

膀胱褐色細胞腫の1例

近畿大学医学部泌尿器科学教室（主任：栗田 孝教授）

片 岡 喜 代 徳

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：園田孝夫教授）

藤 岡 秀 樹

高橋クリニック（高橋香司院長）

北 村 憲 也

柏井クリニック

柏 井 浩 三

A CASE OF PHEOCHROMOCYTOMA OF THE URINARY BLADDER

Kiyonori KATAOKA

*From the Department of Urology, Kinki University Hospital**(Director: Prof. T. Kurita, M.D.)*

Hideki FUJIOKA

*From the Department of Urology, Osaka University Hospital**(Director: Prof. T. Sonoda, N.D.)*

Kenya KITAMURA

From Takahashi Clinic (Director: K. Takahashi)

KOZO KASHIWAI

From Kashiwai Clinic

A case of pheochromocytoma of the urinary bladder was reported.

A 43-year-old man visited us with chief complaint of gross hematuria. The physical examination was essentially negative except for hypertension (150/100 mmHg). IVP demonstrated normal upper urinary tract but a filling defect in the bladder. Cystoscopic examination revealed a non-villous and broad based tumor in the anterior bladder wall. With the diagnosis of bladder tumor trans-urethral snare resection of the tumor was performed. During the resection blood pressure rose to 254/150 mmHg and dropped to 180/100 mmHg by the injection of phentolamine 5 mg. Catecholamine levels in the 24 hour urine of the following day were abnormally elevated. The histological diagnosis was pheochromocytoma of the urinary bladder. Following the histological report a more detailed history was taken from the patient. For five years he had experienced headache and palpitation after miction and those episodes had gradually increased. The patient was subsequently operated upon and a partial cystectomy was performed. Postoperatively a normal voiding pattern was resumed without spells, but hypertension persisted. A 24 hour catecholamine levels were slightly elevated on the 7th postoperative day. The patient was discharged on the 26th postoperative day. At present he is asymptomatic except for hypertension.

The literature was reviewed briefly about pleochromocytoma of the urinary bladder.

緒 言

膀胱褐色細胞腫は非常に稀な疾患であるが、排尿時に動悸、頭痛、胸内苦悶などの特異な症状を伴い、診断には訴えや問診がきわめて重要な点となる。しかし、これらの訴えは往々にして神経症や自律神経失調症として処理されている場合も多く、診断までに期間を要することがある。われわれも、排尿時発作 (mictional adrenergic syndrome) に対して自律神経障害とされた他院の診断を患者が信じ、これらの症状を訴えなかったために本疾患の診断が困難であった症例を経験した。ここに、その症例を報告するとともに、若干の文献的考察を加える。

症 例

患者：43歳，男性。

初診：1979年7月30日

主訴：肉眼的血尿

家族歴：父，叔母2人，同胞4人中3人に高血圧を認める。

既往歴：1960年虫垂切除術。1969年8月仕事で機械による腹部外傷。同11月腸閉塞にて癒着剝離術。1976年より高血圧症。

現病歴：1979年7月25日より肉眼的血尿を認めるため、大阪厚生年金病院泌尿器科を受診した。

DIPにて膀胱に陰影欠損，膀胱鏡にて膀胱前壁に拇指頭大の腫瘍を認めたため，8月17日膀胱腫瘍の診断のもとに入院した。

入院時現症：体格栄養中等度。血圧150～100mmHg。脈拍60/分整。胸部に理学的異常所見を認めない。腹部は平坦，軟，上腹部から下腹部にかけ正中に約20cmの手術痕，また回盲部に約7cmの手術痕を認める。

入院時検査成績：検血：赤血球 $512 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，白血球数 $7900/\text{mm}^3$ ，Hb 15.7 g/dl，Ht 45.3%，血沈：1時間値 2 mm，2時間値 7 mm，血液化学：総蛋白 7.5 g/dl，GOT 38 mU/ml，GPT 37 mU/ml，Al-P 67 uU/ml，T-bilirubin 0.9 mg/dl，BUN 13 mg/dl，creatinine 1.2 mg/dl，FBS 117 mg/dl，Na 143 mEq/l，K 4.2 mEq/l，Cl 113 mEq/l，Ca 9.6 mg/dl，尿所見：外観黄色透明，pH 5.5，比重 1.030，蛋白(±)，糖(±)，沈渣，赤血球 18～22/F，白血球 1～2/F，円柱(—)，尿細胞診：陰性。

