

褐色細胞腫の1例

大阪大学医学部泌尿器科学教室（主任：園田孝夫教授）

赤井 文治，荒巻 謙二，水谷修太郎

PHEOCHROMOCYTOMA: REPORT OF A CASE

Fumiharu AKAI, Kenji ARAMAKI and Shutaro MIZUTANI

From the Department of Urology, Osaka University Hospital

(Chairman: Prof. T. Sonoda, M.D.)

An operative case of left adrenal pheochromocytoma in a 26-year-old female who had chronic constipation is reported. The serum insulin levels, simultaneously determined on oral glucose tolerance tests, showed an earlier peak in phentholamine infusion than that in the control state.

Preoperative treatment both with alpha-blockade, phenoxybenzamine and with beta-blockade, propranolol for two days stabilized her condition so well as to tolerate the surgery. Postoperative course was also uneventful.

最近、われわれは、術前に phenoxybenzamine を静脈内投与し、良好な経過をたどった褐色細胞腫の1例を経験し、かつ糖負荷試験下の血中インシュリンと血中グルコースの動態について、術前と術前 regitine 投与下、ならびに術後において検索したので、報告するとともに、考察を加えたい。

症 例

患者：稲○洋○，26才，看護婦。

初診：1973年5月10日。

主訴：高血圧，多汗，およびのぼせ感。

既往歴：1968年に虫垂切除術を受けた以外に特記事項なし。

現病歴：生来健康であり，中学生ごろから，時に多汗，肩こりおよび頸部から後頭部にかけて頭重感があるも，放置していた。1972年10月初婚，1973年2月，妊娠4カ月のとき，のぼせ感および鼻出血を訴えて，県立西宮病院産婦人科を受診した。そのさいに高血圧を指摘されたが，翌日は正常血圧に下降していた。1973年4月，常位胎盤早期剝離のために流死産し，直後出血性ショックに陥ったが漸次回復した。経過中，レギチン試験などにより，褐色細胞腫を疑われ，1973年5月10日，当科へ担送入院した。

入院時現症：身長 148 cm，体重 42 kg，栄養不良である。皮膚は蒼白であり，とくに顔面，四肢に著し

い，軽度の頭痛，眼球部の不快感および強度の肩こりを訴える。脈拍は100/分，整，緊張は良好であり，前頭部ならびに前胸部に著しい発汗を認めた。眼球結膜は軽度貧血様であり，眼球は軽度突出しており，瞳孔はやや散大していたが，対光反射は正常であった。呼吸音に異常は認めなかった。腹部はやや膨隆していて両側腹部に糞塊様の腫瘤を触知した。肝臓，脾臓，左右腎臓はいずれも触知しない。四肢の腱反射および知覚検査ともに異常は認めなかった。

検査所見および経過：仰臥位での血圧は，収縮期で160 mmHg ないし 220 mmHg であり，拡張期は110 mmHg ないし 140 mmHg であった。両側腎臓部のマッサージ試験は，ともに陰性であった。

血液検査：赤血球数 $382 \times 10^4 / \text{mm}^3$ ，血色素量 10.1 g/dl，血球容積33%，白血球数 $7,000 / \text{mm}^3$ ，好中球数71%，好酸球数2%，好塩基球数3%，リンパ球数21%，単核球数3%，網状赤血球数30%。

血液化学：Na 143 mEq/L，K 4.7 mEq/L，Cl 101 mEq/L，urea N 15 mg/dl，クレアチニン 0.8 mg/dl，Ca 4.2 mEq/L，Pi 4.5 mg/dl，コレステロール 246 mg/dl。

肝機能検査：総蛋白 6.7 g/dl，A/G 1.6，I.I. 6，GPT 23 u，GOT 22 u，アルカリフォスファターゼ 7.0 u。

尿所見：外観は水様透明，蛋白 陽性，糖 陰性，

インジカン反応 陽性、沈渣に異常はない。

尿化学：尿量 1,100 ml/day, Na 112 mEq/L, K 42 mEq/L, Cl 492 mEq/L, urea N 560 mg/dl, クレアチニン 68 mg/dl, uric acid 53.5 mg/dl, Ca 66 mEq/L, Pi 51 mg/dl.

