SDHB変異陽性遺伝性 パラガングリオーマの1例

藤田 泰功
志智 大城

渡部 貴文
中村 幸子

小川 諒子
日野 泰久

石田 育大
千原 和夫

清家 雅子
飯田 啓二

要 旨

39歳、女性。血尿を主訴に来院。来院1年前に高血圧を指摘され、腹部造影CTで膀胱および左腎門部に腫瘍性病変を指摘された。第3子に膀胱パラガングリオーマ（paraganglioma：PG）の既往あり、第3子と本患者でSDHB変異を認めていたことからPGを疑った。精査の結果、膀胱および左腎門部PGと診断し、手術療法を施行した。術後、再燃兆候認めず。SDHB変異陽性PGは、悪性化、再発リスクが高く、慎重な経過観察を要する。

〔日内会誌 105：2034～2040, 2016〕

ポイント

- ・第3子の家族歴を契機にPGを疑った。
- ・家族性褐色細胞腫・PGの頻度は、SDHB、SDHDの発見後、10%を超えるとされ、遺伝子解析の意義は増している。
- ・SDHB変異陽性PGは、腹部臓器に腫瘍が好発し、高率に悪性化を引き起こす。

Key words パラガングリオーマ, 家族性, SDHB遺伝子, 悪性化

はじめに

褐色細胞腫・パラガングリオーマ（paraganglioma：PG）は、いずれもカテコラミン産生腫瘍であり、前者は副腎髄質から、後者は副腎外の傍神経節細胞から発生する腫瘍である。褐色細胞腫・PGは、散発例もあるが、近年、様々な遺伝子異常が同定され、約30%の症例で遺伝性に発症するとされる。遺伝性のうち、SDHB変異は悪性化のリスクが高く、褐色細胞腫・PGの診断における遺伝子解析の意義が増している¹⁾。今回、我々は、家族歴の聴取を契機に診断に至ったSDHB変異陽性PGの症例を経験したので報告する。

症例

患者：39歳、女性。主訴：血尿、腹部違和感。現病歴：来院1年前の妊娠中に初めて高血圧を指摘された。来院前日、血尿、腹部違和感を主訴に近医受診、肉眼的血尿および腹部単純CTで尿閉および膀胱内粘膜下腫瘍の所見を認め、精査目的で当院泌尿器科に紹介受診となった。第3子の膀胱PGの既往、SDHB変異陽性の病歴よりPGを疑われ、当科紹介となった。既往歴：17歳 虫垂炎、21歳 扁桃摘出。家族歴：第3子 膀胱PG。来院1年前に第3子と本患者の末梢血でSDHB変異指摘。身体所見：身長153.2 cm、体重52 kg、体温36.5℃。脈拍66/

〔第209回近畿地方会（2015/09/12）推薦〕〔受稿2016/05/10、採用2016/06/14〕

兵庫県立加古川医療センター糖尿病・内分泌内科

Case Report：A case of familial paraganglioma with a mutation in the SDHB gene.

Yasunori Fujita, Takafumi Watanabe, Ryoko Ogawa, Ikuhiro Ishida, Masako Seike, Hiroki Shichi, Sachiko Nakamura, Yasuhisa Hino, Kazuo Chihara and Keiji Iida：Division of Diabetes and Endocrinology, Hyogo Prefectural Kakogawa Medical Center, Japan.

分、整。血圧141/84 mmHg。BMI 22.2 kg/m²。発汗なし、動悸なし、頭痛なし、振戦なし。心音、呼吸音特記所見なし。腹部は平坦、軟、圧痛なし。下腿浮腫なし。内服薬：なし。血液検査所見：赤血球482万/μl、Hb 11.7 g/dl、白血球6,560/μl、血小板41.3万/μl、BUN 12 mg/dl、Cr 0.55 mg/dl、総ビリルビン0.7 mg/dl、AST 17 IU/l、ALT 15 IU/l、LD 181 IU/l、ALP 145 IU/l、Na 138 mEq/l、K 3.9 mEq/l、Cl 104 mEq/l、eGFR 96.4、CRP 0.09 mg/dl、HbA1c 6.2%、血糖 103 mg/dl。

