

## 膀胱に発症した傍神経節腫の2例

梅井 成彦<sup>1</sup>, 方山 博路<sup>1</sup>, 川村 貞文<sup>1</sup>  
伊藤しげみ<sup>2</sup>, 佐藤 郁郎<sup>2</sup>, 栃木 達夫<sup>1</sup>

<sup>1</sup>宮城県立がんセンター泌尿器科, <sup>2</sup>宮城県立がんセンター病理診断科

## PARAGANGLIOMA OF THE BLADDER : TWO CASE REPORTS

Narihiko KAKOI<sup>1</sup>, Hiromichi KATAYAMA<sup>1</sup>, Sadafumi KAWAMURA<sup>1</sup>,  
Shigemi ITO<sup>2</sup>, Ikuro SATO<sup>2</sup> and Tatsuo TOCHIGI<sup>1</sup>

<sup>1</sup>The Department of Urology, Miyagi Cancer Center

<sup>2</sup>The Department of Pathology, Miyagi Cancer Center

Case 1. A 48-year-old man with no history of hypertension was referred to our hospital with a 1 cm bladder tumor. According to cystoscopy, magnetic resonance imaging and <sup>131</sup>I-MIBG scintigraphy, we diagnosed it as a paraganglioma of the bladder. Partial cystectomy was performed. The histological findings supported the diagnosis of paraganglioma of the bladder. Six years later, he was free of any evidence of recurrence. Case 2. A 64-year-old woman with hypertension was pointed out to have a 1 cm bladder mass by ultrasound in a health examination. She was referred to our hospital for further examination. Cystoscopy revealed a 1 cm intramural nodule covered by intact urothelium at the right posterior wall. Submucosal bladder tumor was not diagnosed as paraganglioma by cold punch biopsy. So, transurethral resection of the bladder tumor was performed for differential diagnosis. The tumor was hypervascular and involved the muscular layer of the bladder. Although a transient elevation of blood pressure occurred during the procedure, the tumor was resected as completely as possible. The histological diagnosis was paraganglioma of the bladder. She has been followed up for 27 months after operation without any evidence of recurrence.

(Hinyokika Kiyō 60 : 561-566, 2014)

**Key words :** Bladder tumor, Paraganglioma

## 緒 言

傍神経節腫とは、副腎外の交感神経節および副交感神経節に発症した褐色細胞腫の総称である。膀胱壁には多くの交感神経節および副交感神経節が存在するが、膀胱に発症する傍神経節腫は、膀胱壁の神経節から発生すると考えられている。その頻度は、膀胱腫瘍の0.06%<sup>1)</sup>、傍神経節腫の1%以下<sup>2)</sup>と、比較的稀な腫瘍であり、本邦ではこれまでに約140例が報告されている<sup>3)</sup>。

今回われわれは、膀胱に発症した傍神経節腫の2例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

## 症 例

患者1 : 48歳, 男性

主 訴 : 検診で膀胱腫瘍を指摘

既往歴 : 特記なし

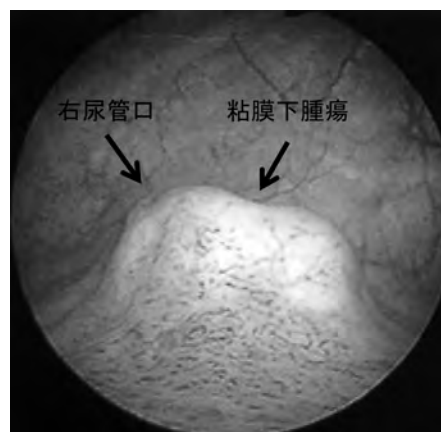
現病歴 : 2006年9月, 検診の超音波検査にて膀胱内に腫瘍を指摘され, 近医受診。膀胱鏡にて粘膜下腫瘍を認め, CTにて強い造影効果を呈したことから, 膀胱に発症した傍神経節腫が疑われた。2007年2月, 精

