

褐色細胞腫の1治験例：メトクロプラマイドと ラベタロールの有用性について

藤沢市民病院泌尿器科

佐藤 和彦・広川 信・岩本 晃明・岩崎 皓

藤沢市民病院 中検病理

松 下 和 彦

藤沢市民病院 循環器科

柏木 政伸・臼井 孝・菊田 稔・近藤 潔

藤沢市民病院 麻酔科

小林 達夫・武田 康二・高橋 均

A CASE OF PHEOCHROMOCYTOMA: APPLICATION OF THE METOCLORPRAMIDE TEST AND LABETALOL

Kazuhiko SATO, Makoto HIROKAWA, Teruaki IWAMOTO and Akira IWASAKI

From the Department of Urology, Fujisawa City Hospital

Kazuhiko MATSUSHITA

From the Department of Pathology, Fujisawa City Hospital

Masanobu KASHIWAGI, Takashi USUI, Minoru KIKUTA and Kiyoshi KONDO

From the Department of Circulation, Fujisawa City Hospital

Tatsuo KOBAYASHI, Yasuji TAKEDA and Hitoshi TAKAHASHI

From the Department of Anesthesiology, Fujisawa City Hospital

We report a case of pheochromocytoma in which the metoclorpramide test was performed, and labetalol administered. The patient was a 14-year-old female who was diagnosed to have ectopic pheochromocytoma by hormonal studies and radiological studies including CT analysis and aortography.

Metoclorpramide, an antiemetic drug, was given to this patient as a stimulation test for the diagnosis of pheochromocytoma, originally described by Plouin in 1976. During the preoperative period, a significant increase in blood pressure was observed soon after venous injection of 10 mg metoclorpramide. The same test was performed shortly after the removal of the adenoma during operation and during the postoperative period, but it did not alter the blood pressure of the patient.

During the operation, labetalol, a competitive antagonist of both α - and β -adrenoceptors, was used to control the blood pressure. The operation was performed safely without any paroxysmal rise or fall of blood pressure.

These results suggest that: 1) The metoclorpramide test is useful for the diagnosis of pheochromocytoma and for its recurrence after operation, and that 2) labetalol is an effective drug for controlling the blood pressure during pheochromocytoma operations, and is suitable for use as a substitute for phenoxybenzamin.

Key words: Pheochromocytoma, Metoclorpramide test, Labetalol

はじめに

近年、褐色細胞腫の診断、治療成績はカテコールアミンの測定法の進歩、adrenergic blocking drugs の進歩によって向上してきている。しかし、まだ危険率の高い手術の1つである。褐色細胞腫の内分泌学的検査は古くからレジチン試験やヒスタミンなどの昇圧試験が知られている。1976年、メトクロプラマイドによる特異的な昇圧反応が報告されている。著者はメトクロプラマイド試験が褐色細胞腫を診断するうえで良い誘発試験になることと、手術中の血圧管理に α , β -blocker であるラベタロールがすぐれた薬剤であることを経験したので報告する。

症 例

症例：14歳 女子

主訴：頭痛

家族歴：特記すべきことなし

既往歴： //

血中 Table 1. ホルモンの測定結果

アドレナリン	0.06 ng/ml (0.12以下)
ノルアドレナリン	7.57 ng/ml (0.06~0.45)
レニン活性	21.6 ng/ml/hr (0.5~2.0)
アルドステロン	500 pg/ml (10.9~62.7)
11-OHCS	18.7 μ g/dl (10~25)

尿中

アドレナリン	7.0 μ g/day (3.0~15.0)
ノルアドレナリン	3212.5 μ g/day (26.0~121.0)
VMA	32.8 mg/day (4.7~11.4)
メタネフリン	0.12 mg/day (0.05~0.51)
17KS	2.4 mg/day (2.0~9.0)
17OHCS	3.4 mg/day (2.0~8.0)

現病歴：1978年4月頃より著明な発汗と頭痛とがみられていた。1980年2月、頭痛にて近医を受診したところ、高血圧(240/160)と蛋白尿と心雑音とが指摘されて精査の目的で当院の循環器科を紹介された。

