

症例報告

頭痛を契機に診断された
家族性褐色細胞腫の1男児例

服部 透也* 齋藤 秀嘉 野口悠太郎
井川 由貴 青木 真史 岩久 貴志
小宅 千聖 河合 延啓 布山 正貴
渡邊 常樹 京田 学是 池田 裕一

抄録：頭痛を契機に来院した9歳男児が、高血圧を合併し父親が褐色細胞腫であったという家族歴から褐色細胞腫を疑われ、確定診断に至った1例を経験した。当院にて手術前の血圧管理を行い、他施設にて後腹膜鏡下腫瘍摘出術を行った。血圧も正常化し、再発や転移等無く経過している。頭痛を主訴に来院した小児には、血圧測定や家族歴を含めた問診を行う事が褐色細胞腫の診断に重要であると考えた。

キーワード：褐色細胞腫, 頭痛, 高血圧, 血圧測定, 家族歴

緒 言

褐色細胞腫は主に副腎髄質のクロム親和性細胞から生じた腫瘍であり、小児では非常にまれで年間で小児100万人あたり0.11人と少なく、褐色細胞腫全体の年齢別分布においても小児期発症は5～10%未満である¹⁾。診断の契機となる症状が頭痛や腹痛、体重減少など成人と比べて症状が多彩で非典型的なものが多く、画像検査で偶発的に指摘されることが多いため、一部で見逃されている症例も存在すると思われる。今回、頭痛を主訴に来院した児について高血圧や家族歴から褐色細胞腫を疑い、診断と降圧治療を行うことができた1例を経験したため報告する。

症 例

症例：9歳男児。

主訴：頭痛。

既往歴：高血圧、頭痛の既往なし。

家族歴：父は褐色細胞腫に対して17歳、34歳時にそれぞれ副腎腫瘍摘出術を行った。合併症なし、遺伝子検査未施行。

現病歴：入院10か月前から月に1回程度の数時間持続する両側前頭痛を認めていた。頭痛の強さは著変無かったが、入院3か月前から週1回の頻度になり当院へ頭痛の精査目的に紹介受診された。初診時は血圧測定せず、家族歴も聴取出来ていなかった。頭部MRI検査では異常なく、外来にてアセトアミノフェンの頓用で経過観察となっていたが、入院1か月前から頭痛の持続時間が長くなり、めまいや乗り物酔い、食思不振や起床時倦怠感などの症状を認めた。翌月に近医で高血圧を指摘されたため当院へ再診となった。当院受診時に血圧：217/155 mmHgと高値であり、3か月前から3.2 kgの体重減少も認めていたため、精査加療目的に同日入院となった。

入院時現症：身長：138.4 cm (1.3SD)、体重：24.8 kg(-0.8SD)、体温：37.1℃、心拍数：141回/分、呼吸数：22回/分、血圧：右上肢215/145 mmHg、左上肢217/155 mmHg、顔色不良・冷汗あり、項部硬直なし、甲状腺触知しない、呼吸音：清、心音：整・心雑音なし、腹部：平坦・軟 肝脾腫なし、末梢冷感なし、皮膚：発疹なし、神経学的異常所見なし、脈拍・血圧の左右差なし、血管雑音なし。

入院時一般検査所見：入院時の血液検査(表1)

昭和大学横浜市北部病院こどもセンター

*責任著者

〔受付：2020年9月25日, 受理：2020年11月20日〕

では、血液ガス分析で代謝性アルカローシスを認めた。腹部超音波検査（図1）では右腎上極に接する30 mm×40 mm×30 mm大のlow echoを含むhigh echoで境界明瞭な腫瘤を認めた。心電図では洞頻脈と軽度左室肥大所見（Ⅱ，aV_F，V3-V6）を認めた。

入院後内分泌検査所見：血中レニン活性，アルドステロン，ノルアドレナリンの高値，尿中バニルルマンデル酸（VMA），ノルアドレナリン，ノルメタネフリンの高値が判明した（表2）。腹部MRI検査（図2）ではT2強調画像にて右副腎に高信号を伴う30 mm×36 mm×34 mm大の境界明瞭な腫瘤を認めた。¹²³I-MIBGシンチグラフィ（図3）では投与6時間後，24時間後ともに右副腎に異常集積を認めた。左副腎は正常範囲内であった。

