

褐色細胞腫19例の臨床的検討

和歌山県立医科大学泌尿器科学教室 (主任: 大川順正教授)

松本 美代, 上門 康成, 宮井 将博

萩野 恵三, 森本 鎮義, 大川 順正

A CLINICAL REVIEW OF 19 PATIENTS WITH
PHEOCHROMOCYTOMAMiyo Matsumoto, Yasunari Uekado, Masahiro Miyai,
Keizou Hagino, Shigeyoshi Morimoto and Tadashi Ohkawa*From the Department of Urology, Wakayama Medical College*

Nineteen cases of pheochromocytoma were experienced at our department between 1979 and 1990. Nine patients were males and 10 females with an average of 42.4 years old. In 18 patients the tumor was located in the adrenal gland (9 in right, 5 in left and 4 in bilateral adrenal gland), while in one patient whose original tumor had been resected 15 years earlier, the tumor had recurred in the extra-adrenal gland and was surgically extirpated revealing a malignant pheochromocytoma by histological examination. Hypertension was seen in 16 patients; 14 had paroxysmal and 2 had sustained hypertension. In 3 patients, hypertension was not observed. Familial pheochromocytoma was seen in 5 patients. Three patients had Sipple syndrome. Computed tomographic scan and magnetic resonance imaging were very useful techniques in preoperatively localizing the tumor. Even in the cases treated with α - or β -blocker agents preoperatively, significant hypotension was observed immediately after resection of the tumor and treatment with norepinephrine or rapid blood transfusion or both was needed. Although meticulous care with α - and β -blockers is important, surgical treatment of pheochromocytoma should spare the surgeon of unnecessary anxiety. (Acta Urol. Jpn. 38: 747-751, 1992)

Key words: Pheochromocytoma

緒 言

褐色細胞腫はクロム親和性組織から発生する腫瘍で、カテコールアミンを過剰に産生・分泌することにより、高血圧をはじめとして多彩な臨床症状を呈する内分泌疾患である。その治療法は腫瘍の外科的摘除が唯一の根本的治療法であり、今日では術前管理や麻酔の進歩によって比較的 safely に手術が施行できるようになってきている。今回われわれは、過去12年間に当教室で経験した褐色細胞腫19例について臨床的検討を加えたので報告する。

対象および方法

対象は、1979年から1990年までの12年間に手術を施行し、病理組織学的に褐色細胞腫と診断した19症例である。これら19例を、1)年齢、性別分布、2)臨床症状、3)発生部位および患側、4)カテコールアミンおよ

びその代謝産物の検査所見、5)局在診断方法、6)術前・術中管理法、7)手術(到達法、手術時間、出血量)ならびに術後合併症、および8)摘出標本の大きさ・重量などについて検討を加えた。

結 果

1. 年齢分布

年齢は24歳から69歳までで、平均42.4歳であった。性別では男性が9例(平均年齢42.8歳)および女性が10例(平均年齢45.6歳)で、性差は認められなかった。

2. 臨床症状

高血圧は19例中16例(84.2%)に認められ、その発現パターンは発作型が14例および持続型が2例で、発作型が大部分を占めていた。正常血圧を示したものは3例で、うち1例は腹部CT scanで偶然発見された incidentaloma 症例であった。その他の症状として心悸亢進、頭痛がそれぞれ10例(55.6%)にみられた

他, 発汗, 倦怠感・脱力, 嘔気・嘔吐等の多彩な症状が認められた (Table 1).

3. 発生部位および患側

腫瘍の発生部位では, 副腎内が18例および副腎外が1例で, 副腎発生症例は, 右側が9例, 左側が5例および両側が4例とやや右側に多かった. 両側4例のうち3例は Sipple 症候群の症例であった¹⁾. また19例中5例は2家系にみられた家族内発生症例であり, そのうちの2例が両側性で, うち1例が Sipple 症候群の症例であった. 副腎外の1例は, 過去に手術を受けて以後15年目の再発例で, 悪性かつ多発性の症例であった.

