

副腎偶発腫瘍が診断の契機となった褐色細胞腫の1例

久保 敬二

I. 緒 言

副腎と無関係な疾患・症状の精査, または健診に際し施行された画像検査で偶然に副腎腫瘍が発見された場合, それらの腫瘍を総称して副腎偶発腫瘍という。近年, 画像診断技術の進歩と普及により, 副腎偶発腫瘍が増加している。今回著者は, 副腎偶発腫瘍が診断の契機となった褐色細胞腫の1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

II. 症 例

症例: 44才, 女性。

主訴: なし。

既往歴: 特記事項なし。

嗜好歴: 喫煙なし, 飲酒なし。

家族歴: 祖父に肝臓癌。祖母に高血圧, 脳腫瘍, 肺癌。母に高血圧, 甲状腺癌。

現病歴: 当科入院14日前に感染性腸炎で当院内視鏡内科を受診した。その際に施行された腹部超音波検査で右副腎腫瘍を指摘された。感染性腸炎の治療は当科入院4日前に終了した。副腎腫瘍精査目的に当科に入院した。

現症: 身長155.4cm, 体重47.6kg, BMI 19.7kg/m², 血圧153/92mmHg, 脈拍73回/分, 体温36.9℃, 眼瞼結膜に貧血なし, 眼球結膜に黄疸なし, 甲状腺腫大なし, 両肺呼吸音正常, 心音に異常なし, 腹部は平坦軟で圧痛なし, 肝脾腫なし, 両下肢浮腫なし。

入院時検査: 当科入院時の主な検査結果を表1に示す。入院時の血液検査では軽度白血球増多, 血小板数増加, 脂質代謝異常を認めた。空腹時血糖値は109mg/dLと正常範囲内であったが, HbA1cは6.4%と軽度高値であった。内分泌関連検査を表2に示す。血中アドレナリンは正常上限の6.3倍と高値, 血中ノルアドレナリンは正常上限の2.8倍と高値であった。尿中アドレナリンは正常上限の30.3倍と高値, 尿中ノルアドレナリンは正常上限の7.4倍と高値であった。血中, 尿中ともノルアドレナリンよりアドレナリンの増加がより顕著であった。尿中メタネフリンは正常上限の65倍と高値, 尿中ノルメタネフリンは正常上限の31.8倍と高値であった。アドレナリン, ノルアドレナリン以外

レナリンは正常上限の30.3倍と高値, 尿中ノルアドレナリンは正常上限の7.4倍と高値であった。血中, 尿中ともノルアドレナリンよりアドレナリンの増加がより顕著であった。尿中メタネフリンは正常上限の65倍と高値, 尿中ノルメタネフリンは正常上限の31.8倍と高値であった。アドレナリン, ノルアドレナリン以外

表1 入院時検査成績

Peripheral blood		ALP	148	U/L
WBC	8200 / μ L	AST	27	U/L
RBC	415 \times 10 ⁴ / μ L	ALT	26	U/L
Hb	12.1 g/dL	LDH	187	U/L
Ht	36 %	γ GTP	34	U/L
PLT	49.9 \times 10 ⁴ / μ L	BUN	10.8	mg/dL
Urinalysis		Cre	0.67	mg/dL
Protein	(-)	Na	141	mEq/L
Glucose	(-)	K	4.6	mEq/L
Ketone	(-)	Cl	104	mEq/L
Tumor marker		Ca	9.5	mg/dL
CEA	1.7 ng/mL	IP	3.8	mg/dL
Blood chemistry		TG	161	mg/dL
TP	6.6 g/dL	HDL-C	82	mg/dL
ALB	4.1 g/dL	LDL-C	156	mg/dL
CRP	0.2 mg/dL	FPG	109	mg/dL
T. Bil	0.4 mg/dL	HbA1c	6.4	%

