

褐色細胞腫の摘出後に著明な 低血糖を呈した1例

旭川医科大学泌尿器科学講座 (主任: 八竹 直教授)

加藤 祐司, 佐賀 祐司, 芳生 旭辰, 山口 聡
橋本 博, 金子 茂男, 八竹 直

POSTOPERATIVE HYPOGLYCEMIA AFTER RESECTION OF PHEOCHROMOCYTOMA: A CASE REPORT

Yuji KATO, Yuji SAGA, Kyokushin HOU, Satoshi YAMAGUCHI,
Hiroshi HASHIMOTO, Shigeo KANEKO and Sunao YACHIKU
From Department of Urology, Asahikawa Medical College

We report a case of severe hypoglycemia following resection of pheochromocytoma. A 39-year-old male was admitted to our hospital with a chief complaint of palpitation. Blood pressure and fasting blood glucose were within the normal range. Computed tomography and magnetic resonance imaging revealed a right adrenal tumor (7.5×5×7 cm) and ¹³¹I-MIBG scintigraphy showed marked tumor uptake of isotope. As plasma and urinary catecholamine levels were very high, a clinical diagnosis of pheochromocytoma was established. Doxazosin and propranolol were administered for 43 days prior to adrenalectomy. During intensive care monitoring 2 hours postoperatively, the patient became drowsy and began to sweat. Although blood pressure remained stable, severe hypoglycemia (38 mg/dl) and hyperinsulinism (63.67 μ U/ml) were confirmed. Infusion of 50% glucose improved these symptoms and plasma glucose level and insulin secretion normalized within 15 days of surgery.

We also reviewed 25 cases of hypoglycemia after resection of pheochromocytoma. We recommend close monitoring of blood glucose for at least 6 hours after adrenalectomy for pheochromocytoma.

(Acta Urol. Jpn. 50: 479-483, 2004)

Key words: Pheochromocytoma, Hypoglycemia, Hyperinsulinism

緒 言

褐色細胞腫はカテコールアミン (以下 CA) を過剰分泌するため、麻酔導入時、腫瘍摘出時には血中 CA の増加により、高血圧、不整脈をきたしやすい。また摘出後に重篤な血圧低下などが生じやすいことは周知の事実であり、循環動態の安定した制御が術後管理のポイントとなる。一方、術後に著明な低血糖状態となることが知られているが、実際の報告例は少ない。今回われわれは褐色細胞腫の摘出後に一過性の高度な低血糖状態に陥った症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 39歳, 男性

主訴: 動悸

現病歴: 1999年秋、動悸を自覚し当院内科を受診。心電図検査で QT 延長を認め、アテノロール (テノーミン®) 25 mg の内服を開始するも症状の改善を

認めず、自己判断で休薬した。その後徐々に症状の増悪を自覚し、2003年6月、内科に精査入院となった。

既往歴 家族歴: 特記事項なし

入院時理学所見: 身長 167 cm, 体重 59 kg, 血圧 122/68 mmHg, 脈拍 90/分, 整。発作性高血圧を認めず

血液検査所見: 空腹時血糖 112 mg/dl, HbA_{1c} 5.7%。その他の末梢血 一般生化学検査も異常を認めず 血糖日内変動, 経口グルコース負荷試験 (以下 OGTT) は施行せず

血中 CA: エピネフリン (以下 E) 7,716 pg/ml (基準値 0~80), ノルエピネフリン (以下 NE) 5,151 pg/ml (基準値 90~420), ドーパミン (以下 DA) 33 pg/ml (基準値 0~30) と E, NE の異常高値を認めた。

尿中 CA: E 1,280 μ g/day (基準値 0~28), NE 440 μ g/day (基準値 19~151), DA 2,120 μ g/day (基準値 130~1200), VMA 42.6 mg/day (基準値 1.4~4.9) といずれも高値であった。

