

臨床懇話会

第 437 回東京医科大学臨床懇話会

眼症状を契機に発見された褐色細胞腫

Pheochromocytoma Presenting with Visual Disturbance

日 時：2014 年 2 月 18 日（火）17:00～18:00

会 場：東京医科大学病院 本館 6 階 臨床講堂

当 番 講 座：東京医科大学泌尿器科学講座

関連診療科：東京医科大学病院 眼科

東京医科大学病院 循環器内科

東京医科大学病院 代謝内分泌内科

東京医科大学病院 病理診断部

司 会：並木 一典（泌尿器科学 准教授）

発 言 者：三間 隆史（泌尿器科学）

奥貫 陽子（眼科学）

武井 康悦（循環器内科）

手嶋 晶子（糖尿病・代謝・内分泌内科）

高橋 礼典（病理診断部）

橘 政昭（泌尿器科学 主任教授）

原田 芳巳（総合診療科 講師）

並木（司会）：第 437 回臨床懇話会を始めさせていただきますと思います。

本日司会を務めさせていただきます泌尿器科の並木です。よろしくお願いいたします。

早速、泌尿器科の三間先生、症例をお願いしたいと思います。本日の題目は「眼症状を契機に発見された褐色細胞腫」です。

三間（泌尿器科）：褐色細胞腫は、高血圧関連症状を契機にしばしば発見されます。今回、我々は特に眼症状を契機に発見された褐色細胞腫を経験しましたので、報告させていただきます。

症例は 27 歳、男性。主訴は視力障害です。現病歴ですが、2013 年 1 月より頭痛、3 月より動悸、発汗、嘔気が出現しました。同年 7 月より 1 カ月で 7 kg の体重減少を認めましたが、放置していました。その後、目のかすみ、視力低下を自覚し、当院眼科

を受診しました。既往歴、家族歴等、特記すべきことはありませんでした。

並木：続きまして、眼科を受診されていますので、眼科の奥貫先生から受診時の検査結果、症状についてよろしくお願いします。

奥貫（眼科）：眼科としては、左眼の霧視を 5 日前から自覚したということで、近医から紹介受診となっています。近医では、両眼の視神経炎疑いということで当科に紹介されています。眼科でとったアナムネでは、数カ月前に内科を受診したけれども、群発性頭痛と言われ、特にそのほか問題ないと言われていたということです。矯正視力は右眼 1.5、左眼 0.8 で、左眼に視力低下を若干認めました。この中心フリッカー値というのは、視神経炎で比較的感度が高い検査法ですけれども、赤い点滅する光がちかちかするのを見てくださいということで、視神経

炎だと値が低下するのですがけれども、左眼は測定不能となっていました（図1）。

眼底写真の所見はこのようなもので、視神経炎とはちょっと違っていました。視神経炎だと、左眼の視神経が腫れています。

赤いのは網膜出血です。両眼ありますけれども、左眼のほうが所見は強いです。網膜出血、静脈の拡張蛇行、そしてこの白いのは綿花様白斑、動脈が狭細化している所見がありました（図2）。

これをOCT（光干渉断層計）という網膜を断面図で撮る装置で見ると、こういうふうに漿液性網膜剥離が右眼にあります。

左眼は、黄斑部の所見が著明で、漿液性網膜剥離も丈が高く、網膜浮腫を起こして、これが直接の視力低下の原因になっていると思われました（図3）。こういう所見を示すもので一番可能性として高いのは高血圧だと思いましたので、血圧を測ったところ、158/129 mmHgでした。拡張期血圧がかなり高いですが、収縮期血圧は160 mmHg程度で、この

- 主訴 左眼霧視(5日前から)
- 現病歴: 8月 〇〇 に近医眼科受診、
両眼視神経炎疑いにて紹介受診。
数か月前に内科受診したが異常なしとのこと。
- 矯正視力 右眼: 1.5 左眼: 0.8
- 中心フリッカ一値 右眼: 37 Hz 左眼: 測定不能

図1 眼科初診時（8月 〇〇）

血圧だと通常このような眼底を示すとは考えづらい。200 mmHg 以上にならないとこういう眼底にはまずなつてこないということで、血圧からははっきりと言えない。症状からは、血圧と考えると内分泌系か、もしくは若年だと内分泌系の腫瘍とかも考えられるのかなということで、全身検索のために総合診療科に依頼しました。

三問：高度の高血圧性眼底変化を認め、全身精査目的に当院総合診療科受診となりました。来院時の血圧が収縮期 230～250 mmHg、拡張期 180～190 mmHg で、高血圧緊急症の診断でCCUへ同日入院となりました。

入院時現症ですが、血圧 230/180 mmHg と高血圧を認めています。また、脈拍は 150/min と頻脈を認めていました。その他、バイタルは特に問題なく、心音も整で、雑音聴取しませんでした。呼吸音も異常を認めませんでした。その他身体所見に異常を認めていません。

入院時の心電図ですが、HR 120 程度と洞性頻脈を認めています。非特異的 ST 変化も見られました。

血液検査では、赤血球 569 万/ml と軽度高値を認め、アルブミンも 5.4 g/dl と上昇を認めていました。軽度の脱水があると考えられました。その他、肝機能、腎機能等問題なく、高コレステロール血症も認めていませんでした。

