

# MIBG シンチグラフィが陰性, FDG-PET が陽性であった副腎褐色細胞腫の 1 例

城 徳 昌 典    大 蔵 隆 文    長 尾 知 明    榎 本 大 次 郎  
入 田   純    三 好 賢 一    倉 田 美 恵    福 岡 富 和  
檜 垣 實 男

A case of  $^{131}\text{I}$ -meta-iodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy-negative and 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET)-positive pheochromocytoma

Masanori JOTOKU, Takafumi OKURA, Tomoaki NAGAO, Daijiro ENOMOTO,  
Jun IRITA, Ken-ichi MIYOSHI, Mie KURATA, Tomikazu FUKUOKA, and Jitsuo HIGAKI

Department of Integrated Medicine and Informatics, Ehime University Graduate School of Medicine, Ehime, Japan

## 要 旨

症例は 53 歳, 男性。定期健康診断で受けた胸部 CT 検査で左副腎腫瘍を指摘され, 精査目的に当院に入院した。血圧 124/74 mmHg, 脈拍数 80/分, 整で高血圧は認めなかった。腹部 CT では腫瘍は径 2.8 cm 大で内部不均一な低吸収像を呈し, 腹部 MRI では T1 強調画像で不均一な low intensity, T2 強調画像で high intensity を呈した。これらの画像的検査からは左副腎腫瘍は褐色細胞腫と考えられた。血清アドレナリンとノルアドレナリンは軽度上昇していた[アドレナリン 0.11 ng/mL(基準値: <0.1), ノルアドレナリン 1.11 ng/mL(基準値: 0.1~0.5)]。クロニジン試験は陽性であり, 褐色細胞腫が疑われた。更なる機能的および局在診断および転移の有無の検討のために施行した MIBG シンチグラフィでは異常集積像は見られなかったが, FDG-PET 検査では左副腎腫瘍に集積像を認めた。転移を認めない褐色細胞腫の可能性がきわめて高いと考え, 腹腔鏡下左副腎腫瘍摘出術を施行し, 組織所見から褐色細胞腫と最終診断した。FDG-PET は褐色細胞腫に対する感度は約 70% という報告もありそれほど高くない。しかし, MIBG 陰性である褐色細胞腫の症例では局所再発や遠隔転移の検討に FDG-PET は有用な検査であると考えられる。

A 53-year-old man was admitted to Ehime University Hospital because of a left adrenal tumor, which was detected by a routine medical examination. Blood pressure was 124/74 mmHg and the pulse rate was 80/min and regular. Computed tomography showed the tumor consisting mainly of low-density areas and partly of heterogeneous density areas. Magnetic resonance imaging demonstrated that the tumor consisted mainly of low intensity areas, partly of heterogeneous intensity areas determined by T1-weighted images; T2-weighted images showed that the tumor consisted mainly of high intensity areas and partly of heterogeneous intensity areas. These images suggested that the left adrenal tumor was a pheochromocytoma. The concentrations of serum adrenaline and noradrenaline were slightly elevated (adrenaline 0.11 ng/mL (normal: <0.1) and noradrenaline 1.11 ng/mL (normal 0.1~0.5)). Although  $^{131}\text{I}$ -meta-iodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy did not show an accumulation of the tracer, 2-[ $^{18}\text{F}$ ]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) showed an increased accumulation of the tracer in the left adrenal tumor.

These results were suggestive of the diagnosis of pheochromocytoma, and left adrenalectomy was performed by endoscopy. He was finally diagnosed with pheochromocytoma. The detection rate of pheochromocytoma

toma by FDG-PET is not very high and has been reported to be about 70 %. However, FDG-PET may be useful for detecting local recurrence or distant metastasis, in patients with MIBG-negative pheochromocytoma.

Jpn J Nephrol 2009 ; 51 : 563-568.

