

症例報告

褐色細胞腫を合併した Eisenmenger 症候群の剖検例

三浦 文武¹⁾, 山本 洋平¹⁾, 嶋田 淳¹⁾, 北川 陽介¹⁾, 敦賀 和志¹⁾,
大谷 勝記¹⁾, 高橋 徹²⁾, 米坂 勸²⁾, 加藤 哲子³⁾, 伊藤 悦朗¹⁾

¹⁾ 弘前大学大学院医学研究科小児科学講座

²⁾ 弘前大学大学院保健学研究科

³⁾ 弘前大学大学院医学研究科病理診断学講座

An Autopsy Case of Eisenmenger Syndrome with Pheochromocytoma

Fumitake Miura¹⁾, Yohei Yamamoto¹⁾, Jun Shimada¹⁾, Yosuke Kitagawa¹⁾, Kazushi Tsuruga¹⁾,
Katsuki Otani¹⁾, Toru Takahashi²⁾, Susumu Yonesaka²⁾, Noriko Kato³⁾, and Etsuro Ito¹⁾

¹⁾ Department of Pediatrics, Hirosaki University School of Medicine and Graduate School of Medicine, Aomori, Japan

²⁾ Hirosaki University School of Health Sciences and Graduate School of Health Sciences, Aomori, Japan

³⁾ Department of Anatomic Pathology, Hirosaki University School of Medicine
and Graduate School of Medicine, Aomori, Japan

We report a rare case of a patient with pheochromocytoma (PCC) and Eisenmenger syndrome (ES). The patient was a female born to healthy parents. Although double outlet right ventricle (DORV) was diagnosed in the neonatal period, she displayed ES pathology from infancy. At the age of 30 years, PCC complications were diagnosed. An operation was contraindicated because of high perioperative risk. She died at the age of 32 years owing to advanced heart failure and renal failure. Her pathologic anatomy revealed DORV, severe pulmonary vascular obstruction, PCC in the left adrenal gland, multiple paraganglioma (PGL) in the bladder, and cyanotic nephropathy. In recent years, hypoxia has been reported as a risk factor for PCC/PGL. In our case, PCC/PGL was associated with DORV and ES. The diagnosis of PCC/PGL in congenital heart disease patients tends to be delayed as the symptoms of PCC/PGL overlap with those of heart disease. The harmful effects of hypertension and/or tachycardia on cardiac hemodynamics due to PCC were difficult to manage as she was contraindicated for surgery. PCC/PGL should be considered as a complication of congenital heart disease.

Keywords: Eisenmenger syndrome, pheochromocytoma, double outlet right ventricle, hypoxia, *SDH*

Eisenmenger 症候群 (ES) に褐色細胞腫 (pheochromocytoma: PCC) を合併した稀な症例を経験した。症例は女性で、新生児期に両大血管右室起始 (double outlet right ventricle: DORV) と診断したが、乳児期より ES の病態を呈した。30 歳時に PCC の合併を診断した。外科的切除は周術期のリスクから適応外とされた。32 歳時に心不全、腎不全のため死亡した。病理解剖で DORV、高度の肺血管閉塞性病変、左副腎の PCC、膀胱などの多発性のパラガングリオーマ (paraganglioma: PGL)、チアノーゼ性腎症を認めた。近年、PCC/PGL 発症のリスク因子として低酸素が報告されている。本症例でも DORV や ES が PCC/PGL の誘因になった可能性がある。PCC/PGL の症状は心疾患の症状とオーバーラップしており、先天性心疾患患者の PCC/PGL の診断は遅れがちになりやすい。さらに本症例では ES による PCC の治療制限、PCC による高血圧と頻脈の心血行動態への悪影響など治療と管理にも難渋した。先天性心疾患の合併症として PCC/PGL も念頭に置くべきである。