心電図所見：ほぼ正常。

レ線所見：胸部レ線像では異常を認めない。DIPでは上部尿路に異常を認めない。膀胱に径3cm大の

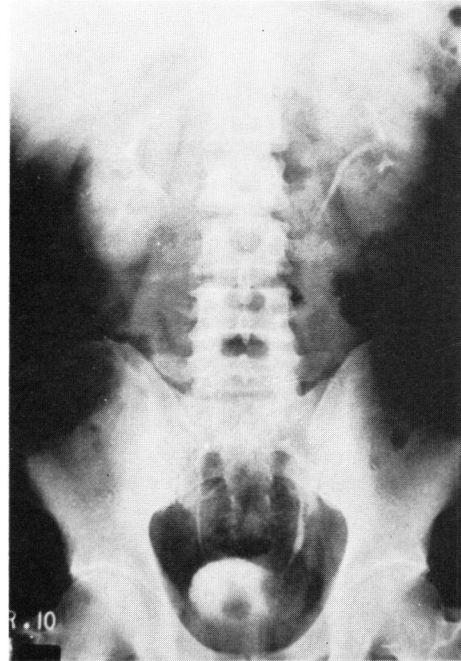


Fig. 1. DIP shows the filling defect in the bladder.

陰影欠損を認める (Fig. 1)。

膀胱鏡所見：膀胱前壁より頂部にかけて，拇指頭大で非乳頭状の腫瘍を認める。

入院後の経過：1979年8月22日，腫瘍切除の目的で transurethral share resection¹⁾ (TUSR-BT) を施行したところ，腫瘍を切除時，血圧が急に 254～150 mmHg と上昇し心室性期外収縮が多発した。phentolamine 5 mg 静注にて血圧は 180～100 mmHg まで下降した。これより膀胱褐色細胞腫を疑い，TUSR-BT は中止した。手術翌日の尿中カテコールアミンを測定すると，アドレナリン 40.9 $\mu\text{g}/\text{day}$ (正常1～11 $\mu\text{g}/\text{day}$) ノルアドレナリン 495.9 $\mu\text{g}/\text{day}$ (正常10～90 $\mu\text{g}/\text{day}$) と異常高値を示した。再度，問診しなおすと，5年前よりときどき排尿後に動悸を認めていた。3年前にその症状を訴え近医を受診したところ，高血圧を指摘され降圧剤の投与を受けたが，排尿後の動悸については自律神経失調症と診断された。1979年4月より排尿後の動悸のほか，さらに頭痛，発汗なども認めた。それゆえ，2，3の医院で診察を受けるも特に異常がないとの診断のため，当院受診時にはこの排尿時の症状には触れなかったことが判明した。TUSR-BT の組織学的診断は膀胱褐色細胞腫であった。

褐色細胞腫が多発性かどうか，また転移の有無について精査のため腹部大動脈造影，腹部 CT を施行し

たが異常を認めなかった。以上の結果より、1979年9月17日腫瘍部の膀胱部分切除術を施行した。

手術所見：下腹部正中切開にて腹膜外に膀胱に達した。膀胱を開くと拇指頭大の腫瘍を膀胱前壁に認めた。腫瘍は正常漿膜におおわれていたが、膀胱壁外に向っても大きく突出していた。腫瘍周囲を止血しながら周囲の正常組織も含めて腫瘍を切除した。腫瘍切除時、血圧は250～145 mmHgまで上昇していたが、切除直後も200～120 mmHgまでしか下降しなかった。腫瘍の残存が考えられ、膀胱周囲、腸骨動脈周囲、また可及的に腹部大動脈周囲を探索したが腫瘍は認めなかった。

摘除標本：大きさ、5.0×5.5×4.0 cm、重量40 gであった。重クローム酸液で固定すると腫瘍は褐色に変化した。その剖面では、腫瘍は線維性被膜に覆われ、筋層より漿膜へ向って分葉状に突出していたが、漿膜には達していなかった (Fig. 2)。

病理学的所見：腫瘍は類円形の細胞よりなり、細胞索を形成して洞状の毛細血管により隔てられている (Fig. 3)。核は類円形のものも多く核分裂像は見られない。細胞質内には褐色の微細顆粒が認められる (Fig. 4)。以上より膀胱褐色細胞腫と診断された。

