

## VIP 産生性神経節細胞腫と褐色細胞腫が併存した副腎腫瘍の 1 例

北見赤十字病院外科<sup>1)</sup>, 北海道大学腫瘍外科<sup>2)</sup>

角谷 昌俊<sup>1,2)</sup> 北上 英彦<sup>1,2)</sup> 寺本 賢一<sup>1,2)</sup> 池田 淳一<sup>1)</sup>  
須永 道明<sup>1)</sup> 新里 順勝<sup>1)</sup> 小沢 達吉<sup>1)</sup> 加藤 紘之<sup>2)</sup>

症例は 56 歳の女性。下痢, 体重減少, 顔面の紅潮を主訴に近医を受診。低カリウム血症と腹部 CT で膵尾部近くに腫瘍像を指摘され, 当科へ紹介入院となった。入院時, 水様性下痢, 低カリウム血症, 顔面紅潮, 耐糖能異常を認め, WDHA 症候群が疑われた。動脈造影検査にて左上腹部に腫瘍濃染像を認め, 静脈血サンプリングで左副腎静脈のカテコラミンと VIP が著明高値であり, VIP 産生性褐色細胞腫と診断した。左副腎腫瘍摘出術を施行し, 病理組織学的所見では VIP 産生性神経節細胞腫と褐色細胞腫の併存と診断された。術後, 前記症状は劇的に改善し, 外科的摘出が有効であった。

### はじめに

副腎髄質由来の腫瘍には, 褐色細胞腫, 神経芽細胞腫, 神経節芽細胞腫, 神経節細胞腫などがあるが神経節細胞腫と褐色細胞腫の併存症例は極めてまれである。そのうち VIP を産生し WDHA 症候群を呈したものはほとんど例を見ない。今回, われわれは WDHA 症候群を呈した VIP 産生性神経節細胞腫と褐色細胞腫が併存した極めてまれな症例を経験したので, 若干の文献的考察を加えて報告する。

### 症 例

患者: 56 歳, 女性

主訴: 下痢, 体重減少, 顔面紅潮

家族歴: 特記すべき事項なし。

既往歴: 特記すべき事項なし。

現病歴: 平成 11 年 4 月頃から下痢, 体重減少, 顔面紅潮を認めていたが放置していた。症状が改善しないため, 平成 12 年 4 月 11 日近医を受診した。血液検査で低カリウム血症, 腹部 CT で膵尾部近くに腫瘍影を認めたため, これらの精査目的で 6 月 8 日当科へ紹介入院となった。

入院時現症: 身長 156cm, 体重 35kg, 血圧 84/60 mmHg。貧血, 黄疸なし。顔面の紅潮を認める。甲状腺触知せず, 心音呼吸音異常なし。右上腹部に軽度の圧痛を認め腫瘍を触知した。表在リンパ節は触知しなかった。

入院時検査所見: 一般血液検査は白血球数と肝胆道

系酵素の上昇, 低カリウム血症, 耐糖能異常を認めた。内分泌学的には, 血中・尿中カテコラミン 3 分画, 血中ガストリンと VIP の高値を認めた (Table 1)。

腹部造影 CT 検査: 左上腹部に内部が不均一に造影される, 7×5.5cm の境界明瞭な腫瘍を認めた。左腎は背側に, 膵体部は尾側に圧排されていた。胆嚢の腫大が認められたが, 胆石などは認められなかった (Fig. 1)。

腹部超音波検査: 脾, 左腎, 肝外側区と接する境界明瞭な径 7.5cm の腫瘍が認められた。腫瘍内部は高エコーを示したが, 一部低エコー域の混在が認められた。

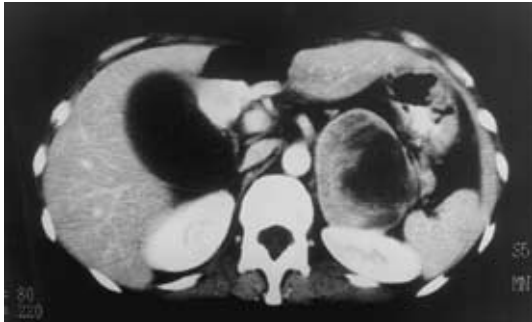
動脈造影検査: CT, 超音波検査で腫瘍の原発の同定が困難であったため動脈造影検査を施行した。左下横隔動脈, 左中副腎動脈からの血管造影像において, 左上腹部に腫瘍濃染像を認めた (Fig. 2)。以上の結果よ