2018 年 7 月 4 日受付, 2018 年 11 月 14 日受理

著者連絡先: 〒036-8562 青森県弘前市在府町 5 弘前大学大学院医学研究科小児科学講座 三浦文武

doi: 10.9794/jspccs.35.46

はじめに

Eisenmenger 症候群 (ES) は主に肺血流増加を伴う先天性心疾患に生じる終末像で、様々な合併症を生じうる。褐色細胞腫 (pheochromocytoma: PCC) は副腎髄質、パラガングリオーマ (paraganglioma: PGL) は傍神経節などに発生し、カテコールアミン産生能を有する腫瘍で、稀な疾患であり¹⁾、主な症状の高血圧や頻脈は心疾患の症状と類似している。ES に PCC/PGL を合併した報告は少ないが、近年、チアノーゼ性を中心に先天性心疾患 (congenital heart disease: CHD) と PCC/PGL の合併の報告が散見され、低酸素と PCC/PGL の関連が考察されている^{2,3)}。我々は、PCC/PGL を合併した ES の 1 剖検例を経験したので報告する。

症 例

症例：女性

家族歴：父が胃癌、母が高血圧。糖尿病や褐色細胞腫の家族歴なし

臨床経過：新生児期に両大血管右室起始 (double outlet right ventricle: DORV)、遠位型心室中隔欠損と診断された。1 歳 1 か月の心臓カテーテル検査で、肺動脈圧 95/45 (75) mmHg、肺体血圧比 1.0 だった。9 歳の心臓カテーテル検査でも、肺動脈圧 120/70

(88) mmHg、肺血管抵抗値 23.0 Wood Unit·m²、肺体血圧比 1.0 であった。奇形症候群や染色体異常を指摘されたことはなく、またそれらを疑う所見も認めなかったが、乳児期より ES の病態を呈し心内修復術の適応外とされ、内服薬による抗心不全療法を行っていた。1 歳頃から発作性上室頻拍を反復し、9 歳時の電気生理学的検査で房室結節リエントリー性頻拍と診断した。23 歳時に血液検査で血糖値：128 mg/dL、HbA_{1c}：7.4% が判明し、2 型糖尿病と診断し α -グルコシダーゼ阻害薬 (ボグリボース)、DPP-4 阻害薬 (シタグリプチン) の内服で加療した。24 歳時から収縮期血圧 150 mmHg 程度の高血圧を認めた。25 歳時から発作性の頻脈を認めるようになった。27 歳時に感染性心内膜炎を発症し、抗菌療法で治癒した。30 歳時に頻拍発作後の腹痛と背部痛があり、CT と MRI で径 78 mm の左副腎腫瘍を認め (Fig. 1a)、尿中アドレナリン 250.8 μ g/day (基準値：3.4~26.9 μ g/day)、尿中ノルアドレナリン 5643 μ g/day (基準値：48.6~168.4 μ g/day)、尿中メタネフリン 2.20 mg/day (基準値：0.04~0.19 mg/day)、尿中ノルメタネフリン 19.36 mg/day (基準値：0.09~0.33 mg/day) と高値、¹²³I-MIBG シンチグラフィで同部位に集積を認め (Fig. 1e)、左副腎の PCC と診断した。手術は周術期のリスクから適応外とされ、 α 遮断薬 (ドキサゾシン) と β 遮断薬 (メトプロロール) による血圧と頻脈のコントロールを継続した。しかし、コントロール

