visited Kumamoto Red Cross Hospital for further examination of hypertension. Computed tomography revealed bilateral adrenal tumors and noradrenalin levels in serum and urine were elevated. Suspecting bilateral pheochromocytoma, he was referred to our hospital for further examination and treatment. ¹³¹I-MIBG scintigraphy showed accumulation in bilateral adrenal glands. Moreover, he had cerebellar and spinal hemangioblastomas. Bilateral adrenalectomies and left nephrectomy were performed because tumor thrombus extended into the left renal vein, and pathological diagnosis was pheochromocytoma. His sister had been diagnosed as VHL disease. We diagnosed the patient as VHL disease because of the existence of cerebellar and spinal hemangioblastomas, bilateral pheochromocytomas, missense mutation and his family history. This is the eleventh case of bilateral pheochromocytomas with VHL disease reported in Japanese literatures.

Key words: von Hippel-Lindau disease, bilateral pheochromocytoma

要旨: 患者は 32 歳男性. 家族歴は妹が von Hippel-Lindau (VHL) 病. 高血圧にて近医を受診していたが, 精査目的で撮影した CT にて両側副腎腫瘍を指摘され, 平成 18 年 1 月に当科入院. 血中及び尿中のカテコラミンの上昇, ¹³¹I-MIBG シンチで両側副腎に著明な集積, MRI にて小脳血管芽腫・脊髄血管芽腫が認められた. VHL 病に合併した両側褐色細胞腫と診断し, 2 月 22 日に経腹的に両側副腎摘出術を施行した. また, 左腎静脈内に達する腫瘍血栓が術中に認められた為, 左腎摘出術も同時に施行した. 病理診断も褐色細胞腫であり, 術後に血圧や炎症所見などが正常化し, 術後 8 カ月の現在経過良好である. VHL 病に合併した両側褐色細胞腫は自験例が本邦報告 11 例目である.

キーワード: von Hippel-Lindau 病, 両側褐色細胞腫

緒 言

von Hippel-Lindau 病 (VHL 病) は常染色体優性遺伝

性の腫瘍症候群であり, 小脳や脊髄・網膜の血管芽腫, 腎癌や腎嚢胞, 脾嚢胞, 褐色細胞腫などを合併する.

その中でも両側性の褐色細胞腫が合併することは比較的稀である。今回、VHL 病に合併した両側褐色細胞腫を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：32 歳，男性。

主訴：高血圧。

家族歴：妹：VHL 病（褐色細胞腫，小脳血管芽腫，網膜血管腫，睪嚢胞）。

既往歴：特になし。

現病歴：近医内科にて 1 年程高血圧にてフォローされていた。高血圧の精査のため、熊本赤十字病院内科を受診し、CT にて両側副腎腫瘍を指摘された。平成 18 年 1 月 12 日，当科紹介受診し，精査加療目的に 1 月 25 日，当科入院した。

入院時現症：身長 177cm，体重 61kg，体温 37.0℃，血圧 182/105mmHg，脈拍 92/min，整，頭頸部・胸腹部・四肢に理学的異常なく，神経学的異常もなし。

入院時検査所見：WBC 8,100/ μ l，Hgb 9.4g/dl，Plt 64.7 $\times 10^4$ / μ l と貧血及び血小板増多を認めた。PT 15.4 秒（64%），PT-INR 1.33，APTT 58.4 秒（37%），TP 7.4g/dl，Alb 3.6g/dl，Na 138mEq/l，K 5.0mEq/l，Cl 100mEq/l，Ca 10.9mg/dl，BUN 12.7mg/dl，Cr 0.65 mg/dl，UA 6.2mg/dl，T-bil 0.3mg/dl，AST 25U/l，ALT 41U/l，LDH 105U/l， γ -GTP 331U/l，ChE 166U/l，ALP 1,054U/l，CPK 35U/l，CRP 17.36mg/dl，Glu 122mg/dl，赤沈値 1 時間値 137mm，2 時間値 140mm。血中ノルアドレナリン 34,004pg/ml，血中アドレナリン 40 pg/ml，血中ドーパミン 293pg/ml，尿中ノルアドレナリン 7,887.4 μ g/day，尿中アドレナリン 21.4 μ g/day，尿中ドーパミン 7,859.5 μ g/day。PT の軽度延長，APTT の延長，肝胆管系酵素の上昇，炎症所見，血中及び尿中のノルアドレナリン・ドーパミンの有意な上昇が認められた。副腎皮質・甲状腺・副甲状腺・性腺機能には異常なし。検尿でも異常所見は認められなかった。

