

術前内照射および化学療法が著効し、根治切除し得た 巨大異所性褐色細胞腫の1例

安井和也^{a*}, 榎田祐三^a, 熊野健二郎^a, 田端雅弘^b,
大塚文男^c, 八木孝仁^a, 藤原俊義^a

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 ^a消化器外科学, ^b血液・腫瘍・呼吸器内科学, ^c総合内科学

A case report of giant ectopic pheochromocytoma conversion therapy with radioisotope therapy and chemotherapy followed by curative resection

Kazuya Yasui^{a*}, Yuzo Umeda^a, Kenjiro Kumano^a, Masahiro Tabata^b,
Fumio Otsuka^c, Takahito Yagi^a, Toshiyoshi Fujiwara^a

Departments of ^aGastroenterological Surgery, ^bHematology, Oncology and Respiratory Medicine, ^cGeneral Medicine, Okayama University Graduate School of Medicine, Dentistry and Pharmaceutical Sciences, Okayama 700-8558, Japan

A 46-year-old man was found to be positive for occult blood at a medical checkup and was revealed to have a 14-cm tumor on the right side of abdominal aorta by a subsequent abdominal CT scan. The endocrinology laboratory data showed elevations in the levels of serum noradrenaline, and ectopic pheochromocytoma was suspected.

The tumor was compressing the inferior vena cava and portal vein, the superior mesenteric artery and the pancreas. Since it would be difficult to cure by operation, neoadjuvant therapy was started using radioisotope therapy by I-131 metaiodobenzylguanidine (131I-MIBG) and chemotherapy (CVD therapy; cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine). He was treated with three courses of radioisotope therapy and 16 courses of chemotherapy, which significantly reduced the tumor size. This made radical resection possible; we were able to avoid the merger excision of great vessels and other organs.

On pathological and immunopathological findings, the tumor was diagnosed as ectopic pheochromocytoma. Regarding the safety and curability of the treatment, neoadjuvant therapy may be useful in treating very large tumors that show invasion of other organs.

キーワード：異所性褐色細胞腫 (ectopic pheochromocytoma), 化学療法 (chemo therapy), ¹³¹I-MIBG

緒 言

褐色細胞腫は大部分が副腎原発であるが、約10%に異所性の発生も見られ、多くは腹部大動脈周囲に発生する。遠隔転移がない場合には、外科的切除が治療の中心であるが、10cm以上の巨大例、隣接臓器や大血管に浸潤が疑われる症例では、他臓器や大血管の合併切除を要する場合もあり、術中操作にともなう血圧変動など麻酔管理上の問題も加わって、切除が困難な場合もある。今回われわれは、14cm大の巨大な異所性褐色細胞腫に対して、¹³¹I-MIBG 内照射療法および化学療法を先行し、縮小効果を得て安全に切除し得た1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

症 例：46歳、男性。

主 訴：無症状。

既往歴：高血圧症（未治療）、22歳～B型肝炎キャリア、30歳、甲状腺腺腫摘出術。

飲酒歴：なし。

家族歴：母：胃癌、全身性エリテマトーデス。

現病歴：2009年12月、健診で便潜血陽性を指摘され前医を受診した。上下部内視鏡検査では下部消化管内視鏡検査において大腸ポリープが散在するのみで腫瘍性病変は指摘できず、腹部CTを施行したところ、大動脈右側に14cm大の後腹膜腫瘍を認めた。診断加療目的に2010年1月当院紹介となった。

現 症：身長177cm、体重63kg、血圧166/96mmHg、脈拍68回/分・整、眼瞼結膜に貧血なし、眼球結膜に黄疸なし、呼吸音清・心音は整で雑音なし。腹部やや膨満、軟で圧痛なし、

平成27年7月21日受理

*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7257 FAX：086-221-8775

E-mail：kazu57790852@gmail.com

腫瘍を触れず。

血液検査：血液生化学検査・甲状腺機能に異常を認めなかった。腫瘍マーカーはCEA 4.6ng/ml, CA19-9 9.2U/ml, AFP 7.8ng/ml, PIVKA-II 31AU/mlといずれも正常範囲であった。

