

神経線維腫症 1 型に合併した褐色細胞腫の 2 例

佐野 太, 藤川 直也, 平井耕太郎
植木貞一郎, 北見 一夫
藤沢市民病院泌尿器科

PHEOCHROMOCYTOMA ASSOCIATED WITH NEUROFIBROMATOSIS 1 : A REPORT OF TWO CASES

Futoshi SANO, Naoya FUJIKAWA, Kotaro HIRAI,
Teiichiro UEKI and Kazuo KITAMI

The Department of Urology, Fujisawa City Hospital

Pheochromocytomas may occur as either sporadic or familial tumors. Clinical features of pheochromocytomas in neurofibromatosis 1 (NF1) patients are similar to those in patients with sporadic pheochromocytomas, unlike pheochromocytomas associated with other hereditary syndromes.

Here we report two cases of pheochromocytoma associated with NF1. Case 1 : A 29-year-old man with previously undiagnosed NF1, was admitted to our hospital for hypertension and a right adrenal tumor. On physical examination, café-au-lait spots and neurofibromas were observed on his body. Serum and urine catecholamine levels were markedly elevated. Case 2 : The patient was a 46-year-old man with NF1. The tumor was incidentally detected by ultrasonography. Serum and urine catecholamine levels were similarly elevated. ¹³¹I-MIBG scintigraphy showed an abnormal accumulation in the right adrenal gland. After this diagnosis of pheochromocytoma associated with NF1, open adrenalectomy was performed. No evidence of malignancy was seen in either case.

(Hinyokika Kiyō 51 : 793-795, 2005)

Key words : Neurofibromatosis 1, Pheochromocytoma

緒 言

神経線維腫症 1 型 (以下 NF1) は café-au-lait 斑および神経線維腫を特徴とする常染色体優性遺伝疾患である。時に褐色細胞腫を合併する例が知られているがその遺伝的背景は明らかでなく、また他の遺伝性疾患に伴う褐色細胞腫とは臨床的に異なる点が多い。今回われわれは NF1 に合併した褐色細胞腫の 2 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 1 : 29歳, 男性

主訴 : 高血圧, 右副腎腫瘍

既往歴 : 5歳 腸重積にて開腹手術

家族歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 1999年ごろより高血圧を指摘されていた。

2004年12月近医にて右副腎腫瘍を指摘され褐色細胞腫疑いで当科紹介となった。

現症 : 身長 166 cm, 体重 59 kg, 血圧 150/110 mmHg, 脈拍78/分整。腹部平坦軟, 腫瘍は触知せず。体幹を中心に café-au-lait 斑および神経線維腫を (Fig. 1), 腋窩に小型の褐色斑 (fleckles) を認めた。両側虹彩の Lisch nodule を多数認め, 皮膚所見とあわせて NF1 と診断した。

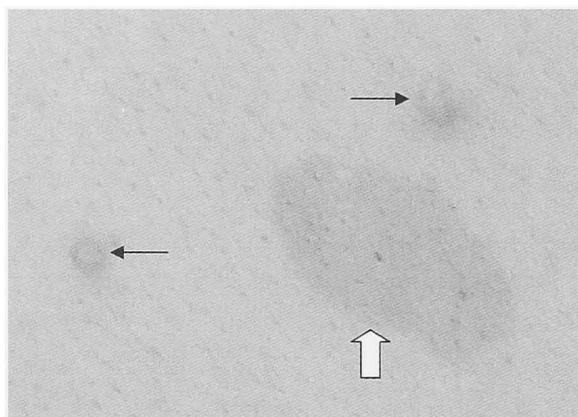


Fig. 1. A café-au-lait spot and neurofibromas (Case 1).

検査所見 : 血算 生化学検査に異常は認められなかった。内分泌学的検査にて血中アドレナリン 1,096 pg/ml (基準値100未満), ノルアドレナリン 16,114 pg/ml (100~450), ドーパミン 170 pg/ml (20未満), 尿中アドレナリン 505.7 μg/day (3.0~15.0), ノルアドレナリン 2,667.1 μg/day (26.0~121.0), ドーパミン 2,652.1 μg/day (190.0~740.0), VMA 48.1 mg/day (1.3~5.1) と異常高値を示した。

画像診断 : 腹部造影 CT にて右副腎に 7 cm 大の多房性で不均一に造影される腫瘍を認めた。MRI では



Fig. 2. MRI T2WI: Right adrenal tumor in Case 1.

