

褐色細胞腫を合併した腎細胞癌の2例

日本医科大学泌尿器科学教室 (主任 : 秋元成太教授)

大垣 憲司, 近藤 幸尋, 木村 剛, 千賀 康弘
三浦 剛史, 長谷川 潤, 秋元 成太

ADRENAL PHEOCHROMOCYTOMA ASSOCIATED WITH RENAL CELL CARCINOMA: REPORT OF TWO CASES

Kenji OHGAKI, Yukihiro KONDO, Go KIMURA, Yasuhiro SENGU,
Takafumi MIURA, Jun HASEGAWA and Masao AKIMOTO
From the Department of Urology, Nippon Medical School

Two cases of adrenal pheochromocytoma associated with renal cell carcinoma are reported. The first case was in a 56-year-old woman who had been treated for hypertension. Computerized tomography (CT) scan revealed a right renal tumor and a right adrenal mass. Endocrinological examination and ^{131}I -MIBG scintigraphy confirmed the diagnosis of pheochromocytoma. Right radical nephrectomy was performed under stable blood pressure. The second case was in a 45-year-old man who had been treated for gastric ulcers. CT scan incidentally revealed a right renal tumor and a left adrenal mass. He was normotensive and endocrinologically normal. Right radical nephrectomy and left adrenalectomy were performed, followed by corticosteroid supplementation. In both cases, histopathological diagnosis was renal cell carcinoma and adrenal pheochromocytoma. Both patients had no clinical evidence for von Hippel-Lindau disease such as tumorous lesions of the central nervous system, spinal cord and retina, and cystic lesions of the kidney and pancreas.

(Acta Urol. Jpn. 44: 167-170, 1998)

Key words: Pheochromocytoma, Renal cell carcinoma, von Hippel-Lindau disease

緒 言

褐色細胞腫と腎細胞癌の合併は非常に稀で、両者の合併は von Hippel-Lindau (VHL) 病において認められることが多い。VHL 病は常染色体優性遺伝疾患であり、さまざまな腫瘍性病変を合併することが知られているが、特に泌尿器科的疾患では、褐色細胞腫や腎細胞癌を合併することがある。VHL 病では腎細胞癌に合併した褐色細胞腫は両側または多発性に発症することが多いという報告がある。われわれは、VHL 病に関連しないと示唆される偶発的に発見された褐色細胞腫と腎細胞癌の合併症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例 1

患者 : 56歳, 女性

主訴 : 特記すべきことなし

家族歴・既往歴 : 特記すべきことなし

現病歴 : 他医にて高血圧の精査中、腹部超音波検査および腹部 CT スキャンにより右腎細胞癌、右副腎転移が疑われたため精査、加療目的に1995年9月25日当科紹介となった。

入院時現症 : 身長 144 cm, 体重 48 kg, 血圧 172/90 mmHg, 脈拍 78/min. 胸腹部に著変なし。

入院時検査成績 : 末梢血液像および血液生化学検査に異常なし。内分泌学的検査 ; 血中アドレナリン 99 pg/ml (正常100以下), 血中ノルアドレナリン 425 pg/ml (正常100~450), 血中ドーパミン 19 pg/ml (正常20以下)。

画像所見 : 腹部超音波所見 ; 右腎上部に 42×40 mm の内部不均一な腫瘍および右腎下極に 48×56 mm の内部不均一な腫瘍を認めた。腹部 CT 所見 : 右腎上部に 45×40 mm の内部不均一な腫瘍, 右腎下極に 50×60 mm の充実性・内部不均一な腫瘍を認めた (Fig. 1)。MRI ; 右副腎は 50 mm 大に腫大し, T2 強調画像で強い高信号を示した (Fig. 1)。 ^{131}I -MIBG (metaiodobenzyl-guanidine) シンチ ; 右腎上方の腫瘍に一致して集積亢進を認めたが、他の部位には転移を示唆する異常集積は認められなかった。以上より右腎細胞癌および右副腎褐色細胞腫が疑われ、精査加療目的に入院となった。