術後経過：術後数時間で血圧は150～90 mmHgまで下降したが、その以下には下らなかった。しかし、術前認めた排尿後の動悸、頭痛、発汗などの症状は消失した。術後7日目の尿中カテコールアミンを測定すると、アドレナリン8.4 µg/day、ノルアドレナリン189.9 µg/dayで、ノルアドレナリンは依然として高値

を示していた。褐色細胞腫の残存が考えられたが、10月13日一応退院し、外来で経過観察することにした。

外来通院中も高血圧が続くため、1980年1月21日精査目的で再入院した。血圧は160～100 mmHg、尿中アドレナリン15.3 µg/day、尿中ノルアドレナリン72.5 µg/dayで、尿中アドレナリンがやや高値を示していた。膀胱鏡では腫瘍の再発は認めず、腹部CTにても副腎やその後腹膜に異常を認めなかった。1980年1月26日退院し、現在外来にて経過観察中である。

考 察

褐色細胞腫はクローム親和性細胞より発生する腫瘍であり、その発生部位は副腎が圧倒的に多いが、約10%は副腎外に発生すると言われている。クローム親和性細胞 (chromaffin cell) とは神経傍節細胞 (paraganglion cell) のことであり、この細胞はノルアドレナリン、アドレナリンを含むためクローム酸塩で褐色に染まり、そのためクローム親和性細胞と呼ばれている。神経傍節細胞は交感神経母細胞 (sympathogonia) より発生し、交感神経節細胞 (sympathetic ganglion cell) と同一の起源をもつもので、交感神経節内や交感神経叢内など交感神経組織のあるところに存在する。すなわち、頸部より腰部にかけての交感神経節、腹部大動脈周囲の交感神経節や交感神経叢、副腎、Zucker-kandl 器管、また膀胱、卵巣、睪丸などにも交感神経組織とともに存在すると言われている。副腎髄質は胎生4カ月頃よりクローム親和性を示し、生後もカテコールアミンの内分泌器管として発達するが、Zucker-



Fig. 2. Cut surface of gross specimen after the potassium dichromate fixation. The tumor was seen to extend into the muscle layer in a lobulated form.

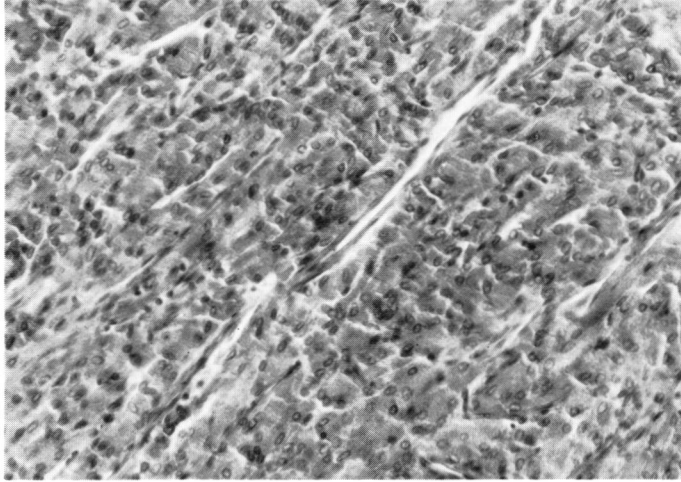


Fig. 3. The tumor was composed of ovoid and polygonal cells arranged in a trabecular fashion and separated by thin walled vascular spaces. (H & E. $\times 100$)

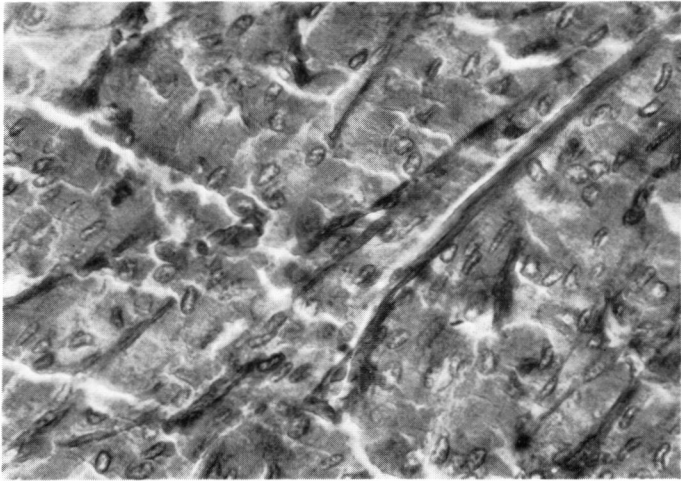


Fig. 5. The tumor cells had abundant brown granules in the cytoplasm. (H & E. $\times 200$)

kandl 器管をはじめ副腎以外のクローム親和性組織は新生児期を過ぎるとともに退化すると言われている。クローム親和性細胞が存在したところはすべて褐色細胞腫の発生部位となりうると考えられ、膀胱褐色細胞腫はこのようにして存在した膀胱のクローム親和性組織の胎生期遺残より発生すると考えられる。

