

褐色細胞腫に起因する高カテコラミン血症により 活性化した褐色脂肪に FDG 集積を認めた 1 例

洪 陽子, 朝倉 寿久, 片山 欽三
鄭 則秀, 原田 泰規, 西村 健作
独立行政法人国立病院機構大阪医療センター泌尿器科

A CASE REPORT: FDG UPTAKE TO BROWN ADIPOSE TISSUE ACTIVATED BY ELEVATED SERUM CATECHOLAMINE IN A PATIENT WITH PHEOCHROMOCYTOMA

Yoko KOH, Toshihisa ASAKURA, Kinzo KATAYAMA,
Norihide TEI, Yasunori HARADA and Kensaku NISHIMURA
The Department of Urology, Osaka National Hospital

A 69-year-old woman was admitted to the previous hospital because of a right adrenal tumor detected by a medical checkup. Although the tumor was diagnosed as non-functional adrenal adenoma, abdominal computed tomography (CT) revealed a left renal mass which was suspected to be renal cell carcinoma. Chest CT seeking for metastatic lesions revealed lung cancer of the left lung. First, laparoscopic radical nephrectomy was performed. After the surgery, ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) CT performed for staging of the lung cancer demonstrated FDG uptake to the left lung mass, the heart, the right adrenal mass and perirenal regions of the right kidney. The patient showed elevated serum catecholamine level and hypertensive emergency. She was admitted to our hospital with a suspicion of pheochromocytoma of the right adrenal gland and multiple paraganglioma. CT and magnetic resonance imaging showed that the heart and the perirenal regions had no tumors. We considered these lesions brown adipose tissue. Under the diagnosis of pheochromocytoma of the right adrenal gland, laparoscopic partial adrenalectomy was performed. The clinical course after the surgery was uneventful. FDG PET-CT revealed that FDG uptake to brown adipose tissue disappeared 6 months after the partial adrenalectomy.

(Hinyokika Kiyo 64 : 435-438, 2018 DOI : 10.14989/ActaUrolJap_64_11_435)

Key words : Brown adipose tissue, FDG PET-CT

緒 言

褐色脂肪は、ヒト脂肪組織の1つで、熱産生により体温維持に寄与するほか、糖代謝や脂質代謝にも関与し、 ^{18}F -FDG PET-CT（以下、FDG PET-CT）で集積を示すことが知られている。FDG PET-CTは褐色細胞腫・パラガングリオーマの全身検索に用いられることがある。今回、FDG PET-CTにて多発集積を認め、多発パラガングリオーマとの鑑別を要した褐色脂肪の1例を経験したので、ここに報告する。

症 例

患 者 : 69歳, 女性

主 訴 : 高血圧発作

既往歴 : 高血圧, 糖尿病, 神経症

現病歴 : 健診で右副腎腫瘍を指摘され前医紹介となった。血清ノルアドレナリン値の上昇はあったものの、 ^{131}I -アドステロールシンチグラフィーおよび

^{123}I -MIBG シンチグラフィーにて集積を指摘されず、非機能性腺腫と診断された。その精査の腹部CTで左腎上極と下極にそれぞれ16 mm 大の腎癌を疑う腫瘤を指摘された。腎癌転移検索の胸部CTで左肺上葉に13 mm の斑状巣を指摘され、原発性肺癌が疑われた。まずは左腎癌に対し後腹膜鏡下根治的左腎摘除術（左副腎合併切除）を施行し、病理組織診断は嫌色素性腎細胞癌 pT1a であった。左腎癌術後に肺癌ステージングのためにFDG PET-CTを施行したところ、左肺腫瘤にFDG集積を認めるほか、右副腎、心嚢内右房室間溝部、右腎周囲脂肪織に集積を指摘された。また、呼吸器外科受診時に高血圧発作もあり、高カテコラミン血症を伴うことから、右副腎褐色細胞腫・多発パラガングリオーマが疑われ、手術加療目的に当院紹介となった。

初診時現症 : 身長 154.6 cm, 体重 55.3 kg, BMI 23.2 kg/m², 血圧 136/78 mmHg, 心拍数 88 bpm, 体温 36.3°C

