

術後に高度の低血糖を呈した副腎褐色細胞腫の1例

梅田 俊¹, 伊藤 敬一¹, 辻田裕二郎¹, 三上 洋¹
都築 伸介², 宮嶋 哲³, 早川 正道¹, 浅野 友彦¹¹防衛医科大学校病院泌尿器科学講座, ²防衛医科大学校脳神経外科学講座³慶應義塾大学医学部泌尿器科学教室SEVERE HYPOGLYCEMIA AFTER RESECTION OF ADRENAL
PHEOCHROMOCYTOMA: A CASE REPORTShun UMEDA¹, Keiichi ITO¹, Yujiro TSUJITA¹, Hiroshi MIKAMI¹,
Shinsuke TSUZUKI², Akira MIYAJIMA³, Masamichi HAYAKAWA¹ and Tomohiko ASANO¹¹The Department of Urology, National Defense Medical College²The Department of Neurosurgery, National Defense Medical College³The Department of Urology, School of Medicine, Keio University

A 55-year-old female presented with subarachnoid hemorrhage and was admitted to the department of neurosurgery. Because she had severe hypertension, systemic evaluation was performed. Computed tomography showed a right adrenal tumor which was suspected to be a pheochromocytoma because catecholamine levels were very high in both serum and 24-hour urine. She did not awaken from anesthesia after laparoscopic adrenalectomy and laboratory tests showed that her blood sugar concentration was 33 mg/dl. This hypoglycemia was controlled by continuous infusion of a 50% glucose solution at 40 ml/h and she became conscious the next morning. We gradually decreased the amount of glucose infused and stopped the infusion on postoperative day 4. The tumor was pathologically diagnosed as a pheochromocytoma.

(Hinyokika Kyo 55 : 123-127, 2009)

Key words : Pheochromocytoma, Hypoglycemia, Coma

緒 言

褐色細胞腫はカテコラミン（以下 CA）を多量に分泌し、高血圧、代謝亢進、多汗、不整脈などの特徴的な症状を呈する。耐糖能異常を伴うことも多く、その機序は CA の α_2 受容体を介した隣 β 細胞からのインスリン分泌抑制といわれている。一方、褐色細胞腫切除後に低血糖きたすことがあることが知られているが、コントロールが困難な高度の低血糖をきたすことは稀である。今回われわれは、褐色細胞腫摘出後に高度の低血糖を認め、全身麻酔からの覚醒不良と意識障害の遷延を認め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 : 55歳, 女性

主訴 : 高血圧

現病歴 : 約30年前より高血圧を認め、カルシウム拮抗薬などの降圧薬を内服していた。数年前より高度の血圧上昇がしばしば認められていた。2005年6月に突然、強い頭痛が出現し当院の脳神経外科へ搬送された。頭部 CT の結果、くも膜下出血と診断され、緊急

で開頭クリッピング術を施行した。術後、右半身の運動障害を発症したが、リハビリにより改善傾向を認めていた。高度の高血圧の原因精査を行ったところ、腹部 CT 検査で右副腎腫瘍を認めたため泌尿器科に紹介された。

既往歴 : 甲状腺機能亢進症（25歳時に手術を施行）、高血圧（25歳から内服を開始）

家族歴 : 特記事項なし

入院時理学所見 : 脳神経外科の緊急入院時は、収縮期血圧 228 mmHg, 拡張期血圧 120 mmHg, 脈拍は 106回/分（整）、体温 37.4°C であった。身長 156 cm, 体重 55 kg, body mass index (BMI) は 22.6 kg/m² であった。

血液検査所見 : 空腹時血糖 166 mg/dl, ALP 471 IU/l と高値を認める以外、末梢血検査、生化学検査で異常を認めなかった。内分泌学的検査では血中アドレナリン 151 pg/ml（正常値 : 100以下）、ノルアドレナリン 15,521 pg/ml（正常値 : 100~450）、ドーパミン 129 pg/ml（正常値 : 20以下）と高値であった。その他の値は、コルチゾール 22.4 μ g/dl, ACTH 22.3 pg/ml, アルドステロン 150 pg/dl でコルチゾールの軽度の高値を認めるのみであった。24時間尿中アドレナリ

ン $96.6 \mu\text{g/day}$ (正常値: $3.4 \sim 26.9$), ノルアドレナリン $4,146 \mu\text{g/day}$ (正常値: $48.6 \sim 168.4$), ドーパミン $2,348.4 \mu\text{g/day}$ (正常値: $365.0 \sim 961.5$) といずれも高値であった. 経口グルコース負荷試験 (以下

OGTT) は施行しなかった.

