

正常血圧および正常尿中カテコラミン値を示した褐色細胞腫の一例：腫瘍組織中オピオイドペプチド含量の検討

本村，健太
門司労災病院内科

岡野，淳一
門司労災病院内科

佐々木，達
門司労災病院内科

萩原，健
門司労災病院内科

他

<https://doi.org/10.15017/7329582>

出版情報：福岡醫學雑誌. 85 (9), pp.271-275, 1994-09-25. Fukuoka Medical Association
バージョン：
権利関係：



正常血圧および正常尿中カテコラミン値を示した褐色細胞腫の一例 ——腫瘍組織中オピオイドペプチド含量の検討——

門司労災病院内科

本村 健太・岡野 淳一・佐々木 達・荻原 健
石井 英博・田中 晃・井林 博

門司労災病院泌尿器科

安部 純史・倉本 博

九州大学第三内科

柳瀬 敏彦・谷口 晋・西 芳寛
高柳 涼一・名和田 新

久留米大学第二病理

中 野 龍 二

A Case of Adrenal Pheochromocytoma with Normotention and Normal Levels of Urinary Excretion of Catecholamines

Kenta MOTOMURA, Junichi OKANO, Itaru SASAKI, Takeshi OGIHARA
Hidehiro ISHII, Akira TANAKA and Hiroshi IBAYASHI

Division of Internal Medicine, Moji Rosai Hospital, Kitakyushu

Yoshihumi ABE and Hiroshi KURAMOTO

Division of Urology, Moji Rosai Hospital, Kitakyushu

Toshihiko YANASE, Susumu TANIGUCHI, Yoshihiro NISHI,
Ryoichi TAKAYANAGI and Hajime NAWATA

Third Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine Kyushu University 60, Fukuoka 812

Ryuji NAKANO

The Second Department of Pathology, Kurume University, School of Medicine Kurume 830

Abstract A 62-year-old man was admitted to our hospital for further examination of right adrenal mass accidentally pointed out by ultrasonogram. He had no symptoms and no physiological abnormalities. Endocrinological examinations revealed normal adrenocortical function, excluding the possibility of functioning adrenocortical adenoma. Pheochromocytoma seemed to be also unlikely since 24-hr urinary excretion of catecholamines were within normal limits. The tumor was surgically removed and histopathologically diagnosed as pheochromocytoma.

This case of adrenal incidentaloma is unique in that little sign of pheochromocytoma was presented before operation. The reasons were discussed especially in respect of tissue contents of catecholamines and opioid peptide in comparison with other cases with pheochromocytoma we had experienced.

はじめに

近年、画像診断の発達により偶然発見される副腎腫

瘍 Incidentaloma が増加しており、その診断や取り扱いが問題となることがある。今回われわれは、術前検査にて診断し得ず、術後に褐色細胞腫と判明した副腎

偶発腫瘍例を経験したので、この腫瘍の性質に関し、九州大学第三内科での経験症例と比較し、考察を加え報告する。

症 例

症例：62 歳，男性

主訴：とくになし

既往歴，家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：平成 4 年 4 月，飲酒中に，痙攣をともなう意識消失発作をきたし近医入院。頭部 CT にて橋に低吸収域を認め脳梗塞によるてんかん発作と診断された。スクリーニングのため腹部超音波検査を施行されたところ右副腎部腫瘍を指摘され，精査目的にて当院紹介入院となった。

現症：入院時の血圧は 142/58 mmHg，心拍数 84/分，整で，理学的，神経学的に異常所見を認めなかった。入院中の血圧もほぼ正常で，異常な変動も認められず，また動悸，頭痛，発汗などの訴えもみられなかった。

検査成績：入院時一般検査 (Table 1) では異常を認めなかったが，腹部超音波検査および CT 検査にて右副腎部に径 5~6 cm の腫瘍が描出された (Figure 1)。尿中 17-OHCS，17-KS，尿中カテコラミン 3 分画および VMA の各値および Rapid Combined Test，血中レニン・アルドステロン系はすべて正常であり (Table 2)，また，血中カルシトニンおよび CEA 値も正常であった。腹部血管造影では，右副腎部に動脈相早期から