【一ロメモ】身体所見、一般検査所見では特記すべき所見を認めなかった。

臨床経過

家族歴、病歴、画像検査所見より膀胱PGを疑い、精査を行った。血中カテコラミンは、アドレナリン (Ad) 19 pg/ml (基準値100以下)、ノルアドレナリン (NAd) 1,200 pg/ml (100～450)、ドーパミン (DOA) 25 pg/ml (20以下) とNAd優位の上昇を認め、尿検査では、Ad 10.5 μg/日 (3.4～26.9)、NAd 540 μg/日 (48.6～168.4)、DOA 2,263.1 mg/日 (365～961.5)、バニルルマンデル酸 (VMA) 7.0 mg/日 (1.5～4.3)、メタネフリン (MN) 0.11 mg/日 (0.04～0.19)、ノルメタネフリン (NMN) 1.97 mg/日 (0.09～0.33) で、NAd、NMNの有意な上昇 (基準上限の3倍以上) を認めた。膀胱単純MRIでは、膀胱後壁に膀胱壁に比してT₂強調画像でやや高信号の腫瘍性病変を認めた (図1A, B)。腹部造影CTでは、膀胱後壁および左腎門部に比較的均一な造影効果を受ける腫瘍性病変を認めた (図1C, D)。¹²³I-MIBGシンチグラフィでは膀胱部への集積はアイソトープの生理的膀胱内貯留と重なり不明瞭であったが、左腎門部に集積を認めた (図2)。以上より、褐色細胞腫・PGの診断基準²⁾を満たし、膀胱PGおよび腎門部PGの疑いと診断した。

【一ロメモ】膀胱はパラガングリオーマの好発臓器の1つである。MIBGシンチグラフィでは、膀胱病変は生理的アイソトープ貯留と重なるため見落としやすく、注意を要する。

手術療法の適応と判断し、ドキサゾシン 2 mg/日の内服を開始した。泌尿器科にて、左腎周囲腫瘍摘出術+膀胱部分切除術+膀胱左尿管吻合術を施行、膀胱腫瘍と左腎門部腫瘍を同時に摘出した。

【一ロメモ】褐色細胞腫やPGでは術前α遮断薬投与で十分降圧しておくことが術前後の血圧変動を小さくするうえで重要である。

病理所見では、膀胱および左腎門部腫瘍、いずれも類洞様の豊富な間質血管を有し、大型好酸性腫瘍細胞の大小の胞巣状増殖を認め、いわゆるZellballen patternを呈していた。クロモグラニンA染色陽性 (図3) で、膀胱および左腎門部PGと確定診断した。MIB-1 indexは1～2%であり、悪性の可能性は低いと考えた。術後血圧は低下し、血中NAdは正常化した。1年前、他院で施行された患者および第3子の末梢血のSDHB解析でヘテロ接合体のミスセンス変異 (R46Q) を認めており (図4)、PGの病因と考えた。

考察

家族性褐色細胞腫・PGの原因遺伝子として、SDHB、SDHD、RET、VHLなどが報告されており^{3, 4)}、各々特徴的な臨床徴候を認める (表)。本症例で変異が同定されたSDHBは、コハク酸脱水素酵素サブユニットをコードする遺伝子で、癌抑制遺伝子として作用すると考えられている⁵⁾。SDHBは8つのエクソンから構成され、遺伝子全領域にわたって変異が報告されており⁶⁾、本症例のR46Qも変異部位として報告がある⁶⁾。SDHB変異陽性PGはPG全体の約20%の頻度であり³⁾、臨床的特徴として92%で腹部に初発⁷⁾、31～71%で悪性化を引き起こす⁸⁾ことが

図1 腹部画像検査所見

A：腹部単純MRI T1強調画像，B：T2強調画像，
C：腹部造影CT（膀胱腫瘍），D：腹部造影CT（腎門部腫瘍）
赤丸が腫瘍部分。

図2 ^{123}I -MIBGシンチグラフィ
赤丸が腎門部腫瘍への集積。

挙げられる。本症例は1年前にSDHB変異を指摘された際に、他院内科でPGの有無の精査を受けたが、異常は指摘されなかった。膀胱まで含めた精査であったかどうかは明らかではない。SDHB変異保有者の場合、特に腹部臓器に重点を置いた精査が必要であり、一方、SDHD変異保有者の場合は頸部に重点を置いた精査が必要と報告されている¹⁾。さらに、本症例のように、PGの家族歴を有し、腹部病変、多発病変が疑われる場合には、悪性PGの可能性も常に念頭に置く必要がある。今後も尿中カテコラミン分画および全身CT，MRIによるフォローアップを生涯にわたって行う必要がある⁹⁾と考えられる。

最終診断

→ SDHB変異陽性膀胱および左腎門部PG

図3 病理学的所見

摘出膀胱腫瘍のHE (A) およびクロモグラニンA染色 (B),
腎門部腫瘍のHE (C) およびクロモグラニンA染色 (D)

