

IV. 良悪性の鑑別と術後のフォローに関する現状と課題

悪性褐色細胞腫の頻度は副腎性で約10%、副腎外発症で15~35%とされるが、通常の腫瘍とは異なり初回手術時の病理診断は良性の場合が多い。すなわち悪性例の多数は、良性と診断されたにもかかわらず、術後非クロム親和性組織に遠隔転移をきたし、この時はじめて悪性と判明するのである。この問題を克服すべく臨床的、病理学的、分子生物学的なアプローチが試みられているが、現状決め手となるマーカーは同定されていない。

ここでは本症の病理診断の難しさを示すため、自験の悪性褐色細胞腫2例の病理組織像を示す(図2)。左の例は初回手術時に悪性褐色細胞腫と診断された男性で、核異型は充進し、細胞間接着は疎で、静脈内腫瘍細胞浸潤を認めた。細胞増殖能の指標であるKi-67のlabeling indexも20%あった。一方、右の例は二度再発・転移をきたした副腎外褐色細胞腫例¹⁾で、細胞密度の増加は軽度、壊死像やpsudorosette形成もない。またKi-67のlabeling indexも1~4%程度にとどまり、病理学的に悪性と診断することはできない。このように病理像は大きく異なっても、両例とも悪性の経過をたどった。

表2は著者らの施設で経験した悪性褐色細胞腫10例の

臨床像である。平均年齢は37歳で、男女差はない。これまでの報告の通り、副腎外発症の悪性例が圧倒的に多く、初回手術での病理診断は1例を除き悪性であった。注目すべきは褐色細胞腫と初回の診断から転移・再発までの期間で、10年以上経過して悪性と診断された例が4例あった。このような例の多くは、病理診断良性、術後自覚症状と血圧の改善が得られ、早期に通院不要といわれていた。しかしレトロスペクティブにみると術後カテコラミンが正常化していない例もあった。また再発・転移時の腫瘍は大きく、多発例も多いため、全病巣の摘出は困難な場合が多い。したがって術後に血圧や自覚症状が消失・改善しても、経時的なカテコラミン測定を必ず行い、正常化しない例やホルモン値が漸増する場合には、悪性の可能性を考え、早期に精査する必要がある。

V. 悪性例に対する内科・放射線治療に関する現状と課題

悪性褐色細胞腫の非手術治療には、化学療法、放射線療法、塞栓術などがあるが、いずれも十分な治療成績が得られていない。しかし個々の例をみると治療を組み合わせることで、腫瘍縮小、ホルモン値低下、自覚症状やQOLの改善が得られる場合がある⁵⁾。

表2. 自験の悪性褐色細胞腫10例の臨床像

症例	初診時年齢	性	原発部位	初回病理診断	診断～ 転移・再発	生存期間	
						初回診断後	悪性診断後
1 †	16歳	男	左副腎	良性	25年	28年	2年
2	17歳	女	左副腎+副腎外	良性	3年	10年	8年
3 †	28歳	女	副腎外	良性	0.5年	3年	3年
4	31歳	女	副腎外	良性	10年	15年	6年
5	32歳	女	副腎外	良性	4年	5年	2年
6	37歳	男	副腎外	悪性	0年	0.2年	0.2年
7	44歳	女	副腎外	良性	3年	7年	5年
8	51歳	男	副腎外	良性	20年	20年	1年
9	56歳	男	右副腎	良性?	10年?	16年	7年
10	58歳	男	副腎外	良性	2年	3年*	1年*
37.2 ± 15.3歳		男5名 女5名	副腎3名 副腎外8名 多発1名	良性8名 悪性1名 不明1名	7.7 ± 8.6年	11.6 ± 9.0年	3.8 ± 2.8年

表下段の数値は平均値±標準偏差。†は死亡、*は追跡不能を示す。

表3. 悪性褐色細胞腫に対するCVD療法の効果

報告年	患者数	生化学的効果		腫瘍縮小効果	
		CR (%)	PR (%)	CR (%)	PR (%)
1996	2	0	50	50	0
1999	4	0	0	0	50
2001	3	33	0	0	33
2003	4	ND	ND	25	25
2008	18	17	55	11	44
当院	7	57	29	14	14

CR: 完全寛解, PR: 部分寛解

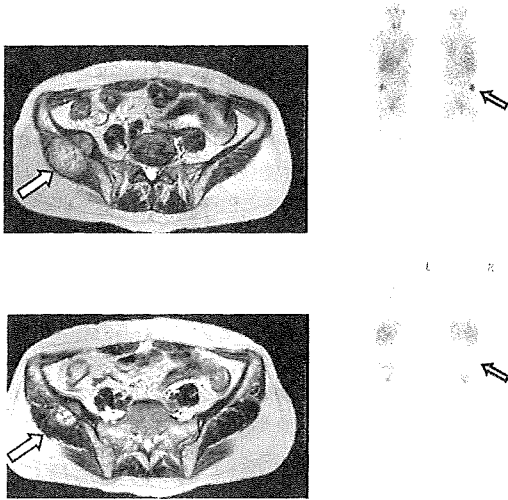


図3. CVD治療前後における腸骨転移巣(矢印)の変化。上段は治療前, 下段は治療後。骨盤部MRI(左)と¹³¹I-MIBG(右)。

本症に対する標準化された化学療法はないが、cyclophosphamide, vincristine, dacarbazineによるCVD療法が汎用されている。しかしCVD療法の多数例を対象とした治療効果の検討、ランダム化された臨床試験は行われておらず、生命予後の改善効果が得られるかは明らかでない。

最近、本治療の有用性を最初に報告したAverbuchらのグループから非ランダム化シングルアームトライアルの結果が改めて公表された³¹⁾。この検討ではCVD治療を行った18名を腫瘍の縮小で完全寛解(CR)あるいは部分寛解(PR)が得られた10例とそれ以外の例に分け、生存期間をレトロスペクティブに比較した。CR, PRの例での生存期間は3.8年、それ以外の例では1.8年と、有意差はないものの前者での生存期間が長くなる傾向を認めた。加えてCVD治療によりPR以上の腫瘍縮小が55%、PR以上のカテコラミン低下が72%に得られたこと、放射線治療の既往例にもCVDは有効であったことから進行転移例でも本治療を考慮すべきと結論した。

表3に著者らの結果を含めた既報のCVD治療成績³¹⁾を示す。われわれの7症例中の完全寛解例は1例のみであり、一見すると大した効果がないようにも見える。しかし、これらの例の中には治療前に大きな多発性腫瘍が存在し、部分的には顕著な縮小効果が得られても、判定上はPR, CRとならない例も含まれ、数字以上に有用との印象はある。図3に著効した1例の結果を示す。ただし全く反応のない例があるも事実で、このような場合は他剤にも抵抗することが多かった。

¹³¹I-MIBGによる効果は、腫瘍の縮小で評価した場合のCRは2~18%、PRは0~47%とされ⁷⁾。一般に進行が比較的緩徐ならMIBGを、急速進行例では化学療法を第

1選択とするのが良い⁷⁾。照射量線量は、欧米では単回557~1,185 mCi、総量1,141~1,400 mCiであるのに対し、わが国での標準投与法は1回100~200 mCiの複数回照射と少なく、保険適応がない、ごく限られた施設での実施といった問題がある。

VI. おわりに

褐色細胞腫の術前診断と治療方針の決定は比較的容易だが、病理学的な良悪性の判定は困難で、10%を超える例が悪性と診断される。したがって術後の長期・定期的な経過観察による転移・再発の早期発見と早期治療が肝要である。また本症の予後予知因子の同定も重要であり、今後遺伝学的なアプローチを含む多数例での検討と解析が望まれる。

文 献

- 1) Baid SK, Lai EW, Wesley RA, et al.: Radiographic contrast infusion and catecholamine release in patients with pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2009; 150: 27-32.
- 2) Rosas AL, Kasperlik-Zaluska AA, Papierska L, et al.: Pheochromocytoma crisis induced by glucocorticoids: a report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2008; 158: 423-429.
- 3) 小尾竜正, 方波見卓行, 加藤浩之, 他: 腫瘍内出血によるクリーゼに塞栓術が奏効した褐色細胞腫の1例. *日本内分泌会誌* 2007; 83 (Suppl): 165-167.
- 4) 方波見卓行, 松井智也, 松井貴子, 他: 内分泌病理所が診断・治療方針の決定に重要であった症例の提示と解説 2度の再発・転移を来した副腎外悪性褐色細胞腫の1例. *ホト臨* 2009; 57 (秋季増刊): 209-218.
- 5) 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* 2008; 113: 2020-2028.
- 6) Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, et al.: Clinical review: current treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1217-1225.
- 7) Fitzgerald PA, Goldsby RE, Huberty JP, et al.: Malignant pheochromocytomas and paragangliomas: a phase II study of therapy with high-dose ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG). *Ann NY Acad Sci* 2006; 1073: 465-490.

