

## 多発性膀胱 Paraganglioma の1例

北 雅史<sup>1</sup>, 奥山 光彦<sup>1</sup>, 安住 誠<sup>1</sup>  
橋本 博<sup>2</sup>, 柿崎 秀宏<sup>1</sup><sup>1</sup>旭川医科大学泌尿器科, <sup>2</sup>恵み野病院泌尿器科

## MULTIPLE PARAGANGLIOMA OF THE URINARY BLADDER

Masafumi KITA<sup>1</sup>, Mitsuhiko OKUYAMA<sup>1</sup>, Makoto AZUMI<sup>1</sup>,  
Hiroshi HASHIMOTO<sup>2</sup> and Hidehiro KAKIZAKI<sup>1</sup><sup>1</sup>The Department of Urology, Asahikawa Medical College<sup>2</sup>The Department of Urology, Megumino Hospital

A 77-year-old woman who was treated for malignant melanoma was incidentally found to have a bladder tumor on a screening computed tomography (CT). On CT and magnetic resonance imaging (MRI), the tumor was detected as a well-enhanced tumor (4×5 cm at horizontal plane) on the left side of the bladder wall. Cystoscopy revealed a small non-papillary pedunculated tumor on the posterior wall and a submucosal tumor on the left side of the wall. We performed transurethral resection of the tumor on the posterior wall and biopsy of the tumor on the left side wall. The pathological diagnosis was paraganglioma of the urinary bladder. Serum and urine levels of noradrenaline and dopamine were elevated. <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy showed a significant uptake on the left side of the bladder. Blood pressure was normal at rest but elevated after micturition. No pelvic lymph node swelling or distant metastasis was detected. We performed partial cystectomy for the tumor on the left side wall. After operation, serum catecholamine level was normalized and post-voiding fatigue that was present before operation disappeared. Six months after operation, a follow-up CT revealed a small well-enhanced tumor on the anterior wall of the bladder. Her serum noradrenaline level was slightly elevated. However, she was normotensive and had no symptoms. Therefore, a careful follow-up continued for 2 years there after has revealed no increase in tumor size and no symptoms.

(Hinyokika Kiyo 53 : 707-711, 2007)

**Key words :** Paraganglioma, Bladder, Multiple

## 緒 言

膀胱 paraganglioma は extra adrenal pheochromocytoma の約10%<sup>1)</sup>, 膀胱腫瘍の約0.4%<sup>2)</sup>と比較的稀な疾患である。今回われわれは膀胱内に多発した膀胱 paraganglioma 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 : 77歳, 女性

主訴 : 膀胱内腫瘍精査

既往歴 : 胃潰瘍にて胃 2/3 切除。子宮筋腫にて子宮全摘除術。

現病歴 : 前腕の悪性黒色腫の治療のため当院皮膚科入院中, スクリーニング CT にて膀胱に腫瘍性病変を認め, 当科紹介となった。

現症 : 身長 159 cm, 体重 39.8 kg, 痩せ型, 平常時血圧は正常, 動悸は認めなかった。

入院時検査所見 : 血液一般検査では, RBC 329×

10<sup>4</sup>/mm<sup>3</sup>, Hb 9.6 g/dl と軽度の貧血を認めた。生化学検査では, 血清尿酸値 8.7 mg/dl と高尿酸血症を認めた以外, 特に異常所見を認めなかった。尿検査, 尿細胞診では異常所見を認めなかった。

画像診断 : 腹部 CT では膀胱左側壁に 5×4 cm 大の著明な造影効果を有する腫瘍を認めた (Fig. 1A)。腹部 MRI では腫瘍は T1 強調画像で low intensity, T2 強調画像では high intensity であり, 著明な造影効果を認めた (Fig. 1B, C, D)。膀胱鏡検査では左尿管口周囲から左側壁にかけて粘膜下腫瘍を思わせる隆起性病変を認めた。粘膜は一部浮腫状で, 怒張した血管がその表面を走行していた (Fig. 2A)。また, 後壁に非乳頭状有茎性の小指頭大の腫瘍を認めた (Fig. 2B)。

