臨床 褐色細胞腫患者のNa負荷量の変化に対する尿中および

血中カテコールアミン値の反応

国立循環器病センター内科

斎藤 文雄◇ 吉見宏樹 下崎芳里 石井達男 阿部 仁 出口不二夫
木村玄次郎 小嶋俊一 横内正利 倉持衛夫 伊藤敬一

概要 褐色細胞腫の1例において、1日食塩摂取量を増減し、高塩期および低塩期において尿中ノルエピネフリン(U-NE)、尿中エピネフリン(U-E)の1日排泄量を測定した。又各期で生食点滴静注(1l/2hours)、フロセマイド40mg静注負荷を行ない、それぞれ血漿ノルエピネフリン(P-NE)、血漿エピネフリン(P-E)および血圧を経時的に測定した。U-NEは高塩期 $787 \pm 94 \mu\text{g}/\text{日}$ に比し、低塩期 $1520 \pm 336 \mu\text{g}/\text{日}$ と高値を呈した。生食負荷により、P-NEは低下した(低塩期では負荷前 4741 pg/ml , 後 120 分 値 1854 pg/ml)。フロセマイドにより血圧、P-NEは低塩期で著明に上昇した。以上より、褐色細胞腫患者においても、Naおよび体液量の変化に対し、尿中および血中カテコールアミンはよく反応することが示唆された。

〔日内会誌 75:1741~1745, 1986〕

緒言

正常者、本態性高血圧者における食塩摂取量の増減による血中、尿中カテコールアミンの変化についての報告はあるが褐色細胞腫患者における報告はない。又極度の減塩やフロセマイド負荷による発作の出現は報告されているが詳細な検討はなされていない。そこで著者らは、発作の軽度な1症例において、食塩摂取量の増減、生食負荷、フロセマイド負荷などを行ない、その際のカテコールアミンの変化を検討し、興味ある結果を得たので若干の考察を加え報告する。

症例

患者： 37才、男性。

主訴： 頭重感、顔面の熱感、発汗、咽喉部から胸部の圧迫感(いずれも発作性)。

既往歴： 37才、胃潰瘍。

現病歴： 昭和58年6月健診時、血圧正常。昭和

59年5月26日、夕食後突然に悪心、嘔吐(吐血)出現。他院へ緊急入院し、内視鏡にて胃潰瘍と診断され加療した。同院入院中に時折血圧値が $220/120 \text{ mmHg}$ 以上となり、同時に上記の主訴を認める様になった。同院退院後、同年7月4日当センター受診、精査のため、入院となった。

入院時現症： 身長 163 cm 、体重 58.8 kg 、脈拍 $48/\text{分}$ 、整。血圧 $126/76 \text{ mmHg}$ 。眼瞼結膜に貧血なく、眼球結膜に黄疸なし。口腔、舌、頸部に異常を認めず。心濁音界拡大および心雑音なし。肝脾腎触知せず。四肢に浮腫、チアノーゼなし。神経学的にも異常をみとめなかつた。

検査所見： 末梢血液所見に異常なく、血清電解質(Na 139.0 mEq/l , K 4.0 mEq/l)、血清クレアチニン 1.2 mg/dl 、その他生化学的検査にも異常を認めなかつた。PSP(15分値)42%、胸部X線写真上CTR 42.4%、心電図上SVI+RV5=48mm

〔昭和60年9月2日受稿〕

The effect of changes in sodium load on plasma and urinary catecholamine in a patient with uncomplicated pheochromocytoma

Fumio SAITO, Hiroki YOSHIMI, Yoshisato SHIMOZAKI, Tatsuo ISHII, Hitoshi ABE, Fujio DEGUCHI, Genjiro KIMURA, Shunichi KOJIMA, Masatoshi YOKOUCHI, Morio KURAMOCHI and Keiichi ITO, Department of Internal Medicine, National Cardiovascular Center, Suita

他異常なし。眼底所見はScheie H¹S⁰であつた。CEA, 下垂体ホルモン, 血中カルシトニンも正常であつた。

食塩摂取が7g/日の時期の検査で, 安静時臥位血漿レニン活性 (PRA) 7.6 μ g/ml/h, 血漿アルドステロン濃度 (PAC) 18.1 μ g/dl, U-NE 1079.0 μ g/日, U-E 22.4 μ g/日, クロニジン0.3mg経口投与前, 後 (3時間) のP-NEは3600, 4630pg/mlと低下を認めず何れも高値であつた。しかしグルカゴン1mg静注負荷ではP-NE, P-Eは増加しなかつた。右副腎静脈よりのカテーテル採血ではP-NE 45800pg/ml, P-E 2300pg/mlと著明な高値を示した。¹³¹I-MIBGシンチグラフィは陰性であつたが,

