

同時に両側副腎に認めた悪性褐色細胞腫の1例

臼井 公紹¹, 平澤 輝一¹, 小林 将貴¹, 塩井 康一¹
 小林 一樹¹, 酒井 直樹¹, 野口 純男¹, 津浦 幸夫²

¹横須賀共済病院泌尿器科, ²横須賀共済病院病理診断科

A CASE OF SYNCHRONOUS MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMAS IN BILATERAL ADRENAL GLANDS

Kimitsugu USUI¹, Terukazu HIRASAWA¹, Masataka KOBAYASHI¹, Kouichi SHIOI¹,
 Kazuki KOBAYASHI¹, Naoki SAKAI¹, Sumio NOGUCHI¹ and Yukio TSUURA²

¹The Department of Urology, Yokosuka Kyosai Hospital

²The Department of Pathology, Yokosuka Kyosai Hospital

We present a case of synchronous malignant pheochromocytoma in bilateral adrenal glands. A 73-year-old man presented to our hospital with bilateral adrenal masses incidentally found during abdominal ultrasonography examination for an unrelated issue. The patient had a 30-year history of hypertension and paroxysmal atrial fibrillation. Computed tomography and magnetic resonance imaging showed heterogeneous tumors in bilateral adrenal glands and an enlarged para-aortic lymph node. Hormonal examinations revealed a high value of urinary catecholamines. Metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy showed increased uptake in bilateral adrenal glands and the lymph node. Both adrenal tumors and the node were surgically removed. Pathological examination revealed histologically distinct tissue between the two adrenal tumors. The patient received five cycles of adjuvant chemotherapy, consisting of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. The patient has been in remission for 32 months following surgical treatment.

(Hinyokika Kiyo 62 : 307-312, 2016)

Key words : Adrenal, Bilateral, Malignant, Pheochromocytoma

緒 言

褐色細胞腫は従来より10%病と呼ばれ、本邦での近年の研究でも悪性、両側性はそれぞれ約11%であると報告されている¹⁾。今回われわれは、両側副腎に認めた悪性褐色細胞腫の1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者 : 73歳, 男性

主 訴 : エコーにて左副腎腫大

既往歴 : 30年前頃より高血圧, 4~5年前より発作性心房細動, 1年前に前立腺肥大症に対して経尿道的前立腺切除術, 脊柱管狭窄症

家族歴 : 母, 叔父 高血圧

現病歴 : 3カ月前に前医健診の腹部エコーにて左副腎腫大認め, 血中ノルアドレナリン高値のため褐色細胞腫疑いにて当科紹介。蓄尿検査, CT, MRI, MIBG シンチにて褐色細胞腫の診断にて手術目的に入院となった。

入院時現症 : 身長 179.8 cm, 体重 65.2 kg, BMI 20.2, 体温 36.8°C, 血圧 150/100 mmHg, 心拍数62/

分・不整なし, 理学的所見に異常なし。また頭痛, 発汗過多, 体重減少はみられなかった。

入院時検査所見 : 血算に異常を認めず, 血液生化学では, FBS 77 mg/dl と正常。血液内分泌検査では, 血中ノルアドレナリン 2,814 pg/ml (100~450 pg/ml) と高値, TSH 2.86 μ IU/ml, FT3 2.79 pg/ml, FT4 1.22 ng/dl と甲状腺機能には異常を認めなかった。蓄尿検査にてノルアドレナリン 719.6 μ g/day (26~121 μ g/day), ノルメタネフリン 1.04 mg/day (0.07~0.26 mg/day) と高値を認めた。

画像検査所見 : 腹部単純 CT では両側副腎に右 34×30 mm, 左 63×53 mm 大の辺縁明瞭な充実性腫瘍を認めた。左傍大動脈リンパ節に 30×25 mm 大の腫大を認め, 転移が疑われた。その他のリンパ節転移, 多臓器転移は認めなかった (Fig. 1)。T2 強調 MRI 画像でも両側副腎, 左傍大動脈に CT 同様の境界明瞭平滑, 内部不均一な高信号腫瘍を認めた。¹³¹I-MIBG (¹²³I-metaiodobenzylguanidine) シンチでは両側副腎と CT, MRI で認められた腎門部の左傍大動脈腫瘍に明瞭な集積を認めた (Fig. 2)。以上より両側副腎悪性褐色細胞腫, リンパ節転移疑いとなった。入院後術前より7日間 α -blocker (doxazosin) を投与し, 両

