

石灰化をともなった褐色細胞腫の1例

市立岸和田市民病院泌尿器科（部長：藤永卓治博士）

上 門 康 成
深 谷 俊 郎
藤 永 卓 治

市立岸和田市民病院内科（部長：金川一彦博士）

毛 利 高 二

A CASE OF CALCIFIED PHEOCHROMOCYTOMA

Yasunari UEKADO, Toshiro FUKATANI and Takuji FUJINAGA

*From the Department of Urology, Kishiwada City Hospital, Kishiwada, Japan**(Chief: Dr. T. Fujinaga)*

Koji MOHRI

*From the Department of Internal Medicine, Kishiwada City Hospital**(Chief: Dr. K. Kanagawa)*

A rare case of calcified pheochromocytoma is reported.

A 33-year-old man was hospitalized at the Department of Internal Medicine on February 28, 1981 under the diagnosis of chronic hepatitis. He had often complained of headache, chest pain, cold sweating and left upper abdominal pain for several years. Physical examination revealed no abnormal findings. His blood pressure ranged from 150 to 120 by systolic and from 110 to 70 by diastolic, although there was no evidence of hypertension before his admission. A plain film of the abdomen showed an egg-shell-typed calcification of 51×40 mm on the left upper abdomen. In IVP, no displacement of the left kidney was seen, but the calcified shadow was superimposed on the upper pole of the left kidney. A computerized tomography delineated a tumor with calcification in the left retroperitoneal space. Adrenal scintigram with ¹³¹I Adosterol revealed no uptake by the left adrenal gland.

Laboratory studies were within normal ranges except for the elevation of serum GOT and GPT. The excretion of catecholamines, metanephrines and vanillyl mandelic acid in the 24-hour urine were elevated. He was referred to the Urological Department. Left adrenalectomy was performed through an anterior abdominal approach on June 3, 1981. The extirpated tumor weighed 140 gm and was histologically confirmed as pheochromocytoma.

Convalescence was uneventful. Catecholamine excretion was lowered to within the normal range and his symptoms disappeared postoperatively.

The literature was reviewed.

Key words: Pheochromocytoma, Calcification

緒 言

褐色細胞腫に石灰化がみられるのはまれとされている。最近著者は、腹部単純レ線像の石灰化陰影を契機として発見され、CT scan が腫瘍の局在性診断に有用であった褐色細胞腫の1例を経験したのでその詳細を記載するとともに若干の文献的考察を加えてみたい。

症 例

患 者：佐○孝○，33歳，男性

初 診：1981年3月2日

家歴：母親が脳卒中で死亡（49歳）

既往歴：1978年10月肝疾患にて当院内科へ3ヵ月間入院

現病歴：5，6年前より全身倦怠感，胸痛，頭痛，冷汗および左上腹部痛を自覚していたが，肝疾患によるものとして近医でその治療を受けていた。1981年2月頃より肝機能の悪化がみられたため，当院内科に紹介され，2月28日入院した。入院時の腹部単純レ線像で第1および第2腰椎左側に51×40 mmの石灰化陰影が認められたため，精査のため3月2日当科へ紹介された。尿路造影の結果，この石灰化陰影が左腎上極と重なっていることより後腹膜腔疾患が疑われ，さらに精査の結果，褐色細胞腫の可能性をもたれたため，1981年5月12日当科へ転科された。なお内科入院中の血圧は150～120/110～70 mmHgで，これ以前に高血圧を指摘されたことはなかった。

現症：身長176.5 cm，体重64 kg，脈拍76/分 整，栄養状態良好，眼瞼結膜，球結膜に貧血および黄疸はない。頸部リンパ節は触知せず，甲状腺には腫大および硬結はみとめない。胸部には理学的に異常を認めず，腹部平坦，軟で肝，腎，脾を触れず，また腫瘍も触知されえない。外陰部，四肢に異常を認めず，腱反射正常，病的反射は認められない。