Current Status and Problems of Diagnosis and Therapies in Pheochromocytoma

Takuyuki Katabami*, Suzuko Kobayashi*, Yasushi Tanaka*

* Department of Internal Medicine, Division of Metabolism and Endocrinology, St. Marianna University School of Medicine

Pheochromocytoma (paraganglioma) is defined as a catecholamine-producing tumor originating from

chromaffin cells in the adrenal medulla or extra-adrenal sympathetic ganglions. The diagnosis and treatment of pheochromocytoma is thought to be relatively simpler than those of other hormone-producing tumors. However, patients with this tumor may develop certain clinical conditions (e.g., hypertension crisis) that may be life-threatening. In addition more than 10% of pheochromocytoma patients are diagnosed with malignant, although reliable histopathological criteria for

predicting malignant behavior have not yet been established. Therefore, we review the current status and problems associated with the diagnosis, pharmacological treatment and radiotherapy of benign or malignant pheochromocytoma, and describe our experiences in this regard.

Key words : pheochromocytoma, diagnosis, treatment, chemotherapy, radiotherapy
(J Fam Tumor 2010 ; 10 : 13-17)

副 腎

c) 内分泌病理が診断，治療方針の決定に重要であった症例の提示と解説

2 度の再発・転移を来した 副腎外悪性褐色細胞腫の 1 例 —悪性褐色細胞腫の診断法の現状と問題点—

方波見 卓行*¹ 松井 智也*¹ 松井 貴子*¹ 佐藤 智子*¹
小田中美恵子*² 中野 浩*³ 笹野 公伸*⁴ 田中 逸*¹

*¹ 聖マリアンナ医科大学 代謝・内分泌内科

*² 同 病理診断学

*³ 同 消化器・一般外科

*⁴ 東北大学 診断病理

はじめに

悪性褐色細胞腫の病理組織学的な定義は未だ確立されておらず，現在でも非クロマフィン組織への遠隔転移が唯一の合意された診断法である¹⁾。このような背景から，本症では，初回手術時に良性と診断されたが，その数年～十数年後に生じた遠隔転移によって初めて悪性と診断される事例が多い。

そこで本稿では，自験の「2 度の再発・転移を来した副腎外悪性褐色細胞腫の 1 例」を提示し，悪性褐色細胞腫の診断に関する現状と問題点につき述べる。

1. 症 例

【症 例】44 歳の女性

【既往歴・家族歴】特記すべきことなし

【現病歴】平成元年から動悸を自覚していたが放置していた。平成 5 年より頭痛，嘔気，血圧上昇も伴い近医を受診した。その後，複数の医療機関で精査が行われたが，確定診断には至らなかった。平成 6 年に当院の他の診療科でノルアドレ

ナリン (NA) の高値と画像検査所見から腹部傍大動脈交感神経節由来の褐色細胞腫と診断された。

【平成6年の検査所見】血漿: アドレナリン (A) 0.02 ng/dl, NA 8.7 ng/dl, ドパミン (DA) < 0.2 ng/dl. 全尿: A 13.7 μ g/日, メタネフリン (MN) 0.07 mg/日, NA 3130 μ g/日, ノルメタネフリン (NMN) 9.2 mg/日, DA 3700 μ g/日, バニリルマンデル酸 (VMA) 39.8 mg/日, ホモバニル酸 (HVA) 5.0 mg/日. 画像所見: 腹部造影CT (図1上段); 実質が造影剤により顕著にエンハンスされ, 内部に壊死を伴う長径約7cmの腫瘤が腹部大動脈の近傍に見られた. 腹部MRI T₂強調像 (図1下段); 腫瘤実質は高信号を呈した. ¹³¹I-MIBG シンチグラフィ; 異常集積なし.

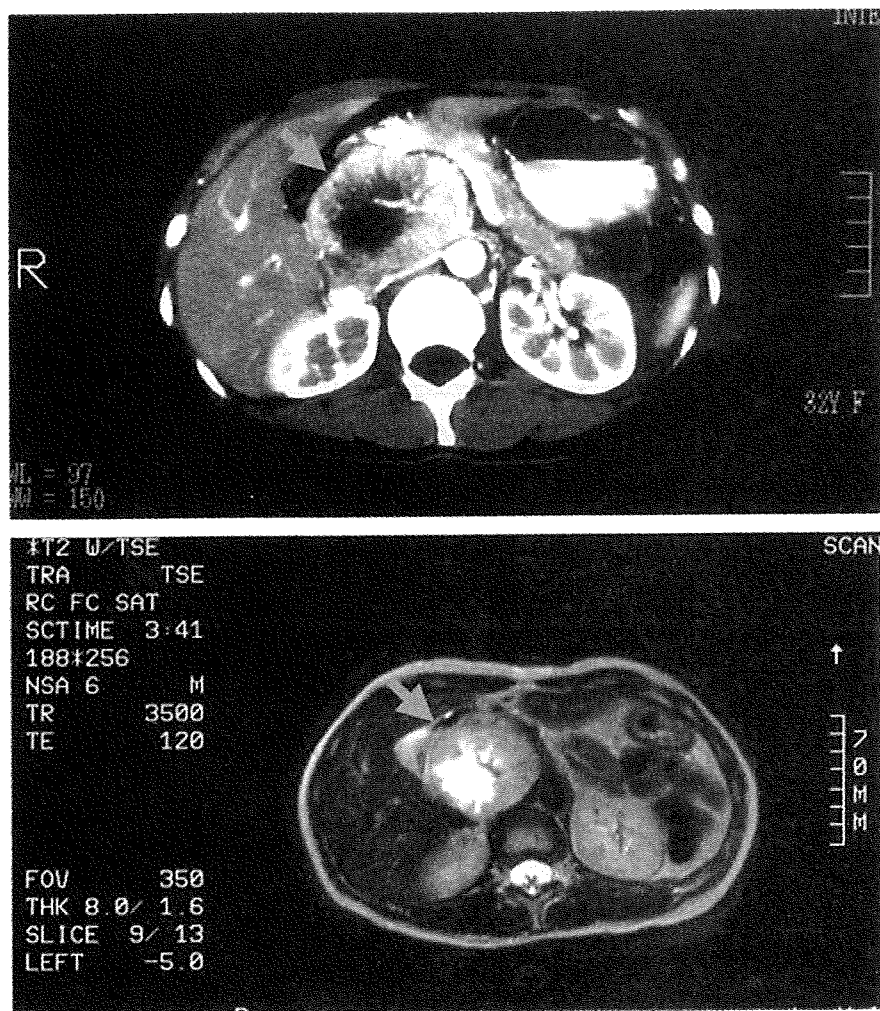


図1 平成6年腹部画像検査
造影CT (上段), MRI T₂強調像 (下段)

【臨床経過 (1)】¹³¹I-MIBG シンチグラフィーで核種の腫瘍への集積は得られなかったが、NA 型の褐色細胞腫の診断の下に同年腫瘍摘出術が施行された。

【第 1 回目の手術標本】肉眼像：腫瘍径は 7.5 × 5.5 × 5.5 cm の大きさで、断面の一部に出血が認められた。HE 染色所見 (図 2A, B)：腫瘍は明瞭な被膜を有し、内部は比較的均一な核と、明るい胞体を有する細胞のシート状増殖像が主体であった。細胞密度の増加は軽度で、壊死や pseudorosette 形成は見られなかった。

【特殊染色所見】腫瘍細胞は、グリメリウス染色、クロモグラニン染色とも陽性で褐色細胞腫と確定した (図 2C, D)。また、悪性例では低下するとされる S-100 蛋白陽性の sustentacular cell の密度の低下はなく (図 3A)、細胞増殖能の指標である Ki-67 の labeling index は 1~4% であった (図 3B)。以上の所見からは悪性は示唆されなかったが、一部の脈管内に腫瘍細胞が認められたため要経過観察と判定された (図 3C, D)。

【臨床経過 (2)】術後自覚症状と血圧の正常化が得られ、尿中 NA も 255 μg/日まで低下したが、正常化には至らなかった。その後の通院は主治医より不要と言わ

