

両側副腎褐色細胞腫摘除術26年後に局所再発した von Hippel-Lindau 病随伴褐色細胞腫の1例

藤田 尚紀¹, 三上穰太郎¹, 村澤 洋美¹, 岡本亜希子¹
今井 篤¹, 畠山 真吾¹, 石村 大史¹, 米山 高弘¹
古家 琢也¹, 神村 典孝¹, 大山 力¹, 諸橋 聡子²
鬼島 宏²

¹弘前大学大学院医学研究科泌尿器科学講座

²弘前大学大学院医学研究科病理生命科学講座

LOCAL RECURRENCE OF PHEOCHROMOCYTOMA ASSOCIATED WITH VON HIPPEL-LINDAU DISEASE 26 YEARS AFTER BILATERAL ADRENALECTOMY: A CASE REPORT

Naoki FUJITA¹, Jotaro MIKAMI¹, Hiromi MURASAWA¹, Akiko OKAMOTO¹,
Atsushi IMAI¹, Shingo HATAKEYAMA¹, Hirofumi ISHIMURA¹, Takahiro YONEYAMA¹,
Takuya KOIE¹, Noritaka KAMIMURA¹, Chikara OHYAMA¹, Satoko MOROHASHI²
and Hiroshi KIJIMA²

¹The Department of Urology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

²The Department of Pathology, Hirosaki University Graduate School of Medicine

A 60-year-old man who had undergone left adrenalectomy and right partial adrenalectomy for bilateral pheochromocytoma 26 years ago was found to have an elevated serum noradrenaline (NA) and dopamine (DA) during a long-term follow-up. At the time of right partial adrenalectomy, the normal part of the right adrenal gland was preserved. His cousin and second cousin had pheochromocytoma associated with von Hippel-Lindau (VHL) disease. His eldest daughter had cerebellar hemangioblastoma. Computed tomography and magnetic resonance imaging revealed a tumor which was 17 mm in diameter with contrast enhancement in the vicinity of the S6 region in the liver. ¹²³I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy showed an abnormal accumulation in the same area. The tumor was surgically removed under the diagnosis of recurrence of pheochromocytoma. Histopathological examination revealed findings consistent with recurrent pheochromocytoma. After operation, serum NA and DA returned to normal range and the abnormal up-take on ¹²³I-MIBG scintigraphy disappeared. Genetic testing revealed that the patient and his daughter had VHL disease. An extensive genetic examination and long-term follow-up should be considered for the present family.

(Hinyokika Kiyo 59 : 427-430, 2013)

Key words : von Hippel-Lindau disease, Bilateral pheochromocytoma, Local recurrence

緒 言 症 例

von Hippel-Lindau (VHL) 病は常染色体優性遺伝性の家族性腫瘍症候群であり、1993年に責任遺伝子が発見された¹⁾。VHL 病患者には褐色細胞腫、腎細胞癌、網膜血管腫、中枢神経の血管芽腫、睪、腎の嚢胞性病変をきたすことが知られている。褐色細胞腫の初回術後数年～数十年後に局所再発、遠隔転移を認めることがあるとされる²⁾が、今回われわれは、VHL 病に合併した両側副腎褐色細胞腫摘除術26年後に局所再発を認めた1例を経験したので報告する。

患者：60歳，男性
主訴：血中ノルアドレナリン，血中ドーパミン高値
既往歴：B型肝炎，肺結核
家族歴：姉，くも膜下出血。長女，小脳血管芽腫。
父方いとこ，両側褐色細胞腫，VHL病。父方はとこ，褐色細胞腫，VHL病。当家系を示す (Fig. 1)。
現病歴：1986年1月両側副腎褐色細胞腫にて左副腎摘除術および正常副腎の一部を温存する右副腎部分切除術を行った。その後3カ月ごとの血中カテコールアミン測定 (アドレナリン，ノルアドレナリン，ドーパミン) により経過観察されていたが，2010年12月血中

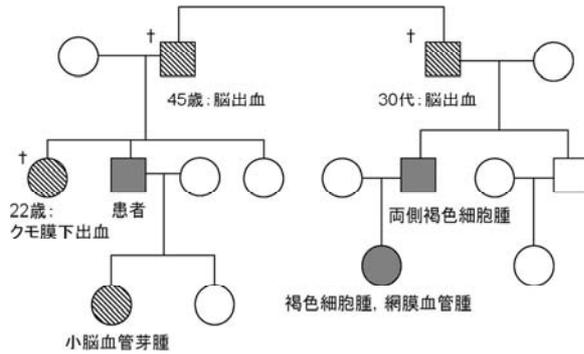


Fig. 1. Pedigree of the family. ■: Patients with a history of pheochromocytoma. ▨: Patients suspected to have a VHL disease such as hemangioblastoma, retinal angioma, cerebrovascular disease at a young age.