4. 術前の内分泌学的検査

Incidentaloma の1例を除く全例において, 血中カテコラミン値または尿中カテコラミン値およびその代謝産物の上昇が認められた (Fig. 1). 24時間尿中カテコラミン値と高血圧のタイプとの関連についてみると, epinephrine 優位型4例中3例は発作型であり, norepinephrine, epinephrine 過剰分泌型6例中5例は発作型であった. 他方, NE 優位型6例中4

Table 1. Subjective symptoms

hypertension	16
palpitation	10
headache	10
sweating	9
general fatigue	7
nausea, vomiting	5
weight loss	3
chest pain	3
chest discomfort	3
dyspnea	2
tremor	2
vertigo	2
abdominal fullness	2
polydipsia, polyuria	1
disturbance of consciousness	1
convulsion	1
appetite loss	1
shoulder stiffness	1
constipation	1
abdominal pain	1
pale face	1
disturbance of sight	1

(overlapped)

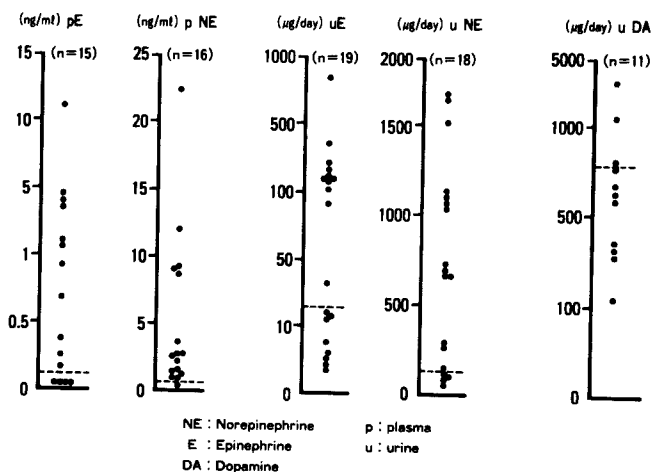


Fig. 1. Catecholamine level in plasma and urine

例が発作型で, 持続型はわずかに2例であった.

5. 腫瘍の局在診断方法及び陽性率

腫瘍の局在診断方法としては, CT scan, MRI, 血管造影, 超音波断層法, 静脈血サンプリング, ¹³¹I-MIBG シンチグラフィ, ¹³¹I-Adosterol シンチグラフィおよび IVP がそれぞれ, 19例, 4例, 10例, 5例, 13例, 1例, 4例および, 14例に用いられた. その陽性率は, おのおの100%, 100%, 90%, 80%, 69.2%, 100%, 50%および42.9%であり, CT scan および MRI はともに100%の陽性率を示した

(Table 2).

6. 術前・術中管理

術前・術中管理については α -ブロッカーなどの薬剤治療施行の有無により薬剤治療施行群と非施行群の2群にわけ検討した. 術前の薬剤投与は高血圧の程度が著しい11例になされた. 11例中 POB, prazosin などの α 遮断剤のみの投与が4例に, labetalol などの α, β 両受容体遮断剤の投与が6例に, および, α 遮断剤と β 遮断剤の併用が1例になされ, そのうち2例 (case 1, 4) においてのみ薬剤投与中, 高血圧の発作

を認めず良好な血圧のコントロールが可能であった。4例 (case 3, 4, 9, 11) に術前輸血が施行された。腫瘍摘出後、血圧低下に対する処置として4例 (case 1, 3, 4, 7) に急速輸血のみ、1例 (case 11) で急速輸血と NE の投与が、また1例 (case 17) では NE の投与のみがなされ、4例 (case 8, 9, 18, 19) では急速輸血も NE の投与も行われなかった。他方、高血圧の既往がないか、発生型であっても入院後の血圧が安定していたため術前薬剤治療を受けなかった症例は8例で、うち1例で術前輸血が施行された。また術中腫瘍摘出後、全例血圧の急激な下降がみられ、うち3例 (case 6, 10, 12) で NE の投与、2例 (case

Table 2. Diagnostic accuracy for tumor localization

Methods	Accuracy (%)
CT scan	19 / 19 (100.0)
MRI	4 / 4 (100.0)
Angiography	9 / 10 (90.0)
Ultrasonography	4 / 5 (80.0)
Venous sampling	9 / 13 (69.2)
Adrenal scintigraphy	
¹³¹ I-MIBG	1 / 1 (100.0)
¹³¹ I-Adosterol	2 / 4 (50.0)
IVP	6 / 14 (42.9)