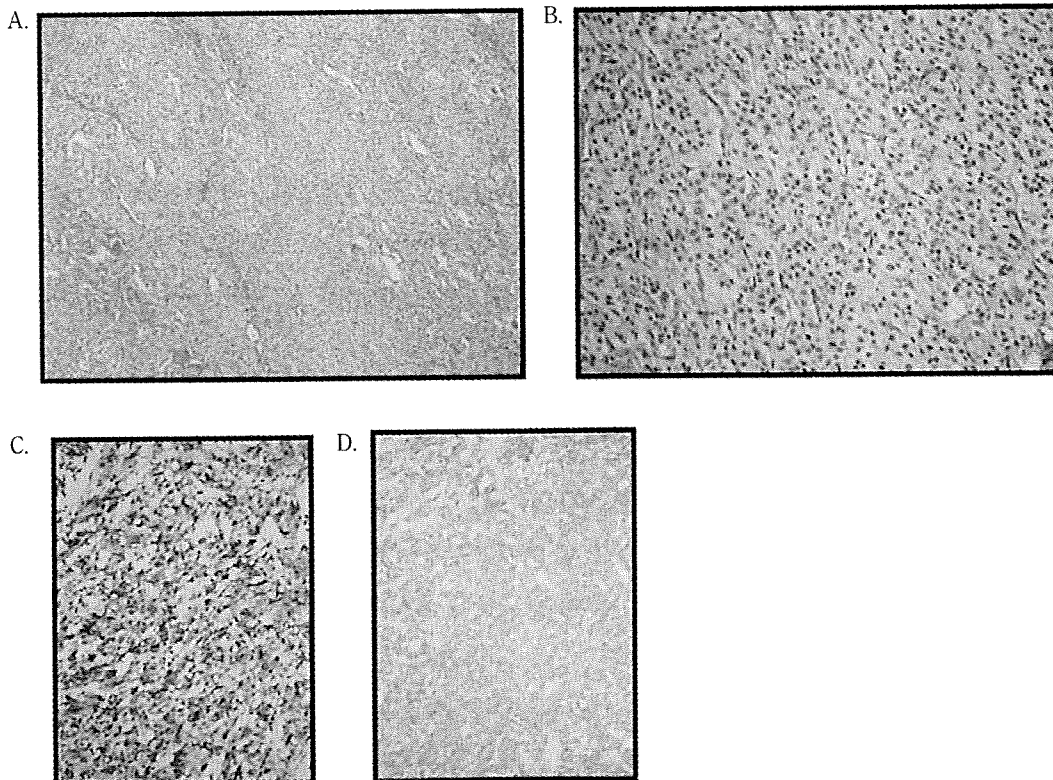


図 2 平成 6 年腫瘍摘出標本 (1)

A, B: HE 染色 (×40 と ×200), C: グリメリウス染色, D: クロモグラニン染色

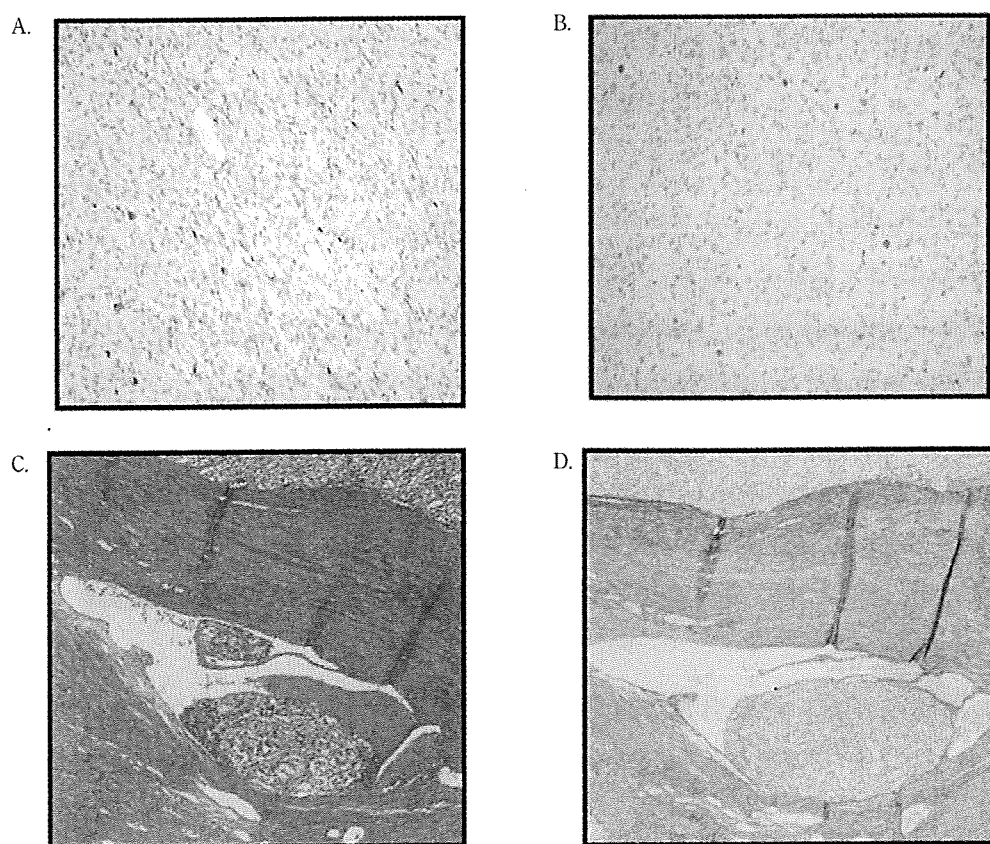


図3 平成6年腫瘍摘出標本(2)

A: S-100 蛋白染色, B: Ki-67 染色, C: HE 染色, D: EVG 染色

れ, 平成8年以降中止となった。術後9年経過した平成15年に手指振戦と発汗過多を自覚し, 他院を受診。同医で肝臓に腫瘍を指摘され, この時初めて当科に入院となった。身体所見: BMIは 17.6 kg/m^2 と痩せがあり, BPは $174/103 \text{ mmHg}$, 右季肋部に腫瘍を4横指触知した。

【平成15年の検査所見】 血漿: A $< 0.02 \text{ ng/dl}$, NA 5.8 ng/dl , DA 0.04 ng/dl 。全尿: A $6.7 \mu\text{g/日}$, NA $3050 \mu\text{g/日}$, DA $1100 \mu\text{g/日}$, MN 0.08 mg/日 , NMN 7.1 mg/日 , VMA 43.6 mg/日 。画像所見: 腹部単純CT; 肝の S_2 と S_4 に low density の腫瘍が認められた(図4A, B)。 ^{131}I -MIBG シンチグラフィ; 異常集積なし。

【臨床経過(3)】 この時も ^{131}I -MIBG シンチグラフィで核種の異常集積は得られなかったが, 褐色細胞腫の肝転移と考え, 肝左葉切除術を施行した。

【第2回目の手術標本】 肉眼像(図4C, D); 肝左葉には $1.5 \times 1.5 \times 1.0 \text{ cm}$ から $4.5 \times 3.5 \times 2.0 \text{ cm}$ の腫瘍が計4個が存在し, 断面はいずれも黄白色を呈した。HE

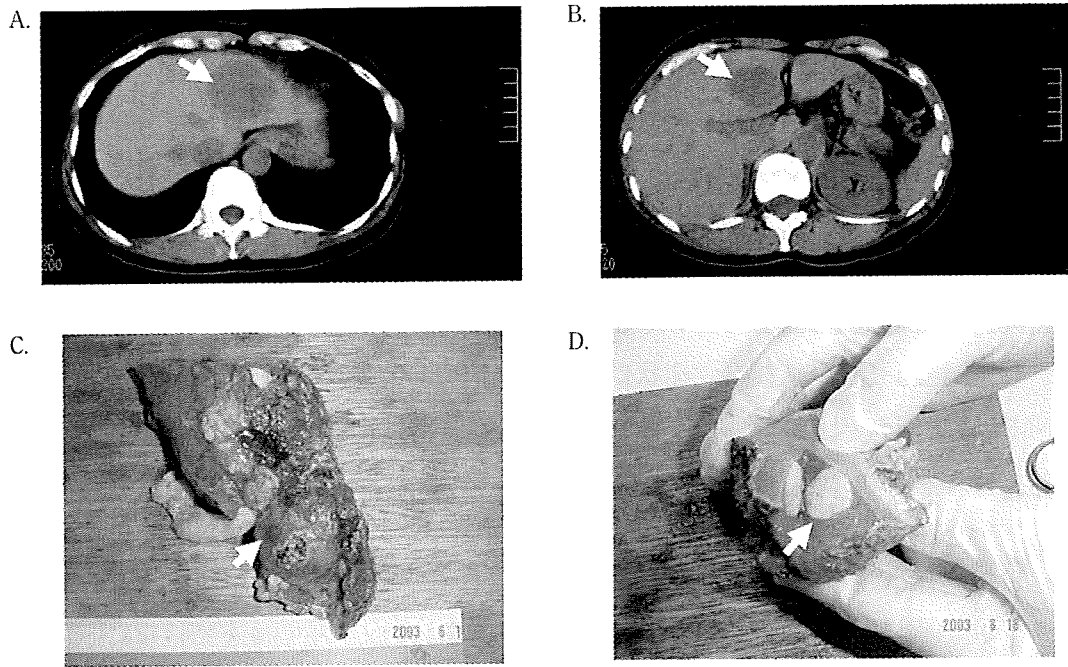


図4 平成15年の腹部単純CT像 (A,B) と摘出肝左葉の肉眼像 (C,D)