ノルアドレナリン 945 pg/ml (100~450), 2011年3月には 1,330 pg/ml と上昇を認めた。

入院時現症: 身長 161.2 cm, 体重 45.6 kg, 血圧 118/68 mmHg, 脈拍64/分, 整. 腹部正中に手術痕を認めた. 表在リンパ節は触知しなかった.

入院時検査所見: 末梢血・血液, 生化学検査に異常を認めなかった.

内分泌学的検査では, 血中ノルアドレナリン 1,330 pg/ml (100~450), 血中ドーパミン 30 pg/ml (20以下) の上昇を認めた. 血中アドレナリン, 尿中アドレナリン, 尿中ノルアドレナリン, 尿中ドーパミン, 尿中メタネフリン, 尿中ノルメタネフリンは正常であった. また, ACTH, コルチゾル, アルドステロンに異常を認めなかった.

画像所見: 腹部 CT では, 肝 S6 領域近傍に濃染される径 17 mm の軟部陰影を認めた (Fig. 2A). 腹部 MRI では, T1 強調画像で低信号, T2 強調画像で高信号を呈する軟部陰影を認めた. ^{123}I -MIBG シンチグラフィでは, CT, MRI で認められた軟部陰影に一致して異常集積を認めた (Fig. 2B).

以上より, 副腎褐色細胞腫の局所再発と診断された. 無症候性であったが, 画像検査で肝転移の可能性も否定できず, 手術目的に入院となった. 開腹での手術歴があり腹腔内の癒着が予想されたため, 2011年6月後腹膜のアプローチでの腫瘍摘除術を施行した.

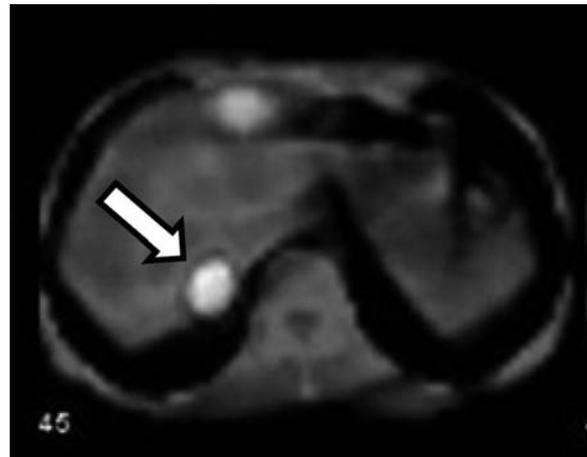
手術所見: 全身麻酔下, 左側臥位にて手術を開始した. 皮膚切開は第11肋骨直上に腰部斜切開を置いた. 腎周囲を剥離したが癒着が非常に強く, 腹膜を一部切開し, 腹腔内および後腹膜の両方向から剥離を進めた. 腎上極を剥離したところ, 腫瘍が肝臓にめり込むように認められたため, 肝部分切除も同時に行い腫瘍を摘出した (Fig. 3). 肝門部の処理は行わなかった. 術中操作による血圧の変動を認めなかった.

手術時間: 2時間24分, 出血量: 260 ml.

病理組織所見: 肉眼的に正常副腎皮質の同定は困難



A



B

Fig. 2. A: Abdominal computed tomography revealed a 17 mm soft tissue with contrast enhancement in liver S6 area (arrow). B: ^{123}I -MIBG scintigraphy showed accumulation in liver S6 area (arrow).

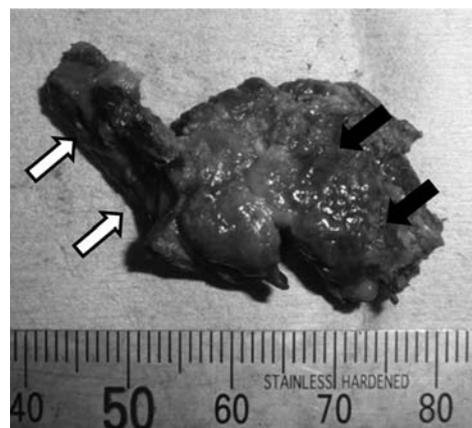


Fig. 3. Macroscopic view of the tumor. The white arrows indicate the liver and the black arrows indicate the tumor.

であった. 切除標本の病理学的所見は, 軽度核異型を示す副腎髄質細胞が胞巣状に増生していた (Fig. 4A). また副腎皮質細胞と隣接していた.