**Key words :** pheochromocytoma, MIBG scintigraphy, FDG-PET

## はじめに

Computed tomography (CT) の普及に伴い副腎偶発腫が増加している。そのなかで褐色細胞腫の頻度は約 5~20 % と報告されている<sup>1~4)</sup>。褐色細胞腫はカテコールアミンの過剰分泌により高血圧クリーゼを起す危険があり、普段血圧が正常であり無症状であったとしても、外科的な腫瘍摘出が原則である。このため偶発腫を認めた場合、褐色細胞腫を的確に診断する必要がある。その診断には腫瘍がカテコールアミン産生能を持つかどうかの機能的評価が重要である。この機能的評価として血液・尿におけるカテコールアミンおよびその分解産物の測定に加えて、<sup>123</sup>I-または<sup>131</sup>I-meta-iodobenzylguanidine シンチグラフィ (MIBG) が有用である。特に副腎外褐色細胞腫や悪性褐色細胞腫ではその局在、転移巣の診断にもきわめて有用である<sup>5)</sup>。しかし、その陽性率は 80~90 % である<sup>6~9)</sup>。一方、最近悪性腫瘍の診断に 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) が汎用されている。褐色細胞腫においても FDG-PET が約 70 % で陽性を示す<sup>9)</sup>。

今回われわれは、MIBG が陰性であったが FDG-PET が陽性であった褐色細胞腫を経験した。褐色細胞腫は診断時に転移性病変を認めることは稀であり、数年の経過で転移を認めることがある<sup>10~12)</sup>。このときに、転移性病変の局在を知るうえで FDG-PET は有用である可能性があり、特に MIBG が陰性の褐色細胞腫では FDG-PET を施行する意義があると思われ報告する。

## 症 例

**患 者 :** 53 歳, 男性

**主 訴 :** 自覚症状なし

**既往歴 :** 特記事項なし

**現病歴 :** これまで会社の定期健康診断を受けてきたが、異常を指摘されたことはなかった。平成 19 年春の健康診断で胸部 CT 検査において左副腎に  $\phi$ 3 cm 大の腫瘍を指摘され、当院を受診し、精査のため平成 19 年 10 月 24 日入院した。

**Table 1. Laboratory data on admission**

WBC	6,600/ $\mu$ L	T-Cho	234 mg/dL
RBC	$4.58 \times 10^6$ / $\mu$ L	TG	88 mg/dL
Hb	15.2 g/dL	HDL-C	53 mg/dL
Plt	$25.2 \times 10^4$ / $\mu$ L		
TP	6.3 g/dL		
Alb	3.9 g/dL		
T-Bil	1.2 mg/dL	Urinalysis	
GOT	18 IU/L	Color	yellow
GPT	29 IU/L	pH	5.0
LDH	152 IU/L	Pro	(-)
$\gamma$ -GTP	37 IU/L	Blood	(-)
BUN	16 mg/dL	Keton	(-)
Cr	0.8 mg/dL	Bilirubin	(-)
UA	5.3 mg/dL	Glucose	(-)
Na	141 mEq/L	Urobilin	(-)
K	3.6 mEq/L	RBC	0~5/HPF
Cl	106 mEq/L	WBC	0~5/HPF
BS	97 mg/dL	Cast	(-)
HbA <sub>1c</sub>	4.9 %	Alb/Cr	9 mg/g · Cr

**入院時現症 :** 意識清明, 身長 171 cm, 体重 65 kg, BMI 22.2, この数年体重の変化はほとんどない。血圧 124/74 mmHg, 脈拍数 80/分整, 眼球結膜黄疸なし。眼瞼結膜貧血なし。頸部リンパ節触知せず。甲状腺腫大なし。肺音・心音に異常を認めない。腹部平坦・軟, 下腿に浮腫なし。神経学的に異常なし

