

25年目に再発を認めた後腹膜原発悪性傍神経節腫の1例

平井耕太郎, 太田 純一, 三浦 猛
神奈川県立がんセンター泌尿器科

A CASE OF RECURRENT RETROPERITONEAL MALIGNANT PARAGANGLIOMA 25 YEARS AFTER SURGERY

Kotaro HIRAI, Jyunichi Ota and Takeshi MIURA
The Department of Urology, Kanagawa Cancer Center Hospital

A 41-year-old man was referred to our hospital for a left renal mass detected by screening computed tomography for hypertension. He had undergone surgery for left pheochromocytoma at 16 years of age in 1981, and the last follow-up was in 1986. Although a ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigram did not show abnormal uptake, elevated levels of serum catecholamines were demonstrated. The left renal mass positioned in the upper pole and inside of the kidney had invaded the pancreas, colon and spleen. Surgical resection was done under a diagnosis of recurrent pheochromocytoma, and the tumor was removed with other organs, including normal left adrenal gland that was confirmed histologically. Histologically and immunohistochemically, the resected tumor was invasive malignant paraganglioma and diagnosed as the local recurrence or metastasis of previously resected retroperitoneal paraganglioma, which was believed to have grown slowly.

(Hinyokika Kijo 53 : 703-706, 2007)

Key words : Paraganglioma, Malignant, Recurrence

緒 言

傍神経節腫は広義の褐色細胞腫のうち副腎外に発生したもので、悪性症例である率は副腎由来の褐色細胞腫に比べ高い。今回、われわれは25年の年月を経て再発したと考えられる後腹膜原発悪性傍神経節腫の1例を経験したので若干の文献的考察を含めて報告する。

症 例

患者：41歳，男性

主訴：高血圧

既往歴：16歳時に他県大学病院で左褐色細胞腫との診断で左副腎腫瘍摘出術を受けた。

家族歴：特記すべき事なし。

現病歴：2005年7月高血圧を指摘され，内科でビソプロロール，メシル酸ドキサゾシンなどの降圧剤処方を受ける。精査目的のCT上腎原発腫瘍を疑われ当科紹介受診となった。

初診時現症：意識清明。神経学的異常なし。発作症状（動悸，頭痛，発汗，蒼白）を認めない。身長163 cm，体重54 kg，血圧126/64 mmHg，脈拍76/分 整，体温36.8℃。上腹部一下腹部正中切開創，虫垂切除術創を認めた。左上腹部に弾性硬の腫瘍を触知。

血液検査：WBC 4,700/mm³，Hb 14.6 g/dl，plt 21.2×10⁴/mm³，TP 7.5 ng/dl，BUN 11.1 mg/dl，Cr

0.85 mg/dl，AST 15 IU/l，ALT 12 IU/l，LDH 161 IU/l，ALP 256 IU/l，Na 145 mEq/l，K 4.1 mEq/l，Cl 104 mEq/l，CRP 0.03 mg/dl

腫瘍マーカー：IAP 303 IU/ml

内 分 泌（血 液 中）：Adrenalin 93 ng/dl，Noradrenalin 5,361 ng/dl，dopamine 132 ng/dl，11-OHCS 22.0 ug/dl，Aldosterone 123 ng/dl

尿沈渣：白血球，赤血球 1未満/hpf

画 像 所 見

造影CT（前頭断）：左腎上極内側に早期で中心が



Fig. 1. Enhanced CT showed retroperitoneal tumor, 10 cm in diameter at upper-pole of the left kidney, with arterio-venous shunt.

強く造影される腫瘍を認めた (Fig. 1).

造影CT (アンギオグラフィ): 腫瘍は主に腎動脈, 脾動脈より栄養されている事が示唆された.

MRI: 脾臓尾部との境界不明瞭であった.

MIBG シンチグラフィ: 左上腹部にごく淡い集積を認めたが陰性と診断された.

