

大腸憩室穿孔を契機に診断された褐色細胞腫を伴う小児 MEN2B の 1 例

関井 洋輔¹, 氏家 剛¹, 永原 啓¹, 藤田 和利¹
植村 元秀¹, 木内 寛¹, 今村 亮一¹, 宮川 康¹
中山 尋文², 難波 範行², 大割 貢³, 出口 幸一³
野々村祝夫¹

¹大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座 (泌尿器科学)

²大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座 (小児科学)

³大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学講座 (小児外科学)

PEDIATRIC MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2B WITH PHEOCHROMOCYTOMA DIAGNOSED AFTER PERFORATION OF A COLONIC DIVERTICULUM: A CASE REPORT

Yosuke SEKII¹, Takeshi UJIKE¹, Akira NAGAHARA¹, Kazutoshi FUJITA¹,
Motohide UEMURA¹, Hiroshi KIUCHI¹, Ryoichi IMAMURA¹, Yasushi MIYAGAWA¹,
Hirofumi NAKAYAMA², Noriyuki NANBA², Mitsugu OOWARI³, Koichi DEGUCHI³
and Norio NONOMURA¹

¹The Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine

²The Department of Pediatrics, Osaka University Graduate School of Medicine

³The Department of Pediatric Surgery, Osaka University Graduate School of Medicine

A 12-year-old girl was found to have descending colon diverticulum perforation and retroperitoneal abscess on computed tomography (CT) carried out to determine the cause of fever and stomachache. CT-guided drainage tube placement was performed. She was suspected of having MEN2B from her specific facial appearance, Marfan-like body shape and lingual mucosa neuroma. Cervical ultrasonography and serum tumor marker revealed medullary thyroid carcinoma and metastasis to cervical lymph node. Genetic examination revealed a mutation of RET gene codon 918. Therefore, she was diagnosed as having MEN2B. Laboratory data showed elevated urinary catecholamines. Metaiodobenzylguanidine (MIBG) adrenal scintigraphy showed bilateral adrenal uptake and a definitive diagnosis of bilateral adrenal pheochromocytomas was made. Discharge from the drainage tube persisted and it was difficult to continue conservative treatment. Therefore, laparoscopic bilateral adrenalectomy and transverse colon colostomy were performed. Subsequently, total thyroidectomy and cervical lymph node dissection were performed. At five years of follow up, bilateral lung metastases were observed, but the serum calcitonin level was normal and the patient is under observation.

(Hinyokika Kyo 67 : 363-366, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_8_363)

Key words : MEN2B, Bilateral adrenal pheochromocytoma

緒 言

MEN2B では甲状腺髄様癌, 褐色細胞腫, 粘膜神経腫 (舌, 腸), マルファン様体型などを認める。今回, 腸粘膜神経腫の関与が疑われる大腸憩室穿孔を契機に甲状腺髄様癌, 両側副腎褐色細胞腫を同時期に診断し, いずれも手術加療が必要と考えられた稀な症例を経験したので, 若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者 : 12歳, 女児

主 訴 : MEN2B の精査加療

既往歴 : 両側膀胱尿管逆流症術後 (7 歳時 Cohen 法), 大腸多発憩室 (7 歳時)

家族歴 : 父は脳幹出血で53歳時に死亡, 父方祖母は高血圧症, 甲状腺摘除術後 (詳細は不明)

現病歴 : 2009年8月 (7 歳時), 前医にて断続的な下痢の精査目的に下部消化管内視鏡検査を施行した。大腸多発憩室, アフタ性病変を認め, クローン病の疑いでメサラジン, アザチオプリン, ロペラミドなどで加療するも改善しなかった。泥状便が持続したため, 2012年8月よりすべての内服加療を中止した。その後

も断続的な下痢が持続していた。2014年1月より発熱、腹痛が出現し、腹部単純CTを施行したところ、下行結腸穿孔による後腹膜膿瘍と診断し、CTガイド下ドレナージチューブ留置術を施行した。この際に口唇肥厚、舌粘膜神経腫、マルファン様体型よりMEN2Bが疑われた。頸部超音波検査、腫瘍マーカー検査により甲状腺髄様癌、頸部リンパ節転移と診断され、さらに遺伝子検査でRet遺伝子コドン918の変異を認めたため、MEN2Bと確定診断された。生化学検査にて、尿中メタネフリンが高値であり、褐色細胞腫の併存が疑われたため、2014年5月、MEN2Bに付随する褐色細胞腫の精査加療目的で当科紹介受診となった。