内分泌学的検査：血液中のノルアドレナリンは12.4ng/ml（基準値範囲0.1～0.5ng/ml）と上昇し、ドーパミン値も24.0ng/ml（基準値範囲0.03以下）と高値であった。血液中のアドレナリン値は0.04ng/mlと正常であった（表1）。

腹部造影 CT：右横隔膜下から右腎下極にかけて比較的境界明瞭な14×12×7 cmの腫瘍が存在し、造影早期より強く濃染され腫瘍内部は壊死像を呈していた。下大静脈を右側に圧排し、脾臓を腹側に圧排していた。門脈は狭小化しており側副血行路が発達していた（図1）。

上下部消化管内視鏡検査：腫瘍性病変は認めなかった。

¹³¹I-MIBG シンチグラフィー：CTで指摘された腫瘍に一致して集積が亢進していた。遠隔転移を疑う他部位への集積は見られなかった。

以上から異所性褐色細胞腫と診断した。根治切除について検討したが、肝臓や十二指腸、脾頭部上腸間膜動脈周囲さらには右腎動脈などの合併切除を要する可能性があることから根治切除は不可能と判断した。加えて術中操作による著明な血圧の変動などが予測され麻酔管理が困難であると判断した。転移は明らかでなかったため腫瘍の縮小による根治切除の可能性を検討し、¹³¹I-MIBG 内照射療法を他施設で計3回施行した。

CT 画像では軽度縮小効果は得られたものの、血中ノル

アドレナリン値も上昇傾向であったことから内照射療法を終了し、当院で化学療法（CVD 療法：cyclophosphamide 750mg/m², vincristine 1.4mg/m², dacarbazine 600mg/m² Day 1, dacarbazine 600mg/m² Day 2, 3～4週毎）を開始した。

6コース終了時の画像評価で38.6%の縮小効果が得られたことから化学療法を継続する方針とした。また腫瘍の縮小に伴い、血中カテコールアミン値も著明に減少した（図2）。約14ヵ月にわたり計16コースを施行し縮小効果が得られた（図3）。なお初診後からの血圧推移については、ドキサゾシン4mgの投与を継続した状態において、収縮期血圧は110～130mmHgで経過しており、治療中も降圧薬の調節は不要であった。脾頭部や上腸間膜動脈周囲への圧排所見が改善していることや、徐々に化学療法への反応性が低下し、腫瘍の縮小効果が得られなくなってきたことから、根治切除目的に2014年2月手術を施行した。なお、術中の血圧変動に備えてα1受容体阻害剤であるドキサゾシンを、治療開始時から1日量4mgで導入されていた投与量を漸増し、手術10日前からは3日毎に1mgの増量を行い最終的に10mgとした。

手術所見：右斜胸腹部切開で開腹した。腫瘍は肝十二指腸間膜や十二指腸下行脚を圧排して存在していた。脾頭神経叢周囲は強固に癒着しておりこれを剥離した。動脈の合併

表1 血液検査所見

WBC	4.26	*10 ³ /μL	CEA	4.87	ng/ml
RBC	4.89	*10 ⁶ /μL	CA19-9	9.2	U/ml
Hgb	14.2	g/dl	AFP	7.8	ng/ml
Hct	43.7	%	PIVKA-II	31	AU/ml
Plt	258	*10 ³ /μL	NSE	12.57	ng/ml
			SLX	26.4	U/ml
TP	7.5	g/dl	内分泌検査		
Alb	5.0	g/dl	血中アドレナリン	0.12	ng/ml
T.Bil	0.54	mg/dl	血中ノルアドレナリン	15.82	ng/ml
AST	31	U/L	血中ドーパミン	41.88	ng/ml
ALT	36	U/L			
ALP	240	U/L	尿検査		
LDH	174	U/L	蛋白	(-)	
BUN	15.7	mg/dl	糖	(-)	
Cre	0.88	mg/dl	潜血	(1+)	
Na	141	mmol/L			
K	4.4	mmol/L			
Cl	103	mmol/L			
CRP	0.01	mg/dl			
AMY	92	U/L			
血糖	118	mg/dl			
HgbA1c	6.0	%			