図1. 本症例の腹部NMR像: 矢印に囲まれた部位に腫瘍。

図2. 摘出した腫瘍組織所見 (H・E染色, $\times 200$)

CT, 超音波検査, NMR (図1), 動脈造影にて右副腎部位の腫瘍を確認した。腎動脈造影, 分腎レニン採血にて腎血管性高血圧は否定された。手術にて摘出した右副腎部位の腫瘍は, 病理組織学的に褐色細胞腫と確診された (図2)。又, 術後7カ月経過時点でU-NE 68.9 μ g/日, U-E 4.0 μ g/日で再発は認めていない。

高, 低塩期の検査方法: 図3の様に, 高塩食 (NaCl 18g/日) を9月7日より9月13日まで, その後, 低塩食 (NaCl 3g/日) を9月29日まで行ない, 再び高塩食を10月7日まで, その後, 又低塩食とした。この間午前7時より翌日午前7時までの尿を連日塩酸蓄尿しU-NE, U-E, ナトリウム排泄量 (U-Na) を測定した。生食点滴静注負荷 (1 l/2h) を9月29日 (低塩期), 10月6日 (高塩期) に, フロセマイド静注負荷 (40mg one bolus) を10月8日 (高塩期), 10月12日 (低塩基) に施行した。両負荷ともに午前7時に排尿後, 左前肘静脈にエラスター針を留置し, 右上腕にcolin社 (sphyngmomanometer BP-103) 自動血圧計を装着し血圧測定を開始, 安静30, 45分後 (それぞれ負荷前15, 0分) に負荷前採血を行ない, 負荷開始後30, 60, 90, 120分後に採血した。又, 生食負荷と同様に5%ブドウ糖1l負荷を体液量の変化のみの影響を見るために低塩期に行なつた。又, 腫

図3. 高, 低塩期のU-NE, U-Eの変化。高塩期に比して低塩期でU-NE, U-Eともに高値である。

瘍摘出前後の比較のため術後3週、4週にそれぞれ低塩食、高塩食摂取とし、それぞれにおいてU-Na, U-NE, U-Eを測定し、低塩基でフロセマイド負荷を行なった。

U-Naは蛍光光度計KLiNa flame (Beckman社)にて、U-NE, U-E, P-NE, P-Eは尿、血漿をアルミナ吸着法にて前処理しTHI蛍光反応後、蛍光検出器(島津RF-500LCA)にて、PRAはRIA法(トラベノール社製キット使用)、PACはRIA法(ダイナボット社製キット使用)にて測定した。

結 果

(1) 高、低塩食のU-NE, U-Eおよび血圧値(BP)に及ぼす影響: U-NEは、高塩期には 787 ± 94 (平均 $\pm$ SD) $\mu\text{g}/\text{日}$ ($n=14$)で9月8日($1003 \mu\text{g}/\text{日}$)を除き $900 \mu\text{g}/\text{日}$ 以下であったが、低塩期には平均 $1520 \pm 336 \mu\text{g}/\text{日}$ ($n=10$)と上昇し、全て $1100 \mu\text{g}/\text{日}$ 以上であった。U-Eも同様に高塩期の $28.6 \pm 3.1 \mu\text{g}/\text{日}$ に対し、低塩期には $45.9 \pm 10.3 \mu\text{g}/\text{日}$ と上昇した(図3)。9月29日(低塩期)、10月7日(高塩期)の、負荷前安静臥位時の安定した10分間の血圧を比較すると $111 \pm 8/78 \pm 3 \text{ mmHg}$ と $116 \pm 8/72 \pm 5 \text{ mmHg}$ (それぞれ $n=7$)で著変は認めなかった。

(2) 生食負荷時のBP, P-NE, P-E, PRA, PACの変化: BPは高塩期では生食負荷によって変化しなかったが、低塩期では生食負荷前15分間の平均値 $111 \pm 8/78 \pm 2 \text{ mmHg}$ ($n=8$)から後50

分~60分の平均値 $97 \pm 3/71 \pm 3 \text{ mmHg}$ ($n=6$)、後110分~120分の平均値 $101 \pm 3/72 \pm 3 \text{ mmHg}$ ($n=6$)と軽度低下した。P-NE, P-Eは、高、低塩期とも生食負荷で明らかに低下し、特に低塩期でP-NEは前値の平均 4741 pg/ml (前15分 4259 , 前0分 5222 pg/ml)から120分後には 1854 pg/ml まで低下した。PRAも高、低塩期とも生食後低下した。PACは高塩期には変化しなかったが、低塩期には低下した(表1)。

(3) 5%ブドウ糖負荷時のBP, P-NE, P-E, PRA, PACの変化(低塩期): ブドウ糖負荷後BPの変化は明らかでなく、P-NE, P-Eは低下、PRA, PACの変化は明らかでなかった(表2)。

