

家族内発症を認めた膀胱褐色細胞腫の 1 例

廣瀬 雅代*¹ 供田 文宏*¹ 岩本 譲太郎*¹ 絹野 裕之*¹
山崎 秀憲*¹ 中川 泰三*¹ 小池 勤*¹ 鍵谷 聡志*¹
井上 博*¹ 布施 秀樹*²

A case of bladder pheochromocytoma with familial clustering

Masayo HIROSE*¹, Fumihito TOMODA*¹, Jyotaro IWAMOTO*¹, Hiroyuki KINUNO*¹,
Hidenori YAMAZAKI*¹, Taizo NAKAGAWA*¹, Tsutomu KOIKE*¹, Satoshi KAGITANI*¹,
Hiroshi INOUE*¹, and Hideki FUSE*²

*¹Second Department of Internal Medicine, *²Department of Urology, University of Toyama, Toyama, Japan

要 旨

28 歳，女性。20 歳頃から体重減少と発熱が現われ，その後排尿後に嘔気・嘔吐と動悸を認めるようになった。23 歳時，高血圧と頻脈も指摘され，今回精査のため当科に入院した。家族歴では，母親に膀胱褐色細胞腫の手術歴がある。血圧 176/130 mmHg，脈拍 103 回/分整，眼底に出血と白斑を認めた。24 時間血圧測定では，夜間降圧はなく，排尿後に嘔気・嘔吐の出現とともに血圧と脈拍数は上昇(収縮期血圧 250 mmHg，脈拍 126 回/分)した。血中カテコールアミンは，アドレナリン 52 pg/mL，ノルアドレナリン 14,399 pg/mL とノルアドレナリン優位の上昇を認め，尿中の VMA やノルメタネフリンは高値であった。CT では膀胱内に直径 7 cm の中心部壊死を伴う腫瘍があり，¹²³I-MIBG シンチグラフィでは同部に高度集積を認めた。静脈採血では，腸骨静脈から下大静脈にかけてノルアドレナリンの著明な上昇がみられた。甲状腺髄様癌や副甲状腺腫瘍，カルチノイドの合併は否定された。以上より膀胱褐色細胞腫と診断し，後日腫瘍摘出術が施行された。術後，高血圧と頻脈は消失し，現在に至るまで術後 4 年間再発はない。本例は，家族内発症を呈した膀胱褐色細胞腫の稀な症例であった。

We report herein a rare female case of bladder pheochromocytoma with familial clustering. Her mother had received an operation for bladder pheochromocytoma. When the present case was 20 years of age, body weight loss and fever appeared. Thereafter, nausea, vomiting and palpitation occurred especially at urination, and hypertension and tachycardia emerged. She was referred to our hospital for a further check up of hypertension at the age of 28 years. Her blood pressure was 176/130 mmHg, and pulse rate, 103/min. Hemorrhage and hard exudate were observed at the optic fundi. Twenty-four-hour ambulatory blood pressure monitoring disclosed that her hypertension was characterized by non-dipper type features and transient increases in both blood pressure and pulse rate occurring, especially at urination. Plasma noradrenalin level (14,399 pg/mL) was remarkably elevated, although the plasma adrenalin level (52 pg/mL) was within the normal limits. Computed tomography (CT) showed a mass lesion (7 cm in diameter) with central necrosis in the urinary bladder. ¹²³I-MIBG showed strong uptake in the mass detected by CT. Venous blood sampling disclosed that the plasma noradrenalin concentration was highest at the lower level of the inferior vena cava. Therefore, a diagnosis of bladder pheochromocytoma with familial clustering was made and the pheochromocytoma was surgically removed.

Jpn J Nephrol 2010 ; 52 : 578-583.