査加療目的に当科を紹介となった。

入院時現症 : 血圧 124/84. 脈 66/分, 整。

検査所見 : 尿検査では異常所見を認めず, 尿細胞診は陰性。一般血液検査, 生化学検査, 血中および尿中の内分泌学的検査は正常値内であった。

血中内分泌学的検査 : アドレナリン 18 pg/ml (<

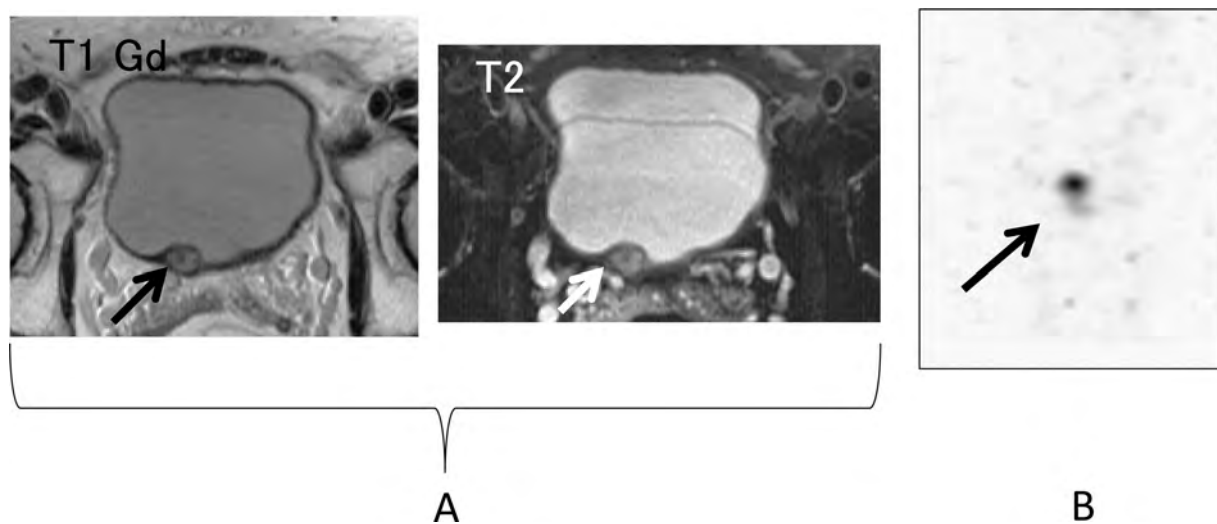


**Fig. 1.** Cystoscopic examination showed a submucosal tumor besides the right ureteral orifice (arrow).

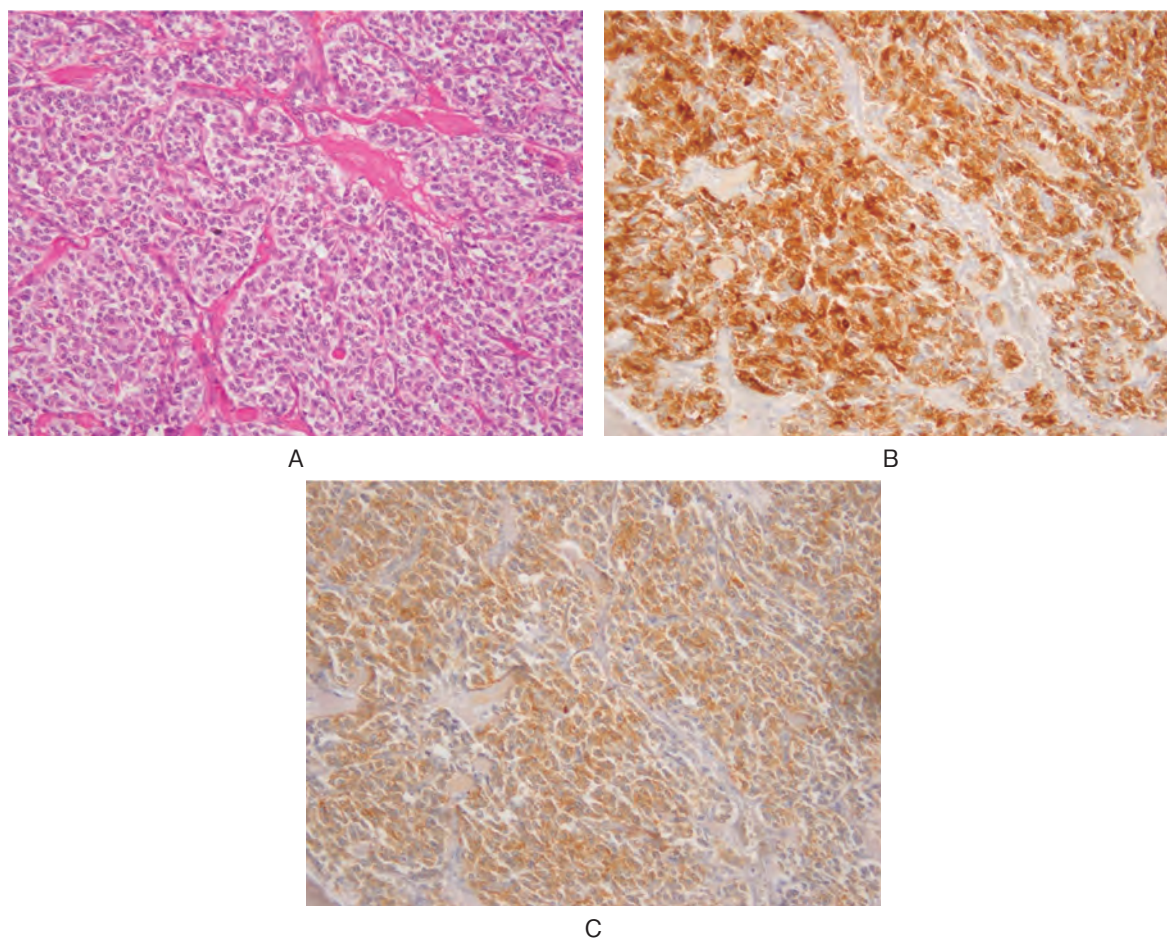
100 pg/ml), ノルアドレナリン 180 pg/ml (100~450 pg/ml), ドーパミン 10 pg/ml (<20 pg/ml), バニルマンデル酸 (以下 VMA) 7.5 ng/ml (3.3~8.6 ng/

