Labetalol により血圧をコントロールできた 悪性褐色細胞腫の1例

菅 野 理
平 野 順 治
平 野 和 彦
山形大学医学部泌尿器科学教室
(主任: 鈴木駿一教授) 久 保 田 洋 子
沼 沢 和 夫
川 村 俊 三

MALIGNANT PHEOCHROMOCYTOMA: —Blood Pressure Controlled by Labetalol

Osamu Sugano, Junji Hirano, Kazuhiko Hirano, Yoko Kubota,
Kazuo Numasawa and Shunzo Kawamura

From the Department of Urology, Yamagata University School of Medicine, Yamagata
(Director: Prof. K. Suzuki)

We report a case of ectopic malignant pheochromocytoma its blood pressure was well controlled by Labetalol for 2 years and 6 months.

The patient was a 35-years-old man, who hospitalized on August 9, 1980, with complaints of cold sensation of extremity, sweating and headache.

Only plasma noradrenaline high and no evident findings of distant metastasis, we diagnosed ectopic benign pheochromocytoma. The patient was operated, but the tumor was unremovable.

Therefore labetalol was administered, which led to successful control of blood pressure.

After 1 year and 3 months distant metastases developed and diagnosis of malignant pheochromocytoma was made.

Lung metastases were stable for 6 months by chemotherapy of Endoxan, Aclacinon and Vincristine, but thereafter they became progressive and he died on March 15, 1983 with DIC.

It seems that Labetalol is effective to control hypertension with pheochromocytoma.

要旨: 悪性褐色細胞腫に2年6カ月間ラベタロールを投与し血圧を良好にコントロールできた1症例を報告する。

患者は35歳男性で、末梢冷感、発汗発作、頭痛を主訴に1980年8月9日入院した。術前検査はNoradrenarineのみが高値で、かつ遠隔転移が確認されず、異所性良性褐色細胞腫と診断し手術を施行したが、摘出不可能であった。そこで術後よりLabetalolを投与し、血圧のコントロールを行っていたが、1年3カ月後に肺及び骨転移をきたし悪性褐色細胞腫と診断した。Endoxan, Aclacinon, Vincristineによる化学療法で、肺転移巣は6カ月間不変であったが、その後増悪し、DICを合併し1983年3月15日死亡した。

褐色細胞腫の血圧のコントロールにLabetalolは有効であると考えられた。

緒 言

褐色細胞腫はクロム親和性組織かつ発生する稀な腫瘍で、大部分は副腎髄質から発生する良性腫瘍であり、異所性褐色細胞腫あるいは悪性褐色細胞腫はそれぞれ

約10%にすぎず、さらに稀である。良性、悪性の診断は組織学的には困難で、非クロム親和性組織への遠隔転移の確認で悪性褐色細胞腫と診断される。

褐色細胞腫は外科的に摘出すればほぼ完治するが、

摘出不可能な場合は、薬物による血圧のコントロールが重要である。われわれは、異所性悪性褐色細胞腫の1例に対し2年6カ月間の長期にわたり、Labetalolを投与し、血圧を良好にコントロールし得たのでここに報告する。

