

一側のみ切除し経過観察中の両側副腎褐色細胞腫の1例

伊丹 祥隆¹, 細川 幸成¹, 武長 真保¹,
 篠原 雅岳¹, 林 美樹¹, 藤本 清秀²
¹多根総合病院泌尿器科, ²奈良県立医科大学泌尿器科

THE OBSERVATION OF BILATERAL PHEOCHROMOCYTOMA
AFTER UNILATERAL ADRENALECTOMY: A CASE REPORT

Yoshitaka ITAMI¹, Yukinari HOSOKAWA¹, Maho TAKENAGA¹,
 Masatake SHINOHARA¹, Yoshiki HAYASHI¹ and Kiyohide FUJIMOTO²

¹The Department of Urology, Tane General Hospital

²The Department of Urology, Nara Medical University

We report a case of bilateral pheochromocytoma which was incidentally discovered by ultrasonography at a health check-up. A 46-year-old female was admitted to our hospital for further examination of a right adrenal tumor. Computed tomography and magnetic resonance imaging revealed a right adrenal tumor, 5 cm in size, and a left adrenal tumor, 1.5 cm in size. High serum noradrenaline and urine noradrenaline levels were noted. ¹³¹I-MIBG scintigraphy revealed an abnormal accumulation of ¹³¹I in the tumors. Thus, our clinical diagnosis was bilateral pheochromocytoma. Laparoscopic right adrenalectomy was performed. The histopathological examination revealed pheochromocytoma, no capsule injury and no malignancy. We decided to continue watchful waiting of the left adrenal tumor, because the serum and urine levels of catecholamine were within the normal range after the operation. She has been well with no clinical symptoms, no increase in tumor size, and no elevation of catecholamine for 20 months.

(Hinyokika Kyo 59 : 347-351, 2013)

Key words : Bilateral pheochromocytoma, Observation

緒 言

褐色細胞腫の8.2%が両側性と報告されており¹⁾, これまで両側副腎全摘術や両側部分切除術が広く行われている²⁾. しかし長期間にステロイドの補充を必要としている症例が多いことが問題である. 今回, われわれは1側のみ切除し経過観察中の両側副腎褐色細胞腫の1例を経験したので報告する.

症 例

患者: 46歳, 女性

主訴: 検診で右副腎腫瘍を指摘

家族歴: 母親が悪性線維性組織球種 (MFH)

既往歴: 24歳時O脚の手術, 37歳時帝王切開

現病歴: 2011年1月上旬, 健診の腹部超音波検査で, 径5.5 cm 大の右副腎腫瘍を指摘され当科紹介受診した.

現症: 体重44 kg, 身長150 cm, BMI 19.5, 体温36.8°C, 血圧130/85 mmHg, 脈拍78回/分, 右季肋部に腫瘍は触知せず.

検査所見: 末梢血の血算, 生化学検査に異常は認めず. 副腎機能検査では血中ノルアドレナリン2.38 ng/ml (正常値: 0.1~0.5 ng/ml), 尿中ノルアドレナリ

ン675.9 µg/day (正常値: 31.0~162.0 µg/day), 尿中ドパミン1,342.2 µg/day (正常値: 280~1,100 µg/day), 尿中ノルメタネフリン2.95 mg/day (正常値: 0.10~0.28 mg/day), 尿中VMA 8.62 mg/day (正常値: 1.50~4.90 mg/day) が高値であった. 血中アドレナリン, ドパミン, 尿中アドレナリン, メタネフリン, 5-HIAA は正常範囲内であった. 血漿レニン活性2.3 ng/ml/hr (正常値: 0.3~2.9 ng/ml/hr), 血中アルドステロン11.6 ng/dl (正常値: 3.6~24.0 ng/dl), 血中コルチゾール9.8 µg/dl (正常値: 3.0~152 µg/dl), ACTH 13.6 pg/ml (正常値: 7.2~63.3 pg/ml) は正常範囲内であった.