図1 腹部造影 CT
右横隔膜下から右腎下極に強く濃染される腫瘍が存在し、上腸間膜動脈周囲も圧排され境界が不明瞭であった。

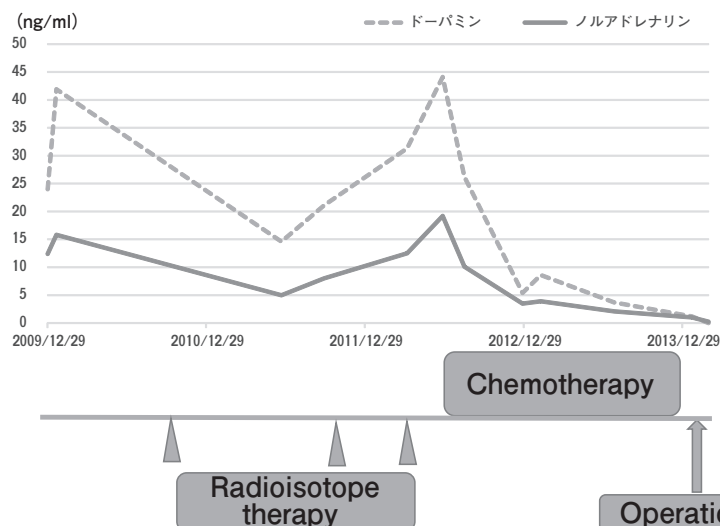


図2 治療中の血中カテコールアミン値の推移
点線：血中ドーパミン、実線：血中ノルアドレナリン。

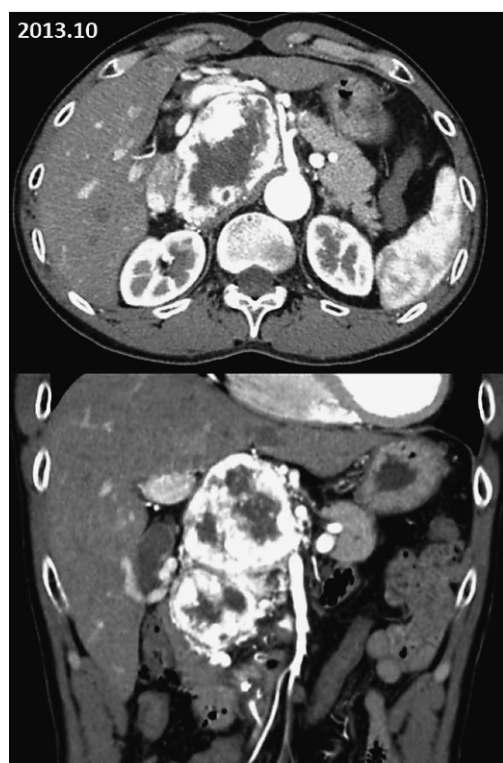


図3 腹部造影CT
内照射3回・化学療法16コース終了後；腫瘍は縮小し，上腸間膜動脈の圧排所見は消失した。

切除は行わず剥離が可能であった。下大静脈と腫瘍の間も一部剥離困難な部位があり，下大静脈壁を一部合併切除して腫瘍を摘出した（図4 a，5）。術中の麻酔管理においては，腫瘍摘出時に収縮期血圧が50mmHgと低下したためノルアドレナリンの投与を必要とした以外は大きな変動なく経過した。

病理組織所見：腫瘍は10×9 cmで多くの部分が変性壊死し

ていた（図4 b）。免疫組織化学染色では synaptophysin がびまん性に強陽性を示し，chromogranin A ならびに一部 S-100が陽性であり，異所性褐色細胞腫と診断した。良悪性の判断は困難であった。Ki-67標識率は約5%であった（図6）。

術後経過は良好で，術後23日目に退院となった。術後10ヵ月と観察期間は短い，現在降圧薬を使用することなく血圧は正常範囲で推移しており，血液中のノルアドレナリン値も正常値に改善し，画像上再発なく経過している。

