

悪性パラガングリオーマの1例

旭川医科大学医学部泌尿器科学教室 (主任: 八竹 直教授)

吉原 秀樹, 藤井 敬三, 岡村 廉晴, 井内 裕満
森川 満, 徳中 荘平, 八竹 直

A CASE OF MALIGNANT PARAGANGLIOMA

Hideki Yoshihara, Hiromitsu Fujii, Kiyoharu Okamura,
Hiromichi Iuchi, Mitsuru Morikawa,
Sohei Tokunaka and Sunao Yachiku

From the Department of Urology, Asahikawa Medical College

Herein we report a case of paraganglioma. The metastatic lesion was incidentally found in a 64-year-old man by chest roentgenography. The primary tumor was extra-adrenal and was revealed to be malignant. The patient was normotensive without clinical symptoms despite extreme high serum and urinary dopamine levels. A venous injection of 5 mg metoclopramide elicited a significant increase of the blood pressure. This phenomenon disappeared after surgical excisions of the primary and metastatic lesions. The metoclopramide test is considered to be useful to diagnose asymptomatic paraganglioma.

(Acta Urol. Jpn. 39: 349-352, 1993)

Key words: Malignant paraganglioma, Metoclopramide test

緒 言

Paraganglioma とは、副腎以外の傍神経節 (paraganglion) 由来の腫瘍を総称し、副腎外褐色細胞腫とも呼ばれる一方で、臨床的にはカテコールアミン過剰症状を伴わない例も多いといわれている¹⁾。今回われわれは健診時の胸部X線像の異常を契機として偶然発見された無症候性の malignant paraganglioma の1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: 64歳, 男性

主訴: 右腎上部の腫瘍精査

現病歴: 1989年7月健診時に、胸部異常陰影を指摘され同年11月他院内科入院。精査の結果、血中および尿中カテコールアミンの異常高値と画像診断上右腎上部および右第5肋骨に腫瘍を認めたため1990年1月精査治療目的に当科入院となる。

既往歴・家族歴: 特記すべきことなし。

入院時現症: 身長 165 cm, 体重 60 kg, 体格栄養中等度, 血圧 110/70 mmHg (臥位), 脈拍66/分整, 右側胸部に軽度圧痛を認めたが腹部に腫瘍は触知せず表

在リンパ節の腫脹も認めなかった。

一般検査所見・末梢血・生化学・電解質に異常なく、心電図は正常、尿検査も正常であった。眼底所見は両側とも KW IIa であった。

内分泌学的検査: 副腎皮質系では、尿中 17-OHCS が 23.1 mg/日と高値を示す他は正常範囲であったが、副腎髄質系では血中ノルアドレナリン 2,590 pg/ml, ドーパミン 2,580 pg/ml, アドレナリン 20 pg/ml, 尿中ノルアドレナリン 4,520 μg/日, ドーパミン 13,700 μg/日, アドレナリン 63.3 μg/日であり血中および尿中ノルアドレナリンとドーパミンの異常高値と尿中アドレナリンの高値を認めた。尿中バニールマンデル酸, ホモバニール酸, ノルメタネフリンは軽度上昇していた。

画像診断: 胸部X線上, 右上肺野に異常陰影を認め、心拡大はなかった (Fig. 1a)。

胸部 CT 上, 右第5肋骨に骨破壊像を伴う 8×5 cm の腫瘍陰影を認めたが、肺野は圧排所見のみで明らかな異常はなかった (Fig. 1b)。

腹部 CT 上, 右腎上部に直径約 5 cm で辺縁不整な腫瘍を認め、一部に石灰化および low density area を伴っていた (Fig. 2a)。

腹部 MRI では右腎後上方に T₁ 強調像にて低信

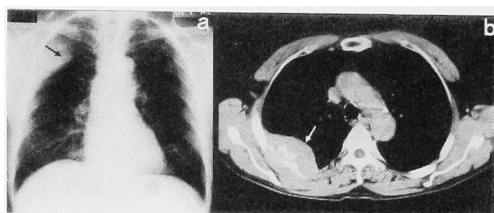


Fig. 1a: Chest plain X-ray shows an abnormal shadow in right upper field. (black arrow)

1b: CT scan demonstrates an abnormal mass (white arrow) of the chest wall.

