

術前診断が可能であった膀胱パラガングリオーマの1例

熊本市民病院泌尿器科

黒田庄一郎*・里地 葉・中村圭輔・桑原朋広

(受付日: 2022年3月29日, 受理日: 2022年4月12日)

抄録:

症例は41歳, 女性。子宮癌検診時の超音波検査にて膀胱内に腫瘍性病変を認めたため, 精査加療目的に紹介となった。

尿検査, 尿細胞診で異常所見はなく, 膀胱鏡検査では膀胱右側壁に1 cmの粘膜下腫瘍を認めた。

ホルモン学的検査では有意な異常所見は認めなかったが, MRI検査, ^{123}I -MIBGシンチグラフィーで膀胱パラガングリオーマが疑われ, 術前管理の上, 膀胱部分切除術を施行した。

病理組織学的診断は膀胱パラガングリオーマであった。

周術期に合併症なく, 現在術後1年目にて再発なく経過している。(西日泌尿. 84: 571-577, 2022)

キーワード: 膀胱パラガングリオーマ, 膀胱粘膜下腫瘍

緒言

膀胱パラガングリオーマはパラガングリオーマの1.8%, 膀胱腫瘍の0.06%と稀な疾患¹⁾であり, 自覚症状を伴わないことも多く, 病理組織学的に診断されることも少なくない。

今回, 我々はホルモン学的検査で有意な所見を認めなかったものの, 腫瘍形態, 画像検査から膀胱パラガングリオーマを疑い, 適切な周術期管理, 術式選択をすることができた1例を経験したので文献的考察とともに報告する。

症例

患者 41歳, 女性

主訴 膀胱内腫瘍性病変の精査

既往歴 子宮筋腫, 高血圧症の指摘なし

生活歴 喫煙歴あり(20~21歳)

家族歴 特記すべき事項なし

現病歴

子宮癌検診目的に近医を受診した際に超音波検査にて膀胱内に腫瘍性病変を認め, 精査加療目的に当院紹介となった。

超音波検査で膀胱右側壁に1 cmの隆起性病変を認

め, 膀胱鏡検査では同部位に隆起性病変を認めるも膀胱粘膜は正常であり, 粘膜下腫瘍と判断した(Fig. 1)。

血液検査, 尿検査, 尿細胞診, ホルモン学的検査で異常所見は認めなかったが, MRIでは拡散強調像で高信号を呈し, ^{123}I -MIBGシンチグラフィーでも高集積を認めたことから, 膀胱パラガングリオーマと診断し, 手術目



Fig. 1 Cystoscopy showing a 1 cm submucosal tumor on the anterior bladder wall.

*現 国保水俣市立総合医療センター 泌尿器科
〒867-0041 熊本県水俣市天神町1丁目2番1号
TEL 0966-63-2101, FAX 0966-63-1393

的に入院となった。

入院時現症

バイタルサインや身体所見に特記すべき事項なし，排尿時の頭痛や発汗，動悸などの自覚症状なし

入院時検査所見

排尿前血圧：105/68 mmHg，排尿後血圧：91/60 mmHg

血中ホルモン学的検査：

アドレナリン 57 pg/ml，ノルアドレナリン 755 pg/ml，ドーパミン 20 pg/ml

尿中ホルモン学的検査：

アドレナリン 10.9 μ g/day，ノルアドレナリン 129.2 μ g/day，ドーパミン 830.4 μ g/day

血液生化学検査：

WBC $4.3 \times 10^3 / \mu$ l，CRP 0.05 mg/dl，BUN 15.1 mg/dl，CRE 0.59 mg/dl，AST 20 U/l，ALT 20U/l，Na 139 mmol/l，K 4.6 mmol/l，Cl 105 mmol/l，Ca 9.0 mg/dl

