症例

遺伝性褐色細胞腫に対する皮質温存両側副腎摘出術の1例

帝京大学第1外科, 同 麻酔科*, 慶應義塾大学病院病理診断部**

高山 純一 高見 博 池田 佳史

佐々木 裕三 菅 重尚 新見 正則

稲田 英一* 亀山 香織**

Cortical-sparing Adrenalectomy for Patients with Bilateral Pheochromocytoma

Junichi TAKAYAMA, Hiroshi TAKAMI, Yoshifumi IKEDA,

Yuzo SASAKI, Sigenao KAN, Masanori NIIMI,

Eiichi INADA* and Kaori KAMEYAMA**

First Department of Surgery and Department of Anesthesiology, Teikyo University School of Medicine*

***Division of Diagnostic Pathology, Keio University Hospital*

巨大な両側の遺伝性副腎褐色細胞腫に対して、副腎皮質温存両側副腎摘出術を施行した。症例は30歳の女性で高血圧を指摘されていたが、動悸が出現し来院した。諸検査にて副腎褐色細胞腫と甲状腺髄様癌を合併した多発性内分泌腫瘍症2A型と診断された。CT検査で右副腎8×7cm, 左副腎6×5cmの腫瘍を認めた。開腹下にて両側副腎摘出術を行い、正常な右副腎皮質をin situに温存した。病理診断は良性の副腎褐色細胞腫であった。術後、副腎皮質ホルモン投与から完全離脱し、血中コルチゾール値も正常範囲内にあった。副腎皮質ホルモンの内服の必要性や急性副腎不全の危険性を考えると、副腎皮質温存両側副腎摘出術は有用な術式と考えられた。

索引用語: 褐色細胞腫 (pheochromocytoma), 多発性内分泌腫瘍症2型 (multiple endocrine neoplasia type 2), 副腎摘出術 (adrenalectomy)

はじめに

多発性内分泌腫瘍症 (MEN) 2型と von Hippel-Lindau病 (VHL) における副腎の褐色細胞腫は通常、両側性、多中心性で、殆ど良性である¹⁾。この遺伝性の両側褐色細胞腫に対する術式として従来は、副腎全摘術が行われてきたが、副腎皮質ホルモンの補充療法を一生受け、時として急性副腎不全の陥る危険性がある。一方、副腎皮質温存副腎摘出術は、副腎皮質機能は温存できる代わりに副腎髄質が遺残し、再発の危険性が指摘されている²⁾。著者らは若い患者、非症候性の患者、副腎全摘を拒否する患者などに対し副腎皮質温存副腎

摘出術を施行してきたが、現在までに、再発を認めていない。

今回、われわれは巨大な遺伝性の両側副腎褐色細胞腫に対して、副腎皮質温存副腎摘出術を施行し、術後経過良好なMEN2A型の1例を経験したので報告する。

症 例

患 者: 30歳, 女性。

主 訴: 動悸。

既往歴: 1996年高血圧指摘 (内服歴なし)。

家族歴: 特になし。

現病歴: 1998年2月に動悸を認め、当院内科を

受診した。高血症のスクリーニングにて血中アドレナリン (AD) 1,56ng/ml (基準値0—0.12ng/ml), ノルアドレナリン (NAD) 11,84ng/ml (0.1—0.41ng/ml) と異常高値を示した。また、甲状腺腫を触知するため、血中カルシトニン (<87pg/ml) とCEA (<4.9ng/ml) を測定したところ、それぞれ2,700pg/ml, 56.5ng/mlと極めて高値を示した。以上より、副腎褐色細胞腫と甲状腺髄様癌を合併するMEN2A型と診断され、1998年7月に手術目的にて当科転科となった。

現 症：血液生化学検査は甲状腺ホルモンはmPTH (160—520pg/ml) 1,200pg/ml, intactPTH (15—50pg/ml) 67pg/mlと高値を示し副甲状腺機能亢進症を認めた。また、蓄尿中カテコラミン量はAD (3—41 μ g/day) 224 μ g/day, NAD (31—160 μ g/day), 1,304 μ g/day, ドッパミン (280—1,100 μ g/day) 5,180 μ g/dayと高値であった。腹部CT検査では右副腎に12×7 cm, 左副腎に9×5 cmの巨大な腫瘍を認めた (Fig. 1)。左右副腎腫瘍は同部不均一で、特に左副腎腫瘍は造影効果を認め、血流豊富であった。¹³¹I-MIBG副腎髄質シンチでは両側の副腎に一致した部位に異常集積を認めた。異所性集積は認めなかった。副腎静脈造影では両側の副腎髄質は腫大し濃染し、左右副腎中心静脈での採血では、右副腎ではAD 19,43 μ g/dl, NAD 22,54 μ g/dl, 左副腎ではAD 1,14 μ g/dl, NAD 12,69 μ g/dlと、いずれも末梢血のAD 1.08 μ g/dl, NAD 9.66 μ g/dlより高値を示し、両側の