入院後経過（図4）：入院時は診断が未確定であり，高血圧に対してCa拮抗薬にて治療開始した。血圧低下に伴い，頭痛は改善傾向であった。入院後4日目に

腹部MRI検査と¹²³I-MIBGシンチグラフィ，血液検査，尿検査の結果（表2）も併せて褐色細胞腫の診断となり， α 遮断薬であるドキサゾシンメシル酸塩を0.5 mg/dayから開始した。その後は9歳男児の正常値である収縮期血圧：130 mmHg未満・脈拍100 bpm未満になるようにドキサゾシンの漸増とCa拮抗薬の漸減にてコントロールを行った。血圧が安定し，頭痛も改善したため，入院後29日目に退院となった。

退院後1か月で他施設にて後腹膜鏡下腫瘍摘出術を行い，肉眼的に42 mm×32 mm大，周囲との境界明瞭な内部に出血を伴う結節を認めた。組織学的には類円形核を有し，異型細胞の増殖を認めたが，壊死や異型核分裂像，脈管浸潤，被膜への浸潤も認めず病理組織診断の結果は褐色細胞腫であった。術後は血圧も安定しており，再発や転移等無く経過している。

表1 入院時一般検査所見

<Complete blood count>		<Biochemical test>				<Urinalysis>	
WBC	9410 / μ l	TP	7.8 g/dl	Na	139 mEq/l	pH	6.5
Neut	64.0 %	Alb	5.2 g/dl	K	4.2 mEq/l	Specific gravity	1.018
Lymph	26.0 %	AST	31 U/l	Cl	95 mEq/l	Protein	<u>1+</u>
Hb	13.3 g/dl	ALT	30 U/l	Ca	10.9 mg/dl	Glucose	-
Ht	37.9 %	LDH	340 U/l	P	4.2 mg/dl	Ketone bodies	-
Plt	21.3 $\times 10^4/\mu$ l	T-Bil	0.7 mg/dl	Glu	88 mg/dl	Occult blood	-
<Blood gas analysis> Vein F _I O ₂ : 0.21		D-Bil	0.2 mg/dl	CRP	0.10 mg/dl	Bacteriuria	-
pH	7.412	BUN	17.2 mg/dl	TSH	1.34 μ IU/ml		
pCO ₂	49.2 mmHg	Cr	0.44 mg/dl	fT ₃	3.8 pg/ml		
HCO ₃	<u>30.6</u> mmol/l	CK	63 U/l	fT ₄	1.34 ng/dl		
B.E.	<u>4.9</u> mmol/l						

表2 入院後内分泌検査所見

<Biochemical test>			<Urinalysis>		
Renin activity	<u>115.3</u> ng/ml/h	(0.3-2.9)	VMA	<u>96.83</u> mg/g*Cre	(1.5-4.9)
Aldosterone	35.5 ng/dl	(29.9-159)	HVA	<u>7.22</u> mg/g*Cre	(2.4-6.0)
ACTH	<u>58.0</u> pg/ml	(17.5 \pm 7.8)	Adrenaline	24.3 μ g/day	(3.0-41.0)
Cortisol	13.9 μ g/dl	(6-22)	Noradrenaline	<u>5329</u> μ g/day	(31-160)
NSE	<u>19.7</u> ng/ml	(\leq 16.3)	Dopa	296.6 μ g/day	(280-1100)
Adrenaline	0.08 ng/ml	(\leq 0.1)	Metanephrine	0.13 mg/day	(0.04-0.18)
Noradrenaline	<u>26.49</u> ng/ml	(0.1-0.5)	Normetanephrine	<u>9.16</u> mg/day	(0.10-0.28)
Dopamin	<u>0.06</u> ng/ml	(\leq 0.03)			