**血液検査所見 :** Table 1

**内分泌学的検査所見 :** Table 2

**心電図所見 :** RV5+SV1=2.2 mV, 有意な ST-T 変化を認めず, 肥大, 虚血の所見なし

**腹部 CT 所見 (Fig. 1) :** 左副腎に径 2.8 cm 大で中心にやや low density を呈する腫瘍を認める。

**腹部 MRI 所見 (Fig. 2) :** 左副腎に T1 強影画像 (a) で内部に不整な low intensity, T2 強調画像 (b) で強い high intensity を示す腫瘍を認める。

**クロニジン試験所見 :** クロニジン 0.3 mg 投与前および投与 2 時間後の血中アドレナリンおよびノルアドレナリン濃度はそれぞれ 0.09 ng/mL  $\rightarrow$  0.09 ng/mL および 0.70 ng/mL  $\rightarrow$  0.77 ng/mL と低下を認めず陽性であった。

**Table 2. Values of endocrinological tests**

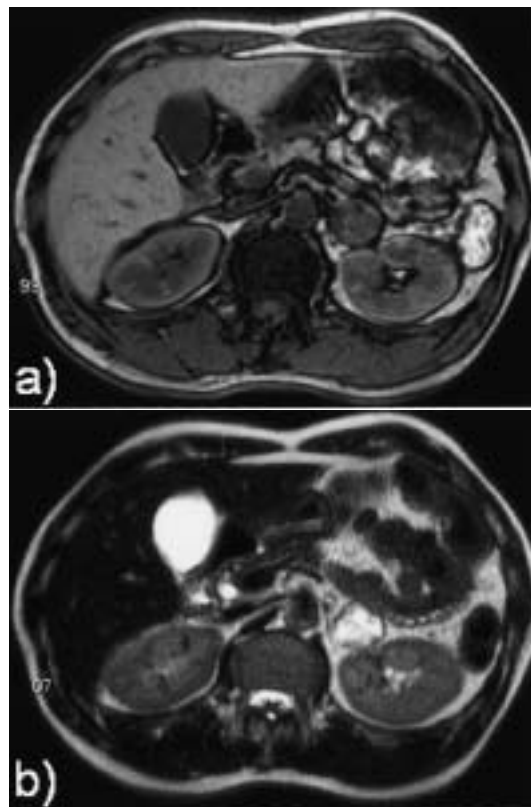
Plasma	
Adrenaline	0.11 ng/mL (<0.1)
Noradrenaline	1.11 ng/mL (0.1~0.5)
Dopamine	<0.01 ng/mL (0.00~0.03)
ACTH	46 pg/mL (7.4~55.7)
Cortisol	15.1 mg/dL (5.0~25.0)
Plasma renin activity	2.13 ng/mL/hr (0.5~2.0)
Aldosterone	9.9 ng/dL (3.6~24.0)
Serum	
TSH	0.966 $\mu$ IU/mL (0.5~5.0)
Free T4	1.44 ng/dL (0.9~1.7)
Free T3	3.11 pg/mL (2.3~4.0)
Urine	
Adrenaline	32.4 $\mu$ g/day (3~41)
Noradrenaline	227.4 $\mu$ g/day (31~160)
Dopamine	484.4 $\mu$ g/day (280~1,100)
Metanephrine	0.20 mg/day (0.04~0.18)
Normetanephrine	0.43 mg/day (0.01~0.28)
VMA/Cr	5.14 (2.1~5.0)

VMA : vanillylmandelic acid

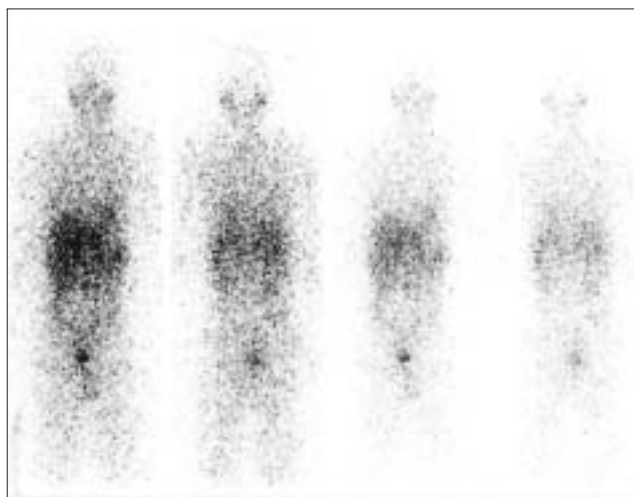
**Fig. 1. Abdominal plain CT image**

A 2.8-mm tumor (arrow) is shown in the left adrenal gland.