ml), ホモバニリン酸 (以下 HVA) 13.6 ng/ml (4.4~15.1 ng/ml).

尿中内分泌学的検査: 総カテコールアミン 108  $\mu$ g/



**Fig. 2.** Enhanced T1-weighted MRI image showed intermediate intensity and T2-weighted MRI image showed heterogeneous high intensity (2A).  $^{131}\text{I}$ -MIBG scintigraphy showed an abnormal uptake in the bladder mass (2B) (arrows).



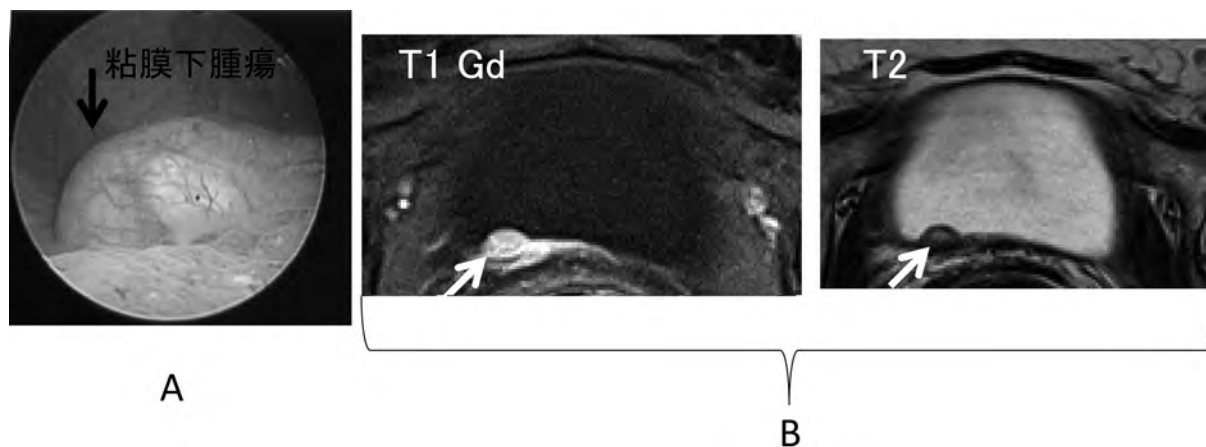
**Fig. 3.** Histopathological findings of paraganglioma of the bladder. Tumor is composed of cells with clear cytoplasm and ovoid nuclei arranged in discrete nests called Zellballen (hematoxylin and eosin) ( $\times 200$ ) (3A). Immunohistochemical staining is positive for chromogranin A ( $\times 200$ ) (3B) and synaptophysin ( $\times 200$ ) (3C).

