

しながら、低～中等度の副作用で一部の症例に有効であること、本邦では ^{131}I -MIBG 治療の施行が限定的であることから、現時点では CVD 治療が抗腫瘍治療の第 1 選択となっている。悪性褐色細胞腫では、高カテコールアミン血症が ADL 低下や死因に関与することから、限定的な期間でも CVD 治療によりカテコールアミンのコントロールが可能であれば、QOL と予後の向上の点で考慮すべき治療と言える。また分子標的薬の有効性が報告されつつあるが、悪性褐色細胞腫には適応外で、今後より多数例での臨床試験の実施が期待される。

文 献

- 1) Mishra A K, et al: Catecholamine cardiomyopathy in bilateral malignant pheochromocytoma: successful reversal after surgery. *Int J Cardiol* 76 (1): 89-90, 2000.
- 2) Averbuch S D, et al: Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Ann Intern Med* 109 (4): 267-273, 1988.
- 3) Wu L T, et al: Hypertensive crises induced by treatment of malignant pheochromocytoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Med Pediatr Oncol* 22 (6): 389-392, 1994.
- 4) Noshiro T, et al: Two cases of malignant pheochromocytoma treated with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine in a combined chemotherapy. *Endocr J* 43: 279-284, 1996.
- 5) van der Harst E, et al: Proliferative index in pheochromocytomas: does it predict the occurrence of metastases? *J Pathol* 191: 175-180, 2000.
- 6) Joshua A M, et al: Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 94 (1): 5-9, 2009.
- 7) Jimenez C, et al: Use of the tyrosine kinase inhibitor sunitinib in a patient with von Hippel-Lindau disease: targeting angiogenic factors in pheochromocytoma and other von Hippel-Lindau disease-related tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 94 (2): 386-391, 2009.
- 8) Park K S, et al: Sunitinib, a novel therapy for anthracycline- and cisplatin-refractory malignant pheochromocytoma. *Jpn J Clin Oncol* 39 (5): 327-331, 2009.
- 9) Study of Sunitinib in Patients with Recurrent Paraganglioma/Pheochromocytoma (SNIPP). University Health Network, Toronto.

Medical Treatments of Malignant Pheochromocytoma

Mitsuhide Naruse¹, Mika Tsuiki², Kanako Nakao¹,
Kazutaka Nanba¹, Tamiko Tamanaha¹, Akiyo Tanabe^{1,2}

¹ Department of Endocrinology, Metabolism, and Hypertension,
National Hospital Organization Kyoto Medical Center

² Department of Medicine, Tokyo Women's Medical University



話題

褐色細胞腫診療と研究の現状と課題*

成瀬 光栄** 立木 美香*** 田辺 晶代***

Key Words : pheochromocytoma, succinyl dehydrogenase, metastasis, open-phenetwork, malignant pheochromocytoma

はじめに

褐色細胞腫は治癒可能な内分泌性高血圧症の代表的疾患で、実際、その80~90%は適切な診断と治療により完治する。しかしながら、同じく内分泌性高血圧症の代表とされる原発性アルドステロン症とはまったく異なり、その約10%が悪性腫瘍である点が特徴である。病理学的には‘悪性’との表現よりも‘低分化’との表現が用いられるが、臨床医にとって診療上の実感としてよりわかりやすいことから、一般に‘悪性褐色細胞腫’の表現を用いる。本疾患は早期診断が困難かつ診断されても治療が困難な難治性疾患で、

医学データベースにおける本疾患の論文数(図1)は飛躍的に増加している。医学的にも医療面からも今後解決すべきさまざまな課題があることから、日本内分泌学会の臨床重要課題に指定され、厚生労働省難治性疾患の調査対象ともなっている。本稿では、本疾患の診断と治療に関する最近の話題につき解説する^{1)~9)}。

臨床的課題(表1)

臨床的に次の5点が課題といえる。

1. 第一の課題

悪性例が多いことである。厚生省副腎ホルモン産生異常症調査研究班(名和田 新班長)の全

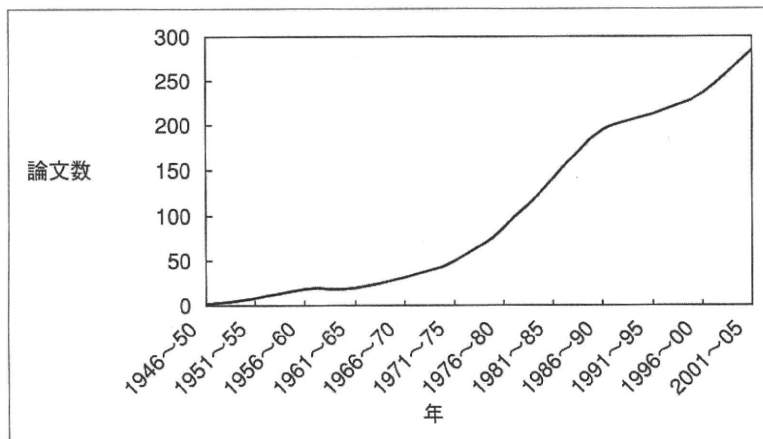


図1 悪性褐色細胞腫に関する論文数の経年的変化
(PubMed. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>より算出)

* Present situation and problems in the clinical practice and research of pheochromocytoma.

** Mitsuhide NARUSE, M.D., Ph.D.: 国立病院機構京都医療センター臨床研究センター内分泌代謝高血圧研究部 [〒612-8555 京都市伏見区深草向畑町1-1]; Department of Endocrinology, Metabolism, and Hypertension, Clinical Research Institute, National Hospital Organization, Kyoto Medical Center, Kyoto 612-8555, JAPAN

*** Mika TSUIKI, M.D., Ph.D. & Akiyo TANABE, M.D., Ph.D.: 東京女子医科大学第二内科

表1 褐色細胞腫の臨床的課題

1. 悪性腫瘍の頻度が高い
2. 初回手術時の良性、悪性診断が困難
3. 悪性例では後年になり遠隔転移
4. 働き盛りに多く罹病期間が長い
5. 診断後の治療法が未確立

国疫学調査¹⁰⁾では、一次調査における褐色細胞腫の患者数は522例、推定患者数は約1,000例で2次調査での悪性褐色細胞腫の頻度は10.8%であると推測されている。原発性アルドステロン症では0.2%、クッシング症候群では1.2%が悪性で、褐色細胞腫は内分泌腫瘍のなかでも悪性の頻度が最も高い腫瘍と言える(図2)。

2. 第二の課題

初回診断時に良性か悪性かを鑑別するのがきわめて困難なことである。多発性転移があれば診断は容易であるが、一側副腎の単発性腫瘍の場合、組織学的にそれを悪性と診断することはきわめて難しい。多くは良性と診断され、術後、血圧、カテコラミンが正常化し、治癒と診断されるが、数年後に骨転移などの遠隔転移が発見され悪性であったことが判明することが少なくない。東京女子医科大学の田辺らは、悪性褐色細胞腫の自験例の約80%は初回診断時には良性と診断されていたと報告している。

3. 第三の課題

局所再発に加えて多発性の遠隔転移が多いことで、骨転移が最も多く約70%に認められ、その他約40%に肺、肝、腹腔内リンパ節への転移を認める。遠隔転移の頻度が高いことが外科的治療を困難にしており、全身治療が必要となる。

4. 第四の課題

20歳の後半から40歳ぐらいの比較的若年者に多く、約60%を占める。しかも数年の経過で緩徐に、しかし進行性に増悪するため、その間患

者は身体的のみならず仕事や家庭面で社会的、経済的、心理的に大きな負担を抱えた生活を余儀なくされる。田辺らの検討では、褐色細胞腫は初発症状から1~2年で診断され、腫瘍が発見されて初回手術を受けるが、悪性例ではその後平均5年で転移、再発を認め、その後平均7年で死亡する(図3)。初回手術後25年とのきわめて長期になる例もあり、患者と家族の負担がきわめて大きい。

5. 第五の課題

悪性と診断されても有効な治療法は未確立である。実際には手術、化学療法、MIBG治療などの多様な治療を組み合わせ、反復、継続する必要があるが、有効性は十分には検証されておらず、また、MIBG治療は保険適応になっていない。

このようなことから、悪性褐色細胞腫は明らかに内分泌領域における代表的な難治性疾患であるが、これまでの取り組みは十分とは言えない。

診療水準向上における課題(表2)