Table 1 Laboratory data on admission

|               |                                  |                 |                                  |
|---------------|----------------------------------|-----------------|----------------------------------|
| WBC           | 10,100 / $\mu$ l                 | Adrenaline      |                                  |
| RBC           | 487 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l  |                 | 392 pg/m( normal < 100 )         |
| PLT           | 61.7 × 10 <sup>4</sup> / $\mu$ l | Noradrenaline   |                                  |
| GOT           | 139 IU/l                         |                 | 3,138 pg/m( 100 ~ 450 )          |
| GPT           | 93 IU/l                          | Dopamine        | 227 pg/m( < 20 )                 |
| LDH           | 534 IU/l                         | VIP             | 550 pg/m( < 100 )                |
| $\gamma$ -GTP | 133 IU/l                         | Gastrin         | 1,700 pg/m( < 200 )              |
| ALP           | 497 IU/l                         | U-Adrenaline    |                                  |
| Na            | 134 mEq/l                        |                 | 143.6 $\mu$ g/day( 3 ~ 15 )      |
| K             | 2.0 mEq/l                        | U-Noradrenaline |                                  |
| Cl            | 92 mEq/l                         |                 | 732.2 $\mu$ g/day( 26 ~ 121 )    |
| FBS           | 227 mg/dl                        | U-Dopamine      |                                  |
| HbA1c         | 6.1 %                            |                 | 2,900.2 $\mu$ g/day( 190 ~ 740 ) |

< 2002 年 1 月 30 日受理 > 別刷請求先: 角谷 昌俊  
〒090 8666 北見市北 6 条東 2 丁目 北見赤十字病院  
外科

Fig. 1 Enhanced abdominal computed tomography showed an ununiformly enhanced mass with a clear border 7 cm x 5.5 cm in size in the left upper abdomen and an enlarged gall bladder.



り、左副腎腫瘍と診断し静脈血サンプリングを施行した。

静脈血サンプリングデータ：カテコラミン 3 分画と VIP の数値が左副腎静脈で著明に高く、左腎静脈遠位から近位にかけて数値の上昇が認められた (Table 2)。

以上より、VIP 産生性褐色細胞腫の術前診断にて、平成 12 年 7 月 6 日、手術を施行した。

手術所見：上腹部弓状切開にて開腹した。腫瘍は周囲臓器と境界明瞭で、血管処理後に被膜とともに摘出した。また胆嚢の腫大があり胆嚢摘出術を施行した。術中の血圧の変動はみられなかった。

摘出標本：腫瘍は表面平滑球形・弾性軟、大きさは 7.5 x 4.5 x 6cm、重量は 220g であった。剖面は褐色で、壊死・出血などは認められなかった (Fig. 3)。胆嚢は拡張していたが、胆石などは認められなかった。

Fig. 2 Arteriography from the left subphrenic artery ( left side ) and the left middle adrenal artery ( right side ) showed a hyper vascular tumor shadow in the left upper abdomen.

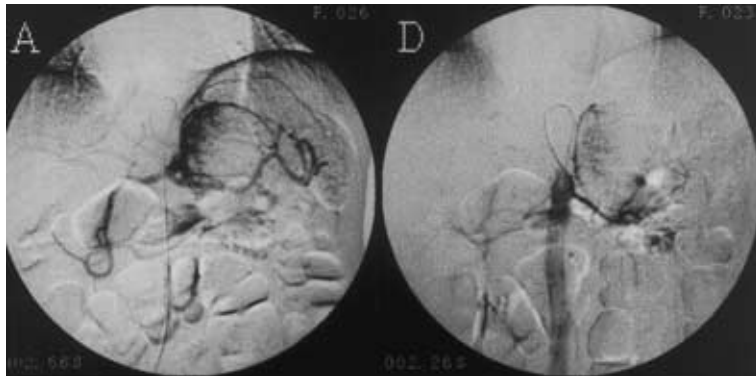
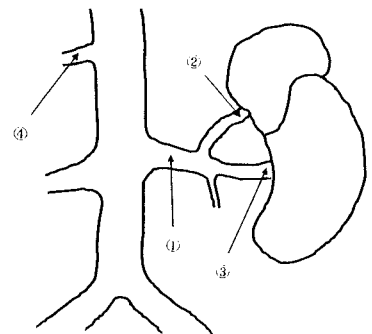