入院時検査成績：血沈1時間値4 mm，2時間値15 mm，検血：赤血球 $427 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，Hb 13.3 g/dl，Ht 40%，白血球 $7500/\text{mm}^3$ ，血小板 $30.5 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，血液化学：総蛋白7.3 g/dl，アルブミン3.9 g/dl，A/G比1.14，GOT 83 u，GPT 179 u，ALP 7.5 u，総コレステロール173 mg/dl，LDH 253 u，総ビリルビン0.7 mg/dl，血糖87 mg/dl，尿素窒素11 mg/dl，クレアチニン1.2 mg/dl，Na 144 mEq/l，K 4.0 mEq/l，Cl 102 mEq/l，Ca 9.4 mg/dl，P 3.8 mg/dl，尿酸5.3 mg/dl，出血傾向：出血時間2分，凝固時間8分30秒，プロトロンビン時間11.4秒，内分泌学的検査：尿中17-

Table 1. Catecholamine 値

Catecholamine	56.4.20	56.5.18	
Adrenaline	0.67		(0.12 ng/ml)
Noradrenaline	1.26		(0.06~0.45 ng/ml)
Catecholamine			
Total catecholamine	533.8	869.0	(29.0~136.0 μg/day)
Adrenaline	100	100	(3.0~15.0 μg/day)
Noradrenaline	316.8	632.1	(26.0~121.0 μg/day)
Metanephrine	> 17.58	9.61	(0.01~0.13 mg/day)
Normetanephrine		5.77	(0.04~0.38 mg/day)
VMA		35.9	(4.7~11.4 mg/day)

KS 6.8 mg/day，尿中17-OHCS 4.0 mg/day，T3 137 ng/dl，T4 9.7 μg/dl，血清レニン活性1.8 ng/ml/hr，糖負荷試験：正常，心電図：正常 BMR+11%，眼底検査：著変なし，PSP 試験：正常，血清梅毒反応：陰性，RA（-），CRP（-），ASLO 50 Todd 単位，尿所見：外観：黄色透明，糖（-），蛋白（-），赤血球（-），白血球（-），カテコールアミン値：血中および尿中のアドレナリンおよびノルアドレナリンはともに高値を示している（Table 1）。

入院経過：入院中ときどき頭痛を訴えたが，それ以外の症状はみられず，血圧も比較的安定していた。

レントゲン検査所見：腹部単純レ線像では，第1および第2腰椎左側に51×40 mmの輪状の石灰化陰影がみられ（Fig. 1），IVP ではこの石灰化陰影が左腎上極と重なっていることが判明した。しかし腎盂・腎杯の圧排・偏位像はみられなかった（Fig. 2）。CT scan では，左腎前上部にほぼ球状で石灰化をともなった腫瘍が描出された（Fig. 3）。131-I Adosterol による副腎シンチグラムでは，右副腎は正常で，他方左副腎での isotope uptake は消失していた。以上の所見より左副腎に原発した褐色細胞腫と診断し，1981年6月3日手術を施行した。

手術所見：硬膜外麻酔を併用した GOF 全身麻酔のもとに，上腹部横切開を加え，経腹膜的に後腹膜腔に到達した。腫瘍はほぼ球状，手拳大で，内側では大動脈と，後面は左腎上極と，その下縁は腎門部と接していたが，強い癒着もなくこれを全摘出した。術中腫瘍操作時，高血圧（220 mmHg）および心室性期外収縮の発生がみられたため，一時操作の中断をよぎなくされたが，これらは Regitine および Inderal の投与で対処しえた。

摘出標本：摘出物は，7.1×5.3×4.7 cm のほぼ球状で重さ140 gm の腫瘍で，正常の副腎組織は認められなかった（Fig. 4）。その断面では，内部に黄褐色の泥状物質を含んだ石灰化組織がみられ，他の部分では主として比較的硬い充実性の組織より構成され，ところ