血液検査・尿検査所見：Cr 0.97 mg/dl と軽度の腎機能障害を認める以外は特記すべき異常所見を認めなかった。

内分泌学的検査（院内基準値）：随時血液検査では、アドレナリン 0.05 ng/ml (0~0.17 ng/ml)，ノルアドレナリン 8.8 ng/ml (0.15~0.57 ng/ml)，ドーパミン 0.10 ng/ml (0~0.03 ng/ml)，コルチゾール 12.0 μ g/dl (3.7~19.4 μ g/dl)，アルドステロン 169 pg/ml (36~240 pg/ml)，レニン活性 9.9 ng/ml/hr (0.2~2.3 ng/ml/hr) であった。24時間酸性蓄尿検査ではアドレナリン 29.5 μ g/day (1.1~22.5 μ g/day)，ノルアドレナリン 1,550 μ g/day (29.2~118 μ g/day)，ドーパミン 1,800 μ g/day (100~1,000 μ g/day)，VMA 11.6 mg/day (1.4~4.9 mg/day)，HVA 3.1 mg/day

(1.6~5.5 mg/day)，メタネフリン 0.27 mg/day (0.05~0.2 mg/day)，ノルメタネフリン 3.5 mg/day (0.1~0.28 mg/day) であり，ノルアドレナリン優位のカテコラミン上昇を認めた。

画像検査所見：当院で再検した 123 I-MIBG シンチグラフィーでも，異常集積を認めなかった。当院にて FDG PET-CT を再検したところ，右副腎に SUVmax 2.7，心嚢内に SUVmax 11.2，右腎周囲脂肪織に SUVmax 11.5 の集積を認めるほか，傍脊椎領域に SUVmax 7.7 の異常集積を指摘した (Fig. 1A)。単純 CT にて右副腎に 23 mm 大の内部不均一の低吸収の腫瘤を認め，造影 CT では不均一な造影効果を示した。造影 MRI では右副腎腫瘍は T1 強調像で低信号，T2 強調像で不均一な高信号を呈し，褐色細胞腫が疑われた。FDG PET-CT で集積を示した心嚢内および右腎周囲脂肪織，傍脊椎領域には CT，MRI にて腫瘍性病変を指摘できなかった。Fig. 2 に各画像所見を比較したものを示す。

治療経過：心嚢内，右腎周囲脂肪織，傍脊椎領域への FDG 集積部位については，形態学的に腫瘍の存在を指摘することができず，多発パラガングリオーマの存在は否定的と考え，褐色細胞腫に起因する高カテコラミン血症により活性化された褐色脂肪と診断した。術後副腎不全に陥る可能性を考慮し，左肺癌に対する胸腔鏡下左肺 S1・S2 区域切除術を先行し，肺腺癌と診断した。肺癌術後経過は良好であった。右副腎褐色細胞腫に対し，左副腎摘除後のため，腹腔鏡下右副腎部分切除術を施行した。残存副腎の割合はおよそ50%であった。

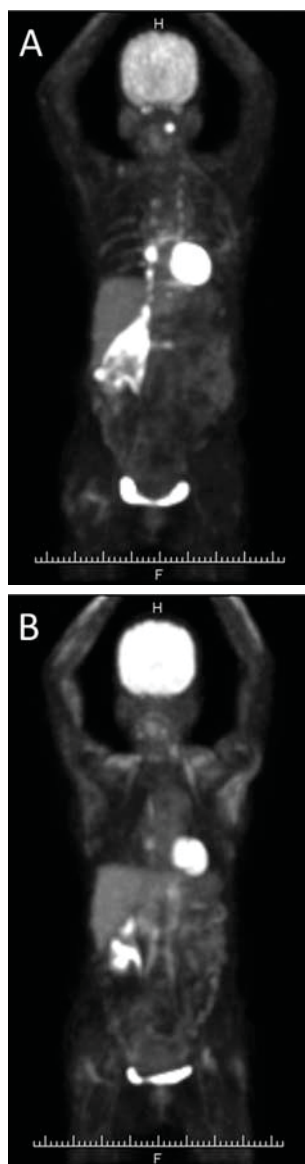


Fig. 1. FDG PET findings. FDG uptake to brown adipose tissue diminished after laparoscopic partial adrenalectomy for the right adrenal tumor (A) Before the surgery, (B) After the surgery).