画像検査所見: 腹部単純 CT では, 右腎の頭側に径 $3 \times 4 \text{ cm}$ の境界明瞭で内部不均一な腫瘤を認めた. MRI では T1 強調画像で iso-intensity, T2 強調画像で内部不均一な high intensity を呈する腫瘤を右副腎に認めた (Fig. 1). ^{131}I -MIBG シンチグラフィーでは, 右副腎に明らかな集積を認めなかった.

入院後経過: ^{131}I -MIBG シンチグラフィーは陰性であったものの, 内分泌学的検査値や MRI など画像所見より右副腎褐色細胞腫と術前診断した. コントロール不良の高血圧に対し, 泌尿器科の受診後からドキサゾシン (カルデナリン®) を開始した. 1 mg/日 から開始したが, 効果が不十分であったため漸増し, 8 mg/日 に増量したところで収縮期血圧 150 mmHg 前後にコントロールされた. 2005年11月2日, 腹腔鏡下右副腎摘除術を施行した. 半側臥位で経腹的アプローチを用いた. 肝下面と腫瘍の間を剥離する際に, 血圧が 220 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 (レギチン®) の間歇的静脈内投与で対応は可能であった. また頻脈に対してはランジオロール (オノアクト®) で適宜対処した. 副腎静脈をクリップで処理した後は, 副腎に対する圧排操作を加えても, 血圧の大きな変動は認められなくなった. 副腎摘除後からドーパミンを $3 \mu\text{g/kg/min}$ で投与した. 副腎摘除後に血圧の著明な低下はなかった. 手術時間は2時間4分, 出血量は少量であった. 手術開始時の血糖値は 172 mg/dl で腫瘍摘出から50分後は 109 mg/dl であった. 術中のブドウ糖の総投与量は 4 g であった. 術後, 手術室で一旦抜管したが覚醒

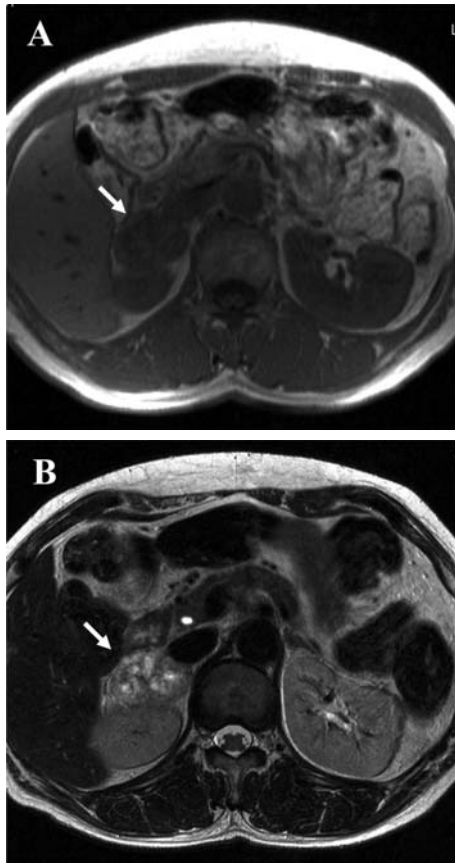


Fig. 1. MRI. (A) T1-weighted image. (B) T2-weighted image.

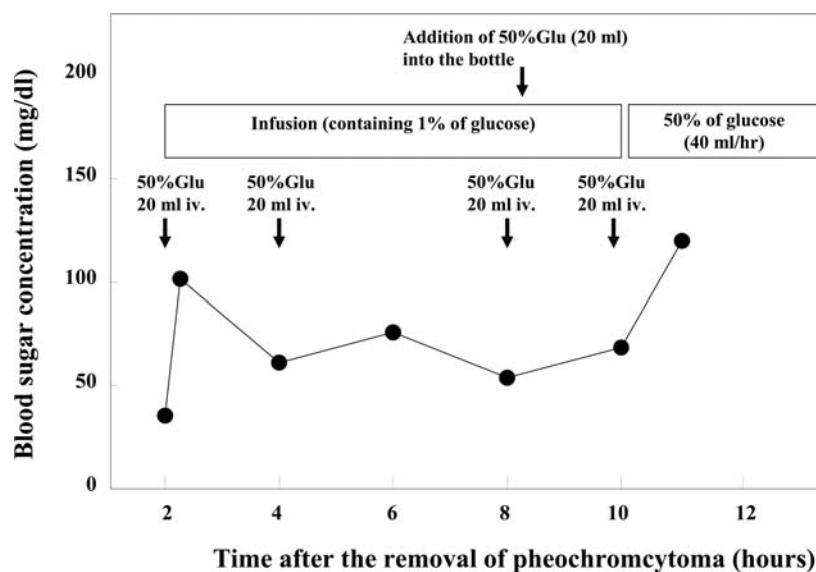


Fig. 2. The postoperative course of blood sugar concentration after the removal of pheochromocytoma. Hypoglycemia continued in spite of the administration (5 times) of 50% glucose solution (20 ml). Finally, blood sugar concentration was elevated after the continuous infusion of 50% solution (40 ml/hr).