治療経過: 2006年4月 褐色細胞腫の再発などを疑い腫瘍, 左腎, 脾臓, 脾尾部, 左結腸合併切除施行. 手術時間6時間24分, 出血量1,530 ml に対して自己血1,200 ml の輸血を行った. 術中血圧の上下動認めたが収縮期圧で200 mmHg を超えなかった. 術後に脾液瘻, 大腸穿孔を合併し長期間の入院管理を要したが改善し退院. 術後半年の外来経過観察中, 血液・尿中カテコラミン値は軽度高値, CT 上多発肝転移を認め内分泌科転科し化学療法を行う予定である.

病理組織所見: 標本断面は10×7 cm で灰白色一淡い褐色, 一部に壊死巣を認めた. 摘出標本内には左腎, 脾, 脾尾部, 左結腸, 左副腎を認めた (Fig. 2). 副腎組織は周囲を腫瘍に囲まれているが, 内部からの腫瘍の発生を認めず組織学的にも正常副腎と判断された. 脾臓, 脾尾部への肉眼的, 組織学的な浸潤を認めた. 組織学的には小型紡錘形細胞が主体で充実性増殖を示し, 脈管侵襲 (Fig. 3a) および有糸分裂を認めた. 免疫染色では chromogranin A, synaptophysin 陽性を認め, さらに悪性度の指標である MIB-1 陽性細胞を多数認めた. 前医より25年前の摘出標本のプレパラートおよび病理報告書を取り寄せ検討したところ, 正常副腎組織を認めなかったが副腎褐色細胞腫と報告されていた. 組織学的に核は中型, 類円形で胞体広く, 微細顆粒を認め, 胞巣状増生を認めその周囲を支持細胞, 毛細血管が取り囲む傍神経節腫で典型的と言える Zellballen 構造を認めた (Fig. 3b). Retrospective に診ても, 25年前の組織からは悪性所見を疑う事は困難と考えられた.

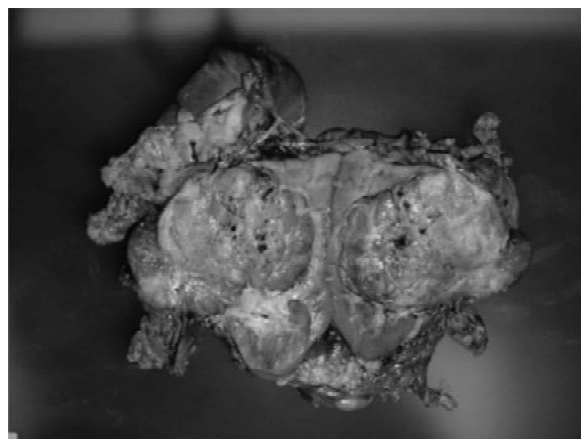
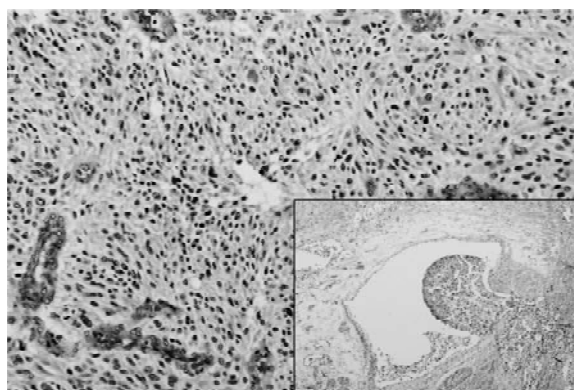
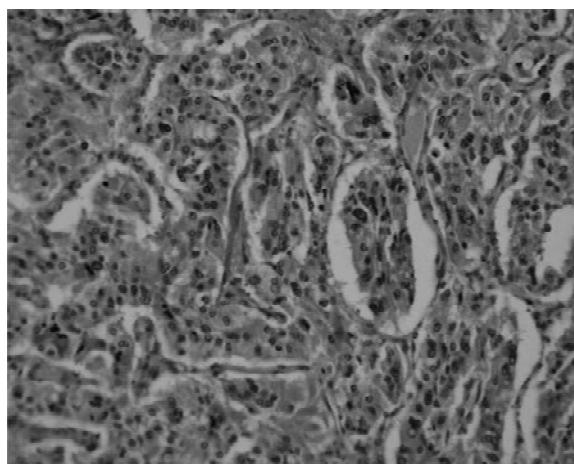