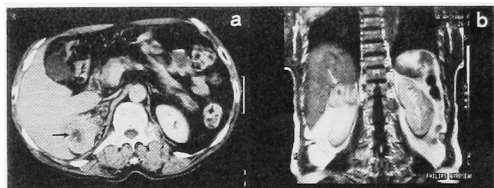


Fig. 2a: Abdominal CT scan demonstrates a solid mass with low density area at the upper region of the right kidney.

2b: Coronal MRI revealed a low intensity mass (T1 weighted image)

号の類円形の腫瘤を認め、Gd-DTPA 投与により腎実質と同程度に強く enhance されたが全体的に不均一な像を示していた (Fig. 2b)。CT・MRI 上、左副腎には異常所見を認めなかった。

超音波検査では、右腎の上方に肝・腎との境界明瞭で表面やや不整な 56×53×49 mm の hypoechoic な腫瘤を認めた。内部はほぼ均一であった。

右副腎動脈造影では 3 本の副腎動脈より栄養される hypervascular な腫瘤を認め血管の不整像も見られた。同時に施行した右副腎静脈のサンプリングでは、ノルアドレナリン濃度は 60,990 pg/ml (末梢血正常値 40~350)、ドーパミン濃度は 3,940 pg/ml (末梢血正常値 700 以下) と高値であり、アドレナリンは軽度上昇していた。

全身骨シンチグラムでは右第 5 肋骨背部に異常集積を認めた。

薬剤負荷試験：クロニジン (カタプレス®) 抑制試験では 0.3 mg 経口投与により血中ノルアドレナリンは前値 2,060 pg/ml、3 時間後 1,770 pg/ml と抑制されなかった。

メトクロプラマイド (プリンペラン®) 負荷試験では 5 mg 静注 2 分後、血圧は 108/73 mmHg から 157/92 mmHg と上昇し、血中ノルアドレナリン濃度は静注前 2,860 pg/ml に対し、静注 5 分後 8,700 pg/ml まで上昇していた (Fig. 3)。

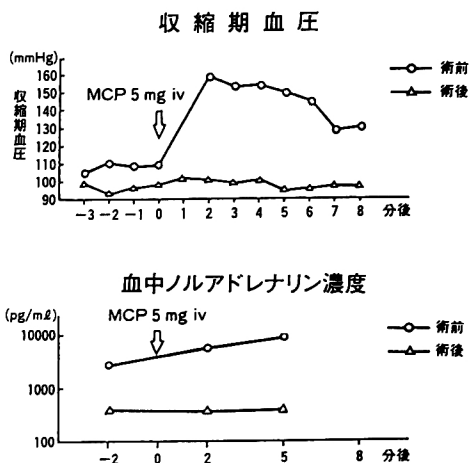


Fig. 3. Changes in blood pressure and noradrenalin level after administration of metochlopramide before and after operation.

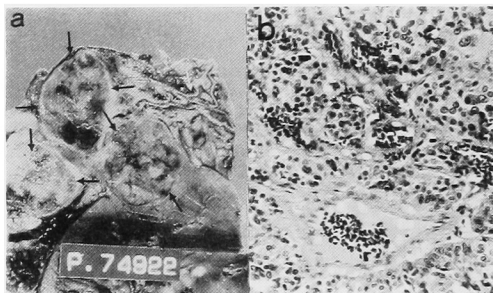


Fig. 4a: Macroscopic appearance of the tumor. Cut surface of the tumor (black arrow) shows areas of dark brown color of hemorrhage and necrosis. The tumor is covered by a hard capsule. The kidney and the adrenal gland are intact (white arrow).

4b: Photomicrograph of the tumor. Tumor cells resemble those of neuroblastoma. Marked pleomorphism and variation in size of the nuclei are seen. Invasions in vessels are also observed. H-E stain ×231

以上より右副腎の悪性褐色細胞腫および右第 5 肋骨転移と診断し 1990 年 2 月 5 日手術を施行した。α ならびに β blocker の投与、輸血等の術前処置は特に行わなかった。

手術所見：全身麻酔下、右腰部斜切開にて後腹膜腔に至る。腫瘍は右腎上極に強く癒着しており、一部腹膜に浸潤していたため右腎・腹膜を含め en bloc に摘出した。術中操作により一過性の高血圧 (200/150 mmHg) を認めたが、特に降圧剤は使用せず下降し