入院後経過 : 静脈血サンプリングを施行したところ、右副腎静脈内のカテコールアミン濃度の高度上昇 (アドレナリン 8,258 pg/ml, ノルアドレナリン 5,638 pg/ml, ドーパミン 100 pg/ml) を認めた。こ

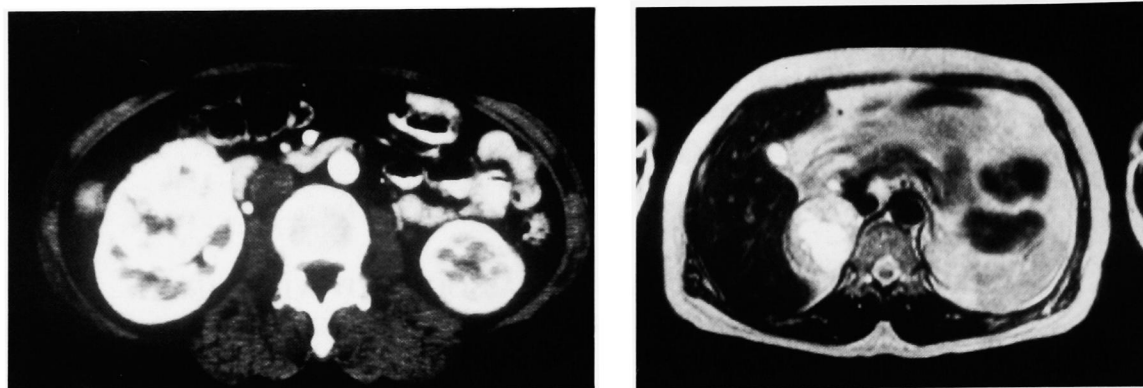


Fig. 1. Enhanced CT image shows a heterogeneous mass in the right kidney. MRI demonstrates a high intensity and heterogeneous suprarenal mass on T2-weighted sequences.

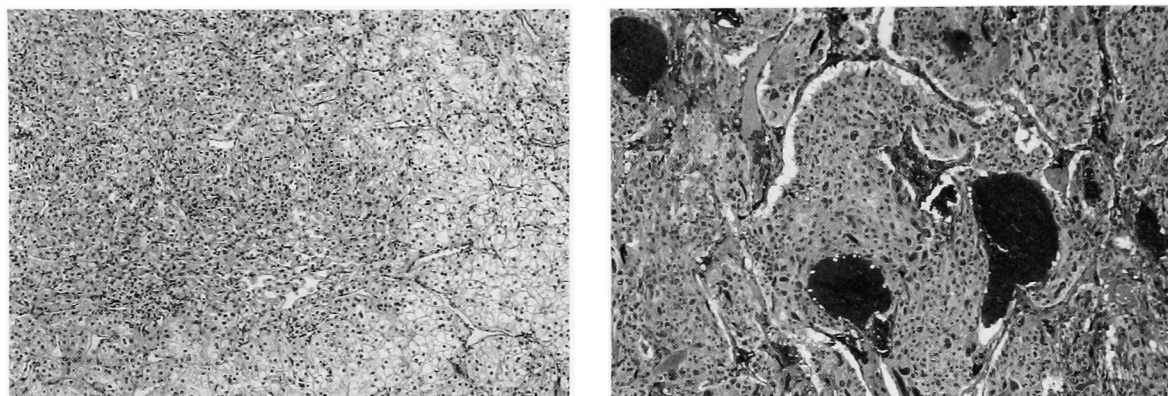


Fig. 2. Microscopic findings in this tumor (left) show renal cell carcinoma (Hematoxylin-eosin stain $\times 100$). Microscopic findings of the left adrenal mass (right) show pheochromocytoma. Tumor cells have abundant eosinophilic or clear cytoplasm (H.E. stain $\times 100$).