Fig. 2. The resected specimen showed white-gray solid tumor with focal cystic lesion, which invaded to pancreas, spleen and colon.



a



b

Fig. 3. a) Histological examination showed that tumor cells have spindle arrangement with high cellularity and vascular invasion. H-E staining. b) Previously resected tumor have Zellballen pattern, nests of tumor cells surrounded by a delicate highly vascular network, which is prevalent pattern for paraganglioma. H-E staining.

考 察

褐色細胞腫は交感神経節のクロム親和性組織より発生する腫瘍であり, 副腎由来のものを (狭義の) 褐色細胞腫 pheochromocytoma, 副腎外由来のものを傍神経節腫 paraganglioma と呼び傍神経節腫の診断には腫瘍周囲に正常副腎組織を認めないことが必要である. 傍神経節腫は後腹膜腫瘍の内1.8~2.1%^{1,2)}とされ, 傍神経節腫は褐色細胞腫の13~18%程度と報告されている. 良性傍神経節腫には約6割に RET, VHL, SDHB, SDHD などの遺伝子変異 (germ line mutation) が検出され, 家族歴を有する症例で悪性化の危険が少ないとされている³⁾. 傍神経節腫は褐色細胞腫と比べ悪性症例が高率 (15~35% vs 10%) に認められる⁴⁾. 組織学的良悪性鑑別は困難とされ, 転移・浸潤の有無から判断される事が多い. 本症例では25年前に正常副腎組織を確認しなかったにもかかわらず副腎

褐色細胞腫と診断され、(狭義の)褐色細胞腫には悪性症例の頻度が低いことから5年の経過観察期間で中断されたと推測された。

悪性褐色細胞腫/傍神経節腫の組織学的な予後因子として、①凝固壊死 (coagulation necrosis)、②細胞密度 (high cellularity)、③血管、被膜浸潤 (vascular/capsular invasion)、④細胞増殖能力 (MIB-1/Ki-67 immunoreactivity)、⑤組織構築 (pattern)、⑥分泌カテコラミンの種類 (types of catecholamine) などが挙げられ予後の推測も試みられている⁵⁾。その他、分子生物学的な評価法として h-TERT の RT-PCR での検出なども検討されている⁶⁾。本症例においては MIB-1 の免疫染色性、血管浸潤、組織構築に関して予後不良因子を複数持つものであった。

画像診断において重要である 131I-MIBG シンチグラフィ (以下 MIBG) は (広義の) 褐色細胞腫で8割の陽性率を持つとされる。後述する 131I-MIBG 大量療法の適応を検討するためにも重要である。本症例では試みられなかったが FDG-PET は MIBG に集積のない褐色細胞腫の検出に有用との報告を認め⁷⁾、腫瘍が低分化な場合に MIBG が陰性化すると推測されている。悪性傍神経節腫に対する治療として原発、転移いずれにおいても第一に外科療法が推奨され、切除不可能な場合に化学療法、放射線治療が選択される。化学療法として比較的有效とされる CVD 療法は cyclophosphamide 750 mg/m², vincristine 1.4 mg/m², dacarbazine 600 mg/m² の併用療法で CR + PR 79% (奏効期間22カ月: 6~35カ月) と報告されている⁸⁾が、CR 後も根治に至ることは難しく継続的な化学療法を要するとされる。放射線治療として外照射療法は骨などの転移巣に対し主に palliative な効果を目的として行われていたが、外照射療法単独による長期成績も報告されている⁹⁾。その他高容量 131-I MIBG 静脈内投与療法に関する検討についても報告が続いており、骨・軟部組織転移例で長期 CR 例も報告されている¹⁰⁾。