本疾患の診療水準向上に際して解決すべき課題を表2にまとめた。

1. 第一の課題

まず、最大の要因は本疾患に対して必ずしも専門医の関心が高くない点である。カテコラミン測定法とCT、MRIなどの画像診断法の進歩により、典型的な褐色細胞腫の診断が容易となり、内視鏡的手術による治療法も確立されたとも言える。コルチゾール、アルドステロンなどのステロイドの研究、副腎皮質疾患の専門医と比較すると、カテコラミンの研究、褐色細胞腫の専門医師はきわめて少ない。褐色細胞腫の診断、治療法の確立はこの傾向をさらに助長してきたと言える。今後、専門の研究者、臨床医の増加は診療水準向上に不可欠である。

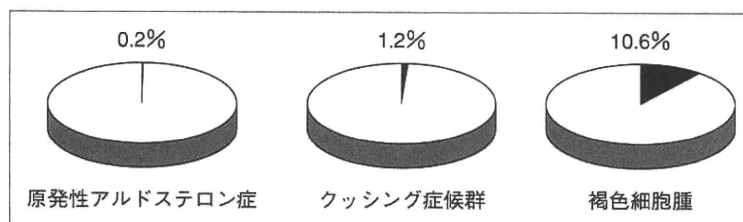


図2 代表的な副腎性高血圧症における悪性腫瘍の頻度(文献¹⁰⁾より引用)

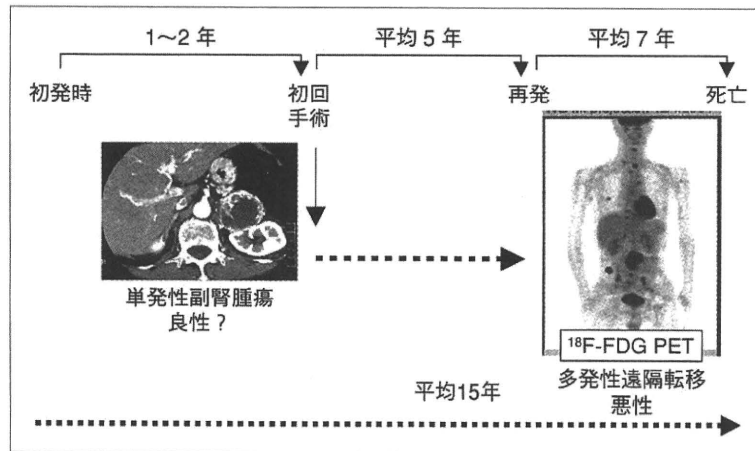


図3 悪性褐色細胞腫の典型的な臨床経過(文献⁹⁾⁷⁾⁹⁾より引用)

表2 診療水準向上に際して改善すべき課題

1. 関心の高い研究者，臨床医の減少
2. 内科を経由しないで手術される症例の増加
3. 厚生労働省の特定疾患に含まれていない
4. 本邦における(悪性)褐色細胞腫の実態が不明
5. 疾患の診療情報を共有するシステム未確立

2. 第二の課題

内科での経験例が減少していることがあげられる。原発性アルドステロン症とは対照的に腫瘍が大きいことから，泌尿器科，外科に直接紹介され手術される例が多いと推測される。東京女子医科大学第二内科でも，現在著者が所属する京都医療センターでも，従来と比較して，‘褐色細胞腫’の経験例はさきわめて少なくなっている。

3. 第三の課題

褐色細胞腫が厚生労働省の難病指定となっておらず，特定疾患副腎ホルモン産生異常症調査研究班の調査，研究対象ともなっていない点である。良性褐色細胞腫の診断，治療法の確立に伴い，難病である悪性褐色細胞腫が取り残された状況になり，本疾患の系統的研究を困難にしている。

4. 第四の課題

褐色細胞腫，悪性褐色細胞腫の実態が明らかでない点である。1998年の厚生労働省研究班会議の調査以降，全国疫学調査が実施されておらず，患者数，診療状況，予後など，有効な対策を立てる疫学情報がほとんどない。

5. 第五の課題

診断法，治療法に関するエビデンス構築には，

長期的な視点に立った診療情報の収集システム確立が不可欠であるが未確立である。特に，初回診断後25年も経て遠隔転移を示す例があることから，疾患レジストリーが必要である。

このような背景から，褐色細胞腫の症例を経験した場合に，どのような点に注意して検査を行い，術後経過観察するのか，また，悪性であることが明らかな症例を経験した場合に，何をどこまで検査すべきか，どのような治療の選択肢があるのかなど十分な情報がなく，手探りの診療になっているのが現状である。

改善の方策

このような現状を改善するために何が必要であるか，望まれる対策は4点ある。

1. 第一の対策

全国実態調査である。悪性を早期に診断するとの観点から，悪性褐色細胞腫のみならずすべての褐色細胞腫を対象とする必要がある。このため，内科のみならず，本疾患の診療に従事する泌尿器科，内分泌外科などの関連分野も対象とする必要がある。

2. 第二の対策

悪性マーカーの共同解析体制の整備である。

(1) 病理組織所見マーカー

これまで，手術時の病理組織所見からは悪性の診断が困難であるとされてきた。しかしながら最近，Thompsonら¹¹⁾，Kimuraら¹²⁾は独自のスコアリング方法を考案し，分化型，低分化型の鑑別，

表 3 未発症保因者に対する臨床的対応案

1. 遺伝性褐色細胞腫・パラガングリオーマ症候群をよく理解した臨床内分泌専門医により行われるべきである。
2. 定期的フォローアップ
1) 対象：家系内の最も若年発症者の発症年齢から10年を引いた年齢から
2) 検査：(1) 内科的診察・尿中メタネフリン測定：毎年
(2) CTあるいはMRI：2年に1回
(3) MIBGシンチ：3年に1回

(文献¹⁷⁾より引用，一部改変)

表 4 褐色細胞腫における遺伝子解析に関する見解(要点)

褐色細胞腫患者におけるSDHB遺伝子変異解析は、患者予後の予測、適切な治療による予後改善に有益である可能性が示唆される一方、効果的な診断・治療は未確立である。変異が同定された患者の血縁者における解析も、変異陽性の場合、早期の診断・治療により予後改善に有益である可能性があるが、遺伝子型と表現型との関連や効果的な早期発見・治療は確立されていない。すなわち、現時点では、褐色細胞腫におけるSDHB遺伝子解析は臨床的有用性が確立しておらず、遺伝子診断ではなく、遺伝子解析研究と位置づけられる。患者あるいはその血縁者において遺伝子解析を実施する場合は、その意義と限界・予想される問題を十分に認識し、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守するとともに、前述の実施の必要条件を十分に確認することが推奨され、また、これらの条件は実施の十分条件でない可能性も考慮する必要がある。特に、血縁者においては臨床的意義が未確立であることから、現時点では解析の実施はきわめて慎重に行われるべきである。一方、SDHB遺伝子変異は悪性褐色細胞腫の早期診断マーカーとして期待されていることから、整備され、責任ある実施環境下で、統一的、系統的な多施設共同研究として推進されることが重要と考えられる。

(日本内分泌学会, <http://square.umin.ac.jp/endocrine/>より引用)

予後予測に有用であることを報告している。各施設の病理医と内分泌病理専門医との連携により、臨床所見と組織解析結果との比較対応を行い、データを蓄積していく体制の整備が必要である。これには日本内分泌学会、日本内分泌病理学会などの関連学会の協力体制が必要である。

(2) 遺伝子変異マーカー

最近、サクシニル酸脱水素酵素の遺伝子、特にSDHBの変異との関連を示唆する結果が諸外国から報告されている¹³⁾¹⁴⁾。わが国でも筑波大学の竹越らが⁵⁾、その遺伝子解析の有用性を積極的に検討している。悪性褐色細胞腫の約35%がSDHB遺伝子変異陽性である一方、褐色細胞腫でSDHB遺伝子変異陽性例の約20~30%が後年悪性化を示すとの報告¹⁵⁾もある。また、すでに悪性褐色細胞腫と診断された患者でSDHB遺伝子変異陽性は患者の予後を予測するとの報告¹⁶⁾もある。それゆえ、これらの遺伝子変異は悪性褐色細胞腫の有用な診断マーカーになることが期待される。