FPG: Fasting Plasma Glucose

表2 内分泌関連検査成績

Pituitary hormone		Adrenal hormone (Blood study)	
GH	0.28 ng/mL	Cortisol	19.1 μ g/dL
LH	11.0 mIU/mL	Aldosterone	171 pg/mL
FSH	6.4 mIU/mL	PRA	0.8 ng/mL/hr
Prolactin	28.1 ng/mL	DHEA-S	96 μ g/dL
ACTH	60.0 pg/mL	Adrenaline	630 pg/mL
TSH	2.56 μ IU/mL	Noradrenaline	1278 pg/mL
Thyroid hormone		Dopamine	16 pg/mL
Free T3	2.88 pg/mL	(Urine collection)	
Free T4	0.99 ng/dL	Free Cortisol	35.8 μ g/day
Parathyroid hormone		Adrenaline	681 μ g/day
intact-PTH	56 pg/mL	Noradrenaline	873 μ g/day
Other hormone		Dopamine	1000 μ g/day
Calcitonin	1.62 pg/mL	Metanephrine	13 mg/day
		Normetanephrine	8.9 mg/day

PRA: Plasma Renin Activity

DHEA-S: Dehydroepiandrosterone Sulfate

表3 75g経口ブドウ糖負荷試験

	前	30分	60分	120分
血糖値	109	194	186	106
IRI	4.29	19.02	44.25	20.35

IRI: Immunoreactive Insulin

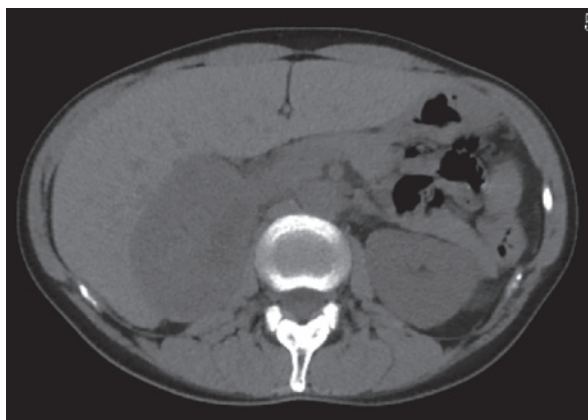


図1 腹部CT検査 (水平断像)

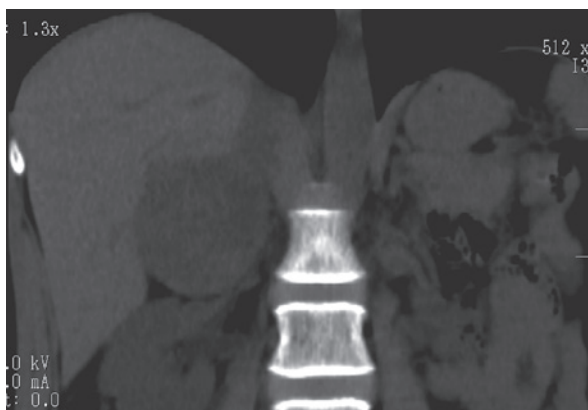
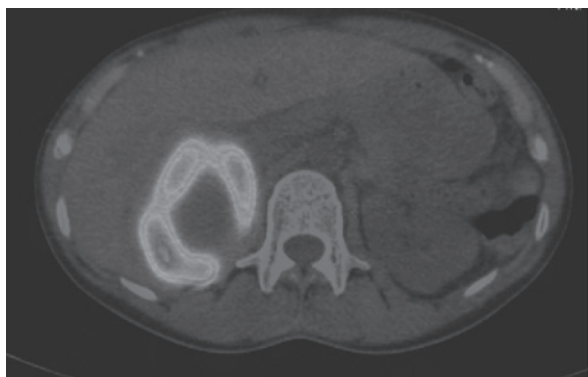


図2 腹部CT検査 (冠状断像)

図3 ^{123}I -MIBGシンチグラフィのSPECT画像

の副腎ホルモンに異常を認めなかった。下垂体ホルモンと甲状腺ホルモンに異常を認めなかった。75g経口ブドウ糖負荷試験では血糖値から「正常型」と判定された。なお、1時間値が高値のため「正常型」であっても「境界型」に準じた取り扱いが必要と判定された(表3)。副甲状腺ホルモン、血清カルシトニン濃度、癌胎児性抗原(CEA)濃度はいずれも正常範囲内であった。甲状腺超音波検査では甲状腺内に腫瘍を認めなかった。腹部CT検査で右副腎に80mm×50mmの腫瘍を認めた(図1, 2)。 ^{123}I -MIBGシンチグラフィでは右副腎腫瘍に一致してMIBGの集積亢進を認め、CTと組み合わせたSPECT画像では右副腎腫瘍に一致して取り込みを認めた(図3)。