Key words : pheochromocytoma, urinary bladder, familial clustering

はじめに

膀胱原発の褐色細胞腫は異所性褐色細胞腫の 10% を占め、また膀胱腫瘍として稀な疾患である¹⁾。臨床症状では、頭痛、心悸亢進、発汗などの発作症状や高血圧などの典型的なものに加え、排尿時発作、肉眼的血尿などがみられる²⁾。褐色細胞腫の家族内発症は約 10% に認められるが³⁾、そのなかで膀胱原発の褐色細胞腫の家族内発症は本邦では報告がない。

われわれは家族内発症の膀胱原発褐色細胞腫を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者：28 歳，女性

主 訴：排尿後の嘔気・嘔吐および動悸

既往歴：26 歳時に虫垂炎のため虫垂切除術

家族歴：近親者に高血圧はみられない。母親が膀胱褐色細胞腫で手術されている。母親は 45 歳時、子宮頸部上皮内癌のため他院で子宮全摘術を受けた後に尿閉が生じた。その際に膀胱鏡で右側壁に径 2 cm の腫瘍が認められ、経尿道的に摘出され褐色細胞腫と診断された。入院中の血圧は術中に一過性に上昇(200 mmHg 以上)した以外は正常で

あり、高血圧の既往はなかった。現在まで再発は認めていない。

現病歴：20 歳頃から体重減少と発熱⁴⁾が現われ、その後排尿後に嘔気・嘔吐と動悸が生じるようになった。26 歳時虫垂炎の手術を受けた際に、頻脈および高血圧(160/100 mmHg)を初めて指摘された。その後高血圧の治療を受けたが、数カ月で自己中断した。28 歳時、健診で高血圧(256/168 mmHg)とともに心電図異常、心拡大、尿蛋白、眼底白斑を指摘され、精査加療のため当科へ入院した。

入院時身体所見：身長 154 cm，体重 47.6 kg，体温 35.7 °C。座位血圧 176/130 mmHg，脈拍 103 回/分，整。先天性の左腕短縮および左手指發育不全を認めた。甲状腺腫なし。肺野，心音には異常なし。腹部は平坦，軟で肝腎脾は触れず，腫瘍を触知しない。神経学的所見は異常なし。眼底に出血，白斑を認めた。

検査所見(Table)：軽度の空腹時血糖と総コレステロールの上昇を認めた。HbA_{1c}は正常であったが、75gOGTT は境界型の糖尿病パターンを示した。検尿では、微量の蛋白と糖を認めたが血尿はなかった。血中カテコールアミンは、血漿アドレナリンは正常範囲内であったが、血漿ノルアドレナリンは著明に上昇していた。また、尿中でもノルアドレナリンとその代謝産物であるバニルマンデル酸、ノルメタネフリンが上昇していた。

Table. Laboratory data on admission

Peripheral blood		Endocrinological test		Urinalysis	
WBC	7,570/ μ L	Adrenalin	52 pg/mL	pH	5.5
RBC	427 \times 10 ⁴ / μ L	Noradrenalin	14,399 pg/mL	Specific gravity	1.009
Hb	12.5 g/dL	Plasma renin activity	5.5 ng/mL/h	Protein	(\pm)
Ht	38.0 %	Aldosterone	8.7 ng/dL	Glucose	(\pm)
Plt	12.7 \times 10 ⁴ / μ L	BNP	310 pg/mL	Occult blood	(-)
		Calcitonin	22 pg/mL		
		PTH-int	35 pg/mL	Urinary assays	
Blood chemistry		TSH	2.75 μ U/m	Protein	0.1 g/day
TP	8.1 g/dL	FT3	3.3 pg/mL	NAG	11.0 U/L
Alb	4.9 g/dL			β_2 MG	895 μ g/L
AST	22 IU/L			VMA	19.5 mg/L
ALT	20 IU/L			Metanephrine	0.05 mg/L
LDH	343 IU/L			Normetanephrine	6.33 mg/L
BUN	15 mg/dL			Adrenalin	5 μ g/L
Cr	0.8 mg/dL			Noradrenalin	1,307.7 μ g/L
UA	5.4 mg/dL				
Na	139 mEq/L				
K	3.7 mEq/L				
Cl	100 mEq/L				
Glu	103 mg/dL				
CHO	245 mg/dL				
HbA _{1c}	4.3 %				