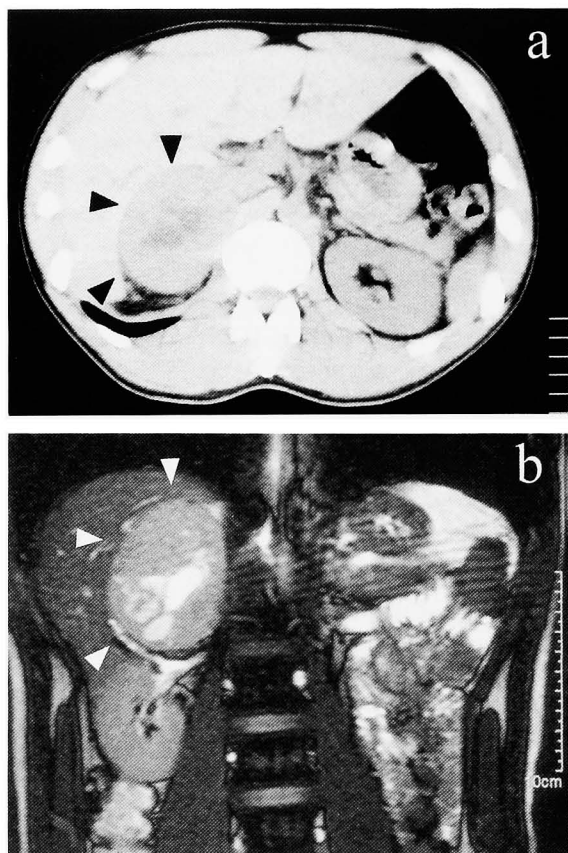


Fig. 1a, b. Abdominal plain CT and MRI (T1 weighted) revealed a solid tumor of the right adrenal gland (7.5×5×7 cm) (arrow).

画像所見：腹部単純 CT では、右腎上方に径 7.5×5×7 cm の辺縁平滑で境界明瞭な筋と等吸収域な軟部腫瘍を認め、中心部は不均一な低吸収域を呈していた (Fig. 1a)。MRI の T1 および T2 強調画像では、腫瘍は腎実質とほぼ等信号で内部に高信号領域を認めた (Fig. 1b)。¹³¹I-MIBG シンチグラフィでは、右副腎の腫瘍性病変に一致して強い集積像を認めた (Fig. 1c)。頭部および胸部 CT では異常所見を認めなかった。

以上より、右副腎腫瘍（褐色細胞腫）を疑い、術前処置として7月13日よりドキサゾシン（カルデナリン®）2 mg/day とプロプラノロール（インデラル®）90 mg/day の内服を開始した。8月20日当科に入院し、8月25日経腹的右副腎腫瘍摘出術を施行した。

周術期経過：麻酔はプロポフォール＋フェンタニルで導入し、ベクロニウムを用いて気管内挿管を行った。麻酔維持は air＋O₂＋プロポフォールを用い、硬膜外麻酔（リドカイン）を併用した。麻酔導入時、中心静脈カテーテル留置時および腫瘍への直接操作により血圧が 220/120 mmHg まで上昇したが、ニカルジピン（ペルジピン®）およびフェントラミン（レグチーン®）の間欠静注で対応可能であった。腫瘍へ操

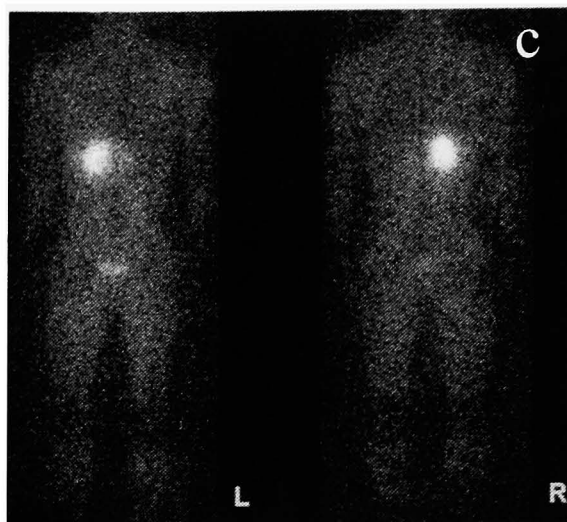


Fig. 1c. ¹³¹I-MIBG scintigraphy showed remarkable tumor uptake of isotope.