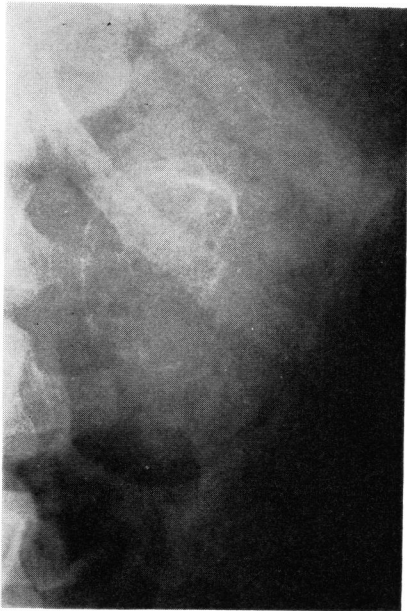


Fig. 1. A plain film of the abdomen reveals an egg-shell calcification, measuring 51 by 40 mm, in the left upper abdomen.

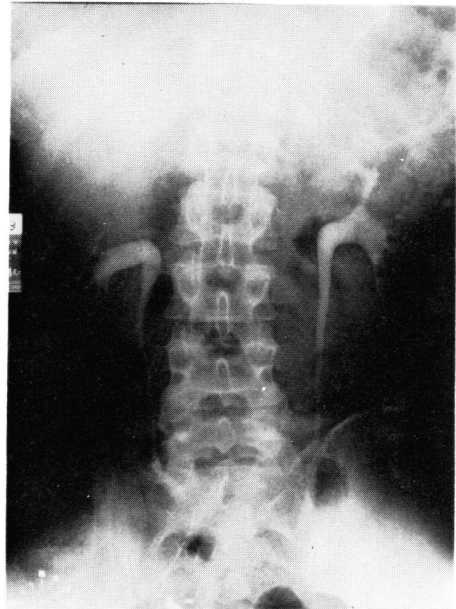


Fig. 2. IVP shows normal collecting system. The calcified shadow is seen overlying the upper pole of the left kidney.

Table 2. 24-hour urinary catecholamines

	preope (56.5.18)		postope		
		(2 weeks)	(4 weeks)	(12 weeks)	
Adrenaline	100	4.2	6.3	8.1	3.0 ~ 15.0 µg/day
Noradrenaline	632.1	186.2	139.7	91.0	26.0 ~ 121.0 µg/day
Metanephrine	9.61	0.06	0.10	0.12	0.01 ~ 0.13 mg/day
Normetanephrine	5.77	0.23	0.25	0.27	0.04 ~ 0.38 mg/day
VMA	35.9	5.7	10.4		4.7 ~ 11.4 mg/day

どころに出血・壊死巣がみられた (Fig. 5).

病理組織学的所見：腫瘍細胞は、細胞粒状、軽度好塩基性の豊富な細胞質を有する多角形ないしは類円形の細胞より構成され、核は細胞の中央に位置し、大小不同、類円形、楕円形を示しているが、核分裂像はなく、このような細胞が狭い毛細血管を主体とした間質をともなつて索状充実に増殖している (Fig. 6). 組織学的診断は褐色細胞腫であった。

術後経過：Table 2 に術後2週、4週および12週の尿中カテコールアミン排泄量を示す。すべての測定値が正常化している。なお術後、患者の症状はすべて消失しており、血圧も正常である。

考 察

褐色細胞腫は高血圧患者のうち約0.5%の頻度で発見されるとされており、その発症年齢は20歳～50歳の成人に多く、小児や高齢者には少ないようである

¹⁻⁵⁾。本症は一般には副腎のクローム親和性組織より発生する良性の腫瘍であるが、なかには悪性化するものもあり、また、副腎外のクローム親和性組織より発生をみるものもある。

この腫瘍より分泌されるカテコールアミン（アドレナリンおよびノルアドレナリン）により引き起こされる症状は多彩であり、Juan¹⁾ (1981) によれば Table 3のごとく示され、高血圧はいうまでもなく、頭痛、発汗および心悸亢進などの症状の頻度が高いとされている。しかも本症では、こうした症状が常にみられるものではなく、症状が変動しやすいことが特徴の1つとされている⁶⁾。したがって典型的な臨床症状を示す場合には、その症状から70～90%は診断可能とされているが、他方症状が非典型的なために臨床診断に難渋をきたす症例の存在も指摘されている⁷⁾。褐色細胞腫はその高血圧発現のパターンにより持続型と発作型に分類されるのが一般的である。しかしながら、中には正