腎機能：PSP試験は15分値22%, 60分値合計は70%であり, Fishberg 濃縮試験では, 浸透圧の最高値は, 1,022 mOsm/kg H₂O, RPF 775 ml/min, GFR 192

ml/min, FF 0.25.

甲状腺機能：BMR +65%, Triosorb 22%.

レギチンテスト：regitine 5 mg 静脈内注入直後血圧は下降しはじめ, 検査前 180/130 mmHg を示した血圧は, 1分30秒後, 106/68 mmHg まで下降した.

糖負荷試験：術前無処置時, 術前 regitine 投与下ならびに術後の糖負荷試験については, Fig. 1 に示した.

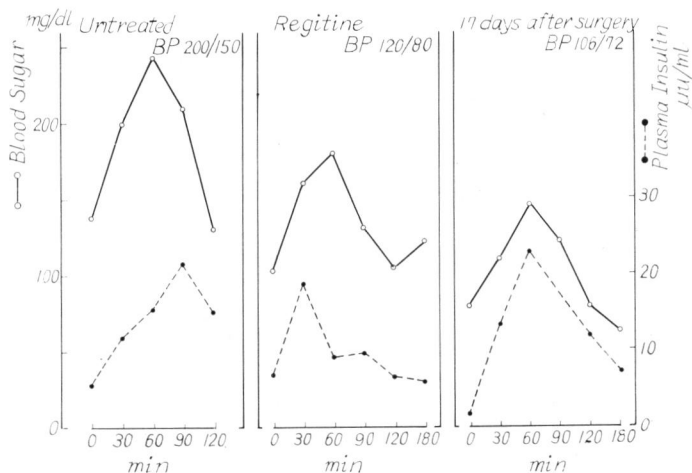


Fig. 1. 術前, 術前レギチン投与下ならびに術後17日目における, 100 gm 糖負荷試験のさいの血中糖濃度およびインシュリン濃度.

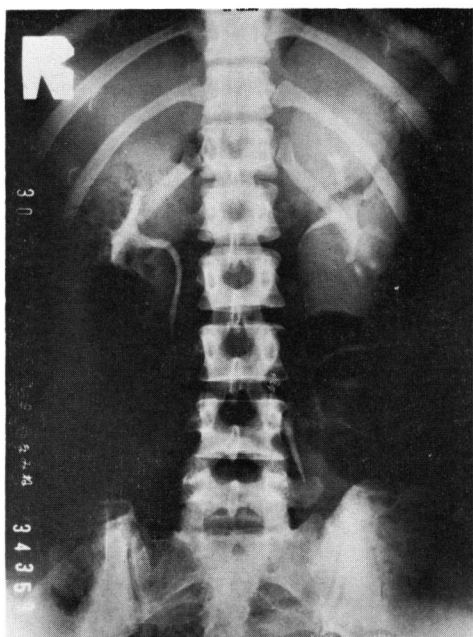


Fig. 2. 排泄性腎盂撮影：左腎下極部に腎杯の変形がみられる。

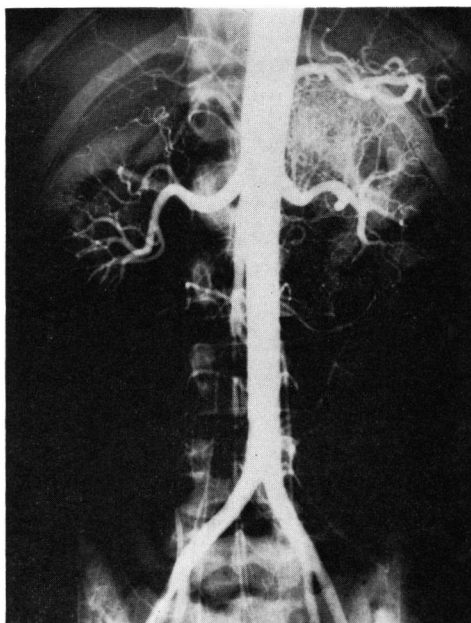


Fig. 3. 腹部大動脈造影 (動脈相) : left middle suprarenal artery が弓状に走行し, left inferior suprarenal artery は hyper-vascularity を示している。

