

急性心不全を契機に診断された副腎外褐色細胞腫の1例

倉本 朋未, 西澤 哲, 藤井令央奈, 南方 良仁
 松村 永秀, 稲垣 武, 柑本 康夫, 原 勲
 和歌山県立医科大学泌尿器科

EXTRA-ADRENAL PHEOCHROMOCYTOMA WITH THE MANIFESTATION OF CATECHOLAMINES CARDIOMYOPATHY: A CASE REPORT

Tomomi KURAMOTO, Satoshi NISHIZAWA, Reona FUJII, Yoshihito NANPOU,
 Nagahide MATSUMURA, Takeshi INAGAKI, Yasuo KOHJIMOTO and Isao HARA
The Department of Urology, Wakayama Medical University

A 22-year old female had an episode of acute heart and respiratory failure requiring mechanical ventilation during a trip overseas. Echocardiography demonstrated akinesis of the apical area (left ventricle ejection fraction (LVEF) = 15%). Since computed tomography (CT) with coronary angiography to rule out acute coronary syndrome showed no abnormalities, she was diagnosed with morphological stress cardiomyopathy due to akinesis of the apical area. After returning to Japan, she was admitted to our hospital for further examination. She had an increased level of catecholamines in 24-hour urine. ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, CT scan and fluorodexyglucose positron emission tomography revealed a retroperitoneal mass. From these results, a diagnosis of extra-adrenal pheochromocytoma with catecholamine-induced cardiomyopathy was made. Histological diagnosis of the laparoscopically resected tumor was pheochromocytoma. After the operation, the level of catecholamines in 24-hour urine was normalized.

(Hinyokika Kiyō 56 : 625-628, 2010)

Key words : Extra-adrenal pheochromocytoma, Catecholamine cardiomyopathy

緒 言

褐色細胞腫のうち、副腎外褐色細胞腫の割合は約10%である。今回われわれは、急性心不全を契機に発見された左後腹膜褐色細胞腫を経験したので報告する。

症 例

患者：22歳，女性

主訴：急性心不全精査

家族歴・既往歴：特記すべきことなし

現病歴：2009年8月，海外旅行に向かう飛行機の中で嘔吐した。着陸後，嘔吐・気分不良・胸部痛あり，救急搬送された。同日急性心不全・呼吸不全となり気管内挿管された（翌日抜管）。心エコー検査で心尖部を中心とした壁運動異常を認め，左室駆出率は15%と低下していた。血液検査では，心筋トロポニン反応陽性所見を認めた。CT冠動脈造影では冠動脈に有意狭窄を認めず，形態からたこつぼ心筋症と診断された。状態が落ち着いたので帰国し，精査目的に当院循環器内科に入院となった。若年発症の急性心不全であり誘因となる基礎疾患があると疑い，可能性のある褐色細胞腫の精査を施行したところ，尿中ノルアドレナリン148.2 μg/l，ノルメタネフリン0.81 mg/day と高値を

示した。褐色細胞腫を疑い¹³¹I-MIBGシンチグラフィを施行したところ左下腹部に集積を認めた。造影CTでは左後腹膜に辺縁部が早期に濃染され，内部不均一な低吸収域を示す径30 mm大の腫瘤を認めた。形態からたこつぼ心筋症と診断されていたが，心不全の原因はカテコラミン上昇によるカテコラミン心筋症であると考えられた。転移巣検索のためFDG-PET-CTを施行したが他に明らかな転移を疑う所見は認めなかった。

入院時現症：身長155 cm，体重47 kg，血圧124/70 mmHg，脈拍64/分，整，ほか特に異常所見はなかった。

入院時検査成績：末梢血，血液生化学検査では軽度貧血以外，異常は認めなかった。

内分泌検査：血液検査：アドレナリン0.01 ng/ml (0~0.1)，ノルアドレナリン0.45 ng/ml (0.1~0.5)，ドーパミン0.01 ng/ml (0~0.03)。尿検査：アドレナリン7.2 μg/l (0~12)，ノルアドレナリン148.2 μg/l (10~90)，ドーパミン353.1 μg/l (100~700)，ノルメタネフリン0.81 mg/day (0.1~0.28)，メタネフリン0.15 mg/day (0.04~0.18)，VMA 4.17 mg/day (1.5~4.9)。