血管新生像や腫瘍濃染像を認めた。

入院後経過：非機能性副腎腫瘍と考えられたが，悪性腫瘍が疑われたため当院泌尿器科にて手術となった。術中，腫瘍操作時に収縮期血圧が 240 mmHg まで上昇し，褐色細胞腫が疑われた。組織病理所見では，正常副腎皮質に接するように充実性腫瘍が見られ，Grimelius 染色にて好銀顆粒陽性であり，褐色細胞腫の診断であった。核異型や核分裂像は認められなかった (Figure 2)。

摘出腫瘍組織中のカテコラミン，メチオニンエンケファリンの含量を測定し，過去九州大学第三内科で検討された 14 例の褐色細胞腫のそれらの値と比較した (Table 3)。腫瘍中エピネフリン 0.16 mg/mgWT，ノルエピネフリン 5.9 mg/mgWT とノルエピネフリン優位の産生を示した。なお，本症例以外の尿中カテコラミン値はいずれも異常高値を呈し，術前に褐色細胞腫と診断されている。

考 察

副腎偶発腫瘍 149 例の本邦集計では 53 例の手術例中 3 例が褐色細胞腫であったと報告されている³⁾。本症例は，術前のスクリーニング検査において尿中カテコラミンおよび VMA 値が正常であったため，他の確定診断目的の検査が施行されず，術後に褐色細胞腫と判明した。Krane²⁾のおこなった 32 例の褐色細胞腫の統計では，臨床的に褐色細胞腫が疑われなかった 11 例中，カテコラミンに関する検索がなされたのは 1 例の

Table 1 Laboratory findings on admission.

Urinalysis		Chemistry	
protein	(-)	TP	7.2 g/dl
glucose	(-)	Alb	4.7 g/dl
OB	(-)	T-bil	0.6 mg/dl
Hematology		GOT	20 IU/L
WBC	6900 / μ l	GPT	23 IU/L
RBC	411×10^4 / μ l	ALP	156 IU/L
Hb	13.5 g/dl	UA	7.2 mg/dl
Ht	40.0 %	BUN	15 mg/dl
Plt	24.2×10^4 / μ l	Cr	1.0 mg/dl
Chest X-P	normal	Na	143 mEq/L
ECG	normal	K	3.5 mEq/L
Head CT	low density spot in pons	Cl	107 mEq/L
		Ca	8.5 mg/dl
		BS	8.7 mg/dl
		Serology	
		CRP	0.6 mg/dl

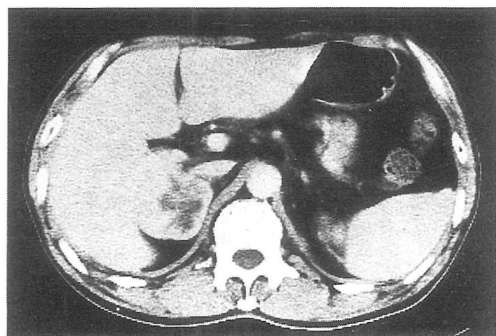


Fig. 1 Enhanced computed tomography of upper abdomen. It demonstrates the right adrenal tumor about 50 mm diameter.

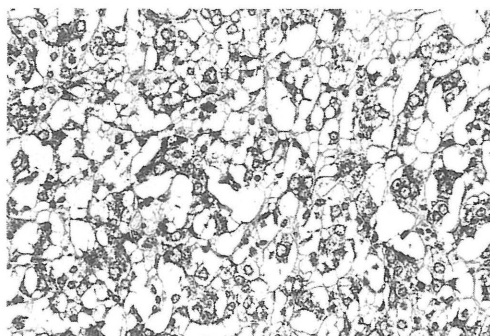


Fig. 2 Photomicrograph of the rt. adrenal tumor. (Grimelius staining, $\times 200$) Tumor tissue is hypervascular and tumor cells with granular or vacuolar cytoplasm proliferate in trabecular and glandular pattern. Argyrophil granules are positive in this tissue and diagnosed as pheochromocytoma. Karyomorphism are normal and karyomitosis are not seen.