画像所見: 造影CT検査で右副腎に52×38×34 mm 大の境界明瞭な腫瘍を認め, 早期相で辺縁, 内部とも強く濃染し, 後期相まで濃染は持続した. また, 嚢胞成分と充実成分が混在していた. 左副腎にも15×14×10 mm 大の右側と同様の形態を示す腫瘍を認めた (Fig. 1). 造影MRI検査では右副腎部に5 cm 大のT1強調像で低信号 (Fig. 2a), T2強調像で内部は強い高信号な腫瘍を認め (Fig. 2b), 左側の腫瘍も同様の信号を示す腫瘍を認めた. ¹³¹I-副腎シンチグラフィでは左右副腎腫瘍にRI集積亢進がみられた (Fig. 3a, b).

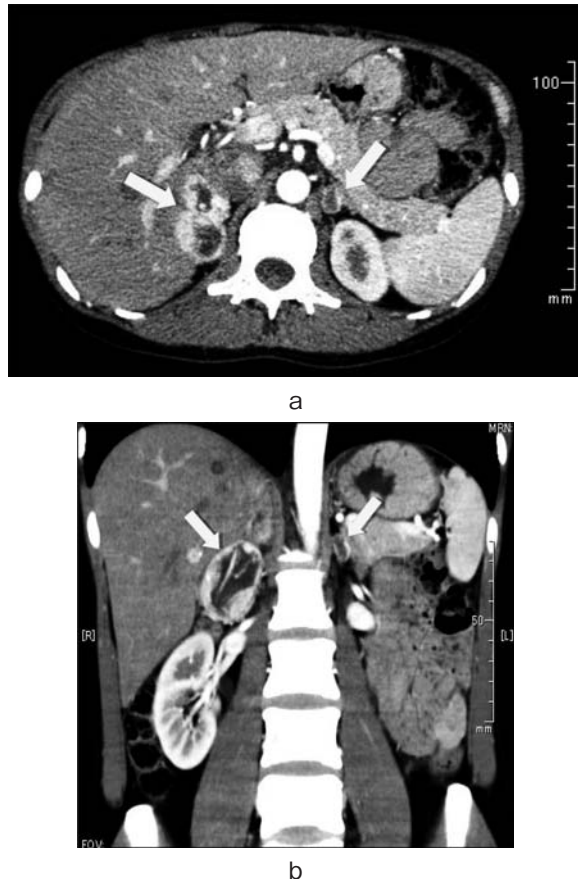


Fig. 1. Enhanced CT revealed a right adrenal tumor, 5 cm in size, and a left adrenal tumor, 1.5 cm in size. They were strongly enhanced, and had well-defined margins (arrow). (a) axial. (b) coronal.

以上より両側副腎褐色細胞腫と診断した。後日の問診で2年前から時々頭痛を認めており、褐色細胞腫の診断後、頭痛時に血圧を測定すると、日常は収縮期血圧 120 mmHg 台であるのに対し、170/90 mmHg まで上昇していることが分かった。Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2) や von Hippel Lindau 病 (VHL) などを合併している可能性があり、胸腹部 CT、頭部 MRI、甲状腺超音波検査で他疾患のスクリーニングを行ったが明らかな異常所見は認めなかった。家族性の可能性も説明し、遺伝子検査について説明を行ったが了承が得られず施行できなかった。両側副腎褐色細胞腫に対する術式として、1) 一次的に腹腔鏡下両側副腎摘除術、可能なら片側もしくは両側部分切除術、2) 腹腔鏡下右副腎摘除術（右側は腫瘍径 5 cm 以上あり悪性の可能性も否定できないため）について説明した。1) の利点としては一次的に手術可能であり、両側全摘した場合は腫瘍残存、再発の可能性が低い、欠点としては両側全摘した場合は長期間のステロイド補充療法が必要になりステロイドの副作用が起こりうること、部分摘除可能であってもステロイド補充が必要な場合があること、両側摘除は手術侵襲が大き