**入院後経過**：以上の画像所見および各種内分泌学的検査の結果、左副腎腫瘍は褐色細胞腫である可能性が高いと考えられた。しかし、腫瘍の機能的評価および局在診断のために施行した MIBG シンチグラフィでは、左副腎腫瘍部を含めて全身に異常集積を認めなかった (Fig. 3)。褐色細胞腫で MIBG が陰性でも FDG-PET が陽性を示す場合もあるとの報告が散見される<sup>13,14)</sup>ため FDG-PET を施行した。その結果、左副腎腫瘍部に一致して FDG の集積を認めた (Fig. 4)。他部位には異常な集積を認めなかった。

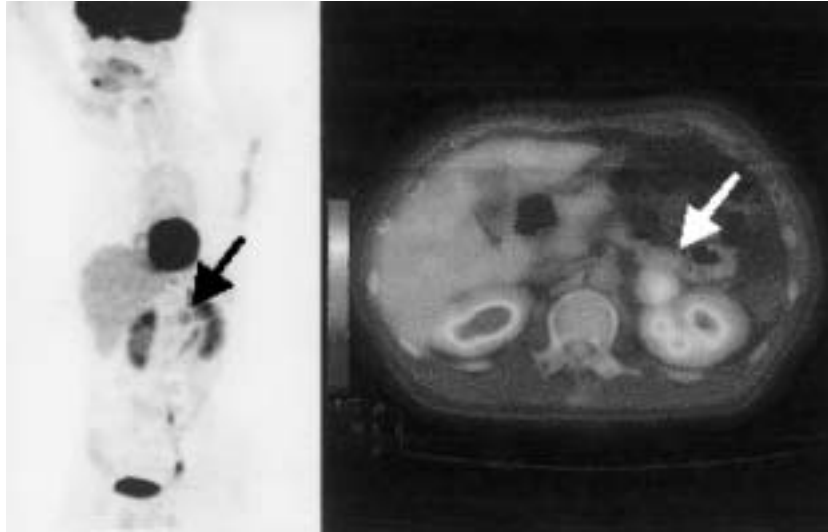
**Fig. 2. MRI images**

a : T1 image shows an adrenal tumor of low intensity.  
b : T2 image shows a tumor of high intensity.

**Fig. 3. MIBG scintigraph**

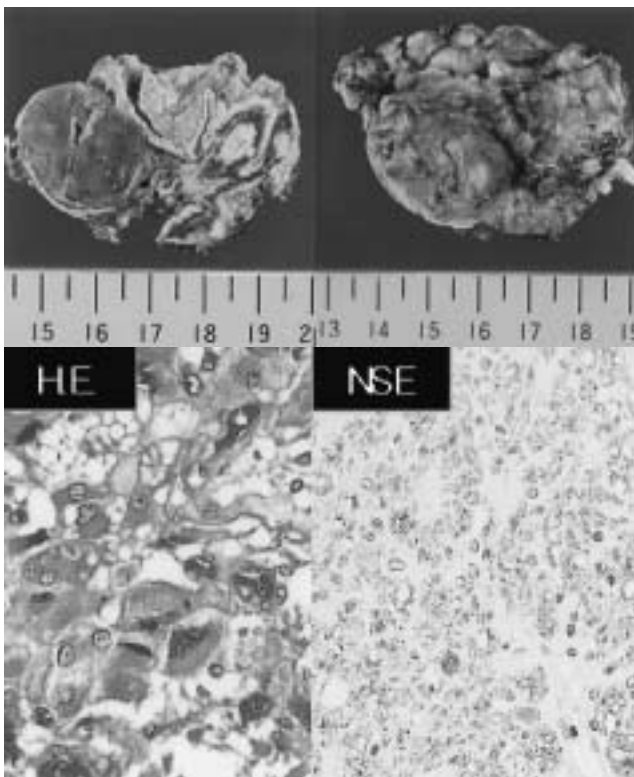
No accumulation of the tracer in the left adrenal tumor

