症 例

副腎原発神経節神経腫の1手術例

藤田学園保健衛生大学内分泌外科 (主任: 三浦 馥教授)

辻 村 享 岩 瀬 克 己 篠 田 繁 博 稲 垣 朝 子
宮 川 秀 一 川 瀬 恭 平 三 浦 馥

副腎髓質原発神経節神経腫の1手術例を報告する。症例は、25歳男性。肝病変の精査中に右腎上部に腫瘤を発見された。自覚症状なく、血液・尿検査でも内分泌学的異常は認めなかった。CT などにより右副腎腫瘍と診断され、とくにMRIで皮質癌ないし髓質由来腫瘍が疑われた。比較的大きな腫瘍で(術前の画像では径3.5cm だが)、悪性の可能性も考え右副腎全摘術を施行した。摘出腫瘍は、充実性、5×4×3cm で、周囲は正常な副腎皮質に覆われ、一部残存する正常髓質に連続しており、組織学的には副腎髓質原発の神経節神経腫と診断された。

副腎髓質原発神経節神経腫は、自験例を含め本邦報告23例と比較的少ない。成人発生例が多く、そのほとんどは内分泌非活性であり、自験例も切除標本の免疫組織化学的検索でもカテコラミン合成能はなかった。今後、本例発見の増加が予想され、髓質腫瘍相互の様々な分化の様相が明らかにされるものと考えられた。

索引用語: 副腎髓質腫瘍, 神経節神経腫, MRI

緒 言

近年、形態学的検査法のめざましい発展に伴い、症状のない副腎腫瘍(副腎偶発腫瘍, adrenal incidentaloma)の報告が増加している。最近われわれは、他疾患の検索中に偶然発見された、副腎原発の神経節神経腫を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患者: 25歳, 男性。

主訴: 無症状(肝病変の精査)

家族歴, 既往歴: 特記すべきことなし。

現病歴: 1987年5月, HBs抗原陽性のため、近医にて肝の超音波検査を受け、偶然右副腎腫瘍を発見された。同年9月18日精査, 治療の目的で、当院入院となった。

入院時現症: 体格・栄養中等度。血圧120/70mmHg, 脈拍66/分, 体温36.4℃。眼球・眼瞼結膜に貧血・黄疸を認めず、胸部・腹部にも理学診断上、異常を認めなかった。

検査成績(表1): 血液生化学検査, 一般尿検査, な

らびに内分泌学的検査で異常は認められなかった。

腹部超音波断層検査では、右腎上部に境界明瞭な hypoechoic mass を認め(図1), CT像で、辺縁が enhance され、内部はCTレベルの不均一な腫瘍として描出された(図2)。腫瘍の大きさは、3.5×3×2.5 cm であった。MRI像では、腫瘍は右腎上部内側寄りに三角形に描出された(図3)。その intensity は、肝のそれに比べ、T₁強調画像では low intensity(図3上)を、PD画像では iso intensity(図3中)を、T₂強調画像では high intensity(図3下)を示し、副腎皮質癌ないしは副腎髓質由来の腫瘍が疑われた¹⁾。選択的右中副腎動脈造影では、腫瘍周辺への栄養血管が描出されたが、異常な血管増生や血行の途絶などの所見はなく(図4)、右副腎静脈造影でも、腫瘍辺縁に外方に圧排されるスムーズな血管像を示した。同時に施行した静脈採血によるホルモンの検索では、髓質ホルモンのアドレナリン、ノルアドレナリンと皮質ホルモンのコルチゾールはいずれも左右差を認めなかった。アルドステロンは逆に左副腎静脈血中で、有意な高値を示したが、下大静脈レベルには反映されていない(表2)。

以上の検索から、右副腎腫瘍はホルモン異常分泌のない非機能性腫瘍と診断されたが、腫瘍が比較的大き

1989年6月19日受付 1990年2月13日採用

表 1 入院時検査成績

(末血)		(血液生化学)	
WBC :	3,700 /mm ³	T.P :	7.2 g/dl
RBC :	525×10 ⁴ /mm ³	Alb :	4.0 g/dl
Hb :	15.5 g/dl	T.Bil :	0.7 mg/dl
Ht :	46.0 %	GOT :	15 mU/ml
Plt :	19.7×10 ⁴ /mm ³	GPT :	20 mU/ml
(血中腫瘍マーカー)		BUN :	11 mg/dl
AFP :	3.0 ng/ml	Crea :	0.8 mg/dl
CEA :	0.7 ng/ml	LDH :	83 mU/ml
		ALP :	37 mU/ml
		LAP :	32 mU/ml
		Amyl :	55 Unit
(内分泌学的検査)			
尿 17-OHCS :	3.5 mg/day	ACTH :	10以下 pg/ml
尿 17-KS :	2.5 mg/day	アドレナリン :	0.01 ng/ml
レニン :	5.7 ng/ml/hr	ノルアドレナリン :	0.20 ng/ml
アルドステロン :	190 pg/ml	カルシトニン :	52 pg/ml
コーチゾール :	7.2 μg/dl