免疫染色では, S-100 protein, chromogranin A がび

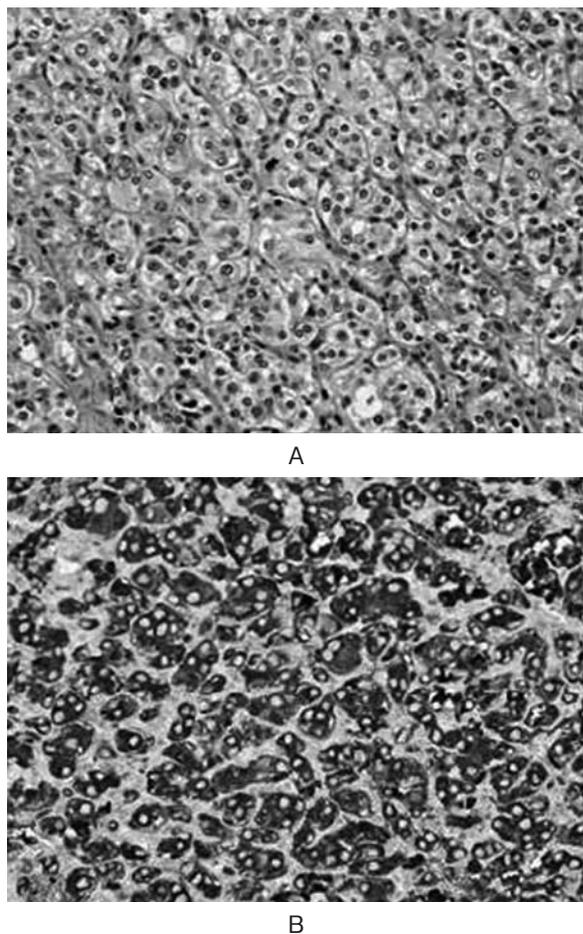


Fig. 4. A: Histological findings of the tumor. HE stain (×200). B: The extirpated specimen was diffusely positive for chromogranin A (×200).

まん性に陽性であった (Fig. 4B). 以上より副腎褐色細胞腫の再発と診断した。

術後経過: 術後経過は良好で, 血中ノルアドレナリン, 血中ドーパミンは正常化した. ^{123}I -MIBG シンチグラフィでは集積像を認めなかった. 本人同意のもとに遺伝子解析を行ったが, VHL 遺伝子 exon 3 のコドン238での CGG が CAG に変わるミスセンス変異が同定された. 同様に長女にも遺伝子解析を行い, VHL 病であることが示された. 術後ヒドロコルチゾル 10 mg/日およびデキサメタゾン 0.25 mg/日の補充を行ったが, 術後1年2カ月経過し, ヒドロコルチゾル 5 mg/日, デキサメタゾン 0.25 mg/日, フルドロコルチゾン酢酸エステル 0.05 mg/日の投与を継続している. 現在まで3カ月ごとの内分泌学検査および1年ごとの画像検査では再発を認めていない.

考 察

褐色細胞腫は副腎髄質や交感神経節などのクロム親和性細胞から発生する腫瘍である. この腫瘍はノルアドレナリンなどのカテコールアミンを産生・放出する

ことが多く, 特徴的な臨床症状を呈するとされる³⁾. また VHL 病に褐色細胞腫が合併することはよく知られており, 10~19%に合併するとの報告⁴⁾もある. VHL 病は常染色体優性遺伝の腫瘍症候群であり, その発生率は36,000~40,000人に1人とされる⁵⁾. 褐色細胞腫を合併した VHL 病患者の検討では, 36例中15例が両側発生であり, 散発性の褐色細胞腫に比べて両側発生の頻度が高いとされている⁴⁾. 最近本邦で VHL 病の疫学調査が行われたが, 過去の文献と同程度の発生率であった⁶⁾. 初回術後から再発までの期間について詳細に検討した報告は少ない. 本症例のように副腎部分切除術を施行した症例について, VHL 病に合併した褐色細胞腫では, 初回術後1年以内での再発が4例報告されている^{7,8)}. 散発性の褐色細胞腫については, 平均10年との報告⁹⁾もあり, VHL 病に合併する褐色細胞腫の再発期間が短い可能性がある. しかし報告数が非常に少ないため今後の評価が必要と思われる.