陽性の場合、原発腫瘍の手術後であっても長期にわたり十分な経過観察が望ましい。しかし、何を指標としてどの程度の間隔で、いつまで検査すべきか確立されていない。さらに陽性例と陰性例

の予後の差や血縁者での解析の臨床的意義も確立されていない。米国ではSDHB変異陽性無症候性キャリアーの家族会も結成されているが、わが国では文化や社会的背景が大きく異なる。解析をするメリットに加えて随伴する種々の課題を十分に考慮し、得られた結果を責任を持って経過観察し、診断、治療に反映させていく姿勢と医療体制の充実が必要といえる。表3にYoungら¹⁷⁾による無症候性キャリアーの経過観察指針を示す。また、本疾患における遺伝子解析に関して、日本内分泌学会悪性褐色細胞腫検討委員会において「遺伝子変異解析に関する見解」を作成し、内分泌学会ホームページに掲載している(表4)。

3. 第三の対策

治療法の有効性に関する客観的評価体制の確立とエビデンスの構築である。血圧コントロールには主にαブロッカーを投与するが、血圧コントロールが不十分な例では、カテコラミン合成酵素阻害薬であるパラメチルタイロシン(デムサ®)の投与も併用されることがある。しかしながら、国内未承認薬であり、患者の個人輸入が必要で、使用に際しては倫理委員会での承認が望ましい。

化学療法としてはCVD併用化学療法が代表的で

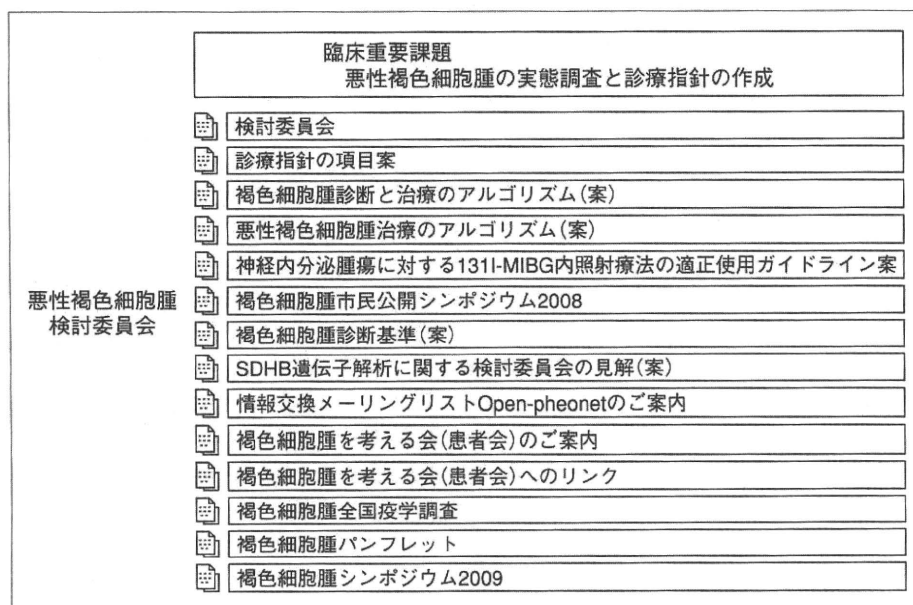


図4 日本内分泌学会検討委員会による悪性褐色細胞腫に対する取り組み
(日本内分泌学会. http://square.umin.ac.jp/endocrine/rinsho_juyo/index.htmlより引用)

ある。Averbuchら¹⁸⁾は、平均21か月の観察期間で、腫瘍の完全あるいは部分奏効は57%、ホルモンの完全あるいは部分奏効は79%に認められたと報告しているが、その後、その有効性についての客観的エビデンスの報告はない。ランダム化比較試験の実施が望ましいが、患者が複数の施設に分散しており、個々の患者の臨床背景にきわめて大きな差があるため、実施は容易ではない。今後、多施設共同により、少なくとも非ランダム化比較試験などによる有効性に関するエビデンスの構築が必要である。また、最も有効性が期待されているのはMIBGシンチ陽性例でのMIBG治療で、諸外国では多数の症例で実施されている。しかしわが国では保険適応となっておらず、これまで金沢大学、群馬大学、北海道大学の核医学教室で実施されてきたにとどまる。最近、日本核医学会からMIBG内照射療法に関するガイドライン(案)が提案されている。今後、その適応や治療成績などについて、内科と核医学との連携強化が必要である。

4. 第四の対策

臨床共同研究(疫学研究, 臨床研究)の実施や診療情報の共有が可能な施設間ネットワーク、疾患レジストリーの基盤構築である。診断、治療成績の評価、長期予後の評価などは、限られ

た施設の限られた医師, 研究者のみでは到底実行不可能である。近年, 癌登録も始まっており, また, インターネットのWEBを活用した疾患登録も広まりつつある。今後, 倫理面にも十分に配慮しながら, 患者の動向, 動態や予後を長期にみていく体制作りが必要である。

これまでの取り組みと現状

このような多面的な活動を進めるには, なんらかの組織が必要で, 米国のPRESSORが一つのモデルになると考えられる。しかし, 国ごとに事情は異なることから, やはりわが国独自の組織が望ましく, その上で, 海外の組織と連携していくのがよいと言える。著者らは, 悪性褐色細胞腫の診療に従事する関連診療科の医師とともに, 「PHEOワーキンググループ」を作り, 「悪性褐色細胞腫シンポジウム」(国立病院機構京都医療センター主催, 2007年1月20日(土), 東京国際フォーラム)やワーキンググループ打ち合わせ会などを開催してきたが, 2007年からは日本内分泌学会臨床重要課題(http://square.umin.ac.jp/endocrine/rinsho_juyo/index.html)として, 検討委員会として図4に上げた種々の活動と情報提供を行っている。そのなかには, 全国