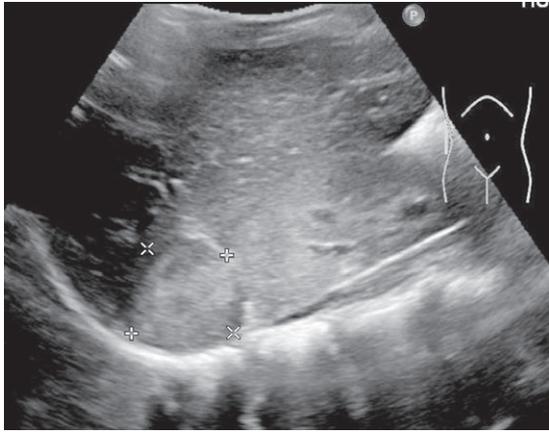


図 1 腹部超音波検査 (T2 強調画像)
右腎上極に接する 30 mm×40 mm×30 mm 大の low echo を含む腫瘍を認める.

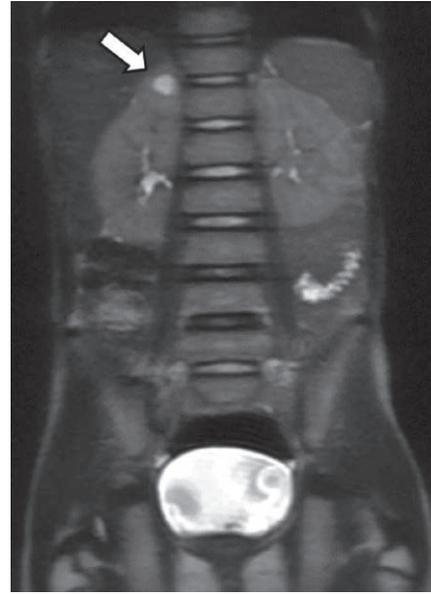


図 2 腹部 MRI 検査 (T2 強調画像)
T2 強調画像にて右副腎に高信号を伴う 30 mm×36 mm ×34 mm 大の境界明瞭な腫瘍を認める.