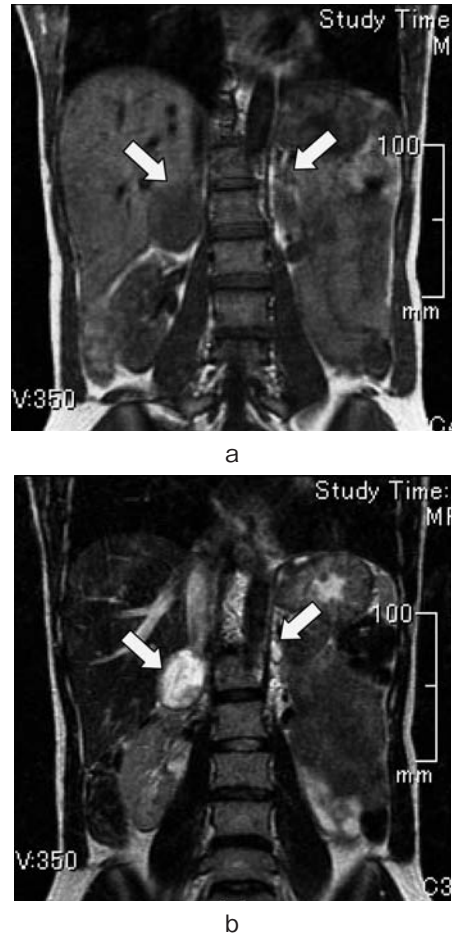


Fig. 2. MRI showed bilateral adrenal tumors with low intensity on T1WI and high-intensity on T2WI (arrow). (a) T1WI. (b) T2WI.

く合併症も高くなることを説明した。2) の利点としては左副腎皮質機能が温存可能であり、ステロイドの補充が必要なく、片側のみ手術であり両側と比して低侵襲であるが、欠点としては左副腎腫瘍が残存しており右側が悪性の場合や、カテコラミン値が術後低下しなければ二次的な手術が必要になり、再手術の際には癒着が予想されることを説明した。以上を説明し、2) を希望された。

2011年3月上旬からドキサゾシンを 2 mg より内服開始し漸増を行い、術前の4月上旬には 12 mg まで dose up を行った。術前2週間前から補液を行い循環血漿量を確保し、4月中旬に経腹膜的前方アプローチで腹腔鏡下右副腎摘除術を施行した。

手術所見：腫瘍の境界は明瞭であり、腫瘍周囲を剥離し、副腎中心静脈を処理した後、腫瘍摘除した。肝臓と生理的に付着している正常副腎は一部温存した。手術時間は3時間30分、気腹時間は3時間4分、出血量は 50 ml であった。術中の血圧の変動は副腎腫瘍周囲の剥離の際に 148/70 mmHg まで一時的に上昇する程度であった。