作が及ぶと頻脈傾向となり、腫瘍摘出直前までランジオロール（オノアクト®）を持続静注した。腫瘍摘出20分前より NE と DA の持続静注を開始し、執刀から4時間で腫瘍を摘出した。摘出後の循環動態の急激な変化は認められなかった。手術開始時の血糖値は 112 mg/dl で、腫瘍摘出1時間後では 157 mg/dl であった。水分などの出納は出血 587 ml、尿 1,660 ml に対し輸血は施行せず、輸液は合計 6,000 ml でブドウ糖は 21.5 g 含まれていた。手術時間5時間24分で終了し、麻酔覚醒に問題はなく、抜管し直ちに集中治療室 (ICU) へ移送した。

術後経過：腫瘍摘出から約2時間後 (ICU 入室直後)、循環動態は安定していたが患者の意識レベルが軽度混濁し、多量の発汗を認めたため、血糖値を測定したところ 38 mg/dl と異常低値であった。50%ブドウ糖 40 ml を計4回静注したが、血糖値は 40 mg/dl 前後のままほとんど上昇しなかったため、高カロリー輸液（ピーエヌツイン3号®：ブドウ糖 250.4 g 含有）を開始し、50%ブドウ糖 130 ml を点滴静注した。

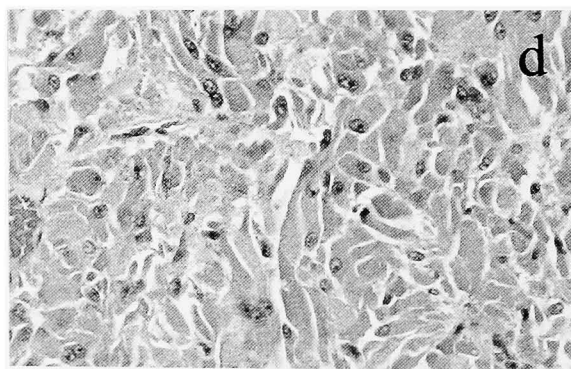


Fig. 1d. Histopathological examination revealed pheochromocytoma (HE stain, ×200).

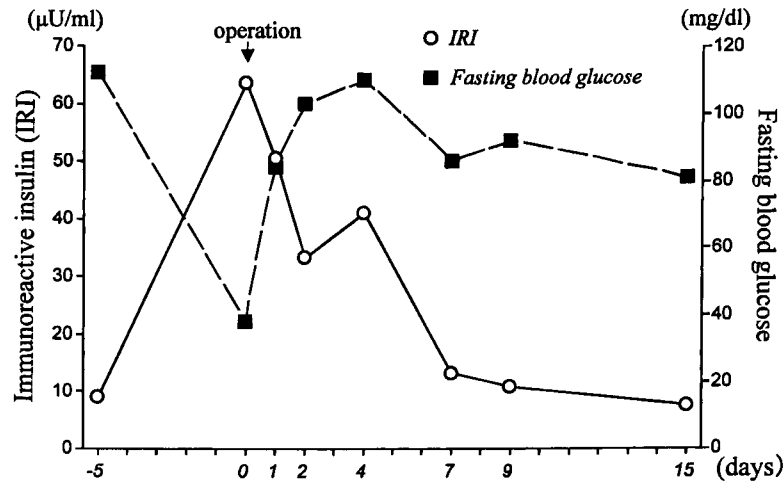


Fig. 2. Time course of changes in fasting blood glucose and immunoreactive insulin levels.

