

自然破裂によりクリーゼをきたした嚢胞状褐色細胞腫の1例

三浦 賢仁¹, 寒野 徹¹, 中前恵一郎², 久保田聖史¹
西山 隆一¹, 岡田 崇¹, 東 義人¹, 山田 仁¹¹医仁会武田総合病院泌尿器科, ²医仁会武田総合病院総合診療科

A CASE OF ADRENERGIC CRISIS CAUSED BY SPONTANEOUS RUPTURE OF CYSTIC PHEOCHROMOCYTOMA

Kenji MIURA¹, Toru KANNO¹, Keichiro NAKAMAE², Masashi KUBOTA¹,
Ryuichi NISHIYAMA¹, Takashi OKADA¹, Yoshihito HIGASHI¹ and Hitoshi Yamada¹¹The Department of Urology, Ijinkai Takeda General Hospital²The General Department of Medicine, Ijinkai Takeda General Hospital

Pheochromocytoma crisis is a life-threatening situation. Herein we report a case of catecholamine-induced crisis caused by the rupture of cystic pheochromocytoma. A 76-year-old man with hypertension was referred to our hospital because of a cystic tumor in the retroperitoneal space adjacent to the aorta, which was suspicious of pheochromocytoma. Two days after admission, lower abdominal pain suddenly appeared, followed by hypertension with systolic pressure of 260 mmHg. Computed tomography revealed that the cystic tumor was ruptured spontaneously, leading to diagnosis of pheochromocytoma crisis. His blood pressure was successfully managed by medical treatment and he could recover from crisis. After adequate medical preparation by an α -adrenergic blocker, the tumor was successfully removed by laparoscopy, though the adhesion around the tumor was severe. To our knowledge adrenergic crisis caused by spontaneous rupture of cystic pheochromocytoma is rare, but we have to keep in mind that cystic pheochromocytoma can cause life-threatening crisis by the release of catecholamine due to rupture.

(Hinyokika Kiyo 61 : 427-432, 2015)

Key words : Pheochromocytoma, Cysts, Rupture, Crisis

緒 言

褐色細胞腫クリーゼは致命率が高く35%に至るとの報告もあり¹⁾, 臨床上非常に重要な病態である。クリーゼの誘因は日常生活によるもの, 診療行為によるものや治療に関連するものが報告されているが, どのような腫瘍がクリーゼを引き起こしやすいかに関しては現在のところ詳細不明である。一方, 褐色細胞腫は充実性腫瘍の形態をとるものが多いが, 嚢胞性の形態をきたす腫瘍も散見される²⁾。今回われわれは嚢胞性変化を示す褐色細胞腫が自然破裂によりクリーゼを発症し, 画像上破裂所見が確認された症例を経験したので報告する。

症 例

患 者 : 76歳, 男性
主 訴 : 動悸および背部痛
既往歴 : 高血圧, 高尿酸血症
服薬歴 : ニフェジピン 10 mg/日, アイトロール 100 mg/日, アロプリノール 100 mg/日, エソメプラゾール 100 mg/日
家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 2013年秋より動悸あり。近医にて内服治療されるも効果はなかった。2014年7月, 夜より腰痛, 痙痛様上腹部痛, 冷感出現。近医受診し心電図施行するも異常なく, 腹部超音波検査, 造影CTにて左腎頭側で大動脈に接する部位に径8 cmの一部嚢胞状腫瘍を認めた。画像上褐色細胞腫または傍神経節腫が疑われたため, 当院紹介受診となり, 初診2日後より検査目的で入院となった。

入院時現症 : 身長 156 cm, 体重 65 kg, BP 142/107 mmHg, PR 85/分, SpO₂ 96%

心音は明らかな異常なし, 腹部は軟で平坦, 圧痛なく, その他理学所見にも異常を認めなかった。

理学所見 : 心電図 : HR 68/分, 左脚ブロックを認めた。

画像所見 : 胸部レントゲンでは明らかな異常を認めなかった。

心臓超音波検査 : EF 69%と心機能低下認めず, 他に異常所見を認めなかった。

検査所見 : 一般採血検査では明らかな異常を認めなかった。

ホルモン検査 : 尿中 VMA 定性 (-) 血中 VMA 定量 48.7 ng/ml (基準値 3.3~8.6 ng/ml)