治療経過 : 悪性黒色腫の転移の可能性も考慮し, 主病変の生検および後壁の腫瘍に対し経尿道的膀胱腫瘍切除術 (TUR-Bt) を施行した。手術中収縮期血圧は 200台まで上昇し, カルシウム拮抗薬にて対処した。

病理組織診断の結果, 膀胱 paraganglioma であることが判明し, さらなる検査を施行した。

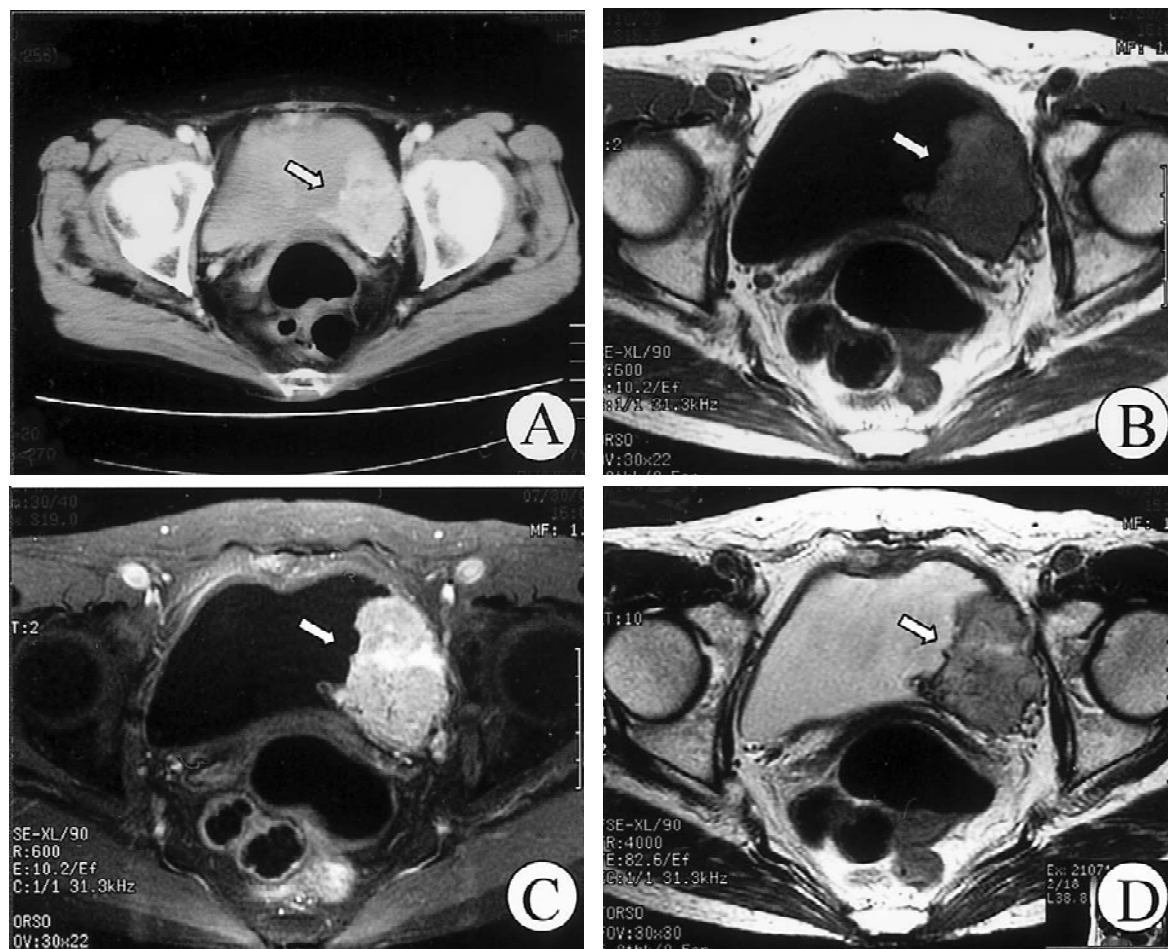


Fig. 1. All images show a solid tumor on the left side of the bladder wall (arrows). A: Enhanced CT, B: T1-weighted MRI, C: T1-weighted enhanced MRI, D: T2-weighted MRI.