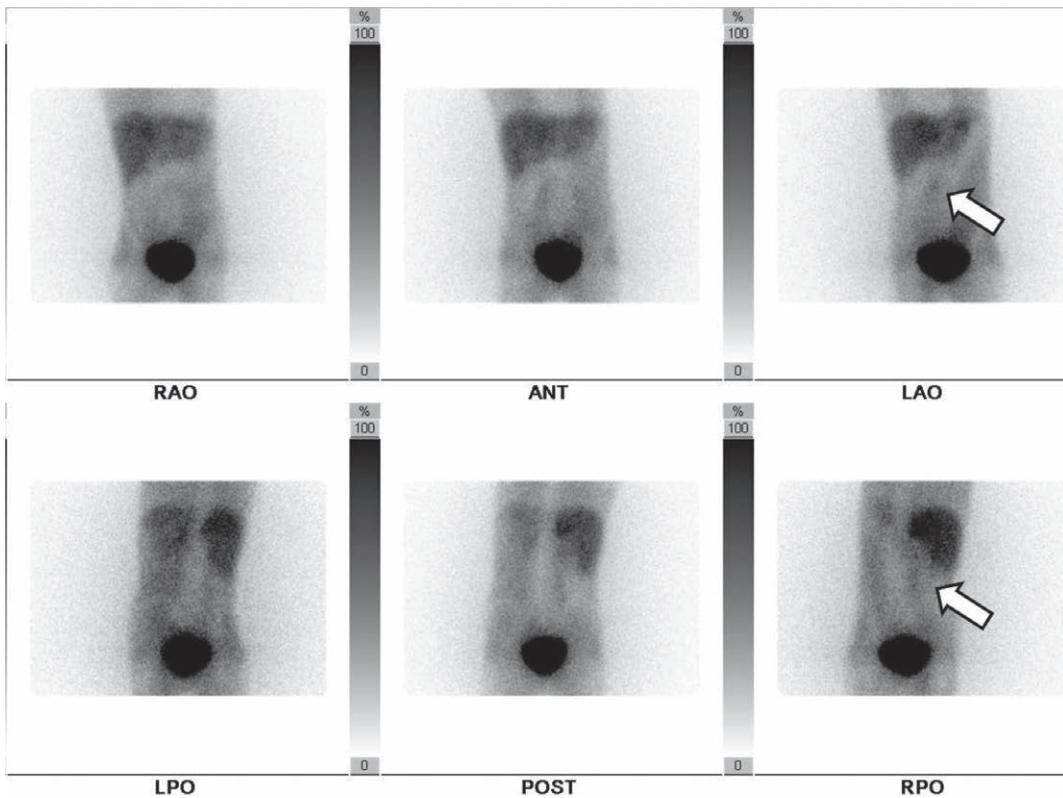


図 3 ^{123}I -MIBG シンチグラフィ (投与 6 時間後)
右副腎に異常集積を認める (矢印で示すところ).

頭痛を契機とした家族性褐色細胞腫の1例

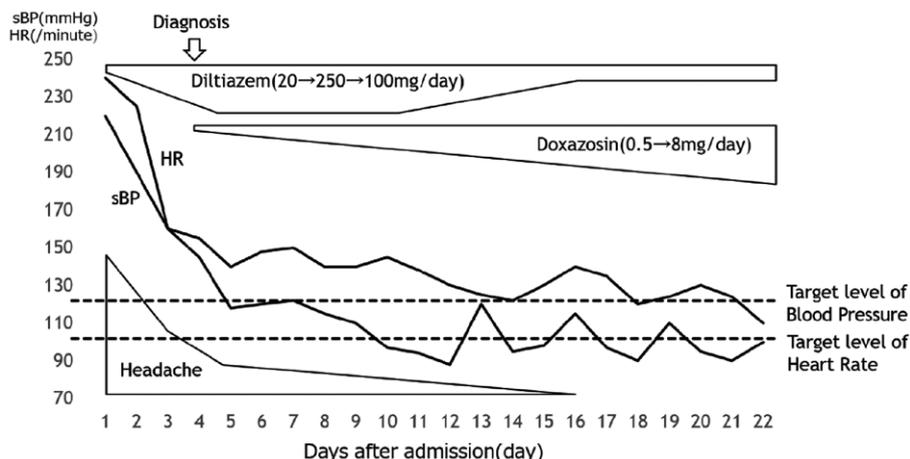


図4 入院後の血圧コントロール経過

入院後からCa拮抗薬にて高血圧の治療を開始し、入院4日目に褐色細胞腫の診断後はα遮断薬を併用し血圧のコントロールを行った。血圧が安定したため、入院29日目にCa拮抗薬8mg/day、α遮断薬100mg/dayの内服で自宅退院し退院1か月後に他施設にて後腹膜鏡下腫瘍摘出術を行った。

表3 小児褐色細胞腫・パラガングリオーマの過去の報告における臨床所見と発見の経緯

症例	年齢/性別	原発部位	家族歴	初発症状	発見の経緯
1 ¹⁾	13Y/M	左副腎	-	成長率低下, 多汗	多汗, 高血圧
2 ¹⁾	11Y/F	右副腎	-	血尿	腹部超音波検査
3 ¹⁾	10Y/M	両側副腎	+	両膝・足関節痛	高血圧, PET検査
4 ²⁾	6Y/F	左副腎外	+	頭痛, 嘔吐	意識障害
5 ¹⁾	13Y/M	左副腎	-	痙攣重積発作, 体重減少	頭部MRI検査, PRES所見
6 ¹⁾	7Y/M	膀胱頂部	+	排尿時の頭痛	腹部超音波検査, 排尿時の高血圧
7 ¹⁾	15Y/M	右副腎	-	腹痛	腹部超音波検査
8 ¹⁾	12Y/F	右副腎	+	体重減少	腹部超音波検査
9 (本症例)	9Y/M	右副腎	+	頭痛	高血圧, 家族歴