血中カテコールアミン 3 分画, アドレナリン 0.35 ng/ml (基準値 0.17 ng/ml 以下), ノルアドレナリン 2.30 ng/ml (基準値 0.15~0.57 ng/ml), ドーパミン 0.02 ng/ml 以下 (基準値 0.03 ng/ml 以下)

入院後経過: 第 2 病日の MRI では大動脈左側に長径 8 cm 程度の境界明瞭な腫瘤を認め, 内部に液面形

成が疑われた. 辺縁部分は T1WI にて低信号, T2WI にて高信号, 拡散強調像にて高信号を示していることから褐色細胞腫の内部に出血をきたしていると考えられた (Fig. 1 a~c). 2 病日夕方より急激な下腹部, 腰部痛出現. 収縮期血圧は 260 mmHg まで上昇し, 腫瘍破裂によりカテコラミン逸脱をきたし褐色細胞腫ク

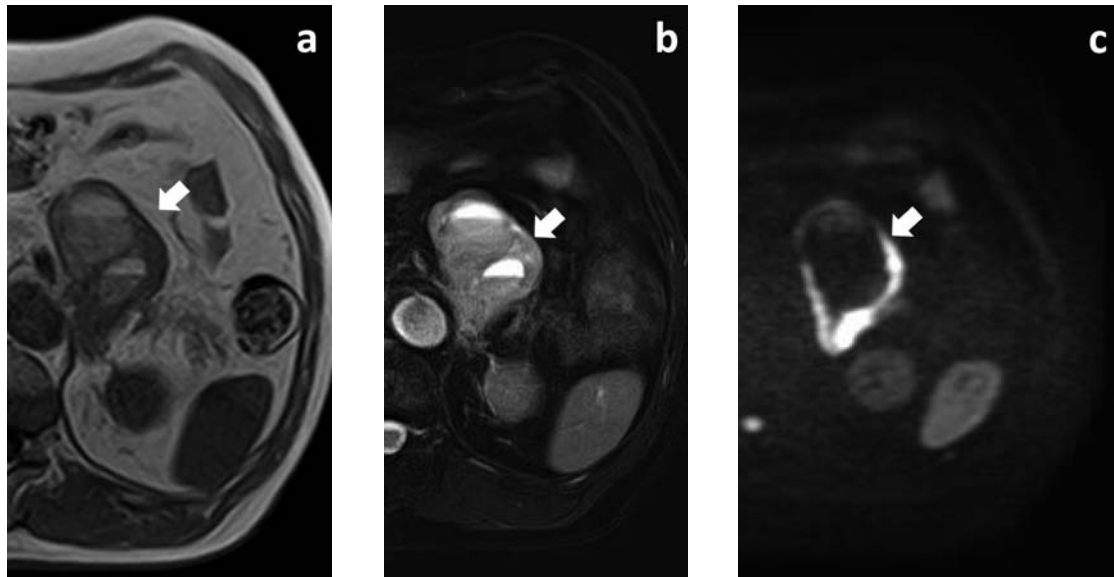


Fig. 1. Magnetic resonance imaging examination reveals the periphery of tumor T1-weighted (a) low, T2-weighted (b) high and DWI(c) high, and cystic. This cyst shows fluid level that is suspicious of hematoma.