考 察

褐色細胞腫は副腎髄質由来のカテコールアミン分泌腫瘍であり，平成22年度の全国疫学調査によると本邦での推定患者数は約3,500人と比較的頻度の低い疾患である¹⁾。別名10%病と呼ばれ遺伝性・両側性・異所性・悪性の頻度がおおむね10%である²⁾。自律神経系の傍神経節組織から発生する腫瘍のうち，副腎外に発生したものを paraganglioma もしくは異所性褐色細胞腫と呼び，異所性褐色細胞腫の発生部位としては，大動脈周囲が好発部位で約半数を占め，他に膀胱や胸腔・骨盤内など交感神経節由来でさまざまな部位に発生する³⁾。血中カテコールアミン値や過剰症状に応じて機能性，非機能性と分類されている⁴⁾。機能性の症状としては多彩であり，高血圧症，頭痛，発汗，動悸などが出現する⁵⁾。機能性の頻度については，高川らが後腹膜 paraganglioma 106例を検討し，機能性が25%，非機能性が75%と報告している⁶⁾。

異所性では悪性の割合が高いとされ，多いものでは悪性褐色細胞腫のうち約半数が異所性由来であったと報告されている³⁾。予後については，副腎由来と比較して予後不良であるとする報告の一方で⁷⁾，予後に差がみられなかった

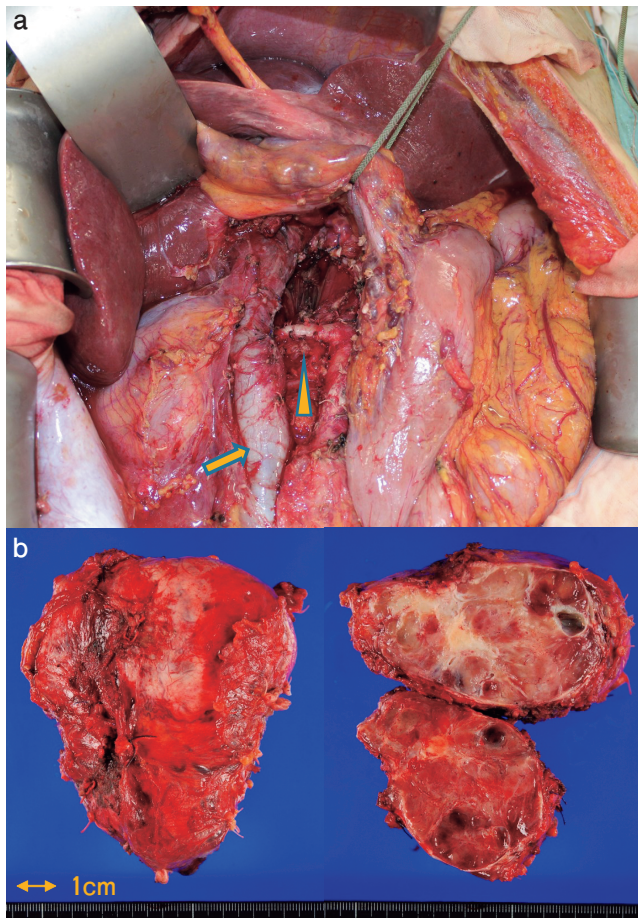


図4 術中写真 (a) と摘出標本所見 (b)
a : 臍頭部十二指腸や右腎動脈 (矢頭) は温存可能であった。
下大静脈 (矢印), b : 最大長径10cmの境界は比較的明瞭な腫瘍
で, 多くは変性壊死していた。

