

Mini-Review

Dopamine-Secreting Pheochromocytoma and Paraganglioma

Shotaro Miyamoto,^{1,*} Yuichi Yoshida,^{1,*} Yoshinori Ozeki,¹
Mitsuhiro Okamoto,¹ Koro Gotoh,¹ Takayuki Masaki,¹ Haruto Nishida,²
Tadamasa Shibuya,³ Toshitaka Shin,³ Tsutomu Daa,² Hiromitsu Mimata,³
Noriko Kimura,⁴ and Hirotaka Shibata¹

¹Department of Endocrinology, Metabolism, Rheumatology and Nephrology, Faculty of Medicine, Oita University, Yufu City, Oita 879-5593, Japan; ²Department of Diagnostic Pathology, Faculty of Medicine, Oita University, Yufu City, Oita 879-5593, Japan; ³Department of Urology, Faculty of Medicine, Oita University, Yufu City, Oita 879-5593, Japan; and ⁴Department of Clinical Research Pathology Division, Department of Diagnostic Pathology, National Hospital Organization Hakodate Hospital, Hakodate 041-8512, Hokkaido, Japan

日本語:ドパミン分泌性褐色細胞腫・パラグングリオーマ

〈論文の内容〉

褐色細胞腫・パラグングリオーマ (PPGL) は副腎髄質または傍神経節のクロム親和性(CA)細胞から発生するカテコールアミン産生腫瘍です。臨床においては二次性高血圧や副腎偶発腫瘍の精査の過程で診断に至ることが多い疾患です。PPGL は通常ノルエピネフリン、エピネフリンを単独もしくは混合で過剰分泌し、高血圧をはじめとしたカテコラミン過剰症状を呈します。しかし、CA 細胞内において産生されたドパミンはそのほとんどがノルエピネフリンに変換されるため、通常 PPGL がドパミンを過剰産生・分泌することは稀です。

今回私たちは健診で副腎偶発腫瘍として発見され、当初その画像所見、カテコラミン 過剰症状の欠如から副腎皮質癌を疑われ、その後の精査で独占的ドパミン分泌性褐色細胞腫の診断に至った一例を経験しました。この稀な PPGL の亜型に関する過去の報告はそのほとんどが症例報告に限られ、診断や治療に関する明確な基準は国内外の PPGL のガイドラインにも記載されておらず、手探りの状態での診療となりました。そこで今後の診療に役立てるために過去の報告をまとめ、文献的考察を行い、mini-review として報告しました。今回本論文の内容の一部を紹介します。

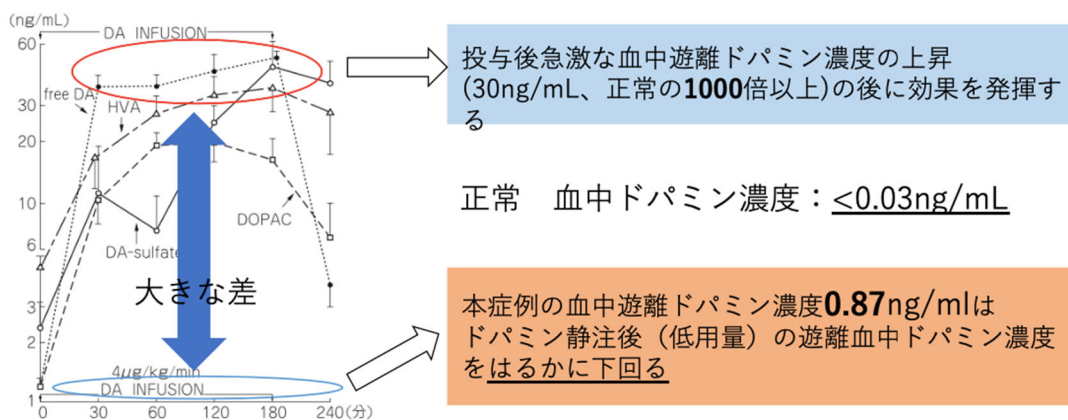
ドパミンは古くから昇圧薬、強心薬として使用されており、用量依存性に循環作用を持つことが知られています。しかし、ドパミン分泌性 PPGL は、ドパミンの過剰分泌の程度によらず高血圧をはじめとしたカテコラミン過剰症状を欠くことを特徴とし、この理由はこれまで明らかになっていませんでした。そこで、私たちは循環作動薬として投与される際のドパミンの投与量

(<15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)がノルエピネフリン、エピネフリンの投与量(<0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)と比較して著しく多い事に着目し、ドパミンが循環作用を持つ薬理的な血中濃度に到達していないために、ドパミン分泌性 PPGL が高血圧をはじめとしたカテコラミン過剰症状を欠くのではと考えました。

各カテコラミンの静注時の比較

	投与量 ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)	受容体	作用			
			心収縮	心拍数	血管	腎血流
ドパミン	<5	D	-	-	-	+
	5-15	D + α + β	+	-	-	+ -
	>15	α + β	+	+	収縮	+ -
ノルエピネフリン	<0.3	α > β	+ -	-	収縮	-
エピネフリン	<0.3	α > β	+	+	収縮	-

