

著明な血圧変動と高血糖で発見された巨大褐色細胞腫の1例

須藤 剛, 高橋 正樹, 秋保 直樹
遠藤 一靖, 長沼 廣*

はじめに

褐色細胞腫は副腎髄質や傍神経節を構成するクロム親和性細胞から発生する腫瘍であり、カテコラミンの過剰産生にともない高血圧、動悸、頭痛、発汗、耐糖能異常、などの症状を呈する腫瘍である。近年、画像診断など診断技術の向上により無症候性に経過して、他疾患の精査中や剖検にて偶然発見されることも多くなってきた。しかし、今回我々は著明な血圧の変動と高血糖により発見された巨大褐色細胞腫の1例を経験したので報告する。

症 例

患者 47歳 男性。

主訴 起立時の頭重感、浮遊性めまい。

家族歴 特記すべきことなし。

既往歴 7～8歳、日本脳炎にて入院。平成10年3月、胃潰瘍。

現病歴 平成10年春の血圧測定時には収縮期圧で120前後と高血圧は認められなかった。8月上旬より全身倦怠、口渇、多飲、多尿などが出現し、上半身を中心とした多汗傾向も認められた。口腔内の荒れも目立ち、37度前後の微熱が続いていた。近医受診し高血圧を指摘され、内服薬を処方された。又、1カ月間に約10Kgの体重減少を認めた。

平成10年8月14日夕方より、横になっている状態から起き上がった際に頭重感やふらつき感、軽度の浮遊性めまいが出現、起きあがった状態で症状が持続し、横になると落ちついていった。夜間

診療所を受診し、血圧が収縮期圧で120台から240台と激しく変動し、心電図にて胸部誘導のST上昇も認めたため、当院救急センターに搬送された。

入院時現症 身長165cm、体重45.5Kg、体温38.6℃、血圧97/56mmHg、脈拍130/分 整。

意識清明で全身発汗著明、胸部に1/6度の収縮期雑音を聴取し、右季肋部に肝を2横指触知した。

来院時緊急検査成績 (表1) 721mg/dlと著明な高血糖を呈しており、さらに白血球上昇、CRP陽性、TP、BUN、Crの高値等の脱水傾向が認められた。尿糖および尿蛋白は陽性であったが、ケトン体は認められなかった。

血液ガスでは、 PO_2 が低値であったが、アシドーシスなどは認めなかった。

臨床経過 入院時より血圧は60台から突然300以上になるような発作性の上昇を頻回に繰り返し(図1)、特に歯磨きや腹圧をかけたときなどに上昇した。また、来院時より著明な高血糖を示したため、インスリン持続注入療法(1～2単位/時間)を開始して血糖のコントロールをはかった。胸部X線写真にて右横隔膜の挙上が見られ、エコー

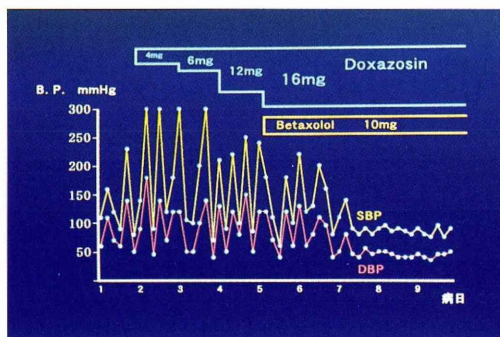


図1. 血圧変動の推移

* 仙台市立病院内科

* 同 病理科

表 1. 来院時一般検査成績

WBC	16,300/ μ l	TP	8.3 g/dl	血液ガス	
RBC	514/ μ l	Alb	4.6 g/dl	PH	7.421
Hb	15.0 g/dl	BS	721 mg/dl	PCO2	39.6 MMHG
Ht	44.2%	CK	172 IU	PO2	66.9 MMHG
Plt	57.6/	T-bil	0.6 mg/dl	HCO3	25.5 MM/L
Na	143 mEq/l	GOT	32 IU	ABE	1.3 MM/L
K	5.3 mEq/l	GPT	21 IU	SAT	93.3%
Cl	102 mEq/l	CRP	(+)	尿一般・沈査	
Ca	10.6 mg/dl			尿糖	>1.0 g/dl
BUN	35 mg/dl			尿蛋白	100 mg/dl
Cr	1.4 mg/dl			ケトン体	(-)
				RBC	5-9
				WBC	5-9
				細菌	(1+)