内分泌学的検査では血中アドレナリン 15 pg/ml (<80), 血中ノルアドレナリン 4,880 pg/ml (90~420), 血中ドパミン 88 pg/ml (<30), 尿中アドレナリン 8  $\mu$ g/day (0~28), 尿中ノルアドレナリン 485  $\mu$ g/day (19~151), 尿中ドパミン 1,761  $\mu$ g/day (130~1,200), 尿中 VMA (vanillyl-mandelic acid) 8.9 mg/day (1.4~4.9) と血中, 尿中ノルアドレナリン, ドパミンが高値を示し, 尿中 VMA も高値であった. 排尿前後の血圧, ノルアドレナリン値の変動を示す (Fig. 3). 排尿直後ノルアドレナリンが上昇し, その後血圧が上昇した. 30分後には排尿前の値まで戻っていた. 再度の問診にて, 排尿時発作 (排尿後の虚脱感) が確認された.

$^{123}$ I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy では, 腫瘍に一致した核種の集積を認めた.

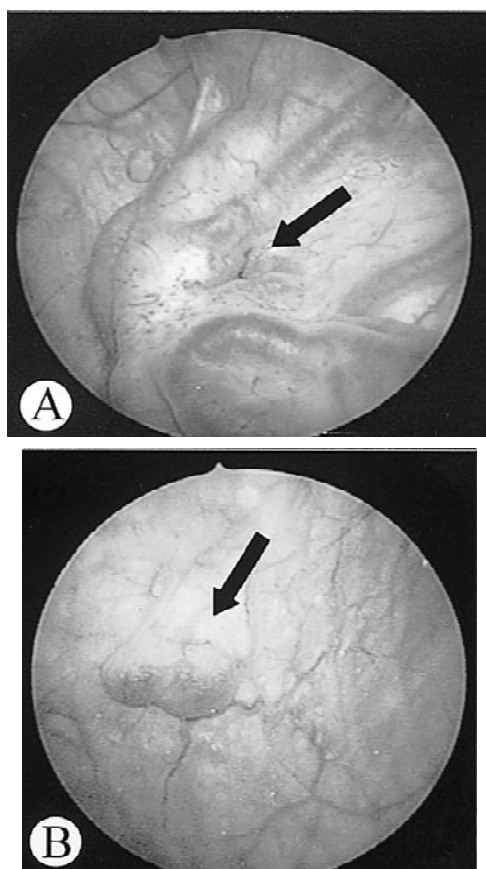
他の画像所見では明らかな転移を示す所見はなく, 膀胱に局限した多発性の paraganglioma として, 左側壁の主病変に対し, 膀胱部分切除術を施行した. 腫瘍は両側尿管口付近にまで及んでおり, 両側尿管-膀胱新吻合術を併用した. TUR-Bt を施行した後壁の腫瘍に対して部分切除を追加する方針も考慮したが, 切除範囲が広範となるため, 膀胱機能温存の観点から後壁

の腫瘍に対する追加部分切除は施行しなかった.

病理組織所見: chromogranin 陽性の紡錘形腫瘍細胞からなる小胞巣を S100 陽性の支持細胞が取り囲むいわゆる Zellballen の形態をなしており, 腫瘍は粘膜下, 筋層内に存在し, 壁外浸潤は認めず, また病理組織上悪性を疑わせる所見は認めなかった. 術後経過は良好で血中カテコラミン値は正常化し, 排尿時発作も消失した. 術後6カ月時のCTにて膀胱前壁に壁外へ突出する造影効果の強い 15×10 mm 大の腫瘍性病変を認め, 血中ノルアドレナリン値の軽度上昇を認めた. 切除範囲外の残存病変の可能性もあるが, 血圧は正常で明らかな症状はなく, 高齢であるため経過観察とした. 術後2年経過した現在, 明らかな腫瘍の増大はなく, 自覚症状も出現していない.