画像所見：¹³¹I-MIBGシンチグラフィ：左下腹部

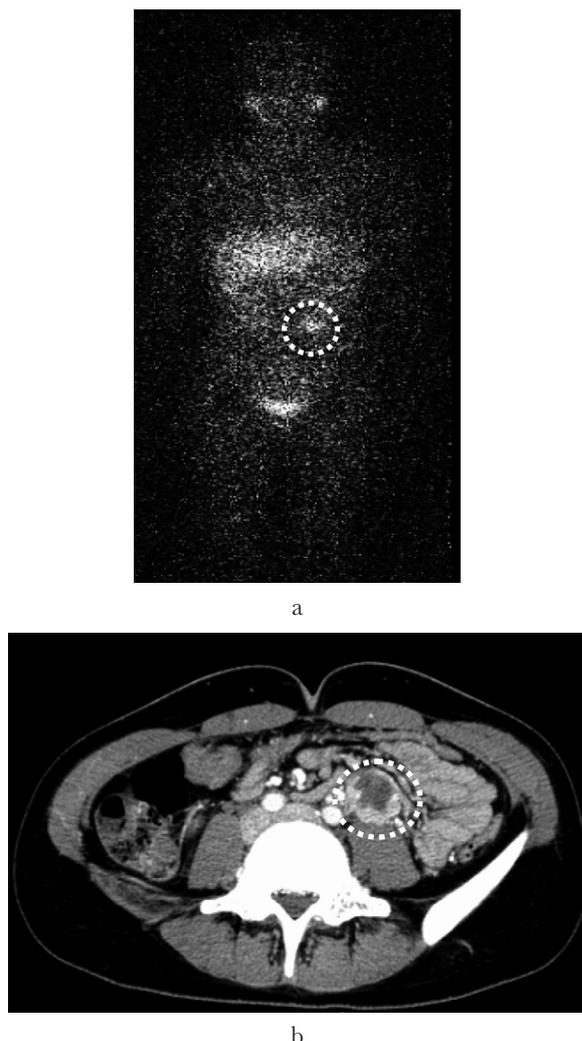


Fig. 1. a: ^{131}I -MIBG scan shows a high uptake at the left retroperitoneal space. b: Computed tomographic scan shows a solid mass at the left retroperitoneal space.

に集積を認めた (Fig. 1). 腹部 CT: 左後腹膜に辺縁が早期に濃染され, 内部不均一な低吸収を示す径 30 mm 大の腫瘍を認めた (Fig. 1). FDG-PET CT: 腹部大動脈から左総腸骨動脈左側に径 26 mm 大の腫瘍を認めた (Fig. 2).

以上の検査所見から左後腹膜腔に発生した副腎外褐色細胞腫と診断した. 術前の血圧コントロールにメシル酸ドキサゾシン 1 mg/日を投与した.

患者は手術的に当科に転科となり, 10月腹腔鏡下に左後腹膜腫瘍摘出術を施行した.

手術所見: 腹腔鏡下, 経腹膜的に腫瘍に到達した. 後腹腔を展開し, 腫瘍の隆起を確認した. 腸間膜と腫瘍の間には強固な癒着が認められたため, 結腸間膜を一部腫瘍につけた状態で剥離をすすめた. 腫瘍の背側に尿管を同定し, 尿管との間を剥離し, さらに周囲との癒着を剥離し摘出した. 手術時間 2 時間 41 分, 出血量は少量であった. 剥離操作のため腫瘍を圧排すると収縮期血圧が最大 170 mmHg まで上昇した. 腫瘍摘