れにより、 ^{131}I -MIBG シンチ所見と一致して異所性褐色細胞腫の存在は否定的となった。右腎細胞癌および右副腎褐色細胞腫の診断のもとに、 α_1 -blocker および β -blocker 投与後、術前輸血（濃厚赤血球 6 単位）を行い、1995年11月13日根治的右腎摘除術および右副腎摘除術を施行した。

組織学的所見：右腎腫瘍は renal cell carcinoma で組織学的異型度は G2 を示し、細胞型は mixed cell subtype、浸潤増殖様式は $\text{INF}\alpha$ であった。腫瘍の進展度は腎に局限しており、顕微鏡的には静脈浸潤を認めるが、所属リンパ節に転移を認めないため、pT2, pV1a, pN0 であった (Fig. 2)。右副腎腫瘍は pheochromocytoma で、腫瘍細胞は一部胞巣状配列の組織型を示し、淡明な細顆粒状の好酸性な細胞質を有するものが優位であった。腫瘍は髄質より周囲を圧排性に发育していたが、被膜外への浸潤はなかった (Fig. 2)。

術後経過：血圧は安定し、降圧剤は必要としなかった。後療法としてインターフェロン α 600万単位を14日間連日投与し、1995年12月12日退院となった。VHL 病に特有の所見である中枢神経系の腫瘍性病変や網膜病変は、MRI および眼底検査で認められず、

腎嚢胞 脾嚢胞などの存在も CT, MRI にて指摘しえなかった。現在、外来にて経過観察中である。

症 例 2

患者：45歳、男性

主訴：特記すべきことなし

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：胃潰瘍

現病歴：他医にて胃潰瘍の精査中。腹部超音波検査、腹部 CT スキャンにて右腎細胞癌が疑われたため、精査、加療目的に1995年12月10日当科紹介となった。

入院時現症：身長 175 cm、体重 67 kg、血圧 130/70 mmHg、脈拍 70/min。胸腹部に異常なし。

入院時検査成績：末梢血液像および血液生化学検査に異常なし。内分泌学的検査；血中アドレナリン 5 pg/ml（正常100以下）、血中ノルアドレナリン 84 pg/ml（正常100～450）、血中ドーパミン 5 pg/ml（正常20以下）。

画像所見：腹部 CT 所見；右腎上極に 30×30 mm の充実性 内部不均一な腫瘍、さらに左副腎の軽度腫大を認めた (Fig. 3)。アドステロールシンチ；左副腎腫瘍は描出されなかった。入院後経過：画像所見よ



Fig. 3. Enhanced CT image shows a heterogeneous mass in the right kidney, and slight swelling in the left adrenal.

り、右腎細胞癌および左副腎転移の診断のもとに、1996年2月7日根治的右腎摘除術および左副腎摘除術を施行した。

組織学的所見：右腎腫瘍は壊死巣および嚢胞性変化を混じており、renal cell carcinoma で組織学的異型度は G2 を示し、細胞型は clear cell subtype、浸潤増殖様式は $\text{INF}\alpha$ であった。腫瘍の進展度は腎に限局していた。顕微鏡的に静脈浸潤を認めたが、所属リンパ節転移は認めず pT2, pV1a, pN0 であった (Fig. 4)。左副腎腫瘍は髄質に pheochromocytoma を認め、脈管侵襲が強く示唆され悪性褐色細胞腫が疑われた (Fig. 4) が、EMG-PAP による特殊染色で悪性は否定的となった。

術後経過：両側副腎摘除のため、糖質副腎皮質ホルモン (hydrocortisone 40 mg/day) によるステロイド補充療法を開始した。また腎細胞癌に対して、後療法としてインターフェロン α 600万単位を14日間連日投与した。経過良好のため1996年3月25日退院となった。VHL 病に特有の所見である中枢神経系の腫瘍性病変や網膜病変は、MRI および眼底検査で認められ