胸部レントゲンは、CTR の拡大もなく、両肺野もクリアで問題なかったです。

右眼： 矯正視力 1.5

左眼 矯正視力 0.8

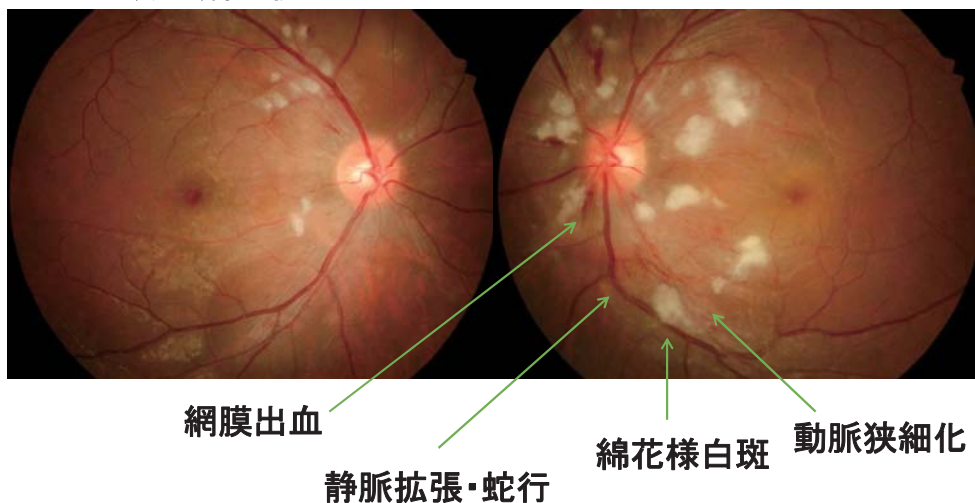


図2 本症例の眼科細胞腫の眼底写真
高血圧網膜症に矛盾しない所見を認める
左眼は漿液性網膜剥離を伴う

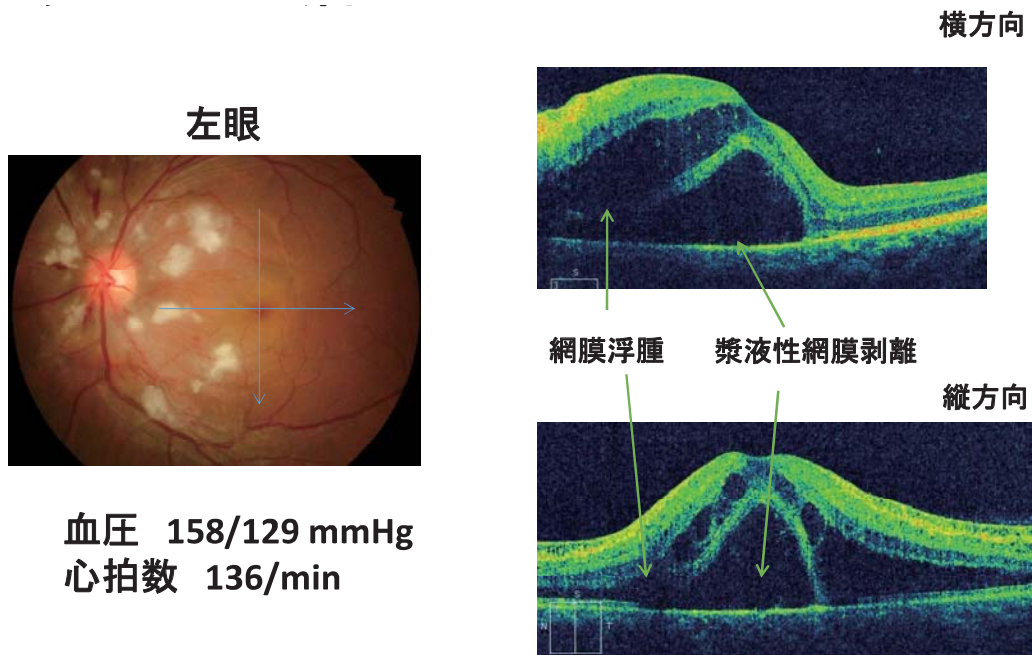


図3 OCT (optical coherence tomography) 光干渉断層計

腹部造影CTでは、左副腎に60×50×40 mm大の造影効果を持つ腫瘍性病変を認めています。中心部はlow densityですが、脂肪成分ほどの低吸収値ではありませんでした。造影効果を認めず壊死の可能性が疑われ、褐色細胞腫が考えられました。

入院後経過です。褐色細胞腫によるカテコラミンクリーゼによる高血圧が疑われました。CCU入室後、α遮断薬の投与にて収縮期血圧は160～180 mmHgに降圧しました。α遮断薬の内服のみで収縮期血圧が110～130 mmHgに血圧調節でき、左副腎腫瘍精査目的にて糖尿病・代謝内分泌内科へ転科となりました。

並木：続いて、代謝内分泌内科の手嶋先生、その後の経過を發表ください。

手嶋（代謝内分泌内科）：内分泌内科にて、採血を行ったところ、アドレナリン、ノルアドレナリン、ドパミンの著明な高値を認め、また、蓄尿検査でもカテコラミン3分画の著明な高値を認めました（図4）。

褐色細胞腫を考え、腹部のMRIを行いました。60×52×44 mm大の境界明瞭な腫瘍を左副腎に認め、T1で低信号、T2で高信号を認めました。明らかな脂肪組織はありませんでした（図5）。

また、MIBGシンチグラフィーを行いました。左副腎に著明な集積があり、褐色細胞腫として矛盾

血液検査		蓄尿検査	
アドレナリン	496 pg/ml	アドレナリン	471.9 μg/day
ノルアドレナリン	19692 pg/ml	ノルアドレナリン	11210.6 μg/day
ドパミン	32 pg/ml	ドパミン	1221.1 μg/day
アルドステロン	84.6 pg/ml	メタネフリン	1.56 mg/day
レニン活性	5.7 ng/ml/hr	ノルメタネフリン	15.99 mg/day
コルチゾール	14.5 mcg/dl	VMA定量	87.1 pg/ml
ACTH	18.1 pg/ml		
TSH	0.91 μIU/ml		
FT3	2.42 pg/ml		
FT4	1.12 ng/dl		