ところ、354 mg/dl まで上昇し症状は消失した。術前および術後の血糖値、immunoreactive insulin (以下 IRI) 値の推移を Fig. 2 に示す。術前に正常範囲内であった IRI 値は、低血糖発症時に $63.67 \mu\text{U/ml}$ (基準値 $10 \sim 20$) と異常な分泌亢進を認め、その後、日を追う毎に徐々に低下した。血糖値は術後 1 日目に無症状であったが 70 mg/dl と再度低下したため、50%ブドウ糖 40 ml の静注を 1 回必要としたが、その後は $80 \sim 100 \text{ mg/dl}$ 前後で推移した。高カロリー輸液を 5 日間継続し、血糖値の変動を認めず IRI 値の低下を確認し、経口摂取のみとした。術後 15 日目には IRI 値は正常範囲内 ($7.52 \mu\text{U/ml}$) となり、血中および尿中 CA 値も正常化した。術後に施行した血糖値の日内変動には異常を認めなかった。

病理組織学的所見：腫瘍細胞は CD56, synaptophysin, chromogranin 陽性で褐色細胞腫に矛盾しなかったが (Fig. 1d), 腫瘍被膜に近傍する小血管への浸潤を否定できない所見も認めた。現在術後 5 カ月を経過し腫瘍の再発を認めず、外来にて厳重に経過観察中である。

考 察

褐色細胞腫摘出後の低血糖発作の報告例は非常に少なく、海外・本邦での報告を合わせても自験例を含めて 26 例 (Table 1) を認めるのみである¹⁻¹⁹⁾ (Akiba らの報告例のうち 2 例は尾崎らの報告例と同一症例と考えられる)。しかし Akiba ら¹⁶⁾は、褐色細胞腫の摘出術を施行した 45 例のうち 6 例 (13.3%) に重篤な低血糖発作を認めたと報告しており、稀な合併症ではない可能性がある。

褐色細胞腫の摘出後に低血糖を呈する機序はまだ十分に解明されていない。考えられる機序の 1 つにインスリンの rebound secretion (反跳性分泌) がある。健常者を対象とした実験では、CA を持続静注した後

にこれを中断すると、インスリン分泌が亢進することが知られている^{20,21)}。これは CA が過剰な状態では、CA の α_2 作用により膵 β 細胞からのインスリン分泌が抑制されているが、急激な CA の減少を契機にインスリンの rebound secretion が惹起されると考えられている^{20,21)}。E は NE よりも α_2 レセプターに対する親和性が強く、E を静注した場合の rebound secretion による IRI の分泌量は、NE の場合よりも多いとされる^{20,21)}。

また CA はその β 作用により肝でのグリコーゲン分解・糖新生を促進するが、CA の減少によりこれらが低下し、低血糖を発症する可能性がある¹⁰⁾。

われわれが集計した 26 例の中で、低血糖発症時に IRI を測定した症例は 8 例あり、1 例 ($8.4 \mu\text{U/ml}$) を除いて $46 \sim 2,081 \mu\text{U/ml}$ (平均 $412.9 \mu\text{U/ml}$) と異常高値を呈していた。しかし、本腫瘍の摘出後に低血糖状態に陥らなかった症例においても、インスリンの rebound secretion が起こることが報告されており^{22,23)}、Akiba らの検討でも低血糖非発症例の IRI 値は 7 例中 6 例で正常範囲を越えていた ($33 \sim 222 \mu\text{U/ml}$, 平均 $85.5 \mu\text{U/ml}$)。低血糖発症例と比較すると非発症例の IRI 値は低い傾向にあり、分泌されるインスリンの絶対量が低血糖の発症に関与している可能性も否定できない。しかし、必ずしも高インスリン状態の患者が低血糖に陥るとは限らず、推測の域を出ないが、インスリンに対する感受性が個々の症例において異なることが低血糖の発症に関与している可能性がある。

Akiba ら¹⁶⁾は低血糖を発症した患者の特徴として、術前の尿 CA の高値と耐糖能異常を挙げている。その報告では、尿中 CA 値の平均値は低血糖発症例 (非発症例) で、E $407.8 (36.1) \mu\text{g/day}$, NE $1,396.5 (536.3) \mu\text{g/day}$ と非発症例と比較して発症例で高値を呈していた。われわれの集計例でも E $680.4 \mu\text{g/}$