画像検査所見：腹部造影 CT では右副腎に 36 $\times$ 30 mm，左副腎に 96 $\times$ 90mm の造影効果があり，中心部が低吸収域である腫瘍が認められた。また，左腎静脈内に腫瘍血栓が認められた（Fig. 1）。腹部 MRI では両側副腎部に T1 強調画像で低信号域，T2 強調画像で高信号域を示す内部不均一な腫瘍が認められ，造影にて造影効果があるものの中心部が低信号を示した。また，頭部の造影 MRI では両側小脳半球に T2 強調画像で不整な高信号域を認め，高信号域の中の 5 カ所に結節状の造影効果が認められた。更に，脊髄の造影 MRI

Fig. 1 腹部造影 CT

a：動脈相において，右副腎に 36 $\times$ 30mm，左副腎に 96 $\times$ 90mm の造影効果があり，中心部が低吸収域である腫瘍が認められる。b：腎実質相～静脈相において，左腎静脈内にやや造影効果のある腫瘍血栓が認められる。

では C4，L1/2 レベルにて T2 強調画像で高信号を示す腫瘍が認められた。 ^{131} I-MIBG 副腎シンチにて両側に著明な集積が認められた。以上により，VHL 病に合併した両側褐色細胞腫と診断した。平成 18 年 1 月 27 日より塩酸プラゾシン内服を開始し，収縮期血圧が 120 $\sim$ 140mmHg にコントロールされた為，手術可能と判断した。2 月 22 日，全身麻酔下にて経腹の両側副腎摘出術を施行した。

手術所見：Shevron 切開にて後腹膜腔へ到達すると，左副腎に圧排された左腎が認められた。まず，左副腎と左腎の剥離を行い，次に左副腎から流出する 2 本の静脈を結紮切断すると，腫瘍血栓が認められ腎静脈内に達していたため，左腎摘出も行った。また，左副腎外の内側部に腫瘍が認められたため，可及的に摘出した。右副腎については，右腎上方の下大静脈に隣接して右副腎腫瘍が認められ，右副腎中心静脈を結紮切断して腫瘍を摘出した。術中，循環動態に大きな変

Fig. 2 摘出標本所見

a: 断面では黄白色の壊死部分と赤褐色の腫瘍部分が認められる。b: 腎静脈内に腫瘍血栓が認められる。

動がみられたが、術後は安定していた。

摘出標本所見: 摘出標本は右が $40 \times 30 \times 20$ mm, 重さは 20g, 左が $90 \times 100 \times 110$ mm, 重さは 800g であった。また、断面では黄白色の壊死部分と赤褐色の腫瘍部分が認められた。腎静脈内に腫瘍血栓も認められた (Fig. 2)。

病理組織所見: 副腎・腫瘍塞栓・左副腎外の内側部の H. E. 染色では多角形の核と微細顆粒状の細胞質を有する腫瘍細胞が結節性に増殖しており、褐色細胞腫の所見であった (Fig. 3)。

遺伝子解析: 本人の同意のもとに遺伝子解析を行った。VHL 遺伝子 exon 3 のコドン 167 での CGG が CAG に変わる、アミノ酸ではアルギニンがグルタミンに変わるミスセンス変異が同定された。

術後経過: 両側副腎を摘出したため、ヒドロコルチゾンを補充し、日々漸減した。血圧が正常化し、炎症所見が陰性化して 3 月 9 日、当科退院した。現在、再発なく当科及び内分泌内科外来にてホルモン補充療法を行い、経過観察中である。

Fig. 3 病理組織所見: H.E. 染色

a. 副腎 ($\times 100$), b. 腫瘍塞栓 ($\times 100$), c. 左副腎外の内側部 ($\times 50$): 類円形～楕円形、多角形の核と微細顆粒状の細胞質を有する腫瘍細胞が Zellballen 配列をとって増殖し、拡張した血管、出血、壊死などが見られる。

考 察

VHL 病は常染色体優性遺伝の腫瘍症候群で、発生率は 36,000 人から 40,000 人に 1 人とされている¹⁾。60 歳までに 97% が発症し²⁾、褐色細胞腫は VHL 病の 10~19% に合併すると報告されている¹⁾。VHL 病には褐色細胞腫の他に網膜血管腫、中枢神経血管芽腫、腎細胞癌や肝・脾・腎・精巣上体・子宮広頸帯などの

嚢胞性病変が合併し、家系によりその合併病変に差があることから、VHL 病をその病態により分類することが提唱されている。褐色細胞腫を合併しないものを typeI 型、合併するものを typeII 型とし、typeII 型は腎細胞癌を合併しないものを typeIIA 型、腎細胞癌を合併するものを typeIIB 型、褐色細胞腫のみのものを typeIIC 型と細分化されている^{3,4)}。自験例は褐色細胞腫を合併し、家族歴にて腎細胞癌が認められなかった事より、typeIIA 型が最も考えられるが、今後の経過次第では typeIIB 型も全く除外できない。