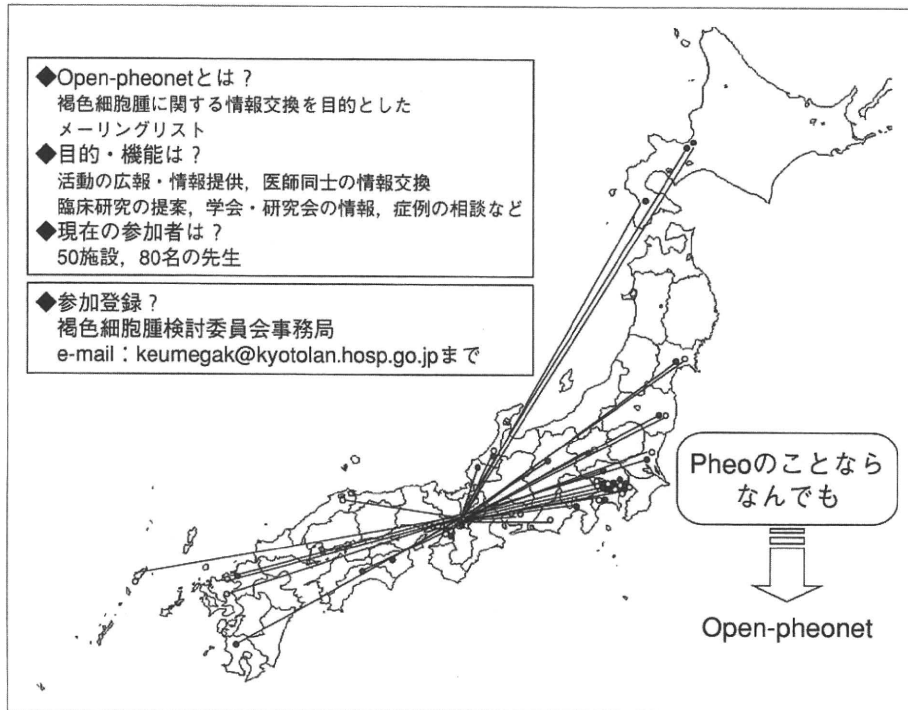


図5 Open-phenetnetworkの目的, 機能, 現状

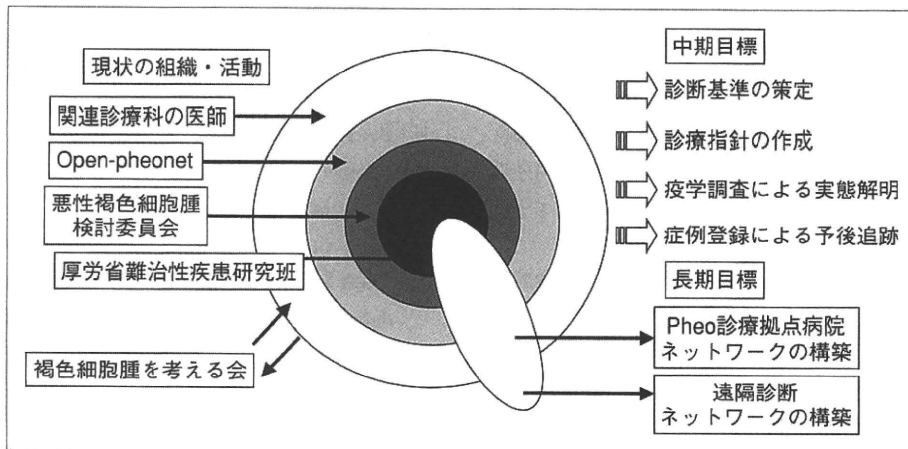


図6 褐色細胞腫診療水準向上のための組織, 活動, 中・長期目標

の医師向けの情報交換メーリングリストである open-phenetの立ち上げもある。実際の症例の診断, 治療に関する情報収集, 臨床研究の提案・実施, 学会や厚生労働省班会議の情報提供など, 多目的情報ネットワークである。現在, 全国で約80名の先生が参加され活用されている(図5)。

さらに2009年には厚生労働省難治性疾患克服事業の調査奨励研究として, 全国疫学調査を実

施, 一次調査約65%, 二次調査約85%の回収率を得て, 褐色細胞腫の推定患者数が約3,000名, そのうち約10%が悪性褐色細胞腫であることを明らかにした。現在, 調査結果のまとめと診療指針の刊行に向けて準備中である。さらに次年度以降, 本研究班の継続を予定しており, 疾患登録, 遺伝子解析, 病理診断の集中解析と予後追跡体制の基盤を確立する予定である。

まとめ

悪性褐色細胞腫は内分泌分野における難治性疾患の代表である。遠隔転移を認めない褐色細胞腫が‘良性’であることを示す確実な方法はない。その意味で、褐色細胞腫を経験したとしてもかく‘悪性の可能性を考える’必要がある。悪性褐色細胞腫の患者を担当すると、たちまち治療方針に難渋するのが現状である。図6にこれまでの組織、活動および中期的、長期的目標を図示した。現在、中期目標を達成しつつあるが、今後さらに関連学会、基幹施設との協力により、褐色細胞腫診療拠点ネットワークや専門医による遠隔診断ネットワークの構築が期待され、それを通じて早期診断法、有効な治療法の確立、長期予後の解明などが可能になると考えられる。

文 献

- 1) 成瀬光栄, 田辺晶代, 長田太助, ほか. 褐色細胞腫の診断における問題点. 血圧 2005 ; 12 : 765.
- 2) 成瀬光栄, 田辺晶代, 長田太助, ほか. 副腎髄質. 金澤康徳, 武谷雄二, 関原久彦, ほか・編. Annual Review内分泌, 代謝2005. 東京: 中外医学社; 2005. p. 237.
- 3) 田辺晶代, 立木美香, 成瀬光栄, ほか. 悪性褐色細胞腫. 別冊 新領域別症候群シリーズ. 内分泌症候群(第2版)I—その他の内分泌疾患を含めて—. 2006. p. 739.
- 4) 成瀬光栄. 褐色細胞腫の診断—悪性度の診断. 金澤康徳, 武谷雄二, 関原久彦, ほか・編. Annual Review糖尿病・代謝・内分泌2006. 東京: 中外医学社; 2006. p. 206.
- 5) 成瀬光栄, 田辺晶代. 褐色細胞腫の診断と治療 update. 日内会誌 2006 ; 95 : 650.
- 6) 成瀬光栄, 田辺晶代. 高血圧クラーゼ/褐色細胞腫. 救急・集中治療 2006 ; 18 : 1099.
- 7) 成瀬光栄, 田辺晶代. 褐色細胞腫の診断と治療. 血圧 2007 ; 14 : 721.
- 8) 成瀬光栄. 内分泌代謝専門医ガイドブック. 成瀬光栄, 平田結喜緒, 島津 章・編. 東京: 診断と治療社; 2007. p. 172.
- 9) 田辺晶代, 立木美香, 渡辺大輔, ほか. 褐色細胞腫. Heart View 2007 ; 95 : 29.
- 10) 名和田 新. 副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査. 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班, 平成10年度研究報告書. 1999.
- 11) Thompson LD. Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms : a clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. Am J Surg Pathol 2002 ; 26 : 551.
- 12) Kimura N, Watanabe T, Noshiro T, et al. Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis : a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. Endocrine Pathology 2005 ; 16 : 23.
- 13) Neumann HP, Cybulla M, Shibata H, et al. New genetic causes of pheochromocytoma : current concepts and the clinical relevance. Keio J Med 2005 ; 54 : 15.
- 14) Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, et al. Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. Clin Endocrinol (Oxf) 2006 ; 65 : 699.
- 15) Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, et al. Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. J Clin Endocrinol Metab 2006 ; 91 : 827.
- 16) Amar L, Baudin E, Burnichon N, et al. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. J Clin Endocrinol Metab 2007 ; 92 : 3822.
- 17) Young WF Jr. Adrenal causes of hypertension : pheochromocytoma and primary aldosteronism. Endocr Metab Disord 2007 ; 8 : 309.
- 18) Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, et al. Malignant pheochromocytoma : effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. Ann Intern Med 1988 ; 109 : 267.

* * *



CORRESPONDENCE

Gastrointestinal pseudo-obstruction after debulking surgery of malignant pheochromocytoma, improved by intravenous administration of α -adrenergic receptor blocker, phentolamine

Hypertension Research (2010) 33, 753–754; doi:10.1038/hr.2010.75; published online 27 May 2010

We present a case of a 65-year-old man who suffered from transient ischemic colitis and persistent paralytic ileus complicated with megacolon due to pseudo-obstruction developing after the surgical manipulation of malignant pheochromocytoma. Malignant pheochromocytoma typically metastasizes to the bones, liver, lungs and lymph nodes, and the average 5-year survival rate in the patient with metastases is 50%.^{1–3} Treatment options for malignant pheochromocytoma include surgical debulking, external irradiation and systemic antineoplastic therapy.⁴ The survival rate worsens in proportion to tumor size; therefore, the essential therapeutic goal is tumor reduction by debulking surgery even if the surgery is not curative, and control of symptoms of excessive catecholamine secretion.^{3,4}

In this report, we focus on the possibility of the gastrointestinal pseudo-obstruction which develops after surgical manipulation of pheochromocytoma producing higher levels of catecholamines, even though other symptoms including hypertension were well controlled. We suggest that in such gastrointestinal pseudo-obstruction, chronic intravenous administration of an α -adrenergic receptor blocker, phentolamine, should be

initially considered, especially for the patient who is unable to take meals or drugs efficiently, before embarking on decompression surgery of megacolon.

The patient was diagnosed in 2004 with malignant pheochromocytoma originating in the liver with metastatic lesions in the vertebra. We have previously reported the precise history of the patient till 2005.⁵ By 2009, metastases had spread to multiple bones, right hilum of the lung, pleura and liver. The metastatic tumor at the top of the cranial bone had increased remarkably in size (3 cm in the longitudinal diameter) and appeared to be on the point of invading the brain. Therefore, we performed debulking surgery for the cranial metastasis on 17 April 2009 to decrease catecholamine secretion. The surgery was successful, although the blood pressure level was labile during the operation and systolic pressure increased to a maximal level of 300 mm Hg. A histopathological examination revealed that the tumor was compatible with pheochromocytoma. The catecholamine levels of 24-h urine collection decreased slightly (Table 1).

Unexpectedly, after surgery, the patient was unable to tolerate oral nutrition because of vomiting and complained of increasing

abdominal gas and nausea, although the symptoms including hypertension were well controlled. Abdominal X-ray and computed tomography showed large dilated loops of the colon with the transverse dilated to 10 cm (Figure 1a). Gastrointestinal pseudo-obstruction showed poor response to conventional treatment including oral administration of α - and β -blockers, yet was relieved promptly with chronic intravenous administration of an α -adrenergic receptor blocker, phentolamine (Figure 1b). However, we could not control the progression and catecholamine secretion of the tumor anymore, and the patient was unable to resume oral food intake. The patient died from spreading of the tumor and pneumonia in September 2009.