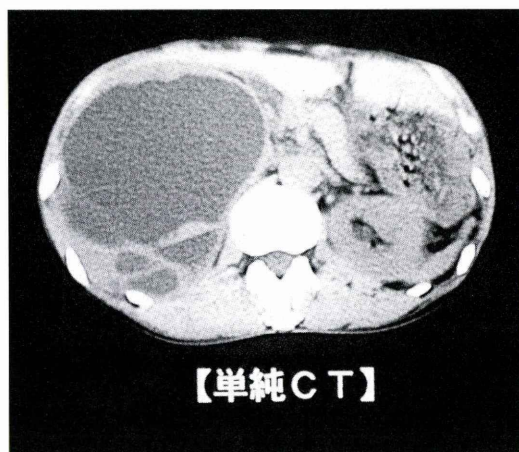


図 2. 腹部単純 CT 右副腎由来の多房性巨大腫瘍

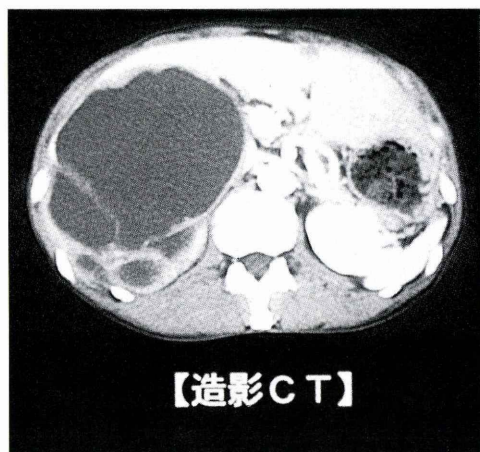


図 3. 同じく造影 CT

にて右腎上方に多胞性の巨大な腫瘍を認めたため CT を施行した。その結果、肝臓を圧排し、肝との境界不明瞭な、内部に隔壁様構造を有する径約 13 cm の巨大なう胞性腫瘍を右腎上部に認めた。又、CT 上は頸部や胸部には異常所見は認められなかった (図 2, 3)。MRI にてこの腫瘍は、T1 強調像で壁と充実性部分は淡い高信号、内部は低信号を呈し、T2 強調像で壁と充実性部分は淡い高信号、内部は強い高信号を呈した。前額断では、腫瘍により肝右葉が頭側へ圧排され、下大静脈は内側に偏位しており、肝外腫瘍と考えられ、右副腎原発の腫瘍が疑われた (図 4, 5)。

^{131}I -MIBG シンチにて右腎上方の腫瘍に一致する著明な集積増加を認めた。他の部位には MIBG の集積は認められなかった (図 6, 7)。

内分泌学的検査：血漿、尿中カテコールアミンはきわめて高値を示し、血漿、尿中ともエピネフリン優位であった。甲状腺ホルモン、コルチゾール、ACTH、カルシトニン等他のホルモンは正常であった (表 3)。以上より褐色細胞腫と診断し、第 3 病日より Doxazosin の経口投与を 4 mg より開始して 16 mg まで漸増した。第 5 病日より Betaxolol 10 mg を追加投与することで第 7 病日には血圧は収縮期圧 100 程度で安定し、発作性の



図4. 腹部MRI (横断面)



図5. 同じく前額断

上昇も認められなくなった。又、眼底には高血圧性や糖尿病性の網膜変化などは見られなかった。外科転科の上、9月9日右副腎腫瘍摘出術が施行された。

腫瘍内貯留液の内分泌学的検査：アドレナリン 1.1 ng/ml, ノルアドレナリン 0.97 ng/ml とカテコールアミンの著明な高値を認め、やはりエピネフリン優位であった。