日 (34~198  $\mu\text{g}/\text{日}$ ), HVA 2.34 mg/日 (2.4~6.0 mg/日), VMA 2.14 mg/日 (1.5~4.9 mg/日).

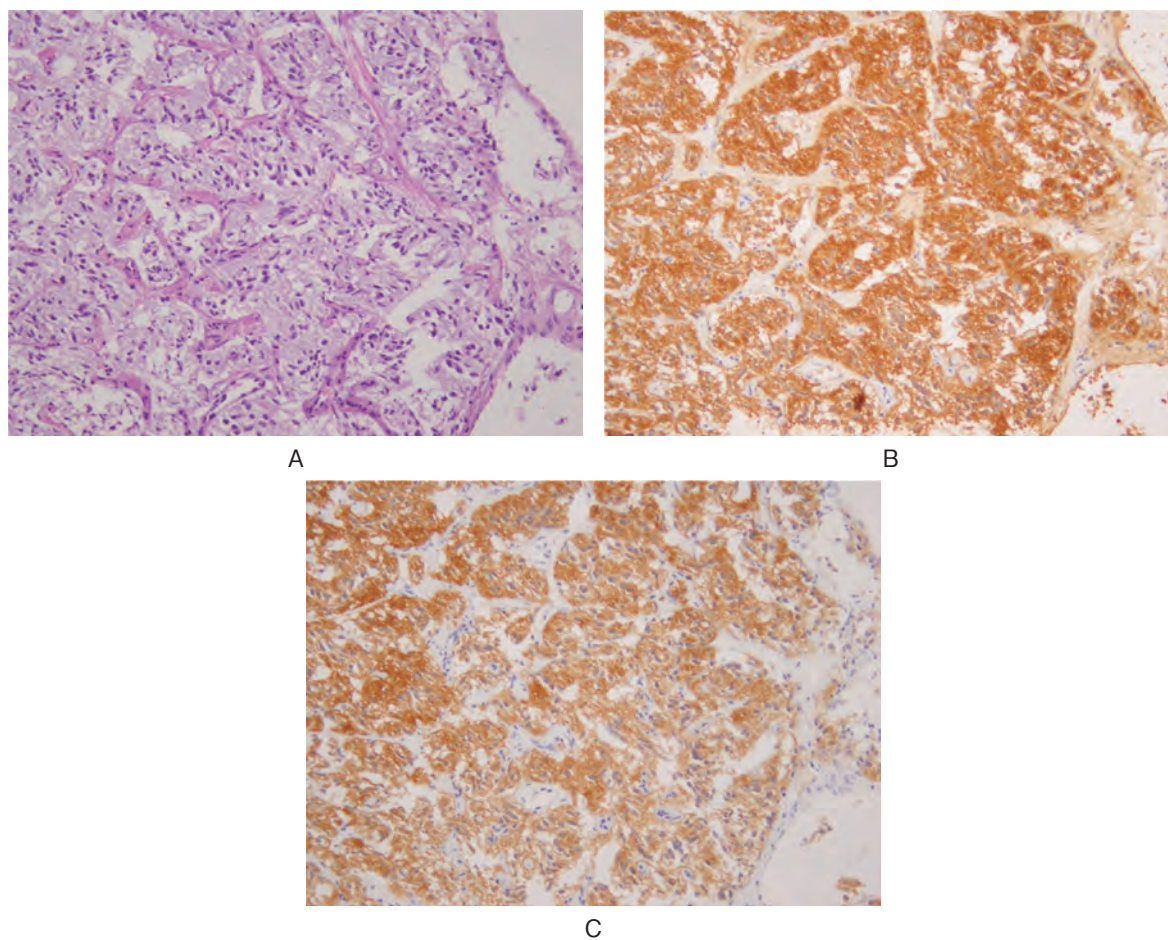
膀胱鏡検査: 膀胱粘膜は正常で, 右尿管口の正中寄りに 1 cm 大の表面平滑な結節状の粘膜下腫瘍を認めた (Fig. 1).

