

## Von Recklinghausen 病に合併した 悪性褐色細胞腫の 1 例

長崎大学医学部泌尿器科学教室 (主任 : 金武 洋教授)

竹原 浩介, 宮田 康好, 松尾 学

酒井 英樹, 南 祐三, 金武 洋

### A CASE OF MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMA ASSOCIATED WITH VON RECKLINGHAUSEN'S DISEASE

Kousuke TAKEHARA, Yasuyoshi MIYATA, Manabu MATSUO,  
Hideki SAKAI, Yuzo MINAMI and Hiroshi KANETAKE

*From the Department of Urology, Nagasaki University School of Medicine*

A 48-year-old woman suffering from chest and lumbar pain was referred to our clinic for treatment. She had a history of von Recklinghausen's disease with multiple café-au-lait spots and neurofibromatosis. Computed tomography demonstrated a large tumor in the left adrenal gland and a small lesion in the liver, with the levels of plasma and urinary catecholamines being elevated. <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy showed abnormal accumulations in the left adrenal tumor and multiple bone lesions. A diagnosis of malignant pheochromocytoma with liver and bone metastases was made, and the patient received chemotherapy. Seven months after the diagnosis of malignant pheochromocytoma, she died of pulmonary edema due to disease progression. Autopsy revealed malignant pheochromocytoma with liver, lung, bone and lymph nodes metastases.

We reviewed the literature on pheochromocytoma associated with von Recklinghausen's disease. To our knowledge, only 7 cases of malignant pheochromocytoma associated with von Recklinghausen's disease have been reported in Japan.

(Acta Urol. Jpn. 47 : 257-260, 2001)

**Key words:** von Recklinghausen's disease, Malignant pheochromocytoma

#### 緒 言

Von Recklinghausen 病は皮膚の色素斑と神経線維腫を特徴とする常染色体優性遺伝疾患である。今回われわれは von Recklinghausen 病に合併した悪性褐色細胞腫の 1 例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

#### 症 例

患者 : 48歳, 女性

主訴 : 腰痛

既往歴 : 17歳時 von Recklinghausen 病を指摘された。高血圧の既往はなかった。

家族歴 : 父, 長男, 次男に von Recklinghausen 病を認めたが, 合併症などの詳細は不明であった。

現病歴 : 1995年 1月頃より胸部痛を自覚した。また腰痛も出現し近医を受診したところ, 腹部 CT 上, 左副腎に巨大な腫瘍を認め, <sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) シンチグラフィでは多発性の高集積像を認めた。内分泌学的検査では血中および尿中のカテコールミンが上昇しており, 悪性褐色細胞腫

を疑われ, 1995年 5月30日精査加療目的にて当科入院となった。

入院時現症 : 身長 140 cm, 体重 44 kg, 血圧 100/74 mmHg, 脈拍 90/分, 全身に多発する café-au-lait 斑および神経線維腫を認めた。

入院時検査所見 : 血液生化学的検査所見では Hb 9.1 g/dl, Hct 30.8% と軽度の貧血があり, ALP は 741 IU/l (基準値 88~270) と上昇していた。内分泌学的検査所見では血中ドーパミンは正常範囲内であったが, 血中アドレナリン 220 pg/ml (基準値 <120), 血中ノルアドレナリン 4,860 pg/ml (基準値 100~410) と上昇していた。尿中ホルモン値は, アドレナリン 35.6 μg/day (基準値 2~30), ノルアドレナリン 483.6 μg/day (基準値 25~120), ドーパミン 3,404.5 μg/day (基準値 150~950) といずれも上昇し, 尿中 VMA も 94.19 mg/day (基準値 2.00~8.00) と上昇していた。

画像診断 : 腹部 CT 上, 左副腎に内部が不均一に造影される径 10 cm の腫瘍を, また肝にも径 2 cm の腫瘍を認めた (Fig. 1)。骨シンチグラフィでは高集積像が多発し, <sup>131</sup>I-MIBG シンチグラフィでも

