

術後 8 年間の経過観察をした大動脈弓下 paraganglioma の 1 例

大浦裕之¹・相川広一¹・石木幹人¹・
富地信和²・羽隅 透³・橋本邦久⁴

要旨 **背景**．今回，術後約 8 年間の長期経過を観察し得た稀な縦隔発生 paraganglioma (以下 PG) の 1 例を経験したので報告する．**症例**．48 歳，男性．平成 7 年 6 月の検診にて左縦隔に異常影を指摘された．胸部 X 線写真上では，左第 2 弓付近より肺野に突出する境界明瞭な腫瘤影を認めた．胸部 CT では腫瘤は aorticopulmonary window (APW) に存在し大動脈弓と左主肺動脈に接していたが浸潤の有無は明瞭でなかった．術前各種血漿カテコラミンとその尿中代謝産物は正常値であった．手術：腫瘤は鶏卵大で APW に存在し，周囲組織への浸潤傾向を認めた．心膜合併切除および左主肺動脈形成術を行い腫瘍を全摘出した．病理組織学および免疫染色所見により縦隔発生の PG と診断された．また腫瘍細胞に明らかな悪性像はなかった．術後約 8 年経過した現在再発兆候なく健在である．**結論**．PG においては病理組織学的に良性と診断されても，その後の経過で遠隔転移など悪性の態度を示すものもあり，その良悪性の鑑別は必ずしも容易ではない．術後数年以上経過した後に遠隔転移した例も報告されており，今後も継続的な経過観察が必要と考えられた．(肺癌．2004;44:153-157)

索引用語 傍神経節腫，縦隔腫瘍

Aorticopulmonary Paraganglioma With 8-year Survival Following Surgical Resection: A Case Report

*Hiroyuki Oura¹; Hirokazu Aikawa¹; Mikihiro Ishiki¹;
Nobukazu Tomichi²; Toru Hasumi³; Kunihisa Hashimoto⁴*

ABSTRACT **Background.** Paragangliomas (PG) of the mediastinum are rare neoplasms. Here we report a case of non-functioning aorticopulmonary PG with an 8-year survival following surgical resection. **Case.** A 48-year-old man presented an abnormal shadow on chest roentgenogram during routine mass screening in June 1995, and was admitted to our hospital for further examination. His chest X-ray film showed a well-defined tumor shadow in the left upper mediastinum protruding into the lung field. His chest CT scan revealed a homogeneous tumor in the aorticopulmonary window (APW) with no apparent invasion to the surrounding tissues. The preoperative level of serum catecholamines and their metabolites were normal. Subsequently, the patient underwent an operation in October 1995, a 5 × 4 × 4 cm sized invasive tumor revealed in the APW. Because of the high risk of malignancy, an en bloc excision of the tumor was performed, including both the partial resection of the pericardium and repair of the left main pulmonary artery. The histologic examination and immunohistochemical staining of the tumor revealed PG of the mediastinum, with no apparent histologic features of malignancy. The patient remains alive and well, with no sign of recurrence or metastasis at 8 years after the operation. **Conclusion.** Long-term follow-up is generally recommended for PG since metastasis and/or local recurrence has been difficult to predict accurately using only histological evidence. The present case is accordingly un-

岩手県立中央病院 ¹呼吸器外科，²病理診断センター；³国立仙台病院呼吸器外科；⁴圭友会病院。

別刷請求先：大浦裕之，岩手県立中央病院呼吸器外科，〒020-0066 岩手県盛岡市上田 1-4-1 (e-mail: teddy@ka2.so-net.ne.jp)。

Department of ¹Thoracic Surgery, ²Pathology, Iwate Prefectural Central Hospital, Japan; ³Department of Thoracic Surgery, Sendai

National Hospital, Japan; ⁴Keiyukai Hospital, Japan.

Reprints: Hiroyuki Oura, Department of Thoracic Surgery, Iwate Prefectural Central Hospital, 1-4-1 Ueda, Morioka, Iwate 020-0066, Japan (e-mail: teddy@ka2.so-net.ne.jp)

Received February 24, 2004; accepted March 26, 2004.

