

神経線維腫症 1 型に発生した褐色細胞腫の 1 例

小林 裕章, 金子 剛, 西本紘嗣郎, 内田 厚
国家公務員共済組合連合会立川病院

A CASE OF PHEOCHROMOCYTOMA ASSOCIATED
WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1

Hiroaki KOBAYASHI, Gou KANEKO, Koshiro NISHIMOTO and Atushi UCHIDA
The Department of Urology, Kyosai Tachikawa Hospital

Pheochromocytoma occurs in 0.1 to 5.7% of patients with type 1 neurofibromatosis (NF1). Radiological findings of pheochromocytoma are often similar to those of neurofibroma; therefore, any pheochromocytoma should be excised in hypertensive patients with NF1. A 60-year-old male patient with NF1 was referred to this hospital for an incidentally discovered right adrenal mass, 7×6 mm in diameter. The patient had multiple benign tumors and suffered from hypertension for 4 years. Laboratory findings showed increased serum and urine catecholamine levels. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed a high signal intensity on T2-weighted images, which was enhanced by gadolinium contrast. The mass was positive for ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy. A laparoscopic adrenalectomy was performed. A histopathological diagnosis of pheochromocytoma was made. The patient's post-operative course was uneventful, and blood pressure was normalized. Screening of the adrenal tumor is strongly recommended for NF1 patients with hypertension, since any unfavorable events due to catecholamine such as cardiomyopathy and fatal arrhythmia can be avoided by adequate surgical intervention.

(Hinyokika Kiyo 55 : 749-752, 2009)

Key words : Neurofibromatosis type 1, Pheochromocytoma

緒 言

神経線維腫症 1 型 (NF1) は von Recklinghausen 病とも呼ばれ、皮膚の café-au-lait 斑、神経線維腫などを特徴とする常染色体優性遺伝疾患である¹⁾。NF1 がコードしている neurofibromin と呼ばれる癌抑制タンパクの欠如により多発性の腫瘍が発生する²⁾。褐色細胞腫はその 1 つで、NF1 患者の 0.1~5.7% に発生するといわれている³⁾。

今回、われわれは副腎褐色細胞腫が発生した NF1 の 1 例を経験したので文献的考察を加え報告する。

症 例

患者 : 60 歳代, 男性

主訴 : なし

既往歴 : 胃潰瘍 (54 歳), 前立腺肥大症 (58 歳 ; 経尿道的前立腺切除術)

家族歴 : 父腎不全, 母肺癌

現病歴 : 20 歳代より全身に多発する皮疹が出現していたが放置していた。1994 年 1 月になり皮疹の精査を希望し近医を受診した。NF1 が疑われ、精査加療目的で当院皮膚科を紹介受診した。全身に多発する結節状の皮疹, Lisch 結節を 3 個認め NF1 と診断した。1994 年 9 月, 健診の胸部レントゲンにて縦隔異常影を

指摘され、胸部 CT にて右上縦隔に径 5×4×5 cm の造影効果のある充実性腫瘍を認めた。その後、頭部 CT にて左前頭葉に径 4×4.5×5 cm の壁に造影効果を呈する正円形嚢胞性腫瘍を認めたため、1995 年 3 月、脳腫瘍摘出術を施行し病理組織診断は過誤腫であった。1997 年 7 月、縦隔腫瘍摘出術を施行し病理組織診断は神経線維腫であった。2004 年 12 月から高血圧が出現し、2007 年 10 月、背部痛を主訴に内科を受診した際、腹部 CT にて径 7×6 mm の右副腎腫瘍を指摘され当科紹介受診となった。血圧 167/121 mmHg と高血圧を認め、採血上血中ノルアドレナリン、尿中アドレナリンが高値であった。MRI, ¹³¹I-MIBG シンチグラフィーにて褐色細胞腫と診断し、2008 年 2 月 4 日からメシル酸ドキサゾシン (2 mg/day) 内服を開始したが血圧コントロールはやや不良であり、7 月 29 日、副腎摘除術目的にて入院となった。