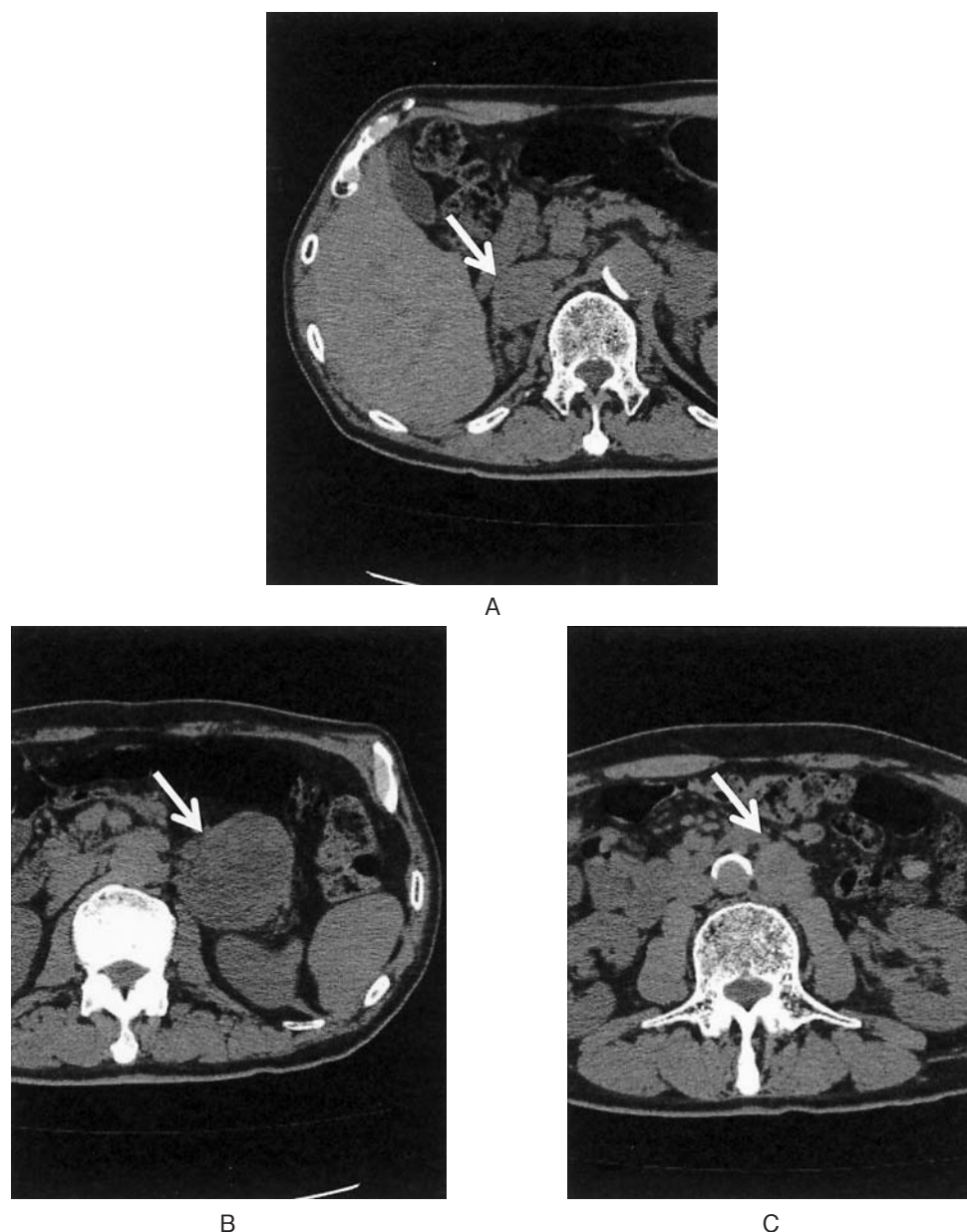


Fig. 1. Abdominal CT scan showed bilateral adrenal tumors and an enlarged paraaortic lymph node. A: Right adrenal tumor. B: Left adrenal tumor. C: Paraortic lymph node.