現症：体格は中等度で栄養状態は良好である。顔色は青白く、額に汗疹がみられた。胸部の聴診にて、第Ⅲ助間 胸骨左縁に最強点をもつ収縮期雑音を聴取した。

検査成績：末梢血；WBC 5,000/mm³ RBC 555×10⁴/mm³ Hb 16g/dl, Ht 48.6%, 生化学；TP 9.0 g/dl, A/G 1.6, GOT 20 mIU, GPT 14 mIU, LDH 439 mIU, Na 139 mEq/l, K 5.2 mEq/l, Cl 98

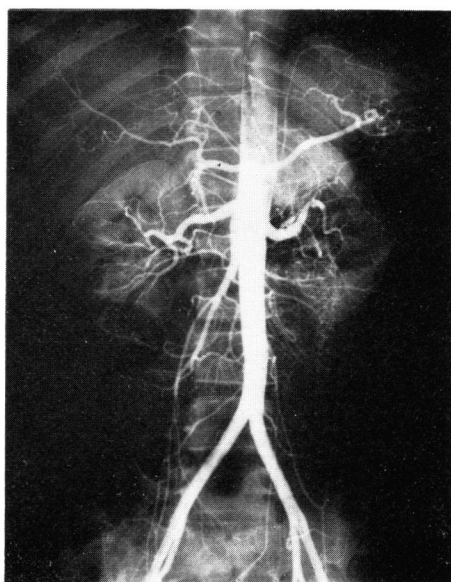


Fig. 1

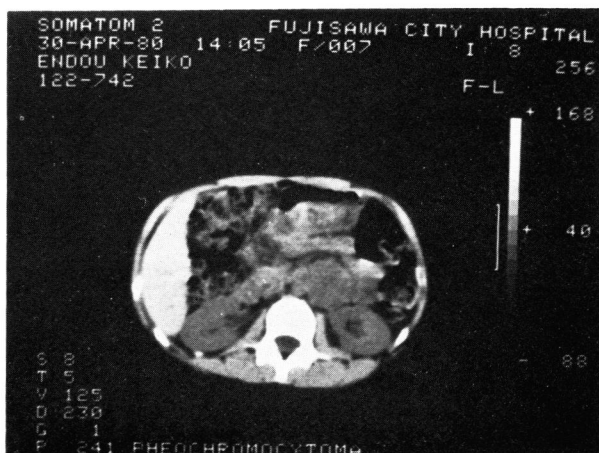


Fig. 2

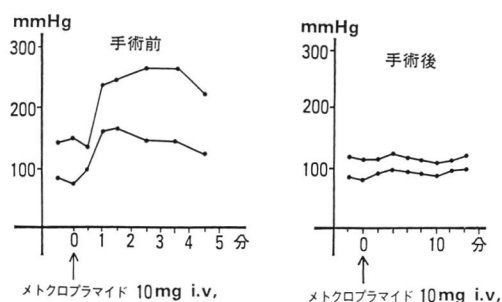


Fig. 3. メトクロプラマイド・テスト

mEq/l, ブドウ糖 127 mg/dl, 糖負荷試験 (50 g 負荷); 前値 90 mg/dl, 60分値 181 mg/dl, 尿所見; pH 7, 糖 (-), 蛋白 158 mg/dl, 潜血 (-), 沈渣異常

なし。内分泌学的検査; Table 1 に示す通りで, 尿中ノルアドレナリン 3.21 mg/Day, 血中ノルアドレナリン 7.57 mg/ml といちじるしい高値を示した。

胸部X線撮影: 心肥大像, IVP; 異常なし。非選択的腎血管造影 (Fig. 1); 左腎門部から下極にかけて, その内側に鶏卵大の腫瘍陰影がみとめられた。CT-スキャン (Fig. 2); 同部に腫瘍像をみとめた。

昇圧試験としてメトクロプラマイド試験をおこなった。メトクロプラマイド (® プリンペラン) 10 mg を静注し, 自動血圧計にて血圧を30秒ごとに測定した。前血圧は 140/80 mmHg であったが, メトクロプラマイド静注後30秒から血圧の上昇がみられ, 4分後には 262/160 mmHg を示した (Fig. 3)。眼底には, 高