摘除標本：肉眼所見では明らかな被膜損傷を認めず

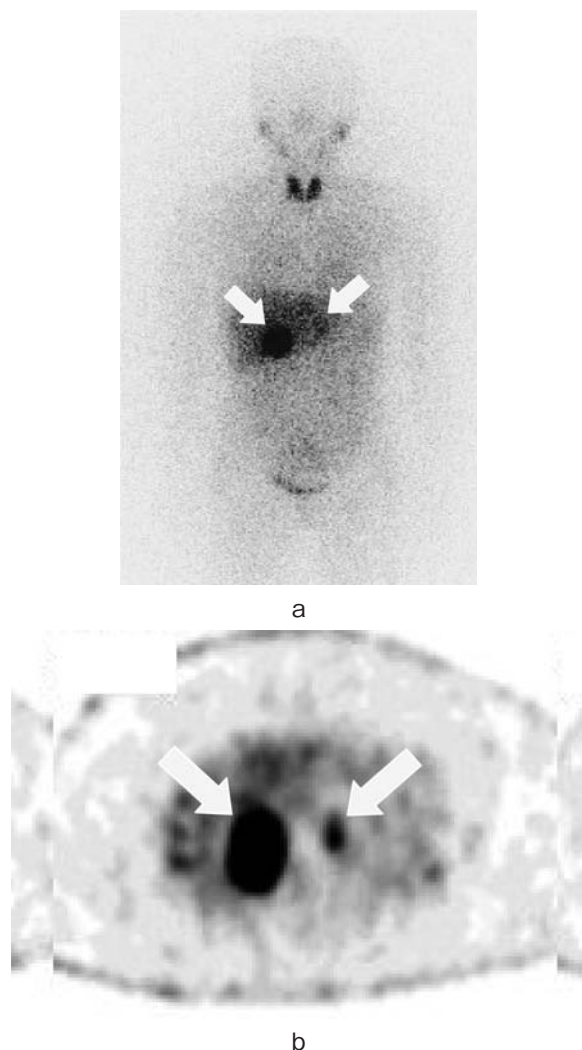


Fig. 3. ^{131}I -MIBG scintigraphy revealed an abnormal accumulation of ^{131}I (arrow). (a) Coronal. (b) Axial.

(Fig. 4a), 標本重量は 40 g であり, 断面像は内部暗赤色で出血・壊死を伴い, その周囲は黄色調の壁在結節を認めた (Fig. 4b).

病理組織学的所見: HE 染色で比較的小血管に富む, 明るい胞体と軽度肥大した核を持つ腫瘍細胞が胞巣構造を取って増殖しており褐色細胞腫に矛盾しない所見であった (Fig. 5). 悪性所見の有無を調べるために MIB-1 染色を行ったが, 染色部分は 1% 以下であり悪性の可能性はきわめて低いと診断した.

術後 1 週間の血中・尿中カテコラミン値はすべての項目で正常範囲内まで低下を認めた. 悪性所見を認めず, カテコラミン値も正常範囲となったため, 早急な二次的手術の必要性はないと判断し経過観察の方針となった. 現在術後 1 年 8 カ月経過しているが, CT で左副腎腫瘍の大きさは変化なく, 血中・随時尿中カテコラミン値は正常, 症状顕在化も認めていない.

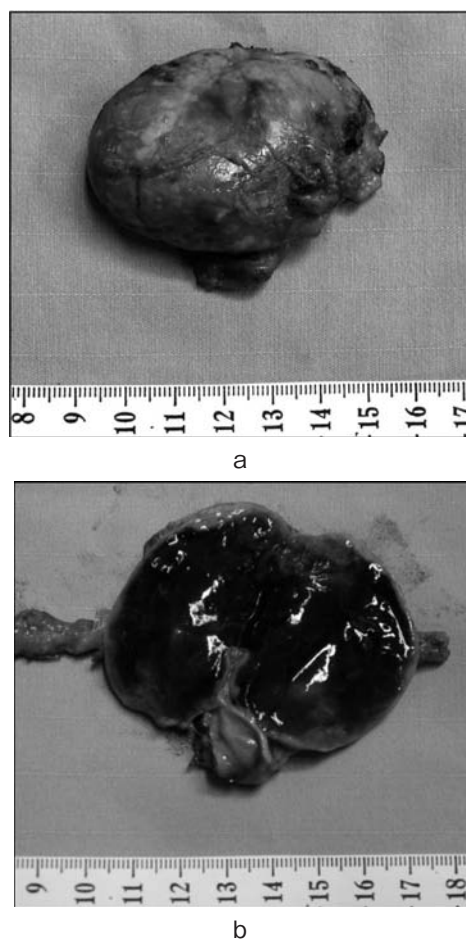


Fig. 4. Macroscopic appearance of the adrenal tumor. (a) There was no capsule injury in the specimen. (b) The cut surface showed a fully-encapsulated tumor with necrosis.