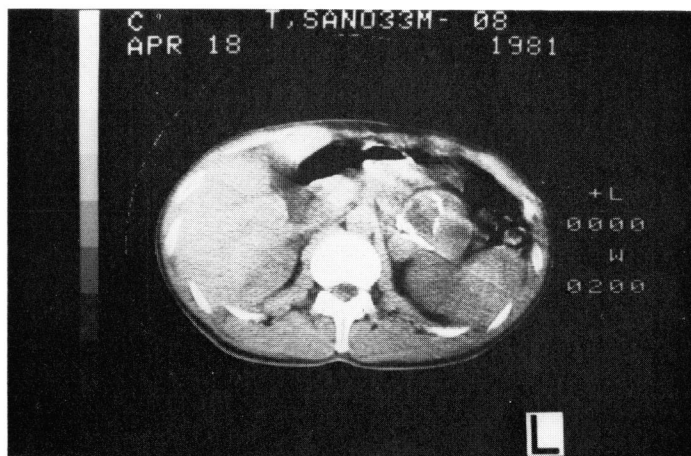


Fig. 3. CT scan delineates a tumor with calcification in the left retroperitoneal space.



Fig. 4. The surgical specimen is well encapsulated.

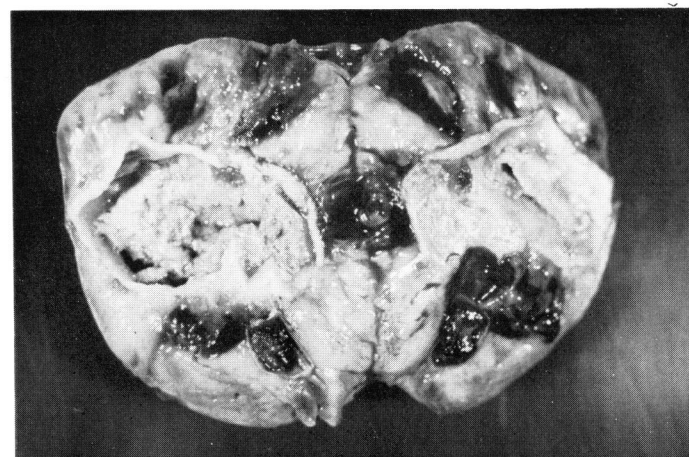


Fig. 5. Cut surface is brownish red and shows calcification with necrosis in the center of the tumor.

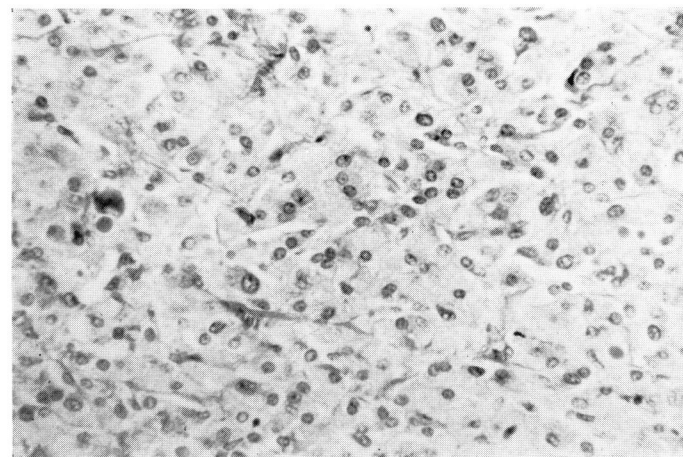


Fig. 6. A microphotography of extirpated tumor shows pleomorphic cells containing granular, basophilic cytoplasm and abundant blood vessels are seen.