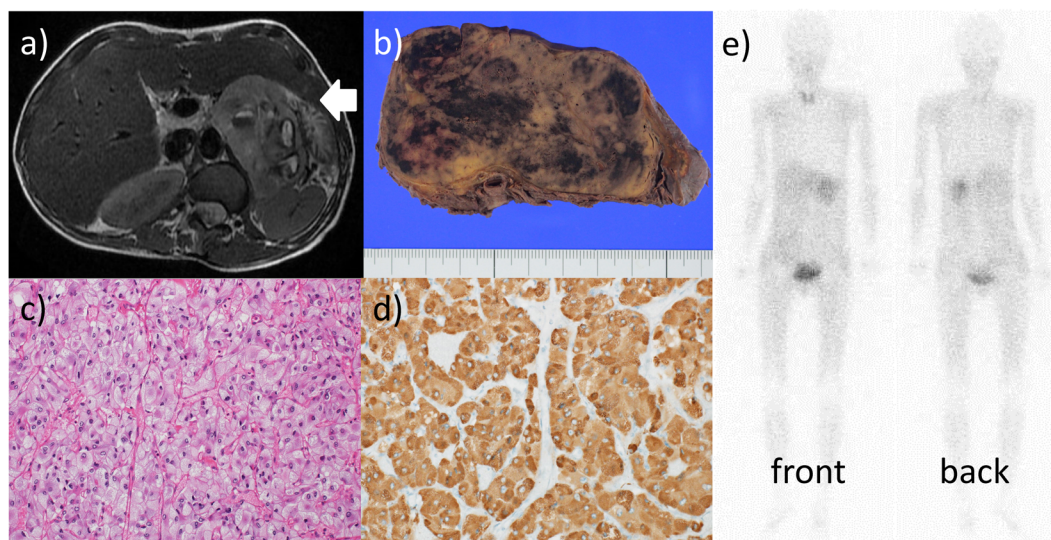


Fig. 1 MRI image, gross and microscopic features of the abdominal tumor, and ¹²³I-MIBG scintigraphy
a) MRI T2W1 reveals a left adrenal tumor with a diameter of 78mm (white arrow). b) Gross feature of the abdominal tumor. The cut surface is brownish-yellow and associated with hemorrhage. c) Microscopic feature of the abdominal tumor. Nests of polygonal-shaped cells are demarcated by a rich vascular network. d) Tumor cells are immunohistochemically positive for chromogranin A. e) ¹²³I-MIBG scintigraphy shows abnormal accumulation at left adrenal tumor.

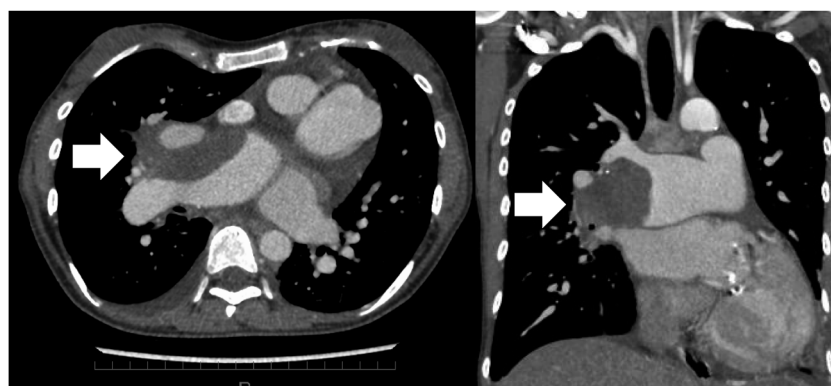


Fig. 2 CT scan images of pulmonary thrombus

Thrombus (white arrow) is recognized from the trunk of the right pulmonary artery to the middle lobe branch. The right lung S5 area is collapsed. Thrombus persisted after her symptoms improved.