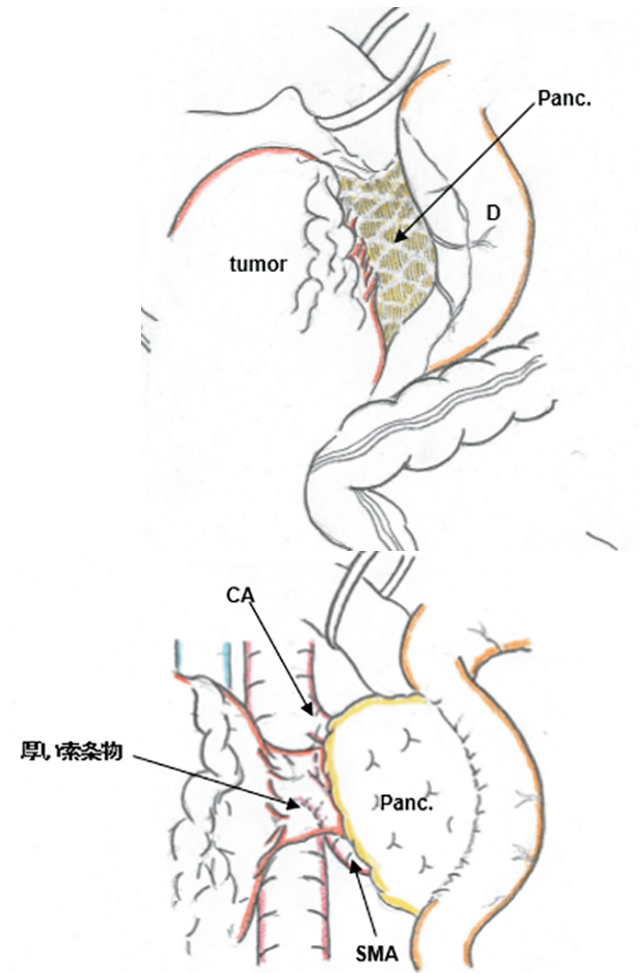


図5 手術シエーマ
D : 十二指腸下行脚, CA : 腹腔動脈, SMA : 上腸間膜動脈。

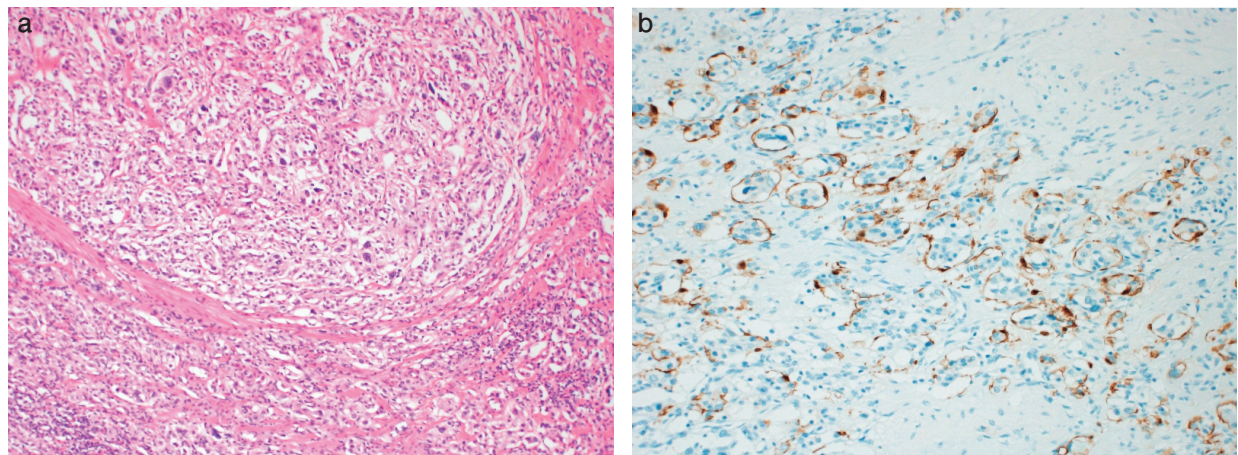


図6 病理組織所見 (a) と免疫組織化学染色所見 (b)
a : 円形で大小不同の核を持った胞巣状の腫瘍細胞を認める。大部分の腫瘍細胞で変性が見られた。H.E. (200倍), b : S-100染色陽
性の支持細胞を一部に認めた。S-100染色 (200倍)。