現症 : 身長 172.0 cm, 体重 73.7 kg, 体温 36.7°C, 血圧 150/93 mmHg, 脈拍 96 回/分, 全身の皮膚に多発する神経線維腫, café-au-lait 斑を認めた (Fig. 1)。

血液生化学検査 : WBC 4,500/ μ l, Hb 13.0 g/dl, Ht 38.4%, Plt $234 \times 10^3 / \mu$ l, TP 6.8 g/dl, BUN 19.8 mg/dl, Cr 1.0 mg/dl, Na 142 mEq/l, K 4.7 mEq/l, Cl 105 mEq/l, AST 16 IU/l, ALT 16 IU/l, ALP 156 IU/l, γ -GTP 95 IU/l, LDH 130 IU/l, TC 219 mg/dl,

TG 170 mg/dl, CRP <0.25 mg/dl, ACTH 89.2 pg/ml, アドレナリン 21 pg/ml, ノルアドレナリン

610 pg/ml (基準値100~450), ドーパミン 9 pg/ml, 11-OHCS 17.2 μ g/dl, コルチゾル 18.6 μ g/dl, アルドステロン 48.8 pg/ml

蓄尿検査: アドレナリン 35.0 μ g/day (基準値3.4~26.9), ノルアドレナリン 163.6 μ g/day, ドーパミン 816.6 μ g/day, 尿中 VMA 5.6 mg/day, メタネフリン 0.23 mg/day (基準値0.04~0.19), ノルメタネフリン 0.39 mg/day (基準値0.09~0.33), 尿中 5-HIAA 5.6 mg/day

画像所見: 腹部 CT; 右副腎に径 7×6 mm の腫瘤を認めた (Fig. 2). 腹部 MRI; 腫瘤は T2 強調像で高信号, ガドリニウムにて造影効果を有していた (Fig. 3). 131 I-MIBG シンチグラフィー; 右副腎部に集積を認めた (Fig. 4).

入院後経過: 2008年7月31日に腹腔鏡下右副腎摘除術を施行した. 術後血圧は 100~120/40~60 mmHg と下降した. 術後経過良好にて術後10病日にて退院した.

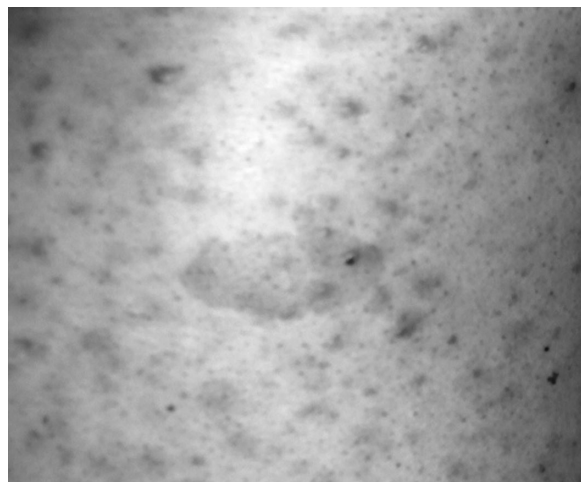


Fig. 1. Café-au-lait spots appeared on the skin of the trunk.



Fig. 2. Computed tomography showed a mass 7×6 mm in diameter in the right adrenal.