状態が不十分で自発呼吸が微弱であったため再挿管し、集中治療室 (ICU) へ移動した。ICU 入室時は痛み刺激にも反応せず意識障害レベルは JCS III-300 であったため、レスピレーターによる管理を継続した。バイタルサインに明らかな異常はなかった。血液ガス検査でも異常は認めなかったが、血糖値が 33 mg/dl と非常に低値であった。50%ブドウ糖 20 ml を静脈注射し一旦血糖値は上昇したものの、再び低下したため、50%ブドウ糖 20 ml をさらに 4 回追加した (Fig. 2)。血糖値の十分な上昇が得られないため、腫瘍摘除後約 10 時間頃から 50%ブドウ糖の持続静脈注射 (40 ml/時) を開始した。50%ブドウ糖の持続投与から 1 時間後の血糖値は 100 mg/dl 以上となりその後も 100 mg/dl 以上で保つことが可能であった。意識状態も徐々に改善した。術後 1 日目も血糖値は 50%ブドウ糖投与下に安定し、意識も清明となり ICU を退室した。食事を術後 2 日目より開始し、ブドウ糖持続静脈注射は徐々に漸減し、術後 4 日目に持続静注は終了できた。術後 4 日目に測定したインスリン値 (immunoreactive insulin: 以下 IRI) は 5.4 μ U/ml と正常範囲内であった。その後も、低血糖発作は出現しなかった。病理組織学的診断は褐色細胞腫であり、細胞分裂像や壊死は目立たず、また細胞の N/C 比も比較的低く、悪性を示唆する所見は認めなかった。術前からくも膜下

出血後の右半身の運動障害を認めていたが、本手術の術後に運動機能の一時的な退行を認めたためリハビリを開始した。退院後は術前の運動機能まで徐々に回復した。現在、外来で経過観察しているが再発を認めていない。

考 察

褐色細胞腫摘出後の低血糖は 1977 年に Allen ら¹⁾と Wilkins ら²⁾が同時期に初めて報告している。本邦では 1980 年に粕谷ら³⁾により最初に報告された。頻度について Martin ら⁴⁾は褐色細胞腫摘出後の低血糖発作は稀であるとしているが、尾崎ら⁵⁾は 17 例中 2 例 (11.7%) に、Akiba ら⁶⁾は 45 例中 6 例 (13.3%) に低血糖発作を認めたと報告している。文献上の報告例は少ないものの、実際の発生頻度は少なくない可能性があり、褐色細胞腫の手術の際に注意しておくべき病態といえる。

CA は $\alpha 2$ 受容体の作用を介して膵 β 細胞からのインスリン分泌を抑制する。また β 受容体への作用により肝でのグリコーゲン分解、糖新生を促進している。このような機序から耐糖能障害を高頻度に合併する。一方、褐色細胞腫摘出後の低血糖発症は、CA が急激に減少するためインスリンの rebound secretion が惹起されること、CA の β 作用のため術前から肝臓の

Table 1. 過去の報告例 (参考資料)