Table 2 Endocrinological examinations

Urinary 17-OHCS and 17-KS

	day	1	2	3	normal range
Urinary 17-OHCS		5.0	4.0	3.4	(3.6~9.0 mg/day)
Urinary 17-KS		3.58	4.07	3.54	(2.9~14.8 mg/day)

Rapid combined test

	time	9 : 00	17 : 00	21 : 00	↓ Dex 1 mg p.o. ACTH ↓	9 : 00	9 : 30	10 : 00
Plasma ACTH (pg/ml)		45.7	36.2	13.1				
Serum cortisol (μ g/dl)		17.5	14.9	4.0		1.3	21.2	24.7

Plasma renin activity (PRA) and plasma aldosterone concentration (PAC)

	day	1	2	3	normal range
PRA		2.48	2.10	2.98	(0.5~2.0 ng/ml/hr)
PAC		50.2	52.6	57.3	(56.9~150.3 pg/ml)

Urinary catecholamines

	day	1	2	3	normal range
Epinephrine		7.0	8.0	11.0	(<15 μ g/day)
Norepinephrine		77	75	120	(10~150 μ g/day)
VMA		3.0	2.0	3.8	(2.0~6.0 mg/day)

Dex : dexamethasone

ACTH ↓ : cortrosyn 250 μ g i. v.

Table 3 Contents of catecholamine and Met-enkephalin like immunoreactivity (LI) in pheochromocytomas

	type of hypertension	epinephrine ($\mu\text{g}/\text{mgWT}$)	norepinephrine ($\mu\text{g}/\text{mgWT}$)	Met-enkephalin-LI (ng/mgWT)	origin of tumor
present case	normotention	0.16	5.9	1.8	adrenal
1	normotention	11.80	8.2	20.1	adrenal
2	normotention	4.56	0.5	10.7	adrenal
3	paroxysmal HT	3.43	2.4	16.5	adrenal
4	paroxysmal HT	3.30	2.4	10.4	adrenal
5	paroxysmal HT	0.01	1.1	1.7	adrenal
6	paroxysmal HT	0.32	12.8	0.5	adrenal
7	paroxysmal HT	0.18	3.0	3.6	adrenal
8	paroxysmal HT	0.12	3.9	0.8	adrenal
9	paroxysmal HT	2.37	13.1	1.5	adrenal
10	paroxysmal HT	1.30	7.8	0.6	adrenal
mean $\pm$ SE		2.73 $\pm$ 1.13	5.5 $\pm$ 1.5	6.7 $\pm$ 2.3	
11	sustained HT	nd	2.4	0.10	extraadrenal
12	sustained HT	nd	2.3	0.20	extraadrenal
13	sustained HT	nd	0.1	0.18	extraadrenal
14	sustained HT	nd	1.0	0.18	extraadrenal
mean $\pm$ SE		nd	1.45 $\pm$ 0.55	0.17 $\pm$ 0.02	

HT: hypertension nd: not detected WT: wet tissue

The data in cases 1-14 was cited from ref. 6 and 7.

みで尿中メタネフリンおよび VMA のみが測定され、正常値であったとされている。また他の報告も含め集計した 811 例中では褐色細胞腫が疑われなかった 149 例中、無症候性が 45 例であり、副腎に無関係の手術中に診断のついたものは 39 例、死後剖検にて診断されたものが 118 例であったと報告されている²⁾。これらは 1950 年代からの集計例であり、画像診断法が著しく進歩した近年ではこれらの割合は減少していると考えられる。スクリーニングとしての尿中カテコラミンや代謝産物の測定に関しては、過去に多数の検討がなされており、Sjoerdsma ら⁵⁾ は 64 例中全例で診断し得たと報告し、Crout ら¹⁾ は 23 例中、代謝産物で診断のつかなかった 3 例が尿中カテコラミン値で診断し得たと報告している。一方、Sheps ら⁴⁾ は 28 例中 6 例で尿中カテコラミンと VMA 値が正常値を示し、尿中メタネフリン値も 4 例で正常であったと報告するなど、尿中カテコラミンならびにその代謝産物の測定は、スクリーニングとしての有用性は確立しているものの、本症例のようにそれのみでは診断し得ない症例が時に存在する。

