

褐色細胞腫38例の臨床的検討 —術中の血圧変動と尿中 VMA の関連性について—

小貫 竜昭^{1*}, 山岸 拓也^{1**}, 寺西 淳一¹, 鈴木康太郎^{1***}
近藤 慶一¹, 中井川 昇¹, 斎藤 和男¹, 野口 和美¹
窪田 吉信²

¹横浜市立大学医学部附属市民総合医療センター泌尿器・腎移植科,

²横浜市立大学医学部泌尿器学教室

A CLINICAL STUDY OF 38 CASES OF PHEOCHROMOCYTOMA —CORRELATION BETWEEN THE INSTABILITY OF INTRAOPERATIVE BLOOD PRESSURE AND 24-HOUR URINARY VANILLYLMANDELIC ACID—

Tatsuaki ONUKI¹, Takuya YAMAGISHI¹, Jun-ichi TERANISHI¹, Koutaro SUZUKI¹,
Keiichi KONDO¹, Noboru NAKAIGAWA¹, Kazuo SAITO¹, Kazumi NOGUCHI¹
and Yoshinobu KUBOTA²

¹The Department of Urology, Yokohama City University Medical Center

²The Department of Urology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

Pheochromocytoma is a rare tumor of chromaffin tissues most commonly arising from the adrenal medulla. We retrospectively reviewed the records of 38 patients with pheochromocytoma who underwent surgical treatment between 1977 and 2004 at our Yokohama City University Medical Center and Yokohama City University Hospital. Twenty two patients (57.9%) were females and 16 (42.1%) were males. The most frequent symptoms were headache (58%). One patient had bilateral adrenal tumors and pathological examination revealed malignant pheochromocytoma. Six patients had an extra-adrenal tumor and in 2 patients the tumor occurred in the urinary bladder. Twelve patients (31.6%) had sustained hypertension, 21 patients (55.3%) had paroxysmal hypertension and 5 patients (13.1%) remained normotensive. The 24-h urinary total metanephrines and vanillylmandelic acid (VMA) were the most sensitive biochemical tests for the diagnosis of pheochromocytoma. The sensitivity of urinary total metanephrines was 92.0% for all the patients and was 92.3% for the patients without paroxysmal hypertension. Fifteen patients had intraoperative hypertensive reactions in the surgical manipulation or hypotension after tumor resection. This group had more urinary excretion of VMA before surgery, compared with that with stable intraoperative blood pressure ($p < 0.005$).

(Hinyokika Kiyo 53 : 449-454, 2007)

Key words : Pheochromocytoma, Paroxysmal hypertension, VMA, Metanephrines

緒 言

褐色細胞腫 (pheochromocytoma) はおもに副腎髄質に存在するクローム親和性組織から生じる腫瘍で、カテコールアミン (catecholamine) の過剰産生と分泌により多彩な症状を呈する。本邦での発症頻度は100万人当たり年間2～8人といわれている¹⁾。また、近年画像診断技術の向上と普及により腹部CT検査を施行した患者の3～4%に副腎腫瘍が見つかるとの報

告²⁾があり、褐色細胞腫は副腎偶発腫瘍の1つとしても重要な疾患である。横浜市立大学泌尿器科 (医学部附属病院および市民総合医療センター) において過去27年間に手術を施行した褐色細胞腫38例について臨床的検討を行い、尿中カテコールアミン代謝産物測定の診断における有用性と術中の血圧変動を予測する因子について考察した。

対 象 と 方 法

1977年1月から2004年3月の間に当施設で手術を施行した褐色細胞腫38例を対象とした。これら38例について患者側因子として年齢分布、臨床症状の頻度、腫瘍発生部位、高血圧の分類を行った。さらに24時間蓄