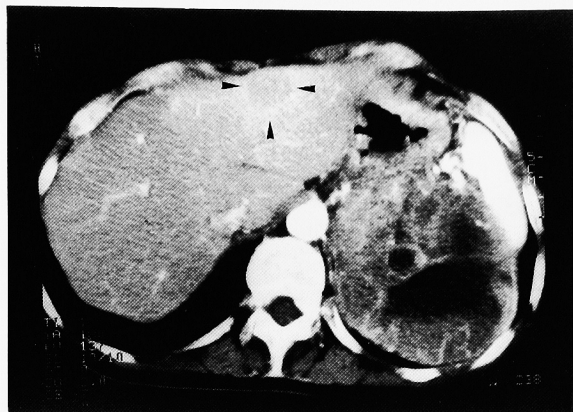


Fig. 1. Computed tomography showed a large, left adrenal tumor and a metastatic liver tumor (arrow heads).

左副腎腫瘍および骨シンチグラフィの高集積部位に一致して高集積像を認めた (Fig. 2)。以上より肝および骨転移を伴う悪性褐色細胞腫と診断した。

臨床経過：画像上、原発巣の手術は困難と判断され、cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine による多剤併用化学療法 (以下 CVD 療法) を開始した。CVD 療法を2コース行ったが、治療効果判定は原発巣と肝転移巣は変化なく、骨転移巣は増大傾向を認めた。血中・尿中カテコールアミンも改善傾向なく、全身状態は徐々に悪化した。その後麻痺性イレウスなどを併発し追加治療を行うことなく、1995年12月27日肺水腫にて死亡した。

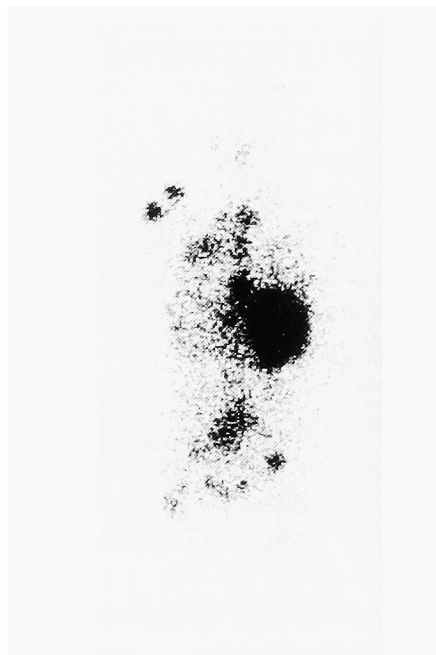


Fig. 2.  $^{131}\text{I}$ -meta-iodobenzylguanidine ( $^{131}\text{I}$ -MIBG) scintigraphy revealed multiple hot spots.

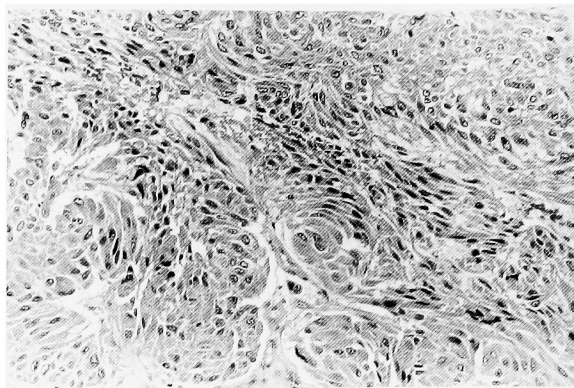


Fig. 3. Histology of adrenal tumor (H & E stain  $\times 100$ ): The tumor is mainly composed of solid proliferation of spindle cells showing marked nuclear atypia.