Table 3. Case profiles treated with or without preoperative α and/or β blocker

Case No.	Type	B.P. pre-operation	Drug	Before operation				During operation				
				Dosage (mg/day)	Administ. duration	B.P. pre-operation	Preop. transf.(ml)	Min. B.P.	NE infusion	Bleeding vol. (ml)	Transfusion(ml) during, after op.	
1	P	202/108	POB	20	1W	126/84	0	100/50	-	600	1000	200
3	S	204/120	ラベタロール	300		132/90	200	110/60	-	450	800	0
4	P	200/120	ブラゾシン	1.5	2W	110/76	400	74/34	-	1600	3000	0
5	P	200/	ラベタロール	200-800								
7	P		ブラゾシン+プロプラノロール	1+20	3W	150/90	0	80/36	-	300	1000	1600
8	P	220/	ブラゾシン	4		128/70	0	120/70	-	350	400	0
9	P	250/	ジレバロール	150		150/100	1000	66/36	-	550	0	400
11	P	200/100	ラベタロール	150-400	4W	132/84	1600	60/40	+	450	800	600
17	P	220/110	ラベタロール	150	1W	114/52	0	42/30	+	1215	1400	0
18	P	220/120	ナフトビジル		3W	114/60	0	80/40	-	558	0	0
19	S	160/100	アモスラロール	20		150/100	0	80/60	-	190	0	0
2	P	150/110	-									
6	P	170/90	-			130/70	1000	68/38	-	430	400	0
10	N	120/70	-			112/60	0	70/36	+	1050	600	0
12	N	130/80	-			108/44	0	72/34	+	323	400	0
13	P	162/104	-			116/80	0	86/52	+	1960	2600	0
14	P	174/108	-			120/78	0	68/40	-	450	1000	0
15	P	180/90	-			114/72	0	58/40	-	770	1600	0
16	N	120/52	-			98/56	0	80/42	-	150	0	0

P: paroxysmal, S: sustained.

— rapid transfusion

14, 15) で急速輸血が施行された (Table 3).

7. 手術ならびに術後合併症

1) 手術到達法: 全例に経腹腔的到達法が選択され、その内訳では上腹部横切開が13例に、傍正中切開が5例に、正中切開が1例に施行されていた。

2) 手術時間および出血量: 記載の明らかな17例では、手術時間は125分から290分で平均188.9分であり、出血量は190 ml から1,960 ml で平均670.4 ml であった。

3) 術後合併症および術後入院期間: 術後合併症は腸管麻痺がわずかに2例にみられたにすぎなかった。術後入院期間は9日から138日で平均28.8日であった。

8. 摘出標本の最大腫瘍径と重量

摘出された腫瘍の腫瘍径は0.9 cm から31 cm、平均7.2 cm で大半の症例は10 cm 以下に分布し、ま

たその重量は6 g から2,700 g、平均203.4 g でほとんどが100 g 以下であった (Fig. 2).

このうち最大のものは、大きさ31 cm × 20 cm × 20 cm、重量2,700 g の Sipple 症候群の1例であった。

考 察

褐色細胞腫はその疾患の特性から術前・術中の循環動態の管理の面で興味を持たれる腫瘍の1つと思われる。1979年から1990年までの12年間に著者らが経験した褐色細胞腫19症例の臨床的検討による結果を分析すると、まず性別・年齢および自覚症状については、厚生省の調査研究班による集計結果²⁾ とほぼ同様であったが、異なる点としては、悪性症例が19例中1例 (5.3%) にしかみられなかったこと、両側性が19例中4例 (21.1%) と比較的多くみられたこと、高血圧の発現