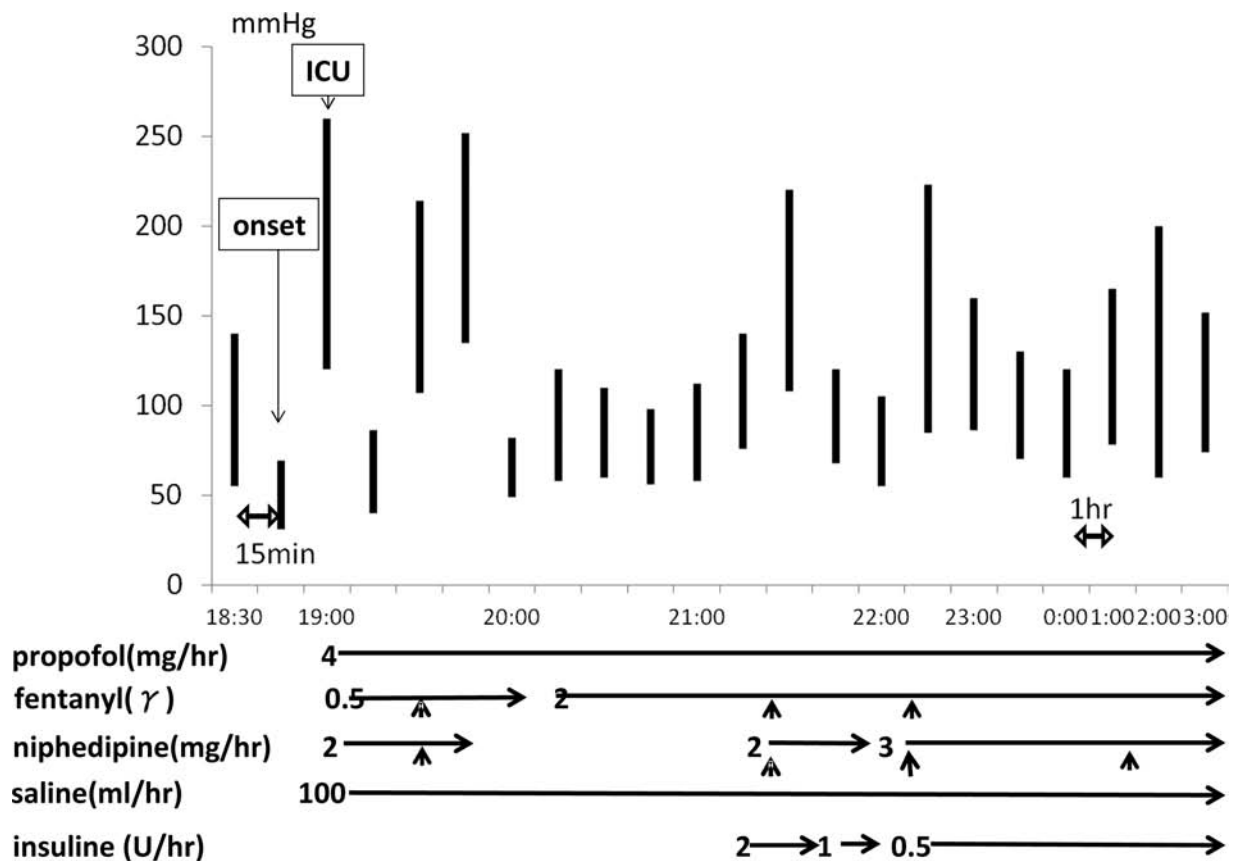


Fig. 2. The terrible ups and downs of blood pressure in crisis.

リーゼを発症したと判断. ICU に転入し集学的治療を開始した. 血圧の変動と使用した薬剤を Fig. 2 に示す. 降圧にはニフェジピン, 鎮静にはプロポフォール, 鎮痛にはフェンタニルを用いた. 急激な血圧の低下と上昇を繰り返し, 血圧のコントロールはきわめて不良であったが発症 6 時間後より血行動態の安定認め, 朝より α ブロッカーであるフェントラミン 2 mg/時併用開始. 第 3 病日より内服のドキサゾシン 6 mg/日となりフェントラミン 1 mg/時に減量し, β ブロッカーであるカルベジロール 2.5 mg より投与開始. 3 病日の蓄尿にて尿中アドレナリン 3,512.8 μ g/日 (基準値 3.4~26.9 μ g/日), ノルアドレナリン 1,215.1 μ g/日 (基準値 48.6~168.4 μ g/日), メタネフィリン 10.29 mg/日 (基準値 0.04~0.19 mg/日), ノルメタフィリン 15.54 mg/日 (基準値 0.09~0.33 mg/日) と高値にて褐色細胞腫と確定診断に至った. 第 9 病日の CT 所見では左副腎領域の腫瘍は前回 (Fig. 3a) と比較しサイズに大きな変化はないが腫瘍内出血と思われる内部濃度が低下しており, 左腎周囲の後腹膜腔に血腫が認められた (Fig. 3b). 循環動態安定し, 生理食塩水 1,000 ml/日の点滴とドキサゾシン 10 mg/日, プロプラノロール 10 mg/日の服用にて第 10 病日より一般病床へ転床. その後, 特に異常所見なく, ドキサゾシン 12 mg/日にまで増量し, 外来にて術前管理を行うこととして第 30 病日に自宅退院とした. 退院後ドキサゾシンを徐々に増量していき, 退院後 30 日後に MIBG シンチを施行し, 腫瘍の部位に一致して取り込みを認めた. また収縮期血圧 130 台で安定していた血圧が MIBG シンチにて一時的に 180 台となることがあったが, 特に症状なく経過観察で降圧した. その後ドキサゾシン 32 mg までの増量に加えニ