画像検査所見: MRI にて, 腫瘍は造影 T1 強調像にて等信号, T2 強調像でやや不均一な高信号を示した (Fig. 2A).  $^{131}\text{I}$ -MIBG シンチグラフィーでは, 腫瘍に有意な集積を認めた (Fig. 2B).

経過: 内分泌学的検査は正常内であったが,



**Fig. 4.** Cystoscopic examination showed a smooth surfaced submucosal tumor posterior to the right ureteral orifice (4A). Enhanced T1-weighted MRI image showed very high intensity and T2-weighted MRI image showed intermediate intensity in the submucosal bladder tumor (4B) (arrows).



**Fig. 5.** Histopathological findings of paraganglioma of the bladder. Tumor is composed of cells with pale amphophilic cytoplasm and round nuclei arranged in discrete nests called Zellballen (hematoxylin and eosin) ( $\times 200$ ) (5A). Immunohistochemical staining is positive for chromogranin A ( $\times 200$ ) (5B) and synaptophysin ( $\times 200$ ) (5C).

MRIにて強い造影効果を認めたこと、傍神経節腫に対して特異度の高い $I^{131}$ -MIBGシンチグラフィーにて有意な集積を認めたことから、膀胱に発症した傍神経節腫と術前診断した。術前の血圧は正常であったため、 $\alpha$ 遮断薬による血圧調整は行わなかった。2007年6月、開腹にて膀胱部分切除術を行った。膀胱を切開すると右尿管口の近傍に粘膜下腫瘍を確認。右尿管に尿管カテーテルを挿入し、右尿管から腫瘍を剥離するように膀胱粘膜の切開を行った。腫瘍と尿管の間には明瞭な境界を確認でき、腫瘍周囲の血管を丁寧に止血処理しながら腫瘍を含めた膀胱部分切除を行った。腫瘍摘出時、収縮期血圧が100台から120台に上昇を認めたが一過性で、準備した $\alpha$ 遮断薬を使用しなかった。周術期を含め大きな合併症を認めなかった。病理組織学的には、HE染色にて、明るい細胞質と類円形核を有する腫瘍細胞が、Zellballen構造を形成しながら増殖する所見を認めた。免疫染色にて、腫瘍はクロモグラニンAおよびシナプトフィジンに対して陽性を示し、膀胱に発症した傍神経節腫と診断された (Fig. 3)。術後6年が経過しているが、現在まで再発を認めていない。

患者2：64歳、女性

主訴：検診で膀胱腫瘍を指摘

既往歴：61歳～高血圧 (Ca拮抗剤およびアンギオテンシンII受容体拮抗薬内服中)

63歳、血圧200台の発作性高血圧があったことを病理診断後の詳細な問診にて確認

64歳、ヨード造影剤による顔面紅潮を病理診断後の詳細な問診にて確認

現病歴：2011年7月、検診の超音波検査にて、膀胱内に1cm大の腫瘍を指摘され近医受診。膀胱鏡にて粘膜下腫瘍を認め、同年8月精査加療目的に当科を紹介となった。

来院時現症：血圧142/81。脈59/分、整。

検査所見：尿検査で異常所見を認めず、尿細胞診は陰性。

膀胱鏡検査：右尿管口の外側に1cm大の表面平滑な結節状の粘膜下腫瘍を認めた (Fig. 4A)。

画像検査所見：MRIにて、腫瘍は筋層浸潤を認めず、造影T1強調像にて濃染、T2強調像で等信号を示した (Fig. 4B)。

経過：結節状の尿路上皮腫瘍を疑い、腫瘍のコールドパンチ生検を行ったが悪性所見を認めなかった。同年10月、鑑別診断目的にTURBTを行った。血流が豊富な腫瘍が膀胱粘膜下に存在し、腫瘍を切除すると血圧が110台から180台に上昇を認めたため、膀胱に発症した傍神経節腫が疑われた。周囲の正常組織が確認できるまで、腫瘍を切除し、手術を終了した。術後1日目に行った血中の内分泌学的検査では、アドレナ

リン34 pg/ml (<100 pg/ml以下)、ノルアドレナリン296 pg/ml (100~500 pg/ml)、ドーパミン6 pg/ml (<30 pg/ml以下)、VMA 9.2 ng/ml (3.3~8.6 ng/ml)、HVA 9.9 ng/ml (4.4~15.1 ng/ml)とカテコールアミンの代謝産物であるVMAが軽度高値を示した。

