褐色細胞腫における糖代謝異常

はじめに

本号に掲載された岡本ら¹⁾の報告は、腫瘍摘出術後に予期せぬ低血糖を発症した褐色細胞腫の一例である。褐色細胞腫では術中・術直後に急激な血中カテコラミン濃度の変動により著しい血圧変動を生じるが、同時に重篤な血糖変動も生じうることを喚起させる貴重な報告である。褐色細胞腫は耐糖能異常や脂質代謝異常などの代謝異常を合併し、メタボリックシンドロームと同様の臨床所見を示す。術前にインスリンなどの血糖降下治療を施行している症例はもとより、施行していない症例においても周術期には慎重な血糖管理が必要である。

糖代謝異常の頻度

褐色細胞腫では、25~75%に糖代謝異常を合併することが報告されている^{2),3)}。自験61例を対象とした検討(未発表)では、カテコラミンによる脂肪分解促進作用で体重が減少する症例が多いことから、body mass index (BMI) $25 \text{ kg} \cdot \text{m}^{-2}$ 以上の肥満は8例(13%)と少ないが、インスリン抵抗性の指標であるhomeostasis model assessment insulin resistance (HOMA-R)の高値を37例(61%)、糖尿病、耐糖能異常を36例(59%)に認めた。褐色細胞腫はカテコラミン分泌性と非分泌性に分類され、カテコラミン分泌性にはアドレナリンとノルアドレナリンの両者を分泌するタイプ(A+NA型)とノルアドレナリン(NA型)のみを分泌するタイプがある。我々の検討(未発表)では、糖代謝異常の合併頻度は非分泌性より分泌性で、NA型よりA+NA型で高いことから、褐色細胞腫の糖代謝異常にカテコラミンやその受容体が密接に関与していることが示唆される。また、ノルアドレナリンが α 受容体に、アドレナリンが α と β 受容体に作用することを考えると、 β 受容体作用が耐糖能異常の病態に、より大きく関与する可能性が考えられる。

アドレナリンが耐糖能におよぼす影響

アドレナリンによる血糖上昇作用機序は複雑である(Fig. 1)⁴⁾。生理的状态では、血糖が低下すると副腎

髄質からのアドレナリン分泌が亢進し、 β 受容体を介して膵臓からのグルカゴン分泌を刺激する。これにより肝臓からの糖新生が亢進し、末梢での糖利用を制限する。さらにアドレナリンはインスリン分泌を抑制、一連の神経ペプチドを動員する。このような作用の総和により結果的に血糖が上昇し、さらにアドレナリンは β 受容体を介してグルカゴンと同様に乳酸、アラニンなどの糖新生の前駆体を動員することですばやく糖新生を行う。カテコラミンのインスリン分泌抑制作用は α_2 受容体を介するが、一方で、 β 受容体刺激によりインスリン分泌は促進される。このため β 受容体刺激が優位である一部の褐色細胞腫症例では高インスリン血症も報告されている。さらに、カテコラミンはインスリン抵抗性を引き起こすことが報告されている。骨格筋では β_2 受容体刺激によりインスリンによるブドウ糖の取り込みが抑制される。カテコラミンによる糖利用抑制はインスリン受容体、チロシinkinase、グルコース輸送担体、解糖系などの各レベルの障害により生じる。

Wiesnerら⁵⁾は褐色細胞腫患者の術前後でeuglycemic hyperinsulinemic clampを施行し、耐糖能が正常な症例においても内因性カテコラミン過剰がインスリン抵抗性を惹起あるいは悪化させることを証明した。また、Ishiiら⁶⁾はインスリン分泌低下とインスリン抵抗性の増大により、糖尿病性ケトアシドーシスをきたした褐色細胞腫の症例を報告している。

術後低血糖発症の機序

褐色細胞腫の術後に低血糖を発症する機序は明確ではない。術後低血糖の原因として最も多いのは、インスリン治療中の糖尿病合併例における術前のインスリン投与である。手術直前までインスリン治療を行なう症例では、術直後のカテコラミン低下に伴う血糖の急激な低下を念頭に置き、細心の注意が必要である。