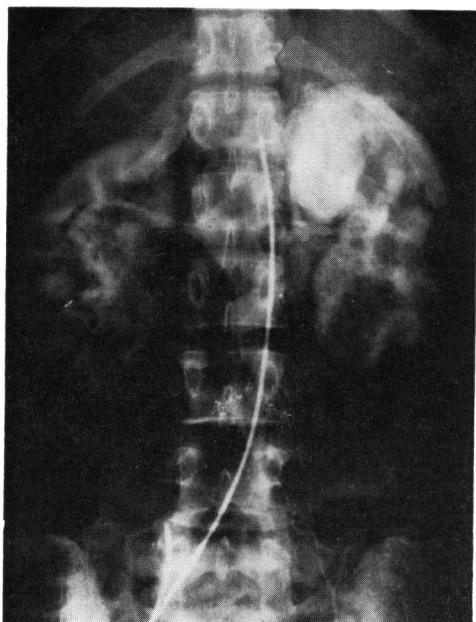


Fig. 4. 腹部大動脈造影(静脈相)：左腎上極に腫瘍陰影がみられる。

尿中カテコールアミン排泄量：アドレナリン 46 γ /day, ノルアドレナリン 391 γ /day, VMA 71 mg/day.
心電図所見：洞性頻脈以外に異常を認めない。

眼底所見：両側の網膜浮腫，著明な黄斑部の星状白斑および後極部全体の点状出血を認める。分類，H³S¹。

X線検査所見：胸部単純撮影では，腫瘍陰影などは認めない。腹部および骨盤部の単純撮影にて石灰化陰影その他の異常陰影を認めない。排泄性腎盂撮影にては両側腎ともに機能良好であるが，左腎下極部に腎杯の変形と菲薄化がみられる (Fig. 2)。5月22日に施行した腹部大動脈造影および両側腎動脈選択造影では，

動脈相にて，left middle suprarenal artery は腫瘍の上部を囲むように弓状に走行し，left inferior suprarenal artery も末梢で辺縁不規則となり hypervascularity を示す (Fig. 3)。左腎動脈は一部で辺縁不規則な狭小化が認められた。静脈相では，左腎上極に重なる 5×3 cm の腫瘍陰影がみられた (Fig. 4)。右副腎もやや大きく，陰影も濃くさらに right inferior suprarenal artery の末梢は不規則であった。また同時に施行した下大静脈カテーテル操作にて採血をおこない，レニン活性を測定したところ，右腎静脈 1.85 ng/ml/hr，左腎静脈 1.45 ng/ml/hr，下大静脈 1.60 ng/ml/hr であった。

以上の所見から，左副腎褐色細胞腫と診断し，同時に右副腎腫瘍も疑った。RISA を用いて総循環血流量を測定したところ 3.64 L (Ht. 34%) であった。測定終了後より Inderal 40 mg/day の経口投与と，phenoxybenzamine 50 mg/day の点滴静脈内投与とを2日間おこない，血圧が 120/80 mmHg，脈拍が 100/min と低下したことを確認して (Fig. 5)，5月28日つぎの手術を施行した。

手術所見：neuroleptanalgesiaを主とした全身麻酔下に，まず中心静脈カテーテルを留置したあと上腹部弧状横切開にて腹腔に達した。腹壁筋肉ならびに脂肪組織は発育不良であった。術前頻回の浣腸などの処置にもかかわらず，上行結腸，横行結腸と下行結腸などに多数の黄塊を認めた。結腸の脾湾曲部の外側より左後腹膜腔にはいり，腎門部に向かって剝離を進めたところ，腹部大動脈と左腎上極の間に一致して，小児手拳大の黄褐色のひょうたん型の腫瘤を認めた。その腫瘤のくびれた部分には，左腎動脈がはいりこんでおり，かつ大動脈ならびに左腎動静脈より多数の小血管が腫瘤に流入していたため，剝離に困難を極めたが，正常