病理組織学的には、HE染色にて、淡い両染色を示す腫瘍細胞が、Zellballen構造を形成しながら増殖する所見を認めた。免疫染色にて、腫瘍はクロモグラニンAおよびシナプトフィジンに対してびまん性に陽性を示し、膀胱に発症した傍神経節腫と診断された (Fig. 5)。術後、MRIおよび膀胱鏡にて局所再発の有無、MIBGシンチグラフィーにて遠隔転移の有無を確認している。術後27カ月現在、膀胱鏡およびMRIにて局所再発を認めず、MIBGシンチグラフィーにて遠隔転移を認めていないが、血中のカテコールアミン値が軽度高値を示している。残存腫瘍の存在が懸念されるが、肉眼的に再発を認めないことから経過観察中である。局所再発の際には、膀胱部分切除術を予定している。

## 考 察

従来、傍神経節腫は10% tumorと称され、副腎外発症および悪性の頻度はそれぞれ約10%とされている。近年の本邦における疫学研究<sup>4)</sup>においても、副腎外発症は約17%、悪性の頻度は約11%で、その頻度は従来とほぼ同様である。一般的に、傍神経節腫は高血圧などの症状を呈する症候性が多く、膀胱に発症した傍神経節腫も同様である。カテコールアミンの産生例が多く、排尿時発作や高血圧などの症状を約半数に認める<sup>5)</sup>。本症例2においても、術後データであるが、カテコールアミンの代謝産物の上昇を認め、病理診断後の詳細な問診において、発作性高血圧と思われる既往を確認した。

膀胱傍神経節腫の治療には、膀胱部分切除術や膀胱全摘術が必要であり<sup>1)</sup>、症例2のように腫瘍を直接切除するTURBTは、高血圧や頻脈などを誘発する危険性があり、禁忌とされている。近年、腫瘍を直接切除しない低侵襲治療として、レーザーを用いた経尿道的腫瘍核出術が報告されている<sup>6)</sup>。術式の選択には、術前診断が重要である。

本邦では、66例/142例 (46.5%)が術前診断可能であったと報告されている<sup>3)</sup>。画像診断の特徴は、限局腫瘍であれば膀胱粘膜下に存在すること、造影検査にて濃染され、MRIのT2強調像で不均一な高信号を呈することである<sup>7)</sup>。また、MIBGシンチグラフィーは、傍神経節腫に対して高い特異度をもつ<sup>8)</sup>。これら画像診断に内分泌学的な検査を加えることにより、術前診断が可能となる。症例1は、腫瘍が造影CTにて濃染を呈したことから傍神経節腫を疑い、

MIBG シンチグラフィーを追加した。腫瘍に集積を認め、術前診断が可能であった。症例 2 は、腫瘍は造影 MRI にて強い造影効果を認めたが、T2 強調画像にて高信号を呈さず、傍神経節腫と術前診断することはできなかった。膀胱粘膜下の腫瘍に強い造影効果を認めた際には、傍神経節腫を念頭に、MIBG シンチグラフィーを追加することが肝要であると反省された。

術前の悪性診断は、現時点では遠隔転移もしくは周囲臓器へ直接浸潤を認めない限り不可能であり、血液検査を含めた臨床検査所見から良悪性を鑑別する方法は確立されていない。近年では、悪性の傍神経節腫において陽性率の高い Ki67 や悪性例で陰性率が高い SDHB などの免疫染色検査を含めた病理組織学的診断を行い、病理組織学的項目をスコアリングし、予後を予測する試みがなされている<sup>9)</sup>。Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (以下 PASS) は、術後 10 年間経過観察し、悪性の褐色細胞腫 (副腎発症の傍神経節腫) と診断できた 50 例から得られた病理組織学的 12 項目を、スコアリングしたスケールである (Table 1)<sup>10)</sup>。PASS の診断には時間を要するが、特別な免疫染色は不要で、通常の HE 染色で診断可能である。最高 20 点で、3 点以下は良性の経過をたどり、4 点以上は再発の可能性を考え長期の経過観察が必要であり、悪性の経過をたどったのは 6 点以上と報告されている<sup>11)</sup>。本症例における PASS は、症例 1 は 5 点、症例 2 は TUR 切片のため正確な診断は困難であるが、3 点以下と診断された。悪性の傍神経節腫の割合は傍神経節腫全体の約 11% であるが、副腎外発症例では約 33% と悪性の割合が高いこと<sup>4)</sup>。再発の多くは 5 年内であるが<sup>12)</sup>、初回治療から 16 年以上を経て転移を来した症例も報告されている<sup>13)</sup> ことから、良悪

