

慢性腎不全患者に発見された褐色細胞腫の1例

前田 高宏^{1*}, 小堺 紀英¹, 西山 徹^{1**}
杉浦 仁², 中村 薫^{1***}

¹川崎市立川崎病院泌尿器科, ²川崎市立川崎病院病理診断科

PHEOCHROMOCYTOMA WITH CHRONIC RENAL FAILURE: A CASE REPORT

Takahiro MAEDA¹, Norihide KOZAKAI¹, Tooru NISHIYAMA¹,
Hitoshi SUGIURA² and Kaoru NAKAMURA¹

¹The Department of Urology, Kawasaki Municipal Hospital

²The Department of Surgical Pathology, Kawasaki Municipal Hospital

Pheochromocytoma is a catecholamine-secreting tumor which provokes various symptoms such as episodic headache, sweating and tachycardia. Meanwhile patients with hemodialysis have similar symptoms. Additionally patients with chronic renal failure often can not take the 24-hour urine collection test. Therefore it is said to be difficult to diagnose pheochromocytoma in patients with end stage renal disease. We present herein a case of a woman with hemodialysis discovered to have a pheochromocytoma. A 48-year-old female was admitted to our hospital due to paroxysmal hypertension during hemodialysis. Plasma dopamine and noradrenaline were slightly elevated. Computerized tomography revealed a 2cm round mass at left adrenal gland. ¹³¹I-MIBG scintiscan detected that tumor at the same lesion. Under the diagnosis of pheochromocytoma, she had taken alpha-adrenergic blocking agent for 4 weeks and left adrenalectomy was successfully performed.

(Hinyokika Kiyo 55 : 409-412, 2009)

Key words : Pheochromocytoma, Chronic renal failure, Hemodialysis

緒 言

褐色細胞腫は、カテコラミンなどの種々の生理活性物質を分泌することで、突発性の頭痛、動悸、胸部圧迫感、発汗などの臨床症状を呈する。一方で、透析患者においては、血圧の変動や動悸といった症状は比較的高頻度に認められ、それだけで褐色細胞腫を疑う理由にはなりにくい。今回、われわれは、透析時の血圧の変動を訴える患者のCT検査で発見された褐色細胞腫の1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者：48歳，女性

主訴：胸部レントゲン異常陰影

既往歴：39歳，糖尿病（インスリン療法中）。40歳，高血圧（内服加療中）。46歳，慢性腎不全 血液透析導入中。

家族歴：特記事項なし

現病歴：2006年7月頃から透析の際にたびたび、収縮期血圧が200 mmHgを超えていた。2006年9月、当院内科で施行したレントゲンにて左胸部に異常陰影を指摘され、CT検査を施行したところ両側副腎に径2 cm大の腫瘤性病変を認めた。採血、MRI、MIBGシンチグラフィを施行し、左褐色細胞腫の診断となった。根治手術目的で当科紹介となった。

初診時現症：身長157 cm，体重61.7 kg，体温36.6℃，血圧139/64 mmHg。栄養状態は良好で意識清明。理学所見は、眼瞼結膜に軽度貧血があった。明らかな表在リンパ節の腫脹は認めず、腹部所見に異常を認めなかった。

入院時検査所見：血算；WBC 5,860/μl，RBC 289万/μl，Hb 9.4 g/dl，Ht 28.4%，MCV 98.3 fl，MCH 32.5 pg，Plt 27.2万/μl。生化学；Na 140 mEq/l，K 4.4 mEq/l，Cl 105 mEq/l，Ca 8.2 mg/dl，BUN 73 mg/dl，Cr 9.9 mg/dl，AST 12 U/l，ALT 9 U/l，LDH 274 U/l，ALP 216 U/l。ホルモン検査；アドレナリン 29 pg/ml，ノルアドレナリン 657 pg/ml，ドーパミン 41 pg/ml，レニン活性 1.6 ng/ml，アルドステロン 21.7 pg，ACTH 27.1 pg/ml。

血算・生化学検査では、正球性正色素性の貧血、BUN/Crの異常高値を認めた。ホルモン検査では、

* 現：慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室

** 現：国立病院機構東京医療センター

*** 現：中村クリニック泌尿器科



Fig. 1. Computerized tomography (CT) revealed 2cm round masses at bilateral adrenal glands.