フェジピン 5 mg 追加にて目標血圧の 120 mmHg 以下となったため手術予定とした. 退院 33 日目の CT では腫瘍が縮小傾向を呈しており, 左側後腹膜腔に広がっていた軟部組織像も消失・不明瞭化していた (Fig. 3c). このため退院 47 日目再入院となり, β ブロッカーであるアテノロールの投与と生食 1,000 ml/日の補液を 1 週間行い, 経腹アプローチにて腹腔鏡下左副腎摘除術を施行した.

手術所見: 下行結腸, 脾臓脾臓脱転後副腎と腫瘍にアプローチしたが, 副腎や腫瘍の周囲の脂肪は非常に硬く, 高度の癒着を認めた. 悪性の可能性や腫瘍播種の可能性を考えて, 腫瘍や副腎にできるだけ脂肪組織をつけ, 外側は腎表面, 背側は腸腰筋, 内側は大動脈を露出するラインでの切除を心掛けた. 副腎中心静脈処理の際に出血を認めたが, 圧迫にて対処し, 腹腔鏡下に手術を完遂できた. 腫瘍周囲の剥離中, 最高収縮期血圧 180 mmHg となるもニフェジピン 1.0 mg フラッシュにて降圧し, 副腎中心静脈処理完了までの血圧は 120~155 mmHg で推移していた. 血管処理後よりノルアドレナリン 3 γ にて投与開始し手術終了まで 80~100 mmHg の血圧を維持可能であった. その後ノルアドレナリンは抜管前に中止可能であった. 手術時間は 4 時間 56 分, 出血量は 510 ml であった.

摘出標本: 3.2×2.2 cm の褐色の副腎の周囲に脂肪が付着している. 腫瘍は正常副腎に連続しており内部は嚢胞状の構造であった (Fig. 4).

病理組織: 小型の核, クロマチンの不規則な凝集をきたす核であり, 明細胞や小型の暗細胞が線維組織で不明瞭に区分されており蜂巣構造を示し, 一部浸潤性を示す像もあった. 以上より病理学的に副腎原発褐色細胞腫に合致する所見であった.

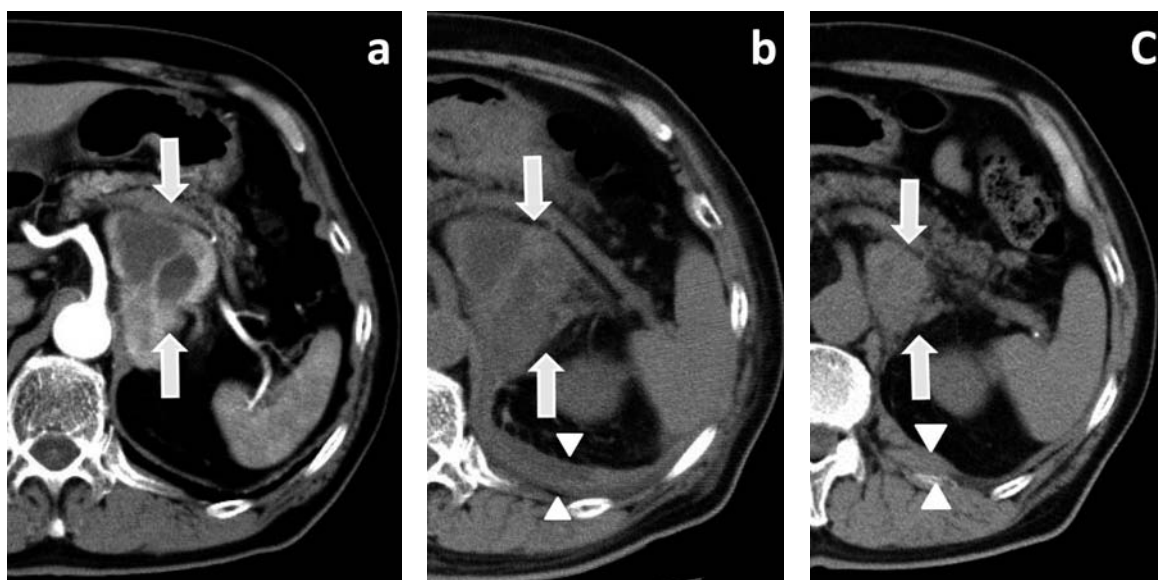


Fig. 3. Computed tomography at 3 days before crisis (a), 5 days after crisis (b), and 60 days after crisis (c). The tumor (white arrow) shrinks and the hematoma (white triangle) disappears.