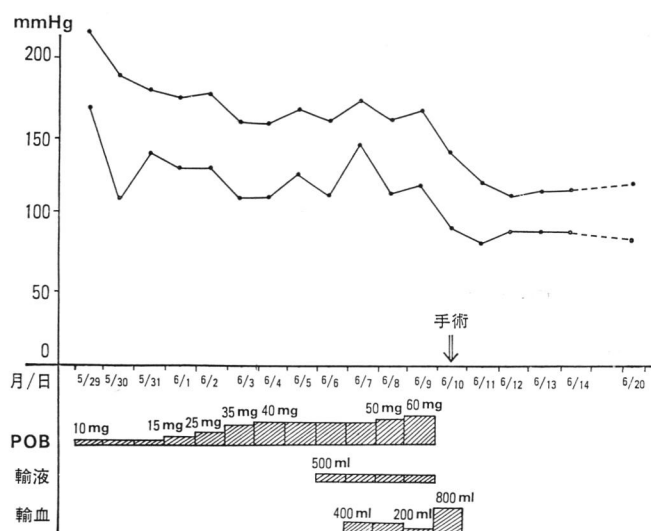


Fig. 4. 血圧の変動経過

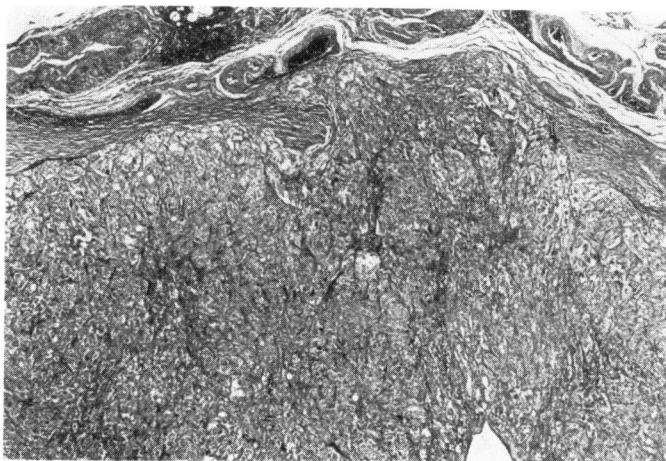


Fig. 5

血圧性網膜症がみられた。

以上の検査結果より異所性褐色細胞腫の診断で1980年6月手術をおこなった。術前に Fig. 4 に示すように過剰輸液、輸血をおこない、フェノキシベンザミン(POB)にて血圧のコントロールをしてから手術をおこなった。術中はラベタロールを用いて血圧のコントロールをおこなった。腫瘍摘出後に血圧の下降や大きな血圧の変動もなく、手術を無事に終えた。なお、術中の腫瘍摘出後におけるメトクロプラマイド試験は陰性となった。手術後の血圧は、120~140/80~90 mmHgと下降して、そののちも安定した臨床経過をたどっている。

病理組織所見：(Fig. 5,6)

摘出腫瘍は被膜でおおわれており、弾性硬充実性の腫瘍で 48 g であった。断面は茶褐色の色調で均一であった。組織所見は広い好酸性細胞質を有する polygonal あるいは spindle-shaped cells が小血管(主として毛細管)を間質として充実性の発育をしめした。なお、核の大小不同と間質の血管内への侵入像がみられて、悪性も否定できない褐色細胞腫であった。

考 察

本稿では、メトクロプラマイド試験と α, β -blocker の薬理作用をもつラベタロールについて考察したい。

1. メトクロプラマイド試験について

褐色細胞腫の内分泌機能検査として、チラミン、グルカゴン、ヒスタミンなどの昇圧試験や、レヂチン試験などが知られているが³³⁾、メトクロプラマイド試験はあまり知られていない。自験例にみるようにメトクロプラマイドによる血圧の上昇作用はいちじるしい。メトクロプラマイド 10 mg の静注後、140/80 mmHg

の血圧が30秒後より上昇がみられ、4分後には 262/160 mmHg を示した。

1976年、Plouin ら⁵⁾は褐色細胞腫の患者に血管撮影を施行した際の悪心、嘔吐の治療に、メトクロプラマイドを使用したところ血圧の上昇を偶然に見いだしている。そののち、Rosei ら⁶⁾は、1977年、メトクロプラマイドを投与によって、褐色細胞腫の患者で、血圧および血中と尿中のアテコールアミン値の上昇を認め、いっぽう、健康人では血圧およびカテコールアミン値の上昇がみられてないことを観察している。本邦では、1978年、山根ら²⁾が4例の褐色細胞腫の患者で昇圧反応を認め、褐色細胞腫の手術後の2症例と、そのほか、高血圧症例57例(本態性高血圧症42例、腎性高血圧症10例、原発性アルドステロン症手術後高血圧患者4例、大動脈炎症候群1例)で昇圧反応をみとめていない。1979年、森岡ら⁴⁾によると、6例の褐色細胞腫の全例に昇圧反応がみとめられ、手術後の昇圧反応は陰性である。このように褐色細胞腫では、メトクロプラマイドによる昇圧反応がいちじるしい。