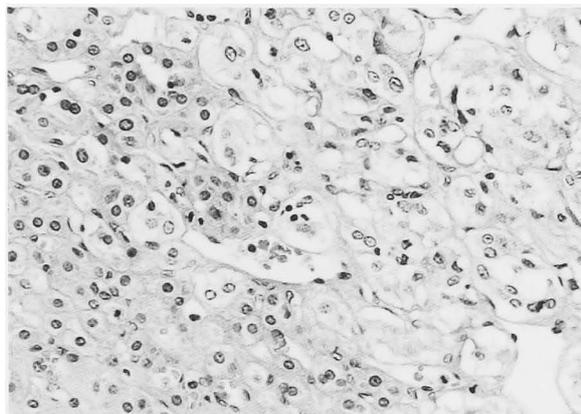


Fig. 3. Microscopic appearance of the tumor (H & E stain).

T2 強調画像で高信号を呈した (Fig. 2). ^{131}I -MIBG シンチグラフィにて腫瘍に一致して集積を認めた。

経過: NF1 に合併した右副腎褐色細胞腫の診断で手術の方針となった。塩酸プラゾシン 1 mg/day より開始, 漸増し術前に 6 mg/day 内服とした。2005年2月1日開放手術にて右副腎摘除術を施行, 腫瘍は 7.0 × 6.5 × 5.0 cm, 重量 160 g で辺縁平滑, 周囲臓器との癒着は認められなかった。断面は赤褐色調の充実性腫瘍で, 一部に嚢胞変性や出血壊死を認めた。病理学的に悪性を示唆する所見は認められなかった (Fig. 3)。同時に施行した皮膚腫瘍生検にて病理組織学的に神経線維腫が証明された。術後血中カテコラミン値, 血圧は正常化し現在外来にてフォローアップ中である。

患者 2: 46歳, 男性

主訴: 腹部腫瘤精査

既往歴: 神経線維腫症 1 型

家族歴: なし

現病歴: 2001年7月, 検診の腹部超音波検査にて肝嚢胞内腫瘍を疑われ当院紹介となった。

現症: 身長 171 cm, 体重 47.1 kg, 血圧 150/88 mmHg, 脈拍 68/分整。体幹に café-au-lait 斑および神

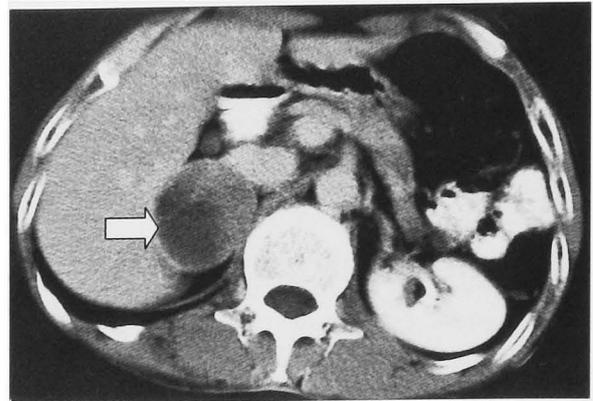


Fig. 4. Enhanced CT (Case 2). The right adrenal tumor consisted of solid and cystic components.

経線維腫を認めた。

検査所見: 血算・生化学検査に異常なし。血中アドレナリン 280 pg/ml, ノルアドレナリン 7,347 pg/ml, ドーパミン 70 pg/ml, 尿中アドレナリン 75.6 μg/day, ノルアドレナリン 941 μg/day, ドーパミン 3,484.5 μg/day, VMA 20.6 mg/day と高値であった。

画像診断: 腹部造影 CT にて右副腎に直径 5 cm 大の嚢胞変性を伴った腫瘍を認めた (Fig. 4)。MRI 上, 肝および周囲組織への浸潤所見は認められなかった。 ^{131}I -MIBG シンチグラフィで腫瘍に一致して高集積を認め右副腎褐色細胞腫と診断した。

経過: 術前精査中に発汗を伴う動悸発作を認めた。塩酸プラゾシンにて循環血漿量の補正をした後, 2001年10月2日右副腎摘除術施行した。腫瘍は大きさ 6.5 × 5.0 × 4.0 cm, 重量 88 g であった。病理組織学的に悪性所見は認められなかった。血圧は正常化し, 術後3年の時点で再発を認めていない

考 察

NF1 は café-au-lait 斑や神経線維腫などの皮膚症状を特徴とする常染色体優性遺伝疾患で, 3,000~4,000 人に 1 人の頻度で発生する。本疾患患者の約 50% には罹患した親があり, 残りの 50% は新生の突然変異にて発症するといわれる。診断には NIH の診断基準¹⁾が有用で, 理学所見から比較的容易に, 多くは若年のうちに診断されるが, その重症度は症例によって千差万別である。症例 1 において当科入院時まで確定診断されていなかったのは家族歴がなく, 神経線維腫の少ない例であったためと思われる。