側副腎腫瘍摘出術，リンパ節郭清術を施行した。

手術所見：全身麻酔下に仰臥位とし，メルセデスベンツ切開にて経腹的に腫瘍に到達した。両側副腎腫瘍はいずれも周囲からの栄養血管豊富であったが，境界は明瞭であった。

両側性を考慮し正常副腎との境界明瞭であったため，左右副腎とも正常副腎一部温存した。腫瘍は手動的な圧排のみで収縮期血圧 200 mmHg 以上となり，慎重な手剥離操作が必要となった。手術時間は 5 時間 47 分，出血量は 629 ml であった。

摘出標本：右副腎は大きさ 28×23×23 cm，重量 14 g，左副腎は大きさ 40×70×50 cm，重量 81.5 g であった。いずれも充実性で，断面は茶褐色であった

(Fig. 3)。

病理組織所見：H-E 染色像にて左副腎には硝子化，浮腫が目立つ間質を背景に毛細血管の増生を伴って索状，胞巣状に増生する腫瘍細胞を認めた。腫瘍細胞は被膜に覆われ，被膜を越えた浸潤は明らかではなかったが，静脈侵襲，リンパ管侵襲を一部に認めた (Ki67 index 5 % 以下)。

右副腎腫瘍は胞巣を形成して腫瘍細胞が密に増生し，毛細血管の増生も目立っていた。静脈侵襲を認め，一部被膜を越えた浸潤を認めた。断端部には既存の副腎組織を認めたが，腫瘍は陰性であった (Ki67 index 1 % 以下)。

左右の副腎腫瘍組織はそれぞれ均一なもので，それ

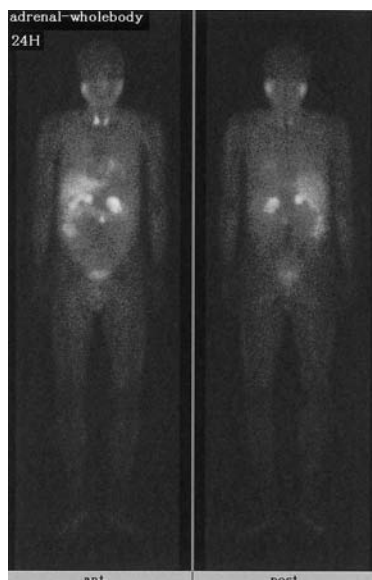


Fig. 2. MIBG scintigraphy showed increased radio-nuclide uptake in the bilateral adrenal gland and the lymph node.

それに同一な所見は認めなかった。

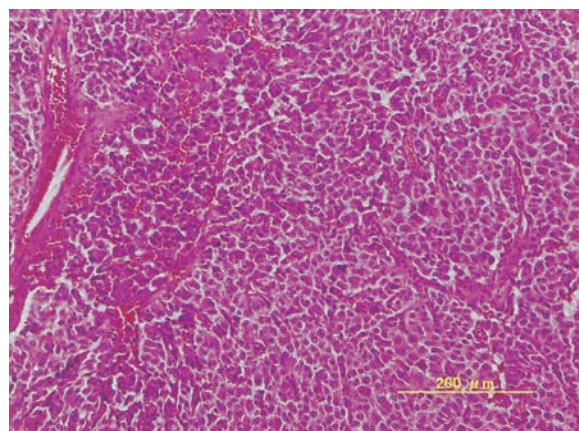
リンパ節には左副腎腫瘍と同一の腫瘍組織を認め、



Fig. 3. Macroscopic appearance of the tumors. The right tumor weighed 14 g. The left tumor weighed 81 g.

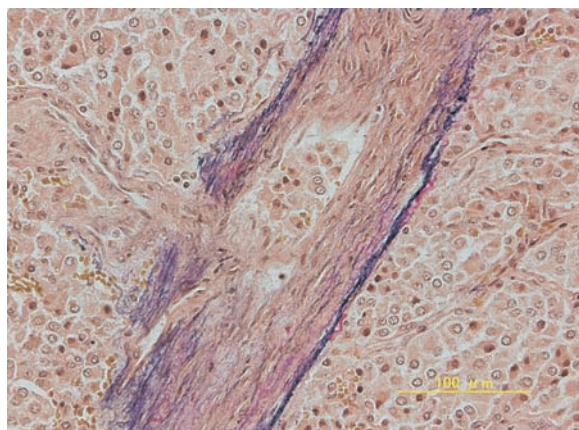
左副腎褐色細胞腫からの転移と診断した (Fig. 4, 5).