Table 2 Venous sampling

|                      | ①left renal v. proximal | ②left adrenal v. | ③left renal v. distal | ④right adrenal v. | ⑤right atrium |
|----------------------|-------------------------|------------------|-----------------------|-------------------|---------------|
| Adrenaline(pg/ml)    | 835                     | 13010            | 419                   | 6524              | 453           |
| Noradrenaline(pg/ml) | 6110                    | 101113           | 3972                  | 6576              | 3684          |
| Dopamine(pg/ml)      | 633                     | 11487            | 468                   | 722               | 462           |
| VIP(pg/ml)           | 684                     | 10366            | 365                   | —                 | —             |

|               | ①left renal v. proximal | ②left adrenal v. | ③left renal v. distal | ④right adrenal v. | ⑤right atrium |
|---------------|-------------------------|------------------|-----------------------|-------------------|---------------|
| Adrenaline    | 1.8                     | 28.7             | 0.9                   | 14.4              | 1             |
| Noradrenaline | 1.7                     | 27.4             | 1.1                   | 1.8               | 1             |
| Dopamine      | 1.4                     | 24.9             | 1.0                   | 1.6               | 1             |

(relative rate to right atrium)



病理組織学的所見：H-E 染色で腫瘍は，好塩基性の細顆粒状の胞体を有する大小不同の細胞がびまん性に増殖する像と，ところにより神経節細胞と紡錘細胞が混在する像を認めた．前者の大小不同の細胞は，クロモグラニン染色陽性であり，褐色細胞腫と神経節細胞

腫成分の混在型であった．免疫組織染色では，VIP 陽性細胞を結節性に認めたが，ガストリン染色は陰性であった ( Fig. 4 ). 褐色細胞腫の成分は Fig. 3 に示す部位に存在し，その他の部分は神経節細胞腫の成分で占められており，後者の成分のほうが多かった．胆嚢は

Fig. 3 Resected specimen : The resected tumor had a smooth surface and spherical shape, was soft and elastic, and was 7.5 cm x 4.5 cm x 6 cm in size and 220g in weight. The cut surface of the tumor revealed a brown color and no necrosis and bleeding was seen.

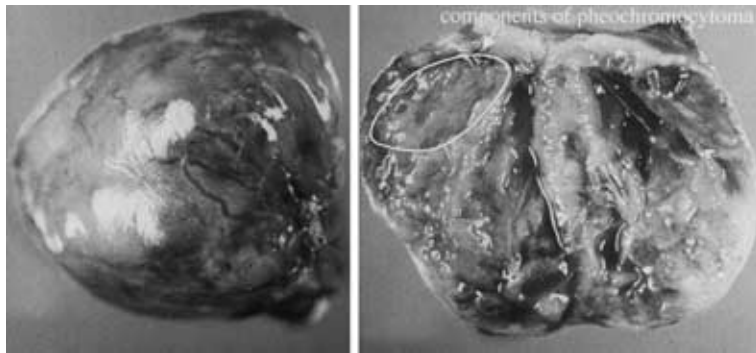
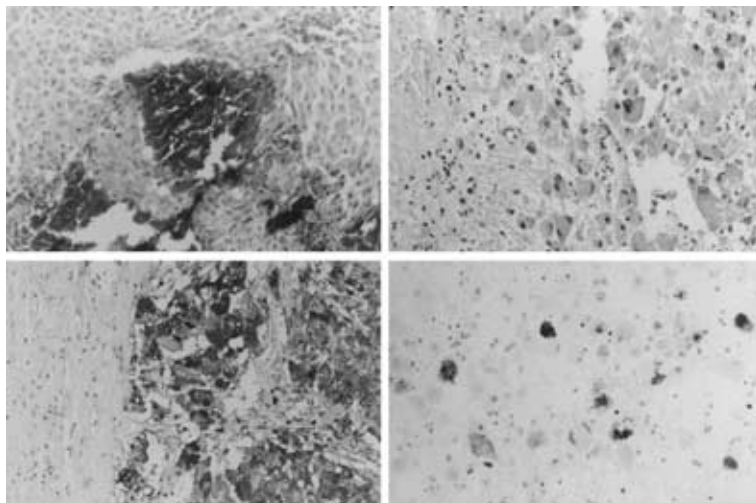