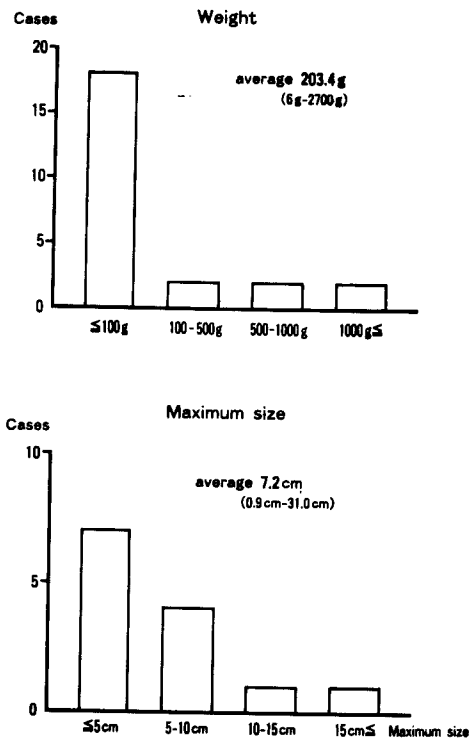


Fig. 2. Weight and size of the tumor

パターンとして発作型が大部分を占めていたこと（発作型：持続型＝7：1）などがあげられる。局在診断に関しては、血管造影はその診断率が96.6%と高く、有用だとする報告もみられているが²⁾、高血圧発作を招来する危険性および最近の他の画像診断の進歩から漸次施行される機会が減少してきている。当教室でも血管造影の正診率は10例中9例（90%）と高く、幸いにも危険な合併症は経験されなかったが、1986年以降はこれが施行された症例はわずか2例にすぎない。US、CT、MRIなどの近年の画像診断法の進歩は、より非侵襲的に局在診断することが可能となっており、当教室の症例においてもその局在診断の陽性率はUSでは80%、CTおよびMRIの両者はともに100%で、これらがきわめて有用な局在診断方法であることが示されている。本症においては、異所性あるいは多発性症例がそれぞれ10%にみられるとされており、腫瘍が小さい場合などでは従来から、CT、MRIのみでは完全に術前に局在診断することが困難であるとされていたが、最近本邦でも臨床応用が可能となった^{13)I-MIBG}シンチは異所性あるいは多発性腫瘍の局在診断において非常に有用な局在診断方法であると報告されている。自験例でも最近両側性の1例におい

て、^{131)I-MIBG}シンチを施行してその部位診断が可能であった症例を経験している。いずれにしても、本症の局在診断においては特定の1つのみの画像診断法では充分でない場合があるため、各種の方法を適宜組み合わせることで総合的に診断するのが望ましいと思われる。

副腎への手術到達法として従来より経腰式、経腹腔式、経背面式および経胸腹式の4つの方法が記載されており⁴⁾、一般には腫瘍が比較的大きいこと、腫瘍表面の血管新生が著明で、血流が多く出血しやすいこと、異所性、両側性、多発性の症例がみられること、ときに変性の著明な腫瘍では周囲との癒着がみられることなどの面から、経腹腔的到達法が安全で確実な方法として好まれており⁵⁻⁷⁾、著者らもこれまで19例全例に上腹部横切開を主体とした経腹膜到達法を用いてきた。この到達法の欠点として、手術侵襲が大きい、術後消化管麻痺や腸閉塞などの合併症が多い、手術時間が長いことなどが指摘されているが^{4,7)}、自験例では、平均手術時間は約3時間で、術後腸管麻痺はわずか2例に認められたにすぎず、この2例も保存的治療で数日以内に改善しており、また術後入院期間もSipple症候群症例および悪性例を除けば、9日から19日の間に集中しており、一般手術の場合となら大差は見られなかった。他方、術前の腫瘍の局在診断法で患側の局在診断が充分明らかとなる今日では、両側の副腎を検索する必要はきわめて少ないと思われ、手術侵襲を考慮した場合、片側のみへアプローチする方法も考慮すべきとの意見もみられている。

褐色細胞腫において関心の持たれる点は術前・術中の循環動態の管理にあると思われる^{3,5,8,9)}。本症の術前コントロールの主体は、高血圧のコントロールと循環血液量の充分な補正にあることはいうまでもない。現在、 α -blockerの投与は褐色細胞腫の術前管理の基本とされており、その目的とするところは過剰なカテコールアミンの作用をブロックすることにより末梢血管の抵抗を減じ、末梢血管床を拡張させ血圧のコントロールならびに循環血液量の増加をえるところにあるとされている^{3,5,10)}。すなわち、手術前に α -receptorのブロックを十分に行っておくことにより、麻酔導入時や術中の腫瘍剥離に際して放出される大量のカテコールアミンによる異常な血圧上昇を予防し、また循環血液量を増加させておくことにより、腫瘍摘出後の著しい低血圧を回避することができる^{5,10)}。本症の術前管理においては、 α -blockerとしては以前にはphenoxylbenzamineが、現在ではprazosinが、また α 、 β 両receptor遮断作用を有するlabetalolが比較的使用頻度の高い薬物で、いずれも良好