© 2004 The Japan Lung Cancer Society

usual. (*JJLC*. 2004;44:153-157)

KEY WORDS Paraganglioma, Mediastinal tumor

はじめに

副腎外の paraganglia は身体各部に広く分布しており、これら自律神経系の細胞から発生する一連の腫瘍は paraganglioma (以下 PG) と総称されている。好発部位は頭頸部と後腹膜の大動脈周囲であり、縦隔発生 PG は 1~2% 前後と比較的稀である。病理組織学的検査で良性と診断されても、その後の経過で遠隔転移など悪性の態度を示すものもあることから、形態学的に PG の良悪性の鑑別は必ずしも容易ではないことが多い^{2,3}

今回、術後約 8 年間の長期経過を観察し得た稀な縦隔発生 PG の 1 切除例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症例

症例：48 歳，男性。

家族歴：特記すべきことなし。

既往歴：40 歳時，十二指腸潰瘍にて胃切除。なお，発作性の動悸，発汗や頭痛などの症状は特になし。

現病歴：平成 7 年 6 月の検診にて左縦隔に異常影を指摘され，同年 9 月縦隔腫瘍疑いにて当科に紹介となった。

入院時現症：身長 180.0 cm，体重 62.8 kg。血圧 128/87 mmHg，脈拍 81/分，整。理学所見上は胸腹部に異常を

認めず。また，表在リンパ節を触知せず。

入院時検査所見：末梢血液像，一般生化学および腫瘍マーカー (CEA, NSE, SCC および SLX) で異常値を認めなかった。また，各種血漿カテコラミン (adrenaline, noradrenaline および dopamine) とその尿中代謝産物 (5-HIAA) も正常値を示した。

画像所見：胸部 X 線写真上では，左第 2 弓付近より肺野に突出する境界明瞭な腫瘍陰影を認めた (Figure 1)。胸部 CT (Figure 2) および MRI では腫瘍はいわゆる aorticopulmonary window (以下 APW) に存在し，大動脈弓と左主肺動脈に接していたが，浸潤の有無は判別困難であった。また胸部 CT 上，肺野には異常所見なく縦隔リンパ節の腫大も認めなかった。IA-DSA では明らかな腫瘍血管の増生や血管浸潤像はなく，さらに Ga シンチでも異常集積を認めなかった。

手術所見：左中縦隔腫瘍の臨床診断にて，平成 7 年 10 月 31 日後側方切開アプローチにより手術を施行した。腫瘍は鶏卵大で APW に存在し，周囲組織への浸潤傾向を認め剝離操作に難航した。心膜合併切除および左主肺動脈形成術を行い腫瘍を全摘出した。なお，手術操作中の急激な血圧変動や頻脈発作は認めなかった。手術時間は 4 時間 30 分，総出血量は 1,245 ml であった。経過は良好で術後第 12 病日に退院した。



Figure 1. Chest X-ray film on admission showing a mass in the aorticopulmonary window (arrows).

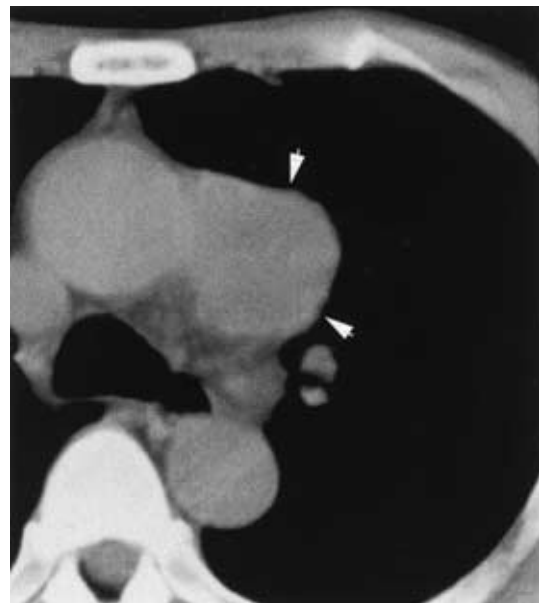


Figure 2. Chest CT scan. The tumor is situated in the aorticopulmonary window (arrows).

摘出腫瘍の肉眼所見 (Figure 3): 薄い線維性組織に包まれた 4.0 × 4.5 cm 大の腫瘍で、断面では一部に出血を伴い暗赤褐色調を呈していた。

病理組織学的所見: 胞体が好酸性顆粒状を呈する類円



Figure 3. Macroscopic appearance of the resected tumor. The tumor is encapsulated and reddish brown color foci of hemorrhage.

形ないし多角形の腫瘍細胞が胞巣状に増殖し、毛細血管に富む繊細な結合織性の間質によって分画されていた (Figure 4A). また、鍍銀染色標本では PG に特徴的な胞巣状構造としてのいわゆる “Zellballen pattern” が明瞭に確認できた (Figure 4B). 腫瘍細胞の核は類円形で、軽度大小不同はみられるが核分裂像は認めなかった。免疫染色では、腫瘍細胞はクロモグラニン A (Figure 5A), NSE に陽性像を示し、また胞巣状を呈する腫瘍細胞を取り囲んで、S-100 蛋白陽性の sustentacular cell (支持細胞) が多数出現していた (Figure 5B). さらに電顕的に腫瘍細胞の胞体内には、約 200 nm 前後の限界膜に包まれた神経分泌顆粒が多数認められた (Figure 6).

