

膀胱原発 Paraganglioma の2例

公立豊岡病院泌尿器科 (院長: 浅野 定)

奥野 博*, 木原 祐次, 荒井陽一**

PRIMARY PARAGANGLIOMA OF THE URINARY
BLADDER: A REPORT OF TWO CASES

Hirohi Okuno, Yuji Kihara and Yoichi Arai

From the Department of Urology, Public Toyooka Hospital

We report two cases of primary paraganglioma of the urinary bladder.

Case 1. A 61-year-old man was hospitalized with the chief complaints of gross hematuria, dysuria and headache. The patient had a history of hypertension. Cystoscopy disclosed a nonpapillary, sessile tumor in the retrotrigone of the bladder. An attack of paroxysmal hypertension was induced by bimanual palpation of the tumor, and paraganglioma was suspected. Partial cystectomy with staging pelvic lymphadenectomy was performed.

Case 2. A 65-year-old man was hospitalized with the chief complaints of gross hematuria and urinary retention. The patient had no history of hypertension. Cystoscopy disclosed a nonpapillary tumor in the right lateral wall of the bladder. Transurethral resection was performed with no cardiovascular complication. Prostatic needle biopsy showed the histological evidence of prostatic adenocarcinoma. Radical retropubic prostatectomy with limited lymphadenectomy was performed. There was no histological evidence of lymph node involvement of paraganglioma or adenocarcinoma. The histological and biochemical examinations revealed a chromaffin positive, functioning and non-malignant tumor in Case 1, and a chromaffin negative, non-functioning and non-malignant tumor in Case 2.

In total, 29 cases of primary paraganglioma of the urinary bladder have been so far reported in Japan. The tumor recurrence, multiple or metastases were recorded in 8 of 29 cases (27.6%), mainly in regional lymph node metastases. We recommend lymphadenectomy at the initial operation, irrespective of pathological finding of the primary paraganglioma of the urinary bladder.

(Acta Urol. Jpn. 36: 691-696, 1990)

Key words: Paraganglioma, Urinary bladder, Lymphadenectomy

緒 言

膀胱に発生した paraganglioma は非常にまれな疾患であり、本邦では現在まで自験例2例を含め29例が報告されているにすぎない。今回、われわれは本症の経験をしたので、若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

症例1

患者: 61歳 男性

初診: 1987年5月30日

主訴: 肉眼的血尿

既往歴: 58歳より高血圧, 61歳 右眼底出血, 数年前から時に頭痛発作あり。

現病歴: 1987年4月頃より肉眼的血尿, 排尿困難が出現, 5月30日 当科初診。IVP 上膀胱内に陰影欠損, 膀胱鏡下に膀胱腫瘍を認め同日入院となる。なお排尿時に一致して頭痛, 心悸亢進, 胸部圧迫感, 発汗過多などは自覚していない。

入院時現症: 体格中等度, 栄養良好, 血圧164/90, 胸部腹部に理学的に異常認めず, また表在リンパ節の腫脹触知せず。

入院時検査成績: 血液生化学像に特に異常認めず。尿細胞診, class I。

膀胱鏡所見: 膀胱後壁に拇指頭大の非乳頭状広基性腫瘍を認め, 表面はほぼ正常粘膜に被われていたが一

*現: 国立京都病院泌尿器科

**現: 京都大学泌尿器科学教室

部カリフラワー状を呈していた。また左尿管口側壁に小豆大の乳頭状腫瘍を認めた。

MRI 像：膀胱後壁より腔内に突出した内容均一の充実性腫瘍像を認め、明かな膀胱壁外浸潤の所見はみられなかった (Fig. 1)

1987年6月4日腰麻下に経尿道的生検施行。拇指頭大の腫瘍に対し双手診、および膀胱鏡の接触を行ったところ、患者は顔面蒼白、頭痛発作を起こし血圧 270 mmHg と急激に上昇した。phentolamine (レギチン) 投与したところ血圧は正常化した。膀胱原発 paraganglioma を疑い、合併症の危険を考慮しとりあえず、左尿管口側壁の腫瘍のみ経尿道的切除施行。病理診断は TCC, Grade 1, pTa であった。