な成績が報告されている。このような観点から、著者らも術前的高血圧の程度から、薬剤治療を受けた症例と受けなかった症例の循環動態について retrospective に検討を加えたわけである。著者らは術前高血圧の程度が著しい11例に対してのみ薬剤投与を行ったが、術前的高血圧のコントロールは11例中の2例においてその目的を達成することができただけであった。また術中の血圧変動をみると、術前の薬剤の投与により循環動態が比較的安定していた症例においても術中の血圧変動や不整脈が出現した症例が経験され、必ずしも薬剤治療群が非治療群に比して良好な術中経過を示したとはいえなかった。一般に本症における術前的高血圧のコントロールにはその薬剤投与の期間が最低1~2カ月を要するものとされているのに対し、今回の著者らの症例は薬剤投与期間が比較的短期間であったことが、術前管理を不十分とし、さらに、当院で施行されている循環血液量の測定方法が直接赤血球量を算定したのではないため、その信頼性の点で評価を困難なものにしたことがその要因と考えられた。他方、腫瘍摘出後の低血圧を予防するために、循環血液量を直接増加させる術前過剰輸血も古くから推奨されている方法の1つである。著者らも過去には術前過剰輸血のみを行い薬剤治療を施行しなかった症例を経験しているが、最近の症例では行っていない。松田ら¹⁰⁾は、術前過剰輸血に関して、症例を選ばず無制限に一定量の過剰輸血を行うことは避け、循環赤血球量の測定に基づいた輸血、あるいは α 遮断剤投与後の貧血に見合う輸血を濃厚洗浄赤血球として行うのがよいと報告しており、 α -ブロッカーによる術前管理が定着した現在、過剰輸血は各症例の循環動態に応じて慎重に決定されるべきであると思われる。以上から著者らは、術前 α -ブロッカーなどの長期投与により高血圧のコントロールと循環血液量の補正を充分に行い、術前輸血は必要症例においてのみ施行し、術中の血圧低下に対する処置として、腫瘍摘出時より輸液速度を速め、それに対処しきれない際には急速輸血、あるいはNEの静注を行う、といった方針で手術に臨むことが望ましいと考えている。

褐色細胞腫の治療においては、周到な術前準備と綿密な術中・術後管理が肝要なことはいささかも軽んじられるべきではないが、カテコールアミンの病態生理の理解と優れた受容体の遮断剤の開発、臨床応用が可能となったことや、今回の著者らの検討結果から明らかかなように手術侵襲はさほど大きなものでなく、また重篤な合併症を招来して死亡する症例も経験されなかったことから、今日、本症の治療は安全に手術が遂行できる段階にまで到達したといっても過言ではないと考えている。

文 献

- 1) 森本鎮義: Sipple 症候群 (MEN type IIa): 3例の治療経験ならびに本邦報告62例の検討. 内分泌外科 4: 183-185, 1987
- 2) 竹田亮祐, 宮森 勇, 安原修一郎, ほか: 褐色細胞腫の全国集計および第3期ステロイドホルモン産生異常症の全国集計について. 厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班昭和60年研究報告書 6-26, 1986
- 3) 鈴木唯司: 褐色細胞腫の診療における最近の問題点. 臨泌 44: 7-16, 1990
- 4) 阿曾佳郎: 副腎外科. 日泌尿会誌 81: 661-671, 1990
- 5) 伊藤悠基夫, 藤本吉秀: 褐色細胞腫, 臨床病型による診断と治療. 外科治療 54: 183-192, 1986
- 6) 坂本公孝, 辻 祐治, 蓮尾研二: 褐色細胞腫—安全な手術への道—. 福大医紀 11: 299-307, 1984
- 7) 狩野健一, 武田正之, 吉水 敦, ほか: 褐色細胞腫と手術: 32例の経験から. 内分泌外科 7: 253-258, 1990
- 8) 加治慎一, 倉本 博, 上田豊史, ほか: 褐色細胞腫13例の治療経験. 西日泌尿 47: 1299-1303, 1985
- 9) 越田 潔, 西川忠之, 石田武之, ほか: 褐色細胞腫30例の治療経験. 泌尿紀要 34: 592-597, 1988
- 10) 松田公志, 竹内秀雄, 吉田 修: 褐色細胞腫の術前術後管理—特にアドレナリン受容体遮断剤投与と術前過剰輸血について—. 泌尿器外科 2: 1219-1224, 1989

(Received on October 7, 1991)
(Accepted on February 18, 1992)