図4 内分泌検査所見

しない所見でした。

褐色細胞腫と診断し、多腺性内分泌腺腫症 MEN II型の検索として甲状腺や副甲状腺を精査しましたが、甲状腺髄様癌や副甲状腺機能亢進症の合併は認めませんでした。以上より手術の方針となり、一時退院となっています。

三間：入院後経過ですが、同年11月、手術目的にて泌尿器科入院となりました。α遮断薬の内服により血圧は安定しており、術前の循環血漿シンチグラフィーでは循環血漿量は十分に保たれていました。11月、腹腔鏡下左副腎摘出術を施行しました。

並木：以上、この患者さんの外来受診から入院での経過、診断を發表いただきました。ここまででど

なたか質問等ございますでしょうか。よろしいですか。

では、三間先生、引き続きお願いします。

三間：腹腔鏡手術の映像を今から流そうと思うのですが、映像が出ないので、後ほど流せたら流します。

腹部に鉗子挿入用のポートを挿入します。腹膜を切開して後腹膜腔内にアプローチします。腫瘍を摘出して終了となります。

並木：残念ながら画像が出ないようなので、病理診断部の高橋先生、摘出標本並びにマクロ、ミクロの所見についてよろしくをお願いします。

高橋（病理診断部）：これが摘出された検体です。6.5×5.5×3 cm、44 g です。この検体は全体的に線維性の被膜で覆われていまして、腫瘍が浸潤性に外に飛び出している像などは見られませんでした。裏側の写真もあるので、裏も見たとおり、こ

れと同じように被膜に覆われておりました。そして、この両端に腫瘍に圧排されるような形で正常の副腎が少し残っております（図6）。

我々いつもホルマリンで固定した後に組織標本をつくるので、同じ検体で、色が変わっていますが、ホルマリン固定した後の写真です。それをAからIまで9つの青線に沿って剖面を入れております。

剖面を並べたのがこの図でして、右端から9つ剖面を作製しました。この1つを見ていただくとわかりますように、こちらに拡大しておりますが、上に正常の副腎組織がありまして、ここが腫瘍です。5 cm 大の大きさで、黄白色から灰白色、分葉状を示しておりまして、壊死は見られませんでした。そして、剖面を見ても、この被膜から外に腫瘍が飛び出すような像はありませんでした。左端は、周囲の脂肪組織に腫瘍が浸潤などしていないかという意味で

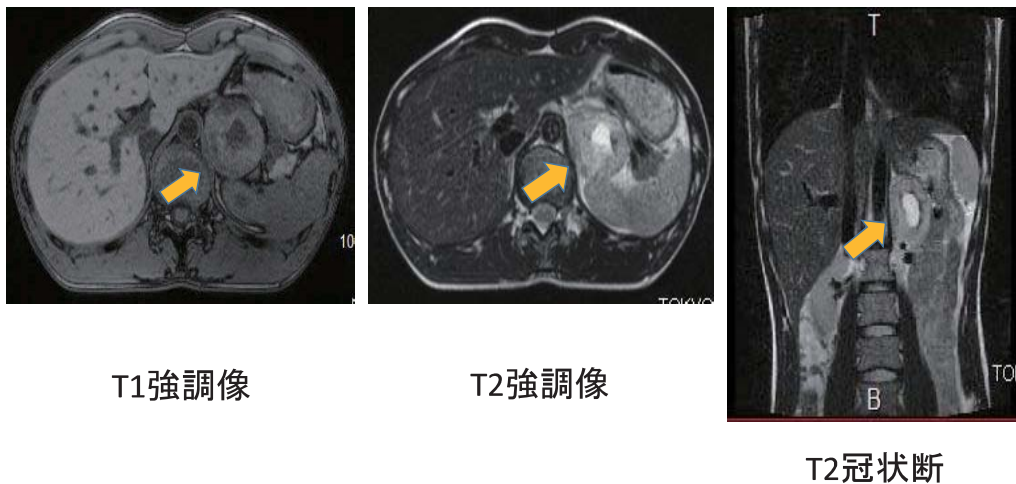


図5 腹部MRI

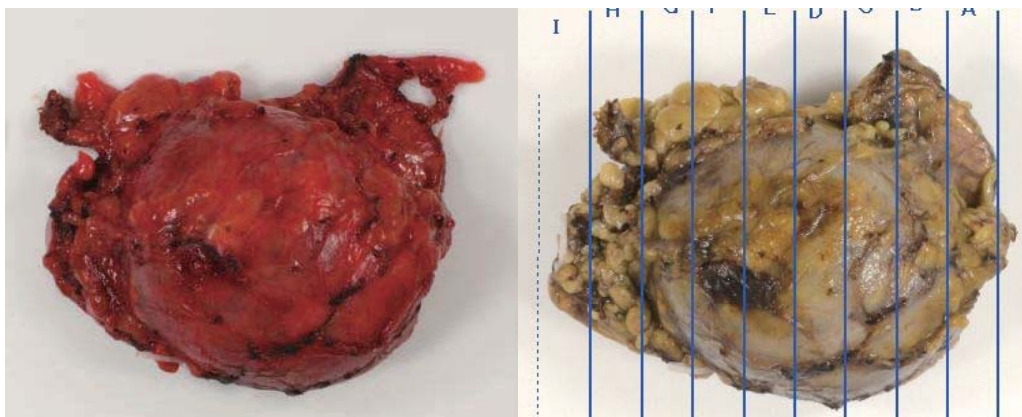


図6 摘出標本①

提出されておりました。ちょうど副腎と腫瘍を含むような部分で標本を作製いたしました。

右側が正常の副腎組織で、左側が腫瘍の部分です(図7)。これを90度回転させたのを想像していただけとさっきの写真と一致するかと思います。そして、左端の副腎の像ですけれども、正常の副腎皮質の部分では、淡明、白く抜けて見える細胞から赤っぽい、好酸性といっていますけれども、副腎皮質ではこのような細胞が見られます。それに対して腫瘍細胞では紫色、好塩基性の腫瘍細胞が増殖しております。この好塩基性というのは副腎髄質に見られるような細胞なので、恐らく副腎髄質由来の腫瘍細胞が増殖していると考えられます。そして、先ほどの肉眼像と一致しておりますが、周りは線維性の被膜で覆われております。被膜に浸潤しているような像はあるのですけれども、観察したところ、被膜を越えて外の周囲組織に浸潤するような像はありませんでした。あと血管ですけれども、血管の中にも特殊染色を用いて検索したところ、血管侵襲像もありませんでした。そして、壊死像も組織内にはありませんでした。