尿沈渣：WBC 1-4/HPF，RBC < 1/HPF

尿細胞診：陰性

画像所見

MRI で膀胱右側壁に長径 1 cm 大の早期相から造影される腫瘤を認めた。

腫瘍は T1 強調像および脂肪抑制 T1 強調像で高信号，T2 強調像で腫瘍辺縁域から中央にかけて信号強度が増強する所見を認め，また拡散強調像では高信号で ADC の軽度低下を認めた (Fig. 2)。

123 I-MIBG シンチグラフィーでは同部位に高集積を認めた。

核種尿中排泄と病変への集積を判別するために左側臥位でも確認した (Fig. 3)。

また，その他の部位に異常集積は認めなかった。

入院後経過

臨床診断として膀胱パラガングリオーマと判断し，高血圧クリーゼの回避目的で術前管理として α 遮断薬や循環血流量の増加目的での補液を行うこととした。また術式は，手術中の腫瘍に対する過剰な刺激を避け，根治的な完全切除を行うため，経尿道的切除ではなく，膀胱部分切除を選択した。

手術 2 週間前からドキシゾシン 0.5 mg の経口投与を

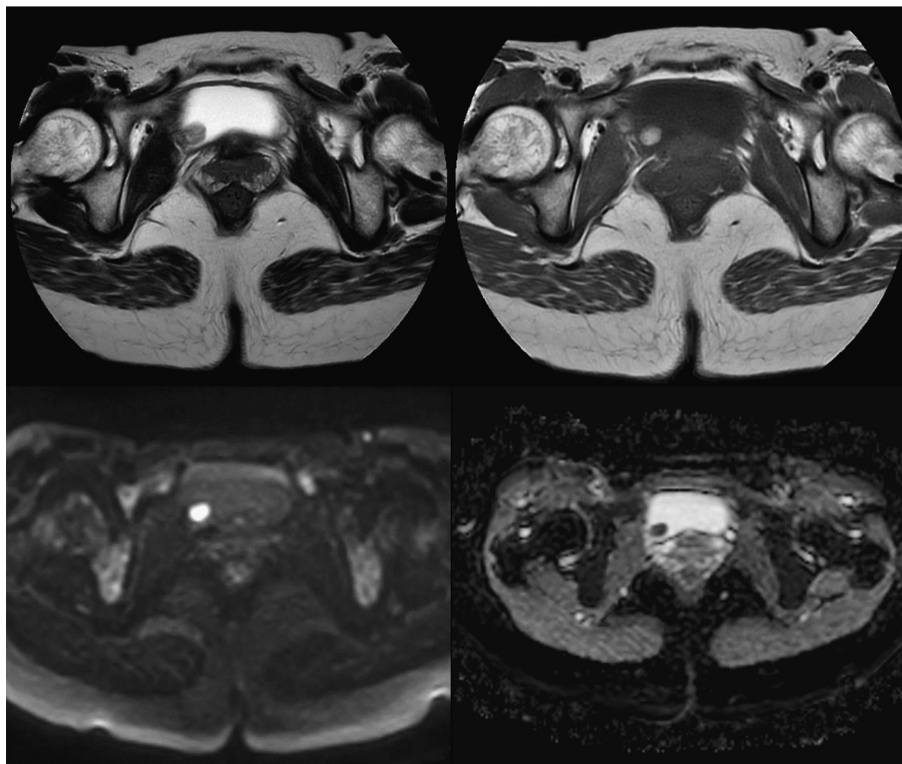


Fig. 2 MRI revealed that tumors showed high signal on T1, increased signal intensity from the tumor margin to the center on T2, and a slight decrease in ADC at high signal on diffusion-weighted images.