考 察

小児の褐色細胞腫は年間で小児100万人あたり0.11人と患者数が少なく、褐色細胞腫全体で見ても5~10%未満である。小児高血圧患者においては1~2%を占めているが、初発症状が典型的(高血圧, 動悸, 多汗)であることは少なく、画像検査を契機に発見されることが多い。神奈川県立こども医療センターでの褐色細胞腫の症例(表3)でも初発症状は多彩なものを示している^{1,2)}。小児科では日常診療で血圧測定がルーチンとして行われていないことが多く、一定数が見逃されていると思われる。褐色細胞腫を疑う所見として、発作性高血圧や非労作時の

動悸, 発汗過多, 頭痛, 振戦, 蒼白発作, 治療抵抗性高血圧, 麻酔・手術・血管造影中の血圧上昇, 若年性高血圧などの多彩な症状や家族歴などがある³⁾。本症例は初発時症状が頭痛で、高血圧や褐色細胞腫の家族歴も認めるためスクリーニング対象と言える。大人では正常血圧の人が10%程度いるが、小児では高血圧を認める割合は100%との報告もあり⁴⁾、同疾患を疑う所見を認めた場合にはスクリーニングの上で血圧測定が重要となる。

小児の頭痛のほとんどは片頭痛や締め付けられる様な疼痛で特に誘因のない緊張性頭痛である。二次性頭痛も頭痛全体の約50%程度であり、感染症によるものが圧倒的に多い⁵⁾。頻度は少ないが、高血圧

による二次性頭痛も存在する。簡便で非侵襲的な検査であるため、当院では今回の経験を基に、頭痛を診療する際はルーチンで血圧測定を行う方針とした。

遺伝性褐色細胞腫の原因遺伝子として、RET, SDHx, NH1, VHLなどが報告されており、最近では遺伝性の頻度は30～40%程度と言われている^{6,7)}。小児の褐色細胞腫における遺伝子検査は、悪性化と合併症の推測、血縁者の健康管理などの点から有用である。遺伝性の場合、術後5年後での新規病変出現リスクが17%と高率であり、フォローしていく上でも重要である⁸⁾。また、分子標的薬などの選択に必要な情報を提供する可能性もあるため、腫瘍組織の遺伝子解析も有用である。遺伝子解析が本人にとって有益となることを説明したが、本症例では家族が希望されず施行しなかった。

小児褐色細胞腫の治療は成人同様、手術療法が第一選択である。手術に際して、循環血漿量を増加させるため、周術期の血圧管理が必要となる。第一選択は α 遮断薬であるが、カテコラミン過剰や α 遮断薬誘発性の頻脈や不整脈に対して β 遮断薬を併用することがある。また、 α 遮断薬での血圧管理が困難な場合や副作用などの理由で併用や代替薬としてCa拮抗薬も用いる。本症例は診断が未確定の時点で早期の血圧管理を行う必要があったこと、使用経験のある薬剤であったことからCa拮抗薬にて治療を開始し、診断確定後に α 遮断薬開始に合わせてCa拮抗薬を漸減した。具体的には降圧目標を9歳男児の95%tile以下として、心拍数の目標を年齢相応として管理を行った⁹⁾。血圧管理が安定した段階で外来管理となり、家族の希望もあり他施設にて後腹膜鏡下腫瘍摘出術を行った。

褐色細胞腫は手術段階では良性と考えられていても、経過中に局所再発や遠隔転移を認めることがある。褐色細胞腫は良性例が5年生存率・10年生存率ともに99%、悪性例が5年生存率91%・10年生存率82%と言われている¹⁰⁾。悪性例の73%が初めは良性と診断され、悪性と診断されるまでに平均4.3年間かかり、10年以上経過してから悪性と診断される症例も15%程度認める¹¹⁾。悪性度については病理所見で決めることは困難で、再発や遠隔転移で判断することが多い。経過観察の期間については、少なくとも術後10年間の経過観察が推奨されており、再発の高リスク患者(20歳未満の若年発症、遺伝性疾患、