次に、この腫瘍細胞をもう少し詳しく拡大して見ていきます。

好塩基性の紫色の腫瘍細胞が胞巣をつくったり、索状といったりリボン状を呈したりして増殖しておりまして、その周りに血管性の線維性間質が取り巻いているのが特徴像です。

さらに拡大した図がこちらでして、特定の形を示さず、不定形です。多形性を示す細胞で、好塩基性のところをよく見ると顆粒がありまして、これも神経分泌顆粒が含まれているのが特徴的です。そして、ここに核分裂像がありまして、ところどころにあっただけで、頻繁に見られるわけではありませんでした。これらの組織所見、髄質由来の腫瘍細胞であるということと、こういう血管に取り囲まれて胞巣状を形成して増殖するという特徴から、褐色細胞腫と診断いたしました(図8)。

以上です。

並木：今の病理診断部の高橋先生の発表について、どなたかご質問などございますか。

橋(泌尿器科)：この細胞だけ見れば、普通は悪性を疑いますよね。褐色細胞腫の場合、良悪性の判断は病理学的にも非常に難しいと思うんですけれども、その辺、いわゆる悪性はこうだということを教

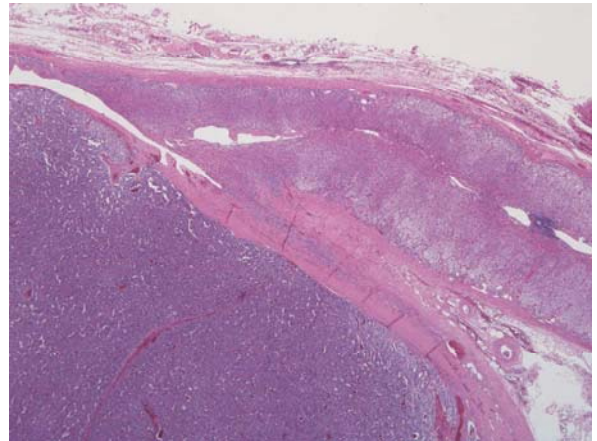


図7

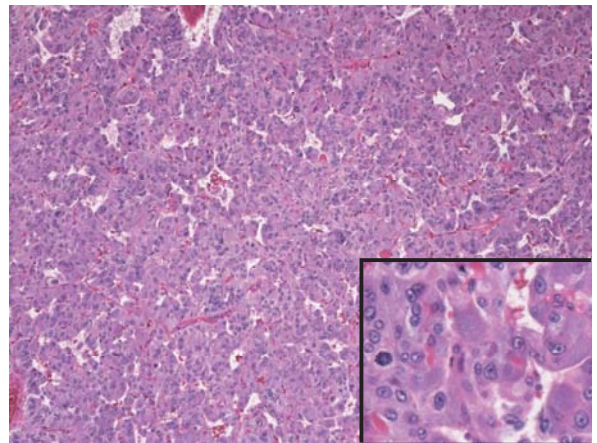


図8

えてもらえませんか。

高橋：大変申し上げにくいのですが、病理学的には何があれということとは言えなくて、WHOとかを見ても、正確に悪性と判断するのは、臨床もしくは肉眼的に被膜を越えてしまって周囲組織に浸潤しているとか、今回、脂肪組織にも腫瘍はありませんでしたので、恐らく周囲には浸潤していない。断面を見ても組織を見ても被膜を越えていくような浸潤はない。あとは他臓器への転移ですね。そのほかの指標としましては、大きさだとか、被膜への浸潤。越える浸潤ではなくて、被膜浸潤。そして、被膜にある血管内への侵襲像とか細胞分裂像が多かったり、あとは乳腺などの検索でよく使われていますけれども、Ki-67というタンパクを使って染めまして、MIB-1 indexという、どれくらい細胞の増殖性が多いかということ調べたりするのをスコア化するような試みがあったのですが、結局、病理の所見と臨床的な患者さんの予後が今のところ

一致していないということで、病理医としては、病理の診断で今後の臨床的経過の良悪性を判定することはできないということをきちんと伝えるのが今一般的に言われているので、やっぱり臨床的、肉眼的に周囲に及んでいるとか転移していることが重要かと考えています。

橋：昔ですけれども、DNAの含量、DNAヒストグラムでいろいろな腫瘍組織を調べたことがあるんです。副腎の腫瘍は、特にpheochromocytomaで、DNA含量のパターンからいくと完全にいわゆる悪性なんですね。ところが、先生が今おっしゃったように、ほとんどが良性のビヘービアで、いわゆるmalignant pheochromocytomaとか、むしろ類度的には低いのですけれども、その辺が非常におもしろいかなと思っています。

並木：今、橋先生からの質問にもございましたが、褐色細胞腫における悪性ということで、後ほど三間先生からも10% diseaseという言葉が出てくると思いますけれども、悪性が約10%に見られるとされています。ただし、高橋先生からもお話がありましたように、必ずしも病理学的に診断がつくものではなくて、臨床症状と絡めて悪性という判断をする、少し特殊な疾患であるということ認識しておいていただければと思います。