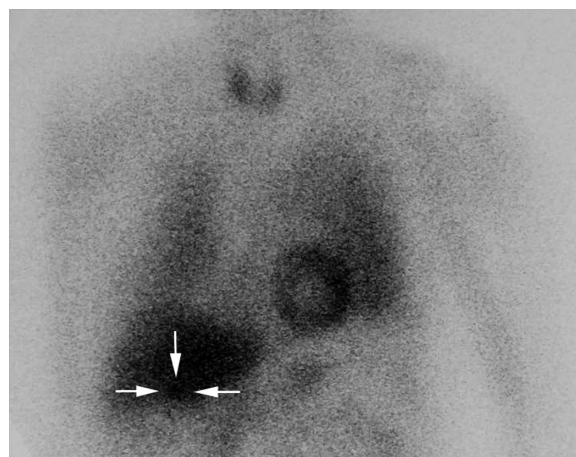
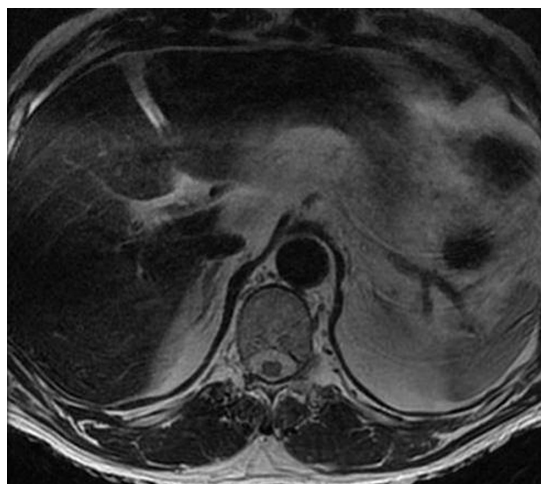
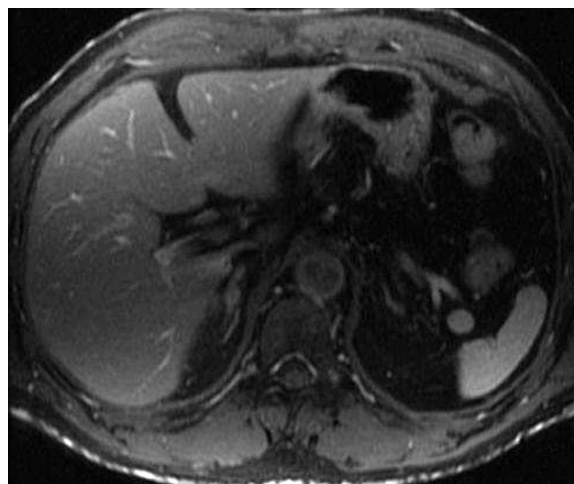


Fig. 4. The mass in the right adrenal gland was positive for 131 I-MIBG scintigraphy.



A



B

Fig. 3. Magnetic resonance imaging showed an oval mass in the right adrenal medulla, which was characterized by high signal intensity on T2-weighted images (3A) and enhanced by gadolinium contrast (3B).

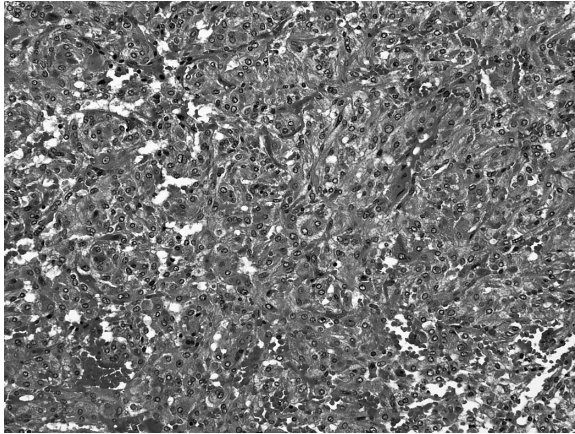


Fig. 5. Histopathologically, polygonal tumor cells with the basophilic cytoplasm proliferated with vascular stroma and formed sharply-defined nodules. There were no findings consistent with malignancy ($\times 200$, HE stain).

病理組織学的所見: 好塩基性胞体を有する多角形の腫瘍細胞が血管間質を伴って増殖し, 周囲と境界明瞭な結節を形成していた。細胞分裂像は乏しく, 細胞異型, 組織異型は見られず, 悪性所見は認められなかった (Fig. 5)。

免疫組織化学的所見: クロモグラニン A, シナプトフィジンに陽性であった。

以上の病理学的所見から右副腎褐色細胞腫と診断した。

転帰: 術後7カ月経過した現在, 血・尿中カテコールアミンは正常化し, メシル酸ドキシazosin (1 mg/day) 内服にて血圧コントロールは良好である。腹部 CT, 副腎髓質シンチグラフィーを施行したが, 再発は認めていない。