図4 SDHB解析結果

末梢血DNAにおいて、本症例および第3子ではコドン46のアルギニンがグルタミンに置換する (R46Q) ヘテロ接合体のミスセンス変異を認めた (赤矢印)。

表 家族性褐色細胞腫・PGの原因遺伝子と各々の臨床的徴候^{3, 4)}

家族歴・特徴的な徴候	疑われる疾患	当該遺伝子
甲状腺髄様癌 副甲状腺病変	MEN2A	RET
甲状腺髄様癌 粘膜神経腫 Marfan様体型 巨大結腸症	MEN2B	RET
中枢神経系血管芽腫 網膜血管腫 腎細胞癌 腭病変	Von Hippel Lindau病	VHL
腹部PGが初発の悪性褐色細胞腫	遺伝性褐色細胞腫/パラガン グリオーマ症候群 (HPPS)	SDHB
多発性の頸動脈小体のPG		SDHD

おわりに

家族歴と画像所見から速やかに診断，治療できたSDHB変異陽性遺伝性PGの1例を経験した。SDHB変異陽性PGでは，悪性化，再発のリスクを常に念頭に置き，慎重なフォローアップが必要である。

謝辞 論文作成にあたり，兵庫県立姫路循環器病センターの大原毅先生，当院当科の山内健史先生に議論に参

加いただき，助言をいただいた。手術治療は，当院泌尿器科の丸山聡先生，田中宏和先生に，病理診断は関西医科大学附属病院病理診断科（前 当院病理診断科）の田代敬先生に実施していただいた。SDHB解析は，神奈川県立こども医療センターの室谷浩二先生に施行していただいた。この場を借りて御礼申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Welander J, et al : Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer* 18 : R253–276, 2011.
- 2) 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班編：褐色細胞腫診療指針 2012, 2012.
- 3) Benn DE, et al : 15 YEARS OF PARAGANGLIOMA : Clinical manifestations of paraganglioma syndromes types 1-5. *Endocr Relat Cancer* 22 : T91–103, 2015.
- 4) Jafri M, Maher ER : The genetics of phaeochromocytoma : using clinical features to guide genetic testing. *Eur J Endocrinol* 166 : 151–158, 2012.
- 5) Amar L, et al : Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol* 23 : 8812–8818, 2005.
- 6) Gimenez-Roqueplo AP, et al : Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant phaeochromocytomas. *Cancer Res* 63 : 5615–5621, 2003.
- 7) Neumann HP, et al : Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Eng J Med* 346 : 1459–1466, 2002.
- 8) Brouwers FM, et al : High frequency of SDHB germline mutations in patients with malignant catecholamine-producing paragangliomas : implications for genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab* 91 : 4505–4509, 2006.
- 9) Barski D : Management and follow up of extra-adrenal phaeochromocytoma. *Cent European J Urol* 67 : 156–161, 2014.

症例掲載施設紹介

兵庫県立加古川医療センター 糖尿病・内分泌内科

【病院の紹介】

兵庫県立加古川医療センターは、JR加古川駅から約6 km北東方向に位置する、病床数353床の病院です。2009年、前身の県立加古川病院からの名称変更とともに新築移転しました。当院は、成人の疾病を対象とした高度専門病院であり、政策医療として超急性期の三次救命救急、生活習慣病医療、1類・2類感染症、神経難病医療、そして緩和医療に力を入れています。

【当科概要】

常勤スタッフ4名、非常勤医師3名、専攻医（後期研修医）5名の体制で日々の外来診療と11床の病棟を運営しています。

【当科の診療内容】

糖尿病診療に関しては、コメディカルと連携してチーム医療を実践し、院内他科と連携して合併症含めて治療にあたっています。CGM（continuous glucose monitoring、持続血糖モニター）を使用した糖尿病の病態解析やCSII（持続皮下インスリン注入療法）/SAP（sensor augmented pump）も稼働しています。当院の糖尿病教育入

院は、講義形式の受身型の学習だけではなく、カンバセーションマップを用いた参加型の学習を取り入れていること、バイキング形式の夕食日を1日設けて、必要な量やバランスを自分で選んで体験してもらう企画のほか、専門医による本格的な運動指導など、独自のカリキュラムを組んでいるのが特徴です。さらに、当院は三次救急病院であることから、糖尿病性ケトアシドーシスや高浸透圧高血糖症候群、低血糖昏睡など糖尿病緊急症も多く経験できます。

内分泌分野においては、下垂体、甲状腺、副甲状腺、膵内分泌、副腎、性腺疾患全領域にわたり、専門医療を提供し、内分泌緊急症にも積極的に対応しています。

【研修における到達目標】

当科は日本糖尿病学会および日本内分泌学会の教育施設に認定されています。研修医には積極的に学会発表を経験してもらい、専門資格に関しては、まずは内科認定医の資格を、続いて総合内科専門医、糖尿病専門医、内分泌代謝科専門医の取得を目指します。

ホームページ

<http://www.kenkako.jp>

文責：診療科長 飯田 啓二