

鑑別診断

小脳白質の T2 増強画像高信号の部位は神経繊維腫 1 型の患者に見られ、過誤腫あるいはミエリン内の液体貯留を示す。時間の経過と共に消失することもある。炎症後の脱髄過程を示している可能性もある。Mass effect がわずかにあることより腫瘍の可能性が考えられるが、造影 MRI でエンハンスされないことから否定される。ただし、低分化の腫瘍ならエンハンスされないこともある。

この 9 歳の少女は頭痛、夜尿の既往があり、視野の霞みと乳頭浮腫、強い高血圧が新たに始まった。この症例では、ICU の内科医に二つの問題を提起している。高血圧の管理とその原因の検索である。

緊急の高血圧の管理

問題の同定

まず考えることは、高血圧に対してすぐに治療が必要かどうか、治療が不必要あるいは有害かどうか、である。なぜなら、高血圧が疼痛、低酸素血症、高二酸化炭素血症、頭蓋内圧亢進に関係しているなら、そういうこともあるからである。次に、患児の状態に寄与する生理学的変数を同定し、治療する必要がある。

血圧は機能的血管内容量、心拍出量、血管抵抗の三つの変数で決まる。

バイタルサインはどの変数が血圧を上げている理解するのに役立つ。徐脈は末梢血管抵抗の増加を示唆し、頻脈は心拍出量の増加を示唆する。拡張期高血圧は血管抵抗の増大を示唆するのに対して、収縮期高血圧は心拍出量の増加を示唆する。蒼白、つまり血の通ってない肌は末梢血管抵抗の増大を示唆するのに対して、紅潮した外観は心拍出量の増大（代償的血管拡張を伴うかもしれない）を示唆する。前胸部の拍動や頻脈も同様であり、この症例にある所見である。四肢の血圧を測ることで大動脈の狭窄が分かり、性器の異常や皮膚の色素沈着によってステロイド合成異常の可能性が挙がる。

低酸素血症、高二酸化炭素血症、疼痛はこの症例の高血圧の原因として除外された。乳頭浮腫は頭蓋内圧亢進を示す。初め、高血圧が頭蓋内圧亢進の原因なのか結果なのか明らかでなかった。頻脈は心拍出量が薬物治療の合理的な対象であることを示唆する。患児の暖かい肌や適度に上昇しただけの拡張期血圧、hydralazine が奏功しなかったことは血管抵抗が主な問題でないことの徴候である。

患児の以前あった症状は高血圧の原因として、褐色細胞腫、甲状腺中毒症、セロトニンを分泌するカルチノイド腫瘍が隠れていることを示唆する。加えて、低カリウム血症とアルカローシスの徴候はアルドステロン亢進症の可能性を挙げる。褐色細胞腫の成人に見られる発作性の頭痛や動悸、紅潮といった古典的三徴は小児においては稀であり、それらの症状は突発的というより特徴的に持続する。それにも関わらず、この女の子の症状は十分に褐色細胞腫の診断を満たす成人像を思い起こさせる。

検査や画像、加えて、髄圧を決めるため腰椎穿刺を行った。

治療法

機能的血管内容量、心拍出量、血管抵抗は利尿薬、陰性変力薬、血管拡張薬で薬理的に操作できる。一つの変数を治療するだけでは代償的反射によって打ち消されるので、併用療法が必要になる。治療は、治療の失敗が不適切な生理学的診断を示唆すると言う意味で、診断的でもある。

遷延した高血圧は臓器の自己調節能を変えるので、血圧の正常化は臓器不全を招くことがある。中枢神経系ではこれは精神状態の変容や脳卒中までも意味する。高血圧是正の早さの計画は、高血圧の程度、関連する徴候や症状のひどさ、利用できるモニターの種類による。一般に、緊急の高血圧は効果が現れるのと終わるのが比較的速い薬剤で治療すべきであり、少量より始め安全なように積極的に量を増やす。

もし、この患者で頭蓋内圧亢進が第一の問題ならば、血圧の是正はゆっくりすべきであり、脳灌流圧を計算するための頭蓋内圧を直接測定することができない場合は特にそうである。脳灌流圧と平均動脈圧の関係は $CPP=MAP-ICP(or\ CVP)$

Table 3. Findings in Childhood Pheochromocytoma.	
Cardiovascular	
	Hypertension
	Tachycardia
	Dysrhythmias
	Catecholamine cardiomyopathy
	Cardiac failure
	Orthostatic hypotension
	Acrocyanosis
Neurologic	
	Nausea and vomiting
	Visual disturbances
	Emotional lability
	Headache
	Hypertensive encephalopathy
	Tremor
Hematologic	
	Polycythemia
Constitutional	
	Weight loss
	Growth failure
	Constipation
	Polydipsia
	Sweating
	Hyperglycemia
Renal	
	Polyuria
	Enuresis