血中カテコラミン 3 分画のうちノルアドレナリンとドーパミンが高値を示した。

検尿ならびに蓄尿検査：1 日尿量が 10 ml 程度で検査を行うことができなかった。

画像検査：腹部単純 CT 検査では両側腎臓の上方に、おのおの径約 2 cm 腫瘤性病変を認めた (Fig. 1)。MRI 検査では左副腎病変は、T1 強調像で低信号、T2 強調像で比較的信号が高く褐色細胞腫瘍が疑われた。右副腎病変は境界明瞭で T1, T2 強調像でいずれも中間信号を示し腺腫が考えられた (Fig. 2)。 ^{131}I MIBG シンチグラフィでは、左副腎部に一致して核種の集積が認められた (Fig. 3)。副腎以外の部位には核種の取り込みは認めなかった。

臨床経過：左副腎褐色細胞腫の診断で当科紹介となった。根治目的で手術を予定し、手術 1 カ月前から α ブロッカー (カルデナリン®) の内服を開始した。術前に輸血を行い、術前 Hb が 10 g/dl 以上となるように心掛けた。術当日朝に血液透析を行ったが、dry weight +0.5 kg となるように除水を控え目にした。

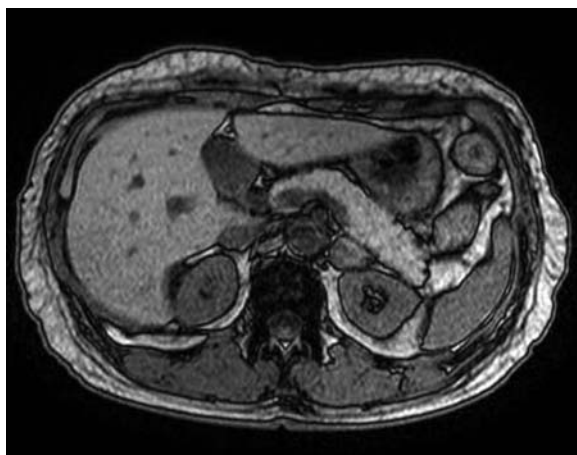


Fig. 2. Magnetic resonance imaging (MRI) T2-weighted showing a hyperdensity round mass at left adrenal gland.

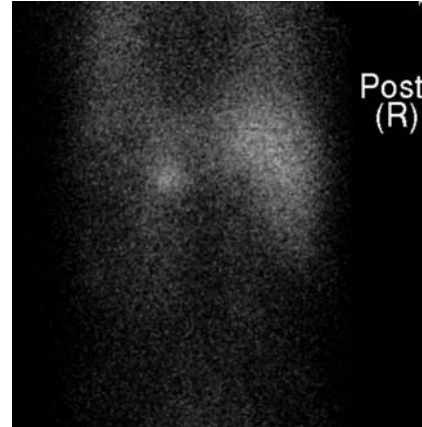
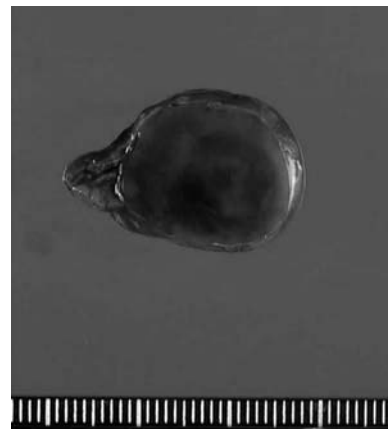
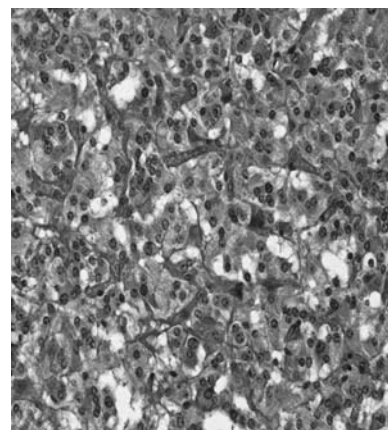


Fig. 3. ^{131}I -MIBG scintiscan demonstrated the accumulation of radionuclide in the region of the tumor in the left adrenal area.

手術所見：手術は上腹部正中切開の開腹手術で行った。手術操作では、副腎病変を圧排しないよう心掛けたが、術中、収縮期血圧 280 mmHg まで上昇した。



(A)



(B)

Fig. 4. (A) Macroscopic findings. The appearance of a tumor was a grey-tan color compared to the yellow cortex stretched around it. (B) Microscopic findings. These cells were clustered in small aveoli separated by a rich capillary pattern (so-called, Zellballen pattern).

適宜, 手術を中断しレギチーン投与にて対応した. 副腎摘出後は収縮期血圧 60 mmHg まで低下したが, ノルアドレナリンの持続点滴を開始し対応した. 手術時間 2 時間 55 分, 出血量 217 ml で手術は終了した.

病理診断: 摘出検体は, 線維被膜に覆われた 20 × 16 mm 大, 境界明瞭で, 断面は褐色調～一部では出血を伴って黒褐色調を呈していた. 組織学的には副腎皮質を圧排するようにして褐色細胞腫が存在した (Fig. 4).