症 例

患者：35歳男性，会社員。
初診：1980年8月2日。
主訴：末梢冷感，発汗発作，頭痛。
家族歴：特記すべき事はない。
既往歴：20歳時虫垂切除術。
現病歴：17歳時高血圧を指摘され数カ月間降圧剤の投与を受けていたが，自覚症状がないため放置していた。1977年頃より起床時に末梢冷感及び発汗の発作が数カ月に1回くらいみられた。発作は約半日持続するが，安静によって消失していた。1980年4月になると，これらの発作の間隔が短くなり，さらに頭痛，心悸亢進を伴うようになったため，近医を受診したところ，褐色細胞腫を疑われ当院第1内科に紹介された。その後手術目的で当科に転科した。
現症：身長176.7cm，体重66.5kg，脈拍正常，血圧180/130mmHg，顔面紅潮，眼瞼結膜正常，眼底KW II，胸部ではLevin 5/6の収縮期心雑音を聴取した。右季肋部に小児頭大，表面凹凸不整，可動性のない腫瘤を触知した。表在リンパ節の腫脹は認められず，神経学的検査も正常であった。入院時血圧は180/130mmHgであったが，変動が激しく2～3日毎に収縮期血圧が250mmHg以上に上昇する発作がみられた。
検査成績：一般検査ではWBC $7.9 \times 10^3/\text{mm}^3$ ，RBC $495 \times 10^4/\text{mm}^3$ ，Hb 15.0g/dl，Ht 43.5%と正常。血液生化学検査ではTB 7.4g/dl，GOT 37IU，GPT 44IU，LDH 187IU，Al-p 66IUと肝機能正常，BUN 23mg/dl，Cr 1.0mg/dl，Na 145mEq/L，K 3.6mEq/L，Cl 103mEq/Lと腎機能正常であるが，FBS 144mg/dlで50g，OGTTでは糖尿病型を呈した。基礎代謝は+27%～+37%と亢進していた。
つぎに内分泌学的検査では血中Adrenalineは正常であるが，Noradrenalineは正常上限の34倍と異常高値を示した。尿中でも同様にNoradrenaline，Dopamine，VMA，Normetanephrineが異常高値を示した。Cortisol，Aldosteroneがやや高値を示しRenin活性もやや高値であった（Table 1）。Regitine試験は，Regitine 5mg静注で90秒後に血圧が180/120mmHgから132/80mmHgに低下し陽性であった。

Table 1 初回入院時，内分泌学的検査成績（）正常値

PLASMA			
Adrenaline	79	pg/ml	(120)
Noradrenaline	11800	pg/ml	(40—350)
Dopamine	140	pg/ml	(700)
PRA	4.79	ng/ml/h	
T3	1.3	ng/ml	(0.8—1.8)
T4	5.16	μg/dl	(3.32—8.94)
Cortisol	24.6	μg/dl	(4.9—14.7)
URINE			
Adrenaline	1.1	μg/day	(12.0)
Noradrenaline	2840	μg/day	(10.0—90.0)
Dopamine	3000	μg/day	(100—700)
Metanephrine	0.13	mg/day	(0.01—0.30)
Normetanephrine	23.00	mg/day	(0.05—0.40)
VMA	107.4	mg/day	(4.7—11.4)
17-OHCS	10.3	mg/day	(3.1—8.7)
17-KS	9.8	mg/day	(4.2—12.4)
Aldosterone	32.03	μg/day	(2—20)

X線検査：IVP：右腎上方と内方に複数の腫瘍があり，ring 状の石灰化を伴っている。腎盂腎杯は著明に圧排されているが破壊像はない（Fig. 1）。CT scan；右腎の上方，内方，前方に接した約20×15×10cm 大の腫瘍があり右腎との境界は不明瞭である。上方は肝下面に大きく伸展発育しているが，肝への転移は認められない。内方は大動脈を越えており下大静脈は描出されていない（Fig. 2A）。
胸部X-P：心肥大を認めるのみで転移巣は認められない。副腎シンチグラフィー（¹³¹I-アシドステロール）；両側副腎は同程度に描出されており右副腎の挙上は認められる（Fig. 3）。
以上の所見より異所性褐色細胞腫と診断し手術に備えた。術前の血圧のコントロールのためにPOB 30

Fig. 1 IVP：右腎盂腎杯の側方への著明な圧排像がみられる。

Fig. 2 CT scan：初回入院時(A)，1年3ヵ月後(B)，
原発巣の増大と中心壊死の増大がみられる。

Fig. 3 副腎シンチグラフィー：両側とも同程度の集積を認め右副腎は挙上されている。

mg/日，Propranolol 30mg/日より投与を開始したが、
血圧を200mmHg以下に保つためにはPOB 60mg/
日，Propranolol 60mg/日を必要とした。さらに1,000
mlの過剰輸血を行い1980年9月8日手術を行った。

手術所見：全身麻酔下に左側臥位とし，右腰部斜切
開さらに右傍腹直筋切開を加え後腹膜腔に達した。腫

瘍は右腎上極と一塊となり境界は不明であった。上方
は肝を著明に圧排しており，左方は大動脈より4横指
左側に達しており大きさは触診上約20×15cmであっ
た。下大静脈は腫瘍により後方から圧排され径約5cm
に扁平化し，精巣静脈が側副血行路として発達，径1.5
cmに拡張，蛇行しながら腎門部に達していた。腫瘍と
左腎動静脈との関係は不明であり，さらに大動脈は腫
瘍の後方に位置し腫瘍との剝離は不可能であったため
に摘出を断念せざるを得なかった (Fig: 4)。

