

CVD 療法および放射線治療が奏効した Malignant paraganglioma の 1 例

竹澤健太郎, 垣本 健一, 吉田 栄宏, 新井 康之
小野 豊, 目黒 則男, 宇佐美道之
大阪府立成人病センター泌尿器科

MALIGNANT PARAGANGLIOMA RESPONSIVE TO CVD THERAPY AND RADIATION THERAPY : A CASE REPORT

Kentaro TAKEZAWA, Kenichi KAKIMOTO, Takahiro YOSHIDA, Yasuyuki ARAI,
Yutaka ONO, Norio MEGURO and Michiyuki USAMI

The Department of Urology, Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases

The patient, a 55-year-old man, had undergone surgery for retroperitoneal paraganglioma at the age of 45. In February 2006, he visited our hospital with the chief complaint of metastatic tumors detected by a thorough checkup. Computed tomographic (CT) scan revealed a large tumor in the right kidney hilar region and a left supraclavicular lymphadenopathy. Histopathological and immunohistochemical findings of the biopsy specimen taken from the left supraclavicular lymph node led to the diagnosis of recurrent malignant paraganglioma. ¹²³I-MIBG scintigram showed no radioisotope accumulation consistent with the tumor. From April 2006 to September 2006, he received 8 cycles of CVD therapy (cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine). The tumor temporarily responded and was reduced to one-third in size, but soon it became resistant to CVD therapy. In March 2007, because the tumor had begun to grow, he received the 9th course of CVD therapy, but the tumor response was PD. Subsequently, palliative radiation therapy of 50 Gy in 25 fractions was administered and was temporarily effective. The CVD therapy and radiation therapy were considered to be effective for this case. In May 2008, he died 25 months after the start of CVD therapy.

(Hinyokika Kyo 55 : 691-694, 2009)

Key words : Malignant paraganglioma, CVD therapy, Radiation therapy

緒 言

褐色細胞腫, 副腎外 paraganglioma は, 悪性の頻度が比較的高いものの良悪性の鑑別が困難なことから, 長期にわたる経過観察が必要な疾患である. 根治手術不能例に対しては放射線療法, 化学療法などを組み合わせた治療が行われるが, その効果は定まっていない. 今回われわれは術後10年目に転移再発を来した malignant paraganglioma に対し CVD 療法および放射線外照射が奏効した症例を経験したので報告する.

症 例

患者 : 55歳, 男性

主訴 : 検診で後腹膜腫瘍, 左鎖骨上窩リンパ節腫脹指摘

家族歴・既往歴 : 特記事項なし

現病歴 : 1996年6月, 他院にて径8cm大の後腹膜腫瘍摘出術を施行され後腹膜 paraganglioma と診断された. 2002年9月まで経過観察されたが再発は指摘されず, 以降 follow-up されていなかった. 2006年2月,

検診にて右腎門部腫瘍, 左鎖骨上窩リンパ節腫脹を指摘され悪性リンパ腫疑われ当院血液内科紹介受診. 左鎖骨上窩リンパ節生検にて malignant paraganglioma のリンパ節転移と診断され当科紹介, 精査加療目的に入院となった.

入院時現症 : 血圧 130/80 mmHg, 脈拍80/分整. 著名な発汗, 動悸, 血圧上昇発作などは認めなかった.

入院時検査所見 : 胸部レントゲン, 心電図, 心エコーで異常は指摘されなかった. 検血, 生化学は異常なし. 内分泌検査では血中ノルアドレナリン, ドーパミン, 尿中 VMA, ノルメタネフリンが異常高値を示

Table 1. Endocrinological findings on admission

Serum	Adrenaline	<0.01 ng/ml	(0.01-0.17)
	Noradrenaline	1.4 ng/ml	(0.16-0.57)
	Dopamine	0.43 ng/ml	(0.01-0.03)
Urine	VMA	16.1 mg/day	(1.4 -4.9)
	Metanephrine	0.09 mg/day	(0.04-0.19)
	Normetanephrine	4.93 mg/day	(0.09-0.33)

VMA, vanillylmandelic acid.

した (Table 1).

画像所見：左鎖骨上窩にリンパ節腫脹と、右腎門部に腸腰筋への浸潤を伴う巨大腫瘤を認めた (Fig. 1). ^{123}I -MIBG シンチグラフィでは異常集積を認めなかった.

病理標本：左鎖骨上窩リンパ節の病理組織学的所見を示す. HE 染色では比較的大型で、胞体を有する類円型の主細胞が血管結合組織よりなる狭い間質を伴い胞巣状構造をとって増生する像を認めた. 主細胞は chromogranin A, synaptophysin 陽性で、支持細胞の一部は S-100 陽性であった (Fig. 2). 1996年の後腹膜腫瘍摘出標本は破棄されており確認できなかった.