臨床経過: ホルモン検査と画像検査より右副腎腫瘍による褐色細胞腫と診断した。入院時の血圧は153/92mmHgと高値であった。ドキサゾシンメシル酸塩1mg/日の投与で、入院中血圧は110-130/60-80mmHg程度にコントロールされた。検査終了したため第6病日に退院した。退院後もドキサゾシンメシル酸塩1mg/日の投与を継続した。家庭血圧は110-120/60-80mmHg程度に良好にコントロールされた。他院泌尿器科で右副腎摘出術施行予定となり転院となった。

Ⅲ. 考 察

副腎偶発腫瘍は剖検例の1.45~33%, 画像診断施行例の0.5~9.0%にみられる比較的頻度の高い疾患である^{1) 2)}。発見の契機としては無症状で人間ドックなどの健診で発見される症例が31.6%と最も多く、腫瘍の診断法は腹部CT検査が多数(69.7%)を占め、腹部超音波検査が26.6%, MRIが3.7%であった³⁾。病因別の頻度では、ホルモン非産生腺腫が約半数(50.8%)を占め、次いでコルチゾール産生腺腫(10.5%), 褐色細胞腫(8.5%), アルドステロン産生腺腫(5.1%), 悪性腫瘍の転移(3.7%), 骨髄脂肪腫(3.4%)の順であった³⁾。副腎偶発腫瘍が発見される頻度は加齢に伴って上昇し、20~29歳ではおよそ0.2%であるが70歳以上ではおよそ7%になるとされている⁴⁾。

厚生労働省による全国疫学調査で、褐色細胞腫患者の平均年齢は男性53.6歳、女性51.6歳であり、男女比は1.1:1であった。高血圧を呈する症候性は66.3%(発作型38.5%, 持続型27.8%), 無症候性が33.7%であった。悪性例、家族内発症例、副腎外発症例、両側副腎発症例は5.0~11.3%であった。腫瘍摘出術施行

率は91.8%であった。内視鏡下腫瘍摘出術が約15%で施行され、摘出成功率89.7%、術中のアクシデント発生率は5.1%で開腹術と差を認めなかった。81.4%が治癒ないし改善、13.7%が不変ないし悪化、1.8%が死亡、不明は3.1%であった³⁾。

褐色細胞腫では高頻度(25~75%)に糖代謝異常を合併する⁵⁾。本症例でもHbA1cの高値と75g経口ブドウ糖負荷試験で負荷後1時間値の高値を認めた。褐色細胞腫での耐糖能異常の発症機序には、カテコールアミンの過剰分泌による α_2 受容体を介したインスリン分泌の抑制、 β 受容体を介したグルカゴン分泌の亢進、肝での糖新生の促進、末梢組織での糖利用の低下、など複数の要因が関与しているとされる⁶⁾。褐色細胞腫患者における耐糖能異常は、腫瘍切除後に速やかに改善する傾向が認められることから、過剰カテコールアミンによる直接的・可逆的なインスリン分泌・標的臓器への作用と考えられる⁷⁾。

多発性内分泌腫瘍症(Multiple Endocrine Neoplasia: MEN)は種々の内分泌臓器を中心に過形成性病変、腫瘍性病変が多発する疾患であり、その臨床像から1型(MEN1)、2型(MEN2)に大別される。MEN1、MEN2ともに浸透率の高い常染色体性優性遺伝性疾患で、患者の子は50%の確率で変異遺伝子を受け継ぎ、変異遺伝子を有する場合の生涯発症率はほぼ100%である⁸⁾。MEN2は甲状腺髄様癌、副腎褐色細胞腫、副甲状腺過形成/腺腫を主徴とする。本症例では甲状腺エコーで甲状腺腫瘍を認めなかったこと、副甲状腺ホルモン(PTH)、カルシトニン、CEAがいずれも正常範囲内であったことからMEN2の可能性は否定できると考えた。MEN2では甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、副甲状腺腺腫の順で腫瘍が発生すると考えられている。MEN2による褐色細胞腫では、褐色細胞腫と診断された時点で高頻度に甲状腺髄様癌を合併する。褐色細胞腫と診断された時点で甲状腺髄様癌が発見された場合、カテコラミンクライシスを避ける目的で、褐色細胞腫の手術を先に行ってから甲状腺髄様癌の手術を行うことが推奨されている。褐色細胞腫の診断の過程で必ずMEN2の可能性を検討しておく必要がある。