No.	文献 (Author, Journal, year)	F/M	身長 (cm)	体重 (kg)	BMI	腫瘍径 (mm)
1	Kasteian, Med Sci Monit, 13 (3), 2007	43F	174	58	19.2	51×50×44 mm
2	Reymond, Can Med Assoc J, p 129-, 1983 (Patient 1)	61F	記載なし	記載なし	(-)	記載なし
3	Reymond, Can Med Assoc J, p 129-, 1983 (Patient 2)	52M	記載なし	記載なし	(-)	記載なし
4	Reymond, Can Med Assoc J, p 129-, 1983 (Patient 3)	58M	記載なし	記載なし	(-)	記載なし
5	Jude, Postgrad Med J, 76, p 39-40, 2000	34F	記載なし	記載なし	(-)	60×60×50 mm
7	Chambers, Postgrad Med J, 58, p 503-506, 1982	59M	記載なし	12	(-)	60×50×40 mm
8	Allen, CMA J, 116, p 363-, 1977	60M	記載なし	65	(-)	記載なし
9	Wilkins, CMA J, 116, p 367-, 1977 (Patient 1)	52M	167	69	24.7	65 mm
10	Wilkins, CMA J, 116, p 367-, 1977 (Patient 2)	12F	145	38.5	18.3	記載なし
11	Martin, Canad Anaesth Soc J, 26(4), 1979	21F	記載なし	57	(-)	記載なし
12	Levin, Can J Anaesth, 37, p 477-478, 1990	26F	記載なし	52	(-)	記載なし
13	田上, 臨床麻酔, 4(10), p 1165-, 1980	23M	162	53	20.2	記載なし
14	粕谷, 臨床麻酔, 4(5), p 557-, 1980	65M	記載なし	50	(-)	記載なし
15	古閑, 臨床麻酔, 10(11), p 1489-, 1986	50F	160	46	(-)	記載なし
16	土井, 臨床麻酔, 12(1), p 48-, 1988	31F	169	48	(-)	記載なし
17	山本, 外科治療, 45(1), p 8-, 1981	11M	139	31	(-)	55×40 mm
18	Costello, Critical Care Medicine, 16(5), p 562-, 1988	12M	記載なし	39.5	(-)	記載なし
19	Sagalowsky, J Urol, 124, p 422-, 1980	50M	記載なし	記載なし	(-)	50 mm
20	Channa, Anaesthesia, 42, p 1298-, 1987	18M	記載なし	記載なし	(-)	60×50×30 mm
21	鈴木, 麻酔, 48(9), p 1014-, 1999	23F	記載なし	記載なし	(-)	記載なし
22	Meeke, Anaesthesia, 40, p 1093-, 1985	42F	記載なし	50	(-)	記載なし
23	加藤, 泌尿器科紀要, 50, p 479-, 2004	39M	167	59	21.1	75×70×50 mm
24	石橋, 臨床麻酔, 28(7), p 1194-, 2004	49F	160	60	23.4	60 mm 大
25	自験例	55F	156	55	22.6	40×30 mm

グリコーゲン貯蔵量が減少していることなどが原因であると推察されている⁶⁻⁹⁾。自験例では低血糖症状出現時にIRIを測定していなかったため断定はできないが、腫瘍摘出後からインスリンの分泌量が上昇していたことが推測される。

Akibaら⁶⁾は低血糖症状を発症した患者の特徴として、術前の尿中CAの高値と耐糖能異常の合併を挙げている。その報告では低血糖発症例が非発症例と比較し尿中CA値が優位に高値であり、また66.7%に耐糖能異常(OGTTで判定)を認めたとしている。しかし加藤ら⁸⁾は、尿中CA値と耐糖能異常という2つの因子で褐色細胞腫摘出後の低血糖の発症の予測できるかという命題に関して、褐色細胞腫における耐糖能異常の合併率が約70%と報告されていることや、尿中CA値が高い症例であっても必ずしも術後に低血糖を発症するとは限らないことから、この2つの因子で低血糖の発症を術前に正確に予測することは困難であると結論づけている。褐色細胞腫症例の術後管理として、起こりえる低血糖に備えて、明らかな低血糖症状の発現がなくても、術中から術後にかけて血糖を経時的に測定していくことが重要と思われる。

自験例は腫瘍摘除から50分後の血糖値が109 mg/dlであり、この後急激に低血糖が進んだものと思われる。幸い血糖値を経時的に測定していたため高度の低血糖に対応することができた。これまでの報告では個々の症例で低血糖を認めるまでの時間は一定しないため⁸⁾、通常より頻回に血糖値を測定することが必要と考える。低血糖の発症時期は、麻酔終了時¹⁰⁾～12時間¹¹⁾まで様々な報告があり、術直後に正常値であっても、その後に低血糖が進むことがあることに留意すべきである。加藤ら⁸⁾の26症例の集計では、麻酔終了後3～4時間に低血糖症状を認めている報告が多いとしている。

自験例は50%ブドウ糖溶液を持続投与することで腫瘍摘出後から約11時間後からは血糖を安定化させることができた。術後4日目のIRIの値は正常化しており、50%ブドウ糖溶液の補充も中止することができた。低血糖が遷延する期間に関して、副腎摘出後14日後まで低血糖発作を認めたとの⁷⁾報告もあり、しばらくの間、低血糖となる可能性があることに注意する必要がある。長尾らは術後9日目⁷⁾、尾崎らは12日目⁵⁾のインスリンの過剰分泌を確認しており、術後しばらく低血糖が遷延する可能性を示唆している。このためIRIが正常化することを確認することが安全な術後管理のために重要といえる。自験例においても4日目にIRIの正常化を確認でき、安全にブドウ糖の補充を中止することができた。