さて、本邦での副腎外褐色細胞腫は副島ら²⁾の集計では72腫瘍中、腎周囲33例、それ以下の大動脈周囲27例、膀胱8例、縦隔洞、馬蹄腎狭部、陰囊内に各1例認めており、副腎外褐色細胞腫に対する膀胱褐色細胞

腫の割合は11%であった。また、Fries³⁾の集計では205例の副腎外褐色細胞腫のうち20例を膀胱に認めており、その割合は約10%であった。副腎外褐色細胞腫は全褐色細胞腫の約10%に発生すると言われているから、膀胱褐色細胞腫は全褐色細胞腫の約1%を占めるものと考えられる。

膀胱褐色細胞腫は1953年 Zimmerman⁴⁾によって第1例目が報告された。1975年高橋ら⁵⁾は内外の文献より73症例を集計しており、その後も多数の報告が続いている。本邦では1960年勝目ら⁶⁾の報告が第1例目で

あり、本症例は第10例目に相当する。膀胱腫瘍全体に対する膀胱褐色細胞腫の頻度は Albores-Saavedra⁷⁾によれば431例中2例約0.5%、Leestma⁸⁾によれば8000例中30例約0.37%であったと報告している。

われわれは1975年高橋らの膀胱褐色細胞腫症例の集計以後について内外の文献より14症例を^{2,9-20)}あらたに集計し、高橋らの集計と自験例を含め88症例について検討してみた。年齢と性別では Fig. 5 に示すように10歳代に最も多く認められ、副腎を含む褐色細胞腫全体の統計では30歳代にピークが見られるのに比べて

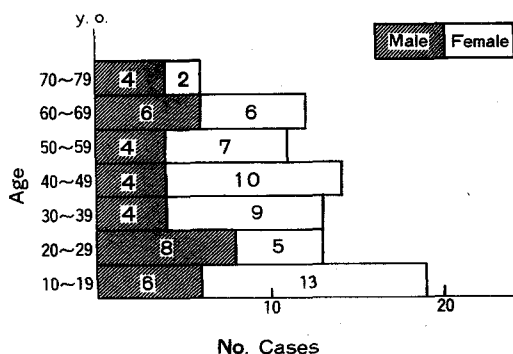


Fig. 5. Age and Sex Distribution.

特徴的である。男女比は1:1.4で女性にやや多かった。膀胱褐色細胞腫の主たる症状は、血尿、高血圧、排尿時発作であると言われている。これらの症状について調べてみると、血中を認めたもの88症例中51例61%、高血圧を認めたもの81症例中53例65%、排尿時発作を認めたもの73症例中39例53%、3症状のそろったもの73症例中15例21%であった。高血圧や排尿時発作を認めない、内分泌学的に非活動性と考えられる腫瘍は73症例中20例27%であった。本邦では Table 1 に示すように自験例を含め10例の報告があり、平均年齢は50歳、男女比は3:2で男性に多く、そのうち、血尿は7人、高血圧は5人、排尿時発作は4人に認められた。本邦では半数が高血圧や排尿時発作を認めない非活動性腫瘍であった。

排尿時発作は膀胱充滿時や排尿時に膀胱壁に加わる刺激のため腫瘍より血中にカテコールアミンが分泌され、頭痛、動悸、発汗、胸内苦悶などに訴える症状で、膀胱褐色細胞腫の最も特徴的な症状である。しかし、この症状と疾患との関係はあまり知られていないため、本症を神経症や自律神経失調症と診断される場合がしばしば見られる。また、血尿は膀胱筋層より発生した腫瘍が増大し粘膜を破り潰瘍を形成して後初めて現われる症状で、症状としては遅く出現する。本症