図 1 超音波像：境界明瞭な hypoechoic mass を認める。

く、また悪性腫瘍も否定できないという理由で、1987年10月22日、右副腎全摘術を施行した。なお、左副腎におけるアルドステロン高値については、同部に明らかな腫瘍が認められないことと末梢血中レベルが正常範囲内にあり、まったく臨床症状がないことから経過

図 2 腹部 CT 像：右腎上部内側に、辺縁が enhance され内部の CT レベルが不均一な腫瘍を認める（矢印）。

観察することとした。

手術所見：腫瘍は、右腎上方に存在し、腎、肝、下大静脈などの周囲臓器への浸潤癒着の所見はなく、比較的容易に摘出することができた。摘出標本の大きさは5×4×3cm、重量28gで、一部娘結節様に外方に突出する部分を有するが、その表面は平滑、黄褐色調で、全体としては球形を呈していた。また腫瘍の端にわずかに正常副腎と思われる部分を認めた（図5）。

病理学的所見：摘出標本の剖面では、大部分が灰白色充実性の腫瘍で占められ、その辺縁は全周にわたり黄色の副腎皮質により覆われていた（図6）。HE染色標本による光顕像では、辺縁に正常な副腎皮質が認められ、その内側に一部髄質の残存があり、それに連続

図3 MRI 像：矢印部が右副腎腫瘍：上段；T₁強調画像，中段；PD 画像，下段；T₂強調画像。

して腫瘍が存在し、髄質由来の腫瘍の所見であった。また一部には、腫瘍が周囲皮質を穿破し外方に発育する像も認められた(図7)。腫瘍は Schwann 細胞の増殖と、その間に散在性ないし塊状に存在する神経節細胞からなり、副腎原発の神経節神経腫と診断された(図8)。パラフィン切片を用いて、NSE(Neuron Specific Enolase)および TH (Tyrosine Hydroxylase) の免疫染色を PAP 法により行った。抗 NSE 抗体は愛知県コロニー発達研究所加藤より、抗 TH 抗体は藤田学園保健衛生大学解剖学永津より供与を受けたものを用いた。その結果、NSE は腫瘍全体が染色陽性であったが、TH は染色陰性であった。TH は、チロジンからカテコラミンへの生合成を触媒する酵素で、カテコラミン代謝にきわめて特異性が高い²⁾。すなわち、本腫瘍は、NSE 免疫染色により副腎髄質由来であることは明らかで、TH 免疫染色陰性であることから、カテコラミン産生能を有していないことが示された。

術後経過良好にて1987年11月7日退院となった。

考 察

副腎髄質にみられる褐色細胞腫、神経芽細胞腫、神経節神経腫は、共通の胎生原基から発生し、相互の関係は図9に示すごとくである³⁾。一般に、より原始的な未分化型腫瘍は幼小児期に発生することが多く、また腫瘍細胞からの生物学的活性物質の分泌の頻度も高

図4 血管造影：(右)選択的右中副腎動脈造影：腫瘍周辺への栄養血管を認めるが、異常な血管増生や血行の途絶などの所見はない。

(左)右副腎静脈造影：腫瘍辺縁に外方に圧排されるスムーズな血管像を認める。

表2 選択的静脈採血による内分泌学的検査成績

	アドレナリン ng/ml	ノルアドレナリン ng/ml	アルドステロン pg/ml	コルチゾール μg/dl
①	1.01	0.11	300	45
②	0.04	0.08	54	13
③	0.03	0.04	270	30
④	0.02	0.04	150	23
⑤	11.79	0.71	1700	150
⑥	25.71	0.84	12000	220

図5 摘出標本：大きさ5×4×3cm，重量28g，表面は平滑，黄褐色調，全体としては球形を呈する。

図6 摘出標本(割面)：灰白色充実性の腫瘍で占められ，その周辺は全周にわたって黄色の副腎皮質が覆っている。

図7 病理組織像 (HE 染色×5)：副腎皮質の内側に一部髄質の残存があり，それに連続して腫瘍が存在する。一部には，腫瘍が周囲皮質を穿破し外方に発育する像も認められる。

図8 病理組織像 (HE 染色×25)：Schwann細胞の増殖と，その間に散在性ないし塊状に存在する神経節細胞からなる，副腎原発神経節神経腫と診断された。

く，一方，成熟型腫瘍である神経節神経腫は成人に多く，生物学的活性物質の分泌は通常認められない³⁾。しかし，神経節神経腫から悪性神経芽細胞腫へ未分化転

図9 神経冠(neural crest)由来の内分泌機能をもつ腫瘍の胎生学的起原(Williams, R, H 著, 鎮目和夫他監訳「ウィリアムス内分泌学2」より引用)