Table 1. Summary of 26 cases of hypoglycemia after resection of pheochromocytoma

No.	報告者	年齢	性別	OGTT	術前降圧剤	手術終了からの 発症時間(時間)	血糖値 (mg/dl)	尿 E (μ g/day)	尿 NE (μ g/day)	IRI (μ U/ml)
1	Allen et al. ¹⁾	60	M	ND	POB	2	35	—	—	—
2	Wilkins et al. ²⁾	52	M	ND	POB	2	15	—	—	46
3		12	F	ND	POB	0.5	30	—	—	—
4	Martin et al. ³⁾	21	F	ND	POB, propranolol phentolamin	0.6	34	—	—	—
5	Sagalowsky et al. ⁴⁾	50	M	ND	Dibenzylin	1	35	—	—	—
6	粕谷ら ⁵⁾	59	M	+	POB, propranolol	3.6	35	890.6	580.6	—
7	田上ら ⁶⁾	23	M	±	POB, propranolol	麻酔終了時	40	554	1,471	—
8	山本ら ⁷⁾	11	M	ND	POB, propranolol	1.5	35	—	1,760	140
9		45	M	+	POB, propranolol	摘出2時間後	0	1,106	2,632	—
10	Chambers et al. ⁸⁾	59	M	+	Labetalol	2.5	34	—	—	—
11	Meeke et al. ⁹⁾	42	F	ND	POB, sotalol	0.5	29	—	—	—
12	尾崎ら ¹⁰⁾	50	F	+	prazosin	3	50	408	243	—
13		48	M	±	prazosin	2.7	12	350	4,700	8.4
14	古閑ら ¹¹⁾	50	F	±	prazosin	麻酔終了時	32	1,847.4	389.8	690
15	Channa et al. ¹²⁾	18	M	ND	POB	4	34	—	—	—
16	Costello et al. ¹³⁾	12	M	ND	POB, propranolol	麻酔終了時	24	—	—	—
17	土井ら ¹⁴⁾	31	F	±	Labetalol, nifedipine	2	35	40	5,860	100
18	Levin et al. ¹⁵⁾	26	F	ND	POB, propranolol	0.6	20	—	—	—
19	Akiba et al. ¹⁶⁾	58	M	+	prazosin	2	23	298	172	174
20		33	M	—	prazosin	4.5	45	46	344	2,081
21		58	M	+	prazosin	4.5	18	1,040	1,710	—
22		51	F	—	prazosin	2.3	24	305	1,210	—
23	鈴木ら ¹⁷⁾	23	F	—	不明	摘出1時間後	25	—	—	—
24	Kaya et al. ¹⁸⁾	48	F	ND	POB, metoprolol	12	39.6	—	—	—
25	Jude et al. ¹⁹⁾	34	F	ND	POB, propranolol	2	19.8	—	—	—
26	自験例	39	M	ND	doxazosin, propranolol	摘出2時間後	38	1,280	440	63.67

OGTT: oral glucose tolerance test, Result of OGTT: + diabetes mellitus, ± impaired glucose tolerance, — normal, ND not done, POB: phenoxybenzamine, E: epinephrine, NE: norepinephrine, IRI: immunoreactive insulin.

day (12例), NE 1,654.8 μ g/day (13例)であり、先述の報告とはほぼ同様の値であった。術前に高CA環境に曝された症例ほどインスリン分泌の抑制が高度となり、摘出後の rebound secretion が惹起されやすい可能性がある。一方、耐糖能異常については6例の低血糖発症例のうち4例(66.7%)にOGTTで異常を認めたと報告されている¹⁶⁾ われわれの集計でも術前にOGTTを施行した13例のうち10例(76.9%)が境界型もしくは糖尿病型であった(Table 1)。しかし、褐色細胞腫における耐糖能異常の割合は約70%と高率であるため^{24,25)}、低血糖発症例に特異的な状態とは考えにくい。以上より、高CA状態にある症例では低血糖を発症しやすい傾向にあるが、該当しない場合にも発症する可能性があり、術前にその発症を予測することは困難である。