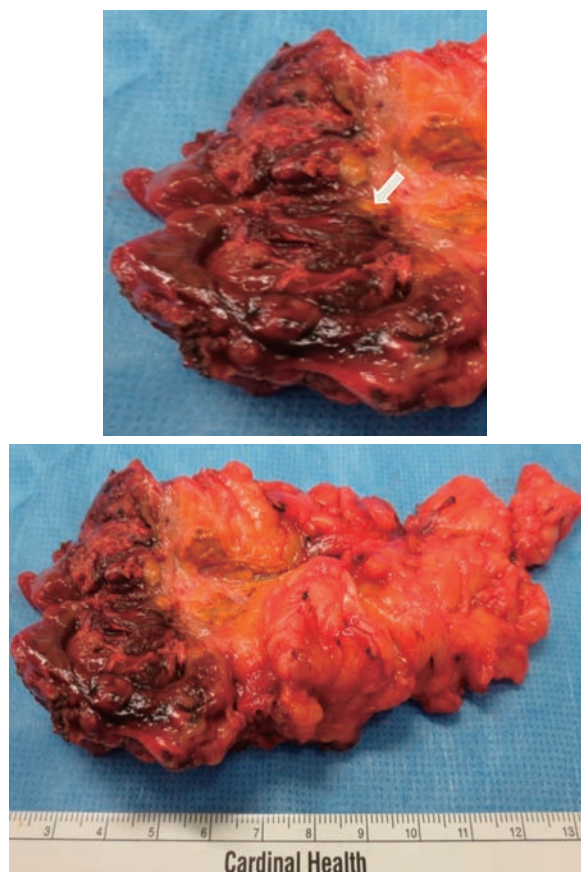


Fig. 4. Macroscopic view of the tumor. White arrow indicates the tumor with cystic lesion adjacent to normal adrenal gland.

術後経過：術後ICUにて全身管理を行ったが、血圧の変動は認めずカテコラミンや降圧薬は使用しなかった。翌日全身状態安定のため一般病棟へ転入し、食事開始。血糖値は術後より安定しており、インスリンは必要としなかった。術後3日目に腹腔ドレーンの排液が白濁し、50～100 ml/日の排液を認めた。乳糜腹水を疑い、低脂肪食に変更することで腹腔内ドレーンからの排液量の減少を認め、術後11日目にドレーン抜去。その後経過に大きな問題なく、術後14日目に退院となった。

考 察

今回われわれは嚢胞状褐色細胞腫の自然破裂により褐色細胞腫クリーゼを発症したものの、全身管理により救命し、降圧薬による血圧コントロール後腹腔鏡下に摘除しえた症例を経験した。高血圧クリーゼとは、血圧の著しい上昇を認め、放置すれば不可逆的な臓器障害により致命的となりえるため直ちに降圧加療が必要な状態であり、臨床上非常に重要な病態である。そのうち褐色細胞腫の経過中に種々の誘因により高血圧クリーゼが引き起こされた状態が褐色細胞腫クリーゼと考えられる^{3,4)}。

褐色細胞腫クリーゼの誘因として、①前屈や腹圧時

などの日常生活での誘因、②腹部の診察や薬剤などによる診療行為と関連する誘因⁵⁻⁸⁾、③手術、化学療法(CVD療法)⁹⁾やMIBG内照射¹⁰⁾、経カテーテル動脈塞栓術¹¹⁾などの治療に関連する誘因が報告されている。これらのうち薬剤性を除いては、物理的な腫瘍の圧排や腫瘍の崩壊により腫瘍内に貯留していたカテコラミンが逸脱することが原因であると考えられる。しかしながらどのような腫瘍であればカテコラミンの放出によりクリーゼをきたし易いかに関してはこれまでのところ報告を認めない。褐色細胞腫クリーゼの病態を考慮すると、本症例のような嚢胞性のものや10 cmを超えるような非常に大きな腫瘍は腫瘍内に存在するカテコラミン量が多く、物理的圧排のリスクも高いので、クリーゼの危険因子である可能性がある。