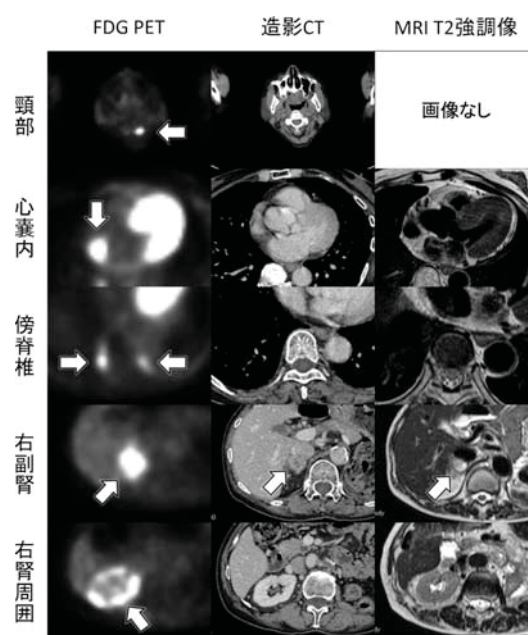


Fig. 2. Comparison between FDG PET, enhanced CT and MRI findings. Arrows indicate the presence of obvious findings.

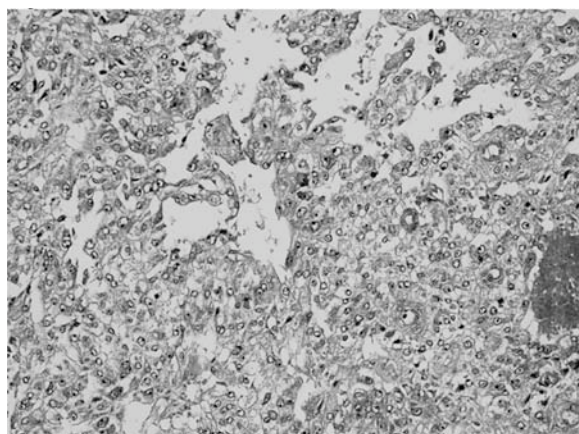


Fig. 3. Microscopic image of hematoxylin and eosin staining showing pheochromocytoma of the right adrenal gland.

術後経過: 病理組織診では, 卵円形あるいはやや不整形に腫大した核を持つ多角形や星芒状, 顆粒状で淡い好塩基性胞体を有する細胞が充実胞巣を形成し増殖する像を認め, 褐色細胞腫の診断であった (Fig. 3). 断端は陰性で, PASS (pheochromocytoma of the adrenal gland score) は1点であった (血管侵襲のみ該当). 術後, 一時的にホルモン補充を必要としたが, 1カ月で中止できた. その後は副腎不全徴候を認めず, 術前著明に高値であった随時血液ノルアドレナリン値は0.74 ng/ml まで低下し, ほぼ正常化した. 褐色細胞腫については再発なく経過し, 術後6カ月後に FDG PET-CT を施行したところ, 心臓内の集積は SUVmax 3.3 まで低下し, その他の褐色脂肪への集積は消失しており, 褐色脂肪に矛盾しない臨床経過であった (Fig. 1B). その際の診察では全身状態良好であったが, 術後7カ月に突然死した. 死因は不明であった.

考 察

ヒトの脂肪組織には白色脂肪と褐色脂肪が存在する. 白色脂肪がエネルギー貯蔵庫として機能するのに対し, 褐色脂肪は熱を産生し体温維持に寄与するとさ

れている¹⁾. かつては褐色脂肪は筋肉が未発達な新生児において重要な熱産生器官であると考えられていたが, 成人においても存在し, 熱代謝に関与することが明らかになってきた²⁾. 褐色脂肪組織は血流の豊富な部位を中心に, 頸部や肩甲骨周囲, 腋窩, 脊椎周囲, 腎周囲, 腸間膜などに存在することが知られている³⁾. 褐色脂肪は, 内部に脂肪滴とミトコンドリアを多数有しており, 交感神経支配を受けている. β_3 受容体を介した交感神経刺激を受けると, 脂肪酸を酸化分解し, ミトコンドリア内膜上に存在する UCP-1 により脱共役を行い, 熱を産生する⁴⁾. その際に, グルコースの取り込みが促進されるため, FDG PET-CT が褐色脂肪の同定および代謝活性評価に有用とされている^{5,6)}. FDG PET-CT における褐色脂肪の検出率は1,972例中106例という報告がある. また, 外気温が低い, 年齢が若い, body mass index (BMI) 値が低いほど活性化されやすく, 男性よりも女性において検出率が高いとされる⁷⁾.