三間先生、引き続きお願いします。

三間：術直後の血圧及び血糖の変動をグラフに示しています。収縮期血圧、赤色ですけれども、100 mmHg以上を推移し、特に昇圧剤も使用しませんでした。随時血糖が緑色ですけれども、80 mg/dL以上を推移しており、低血糖も認められませんでした。その後、術後7日目に経過良好のため退院となりました。外来でも血圧上昇なく、降圧剤も服用していません。

ここから褐色細胞腫についてまとめます。褐色細胞腫は、クロム親和性細胞に由来し、カテコラミンや各種生理活性ペプチドを産生・放出する機能的腫瘍であります。好発年齢は40～70歳であり、男女差は認められません。家族性、副腎外、両側性、悪性が約10%に見られます。そのため10%病とも呼ばれています。発見契機の大部分が二次性高血圧であり、85%に高血圧の既往があります(図9)。

臨床症状ですが、教科書によく記載されている5Hと呼ばれる症状です。高血圧、頭痛、発汗過多、高血糖、代謝亢進です。

他の臨床症状ですが、このように褐色細胞腫は実に多彩な臨床症状を呈します。丸で示したのが先ほど述べた5Hです(図10)。

並木：ここで、CCUで管理していただいた循環器内科の武井先生に、高血圧緊急症などについてご発表いただきます。

武井(循環器内科)：高血圧緊急症の診断基準ですが、一般的に血圧が収縮期で180 mmHg以上または拡張期血圧120 mmHg以上という定義です。加えて臓器障害の有無が重要です。この症例の場合は高血圧性の眼底所見があります。臨床症状でうっ血性心不全や明らかな腎障害もあるような方は、高血圧性緊急症という診断のもと、循環器的な集中治療が必要と判断し、原則的にCCUへ入院します。

日本高血圧学会の2009年の定義ですけれども、血圧の著しい上昇により、脳、心臓、腎臓などの臓器障害をきたす、あるいはそれが進行しつつある状態のことを高血圧性緊急症として対応いたします。高血圧性脳症、脳出血、進行性の腎障害、急性肺水腫、左心不全、眼底出血等が所見としてあげられま

クロム親和性細胞に由来し、カテコラミンや各種生理活性ペプチドを産生放出する機能的腫瘍である。

好発年齢は40～70歳であり、男女差は無い。

家族性、副腎外、両側性、悪性が約10%にみられる。

発見契機は大部分が二次性高血圧であり、85%に高血圧の既往がある。

図9 褐色細胞腫 (Pheochromocytoma)

頭痛	高血圧
発汗	起立性低血圧
動悸	頻脈
悪心・嘔吐	体重減少
不安感	高血糖
易疲労性	顔面蒼白
視力障害	顔面紅潮
腹痛	振戦
意識消失	腫瘍触知
便秘	発熱

図10 臨床症状

す。緊急かつ適切な降圧を必要とし、基本的には24時間以内に至適な血圧に下げることが推奨されています。臓器障害がない場合は、高血圧切迫症として準緊急的な対応をいたします。

この症例の場合は、血圧も定義を満たしていましたが、高血圧性の眼底所見もありました。腎障害は今回明らかではありませんでした。頭痛があったかと思えますけれども、高血圧性中枢神経系の症状ありと診断をして、高血圧性緊急症の診断のもと入院していただいています。この症例の場合、年齢が非常に若いので、通常の本態性高血圧ではなく、明らかに二次性高血圧を疑って精査をしております。褐色細胞腫は見つかりましたけれども、入院当初は非常に脱水が著明で、発汗もしてしまっていて、臥位でははっきりしませんが、上体を起こすと血圧が急に下がってしまいました。明らかに脱水の症状を認めました。降圧薬を使いながら、十分な補液をして血行動態を安定化させるような治療を優先しました。

以上になります。

並木：ありがとうございました。

引き続きまして、眼科の奥貫先生、よろしくお願います。

奥貫：眼科の高血圧性眼底などについての説明をさせていただきます。高血圧性眼底もしくは高血圧性網膜症というような表現ですと、キース-ワグナー (Keith-Wagener) 分類やシエイエ (scheie) 分類といったものを皆さん聞いたことがあると思います。健診とかでよく使われる分類です。キース-ワグナーの場合は0からIV群まであります。例えば血圧180 mmHgの状態がずっと長期間続いたからといってIV群のほうに進行するかというと、そうではなくて、III群、IV群は急激に血圧が上がったときに特に出現する所見とされています。なので、I群、II群は、血管が狭小化したり、動脈硬化が起こったり、慢性的な所見が主で、III群、IV群は急激に、例えば200 mmHgを超えるような血圧上昇があったりすると、今回の症例のような、軟性白斑や滲出物、網膜に浮腫が起きたり、出血、乳頭浮腫などが起きてくることになります。

もう一回所見をおさらいすると、網膜の出血ですけれども、網膜の神経の方向に沿った線上の出血は網膜表面に沿った表層の出血で、表層の循環障害を疑います。綿花様白斑も軟性白斑の一部と考えられます。綿花様白斑というのは綿みみたいな形に見える

のですけれども、網膜表層の循環障害が起きるとこのようなことになります。あと静脈が拡張蛇行、動脈が細くなって、よくよく見ると、交差現象といって、動脈硬化によって静脈が圧迫されている様子が分かります。こうやってみると、キース-ワグナー分類では高血圧性網膜症のIII群に当てはまる所見です。