In this report, we described that gastrointestinal pseudo-obstruction in the pheochromocytoma can be fatal; however, intravenous administration of phentolamine had an essential effect on paralytic ileus due to overproduction of catecholamines by pheochromocytoma. Refractory ileus in severe pheochromocytoma has been reported previously.^{6,7} In some cases, the megacolon with pheochromocytoma was associated with Hirschsprung's disease, which is characterized

Table 1 Time course of catecholamines of the patient in 24-h urine collection

	Normal range	Diagnosis in 2004	Before cranial operation in March 2009	After cranial operation in June 2009
Metanephrine (mg per day)	0.05–0.20	0.11	0.17	0.09
Nometanephrine (mg per day)	0.10–0.28	16	31	30
Adrenaline (ng per day)	1.0–23.0	8.4	30.8	11.9
Noradrenaline (ng per day)	29.0–120.0	7260	19 200	17 900

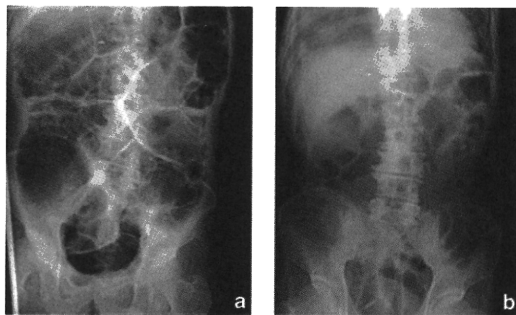


Figure 1 Abdominal X-ray findings of the gastrointestinal pseudo-obstruction after surgery. (a) The abdominal X-ray findings of the megacolon on postoperative day 16. Whole colon was dilated to 4.10 cm. (b) The abdominal X-ray findings after treatment with intravenous administration of phentolamine. The gastrointestinal pseudo-obstruction and megacolon had almost resolved.

by the disappearance of normal enteric nerves. Both pheochromocytoma and Hirschsprung's disease can be associated with MEN-2.⁸ However, the patient had no family history of pheochromocytoma or related endocrinopathies. This report has novel characteristics in that the patient unexpectedly developed megacolon soon after the operative removal of the cranial metastasis, even though other symptoms including hypertension were well controlled.

Gastrointestinal pseudo-obstruction can be caused by pheochromocytoma with higher levels of circulating catecholamines, which would act on intestinal smooth muscle cells to decrease peristalsis through α_1 -adrenergic receptors. In addition, they would act on vascular smooth muscle cells to induce vasoconstriction of the mesenteric arteries, which would lead to ischemic colitis and necrosis of the intestines.^{6,7} In this case, the patient presented with colonic stricture caused by ischemia and megacolon due to paralytic ileus and pseudo-obstruction soon after the operative removal of cranial metastasis. Ischemic colitis was transient and subsided without specific treatment as reported previously.⁷ In contrast, the paralytic ileus that developed after the operation persisted in the present patient. In this manner, we show that surgical manipulation of the tumor can trigger this type of ileus in a patient with pheochromocytoma by stimulation of catecholamine secretion during the operation, which simultaneously induces ischemic colitis due to vasospasm

and paralytic ileus due to persistent intestinal paralysis.⁷

The megacolon in the patient was dilated to 4.10 cm and accompanied by abdominal pain and leukocytosis, and consequently, we were obliged to consider surgical decompression by means of colostomy to prevent perforation. We found that the intravenous administration of phentolamine was effective for the treatment of severe megacolon due to α -adrenergic stimulation by pheochromocytoma, even though conventional treatment including oral administration of α - and β -blockers showed poor response. Phentolamine is an α_1 - and α_2 -adrenergic receptor blocker, which is useful for controlling hypertensive episodes in a patient with pheochromocytoma. Intravenous administration of phentolamine would inhibit α_1 -mediated effects of catecholamines on intestinal and vascular smooth muscle cells, and accordingly would be effective for gastrointestinal pseudo-obstruction. At first, we attempted to increase intestinal peristalsis of the patient by oral administration of α -blocker, β -blocker and anti-cholinesterase (distigmine); however, these oral medications were ineffective. On the other hand, the intravenous administration of phentolamine was dramatically effective for gastrointestinal pseudo-obstruction. We speculate that intravenous administration would be effective, especially for the patient who was unable to take meals or drugs efficiently.

In summary, we reported a case of malignant pheochromocytoma at the terminal stage, with persistent paralytic ileus and

megacolon. In severe pheochromocytoma, pseudo-obstruction and abdominal symptoms could be present after surgical manipulation of pheochromocytoma, and this condition could be fatal. We suggest that in such cases, intravenous administration of an α -adrenergic receptor blocker, phentolamine, should be initially considered. This may be especially appropriate for the patient who is unable to take meals or internal drugs, before embarking on a decompression surgery of megacolon due to pheochromocytoma with high levels of catecholamines, which stimulate the α -adrenergic receptor.

The precise history of the patient is reported in Supplementary information available at Hypertension Research's website.

Shintaro Yamaguchi¹, Hirota Shibata¹, Kazutoshi Miyashita¹, Isao Kurihara¹, Ayano Murai-Takeda¹, Yuko Mitsuishi¹, Yuichiro Motosugi¹, Yoshimasa Saito², Koichi Hayashi¹ and Hiroshi Itoh¹

¹Division of Endocrinology, Metabolism, and Nephrology, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan and

²Division of Gastroenterology, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

E-mail: hiro-405@cb3.so-net.ne.jp

- 1 Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev* 1994; 15: 356-368.
- 2 Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, Dralle H, Lehnert H. Clinical review: current treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1217-1225.
- 3 Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman AB. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 569-585.
- 4 Adjallé R, Plouin PF, Pacak K, Lehnert H. Treatment of malignant pheochromocytoma. *Horm Metab Res* 2009; 41: 687-696.
- 5 Homma K, Hayashi K, Wakino S, Irie R, Mitsuishi M, Kumagai H, Shibata H, Sanuta T. Primary malignant hepatic pheochromocytoma with negative adrenal scintigraphy. *Hypertens Res* 2006; 29: 551-554.
- 6 Wu HW, Liou WP, Chou CC, Chen YH, Loh CH, Wang HP. Case report: Pheochromocytoma presented as intestinal pseudo-obstruction and hyperamylasemia. *Am J Emerg Med* 2008; 26: 971.e1-e4.
- 7 Sohn CI, Kim JJ, Lim YH, Rhee PL, Koh KC, Paik SW, Rhee JC, Chung JH, Lee MS, Yang JH. A case of ischemic colitis associated with pheochromocytoma. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 124-126.
- 8 Sweeney AT, Malabanan AO, Blake MA, de las Morenas A, Cachecho R, Melby JC. Megacolon as the presenting feature in Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3968-3972.

Supplementary Information accompanies the paper on Hypertension Research website (<http://www.nature.com/hr>)

急性心筋梗塞が疑われた褐色細胞腫 クリーゼ

【症例】46歳，男性

1. 診断 褐色細胞腫
2. 主訴 胸痛
3. 家族歴 父：高血圧，母：肺結核
4. 既往歴 気管支炎，副鼻腔炎
5. 生活歴 飲酒，喫煙なし
6. 現病歴

生来健康であったが，5年前から月に1～2回の運動時に動悸，冷汗，顔面蒼白，頭痛発作を認めた。近医で血液・尿検査，心電図，胸部レントゲン，頭部CT検査を受けたが異常はなかった。この頃から食事療法をはじめ2～3年で体重が約10kg減少した。家庭での血圧は収縮期血圧100～120mmHgと正常であった。今回，テニスの最中に転倒し腰部を打撲，その直後から腹満感と食欲低下が出現し，2日後から約10分間隔で激しい胸痛，嘔気，頭痛，冷汗，四肢冷感，眩暈，嘔吐が反復して出現したため，急性心筋梗塞の疑いで循環器内科CCUに救急搬送された。

7. 入院時現症

身長 170cm，体重 61kg，収縮期血圧 250mmHg，拡張期血圧 120mmHg，脈拍 130/分 整，37.5℃，意識は清明，頭頸部 異常なし，呼吸音 正常，心収縮期雑音 (2/VI)，腹部 異常なし，皮膚は乾燥，浮腫なし。