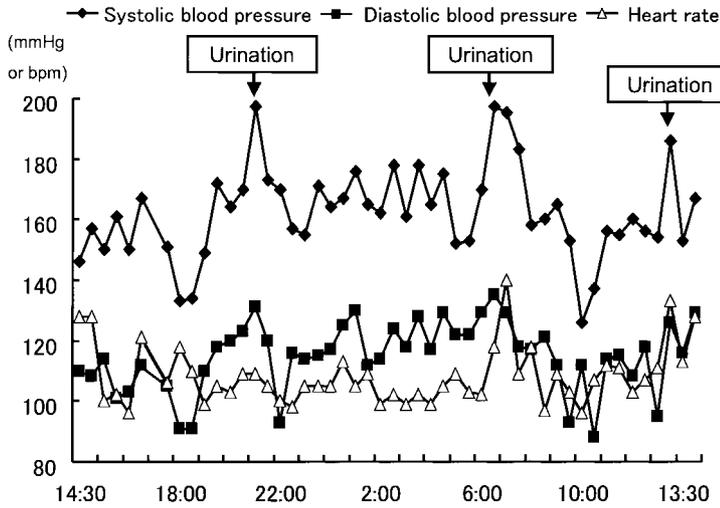


Fig. 1. Ambulatory blood pressure monitoring
Blood pressure increased suddenly just after urination.

胸部 X 線では心拡大，心電図では洞性頻脈を示したが，左室肥大所見はなく，心臓超音波では左室壁の肥厚と全周性の壁運動の低下を認めた。

24 時間血圧測定では夜間降圧がない non-dipper 型を呈し，排尿後に嘔気，嘔吐とともに血圧の著明な上昇と頻脈を認めた (Fig. 1)。シェロングテストでは起立性低血圧はなく，循環血液量は 68 mL/kg と低下は認めなかった。クロニジン負荷試験では，血圧の下降はなく，ノルアドレナリンの分泌抑制もなかった。

画像所見：経静脈性腎盂造影では膀胱底の左側に造影欠損を認めた (Fig. 2)。腹部 CT では膀胱内に直径約 7 cm の腫瘍が認められ，造影 CT で腫瘍の豊富な血流と中心部壊死が描出された (Fig. 3a)。腹部 MRI では膀胱内に T2 で高信号となる腫瘍を認めた (Fig. 3b)。¹²³I-MIBG では膀胱腫瘍に一致した集積を認め，その他の部位では転移を示す集積はなかった (Fig. 4)。

静脈血サンプリング：腸骨静脈から下大静脈の下部にかけて血漿ノルアドレナリン濃度の著明な上昇がみられた (Fig. 5)。

甲状腺髄様癌，副甲状腺機能亢進症の合併は諸検査から否定された。

以上の結果から，家族内発症を呈した膀胱原発の褐色細胞腫と診断した。

治療と経過：褐色細胞腫の診断後， $\alpha 1$ 遮断薬による降圧療法を開始した。投薬後血圧は下降し，排尿後には治療前と同様に血圧は上昇したが，その上昇は軽度となり自覚症状もなかった。降圧が安定した後に，手術のため当院泌尿器科へ転科した。術前の膀胱鏡検査では左壁から内尿道口



Fig. 2. Intravenous pyelogram
The arrow shows a filling defect in the urinary bladder.



a
b

Fig. 3. Abdominal CT and MRI

a : Contrast-enhanced image on CT shows a mass (7 cm in diameter) in the urinary bladder with central necrosis.
b : T2-weighted image on MRI shows a bladder wall mass.