ほかの高血圧性網膜症はどのような所見になるかというのと、上の症例も似たような感じですが、この方は糖尿病網膜症もあるので、糖尿病網膜症による所見もあるのですけれども、こういうふうに出血や白斑があります。恐らく慢性的に高血圧性眼底が続いていたので視神経の障害も出ているのですけれども、さっきの分類のIV群に相当する視神経の浮腫が主となる症例です。これも高血圧性網膜症で、この方は血圧250 mmHgを超えていることもあったみたいです。こういう所見を見たときに、このような所見を示すのが高血圧だけでしたら判断は簡単なのですが、例えば下の症例ですと、鑑別診断として挙がってくるのは頭蓋内圧亢進の鬱血乳頭や、普通に視神経に炎症が起こる視神経炎とか、目のブドウ膜炎ですね、サルコイドーシスや原田病などでも視神経に炎症が出たりしますので、そういった疾患との鑑別が必要になってきます。

今回のこのような出血と白斑などを示す症例は、教科書的にはなかなか鑑別診断は載っていないので、ちょっと集めてみました。例えば腎性網膜症です。腎臓に病変があって、これも高血圧が大分絡んでくるのですけれども、綿花様白斑や出血を起こすもの。あと、インターフェロン網膜症といって、インターフェロン投与によって網膜表層の循環が悪くなって、こういうふうには綿花様白斑が出てくるもの。SLEでも血管が閉塞して、似たような所見が出てきますので、最初の所見で高血圧性網膜症と言い切れればいいのですが、実は鑑別を要する疾患がいろいろあります。

治療をどうするかというと、早期に降圧されれば比較的速やかに所見は消失して、視力予後は良好です。長期間高血圧が続くと網膜の虚血が進行して、増殖硝子体網膜症という病態になります。この増殖硝子体網膜症というのは、糖尿病網膜症の増殖糖尿病網膜症と似たような病態と考えていただいているのですが、そこまで進行すると蛍光眼底造影といった造影剤の眼底検査をして、網膜光凝固や手術など

が必要になってくることもあります。高血圧だけでこのようになった症例というのは、私はまだ見たことがありません。

結局この方は、血圧コントロールしていただいた後は徐々に所見が改善して、2~3カ月後の手術前には、矯正視力は1.5で、まだちょっと綿花様白斑は残っているものの、かなり改善しています。網膜のOCT断層写真も浮腫や漿液性網膜剥離は消失しています。しかし、よくよく見ると、網膜の層構造が一部欠損または乱れた状態は残ってしまい、患者さんはゆがみとか、若干の暗点、ちょっと暗く見えるところが残っているとおっしゃっていました。

並木：奥貫先生、今の少し症状が残っているというのは、時間の経過とともに解消していく可能性が高いことなのでしょう。

奥貫：ある程度はもう少し改善すると思いますが、最初に漿液性網膜剥離と浮腫がかなりありましたので、若干の症状は永続的に残ってしまうと判断しています。10月■が最終受診なので、その先は分からないですけれども。

並木：ちょっとお聞きしたいのですけれども、先ほど出していただいたインターフェロンでの網膜症というのは、インターフェロンのドーズとか、そういうのが関係してきますか。

奥貫：ドーズというよりは投与開始後数カ月以内に起こることが多いと教科書的には書いてあります。

並木：ありがとうございます。

では、引き続きまして、二次性高血圧に関連して、代謝内分泌内科の手嶋先生、よろしくお願ひします。

手嶋：二次性高血圧症に関してですが、二次性高血圧は高血圧をきたす原因が明らかなもので、頻度は少なくなく、適切な治療により治癒が期待できる場合があります。一般住民を対象とした以前の研究では5%程度との報告が多いですけれども、若年の重篤な高血圧者に限ってはその頻度は50%以上と言われています。二次性高血圧症をきたす主な疾患としては、腎実質性高血圧、腎血管性高血圧、原発性アルドステロン症、クッシング症候群と今回の症例の褐色細胞腫などがあります。

褐色細胞腫に関しては後で三間先生のスライドがあると思いますので、その他の副腎の病気である原発性アルドステロン症とクッシング症候群について少し述べさせていただきます。

原発性アルドステロン症は、可能であれば高血圧の全例を対象にスクリーニング検査を行います。特に原発性アルドステロン症高頻度群では必ず行うべきです。高頻度群とは、未治療のときの血圧が160/100 mmHg以上、低カリウム血症を伴う場合、治療抵抗性の方、副腎の偶発腫瘍が見つかった方、40歳未満で脳血管障害などの合併症を認める例を指します。原発性アルドステロン症を疑う場合は、レニン(PRA)/アルドステロン(PAC)比を計算していただいて、値が200以上の場合を陽性とし、専門医に紹介をしていただきます。

原発性アルドステロン症の鑑別ですけれども、比が200以上の場合は基本的に入院していただいて負荷試験を行います。カプトリル負荷試験とフロセミド立位負荷試験、生理食塩水負荷試験を行うことが多く、このうち少なくとも2つを満たす場合に診断となります。それと同時に腹部のCTも撮っていただき、副腎の腫瘍があるかを見ていただきます。確定診断に当たった場合は、手術を希望される方、手術を検討する場合は、腫瘍がある側から出ているとは限らないので、副腎の静脈サンプリングを行います。それでも片方の病変だった場合は片方の副腎の切除を行い、両側の病変だった場合は取れないので薬物治療になります。

クッシング症候群、クッシング病についてですが、特徴的な身体所見を示すことがあります。ムーンフェイスや中心性肥満、赤色皮膚線状、皮下出血、皮膚が薄くなったり、低カリウム血症、コントロール困難な糖尿病などです。もちろん高血圧症と副腎偶発腫瘍などから疑います。スクリーニングとして早朝安静空腹時のACTH、コルチゾールの基礎値やデキサメサゾン抑制試験を行います。

クッシング病を疑った場合は、外因性のステロイドの暴露を除外します。たまたま皮膚科とかで飲んでいらっしやる方もいます。その後に1mgデキサメサゾン抑制試験を行って、異常値が起こった場合はコルチゾールの過剰な生理的原因を除外します。その後は24時間蓄尿とか、コルチゾールの日内変動を見ます。このスライドでは載っていないのですけれども、異常値の場合にクッシング症候群と診断して、治療に進みます。

