

神経特異的エノラーゼ (NSE) とカルシトニンが 高値を示した悪性褐色細胞腫の1例

藤沢市民病院泌尿器科 (部長: 広川 信)

池田 伊知郎, 奥野 哲男, 寺尾 俊哉

増田 光伸, 広川 信

A CASE OF MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMA WITH HIGH LEVELS OF SERUM NEURON-SPECIFIC ENOLASE (NSE) AND CALCITONIN

Ichiro Ikeda, Tetsuo Okuno, Toshiya Terao,
Mitsunobu Masuda and Makoto Hirokawa

From the Department of Urology, Fujisawa City Hospital

A 71-year-old woman was admitted with the chief complaint of headache, lumbago and slight fever. Computerized tomographic (CT) scan demonstrated a large soft tissue mass with multiple cystic necrosis in the right adrenal region. The plasma norepinephrine concentration was excessive and serum levels of neuron-specific enolase (NSE), calcitonin and parathormone were elevated. MIBG scintigraphy showed a high uptake in the same region. Under the diagnosis of pheochromocytoma without distant metastasis, right adrenalectomy was performed. The tumor was removed en bloc with right kidney and a part of the liver because of inflammatory adhesion. The histological examination revealed benign pheochromocytoma. After the operation, norepinephrine and calcitonin decreased to normal but the levels of NSE and PTH remained high. One year after operation, chest X-ray revealed multiple lung metastases and after 1.5 years she died of respiratory failure. Autopsy revealed multiple lung and bone metastases and a liver metastasis, parathyroid glands showed hyperplasia but the thyroid gland showed no abnormal change. This clinical course suggests that serum NSE might be a useful tumor marker for differentiating malignant pheochromocytoma from benign one, and this tumor producing calcitonin caused secondary hyperparathyroidism.

(Acta Urol. Jpn. 40: 813-816, 1994)

Key words: Malignant pheochromocytoma, Neuron-specific enolase, Calcitonin

緒 言 症 例

褐色細胞腫の約10%が悪性例といわれる。稀であるが遠隔転移がなく組織学的良性と診断されても、術後、転移、再発が出現して臨床的に悪性の経過をたどることがある。私達は組織学的に良性と診断されたが、術後しばらくして多発性の肺転移を生じた褐色細胞腫を経験した。自験例は、神経特異的エノラーゼ (neuron-specific enolase, 以下 NSE と省略), カルシトニン, PTH が高値で多彩な所見を示した。『臨床的悪性褐色細胞腫』¹⁾について報告する。

患者: 71歳, 女性
主訴: 頭痛, 腰痛および微熱
既往歴: 子宮頸癌で子宮全摘 (50歳)
家族歴: 特記すべき事項なし
現病歴: 40歳頃より頭痛, めまい, 腰痛などの不定愁訴が出現し複数の病院を受診したが原因は不明であった。69歳時, 腰痛が増強し, 不安, 焦燥感がつものため某大学病院神経科に3カ月入院するが症状の改善はなかった。このとき高血圧を指摘された。71歳時, 近医の IVP で右腎陰影に異常が認められて, 1988年

4月入院となった。

入院時現症：身長 149 cm, 体重 43 kg, 眼瞼結膜に軽度貧血を認めた。表在リンパ節は触知せず, 右上腹部に超手拳大の弾性硬, 表面平滑, 可動性不良の腫瘤を触知した。血圧は 130~210/70~100 mmHg と発作性高血圧であった。

術前検査成績：血算で Hb 11.1 g/dl と軽度貧血を認めたが, 生化学検査では肝, 腎機能, 電解質に異常を認めなかった。血沈は 1 時間値 45 mm と亢進し, 尿沈査は赤血球 8~12/hpf 尿細胞診は class I だった。

内分泌学的検査：血中でノルアドレナリン (1.50 ng/ml), カルシトニン (980 pg/ml), PTH (990 pg/ml) が高値だった。尿中でノルアドレナリン (337 μ g/day), ドーパミン (11,000 μ g/day), VMA (23.1 mg/day), メタネフリン (3.0 mg/day), ノルメタネフリン (73 mg/day) が高値だった。

腫瘍マーカー NSE (20.6 ng/ml) とフェリチン (300 ng/ml) が高値, CA19-9 (50 IU/ml) は軽度上昇, CEA は正常だった。