性の診断には慎重かつ長期的な経過観察が必要である<sup>1)</sup>。症例 1 は、術後 6 年経過し、画像検査および内分泌学的検査上、再発を認めていないが、PASS が高値であること。症例 2 は、術後 2 年 3 カ月を経過し、画像検査上再発を認めていないが、血中のカテコールアミン値が軽度高値を示していることから、今後も経過観察が必要であると考えられた。

結 語

膀胱に発症した傍神経節腫の 2 例を経験した。副腎外発症の傍神経節腫は悪性の頻度が高く、治療選択のために術前診断が重要である。術後は、病理組織学的な検査を含めて総合的に判断し、慎重かつ長期の経過観察が大切であると考えられた。

文 献

- 1) Dahm P and Gschwend JE: Malignant non-urothelial neoplasms of the urinary bladder: a review. *Eur Urol* **44**: 672-681, 2003
- 2) Whalen RK, Althausen AF and Daniels GH: Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol* **147**: 1-10, 1992
- 3) 波多野浩士, 市丸直嗣, 高尾徹也, ほか: 膀胱 Paraganglioma の 1 例. *泌尿紀要* **52**: 55-58, 2006
- 4) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 褐色細胞腫の診断および治療法の推進に関する研究班編: 褐色細胞腫 診療指針 2012. pp 14-16
- 5) Beilan JA, Lawton A, Hajdenberg J, et al.: Pheochromocytoma of the urinary bladder: a systemic review of the contemporary literature. *BMC Urol* **13**: 22, 2013
- 6) 後藤崇之, 清水洋祐, 井上貴博, ほか: ホルミウムレーザーを用い、経尿道的に摘除した膀胱傍神経節腫の 1 例. *泌尿紀要* **56**: 705-707, 2010
- 7) Chen M, Lipson SA and Hricak H: MR imaging evaluation of benign mesenchymal tumors of the urinary bladder. *AJR Am J Roentgenol* **168**: 399-403, 1997
- 8) Wong-You-Cheong JJ, Woodward PJ, Manning MA, et al.: From the archives of the AFIP: neoplasms of the urinary bladder: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* **26**: 553-580, 2006
- 9) Kimura N, Takayanagi R, Takizawa N, et al.: Pathologic grading for predicting metastasis in pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrine-Related Cancer* **21**: 405-414, 2014
- 10) Thompson LDR: Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. *Am J Surg Pathol* **26**: 551-566, 2002
- 11) Strong VE, Kennedy T, Al-Ahmadie H, et al.: Prognostic indicators of malignancy in adrenal pheochromocytoma. *Urology* **61**: 1033-1038, 2003

**Table 1.** Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scoring Scale (PASS)<sup>10)</sup>

Feature	Score if present (No of points assigned)
Large nests or diffuse growth (>10% of tumor volume)	2
Central (middle of large nests) or confluent tumor necrosis (not degenerative change)	2
High cellularity	2
Cellular monotony	2
Tumor cell spindling (even if focal)	2
Mitotic figures > 3/10 HPF	2
Atypical mitotic figure (s)	2
Extension into adipose tissue	2
Vascular invasion	1
Capsular invasion	1
Profound nuclear pleomorphism	1
Nuclear hyperchromasia	1
Total	20

- mocytomas : clinical, histopathologic, and cell cycle/apoptosis gene expression analysis. *Surgery* **143** : 759-768, 2008
- 12) Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, et al. : Malignant pheochromocytoma : current status and initiatives for future progress. *Endocrine-Related Cancer* **11** : 423-436, 2004
- 13) Lenders JW, Pacak K, Walther MM, et al. : Biochemical diagnosis of pheochromocytoma : which test is best ? *JAMA* **20** : 1427-1434, 2002

(Received on April 30, 2014)  
(Accepted on July 3, 2014)