成人のドーパミン投与量と血漿遊離型ドーパミン濃度の関係において、昇圧作用が期待できない低用量のドーパミン(4 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)でも血漿遊離型ドーパミン濃度は投与開始後急激に上昇し、正常値上限の 1,000 倍以上(>3.0 $\times 10^4\text{ng}/\text{L}$)になることが報告されています。本症例の血漿遊離型ドーパミン濃度(870 pg/mL)は正常値よりはるかに高いものの、低用量ドーパミン静注後の濃度と比較するとはるかに低く、さらに、過去全 33 例の血漿遊離型ドーパミン濃度の中央値が 776pg/mL であることはこの仮説を支持していました。



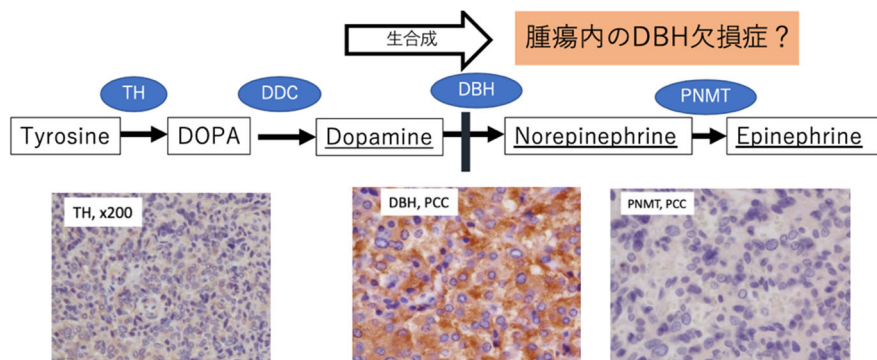
Kuchel O et al. Free and conjugated plasma catecholamines in hypertensive patients with and without

pheochromocytoma. Hypertension. 1980;2(2):177-186.より図を引用

次にドパミン分泌性 PPGL のメカニズムについて考察しました。これまで腫瘍組織内においてカテコラミン合成系でドパミンをノルエピネフリンに変換する酵素である DBH(ドパミン β 水酸化酵素)が欠乏するためとされてきましたが、それを証明できた報告はほとんどありませんでした。そこで腫瘍組織に対して DBH 抗体による免疫染色を行い、染色性の低下によって DBH 欠乏が証明できるのではと考え、国立病院機構 函館病院の木村伯子先生に依頼し、カテコラミン合成酵素の免疫染色を行っていただきましたが、下図のように明らかな染色低下

は認めず、むしろ DBH 以外のその他の合成酵素の染色低下が目立ちました。

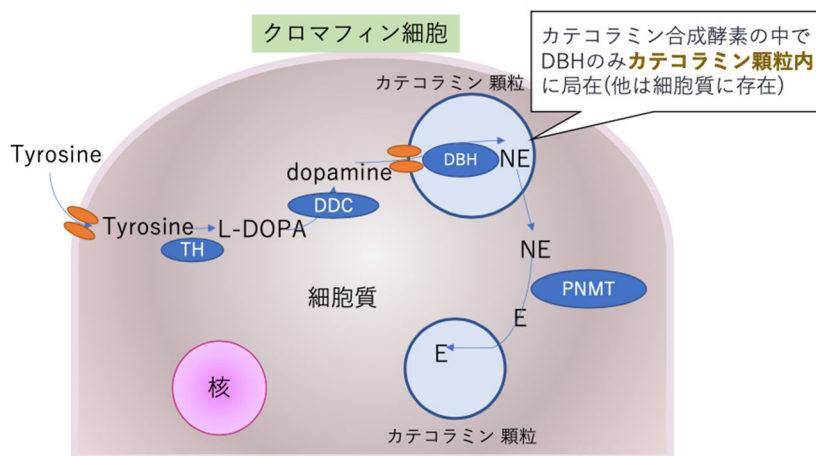
<免疫染色図>



免疫染色では腫瘍内のDBH欠損症を証明できず

下図はクロマフィン細胞の模式図になります。興味深い事にカテコラミン合成酵素の中で DBH のみが、細胞質ではなくカテコラミン顆粒内に存在することが知られています。