手術後経過: 術後, 特記すべき合併症なく退院となった. 血中カテコラミン濃度は, 術 2 週間目には正常化した. 血圧は, nifedipine (adalat®) 60 mg/日の内服にて良好に保たれた. また術前に認めた, 透析施行時の突発的な高血圧は認めなくなった.

考 察

褐色細胞腫の発生率は 10 万人あたり 1 ～ 2 人といわれている¹⁾. 本疾患は, 副腎髄質や交感神経節に存在するクロム親和性細胞が腫瘍化し, カテコラミン (CA) などの種々の生理活性物質を分泌する. CA による α 受容体刺激は血管収縮や腸管運動の低下を引き起こし, β 受容体刺激は血管拡張や心拍数増加などを引き起こす²⁾. 本疾患では CA の過剰産生の結果, 85～95% の患者に持続性もしくは突発性の高血圧を引き起こすとされる³⁾. 一方, 血液透析を受けている患者の 72～86% は, 高血圧を有しているといわれている⁴⁾. 高血圧症の 0.1～0.6% は褐色細胞腫が原因であるといわれており¹⁾, 高血圧を合併した透析患者の中に潜在的に褐色細胞腫を有している患者が存在している可能性がある.

透析を受けている患者の中で, 褐色細胞腫の治療報告例は 1989 年に山本らが報告⁵⁾して以来本邦 41 例目である. しかし, 一施設から 3, 4 例と複数例の報告^{6,7)}もあり, 報告されているよりも多くの症例が存在する可能性を考える. 褐色細胞腫の症状である高血圧や頭痛, 頻脈発作は, 透析患者においてもしばしば認められる所見のため, 透析を受けている患者からその様な訴えがあったとしても, 日常の診療の中では積極的に褐色細胞腫の検索をしないのではないと思われる. また, 透析患者は無尿のことが多いため, 褐色細胞腫の診断に頻用される 24 時間蓄尿中の CA や CA の代謝産物であるメタネフリン (MN) やノルメタネフリン (NMN) の測定が不可能であり, 変動の大きい血清 CA 値で診断せざるを得ないために, 本疾患を見逃している可能性がある.

近年の画像診断技術の進歩により, 褐色細胞腫が, 偶発性副腎腫瘍として発見されることもあるが, 多くは発作性高血圧や動悸などの本疾患を疑わせる症状を呈する患者に, 生化学検査 (血中 CA と蓄尿中 CA,

MN, NMN) と画像検査を行うことで診断される.

一般的に血清 CA 値は, 立位やストレス, カフェインや三環系抗うつ剤摂取などにより増加することに留意が必要であり, 正常上限値の 3 倍以上が目安となり, CA 合計値が 2,000 pg/ml 以上が診断レベルとされる⁸⁾. 一方, 透析患者においては, 血中 CA 濃度は上昇傾向を示すことがあり, 特にノルエピネフリン (NE) においてその傾向が強く, 正常上限の 3 倍程度, ドーパミン (DA) は 2 倍程度上昇を認めるとの報告がある⁹⁾. 本症例では血中の NE, DA は正常上限を超えていたが, NE は正常値の 3 倍以下, DA は正常値の 2 倍以下であり, いずれも血中 CA は有意に上昇していたとはいえなかった.

褐色細胞腫の局在診断は CT, MRI および MIBG シンチグラムの併用によりほとんどの症例で可能であるとされる. 本疾患でも, MRI では本疾患に典型的な T1 強調像で低信号, T2 強調像で高信号を示し, I^{131} MIBG シンチグラムで同部位に取り込みを認めたため, 画像からは褐色細胞腫の診断は容易であった. 褐色細胞腫の検出感度/特異度は, CT・MRI ではそれぞれ 93～100% / 50%, MIBG シンチで 77～90% / 95～100% と報告されている¹⁰⁾. 前述の通り, 透析を受けている患者では生化学的な検査から褐色細胞腫の存在を判断することは難しいことが多いため, 症状や生化学検査で褐色細胞腫を疑った場合は積極的に画像検査をすべきかと思われた.

褐色細胞腫の手術における術前管理としては, α 遮断薬により血管床を拡大し循環血液量を増加させ術中・術後の循環動態を安定させることが有効であるとされている. 一方で, 透析患者では心肺予備力が乏しく, 少量の水分負荷でも血液ガス所見の悪化をきたす可能性が言われている¹¹⁾. 相反する 2 つの病態を合併した本症例では, 術前透析により細胞外液量が不足気味になっていると, 腫瘍摘出後の血圧低下が通常の症例に比して大きくなることが予想されたため, 山本らの報告⁵⁾を参考に透析終了時の体重 (dry weight) を細胞外液量の指標として, α 遮断薬を併用しつつ dry weight を通常より 0.5 kg 増加させ手術に臨んだ. また, 術前使用したカルデナリン®は腎排泄が少なく透析患者でも通常量程度使用可能であることから 1 mg/日から内服を開始し血圧をみながら増量し術前は 8 mg/日まで増量し血管床の拡大を緩徐に図った.