化したと考えられる症例⁹⁾や若年者発生の神経節神経腫の中にホルモン分泌を伴う症例の報告もある⁴⁾。自験例では、末梢血、副腎静脈血、尿のいずれの検索においてもホルモン分泌に異常は認められず、また手術標本の免疫組織化学的検索でもカテコラミンあるいはその他の物質を分泌している所見はなかった。

神経節神経腫は、神経節細胞の存在する全身のどこ

でも発生しうるものであるが、好発部位としては後縦隔、次いで後腹膜腔があげられている⁹⁾。その中で副腎髓質を原発とするものは少なく、我々が集計し得た本邦報告例は、自験例を含めて23例のみであった(表3)^{6)~8)}。また、日本内分泌外科学会“副腎偶発腫瘍全国アンケート調査報告(1981~1988)”によると、自験例を含めて19例の報告があった⁹⁾。腫瘍の大きさは、記載の明らかなものではすべて最大径5cm以上であり、自験例は本邦報告例の中で最小のものであった。今回の集計の中に、1980年以降に報告されているものが半数以上をしめているのは、近年の各種画像診断法のめざましい発展によるところが大きいと思われる⁸⁾。これら画像診断法のうち、とりわけMRIに対しては、単に腫瘍の局在診断のみならず、その質的診断の向上も期待されている。竹内は、種々の副腎腫瘍についてMRI所見の特徴を図10のようにまとめている¹⁾。これによると、皮質腫瘍における良悪性の鑑別は可能であるが、皮質癌、転移性腫瘍、髓質腫瘍についてはいずれもT₂の延長がその特徴であり、鑑別は困難であると述べている。

表3 本邦における副腎神経節神経腫の報告例

No.	報告者	年度	年齢	性	部位	主 訴	大きさ, 重量
1	紺 野	1957	24	女	右		
2	北 原	1961	3	女	左	腹部腫瘍	
3	黒 土	1968	4	女	左	腹部腫瘍, 下痢 歩行障害	6.5×5.5×5 cm, 120 g
4	星 野	1968	7	男	左		
5	星 野	1971	52	男	左		
6	伊 藤	1972	1	女	左	腹部腫瘍, 多汗 下痢, 高血圧	4.5×5×5 cm, 63 g
7	野々村	1978	18	女	左	左腰部痛	
8	角 岡	1978	1	女	左	下痢	
9	白 石	1980	32	女	左	左上腹部痛	3×4.5×7 cm, 45 g
10	加治屋	1983	66	女	右	肩甲下部痛	8×7×15 cm,
11	西 田	1983	51	女	左	左腰痛, 腹部鈍痛	146 g
12	小 幡	1983	38	男	右		9×7×5 cm, 210 g
13	森	1983	39	女	右	下腹部膨満感と鈍痛	23×18×8 cm, 990 g
14	中 川	1984	53	男	右	体重減少	12.5×8×5 cm, 410 g
15	田 中	1985	61	女	左	顕微鏡的血尿	7.5×3.5 cm, 65.5 g
16	宮 城	1985	32	男	右	右腎上部腫瘍像	7×7×4 cm, 108.5 g
17	寺 崎	1985	32	男	右	右腰痛	5.7×5.5×4 cm, 70 g
18	中 島	1986	40	女	右	右副腎腫瘍の疑い	6×5×5 cm, 50 g
19	浜 田	1986	65	男	左		6×5×4.5 cm, 66 g
20	妻 谷	1986	38	男	左	上腹部不快感	11×6×5 cm, 100 g
21	細 川	1986	37	男	右	発熱	10.1×9.5×4.5 cm, 250 g
22	宮 永	1987	59	男	右	右腎腫瘍の疑い	6×4.5×3 cm, 40 g
23	自験例	1987	25	男	右	右副腎腫瘍の精査	5×4×3 cm, 28 g

	皮質腺腫	褐色細胞腫	皮 質 癌	骨髓脂肪腫
T 1	肝と同じ	肝と同じ	肝と同じ	脂肪成分
T 2	肝と同じ	≧肝	>肝	脂肪成分
P D	均 一	不均 一	不均 一	不均 一