病理組織学的所見：腫瘍は径 15×15×15 cm,

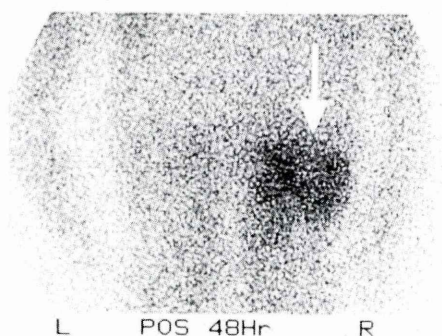
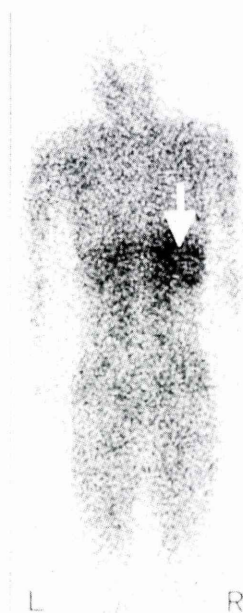
図6. ^{131}I -MIBG (背面像) 右腎上方腫瘍に一致する集積像

図7. 同じく全身像

重量 1,100 グラムで、比較的厚い被膜におおわれ、中心部に嚢胞を形成し、嚢胞壁には充実性部分が見られた (図8)。腫瘍は被膜外に副腎皮質を認めた (図9)。腫瘍細胞は、胞体が豊かであり、好塩基性で、血管を取り囲むように柵状構造をなして増殖していた (図10)。銀染色でも充実性胞巣構造を示していた (図11)。腫瘍の被膜侵襲、血管侵襲は確認されず、悪性を示唆する所見は得られなかった。電子顕微鏡所見でも胞体内に電子密度の高い限界膜を有した分泌顆粒を多数確認でき、病理学的にも褐色細胞腫と診断された (図12)。

表 2. 入院時一般検査成績

WBC	10,700/ μ l	Na	133 mEq/l	尿一般・沈査	
RBC	371/ μ l	K	4.3 mEq/l	尿糖	0.99 g/dl
Hb	110 g/dl	Cl	100 mEq/l	尿蛋白	59 mg/dl
Ht	33.0%	Ca	7.4 mg/dl	ケトン体	0
Plt	28.7/ μ l	BUN	15 mg/dl	RBC	20-29
PT%	98.0%	Cr	0.6 mg/dl	WBC	5-9
APTT	37.2秒	TP	5.1 g/dl	細菌	(+/-)
Fib	598 mg/dl	Alb	2.6 g/dl		
AT3	98%	UA	2.9 mg/dl	腫瘍マーカー	
BFDp	3.7 μ g/dl	BS	175 mg/dl	CEA	5.5 ng/ml
		T-bil	0.4 mg/dl	AFP	11 ng/ml
		GOT	24 IU	CA 19-9	20 U/ml
		GPT	25 IU		
		ALP	174 IU/l		
		γ -GTP	30 IU/l		
		TC	111 mg/dl		
		TG	125 mg/dl		
		CRP	0.91		

表 3. 内分泌学検査

血漿				尿			
NE	2,320	(29-120)	μ g/day	NE	2,320	(29-120)	g/day
E	72	(<0.17)	ng/dl	E	12,600	(1-23)	g/day
RA	5.1	(0.2-2.7)	ng/dl/h	VMA	117	(1.5-7.5)	mg/day
AC	14.6	(2-13)	ng/dl	17-OHTS	6.4	(3.1-10.1)	mg/day
cortisol	19.9	(5.6-21.3)	μ g/dl	17-KS	5.8	(6-10)	mg/day
ACTH	55	(<60)	pg/dl	cortisol	391	(35-160)	μ g/day
T3	2.34	(2.0-4.1)	pg/dl				
T4	1.22	(0.8-1.8)	ng/dl				
TSH	1.72	(0.3-6.0)	μ IU/ml				
calcitonin	31	(0-75)	pg/ml				