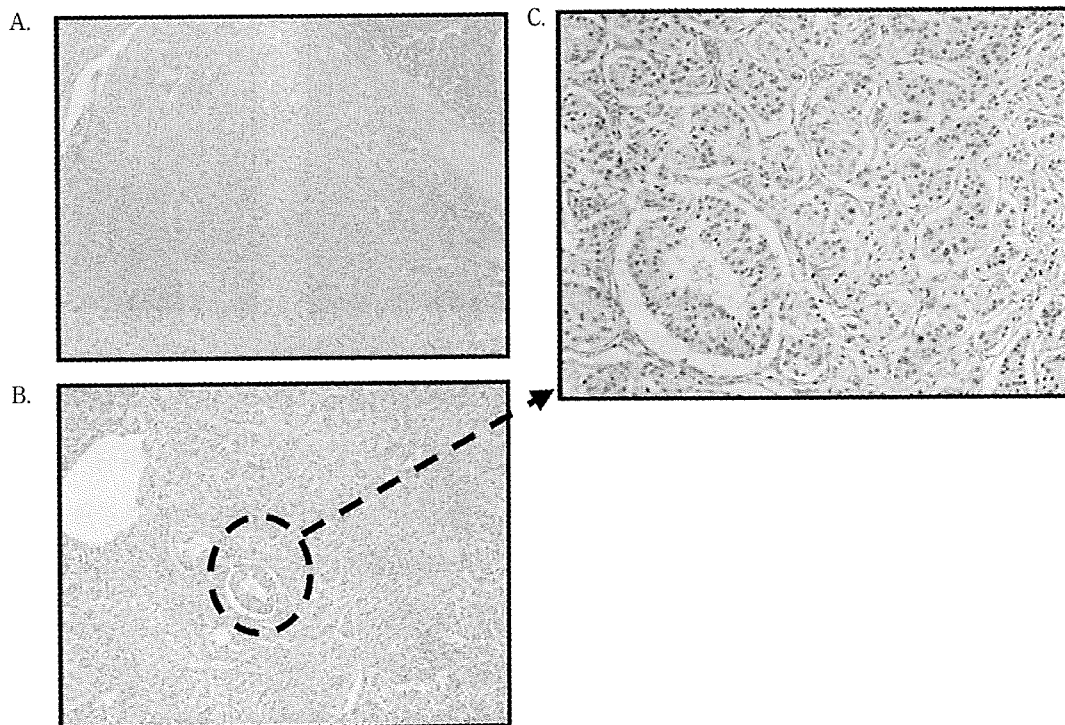


図5 平成15年摘出腫瘍 HE 染色像
(A: ×40, B: ×100, C: ×200)

染色所見;所見は概ね初回の手術標本と類似したが、一部に大型不整の細胞巢や細胞密度の中等度増加した部分も認められた(図5)。さらに、今回の標本では、凝固壊死像や被膜内に腫瘍細胞が見られた(図6A, B)。

【特殊染色所見】腫瘍細胞は、グリメリウス染色、クロモグラニン染色とも陽性で褐色細胞腫の肝転移と確定した(図6C, D)。また、小網からも同様の所見が得られ、同部への転移も確認された。この時も sustentacular cell の密度の低下はなく、Ki-67 の labeling index は1~4%であった(図7)。

【臨床経過(4)】術後自覚症状は速やかに消失し、尿中NAは180 μ g/日、尿中NMNは0.33mg/日まで低下したが、その後継時的に上昇を示し、平成19年1月には各々495 μ g/日、1.0mg/日となった。また、腹部造影CTでも初発の病変とほぼ同レベルの傍大動脈領域に造影早期からエンハンスされる腫瘤が認められ、さらに、胸部単純CT検査では左肺のS₆とS₁₀にも小腫瘤が検出された。この際も¹³¹I-MIBG検査での異常集積はなかったが、2 [¹⁸F]-FDG-PET検査で腫瘤に一致した核種の明瞭な集積像が得られた。

悪性褐色細胞腫の腹部リンパ節転移あるいは初発病巣の再発と肺転移が疑われ、3度目の手術が検討された。腹部病変については、肝裏面にも転移巣の散在が予想

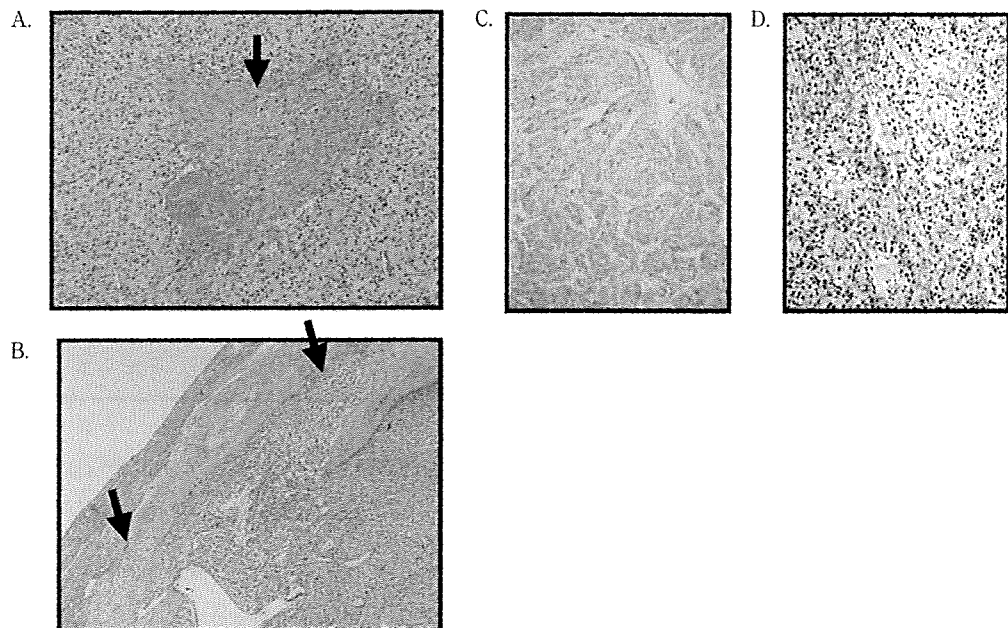


図6 平成15年摘出腫瘍光顕像

A, B: HE染色, C: グリメリウス染色, D: クロモグラニン染色

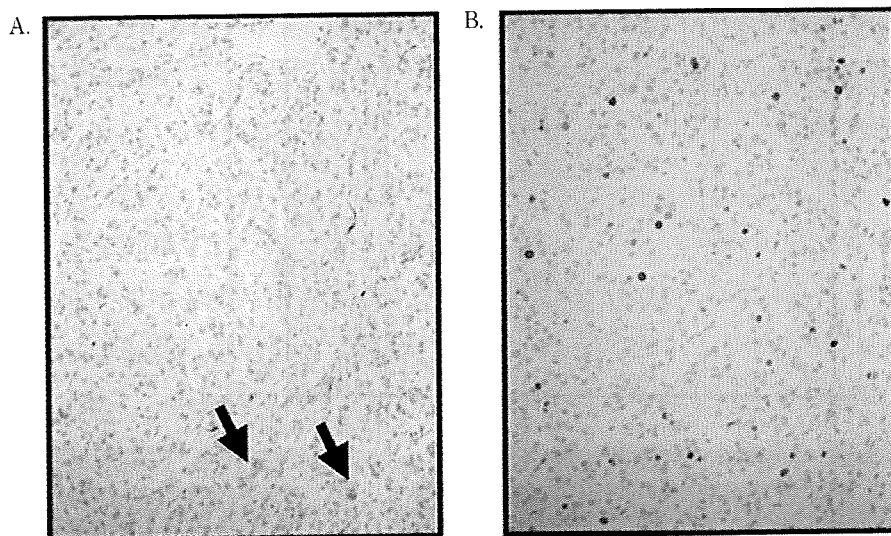


図7 A:S-100 蛋白染色, B:Ki-67 染色

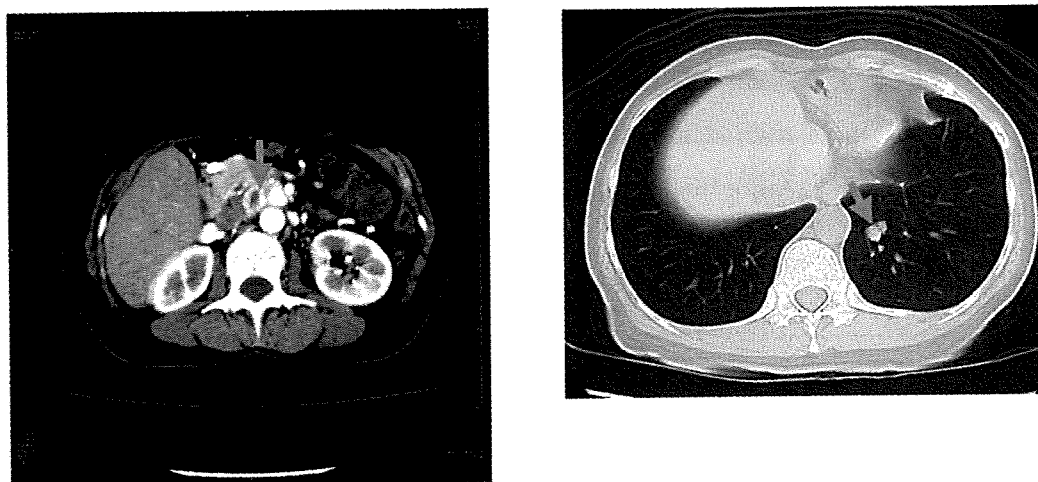


図8 平成19年腹部造影CT(左)と胸部単純CT検査(右)