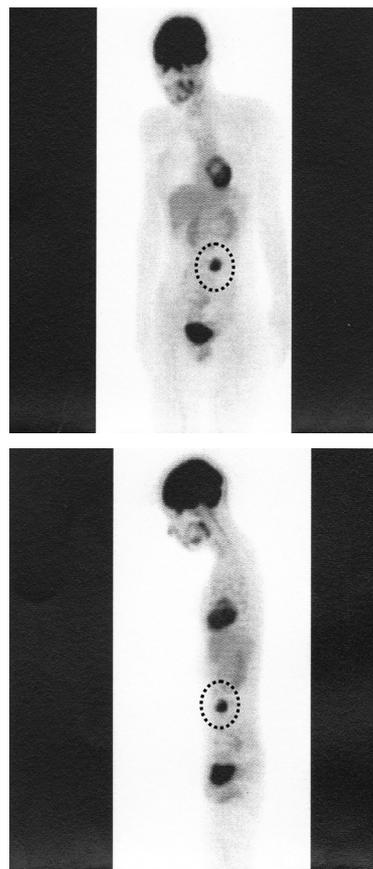


Fig. 2. FDG-PET shows a high uptake at the left retroperitoneal space (circle) but no metastatic lesions.

出後, 収縮期血圧は 70 mmHg まで低下したが, 術後カテコラミンは使用せず, 血圧は安定していた.

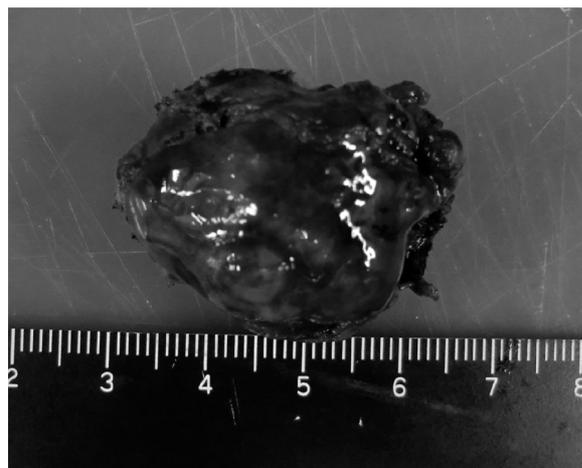
切除標本: 大きさは直径 30 mm, 重量 11.2 g, 円形で弾性硬, 断面は黄白色調, 充実性で所々に結節を認めた (Fig. 3).

病理組織学的所見: 結節状腫瘍を含み, 中心部では広範な壊死が見られた. 周囲では多角細胞の胞巣状増生が認められた. 胞巣の中心性凝固壊死, 被膜外浸潤, 脈管浸潤, 周囲脂肪織への浸潤を認め, 悪性を否定できない組織像であった. 免疫染色では Chromogranin A, S-100 蛋白陽性であり, MIB-1 陽性細胞率は 1% であった (Fig. 4).

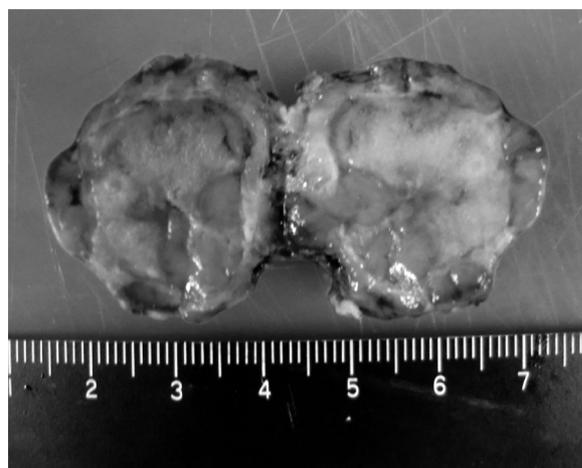
術後経過: 術後経過は良好で, 心エコー検査で左室区出率は 61% に改善した. また, 尿中ノルアドレナリン 35.4 $\mu\text{g}/\text{l}$, ノルメタネフリン 0.2 mg/day と低下した. 組織学的所見より悪性の potential を有しており, 今後嚴重な経過観察を行っていく予定である.