一日尿中カテコラミン3分画およびその代謝産物の測定：6月6日にてノルアドレナリン・ドーパミンおよびメタネフリンの高度上昇を認めた (Table 1)。

下大静脈採血：6月12日に行ったが、各部 (腎静脈分岐部・腎静脈分岐部下・左右総腸骨静脈・左右外腸骨静脈) において有意な上昇は認めなかった。

以上より機能性 (発作型) の膀胱原発 paraganglioma の診断のもと、6月6日より塩酸ブラゾシン

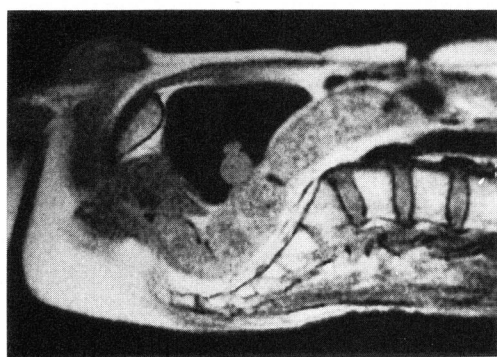


Fig. 1. Case 1. MRI showed the tumor in the bladder with no extravesical invasion.

Table 1. The urinary measurement of catecholamines and their intermediate and ultimate metabolites in Case 1

	6/6	6/9	
Nor	505.1 ↑	97.9	(10~90 mcg/day)
Adr	7.8	8.4	(12 mcg/day 以下)
Dop	2514 ↑	433	(100~700 mcg/day)
ノルメタネフリン	0.56 ↑	0.62	(0.10~0.28 mg/day)
メタネフリン	0.39 ↑	0.27	(0.04~0.18 mg/day)
VMA	6.7	5.1	(2.6~9.2 mg/day)
HVA	5.3	4.7	(3.2~6.1 mg/day)

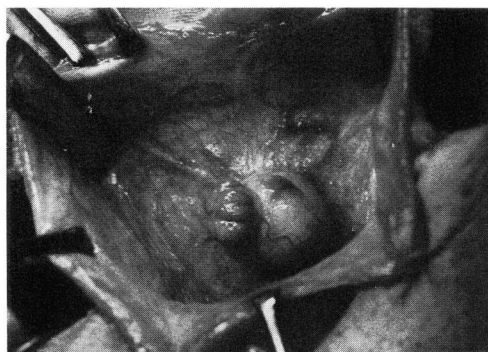


Fig. 2. Case 1. Intraoperative view of the tumor

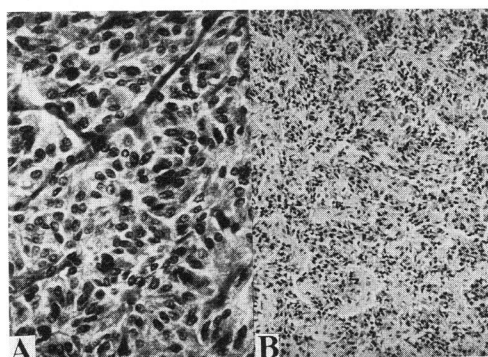


Fig. 3-a. Case 1. The tumor was composed of ovoid and polyhedral cells arranged in a trabecular fashion. (H.E. ×200)
3-b. Case 1. Microscopic appearance of chromaffin-positive paraganglioma (Fontana-Masson Grimelius staining ×100)

(ミニプレス) 1.5 mg/day を内服、6月22日より1日500 ml の補液を行い、1987年6月26日全麻下に手術を施行した。まず開腹して骨盤内を観察するも特に異常を認めず、両閉鎖腔のリンパ節郭清を行い、術中迅速標本では明らかな転移を認めなかった。腫瘍に相当する部位の腹膜側に異常なく、膀胱壁外への浸潤を思わせるような所見も見られなかったため、膀胱部分切除術を施行した (Fig. 2)。また術中、腫瘍の触知にて軽度の血圧上昇を認めたのみで特に大きな血圧変動はなかった。

病理組織所見：

光顕像：HE 染色で狭い組織内に胞巣構造を示す多角形の好酸性細胞を認めた。フォンタナ・マッソン・グリメウス染色でこれらの細胞は陽性に染色されていた (Fig. 3-a, b)。