8. 入院時検査成績

臨床所見および胸部X線写真で心不全徴候はみられなかった。血液検査では白血球，ALT，AST，ALP，LDH，BUN，K，CRP，CPK-MBの増加を認めた(表1)。心電図では洞性頻脈，II，III，aV_F，V5-6でST低下，aV_LでST上昇，V1，2，3でT波増高とST上昇が認められた。急性心筋梗塞の疑いで施行した心臓超音波検査，左室造影検査(図1)では心尖部のみが正常運動，心基部から乳頭筋レベルまで全周性の著明な収縮低下を認めたが，冠動脈造影検査では狭窄を認めなかった。左室収縮異常は冠動脈支配領域に合致せず，急性心筋梗塞は否定された。

著明な高血圧から褐色細胞腫を疑い，カテコラミンを測定したところ，血中，尿中アドレナリン，ノルアドレナリンの異常高値を認め，CT検査で左副腎腫瘍(径4cm)(図2)を認めたため褐色細胞腫クリーゼと診断した。

9. 入院後の経過と治療

クリーゼに対してまずフェントラミン(レギチーン®)10mg/1mL，5mg静注後，フェントラミン(レギチーン®)100mg(10mL)/90mL 5%ブドウ糖液を2mL(2mg)/時で点滴静

表1 血液検査所見

血算
WBC 11,740/mm ³ ，好中球 80%，RBC 474×10 ⁴ /mm ³ ，Hb 15.4g/dL，Ht 45.6%，Plt 22.5×10 ⁴ /mm ³
生化学検査
TP 7.5g/dL，Alb 4.0g/dL，T-bil 0.5mg/dL，ALT 45IU/L，AST 35IU/L，LDH 697mg/dL，ALP 300IU/L，BUN 32.5mg/dL，Cr 1.0mg/dL，Na 133mEq/L，K 5.8mEq/L，T-chol 198，CPK 152，CRP 11.2mg/dL
内分泌学的検査
血中A 36,000pg/mL(基準：100以下)，NA 8,300pg/mL(基準：100～450以下)，尿中A 5,630μg/日(基準：15以下)，尿中NA 1,690μg/日(基準：120以下)，PRA 14ng/mL/h，PAC 461pg/mL
A：アドレナリン，NA：ノルアドレナリン

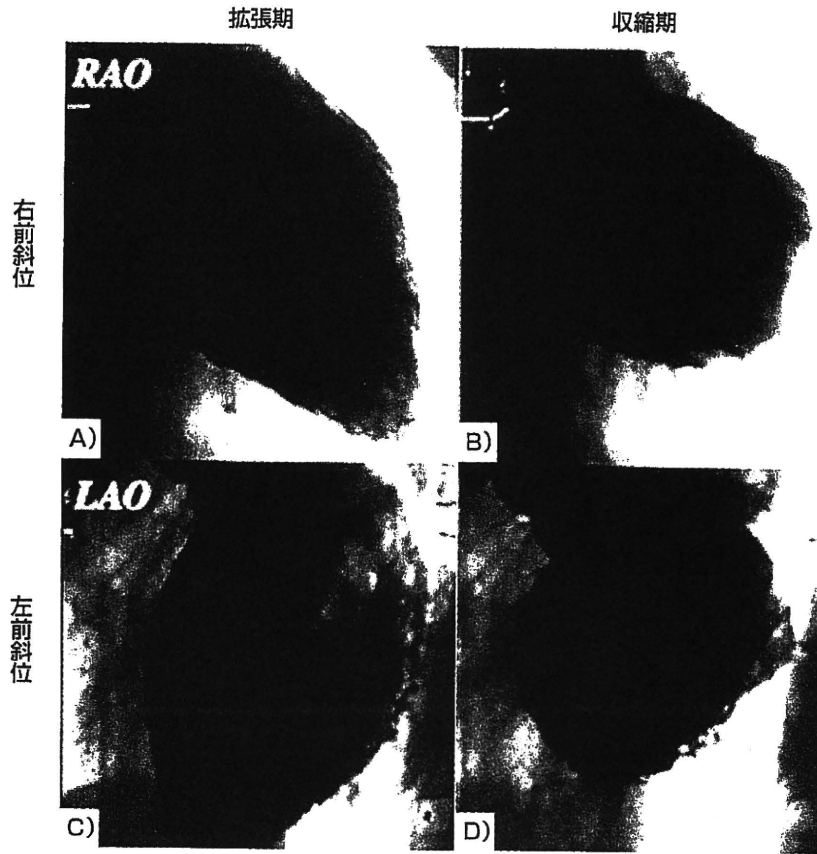


図1 左室造影検査所見
心尖部を除き、心基部から乳頭筋レベルまで全周性の収縮低下を認めた。
A) 拡張期右前斜位
B) 収縮期右前斜位
C) 拡張期左前斜位
D) 収縮期左前斜位



図2 副腎CT像 (単純撮影)
左副腎に低吸収の腫瘍を認める (→)

注し、プロプラノロール60mg 3×経口投与で併用した。血圧、脈拍が良好にコントロールされたため、ドキサゾシン4mg分4、プロプラノロール30mg分3の経口投与に変更し、入院から1週間後には各種自覚症状は消失し心機能も完全に正常化した。さらに約1カ月の経過で血中カテコラミンは正常化した。尿中A、NA、M、NMは高値のままであった。その後、腫瘍摘出術を実施し、血圧、脈拍、カテコラミン値は完全に正常化した(図3)。

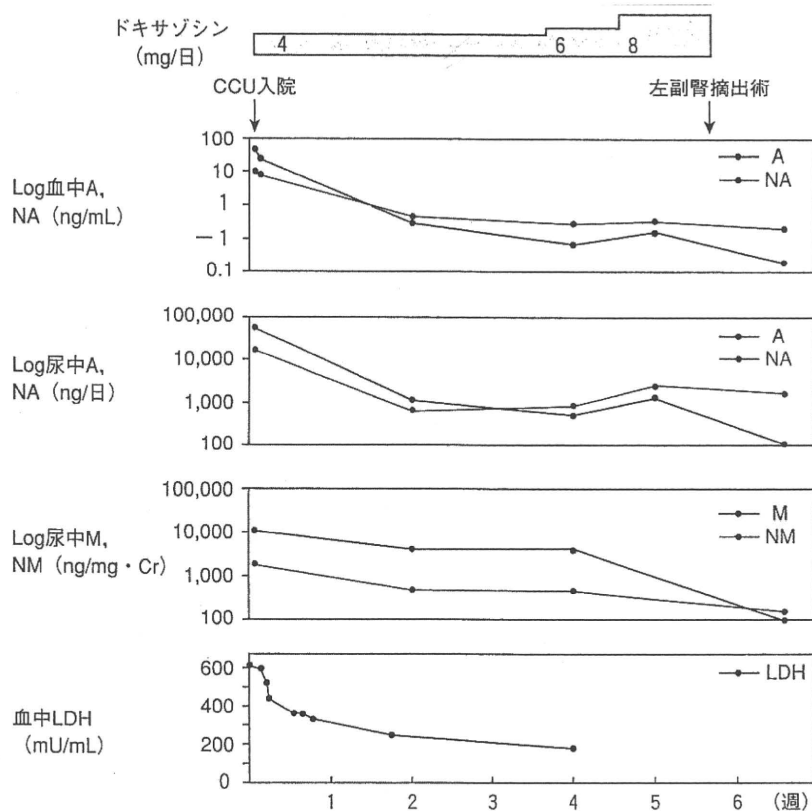


図3 入院後の検査結果の推移

A：アドレナリン，NA：ノルアドレナリン，

M：メタネフリン，NM：ノルメタネフリン

10. 退院後の処方

術後、血圧、ホルモンは完全に正常化し服用はしていない。褐色細胞腫の約10%が悪性であることから長期の経過観察が必要であるが、術後10年後の現在、再発の所見はない。

11. 考察 (▶ Advice from Professional ■ 参照)

各種刺激（運動、ストレス、過食、排便、飲酒、腹部触診）で高血圧発作が誘発され、ときに褐色細胞腫クリーゼを起こす。転倒、腹部打撲など腫瘍の機械的圧迫は腫瘍内に蓄積されたホルモンの逸脱を引き起こし、この際、激しい胸痛を呈して急性心筋梗塞と誤認される症例もある。

カテコラミンクリーゼであれば救命のために早期に α 遮断薬を開始する必要があるため、高血圧クリーゼ、胸痛を主訴とする症例の診察時には褐色細胞腫を鑑別診断の1つとして考えることが重要である。



考察のポイント

Point 1

症例抄録の考察の書き方：対象となった症例の特徴，臨床的に意義があると思われる点を3点程度ピックアップし，おのおのについてこれまでの報告をいくつか検索し，違う点，同じ点を考察する。

Point 2

胸痛があればまず虚血性疾患を第一に考えるが，それと並行して必ず褐色細胞腫を鑑別の1つとして考慮する必要がある。

Point 3

頻脈があっても β 遮断薬の単独使用は高血圧クリーゼを誘発する可能性がある点を考慮して，慎重に使用を決定する必要がある。

Point 4

褐色細胞腫は頻度の少ない疾患であるが，念頭になければ診断は遅れ，予想もしない事柄がきっかけとなって高血圧クリーゼと招来する可能性がある。

memo

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の腫瘍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); 腫瘍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.