以上の病理組織学的所見より、本例は中縦隔の大動脈弓下に発生した PG と診断された。なお、腫瘍細胞に悪性像はなく、また組織学的に周囲組織への腫瘍の明らかな浸潤は認められなかった。

考 察

PG は副腎外の paraganglion system から発生する腫瘍である。その好発部位は頭頸部と後腹膜の大動脈周囲であり (80% 以上)、縦隔発生は 1~2% 前後と比較的稀とされている。縦隔の PG はその解剖学的発生部位から、Glennier らにより主に本例の如く中縦隔に発生する

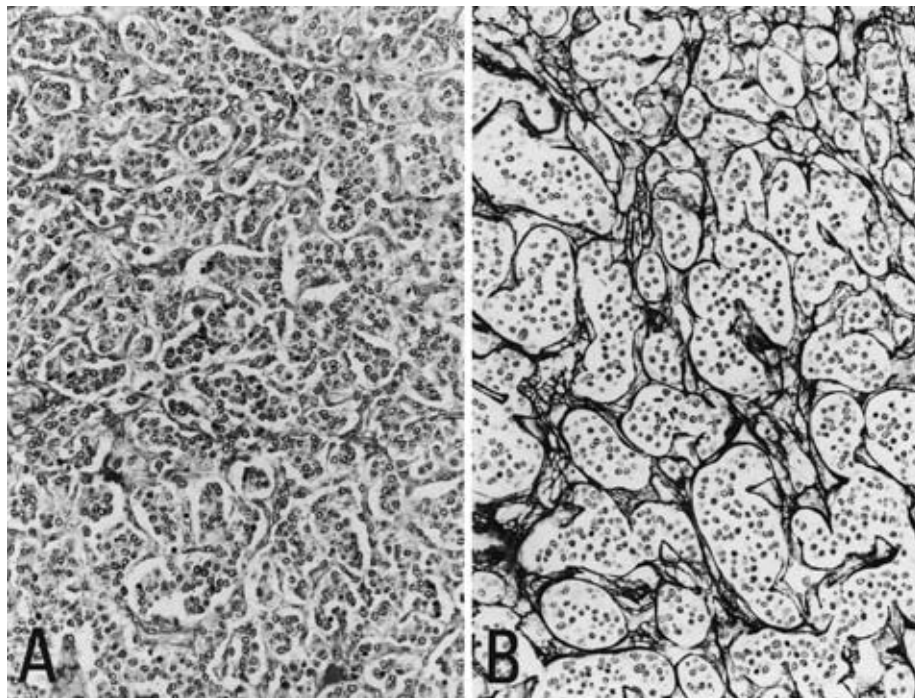


Figure 4. Microscopic findings of the tumor (A: HE stain, B: Reticulin stain). The nesting (‘Zellballen’) pattern of the tumor cells with eosinophilic granular cytoplasm is revealed. The nests of tumor cells are sharply demarcated with accentuation of a fine reticulin network containing vascular channels.