インスリン不使用例における低血糖の発症機序として、岡本ら¹⁾が考察しているとおり、 α 受容体刺激作用の解除によるインスリンの反跳的増加、 β 受容体刺激作用の解除による糖新生低下やグルカゴン分泌低下、インスリン感受性亢進などが考えられる。低血糖

Fig. 1 アドレナリンによる血糖上昇作用機序
(文献4から改変)

時にはインスリン分泌抑制、グルカゴン分泌亢進がより重要な防御反応である。岡本ら¹⁾の報告では低血糖時の血中インスリン濃度 (immunoreactive insulin, IRI) が高値ではなかった。しかし、呈示されている IRI が低血糖時に同時採血された数値であるとすれば、低血糖状態では抑制されるべき IRI が抑制されておらず、不適切にインスリン分泌が増加していると考えられる。この α 受容体作用の急激な変化を予防するために、術前の十分量の α 受容体遮断薬投与が有効である。さらに、 β 受容体作用の急激な低下によるインスリン感受性亢進も低血糖発症の誘因となりうる。また、本症例は術前にカテコラミンが基準値の 10~40 倍の高値であるにもかかわらず、著しい高血圧、頻脈、循環血漿量の低下を認めていないことから、カテコラミン受容体が down regulation を受けていたことが推測される。重要な血糖上昇機序である β 受容体の down regulation は、術後にグルカゴン分泌低下を介して低血糖の原因になる可能性がある。予防として α 受容体遮断薬とともに β 受容体遮断薬の術前投与が推奨される。

稀ではあるが注意を要するのが、褐色細胞腫とクッシング症候群の合併例である。カテコラミンとコルチゾールの同時産生腫瘍⁷⁾、一側副腎に髄質腫瘍と皮質腫瘍の 2 つが存在する症例⁸⁾、褐色細胞腫が adrenocorticotrophic hormone (ACTH)⁹⁾ や corticotropin-releasing hormone (CRH)¹⁰⁾ を産生する症例が報告されている。特に、プレクリニカルクッシング症候群はクッシング症候群に特徴的な身体徴候が欠如しており、血中コルチゾール濃度も正常である。術前診断のためには ACTH の測定およびコルチゾール自律分泌

能を確認するためのデキサメサゾン抑制試験が必須である。プレクリニカルクッシング症候群のコルチゾール分泌能は顕性クッシング症候群に比べて低いと考えられるが、一過性の副腎不全、低血糖を生じる可能性があるため、褐色細胞腫を含めた副腎腫瘍の術前診断として、コルチゾール分泌能の評価も併せて行なう必要がある。

まとめ

褐色細胞腫では、術前に IRI 測定、経口糖負荷試験によるインスリン抵抗性の評価を行なうこと、十分量の α および β 受容体遮断薬投与を行なうこと、術後は低血糖発症の可能性を常に考慮して定時的な血糖測定を行なうことが、術後の低血糖に対する迅速な対応のために重要である。

田辺 晶代

東京女子医科大学第二内科

(〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1)

Glucose metabolism in pheochromocytoma

Key words: ① catecholamine, ② insulin, ③ glucagon

Akiyo Tanabe

Department of Medicine, Institute of Clinical Endocrinology,
Tokyo Women's Medical University
8-1 Kawada-cho, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8666, Japan

J Jpn Soc Intensive Care Med. 2009;16:248~250.