開始し、手術前日から手術直前にかけて生理食塩水 1.5 L の経静脈投与を行なった。

フェントラミンを準備した上で手術を開始し、膀胱周囲に到達した後は麻酔科医とより密に連携をとりながら、血圧や脈拍数、心電図の変化に備えながら手術を進めた。

膀胱右側寄りを縦切開したところ、膀胱右側壁に粘膜下腫瘍を認め、5 mm のマージンをつけて切除を行った。

術中に異常高血圧や不整脈は認めなかった。

病理組織学的所見では、HE 染色で腫瘍は周囲との境界が明瞭で、多菱形で広い胞体と類円形の核を有する腫瘍細胞の増殖から形成され、細胞質に細顆粒を認めた。

小血管の増生と繊維血管性間質を有しており、目立った核異型や脈管侵襲は認めなかった。

免疫組織化学染色では腫瘍細胞は CD56、クロモグラニン A、シナプトフィジン全てに陽性で膀胱パラガングリオーマの診断となった (Fig. 4)。

悪性度の指標である Grading of Adrenal Pheochro-

mocytoma and Paraganglioma (GAPP) 分類におけるスコアは 2 点であり、低悪性度と考えられた。

術後管理として通常の膀胱部分切除術後の管理に加え、低血圧や低血糖症状の出現にも注意したが、問題なく経過し、術後 9 日目に退院となった。

術後経過観察として、3, 6, 12 カ月目に内分泌学的検査、6, 12 カ月目に¹²³I-MIBG シンチグラフィーを行い、術後 1 年目の現在まで再発所見は認めていない。

考 察

カテコールアミン産生クロム親和性細胞から発生する腫瘍のうち、副腎髄質から発生したものを褐色細胞腫、傍神経節から発生したものをパラガングリオーマと呼ぶ²⁾。

2017 年に発表された内分泌腫瘍の WHO 腫瘍分類で、潜在的に転移性を有するため、悪性腫瘍と定義づけられ、適切な治療と経過観察が求められている³⁾。

疫学的には膀胱パラガングリオーマはパラガングリオーマの 1.8%、膀胱腫瘍の 0.06% と稀な疾患であり、粘膜下腫瘍の形態をとることが多く、再発や転移などをきたす頻度は 14.2% と報告されている⁴⁾。

また、褐色細胞腫・パラガングリオーマを合わせた疫学調査によると、男女差はなく、推定発症平均年齢は 40-45 歳であるが、小児から高齢者まで幅広い年齢層に分布する²⁾。

膀胱パラガングリオーマは、高血圧、血尿、排尿時発作を 3 徴とし、高血圧は 33.2-54.7%、血尿は 41.3-47.2%、排尿時発作は 23.0-52.8% で合併するとされる^{5)~10)}。

排尿時発作とは膀胱充満時や排尿時に頭痛や動悸、高血圧や発汗などの症状が出現することとされる。

しかしながら、その全てを認めない症例も 10.6-16.2% と報告されており⁹⁾¹⁰⁾、本症例も無症状であった。

また平常時には高血圧症状を認めないものの、排尿後に高血圧となる症状も報告されているため⁷⁾、本症例でも排尿直前、直後の血圧測定を複数回施行したが、血圧変動は認めなかった。

日本内分泌学会では、副腎髄質または傍神経節組織由来を示唆する腫瘍を認めるという必須項目に加え、病理所見、生化学所見、画像所見の副項目をあわせた診断基準を定めている²⁾。本症例では必須項目である腫瘍の存在と、副項目のうち病理診断での特徴的なパラガングリオーマの所見を有していたため、確実例と診断される。なお、本症例では異常所見を認めなかったが、副項目に