され、肝部分切除も必要と考えられた。しかし、初回の手術で上腸間膜動脈の一部が損傷された可能性があり断念した。肺病変に関しても経気管支肺生検で褐色細胞腫肺転移の確証が得られず、肺切除に伴う呼吸機能への影響が少なくないと考えられたため、最終的に化学療法を選択した。

現在、CVD(シクロフォスファミド、ビンデシン、ダカルバジン)療法を6クール施行し、腹部病変に大きな変化は認められないが、肺転移巣の明らかな縮小と尿中NA、NMN値の低下(開始前値602 μ g/日と1.4mg/日、現在272 μ g/日と0.61mg/日)が得られた。

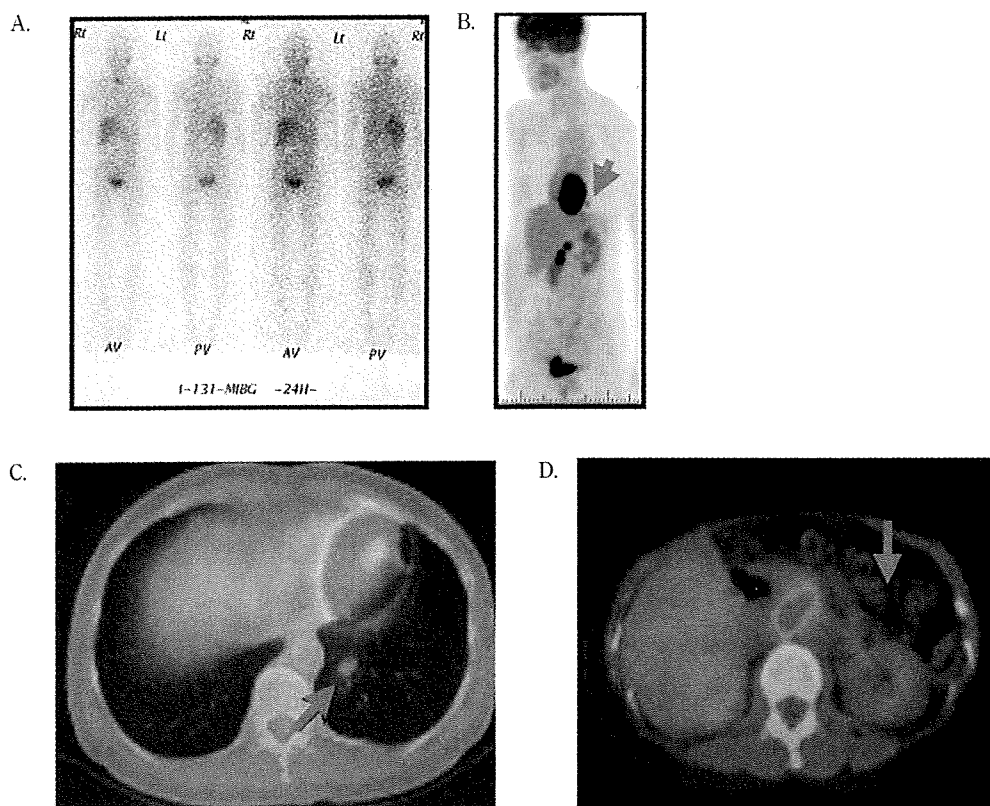


図9 平成19年画像検査所見

A: ^{131}I -MIBG scintigraphy, B: ^{18}F -FDG-PET, C, D: PET-CT

2. 考 察

これまで褐色細胞腫での良悪性同定について種々の試みがなされてきた。まず疫学的な解析では、悪性褐色細胞腫は従来から言われる通り副腎外発症例に多く、小児には稀である。症候は、良性、悪性に大きな差はないが、悪性例では多彩、重篤、進行性になりやすく²⁾、臨床経過も良性例に比し短い場合が多いと言う。腫瘍径は悪性の多くが5 cm以上とされるが、大きさによる鑑別はできない。

自験の悪性褐色細胞腫結果では、6例中^{3,4)}の5例（うち1例は副腎と副腎外の多発例）が副腎外発症であり、やはり、副腎外の例では、より注意深い経過観察は必要と考えられた。

生化学的な検討では、NA優位のCA上昇の他、DAやaromatic L-amino acid decarboxylaseの高値が悪性を示唆するとの報告がある。今回の例では、NAのみが

高値で、DAの上昇も顕著であった。

一方、分子生物学的な解析では、テロメラーゼ活性、COX-2、血管新生因子 VEGF、アポトーシス抑制遺伝子 bcl-2、癌抑制遺伝子 p53 など、悪性褐色細胞腫と関連する分子マーカーが多数報告⁵⁾されている。しかし、現状では、診断感度、特異度とも十分な指標はなく、この例ではいずれのマーカーも検討していない。

また、病理学的に良悪性を鑑別する決め手はなく、他の腫瘍では悪性と判定する被膜浸潤、脈管浸潤、細胞異型が、褐色細胞腫においては良性例でも認められる。したがって、個々の異常所見を取り上げて転移予知能を検討してもその価値は低い。悪性の診断に有用とされる所見には、肉眼的に粗大結節状、壊死、硝子球消失、Ki-67染色での陽性細胞率増加、S-100蛋白陽性の sustentacular cell の細胞密度低下などが挙げられている。このうち、壊死像と Ki-67 染色を支持する意見が多いが、後者については染色方法に統一がない、腫瘍での染色性が必ずしも均一でない等の問題点が指摘されている。

示した症例では、Ki-67 の labeling index が最も高い部位で 4%、凝固壊死を認めた点で悪性に類似したが、細胞分裂像、細胞異型など多くの所見は良性の範疇に該当し、病理学的にその後の遠隔転移を予知するのは困難と結論された。

本例の脈管浸潤の有無は、腫瘍細胞と血管腔との間には内皮細胞や間質細胞の介在が見られ、転移を高率に示す脈管浸潤とは異なると考え、浸潤なしと最終的に判定した。被膜浸潤については、病理医により見解が分かれるものの確実に陽性と判定するのは困難と思われた。

副腎皮質癌での Weiss の criteria と同様の観点から、定めた病理組織所見等を点数化して褐色細胞腫での良悪性の判定あるいは予後予測を試みたのが、Thompson の pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS)⁶⁾ と Kimura らによる scoring scale for pheochromocytomas and extra-adrenal sympathetic paragangliomas⁷⁾ である。両者の主たる相違は、Kimura らの方法では、臨床情報（発生部位、上昇した CA の種類）を加味した点と組織所見を良悪性でなく分化度により分類した点である。本例を Kimura らの方法で判定すると、中分化型に相当し、転移率は 63%、5 年生存率は 69%と推定された。

最近、悪性褐色細胞腫に関する遺伝子マーカーに進展が見られた。現在までに同定された褐色細胞腫の原因遺伝子には、VHL, RET, NF-1, コハク酸脱水素酵素 (SDH) の B と D があるが、これらの遺伝子変異による悪性褐色細胞腫の発症頻度は、各々 5%、3%、7%、3%以下、40%とされる。すなわち、SDHB の変異がある例では、悪性化に至る頻度が高く、本遺伝子の検索により予後予測がある程度

可能となる。しかし、SHD の遺伝形式は常染色体優性遺伝で、浸透率は 90 % 以上の報告もあり、本遺伝子解析に際しては、患者（発端者）のみならず血縁者への倫理的、心理的、社会的影響に対する配慮が必要である。今回の例では、遺伝子検査は行っていない。

おわりに

褐色細胞腫自体の臨床診断は、他の副腎腫瘍に比し容易であるが、悪性の頻度は高く、良悪性の鑑別は困難である。筆者らの経験によると良性と診断され、術後まもなく通院中止となったが、その後多発する遠隔転移が発覚して紹介となった悪性例が無視できない頻度にある。概ね臨床経過は長く、手術も複数の施設で行われた場合もあり、臨床情報、術式、病理標本の入手が困難となる。褐色細胞腫の 10 % 以上が悪性という事実を鑑みると、本症は、当初から専門医のいる施設で診療、加療すべき疾患と考えられる。

参考文献

- 1) Scolz T, et al : J Clin Endocrinol Metab 92 : 1217, 2007.
- 2) Chrisoulidou A, et al : Endocrine-related Cancer 14 : 569, 2007.
- 3) 方波見卓行 : ホと臨床 55 : 1085, 2007.
- 4) 方波見卓行, 他 : 日内会誌 83 : 1188, 1994.
- 5) Pacak K, et al : Nat Clin Prac Endocrinol Metab 3 : 92, 2007.
- 6) Thompsom LD : Am J Surg Pathol 26 : 551, 2002.
- 7) Kimura N, et al : Endocr Pathol 16 : 23, 2005.