治療経過：以上から malignant paraganglioma 再発、多発リンパ節転移と診断した. MIBG シンチグラフィで異常集積を認めないことからアイソトープ治療は無効と考え、2006年4月より CVD 療法 (cyclophosphamide 750 mg/m² on day 1, vincristine 2.0 mg/body on day 1, dacarbazine 600 mg/m² on day 1 and 2, every 21 days) を開始した. 1 course 目から縮小傾向がみられ、5 course 目終了時点で PR (67, 76%の縮小率) を得た (Fig. 1). しかし 6 course 目以降は縮小傾向が認められなくなり2006年9月、8 course 目終了後に経過観察となった. 2007年3月、腫瘤が増大してきたため 9 course 目の CVD 療法を施行したが PD であった.

この間 CVD 療法に伴う副作用は軽度の末梢神経障害のみで骨髄抑制などは認めなかった. 2007年4月、骨転移に伴う腰痛が出現、同部位に palliation 目的に放射線治療 (50 Gy/25 fr) を施行した. この際、腎門部腫瘍も照射野に含めたところ縮小率76%を得た. 同年7月には、急速に増大する頸部リンパ節、左鎖骨上窩リンパ節に対し放射線治療 (50 Gy/25 fr) を施行し縮小率67%を得た (Fig. 3). しかしその後、肝転移も出現、徐々に全身状態が悪化し2008年5月、CVD 療法開始から25カ月後に癌死した. 剖検は施行されなかった.

考 察

本邦の副腎腫瘍取扱い規約では、クロム親和性腫瘍のうち副腎原発のものは褐色細胞腫、副腎外原発のものは副腎外 paraganglioma と分類される. 褐色細胞腫の約10%、副腎外 paraganglioma の15~35%が非クロマフィン組織への転移を来す悪性症例とされ、その頻度は比較的高い¹⁾. 他の神経内分泌腫瘍と同様に病理組織学的検査による良悪性の鑑別はきわめて困難で、転移巣を有することが唯一の診断基準となっている²⁾. また自験例の様に初回手術時には転移がなく良性と診断されたものの、数年~数十年後に転移を来し初めて悪性と診断される例も少なくない. 進行の比