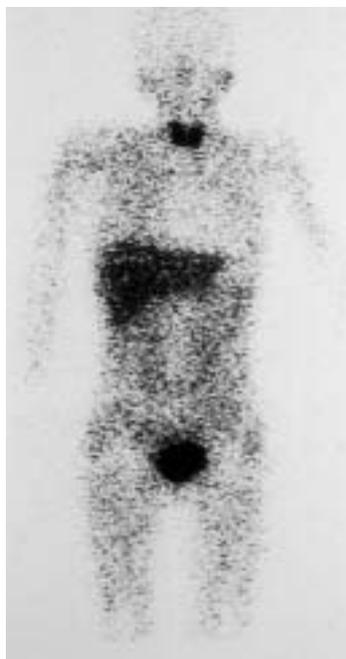


Fig. 4. ¹²³I-MIBG imaging
A strong uptake was detected in the urinary bladder.

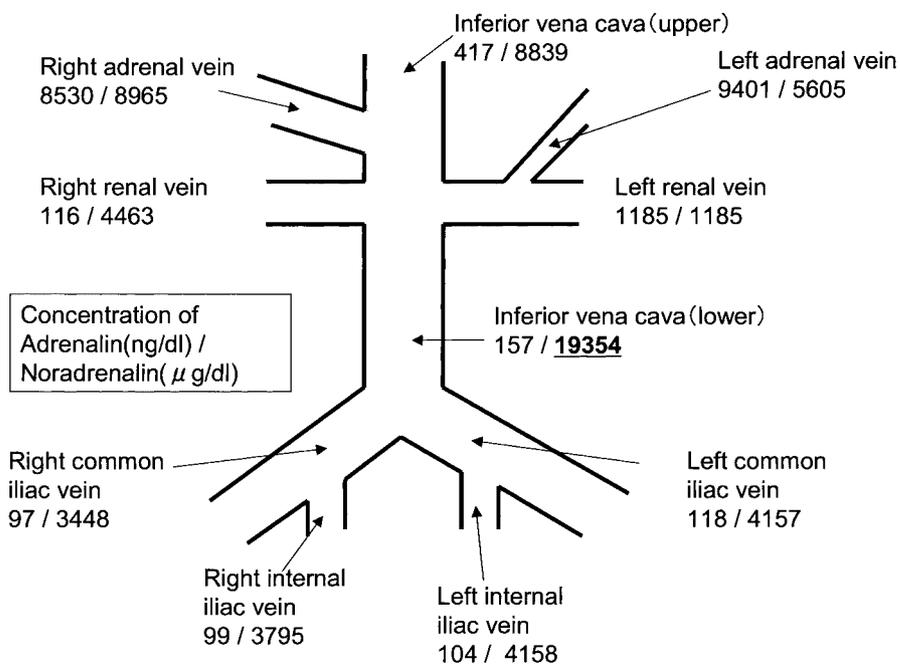


Fig. 5. Venous catecholamine levels in several portions including the adrenal and iliac veins
Venous noradrenalin displayed the highest level in the lower inferior vena cava.



Fig. 6. Macroscopic appearance of the bladder pheochromocytoma
Pheochromocytoma was 6.5 cm in diameter.

にかけて粘膜下腫瘍が認められた。

手術所見：下腹部正中切開で開腹した後に、膀胱を切開し腫瘍を露出させた。腫瘍周囲の血管を結紮した後、腫瘍とともに膀胱を部分切除した。術中の血圧変動はなかった。摘出された腫瘍は径 6.5 cm 大の境界明瞭な黄色の腫瘍で (Fig. 6), 中心部に壊死を認めた。

病理所見：不整な核をもつ異型細胞が血管を含んで増殖し、それらの細胞は細い線維性隔壁によって分けられ、明瞭な胞巣状構造を呈していた (Fig. 7a)。摘出リンパ節のうち左内腸骨リンパ節に腫瘍の転移が認められ (Fig. 7b), 悪