表1. 低塩期, 高塩期それぞれにおける生食負荷時のP-NE, P-E, PRA, PACの変化

低 塩 期					
	前(前15分, 0分) 値の平均	後30分	60分	90分	120分
P-NE (pg/ml)	4741	2412	4036	2420	1854
P-E (pg/ml)	100	58	94	82	64
PRA (ng/ml/h)	8.1	8.7	6.3	5.1	4.5
PAC (ng/dl)	13.0	10.7	8.9	8.1	7.3

高 塩 期					
	前(前15分, 0分) 値の平均	後30分	60分	90分	120分
P-NE (pg/ml)	3518	2476	2208	2428	2360
P-E (pg/ml)	90	40	60	40	52
PRA (ng/ml/h)	2.5	2.4	2.1	1.7	1.6
PAC (ng/dl)	4.7	4.4	5.2	4.9	5.5

図4. 低塩期(a), 高塩期(b)のフロセマイド負荷時のBP, HRの変化

表2. 低塩期5%ブドウ糖負荷時(1l/2h)のP-NE, P-E, PRA, PACの変化

	前(前15分, 0分) 値の平均	後30分	60分	90分	120分
P-NE (pg/ml)	4558	3336	2460	2450	2828
P-E (pg/ml)	83	80	46	64	42
PRA (ng/ml/h)	7.1	5.8	6.8	6.7	6.4
PAC (ng/dl)	9.3	8.8	7.8	7.8	11.6

表3. 低塩食, 高塩食それぞれにおけるフロセマイド負荷時のP-NE, P-E, PRA, PACの変化

低 塩 期					
	前(前15分, 0分) 値の平均	後30分	60分	90分	120分
P-NE (pg/ml)	3273	4524	5079	4615	4127
P-E (pg/ml)	97	144	164	154	144
PRA (ng/ml/h)	9.5	21.4	18.7	20.7	19.8
PAC (ng/dl)	13.8	13.5	14.6	16.9	19.3
高 塩 期					
	前(前15分, 0分) 値の平均	後30分	60分	90分	120分
P-NE (pg/ml)	2774	4570	2596	3436	1756
P-E (pg/ml)	52	117	104	52	84
PRA (ng/ml/h)	2.1	5.6	5.4	6.1	5.2
PAC (ng/dl)	4.8	6.4	8.2	7.4	9.1

(4) フロセマイド負荷時のBP, P-NE, P-E, PRA, PACの変化: BPは高, 低塩期どちらにおいてもフロセマイド静注後上昇したが, 低塩期において昇圧がより早期に, より著明に認められた(図4a, b). P-NE, P-Eは, 高塩期では, 前に比しフロセマイド後30分でのみ明らかな上昇を示した. 低塩期ではP-E, P-NEは前に比してフロセマイド後30~120分にわたり上昇し, P-NEは前値の平均3273pg/ml(前15分3333, 前0分3214pg/ml)から後60分には5079pg/mlまで上昇した. PRA, PACは当然フロセマイド後, 高, 低塩期とも上昇した(表3).

(5) 腫瘍摘出後の検査結果: 腫瘍摘出後3週~4週における食塩摂取量の変化では, 最終3日間のU-NEの平均は低塩期107±19, 高塩期57±11μg/日, U-Eは10±1から5±1μg/日といずれも高塩食で低下した. U-Naは低塩期39±4, 高塩期345±80mEq/日であつた.

術後, 低塩期にフロセマイド負荷を行ない, BP

表4. 術後, 低塩期フロセマイド負荷時のP-NE, P-E, PRA, PACの変化

	前(前15分, 0分) 値の平均	後30分	60分	90分
P-NE (pg/ml)	396	433	469	447
P-E (pg/ml)	17	22	27	24
PRA (ng/ml/h)	18.8	22.6	29.6	36.0
PAC (ng/dl)	16.8	17.8	19.8	16.0

は前15分間の平均値98±5/70±4mmHg (n=8)であつたのが後15分頃より上昇傾向を認め, 後30~40分の平均値は108±4/79±3mmHg (n=6)となり後120分以後も同様に軽度上昇を認めた. 又, P-NE, P-Eは術前に比してももちろん低値であるがフロセマイド後上昇し, PRAは術前と同様以上に上昇した(表4).

考 案

正常者での食塩摂取とU-NE, P-NEの変化については, これまでにも, いくつかの報告がある. Luftら¹⁾は正常者において食塩摂取量を変化させた際のU-NEおよび立位2時間後のP-NEは1日尿中Na排泄量と逆相関する事を認めている. Campeseら²⁾も正常者において早朝安静臥位時P-NEと1日尿中Na排泄量との間に逆相関を見いだしている.