ず、腎嚢胞 脾嚢胞なども CT, MRI で指摘しえなかった。現在、外来にて経過観察中である。

考 察

褐色細胞腫と腎細胞癌の合併は非常に稀で、本邦では現在まで本症例を含めて5例しか報告¹⁻³⁾されていない。本症例を除く3例は29歳から53歳までの男性で、褐色細胞腫と腎細胞癌を合併したものであった。本症例はいずれも副腎腫瘍と腎細胞癌の合併例であるが、症例1は術前に褐色細胞腫と診断されたのに対し、症例2は術後病理学的に褐色細胞腫と診断されたという相違点がある。

副腎腫瘍を術前に褐色細胞腫と診断することは非常に重要である。褐色細胞腫⁴⁾はクロム親和性組織を発生母地として、カテコラミンを過剰に生成、分泌する腫瘍であり、高血圧⁵⁾、循環器症状、糖代謝異常、脂質代謝異常、眼底所見異常および腎機能異常などさまざまな臨床症状を呈する。なかでも高血圧は術後管理⁶⁾の上で重要になる。褐色細胞腫摘除後はカテコラミンの過剰生成、分泌が無くなるため、急激な血圧の低下が見られるからである。防止策としては術前よりの α_1 -blocker 投与および術前過剰輸血にて、過剰なカテコラミンの作用をブロックすることで、末梢血管抵抗を減弱および末梢血管床の拡張により、血圧のコントロールと循環血漿量の増加を図ることが重要となる。 α_1 -blocker の副作用を軽減するために、 β -blocker も同時に投与する。

術前に褐色細胞腫と診断するためには画像診断が有用である。CT⁷⁾では造影剤によって腫瘤陰影は増強され、直径1cm以上の腫瘍であれば診断可能である。MRIは小腫瘍や異所性腫瘍を発見するのに優れており、とくに T2 強調画像では95%で高信号を得る。しかし、CT, MRI とも褐色細胞腫と転移性副腎腫瘍の鑑別はできない。このため褐色細胞腫の局在決定には ^{131}I -MIBG^{7,8)} が最も優れている。 ^{131}I -

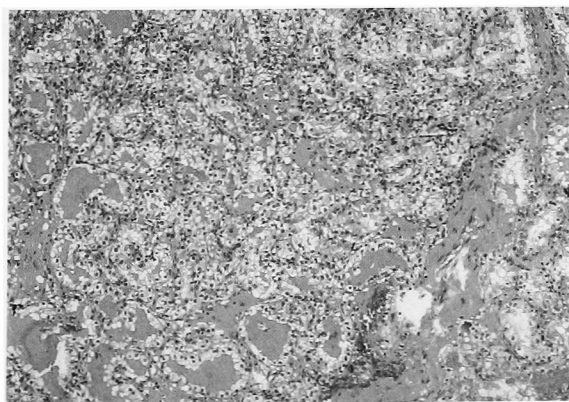


Fig. 4. Microscopic findings in this tumor (left) show renal cell carcinoma associated with necrotic area and cystic change (H.E. stain $\times 100$). Microscopic findings of the left adrenal (right) show pheochromocytoma (H.E. stain $\times 100$).

MIBG は褐色細胞腫の95%に感受性があり, 100%特異的である. MIBG はノルエピネフリンの生理的類似物質で, ノルエピネフリンの再取り込みを介して, カテコラミン産生細胞に取り込まれ, ノルエピネフリン貯蔵顆粒中に貯蔵される. 褐色細胞腫はこのノルエピネフリン貯蔵顆粒を有しているため, MIBG が取り込まれると考えられる.