並木：三間先生、引き続きお願ひします。

三間：褐色細胞腫の検査について話します。本症例でも行っていますが、ホルモン内分泌検査として

血中のカテコラミン3分画及び尿中のカテコラミン及びその代謝産物であるVMAやメタネフリンの測定を行います。血中のカテコラミンは、日内変動があるため、採血時の血圧測定が必要です。それに対して尿中のカテコラミン検査は24時間蓄尿検査であるため、日内変動の影響を受けません。画像検査はCT、MRI、超音波検査、MIBGシンチグラフィなどが挙げられます。今症例を例として、次にCTとMRI所見を提示します。

CTです。副腎腫瘍において脂肪成分を含まないのが褐色細胞腫の特徴であります。また、壊死や出血、嚢胞をよく合併するため、不均一な吸収値を示すことが多いです。約10%に石灰化が見られることがあります。今回の例でも内部が不均一なX線吸収値を示していました。

続いてMRIです。通常、褐色細胞腫のMRIでは、T1低信号で、T2高信号を呈するのが特徴です。また、副腎腫瘍の鑑別において脂肪成分を含まないのが、CTも同様ですが、褐色細胞腫の特徴です。皮質腺腫や脂肪腫、転移性腫瘍、また副腎癌などは脂肪成分を含むことが多いです。

治療について話します。治療の第1選択は外科的切除ですが、臨床経過や腫瘍の位置、大きさなどによって術式を選択する必要があります。また、悪性の褐色細胞腫の場合、各種の治療が無効となることが多いです。そのため、再発や転移を有する症例の治療目標はカテコラミン過剰を制御することであり、日本では未承認ですが、 α メチルパラタイロシンや化学療法として、CVD療法（シクロフォスファミド、ピンクリスチン、ダカルバジン）、あとはMIBGのアイソトープ治療なども挙げられます。古い報告ですが、診断をつけずに手術に臨んだ場合、約80%の致死率が報告されています。 α 遮断薬が登場するまでは20~45%の手術関連死があったと報告されています。

並木：三間先生、治療のところで第1選択は手術ということでしたけれども、手術は、褐色細胞腫を含めた副腎腫瘍などでは、開放手術、腹腔鏡手術、どちらのほうが多いですか。

三間：最近の流れとしては腹腔鏡手術を選択することが多いです。

褐色細胞腫における遺伝子変異について話します。褐色細胞腫は10%病とも呼ばれます。すなわち、10%は遺伝性、両側性、副腎外、悪性と言われます。

褐色細胞腫を合併する疾患として主に多発性内分泌腺腫症II型、Von Hippel-Lindau病、Von Recklinghausen病、パラガングリオーマ症候群の4つが挙げられます。これらの疾患は、ここに記載されている変異遺伝子、癌抑制遺伝子の変異により腫瘍形成が起こります。これらが癌抑制遺伝子で、これらの変異によって腫瘍形成があるということです。その頻度としては全褐色細胞腫の10%とされていますが、最近の研究成果によると、全体の25%は遺伝性であるのではないかとということが分かってきました。臨床上、散発性の症例であっても遺伝性の可能性もあるため、特に若い患者さん、35歳未満の発症例では遺伝子変異が潜んでいるのを常に念頭に置くべきです。遺伝子変異のある褐色細胞腫は悪性の頻度も高いため、特に注意が必要です。

褐色細胞腫における周術期管理について話します。手術中の著しい血圧変動及びクリーゼの予防として、 α または $\alpha\beta$ 遮断薬を投与します。基本的に β 遮断薬の単独投与は禁忌であり、まず α 遮断薬を投与。頻脈が生じた際に β 遮断薬を併用します。血圧管理が困難な場合はカルシウム拮抗薬、ACE阻害薬、ARBを適宜使用します。

病態についてですが、褐色細胞腫の病態としてカテコラミン過剰により末梢血管は収縮している状態です。そうすると、循環血漿量は著しく低下を認めています。循環血漿量が不十分のまま腫瘍を摘出すると、今度は末梢血管の収縮が解除されるために急激な血圧低下を引き起こします。そのため、術前の循環血漿量を十分測定し補正しておくことが重要です。

褐色細胞腫による周術期管理の続きです。手術時期の決定、いろいろ目安があるのですが、血圧や心電図変化など注意して見ていきます。

術中は、腫瘍の手術操作により急激な血圧上昇をきたすことが多いです。そのため、副腎静脈を早い段階で処理する必要があります。また、麻酔医との連携も重要で、術中高血圧には、フェントラミン、ほかにもニトロプルシドなどを使用します。収縮期血圧200 mmHg以上の術中高血圧は、腹腔鏡では58%、開放手術では75%に認められたとの報告があります。今回も腫瘍の操作中に収縮期血圧が上昇することがありましたが、フェントラミンを使用し降圧しました。

術後の管理の注意点です。腫瘍摘除後より低血圧

をきたすので、昇圧剤などを使用し、収縮期血圧を最低 90 mmHg 以上になるように保ちます。また、術後早期に低血糖が発生することが多いので、十分注意します。本症例では低血糖は認めませんでした。

まとめです。今回、我々は視力障害を契機に発見された褐色細胞腫を経験しました。眼症状からの報告は、調べ得た限りでは、国内で6例のみでした。褐色細胞腫は全身疾患であり、他科との連携が特に重要であることを示唆する症例でありました。

以上です。

並木：今回の症例は、視力障害で発見された褐色細胞腫でしたけれども、どなたか質問あるいはご意見ございますでしょうか。

武井先生、大学病院ですので、高血圧ということで循環器内科に患者さんがすぐにかかるには限らないと思うんです。二次性高血圧を、若年者の場合は副腎の腫瘍というようなものも循環器内科の先生方はかなり念頭に置かれているという感じでしょうかね。

