

Case 23-2006: A 36-Year-Old Man with Numbness in the Right Hand and Hypertension
(Volume 355: 394-402)

【鑑別診断】

1. 総論

褐色細胞腫の遺伝素因を有する場合、血漿メタネフリン・ノルメタネフリン値測定之感度は 97%、特異度は 96% であり、本症例は褐色細胞腫の再発である可能性が高い。MIBG シンチの感度は 95%、特異度は 97% で MRI の感度・特異度と同等であるが、MIBG シンチは全身のスクリーニングができるという利点がある。

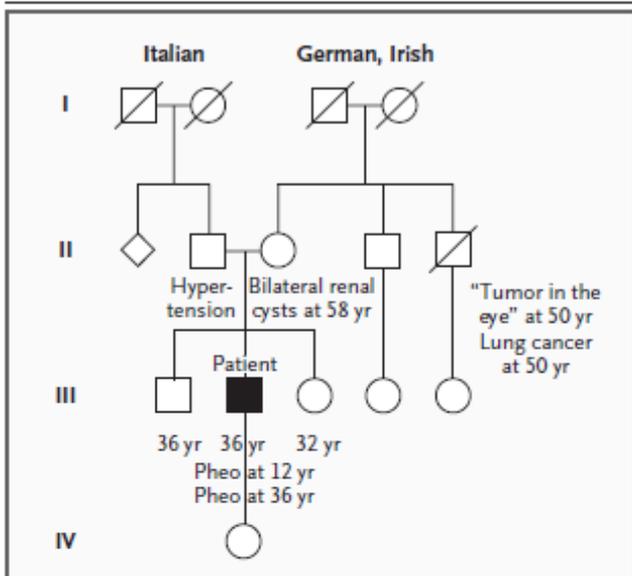


Figure 2. Pedigree of the Patient.

The patient had two siblings who were alive and well. His father had a history of hypertension. His mother had multiple bilateral renal cysts. One maternal uncle was alive and well. Another maternal uncle had died at 50 years of age from metastatic lung cancer; this uncle reportedly also had a "tumor in the eye" detected at the age of 50 years. Pheo denotes pheochromocytoma. Circles denote female relatives, squares male relatives, the diamond an unknown number of relatives, and symbols with a slash deceased family members.

遺伝カウンセリングによって本症例の家系図(Figure 2) が得られたが、家族歴は鑑別診断を示唆しなかった。しかし、家族歴が無くても褐色細胞腫をもたらす 5 つの常染色体優性遺伝疾患を考慮する必要がある (Table 2)

5~50%は褐色細胞腫の家族歴を持たないが、その理由として、配偶子形成時の新規の変異、生殖細胞のモザイク現象、胚における新規の変異、浸透率の低下、variable expression などが考えられる。

von Hippel-Lindau (VHL) disease、familial paraganglioma、MEN type 2 では配偶子形成時の変異が生じやすく (~25%) その場合、より若年・多発・髄外発症をしやすくなる。

2. 各論

2-1. MEN

MEN-2A および MEN-2B では約 50%に褐色細胞腫が生じる。甲状腺髄様癌はほぼ 100%生じる。MEN-2B では 10~20 歳代で髄様癌が生じ、その後に褐色細胞腫が生じる。MEN-2A では同時か、髄様癌の後に褐色細胞腫が生じる。

MEN-2A では高率に副甲状腺過形成が生じ、そのうち 10~30%が原発性副甲状腺機能亢進症に合致した血液検査所見を呈する。

本症例は髄様癌と副甲状腺機能亢進症を欠き、既に褐色細胞腫の既往があることから、MEN はかなり否定的である。

Table 2. Genetic Testing for Pheochromocytoma.

Disease	Incidence	Percentage of Patients Presenting with No Family History of the Disease	Gene or Genes Responsible	Usual Test for Detection of Germ-Line Mutation
Multiple endocrine neoplasia type 2A		20	RET	Sequencing of exons 10, 11, 13
Multiple endocrine neoplasia type 2B		50	RET	Sequencing of exons 14, 15, 16
Neurofibromatosis type 1	1:3500	30	NF1	Protein truncation test
Familial paraganglioma	1:80,000	5	SDH B,D	DNA sequencing; Southern blot analysis
von Hippel-Lindau disease	1:35,000	5	VHL	DNA sequencing; Southern blot analysis