褐色細胞腫は NF1 の 0.1~5.7% に合併するといわれる。その臨床像は Walther ら²⁾, 高山ら³⁾ の review に詳しいが, 診断時年齢, 腫瘍発生部位, 悪性の頻度など, 散発性の褐色細胞腫とおおむね変わらないものと思われる。当科での 2 症例も散発性例と比べ特徴的な所見は見出せなかった。

NF1 のほかに褐色細胞腫を合併する遺伝性疾患として multiple endocrine neoplasia (以下 MEN2), von Hippel-Lindau 病 (以下 VHL) などが知られている。これらは両側副腎に発生することが多い (MEN2A 66.7%, VHL 39%), 比較的若年に発症する (39.5 歳, 29.9 歳), また MEN2 に伴うものは悪性の頻度が低い (4%) などの特徴があり^{4,5)}, NF1 に合併する褐色細胞腫の臨床像とは一線を画している。

MEN2 や VHL の場合, 適切なスクリーニングによって無症状のうちに発見, 治療されうることから^{4,6)}, 早期発見という観点において遺伝性疾患は散发例よりも有利であるといえる。しかし NF1 においては褐色細胞腫の合併頻度が低いこと, NF1 の診断から褐色細胞腫発症までの期間が長いこと, 遺伝子学的解析が進んでいないこと (後述) などから, 適切なスクリーニング法は確立していない。高血圧のある場合や, 手術, 妊娠など vital sign の乱れうる場合に精査が推奨されており²⁾, 高血圧のある NF1 患者の 20~56% に褐色細胞腫が発見されるといわれる。

NF1 の原因遺伝子は 17q11.2 に存在する 350 kb の NF1 遺伝子で, 2,818 個のアミノ酸からなる neurofibromin と呼ばれるタンパクをコードしている。その機能の全容は明らかでないが Ras のシグナル伝達経路を抑制することが知られており癌抑制遺伝子と考えられている。いわゆる hot spot は存在しないこと, 遺伝子のサイズが大きいことなどから個々の NF1 症例で変異を同定することは容易でない。また臨床的に神経線維腫症の診断は比較的容易であることから実際に遺伝子変異が調べられることは少ないものと思われる。

褐色細胞腫を合併する遺伝性疾患とその原因遺伝子としては NF1 遺伝子のほか, VHL 遺伝子, MEN2 における RET 遺伝子が知られている。VHL1 型 (褐色細胞腫を発症しない) における VHL 遺伝子変異に比べ, 2 型 (褐色細胞腫を合併する) の場合はその変異様式のほとんどがミスセンス変異であることが特徴である。Proto-oncogene である RET は受容体型チロシンキナーゼをコードしており, MEN2 ではミスセンス変異によりチロシンキナーゼ活性が亢進して腫瘍化につながるものと考えられている。VHL と RET については hot spot が知られており, また変異部位と臨床型の関係も一部明らかになっている。

VHL, RET 遺伝子に加え, succinate dehydrogenase

gene family である SDHD, SDHB 遺伝子の germ line mutation が散发性の褐色細胞腫に認められる場合があることが近年報告されており⁷⁾, 褐色細胞腫における遺伝的因子の関与は以前より大きいものと考えられるようになってきた⁸⁾。褐色細胞腫の遺伝学的背景が明らかになるにつれ NF1 に合併する例はどのように位置づけられるか, さらなる解明が期待される。

結 語

NF1 に伴う褐色細胞腫の 2 例を経験したので若干の文献的考察を加え報告した。

文 献

- 1) Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol **45**: 575-578, 1988
- 2) Walther MM, Herring J, Enquist E, et al.: von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. J Urol **162**: 1582-1586, 1999
- 3) 高山達也, 加藤裕二, 鶴 信雄, ほか: von Recklinghausen 病に合併した褐色細胞腫の 1 例の報告と本邦 67 例の分析. 日泌尿会誌 **92**: 479-483, 2001
- 4) Modigliani E, Vasen HM, Raue K, et al.: Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. J Intern Med **238**: 363-367, 1995
- 5) Walther MM, Reiter R, Keiser HR, et al.: Clinical and genetic characterization of pheochromocytoma in von Hippel-Lindau families: comparison with sporadic pheochromocytoma gives insight into natural history of pheochromocytoma. J Urol **162**: 659-664, 1999
- 6) Brunt LM, Lairmore TC, Doherty GM, et al.: Adrenalectomy for familial pheochromocytoma in the laparoscopic era. Ann Surg **235**: 713-720, 2002
- 7) Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, et al.: Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med **346**: 1459-1466, 2002
- 8) Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, et al.: Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. J Natl Cancer Inst **95**: 1196-1204, 2003

(Received on March 4, 2005)
(Accepted on June 16, 2005)