と表される。

高血圧が第一の問題ならば、臓器障害を防ぐため比較的速い治療をすべきである。この症例では高血圧が第一の問題であると判断した。薬物を速く導入するため A ラインを留置した。収縮期血圧が 180mmHg 以上であるうちは積極的に血圧を下げ、それ以後はゆっくりとした。目標血圧は正常より少し高い範囲を選択した。臓器障害の指標として、患者の精神状態を注意深くフォローした。腰椎穿刺時の髄圧の始圧と終圧がそれぞれ 28cmH₂O、11cmH₂O であったので、十分な脳灌流圧を保持するため平均動脈圧を 70mmHg より上に維持した。

患者の血圧を下げるため、心抑制作用（ブロッカー）と程度は小さいものの血管拡張作用（ブロッカー）のある labetalol を使用した。伝統的にはブロッカーは褐色細胞腫には禁忌であるが、この患者の生理学な面からは心機能を標的に治療するのが良いと考えられる。その上、labetalol は褐色細胞腫には奏功している。

右腎の超音波エコー画像では丸く、硬い腫瘤を腎臓の内側、下大静脈の外側に見つけた。右腎は左腎に比べ、小さい。カラードプラー法では腫瘤は血流に富むことが分かった。腎内部の動脈のドプラー画像では腎動脈閉塞を反映する parvus-tardus waveform が見られた。

軸位断の T2 強調画像では腎門に隣接して腎と同濃度の腫瘤が見られた。ガドリニウム造影の 3D-MRA 画像では右腎下極の灌流低下と腎動脈のわずかな狭窄が見られ、これは腫瘍によるものと思われた。

腹部 I¹²³-MIBG 画像では、右腎門部の異常な集積は見られなかった。MIBG は神経堤由来のアドレナリン産生組織の貯留顆粒に取り込まれる。この方法による褐色細胞腫を検知する感度は 83-100%、特異度は 95-100% である。感度は腫瘍が大きかったり、エピネフリンを産生したりしているときに上がり、腎外性のものより腎内性のものの方が感度は高い。抗高血圧薬は MIBG 取込みに干渉するので検査の 1-3 日前にやめるべきである。この患者では薬剤が腫瘍の MIBG 取り込みに影響を与えた可能性がある。

この患者の初期治療は緊急的な高血圧に焦点を絞り、薬物療法にあたって安全性とあり得る診断を考えた。次は、潜在的に潜んでいる診断を評価する。これは現症から容易に焦点を絞ることができる。

高血圧は記録されていないものの、入院 8 ヶ月前の夜尿の開始は尿を濃縮できないことを示唆し、カテコラミン分泌腫瘍や高血圧に関連した腎実質の病変があるときに見られるものである。このような激しい高血圧とカテコラミン分泌の亢進が見られる状態として、本態性高血圧、強度の不安、甲状腺機能亢進、種々の物質の摂取、間脳性痙攣、中枢神経系の障害、カテコラミン産生腫瘍がある。

毒物のスクリーニングでは陰性であった。また、向甲状腺ホルモンも正常値であった。カルチノイド腫瘍は初め鑑別診断に挙がったが、メタネフリンやノルメタネフリンは上がらない。腎門部周辺の腫瘍の存在や異常なカテコラミンの値は、この患者はカテコラミン産生腫瘍をほぼ確実に持っていることを意味している。紅潮の既往歴はないが、褐色細胞腫では、子供は成人より紅潮を起こすことは少ない。腫瘍の場所から、MIBG 陰性であるものの、褐色細胞腫は神経繊維種より可能性が高い。

右腎が小さいのは腎実質に病変があるからだろうか。腎実質病変は小児の二次性高血圧の 80% を占め、腎血管病変は 10% を占める。この症例では、蛋白尿があるが、蛋白尿は重症高血圧で逆に説明できる。尿沈査のスクリーニングが陰性であったことは腎実質病変の存在を否定する。

血漿レニン活性が上昇しアルドステロンが上昇していたことは、続発性アルドステロン症を示唆し、これは腎血管病変に続発するのが最も多く、時に腎実質病変に伴う高血圧に続発する。尿細管内カリウム勾配が不適切に高い。低カリウム血症では、尿細管内カリウム勾配は 3 以下であるが、この症例では、9.2 より大きい。これは、カリウムの浪費を示唆し、また、続発性アルドステロン症に一致する所見である。