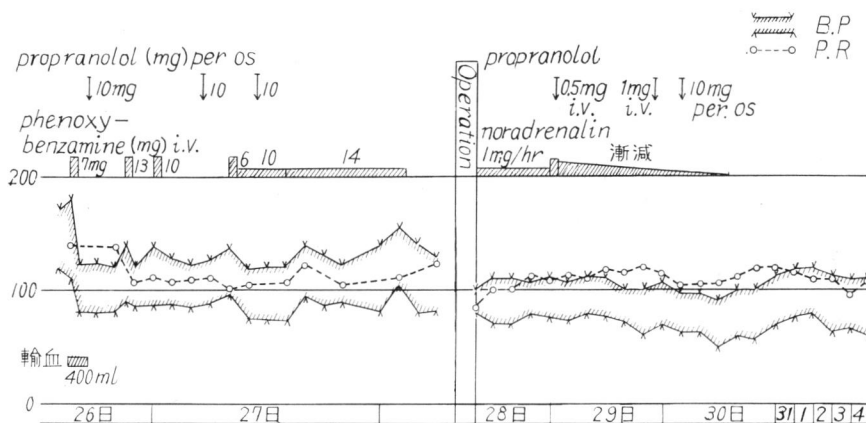


Fig. 5. 手術前および手術後経過

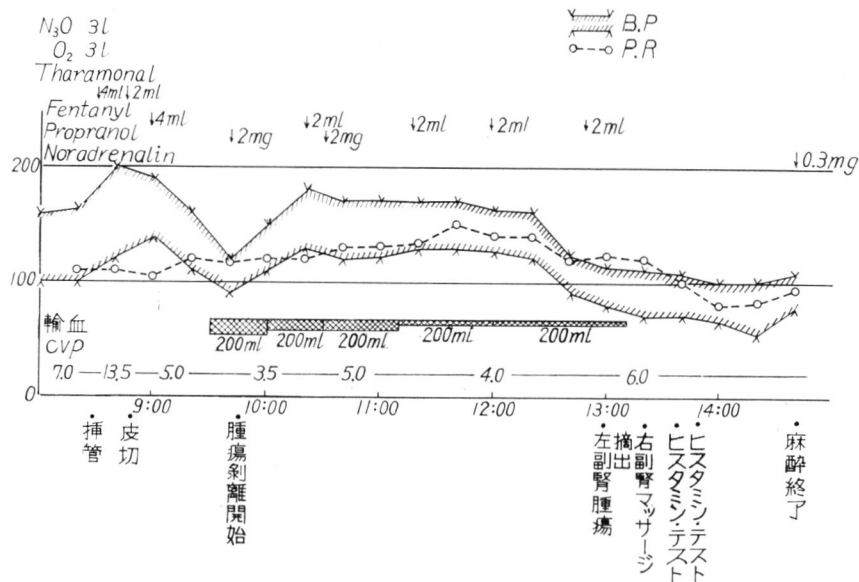


Fig. 6. 手術中麻酔経過

の副腎皮質をも含め腫瘍を摘出した。同時に左腎下極部の生検もおこなった。摘出部周辺に腫瘍なきことを確かめたのち、右腎に移り、右副腎マッサージにより血圧上昇のないことを確かめ、さらに2度のヒスタミン試験にても血圧上昇のないことを確認して手術を終了した。術中麻酔経過は良好であり (Fig. 6)、挿管時および開腹時に、一時的な血圧上昇をみたが、腫瘍摘出後は徐々に下降し、手術終了時には 120/80 mmHg を保った。脈拍もほぼ同様の経過をたどった。