武井：そうですね。若年でこれだけ高い人は珍しいので、鑑別として二次性高血圧を疑うのは当然なのかと思います。褐色細胞腫は、時にスパイクに血圧が上昇することもありますし、起立性低血圧もあるので、比較的早期に見当がつきます。原発性アルドステロン症は、少し体液量が多かったり、浮腫があったりということで、内分泌系の高血圧でも鑑別がつくことがあります。著しく血圧が高い場合は、急性大動脈解離とか脳出血とか、そういう状態でも血圧は高くなりますので、鑑別は重要です。腎血管性的高血圧であれば、腹部に聴診器を当てると血管雑音が入りますので、そういう身体所見、全身状態から高血圧緊急症を鑑別していきます。

並木：ありがとうございます。今回のケースでも、かなり緊急性があったものだと思います。

奥貫：循環器内科の先生に質問なんですけれども、眼科で血圧を測ったときには上が 150 mmHg ぐらいで、下が 124 mmHg ぐらいで、高血圧緊急症に下の拡張期血圧だけ若干ひっかかるかなぐらいの値だったんです。眼科的にも血圧が原因と言い切れなかったもので、しかも来院したのが土曜日の昼ぎりぎりぐらいのところ、どうしようか結構考えたんです。このぐらいの血圧の場合はどうしたらよかったのか。どうでしょうか。

武井：微妙ですけども、恐らく眼科で測ったと

きは座位だったですかね。

奥貫：たぶんそうだと思います。

武井：収縮期血圧はそれほど高くなかったのだと思うんですけども、横に寝ると 200 mmHg 以上あったんですよ。

奥貫：この方は寝かせて測っているのだから……。

武井：そうですね。やっぱり 150/120 mmHg というのは、値の解釈として注意する必要があると思います。上と下の血圧の差、脈圧といいますけれども、若い方でも 40~50 ぐらいあるんですよ。120/80 mmHg とか 120/70 mmHg とか、それぐらいが普通ですけれども、30 ぐらいの差しかないというのは異常な所見の可能性あります。脈圧が小さい場合、測り方に問題はなかったか、あるいは、座位での血圧と臥位での血圧とどの程度違うデータとなるかを考える必要があります。ただ、150 mmHg で褐色細胞腫をいきなり疑うかということ、なかなか難しいと思います。条件を変えるか、時間を置いてもう一回測ってみるか。あるいは、採血データとか全身状態で何か他に疑わしい所見があるかを検討することが重要と思います。

並木：ちょうどいらっしゃるのでコメントをいただけたらと思います。総合診療科的に、原田先生、血圧が高い、あるいは何かこういう症状ということで、不定愁訴じゃないですけども、いろいろな症状で総合診療のほうに患者さんがかかれることも多いと思うんですけども。

原田（総合診療科）：眼科から全身精査ということで総合診療科に患者さんがいらっしゃっていました。いろいろ示唆に富む症例だと思ったので、我々でも検討しました。

まず1点は、眼科で測ったときの血圧がそんなに高くなかったということで、最初に研修医の先生に、「血圧を測ってごらんよ」と指示したところ、「測れません」と言われて、手動で測り直してみたところ、230 mmHg だったんです。眼科の外来は自動血圧計で測られましたか。手動で測りましたか。

奥貫：手で測っています。

原田：褐色細胞腫、さっき割とスパイクに血圧が上がったりするという話もあったんですけども、もしかしたらそういう体位とかなんかで急にながったり下がったりというときのそんなに高くないときを見ていたのかも分からないなと思いました。

あと、動悸、発汗、体重減少というのと、このぐら

いの年齢の人だったら甲状腺機能亢進症のほうが頻度もものすごく高いので、最初うちで診た先生は甲状腺機能亢進症かなと思ったみたいです。ただ、よくお話を聞くと、便秘もしているし、初診時の血圧で甲状腺機能亢進症だったら割と脈圧が拡大するのですが、拡張期の血圧が結構高いので、この人は便秘もしていたみたいなので、その辺から甲状腺機能亢進症と鑑別もつくかなと検討をしていました。学生さんもいらっしゃるので説明しますが、普通、患者さんがいらっしゃって、動悸、発汗、体重減少という、頻度としては甲状腺機能亢進症のほうが多いとは思いますが。これほど血圧が高くて、しかもまだ20代でという、褐色細胞腫もやっぱり念頭に置いて考えていかないといけないかなと、後で我々のほうでも検討しました。ということで、循環器と内分泌の先生に相談した次第です。

ちなみにお話ししておきますと、CTはその場ですぐ出るんです。うちの病院では甲状腺機能もその日のうちに出るんですけれども、カテコラミンの結果は外注検査なので、しばらくたたないと結果が出ない検査なんですね。学生さんはそういうのが分からないかもしれないので、追加で言っておきます。

以上です。

並木：原田先生、ありがとうございます。

原田先生からもコメントがありましたように、褐色細胞腫の場合、常に持続的にカテコラミンが過剰に放出されているケースもあれば、そうでないケースもあるので、血圧の変動が起きていることもあります。あとは、あまり認識されていないかもしれませんが、便秘症状について聞いてみると、あるケースが多い。副腎の症例においては内分泌代謝科や循環器内科の先生が診断をつけてくださって、泌尿器科で手術ということが多くはありますが、特に褐色細胞腫は、術前、それから術中の麻酔科医との連携、あるいは術後も内科の先生との連携を深くとって治療していくことが必要な疾患です。

本日は、眼科、循環器内科、糖尿病・代謝・内分泌内科、病理診断部、さらには、総合診療科の原田先生にもコメントをいただきまして、まことにありがとうございました。

これで閉会としたいと思います。どうもありがとうございました。

(平山陽示編集委員査読)