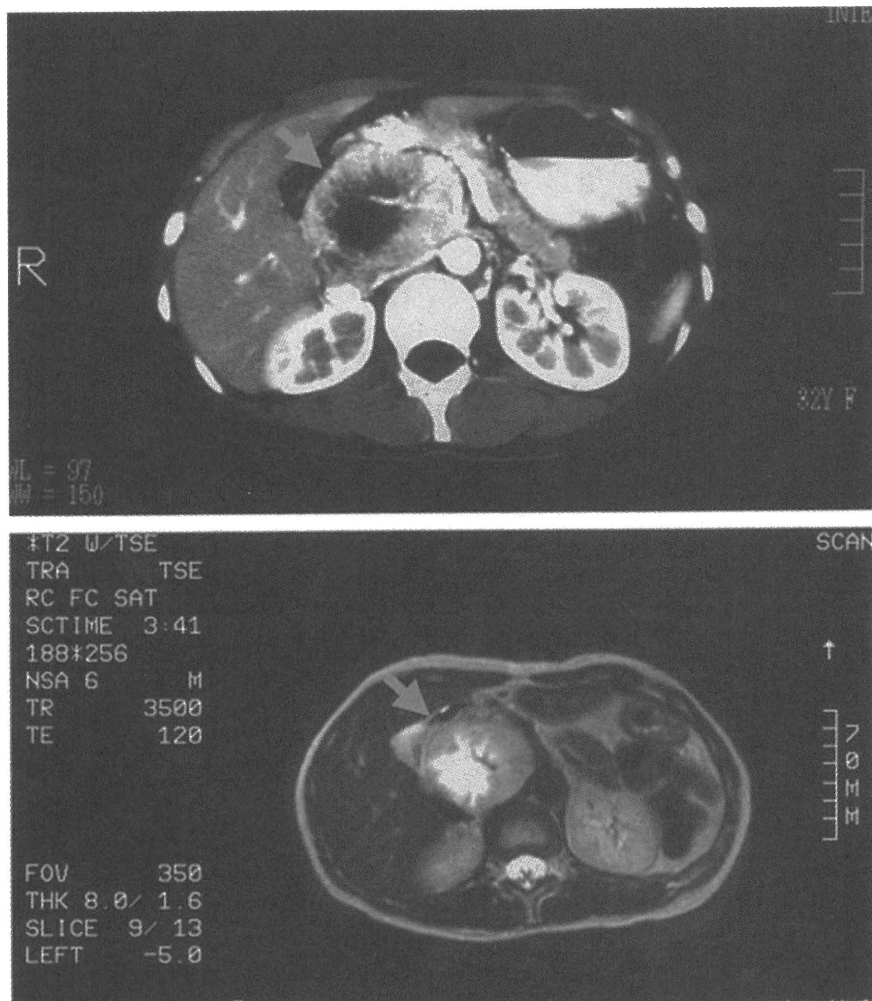


図1 平成6年腹部画像検査
造影CT (上段), MRI T₂強調像 (下段)

【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

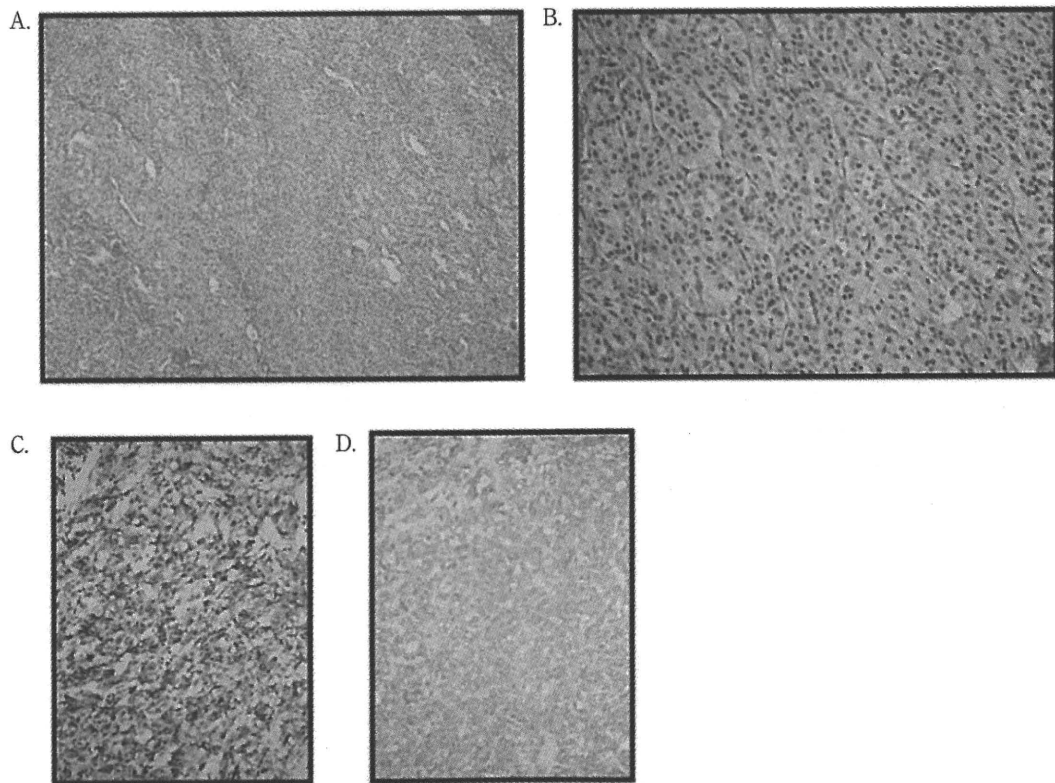


図 2 平成 6 年腫瘍摘出標本 (1)

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

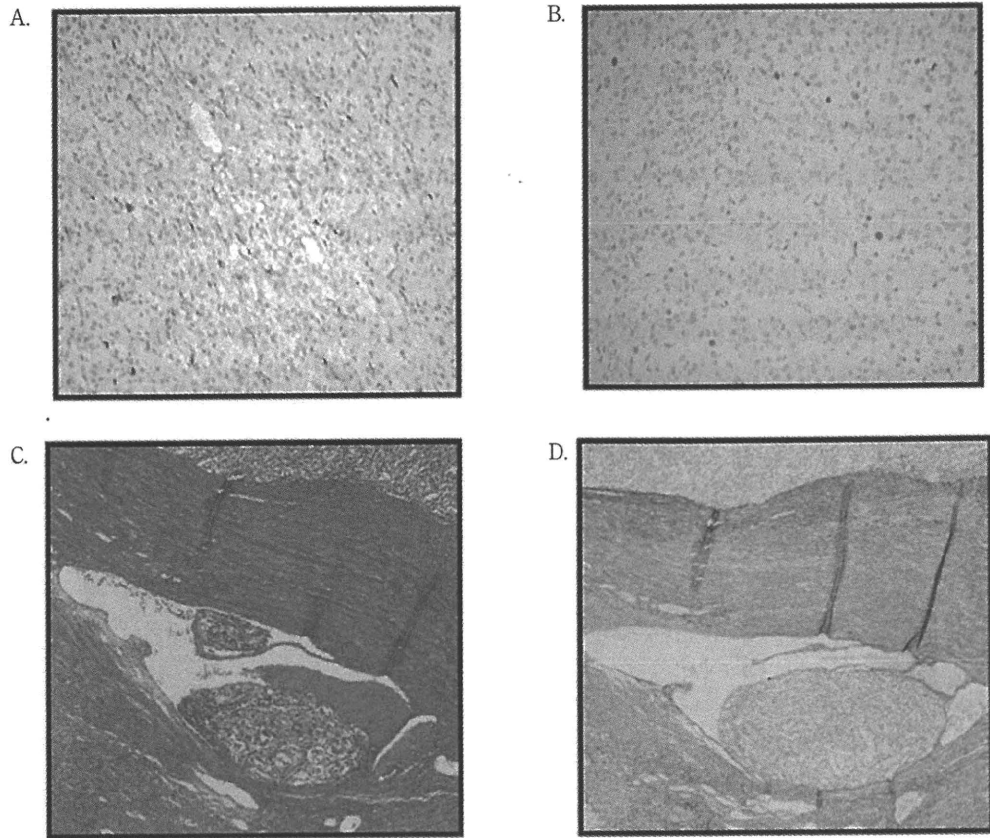


図3 平成6年腫瘍摘出標本(2)