治療は, 散発性の褐色細胞腫と同様に腫瘍摘除術が第一選択となるが, 副腎を温存しない両側副腎摘除術では, 長期間のステロイドホルモン補充が必要となり, 急性副腎不全を呈する可能性もある. そのため副腎機能の温存の観点からは, 副腎部分切除術が望ましいと考えられるが, どの程度副腎を残せば機能温存が可能か一定の見解がなく, 再発の可能性が残ることが問題とされる¹⁰⁾. Yip らは, 遺伝性褐色細胞腫56症例に対して副腎摘除術を施行し, 30名が副腎温存手術を受け, 最終的に26名で副腎温存ができ, その内17名(65%)は長期間のステロイドホルモン補充が不要であり, 副腎温存手術を受けた30名のうち, 残存副腎に再発を認めたのは3名(10%)と報告している¹¹⁾.

また, VHL 病に合併する褐色細胞腫が悪性化する頻度は5%とする報告¹²⁾もあり, 副腎部分切除術を選択した際の腫瘍再発の頻度は高くなく, 術後のステロイド補充を回避できる利点を有すると考えられる. 本症例では, 26年前の両側副腎摘除術の際に術中正常副腎皮質の同定が可能であり, 正常副腎の温存が選択されていた.

現在 VHL 病の死因として腎細胞癌が最も多いとされるが, その他中枢神経系血管芽腫や網膜血管腫についても注意していく必要がある. また褐色細胞腫は, 初回手術後41年で再発を認めた報告²⁾もあり, 終生にわたる経過観察が必要である.

遺伝子診断については, 米国臨床腫瘍学会 (ASCO) は VHL 病をグループ1の疾患に分類しており¹³⁾, 遺伝子診断を標準的な検査としているが, 結果次第では大きな衝撃を患者に与えることが予想される. したがって十分にインフォームド・コンセントをえる必要があるが, 遺伝子診断を未検の家族にも勧め

ていくことが、潜在的な患者を発見し、早期治療を行うためにも有用であると思われた。

結 語

von Hippel-Lindau 病に合併した両側副腎褐色細胞腫摘除術26年後に局所再発を認めた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。

文 献

- 1) Latif F, Tory K, Gnarr J, et al.: Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* **260**: 1317-1320, 1993
- 2) van Heerden JA, Roland CF, Carney JA, et al.: Long-term evaluation following resection of apparently benign pheochromocytoma (s)/paraganglioma (s). *World J Surg* **14**: 324-329, 1990
- 3) Werbel SS and Ober KP: Pheochromocytoma. update on diagnosis, localization, and management. *Med Clin North Am* **79**: 131-153, 1995
- 4) 榎永浩一, 稲留彰人, 杉山 豊, ほか: von Hippel-Lindau 病に合併した両側副腎褐色細胞腫の1例. *日泌尿会誌* **7**: 843-847, 2007
- 5) Richard S, Beigelman C, Duclos JM, et al.: Pheochromocytoma as the first manifestation of von Hippel-Lindau disease. *Surgery* **116**: 1076-1081, 1994
- 6) 執印太郎, 矢尾正祐, 篠原信雄, ほか: 本邦 von Hippel-Lindau 病に伴う褐色細胞腫の特徴: 全国疫学調査とその解析結果. *泌尿器外科* **103**: 557-561: 2012
- 7) Dmitry V, Nitin Y, Faisal A, et al.: Partial adrenalectomy minimizes the need for long-term hormone replacement in pediatric patients with pheochromocytoma and von Hippel-Lindau syndrome. *J Pediatr Surg* **47**: 2077-2082, 2012
- 8) Thomas S, Barckley S, Marston L, et al.: Outcomes and timing for intervention of partial adrenalectomy in patients with a solitary adrenal remnant and history of bilateral pheochromocytomas. *BJU Int* **107**: 571-575, 2011
- 9) Deborah K, Benjamin S, Karel P, et al.: Partial adrenalectomy: an underutilized first line therapy for small adrenal tumors. *J Urol* **184**: 18-25, 2010
- 10) 山崎一郎, 執印太郎: 遺伝性褐色細胞腫: 遺伝性を含む褐色細胞腫の外科治療. *家族性腫瘍* **10**: 18-20, 2010
- 11) Yip L, Lee JE, Shapiro SE, et al.: Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* **198**: 525-534, 2004
- 12) 方波見卓行, 松井智也, 松井貴子: 2度の再発・転移を来した副腎外悪性褐色細胞腫の1例: 悪性褐色細胞腫の診断法の現状と問題点. *ホルモンと臨* **57**: 209-218, 2008
- 13) American Society of Clinical Oncology: Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20, 1996. *J Clin Oncol* **14**: 1730-1736, 1996

(Received on November 12, 2012)
(Accepted on March 11, 2013)