とする報告もあり⁸⁾，一定した見解は得られていない。

診断として血中カテコールアミンの測定や尿中代謝産物の測定が有効であり⁹⁾，異所性褐色細胞腫ではノルアドレナリンをアドレナリンに転換する酵素を欠損しているため，血中ノルアドレナリンが高値を示す例が多いとされている¹⁰⁾。腫瘍の局在や遠隔転移の診断に¹³¹I-MIBG シンチグラフィーが有用とされ，CT よりも高い検出率が報告されている^{11,12)}。

遠隔転移がみられない場合，治療は外科的切除が基本である。副腎由来の腫瘍に加え異所性発生でも副腎近傍の腫瘍であれば，腫瘍径などに応じて腹腔鏡での切除も行われている²⁾。しかし下大静脈や大動脈などとの位置関係や腫瘍径によっては腹腔鏡での術野展開が困難であり，開腹手術を選択すべきである。

自験例では，初診時下大静脈と大動脈の間に位置する巨大腫瘍であり，上腸間膜動脈周囲まで浸潤の可能性があったことから，他臓器の合併切除を行ったとしても根治切除は不可能と判断した。加えて術中操作による血圧変動の危険性など麻酔管理の観点からも手術困難と判断し，¹³¹I-MIBG 内照射療法ならびに化学療法を選択した。

自験例は術前治療によって腫瘍の縮小効果を得ることができ，根治切除が可能となったまれな症例と考えられる。「褐色細胞腫」，「化学療法」などをキーワードに医学中央雑誌にて検索し得た限り，術前化学療法や放射線療法，内照射療法が行われたのは過去1例のみの報告であり（会議録除く），報告例では膀胱褐色細胞腫に対して当初骨盤壁への浸潤が考えられたためCVD療法を26コース施行され，のちに根治切除がなされている¹³⁾。

また2000年以降において，10cmを超える巨大異所性褐色細胞腫の手術例については，検索し得た限り自験例含め15

例であった（表2）。血中カテコールアミンが高値の場合や，機能性の腫瘍では，下大静脈の切除再建や腎臓以外の周囲臓器の合併切除を要する場合が多い。うち1例は術後2ヵ月に局所再発をきたしており¹⁴⁾，周囲臓器の温存可能性ならびに断端陰性確保の点で術前留意すべきである。予後については観察期間に差があるものの，1例を除き局所再発および遠隔転移再発は認めなかった。

なお術前に良悪性を鑑別することは困難であるといわれており，切除標本の病理組織学的診断においても確定診断は容易ではない¹⁵⁾。2005年のWHO腫瘍分類では，「転移があるもののみを悪性褐色細胞腫とよび，周囲組織や大血管に腫瘍が浸潤していて致死性になる可能性があっても悪性とよばない」と定義されている¹⁶⁾。

悪性褐色細胞腫に対する化学療法においては，CVD療法が中心的な役割を果たしている。Averbuchらは症例の57%において50%以上の腫瘍縮小効果が得られ，症例の79%において50%以上のカテコールアミン分泌減少効果が得られたと報告している¹⁷⁾。またHuangらは完全奏功11%，部分奏功44%で生存期間中央値が3.8年であったと報告している¹⁸⁾。有害事象については，骨髄抑制や肝機能障害，嘔気嘔吐や脱毛など化学療法における一般的な副作用が挙げられるが重篤なものは少ない¹⁹⁾。自験例では最終的に腫瘍縮小効果を得た結果，周囲臓器を温存し根治切除することが可能であった。術前の化学療法が巨大腫瘍例での手術の安全性の担保，ならびに根治切除率の向上に寄与する可能性があるが，報告例が少なく今後の検討が必要である。

一方，¹³¹I-MIBG内照射療法も悪性褐色細胞腫に対し，腫瘍縮小効果および自覚症状の緩和を目的に施行されている。シンチグラフィーで腫瘍への有意な集積を示す場合に適応となる¹⁹⁾。Shapiroらは，約30%に腫瘍の縮小効果を認