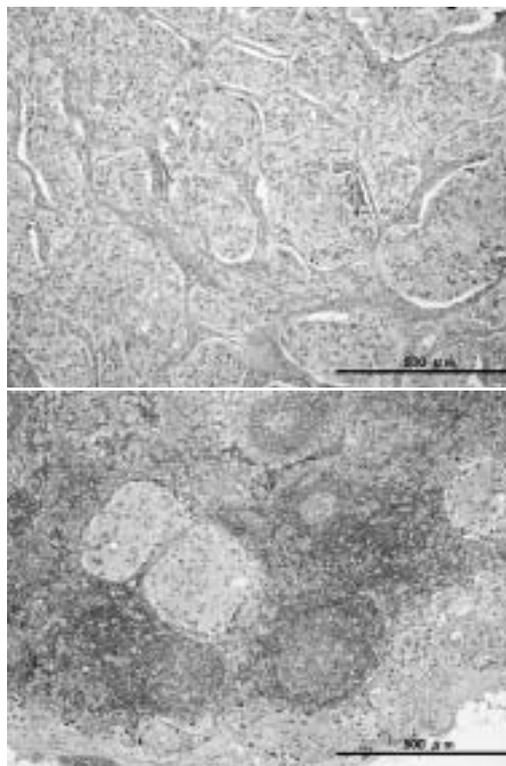


Fig. 7. Light microscopic findings (Hematoxylin-eosin stain) of the bladder tumor and invasion to lymph node
a : Accumulations of tumor cells separated by a thin fibrous wall, showing a nest or trabeculae-like structure in the bladder tumor
b : Invasions of tumor cells to the iliac lymph nodes

性褐色細胞腫と診断された。術後、高血圧と頻脈は消失し、現在に至るまで術後4年間再発はない。

考 察

膀胱褐色細胞腫は膀胱壁内の筋層、粘膜下に存在する神経堤由来のクロム親和性細胞より発生すると考えられている。膀胱褐色細胞腫は副腎外褐色細胞腫(パラガングリオーマ)の10%を占め¹⁾、全膀胱腫瘍のうちでは0.06%以下である²⁾。副腎外の褐色細胞腫では家族内発症が散見されるが³⁾、本例のような家族性の膀胱原発褐色細胞腫はわれわれの調べ得た範囲では本邦で報告がなく、稀有な症例であった。

膀胱褐色細胞腫の臨床症状は、通常の褐色細胞腫で見られる頭痛、心悸亢進、発汗などの発作性症状や高血圧などのほかに、排尿時発作、肉眼的血尿などが報告されている。特に、排尿時発作は膀胱褐色細胞腫に特徴的の症状であり、膀胱充満時や排尿を契機に腫瘍からカテコールアミンが遊離され、頭痛や動悸、高血圧、発汗、ときとして失神をきたす²⁾。本例では血尿は認めなかったが、24時間血圧測定により排尿後に頭痛、嘔気・嘔吐、動悸の出現とともに著明な血圧上昇を認めた。

従来、褐色細胞腫の約10%が遺伝性といわれていたが、今日では約25%に遺伝的要因があることが明らかとなった⁶⁾。例えば、褐色細胞腫を合併する多発性内分泌腺腫症(MEN)2A型、2B型は、*RET*遺伝子の変異によって発症する。von Hippel-Lindau(VHL)病は、常染色体優性遺伝の疾患で*VHL*遺伝子の変異が生じ、10~20%に褐色細胞腫を合併する。同じく常染色体優性遺伝の疾患であるneurofibromatosis(NF)type 1では、*NF1*遺伝子に変異が生じ、褐色細胞腫の合併が5%未満にみられる。さらに、昨今の遺伝子研究の目覚ましい進歩により、多くの症例で遺伝子異常が明らかになってきた。そのなかで、ミトコンドリアの電子伝達系に参与するmitochondria complex IIを構成するsuccinate dehydrogenase(SDH)の遺伝子が褐色細胞腫の原因遺伝子として最近注目されている。SDHにはSDHA、SDHB、SDHC、SDHDの4つのサブユニット蛋白があるが、このうちSDHD、SDHC、SDHBの各遺伝子の変異が家族性のパラガングリオーマや褐色細胞腫の発症に寄与することが報告されている⁷⁾。Amarらは314例の褐色細胞腫のうち86例で遺伝子変異を同定し、そのうちSDHBでは6.7%、SDHDでは3.5%に遺伝子変異を認めている⁸⁾。さらに、*SDHB*遺伝子が褐色細胞腫の悪性化と強く関連しているこ