<カテコラミン生合成系の模式図>

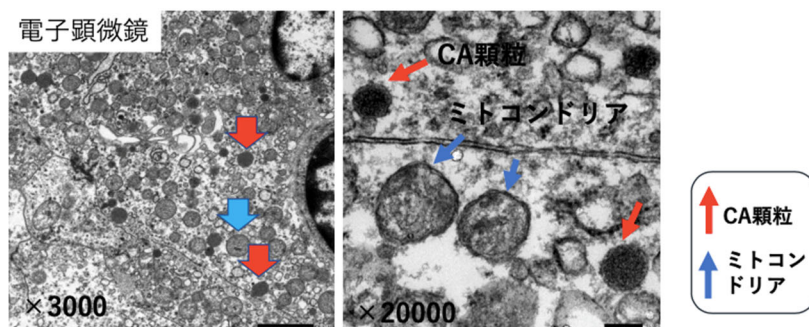


カテコラミン 顆粒の異常が
ドパミン→ノルエピネフリンの変換を阻害？

引用文献1: Berends, A.; Eisenhofer., Intricacies of the Molecular Machinery of Catecholamine Biosynthesis and Secretion by Chromaffin Cells of the Normal Adrenal Medulla and in Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Cancers* 2019, 11, 1121.
引用文献2: Matsuda Y, Kimura N, Yoshimoto T, Sekiguchi Y, Tomoishi J, Kasahara I, Hara Y, Ogawa Y. Dopamine-Secreting Paraganglioma in the Retroperitoneum. *Endocr Pathol.* 2017;28(1):36-40.

そこで DBH の欠乏がなくても、カテコラミン顆粒の異常があればドパミンからノルエピネフリンの変換が阻害されるのではと考え、函館病院の木村先生に電子顕微鏡による観察を行っていただきました。

<電子顕微鏡>



カテコラミン顆粒は通常より小さく、数も少ない

電子顕微鏡による腫瘍組織の観察では通常の PPGL の腫瘍組織よりも、カテコラミン顆粒が小さく、数が少ない所見が得られました。このことからカテコラミン顆粒の異常が、DBH の働きを阻害し、ドパミンの過剰分泌につながる可能性が示唆されました。

一方でカテコラミンは全身の自律神経系においても合成されますが、遺伝性の難病で全身の交感神経系でドパミンからノルエピネフリンの変換が阻害されるノルエピネフリン欠損症という病気が報告されており、DBH 酵素の不活性化につながる DBH 遺伝子の変異が病因であるとされています。本症例では全身の交感神経系におけるノルエピネフリンの合成阻害は否定的でしたが、未来への展望として dopamine 分泌性 PPGL における遺伝子解析が腫瘍組織内の局所的な DBH 不活性化につながる遺伝子変異を明らかにするかもしれません。

宮本感想：褐色細胞腫・パラングリオーマのスクリーニングにおいて、メタネフリン（エピネフリンの代謝物）、ノルメタネフリン（ノルエピネフリンの代謝物）の測定が検出に優れるとされていますが、カテコラミンの測定にはエピネフリン、ノルエピネフリンだけでなく、ドパミンまで項目に含まれています。私は以前から、なぜドパミンまで測定する必要があるのかと疑問があったのですが、今回の経験を通してその測定の意義を実感できました。今後この論文を読んだ方が、副腎偶発腫瘍に遭遇した際に、ドパミン分泌性 PPGL も鑑別に挙げていただければ嬉しいです。今回の論文作成に当たってご協力いただいた柴田教授、吉田先生をはじめとした当科の先生方、国立病院機構 函館病院病理部 木村伯子先生、当院泌尿器科、病理部の先生方にこの場を借りて御礼申し上げます。



HIRO'S EYE

内分泌糖尿病内科・医員 宮本昇太郎先生

内分泌糖尿病内科・助教 吉田雄一先生

この論文は、宮本昇太郎先生と吉田雄一先生が co-first author としてまとめたドパミン分泌性褐色細胞腫に関する論文です。この論文の価値は2つあり、1つはなぜ通常の褐色細胞腫と異なりドパミン分泌性を示した病態生理を病理組織学的に明らかにしたこと、2つ目は画像診断では脂肪含量が少ない副腎偶発腫瘍として認めた場合、褐色細胞腫の診断ではメタネフリン、ノルメタネフリンとドパミンの検査も必要であることを明らかにしたことです。

褐色細胞腫は、副腎性ではアドレナリンやノルアドレナリンの過剰産生、副腎外に発生するパラガングリオーマではノルアドレナリンのみの過剰産生を認めますが、ドパミン優位の過剰産生を認める症例は珍しいです。過去にもドパミン分泌性褐色細胞腫の報告はあり、それらの文献調査と共に、我々が経験した一例では摘出腫瘍組織のカテコラミン合成酵素の免疫染色や電子顕微鏡撮影まで行って、ドパミンβ水酸化酵素(DBH)の活性低下が原因として信じられてきましたが、本例では DBH の発現レベルの低下はなかったものの、電子顕微鏡で調べたカテコラミン小胞の形成において、小胞のサイズや数が明らかに低下していることを明らかにしました。

今回の論文には、術前検査の内分泌および画像検査、周術期管理、術後の病理組織的検討と内分泌糖尿病内科、放射線科、腎泌尿器外科、病理診断科の多診療科の共同でここまで達成できたことで素晴らしいです。特に、当院病理の駄阿教授、国立病院機構・函館病院病理部の木村伯子先生には深謝いたします。

(柴田洋孝)