作用機序はまだ明らかでないが、メトクロプラマイドによって、カテコールアミンの放出があり、健康な人やほかの高血圧症の患者では昇圧反応がないことから、腫瘍そのもののリセプターに特異的に作用するのではないかと推定されている。

メトクロプラマイド試験は、ほかの昇圧試験では偽陽性と偽陰性が多いのに比べて、今のところ、両者ともに報告されていない。また、ヒスタミンなどに比べて、副作用が少なく、入手も容易であることから、今後、発作型の褐色細胞腫の診断や、手術後、腫瘍のとりこし、あるいは再発の診断に有用な昇圧試験と思われる。

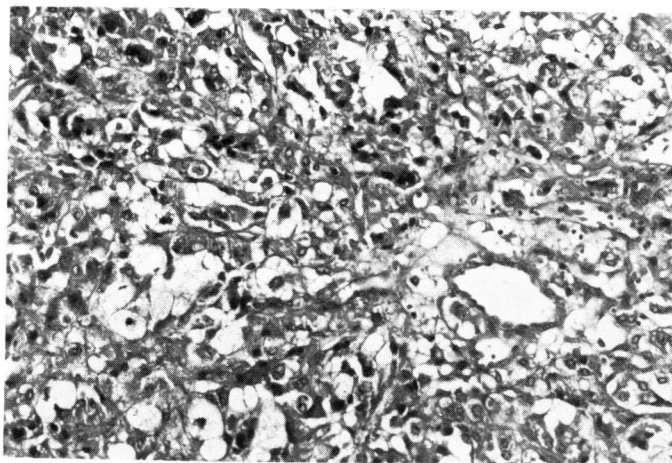


Fig. 6

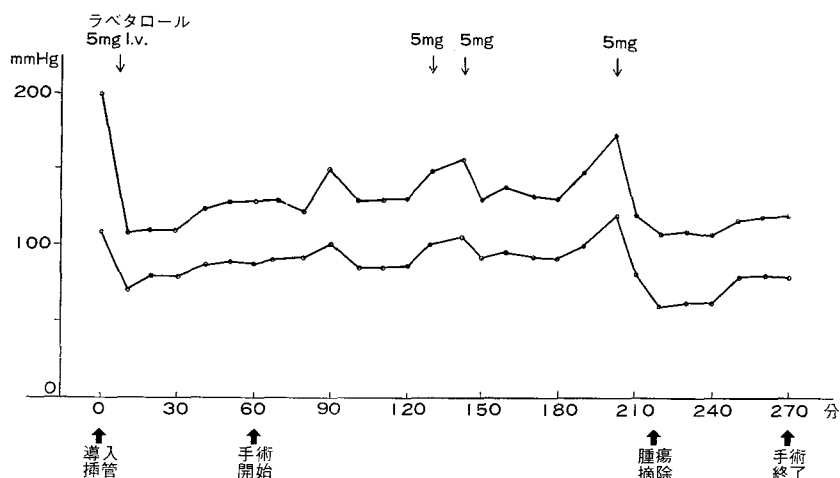


Fig. 7. 手術中の血圧変動

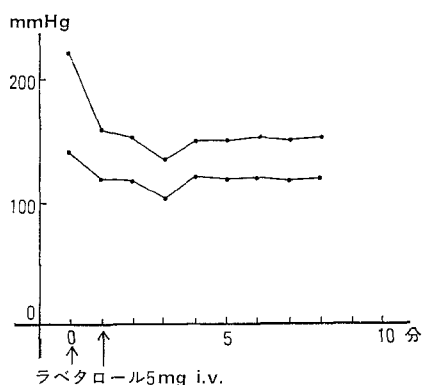


Fig. 8. ラベタロール・テスト

2. ラベタロールについて

褐色細胞腫における治療の問題点は、血圧のコントロールである。Rosei ら⁷⁾が1975年、褐色細胞腫の血圧のコントロールに α -blocker と β -blocker の作用をもつラベタロール (化学名: 2-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-[(1-methyl-3-phenylpropyl) amino] ethyl] benzamine) の有効性を報告している。ラベタロールの作用は、 β_1 -antagonist として, propranolol の 1/4 ~ 1/6 β_2 -antagonist として 1/11 ~ 1/17, α -antagonist として, phentolamine の 1/7 である⁸⁾。