悪性褐色細胞腫に対する¹³¹I-MIBG内照射療法： 現状と将来展望

織内 昇

群馬大学大学院医学系研究科
放射線診断核医学准教授

悪性褐色細胞腫に対して¹³¹I-MIBG (meta-iodobenzylguanidine) による内照射療法が行われる^{1,2)}。MIBGはノルエピネフリンの類似体で、RI (radioisotope) 標識体は褐色細胞腫に集積するため、シンチグラフィによる病巣の検出と大量投与による治療ができる。

原発巣は外科的治療が原則で、手術不能例や多発性転移ならびに術後再発例が内照射療法の対象となる。治療用の¹³¹I-MIBGは、わが国では承認されておらず、患者が個人輸入して使用している。また罹患率が少ないこともあり、臨床の場で十分には認知されていない。このような現状から、後述するように診療の指針となるガイドラインが作成されている³⁾。本稿では、筆者の施設における悪性褐色細胞腫の内照射療法の現状について述べる。

悪性褐色細胞腫の治療

組織診断や臨床症状・検査所見によって褐色細胞腫と診断された場合には、泌尿器科や内分泌外科で紹介され

て手術が行われる。しかし、再発や転移をきたした場合の標準治療は未確定である。

切除可能な悪性褐色細胞腫は、摘出術が最も確実な治療法である。その他の局所療法としては放射線外照射、動脈塞栓術やラジオ波焼灼術などがあるが、カテコールアミンの分泌が盛んな場合には、治療で壊れた細胞から遊離したカテコールアミンによる症状が出現するため、局所治療を行う際には細心の注意が必要である。

骨転移の疼痛に対しては、⁸⁹Sr (メタストロン[®]) が有効である。褐色細胞腫の骨転移は前立腺癌などと異なり溶骨性の場合が多いが、骨シンチグラフィで高集積を呈する場合には適応であり、1回の投与で高率に長期の疼痛緩和が得られる⁴⁾。また疼痛緩和や神経圧迫の除去には放射線の外照射が効果的で、緊急で施行されることもある。

全身療法としては化学療法、 α -methyl-p-tyrosineおよび¹³¹I-MIBGによる治療がある。化学療法として最もよく行われるのはcyclophosphamide, vincristine, decarbazineの3剤を用い

るCVD療法であろう¹⁾。しかしCVD療法の効果は十分とはいえず、 α -methyl-p-tyrosineは未承認薬であり一般的ではない。このような状況下で¹²⁵I-MIBGによるアイソトープ治療が注目されている。

悪性褐色細胞腫の画像診断

褐色細胞腫はCTやMRIなどの形態診断の他にMIBG (¹²⁵I-MIBG, ¹³¹I-MIBG) シンチグラフィによる機能診断が行われる (図1a, b)。CTやMRIは、空間分解能が優れているため腫瘍の形態や周囲の正常臓器との位置関係などが明瞭である。副腎から発生する腫瘍の鑑別にはCTやMRIによる脂肪の存在の評価が有用である⁶⁾。最近では拡散強調MRIが癌診断に応用されているが、当院では悪性褐色細胞腫の診断における有用性を検討している⁹⁾。最近では¹⁸F-FDG (fluoro-2-deoxy-D-glucose) PETによる評価も行われるようになった⁷⁾。¹⁸F-FDGは悪性褐色細胞腫に高集積を示すため、診断に有用である (図1c, d)。

MIBGシンチグラフィは、褐色細胞腫に特異的な画像診断である。¹²⁵I標識体と¹³¹I標識体の化学的性質は等しいが、小さい病巣の検出には、 γ 線のエネルギーが画像化に適している¹²⁵I-MIBGのほうが有利である⁸⁾。治療適応の判定にはシンチグラフィで全身を評価することが必須である。

画像で良悪性を鑑別するのは困難であり、クロム親和性細胞のない組織に転移巣が存在する場合には悪性と診断

される。分化型の腫瘍のため組織学的検査でも良悪性の鑑別は容易でない。

¹³¹I-MIBG内照射療法の適応と実際

適応疾患と禁忌

この治療の適応となる腫瘍は、MIBGが集積する悪性の神経内分泌腫瘍で、発生学的には神経堤とよばれる組織を母地とする末梢の交感神経組織由来の腫瘍である。副腎髄質から発生する悪性褐色細胞腫、脊椎に存在する神経節を起源とする傍神経節細胞腫 (パラガングリオーマ) が主体で、その他にカルチノイドや甲状腺髄様癌なども含まれる。

良性の褐色細胞腫は、外科的に切除することで治療可能である。数年から10年以上の経過で転移が発見され、臨床的に悪性と診断されることが少なくない。転移臓器は骨、肺、肝、およびリンパ節などである。進行は緩徐であり、発見された時点で多発性の転移を有することが多い。腫瘍がカテコールアミンを分泌する場合には、高血圧、頭痛、発汗などの症状を発症して病院を受診するため、診断に結びつきやすいが、症状のない場合には診断が遅れ、進行してから発見されることになりやすい。前述したような特徴的な症状を除くと、臨床的には疼痛や神経の圧迫による症状が契機となることがあり、偶然発見されることも少なくない。

外科治療が不適応の局所進行例や手術の不可能な症例、多発性の遠隔転移などが適応である (表1)。これまで当

院に紹介され治療を行った症例のほとんどは、原発巣の摘出後に転移を発見された症例で、後述する化学療法が無効であった症例が過半数である。しかし最近では化学療法を施行していない例が増加している。これは悪性褐色細胞腫に対する化学療法は副作用のわりに効果が芳しくないことと、緩徐な進行を示す場合には化学療法は必ずしも適切でないことが、認知されてきたためではないかと思われる。

¹³¹I-MIBGによる内照射療法は、妊婦や腎機能障害、造血機能障害には禁忌である。またアイソトープ治療病室に入院しなければならないため、重症患者や副作用が重篤となることが予想される場合には、全身管理や緊急時の対処が困難となるため、治療前に病態と適応を厳しく判断する必要がある。

¹³¹I-MIBGによる内照射療法の原理と実施施設

¹³¹I-MIBGは、褐色細胞腫の診断と治療に用いられる。¹³¹Iは物理学的半減期が8日で、崩壊に伴い γ 線のほかに β 線を放出する。細胞に取り込まれた¹³¹I-MIBGから放出される β 線は、周囲の細胞のDNAも傷害して抗腫瘍効果を発揮する。MIBGは悪性褐色細胞腫の病巣に特異的に集積するため、造血器障害などの副作用が少ない。薬物動態と薬効のメカニズムが明確なため、患者にも理解しやすい治療法であるが、普及していないため、この治療法に詳しい医師は多くない。そのため最近になり¹³¹I-MIBG治療ガイドラインが作成された¹⁰⁾。そこには治療の適応や患者

図1 傍神経節細胞腫
(60歳代, 男性)

尿閉のため入院し, 膀胱腫瘍と多発性の転移を認めた。膀胱の生検で褐色細胞腫と診断されたため, 内照射療法を目的で紹介された。

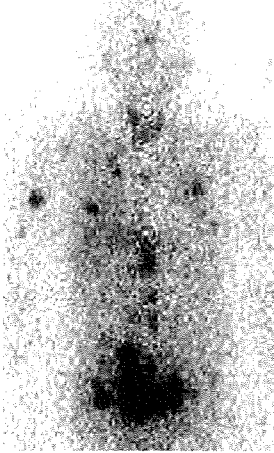
a: ¹³¹I-MIBGシンチグラフィ
胸部, 右上腕, 脊椎および骨盤部に多発性に¹³¹I-MIBGの異常な集積が認められる。

b: 骨盤部造影CT
膀胱壁の肥厚と造影剤による濃染を認め, 周囲には多発性のリンパ節転移が認められる(矢印)。

c: ¹⁸F-FDG PET/CT (左: MIP [maximum intensity projection] 像, 右: 骨盤部横断像)
膀胱壁の腫瘍および多発性のリンパ節に¹⁸F-FDGの高集積が認められる(矢印)。右腸骨と仙骨にも異常集積があり骨転移の所見である。

d: 胸部¹⁸F-FDG PET/CT
右肺中葉の微小結節に¹⁸F-FDGの明瞭な集積が認められる(矢印)。胸椎にも異常転移が認められる。

a



c

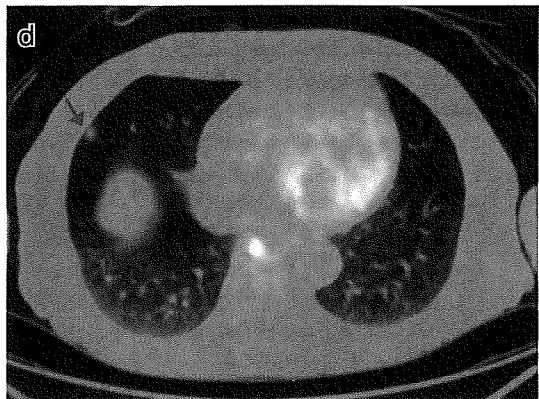


表1 ¹³¹I-MIBGによる内照射療法の適応疾患

<p>¹³¹Iまたは¹²³I標識MIBGが集積する腫瘍</p> <p>手術不可能ないしは悪性の 褐色細胞腫瘍, 傍神経節細胞腫, カルチノイド 神経芽細胞腫 (3期および4期)</p> <p>手術不可能な甲状腺様癌</p>