電顕像：細胞質内に多数の電子密度の高いカテコラミン顆粒を認めた (Fig. 4)。

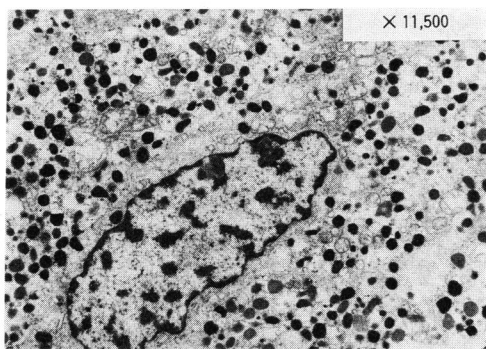


Fig. 4 Case 1. Electron micrograph showed a tumor cell containing membrane-limited neurosecretory granules. ($\times 11,500$)

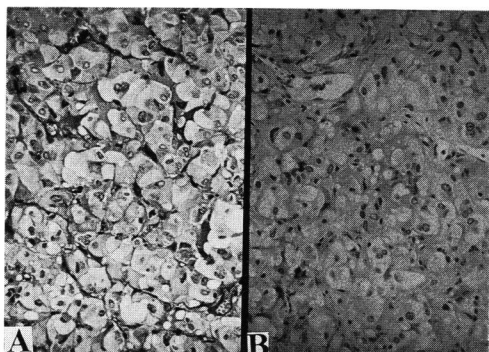


Fig. 5-a. Case 2. Polyhedral tumor cells with ovoid nuclei and homogeneous or vacuolated cytoplasm (H.E. $\times 200$)

5-b. Case 2. Microscopic appearance of chromaffin-negative paraganglioma (Fontana-Masson Grimelius staining $\times 200$)

以上より病理診断はクロム親和性反応陽性の機能性膀胱原発 paraganglioma と診断した。

術後血圧は正常化し、術後18カ月目に測定した血中および尿中カテコラミン値は正常であった。また、術後13カ月目に施行した MIBG シンチ上、明かな再発を認めない。

症例 2

患者: 65歳 男性

初診: 1985年 5月28日

主訴: 肉眼的血尿

既往歴: 家族歴: 特記すべきことなし

現病歴: 1982年頃より排尿困難、頻尿、時に肉眼的血尿あり、1985年 5月23日飲酒後、尿閉来し、5月28日当科初診、直腸診にて grade III 弾性硬、一部硬結のある前立腺肥大を認めた。また、膀胱鏡下に腫瘍を認め、1985年 6月 5日精査加療目的で入院となる。

なお、排尿時に一致した頭痛、心悸亢進などの既往はなかった。

入院時現症: 体格中等度、栄養良好、血圧 160/90 胸部腹部に理学的異常認めず、また表在リンパ節の腫脹触知せず。

入院時検査成績: 血液生化学像、血沈値に特に異常認めず。前立腺性酸性フォスファターゼ (PAP) 9.6 ng/ml (正常 < 3.0 ng/ml)

尿細胞診: class I.

膀胱鏡所見: 右膀胱三角部後部から側壁にかけて表面は肉眼的にほとんど正常な粘膜に被われた小指頭大の有茎性の腫瘍を認めた。1985年 6月10日腰麻下に経尿道的切除施行、術中術後とも発作性の血圧変動はなかった。

病理組織所見: HE 染色で大型の胞巣構造を示す多角形の好酸性細胞を認めた。

フォンタナ・マッソン・グリメリウス染色は陰性であった (Fig. 5-a, b)。

術後一日尿中カテコラミン 3分画、およびその代謝産物の測定および下大静脈採血を行ったが、いずれも異常値を認めなかった。

以上より病理診断はクロム親和性反応陰性の非機能性膀胱原発 paraganglioma であった。また前立腺生検にて前立腺癌を認め、1985年 7月 5日恥骨後式前立腺全摘術、骨盤内リンパ節郭清術施行。病理診断は、高分化型腺癌 stage B・リンパ節転移陰性であった。