なお、 β -blocking effect は α -blocking effect の 7 倍くらいと報告されている⁹⁾。

自験例において、手術中の血圧のコントロールにラベタロールを使用して、Fig. 7 に示すような手術経過で大きな血圧の変動もなく、腫瘍摘出後も異常な血圧下降をみとめていない。著者が試みたように、手術

前にラベタロールの使用量と持続時間を測定しておくことは、手術時のラベタロールの使用に大変便利である (Fig. 8)。POB が製造禁止となつた現在、ラベタロールは重要な血圧のコントロール剤であると思われる。

ラベタロールの副作用としては、体位性低血圧、倦怠感、悪心、頭痛、頭皮異常感覚など指摘されているが¹⁾、自験例では副作用をみとめていない。

おわりに

褐色細胞腫の患者に、メトクロプラミド試験をおこない陽性であった。手術中の腫瘍摘出後および手術後における同試験は陰性であった。偽陽性、偽陰性がない本試験は術前診断、術後の follow up に有用と思われた。また、本例に手術時 α, β -blocker であるラベタロールを用いて、血圧が良くコントロールされて、安全な手術がおこなえた。

参考文献

- 1) 徳江章彦・高田格郎・米瀬泰行・海老原昭夫：褐色細胞腫におけるラベタロールの使用経験。臨牀 34: 457~460, 1980
- 2) 山根行雄・柚木 昌・景山甚郎・薬師寺渉・細木秀美・山脇泰秀・山内治郎・高原二郎・大藤 眞：褐色細胞腫のスクリーニング試験としての Metoclopramide 試験の検討。日内分泌誌 54: 562, 1978
- 3) 佐藤辰男・大石誠一：内分泌機能検査：副腎髄質機能。日本臨症 37: 夏季増刊 1214~1215, 1979

- 4) 森岡政明・大橋輝久・赤枝輝明・朝日俊彦・棚橋
豊子・陶山丈三・西 光雄・松村陽右・藤田幸礼
・大森弘文：褐色細胞腫の臨床的検討。西日泌尿
41: 891~897, 1979
- 5) Plouin PF, Menard J, Corvol: Hypertensive
crisis in patients with pheochromocytoma given
metoclorpramide. Lancet 2: 1357~1358, 1976
- 6) Rosei EA, Alicandri C, Corea: Hypertensive
crisis in patients with pheochromocytoma given
metoclorpramide. Lancet 1: 600, 1977
- 7) Rosei EA, Brown JJ, Lever AF, Robertson AS,
Robertson JIS, Trust PM: Treatment of pheo-
chromocytoma and of clonidine withdrawal
hypertension with labetalol. Br J Clin Pharma-
col 3: 809~815, 1976
- 8) Richards DA: Pharmacological effects of labeta-
lol in man. Br J Clin Pharmacol 3: 721~723,
1976
- 9) Cope DHD, Crawford MC: Labetalol in
controlled hypertension. Br J Anaesth 51:
359~365, 1979

(1982年4月23日受付)

アレルギー性疾患 慢性肝疾患に……

■グリチルリチン製剤

強力ネオミノファーゲンシー

健保略称 強ミノC

●作用

抗アレルギー作用、抗炎症作用、解毒作用、インターフェロン誘起作用、および肝細胞障害抑制・修復促進作用を有します。

●用法・用量

1日1回、1管(2ml, 5ml, または20ml)を皮下または静脈内に注射。

症状により適宜増減。

慢性肝疾患には、1日1回、40mlを静脈内に注射。年齢、症状により適宜増減。

●適応症

アレルギー性疾患(喘息、蕁麻疹、湿疹、ストロフルス、アレルギー性鼻炎など)。食中毒。薬物中毒、薬物過敏症、口内炎。

慢性肝疾患における肝機能異常の改善。

包装 20ml 5管・30管, 5ml 5管・50管, 2ml 10管・100管

※使用上の注意は、製品の添付文書をご参照下さい。

●内服療法には

グリチロン錠 錠二号

包装 1000錠, 5000錠

健保適用

※ 錠 ミノファーゲン製薬本舗(〒160)東京都新宿区新宿3-1-12