た。血圧上昇時の血中ノルアドレナリン濃度は 43,000 pg/ml, アドレナリン濃度は 440 pg/ml まで上昇していた。

摘出標本: 重量 266 g。腫瘍は硬い被膜に包まれ健常副腎との連続性はなく右腎へ結節状に突出する発育を示し, 断面は暗赤色で一部出血・壊死を伴っていた (Fig. 4a)。

病理組織所見: 腫瘍細胞の異型性は強く, 核の大小不同も認められた (Fig. 4b)。また, 神経芽細胞腫の組織像に類似している部分もあり, クロモグラニン陽性であった。

術後経過: 患者は, 当科の術後, 当院外科に転科のうへ胸壁腫瘍に対し経皮的針生検を施行された。組織学的にも前述腫瘍の転移巣と診断し, 1990年4月5日右第4, 5, 6肋骨の合併切除術および胸壁補填術を行った。

転移巣摘出後, 尿中カテコールアミン3分画は, ほぼ正常値まで復したが内分泌学的には病巣の残存が疑われた。画像診断上は明らかな病巣を認めないため当院退院とし, 退院後は3回の精査入院を含め厳重な経過観察とした。しかし1991年11月, 骨シンチグラムおよびCTにて腰椎への転移巣を確認し, Averbuchらの regimen に従い, cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine の三者併用による化学療法を施行したが, 明らかな効果はえられず, 次第に全身状態は悪化し, 1992年11月27日他院にて死亡した。

考 察

悪性褐色細胞腫の発生頻度は三浦らの全国調査によると褐色細胞腫全体の12.7%とされ悪性例は良性例に比べ無症候性あるいは異所性の頻度が高いと報告されている。

褐色細胞腫とパラガングリオーマとは本来組織型は同じであるが現状では両者を区別する厳密な定義はなく一般的には副腎髄質より発生した内分泌腫瘍を褐色細胞腫と呼び, 傍神経節由来の腫瘍は, パラガングリオーマと呼ばれるが, 時に副腎外褐色細胞腫とは呼ばれる¹⁾。したがって三浦らの調査はパラガングリオーマも含めた集計と思われる。

パラガングリオーマの悪性の診断は褐色細胞腫同様, 組織学的には核の分裂像や脈管浸襲の有無が重要な所見⁴⁾であるが, 組織学的検索のみでは悪性の診断は困難といわれる⁵⁾。

同じような組織所見を呈しながら, 内分泌活性が陽性で高血圧を呈するものや非活性で無症状のものが存在する考え方として, つぎのようにいろいろなことが

検討されている。まずカテコールアミン系の内分泌的特徴として高血圧例では通常ノルアドレナリン優位型であるのに対し無症候性例では自験例のようにドーパミンが上昇している症例が多いとされており, Feldmanら⁶⁾は正常血圧の褐色細胞腫細胞では dopamine- β -hydroxylase 活性が欠如しておりドーパミンからノルアドレナリンへの代謝が障害されている点を指摘している。

褐色細胞腫患者が高血圧を呈さない場合その病態として Proyeら⁷⁾は, ドーパミンの antiadrenergic action に注目し, 血圧のコントロールにはカテコールアミン3者の平衡状態が関与し高血圧の有無は, 尿中ドーパミン/ノルアドレナリン+アドレナリン比に依存するとしており, 高血圧群12例ではこの比が 0.380 ± 0.274 , 正常血圧群8例では 5.470 ± 4.840 と正常血圧群では高値を示す傾向があり, 明らかな有意差を認めたと報告している。自験例も3.53と高値であり正常血圧群に属していた。

Puyoら⁸⁾は, カテコールアミンの硫酸基合能の重要性を指摘し, 結合型・非結合型のバランスで血圧異常が生ずることを示した。すなわち硫酸基合能の増加により遊離の活性型カテコールアミンの減少をきたした場合に正常血圧を呈すると述べている。

また Louisら⁹⁾は健康人や高血圧性の褐色細胞腫患者では尿中ドーパは検出されないが正常血圧の褐色細胞腫患者では尿中および腫瘍組織内ドーパ濃度が高値であることから, ドーパのノルアドレナリンに対する拮抗作用が高血圧を欠く一因であるという。