入院時現症：血圧 90/60 mmHg、脈拍100/分、体温 36.3°C、酸素飽和度：100%

顔 面：口唇肥厚、舌粘膜神経腫

甲状腺：腫瘍を触知せず。

手 足：手指は長くマルファン様体型

背 部：ドレナージチューブが留置中で便汁様排泄物を持続的に少量認める。

血液、生化学検査：WBC 6,330/ μ l, RBC 4.82 $\times 10^6$ / μ l, Hb 11.7 g/dl, Hct 37.9%, Plt 3.34 $\times 10^5$ / μ l, Na 140 mEq/l, K 3.9 mEq/l, Cl 107 mEq/l, T-Bil 0.3 mg/dl, ALB 3.6 g/dl, AST 16 U/l, ALT 8 U/l, LDH 153 U/l, CPK 55 U/l, BUN 7 mg/dl, Cr 0.29 mg/dl, CRP 0.04 mg/dl, カルシトニン 8,111 U/ml (15~86 U/ml), CEA 120 U/ml (<5 U/ml), アドレナリン 0.03 ng/ml (<0.17 ng/ml), ノルアドレナリン 0.07 ng/ml (0.15~0.57 ng/ml), 尿中アドレナリン 10.7 μ g/day (<8 μ g/day), 尿中メタネフリン 432 μ g/day (10~319 μ g/day)

検 尿：糖 (-), 蛋白 (-), 潜血 (-), PH 5.5, RBC 1~5/HPF, WBC 1~5/HPF

画像所見：



Fig. 1. Computed tomography (CT) showed bilateral adrenal size was normal (Arrows indicate bilateral adrenals).

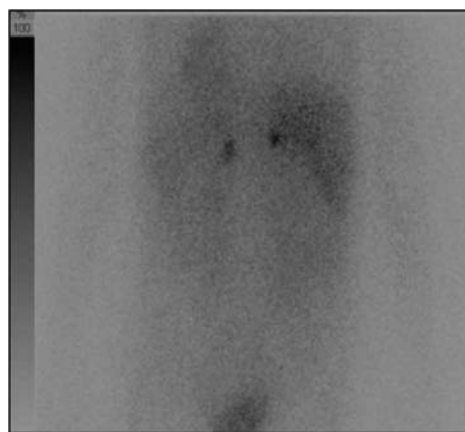


Fig. 2. MIBG adrenal scintigraphy showed high uptake in bilateral adrenal glands.

腹部単純CT：両側副腎は正常大で結節は指摘できなかった。両側膀胱尿管逆流症の術後で軽度の水腎、水尿管が残存していた。左背部にはドレナージチューブが留置中で膿瘍腔は消失していた (Fig. 1)。

¹²³I-MIBG 副腎シンチグラム：両側副腎に集積亢進を認めたが、異所性の異常集積は認めなかった (Fig. 2)。

経 過：上記各種検査より両側副腎褐色細胞腫、頸部リンパ節転移を伴う甲状腺髄様癌、大腸憩室穿孔による後腹膜膿瘍の3疾患を診断した。ドレナージチューブより排膿が持続していることより、後腹膜膿瘍は保存的加療による治癒は困難であり、手術加療が必要であると判断した。関係各科との協議の上で、両側副腎褐色細胞腫および後腹膜膿瘍に対する外科的治療を優先することとした。2014年6月腹腔鏡下両側副腎摘除術・横行結腸人工肛門造設術を施行した。カテコラミンコントロールのため、両側副腎摘除術を先行した。術中の鏡視下所見では、両側ともに正常副腎と褐色細胞腫との境界は不明瞭であった。手術時間は427分、出血量は10 mlであった。副腎の摘除標本剖面は両側とも髄質の腫大を認め、重量は左副腎は6.7 g、右副腎は6.0 gであった。病理組織学的所見は、淡好酸性胞体を有する類円形細胞がzellballen構造を示して増生し、核小体の目立つ大型細胞が少数混在しており、褐色細胞腫の像であった。細胞密度は低く、壊死、出血、脈管侵襲、被膜浸潤も認めず、Ki-67陽性率は1%以下と明らかな悪性所見を認めなかった (Fig. 3)。術後、尿中カテコラミンは正常化し、ハイドロコルチゾン、フルドコルチゾンによるステロイド補充を開始し、術後34日目に退院した。2014年10月に甲状腺髄様癌、頸部リンパ節転移に対し、紹介元の前医内分泌外科にて甲状腺摘除、頸部リンパ節廓清術を施行した。両側副腎摘除術後5年経った現在、甲状腺髄様癌の両側肺転移出現はあるも、血清カルシトニン値は正常であり、経過観察中である。

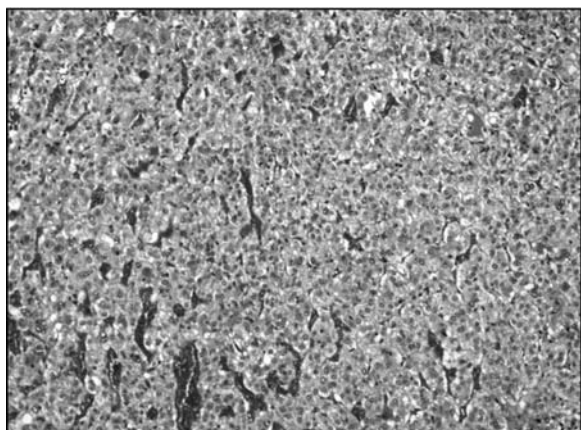


Fig. 3. HE staining showed pheochromocytoma and no evidence of malignancy.