Table 3. Symptoms and signs of pheochromocytoma (by Juan, 1981)

Symptoms	Per cent
Common	
Hypertension	over 98
Intermittent only	2-50
Sustained	50-60
Paroxysms superimposed	about 50
Headache	72-92
Fever	up to 66
Sweating	60-76
Palpitations $\pm$ tachycardia	51-73
Nervousness	35-40
Weight loss	40-70
Funduscopie changes	50-70
Pallor	28-60
Chest/abdominal pains	22-48
Nausea $\pm$ vomiting	26-43
Weakness, fatigue	15-38
Less common	
Visual disturbance	3-21
Constipation	0-13
Paresthesias/pains in arms	0-11
Polydipsia, polyuria	0-2
Flushing	about 18
Acrocyanosis	about 3
Dyspnea	11-19
Dizziness	3-11
Convulsions (grand mal)	3-5
Bradycardia (noted by patients)	3-8
Warmth $\pm$ heat intolerance	13-15
Palpable mass in abdomen	10-14
Tightness in throat	about 8
Tinnitus/dysarthria/gagging	3

常血圧や逆に低血圧を示す症例があることも知られており、吉植⁴⁾ (1974) は、148 例中 2 例 (1.4%) に正常血圧を示した症例のあったことを報告している。このように高血圧を欠く type の内には、尿中カテコールアミン排泄の有意な上昇を示す無症候型と腫瘍内のカテコールアミン含量が多くてもカテコールアミンを分泌しない覆面型とがあるとされ、この両者を併せて非定型的褐色細胞腫とも称されているようである^{8,9)}。佐藤ら¹⁰⁾は、発作型の症例を検討する中で、非発作時にもかかわらずカテコールアミンの排泄は正常上昇を上廻る増加がみられることから、たとえ発作が自覚されず間歇期の正常血圧にあった場合でも、これをもってただちに腫瘍からのカテコールアミンの放出が止まっていたとするには疑問が残ると報告している。また、発作型であっても、その高血圧発作の頻度や持続時間がさまざまであることはよく知られており、なかには数か月に 1 回しか発作のみられなかったような例も報告されている。こうしてみると、発作型と無症候型と

の間には時に混同され報告されている可能性もあるように思われる。

以上の点より本症例を検討すると、今回の入院まで高血圧を指摘されたことはないが、頭痛などの症状がときどき出沒していること、内科入院中に頻回に血圧測定を施行したところ拡張期高血圧がみられていることおよび当科へ転科されてからは高血圧がみられないにもかかわらず尿中カテコールアミンの有意な排泄増加が認められていることなどが、その症状経過の特徴として挙げることができる。さらに、通常褐色細胞腫に特徴的な変化をきたすといわれている他の諸検査にも何ら異常が認められず、このように特異な症状や徴候に欠けるためにこれまで見過ごされ、たまたま発見された石灰化陰影を精査するという動機に結びついたわけである。山田⁶⁾ (1972) は、本症の診断に際して、疑わしい症例は経過を追ってカテコールアミンの分泌亢進の時期をとらえるべく努力する必要があると指摘しているが、本症例のごとき典型的な症状や徴候に欠ける褐色細胞腫の診断にあたっては十分注意して検索する必要があることを痛感させられた次第である。

褐色細胞腫に石灰化陰影がみられるのはまれとされている¹¹⁻²⁰⁾。Feist and Lasser¹¹⁾ は 1961 年までにわずか 16 例の報告例を集めているにすぎず、Meyers and King¹²⁾ の検討では、1969 年までに 22 例の文献例が報告されているにすぎない。他方、Grainger ら¹³⁾ は、1967 年までに石灰化陰影のみられた症例を 28 例集計しており、このように報告者により多少の混乱がみられる。その後、Neilson and McCall Smith¹⁴⁾ (1973)、Kolawole ら¹⁵⁾ (1975)、Mori ら¹⁶⁾ (1977)、Harper ら¹⁷⁾ (1979) などの報告がみられているにすぎない。

本邦では、市川ら¹⁸⁾、高安ら²⁰⁾、島田ら²⁰⁾ Mori et al の報告などが散見されるのみである。これらの報告より、褐色細胞腫に石灰化をともなう率は総じて低いものと想像される。著者の調べた限りでは、石灰化をともなった褐色細胞腫は、自験例を含めてわずかに 38 例にすぎない。