病理解剖：左副腎に中心部に壊死を伴う腫瘍を認め、組織学的に核異型の強い腫瘍細胞が充実に増殖していた。また、肝、骨、肺、リンパ節に多発性の転移巣を認め、悪性褐色細胞腫と確定診断された (Fig. 3)。

## 考 察

Von Recklinghausen 病は皮膚の café-au-lait 斑と神経線維腫を主徴とし、脳腫瘍、悪性神経鞘腫、視神経膠腫、血管病変など多彩な症候のみられる常染色体優性遺伝疾患である。Von Recklinghausen 病は神経線維腫症 1 型とも呼ばれ、両側性聴神経腫瘍を伴う神経線維腫症 2 型とは原因遺伝子が異なっている<sup>1)</sup>。神経線維腫症 1 型は17番染色体長腕にある原因遺伝子の変異または欠失が、神経線維腫症 2 型は第22番の部分欠失や相互転座が明らかとなっている。

Von Recklinghausen 病と褐色細胞腫の合併例に関する報告は散見され、臨床的には von Recklinghausen 病の0.1~5.7%に、剖検例では3.3~13%に褐色細胞腫の合併を認めている。Walther ら<sup>2)</sup>は von Recklinghausen 病に合併した褐色細胞腫の148症例を集計し臨床的に検討している。その結果、片側性が84.2%で、両側性は14%であり、高血圧を伴うものが61%、無症状は22%であったと報告している。また高血圧を伴う von Recklinghausen 病の20~56%に褐色細胞腫の合併があり、高血圧のある von Recklinghausen 病患者においては褐色細胞腫のスクリーニング検査が必要であると主張している。

Zoller ら<sup>3)</sup>は、von Recklinghausen 病患者は神経線維肉腫や腺癌などの悪性腫瘍を合併する頻度が高いと述べ、米村ら<sup>4)</sup>も本邦における癌腫合併例を報告し、von Recklinghausen 病と悪性腫瘍との関連を遺伝学的に考察している。しかし悪性褐色細胞腫の合併例に関する報告症例は少なく、Walther ら<sup>2)</sup>の検討では von Recklinghausen 病に合併した褐色細胞腫148

Table 1. Reported cases of malignant pheochromocytoma associated with von Recklinghausen's disease in Japan

No.	報告者	年齢	性別	症状	治療	転移	予後
1	岸	46	女	全身倦怠感, るいそう	(-)	肝・リンパ節	6日後死亡
2	大石	23	男	高血圧, 視力障害	手術	(+)	不詳
3	中島	53	女	側腹部膨隆	試験開腹生検	肝	不詳
4	栗津	36	男	腰痛	(-)	肺・骨	死亡
5	Nakagawara	14	女	発熱, 体重減少	化学療法	肺・肝・骨・リンパ節	6カ月後死亡
6	Okada	36	男	背部痛	化学療法	肺・骨	3カ月後死亡
7	久吉	21	女	(-)	化学療法	肺・肝・骨	8カ月後死亡
8	自験例	48	女	腰痛	化学療法	肺・肝・骨・リンパ節	7カ月後死亡

症例のうち悪性褐色細胞腫の割合は11.5%であった。一般的に褐色細胞腫の約10%が悪性であり, 特に von Recklinghausen 病に悪性褐色細胞腫を合併しやすいという傾向は認められていない。Von Recklinghausen 病に合併した悪性褐色細胞腫は, われわれが検索し得たかぎりでは自験例が本邦8例目である (Table 1)<sup>5-7)</sup>。8例中6例は腫瘍の進行によると考えられる疼痛や全身状態の悪化で発見され, 高血圧や動悸などの褐色細胞腫に特徴的な症状は認められていない。このため発見された時にはかなり進行しており予後不良の症例が多い。

病理組織学的には良性の褐色細胞腫でもしばしば多形性に富んだ細胞異型を示し, また被膜への浸潤, 血管内侵入像が見られることも稀でないため, これらの所見が必ずしも悪性の確証にはならない<sup>8)</sup>。このため悪性褐色細胞腫の診断には, 他臓器の悪性腫瘍の診断根拠があてはまらず, 副腎外への転移を証明しないかぎり悪性と断定することは難しい。