を紹介する際のポイントなども記載されている。

この治療を施行するには癌治療や放射線・核医学治療の知識と経験をもつ医師がいることは必須であり、その他に昇圧発作などに備えて全身管理のできる万全の体制が必要となる。アイソトープを用いるための施設条件もあるため、国内では金沢大学、北海道大学、鹿児島大学および群馬大学でしか行われていない。したがって限られた病床数のため、いずれの施設も患者はある程度の入院待ちを余儀なくされている。

適応の可能性がある場合には、まず検査目的に入院し、診察や検査を行って医学的な適応を判定すると同時に、面会が制限されることや、通常の入院費用とは別に¹³¹I-MIBGの薬品代と運送費、入院手続のための実費を支払うことなども含めて治療の概要を説明し、インフォームド・コンセントを行う。そして治療入院の日程を決定し、¹³¹I-MIBGを発注する。

¹³¹I-MIBGによる内照射療法の実際

1) 前処置と¹³¹I-MIBGの投与

前処置として、¹³¹I-MIBGから遊離する¹³¹Iの甲状腺への集積を阻害して甲状腺機能低下症を予防するために、ヨウ化カリウムや甲状腺ホルモン製剤などを¹³¹I-MIBG投与の約3日前から内服させる。¹³¹I-MIBGの投与は、原則として中心静脈を確保した後、血圧や心電図をモニターし、カメラで全身状態を観察しながら、30分程度かけて点滴静注する。¹³¹I-MIBGの投与量は、診断に用

いる量の約100倍(3.7~7.4MBq)である。

2) 副作用と対処法

治療の数日後に、傷害された細胞から放出されるカテコールアミンにより、高血圧などの症状が引き起こされる場合がある。昇圧発作の出現に備え、注射用の α 遮断薬であるフェントラミン(レギチーン[®])をあらかじめ用意しておく。その他の副作用には、悪心・嘔吐などの放射線宿酔や骨髄抑制などがある。放射線宿酔に対して、メトクロプラミド(プリンペラン[®])やドンペリドン(ナウゼリン[®])は、カテコラミンを放出する作用があるため投与できない。制吐薬としてはセロトニンの受容体結合を阻害する5-HT₃受容体拮抗薬(ナゼア[®]、カイトリル[®]、など)を用いる。

骨髄抑制は投与後4~6週にみられることがあるが、頻度は低く程度も軽いことが多い。腎機能障害や造血機能障害は治療の適応外であるが、腫瘍の骨髄浸潤が高度の場合や前治療として多数回の化学療法が行われた場合、および腎機能が治療後に悪化した場合などには骨髄抑制を生じうる。

晩期の副作用としては、甲状腺機能低下症や唾液腺機能の低下などがみられるが、副作用は化学療法と比較して軽度である。

3) ¹³¹I-MIBG内照射療法の効果

悪性褐色細胞腫は放射線に対する感受性が高くないため、著明な抗腫瘍効果は得られず、これまでに諸外国を含む多数の論文に報告された治療成績で効果は30~40%とされている¹⁾。自験

例でも少数例では客観的な治療効果が認められている(図2)。腫瘍の縮小は望めなくても、症状の緩和やデータの改善は高率にみられる。患者にとってつらい症状のある場合には、症状の緩和が何よりも優先される。

治療後には症状やデータの推移を観察する。治療効果の評価にはMIBGシンチグラフィのほかに¹⁸F-FDG PETも有用と思われる。基本的には約3か月ごとに画像検査や生化学的検査を行い、効果がみられた場合には2回目以降の治療を考慮している。

4) 治療後の注意点

放射線内照射療法は、放射性医薬品の安全管理や実施施設の基準など、医療法の規制を受ける。

患者は、体内の放射能が減少して退出基準を満たすまで、治療病室に入院する必要がある。通常は¹³¹I-MIBGの投与後5日~1週間でこの基準を満たすことが多く、その後は退院も可能である。全身のシンチグラムを撮像して¹³¹I-MIBGが病巣に集積していることを確認して退院としている。

退出基準を満たしてからも患者の体内にはある程度の放射能が残っているため、退院の際には公共や家族の被曝低減を目的に、治療直後の一定期間は、放射線に感受性の高い幼児や妊婦との密接な接触を避け、数カ月程度は避妊することなどを、必要に応じて指導している。

テロ対策のための放射線検知器や火災報知器の一種である炎感知器が、アイソトープを投与された患者に作動した事例が報告されている。場合によっ

図2 左副腎褐色細胞腫術後(30歳代, 女性)

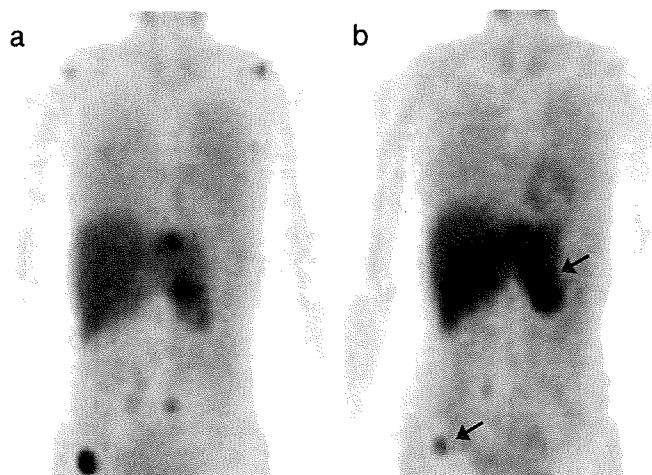
3年前に左副腎腫瘍の摘出を受け褐色細胞腫と診断された。治療2年後に高血圧を生じ、精査にて悪性褐色細胞腫の多発転移が疑われたため、内照射療法を目的で紹介された。

a: ¹²³I-MIBGシンチグラフィ (治療前)

左副腎, 両肩, 肺, 胸腰椎, 右骨盤に¹²³I-MIBGの異常な集積が認められる。

b: ¹²³I-MIBGシンチグラフィ (治療後)

¹²³I-MIBGによる内照射療法を3回施行後, 治療前に認められた¹²³I-MIBGの異常集積は, 左副腎と右腸骨(矢印)を除いて著明に減少している。



ては、放射性核種で治療したことを記した証明書を患者に携帯させる必要がある。

¹³¹I-MIBG内照射療法の 問題点と将来展望

悪性褐色細胞腫に対する¹³¹I-MIBG内照射療法の適正使用ガイドラインが作

成されたため、この治療を施行しやすい環境は整いつつある。しかし、いまだに保険適用はなく海外から個人輸入して使用しているのが現状である。悪性腫瘍の内照射療法を行うには、放射性核種を扱う特別な治療病室が必要で、その建築と設備には多額の設備投資を要する。また放射線の安全管理に係わる多くの規制がある。

内照射療法一般も同様であるが、この治療は保険適用ではない点で、なおさら病院の経済性にそぐわない診療である。収益性という観点からも実施する施設の増加は望めない。保険適用になるとともに、設備投資や人的資源の投資に見合う病院収入が得られるような診療報酬の改訂が望まれる。

◎文献

- Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, et al: Clinical review: Current treatment of malignant pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 2007; 92: 1217-25.
- 絹谷清剛, 中條政敬, 織内 昇ほか: I-131 MIBG内照射療法－現状と内照射療法ガイドライン－. 褐色細胞腫診療マニュアル (初版), 成瀬光栄, 平田結喜緒編, 診断と治療社, 東京, p80-6, 2008.
- 中條政敬, 吉永恵一郎, 織内 昇ほか: 神経内分泌腫瘍に対する¹³¹I-MIBG内照射療法の適正使用ガイドライン. 核医学 2008; 45: 1-40.
- 西尾正道, 佐野宗明, 玉木義雄ほか: 疼痛を伴う骨転移癌患者の疼痛緩和に対する塩化ストロンチウム (Sr-89) (SMS.2P) の有効性及び安全性を評価する多施設共同オープン試験. 日本医学放射線学会雑誌 2007; 65: 53-64.
- 織内 昇: 画像診断. 褐色細胞腫診療マニュアル (初版), 成瀬光栄, 平田結喜緒編, 診断と治療社, 東京, p24-8, 2008.
- Takano A, Oriuchi N, Tsushima Y, et al: Detection of metastatic lesions from malignant pheochromocytoma and paraganglioma with diffusion-weighted magnetic resonance imaging: comparison with ¹⁸F-FDG positron emission tomography and ¹²³I-MIBG scintigraphy. Ann Nucl Med 2008; 22: 395-401.
- Shulkin BL, Thompson NW, Shapiro B, et al: Pheochromocytomas: imaging with 2-[fluorine-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. Radiology 1999; 212: 35-41.
- Lynn MD, Shapiro B, Sisson JC, et al: Pheochromocytoma and the normal adrenal medulla: improved visualization with I-123 MIBG scintigraphy. Radiology 1985; 155: 789-92.

Complications of Urologic Laparoscopic Surgery: A Single Institute Experience of 1017 Procedures

Inoue Takaaki, M.D., Hidefumi Kinoshita, M.D., Ph.D., Masahiko Satou, M.D.,
Naoki Oguchi, M.D., Gen Kawa, M.D., Ph.D., Kouei Muguruma, M.D., Ph.D.,
Takayuki Murota, M.D., and Tadashi Matsuda, M.D., Ph.D.