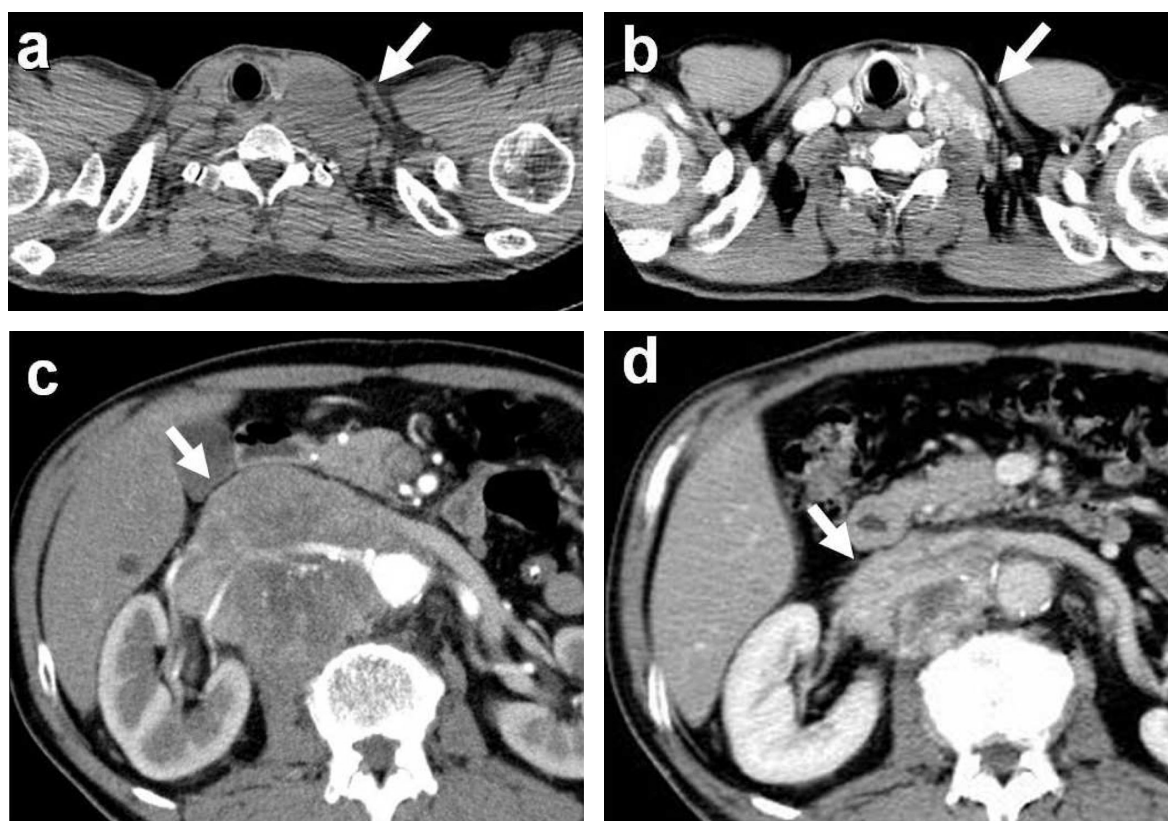


Fig. 1. (a, c) CT scans revealed a left supraclavicular lymphadenopathy and a solid tumor in the right kidney hilar region before CVD therapy. (b, d) After 5 cycles of CVD therapy, tumors were reduced to one-third in size.

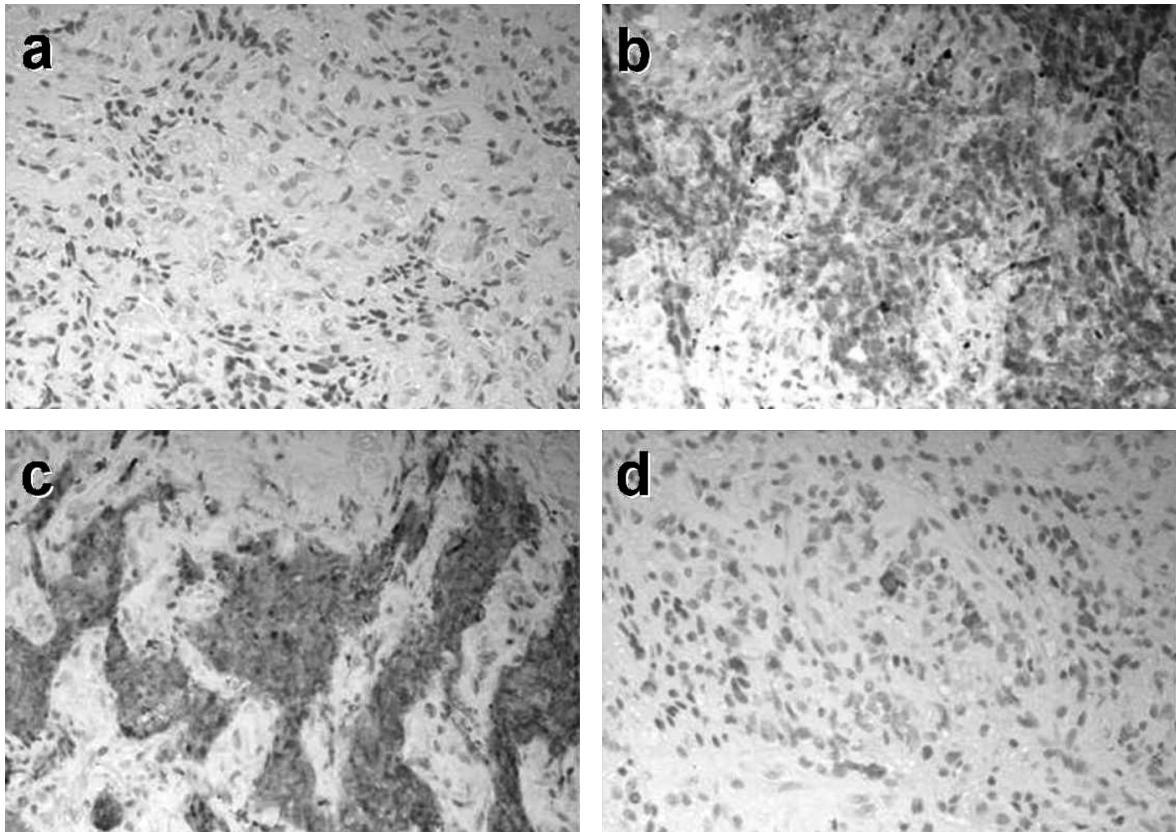


Fig. 2. Histopathological and immunohistochemical findings of the biopsy specimen taken from the left supraclavicular lymph node. (a) Chief cells were disposed in nests and surrounded by a single layer of sustentacular cells. Chief cells were positive for (b) chromogranin A and (c) synaptophysin, and (d) sustentacular cells were positive for S-100.