ホルモン検査, CT, MRI からは褐色細胞腫が強く疑われ、MIBG シンチグラフィは陰性であったが、FDG-PET では左副腎に軽度の集積を認め、同部位以外には集積を認めないことから、転移性病変を認めない左副腎褐色細胞腫の可能



**Fig. 4. FDG-PET**

Accumulation of the tracer (arrow) is seen in the left adrenal tumor.



**Fig. 5. Photomicrograph of the left adrenal biopsy**

Zellballen configuration and positive staining for neuron-specific enolase (NSE)

性が高いと考えられた。そこで当院泌尿器科にて左副腎腫瘍摘出術を施行した。摘出した腫瘍の病理学的所見では、髄質にクロマチンが顆粒状で増加し、核小体が大型で目立つ軽度不整形の異型核を有し、好酸性顆粒状の胞体を有す

**Table 3. Endocrinological change between pre- and post-adrenalectomy**

	Pre	Post
Plasma		
Adrenaline (ng/mL)	0.11	0.02
Noradrenaline (ng/mL)	1.11	0.19
Dopamine (ng/mL)	<0.01	<0.01
Urine		
U-Metanephrine (mg/day)	0.20	0.10
U-Normetanephrine (mg/day)	0.43	0.30

る神経節細胞様の腫瘍細胞を認めた。Zellballen 様の構造も認め、免疫染色で NSE および S100 が陽性であり、褐色細胞腫と組織診断した (Fig. 5)。術後、血中カテコールアミンは正常化し、尿中メタネフリン、尿中ノルメタネフリンも低下した (Table 3)。また、手術後の血圧は術前の血圧と比較して著変は認めなかった。

## 考 察

本症例はこれまでに高血圧の既往がなく、健診の胸部 CT で偶然左副腎腫瘍を指摘され、最終的に褐色細胞腫と診断した症例である。本症例のように、他の検査目的で施行された CT もしくは MRI で副腎腫瘍を指摘され、その後褐色細胞腫と診断される頻度は全副腎偶発腫手術例のなかで約 5~20% と報告されており<sup>1,2)</sup>、これは決して少ない頻度ではない。したがって、副腎偶発腫を正しく診断するこ



とはきわめて重要である。特に褐色細胞腫の場合、症状がなく、また血液学的検査でも異常を認めない場合も多い<sup>15)</sup>。本症例もこれまでに褐色細胞腫からのカテコールアミン過剰分泌に伴う高血圧、頭痛、動悸、体重減少などの症状は全く認められていない。実際の血中、尿中カテコールアミンの測定でもごく軽度の上昇を示したのみであった。鷺野谷らは、29 例の褐色細胞腫および傍神経節腫患者の解析を行い、7 例は正常血圧でかつ無症状であり、特に腫瘍サイズが 3 cm 以下の場合は無症候である可能性が高いことを報告している<sup>15)</sup>。本例の腫瘍サイズも 2.8 cm と 3.0 cm 以下でありこの報告と一致する。