褐色細胞腫は一般的に腫瘍が大きく, 術中の腫瘍圧迫により急激に血圧が高くなるため本疾患に対する腹腔鏡手術は難易度が高いとされる¹²⁾. しかし, 血圧のコントロールを注意深く行い, 経験を積んだ術者が腹腔鏡手術を行うのであれば, 開腹手術に比べ安全性に問題ないとされている¹³⁾. 本症例では, 腫瘍径が約 2 cm と比較的小さな褐色細胞腫であったが, 患者

の個人的な希望もあり、腹腔鏡ではなく開腹手術を選択した。副腎腫瘍取り扱い規約では¹⁴⁾、比較的小さい褐色細胞腫は後腹膜到達法を、大きい腫瘍は経腹膜的到達法を選択するとしている。一方で、本症例の場合は、透析中の患者であり循環系の予備力に乏しいことが予想された。術中の急激な血圧の変動を避けるために、十分な術野を確保し腫瘍に出来るだけ接触しないように手術を行うことを念頭においたために経腹膜的到達法で手術を行った。透析患者は、組織や血管が脆弱であったり、抗血小板薬の内服などにより出血傾向も高いことから、本手術においてはより繊細な手術操作が必要であった。

褐色細胞腫は、診断当初は良性と考えられても手術から5年以上経て転移が生じることも報告されており¹⁵⁾、今後は注意深く外来にて経過観察を行う必要がある。

結 語

透析施行中の患者に発見された褐色細胞腫の1例を経験したので若干の文献的考察を加え報告した。透析患者はしばしば、頭痛や動悸を訴えたり、血圧の変動を認めることがあるが、併存する褐色細胞腫がそれらの症状の原因である可能性もあり、患者の訴えをより慎重に見極め対処する必要があると考えた。

文 献

- 1) Vaughan ED and Blumenfeld JD: Pathophysiology, evaluation, and medical management of adrenal disorders. *Cambell-Walsh Urology* 9th edition. WB Saunders Company, Philadelphia, chapt **53**: 1857-1867, 2007
- 2) 齋藤 淳, 西川哲男: 副腎疾患および類縁疾患褐色細胞腫. *ホルモンと臨* **54**: 180-183, 2006
- 3) Bravo EL: Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int* **40**: 544-556, 1991
- 4) Agarwal R, Nissenson AR, Battie D, et al.: Prevalence, treatment, and control of hypertension in chronic hemodialysis patients in the United States. *Am J Med* **115**: 291-297, 2003
- 5) Yamamoto T, Iizima K and Mizuguchi T: Anesthesia for a patient with pheochromocytoma associated with chronic renal failure. *Masui* **38**: 805-808, 1989
- 6) 岩元則幸, 山崎 悟, 川瀬義夫, ほか: 左単副腎に褐色細胞腫の発生をみた慢性血液透析患者の1例. *透析会誌* **30**: 923-928, 1997
- 7) Saeki T, Suzuki K, Yamazaki H, et al.: Four cases of pheochromocytoma in patients with end-stage renal disease. *Intern Med* **42**: 1011-1014, 2003
- 8) Bravo EL: Pheochromocytoma: an approach to antihypertensive management. *Ann N Y Acad Sci* **970**: 1-10, 2002
- 9) Stumvoll M, Radjaipour M and Seif F: Diagnostic considerations in pheochromocytoma and chronic hemodialysis: case report and review of the literature. *Am J Nephrol* **15**: 147-151, 1995
- 10) Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al.: Recent advances in genetics, diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* **134**: 315-329, 2001
- 11) 速見浩士, 森 勝久, 今園義治, ほか: 長期血液透析患者に同時に発見された副腎褐色細胞腫とACDK 合併腎癌の1例. *透析会誌* **35**: 1527-1532, 2002
- 12) 泌尿器腹腔鏡ガイドライン. *Jpn J Endour ESWL* **21**: 3-14, 2008
- 13) Assalia A and Gagner M: Laparoscopic adrenalectomy. *Br J Surg* **91**: 1259-1274, 2004
- 14) 泌尿器科・病理: 副腎腫瘍取り扱い規約. 日本泌尿器科学会・日本病理学界編. 第2版, pp 41-47, 金原出版, 東京, 2005
- 15) 竹越一博, 磯部和正, 川上 康: 悪性褐色細胞腫; 病理診断の現状と今後の課題. *ホルモンと臨* **55**: 67-70, 2007

(Received on January 7, 2009)

(Accepted on February 16, 2009)