現在術後 4年、いずれの疾患も再発転移を認めていない。

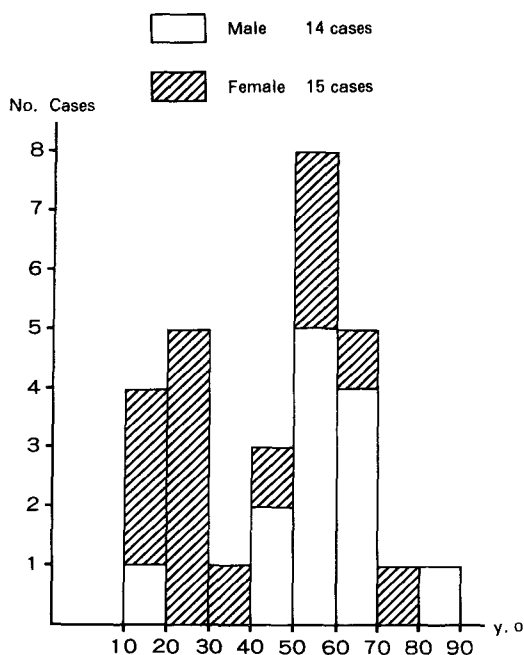
考 察

1912年 Pick¹⁾ は副腎由来を pheochromocytoma、副腎外のものを paraganglioma と定義したが、1971年 Leestma & Price²⁾ は、これらを総称して paraganglioma と呼び、クロム新和性とクロム非親和性および機能性と非機能性に分類することを提唱し、合理的な分類と考えられている。

副腎外の paraganglioma は、全体の約10%を占めるが^{3,4)}、その中で膀胱原発のものはさらに約 10% であり⁵⁾、全膀胱腫瘍中では 0.5% 以下の頻度にすぎない^{2,6)}。本邦では 1987 年丹田ら⁷⁾ が 21 症例を集計し現在までに本症を含め 29 例⁸⁻¹²⁾ が報告されているにすぎない。

また本疾患は膀胱壁内交感神経叢のクロム親和性組織の胎生期遺存より発生するものと推測されている¹³⁻¹⁵⁾。

Table 2. Age and sex distribution of 29 patients with paraganglioma of the urinary bladder



年齢と性差: Schutz ら¹⁶⁾の114例集計によれば20歳代から30歳代に多く男女比は4:3とやや男性に多

く認められている。

本邦29例の集計では平均年齢は43.9歳(男子平均年齢は52.5歳, 女子平均年齢35.8歳)男女比14:15にて, 本邦では高年齢層は男性, 若年層は女性に多い傾向がある (Table 2)。

本症の三主徴は, 血尿・高血圧・排尿時発作と言われている。

本邦では, 血尿18例(62.1%)・高血圧13例(44.8%)・排尿時発作9例(31.0%)・頭痛6例(20.7%)・動悸4例(13.8%)・排尿困難6例(20.7%)であった。ただし上記三主徴そろった症例は3例(10.3%)にすぎなかった。

本症の膀胱鏡所見の特徴は, 日原ら¹⁷⁾は多くは正常粘膜におおわれた粘膜下腫瘍として認められ腫瘍の増大に伴い膀胱腔内に突出しカリフラワー状を呈し, 一部は潰瘍を形成することもあると述べている。したがって膀胱癌と異なる所見を認めた場合, 既往歴・主症状を十分聴取することが必要である。paragangliomaを疑う場合は, 安易に経尿道的切除術を施行するのは危険である。生化学的診断(血中および尿中カテコラミン, カテコラミンの代謝産物であるnor metanephirine, metanephirine, vanillyl mandelic acid)の測定, CT, I¹³¹I-MIBG等で多発性の有無, 機能性か否かの検索をすすめる必要がある。しかし, 臨床的には

Table 3. Recurrent, multiple or metastatic paraganglioma of the urinary bladder in the Japanese literature

症例	報告者	年齢	性別	術名	病理	経過
1	勝目ら ²²⁾	49	♀	膀胱部分切除術 リンパ節郭清	リンパ節転移(+)	8ヶ月後, 心不全で死亡
2	田崎ら ²³⁾	60	♂	膀胱部分切除術	原発層, 病理学的に悪性	右胸腔に腫瘍陰影出現
3	新保ら ²⁴⁾	17	♀	膀胱部分切除術		3年後, 膀胱に再発 4年後, 全身転移で死亡
4	副島ら ²⁵⁾	21	♀	① 膀胱部分切除術 ② L ₂ ~L ₃ 椎体間左側 腫瘍摘出術	多 発	不 明
5	落司ら ²⁶⁾	82	♂	12年前, 膀胱部分切除術 再発で TUR-Bt	再 発	不 明
6	今中ら ²⁷⁾	15	♀	膀胱部分切除術 左尿管新吻合術 左外腸骨動脈リンパ節摘出	リンパ節転移(+)	5ヶ月後, リンパ節郭清にて 転移(-)
7	後藤ら ¹²⁾	54	♂	① TUR-Bt ② 膀胱部分切除術 リンパ節郭清	右閉鎖リンパ節転移(+)	術後7ヶ月, 再発・転移(-)
8	吉田ら ⁸⁾	15	♀	膀胱部分切除術 リンパ節郭清	リンパ節転移(+)	不 明