## 考 察

神経堤由来の傍神経節細胞は胎児期に頭頸部の動脈, 神経に沿って, あるいは頸部, 胸部, 腹部, 骨盤の交感神経叢に沿って, あるいは副腎髄質から皮質へと分配され, やがて成長とともにその多くは消失する. Paraganglioma はその残存した傍神経節細胞が腫瘍化したものであり, 副腎外発生では上腹部傍大動脈



**Fig. 2.** Cystoscopy A: ureteral orifice (arrow) and submucosal tumor on the left side of the wall, B: small non-papillary pedunculated tumor on the posterior wall (arrow).

領域が最も多い<sup>1)</sup>。膀胱の paraganglioma は extra adrenal pheochromocytoma の10%<sup>1)</sup>、膀胱腫瘍の約0.4%<sup>2)</sup>との報告があり、比較的稀な疾患である。本邦ではわれわれが調べた限り89例の報告があり、そのまとめを示す (Table 1)。

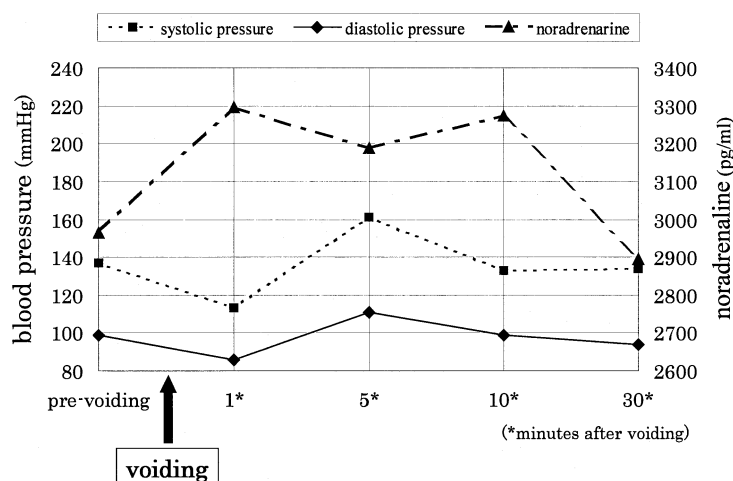
主訴は肉眼的血尿が38例と最も多く、次いで排尿時の頭痛や動悸といったいわゆる排尿時発作が16例で

あった。排尿時発作を主訴としたこの16例を含め、排尿時発作を認めたものは89例中30例であった。排尿時発作は本疾患に特徴的な症状で、診断の契機となるものであるが、その頻度は33%程度であった。術前に診断がついたのは26例のみであり、そのうち23例でカテコラミンが高値で内分泌活性を認め、17例で排尿時発作を認めた。

褐色細胞腫の局在診断、質的診断において  $^{131}\text{I}$  もしくは  $^{123}\text{I}$ -MIBG scintigraphy は, sensitivity 87~90%, specificity 98~100%と有効な検査法である<sup>3,4)</sup>。同検査を施行しえた24例中、集積を認めたものは20例 (83%) であり、膀胱 paraganglioma においても有用と思われる。しかし MIBG は尿路排泄性で、正常でも膀胱部に集積を認める。そのため原発巣の不明な extra adrenal pheochromocytoma を検索する際には、検査前の排尿や尿道留置により膀胱内を空虚に保つ工夫が必要と思われる。