Fig. 4 Histological findings of the tumor.

a ) Components of pheochromocytoma : Various sized cells with fine granular basophilic cytoplasm proliferated diffusely ( HE stain x 100 ). b ) Ganglion cells and spindle cells existed randomly ( HE stain x 100 ) c ) Tumor cells shown in 5-a ) are positive for chromogranin ( chromogranin stain x 100 ) d ) Some tumor cells are positive for VIP in gloups ( VIP stain x 100 )

|   |   |
|---|---|
| a | b |
| c | d |



コレステロールポリープと筋層の軽度の肥厚を認めたが悪性所見は認めなかった。以上より、VIP 産生性神経節細胞腫と褐色細胞腫の併存症例と診断された。

術後経過：術後、水様性下痢、顔面紅潮は消失し、耐糖能異常も改善した。血中カリウム値、血中・尿中カテコラミン値、血圧も正常化し、術後 20 日目に退院となった。

### 考 察

Vasoactive intestinal polypeptide(VIP)は 28 個のアミノ酸配列よりなるペプチドホルモンで、血管拡張・血流増大作用、腸液分泌刺激作用、胃酸分泌抑制作用などを有する<sup>1)2)</sup>。WDHA 症候群は水様性下痢(Waterly Diarrhea)、低カリウム血症(Hypokalemia)、無酸症(Achlohydria)を主徴とする症候群であり<sup>3)</sup>、Bloom ら<sup>4)</sup>により本症候群患者の血中および腫瘍組織中に VIP が高濃度に存在することが報告されて以来、WDHA 症候群は VIP 産生腫瘍(VIPoma)によって引き起こされると考えられている。本症例でも血中 VIP 濃度は 550pg/ml と、高値を示していた。

副腎髄質由来の腫瘍は、神経芽細胞腫、神経節芽細胞腫、神経節細胞腫、褐色細胞腫の 4 種類が主に知られている<sup>5)</sup>。神経節細胞腫は神経芽細胞腫、神経節芽細胞腫とともに交感神経系腫瘍に属し、神経堤(neural crest)より発生すると考えられている。神経芽細胞腫は悪性、神経節細胞腫は組織学的には分化型の良性腫瘍で、神経節芽細胞腫はこれらの中間型である<sup>6)</sup>。褐色細胞腫は副腎髄質や傍神経節などのクロム親和性組織から発生する腫瘍で、アドレナリンやノルアドレナリンなどのカテコラミンを産生・放出することにより、血圧上昇をきたす。多くは高血圧や耐糖能異常により発見され、腫瘍を切除すれば大部分の例は根治可能であるとされている。しかし転移例も認められ、必ずしも根治的治療が可能とは限らない<sup>7)</sup>。

神経節細胞腫と褐色細胞腫の合併した副腎腫瘍は非常にまれであり、われわれが検索しえた範囲では 29 例目で<sup>8)</sup>、本邦においては 5 例目であった<sup>5)8)~10)</sup>。そのうち VIP を産生し WDHA 症候群を呈したものは本症例を含めて 4 例のみであった<sup>11)~13)</sup>。

治療は、腫瘍を外科的に摘出するのが原則である。本症例を含む 4 例とも腫瘍摘出後、症状の劇的な改善を認め、VIP、カテコラミンなどの各種検査値も正常値に戻り、外科的摘出が有効であった。それ以外の治療法については、4 例中 2 例で塩酸フェノキシベンザミンの投与がなされたが、症状改善に対する効果は認め

られていない<sup>12)13)</sup>。一方、神経節細胞腫と褐色細胞腫の合併した副腎腫瘍の中には、術後 15 年経ってから再発した例もあり<sup>14)</sup>。今後定期的に経過観察していく予定である。

また本症例を含めた 4 例とも、褐色細胞腫の存在にもかかわらず、血圧が低値ないし正常値を示したが、これは VIP の血管拡張作用や<sup>5)</sup>水様下痢による脱水がカテコラミンの血圧上昇作用に拮抗しているためと考えられている<sup>13)</sup>。