術後経過：術後より hydrocortisone の点滴投与を行い、9日目より 40 mg/day 経口投与とした。術後検査にて血中ノルアドレナリン 271 pg/ml, 蓄尿ノルアドレナリン 176.4 μ g/day, ノルメタネフリン 0.01 mg/day 以下と低下を認めた。術後29日目に経過良好にて退院となった。悪性褐色細胞腫と診断し、術後化

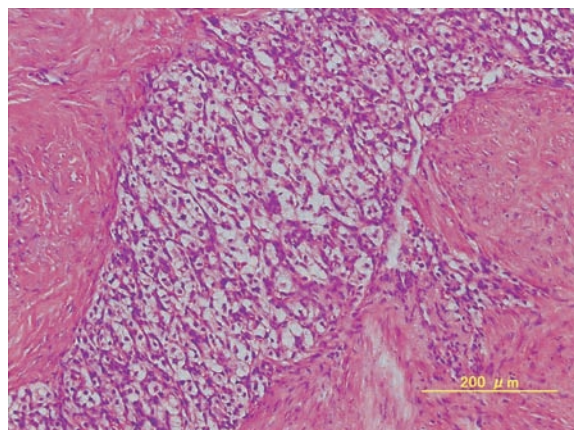


A

B



C



D

Fig. 4. Histopathological findings of pheochromocytoma of the adrenal glands and the lymph node showed different pathological features between the adrenal tumors. A: Right adrenal gland. B: Left adrenal gland. C: Venous invasion in the left adrenal gland (EVG staining). D: Lymph node.