図 8. 右副腎腫瘍の肉眼像：腫瘍は直径約 15 cm 大で厚い被膜に囲まれ中心部に嚢胞を形成している。



図 9. 腫瘍片縁組織像：のう胞性腫瘍に接して副腎組織が確認される (HE, 弱拡大)。

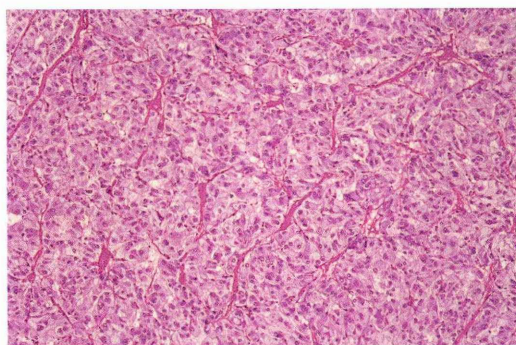


図 10. 腫瘍組織像：豊かな胞体を持つ腫瘍組織が胞巣状に増殖している（HE，強拡大）。

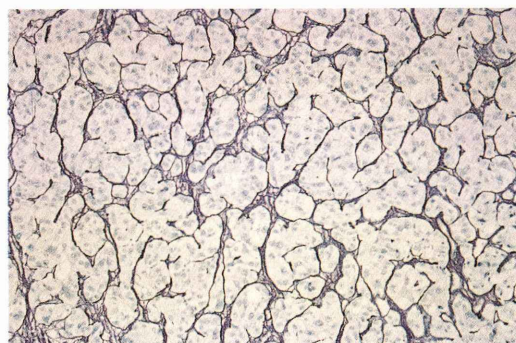


図 11. 腫瘍組織銀染色：胞巣構造が確認される。

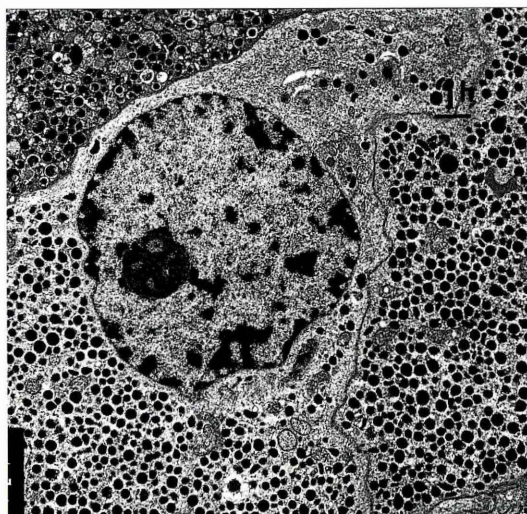


図 12. 電顕組織像：胞体内に限界膜を有する分泌顆粒を多数認める（ $\times 5,000$ ）。

考 察

褐色細胞腫の、頻度は全高血圧患者の 0.1 から 0.2% と、比較的稀な疾患である。しかし、最近では生化学的診断法や各種画像診断法の発達により多くの褐色細胞腫の症例が発見されており、偶然腫瘍が発見され、カテコールアミンの測定等で本症と診断された偶発腫瘍も増えている。本症は正しく診断し腫瘍を切除すれば大部分の例は根治可能であるとともに、約 10% に悪性が存在すること¹⁾、多発性内分泌腺腫症等の場合悪性腫瘍の合併も考えられること、高血圧性緊急症に発展することがあることなどよりの確かつ迅速な診断が要求される。三浦らの報告によれば、腫瘍の大きさは平均 151 g で、良性のそれでは 148 g、悪性では 207 g であった。腫瘍径（最大径）は、平均 6.6 cm で、良性例では 6.5 cm、悪性例では 7.8 cm であった。500 g 以上のいわゆる巨大なものは 7.8% しか報告されておらず²⁻⁴⁾、径 15×15×15 cm、重量 1,100 g といった本症例は非常に巨大な褐色細胞腫の一例と考えられる。