このように血中および尿中カテコールアミンが高値にもかかわらず高血圧をきたさないメカニズムに関しては不明な点が多い。

近年, 昇圧誘発法としてメトロプラマイド負荷試験が利用されるがこの昇圧の機序について, Grashinskyら¹⁰⁾はメトロプラマイドがカテコールアミンの代謝経路中のモノアミンオキシダーゼ活性を選択的に抑制するため腫瘍組織内のカテコールアミン濃度が増加すること, またメトロプラマイドの持つチラミン様作用によりカテコールアミンの脱顆粒が促進されることによると述べている。無症候性であった自験例においても術前検査で5mg投与により高血圧が誘発されたが術後は無反応であり (Fig. 3), 本試験は診断上有用な検査法と思われた。

本疾患の治療については外科的切除が第一である。しかし手術不能例あるいは再発・転移をきたした場合は有効な治療法はなく, 予後不良である。化学療法^{2,11)}放射線療法¹²⁾が行われることが多いが血管塞栓術¹³⁾

温熱療法¹⁴⁾等の報告もある。しかしいずれも十分な治療効果はえられていないようである。

結 語

自験例は原発巣および転移巣を外科的に切除しえたが、術後も尿中ドーパミンは完全には正常化せず術後19カ月目に新たな転移巣が確認された。血中・尿中カテコールアミンは再発の有無の指標として重要である。しかし病巣の切除後もカテコールアミン値が正常化しないにもかかわらず画像上明らかな再発の所見がえられない場合、従来の画像診断のみでは早期に病巣を検出することは困難と思われる、¹³¹I-MIBGを用いたRI検査がわが国でも積極的に行えるようになることが望まれた。

本論文の要旨は、第301回日本泌尿器科学会北海道地方会において発表した。

文 献

- 1) 木村伯子, 笹野伸昭: 副腎髄質・傍神経節・現代病理学大系第17巻B(内分泌系Ⅱ)副甲状腺・副腎・胃腸膵内分泌系。飯島宗一編。第1刷, pp. 273-304, 中山書店, 東京, 1991
- 2) Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, et al.: Malignant pheochromocytoma: Effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Ann Intern Med* **109**: 267-273, 1988
- 3) 三浦幸雄, 石塚由紀: 悪性褐色細胞腫に関する第2次全国調査について, 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班昭和59年度研究報告書。266-278, 1985
- 4) Lack EE, Cubilla AL, Woodruff JM, et al.: Extra-adrenal paragangliomas of the retroperitoneum. *Am J Surg Pathol* **4**: 109-120, 1980
- 5) 江川雅之, 中嶋和喜, 横山 修, ほか: 悪性褐色細胞腫の1例。臨泌 **44**: 162-165, 1990
- 6) Feldman JM, Blalock JA, Zern RT, et al.: Deficiency of dopamine-β-hydroxylase. A new mechanism for normotensive pheochromocytomas. *Am J Clin Pathol* **72**: 175-185, 1979
- 7) Proye C, Fossati P, Fontaine P, et al.: Dopamine-secreting pheochromocytoma: An unrecognized entity? Classification of pheochromocytomas according to their type of secretion. *Surgery* **100**: 1154-1162, 1986
- 8) Puyo AM, Levin GM, Armando I, et al.: Free and conjugated plasma catecholamines in pheochromocytoma patients with and without sustained hypertension. *Acta Endocrinol (Copenh)* **113**: 111-117, 1986
- 9) Louis W, Doyle A, Heath W, et al.: Secretion of dopa in pheochromocytoma. *Br Med J* **4**: 325-327, 1972
- 10) Grashinsky EA, Rubio MC, Moyano MB: Metoclopramide increases the release of Catecholamines from isolated human pheochromocytomas. *J Hypertens* **2**: 127-129, 1984
- 11) 荒木富雄, 千種一郎, 斉藤 薫, ほか: 骨転移を伴った悪性異所性褐色細胞腫の1例。泌尿紀要 **35**: 1005-1007, 1989
- 12) 中内憲二, 木戸 晃, 師富邦夫, ほか: 高血圧を伴わない悪性褐色細胞腫。臨泌 **43**: 353-355, 1989
- 13) 山門 実, 多川 斉, 坂本善郎, ほか: 悪性褐色細胞腫の1例。ホと臨床 内分泌 興味ある症例第7集 **34**: 293-296, 1986
- 14) 大野晃裕, 曾根正好, 西川 恵, ほか: 放射線治療に温熱療法を併用して良好な治療成績がえられた悪性褐色細胞腫の1症例。腎と透析 **30**: 139-145, 1991

(Received on September 11, 1992)
(Accepted on January 14, 1993)