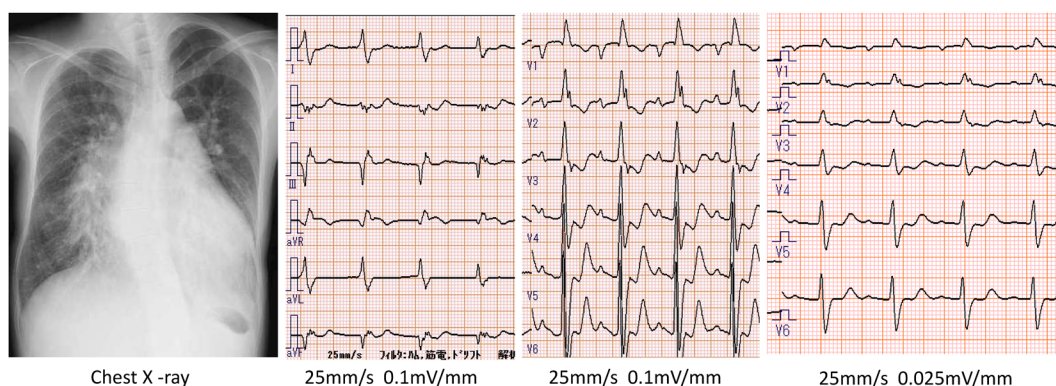


Fig. 3 Chest X-ray and Electrocardiogram at admission

Chest X-ray shows cardiothoracic ratio 60%, enlargement of the main pulmonary artery, swelling around the bilateral hilar region and enhancement of central pulmonary vascular shadow. Electrocardiogram shows right axis deviation and complete right bundle branch block.

には難渋した。31歳時に肺塞栓、肺梗塞を発症した (Fig. 2)。抗凝固療法で症状は改善した。その後 SpO₂ は在宅酸素 2L/min を使用し 70% 台前半、NYHA 心機能分類は II 度に相当する状態で日常生活を送っていた。内科治療については利尿薬 (フロセミド、スピロノラクトン)、ジギタリス製剤 (ジゴキシン)、抗不整脈薬 (ジソピラミド)、抗血小板薬 (アスピリン)、抗凝固薬 (ワルファリン)、降圧薬 (ドキシザジン、メトプロロール、ニフェジピン)、尿酸生成阻害薬 (アロプリノール) をそれぞれ内服して加療していた。

32歳時に感染を契機に心不全が悪化し、入院加療を行った。入院時の血液検査では、WBC 5570/ μ L、RBC 701 $\times 10^3$ / μ L、Hb 13.8g/dL、Ht 48.9%、Plt 245 $\times 10^3$ / μ L、PT-INR 2.32、フィブリノーゲン 456mg/dL、FDP 3.5 μ g/mL、D-dimer 0.2 μ g/mL、BUN 45mg/dL、CRE 1.50mg/dL、Na 132mmol/L、K 6.3mmol/L、T-Bil 1.1mg/dL、UA 8.8mg/dL、CRP 5.7mg/dL、BNP 624pg/mL だった。炎症反応の上昇と、腎機能障害、

BNP の上昇を認めた。尿定性検査では潜血、蛋白、糖いずれも陰性だった。胸部レントゲンは心胸郭比 60%、肺動脈主幹部の拡大、両側肺門部周囲の腫脹と中枢肺血管陰影の増強を認めた (Fig. 3)。心電図は心拍数 86/min の洞調律で、右軸偏位と完全右脚ブロックを認めた (Fig. 3)。

入院後、利尿剤、強心剤、持続的血液濾過透析、BiPAP による呼吸補助などを行ったが、治療に反応なく入院 8 日目に死亡した。家族の同意を得て、病理解剖を行った。

病理所見：心臓は大動脈が前方、肺動脈が後方でいずれも右室から起始し、右室壁は 24mm と著明に肥厚していた。心室中隔欠損も認めたが、左室、僧帽弁は痕跡的だった。DORV に矛盾しない所見だった。心筋細胞の肥大も認めた。三尖弁と僧帽弁の陳旧性感感染性心内膜炎と右肺動脈幹の陳旧性血栓、両肺野の著明な肺水腫とうっ血を認めた。腹部の腫瘍は 11 \times 7 \times 4cm、235g、多辺形の細胞が胞巣状構造をとって豊