Fig. 3. The tumors were reduced 67% (a, b) and 76% (c, d) respectively by radiation therapy.

較的速いものと遅いものの存在が示唆されており、長期 follow-up が必要である³⁾。転移、再発例に対する治療は palliation となることが多い。以下に主な治療法の現状について述べるが、直接死因の多くが血管系の合併症によるものであることから α -

blocker を中心とした血圧コントロールは必須である。なお自験例では腫瘍反応のみで効果判定を行ったが、内分泌学的反応は病勢モニタリングに有用とされ、両者で効果判定が行われることが多い³⁾。

完全切除は治療の第1選択であるが実際には不可能

なことが多い。完全切除不能例でも mass effect および内分泌学的症状のコントロールを目的とした外科的切除が推奨されているが延命効果は証明されていない^{1,4)}。自験例では化学療法や放射線治療が奏効したため外科的治療は選択しなかったが、無効な場合は積極的に考慮すべきである。

放射線療法では MIBG シンチグラフィで集積のある場合は ¹³¹I-MIBG 療法が適応となり、腫瘍縮小効果が約30%、内分泌学的効果が45%の症例で得られると報告されている⁵⁾。一方、外照射は一般に無効とされ、有効例の報告が散見される程度である。症例数は非常に少ないが、長期局所制御には 40~50 Gy/20~25 fr の線量が必要とする review があり、それらを参考に 50 Gy/25 fr の照射を行った^{6,7)}。

化学療法では様々なレジメンが試みられているが、自験例でも行った CVD 療法に関する報告が最も多い⁸⁻¹¹⁾。CVD 療法は元来、神経芽細胞腫に対する化学療法であったが、Keiser らにより本疾患に用いられた。腫瘍縮小効果が57%、内分泌学的効果が79%の症例に認められ、奏効率が高く副作用の少ない治療法であると報告されたが延命効果は示されなかった^{12,13)}。2008年に彼らは20年以上の長期 follow-up の結果を報告したが、症例数が少ないこともあり延命効果は証明されなかった。彼らは、薬物療法による症状のコントロールが困難な場合や、術前補助化学療法として行う場合、急速に進行する場合に CVD 療法が勧められると結論づけている³⁾。

結 語

CVD 療法および放射線外照射が奏効した malignant paraganglioma の1例を経験した。現時点では転移、再発例に対し延命効果の証明された治療法はない。症例の集積と治療法の確立が課題である。

文 献

- 1) Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, et al.: The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* **14**: 569-585, 2007
- 2) DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, et al.: WHO

Classification of Tumours-Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs. pp 147-150, IARC Press, Lyon, 2004

- 3) Huang H, Abraham J, Hung E, et al.: Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *Cancer* **15**: 2020-2028, 2008
- 4) Adler JT, Meyer-Rochow GY, Chen H, et al.: Pheochromocytoma: current approaches and future directions. *Oncologist* **13**: 779-793, 2008
- 5) Loh KC, Fitzgerald PA, Matthay KK, et al.: The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG): a comprehensive review of 116 reported patients. *J Endocrinol Invest* **20**: 648-658, 1997
- 6) Yu L, Fleckman AM, Chadha M, et al.: Radiation therapy of metastatic pheochromocytoma: case report and review of literature. *Am J Clin Oncol* **19**: 389-393, 1996
- 7) Naguib M, Caceres M, Thomas CR Jr, et al.: Radiation treatment of recurrent pheochromocytoma of the bladder: case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* **25**: 42-44, 2002
- 8) 水野 治: Cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine による化学療法を行った悪性褐色細胞腫の1例と本邦報告例の文献的考察. *日内分泌会誌* **70**: 1039-1046, 1994
- 9) 直居靖人, 玉木康博, 大岡 勝, ほか: Cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine の3剤併用療法が有効であった悪性褐色細胞腫の1例. *癌と化療* **30**: 145-149, 2003
- 10) 向井雅俊, 菅野展史, 中川勝弘, ほか: 集学的治療が奏効した悪性褐色細胞腫の1例. *泌尿紀要* **49**: 583-585, 2003
- 11) 成瀬光栄, 田辺晶代: 褐色細胞腫の診断と治療. *血圧* **14**: 721-726, 2007
- 12) Keiser HR, Goldstein DS, Wade JL, et al.: Treatment of malignant pheochromocytoma with combination chemotherapy. *Hypertension* **7**: 18-24, 1985
- 13) Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, et al.: Malignant pheochromocytoma: effective treatment with combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Ann Intern Med* **109**: 267-273, 1988

(Received on March 13, 2009)

(Accepted on June 20, 2009)