褐色細胞腫は腫瘍が大きくなるに従いカテコールアミンの分泌も増え、内部に出血、変性、壊死を伴う。このため、褐色細胞腫は腹部 CT 上、腫瘍内部の不均一な density を示し、さらに MRI では T1 強調画像で内部に不均一な low intensity, T2 強調画像で high intensity を示す。これらの所見は本症例でも認められた。しかし、特異度は CT, MRI ともに 50 %程度であり<sup>16~18)</sup>、確定診断には機能的評価が必要である。褐色細胞腫を疑い、血中・尿中カテコールアミンの測定を行えば無症候性の場合でも異常を認める場合が多い。本例でも、血中・尿中カテコールアミンの測定で軽度の上昇が認められた。しかしこのような軽度の上昇は健常者でも認められることがしばしばであり<sup>19)</sup>、このような場合には、クロニジン試験が有用である。本例ではクロニジン投与前後で血中カテコールアミンの低下は認められず陽性であった。

カテコールアミンが実際にその副腎腫瘍から分泌されているのかどうかの検索、また転移巣の有無の検索には<sup>131</sup>I-または<sup>123</sup>I-MIBG シンチグラフィがきわめて有益である<sup>5)</sup>。したがって、MIBG と CT または MRI の併用により、100 % 近い診断感度および特異度が得られるとの報告もある<sup>20)</sup>。しかし、今回の症例では CT, MRI, 内分泌学的検査では褐色細胞腫と考えられる副腎腫瘍が同定されたが、MIBG では陰性であった。MIBG は特異度としては 95 %以上と高いが<sup>5)</sup>、感度は 90 %程度で約 10 %が陰性である<sup>6~9)</sup>。一方、近年褐色細胞腫の診断に FDG-PET が有用であるとの報告がある<sup>13,14)</sup>。褐色細胞腫における FDG-PET の陽性率は 70 %程度と高くないが、褐色細胞腫が疑われる症例で MIBG シンチグラフィが陰性である場合には、FDG-PET の施行を考慮すべきと考えられる<sup>14,21)</sup>。また、FDG-PET により MIBG と同様に転移巣の検討も可能である。さらに最近ではまだ保険適用はないものの 6-<sup>[18F]</sup>fluorodopamine や <sup>[11C]</sup>metahydroxyephedrine などカテコールアミンを産生す

る腫瘍に特異的に取り込まれる核種を用いることで、感度、特異度とも 100 %近い診断も可能になっている<sup>13,22)</sup>。褐色細胞腫に対して PET を適切に用いることにより、より正確な診断が行われるようになることが期待される。

## 文 献

1. 猿田享男. 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班. 鉍質コルチコイド分科会総括. 日内分泌会誌 1991 ; 67 : 722-726.
2. 伊藤悠基夫. 副腎偶発腫瘍の臨床. 内分泌外科 1989 ; 6 : 236-258.
3. Tütüncü NB, Gedik O. Adrenal incidentaloma : report of 33 cases. J Surg Oncol 1999 ; 70 : 247-250.
4. Adler JT, Mack E, Chen H. Isolated adrenal mass in patients with a history of cancer : remember pheochromocytoma. Ann Surg Oncol 2007 ; 14 : 2358-2362.
5. Swensen SJ, Brown ML, Sheps SG, Sizemore GW, Gharib H, Grant CS, van Heerden JA. Use of <sup>131</sup>I-MIBG scintigraphy in the evaluation of suspected pheochromocytoma. Mayo Clin Proc 1985 ; 60 : 299-304.
6. Mackenzie IS, Gurnell M, Balan KK, Simpson H, Chatterjee K, Brown MJ. The use of 18-fluoro-dihydroxyphenylalanine and 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning in the assessment of metaiodobenzylguanidine-negative phaeochromocytoma. Eur J Endocrinol 2007 ; 157 : 533-537.
7. Cecchin D, Lumachi F, Marzola MC, Opocher G, Scaroni C, Zucchetta P, Mantero F, Bui F. A meta-iodobenzylguanidine scintigraphic scoring system increases accuracy in the diagnostic management of pheochromocytoma. Endocr Relat Cancer 2006 ; 13 : 525-533.
8. Hanson MW, Feldman JM, Beam CA, Leight GS, Coleman RE. Iodine 131-labeled metaiodobenzylguanidine scintigraphy and biochemical analyses in suspected pheochromocytoma. Arch Intern Med 1991 ; 151 : 1397-1402.
9. Shulkin BL, Thompson NW, Shapiro B, Francis IR, Sisson JC. Pheochromocytomas : imaging with 2- [fluorine-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. Radiology 1999 ; 212 : 35-41.
10. Tanaka S, Ito T, Tomoda J, Higashi T, Yamada G, Tsuji T. Malignant pheochromocytoma with hepatic metastasis diagnosed 20 years after resection of the primary adrenal lesion. Intern Med 1993 ; 32 : 789-794.
11. Huang KH, Chung SD, Chen SC, Chueh SC, Pu YS, Lai MK, Lin WC. Clinical and pathological data of 10 malignant pheochromocytomas : long-term follow up in a single institute. Int J Urol 2007 ; 14 : 181-185.
12. Mornex R, Badet C, Peyrin L. Malignant pheochromocytoma : a series of 14 cases observed between 1966 and 1990. J Endocrinol Invest 1992 ; 15 : 643-649.
13. Mamede M, Carrasquillo JA, Chen CC, Del Corral P, Whatley M, Ilias I, Ayala A, Pacak K. Discordant localization of 2- [18F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose in 6- [18F]-fluorodopamine-