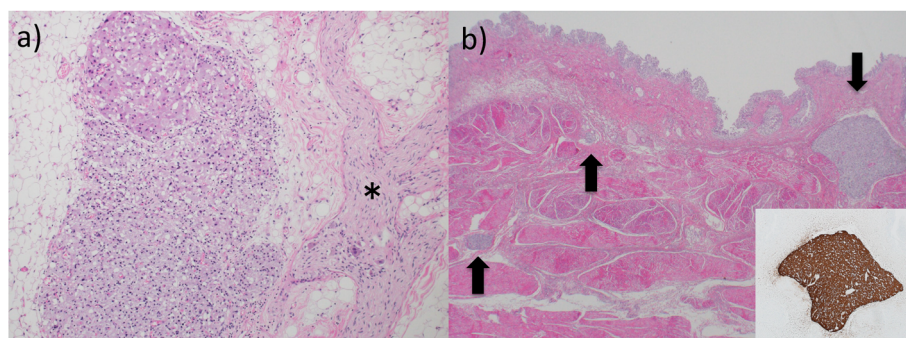


Fig. 4 Histological examination of the paraganglioma

a) Microscopic feature of a paraganglioma around abdominal aorta. Polygonal-shaped cells proliferate along the sympathetic trunk (asterisk). b) Multiple microscopic foci of paraganglioma in the urinary bladder (arrows). Inset, immunohistochemistry positive for chromogranin A.

富な血管網を伴いながら増殖し、腫瘍細胞は免疫組織化学的にクロモグラニンが陽性で PCC の所見であった (Fig. 1b, c, d). またミクロ所見で膀胱および傍大動脈領域に多発性 PGL を認めた (Fig. 4a, b).

Succinate dehydrogenase subunit B (SDHB) 免疫染色で腫瘍細胞の染色性は保たれ、SDH 変異は否定された。肺血管は内膜病変が高度に進行し、Heath-Edwards 分類 4 度、Index of Pulmonary Vascular Disease: 2.8 と高度の肺血管閉塞性病変を呈していた (Fig. 5a, b). 腎臓はうっ血を伴う糸球体腫大、メサンギウム細胞の軽度増殖とメサンギウム基質の増加を認め、チアノーゼ腎症の所見を呈していた (Fig. 5c, d).

考 察

ES は主として肺血流増加型先天性心疾患における終末像で様々な合併症を来す。PCC/PGL は副腎髄質など交感神経系由来の細胞や頸動脈小体など副交感神経系由来の細胞から発生するカテコールアミン産生腫瘍である。主な症状として高血圧、頻脈、動悸、頭痛、発汗過多などがあり、高血圧症患者の約 0.1～0.6% に PCC が潜在しているとされている^{1,4)}。

程度や期間の違いはあれども、チアノーゼ性 CHD や ES に至った患者は一定の期間以上チアノーゼを来す。PCC/PGL 発生には以前からチアノーゼ性を中心に CHD との合併の報告が散見される。Opotowsky らによる米国における全国調査によると先天性心疾患患者の入院数を PCC/PGL 合併の有無で比較すると非チアノーゼ性先天性心疾患のオッズ比は 0.9 に対して、チアノーゼ性先天性心疾患 (cyanotic congenital heart disease: CCHD) では 6.0 で、CCHD では有意に PCC/PGL による入院が多く、両者の因果関係が示