前述したとおり本症例は褐色細胞腫と腎細胞癌の合併例であるが, これらの合併には, 偶発的な同時発生のものと, VHL 病⁷⁾が関与しているものがある. VHL 病は3番染色体に原因遺伝子の遺伝子座位を持つ優性遺伝性の疾患⁹⁾で, 血管芽細胞腫をはじめとして, 血管腫, 腺腫, 嚢胞, APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) 性腫瘍, 悪性腫瘍を有する. なかでも APUD 性腫瘍としては副腎褐色細胞腫, 悪性腫瘍としては腎細胞癌を有する. VHL 病の腎細胞癌の特徴は比較的若年発症と, 腎疾患に先立って, 眼疾患や中枢神経系の所見が見られることである. また VHL 病の褐色細胞腫の特徴は家族性発症率が非常に高いことと, 多発性または異所性発症をきたすことが知られている.

このことから本症例2例は VHL 病には関連していないであろうと思われる. その理由として, 1. 家族的な発症が見られない点, 2. 中枢神経系や眼およびその他の臓器に病変が見られない点, 3. 多発性または異所性発症を見ない点である. 症例1では高血圧という臨床症状が先立ち, 超音波検査, CT で腎細胞癌および副腎腫瘍の存在が明らかになったため, MRI, ¹³¹I-MIBG で褐色細胞腫と診断しえた. そのため術前に血圧のコントロールが十分にでき術後の合併症を十分に抑えることが可能であった. これに対し症例2では臨床症状がとくになく, CT にて腎細胞癌, 副腎腫大が認められたが, MRI やアドステロールシンチでも所見がなく, 腎細胞癌の対側副腎転移と考えられた. 特に術前に血圧のコントロールをしなかったが, 偶然にも術後合併症は認められなかった.

腎細胞癌に限らず原発性腫瘍に副腎腫瘍を認めた場合は, 褐色細胞腫などの副腎腫瘍を常に念頭におき,

内分泌学的検査や MRI, ¹³¹I-MIBG シンチを積極的に行い, 総合的評価を十分する必要がある. また VHL 病と関連している可能性もあるため, 家族歴および既往歴を問診で十分とり, さらに網膜, 中枢神経系を中心とした全身検索を行うことが重要である.

結 語

偶発的に発見された褐色細胞腫と腎細胞癌の合併2例を経験し, 若干の文献的考察を加えて報告した.

文 献

- 1) 岩元則幸, 細井信吾, 伊藤英晃, ほか: 両側腎細胞癌と褐色細胞腫の合併を見た長期透析患者の1例. 腎と透析 **40** (別冊腎不全外科): 170, 1996
- 2) 大石誠二, 伊藤清治, 佐々木雅人, ほか: 高レニン性高アルドステロン症による低K血症と腎癌を合併した悪性褐色細胞腫の1例. 内分泌会誌 **70**: 709, 1994
- 3) 春田隆秀, 穂満博文, 保元裕一郎, ほか: 長期透析患者に同時発症した褐色細胞腫と ACDK 合併腎癌の1例. 透析 **29**: 707, 1996
- 4) 中井利昭: 褐色細胞腫—病態生理—. 泌尿器外科 **2**: 1205-1211, 1989
- 5) 東 四雄: 褐色細胞腫の診断. 泌尿器外科 **2**: 1213-1218, 1989
- 6) 松田公志, 竹内秀雄, 吉田 修: 褐色細胞腫の術前術後管理—特にアドレナリン受容体遮断剤投与と術前過剰輸血について—. 泌尿器外科 **2**: 1219-1224, 1989
- 7) Peter LC, Gladys MG, McClellan MW, et al.: von Hippel-Lindau Disease: Genetic, Clinical and Imaging Features. Radiology **194**: 629-642, 1995
- 8) 秋山博伸, 大枝忠史, 大森弘之: 副腎シンチグラフィと MRI にて診断した再発性副腎外褐色細胞腫. 臨泌 **51**: 159-162, 1997
- 9) Richards FM, Maher ER, Latif F, et al.: Detailed genetic mapping of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. J Med Genet **30**: 104-107, 1993

(Received on June 20, 1997)

(Accepted on December 2, 1997)