Table 1. Pheochromocytomas of the urinary bladder in the Japanese literature

No	報告者	年齢・性	主訴	血尿	高血圧	排尿時発作	治療法	備考
1	勝目・ほか ⁶⁾	49. ♀	排尿痛 頻尿 高血圧	(+)	(+)	(+)	膀胱部分 切除術	右腸骨動脈周囲に転移を認める。 術後高血圧持続、8ヶ月後死亡
2	田崎・ほか ²¹⁾	66. ♂	肉眼的 血尿	(+)	(-)	(-)	膀胱部分 切除術	右胸腔内に転移を認める。
3	新山・ほか ²²⁾	58. ♀	肉眼的 血尿	(+)	(-)	(-)	膀胱部分 切除術	
4	新保・ほか ²³⁾	17. ♀	心悸亢進 多汗	(-)	(+)	(-)	膀胱部分 切除術	術後より血圧の上昇。 約4年後再発にて死亡
5	秋田・ほか ²⁴⁾	59. ♂	肉眼的 血尿	(+)	(-)	(-)	膀胱部分 切除術	
6	勝見・ほか ²⁵⁾	59. ♂	肉眼的 血尿	(+)	(-)	(-)	膀胱部分 切除術	
7	高橋・ほか ⁵⁾	52. ♀	肉眼的 血尿	(+)	(+)	(+)	膀胱部分 切除術	
8	北川・ほか ⁹⁾	62. ♂	尿閉	(-)	(-)	(-)	電気切除	前立腺摘除術時 偶然に発見。
9	副島・ほか ²⁾	21. ♀	排尿後の 動悸	(-)	(+)	(+)	膀胱部分 切除術	L ₂ , L ₃ 椎体左側にも くるみ大の腫瘍を認める。
10	自験例	43. ♂	肉眼的 血尿	(+)	(+)	(+)	膀胱部分 切除術	

例も排尿時発作が出てから血尿の出現まで5年間を要しており、高橋らの症例でも12年間経過している。これは、また、膀胱褐色細胞腫が非常にゆっくり成長する腫瘍であることを裏づけているものと思われる。

膀胱褐色細胞腫では内分泌学的に非活動性の腫瘍が27%も占めている。Melicow²⁰⁾によれば、褐色細胞腫100症例のうち非活動性腫瘍は17例、17%であったと報告している。これらは2例を除き、すべて50歳以上の高齢者に見られており、高齢者に見られる褐色細胞腫は若年者の褐色細胞腫に比べて非活動性の腫瘍の占める割合が多いことを示している。膀胱褐色細胞腫に高齢者が多いのも、このように非活動性の膀胱褐色細胞腫に血尿が出現し、よく発見されるためと思われる。

確定診断法としては、尿中カテコールアミンおよびその代謝産物の測定と膀胱鏡検査が最もよく用いられる。phentolamineによる抑制試験、histamineによる誘発試験、膀胱注入試験なども用いられる。膀胱鏡検査では腫瘍の発生部位は、三角部、頂部、前壁に多いと言われており、その所見は正常粘膜におおわれ一部潰瘍を形成して突出する広基性の腫瘍、または全く正常粘膜におおわれた粘膜下腫瘍を示すことが多い。また、最近では腫瘍の局在や浸潤度をみるために、selective venous sampling や pelvic angiography が施行されている症例も多い。pelvic angiography²⁶⁾では膀胱壁にhypervascularな腫瘍血管、また早期に現れる静脈相、拡張蛇行した静脈などの所見が特徴的と言われている。褐色細胞腫は10%は多発性、10%は悪性と言われており、術前に多発性か否か、また転移の有無精査のためCTは侵襲が少なく用いられるべき検査法と思われる。

膀胱褐色細胞腫は利尿筋の収縮伸展と言う最も刺激の受けやすい位置に腫瘍があるため、内分泌学的に活動性の腫瘍では腫瘍が小さい場合にでも早期に排尿時発作が出現することが多い。このように腫瘍が小さい場合、尿中カテコールアミンとその代謝産物の測定や膀胱鏡検査では異常を認めない場合がある。したがって、症状より考え、膀胱褐色細胞腫が疑われるときには、selective venous sampling, pelvic angiography, CTなど積極的に検査を施行し、腫瘍の発見に努めるべきと思われる。

治療法としては、ほとんどの症例に膀胱部分切除術が施行されている。腫瘍は膀胱筋層より発生するため経尿道的切除では不完全で再発する場合が多い。褐色細胞腫が悪性か否かは病理組織学的に診断するのは困難で、転移の有無により判断されている。しかし、褐