褐色細胞腫の主症状は高血圧で約 90% に認められるが、血圧の変動が大きい点で他の二次性高血圧と異なる。その原因としてカテコールミンの一過性の放出の他、循環血液量の減少、交感神経反射の障害などが考えられている。三輪らは、高血圧の起こり方から、持続型（約 60%）、発作型（約 30%）、無症候性型・覆面型（約 10%）に分類しているが、発作型では発作の頻度や持続時間は症例により異なるが、おおむね 40 分以内である⁵⁾。発作は身体侵襲あるいは腫瘍自体への機械的刺激（側臥位、腹臥位、排便など）により誘発され、本症例も同様であった。エピネフリンは心筋収縮力増強、心拍数増加により心拍出量を増加させ、収縮期血圧を上昇させる。エピネフリン産生が優位なものは発作性高血圧を呈することが多く、基礎代謝を亢進させ、血糖や血中コレステロールを増加させ、糖尿病を呈する症例もある⁵⁾。これらは血漿、尿中ともエピネフリン優位であった本症例が著明な血圧変動や高血糖を示したことと一致する。しかし、佐藤らによる 1,000 g を越える褐色細

胞腫では正常血圧例（16 例中 8 例）が多い傾向にあった²⁾。巨大な褐色細胞腫は形態的には多房性あるいは嚢腫性のものが多く、腫瘍の増大に伴う相対的血流量減少・栄養血管の圧排伸展、過剰カテコールアミンによる栄養血管の攣縮などが生じ、腫瘍内に壊死、出血などの二次性変化を来しやすい。これらにより腫瘍実質細胞が減少してカテコールアミンの産生低下をきたしたり、またカテコールアミンに対する血管の反応性の低下や、腫瘍内外でのカテコールアミンの不活性化が亢進していること等から高血圧などの臨床症状を示にくくなると考えられている。しかし本症例では著しい血圧上昇が認められた。

本症では、高頻度に耐糖能障害を合併するが、その発生機序としては、カテコラミンの α 作用を介しての内因性インスリン分泌の抑制及び β 作用を介する肝臓での糖放出と末梢での糖取り込み阻害によるものと考えられている。しかし褐色細胞腫に伴う耐糖能異常では 500 mg/dl 異常の著明な高血糖やケトアシドーシスまで至った報告はほとんど認められず、その点からも本症例は特異な 1 例であったと思われる。

褐色細胞腫は組織学的所見のみで良性・悪性を鑑別することは困難であり、悪性と診断するにはクロム親和性組織の存在しない部位に転移巣を認めることが必要とされる³⁾。三浦らの悪性例の検討では、原発腫瘍の大きさは良性に比較して大きい傾向を認め、悪性例は 345 g、良性例は 124 g と報告されている。500 g 以上の報告は稀であり、本症例は 1,100 g と巨大であったが、画像診断的に

は転移巣を認めず、組織学的にも悪性を示唆する像は確認されなかった⁷⁾。褐色細胞腫の 5 年生存率は 95% 以上で、術後再発率は 10% 未満であるが、初回手術時に転移がなく組織像も悪性所見が見られなくても再発し、悪性の経過をたどることがあり、本症例は腫瘍が巨大であったこともあり、今後慎重に経過を観察する必要があると考えられる。

おわりに

高血圧と高血糖を呈する MEN を合併しない右副腎原発の巨大な良性褐色細胞腫の一例を報告した。

文 献

- 1) Mornex R et al: Malignant pheochromocytoma. J Endocrinol Invest 15: 643-649, 1992
- 2) 大石誠一 他: 褐色細胞腫. 日本臨床 51: 164, 1993
- 3) 三浦幸夫 他: 悪性褐色細胞腫に関する第二次全国調査について. 副腎ホルモン産生異常調査研究班報告書: 266, 1985
- 4) 笹井光子 他: 高血圧と糖尿病を呈した巨大良性褐色細胞腫の一例. 大警病医誌 8: 95-98, 1994
- 5) 三輪 誠 他: 褐色細胞腫の一例. 泌尿紀要 26: 835-844, 1980
- 6) 佐藤 聡 他: 脳梗塞を契機に発見された巨大褐色細胞腫の一例. 西日泌尿 54: 1794-1798, 1992
- 7) 中村好男 他: 病態に見る内分泌疾患の治療 (2) 褐色細胞腫. 医学と薬学第 41: 575-578, 1999