Meyers and King は、石灰化をともなった本疾患の半数が 30 歳～40 歳でかつその経過が最小 8 年および最大 28 年であってきわめて長いと述べており、このことが腫瘍内での出血や壊死の発生ならびに 2 次的なカルシウムの沈着をおこりやすくさせるのではないかと考察している。褐色細胞腫に石灰化をともなう場合、Grainger らは、その特徴的な像が臨床診断に役立つことを指摘している。それによると、部分的に石灰化を示した 28 例での calcification の type には stellate

calcification, a plaque of calcification, numerous small calcified areas, flecks of tumor calcification, curvilinear calcification および egg-shell calcification などがあげられており、なかでも egg-shell type のものは、彼らの経験例 2 例を含む 7 例の経験から褐色細胞腫内にみられる石灰化の中では、おそらく最も特徴的な type であろうと述べられている。自験例の石灰化陰影も egg-shell type に属するものと考えられる。

褐色細胞腫の臨床診断は、一般的に 24 時間尿中カテコールアミンならびにその代謝産物の測定によりなされているが、山田によれば、そのうちアドレナリンおよびノルアドレナリンの 2 分画測定が一番信頼性が高いとされている。他方、Moorhead ら²¹⁾(1966)は、メタネフリンおよびノルメタネフリン測定がすぐれていることを報告しており、Remine ら⁵⁾(1974)もまた、その 138 例を検討した結果、尿中カテコールアミン、VMA およびメタネフリンの中では false negative finding がそれぞれ 21%、29% および 4% であったとし、最も正確な biochemical test として 24 時間尿のメタネフリン測定をあげている。

本症における腫瘍の局在性診断方法には、従来よりさまざまな方法が施行されており、Juan によれば、腹部単純撮影、IVP、腎層撮影+IVP、後腹膜気体造影法、動脈造影、静脈造影、I-19 iodocholesterol scan, ultrasonography そして CT scan などがあげられている。このうち動脈造影は栄養血管の把握などの面からその診断的価値が高いと考えられているが、同時に嚴重な管理を要し、またときには hypertensive crisis をひきおこすことも知られており、その侵襲を与えるという点で欠点がある。最近では、腫瘍の局在性診断法の有用な検査の 1 つとして CT scan が注目されてきている。Stewart ら²²⁾(1978)は、この手技が non-invasive かつ non-toxic であること、腫瘍の存在、位置および大きさも動脈造影と同程度に正確に示すことができることおよび 2 cm 以上の大きさの腫瘍ではその正確性が増し、かつ褐色細胞腫は通常大きくなることが多いことから好都合であることを指摘し、CT scan の有用性を強調している。Hahn ら²³⁾(1978)もまた、CT scan は腎周囲および大動脈に沿ってその分岐部まで Zukerkandl 組織の存在する領域を注意して検査することができかつ non-invasive であることより最も重要な technique であると報告している。さらに Laursen and Damgaard-Pedersen²⁴⁾(1980)は、1.5~2.0 cm の腫瘍は CT により発見可能であるとし、容易かつ non-invasive technique であることから、高血圧や abnormal hormone assay を示す患者で

は褐色細胞腫の局在性診断の first choice であると述べている。

自験例は、131-I Adosterol 副腎シンチグラムでの左副腎の isotope uptake の消失所見ならびに CT scan での左腎前上部の石灰化をともなった腫瘍像の描出から左副腎原発との局在性診断が得られた。褐色細胞腫の局在性診断方法として、その簡便さ、正確性および非侵襲性よりみて今後 CT scan はますます多用されるべきものと思われる。

結 語

1) 腹部単純レ線像における石灰化陰影を契機として発見され、CT scan が腫瘍の局在性診断に有用であった褐色細胞腫の 1 例を報告した。

2) 石灰化を示した褐色細胞腫の本邦ならびに欧米における文献的考察を加えた。

(稿を終えるにあたり、御校閲を賜った恩師大川順正教授に深謝いたします。)