心電図は左室肥大の所見, 循環血液量は -26.8% だった。

画像診断：排泄性腎盂造影で右腎は腫瘤によって下方に圧排され, 腫瘤の辺縁に石灰化を認めた。CT (Fig. 1) で肝と右腎の間に 14×12 cm の球状の腫瘤が存在し, 腫瘤内部の density は不均一で嚢胞状壊死と思われる low density area を多数認めた。大静脈造影では腫瘤により IVC が著明に圧排されて副血行路の発達が見られた。MIGB シンチでは腫瘤に一致して集積を認めたが他の部位には集積は認めなかった。

手術所見 右副腎原発の褐色細胞腫の診断で1988年6月に手術を行った。腫瘍は巨大で血流が豊富で, 肝腎に強く癒着するため手術は難渋したが, 腫瘍と右腎および肝の一部を含めて一塊に摘出した。出血量は 4,200 ml, 手術時間は5時間30分だった。明らかなリンパ節の腫脹はなかった。摘出標本の総重量は 960 g, 腫瘍径は 13×12×11 cm, 断面は暗褐色で出血壊死巣が目立った。

病理組織学的所見 (Fig. 2): 大型多角形細胞を中心し核分裂像はごく少数で, 脈管浸潤や腎, 肝被膜への浸潤を認めず組織学的良性的褐色細胞腫と診断された。腎, 肝には異常所見を認めなかった。

臨床経過 (Fig. 3): 血圧は術直後より正常化し, カテコールアミンは3週間後に正常化した。しかし, 8カ月後にノルアドレナリンが再上昇し, 1年後の胸

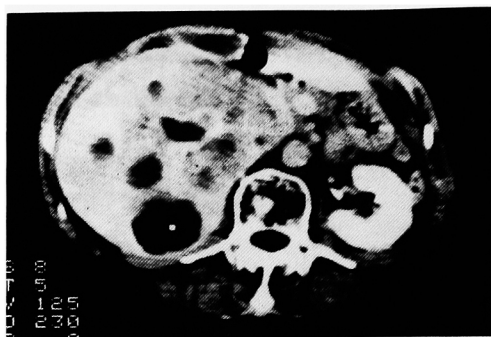


Fig. 1. CT scan shows a enhanced large mass with multiple cystic necrosis.

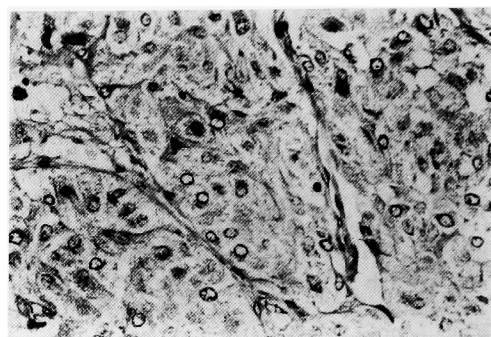


Fig. 2. Microscopic examination reveals large polygonal cells in alveolar pattern and rare mitosis.

部レ線像で多発性の小結節陰影がみられ, 肺生検で転移性褐色細胞腫と診断された。その後, 肺転移が増悪し1年半後に呼吸不全で死亡した。また, 術後カルシトニンは正常化した, PTH は高値のままだった。NSE は低下したがやや高値だった。肺転移が出現時では, NSE は 12.1 ng/ml, CA19-9 は 67 IU/ml, フェリチンは 93 ng/ml と軽度異常高値だった。

剖検所見：両肺に径 0.5~1.0 cm の球状の転移巣が無数みられ, 肝および脊髄への微小転移も認めた。局所再発, リンパ節転移は認めなかった。転移巣の組織学的所見は原発巣と差は認めなかった。また, 副甲状腺は4個とも径 7~8 mm に腫大し, 組織学的所見は過形成だった。肺転移巣の電顕所見 (Fig. 4) はクロマチンは粗で小器官の発達良好で, 胞体内に多数の 150~200 nm の電子密度の高い顆粒 (ノルアドレナリン) と少数の 400~600 nm の電子密度の低い顆粒 (アドレナリン) が認められた。原発巣と肺転移巣のカルシトニンの免疫染色では, 原発巣は陽性, 転移巣は陰性だった。