考 察

MEN2 は種々の内分泌臓器および一部の非内分泌臓器に過形成・腺腫・癌を形成する常染色体優性遺伝の疾患である。発生率は3万人に1人と比較的稀な疾患であり、原因遺伝子は染色体10番長腕の *Ret* 遺伝子である¹⁾。MEN2A は甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、副甲状腺機能亢進症の3病変で構成され、MEN2 の90%を占めている¹⁾。一方、MEN2B は甲状腺髄様癌、褐色細胞腫のほか、マルファン様体型、舌や腸に粘膜神経腫を認めるものの、副甲状腺機能亢進症は伴わない¹⁾。本症例では、腸粘膜神経腫に起因する腸蠕動運動の低下により、長期間にわたる便秘、下痢を起因として大腸憩室を形成し、大腸憩室穿孔・後腹膜膿瘍に至ったものと考えられた。MEN2B 患者において手術加療が必要な消化器症状は Cohen ら²⁾の報告では29%程度と低く、Grohmyer ら³⁾の報告では20歳までに手術加療が必要となることが多いとされている。

さらに本症例では副腎褐色細胞腫の診断の際に、尿中カテコラミンの上昇は軽度で腹部CT検査でも明らかな腫瘍性病変を認めず、通常の褐色細胞腫の診断アルゴリズムでは核医学検査の実施が必須ではないと考えられた。しかし、遺伝子検査ですでにMEN2Bの確定診断に至っていたため、積極的に核医学検査を行い、褐色細胞腫の併発を診断することが可能であった。

本症例のようにMEN2B患者で3疾患（甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、腸粘膜神経腫による大腸憩室穿孔・後腹膜膿瘍）を同時期に診断し、いずれも加療が必要となった症例に関する報告は、われわれが調べた限り、これまでに存在しなかった。そのため、治療順序や手術方法など治療戦略の決定に苦慮した。

MEN2Bに伴う褐色細胞腫の診断年齢は30歳台が多く、甲状腺髄様癌は褐色細胞腫の診断より前が48.2%、褐色細胞腫と同時期が38.9%、褐色細胞腫よ

り後が12.9%との報告がある⁴⁻⁹⁾。つまり、褐色細胞腫と甲状腺髄様癌は同時期に診断される可能性がある。日本内分泌外科学会の治療指針では¹⁰⁾、甲状腺髄様癌が併存する場合においても褐色細胞腫の治療を先行することを推奨している（グレードB）。治療は全例手術適応とされ¹¹⁻¹³⁾、術式に関しては、腹腔鏡下副腎摘出術が推奨されている¹⁴⁾。

MEN2Bに伴う副腎褐色細胞腫は両側性が50%と多く、悪性は3~4%程度と一般的な褐色細胞腫と比べ可能性が低いことから¹⁵⁾、近年、副腎不全になる危険性を回避することが可能な副腎皮質温存手術の有用性の報告が増えている。副腎皮質温存手術において、Brauckhoff ら¹⁶⁾は副腎の少なくとも10~15%程度を残す必要があると報告している。さらに、Asari ら¹⁷⁾は38%程度に再発の可能性があるとして報告している。成瀬ら¹⁸⁾は観察期間が長期間になるほど、再発率の上昇が懸念されると報告しているが、長期成績に関してはまだ十分な報告はなく今後のさらなる症例の蓄積が必要であると考えられる。

本症例では、腹腔鏡下に両側副腎摘除術を行うこととした。両側副腎摘除術を行えば、永久的なステロイド補充が必須となり、長期にわたる副腎不全発症リスクが発生するため¹⁹⁾、副腎皮質温存手術も選択肢に挙げられた。しかし、CTで副腎に結節を指摘できず、さらに甲状腺髄様癌の治療が控えているため褐色細胞腫に対する早急かつ確実な根治的な治療が必要であったことから、両側副腎摘除術の方針となった。実際、Giraud ら²⁰⁾は腫瘍の局在が副腎末梢部でない場合は副腎皮質温存手術が困難であり、術後合併症の増加や腫瘍断端の残存率の増加に結びつくことを報告している。本症例において、術前のCT所見や術中の鏡視下所見に加えて、摘出した副腎の病理組織所見を用いて、術式の妥当性について再検討を行った。Fig. 4に示す通り、正常副腎は褐色細胞腫に圧排されており、正常副腎のみを温存するような剥離層を見出すことは困難であったと推察された。