機能性腫瘍の存在が確認された。 α , β ブロッカーを3週間投与し、血圧、脈拍等の循環血行動態を正常化させた。

原因遺伝子であるRET遺伝子をPCR-SSCP法にて検索した³⁾。エクソン11, コドン634においてTGC (Cys) からCGC (Arg) への突然変異が認められた。家系内検査を行ったが、母方には変異が認められず、父方より遺伝してきたと推測されたが、両親は離婚しており、それ以上の検索は出来なかった。患者は独身である。

手術所見：1998年7月6日に全身麻酔に胸部硬膜外麻酔を併用し、左右肋骨弓下に沿った横切開で開腹した。左副腎腫瘍に対しては、脾臓を脱転し剥離を進め、左副腎中心静脈を結紮、切離し、腫瘍を摘出した。右副腎腫瘍に対しては、十二指腸を受動し、右副腎腫瘍および下大静脈を露出した後、肝右葉を脱転し、剥離を頭側に進めた。右副腎中心静脈が約2 cmと拡張を認めた為、サテンスキー鉗子をかけ、右副腎中心静脈一部切除し、5-0プロローリン糸にて8針連続縫合した。ついで、副腎上極の正常な副腎皮質をin situに温存した。右副腎中心静脈を確認し、これを切離した後、右副腎を摘出した (Fig. 2)。摘出された副腎より健常な副腎皮質を切除し、細切後、腹直筋内に自家移植し手術を終了した。

手術時間は4時間15分、術中出血量1040ml、輸血は施行しなかった。

麻酔の血行動態変化とその管理：入室時は、血圧165/110, 心拍数65と高血圧が認められた。プロ

Fig. 1 Abdominal CT showed large adrenal tumors in both side:right adrenal 8×7cm in size, left adrenal 6×5cm.

Fig. 2 Normal adrenocortical tissue of upper pole of the right adrenal was left in situ (arrow mark).

ポフォールとフェンタニールを用いた気管内全身麻酔にリドカインを用いた胸部硬膜外麻酔を併用した。麻酔導入後の血行動態は安定していた。術中に腫瘍摘出まではニカルジピン1~2.5ug/kg/min持続静注より血行動態管理を行った。腫瘍摘出後、血圧は低下し、最大8.1L/minあった心拍出量は6.1L/minと低下した。腫瘍摘出後はノルエピネフリン0.1~0.2ug/kg/minの持続静注、さらにエピネフリン0.05ug/kg/minの持続静注により、大きな血行動態変化なく経過した。手術終了時は、ノルエピネフリン0.2ug/kg/min持続静注のみで血行動態管理が可能であった。手術終了時の血行動態は、血圧110/65mmHg、心拍数80bpm、肺動脈圧27/15mmHg、中心静脈圧9mmHg、心拍出量5.4L/minであった。覚醒状態も良好であり、手術室で抜管した。

病理所見：摘出された右副腎は13×6×5cm、235g、左副腎は9×5×4cm、150gであった(Fig. 3)。切除標本の病理組織所見は左右とも比較的厚い線維性皮膜に覆われており、腫瘍細胞は、様々な形態を示していた。顆粒状の胞体、eosinophilicな胞体、basophilicな胞体を持つ小~中型の胞巣状の細胞がcapillaryを分在しつつ充実性に増生していた。良性の副腎褐色細胞腫であった。

術後経過：術後経過は極めて順調で、合併症は見られなかった。術後16日目の退院時には副腎皮質ホルモン(コートリル®)30mgを投与で、血中コルチゾール値(4.0~18.3μg/dl)は4.1μg/dlに維

持されていた。術後約2カ月の時点で、副腎皮質ホルモンは1日量20mgで維持し、血中コルチゾール値は9.1μg/dlであった。外因性ACTH剤(コートロシン[®])1mgの筋注で、1時間後の血中コルチゾール値は投与前より2.2~3.4倍上昇し、副腎皮質の機能の温存が確認された。外因性ACTH剤(コートロシンZ[®])は計6回投与した。術後4カ月後の腹部CT検査では右副腎皮質の存在が確認された。また、¹³¹Iアドステロール副腎皮質シンチグラムでは右副腎皮質に明瞭な集積が見られ、副腎皮質の機能維持が確認された(Fig. 4)。術後25カ月後の副腎髓質シンチグラムでは、¹³¹I-MIBG副腎髓質シンチグラムでは摘出した副腎部位への集積は全く認められなかった。

なお、甲状腺髄様癌に対しては、1999年9月14日に全身麻酔下に甲状腺全摘術、両側頸部郭清術、副甲状腺自家移植術を施行した。腫瘍は両葉を大きく占め、リンパ節転移は38個中、5個見られた。病理組織診断は甲状腺髄様癌、副甲状腺過形成であった。術後経過は順調であった。

現在は血中コルチゾール値は19.5μg/dl、ACTH値(9~52pg/ml)41pg/mlで正常域を保ち、副甲状腺機能は現在乳酸カルシウム3g、ビタミンD₃0.5ug、L-サイロキシン150ugで調節されている。

Fig. 3 The resected specimens showed that right adrenal is 13×6×5cm in size and left adrenal is 9×5×4cm.