考 察

NF1 は米国国立衛生研究所 (National Institute of Health; NIH) の診断基準に則り, ①café-au-lait 斑, ②複数の神経線維腫または1つの叢状神経線維腫, ③腋窩または鼠径の雀卵斑, ④視神経膠腫, ⑤複数の Lisch 結節 (虹彩の過誤腫), ⑥骨病変 (蝶形骨形成不全, 偽関節, 側弯など) のうち2つ以上の症状もしくは1つの症状と1親等 (両親, 兄弟, 子供) の家族歴を満たすことで診断できる。本症例では全身に多発する神経線維腫, 3個の Lisch 結節の存在により NF1 と診断した。

NF1 患者において褐色細胞腫の発生率は0.1~5.7%であると報告されており³⁾, その診断時年齢 (平均42歳), 腫瘍発生部位 (片側性84%, 両側性9.6%, 異所性副腎腫瘍6.1%), 悪性の頻度 (11.5%) などは, 通常の褐色細胞腫と概ね同じ頻度であると報告されている⁴⁾。NF1 患者に褐色細胞腫が発生した症

例は本邦で過去に約80例の報告があり, 平均年齢は42歳前後で10代~60代まで幅広い年齢分布を認めた。本症例では褐色細胞腫の大きさが7×6 mm と小さいものであったが, 過去の報告例では腫瘍径は0.5~15 cm と大小様々であり, 悪性例ほど腫瘍径が大きい傾向にあった⁵⁾。

Omura ら⁶⁾は高血圧患者1,020人を対象にその原因を調べたところ, 褐色細胞腫が占める割合は0.6%であったと報告している。一方, Kalf ら⁷⁾は NF1 患者が高血圧を呈した場合, 原因が褐色細胞腫である割合は56%であると述べており, NF1 患者は褐色細胞腫を生じやすいと考えられる。したがって, NF1 の患者に高血圧や異常発汗などの症状が認められた場合, 全例に対し褐色細胞腫の精査が必要であると考えられる^{8,9)}。

本症例では, 2004年12月より高血圧を呈していたが治療されず, さらに褐色細胞腫の検索も行われていなかった。2007年10月に生じた背部痛にて受診した際に, 偶発的に副腎腫瘍が発見されたため褐色細胞腫の治療を行うことができた。褐色細胞腫は CT, MRI などの画像診断上, 神経線維腫に類似した像を呈するため, 特に異所性病変は見過ごされやすい。しかし, 存在を疑えば内分泌学的検査, MIBG シンチグラフィーなどが診断に役立つことから, 高血圧が生じた時点で褐色細胞腫の精査を行うべきであると考えられた。

結 語

今回, われわれは副腎褐色細胞腫を発症した NF1 の1例を経験した。高血圧を有する NF1 患者は褐色細胞腫の合併を考慮すべきである。

文 献

- 1) Zoller ME, Rembeck B, Oden A, et al.: Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer* **79**: 2125-2131, 1997
- 2) Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al.: Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet* **44**: 81-88, 2007
- 3) Erem C, Onder Ersoz H, Ukinc K, et al.: Neurofibromatosis type 1 associated with pheochromocytoma: a case report and a review of the literature. *J Endocrinol Invest* **30**: 59-64, 2007
- 4) Walther MM, Herring J, Enquist E, et al.: von Recklinghausen's disease and pheochromocytomas. *J Urol* **162**: 1582-1586, 1999
- 5) 高山達也, 加藤裕二, 鶴 信雄, ほか: von Recklinghausen 病に合併した褐色細胞腫の1例の報告と本邦67例の分析. *日泌尿会誌* **92**: 479-483, 2001
- 6) Omura M, Saito J, Yamaguchi K, et al.: Prospective

- study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* **27**: 193-202, 2004
- 7) Kalff V, Shapiro B, Lloyd R, et al.: The spectrum of pheochromocytoma in hypertensive patients with neurofibromatosis. *Arch Intern Med* **142**: 2092-2098, 1982
- 8) Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, et al.: The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* **278**: 51-57, 1997
- 9) Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, et al.: Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. *J Natl Cancer Inst* **95**: 1196-1204, 2003
- (Received on March 25, 2009)
(Accepted on July 1, 2009)