褐色細胞腫において嚢胞性変化をきたす割合は20%とも報告されており^{12,13)}、比較的によく遭遇すると思われる。褐色細胞腫の嚢胞はpseudocystであり、腫瘍内の出血や壊死が原因と考えられている¹²⁾。Andreoniらの報告によると嚢胞性褐色細胞腫は無症状のことが多く、内分泌検査でも異常を認めないため見逃されやすく注意を要するとのことである¹³⁾。一方本邦からも嚢胞性褐色細胞腫は50例ほどの報告があり、それらの症例では術前にクリーゼをきたしたものは少ないが、術中、特に腫瘍操作中に血圧のコントロールが不良になる例が散見された^{1,2)}。われわれの症例でも突然高血圧クリーゼをきたしているが、7日後のCTで嚢胞部分の縮小と後腹膜腔内の液体貯留を認めたために、嚢胞部分の自然破裂により褐色細胞腫クリーゼを発症したと診断した。

褐色細胞腫の破裂は稀な病態と考えられており、その臨床像の詳細は不明である。小林らは自験例を含めた50例の褐色細胞腫の破裂症例をまとめている¹⁾。腹痛とそれに続くショック状態が最初の症状であることが多く、ショックは出血とカテコラミンの乱降下の両方が関与していると考えられている。しかしながら初期診断として褐色細胞腫の破裂に至ったものは20例(40%)に過ぎなかった。破裂出血の部位に関しては腹腔内、後腹膜腔内、腫瘍内の3つの部位が考えられるが、後腹膜腔内、腫瘍内破裂の症例では周囲の組織による止血が可能であり、待機手術に移行できることが多い。このような症例では50例中17例で死亡しているが、十分な降圧と輸液後の待機手術を行った12例では死亡例はなかった。一方で、腹腔内への破裂は出血のコントロールのため緊急手術の適応になる場合が多く、術前十分な全身管理を行っていないため致死率も高かった¹⁾。

初期診断として褐色細胞腫の破裂であること、かつ腫瘍内または後腹膜腔内へ破裂であると判断した場合、血圧管理を中心とした全身管理を行い、待機手術

に移行することが本疾患の救命に非常に重要であると考えられる。われわれの症例ではまず腫瘍内に起こった出血が嚢胞状になり、その後後腹膜腔へ破裂した際クリーゼをきたしたと考えられ、幸いにも投薬にて全身管理可能であり、待機手術にて腹腔鏡下に腫瘍摘除を行うことができた。

褐色細胞腫ガイドラインではクリーゼ時の降圧薬として α ブロッカー静注薬であるフェントラミンの使用が推奨されている。本症例ではクリーゼの急性期において、われわれにフェントラミンに使用経験がなかったためCa拮抗薬で降圧を開始し、急性期の降圧が可能であった。一方、クリーゼ改善後本症例は術前管理にドキサゾシンを投与したが、本邦のガイドライン¹⁴⁾の上限(16 mg/日)では十分な降圧効果が得られず、米国ガイドラインの定めるドキサゾシンの上限量の32 mg/日まで増量することで、目標まで降圧可能であった¹⁵⁾。さらに β ブロッカー、Ca拮抗薬を追加し良好な家庭血圧を得られた。以上より褐色細胞腫クリーゼをきたすような症例では本邦のガイドラインの上限以上の α ブロッカーが必要な可能性がある。安全に手術を施行するためには十分に降圧されていることが必須であるが、本症例では術前の降圧管理に時間を要し、クリーゼ後手術可能になるまでの2カ月を要した。

今回われわれの症例に関して腹腔鏡下手術を選択するか開腹手術を選択するかは判断の難しいところであると思われる。術前の破裂により腫瘍周囲に高度の癒着が予想され、また術前クリーゼをきたしたことや α ブロッカーを多量に要したことより、術中の血圧管理も非常に困難が予想された。われわれは低侵襲化を目的として腹腔鏡手術を選択したが、いつでも開腹術に移行できるよう患者へのinformed consentも含め十分に準備を行った。