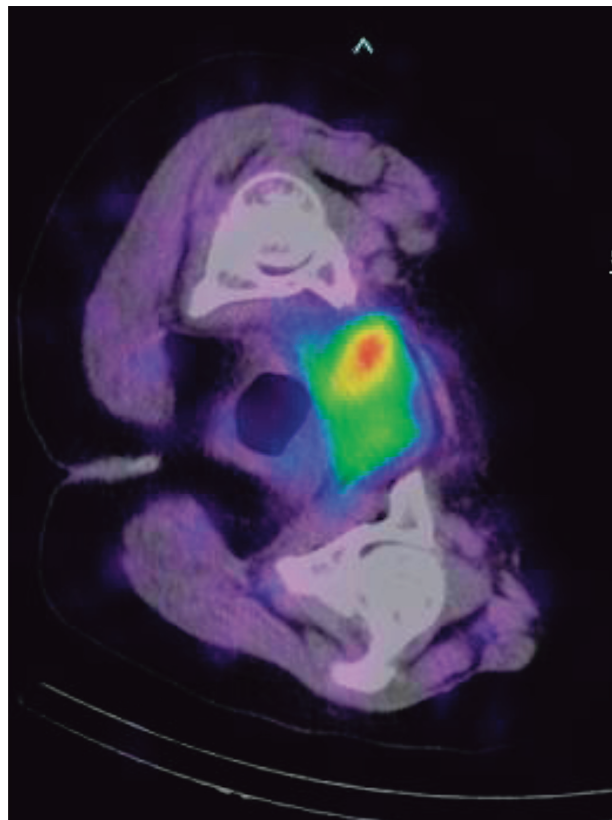


Fig. 3 ¹²³I-MIBG scintigraphy showing high uptake in the right wall of the bladder. Scanning in the left lateral decubitus position excluded the effect of urinary excretion of the nuclide.

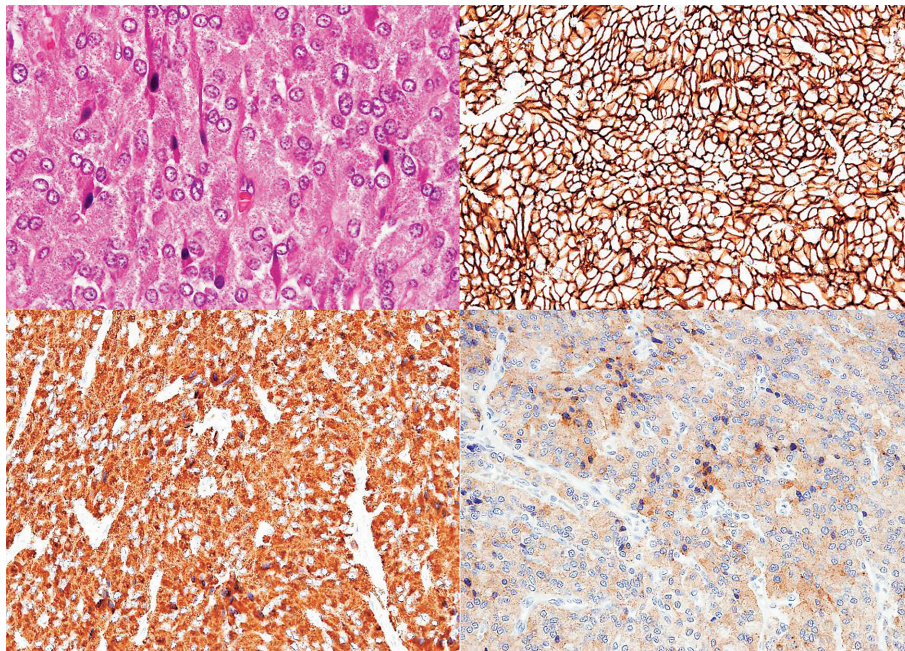


Fig. 4 On HE staining, a tumor was seen with a well-defined border and surroundings. It had developed from tumor cell growth with wide vesicles and round nuclei. The tumor cells appeared to show positive immunostaining for CD56, synaptophysin, and chromogranin A.