色細胞腫は多発性の場合もあるため転移の判定も難しく、その腫瘍がリンパ節、骨など本来chromaffin cellのないところに出現したとき初めて転移と判明し悪性褐色細胞腫と診断される。最近、Mahoney²⁷⁾は悪性褐色細胞腫でも転移部を含めて腫瘍を摘除すれば予後は良く、また、再発しても再発した腫瘍を摘除すれば予後が良好な場合も多いと報告しており、膀胱褐色細胞腫も長期にわたり厳重な経過観察が必要と思われる。

結 語

本邦第10例目にあたる膀胱褐色細胞腫の1例を報告し、若干の文献的考察を加えた。本疾患の症状は非常に特異的であり、問診がきわめて重要であることを認識させられた症例であった。

本論文の要旨は第90回日本泌尿器科学会関西地方会にて発表した

文 献

- 1) 北村憲也・ほか：臨泌，33：885，1979.
- 2) 副島秀久・ほか：西日泌尿，41：131，1979.
- 3) Fries, J.G. and Chamberlin, J.A.: Surgery, 63: 268, 1968.
- 4) Zimmerman, I.J. et al.9 New Eng. J. Med., 249: 25, 1953.
- 5) 高橋香司・ほか：泌尿紀要，21：723，1975.
- 6) 勝目三千人・ほか：癌の臨床，7：395，1961.
- 7) Albores-Saavedra, J. et al.: Cancer, 23: 1110, 1968.
- 8) Leestma, J.E. et al.: Cancer, 28: 1063, 1971.
- 9) Javaheral, P. and Raafat, J.: Brit. J. Urol. 47: 401, 1975.
- 10) Fuselier, H.A.: J. Urol., 113: 42, 1975.
- 11) Kolawole, T.M. et al.: Brit. J. Radiology, 48: 931, 1975.
- 12) Leong, C.H. et al.: Brit. J. Urol., 48: 123, 1975.
- 13) Lindsey, C.M. et al.: Urology, 7: 210, 1976.
- 14) Maddocks, R.A. and Fagan, W.T.: Urology, 7: 430, 1976.
- 15) Whyte, A.S. and Dick, A.: Brit. J. Urol., 48: 468, 1976.
- 16) Texter, J.H. et al.: Urology, 10: 79, 1977.
- 17) Raper, A.J. et al.: Am. J. Cardiology, 40: 820, 1977.
- 18) Lieberman, P.H.: Am. J. Surg. Pathol., 1: 83, 1977.

19) 北川清隆・ほか：臨泌，11：1091，1977.
 20) Melicow, M.M.: Cancer, 40: 1987, 1977.
 21) 田崎 寛・山本泰秀：日泌尿会誌，54: 561, 1963.
 22) 新山孝二：西日泌尿，31: 701, 1969.
 23) 新保慎一郎・ほか：日本臨床，28: 2507, 1970.
 24) 秋田康年・ほか：日泌尿会誌，63: 996, 1972.

25) 勝見哲郎・ほか：臨泌，28: 529, 1974.
 26) Hietala, S.O. et al.: Acta Radiologica Diagnosis. 18: 313, 1977.
 27) Mahoney, E.M. and Harris, J.H.: J. Urol., 118: 225, 1977.

(1981年1月7日受付)

腸溶、フトラフルE顆粒新発売。たゆまざる研究の結果、長時間効果持続・長期連続投与可能な腸溶顆粒が、またひとつ加わりました。フトラフルの5剤型が遂に完成しました。



↑
フトラフルズボ・ズボS
3つの吸収経路

完成5剤型●注、カプセル、スボ、細粒、E顆粒 (新発売)
 抗悪性腫瘍剤 健保適用

フトラフル®

Turaful

(FT-207) 一般名 Tegafur

1. フトラフルは主に肝臓で活性化され、活性物質である5-FU、FUR、FUMPの濃度が長時間持続します。この長時間持続性は代謝拮抗剤による癌化学療法において極めて重要なことです。
2. フトラフルはmasked compoundのため、副作用が軽微で、長期連続投与が可能です。
3. 初回治療にも非初回治療にも有効であり、癌化学療法における寛解導入のみならず、寛解強化療法、寛解維持療法として使用され特に病理組織学的に腺癌と診断された症例に有効です。



大鵬薬品工業株式会社

〒101 東京都千代田区神田司町2-9