摘出腫瘍：腫瘍は表面黄褐色、重さ 40 gm、大きさ $4.2 \times 7.2 \times 4.0$ cm、のひょうたん型の腫瘤で、そのくびれの部分は、副腎と茎状に連続しており、弾性軟、被膜をもって完全におおわれていた。断面は褐色、実質性であり、中心部と周辺部とに出血巣を認めた (Fig. 7 および 8)。組織学的には、腫瘍細胞は楕円形ないし紡錘形で、胞巣状の配列をとり、胞体は大きく、多角形を呈し、かつ多形性を有する。クローム固定にて、クローム親和性顆粒を有する細胞集団がところどころに認められた。被膜や血管内などへの浸潤像はともに認められず、多形性を呈したにもかかわらず、良性的褐色細胞腫と診断された (Fig. 9 および 10)。左腎臓の生検像には異常を認めなかった (Fig. 11)。

術後経過：術直後血圧は、100/80 mmHg であり、直ちに ICU に収容して観察した。収容直後より、ノルアドレナリンを平均 1 mg/hr 点滴静脈内投与をして、CVP 5 ないし 8 cmH₂O、血圧 100/60 mmHg ないし 110/80 mmHg を保った。術後数日間は、顔面や四肢の腫脹が中等度に認められたが、心や肺の合併症はと



Fig. 7. 摘出腫瘍：副腎と茎状に連続した、ひょうたん型を呈している。

もなく、術後1日目に排ガスと排便があり、術後2日目にノルアドレナリン注入を中止し、血圧は100/60 mmHg と安定した。脈拍は100/分ないし120/分の頻脈が術直後より続いたが、術後12日目に至り、平均90/分に安定した。術後より、多汗、頭痛ならびに眼球内不快感などの自覚症状は、ほとんど消失したが、視力障害は、軽度の改善をみるのみであった。検査上