術前 術中に使用する α , β 遮断薬や術中 術後に使用するCAが糖代謝に影響するとの報告もある^{4,26-28)} われわれが集計した26症例では α 遮断薬としてはフェノキシベンザミン、プラゾシン、 β 遮断薬としてプロプラノロールなどが使用されていた。CAも含めてこれらの薬剤は、本腫瘍の手術に際し一

般的に頻用されているものであり、低血糖の発症がこれらの薬剤に起因するとは考えにくい。

低血糖が発症する時期は、われわれの集計では麻酔終了直後から3~4時間以内に集中している。この時期は術中に使用した麻酔薬の影響や術後鎮痛剤、循環動態の変動などの影響で、臨床症状から低血糖の発症を診断できない可能性がある。また麻酔からの覚醒不良が初発症状であった症例も少なくない^{4,6,7,12,14-16)} 低血糖発作による致死例の報告はないが、低血糖性の脳障害が1カ月以上遷延した症例が報告されており¹²⁾、発見が遅れた場合には重篤な状態となることが予想される。術中の糖質補充量は低血糖の発症に関係がないとする報告もあるが¹⁶⁾、腫瘍摘出の時点からの糖質補充量について検討した報告はない。理論的には、腫瘍摘出後から適切な糖質補充により、低血糖の発症を予防できると考えられる。したがって、本腫瘍の周術期・術後管理を行う際には、循環動態だけでなく低血糖の出現も常に念頭に置き、腫瘍摘出後から少なくとも6時間は患者を注意深く観察すると同時に血糖値のモニタリングを行い、糖質補充量を決定するべきと思われる。

低血糖状態となった場合, ほとんどの症例は糖質の補充により回復しているが, 低血糖発作を繰り返した症例や¹⁹⁾, 自験例のように数回の補充でも十分な血糖値の上昇を認めなかった場合もあり注意を要する. 自験例では経時的に血糖値と IRI 値を測定し, 点滴内の糖質量を調整することで, 低血糖発作の再発を予防することが可能であった. このことから, 低血糖発作症例に対して血糖値と IRI の両方を経時的に測定することは, 非常に有用であると考え.

結 語

褐色細胞腫の術後に重度の低血糖に陥った 1 症例を報告した.

本論文の要旨は第361回日本泌尿器科学会北海道地方会(札幌市)にて発表した.