* 現：茅ヶ崎市立病院泌尿器科

** 現：大和市立病院泌尿器科

*** 現：大口東病院泌尿器科

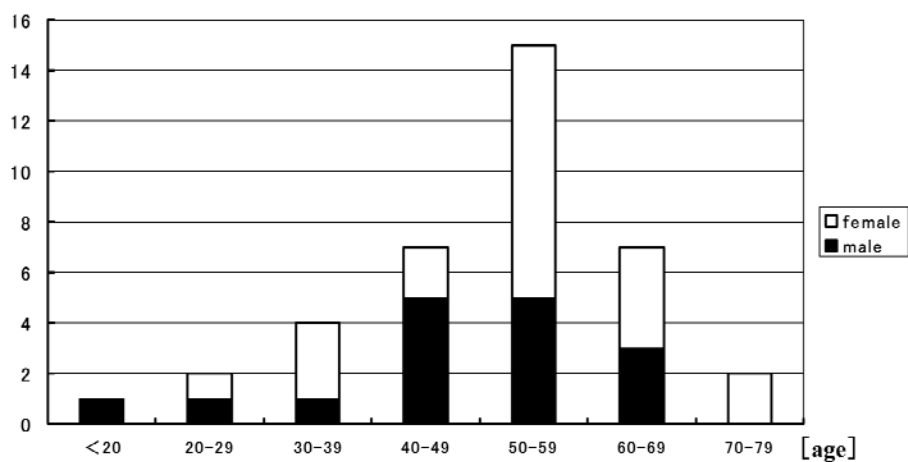


Fig. 1. Age distribution.

尿中カテコールアミンおよびカテコールアミン代謝産物測定値と高血圧分類との関係を調べた。カテコールアミンおよび代謝産物は HPLC 法を用いて測定した。治療側因子として術前降圧薬の種類、手術術式、手術時間と出血量、さらに術中血圧変動の有無と尿中カテコールアミン代謝産物の関係について検討を行った。また、統計解析には Mann-Whitney U-test を用い、 $p < 0.05$ を統計学的有意差ありとした。

結 果

I. 年齢 (Fig. 1)

対象症例の年齢は15～75歳までで平均50.5歳であった。性別の内訳は男性16名、女性22名であった。各年齢別に分類すると、38例中29例が40～69歳で、50歳代にピークがみられた。小児例は1例のみで、70歳以上は2例であり、小児例および老人例は少なかった。

II. 臨床症状

頭痛が最も多く約60%の症例にみられた。Table 1 に示したように、他に動悸、発汗、悪心・嘔吐、胸痛、失神など多彩な症状がみられた。排尿後に冷汗・頭痛を認めた2例は膀胱原発の症例であった。4例(約11%)は無症状であったが、発見の契機は2例が

他疾患精査中に、2例が健診で指摘された偶発腫瘍であった。

III. 部 位

腫瘍の発生部位をみると、右副腎が20例、左副腎が12例、両側副腎が1例であった。副腎外発生は6例にみられ、Table 2 に発生部位・臨床症状を示した。これら6例すべてに高血圧を認め、術前に尿中カテコールアミンの測定を行った5例はすべてノルアドレナリンの過剰産生がみられた。悪性例は1例のみで両側副腎発生症例であった。

IV. 腫瘍径

最大腫瘍径をみると2～13 cm で平均値は5.5 cm であった。また、嚢胞形成は3例にみられ約7.9%を占め、1例は多房性であった。

V. 高血圧分類

術前に高血圧を認めた症例は33例で全体の約87%を占めた。われわれは Scott らの報告³⁾に沿って高血圧症例を以下の3つに分類した。

①発作型 (P型: paroxysmal hypertension)

発作性高血圧を伴い非発作時は正常血圧を示す。

②持続型 (S型: sustained hypertension)

常に高血圧を示すが発作性高血圧は伴わない。

③持続発作型 (SP: sustained hypertension with superimposed paroxysms)

発作性高血圧があり、且つ非発作時も高血圧を示す。

その内訳は、発作型12例、持続型12例、持続発作型9例であった。発作性高血圧がみられたのは21例(発作型12例と持続発作型9例の総和)で、高血圧をみとめた症例の約64%を占めた。われわれは症状の有無と関係なく収縮期血圧が180 mmHg 以上に上昇した場合を発作性高血圧として定義した。また、高血圧は収縮期血圧130 mmHg 以上とし、術前にすでに何らかの降圧薬が投与されている場合も高血圧として分類した。