膀胱 paraganglioma の病理組織学的特徴は他の paraganglioma と同様であるが<sup>5)</sup>、その発生部位は粘膜下、筋層が多い<sup>5,6)</sup>。そのため膀胱鏡所見では粘膜下腫瘍の形態をとるものが多く、報告例においても粘膜下腫瘍もしくは非乳頭状広基性、もしくはそれに準ずる表現がされているものが65例と多数を占めた。先に述べたように、paraganglioma は副腎髄質以外に残存した傍神経節細胞より発生すると考えられているが、Honma ら<sup>7)</sup>は409人の剖検例のうち52%の症例の膀胱壁内に傍神経節細胞を認め、前壁、後壁に多いとしている。

Paraganglioma は多中心性発生が多いとされているが<sup>1)</sup>、本症例のように膀胱内のみの多発例は少ない。本邦ではわれわれが調べた限り4例の報告しかなく、1例はリンパ節転移があり悪性であった<sup>8)</sup>。残り3例のうち1例は剖検例で3mm大の paraganglioma を膀胱内の7箇所にも認めたが、他に明らかな転移はな



**Fig. 3.** Changes of blood pressure and plasma noradrenaline level before and after voiding.



**Table 1.** Clinical characteristics of 89 cases of bladder paraganglioma reported in Japan

|                      |               |
|----------------------|---------------|
| 年 齢                  | 45.9 (1~73) 歳 |
| 性 別                  |               |
| 男                    | 46 例          |
| 女                    | 43 例          |
| 主 訴                  |               |
| 肉眼的血尿                | 38 例          |
| 排尿時発作                | 16 例          |
| その他                  | 35 例          |
| 発見の契機                |               |
| 主 訴                  | 67 例          |
| 偶 発                  | 17 例          |
| 剖 検                  | 1 例           |
| 不明, その他              | 4 例           |
| 排尿時発作                |               |
| 有 り                  | 30 例          |
| な し                  | 51 例          |
| 不 明                  | 8 例           |
| 膀胱内腫瘍数               |               |
| 多 発                  | 4 例           |
| 単 発                  | 79 例          |
| 不 明                  | 6 例           |
| 術前診断                 |               |
| 有 り                  | 26 例          |
| な し                  | 59 例          |
| 不 明                  | 4 例           |
| 術前 catecholamine 値上昇 |               |
| 有 り                  | 32 例          |
| な し                  | 3 例           |
| 施工せず                 | 49 例          |
| 不 明                  | 5 例           |
| 術前 MIBG* up take     |               |
| 有 り                  | 20 例          |
| な し                  | 4 例           |
| 施工せず                 | 58 例          |
| 不 明                  | 7 例           |
| 膀胱鏡所見**              |               |
| 有 り                  | 65 例          |
| その他                  | 24 例          |
| 治 療                  |               |
| TUR-Bt               | 12 例          |
| 部 切                  | 62 例          |
| 全 摘                  | 8 例           |
| その他                  | 7 例           |
| 術中高血圧                |               |
| 有 り                  | 25 例          |
| な し                  | 32 例          |
| 不 明                  | 32 例          |
| 悪性所見                 |               |
| 有 り                  | 19 例          |
| な し                  | 70 例          |

\*  $^{123}\text{I}$  or  $^{131}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine scintigraphy.

\*\* 粘膜下腫瘍, 非乳頭上広基性もしくはそれに準ずる記載の有無.

く, 他の合併症で死亡した症例であった<sup>9)</sup>. 残る 2 例は膀胱内に 2 個の腫瘍を認めたが, 他に明らかな病変は認めなかった<sup>10, 11)</sup>. 褐色細胞腫においてその悪性度を予測する因子はいろいろと検討されているが<sup>12)</sup>, 副腎外発生そのものが high risk と報告されている<sup>1, 13)</sup>. 一般的に病理組織学的に悪性か良性かを診断することは非常に困難とされ, 臨床経過すなわちリンパ節, 肺, 肝, 骨などのクロム親和性細胞のないとされている組織への転移の有無によって定義される<sup>14)</sup>. 膀胱内多発病変は paraganglioma の多中心性発生によるものと解釈できるが, 今回の症例と同様に部分切除後再発した症例もあり<sup>15)</sup>, そのような症例を多中心性発生の異時発生例と考えるか, 将来的に他臓器転移きたしうの臨床的に悪性のものとするかは, 意見が分かれるところであろう.