褐色脂肪は交感神経刺激により活性化され, 自験例と同様に褐色細胞腫・パラガングリオーマに起因する高カテコラミン血症により活性化された褐色脂肪が FDG 集積を示した報告が本邦で4例あり, 自験例を含め Table 1 にまとめた⁸⁻¹¹⁾. 年齢は20代が3人, 40・60代が1人ずつで, 男性1人, 女性4人であった. 若年, 女性に多いという傾向はこれまでの報告と変わらなかった. BMI 値については, 症例2が21.1 kg/m² と自験例が23.2 kg/m² 以外は不明であったが, いずれもやせ型というわけではなかった. すべての症例でノルアドレナリン優位のカテコラミン上昇を認めた. 症例1では悪性褐色細胞腫も疑われたため, 手術に際し褐色脂肪組織も摘除され悪性所見がないと診断されていた (どの部位を切除したのかは不明). 症例2においては褐色脂肪の CT 値の上昇を認めていた. 術後にパラガングリオーマが再発したが, α および β ブロッカーの投与によりカテコラミンを抑制することで, 褐色脂肪の CT 値が低下したと報告している. 症

Table 1. Summary of case reports of brown adipose tissue in patients with pheochromocytoma or paraganglioma which showed FDG uptake

症例	報告者	年齢	性別	原疾患	血中 NAd 値 (ng/ml)	原疾患の 腫瘍存在部位	褐色脂肪の FDG 集積部位
1	菅	20代	男	褐色細胞腫・パラガングリオーマ	10.5	右副腎, 傍大動脈リンパ節	両側頸部, 肩周囲, 肋骨起始部周囲, 縦隔, 下行大動脈周囲, 副腎周囲, 両腎周囲, 腸間膜
2	小林	40代	女	多発パラガングリオーマ	8.5	右傍胸椎, 左副腎周囲, 大動脈周囲, 左傍咽頭	後腹膜, 傍椎体, 両鎖骨上窩
3	Sekizawa	24歳	女	パラガングリオーマ	著明に上昇	左腎門部	頸部, 鎖骨上, 縦隔, 腸間膜
4	Kuji	25歳	女	パラガングリオーマ	6.7	縦隔	頸部, 縦隔, 腹部, 傍脊椎, 腎周囲
5	自験例	69歳	女	褐色細胞腫	8.8	右副腎	右副腎, 右腎周囲脂肪, 心臓内, 傍脊椎

NAAd: Noradrenaline.

例3～5および自験例は術後にFDG PET-CTを行い褐色脂肪に対する集積が消失していることを確認していた。症例によってFDG集積を示した褐色脂肪の存在部位はさまざまであった。グルコースは褐色脂肪におけるエネルギー源の10%程度しか担っていないとされ、そもそもFDG PET-CTで集積を示した部位がその症例におけるすべての褐色脂肪存在部位を検出しているかどうか現時点でははっきりしない。

自験例では、心嚢内、腎周囲など褐色脂肪の存在としては比較的稀な部位にFDGの高度集積を認めた。褐色脂肪の存在が念頭にあれば診断そのものは比較的容易と考えられるが、FDG PET-CTの所見はあたかも腫瘍が存在しているかのような印象があり、実際当院心臓血管外科においても手術を前提に心臓カテーテル検査が施行されていた。プロプラノロールなどの β ブロッカー(α ブロッカーとの併用)を用いることで、褐色脂肪に対するFDG集積を抑制できたとする報告がある¹²⁾。また、急速な寒冷刺激により褐色脂肪に対するFDG集積が亢進するとされる¹³⁾。寒冷刺激のみならず、ニコチンやエフェドリンなどの交感神経刺激薬やカプサイシン、ニンニクなどの食品も褐色脂肪を刺激しうるため、検査に際しては極力、このような因子を排除することで褐色脂肪に対するFDG集積を低減できるかもしれない¹⁴⁾。FDG PET-CTにおける褐色脂肪へのFDG集積は時に甚だしい画像所見を呈し、その場合の診断は容易であると考えられる。一方、FDG PET-CTは褐色細胞腫・パラガングリオーマの診断において、転移巣検索に有用とされ、本邦においても悪性褐色細胞腫において保険適応となっている¹⁵⁾。褐色脂肪の存在部位は、褐色細胞腫・パラガングリオーマの発生部位と重複するところがある。褐色脂肪の存在部位やFDG集積の程度によっては、褐色細胞腫・パラガングリオーマの多発病変や転移病変との鑑別に難渋することもあり注意が必要である。