されている⁵⁾。既報において、この関係についていくつかの考察がなされている。

まずは慢性低酸素による PCC/PGL の発生である。CCHD 患者や慢性的に低酸素に曝露される高地住民では PCC/PGL を合併する率が高いという報告がある^{5,6)}。また Rodríguez-Cuevas らは高地住民で頸動脈小体腫瘍患者は女性が多く、家族歴がある例は少なかったとし、性差についての考察として男性は肺容量、運動能力が高く、また月経による貧血のリスクもないため慢性的な低酸素をより回避できるからではないかと考察している⁷⁾。この慢性低酸素と PCC/PGL の関連には低酸素誘導因子 (hypoxia-inducible factor: HIF) の活性化の関与が推測されている。HIF とは血管新生やエネルギー代謝などに関連する多数の遺伝子を誘導し、細胞の低酸素応答において中心的な役割を果たす転写因子であり癌細胞の転移能増強に関係している可能性が示唆されている⁸⁾。つまりここでは、CCHD などの慢性低酸素 (hypoxia) によって HIF が活性化され PCC/PGL の発生に関与しているという推察がなされている^{9,10)}。一方で、遺伝子異常による pseudo hypoxia も PCC/PGL 発生の関与が推測されている¹⁰⁾。PCC/PGL は従来からの *NF1*, *RET* などに加え、近年様々な原因遺伝子が同定されている。特に注目されているのはクエン酸回路のコハク酸脱水素酵素サブユニットをコードする *SDH* 遺伝子である。そのなかでも *SDHB* (*SDH* サブユニット B) 遺伝子は悪性例や予後不良例が多いとされ注目されている。*SDHx* 変異から腫瘍形成に至る機序はまだ不明な点も多いが、これら褐色細胞腫の原因遺伝子の下流に HIF が存在し、遺伝子異常によって低酸素とは無関係に HIF が活性化することから pseudo hypoxia としている¹⁰⁾。つまり、これらの文献では慢性的な

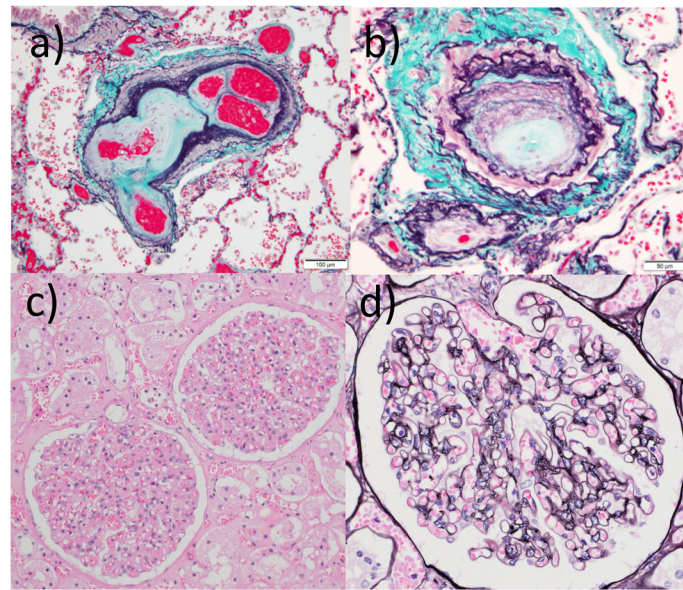


Fig. 5 Histological examination of the pulmonary vessels and kidney

a), b) Pulmonary vascular lesions are end-stage (H&E: grade IV, IPVD: 2.8). a) Histological examination of the pulmonary vessels. The intimal lesion is highly progressed, with the formation of a plexiform lesion. b) The nodule is completely occluded due to fibrous thickening of the intima. c), d) Cyanotic nephropathy. Glomerular enlargement is seen, with increased mesangial matrix and cellularity. H&E: Heath-Edwards classification, IPVD: Index of Pulmonary Vascular Disease.

低酸素 (hypoxia), または *SDH* などの遺伝子異常 (pseudo hypoxia) によっていずれも HIF が活性化され, PCC/PGL 発生へと進行するのではないかと考察されている. 本症例は乳児期から SpO_2 70% 台のチアノーゼが長期に持続しており, 長期の低酸素が PCC/PGL 発症の誘因になった可能性がある. 若年発生であるが, *SDHB* 免疫染色で *SDH* 変異は否定された.

また CHD を起こす発生学的素因も PCC/PGL 発生に関与している可能性があると考えられている. PCC/PGL が発生する副腎髄質や交感神経節も, CHD の約 30% を占める病変箇所である心臓流出路も発生学的には神経堤細胞を由来としている^{11, 12)}. 既報における CHD と PCC/PGL の高い合併率については PCC/PGL と同一の起源である神経芽腫群腫瘍としての報告が散見される^{13, 14)}. 理由として同じ神経堤細胞を由来としているから合併が多いのではないかと考察されている. CHD 患者の管理の進歩により慢性的な低酸素に暴露される症例は減少しているが, チアノーゼのすでに消失した症例や非チアノーゼ性 CHD でも症例数は少ないものの PCC/PGL やその類縁疾患を発症していることから, この考えは支持される. 本症例の心疾患は心臓流出路の異常の範疇にある DORV であり, その発生学的素因も PCC/PGL 発症に関与している可能性がある.