膀胱 paraganglioma の治療としては, 膀胱部分切除術が一般的である. 報告例のなかでは TUR-Bt のみで再発のない症例も散見されるが, 基本的には発生部位が筋層であるため TUR のみでの完全な切除は難しいと考えるべきである. 実際, TUR 後の残存腫瘍からの再発にて部分切除を施行した症例も報告されている<sup>16)</sup>. また内分泌学的に機能性腫瘍の場合, TUR では術中の血圧変動が大きいことが予想され, そのような意味でも膀胱部分切除が望ましいと思われる. 本症例においては膀胱機能温存のため, 後壁の腫瘍は TUR による切除のみとなり, また術後の CT にて残存腫瘍も疑われている. 今後腫瘍の増大もしくは新たな病変の出現を認め自覚症状が出現した際には追加部分切除のほか, 悪性の可能性も念頭にいった膀胱全摘除術, 骨盤リンパ郭清も考えられる.

## 結 語

多発性の膀胱 paraganglioma の 1 例を経験した. 本邦報告例をまとめ, その臨床的特徴につき考察した.

## 文 献

- 1) Whalen RK, Althausen AF and Daniels GH: Extra-adrenal pheochromocytoma. J Urol **147**: 1-10, 1992
- 2) Leestma JE and Price EB Jr: Paraganglioma of the urinary bladder. Cancer **28**: 1063-1073, 1971
- 3) Shapiro B, Copp JE, Sisson JC, et al.: Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: experience in 400 cases. J Nucl Med **26**: 576-585, 1985
- 4) Furuta N, Kiyota H, Yoshigoe F, et al.: Diagnosis of pheochromocytoma using [ $^{123}\text{I}$ ]-compared with [ $^{131}\text{I}$ ]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy. Int J Urol **6**: 119-124, 1999
- 5) Cheng L, Leibovich BC, Ramnani DM, et al.:

- Paraganglioma of the urinary bladder. *Cancer* **88**: 844-852, 2000
- 6) Das S, Bulusu NV and Lowe P: Primary vesical pheochromocytoma. *Urology* **21**: 20-25, 1983
- 7) Honma K: Paraganglia of the urinary bladder. *Zentralbl Pathol* **139**: 465-469, 1993
- 8) 廣本泰之, 富士幸蔵, 井上克己, ほか: 腎細胞癌を伴った悪性膀胱褐色細胞腫の1例. *西日泌尿* **60**: 772-775, 1998
- 9) 小川 晃, 杉原志朗, 久保田幸夫, ほか: 剖検時に膀胱内に発見された多中心性傍神経節腫の1例. *北関東医* **42**: 675-681, 1992
- 10) 新山孝二: 副腎外褐色細胞腫の1例. *西日泌尿* **31**: 701, 1969
- 11) 高田格郎: 高血圧および排尿発作を起こさない膀胱褐色細胞腫. *医療* **40**: 900-904, 1986
- 12) Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, et al.: Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocr Relat Cancer* **11**: 423-436, 2004
- 13) Bravo EL and Tagle R: Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev* **24**: 539-553, 2003
- 14) Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, et al.: Pheochromocytoma. *Lancet* **366**: 665-675, 2005
- 15) 新村 進, 水野兼志, 橋本重厚, ほか: インターロイキン-6が高値であった膀胱部に発生した褐色細胞腫の1例. *ホルモンと臨* **40**: 145-149, 1992
- 16) 向井尚一郎, 関 成人, 前田幸志郎, ほか: 膀胱 Paraganglioma の1例. *大分病医誌* **28**: 177-179, 1999

(Received on March 1, 2007)  
(Accepted on May 1, 2007)