術後経過：腫瘍の摘出が不可能であったため，術後
の血圧のコントロールにLabetalolを用いる事にし
た。Labetalol 100mg 経口試験を行ったところ，90分
後に収縮期血圧が220mmHgから最低の160mmHgに
なり，効果が8～9時間持続する事がわかった。この
結果からLabetalol 300mg/日より投与を開始したが，
深夜に高血圧発作がみられる事が多く，800mg/日 6時
間毎投与に増量し，血圧は収縮期圧150～180mmHg，
拡張期圧50～110mmHgに安定するようになったため
退院した。

ところが，1982年1月初旬に咳嗽，熱発がみられ近
医を受診したところ肺野の異常陰影を指摘され再入院
となった。再入院時には熱発，咳嗽があり胸痛，腰痛
を訴えていた。

再入院時検査成績では白血球増加をみた以外には，
血液生化学検査上特に異常を認めなかった。

Fig. 4 手術時所見模式図

Fig. 5 胸部 X-P：再入院時 (A), 化学療法後 (B), 肺転移巣の縮小がみられる。

X線検査：胸部 X-P：全肺野に多数の転移巣が認められた (Fig. 5A). CT scas；原発巣は増大しており

中心壊死も広範になっている (Fig. 2B). 骨シンチグラフィで肋骨、椎骨に集積を認めた, Ga シンチグラフィでも同部位に集積を認めたが, 他の明らかな集積は認められなかった. 以上肺, 骨への遠隔転移が確認されたため, 悪性褐色細胞腫と診断した.

再入院後経過：はじめに cis-DDP 単独投与による化学療法を開始したが, cis-DDP 250mg 投与後も肺転移巣は不変であった. そこで Endoxan, Aclacinon の2者併用療法に変更したが肺転移巣の増大をみたため, さらに Vincristine を追加し 3者併用療法を行った. なお腰痛に対して持続硬膜外麻酔を同時に行った. Aclacinon 580mg, Endoxan 500mg, Vincristine 6mg 投与時点において自覚症状の寛解をみたが, 骨髄抑制が顕著となったため, Aclacinon, Vincristine を中止し Endoxan 単独投与のみとし, 1982年5月より外来で経過を観察した. 6月頃より肺転移巣の縮小がみられ (Fig. 5B), さらに同年9月頃より Labetalol 800 mg/日では低血圧発作をみるようになったため, 600 mg/日に減量し血圧は安定していた. 経過中 Noradrenaline の量と血圧には相関がみられなかった (Table 2).

しかし, 1982年12月に激しい腰痛を訴えるようになり, 翌年1月には腰痛及び下肢のしびれが増悪し歩行困難となったため再々入院となった. X-P 上頸椎, 腰椎に著明な骨破壊の所見がみられた. 入院後 Vinblastine を投与したが, 骨髄抑制が強く化学療法を断念し, 除痛を目的に持続硬膜外麻酔及び頸椎, 腰椎への

Table 2 血中 Noradrenaline と血圧の経時的変化

Linac 照射療法を行ったところ、頸椎では4,000radの照射で完全な除痛効果が得られ、また腰椎では7,000radの照射で部分的寛解が得られた。しかし1983年3月に入りDICを合併し1983年3月15日永眠した。剖検は家族の承諾が得られず行えなかった。

考 案

褐色細胞腫はクロム親和性組織から発生する稀な腫瘍である。その大部分は副腎髄質から発生する良性腫瘍であり、異所性あるいは悪性褐色細胞腫はさらに稀である。悪性褐色細胞腫の頻度は欧米ではRemine¹⁾は13.1%、Modlin²⁾は6.9%と報告している。本邦においては佐藤ら³⁾の集計によると、526例の褐色細胞腫のうち20例(3.8%)にすぎない。褐色細胞腫は良性、悪性の診断が組織学的には困難で非クロム親和性組織への遠隔転移を確認する事で悪性褐色細胞腫と診断される⁴⁾。今回の症例では初回時遠隔転移は確認されず、血中ではNoradrenalineのみが高値を示し、また副腎シンチグラフィにて両側副腎に同程度の集積がみられたことから、異所性良性褐色細胞腫と考え手術を行ったが摘出できず、1年3カ月後に遠隔転移を確認し悪性褐色細胞腫と診断した。