表2 2000年以降における，国内外10cm以上の巨大異所性褐色細胞腫手術例

報告者	発表年	年齢	性別	主訴	血中カテコラミン値	機能性	腫瘍サイズ(cm)	合併切除	予後
Melegh	2002	55	男	無症状，CT指摘	記載なし	記載なし	20	左腎	記載なし
Rafique	2003	46	男	腹部腫瘍	記載なし	—	18×15	右腎	30ヵ月生存
中村	2004	51	女	腹部腫瘍	↑	+	13×7.2×5	右腎	5ヵ月生存
Nakayama	2005	13	女	腹部腫瘍，水腎症	記載なし	—	14×10.7×4.9	記載なし	24ヵ月生存
Matsui	2007	23	男	胸部レントゲン異常	→	—	12.5×11×6.8	左腎	156ヵ月生存
久良木	2009	45	男	頭痛	↑	+	15×7	下大静脈吻合再建	記載なし
山内	2009	61	男	外傷後腫瘍内出血	未施行	—	27×18	十二指腸壁・小腸間膜	24ヵ月生存
嶋田	2009	66	男	便秘	未施行	記載なし	21×16×11	なし	19ヵ月生存
Kunitz	2010	50	男	腹部腫瘍	記載なし	記載なし	24×22×12	記載なし	6ヵ月生存
逢坂	2010	43	男	腹痛	→	—	15×9.8×9	左腎・左副腎・脾臓	10ヵ月生存
奥野	2010	67	女	腹部腫瘍	↑	+	14	十二指腸壁・下大静脈壁	記載なし
末廣	2012	48	女	腹部腫瘍	→	—	15×8	なし	記載なし
亀高	2013	74	男	腹部腫瘍	↑	—	17×15×12	肝右葉・右腎・回盲部・下大静脈（人工血管再建）・横隔膜	6ヵ月原病死
古里	2013	51	女	腹痛	→	—	15×14×24	なし	12ヵ月生存
自験例	2015	46	男	無症状，CT指摘	↑	—	14×12×7	下大静脈壁	10ヵ月生存

め、約40%にカテコラミンの減少効果があったと報告している²⁰⁾。有害事象として、骨髄抑制、肝機能障害、甲状腺機能低下症などが挙げられる¹⁹⁾。しかし本邦では実施できる施設が数施設と限られている点や、治療用の¹³¹I-MIBGを個人輸入の形で使用しなければならない点などから一般的な治療としては課題が多いと考えられる。術前補助療法という観点においていずれを選択するかについては、シンチグラフィーでの集積の有無や併存疾患などに応じて判断すべきであるが、特に根治切除を目的とした点での治療効果の違いについては、症例の集積が必要である。

褐色細胞腫の病理組織学的所見から術後の再発・転移の危険性についてさまざまな検討がなされているが、十分な知見は得られていない²⁾。初回手術時に顕在化した転移はなく、病理組織所見でも積極的に悪性を疑わせる所見がなかったにもかかわらず、9年後に多発骨転移をきたした症例も報告されており²¹⁾、長期にわたる経過観察ならびに再発高危険度群の選別が重要と考えられる。