術前より診断されている症例は少なく, 本邦では13例(44.8%)に, すぎなかった。

治療は術前術後に十分な血圧のコントロールを行いつつ, 外科的な腫瘍摘出が必要である。本邦では29例中26例(89.6%)で膀胱部分切除術, 3例(10.4%)で経尿道切除術が施行されている。本腫瘍は膀胱筋層より発生するため, 経尿道的切除術は術後再発例が多く¹⁸⁾, 膀胱部分切除を施行するのが最良と考える。

悪性のものは諸家の報告^{2, 19)}によると6~16%である。原発巣の組織像で良性と悪性の区別は困難であり, Khafagi ら²⁰⁾は局所浸潤, 所属リンパ節転移および旁神経節が存在しない臓器への転移の三点を悪性所見としている。最近ほドーパミンおよびその分解産物の上昇は悪性を示唆するとの意見もある²¹⁾。

本邦では8例^{12, 21-27)}(27.6%)と高率に再発や多発および転移を認めている(Table 3)。転移症例では, そのほとんどが所属リンパ節である。Mahoney & Harrison²⁸⁾は悪性症例でも転移部を含めて腫瘍を摘除すれば予後は良く, また再発しても再発した腫瘍を摘除すれば予後が良好な場合が多いと報告している。本邦でも今中ら²⁷⁾, 後藤ら¹²⁾の報告をみる限り, 初回時適切なリンパ節廓清を行えば予後が良好となることが期待される。また落司ら²⁹⁾の症例のように12年後に再発する症例もあり, Mahoney & Harrison²⁸⁾が述べているように初回手術時にリンパ節転移が一個でも見つければ積極的にリンパ節廓清を行い, 術後は定期的な長期経過観察を行うことが重要である。われわれは今回, 両閉鎖腔リンパ節廓清を行い術中迅速診断でリンパ節転移の有無を明らかにしてから膀胱部分切除を施行した。原発巣の病理組織像のみでは悪性と良性の鑑別は困難であることからリンパ節廓清を積極的に行う必要があると考えている。

リンパ節廓清の範囲は, 1) 全例が悪性例でないこと, 2) リンパ節廓清による合併症の問題点, から, まずは両閉鎖腔リンパ節廓清を行い, 術中迅速標本でリンパ節転移が見つかった時に膀胱癌に準じたリンパ節廓清へと拡大すべきと考える。