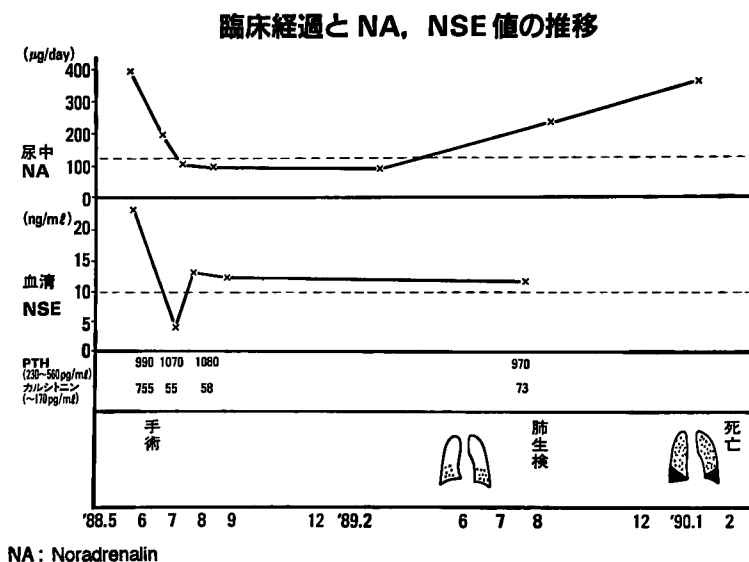


Fig. 3. Clinical course.

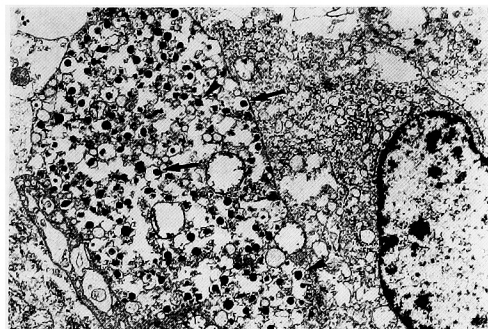


Fig. 4. Ultrastructural pathology reveals a number of noradrenalin granules lying in a large lucent vacuole (arrow) and a small number of adrenalin granules with very thin halo (arrowhead).

考 察

褐色細胞腫を組織学的診断で良性と悪性を区別することは困難である。自験例のように稀であるが、組織学的に良性と診断されても、手術後に転移、再発する場合がある。三浦ら^{1,2)}は、厚生省の特定疾患研究調査で、組織学的診断に関係なく転移あるいは再発を生じる例を『臨床的悪性褐色細胞腫』と定義した。その褐色細胞腫の第二次全国調査(1973~1982)によると、全褐色細胞腫504例で臨床的または組織学的悪性例は64例(12.7%)である。このうち組織学的悪性例は52例で、診断時に転移を有するものは25例、手術後転移を生じたものは6例で、組織学的に悪性と診断された

約60%が臨床的悪性例だった。組織学的に良性と診断されたが、術前に転移を有するものが7例、また自験例のように組織学的に良性と診断されても術後に転移、再発し、臨床的悪性に転じた例が5例(1.0%)ある。組織学的に良性と診断されても、術後の経過観察が重要である。

組織学的な悪性所見は、核異型や核分裂像、被膜や血管への浸潤とされる。しかし、その鑑別は困難で、非クロム親和性組織への転移の有無や臨床経過を含めて、悪性の診断をしなければならない。Medeiros ら³⁾は悪性例は腫瘍が巨大で出血壊死巣が著明であると述べているが、自験例の腫瘍も非常に大きく、肉眼的にも出血壊死巣が著明で、肝腎などの周囲組織に強く癒着する所見を示した。三浦ら²⁾の報告では原発腫瘍の平均重量は臨床的悪性例 345±441 g、組織学的悪性例は 223±354 g、良性例は 124±294 g であり、臨床的悪性例は優位に大きい。また、電顕的には悪性褐色細胞腫は細胞内の顆粒の数、大きさ、電子密度が変化に富む傾向があるとされるが、その判定は困難と思われる。

自験例では、腫瘍マーカーである血清 NSE が高値を示した。NSE は解糖系酵素である enolase のうち γ サブユニットを有するもので、本来は神経組織に存在するが、APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) 系腫瘍(膵ラ氏島腫瘍、甲状腺様癌、肺小細胞癌、神経芽細胞腫、褐色細胞腫など)の組織中にも存在する⁴⁾。また、神経芽細胞腫や肺小細

胞癌の腫瘍マーカーとして使用されている。褐色細胞腫でもその有用性が注目され、佐藤ら⁸⁾によれば、良性例は全例 NSE が正常であったが、悪性例は全例高値を示し転移巣の増大と NSE 値は相関傾向を認めたと報告している。現時点では NSE の上昇がどの時点で生じるか不明であるが、肺小細胞癌の NSE 陽性例はすべてⅢ、Ⅳ期の進行癌であり NSE 上昇のためにはかなりの腫瘍量が必要だとされる⁹⁾。自験例では臨床的悪性と診断される以前より NSE が高値を示した。NSE が高値の褐色細胞腫は、悪性化の potency が高いことが予想され明らかな転移がなくても後に悪性化する可能性が高いと考えられ厳重な経過観察が必要である。悪性褐色細胞腫の組織学的診断が困難で、有効な腫瘍マーカーがない現在、NSE は褐色細胞腫の悪性度の補助診断や臨床経過の監視に役立つと考えられる。また、自験例は術後も NSE が軽度高値でありすでに微少転移があったものと推測された。