褐色細胞腫を合併した VHL 患者の検討では、36 例中 15 例 (42%) が両側発生であり、VHL 病に合併する褐色細胞腫は両側発生の頻度が高いとしているが¹⁾、VHL 病に合併した両側褐色細胞腫の本邦での報告例は少なく、検索しえた限りでは自験例も含めて 11 例であった。年齢は 7 歳～78 歳 (平均 34.8 歳)、性別では男性が 8 例、女性が 3 例と男性に多く、合併症は網膜血管腫が 6 例、延髄血管芽腫が 2 例、小脳血管芽腫が 4 例、脊髄血管芽腫が 4 例、腎細胞癌が 2 例、腎盂癌が 1 例であった。

VHL 遺伝子は染色体 3 番短腕の末梢側 (3p25～26) に存在し、3 つのエクソン、639 塩基対の open reading frame で構成されている。また、VHL 遺伝子産物である VHL 蛋白 (pVHL) は細胞周期の調節、mRNA の安定化、低酸素誘導性遺伝子発現の調節など様々なプロセスに影響を与えている⁶⁾。VHL 遺伝子を不活性化する塩基変異は type 毎に異なり、typeI 型では塩基の欠失、挿入、アミノ酸の置換、停止コドンを起こす置換など、遺伝子変異に特定のパターンがなく多彩な変異が見つかるのに対し、typeII 型ではほとんどがアミノ酸の置換である⁷⁾。自験例でも、1 つの塩基置換にてアミノ酸の置換が認められた。VHL 遺伝子の不活性化による pVHL 機能の喪失は低酸素誘導性遺伝子の up-regulation を引き起こし、fibronectin の不完全な産生が VHL 病の褐色細胞腫に関係していると考えられている⁸⁾。

VHL 病の褐色細胞腫では症状として自験例のように高血圧が散見されるが、散発性の褐色細胞腫に比較してその頻度は低い傾向にある²⁾とされている。その他、散発性の褐色細胞腫と異なる点として、発症年齢が低い、悪性率が低い、無症候性な事が多いなどがある²⁾。VHL 病による褐色細胞腫は、散発例と同様にカテコラミンなどのホルモン検査、CT や MRI、¹³¹I-MIBG 副腎シンチグラフィなどの画像にて診断できるが、他

疾患の合併も考慮して全身検索が必要である。また、VHL 病の家族歴がある場合、先述したように無症候性の事があり、早期発見・早期治療の為、超音波などによる定期的なスクリーニング検査が必要と考えられる。

治療法としては、VHL 病に合併する褐色細胞腫は良性である事がほとんどである為⁹⁾、腫瘍摘除術が第一選択であるとされている。副腎温存の為片側を全摘しても、残る片側を亜全摘¹⁰⁾や腫瘍核出術¹¹⁾を施行するのが望ましいが、自験例では、術中肉眼的に左副腎で正常組織は確認できず、右副腎は一部正常組織が認められたものの、副腎中心静脈の中核側が腫瘍組織に置き換わっていた為、両側副腎摘出を施行せざるを得なかった。更に、154 例の褐色細胞腫についてその予後を検討した報告¹²⁾では、局所伸展を来していた 4 例のいずれも再発しており、局所伸展は組織学的に良性であっても臨床的に悪性である可能性が考えられる。VHL 病による腎細胞癌が将来発生する可能性が考えられるため、腎機能温存目的に腎保存も考えたが、自験例でも左腎静脈内に腫瘍血栓が認められたことより、悪性も想定して左腎も合併切除した。

現在、腎細胞癌が VHL 病の死因として最も多いとされるが、以前は中枢神経系血管芽腫による突然死が最も多かった。その他、失明の原因となる網膜血管腫についても注意観察する必要がある。また、自験例のように副腎外の褐色細胞腫を有する場合、散発性の褐色細胞腫の報告¹³⁾であるが、副腎のみと比較して約 4 倍の悪性頻度があるとされており、今後褐色細胞腫の再発の有無について経過観察する必要がある。両側褐色細胞腫に、異時性に両側腎細胞癌を合併した症例も報告されていることより¹⁰⁾、予後規定因子である腎細胞癌についても厳重なる経過観察が必要である。また、自験例では家族の遺伝子診断を行っていないが、米国臨床がん学会 (ASCO) は VHL 病をグループ 1 の疾患に分類しており、遺伝子診断を家族に対する標準的な医療であると位置づけている¹⁴⁾。遺伝子診断にて VHL 病のキャリアーを発見できる為、経過観察での早期発見・早期治療が可能となり、ノンキャリアーに対しては不要な検査を省く事ができると考えられる。しかし、遺伝子診断はプライバシー保護を含めた倫理的問題を生じさせ、診断結果次第では精神的衝撃を与え、またその遺伝子変異の存在が血縁者全体に関係する事などをよく理解した上で、十分なインフォームドコンセントを行う必要がある。被験者から十分な理解の上