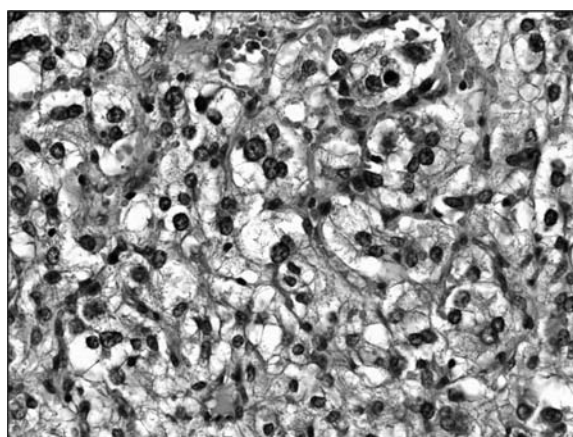


Fig. 5. Histological examination revealed pheochromocytoma (HE stain).

考 察

両側副腎褐色細胞腫の頻度は褐色細胞腫全体の約 8.2% とされており, 悪性の頻度は片側性の場合 10.2% であるが, 両側性では 21.4% と悪性の割合が高くなるとされている^{1,3)}. また, 両側性は MEN type 2

や VHL, 神経線維腫症に合併することが多いとされており⁴⁾, MEN2 に合併する褐色細胞腫の50~80%は両側性, VHL では40~80%が両側性と報告されている⁵⁾. 本例では家族歴がなく, 甲状腺超音波検査, 頭部 MRI, 胸腹部 CT でスクリーニングを行ったが他病変は認めず, 散発性の両側副腎褐色細胞腫と考えられた. 遺伝子検査も説明したが, 本人の同意が得られず施行できなかった.

両側副腎褐色細胞腫の術式については, 以前は二期的に開腹手術を行っていたが, 最近では腹腔鏡技術の進歩もあり一期的に腹腔鏡下に両側副腎全摘術を行うか, 両側副腎部分摘除術(片側全摘, 片側部分摘除の場合もある)が一般的となっている²⁾. 腫瘍径が6 cm 以下なら悪性の可能性も10,000例に1例以下とされており腹腔鏡の適応となりうる⁶⁾. 最近では10 cm 程度でも局所浸潤所見などの悪性所見がなければ腹腔鏡で手術される症例も散見される⁷⁾.

しかし, 両側副腎全摘除術では長期間の術後ステロイド補充療法が必要であり, 術直後に副腎不全を来す症例⁸⁾や, 長期投与での糖尿病, 高血圧, 骨粗鬆症, 全身倦怠感, 色素沈着などの副作用が問題になり, 最近では可能な限りは部分摘除術を行う傾向にある²⁾.

Michael ら²⁾は副腎機能温存を図るためには, 副腎全体の少なくとも10~15%程度は *in situ* に温存が必要としている. また, 飯原ら⁹⁾は3 cm 以下の大きさであれば多中心性に腫瘍が発生していても温存できる健全副腎部位が確保できる可能性が高いが, 5 cm 以上の大きさでは温存困難なことが多いと報告しており, 本症例においても左副腎腫瘍のサイズフォローは3 cm までを目安に考えている. 両側部分切除後の残存副腎の機能に関しては, Neumann ら¹⁰⁾は, 8割の症例で正常副腎機能を残し, 2割で少量のステロイド補充を要したとし, Lee ら¹¹⁾は約3%でステロイド補充が必要であり, 下垂体-副腎系の異常は約50%にみられたと報告している.

部分切除後の残存副腎の腫瘍再発に関して Walther ら¹²⁾は平均18カ月を越える経過観察で13例中1例に認めたとし, Neumann ら¹⁰⁾は29例に両側副腎部分摘除術を行い, 6年の平均フォロー期間で1例に再発を認めたと報告している.

今回, われわれは副腎褐色細胞腫の両側例で1側のみ切除した. 片側のみ摘除を行い, その後経過観察されていた報告はあるものの, 10年後に症状顕在化したため摘除されていた¹³⁾. 今回のように両側例に対して片側のみ摘除する場合, どちらを摘出するべきかが問題である. 主たる責任病変がどちらか判断するのに, 副腎腺腫でのアルドステロン症の際に行う副腎静脈血サンプリング検査が有用であると考えられるが, 技術的に難しく, また褐色細胞腫では造影剤による高

血圧クレーゼを誘発するリスクも高く¹⁴⁾, 一般的ではないと考える. 本症例では右側が長径5.2 cm 大, 左側が長径1.5 cm 大と明らかな左右差を認め, 右側に関しては悪性の可能性も否定できなかったため, 十分な説明を行い, まず右側のみ摘除を行った.