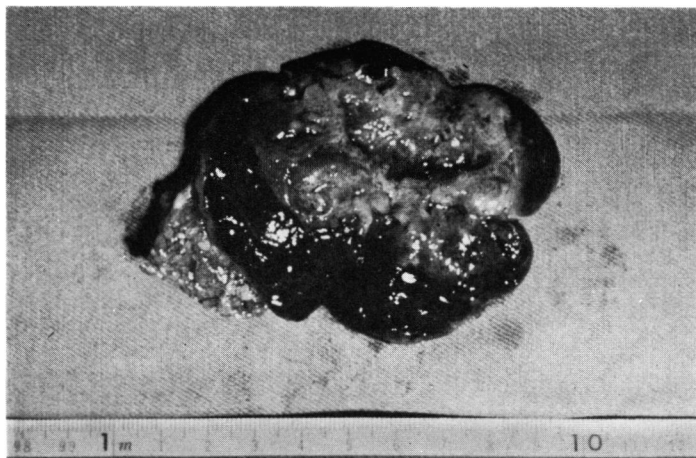


Fig. 8. 摘出腫瘍の剖面：褐色を呈し，中心部ならびに周辺部に出血巣を認める。

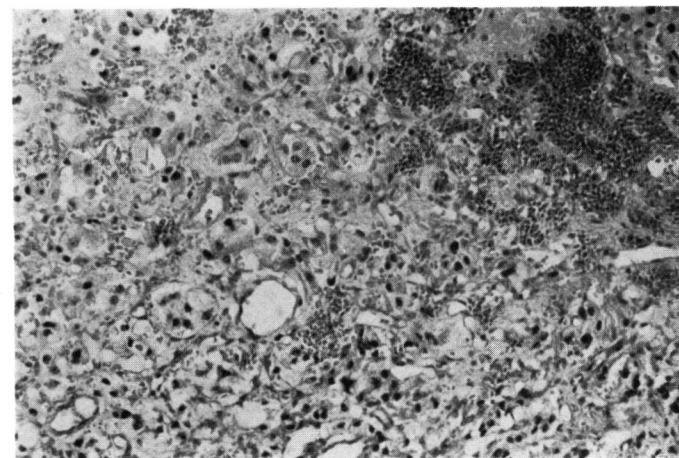


Fig. 9. 腫瘍の組織像 (HE 染色)：多形性の楕円形ないし紡錘形の細胞がみられる。血管に豊かな組織像を呈する ($\times 100$)。

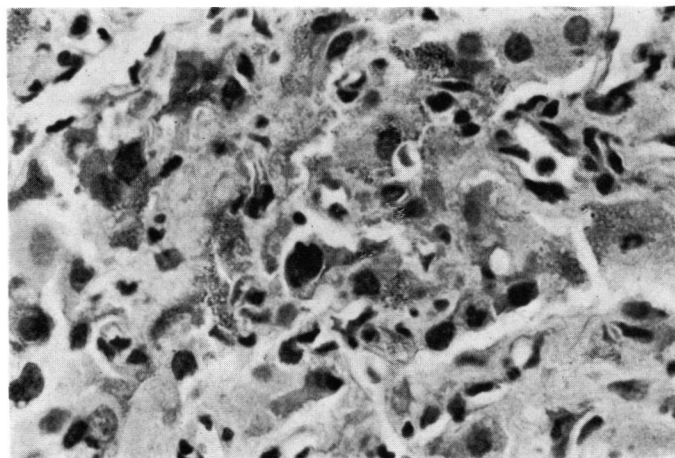


Fig. 10. 腫瘍の組織像 (クローム固定)：クローム親和性顆粒を有する細胞集団がみられる ($\times 400$)。

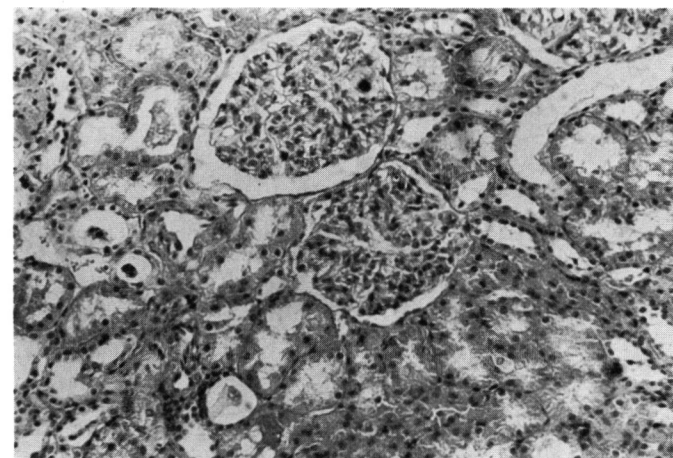


Fig. 11. 左腎臓の生検像：異常を認めない ($\times 100$)。

術後14日目の尿中カテコールアミン排泄量は、ノルアドレナリン、アドレナリン、およびVMAの、いずれも正常化し、他方総循環血液量は4.67 L (Ht. 34%)と著明に増加した。糖負荷試験も正常反応を示し、グルカゴンテストでも陰性であり、術後26日目に体重も45 kgと増量し、全治退院した。術後約1カ月目より月経も開始し、術後約2カ月を経た今は、血圧126/82 mmHgにて、視力障害を除いてなんら異常なく健康に生活している。