結 語

巨大異所性褐色細胞腫に対して術前内照射および化学療法を行い、腫瘍の著明な縮小効果を得て安全に切除し得た1例を経験したので若干の文献的考察を加えて報告した。

謝 辞

稿を終えるにあたり、内照射治療に関しご尽力頂いた、金沢大学核医学診療科 網谷清剛先生に感謝の意を表します。

文 献

- 1) 柳瀬敏彦：副腎ホルモン産生異常 厚生労働省「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」の研究概要紹介 ― 疫学研究を中心に ―。最新医学 (2012) 67, 1981-1988.
- 2) 飯原雅季：特集【神経内分分泌腫瘍に対する治療戦略】副腎。癌と化学療法 (2009) 36, 1623-1626.
- 3) Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH: Extra-adrenal pheochromocytoma. J Urol (1992) 147, 1-10.
- 4) 逢坂公人, 横西哲広, 伊藤悠亮, 小宮 敦, 小林一樹, 酒井直樹, 野口純男, 岸 洋一, 津浦幸夫：後腹膜に発生した巨大Paragangliomaの1例。泌尿器科紀要 (2010) 56, 377-380.
- 5) 竹原浩介, 酒井英樹：褐色細胞腫。内分泌甲状腺外会誌 (2014) 31, 175-179.
- 6) 高川 亮, 大島 貴, 羽鳥慎祐, 國崎主税, 池 秀之, 今田敏夫, 上條聖子：術中高血圧をきたした後腹膜パラガングリオマの1例。日臨外会誌 (2004) 65, 1695-1700.
- 7) Adjalle R, Plouin PF, Pacak K, Lehnert H: Treatment of malignant pheochromocytoma. Horm Metab Res (2009) 41, 687-696.
- 8) Goldstein RE, O'Neill JA Jr, Holcomb GW 3rd, Morgan WM 3rd, Neblett WW 3rd, Oates JA, Brown N, Nadeau J, Smith B, Page DL, Abumrad NN, Scott HW Jr: Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. Ann Surg (1999) 229, 755-756.
- 9) 近藤昭宏, 大谷 剛, 森 誠治, 若林久男, 岡田節雄, 前田 肇: von Recklinghausen 病に合併した異所性褐色細胞腫の1例。日臨外会誌 (2003) 64, 3163-3166.
- 10) 下稲葉耕生, 川原和也, 中条政敬: 異所性褐色細胞腫の1例。泌尿器科 (1986) 40, 751-753.
- 11) Sisson JC, Frager MS, Valk TW, Gross MD, Swanson DP, Wieland DM, Tobes MC, Beierwaltes WH, Thompson NW: Scintigraphic localization of pheochromocytoma. N Engl J Med (1981) 305, 12-17.
- 12) Shapiro B, Copp JE, Sisson JC, Eyre PL, Wallis J, Beierwaltes WH: Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: experience in 400 cases. J Nucl Med (1985) 26, 576-585.
- 13) 伊夫貴直和, 小村和正, 小山耕平, 稲元輝生, 瀬川直樹, 谷本啓爾, 辻 求, 東 治人, 勝岡洋治: 術前多剤併用化学療法 (CVD療法) が有用であった膀胱褐色細胞腫の1例。泌尿器科紀要 (2009) 55, 765-768.
- 14) 亀高 尚, 牧野裕庸, 石川智啓, 畠田和嘉, 東谷浩一, 長谷川章雄: 超巨大後腹膜悪性Paragangliomaの1切除例。癌と化学療法 (2013) 40, 2460-2462.
- 15) Scott HW Jr, Reynolds V, Green N, Page D, Oates JA, Robertson D, Roberts S: Clinical experience with malignant pheochromocytomas. Surg Gynecol Obstet (1982) 154, 801-818.
- 16) Thompson LD, Young WF, Kawashima A, Komminoth P, Tischler AS: Malignant adrenal pheochromocytoma: in WHO classification of tumours: pathology and genetics-tumours of endocrine organs, De Lellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (eds), IARC, Lyon (2004) pp147-150.
- 17) Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, Gelmann EP, Goldstein DS, Stull R, Keiser HR: Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. Ann Intern Med (1998) 109, 267-273.
- 18) Huang H, Abraham J, Hung E, Averbuch S, Merino M, Steinberg SM, Pacak K, Fojo T: Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. Cancer (2008) 113, 2020-2028.
- 19) 成瀬光栄, 田辺晶代, 立木美香, 難波多拳, 中尾佳奈子, 津曲綾, 臼井 健, 田上哲也, 島津 章: 悪性褐色細胞腫の診断と治療。日内会誌 (2012) 101, 2330-2338.
- 20) Shapiro B: Summary, conclusions, and future directions of [¹³¹I]metaiodobenzylguanidine therapy in the treatment of neural crest tumors. J Nucl Biol Med (1991) 35, 357-363.
- 21) 佐藤康幸, 舟橋啓臣, 今井常夫: 多発性骨転移を伴う悪性褐色細胞腫症例に対する集学的治療。日臨外会誌 (1993) 54, 2911-2915.