Table 1. Clinical symptoms and signs

Symptoms	%
Headache	58
Palpitation	42
Sweating	34
Nausea/vomiting	24
Anorexia	11
Chest pain	8
Dizziness/syncope	8
Constipation	5
Abdominal pain	5
Tremor	2
None	11

Table 2. Extra-adrenal pheochromocytoma

Age	Sex	Location	Symptoms	Type of hypertension	MIBG scintigraphy	24-hour urinary catecholamines
15	M	Bladder wall (anterior)	Headache (post voiding)	SP	Not done	NAd
26	F	Front of lumbar spine	Headache	S	+	NAd
50	M	Front of pancreas	Abdominal pain	S	Not done	—
56	F	Bladder wall (left posterior)	Sweating (post voiding)	P	+	NAd
59	M	Left kidney	Headache	P	+	NAd
69	F	Back of liver	Sweating	S	+	NAd

SP: sustained hypertension with superimposed paroxysms. S: sustained hypertension. P: paroxysmal hypertension. NAd: 24-hour urinary noradrenalin excretion $>200 \mu\text{g/day}$ and adrenalin $<100 \mu\text{g/day}$.

VI. 24時間蓄尿中のカテコールアミンおよびカテコールアミン代謝産物の測定

i) カテコールアミンの24時間蓄尿測定

われわれは24時間蓄尿中のカテコールアミン値を測定し以下の基準で分類を行った. 通常正常人の24時間蓄尿中のアドレナリンは $10 \mu\text{g/日}$ 以下, ノルアドレナリンは $10\sim50 \mu\text{g}$ と言われている. また, 総カテコールアミンとして $100 \mu\text{g}$ 以下とされる⁴⁾. アドレナリン分泌優位型 (Ad 型) は24時間蓄尿中のアドレナリン分泌量がノルアドレナリン分泌量に関係なく総カテコールアミン $100 \mu\text{g}$ 以上の基準を満たす場合とし, 尿中 Ad $100 \mu\text{g}$ 以上と定義した. ノルアドレナリン優位型 (NAd 型) は Ad 型の基準を満たさず尿中 NAd が少なくとも正常値の3倍以上の場合とし $200 \mu\text{g}$ 以上と定義した. その他を正常型として分類した (Table 3). それぞれの内訳は Ad 型が14例 (約41%) で, NAd 型が15例 (約44%), 正常型が5例 (約15

%) であった.

ii) カテコールアミン代謝産物の24時間蓄尿測定

尿中バニリルマンデル酸 (VMA), 尿中総メタネフリン (メタネフリンとノルメタネフリンの和) について測定した (Table 4). 尿中の VMA, 総メタネフリンの感度はおおよそ0.90と0.92であった.

VII. 治療

i) 術前降圧薬

血圧コントロール目的に術前使用した降圧薬としては, α blocker の prazosin が20例, doxazosin が5例, $\alpha \cdot \beta$ blocker の labetalol が7例に使用された. また, α blocker 単独投与は13例で12例が prazosin, 1例が doxazosin であった. その他 β blocker との併用投与が8例であった. Prazosin 単独12例の最大使用量の平均値は 4.1 mg ($2.0\sim9.0 \text{ mg}$) で, その服用期間の平均値は手術前16.9日 (7~30日) であった. 腫瘍破裂をおこした1例と, 大動脈解離を併発した1例に輸血が施行され, 降圧薬投与後も循環血漿量が低値を示した2例にも術前輸血が行われた.

ii) 手術術式

副腎原発の32症例について検討した. 経腹式が最も多く18例であった. 次に開胸して腫瘍に到達する胸腹式が10例行われた.

最近では手術侵襲を考慮し, 経腹式や経腰式が選択されている. また, 対象症例において腹腔鏡下での手術例はなかった. それぞれの術式における手術時間と出血量を示す (Table 5). また, 高血圧型で分類してみると持続型や正常型のように術前に発作性高血圧がみられなかった群 (S+N) は発作型や持続発作型のよ

Table 3. 24-hour urinary catecholamines and hypertension

Type of hypertension	Urinary catecholamines			Total
	N	Ad	NAd	
P+SP	3	10	6	19
S+N	2	4	9	15
Total	5	14	15	34

SP: sustained hypertension with superimposed paroxysms. S: sustained hypertension. P: paroxysmal hypertension. NAd: 24-hour urinary excretion of noradrenalin $>200 \mu\text{g/day}$ and adrenalin $<100 \mu\text{g/day}$. Ad: 24-hour urinary excretion of adrenalin $>100 \mu\text{g/day}$. N: Normal.