残存している左側の褐色細胞腫に対する surveillance の方法であるが, 6カ月おきの CT による左副腎腫瘍サイズのフォローと血中カテコラミン値, また家庭内血圧の測定による高血圧のスクリーニングを行っており, これらの異常所見があった場合や臨床症状(動悸, 頭痛, 発汗, 胸痛, 体重減少, 振戦など)の出現時には摘除が必要と考えている. また随時尿中メタネフリン・ノルメタネフリン(Cre 補正)で3倍以上がスクリーニングで有用とされており¹⁵⁾, 随時尿での検査のため入院の必要はなく, 高値であれば酸性尿中のカテコラミンの精査を追加することとし, 経過観察に應用している.

結 語

両側副腎褐色細胞腫に対して片側摘除術のみを施行した1例を経験した.

今後, カテコラミン値, 腫瘍径, 症状再燃の有無を長期間慎重に経過観察を行っていく予定である.

本論文の要旨は第221回日本泌尿器科学会関西地方会にて報告した.

文 献

- 1) 名和田 新, 高柳涼一, 中川秀昭, ほか: 副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査, 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班平成10年度研究報告書. 11-55, 1999
- 2) Michael B, Oliver G, Phuong N, et al.: Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy. *Surgery* **134**: 1020-1027, 2003
- 3) Takayanagi R, Miura K, Nakagawa H, et al.: Epidemiologic study of adrenal disorders in Japan. *Biomed Pharmacother* **54**: 164-168, 2000
- 4) Amar L, Bertherat J, Baudin E, et al.: Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol* **23**: 8812-8818, 2005
- 5) Renard J, Clerici T, Licker M, et al.: Pheochromocytoma and abdominal paraganglioma. *J Vasc Surg* **148**: e409-416, 2011
- 6) Ross NA and Aron DC: Hormonal evaluation of the patient with an incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* **323**: 1401-1405, 1990
- 7) Janetschek G, Finkstedt G, Gasser R, et al.: Laparoscopic surgery for pheochromocytoma; adrenalectomy, partial resection, excision of paragangliomas. *J Urol* **160**: 330-334, 1998

- 8) 座光寺秀典, 湯本久雄, 古谷泰久, ほか: 両側褐色細胞腫に対する一期的腹腔鏡下手術. *Endocrine Surgery* **20**: 256-259, 2003
- 9) 飯原雅季: 褐色細胞腫に対する腹腔鏡手術. *Endocrine Surgery* **25**: 171-176, 2008
- 10) Neumann HP, Reincke M, Bender BU, et al.: Preserved adrenocortical function after laparoscopic bilateral adrenal sparing surgery for hereditary pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* **84**: 2608-2610, 1999
- 11) Lee JF, Curley SA, Gagel RF, et al.: Cortical-sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. *Surgery* **120**: 1064-1071, 1996
- 12) Walther MM, Keiser HR, Choyke PL, et al.: Management of hereditary pheochromocytoma in von Hippel-Lindau kindreds with partial adrenalectomy. *J Urol* **160**: 395-398, 1999
- 13) 濱口真帆, 山下啓子, 遠山竜也, ほか: 10年の経過観察中に顕在化した副腎褐色細胞腫の1例. *日臨外会誌* **61**: 3345-3349, 2000
- 14) 成瀬光栄, 田辺昌代: 代謝・内分泌疾患の緊急治療 褐色細胞腫クリーゼ. *救急集中治療* **18**: 1099-1106, 2006
- 15) 地曳和子, 出村 博, 成瀬光栄, ほか: 褐色細胞腫の診断におけるノルメタネフリンおよびメタネフリン測定の意味. *日内分泌会誌* **64**: 707-716, 1988

(Received on December 19, 2012)
(Accepted on January 28, 2013)