考 察

褐色細胞腫には糖代謝障害が高頻度に合併し^{3,8-10)}、尿糖陽性者の頻度は40%ないし60%と高率であり、さらに空腹時血糖値が、120 mg 以上のものは、本症例の71%も存在する⁹⁾。本症例においても空腹時血糖値が138 mg/dlと高値であり、OGTTでは耐糖能の異常を呈している。アドレナリン投与による過血糖の機構については、① 肝臓ならびに筋肉組織におけるグルコースの取込みの減少、② 腸管運動低下による糖吸収の遅延、③ 高 FFA 血症による糖利用障害、④ インスリン作用の抑制、⑤ 膵β細胞に直接作用してインスリン分泌を抑制することなどが知られており^{14, 18, 19)}、これらは、各種動物の脾切片での *in vitro* の実験でも確かめられている²⁰⁾。Porte ら (1966)¹¹⁾は、臨床例で、グルコース投与後のインスリン分泌が、アドレナリン投与によって抑制されることを報告し、さらに、β-receptor blockade の併用投与がこの作用を増強すること、および、α-receptor blockade の併用投与が、この抑制作用を消失させることを述べている。本例の術前検索中、α-blocker 使用前では、糖負荷後の耐糖曲線は糖尿病型を呈し、他方インスリン分泌は、過血糖にもかかわらず遅延している。しかし完全なインスリン分泌抑制を思わせる範囲ではなく、むしろ漸次に増加する結果を呈した。つぎにレギチン (10 mg/dl) を持続点滴投与しつつ、血圧が 120/80 mmHg に降下したさいの糖負荷試験では、耐糖曲線はじゅうぶんに改善がみられ、他方インスリン分泌は、血糖値とはほぼ平行した濃度を呈した。腫瘍摘出後17日目では、耐糖曲線は正常であり、そのさいのインスリン濃度曲線は、耐糖曲線と平行し、さらにその極大値は術前の検索値より高い値を示した。Porte ら (1966) の報告¹¹⁾、ならびに褐色細胞腫の臨床例^{9, 18, 19)} では、インスリン分泌が抑制されて、血中濃度が測定感度以下にあることが報告されているのに対して、本例では、有意の血中濃度を認め、ただ反応遅延を認めたにすぎない。インスリン分泌が完全に抑制されたと報告された症例では、腫瘍の分泌するカテコールアミン量が高値を示す

ものが多いが^{9, 18)}、高濃度カテコールアミンにもかかわらず、インスリン分泌が完全には抑制されていないと考えられる症例も報告されている。さらにその症例では、α-blocker のじゅうぶんな投与にかかわらず、耐糖曲線は正常化していないことが報告されている⁹⁾。したがって、褐色細胞腫における糖代謝障害は、単に腫瘍の分泌する総カテコールアミンの量的な問題だけではないと考えられる。

褐色細胞腫の手術時における管理は、今日では、① α-blocker の使用、② β-blocker の使用、および③ 総循環血液量の補正、とくに血球量の補正が重要であるとされている^{6, 7, 16, 17)}。本例においても、術前2日間のフェノキシベンザミン (50 mg/day) の点滴静脈内投与、インデラル (40 mg/day) の経口投与、および輸血 (400 ml) の併用により、術中と術後は、ほぼ順調な経過をたどった。しかしながら、α-blocker を用いた場合、① チオペンタールの使用にさいし、血圧の下降がおこりやすく、② 静脈出血がおこりやすいこと、③ 出血により血圧下降しやすく、冠血流量低下や頻脈がおこりやすい傾向があるといわれる⁷⁾。また本例のごとく、術前に両側性褐色細胞腫が疑われる場合は、術中の腫瘍のマッサージにても血圧上昇がみられず、ヒスタミン昇圧試験が陰性化して、副腎内の小腫瘍は見のがされるきらいがあることは、特記すべきである。

褐色細胞腫とイレウスとの関連性については、Cruz and Colwell (1972)⁴⁾ がイレウスを伴った褐色細胞腫7例のうち、生存は1例のみであったと報告している。同症例中腫瘍の大きいものが多く、またカテコールアミンの分泌量が高値を示した症例がイレウスを呈したという。ちなみに尿中カテコールアミン値の低い症例では、腸管系の症状の出現頻度は低い⁴⁾。Szakacs et al. (1958)¹⁵⁾ の動物実験においても、少量のカテコールアミンの投与では、消化管の異常は認められないが、大量投与では、嘔吐、食欲不振、腸管の虚血性変化ならびに硬塞などが認められ、褐色細胞腫の臨床例にて、hemorrhagic enteropathy, infarction あるいは、perforation を示すものが報告されている¹²⁾。本症例では、術前より軽度の腹部膨満と緩下剤に抗した便秘とが認められ、術翌日よりこの症状は消失して、排便は正常化した。Goodman et al. (1965)⁵⁾、Brown et al. (1960)²⁾、Rosch et al. (1959)¹³⁾、Blachett et al. (1950)¹⁾ らは、proliferative arteritis が原因であると報告している。すなわち、カテコールアミンの分泌による、splanchnic artery の circulatory derangement が、ischemic enterocolitis を起こすことによるものと考えられている¹³⁾。