Table 4. 24-hour urinary excretion of VMA and total metanephrines

Type of hypertension	VMA [$1.3\sim5.1 \text{ mg/day}$]	Metanephrine+Normetanephrine [$0.12\sim0.49 \text{ mg/day}$]
P+SP	36.3 ± 45.9 (94.1%)	6.70 ± 5.08 (91.7%)
S+N	15.4 ± 8.55 (85.7%)	4.59 ± 3.81 (92.3%)
Total	27.5 ± 36.5 (90.3%)	5.69 ± 4.56 (92.0%)
Mean $\pm$ SD (sensitivity)		Mean $\pm$ SD (sensitivity)

SP: sustained hypertension with superimposed paroxysms. S: sustained hypertension. P: paroxysmal hypertension. N: normal. VMA: Vanillylmandelic acid.

Table 5. Operation time and blood loss

Approach	Operation time [min] (mean±SD)	Blood loss [mL] (mean±SD)
Transperitoneal	242±85.2	1,092±1,231
Thoracoabdominal	240±91.0	576± 378
Flank	156±34.6	125± 86.6
Extra-adrenal	222±63.2	1,212±1,276
Total	229±81.7	871±1,025
Type of hypertension	Operation time [min] (mean±SD)	Blood loss [mL] (mean±SD)
P+SP (n=18)	246±100	901± 755
S+N (n=11)	209± 55.2	264± 156

うに発作性高血圧がみられる群 (P+SP) と比較して術中の出血量は少ない傾向がみられた。手術時間に関しては両群に差はみられなかった。

iii) 術中血圧変動

麻酔記録および手術記録を参照し、術中の血圧変動が大きかった症例を分類した。分類基準は、①腫瘍摘出直前の収縮期血圧が腫瘍操作などで 180 mmHg 以上に上昇した場合か、②腫瘍摘出後（もしくは副腎中心静脈結紮後）に収縮期血圧が 80 mmHg 未満に低下した場合、又は何らかの血管作動薬を使用して血圧を維持した場合とした。血圧安定群 (I 群) には計14例が、血圧変動群 (II 群) には15例が該当した。各群についてそれぞれ術前24時間蓄尿中のアドレナリン・ノルアドレナリン・総メタネフリン・VMA の測定値を比較すると、両群間で尿中 VMA のみ有意差が得られた (Table 6)。

VIII. 術後経過

術後も降圧薬を必要としたのは2例のみで、1例は術後も本態性高血圧が持続したため、降圧薬の使用が継続された。残りの1例は α blocker が術後も投与された。

考 察

褐色細胞腫は稀な疾患であり、高血圧患者の0.1～0.2%を占めるといわれている⁶⁾。近年高血圧患者の増加に伴いその頻度は0.05%未満との報告もある⁷⁾。年齢分布でみると一般的には40歳代にピークがみられ

性差はみられない。褐色細胞腫の臨床症状として頭痛・発汗・動悸の三主徴が有名であるが、自験例でも同様の結果であった。

発生部位について、褐色細胞腫では15～18%に副腎外発生例がみられるといわれる⁷⁾。Table 2 に副腎外発生例の特徴を示した。2例が膀胱原発例で、治療はいずれも膀胱部分切除を施行した。膀胱褐色細胞腫は非常に稀で、粘膜下腫瘍が特徴であるため膀胱鏡による診断も困難とされ、術前診断は必ずしも容易ではない⁸⁾。副腎外発生例の尿中カテコールアミン測定では、測定した5例はすべて NAd 型であった。これはチロシンから合成されたノルアドレナリンがアドレナリンへ変換されるための酵素が副腎にのみ存在するため、一般的に副腎外褐色細胞腫ではアドレナリンは分泌されない。この原則は一部例外があるものの腫瘍の局在の目安になる。その他、術前の MIBG シンチも有用で、副腎外発生例では4例に施行されたが、全例に集積を認めた。全体としては21例に施行し19例に腫瘍部位に一致した集積を認めた (陽性率90.5%)。