おける生化学所見として尿中メタネフリン分画，尿中アドレナリン，尿中ノルアドレナリンのいずれかが基準値上限の3倍以上と定義されている。

また，本症例を術前にパラガングリオーマと診断した最大の根拠である ^{123}I -MIBGシンチグラフィーは副項目の1つであり，腫瘍と画像所見のみであれば疑い例となる。

MRIはT1強調像で低信号，T2強調像で高信号，dynamic studyで早期から強い濃染を示す特徴があるが，これらは膀胱パラガングリオーマに疾患特異的なものではなく，例外が多いことも知られている²⁾。本症例でもT1強調像で高信号であった点があてはまらない。よってMRI検査は診断基準には含まれていないが，コントラスト分解能が高いことからCTと比較して再発や転移の診断能力が高いとされている²⁾。

一方で， ^{123}I -MIBGシンチグラフィーはグラニジンの類似化合物でノルアドレナリン・トランスポーターを介して細胞内に取り込まれる ^{123}I -MIBGが放出する γ 線を画像化したものであり，パラガングリオーマや褐色細胞腫の同定に疾患特異性が高く，質的診断に有用である²⁾。

空間分解能が低いため，小さな病巣の検出が困難である可能性がある²⁾。また悪性度が高い褐色細胞腫，SDH遺伝子変異例では診断能の低下がみられる点や，正常で

も集積がみられる臓器の腫瘍検出には注意が必要である²⁾。本症例でも尿中に排泄した ^{123}I -MIBGと腫瘍に集積したものを鑑別するため，体位を変えて撮影するなどの工夫を行った。

本邦での報告では膀胱パラガングリオーマの術前診断ができた症例は約4割にとどまり，術前診断に至らずにTUR-BTが行われた症例も少なくない¹⁰⁾¹¹⁾。

その理由として膀胱パラガングリオーマに特徴的な症状がなく，粘膜下腫瘍の鑑別が行われないことや，MRIで典型的な所見を認めない症例も多いため， ^{123}I -MIBGシンチグラフィーが施行されないからだと考えられる。

膀胱鏡の所見としては粘膜下腫瘍であること以外に，やや黄色で光沢のある表面をしているとする報告もあるが断定できる所見ではない¹²⁾。本症例は，比較的若年女性の膀胱腫瘍であり，膀胱鏡所見は前述した報告同様やや黄色みを帯び光沢を有した粘膜下腫瘍であった。膀胱粘膜下腫瘍の鑑別診断として，平滑筋腫¹³⁾，血管腫¹⁴⁾，褐色細胞腫などがあり，褐色細胞腫のみならず平滑筋腫でも悪性の可能性がある。これらを想定し，膀胱鏡のみではなくMRIを撮影した。MRI検査では，T1，T2強調画像で高信号を呈し血流もかなり豊富であったことから，典型的な平滑筋腫ではないと判断，また褐色細胞腫が否定できなかったために ^{123}I -MIBGシンチグラフィー

を撮影するに至った。

治療方針としては、経尿道的操作では高血圧クリーゼを誘発する危険性があることや、発生母地が粘膜下層のみでなく膀胱筋層にあるクロム親和性細胞であることから、TUR では完全に切除することが困難と考えられ、治療は膀胱部分切除や膀胱全摘術のような完全切除が原則とされる。腫瘍の位置によっては膀胱部分切除に加え尿管膀胱新吻合を行った報告もある¹⁵⁾。また、手術時はマージンを5 mm として切除を行ったが、マージンと再発率などの関係は明らかでなく、今後も症例の蓄積が必要である。

術前にはクリーゼによる心血管系合併症の防止のため、血圧および心拍数のコントロールや不整脈治療、減少した循環血液量の正常化が周術期死亡率の低下につながると考えられる²⁾。

降圧目標値は130-160/80-90 mmHg と報告により幅があるが、可能な限り血圧を正常化させ¹⁶⁾、術前には24時間を通して160/90 mmHg 未満に降圧することが必要である¹⁷⁾。