術中の血圧管理に関しては、近年麻酔科領域で褐色細胞腫術中血圧における高用量レミフェンタニルの有用性が報告されている¹⁶⁾。レミフェンタニルは高用量では降圧効果が高く、作用時間が短いため、術中の血圧変動に対応しやすいと考えられている。本症例でも術中ニカルジピン塩酸塩や硫酸マグネシウムに加えレミフェンタニル1 μ g/時間を投与することで、術中血圧管理は良好であった。

結 論

嚢胞性褐色細胞腫の自然破裂によりクリーゼを発症し、経過中に画像上破裂所見が確認され、経過が追跡できた貴重な症例を経験した。嚢胞性の褐色細胞腫は本症例のように破裂によるクリーゼのリスクがあることを念頭に置く必要がある。また破裂後高度な癒着が予想される症例でも、十分な降圧管理を含めた適切な

術前術中管理を行うことが安全に腹腔鏡下に手術を施行するために不可欠であると思われる。

文 献

- 1) Kobayashi T, Iwai A, Takahashi R, et al.: Spontaneous rupture of adrenal pheochromocytoma: review and analysis of prognostic factors. *J Surg Oncol* **90**: 31-35, 2005
- 2) 林 泰寛, 谷 卓, 清水康一, ほか: 嚢胞性変化を伴った褐色細胞腫の1例. *日臨外会誌* **70**: 1508-1511, 2009
- 3) Brown H, Goldberg PA, Selter JG, et al.: Hemorrhagic pheochromocytoma associated with systemic corticosteroid therapy and presenting as myocardial infarction with severe hypertension. *J Clin Endocrinol Metab* **90**: 563-569, 2005
- 4) Brouwers FM, Eisenhofer G, Lenders JW, et al.: Emergencies caused by pheochromocytoma, neuroblastoma, or ganglioneuroma. *Endocrinol Metab Clin North Am* **35**: 699-724, 2006
- 5) Pacak K: Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* **92**: 4069-4079, 2007
- 6) Guillemot J, Compagnon P, Cartier D, et al.: Metoclopramide stimulates catecholamine- and granin-derived peptide secretion from pheochromocytoma cells through activation of serotonin type 4 (5-HT₄) receptors. *Endocr Relat Cancer* **16**: 281-290, 2009
- 7) Leow MK and Loh KC: Accidental provocation of pheochromocytoma: the forgotten hazard of metoclopramide. *Singapore Med J* **46**: 557-560, 2005
- 8) Rosas AL, Kasperlik-Zaluska AA, Papierska L, et al.: Pheochromocytoma crisis induced by glucocorticoids: a report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol* **158**: 423-429, 2008
- 9) Li-Teh Wu: Hypertensive crises induced by treatment of malignant pheochromocytoma with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Med Pediatr Oncol* **22**: 389-392, 1994
- 10) Sasaki M, Iwaoka T, Yamaguchi J, et al.: A case of Sipple's syndrome with malignant pheochromocytoma treated with ¹²³I-netaiodobenzyl guanidine and a combined chemo-therapy with cyclophosphamide, vincristine and dacarbazine. *Endocr J* **41**: 155-160, 1994
- 11) 西巻桃子, 田辺昌代, 鳥居信之, ほか: 肝転移巣を経カテーテル的肝動脈塞栓で治療した悪性褐色細胞腫の1例. *日内分泌会誌* **81**: 33-36, 2004
- 12) Foster DG: Adrenal cysts: review of literature and reports of cases. *Arch Surg* **92**: 131-143, 1966
- 13) Andreoni C, Krebs RK, Bruna PC, et al.: Cystic pheochromocytoma is a distinctive subgroup with special clinical, imaging and histological features that might mislead the diagnosis. *BJU Int* **101**: 345-350, 2007
- 14) 成瀬光栄, 平田結喜緒, 田辺昌代, ほか: 褐色細胞腫

- 胞腫診療マニュアル. 改訂版第2版: 53-54, 診断と治療社, 2010
- 15) Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, et al.: Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab **99**: 1915-1942, 2014
- 16) 下山裕子, 増田陸雄, 鈴木尚志, ほか: 超高容量のレミフェンタニルを用いた褐色細胞腫摘出術の麻酔管理. 麻酔 **59**: 1241-1247, 2010
(Received on March 23, 2015)
(Accepted on July 7, 2015)