CHD が PCC/PGL を合併する明確な原因について

は前述した低酸素, 遺伝子異常に加え, 他の病態因子, またはこれらの複合などの可能性もあり, 今後の症例の蓄積とさらなる検討が必要と思われる.

Opatowsky らは前述の全国調査の中で ES に合併した PCC/PGL を 3 例報告している⁵⁾. 心疾患については 2 例が心室中隔欠損, 1 例が左室型単心室で, 診断の契機は頻脈や頭痛など本症例と同様であった. PCC/PGL の治療の詳細についての記述はなかったが, いずれも酸素飽和度 70% 台が 40~50 年持続した症例で, 診断年齢は 40~50 歳代と本症例より高年齢でかつ長期のチアノーゼが持続している例だった. これらの症例も慢性的な低酸素が PCC/PGL の発生に関与した可能性があると考えられている.

PCC/PGL の高血圧や頻脈, 心不全や不整脈などの症状は CHD の症状とオーバーラップしており, CHD 患者の PCC/PGL の診断は遅れがちになりやすい. またなかには無症状の PCC/PGL 患者も存在する. Batisse-Lignier らは PCC/PGL による心筋症の誘発を報告し, 臨床経過と矛盾する心筋症様変化が出現した際には PCC/PGL の検査をすることを薦めている¹⁵⁾. 本症例では 20 代から持続する高血圧, 発作性の頻脈があった. 後方視的に見ると, 経過中に発症した糖尿病も PCC/PGL のカテコラミン, 特に α と β 受容体に作用するアドレナリンによるインスリン分泌抑制, グルカゴン分泌亢進, 糖新生亢進の影響と思わ

れた。PCC/PGLの正確な発症時期の推定は困難であるが、発見された時には既に腫瘍も大きく、診断の時期については反省すべき点である。またPCCの診断確定後も、ESによるPCCの治療の制限、PCCによる高血圧、頻脈の心行動態への悪影響など治療と管理に難渋した。肺高血圧の存在は、それ自体が心筋負荷や心筋障害に基づく心不全と不整脈をもたらし、PCC/PGLの心不全や頻脈による心行動態の悪影響と相互に悪影響を及ぼしてしまう。他にもインスリン抵抗性と心不全¹⁶⁾、糖尿病やチアノーゼ性腎症による腎不全と心不全など、様々な要因で相互に悪影響を及ぼしやすい病態の存在も一層管理を難しくした。

ESにおいて、患者の非心臓手術における周術期死亡率は近年減少してきているとはいえ、肺体血管抵抗のバランスの調整、適切な循環血漿量の維持、出血のコントロールなど周術期に抱える問題点が多い。PCC/PGLの一般的な予後については再発や転移のリスクはあるものの、腫瘍が良性の場合には手術によって約90%完治するとされており、主な死因はカテコラミン過剰による急性心不全であることから早期診断は重要である。本症例でも仮に、手術で腫瘍の切除ができたなら、心症状や入院回数の減少、クリーゼの回避など様々な効果が期待できたであろう。手術以外の内照射、化学療法については明らかな奏功は示さないことが多いとされているし、何よりも循環動態の変動というリスクも大きい。そのため本症例では見合わせ、心不全と高血圧のコントロールに終始せざるをえなかった。PCC/PGLの診断の遅れは高血圧クリーゼ、心筋症、心不全、不整脈、脳血管合併症など重篤な合併症をもたらすため、CHD患者におけるPCC/PGLにおいても早期診断を行い、周術期のリスクが低いうちに外科治療に結びつけることが重要であると思われる。