本症例では有意なホルモン学的異常は認めなかったが、術中の操作でホルモンの過剰分泌が起こる可能性があったため、起立時の血圧が80/45 mmHg を下回らない範囲で降圧を行った。先行して経尿道的切除が行われ、病理結果でパラガングリオーマと診断された報告では、術中に高血圧や不整脈などのクリーゼの発生が全くなかったものも多い⁸⁾⁹⁾¹¹⁾。これらの例では腫瘍のホルモン活性が低くある程度の腫瘍への直接刺激があったとしても問題ない可能性はあるが、術前にその確定判断を行うことは困難である。実際に経尿道的手術中にクリーゼを起こし、手術を中断した報告もある。よって、パラガングリオーマを疑う場合には臨床症状や内分泌学的異常がなかったとしてもクリーゼを想定した術前準備が不可欠と考える。

褐色細胞腫、パラガングリオーマは非クロマフィン組織への転移を認めれば確実に悪性と診断される。転移巣が明確でない場合は予後予測の評価が重要であり、悪性度の評価方法として、性別、診断年齢、腫瘍サイズ、分泌カテコールアミンパターン、転移巣診断の時期、病理組織マーカーや遺伝マーカーなどがあげられる。病理組織学的所見とカテコールアミン分泌パターンを組み合わせたスコアリング (Grading of Adrenal Pheochromocytoma and Paraganglioma : GAPP) が有用とされており、5年生存率は高分化型 (0-2 点) で100%、中分化型 (3-6 点) で66.8%、低分化型 (7-10 点) で22.4%と報告されている。本症例では GAPP スコアは2点であり高分化

型であった。

なお、以前より使用されていた PASS スコアリングは観測者間のばらつきが多いため、現在は推奨されていない¹⁸⁾。

遺伝マーカーについては、褐色細胞腫、パラガングリオーマの30-40%は遺伝性であることが明らかにされ、少なくとも19種類の原因遺伝子が報告されている。

特に、35歳未満の若年発症であることや多発性、両側性では家族歴や特徴的な徴候がなくても生殖細胞系列の遺伝子変異の関与が示唆される。

遺伝子変異として頻度が高いものは、RET、VHL、SDHB、SDHD であり、臨床的に有用とされている。

特に SDHB 遺伝子変異は腹部パラガングリオーマにおける頻度が高く、遠隔転移が多いことから悪性度評価の指標となる。

GAPP スコアの高分化型で0%、中分化型と低分化型の8%で SDHB 遺伝子変異を認め、そのうち77%に転移を有するとの報告がある¹⁹⁾。

本症例は高分化型であったため、検査を行っていないが、中分化型もしくは低分化型であった場合は変異の有無が予後予測に有用と考えられた。

術後の経過観察期間に関しては全例で少なくとも術後10年間、高リスク群では生涯にわたる経過観察が推奨されている²⁰⁾。

期間中は主に血圧測定および生化学的検査を行い、異常を認めた際には画像検査が求められる²⁾。

本症例では GAPP スコアは2点と組織学的悪性度は低かったが、少なくとも10年の経過観察と画像検査が必要と考えている。また術前は臨床症状や内分泌学的異常は認めなかったものの、再発時に同様とは限らないため、現在まで高血圧を含めた臨床症状の有無、血液・尿の内分泌検査、それらに異常がない場合にも定期的な¹²³I-MIBG シンチグラフィーの施行を予定している。