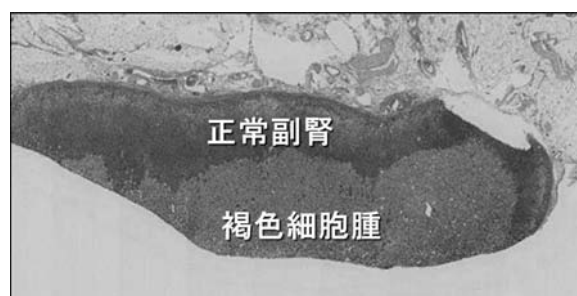


Fig. 4. Microscopic appearance showed pheochromocytoma compressed normal adrenal gland.

結 語

今回われわれは大腸憩室穿孔を契機に診断された褐色細胞腫を伴う小児 MEN2B の 1 例を経験したので報告した。MEN2B に付随する褐色細胞腫に対する治療は、並存疾患の状況次第で、早急かつ確実なカテコラミンコントロールが求められることもあるため、症例に応じた術式選択が必要であると考えられた。

本症例は第228回日本泌尿器科学会関西地方会（奈良）で報告した。

文 献

- Lee JE, Curney SA, Gagel RF, et al.: Cortical sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. *Surgery* **120**: 1067-1071, 1996
- Cohen MS, Phay JE, Albinson C, et al.: Gastrointestinal manifestations of multiple endocrine neoplasia type 2. *Ann Surg* **235**: 648-654, 2002
- Grobmyer SR, Guillem JG, Oriordan DS, et al.: Colonic manifestations of multiple endocrine neoplasia type 2B: report of four cases. *Dis Colon Rectum* **42**: 1216-1219, 1999
- Traugott AL and Moley JF: Multiple endocrine neoplasia type 2: clinical manifestations and management endocrine neoplasia. *Cancer Treat Res* **153**: 321-337, 2010
- Ilias I and Pacak K: Diagnosis, localization and treatment on pheochromocytoma in MEN2 syndrome. *Endocr Regul* **43**: 89-93, 2009
- Karel P, Graeme E, Ioannis I, et al.: Diagnosis of pheochromocytoma with special emphasis. *Hormones (Athens)* **8**: 111-116, 2009
- Rodriguez JM, Balsalobre M, Ponce JL, et al.: Pheochromocytoma in MEN2A syndrome. *World J Surg* **32**: 2520-2526, 2008
- 今井常夫: MEN2 の副腎腫瘍（褐色細胞腫）の臨床像と治療. *家族性腫瘍* **7**: 75-79, 2007
- Raue F and Frank-Raue K: Update multiple endocrine neoplasia type 2. *Fam Cancer* **9**: 449-457, 2010
- 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック編集委員会: 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック: 2013
- Van Heerden JA, Sizemore GW, Carney JA, et al.: Surgical management of the adrenal glands in the multiple endocrine neoplasia type II syndrome. *World J Surg* **8**: 612-621, 1984
- Lairmore TC, Ball DW, Baylin SB, et al.: Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Ann Surg* **217**: 595-601, 1993
- Brauckhoff M, Gimm O, Dralle H, et al.: Preoperative and surgical therapy in sporadic and familial pheochromocytoma. *Front Horm Res* **31**: 121-144, 2004
- 田中正利, 桶川隆嗣, 酒井英樹, ほか: 副腎腫瘍に対する腹腔鏡下副腎摘除術のガイドライン. *Jpn J Endourol ESWL* **21**: 3-14, 2008
- Welander J, Söderkvist P, Gimm O, et al.: Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer* **18**: 253-276, 2011
- Brauckhoff M, Gimm O, Thanh PN, et al.: Critical size of residual adrenal tissue and recovery from impaired early postoperative adrenocortical function after subtotal bilateral adrenalectomy. *Surgery* **134**: 1020-1027, 2003
- 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
- 成瀬光栄, 高柳涼一, 中尾一和, ほか: 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 褐色細胞腫の実態調査を診療指針の作成 研究班 平成21年度褐色細胞腫全国疫学調査. 2010
- Yip L, Lee JE, Shapiro SE, et al.: Surgical management of hereditary pheochromocytoma. *J Am Coll Surg* **198**: 525-534, 2004
- Giraud G, Del Genio G, Porpiglia F, et al.: Laparoscopic adrenalectomy in multiple endocrine tumors, in secreting and non-secreting lesions. *Minerva Chir* **59**: 1-5, 2004

(Received on January 12, 2021)
(Accepted on April 26, 2021)