内分泌外科 第4巻第2号(1987)より引用
図10 副腎腫瘍のMRI所見の特徴

様々な画像診断法が駆使される最近の医療環境の中で、今後ますます副腎の非機能性腫瘍の発見が増加するものと考えられる。現在、その手術適応決定の重要な要因として腫瘍の大きさがあげられている。しかし、副腎の非機能性良性腫瘍の発育は一般にきわめて緩徐であると考えられ、また腫瘍そのものによる症状を呈するものはまれであり、手術適応には慎重でなければならない。従って、的確な質的診断が手術適応を決定する上でもっとも重要と考えられる。本例は、結果的には副腎髓質原発の神経節神経腫であり、現時点での手術的治療は必要ではなかったと考えられるが、その腫瘍の大きさが比較的大きかったこと、また非機能性悪性腫瘍の皮質癌と鑑別が困難であったことから手術的治療を選択することとなった。的確な手術適応の決定には、今後これら腫瘍の鑑別診断が確立されることが期待される。しかし、一方髓質腫瘍については、さきに述べたごとく様々な分化を示すものが存在することがあり、今後更に多くの症例の検討により、本腫瘍ならびに類縁関係にある腫瘍における分化の様相が解明される必要がある。その手術適応についてはこの様な状況から、仮に諸検査により髓質由来の非機能性腫瘍と診断し、手術的治療を回避したとしても、慎重な長期的経過観察を要するものと考えられる。

結 語

肝疾患の精査中に偶然発見された右副腎髓質原発の神経節神経腫の1手術例を報告した。副腎原発の同腫瘍は比較的まれで、自験例は本邦では23例目であり、

記載の明らかなもののうち最小であった。形態学的検査法の発達普及により、さらに副腎非機能性腫瘍の発見が増加すると考えられるが、MRIはその質的診断も期待でき、手術適応決定に有力な検査法であると思われる。本例は、内分泌活性のない副腎髓質腫瘍であったが、今後、症例の増加により、様々の髓質腫瘍相互の分化の関連が明らかにされるものと思われた。

文 献

- 1) 星原満夫：内分泌外科。医学教育出版社、東京、1987、p198—213
- 2) Nagatsu I, Karasawa N, Kondo Y, et al: Immunocytochemical localization of tyrosine hydroxylase, dopamine- β -hydroxylase and phenylethanolamine N-methyltransferase in the adrenal glands of the frog and rat by a peroxidase-antiperoxidase method. Histochemistry 64: 131—144, 1979
- 3) Williams RH: 鎮目和夫、藤田拓男、葛谷 健監訳。カテコールアミンと副腎髓質。Melmon KL, ウィリアムス内分泌学2、廣川書店、東京、1982、p387—441
- 4) 伊藤喬広、長尾昌宏、杉藤徹志他：Functioning ganglioneuromaの1例、最新医 28: 1847—1849, 1973
- 5) 中川泰始、田 殊相、中西健夫他：副腎 Ganglioneuromaの1例、泌紀 32: 735—739, 1986
- 6) 宮永直人、斎藤真介、白岩浩志他：副腎 Ganglioneuromaの1例、西日泌尿 50: 1285—1288, 1988
- 7) 宮城徹三郎、島村正喜、松田博人他：副腎神経節神経腫の1例、臨泌 39: 951—953, 1985
- 8) 中島史雄、辻 明、中村 宏他：副腎神経節神経腫の1例、泌紀 33: 735—737, 1987
- 9) 藤本吉秀：副腎偶然腫瘍全国アンケート、内分泌外科 6: 92—95, 1989

AN OPERATIVE CASE OF ADRENAL GANGLIONEUROMA

Toru TSUJIMURA, Katsumi IWASE, Shigehiro SHINODA, Asako INAGAKI,
Syuichi MIYAKAWA, Kyohei KAWASE and Kaoru MIURA

Department of Endocrine Surgery, Fujita Health University School of Medicine

A twenty-five year old male patient was admitted to our hospital with a right adrenal tumor. The tumor was detected incidentally by ultrasonography (US) for a examination of liver disease, although he had no symptom relating to the tumor. Laboratory tests revealed no endocrinological disorder. The adrenal tumor was also demonstrated by computed tomography, magnetic resonance imaging (MRI) and angiography. The findings of MRI indicated a cortical carcinoma or medullar tumor. Total resection of right adrenal gland was performed at 3 months after the detection, because the tumor was considerably large with a possible malignancy. Extirpated tumor was a solid one, $5 \times 4 \times 3$ cm in size, surrounded by normal adrenal cortex, and showed an expansive growth having continuation with partially remaining normal adrenal medulla. Histologically it was a ganglioneuroma originated from in the adrenal medulla.

This patient was the 23rd case of ganglioneuroma from adrenal medulla in Japan. Many of them were adults, and had no endocrinological disorder, but some young patients have symptoms relating to endocrinological disorder. Among morphological examinations, MRI was thought to be more useful for the differential diagnosis of adrenal tumor. The variation of differentiation in adrenal medulla tumors is expected to be clarified by the extended studies of these tumors increasing forward.