ノルアドレナリンからアドレナリンへの変換酵素は副腎髄質にのみ存在する⁹⁾。本症例においてはノルアドレナリンよりアドレナリンの増加が優位であったことから、副腎髄質原発の腫瘍と考えられた。腹部CT検査で右副腎に腫瘍を認めたことから、右副腎髄質原発の褐色細胞腫と診断した。ホルモンの分泌パターン

と腫瘍の発生部位が一致した症例と考えられた。過去10年間で褐色細胞腫の診断例は3倍以上増加している¹⁰⁾。それは罹患率の増加というより診断技術の進歩によると考えられる。一方、悪性例は約10%であり、その対策の必要性が高まっている¹⁰⁾。悪性例でも初回診断時には副腎性の単発性腫瘍が多く、明らかな転移を認めないことから、良性と診断される例が多い。このため、褐色細胞腫ではたとえ良性と診断しても必ず「悪性の可能性」を考慮して、慎重な経過観察を行うことが重要である。

IV. 結 語

副腎偶発腫瘍が診断の契機となった褐色細胞腫の1例を経験したので報告する。副腎偶発腫瘍の約半数は非機能性腺腫であるが、残りの約半数の中には外科的治療適応となる機能性腺腫および副腎癌が含まれている可能性があり、発見された際には内分泌学的精査および画像精査を総合して治療法を選択する必要がある。

文 献

- 1) Barzon L, Sonino N, Fallo F, et al: Prevalence and natural history of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol* 149: 273~285, 2003.
- 2) Kamel N, Corapcioglu D, Uysal AR, et al: The characteristics of nine patients with adrenal incidentalomas. *Endocr J* 42: 497~503, 1995.
- 3) 名和田新, 一城貴政, 上芝元: 副腎ホルモン産生異常に関する研究班 平成16年度研究報告書, 平成14年度~16年度総合研究報告書, 本邦における5年間の継続的副腎偶発腫瘍疫学調査-最終報告-. 121~129, 2005.
- 4) Young WF Jr: The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med* 356: 601~610, 2007.
- 5) Turnbull DM, Johnston DG, Albertikg, et al: Hormonal and metabolic studies in a patient with a pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 51: 930~933, 1980.
- 6) Porte D Jr, Graber AL, Kuzuya T, et al: The effect of epinephrine on immunoreactive insulin levels in man. *J Clin Invest* 45: 228~236, 1966.
- 7) Wiesner TD, Bluher M, Windgassen M, et al:

- Improvement of insulin sensitivity after adrenalectomy in patients with pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 3632～3636, 2003.
- 8) Wells SA Jr, Asa SL, Dralle Hm, et al: Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid* 25: 567～610, 2015.
- 9) Pacholczyk T, Blakely RD, Amara SG: Expression cloning of a cocaine and antidepressant sensitive human noradrenaline transporter. *Nature* 350: 350～354, 1991.
- 10) 成瀬光栄, 島本和明, 伊藤貞嘉ほか: 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班 平成21年度研究報告書, 3～24, 2010.

A case of pheochromocytoma diagnosed by investigation of an adrenal incidentaloma

Keiji Kubo

Department of Diabetes and Endocrinology, Hiroshima Prefectural Hospital

Summary

A 44-year-old woman was found to have a right adrenal tumor by abdominal ultrasonography when she was being treated for infectious enteritis at the gastroenterology department of our hospital. The patient was admitted to our department for investigation. On admission, her blood pressure was 153/92 mmHg. Abdominal CT scanning revealed a tumor (80 mm × 50 mm in diameter) in the right adrenal gland. Serum levels of adrenaline (630 pg/mL) and noradrenaline (1278 pg/mL) were high, and urinary levels of adrenaline (681 μg/day) and noradrenaline (873 μg/day) were also elevated. Moreover, urinary levels of metanephrine (13 mg/day) and urinary normetanephrine (8.9 mg/day) were high. ¹²³I-MIBG scintigraphy showed an increase of MIBG uptake by the right adrenal tumor. Pheochromocytoma was diagnosed from these findings. This case illustrates that an adrenal incidentaloma may be a functioning tumor which requires surgical treatment. When an incidentaloma is found, the diagnosis should be established from the results of endocrine and imaging studies, after which appropriate management should be selected.