### 文 献

- 1) Said SI, Mutt V : Isolation from Porcine-Intestinal Wall of a Vasoactive Octacosapeptide Related to Secretin and to Glucagon. *Eu J Biochem* 28 : 199-204, 1972
- 2) Said SI, Mutt V : Polypeptide with Broad Biological Activity : Isolation from Small Intestine. *Science* 169 : 1217-1218, 1970
- 3) Verner JV, Morrison AB : Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med* 25 : 374-380, 1958
- 4) Bloom SR, Polak JM, Pearse AG : Vasoactive intestinal peptide and watery-diarrhea syndrome. *Lancet* 7 : 14-16, 1973
- 5) 梅本幸裕, 伊藤尊一郎, 津々谷正行ほか : 褐色細胞腫に神経節細胞腫を合併した複合型副腎腫瘍の 1 例. *泌尿紀要* 44 : 575-577, 1998
- 6) 橋本和彦, 龍田眞行, 宮 章博ほか : 乳癌術後に発症した副腎原発神経節神経腫の 1 例. *日臨外会誌* 61 : 784-788, 2000
- 7) 佐藤辰男, 大石誠一, 岩岡大輔ほか : 褐色細胞腫. *日臨* 41 : 879-890, 1983
- 8) Watanabe T, Noshiro T, Miura Y et al : Two cases of pheochromocytoma diagnosed histopathologically as mixed neuro-endocrine-neural tumor. *Intern Med* 34 : 683-687, 1995
- 9) Kimura N, Miura Y, Miura K et al : Adrenal and retroperitoneal mixed neuroendocrine-neural tumors. *Endocr Pathol* 2 : 139-147, 1991
- 10) Nagashima F, Hayashi J, Araki Y et al : Silent mixed ganglioneuroma/pheochromocytoma which produces a vasoactive intestinal polypeptide. *Intern Med* 32 : 63-66, 1993
- 11) Trump DL, Livingston JN, Baylin SB : Watery diarrhea syndrome in an adult with ganglioneuroma-pheochromocytoma. *Cancer* 40 : 1526-1532, 1977
- 12) Contreras LN, Budd D, Yen TS et al : Adrenal ganglioneuroma-pheochromocytoma secreting vasoactive intestinal polypeptide. *West J Med* 154 : 334-337, 1991

13) Salmi J, Pelto-Huikko M, Auvinen O et al : Adrenal pheochromocytoma-ganglioneuroma producing catecholamines and various neuropeptides. Acta Med Scand 224 : 403-408, 1988

14) 二川原和男, 鈴木唯司, 小野寺孝夫ほか : WDHA症候群を合併した再発性悪性褐色細胞腫の一例. 日内分泌会誌 63 : 923-933, 1987

A Case of Adrenal Tumor Which Consisted of Vasoactive Intestinal Polypeptide-producing Ganglioneuroma and Pheochromocytoma

Masatoshi Kadoya<sup>1,2)</sup>, Hidehiko Kitagami<sup>1,2)</sup>, Kenichi Teramoto<sup>1,2)</sup>, Jyunichi Ikeda<sup>1)</sup>, Doumei Sunaga<sup>1)</sup>, Yorikatu Shinzato<sup>1)</sup>, Tatukiti Ozawa<sup>1)</sup> and Hiroyuki Katou<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Surgery, Kitami Red Cross Hospital

<sup>2)</sup>Department of Surgical Oncology, Graduated School of Medicine, Hokkaido University

A 56-year-old woman with an adrenal tumor reported diarrhea, body weight loss, and facial flush. She was found by abdominal computed tomographic study at a nearby clinic to have hypopotassemia and an adrenal mass near the pancreas tail and was referred to our hospital. On admission, WDHA syndrome was suspected because of watery diarrhea, hypopotassemia, facial flush, and glucose intolerance. Arteriography revealed a hypervascular tumor in the left upper abdomen and selective blood sampling of the left adrenal vein revealed a remarkably high level of catecholamines and vasoactive intestinal polypeptide (VIP), so we diagnosed a VIP-producing pheochromocytoma. The tumor, resected by left adrenalectomy, consisted of VIP-producing ganglioneuroma and pheochromocytoma by histological diagnosis. Symptoms improved dramatically after the surgery.

Key words : VIP producing ganglioneuroma, pheochromocytoma, WDHA syndrome

[ Jpn J Gastroenterol Surg 35 : 455-459, 2002 ]

Reprint requests : Masatoshi Kadoya Department of Surgery, Kitami Red Cross Hospital  
Kita 6 Jou, Higashi 2 Choume, Kitami City, 090-8666 JAPAN

---