文 献

- 1) Allen CTB and Imrie D: Hypoglycemia as a complication of removal of a pheochromocytoma. *Can Med Assoc J* **116**: 363-364, 1977
- 2) Wilkins GE, Schmidt N and Doll WA: Hypoglycemia following excision of pheochromocytoma. *Can Med Assoc J* **116**: 367-386, 1977
- 3) Martin R, St Pierre B and Moliner OR: Pheochromocytoma and postoperative hypoglycaemia. *Can Anaesth Soc J* **26**: 260-262, 1979
- 4) Sagalowsky A and Donohue JP: Possible mechanism of hypoglycemia following removal of pheochromocytoma. *J Urol* **124**: 422-423, 1980
- 5) 粕谷由子, 吉本敬一, 曾根健之, ほか: 術後低血糖発作を起こした褐色細胞腫の 1 症例. *臨床麻酔* **4**: 557-559, 1980
- 6) 田上 正, 杉浦良啓, 垣内康之, ほか: 静注用ニトログリセリンを用いた褐色細胞腫の麻酔経験. *臨床麻酔* **4**: 1165-1170, 1980
- 7) 山本尊彦, 上原 徹, 峰山浩忠, ほか: 腫瘍摘除に伴って低血糖発症をみた褐色細胞腫の 2 例. *外科治療* **45**: 8-13, 1981
- 8) Chambers S, Espiner EA, Donald RA, et al.: Hypoglycaemia following removal of pheochromocytoma: case report and review of the literature. *Postgrad Med J* **58**: 503-506, 1982
- 9) Meeke RI, O'Keefe JD and Gaffney JD: Pheochromocytoma removal and postoperative hypoglycaemia. *Anaesthesia* **40**: 1093-1096, 1985
- 10) 尾崎 真, 椎名恭子, 松本克平, ほか: 褐色細胞腫摘出手術における糖代謝管理—17症例の検討と術後低血糖発作について—. *日臨麻会誌* **6**: 83-89, 1986
- 11) 古閑今朝輝, 柳田憲志, 緒方政則, ほか: 術後低血糖発作を起こした褐色細胞腫の 1 症例. *臨床麻酔* **10**: 1489-1492, 1986
- 12) Channa AB, Mofti AB, Taylor GW, et al.: Hypoglycaemic encephalopathy following surgery on pheochromocytoma. *Anaesthesia* **42**: 1298-1301, 1987
- 13) Costello GT, Moorthy SS, Vane DW, et al.: Hypoglycemia following bilateral adrenalectomy for pheochromocytoma. *Crit Care Med* **16**: 562-563, 1988
- 14) 土井松幸, 山本洋子, 池田和之, ほか: 術後遷延性高インスリン血症を呈した褐色細胞腫の 1 症例. *臨床麻酔* **12**: 48-52, 1988
- 15) Levin H and Heifetz M: Pheochromocytoma and severe protracted postoperative hypoglycaemia. *Can J Anaesth* **37**: 477-478, 1990
- 16) Akiba M, Kodama T, Ito Y, et al.: Hypoglycemia induced by excessive rebound of insulin after removal of pheochromocytoma. *World J Surg* **14**: 317-324, 1990
- 17) 鈴木朗子, 田口さゆり, 岩山茂春: 術後繰り返し低血糖発作を起こした多発性褐色細胞腫の 1 症例. *麻酔* **48**: 1014-1016, 1999
- 18) Kaya O, Veneman TF, Kruijswijk J, et al.: Severe hypoglycaemia after resection of a pheochromocytoma. *Eur J Surg* **166**: 974-976, 2000
- 19) Jude EB and Sridhar CBR: Prolonged hypoglycaemia following surgical removal of pheochromocytoma. *Postgrad Med J* **76**: 39-40, 2000
- 20) Porte D Jr, Graber AL, Takeshi K, et al.: The effect of epinephrine on immunoreactive insulin levels in man. *J Clin Invest* **45**: 228-236, 1966
- 21) Porte D Jr and Williams RH: Inhibition of insulin release by norepinephrine in man. *Science* **152**: 1248-1250, 1966
- 22) Reynolds C, Wilkins GE, Schmidt N, et al.: Hyperinsulinism after removal of a pheochromocytoma. *Can Med Assoc J* **129**: 349-353, 1983
- 23) 日沼和生, 中村匡信, 青木 正, ほか: 褐色細胞腫摘出時に特異な血糖の変動を示した症例の麻酔経験. *麻酔* **31**: 392-397, 1982
- 24) 市川篤二, 新島瑞夫, 熊本悦明, ほか: 褐色細胞腫—自験例および本邦症例を中心にした検討—
ホルモンと臨 **11**: 703-717, 1963
- 25) 古田 希, 増田富士男, 吉田正林, ほか: 褐色細胞腫の臨床的観察. *泌尿紀要* **33**: 819-826, 1987
- 26) Porte D Jr.: A receptor mechanism for the inhibition of insulin release by epinephrine in man. *J Clin Invest* **46**: 86-94, 1967
- 27) Vance JE, Buchanan KD, O'Hara D, et al.: Insulin and glucagon responses in subjects with pheochromocytoma: effect of alpha adrenergic blockade. *J Clin Endocrinol Metab* **29**: 911-916, 1969
- 28) Zeligs MA and Lockhart CH: Perioperative hypoglycemia in a child treated with propranolol. *Anesth Analg* **62**: 1035-1037, 1983

(Received on January 7, 2004)

(Accepted on March 27, 2004)