結 語

1) クロム親和性・機能性およびクロム非親和性・非機能性の膀胱原発旁神経節腫(paraganglioma)の2例を報告した。

2) 本症に対するリンパ節廓清術の意義を強調した。

3) 本邦29例の集計では, クロム親和性10例, クロム非親和性2例, 不明17例, 機能性17例, 非機能性12例であった。

本症例は第120回日本泌尿器科学会関西地方会(1987年9月26日, 於滋賀医科大学)にて発表した。

文 献

- 1) Peck L: Das Ganglimum embryonale sympathicum (Sympathoma embryonale). Berl Klin Wschr 49: 16-22, 1912
- 2) Leestma JEM and Price EB Jr: Paraganglioma of the urinary bladder. Cancer 28: 1063-1073, 1971
- 3) 穴戸仙太郎, 渡辺 決: 本邦泌尿器科における副腎疾患症例602例の検討. 臨泌 26: 113-121, 1972
- 4) Stackpole RH, Meyer MM and Uso AC: Pheochromocytoma in children. J Pediatr 63: 315-330, 1963
- 5) Fries JG and Chambrlin JA: Extra-adrenal pheochromocytoma: literature review and report of a cervical pheochromocytoma. Surgery 63: 113-121, 1972
- 6) Alborres-Saavedra J, Maldonado ME, Ibarra J and Rodricuez HA: Pheochromocytoma of the urinary bladder. Cancer 23: 1110-1118, 1969
- 7) 丹田勝敏, 村雲雅志, 篠原信雄, 富樫正樹, 坂下茂夫, 丸 彰夫, 小柳知彦: バラガンリオーマの3例. 西日泌尿 49: 631-637, 1987
- 8) 吉田 泉, 南 勝, 小林 毅, 安田寿一: リンパ節転移を認めた膀胱褐色細胞腫の1症例. 日内会誌 70: 788, 1981
- 9) 西川秋佳, 杉江茂幸, 青木久枝, 堤 美穂子, 高橋正宜, 下中恵美子, 藤広 茂, 栗山 学: 尿中に腫瘍細胞の剝離をみた膀胱原発 Paraganglioma の1例. 日臨細胞誌 22: 642-646, 1983
- 10) 村山雅一, 岡本重禮, 永田幹男, 貫井文彦: 膀胱褐色細胞腫の1例. 日泌尿会誌 459: 459, 1985
- 11) 城仙奏一郎, 和田文夫, 石戸則考, 荒巻謙二, 朝野聰平: 膀胱褐色細胞腫の1例. 日泌尿会誌 77: 174, 1986
- 12) 後藤敏明, 関 晴夫, 平川和志, 飴田 要, 後藤進: 非機能性悪性膀胱傍神経節腫の1例. 臨泌 42: 827-830, 1988
- 13) Coupland RE: The prenatal development of the abdominal para-aortic bodies in men. J Anat 86: 357-372, 1952
- 14) Zimmerman IJ, Biiron RE and MacMathon HE: Pheochromocytoma of the urinary bladder. N Engl J Med 249: 25-26, 1953
- 15) Scott WW and Eversole SL: Pheochromocytoma of the urinary bladder. J Urol 83: 656-664, 1960
- 16) Schütz W and Vogel E: Pheochromocytoma of the urinary bladder—a case report and review of the literature. Urol Int 39: 250-255, 1984
- 17) 日原 徹, 川島敏文, 岡田敬司, 佐藤哲也, 杉田輝地: 膀胱褐色細胞腫の1例. 泌尿紀要 34:

- 683-687, 1988
- 18) 高橋香司, 河西宏信, 柏井浩三, 松田 稔, 坂口 強, 永友知英, 藤井和子: 膀胱褐色細胞腫 (Paraganglioma) の1例. 泌尿紀要 **21**: 723-729, 1975
- 19) Remine WH, Chong GC, Van Heerden JA, Sheps SG and Harrison EG Jr: Current management of pheochromocytoma. *Ann Surg* **179**: 740, 1974
- 20) Khafagi F, Egerton-Venon J, Van Doorr T, Foster W, McPhee IB and Allison RWG: Localization and treatment of familial malignant nonfunctional paraganglioma with iodine-¹³¹MIBG: report of two cases. *J Nucl Med* **28**: 528-531, 1987
- 21) Anton AH, Greer M, Sayre DF and Williams CM: Dihydroxyphenylalanine secretion in a malignant pheochromocytoma. *Am J Med* **42**: 569-575, 1967
- 22) 勝目三千人, 城戸 淳, 藤枝順一郎: 膀胱褐色細胞腫の1例. 癌の臨床 **7**: 395-398, 1961
- 23) 田崎 寛, 山本泰秀: 膀胱 Paraganglioma の1例. 日泌尿会誌 **54**: 561, 1963
- 24) 新保慎一郎, 真鍋 戊, 中野 裕, 深瀬政市, 室谷大久, 井村正明, 山根 守, 木村忠司, 友吉唯夫: 膀胱褐色細胞腫. 日本臨床 **28**: 2507-2515, 1970
- 25) 副島秀久, 小川 修, 野村芳雄, 上野文磨, 武藤真二, 緒方二郎, 大石誠一: 異所性褐色細胞腫—精索および膀胱の各1例. 西日泌尿 **41**: 131-139, 1979
- 26) 落司孝一, 永田耕一: 膀胱 Paraganglioma の1例. 西日泌尿 **43**: 193, 1981
- 27) 今中香里, 松野 正, 山田智二: 悪性膀胱褐色細胞腫の1例. 西日泌尿 **44**: 375-380, 1982
- 28) Mahoney EM and Harrison JH: Malignant pheochromocytoma. Clinical course and treatment. *J Urol* **118**: 225-229, 1977
- (Received on August 28, 1989)
(Accepted on October 18, 1989)