結 語

褐色細胞腫に起因する高カテコラミン血症により活性化した褐色脂肪にFDG集積を認めた1例を経験した。褐色細胞腫・パラガングリオーマに起因する高カテコラミン血症により褐色脂肪へのFDG取り込みが亢進することがあり、多発病変や悪性との鑑別が必要になることがあり注意を要する。

本論文の論旨は第237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) Saito M, Okamatsu-Ogura Y, Matsushita M, et al.: High incidence of metabolically active brown adipose

- tissue in healthy adult humans: effects of cold exposure and adiposity. *Diabetes* **58**: 1526–1531, 2009
- 2) Cannon B and Nedergaard J: Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* **84**: 277–359, 2004
- 3) Sacks H and Symonds ME: Anatomical locations of human brown adipose tissue: functional relevance and implications in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* **62**: 1783–1790, 2013
- 4) Wang Q, Zhang M, Ning G, et al.: Brown adipose tissue in humans is activated by elevated plasma catecholamines levels and is inversely related to central obesity. *PloS ONE* **6**: e21006, 2011
- 5) Nirengi S, Yoneshiro T, Sugie H, et al.: Human brown adipose tissue assessed by simple, noninvasive near-infrared time-resolved spectroscopy. *Obesity* **23**: 973–980, 2015
- 6) Hadi M, Chen CC, Whatley M, et al.: Brown fat imaging with ^{18}F -6-fluorodopamine PET/CT, ^{18}F -FDG PET/CT, and ^{123}I -MIBG SPECT: a study of patients being evaluated for pheochromocytoma. *J Nucl Med* **48**: 1077–1083, 2007
- 7) Cypess AM, Lehman S, Williams G, et al.: Identification and importance of brown adipose tissue in adult humans. *N Eng J Med* **360**: 1509–1517, 2009
- 8) 菅 一能, 河上康彦, 清水文め, ほか: 稀な部位の褐色脂肪組織へのFDG集積を示した副腎腫瘍の1例. 山陽核医学カンファレンス第53回記録集: 2015
- 9) 小林靖宏, 関根鉄朗, 福嶋善光, ほか: 褐色脂肪組織の活性化を伴う多発副腎外性褐色細胞腫の1例. *臨放* **59**: 333–338, 2014
- 10) Sekizawa N, Yoshimoto T, Izumiyama H, et al.: Distinct uptake of ^{18}F -fluorodeoxyglucose by brown adipose tissue with a catecholamine-secreting tumor. *Intern Med* **49**: 2363, 2010
- 11) Kuji I, Imabayashi E, Minagawa A, et al.: Brown adipose tissue demonstrating intense FDG uptake in a patient with mediastinal pheochromocytoma. *Ann Nucl Med* **22**: 231–235, 2008
- 12) Chang CA, Pattison DA, Tothill RW, et al.: ^{68}Ga -DOTATATE and ^{18}F -FDG PET/CT in paraganglioma and pheochromocytoma: utility, patterns and heterogeneity. *Cancer Imaging* **16**: 2016
- 13) van Marken Lichtenbelt WD, Vanhomerig JW, Smulders NM, et al.: Cold-activated brown adipose tissue in healthy men. *N Engl J Med* **360**: 1500–1508, 2009
- 14) 馬場眞吾: 褐色脂肪組織の活性化とFDG集積. *映像情報 Med* **45**: 421–424, 2013
- 15) 副腎腫瘍取扱い規約2015年3月第3版. 日本泌尿器科学会, 日本病理学会, 日本医学放射線学会, ほか編. 第3版, pp 61–73, 金原出版, 東京, 2015

(Received on May 14, 2018)
(Accepted on July 10, 2018)