結 語

膀胱パラガングリオーマの1例を経験した。

粘膜下腫瘍の形態をとる場合は自覚症状や画像検査が典型的でなくとも膀胱パラガングリオーマを念頭に置く必要がある。

正確な術前診断と術式選択は術中の合併症を回避するだけでなく、根治性を高め、より安全な手術につながると考えられた。

文 献

- 1) Leestma, J. E. and Prince, E. B.: Paraganglioma of

- the urinary bladder. *Cancer*. **28**: 1063-1073, 1971.
- 2) 日本内分泌学会「悪性褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」委員会：褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018, 2018.
 - 3) Lloyd, R. V. et al.: WHO Classification of Tumors of Endocrine Organs. World Health Organization Classification of Tumors IARC Press 2017. **180**, 2017.
 - 4) Beilan, A. J. et al.: Pheochromocytoma of the urinary bladder: a systematic review of the contemporary literature. *BMC Urol*. **13**: 22, 2013.
 - 5) 岡野由典・他：典型的症状を認めなかった膀胱褐色細胞腫の1例. *泌尿器外科*. **21**: 1449-1451, 2008.
 - 6) 江原省治：超高齢者に発見された膀胱パラガングリオーマの1例. *島根医学*. **31**: 40-44, 2011.
 - 7) 州尾昌伍・他：術前診断により安全に切除しえた小児膀胱褐色細胞腫の1例. *日小外会誌*. **51**: 1078-1083, 2015.
 - 8) 野藤誓亮・他：残存腫瘍確認のため2nd TURBTを施行した膀胱パラガングリオーマの1例. *泌尿紀要*. **65**: 421-424, 2019.
 - 9) 山本致之・他：TUR-BTを施行した膀胱 paraganglioma の1例. *泌尿器外科*. **26**: 231-234, 2013.
 - 10) 波多野浩士・他：膀胱 paraganglioma の1例. *泌尿紀要*. **52**: 55-58, 2006.
 - 11) 川上隆・他：膀胱 paraganglioma の1例. *泌尿紀要*. **45**: 187-189, 1999.
 - 12) Onishi, T. et al.: Pheochromocytoma of the urinary bladder without typical symptoms. *IJU*. **10**: 398-400, 2003.
 - 13) 石田健一郎・他：膀胱平滑筋腫の3例. *泌尿紀要*. **49**: 671-674, 2003.
 - 14) 澤崎晴武・他：膀胱血管腫の1例. *西日泌尿*. **76**: 368-369, 2008.
 - 15) 三輪聰太郎・他：術前診断された偶発性褐色細胞腫の1例. *泌尿紀要*. **56**: 119-121, 2010.
 - 16) Pacak, K.: Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. **92**: 4069-4079, 2007.
 - 17) Lenders, J. W. et al.: Phaeochromocytoma. *Lancet*. **366**: 665-675, 2005.
 - 18) Wu, D. et al.: Observer variation in the application of the Pheochromocytoma of the Adrenal Gland Scaled Score. *Am. J. Surg. Pathol*. **33**: 599-608, 2009.
 - 19) Kimura, N. et al.: Pathological grading for predicting metastasis in phaeochromocytoma and paraganglioma. *Endocr. Relat. Cancer*. **21**: 405-414, 2014.
 - 20) Plouin, P. E. et al.: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. *Eur. J. Endocrinol*. **174**: G1-G10, 2016.

PREOPERATIVELY DIAGNOSED BLADDER PARAGANGLIOMA: A CASE REPORT.

SHOICHIRO KURODA, YO SATOJI, KEISUKE NAKAMURA AND TOMOHIRO KUWAHARA

Department of Urology, Kumamoto City Hospital, Kumamoto, Japan

Abstract:

A 41-year-old woman was admitted to our hospital with a mass in her bladder, which was observed on ultrasonography after medical examination.

Urinalysis and urine cytopathology did not show any abnormalities; however, cystoscopy revealed a 1-cm submucosal tumor on the right wall of the bladder.

Although endocrinological examination showed no significant abnormalities, bladder paraganglioma was suspected, because ¹²³I-MIBG scintigraphy showed staining on the bladder tumor.

Partial cystectomy was performed with sufficient preoperative management.

Histopathological diagnosis revealed bladder paraganglioma.

There were no complications during the perioperative period, and she was discharged 9 days after surgery.

No recurrence has been observed over a period of 1 year since the surgery.

(Nishinohon J. Urol. 84: 571-577, 2022)

key words: Bladder paraganglioma, submucosal tumor