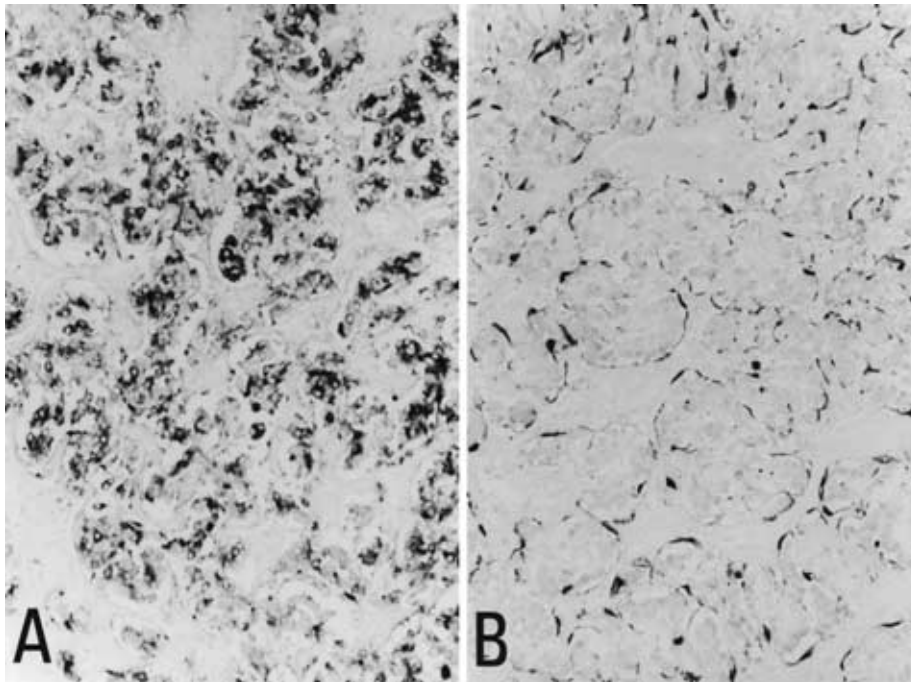


Figure 5. Immunohistochemical staining of chromogranin A (A) and s-100 protein (B). The tumor cells are strongly positive for chromogranin A. The nests of the tumor cells are surrounded by numerous s-100 protein-positive sustentacular cells.

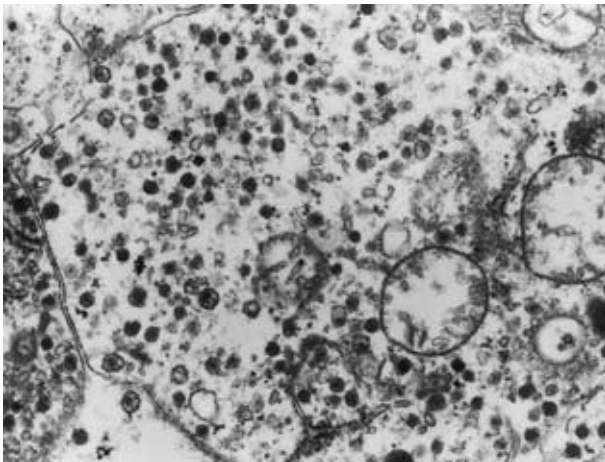


Figure 6. Electron micrograph of the tumor cell showing neurosecretory granules in the cytoplasm (× 30,000)

aorticopulmonary type (APPG) と後縦隔に発生する aorticosympathetic type (ASPG) に大別されている。APPG では稀に腫瘍の周囲組織圧迫による胸痛、血痰等の症状を呈して発見されることもあるが^{2,3} その大多数は non-functioning であるため² 本例の如く無症状で検診等にて偶然発見されることが多い^{5,6} 一方、ASPG は functioning tumor である場合が多く、カテコラミンの過

剰分泌に伴う頭痛、高血圧や発作性の動悸等の諸症状を契機に発見される傾向があるとされる³

APPG はその特異な腫瘍局在部位 (aorticopulmonary window) により、たとえ non-functioning であっても画像上である程度の臨床診断は可能であり、実際本例でも APPG を疑い術前に血漿カテコラミン等を測定している。APPG の画像上の主な鑑別疾患としては大動脈瘤、腫瘍の転移による縦隔リンパ節腫大、縦隔型肺癌や奇形腫等が考えられるが、本例では施行しなかったものの PG では特に dynamic CT による enhance 効果が著明であり、PG と他疾患との鑑別に非常に有用であったとの報告もある⁷ しかしながら、APPG においてはその解剖学的位置から経皮的生検による組織診断が非常に困難であり、また動脈造影等により腫瘍血管に富んだ PG の可能性が考えられたとしても極めて易出血性であることから生検は回避されることが通常で、本症例を含めてそのほとんどで術前の確定診断は得られていない²

PG においては、病理組織学的検査で良性と診断されたものの中にも、その後の経過で遠隔転移等の悪性の態度を示すものが一定の割合で存在することから、形態学的に PG の良悪性の鑑別は必ずしも容易でないことが多い^{2,3,8} その悪性の診断は病理組織学的所見に加えて手術時の浸潤所見や、腫瘍の大きさ、転移の有無等の臨床所見を総合して判断されている^{3,8} 最近、副腎髓質由来

のPGである「狭義」の褐色細胞腫での免疫染色所見において、細胞増殖能の指標とされるKi67(MIB-1)陽性率がその悪性度と高い相関を示すという報告が多くなされてきており、^{9,10} Clarkeら⁹は、良性例でその陽性率が非常に低い(ほとんどが1%以下)のに対し、悪性例(遠隔転移例)では3%以上の陽性率(平均約5%)を示す場合が多いと報告している。本症例のような副腎外のPGの悪性度判定に関してもこの指標は非常に有用である可能性が示唆されており、¹¹ PGの良悪性判定に関して今後重要な役割を担うものと考えられる。PG全体における臨床的な悪性の頻度は副腎性褐色細胞腫と比較してかなり高く、約30~40%程度とされている。¹² しかしその発生部位により悪性の頻度は大きく異なり、本例のようなAPPGにおいては約6%程度と報告されている。²