Abstract

Purpose: We evaluated complications of urologic laparoscopic surgery at our institution.

Patients and Methods: From December 1991 to January 2009, 1017 urologic laparoscopic surgical procedures were performed in Kansai Medical University, including 277 radical prostatectomies, 13 donor nephrectomies, 74 partial nephrectomies, 158 radical nephrectomies, 55 pyeloplasties, 97 nephroureterectomies, 54 simple nephrectomies, 128 adrenalectomies, 34 varicocelectomies, and 127 other procedures. Medical records of each procedure were retrospectively evaluated. The difficulty of each procedure was classified according to the European Scoring System (ESS). Intraoperative and postoperative complications were graded according to the Satava and Clavien classifications, respectively.

Results: Among the 1017 laparoscopic procedures, 148 complications occurred in 123 patients, resulting in a total complication rate of 14.6%. Conversion to open surgery occurred in 20 (1.9%) patients. Nephroureterectomy had the highest incidence of complications at 23.7%, which was significantly higher than that of other procedures classified as “difficult” group, according to the ESS ($P < 0.05$). Clavien grades I and II accounted for 73.8% of all the postoperative complications. We experienced one fatality that was caused by air embolism.

Conclusion: We evaluated the complications of each procedure using the ESS for classification of technical difficulty. Based on the results of our retrospective study, nephroureterectomy should be upgraded as “very difficult” group according to the ESS. Appropriate grading by technical difficulty is beneficial for the prevention of complications from laparoscopic surgery.

Introduction

SINCE LAPAROSCOPIC VARICOCELECTOMY, pelvic lymph node dissection, and nephrectomy were developed in 1991, laparoscopic surgery has shown considerable growth and now is used for many procedures in urology.^{1,2} Laparoscopic surgery has been performed at our institution since 1991, and the indications for laparoscopy have been expanded to include a variety of urologic diseases. Complications are a major problem with laparoscopic surgery, however. Urologists must first tackle technically difficult procedures, such as laparoscopic adrenalectomy or nephrectomy, because there are no relatively easy and common procedures, such as cholecystectomy, in general surgery.^{3,4} Therefore, prevention of complications is very important.

We studied complications of laparoscopic surgery at our institution and classified the procedures by the degree of technical difficulty according to the European Scoring System (ESS) that was proposed by Guillonneau and associates⁵ in 2001. To evaluate the postoperative complications in detail,

we used the modified Clavien classification system that was originally proposed by Clavien and colleagues in 1992, and revised and validated by the same group in 2004.⁶ We used the Satava classification to evaluate intraoperative complications.⁷ We suggest modification to the ESS based on the results of our study.

Patients and Methods

A total of 1017 laparoscopic urologic surgical procedures were performed between December 1991 and January 2009 at the department of urology and andrology, Kansai Medical University, Osaka, Japan. The retrospectively collected data included procedure type and intraoperative and postoperative complications. Cases of open conversion because of technical difficulty were excluded from complications and analyzed separately. The number of each procedure performed is shown in Table 1.

We classified each procedure by the degree of technical difficulty according to the ESS.⁵ We used the modified

TABLE 1. COMPLICATIONS FOR EACH UROLOGIC LAPAROSCOPIC SURGERY

Procedure	Technical difficulty	No. of cases	No. of conversions (%)	No. of patients with complications (%)	No. of complications by classification (%)				
					Intraop	Postop	Total	Major	Minor
Radical prostatectomy	ED	277	2 (0.7)	37 (13.3)	6 (2.1)	38 (13.7)	44 (15.9)	21 (7.6)	23 (8.3)
RPLND	ED	3	0 (0)	1 (33.3)	0 (0)	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0)	1 (33.3)
Donor nephrectomy	VD	13	0 (0)	1 (7.7)	0 (0)	1 (7.7)	1 (7.7)	0 (0)	1 (7.7)
Partial nephrectomy	VD	74	2 (2.7)	8 (10.8)	1 (1.3)	10 (13.5)	11 (14.8)	7 (9.4)	4 (5.4)
Radical nephrectomy	D	158	2 (1.2)	24 (15.2)	7 (4.4)	19 (12.0)	26 (16.4)	8 (5.0)	18 (11.4)
Pyeloplasty	D	55	1 (1.8)	3 (5.4)	1 (1.8)	3 (5.4)	4 (7.3)	2 (3.6)	2 (3.6)
Nephroureterectomy	D	97	5 (5.1)	21 (21.6)	4 (4.1)	19 (19.6)	23 (23.7)	5 (5.1)	18 (18.5)
Simple nephrectomy (benign)	FD	54	2 (3.7)	4 (7.4)	3 (5.5)	3 (5.5)	6 (11.1)	3 (5.5)	3 (5.5)
Adrenalectomy	FD	128	2 (1.5)	14 (10.9)	9 (7.0)	11 (8.6)	20 (15.6)	9 (7.0)	11 (8.6)
Sacral colpopexy	FD	18	0 (0)	3 (16.6)	2 (11.7)	3 (16.6)	5 (27.7)	4 (22.2)	1 (5.5)
Pelvic lymph node dissection	SD	2	0 (0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0)	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0)
Ureterolithotomy	SD	1	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Orchiectomy	SD	14	0 (0)	1 (7.1)	0 (0)	1 (7.1)	1 (7.1)	0 (0)	1 (7.1)
Orchiopexy	SD	9	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Varicocelectomy	E	34	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Diagnostic examination	E	17	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cyst decortication	E	6	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Others		57	4 (7.0)	5 (8.7)	3 (5.2)	2 (3.5)	5 (8.7)	3 (5.2)	2 (3.5)
Total		1017	20 (1.9)	123 (12.1)	37 (3.6)	111 (10.9)	148 (14.6)	63 (6.2)	85 (8.3)

European Scoring System: ED = extremely difficult; VD = very difficult; D = difficult; FD = fairly difficult; SD = slightly difficult; E = easy; Intraop = intraoperative; postop = postoperative; RPLND = retroperitoneal lymph node dissection.

Clavien classification system and the Satava classification system to evaluate postoperative and intraoperative complications, respectively.⁶⁻⁸ We classified intraoperative and postoperative complications into major or minor complications. We defined major complications as Satava grade II or higher, and Clavien grade III or higher. We classified the procedures into three groups according to the ESS for technical difficulty. The "easy" group included varicocelectomy, diagnostic examination, and cyst decortication, and the "difficult" group included radical nephrectomy, pyeloplasty, nephroureterectomy, simple nephrectomy, adrenalectomy, sacral colpopexy, pelvic lymph node dissection, ureterolithotomy, orchiectomy, and orchiopexy. The "very difficult" group included radical prostatectomy, retroperitoneal lymph node dissection, donor nephrectomy, and partial nephrectomy. Chi-square analysis was used to compare complication rates among groups with statistical significance at $P < 0.05$.

Results

Of the 1017 laparoscopic surgical procedures performed at our institution, 148 complications occurred in 123 patients, resulting in a total complication rate of 14.6%. Sixty-three major complications occurred with an incidence of 6.2%, while 85 minor complications also occurred with an incidence of 8.3%. Nephroureterectomy had the highest incidence of complications of 23 (23.7%) in 21 (21.6%) cases. Relatively high complication rates were found for radical nephrectomy (16.4%), radical prostatectomy (15.9%), adrenalectomy (15.6%), and partial nephrectomy (14.8%) (Table 1).

Open conversion occurred in 20 (1.9%) patients, including 9 cases because of complications and 11 cases because of technical difficulty with the procedure (Table 2). Open con-

version was performed during radical prostatectomy in two cases, partial nephrectomy in two, radical nephrectomy in two, pyeloplasty in one, nephroureterectomy in five, simple nephrectomy in two, adrenalectomy in two (Table 1).

We experienced one fatality (0.09%) that was caused by air embolism during partial nephrectomy. The patient had cardiac arrest immediately after application of fibrin glue using compression air to the parenchymal defect of the tumor bed, which followed excision of the tumor, parenchymal closure using sutures, and declamping of the renal artery. Cardiopulmonary resuscitation resulted in the return of sinus rhythm. Cardiac ultrasonography revealed air bubbles in the heart during resuscitation, and several air bubbles were found in the brain by postoperative CT. The patient died on postoperative day 3. In this fatality in our series, when fibrin glue was applied to the parenchymal defect using compressed air, the renal artery had already been declamped, and the trocars were opened to prevent high intra-abdominal pressure. The intra-abdominal pressure, as recorded by the insufflation machine (UHI-3 Olympus, Tokyo, Japan) was less than 12 mm Hg during the entire procedure.

TABLE 2. CAUSE OF CONVERSION

Number of open conversions:	20/1017 (1.9%)
Injury to large vessels:	6 cases
Adhesion to the surrounding viscera:	9 cases
Tumor thrombus in an RCC:	1 case
Injury to tumor:	3 cases
Difficulty in identifying the tumor during partial nephrectomy:	1 case

RCC = renal-cell carcinoma.