褐色細胞腫は90%以上に高血圧を合併し、なかでも発作性高血圧は突然死や重篤な臓器障害などの危険因子となる。われわれの症例でも高血圧症例の約64%に発作性高血圧がみられた。一般的に褐色細胞腫の高血圧症例では発作型 (持続発作型も含む) が持続型より多くみられ、その割合は1.5:1程度と報告されている⁹⁾。発作性高血圧について明確な定義はないが、われわれは誘因の有無に関係なく発作的な血圧上昇をき

Table 6. Instability of blood pressure during the surgery and 24-hour urinary catecholamines and metabolites

24 hour urinary samples	Group I (n=14)	Group II (n=15)	p-value
Adrenalin [μ g/day]	97.51±114.6	220.0 ± 318.4	0.1572
Noradrenalin [μ g/day]	352.5 ± 474.8	1,938.4 ± 3,415.2	0.0530
Total metanephrine [mg/day]	4.00± 3.59	7.24± 4.92	0.0569
VMA [mg/day]	9.52± 6.86	43.0 ± 46.9	0.0050*

Mann-Whitney U-test. Group I; stable intraoperative blood pressure. Group II; intraoperative hypertensive reactions or hypotension after tumor resection. There was statistical significance between the two groups in terms of 24-hour urinary excretion of VMA before surgery ($p<0.005$).

たし、頭痛・発汗・動悸などの突発的な症状を伴う場合を典型例と考え、収縮期血圧が発作時に 180 mmHg を超える場合は発作性高血圧として分類した。術前高血圧分類とカテコールアミン分泌型との関係について、伊藤の報告ではノルアドレナリン分泌優位型は持続型高血圧を呈し、アドレナリン分泌優位型は発作性高血圧を呈する傾向があると述べられている¹⁰⁾。今回の症例においても Table 3 に示すように Ad 型の 14 例中 10 例 (約 71%) に発作性高血圧がみられ、逆に Nad 型の 15 例中 9 例 (60%) は発作性高血圧をみとめない持続型および正常型であった。

次にわれわれはカテコールアミン代謝産物の測定値について検討を行った。Table 4 に示すように尿中総メタネフリンの感度は P+SP 群で 91.7%, S+N 群で 92.3% と発作性高血圧の有無にかかわらず共に高く、全体でも 92.0% と VMA より高かった。また、血圧正常型や無症状症例においても、その全例で VMA や総メタネフリンのいずれかの上昇がみられた。このように尿中のカテコールアミン代謝産物の測定は発作性高血圧がみられず臨床症状に乏しい褐色細胞腫の診断や、本態性高血圧患者や他の二次性高血圧患者との鑑別においても有用な検査と考えられている。また、褐色細胞腫ではカテコールアミンの分泌が持続的とは限らず、その血中半減期も 30 秒程度と短いため、褐色細胞腫を確定診断する上で何が最良な血液生化学的検査であるかは、いまだに数多く議論がされている。Lenders JW らの報告では血漿中メタネフリン測定の感度は 99% と高く、24 時間蓄尿中でも 97% と報告している。また、最も特異度の高い検査として尿中 VMA をあげている¹¹⁾。また、血漿中と蓄尿中のメタネフリン測定を比較した場合、血漿中のメタネフリン測定は感度が高いが、特異度は蓄尿測定の方が高いといわれている¹²⁾。

褐色細胞腫はカテコールアミン産生腫瘍という性格から術中腫瘍操作により発作性の血圧変動がみられるなど十分に注意すべき点が多い。麻酔管理や手術法を選択する上で術中の血圧変動を予測することは非常に重要である。術中の血圧変動に関連する因子としては、術前の血圧コントロールや循環血漿量さらに麻酔薬や麻酔深度にも影響を受けるが、術中特に血圧が不安定でコントロールが困難なのは腫瘍剥離中と中心静脈結紮後の血圧降下時である¹³⁾。われわれはこの時点での血圧変動に注目して血圧変動群と非変動群とに分類し、術中血圧変動の有無を予測する因子を検討した。術前血圧分類との関係を見ると術中血圧変動群に分類されたのは発作型と持続発作型でそれぞれ約 73% と 75% であった。逆に持続型では 40%, 正常型では 0% であった。つまり、術前に発作性高血圧がみられる患者群では術中の血圧変動も大きい傾向がみられた。