褐色細胞腫は外科的に摘出できればほぼ完治する疾患であるが、今回のように摘出できない時には薬物による血圧のコントロールが重要となってくる。褐色細胞腫の薬物療法として、かつてはPOBが用いられていたが入手困難になった現在はLabetalolやPrazosinやE 643が用いられるようになった。

われわれはE 643を試みたが効果が1時間と短く実用性がないと判断し、Labetalolを投与した。

Labetalolは α 受容体遮断作用と β 受容体遮断作用の両作用をもち、Rosei⁵⁾により褐色細胞腫に有効であると報告されて以来、その効果は広く認められている。本邦においては吉永⁶⁾がLabetalolを投与した45例を集計し、45例中33例(73%)に有効であったと報告している。

Labetalolの投与量については、Labetalol 100mg経口試験を行ったところ、諸家らの報告のごとく90分後に収縮期血圧が220mmHgから160mmHgと最低に達し、8～9時間の持続効果が得られたことから6時間投与が望ましい方法と考えられた。また1日の投与量についてはLabetalolが血中カテコールアミンに変化を与えない事、及び全経過を通じ血中カテコールアミンの量と血圧には相関がない事(Table 2)より血圧を指標に1日量を決めるのが良いと考えられた。

Labetalolは β 受容体遮断作用が強く、起立性低血圧の副作用が報告されているが、われわれの症例では2年6カ月間の長期にわたり特に副作用も認められず投与可能であった。

悪性褐色細胞腫にはAdriamycin, Endoxanなどの化学療法や放射線療法が行われているが、一般に無効とされている⁷⁾。われわれはEndoxan, Aclacinon, Vincristineによる化学療法と骨転移巣に対してLinac照射療法を行った。その結果肺転移巣は6カ月間不変であったが、その後増悪がみられた。また骨転移による疼痛はLinac照射により症状の改善が認められた。

結 語

異所性悪性褐色細胞腫に対してLabetalolを2年6カ月の長期にわたり投与し、副作用も認めず血圧が良好にコントロールされた1症例を報告した。

本論文の一部は、第47回日本泌尿器科学会東部連合総会において発表した。

Labetalolを提供いただいた(株)日本グラクソに感謝する。

文 献

- 1) Remin William H., Chong Guan G., Van Heerden John A., Sheps Sheldon G., Harrison J.R. and Edger, G.: Current management of pheochromocytoma. *Ann. Surg.*, 179, 740—748, 1974.
- 2) Modlin, J.R.I.M., Shepherd Frandon A., Johnston, I.D.A., Kennedy, T.L., Montgomery, D.A. D. and Welbourn, R.B.: Pheochromocytomas in 72 patients: Clinical and diagnostic features, treatment and long term results. *Br. J. Surg.*, 66, 456—465, 1979.
- 3) 佐藤辰男, 大石誠一, 岩田大輔, 梅田照久: 褐色細胞腫. *日本臨床*, 41巻, 春季臨時増刊号, 879—890, 1983.
- 4) Dawis Peter, Peart, W.S. and Vant Hoff W.: Malignant pheochromocytoma with functioning metastasis. *Lancet*, II: 274—275, 1955.
- 5) Rosei E. Agabiti, Brown, J.J., Lever, A.F. and Robertson, A.S.: Treatment of pheochromocytoma and of clonidine withdrawal hypertension with labetalol. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 3(Suppl.), 890—815, 1976.
- 6) 吉永, 他: 褐色細胞腫に対するLabetalolの治療効果. *ホルモンと臨床*, 31, 183—192, 1983.
- 7) Drasin Harry: Treatment of malignant pheochromocytoma. *West. J. Med.*, 128(2), 106—111, 1978.

(1983年7月25日受付)