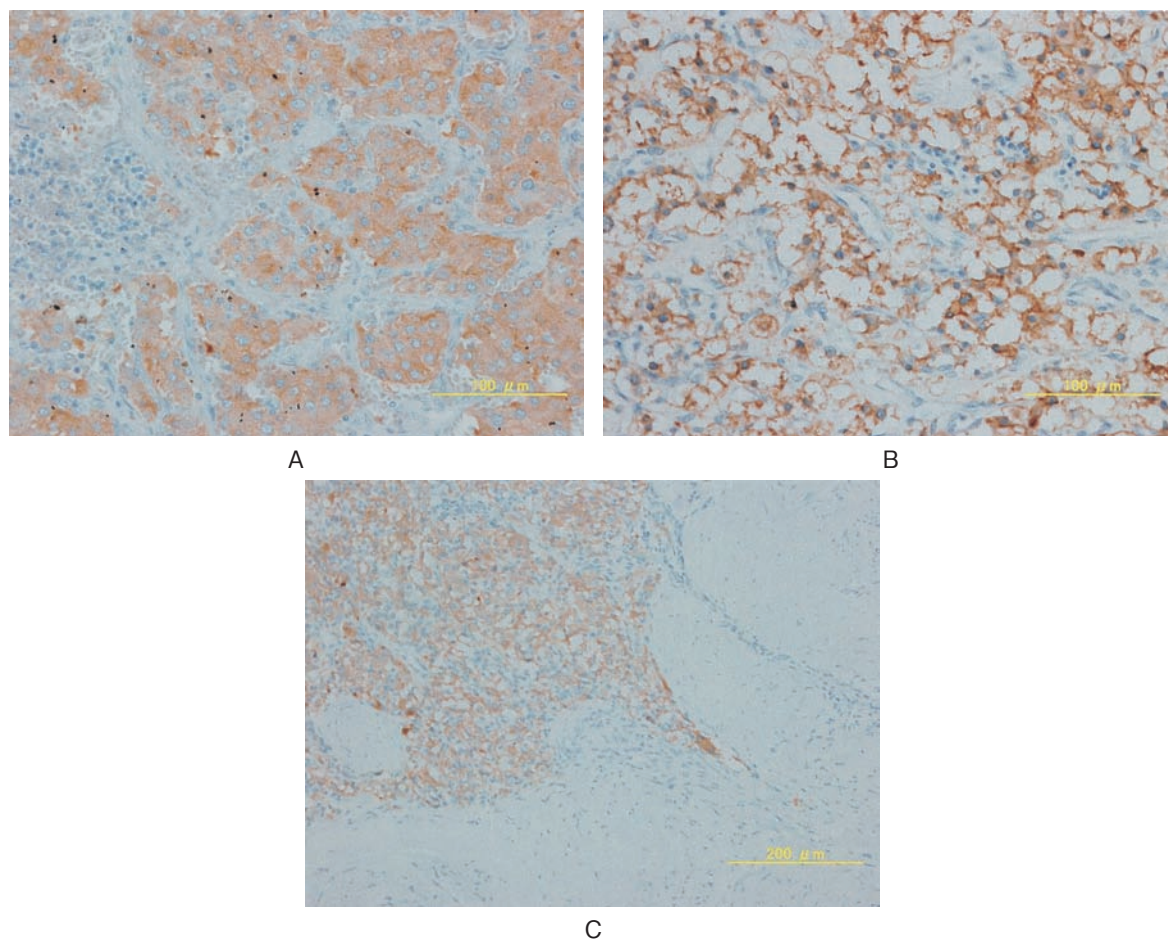


Fig. 5. Immunohistochemical staining is positive for synaptophysin. A: Left adrenal gland. B: Right adrenal gland. C: Lymph node.

学療法 CVD 療法 (cyclophosphamide 750 mg/m², day 1, vincristine 1.4 mg/m², day 1, dacarbazine 600 mg/m², day 1, 2) を 5 コース施行した。現在、術後32カ月後で再発なく経過している。また発作性心房細動は発症なく経過し、高血圧も内服薬減量とし、BP 120～140/70～80 mmHg にてコントロールされている。

考 察

褐色細胞腫の約10%とされる悪性褐色細胞腫であるが、平均年齢は男性53.4±15.0、女性52.6±16.8歳。治療は手術治療、化学療法 (cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine 含む)、¹³¹I-MIBG 内照射治療、骨病変に対する放射線外照射、経皮的カテーテル動脈塞栓術があり、組み合わせて集学的治療を行う場合もある¹⁾。手術療法は治療の第一選択である。本症例では腫瘍が肉眼的に境界明瞭であったため、一部正常副腎温存とした。もともと悪性と考えている褐色細胞腫に副腎温存手術を行った報告はないが、両側副腎摘除術後の Addison 病のリスクは15%、死亡率は3%と報告されており²⁾、近年長期ステロイド内服に伴う合併症や QOL 低下の回避の観点から副腎部分切除の適応が拡大されてきている³⁾。腫瘍残存や再発の問題が指

摘されるが、本症例では病理組織断端陰性であり、結果的に現在まで再発なく経過している。

CVD 療法は現在悪性褐色細胞腫に対する化学療法の第一選択である。2015年 Deutschbein らの1985～2013年の文献報告と自験例を加えた59例をまとめた報告では、男性37例、女性22例に対し、CVD 療法 3～62サイクル施行し、3例 (5%) で完全奏効、25例 (47%) の部分奏効、無増悪生存期間は3～126カ月であった⁴⁾。しかし長期的には有効例と無効例との間の生存率に差が見られなかったとの報告もあり⁵⁾、長期的な生存率改善に寄与するという報告はない。現在悪性褐色細胞腫に対して術後補助化学療法を行うことについてのコンセンサスは得られていない。しかし根治例はごく稀であることから、本症例でも術後に再発転移の可能性が高いと考えられ、術後補助化学療法の方針となった。大きな副作用はなかったが、5コース施行後に患者希望にて中止し、経過観察としている。

近年海外で分子標的治療薬の臨床試験が試行されている。European Network for the Study of Adrenal Tumors による sunitinib のランダム化第Ⅱ相試験では無増悪生存期間12カ月とされており、今後治療選択となるこ

とが期待される⁴⁾。

転移部位は骨27.5%, 肺22.5%, リンパ節18.2%, 肝15.9%, 腹腔, 後腹膜11.2%, その他4.7%と報告されている¹⁾。予後に関しては5年生存率44~53%との報告がある^{6,7)}。

今世紀に入り, TCA 回路のコハク酸脱水素酵素 (succinate dehydrogenase: SDH) サブユニットをコードする遺伝子群の変異が褐色細胞腫の原因となることが明らかにされた。

その中でも SDHB 遺伝子変異は悪性化リスクが高いとされている。本症例では家族歴がなく, 遺伝性を示す所見は認められていないが, 遺伝学的検査を行っていないため, 遺伝子変異のある可能性は否定できない⁸⁾。