CHD患者で心疾患に起因する症状だけでは説明のつかない頻脈や高血圧などが出現した際には、PCC/PGLも鑑別疾患として念頭に置くべきである。また、CHDに合併したPCC/PGLの治療にはCHDによる全身状態を勘案した治療方針の決定が不可欠であり、より適切な管理・治療を確立するためにもさらなる症例の蓄積が望まれる。

謝 辞

本症例の肺血管病変の肺剖検診断をしていただきました、東北大学心臓血管外科の正木直樹先生に深謝いたします。本症例の褐色細胞腫の病理診断にご助言、ご指導を賜りました国立病院機構函館病院病理診断科の木村伯子先生に深謝いたします。本症例の褐色細胞

腫、糖尿病などの内科管理を行っていただきました弘前大学大学院医学研究科内分泌代謝内科学講座の二川原健先生に深謝いたします。

利益相反

本論文について、開示すべき利益相反(COI)はない。

付 記

本論文の要旨は第18回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会(2016年1月 大阪市)で発表した。

引用文献

- 1) Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, et al: Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; **366**: 665-675
- 2) Yamamoto K, Namba N, Kubota T, et al: Pheochromocytoma complicated by cyanotic congenital heart disease: A case report. *Clin Pediatr Endocrinol* 2016; **25**: 59-65
- 3) 満下紀恵, 田中靖彦, 新居正基, ほか: 褐色細胞腫を合併した failing Fontan の2例. *日本成人先天性心疾患学会雑誌* 2016; **5**: 24-31
- 4) Omura M, Saito J, Yamaguchi K, et al: Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan. *Hypertens Res* 2004; **27**: 193-202
- 5) Opatowsky AR, Moko LE, Ginns J, et al: Pheochromocytoma and paraganglioma in cyanotic congenital heart disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; **100**: 1325-1334
- 6) Saldana MJ, Salem LE, Travezan R: High altitude hypoxia and chemodectomas. *Hum Pathol* 1973; **4**: 251-263
- 7) Rodriguez-Cuevas S, López-Garza J, Labastida-Almendaro S: Carotid body tumors in inhabitants of altitudes higher than 2000 meters above sea level. *Head Neck* 1998; **20**: 374-378
- 8) 小林正伸, 中川宏治: 転移と Hypoxia Inducible Factor. *癌と化学療法* 2010; **37**: 2047-2051
- 9) Jochmanová I, Yang C, Zhuang Z, et al: Hypoxia-inducible factor signaling in pheochromocytoma: Turning the rudder in the right direction. *J Natl Cancer Inst* 2013; **105**: 1270-1283
- 10) Favier J, Gimenez-Roqueplo AP: Pheochromocytomas: The (pseudo)-hypoxia hypothesis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2010; **24**: 957-968
- 11) 山岸敬幸: 流出路の発生とその異常. 山岸敬幸, 白石公(編): 先天性心疾患を理解するための臨床心臓発生学, 東京, メジカルビュー社, 2007, pp 131-139
- 12) 山岸敬幸: 神経堤細胞と先天性心疾患. *日小児循環器学会誌* 2012; **28**: 110-116
- 13) George RE, Lipshultz SE, Lipsitz SR, et al: Association between congenital cardiovascular malformations and neuroblastoma. *J Pediatr* 2004; **144**: 444-448
- 14) de la Monte SM, Hutchins GM, Moore GW: Peripheral neuroblastic tumors and congenital heart disease: Possible role of hypoxic states in tumor induction. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1985; **7**: 109-116
- 15) Batisse-Lignier M, Pereira B, Motreff P, et al: Acute and chronic pheochromocytoma-induced cardiomyopathies: Different prognoses? A Systematic Analytical Review. *Medicine (Baltimore)* 2015; **94**: e2198
- 16) 吉田陽子, 南野 徹, 清水逸平: 糖尿病が心不全にどう影響するのか? *Heart View* 2014; **18**: 382-387