考 察

本症例では突然の循環不全と呼吸不全により発症し, 副腎外褐色細胞腫と診断された. 若年発症の心不全の基礎疾患として, 褐色細胞腫の他に甲状腺機能亢進症, 若年腎血管性高血圧などが挙げられる. 褐色細



a

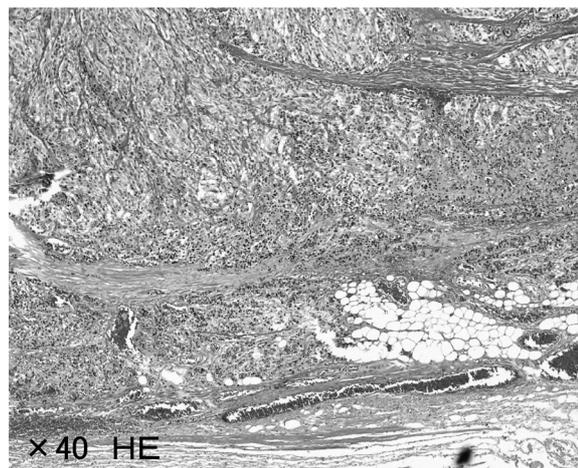


b

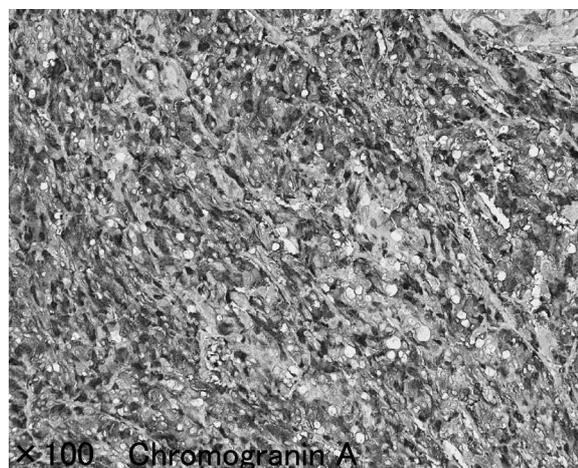
Fig. 3. Macroscopic appearance of the tumor.

胞腫は、副腎髄質や傍神経節のクロム親和細胞から発生する腫瘍であり、腫瘍からカテコラミンが過剰分泌されることにより症状を呈する。臨床症状としては、分泌するカテコラミンの種類や量、カテコラミン分泌が持続型であるか、間欠的な発作型であるかにより異なるが、頭痛・動悸・発汗・高血圧などの多彩な症状を示し、心筋障害を併発することも知られている。心筋障害については不整脈や軽度の心電図変化にとどまるものから、心原性ショックや肺水腫を来した例まで様々な報告がある。2000年から2010年まで、副腎・副腎外褐色細胞腫の本邦報告例はわれわれが調べた限りでは108例であり、そのうち急性心不全合併例は39例、さらに急性心不全を契機に診断された症例は15例であった。

心筋症の明確な機序は不明だが、 α 受容体を介した冠動脈や小動脈のれん縮や β 受容体の down-regulation による心筋の収縮力や収縮・弛緩速度の低下など受容体を介した機序が考えられる。さらに細胞膜の透過性亢進、細胞内 Ca^{2+} の過剰、フリーラジカル、脂肪遊離酸の関与、細胞内 pH などさまざまな要因が



a



b

Fig. 4. Histological examination of the tumor. a: The tumor cells had invaded the adipose tissue (HE staining $\times 200$). b: Immunohistochemical staining revealed that the tumor cells were strongly positive for chromogranin A.

交錯し発症すると考えられている¹⁻³⁾。これらの機序により心筋障害が惹起されるが、呈する心臓の形態は多彩であり、可逆性の壁運動低下を来たす疾患としてたこつぼ心筋症との鑑別があげられる。2004年に特発性心筋症に関する調査研究班がたこつぼ心筋症診断の手引きを報告しており⁴⁾、除外項目の1つに褐色細胞腫があげられ、たこつぼ心筋症とは区別されることになった。本症例では当初、副腎外褐色細胞腫の診断がついておらず、エコー所見や冠動脈検査よりたこつぼ心筋症 (stress cardiomyopathy) と診断されたが、精査の結果、カテコラミンの上昇があり、心不全の原因が副腎外褐色細胞腫から分泌されたカテコラミンによるものであると判明した。

副腎外褐色細胞腫は報告により多少異なるが、全褐色細胞腫の10~18%にみられるとされており⁵⁾、副腎褐色細胞腫と臨床的な症状に違いはないとされている。その好発部位は傍大動脈部75%、膀胱部10%、胸