での同意が得られ、十分な遺伝子カウンセリングの環境が整えば、自験例の家族においても遺伝子診断を行う事は大変有意であると考えられる。

結 語

32歳、男性の von Hippel-Lindau (VHL) 病に合併した両側褐色細胞腫の1例を経験したので報告するとともに、若干の文献的考察を加えた。

文 献

- 1) Richard, S., Beigelman, C., Duclos, J.M., Fendler, J. P., Plauchu, H., Plouin, P.F., Reshe, F., Schlumberger, M., Vermesse, B. and Proye, C.: Pheochromocytoma as the first manifestation of von Hippel-Lindau disease. *Surgery*, **116**, 1076—1081, 1994.
- 2) Opocher, G., Conton, P., Schivari, F., Macino, B. and Mantero, F.: Pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and neurofibromatosis type 1. *Fam. Cancer*, **4**, 13—16, 2005.
- 3) Zbar, B., Kishida, T., Chen, F., Schmidt, L., Maher, E.R., Richard, F.M., Crossey, P.A., Webster, A.R., Affara, N.A., Ferrusson-Smith, M.A., Brauch, H., Glavac, D., Neumann, H.P., Tisherman, S., Mulvihill, J.J., Gross, D.J., Shuin, T., Whaley, J., Seizinger, B., Kley, N., Olschwang, S., Boisson, C., Richard, S., Lips, C.H. and Lerman, M.: Germline mutations in the von Hippel-Lindau disease (VHL) gene in families from North America, Europe, and Japan. *Hum. Mutat.*, **8**, 348—357, 1996.
- 4) Ritter, M.M., Frilling, A., Crossey, P.A., Hoppner, W., Maher, E.R., Mulligan, L., Ponder, B.A. and Engelhardt, D.: Isolated familial pheochromocytoma as a variant of von Hippel-Lindau disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **81**, 1035—1037, 1996.
- 5) Latif, F., Tory, K., Gnarr, J., Yao, M., Duh, F.M., Orcutt, M.L., Stackhouse, T., Kuzmin, I., Modi, W. and Geli, L.: Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science*, **260**, 1317—1320, 1993.
- 6) Kaelin, W.G. Jr.: Molecular basis of the VHL hereditary cancer syndrome. *Nat. Rev. Cancer.*, **2**, 673—682, 2002.
- 7) 執印太郎, 近藤慶一, 金子茂樹, 酒井直樹, 矢尾正祐, 穂坂正彦, 菅野 洋, 伊東 進, 山本勇夫: 本邦における von Hippel-Lindau (VHL) 病患者における原因遺伝子異常の概要: 欧米の VHL 病との比較. *泌尿紀要*, **41**, 703—707, 1995.
- 8) Hoffman, M.A., Ohh, M., Yang, H., Klco, J.M., Ivan, M. and Kaelin, W.G. Jr.: Von Hippel-Lindau protein mutants linked to type 2C VHL disease preserve the ability to downregulate HIF. *Hum. Mol. Genet.*, **10**, 1019—1027, 2001.
- 9) Neuman, H.P.H., Berger, D.P., Sigmund, G., Blim, 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.
- 10) 鈴木一也, 小瀬川悦子, 星井達彦, 宮島憲生, 高橋英祐, 渡辺竜助, 小原健司, 富田善彦, 高橋公太, 吉田 実, 矢尾正祐: von Hippel-Lindau 病に合併した両側褐色細胞腫, 異時性両側腎細胞癌の1例. *日泌尿会誌*, **93**, 710—714, 2002.
- 11) 下山立志, 齋藤 淳, 伊藤 謙, 祖山暁子, 伊藤浩子, 西川哲男, 角田幸雄, 永田真樹, 山口邦雄, 飯塚 孝: 右側副腎全摘および左側腫瘍核出術を施行した家族性両側褐色細胞腫の1例. *日内会誌*, **93**, 2416—2418, 2004.
- 12) Wangberg, B., Muth, A., Khorram-Manesh, A., Jansson, S., Nilsson, O., Forsell-Aronsson, E., Tisell, L., Ahlman, H.: Malignant pheochromocytoma in a population-based study: survival and clinical results. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **1073**, 512—516, 2006.
- 13) Plouin, P.F. and Gimenez-Roqueplo, A.P.: Initial work-up and long-term follow-up in patients with pheochromocytomas and paragangliomas. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, **20**, 421—434, 2006.
- 14) American society of clinical oncology: Statement of American society of clinical oncology: genetic testing for cancer susceptibility. *J. Clin. Oncol.*, **14**, 1730—1736, 1996.

(2006年12月14日受付, 2007年5月1日受理)