結 語

26才女子における左副腎褐色細胞腫の1例を報告し、あわせてレギチン投与下の耐糖能と血中インスリン濃度、術前管理および合併した慢性便秘について、若干の文献的考察を加えた。

園田孝夫教授の御校閲に深謝する。

症例を紹介していただいた、兵庫県立西宮病院産婦人科部長、大田暉和、同泌尿器科部長、永野俊介両先生に感謝するとともに、共観の労をとって下さった、当院第二内科の名迫行康、待井隆志両医員、同麻酔科の天方義邦講師、澄川耕三医員、レニン活性の測定について、同第三内科の上田英夫講師、インスリンの測定について、同中検の島健二講師に感謝する。

参 考 文 献

- 1) Blachett, R. B., Pickring, G. W. and Weber, G. M.: Clin. Sci., **9**: 247, 1950.
- 2) Brown, R. B., Rice, B. H. and Szakas, J. E.: Ann. Surg., **150**: 740, 1959.
- 3) Calandra, R. S., Antar, M. A., Plautz, M., Little, J. A., Martin, J. M. and Johnson, G. E.: J. Clin. Med. Ass., **102**: 1369, 1970.
- 4) Cruz, S. R. and Colwell, J. A.: J. A. M. A., **219**: 1050, 1972.
- 5) Goodman, L. S. and Gilman, A.: The pharmacological basis of therapeutics. New York, Macmillan, 1965, p. 491.
- 6) Gould, A. B. and Perry, L. B.: Anesth. Analg., **51**: 173, 1972.
- 7) Grandell, D. L. and Myers, R. T.: J. A. M. A., **187**: 12, 1964.
- 8) 市川篤二・新島端夫・熊本悦明・広瀬欽次郎、木下健二・岩動孝一郎・横山正夫：ホと臨床, **11**: 703, 1963.
- 9) Illig, R. and Ziegler, W. H.: Acta Endocr., **66**: 368, 1971.
- 10) Karwowska-Stauber, L., Seniow, S. and Kuznik, Z.: Pol. Med. Sci. Hist., **13**: 41, 1970.
- 11) Porte, D.: J. Clin. Invest., **45**: 1057, 1966.
- 12) Rosati, L. A. and Augur, N. A.: Gastroenterology, **60**: 581, 1971.
- 13) Rosch, P. J.: Arch. Int. Med., **104**: 175, 1959.
- 14) 島 健二・瀬尾 敬・藤沢徹男・名迫行康・黒田耕平・垂井清一郎・西川光夫・桜井 昴：日本臨床, **29**: 133, 1971.
- 15) Szakacs, J. and Cannon, A.: Am. J. Clin. Path., **30**: 425, 1958.
- 16) 遊佐津根雄・岩月賢一：麻酔, **16**: 396, 1967.
- 17) 遊佐津根雄・橋本保彦・高橋光太郎・岩月賢一：麻酔, **17**: 1283, 1968.
- 18) Vance, J. E., Buchanan, K. D., O'Hara, P., Williams, R. H. and Porte, D.: J. Clin. Endocr., **29**: 911, 1969.
- 19) Wilber, J. F., Turtle, J. R. and Crane, N. A.: Lancet, **II**: 733, 1966.
- 20) Wright, P. H. and Malaisse, W. J.: Am. J. Physiol., **214**: 1031, 1968.

(1973年8月2日受付)