- and [(123) I]-metaiodobenzylguanidine-negative metastatic pheochromocytoma sites. *Nucl Med Commun* 2006 ; 27 : 31-36.
14. Mann GN, Link JM, Pham P, Pickett CA, Byrd DR, Kinahan PE, Krohn KA, Mankoff DA. [11C]methoxyephedrine and [18F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography improve clinical decision making in suspected pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol* 2006 ; 13 : 187-197.
  15. 鷺野谷利幸, 三宅秀敏, 清末一路, 岡原美香, 堀 悠子, 畑 博之, 森 宣. 無症候性褐色細胞腫・傍神経節腫の CT 所見と末梢血カテコールアミン測定的重要性について. *日本医放会誌* 2001 ; 61 : 33-38.
  16. Berglund AS, Hulthén UL, Manhem P, Thorsson O, Wollmer P, Törnquist C. Metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy and computed tomography (CT) in clinical practice. Primary and secondary evaluation for localization of pheochromocytomas. *J Intern Med* 2001 ; 249 : 247-251.
  17. Pacak K, Eisenhofer G, Carrasquillo JA, Chen CC, Whatley M, Goldstein DS. Diagnostic localization of pheochromocytoma : the coming of age of positron emission tomography. *Ann N Y Acad Sci* 2002 ; 970 : 170-176.
  18. Bravo EL. Pheochromocytoma : current perspectives in the pathogenesis, diagnosis, and management. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004 ; 48 : 746-750.
  19. Lee JA, Zarnegar R, Shen WT, Kebebew E, Clark OH, Duh QY. Adrenal incidentaloma, borderline elevations of urine or plasma metanephrine levels, and the “subclinical” pheochromocytoma. *Arch Surg* 2007 ; 142 : 870-873.
  20. Lumachi F, Tregnaghi A, Zucchetta P, Cristina Marzora M, Cecchin D, Grassetto G, Bui F. Sensitivity and positive predictive value of CT, MRI and <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in localizing pheochromocytomas : a prospective study. *Nucl Med Commun* 2006 ; 27 : 583-587.
  21. Shulkin BL, Koeppel RA, Francis IR, Deeb GM, Lloyd RV, Thompson NW. Pheochromocytomas that do not accumulate metaiodobenzylguanidine : localization with PET and administration of FDG. *Radiology* 1993 ; 186 : 711-715.
  22. Ilias I, Yu J, Carrasquillo JA, Chen CC, Eisenhofer G, Whatley M, McElroy B, Pacak K. Superiority of 6-[18F]-fluorodopamine positron emission tomography versus [131I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the localization of metastatic pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 88 : 4083-4087.