自験例と同様に、麻酔からの覚醒不良が初発症状であった症例も報告されている⁶⁾。褐色細胞腫の手術後

に麻酔からの覚醒不良、術後の意識障害などの症状を認めた時は低血糖を疑う必要がある。これまでに死亡例の報告はないが、低血糖性による脳障害が1カ月以上遷延した症例の報告もあり¹²⁾、低血糖の早期の発見と補正が必要と考えられる。自験例では、以前のくも膜下出血後に発症した右半身の運動障害が術後に一過性に増悪する現象が見られた。術後のリハビリにより、術前の状態まで回復したが、運動機能の増悪に高度の低血糖が影響した可能性はある。

一般的に手術中は糖質を含まない輸液を用いるが、褐色細胞腫の手術においては副腎摘出後から糖質の補充することで低血糖の発症を回避できる可能性はある。自験例は手術時間が短かったとはいえ、術中のブドウ糖の投与総量が4gであり過去の報告^{7,8)}と比較しても少ない量であった。術中のブドウ糖の投与量が少なかったことが術後の低血糖発症の1つの要因になっていた可能性はある。しかし、インスリンのrebound secretionの程度、あるいはインスリンに対する標的臓器の反応性は個々の症例で異なると考えられ、低濃度の糖質を含んだ輸液では血糖値の安定化を図るのは困難な症例がありうると思われる。自験例では50%ブドウ糖溶液20 mlの投与を計5回行ったが血糖値を安定化することができなかった。50%ブドウ糖溶液を40 ml/時で持続的に使用することで、ようやく血糖値を100 mg/dl以上に保つことが可能であった。起こりうる低血糖は予測していても、補充すべき糖質の量は個々の症例で異なると考えられ、褐色細胞腫の周術期管理に際しては、腫瘍摘出後12時間は血糖値のモニタリングを行い、血糖値の推移を参考にして糖質の補充量を決定するのが安全な方法と思われる。加藤ら⁸⁾は、術前から経時的に血糖値と血中インスリン値(IRI)を測定し、補液中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と報告している。IRI値の推移は糖質補充の必要性、減量や中止の決定の参考になるものと思われる。

結 語

褐色細胞腫摘出後に高度の低血糖を認め、麻酔からの覚醒が遅延した症例を経験した。腫瘍摘出後は糖質の補充と血糖値の経時的モニターが必要と考えられた。

本論文の要旨の一部は第18回、日本内分泌外科学会総会において発表した。

参 考 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) 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. *臨麻* **4**: 557-559, 1980
- 4) Martin R, ST-Pierre B and Moliner OR: Pheochromocytoma and postoperative hypoglycemia. *Can Anaesth Soc J* **26**: 260-262, 1979
- 5) 尾崎 眞, 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. *日臨麻会誌* **6**: 83-89, 1986
- 6) Akiba M, Kodama T, Itoh Y, et al.: Hypoglycemia induced by excessive rebound of insulin after removal of pheochromocytoma. *World J Surg* **14**: 317-324, 1990
- 7) 長尾南海子, 石橋桜子, 金子裕子, ほか: 副腎摘出後に高インスリン血症性低血糖昏睡をきたした褐色細胞腫症例. *臨麻* **28**: 1194-1197, 2004
- 8) 加藤祐司, 佐賀祐司, 八竹 直, ほか: 褐色細胞腫の摘出後に著明な低血糖を呈した1例. *泌尿紀要* **50**: 479-483, 2004
- 9) Sagalowsky A and JP Donohue: Possible mechanism of hypoglycemia following removal of pheochromocytoma. *J Urol* **124**: 422-423, 1980
- 10) 小関今朝輝, 柳田憲志, 緒方正則, ほか: 術後低血糖発作を起こした褐色細胞腫の1症例. *臨麻* **10**: 1489-1492, 1986
- 11) Aliou M, Gaamouche K, El Moussaoui R, et al.: Severe hypoglycemia after resection of a pheochromocytoma. *Ann Fr Anesth Reanim* **22**: 481-483, 2003
- 12) Channa AB, Mofiti AB, Taylor GW, et al.: Hypoglycemia encephalopathy following surgery on pheochromocytoma. *Anaesthesia* **42**: 1298-1301, 1987

(Received on August 22, 2008)

(Accepted on November 25, 2008)