腫瘍サイズ15cm以上、パラガングリオーマ)については生涯を通じた経過観察が推奨されている⁸⁾。また経過観察の方法については毎年尿中の総メタネフリン分画の測定と1～2年おきの胸部から骨盤部のMRI検査が一般的に用いられている。

本症例は手術時に遠隔転移を認めず、褐色細胞腫として矛盾しない病理所見であったため良性と判断しているが、再発の高リスク群であることから、各種合併症や遠隔転移など含めた生涯にわたる長期的なフォローと早期発見が今後につながる。

結 語

頭痛を契機に高血圧と家族歴から診断に至った褐色細胞腫の1男児例を経験した。小児においても頭痛の原因は多彩であり、特に初診時の血圧測定や家族歴を含めた問診は重要である。本症例は早期に診断できたことで直ちに治療介入することができた。褐色細胞腫は術後数年で遠隔転移を再発することもあるため、長期的なフォローが必要となる。

利益相反

本論文に関して、開示すべき利益相反(COI)はない。

文 献

- 1) 成瀬光栄, 平田結喜緒, 田代晶代編. 褐色細胞腫診療マニュアル. 改訂第3版. 東京: 診断と治療社; 2017.
- 2) Imamura H, Muroya K, Tanaka E, *et al.* Sporadic paraganglioma caused by de novo SDHB mutations in a 6-year-old girl. *Eur J Pediatr.* 2016;175:137-141.
- 3) William F, Young Jr. Endocrine hypertension. *In Melmed S, Polonsky KS, Larsen PR, eds. Williams Textbook of Endocrinology. 13th ed.* Philadelphia: Saunders Elsevier; 2016. pp556-588.
- 4) Vijaya S. Characteristics of pediatric pheochromocytoma/paraganglioma. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21:470-474.
- 5) 慢性頭痛の診療ガイドライン作成委員会編. 慢性頭痛の診療ガイドライン 2013. 東京: 医学書院; 2013.
- 6) Armstrong R, Sridhar M, Greenhalgh KL, *et al.* Pheochromocytoma in children. *Arch Dis Child.* 2008;93:899-904.
- 7) Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, *et al.* Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J*

- Clin Endocrinol Metab.* 2014;**99**:1915–1942.
- 8) Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, *et al.* European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a pheochromocytoma or a paraganglioma. *Eur J Endocrinol.* 2016;**174**:G1–G10.
- 9) Romero M, Kapur G, Baracco R, *et al.* Treatment of hypertension in children with catecholamine-secreting tumors: a systematic approach. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2015;**17**: 720–725.
- 10) Abdel-Aziz TE, Prete F, Conway G, *et al.* Pheochromocytomas and Paragangliomas: a difference in disease behaviour and clinical outcomes. *J Surg Oncol.* 2015;**112**:486–491.
- 11) Choi Y, Sung T, Kim W, *et al.* Clinical course and prognostic factors in patients with malignant pheochromocytoma and paraganglioma: a single institution experience. *J Surg Oncol.* 2015;**112**:815–821.

Familial pheochromocytoma in a nine-year-old boy presenting with hypertension and headache

Toya Hattori*, Hideka Saito, Yutaro Noguchi,
Yuki Igawa, Masafumi Aoki, Takashi Iwaku,
Chisato Oyake, Nobuhiro Kawai, Masaki Fuyama,
Tsuneki Watanabe, Takayoshi Kyoda and Hirokazu Ikeda

Abstract — We encountered a nine-year-old boy case presenting with headache and who was suspected and diagnosed with pheochromocytoma due to hypertension and the family history on the side of his father. Blood pressure was successfully controlled before surgery, and a retroperitoneal tumor resection was performed at another facility. After the surgery, the blood pressure was normalized, and the patient was followed up without recurrence nor metastasis. Including children, a headache is important as an initial complaint to assess and monitor blood pressure and to conduct a medical interview, including family history, to make a correct diagnosis of pheochromocytoma, which is a rare cause of headache and hypertension in children.

Key words: pheochromocytoma, headache, hypertension, blood pressure measurement, family history

[Received September 25, 2020 : Accepted November 20, 2020]