とも報告されている。*SDHB*の変異において高率に(7/8例=87%)遠隔転移が生じること⁹⁾や、悪性褐色細胞腫では*SDHB*変異陽性例は陰性例と比較して転移までの期間が短く予後が不良であること¹⁰⁾が報告されている。悪性褐色細胞腫の*SDHB*変異陽性例では、初発の腫瘍が腹部のパラガングリオーマであることが多い(12例/13例=92%)¹¹⁾。本例では、腫瘍の家族内集積に加えて悪性所見かつ副腎外発症であったことを考慮すると、*SDHB*遺伝子変異の可能性が考えられる。しかし、原因遺伝子の検索は行っておらず、その診断と更なる病態把握のため、本人と母親についての遺伝子診断が実施されることが望ましい¹²⁾。

結 語

副腎外の褐色細胞腫において家族内発症が散見されるが³⁾、本例のような家族性の膀胱原発褐色細胞腫は本邦では報告がなく、非常に稀な症例と考えられた。

文 献

- Whalen RK, Althausen AF, Daniels GH. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol* 1992; 147: 1-10.
- Das S, Bulusu NV, Lowe P. Primary vesical pheochromocytoma. *Urology* 1983; 21: 20-24.
- Elder EE, Elder G, Larsson C. Pheochromocytoma and functional paraganglioma syndrome: no longer the 10% tumor. *J Surg Oncol* 2005; 89: 193-201.
- Gordon DL, Atamian SD, Brooks MH, Gattuso P, Castelli MJ, Valaitis J, Thomas W Jr. Fever in pheochromocytoma. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1269-1272.
- Glowniak JV, Shapiro B, Sisson JC, Thompson NW, Coran AG, Lloyd R, Kelsch RC, Beierwaltes WH. Familial extra-adrenal pheochromocytoma. A new syndrome. *Arch Intern Med* 1985; 145: 257-261.
- Gimenez-Roqueplo AP, Lehnert H, Mannelli M, Neumann H, Opoche G, Maher ER, Plouin PF; European Network for the Study of Adrenal Tumours Pheochromocytoma Working Group. Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clin Endocrinol* 2006; 65: 699-705.
- Young AL, Baysal BE, Deb A, Young WF Jr. Familial malignant catecholamine-secreting paraganglioma with prolonged survival associated with mutation in the succinate dehydrogenase B gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4101-4105.
- Amar L, Bertherat J, Baudin E, Ajzenberg C, Bressac-de Paillerets B, Chabre O, Chamontin B, Delemer B, Giraud S, Murat A, Niccoli-Sire P, Richard S, Rohmer V, Sadoul JL, Stropf L, Schlumberger M, Bertagna X, Plouin PF, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP. Genetic testing in pheochromocytoma

- or functional paraganglioma. *J Clin Oncol* 2005 ; 23 : 8812–8818.
9. Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V, Khau Van Kien P, Corvol P, Plouin PF, Jeunemaitre X ; COMETE Network. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res* 2003 ; 63 : 5615–5621.
10. Amar L, Baudin E, Burnichon N, Peyrard S, Silvera S, Bertherat J, Bertagna X, Schlumberger M, Jeunemaitre X, Gimenez-Roqueplo AP, Plouin PF. Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007 ; 92 : 3822–3828.
11. Brouwers FM, Eisenhofer G, Tao JJ, Kant JA, Adams KT, Linehan WM, Pacak K. High frequency of SDHB germline mutations in patients with malignant catecholamine-producing paragangliomas : implications for genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab* 2006 ; 91 : 4505–4509.
12. Petri BJ, van Eijck CH, de Herder WW, Wagner A, de Krijger RR. Pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. *Brit J Surg* 2009 ; 96 : 1381–1392.