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

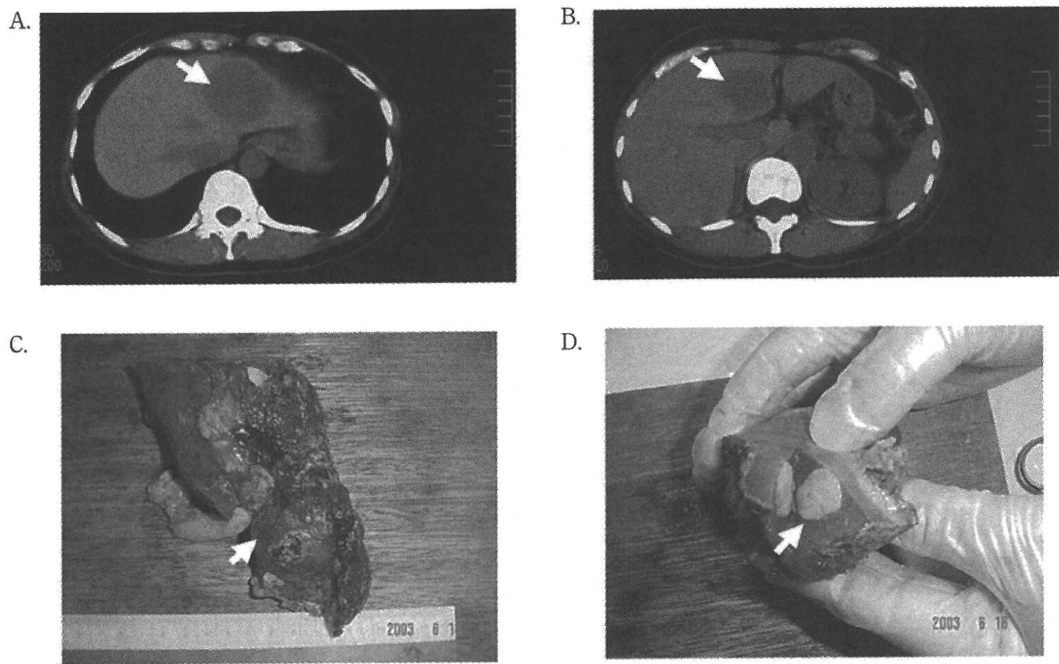


図4 平成15年の腹部単純CT像 (A,B) と摘出肝左葉の肉眼像 (C,D)

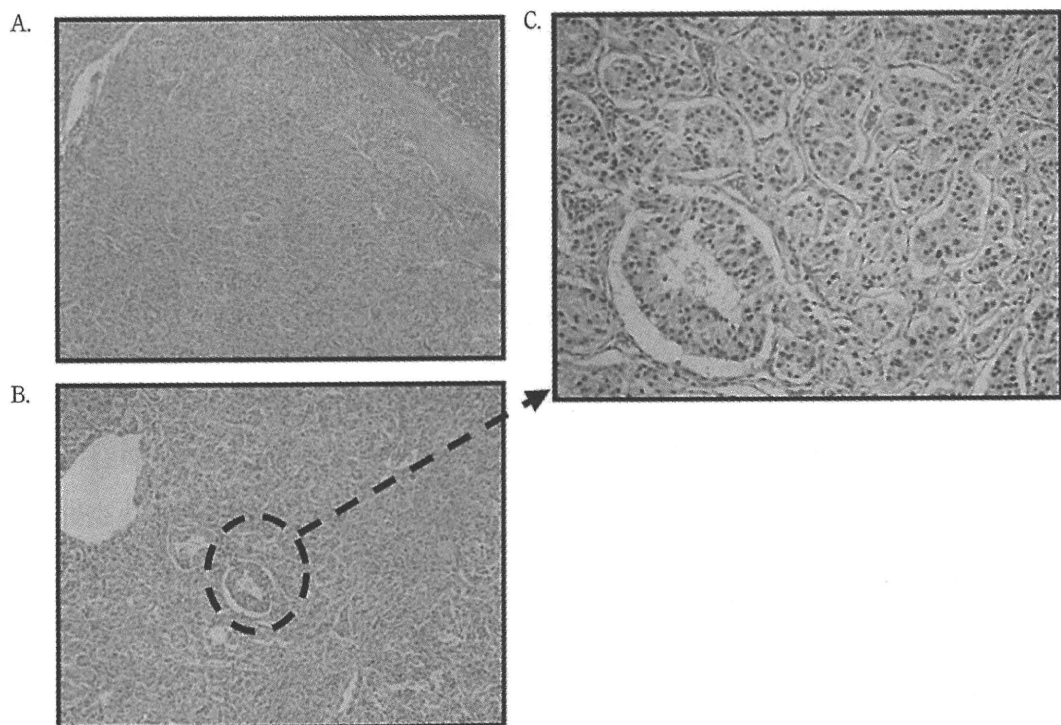


図5 平成15年摘出腫瘍 HE 染色像
(A: ×40, B: ×100, C: ×200)

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巣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瘍が認められ、さらに、胸部単純CT検査では左肺のS₆とS₁₀にも小腫瘍が検出された。この際も¹³¹I-MIBG検査での異常集積はなかったが、2 [¹⁸F]-FDG-PET検査で腫瘍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

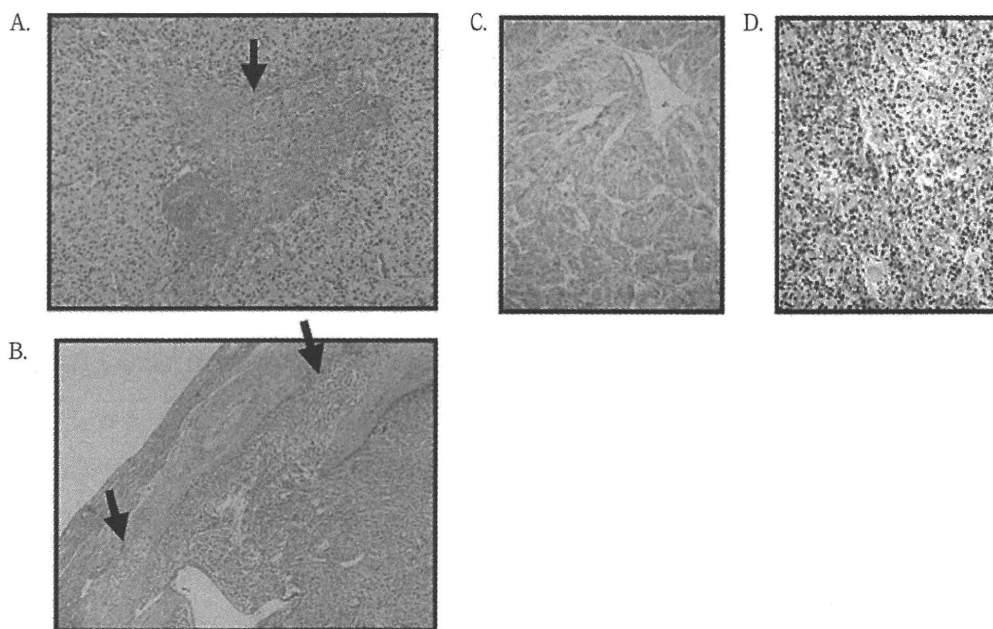


図6 平成15年摘出腫瘍光顕像

A, B: HE 染色, C: グリメリウス染色, D: クロモグラニン染色