2-2. NEUROFIBROMATOSIS

NF1 において褐色細胞腫は少数であるが特徴の 1 つである。NF1 では褐色細胞腫、若年性急性骨髄単球性白血病(M4)、悪性末梢線維鞘腫、肉腫が約 5%に生じる。NF1 の診断には以下の 7 つのうち 2 つを満たす必要がある: 6 個以上の café au lait spots、2 個以上の皮膚神経線維腫・叢状神経線維腫、鼠径部・腋窩部斑点、2 個以上の良性虹彩過誤腫(Lisch nodules)、1 個以上の視神経膠腫、蝶形骨の形成不全・長管骨皮質の菲薄化、第 1 親等に NF1 患者あり。

本症例はいずれの特徴も有していないので NF1 は除外される。

2-3. FAMILIAL PARAGANGLIOMA (FP)

FP では 4 つの遺伝子座が見つかっており、いずれも常染色体優性遺伝を示す。このうち、1 型と 4 型が単独で褐色細胞腫を呈するか、褐色細胞腫と傍神経節腫を合併する。1、2、4 型はミトコンドリアのコハク酸エステル脱水素酵素 succinate dehydrogenase (SDH) のサブユニット D、C、B の変異であることがわかっている。

本症例は FP に矛盾せず、可能性が高い鑑別診断の 1 つである。

2-4. VHL disease

VHL の約 20% に褐色細胞腫が生じる。発症平均年齢は 20 歳代であるが、それ以降でもしばしば生じる。50% が症候性であり、同時性 (多発・両側) や異時性 (本症例) の場合もある。

VHL の主な合併症は中枢神経系の血管芽腫と網膜血管腫である。VHL の血管芽腫は若年 (平均 25 歳) で生じる傾向にあり、好発部位は小脳 (75%)、脊椎 (20%)、脳幹 (5%) で、同時性や異時性である。孤発例としての血管芽腫はより高齢 (平均 45 歳) で生じる傾向にあり、脊髄に単発する。

腎細胞癌は血管芽腫と並び VHL の主死因である。組織学的には明細胞癌であり、多発・両側性の傾向があり、20~30 歳代に多い。一方、孤発例の腎細胞癌は発症平均年齢が 50 歳で、明細胞癌とは限らず、単発性である。本症例は多発・両側性の腎嚢胞があり、腎細胞癌の危険群である。嚢胞が多発するため、しばしば多発性嚢胞腎と間違えられることがある。

その他、VHL では膵嚢胞、膵内分泌腫瘍、肝嚢胞、膵の乳頭嚢胞腺腫、副睾丸などが認められることがある。

本症例は血管芽腫の画像と合致する脳幹病変がある。母親は多発性嚢胞腎の診断を受けた。母方の伯父の「目の腫瘍」という診断は網膜血管腫を示唆する。これらのことから、VHL が最も疑われた。

【診断的技】

右副腎摘出術 (標本は Figure 3) 末梢リンパ球を用いた VHL 遺伝子検査が施行された。

VHL の遺伝子座は 3p25 であり、VHL disease tumor-suppressor protein (pVHL) をコードする 3 つのエクソンがある。全ての VHL 患者は 1 つの VHL 対立遺伝子が不活性化されており、もう 1 つの対立遺伝子が不活性化されることにより発癌をする。pVHL は hypoxia-inducible transcription factor (HIF) に結合し、HIF の半減期を数秒に短縮する。pVHL が無いと HIF は成長因子・血管新生因子の転写を促進し、腫瘍化をもたらす。

VHL 遺伝子検査には 3 つのエクソンのシーケンシングとサザンプロットを行う。サザンプロットは遺伝子の欠損やメチル化による不活性化を同定できる。

褐色細胞腫は VHL1 型ではなく 2 型に生じる。腎細胞癌のリスクは 2A 型で低く、2B 型で高い。2C 型はまれだが、褐色細胞腫のみを呈し、腎細胞癌や血管芽腫を生じない。

本症例は VHL2 型であった。

【本症例のその後】

右副腎摘出術は合併症なく終了し、24 時間後に患者は食事と歩行を開始した。しかし、術後 2 日目に心室細動が生じ、蘇生は成功しなかった。

病理解剖が施行された。脳幹と脊髄に血管芽腫、肝血管腫、腎嚢胞、膵内分泌腫瘍が認められた。(VHL では VEGF が過剰発現されるため、血管 (芽) 腫や嚢胞が形成されやすい。) 心臓には、心筋障害・刺激伝導系の組織の壊死・心筋の肉芽腫など catecholamine-induced toxicity に特徴的な所見が認められた。

* Case record には病理所見の画像が何枚か記載されておりますが、紙面の制約上、割愛させていただきます。

【解剖学的診断】

R167Q 変異による VHL disease type 2 と、それに伴う副腎褐色細胞腫、脳幹・脊髄血管芽腫、肝血管腫、腎嚢胞、膵内分泌腫瘍、catecholamine-induced myocardial toxicity。