褐色細胞腫を有する本症例の術前においても, 慢性および急性の食塩負荷でU-NE, P-NEは低下し, 逆に減塩, フロセマイド負荷により上昇した. これらの変化を来した主な原因として正常者に見られると同様, 交感神経終末でのカテコールアミンの放出, 再吸収の変化によるか, 又は腫瘍そのものよりの分泌量の変化によるかが考えられる. Bravoら³⁾は, 褐色細胞腫を有する例でもhead-up tiltやクロニジン負荷時の交感神経の調節機構が保たれていると報告している. 本症例の正常化したと思われる術後の塩分摂取増減においてもU-NEが低塩期で高塩期に比して多い事, フロセマイド負荷でP-NEが増加する事からも, 術前の本例における種々のNaバランスの変化に対する尿, 血中NEの変化も, 交感神経終末でのNEの放出, 再吸収の変化が正常者と同様に起きている可能性

が考え易い。5%ブドウ糖負荷でみられたP-NE低下には、明らかなPRA低下を伴わずアンギオテンシン系のカテコールアミンへの影響は少ないと思われる。本症例では、例えば低塩期フロセマイド負荷で前3273pg/mlから後60分5079pg/mlと正常者のP-NEの変化に比して著明な変化が見られた。人においてどの程度の量のカテコールアミンが末梢組織へ蓄積されるかについては不明であるが、Bravo⁴⁾は、腫瘍摘出術1週間後においてもP-NEが高値である事を認めた。又、Hengstmann⁵⁾は3症例で術後1週間においても尿中カテコールアミンやその代謝物が多かつた事を報告している。又、Engelman⁶⁾は、ヒスタミン静注による尿中カテコールアミンやその代謝産物の増加が腫瘍摘出後数日間持続することを報告した。末梢への多量の蓄積が可能であるなら、末梢での放出、再吸収がU-NE、P-NEへ関与することも充分に考えられる。図3に見られる様に、本症例においても、初めの高塩期から低塩期に入つた時、低塩期2、3日目ではU-NEは急激に2060、2120 $\mu\text{g}/\text{日}$ と増加を示し、低塩14、15日目では1340、1147 $\mu\text{g}/\text{日}$ であつた。この事は低塩期初期に、高塩期やそれ以前に蓄積されていたものが放出されたためこのような現象が起きたとも考えられる。

次に、術前のフロセマイド負荷時の血圧上昇について考えてみる。褐色細胞腫例において、村谷⁷⁾は、フロセマイド負荷による昇圧発作を報告している、しかしPRA、P-NEについて詳細に検討していない。Ganguly⁸⁾はMayer waves様の血圧変化が生食の点滴静注により消失した1例について報告しているが、本症例における血圧変化はこれとは異なるものである。本例では負荷後、血圧上昇と同時にPRA上昇を認め、又高塩期に比して低塩期で昇圧は大きく低塩期ではP-NEが明らかに長時間上昇すること、逆に低塩期生食負荷で血圧低下傾向を示し同時にP-NE、PRAも低下する事、などから体液量の減少による、交感神経一副

腎系、レニン-アンギオテンシン系の昇圧系亢進が関与していると推測される。これは、あたかも腎血管性高血圧症の一部で、減塩により著明なPRAの上昇と共に血圧が上昇する現象と類似しているものと思われる。又、術後低塩期フロセマイド負荷でPRAは術前以上に上昇するが昇圧は軽度であることから、少なくとも術前のP-NE高値がこの現象に関与していることが推測される。

結 語

褐色細胞腫の1例において、高、低塩食摂取時の尿中カテコールアミンおよび生食点滴静注負荷、フロセマイド負荷時の血中カテコールアミン、血圧の変化について若干の考察を加え報告した。

文 献

- 1) Luft FC, et al: Plasma and urinary norepinephrine values at extremes of sodium intake in normal man. *Hypertension* 1: 261, 1979.
- 2) Campese VM, et al: Abnormal relationship between sodium intake and sympathetic nervous system activity in salt-sensitive patients with essential hypertension. *Kidney Intern* 21: 371, 1982.
- 3) Bravo EL, et al: Blood pressure regulation in pheochromocytoma. *Hypertension* 4(Suppl II): II-193, 1982.
- 4) Bravo EL, et al: Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma. *New Engl J Med* 301: 682, 1979.
- 5) Hengstmann JH and Dengler HJ: Evidence for extratumoral storage of catecholamines in pheochromocytoma patients. *Acta Endocrinologica* 87: 589, 1978.
- 6) Engelman K and Sjoerdsma A: A new test for pheochromocytoma. Pressor responsiveness to tyramine. *JAMA* 189: 81, 1964.
- 7) Muratani H, et al: Activation of renin-angiotensin system in maintenance of high blood pressure in uncomplicated pheochromocytoma. *Jpn J Med* 22: 227, 1983.
- 8) Ganguly A, et al: Rapid cyclic fluctuations of blood pressure associated with an adrenal pheochromocytoma. *Hypertension* 6: 281, 1984.