文 献

- 1) 岡本亜紀, 呉原弘吉, 河野安宣, 他. 褐色細胞腫摘出術後に著明な低血糖を呈した一例. 日集中医誌. 2009;16:307-8.
- 2) Rofougaran R, Mooraki A, Bastani B. Insulin-requiring diabetes mellitus, hyperlipidemia, and anginal chest pains as prominent features of pheochromocytoma. Am J Nephrol. 1997;17:474-6.
- 3) Winocour PH, Masud T, Clark F, et al. Lipid and lipoprotein metabolism in familial combined hyperlipidaemia during treatment of sporadic pheochromocytoma: a case study. Postgrad Med J. 1992;68:371-5.
- 4) Cryer PE. Adrenaline: a physiological metabolic regulatory hormone in humans? Int J Obes Relat Metab Disord. 1993;17:S43-6.
- 5) Wiesner TD, Blüher M, Windgassen M, et al. Improvement of insulin sensitivity after adrenalectomy in patients with pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab. 2003;88:3632-6.
- 6) Ishii C, Inoue K, Negishi K, et al. Diabetic ketoacidosis in a case of pheochromocytoma. Diabetes Res Clin Pract. 2001;54:137-42.
- 7) 木村 崇, 白井 健, 稲本 将, 他. プレクリニカルクッシング症候群を呈した褐色細胞腫の1例. ホルモンと臨. 2007;55:162-70.
- 8) Kastelan D, Ravic KG, Cacic M, et al. Severe postoperative hypoglycemia in a patient with pheochromocytoma and preclinical Cushing's syndrome. Med Sci Monit. 2007;13:CS34-7.
- 9) Oh HC, Koh JM, Kim MS, et al. A case of ACTH-producing pheochromocytoma associated with pregnancy. Endocr J. 2003; 50: 739-44.
- 10) Bayraktar F, Kebapcilar L, Kocdor MA, et al. Cushing's syndrome due to ectopic CRH secretion by adrenal pheochromocytoma accompanied by renal infarction. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2006;114:444-7.

受付日2008年9月22日
採択日2008年10月1日

今号のハイライト⑥

日集中医誌. 2009;16:250~253.

急性循環不全と経皮的心肺補助法 (percutaneous cardiopulmonary support, PCPS)

はじめに

経皮的心肺補助法 (percutaneous cardiopulmonary support, PCPS) は, 右房から静脈血を脱血し, 人工肺で酸素化した後に大腿動脈から返血することで体循環維持を行う方法で, 1983年にPhillipsらが初めて心肺停止患者に対し緊急心肺蘇生や循環維持を目的に臨床応用を開始した¹⁾。我が国でも1988年頃から使用されるようになり, 緊急あるいは待機的に, また分野としても心血管外科領域, 循環器内科領域, そして救急領域と広く使用されるようになっていく。

PCPSは, 強力な体循環保持効果を持っているが, 決して最終の治療手段ではないので, 原因疾患に対する治療が同時に行われることが必須であり, 全ての心肺停止例や循環不全例に対して適応となるわけではない。日本循環器学会の急性心不全治療ガイドラインでは, 大動脈バルーンパンピング (intra-aortic balloon pumping, IABP) を用いても循環補助が不十分な症例や, 心肺停止あるいは心原性ショック症例に対する緊急心肺蘇生や重症冠動脈疾患症例のpercutaneous

coronary intervention (PCI) 時の循環補助 (supported PCI) に適用されるとしているが, Fig. 1に示すように, その後に疾患に応じた治療の必要性ないしは, left ventricular assist device (LVAS) への移行が記載されている²⁾。一方, 救急領域では, 原因不明での心肺停止を含めた急性循環不全例に対しては, 原因の診断を行って原因治療の可能性を考慮する以前にショック臓器を保持する目的で装着しなければならない場合が多いため, ある一定の適応基準を設けてPCPSの使用を行っている。今号で笠岡ら³⁾は, Nagaoら⁴⁾の基準を参考にして施設基準を決定している。Table 1にいくつかの施設の基準を示すが⁵⁾, 一定の基準があるわけではない。これまでの報告で, 急性循環不全に対する治療成績が0~60%と, 報告により差が生じているのも⁶⁾, 適応の基準に相違があるためと考えられる。さらに, 適応基準以外に多くの因子が関与し得る。心肺停止時間, 目撃者によるcardiopulmonary resuscitation (CPR) の有無, PCPSまでの導入時間, 心肺停止に至った原因疾患, 並存疾患などの既往歴, 低体温療法などの後療法などである。笠岡らは, 本論文³⁾で主