本症例の腫瘍組織内カテコラミン含量はノルエピネ

フリン優位であったが、エピネフリンも検出されており、副腎性褐色細胞腫と考えられた。一般に、ノルエピネフリン産生褐色細胞腫は持続型高血圧を呈することが多いとされるが、本症例は、入院経過を通じて血圧は正常であった。Table 3 に示すわれわれの経験例の検体成績からも、正常血圧もしくは発作型高血圧を呈する褐色細胞腫症例では、持続型高血圧症例に比べて、カテコラミン分泌抑制作用をもつオピオイドペプチドであるメチオニンエンケファリンの腫瘍内含量が相対的に多い事実を認め、腫瘍内オピオイドペプチドによるカテコラミン分泌抑制機構が想定されている^{6,7,8,9)}。しかし本症例のメチオニンエンケファリン含量は 1.8 ng/mg と比較的高含量であるが、他の正常血圧を呈したもののほど高値ではなく、尿中カテコラミン、VMA 排泄値や正常血圧であった機序を十分に説明しうるものではなかった。

正常血圧を呈する褐色細胞腫の病態に関しては、十分に解明されていないが、いくつかの仮説が考えられている。上記のようなカテコラミン阻害物質の同時分泌、腫瘍での分泌機構の異常や腫瘍内外でのカテコラミン代謝の促進、標的臓器でのカテコラミン受容体の

脱感作などである。本症例は尿中カテコラミンや VMA の値から血中カテコラミン濃度はそれほど高くないと考えられる。しかし本症例では尿中メタネフリンならびにノルメタネフリン値を測定しておらず、カテコラミン代謝の亢進によりカテコラミン産生亢進をスクリーニングでとらえられなかった可能性は否定できない。

お わ り に

術前検査で褐色細胞腫と診断しえなかった副腎偶発腫瘍 Incidentaloma を経験した。無症候性であった原因としては、オピオイドペプチドによるカテコラミン分泌抑制や、カテコラミン代謝の亢進などによる可能性が考えられた。

文 献

- 1) Crout JR, Pisano JJ, Sjoerdsma A: Urinary excretion of catecholamines and metabolites in pheochromocytoma. *Am Heart J* 61: 375-381, 1961
- 2) Krane NK: Clinically Unsuspected Pheochromocytomas. *Arch Intern Med* 146: 54-57, 1985
- 3) 猿田亨男: 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班 鉱質コルチコイド分科会総括:

日内分泌会誌 67. 722-729, 1991

- 4) Sheps SG, Tyce GM, Flock EV: Current experience in the diagnosis of pheochromocytoma. *Circulation* 34: 473-478, 1966

- 5) Sjoerdsma A, Engelman K, Waldmann TA: Pheochromocytoma: current concepts of diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 65: 1302-1326, 1966

- 6) Yanase T, Nawata H, Kato K and Ibayashi H: Catecholamines and opioid peptides in human pheochromocytomas. *Acta Endocrinol (Copenh)* 113: 378-384, 1986

- 7) Yanase T, Nawata H, Kato K, Ibayashi H and Matsuo H: Studies on adrenorphin in pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 64: 692-697, 1987

- 8) Yanase T, Nawata H, Kato K and Ibayashi H: Preproenkephalin B-derived opioid peptides in human pheochromocytomas. *Acta Endocrinol (Copenh)* 114: 446-451, 1987

- 9) Yanase T, Nawata H, Haji M, Kato K and Ibayashi H: Preproenkephalin A-derived opioid peptides and mRNA of preproenkephalin A in human pheochromocytomas. *Molecular and Cellular Endocrinology* 51: 237-241, 1987

(受付 1994-7-6)