腔10%, 頭頸部3%, 骨盤2%と報告されている⁶⁾。

診断は症状, 血中および尿中のカテコラミン異常高値によりなされる。腫瘍の局在を知るために CT, MRI, ¹³¹I-MIBG シンチグラフィーが有用とされている。さらに本症例では, 転移の検索に FDG-PET-CT を用いた。FDG-PET の有用性については, MIBG シンチグラフィー陰性の褐色細胞腫でも描出可能であったとする報告もあり⁷⁾, 従来の画像診断法で腫瘍の局在診断が不明確な症例においては追加すべき検査法と考えられる。

副腎外褐色細胞腫の治療は, 外科的切除が基本となる。腹腔鏡手術の利点としては入院期間が短い, 痛みが少ない, 創が小さい, 合併症が少ないということが挙げられる。副腎外褐色細胞腫は副腎褐色細胞腫と比較し, 再発・転移の割合が高いといわれている。再発・転移に対しても積極的な外科的切除を目標とする。しかし, 外科的切除が不可能な病変に対しては, 現在確立された治療法はない。有効性が報告されている治療法としては, CVD 療法 (cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine)⁸⁾, ¹³¹I-MIBG を用いた放射線療法, 腫瘍血管塞栓術, あるいはこれらの併用療法などがある。

褐色細胞腫は病理組織学上悪性の判断は非常に難しく, 一般的には傍神経節以外の組織に転移が存在して初めて悪性と診断される。しかし, 臨床医が最も知りたいのは褐色細胞腫の術後の再発や転移の可能性の有無である。Kimura らは grading system を作成し, 組織と転移の相関を検討した。Grading system により分化度を3群にわけ, 0~2 (高分化) では13%, 3~6 (中分化) では63%, 7~10 (低分化) では100%の転移率を示し, 5年生存率は高分化では92%, 中分化では69%, 低分化では0%であったと報告している⁹⁾。

本症例は, 組織学的に胞巣の中心性凝固壊死, 被膜外浸潤, 脈管浸潤, 周囲脂肪織への浸潤を認め, 悪性を否定できない組織像であり, 前述の Kimura らの grading system では8点となり低分化となる。今後悪性へ進展する可能性も考慮されるため, ¹³¹I-MIBG シンチグラフィー, 血中・尿中カテコラミン測定など長期にわたる嚴重な経過観察を行うつもりである。

結 語

今回, われわれは急性心不全を契機に診断された副腎外褐色細胞腫の1例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告した。

本論文の要旨は第210回日本泌尿器科学会関西地方会において発表した。

文 献

- 1) Takizawa M, Kobayashi N, Uozumi H, et al.: A case of transient left ventricular ballooning with pheochromocytoma, supporting pathogenetic role of catecholamines in stress-induced cardiomyopathy or takotsubo cardiomyopathy. *Int J Cardiol* **114**: e15-17, 2007
- 2) 青山直善: カテコラミン心筋症. 日臨 (別冊) **54**: 57-60, 1996
- 3) 堀 正二, 佐藤 洋, 鎌田武信: 心筋障害と交感神経. *Cardiac Prac* **4** **41**: 41-44, 1993
- 4) 河合祥雄: たこつぼ心筋障害 (たこつぼ心筋症) 診断の手引き (第2案) 作成過程. *心臓* **36**: 466-468, 2004
- 5) Erickson D, Kudva YC, Ebersold MJ, et al.: Benign Paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients. *J Clin Endocrinol Metab* **86**: 5210-5216, 2001
- 6) Whalen RK, Althausen AF and Daniels GH: Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol* **147**: 1-10, 1992
- 7) Shuikin BL, Koeppe RA, Francis IR, et al.: Pheochromocytomas that do not accumulate metaiodobenzylguanidine: localization with PET and administration of FDG. *Radiology* **186**: 711-715, 1993
- 8) 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
- 9) Kimura N, Watanabe T, Noshiro T, et al.: Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. *Endocr Pathol* **16**: 23-32, 2005

(Received on March 29, 2010)
(Accepted on July 30, 2010)