Fig. 4 ¹³¹I-adosterol scintigram showed that right adrenocortical tissue is accumulated clearly (Right lateral view, arrow mark).

考 察

MEN 2型で発症する遺伝性の両側性褐色細胞腫における従来の手術方法は両側副腎全摘術のみか、あるいはそれに副腎皮質自家移植術を追加するのが普通であった。しかし、自家移植された組織からの副腎皮質ホルモンは鉱質コルチコイドの分泌は十分であるが、糖質コルチコイドの分泌は少なく、副腎皮質ホルモンの補充療法を受けなくてはならず、急性感染症やストレス等により急性の副腎不全に陥る危険がある⁴⁾。このような状況に対処するため、in situに副腎皮質を温存させる皮質温存両側副腎摘出術が出現し、数施設より報告されるに至った^{5)~8)}。

両術式を比較すると、副腎全摘では褐色細胞腫の遺残による再発、遠隔転移、カテコールアミンクライシスなどの可能性はなくなるが²⁾、長期にわたる補充療法は大きな欠点である。副腎全摘術後、カテコールアミンクライシスによる死亡は報告されていないが、不適当な補充療法による死亡は少なくとも2例報告されている⁹⁾¹⁰⁾。皮質温存両側副腎摘出術では、副腎皮質ホルモンを完全に離脱できる場合が多いが、腫瘍の遺残による再発もあるGraafら⁵⁾は4例に行い、術後合併症なく、完全離脱が出来たが、1例で術後24カ月目に褐色細胞腫の再発を認めた。Elisabethら⁶⁾は5人のうち3人で完全離脱ができた。平成11年(8~13年)の追跡で再発を認めていない。Neumannら⁷⁾は4人に行い、術後合併症なく、機能の温存されているという。Leeら⁸⁾は手術した14人中、平均11.5の追跡で21%に再発を認めているという。

今回の著者らの症例では、術中比較的容易に正常な副腎皮質部分を見出すことができ、副腎皮質のみをin situに温存しえたと考えている。副腎皮質機能の維持はACTH刺激試験で証明され、再発の可能性はまだ追跡期間が短い、認められていない。従って、遺伝性の両側褐色細胞腫では、術後の必要性や急性副腎不全の危険性を考えると、術中正常な皮質組織の同定が確実に出来れば、副腎皮質温存両側副腎摘出術は選択されるべき術式の一つと考えられた。

References

- 1) Neumann HPH, Berger DP, Sigmund G, et al: Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med* 329: 1531-1538, 1993
- 2) Heerden van JA, Sizemore GW, Carney JA, et al: Surgical management of the adrenal glands in the multiple endocrine neoplasia syndrome type 2. *World J Surg* 8: 612-621, 1984
- 3) Takami H: *RET* proto-oncogene mutation analysis for multiple endocrine neoplasia type 2. *Arch Surg* 133: 679, 1998
- 4) Okamoto T, Obara T, Ito Y, et al: Bilateral adrenalectomy with autotransplantation of adrenocortical tissue or unilateral adrenalectomy: treatment options for pheochromocytomas in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Endocr J* 43: 169-175, 1996
- 5) Graaf J S de, Lips C J M, Rutter J E, et al: Subtotal adrenalectomy for pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2A. *Eur J Surg* 165: 535-538, 1999
- 6) Elisabeth E, Staffan G, Fredrik N, et al: Long term experience after subtotal adrenalectomy for multiple endocrine neoplasia type IIa. *Eur J Surg* 165: 431-435, 1999
- 7) Neumann H P H, Reincke M, Bender B U, et al: Preserved adrenocortical function after laparoscopic bilateral adrenal sparing surgery for hereditary pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 2608-2610, 1999
- 8) Lee J E, Curley S A, Gagel R F, et al: Cortical-sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma. *Surgery* 120: 1064-1071, 1996
- 9) Laimore T C, Ball D W, Baylin S B, et al: Management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia type 2 syndromes. *Ann Surg* 217: 590-603, 1993
- 10) Telenius-Berg M, Ponder M A, Berg B, et al: Quality of life after bilateral adrenalectomy in multiple endocrine neoplasia type 2. *Henry Ford Hosp Med J* 37: 160-161, 1989