一般的に悪性褐色細胞腫の治療の第1選択は手術治療であり, その他 cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine を組み合わせた CVD 療法や <sup>131</sup>I-MIBG 療法が施行されている。最近では <sup>131</sup>I-MIBG 療法や動脈塞栓術と CVD 療法を施行した症例も報告され<sup>9,10)</sup>, その有効性が検討されている。しかし延命効果のあった症例の多くは原発巣が外科的に切除されており, 自験例のように多発性に転移を伴い手術不可能な症例はきわめて予後不良である場合が多い。

Von Recklinghausen 病の60%以上は重篤な合併症なく天寿を全うし, von Recklinghausen 病そのものが直接の死因となることは少ない<sup>11)</sup>。直接の死因となるものとしては, 悪性神経鞘腫, 硬膜腫, 視神経膠腫, 脊髄腫瘍などがあげられ, 悪性褐色細胞腫の合併は稀である。しかし通常より褐色細胞腫を合併する可能性は高く, また褐色細胞腫は病理組織学的に良性か悪性かの判別が難しい場合が多い。褐色細胞腫の手術後長期間経過してから転移巣が発見される場合もあり<sup>12)</sup>, 良性と判断され切除された症例も悪性の可能性があることを念頭に入れ, 経過観察する必要がある。

る。

## 結 語

Von Recklinghausen 病に合併した悪性褐色細胞腫の1例を報告すると共に若干の文献的考察を行った。

## 文 献

- Mulvihill JJ, Parry DM, Sherman JL, et al.: NIH conference. neurofibromatosis 1 (Recklinghausen disease) and neurofibromatosis 2 (Bilateral acoustic neurofibromatosis). an update. *Ann Intern Med* **113**: 39-52, 1990
- Walther MM, Herring J, Enquist E, et al.: Von Recklinghausen's disease and pheochromocytoma. *J Urol* **162**: 1582-1586, 1999
- Zoller MF, Rembeck B, Oden A, et al.: Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer* **79**: 2125-2131, 1997
- 米村重則, 奥野利幸, 山田泰司, ほか: von Recklinghausen 病に合併した膀胱癌の1例. *泌尿紀要* **43**: 585-588, 1997
- 神谷知至, 安井俊行, 鈴木 修, ほか: 褐色細胞腫に合併した von Recklinghausen 病の1剖検例ならびに本邦報告例の文献的考察. *癌の臨* **32**: 1872-1878, 1986
- Okada E and Shozawa T: Von Recklinghausen's disease (neurofibromatosis) associated with malignant pheochromocytoma. *Acta Pathol Jpn* **34**: 425-434, 1984
- 久吉隆郎, 難波 亨, 平田正信, ほか: 肺転移巣で発見された von Recklinghausen 病を伴う副腎原発悪性褐色細胞腫の1例. *肺癌* **30**: 593, 1990
- 河合紀生子, 入江準二, 重松和人, ほか: 褐色細胞腫の病理組織. *内分泌外科* **11**: 321-330, 1994
- 武田正之, 片桐明善, 金井利雄, ほか: 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
- 浮村 理, 細井信吾, 伊藤英晃, ほか: <sup>131</sup>I-meta-iodobenzylguanidine (<sup>131</sup>I-MIBG) 放射線療法と CVD (cyclophosphamide, vincristine, dacar-

- bazine) 化学療法を行った悪性褐色細胞腫の1例.  
日泌尿会誌 **85** : 811-814, 1994
- 11) 新村真人 : Recklinghausen 病. 日臨増刊号 **50** :  
168-175, 1992
- 12) Mornex R, Badet C and Peyrin L: Malignant  
pheochromocytoma : a series of 14 cases observed  
between 1966 and 1990. J Endocrinol Invest  
**15** : 643-649, 1992
- (Received on August 4, 2000)  
(Accepted on September 29, 2000)