一般に転移を認めないPGは、外科的切除によりその予後は良好とされる。¹² しかし肺転移等の悪性の臨床経過を辿りつつ長期生存している例もあり、現時点においてはその予後を規定する因子に関して不明の点が多い。KliwerらはPGの免疫染色所見がその予後に反映される可能性を強く示唆しており、¹³ 特にNSE、クロモグラニンおよびS-100蛋白の抗体を使用しての免疫染色の結果が全て陽性であれば予後良好の可能性が高いとしている。本例での免疫染色所見もこれら全ての抗体に陽性であり、また長期予後が得られていることから彼らの結果を裏付けるものと思われる。

現在のところPGに対しては外科的切除以外に確立された治療法はない。^{2,3,14} その手術手技においては、functioningのものであれば術中の急激な血圧変動に留意することはもちろんであるが、¹⁵ たとえnon-functioningであってもPGは非常に血管に富む腫瘍であることから予想外の術中出血で致命的な事態に至る可能性もあり、² その手術操作には慎重を期すべきである。^{2,15}

結 語

以上、長期経過を観察し得た稀な縦隔PGの1例を報告した。本例では組織学的に明らかな悪性所見はなく、また確定診断時に遠隔転移の所見は認めなかったものの、手術所見で腫瘍の周囲組織への浸潤傾向が認められたことから術後の継続的な経過観察が必要と見なされた。なお、術後10年以上経過した後に遠隔転移が認められた例も報告されていることから、今後も継続的な経過観察が必要と考える。

本論文の要旨は第42回日本肺癌学会東北支部会(平成15年8月、於郡山)において発表した。

REFERENCES

1. Benjamin SP, McCormack LJ, Effer DB, et al. Primary tumors of the mediastinum. *Chest*. 1972;62:297-303.
2. Olson JL, Salyer MWR. Mediastinal paragangliomas (aortic body tumor) A report of four cases and a review of the literature. *Cancer*. 1978;41:2405-2412.
3. Moran CA, Suster S, Fishback N, et al. Mediastinal paragangliomas. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 16 cases. *Cancer*. 1993;72:2358-2364.
4. Glenner GG, Grimley PM. Tumor of the extra-adrenal paraganglioma system (including chemoreceptors). In: *Atlas of Tumor Pathology*. Washington DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1974.
5. 宮田佐門, 出町 洋, 泉 三郎, 他. 大動脈弓下パラングリオーマの1例. その画像診断を中心に. *肺癌*. 1992;32:559-564.
6. 齋藤祐二, 秋葉直志, 朝倉 潤, 他. 本態性血小板症を併存し, 血清CEA高値を認めた中縦隔傍神経節腫の1例. *日呼外会誌*. 1997;11:92-96.
7. Spizarny DL, Rebner M, Gross BH. CT evaluation of enhancing mediastinal masses. *J Comput Assist Tomogr*. 1987;11:990-993.
8. Linnoila RI, Keiser HR, Steinberg SM, et al. Histopathology of benign versus malignant sympathoadrenal paragangliomas: Clinicopathologic study of 120 cases including unusual histologic features. *Hum Pathol*. 1990;21:1168-1180.
9. Clarke MR, Weyant RJ, Watson CG, et al. Prognostic markers in pheochromocytoma. *Hum Pathol*. 1998;29:522-526.
10. Brown HM, Komorowski RA, Wilson SD, et al. Predicting metastasis of pheochromocytomas using DNA flow cytometry and immunohistochemical markers of cell proliferation: A positive correlation between MIB-1 staining and malignant tumor behavior. *Cancer*. 1999;86:1583-1589.
11. 渡辺みか. 褐色細胞腫・パラングリオーマの病理学的生物学的悪性度の検討. 副腎・内分泌腫瘍病理の最近の展開II. *病理と臨床*. 2002;20:378-382.
12. Whalen RK. Extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol*. 1992;147:1-10.
13. Kliwer KE, Wen DR, Cancilla PA, et al. Paragangliomas: Assessment of prognosis by histologic, immunohistochemical, and ultrastructural techniques. *Hum Pathol*. 1989;20:29-39.
14. Lack EE, Stillinger RA, Colvin DB, et al. Aorticopulmonary paraganglioma. Report of a case with ultrastructural study and review of the literature. *Cancer*. 1979;43:269-278.
15. Neurogenic tumors of the mediastinum. In: Pearson FG, Cooper JD, Deslauriers J, et al, eds. *Thoracic Surgery*. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2002:1737.