また、術前の 24 時間蓄尿中のカテコールアミンおよびその代謝産物と術中血圧変動との関係を検討したところ、尿中 VMA のみ有意差がみられた (Table 6)。Farndon らは 24 時間蓄尿中の VMA 測定値と腫瘍重量との間に相関があることを報告している¹⁴⁾。VMA はカテコールアミンの最終代謝産物であり、その尿中分泌量は腫瘍組織中のカテコールアミン含量つまり内分泌活性を反映する 1 つの因子と考ええると興味深い結果と言える。

近年の麻酔管理の進歩により褐色細胞腫の手術は比較的安全に施行されるようになった。また、褐色細胞腫は 90% の症例が腫瘍摘出術により治癒している²⁾。今回の検討では腹腔鏡手術症例は含まれていないが、今後はさらに腹腔鏡手術が普及し、より高度な技術が求められる。そのため高血圧の分類や降圧薬の投与、カテコールアミンおよびその代謝産物の生化学検査や画像診断を組み合わせ、腫瘍の特性を熟知しておくことがより安全な手術を行う上で必要不可欠である。

結 語

手術が施行された褐色細胞腫 38 例について臨床的検討を行った。

- 1) 高血圧は 87% にみられ、発作性高血圧は 55% にみられた。術前の高血圧分類と尿中のカテコールアミン分泌型は腫瘍の特性を知る上で重要である。
- 2) 24 時間蓄尿中のカテコールアミン代謝産物の測定が診断に有用であった。
- 3) 術前の尿中 VMA 分泌量は術中の血圧変動を予測する 1 つの因子と考えられた。

参 考 文 献

- 1) 山田佳彦, 関原久彦: 褐色細胞腫. 臨床医 **28**: 1597-1599, 2002
- 2) Manger WM and Eisenhofer G: Pheochromocytoma: diagnosis and management Update. Curr Hypertens Rep **6**: 477-484, 2004
- 3) Scott HW Jr, Oates JA, Nies AS, et al.: Pheochromocytoma, present diagnosis and management. Ann Surg **183**: 587-593, 1976
- 4) 徳永 寛, 富田公夫: 内分泌学的検査 カテコールアミン. 日臨 **57**: 205-208, 1999
- 5) Hanna NN and Kenady DE: Hypertension in patients with pheochromocytoma. Curr Hypertens Rep **1**: 540-545, 1999
- 6) Manger WM and Gifford RW: Pheochromocytoma. J Clin Hypertens **4**: 62-72, 2002
- 7) Lenz T, Gossman J, Salewski L, et al.: Diagnosis of pheochromocytoma. Clin Lab **48**: 5-18, 2002
- 8) 杉浦晋平, 横山和秀, 野口和美, ほか: 大動脈解離を契機として発見された膀胱褐色細胞腫. 臨泌 **58**: 427-429, 2004

- 9) 徳永 寛, 富田公夫: 褐色細胞腫. 日臨 **59** : 149-157, 2001
- 10) 伊藤悠基夫: 褐色細胞腫. 内分泌外科 **2** : 167-177, 1985
- 11) Lenders Jw, Pacak K, Walther MM, et al.: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which is best? JAMA **287** : 1427-1434, 2002
- 12) Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, et al.: Comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. J Clin Endocrinology Metab **88** : 553-558, 2003
- 13) 野瀬清孝, 山口孝則, 蓮井良浩, ほか: 褐色細胞腫の臨床的検討—血圧コントロールを中心に—. 泌尿紀要 **42** : 835-839, 1996
- 14) Farndon JR, Davidson HA, Johnston ID, et al.: VMA excretion patient with pheochromocytoma. Ann Surg **191** : 259-263, 1980

(Received on October 23, 2006)
(Accepted on January 26, 2007)