褐色細胞腫の異所性ホルモンとして ACTH, PTH カルシトニン, ソマトスタチン, エリスロポエチン, エンケファリンが知られている⁷⁾。これらのホルモンによる症状が前景にでることは稀であり、各種ホルモンの産生の頻度の報告例は少ないが、Milhaud⁸⁾は褐色細胞腫の33%でカルシトニンが高値だったと報告しているが、良悪性の割合は不明である。自験例では、術前よりカルシトニンと PTH が高値だった。術後カルシトニンは正常化したのが PTH は依然高値だった。血中カルシウムは術前後とも正常値だった。Sipple 症候群を疑ったが、頭部 CT で下垂体に異常なく、剖検所見では甲状腺に異常なく副甲状腺に過形成を認めたため、続発性に副甲状腺機能が亢進したと考えられた。高カルシトニン血症を伴う褐色細胞腫の場合、Sipple 症候群を鑑別する方法として Cordes ら⁹⁾は CEA の測定をあげている。甲状腺髄様癌の組織は多量の CEA を含み、甲状腺術前後でカルシトニンと CEA は正の相関を示し、褐色細胞腫の組織中には非常に微量の CEA が含まれるにすぎず、CEA が高値であれば Sipple 症候群が疑われ鑑別可能だとしている。自験例では CEA は正常だった。

DNA ploidy と褐色細胞腫の予後との関連について Nativ ら¹⁰⁾は、184例を検討し65%が non-diploid であったが、局所浸潤、遠隔転移、癌死はすべて non-diploid で、DNA ploidy の有用性を報告している。悪性褐色細胞腫に対し有効な化学療法がないのが現状であるが、早期診断には腫瘍マーカーや DNA ploidy の検討、遺伝子レベルでの解析が必要だと思

われた。

最後に剖検、電顕など病理組織学検討にご尽力下さった北里大学医学部病理学教室三枝信博士に感謝申し上げます。

結 語

NSE 高値でカルシトニンを産生した臨床的悪性褐色細胞腫の1例を文献的考察を加えて報告した。

本論文の主旨は第2回日本泌尿器科学会神奈川地方会で発表した。

文 献

- 1) 三浦幸雄, 石塚由紀: 悪性褐色細胞腫に関する第2次全国調査について, 厚生省特定疾患「副腎ホルモンの産生異常症」調査研究班, 昭和59年度研究報告書, p. 266-278, 1985
- 2) 三浦幸雄, 石塚由紀, 菅原 孝: 悪性褐色細胞腫に関する全国調査について, 厚生省特定疾患「副腎ホルモンの産生異常症」調査研究班昭和60年度研究報告書, p. 308-319, 1986
- 3) Medeiros LJ, Wolf BC, Balogh K, et al.: Adrenal pheochromocytoma. *Hum Pathol* 16: 580-589, 1985
- 4) Tapia FJ, Polak JM, Barbosa AJA, et al.: Neuron-specific enolase is produced by neuroendocrine tumors. *Lancet* 1: 583-585, 1982
- 5) Oishi S and Sato T: Elevated serum neuron-specific enolase in patients with malignant pheochromocytoma. *Cancer* 61: 1167-1170, 1988
- 6) 有吉 寛, 加藤兼房: Neuron-specific enolase, 腫瘍マーカー, 漆崎一朗, 服部信編, 第1版, p. 101, 医学書院, 東京 1985
- 7) 佐藤辰雄, 大石誠一, 梅田照久: 褐色細胞腫, ホルモンと臨 32 (増刊): 141-149, 1984
- 8) Milhaud G, Calmette C, Taboulet J, et al.: Hypersecretion of Calcitonin in neoplastic conditions. *Lancet* 1: 462-463, 1974
- 9) Cordes U, Rothmund M, Eberle S, et al.: CEA bestimmung zur differenzierung zwischen pheochromozytom mit ectoper calcitoninbildung und multipler endokriner neoplasie vom typ II. *Dtsch Med Wochenschr* 108: 462-464, 1983
- 10) Nativ O, Grant CS, Sheps SG, et al.: The clinical significance of nuclear DNA ploidy pattern in 184 patient with pheochromocytoma. *Cancer* 69: 2683-2687, 1992

(Received on February 28, 1994)

(Accepted on May 7, 1994)