一般的に悪性褐色細胞腫の診断は褐色細胞腫の診断基準を満たしたうえで, 副腎外腫瘍 (非クローム親和性組織由来) の存在と, その腫瘍が“褐色細胞腫を示唆する病理所見”または“褐色細胞腫を示唆する画像所見”を示すことで診断とする⁹⁾。病理組織学的には悪性の有無を判断することが非常に困難であるとされるが, 悪性の経過をたどる可能性を示す指標について2002年に Thompson により PASS (pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score) が提唱された¹⁰⁾ (Table 1)。組織学的な12項目につき score 化し, 4点以上のものが悪性の経過をとる可能性が高いとしている。しかし PASS は病理所見に基づくため, 判定者間でのばらつきが生じやすいという問題点も指摘されている¹¹⁾。

本症例では転移リンパ節の組織は左副腎腫瘍と同一であり, 左副腎腫瘍からの転移と考えた。右副腎腫瘍に関しても大型胞巣状構築, 高い細胞密度, 細胞の均質性, 静脈侵襲, 被膜侵襲, 核濃染がみられ, PASS からも悪性能を有すると考える。

また両側副腎における褐色細胞腫の左右の組織所見

がそれぞれ均一で異なるため, 片側から対側への転移ではなく, 両副腎腫瘍は個別に発生したと推測される。しかし, 本症例では病理組織所見のみの観察にとどまっているため, 組織内の heterogeneity を見ているだけの可能性があり, 片側発生の悪性褐色細胞腫が対側副腎とリンパ節に転移した可能性も否定できない。一般的に両側褐色細胞腫は左右同一組織であるが, 悪性褐色細胞腫が対側副腎に転移したとする症例の報告はない。また悪性褐色細胞腫の同時性両側副腎例に関してもいまままでに報告例はない。

結 語

同時性に両側副腎に認めた悪性褐色細胞腫の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。

文 献

- 1) 成瀬光栄: 褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業: 2013
- 2) Asari R, Scheuba C, Kaczirek K, et al.: Estimated risk of pheochromocytoma recurrence after adrenal-sparing surgery in patients with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Arch Surg* **141**: 1199-1205, 2006
- 3) 滝澤奈恵, 飯田剛嗣, 原田二郎, ほか: 副腎髄質腫瘍に対する外科. *日内分泌・甲状腺外会誌* **29**: 31-38, 2012
- 4) Deutschbein T, Fassnacht M, Weismann D, et al.: Treatment of malignant pheochromocytoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine: own experience and overview of the contemporary literature. *Clin Endocrinol* **82**: 84-90, 2015
- 5) Huang H, Abraham J, Hung E, et al.: Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer* **113**: 2020-2028, 2008
- 6) VanHeerden JA, Sheps SG, Hamberger B, et al.: Pheochromocytoma: current status and changing trends. *Surgery* **91**: 367-373, 1982
- 7) Remine WH, Chong GC, van Heerden JA, et al.: Current management of pheochromocytoma. *Ann Surg* **179**: 740-747, 1974
- 8) 櫻井晃洋: 褐色細胞腫およびパラガングリオーマを発症する遺伝性疾患. *泌尿器外科* **28**: 1639-1645, 2015
- 9) 立木美香: 褐色細胞腫の診断基準. *医のあゆみ* **240**: 133-135, 2012
- 10) Thompson LD: 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) 渡辺みか: 悪性褐色細胞腫—副腎褐色細胞腫の悪

Table 1. Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scoring Scale (PASS)

• 以下の12項目の score の合計が4以上で悪性経過をとる可能性が高い	
1. 大型胞巣状ないしびまん性構築 (>10%)	2点
2. 中心性または融合性壊死	2点
3. 高い細胞密度	2点
4. 細胞の均質性	2点
5. 紡錘細胞化	2点
6. 核分裂像 >3/10 HPF	2点
7. 異常核分裂像	2点
8. 脂肪織への浸潤	2点
9. 血管侵襲	1点
10. 被膜侵襲	1点
11. 著しい多形性	1点
12. 核濃染	1点

性度について. 日内分泌・甲状腺外会誌 **30**: 41-44, 2013

(Received on September 3, 2015)
(Accepted on January 25, 2016)