文 献

- 1) Juan D: Pheochromocytoma: Clinical manifestations and diagnostic tests. *Urology* 17: 1~12, 1981
- 2) Graham JB: Pheochromocytoma and hypertension: An analysis of 207 cases. *Int Abstr Surg* 92: 105~121, 1951
- 3) 柳沢良三・福谷恵子・国沢義隆・東海林文夫・河村 毅・横山正夫: 小児と老人の褐色細胞腫: 手術治療各 1 例の報告と本邦文献例の検討. *日泌尿会誌* 71: 788~796, 1980
- 4) 吉植庄平: 褐色細胞腫. *日本臨床* 32: 590~598, 1974
- 5) Remine WH, Chong GC, Van Heerden JA, Sheps SG, Harrison EG Jr: Current management of pheochromocytoma. *Ann Surg* 179: 740~748, 1974
- 6) 山田律爾: 褐色細胞腫. *総合臨床* 21: 1703~1706, 1972
- 7) 大原弘通: 褐色細胞腫. *総合臨床* 26: 475~478, 1977
- 8) 三輪 誠・小原信夫・松本哲夫・高瀬通汪・大井綱男・外野正己: 褐色細胞腫の 1 例. *泌尿紀要* 26: 835~844, 1980
- 9) 山田律爾: 副腎髄質腫瘍の病態生理と臨床. *外科* 37: 670~676, 1975

- 10) 佐藤辰男・小野磐夫・三浦幸雄・阿部圭志・吉永馨：高血圧とカテコールアミン。総合臨床 20: 1233~1244, 1971
- 11) Feist JH, Lasser EC: Pheochromocytoma with large cystic calcification and associated sphenoid ridge malformation. Radiology 76: 21~26, 1961
- 12) Meyers MA, King MC: Unusual radiologic features of pheochromocytoma. Clin Radiol 20: 52~56, 1969
- 13) Grainger RG, Lloyd GAS, Williams JL: Egg-shell calcification: A sign of pheochromocytoma. Clin Radiol 18: 282~286, 1967
- 14) Neilson J, McCall Smith S: Egg-shell calcification in pheochromocytoma. J Roy Coll Surg Edinb 18: 183~187, 1973
- 15) Kolawole TM, Nkposong EO, Abioye AA: Ring calcification in a bladder pheochromocytoma. Brit J Radiol 48: 931~932, 1975
- 16) Mori Y, Kiyohara H, Miki T, Kotake T: Pheochromocytoma with prominent calcification and associated pancreatic islet cell tumor. J Urol 118: 843~844, 1977
- 17) Harper DL, Bissada NK, Fass FH, Boop WC, Holder JC, Friday CD: Calcified pheochromocytoma in Von Hippel-Lindau syndrome. J Urol 122: 230~231, 1979
- 18) 市川篤二・新島端夫・熊本悦明・広瀬欽次郎・木下健二・岩動孝一郎・横山正夫：褐色細胞腫。ホと臨 11: 703~717, 1963
- 19) 高安久雄・熊本悦明・阿曾佳郎・木下健二・寺脇良郎・横山正夫・河辺香月：石灰化をともなえる小児褐色細胞腫の一治験例。ホと臨 15: 55~62, 1967
- 20) 島田憲次・寺川知良・坂口 強・佐藤義基・桜井 昴・生駒文彦・松岡 徹・藤田 茂：特異な薬理学的反応を呈した巨大褐色細胞腫の1例。泌尿紀要 21: 705~710, 1975
- 21) Moorhead EL, Caldwell JR, Kelly AR, Morales AR: The diagnosis of pheochromocytoma: Analysis of 26 cases. JAMA 176: 1107~1113, 1966
- 22) Stewart BH, Bravo EL, Haaga J, Meaney TF, Tarazi R: Localization of pheochromocytoma by computed tomography. New Eng J Med 299: 460~461, 1978
- 23) Hahn LC, Nadel NS, Bernstein NM, Satya KL: Localization of pheochromocytoma by computerized axial tomography. J Urol 120: 349~351, 1978
- 24) Laursen K, Damgaard-Pedersen K: CT for pheochromocytoma diagnosis. Am J Roentgenol 134: 277~280, 1980

(1982年2月15日受付)