本症例の様に異時性に複数回の腫瘍増大を示す場合には、①異時多発性褐色細胞腫、②良性褐色細胞腫の残存腫瘍の増大、③潜在していた転移性腫瘍の顕在化などが挙げられ、しばしば考察で議論される。今回の組織像は25年前と比較するとより低分化、高悪性度であるが発生部位がほぼ同部位であることから、残存腫瘍の長期間の経過での増殖および悪性転化 (malignant transformation, malignant progression) と推測された。(広義の) 悪性褐色細胞腫は、①最初に良性と診断され平均7.8年後に再発する予後良好群、②遠隔転移を伴う予後2年以下の予後不良群の2群に分類可能とされる¹¹⁾。本症例も前者に入ると考えられるが、悪性転化により肝臓に多発転移を来したことから今

後の厳しい予後が予測される。さらに進行が緩徐な症例では本症例のように長期の経過になるが、調べた中では41年という報告がなされている¹²⁾。傍神経節腫は組織学的な良悪性の判定困難かつ悪性症例を比較的高率に含むことを念頭に置き、正確な診断および十分な説明を行った上での経過観察の必要性が示唆された。

結 語

初回術後25年をかけて臨床症状が出現したと考えられる、後腹膜原発悪性傍神経節腫再発の1例を経験した。副腎褐色細胞腫と比較し傍神経節腫では悪性症例が比較的高率に含まれることから、注意深い初回診断および経過観察が必要であることが示唆された。

本論文の要旨は、第160回日本泌尿器科学会神奈川地方会において発表した。

文 献

- 1) 笹野信昭: 後腹膜の概念並びに腫瘍の病理. 臨放線 **13**: 785-793, 1968
- 2) 原 啓一, 重松貞彦, 森岡恭彦, ほか: 肝癌を疑った後腹膜 paraganglioma の3例. 日消外会誌 **10**: 293, 1977
- 3) Amar L, Bertherat J, Baudin E, et al.: Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. J Clin Oncol **23**: 8812-8818, 2005
- 4) Tischler A: The adrenal medulla and extra-adrenal paraganglioma. In: Kovacs K, Asa S (eds). Functional endocrine pathology. Oxford: Blackwell Scientific; 550-595, 1998
- 5) Kimura N, Watanabe T, Noshiro T, et al.: Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. Endocr Pathol **16**: 23-32, 2005
- 6) Edstrom EE, Xu D, Hoog A, et al.: Ki-67 and hTERT expression can aid in the distinction between malignant and benign pheochromocytoma and paraganglioma. Mod pathol **16**: 246-255, 2003
- 7) Ezuddin S and Fragkaki C: MIBG and FDG PET findings in a patient with malignant pheochromocytoma: a significant discrepancy. Clin Nucl Med **30**: 579-581, 2005
- 8) Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, et al.: Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. Ann Intern Med **109**: 267-273, 1988
- 9) Krych AJ, Foote RL, Brown PD, et al.: Long-term results of irradiation for paraganglioma. Int J

- Radiat Oncol Biol Phys **65**: 1063-1066, 2006
- 10) Rose B, Matthay KK, Price D, et al.: High-dose ^{131}I -metaiodobenzylguanidine therapy for 12 patients with malignant pheochromocytoma. Cancer **98**: 239-248, 2003
- 11) Mornex R, Badet C and Peyrin L: Malignant pheochromocytoma: a series of 14 cases observed between 1966 and 1990. J Endocrinol Invest **15**: 643-649, 1992
- 12) Proye CA, Vix M, Jansson S, et al.: "The" pheochromocytoma: a benign, intra-adrenal, hypertensive, sporadic unilateral tumor. does it exist? World J Surg **18**: 467-472, 1994

(Received on February 2, 2007)

(Accepted on April 13, 2007)