腫瘍は、腎血管を外から圧迫したり、ホルモン分泌によって、腎血管病変に影響を与えているだろうか。褐色細胞腫における腎動脈狭窄は 1958 年から認識されており、Gill らの報告によれば、269 症例中 3.7% に起きている。この小児では、画像と生理学的所見から腫瘍は右腎の腎血管の変化に寄与していることと考えられる。褐色細胞腫の切除と腎血管の最疎通が一つの手技で行うことができるかもしれないので、これを知ることは重要である。

この患者に一つの統合された診断をつけることができるか。もちろん、3 つのカフェオレ斑から神経繊維腫が思い付くが、6 歳以上の小児における神経繊維腫の診断基準は 1.5cm のカフェオレ斑が 6 つ以上あることである。また小脳病変は

Table 4. Categorization of Renal Lesions in Patients with Pheochromocytoma.

Spontaneous	Iatrogenic
Direct compression of renal artery	Postarteriography resection
Catecholamine-induced vasospasm	Surgical trauma
Intrinsic renovascular disease	Adhesions after excision

神経繊維種の診断に矛盾はしていない。

褐色細胞腫の周術期管理

手術のために交感神経刺激を反転させ再発を防がなくてはならない。経口の phenoxybenzamine (長時間作用型 アンタゴニスト) は通常手術の2週間以上前に投与されるが、入院4日目に開始された。これは、褐色細胞腫からのカテコラミンの放出を防ぎ、容量充足のために慢性血管収縮を解消するためである。容量充足により 刺激下で起立性低血圧が防がれ、ヘマトクリットが正常化され、麻酔導入時や腫瘍摘出後の低血圧の率が減少する。Clonidine も交感神経刺激を最小化するために始められた。Phentolamine 静注 (短時間作用型 1、 2 アンタゴニスト) が術中の血圧コントロールに使用された。 ブロッカーが心拍異常のために使われるが、この症例では必要ない。カテコラミン心筋症が疑われるなら心機能評価が重要である。より侵襲的なモニタリングが必要になるからである。この症例ではエコーでは異常は見つからなかった。

鎮痛と不安解消のための治療をすべきである。ヒスタミンの放出を起こすような薬剤は交感神経を刺激するので避けるべきである。(morphine、succinylcholine、atracurium、cisatracurium、mivacurium) 腹部の診察は褐色細胞腫を直接接触することによってカテコラミン放出を起こしうる。Succinylcholine は腹壁攣縮を起こすことで褐色細胞腫からの分泌を起こし得る。Droperidol、metoclopramide は褐色細胞腫からのカテコラミン分泌を増加し得る。

入院14日目、開腹により後腹膜腫瘍は取り除かれた。術中経過は順調であった。

臨床診断

褐色細胞腫

病理学的考察

腫瘍は境界明瞭で、最大直径2.8cmで、褐色の均一な断面であった。顕微鏡学的検査では、吻合した小柱と境界不明瞭で好両性の細胞質を持った腫瘍細胞巣が見られた。免疫組織化学染色にて、chromogranin、synaptophysin、neuron-specific enolase といった神経内分泌的マーカーが陽性になった。電顕にて、多くの電子密度の高い神経内分泌顆粒が見られた。この腫瘍の形態学的、免疫学的、超微細構造的特徴は腎外の傍神経節腫瘍 (褐色細胞腫) の診断が当てはまる。

傍神経節腫瘍はその発生由来の解剖学的位置により名付けられる。つまり、髄質の場合、褐色細胞腫である。腎外腫瘍あるいは褐色細胞腫は成人より小児に多い。褐色細胞腫の生物学的動向は、肉眼所見あるいは顕微鏡的所見からは予想できない。遠隔転移に関連した特徴として、血管浸潤、被膜浸潤、びまん性構造、有糸分裂、高い細胞密度、壊死がある。この症例の腫瘍では、巣状の小血管浸潤があるが、この所見の重要性は明らかでない。悪性を示唆する他の所見はない。

この症例の長期管理においていくつか考えなくてはならないことがある。まず、散発性の褐色細胞腫は生殖細胞突然変異に関連している。定期的にかテコラミンの状態を測定することが腫瘍の再発や新たにできるのを知るために必要である。尿中カテコラミン測定よりも血漿中のメタネフリンを測定の方が感度、特異度ともに優れ、手術後、6週間、6ヶ月後、それからは、1年毎に行うべきだとされる。

二つ目の問題はこの症例の腎血管系についてである。腫瘍摘出後に両腎のサイズの解離は減るだろうか。手術1週間後に行われた^{99m}Tc-MAG3を用いた血管造影では右腎は全腎機能の10%分しか働いていなかった。右腎機能の完全な回復の見込みはないと思われた。

退院後、母親が家庭で血圧を測定した。6ヶ月以内にenalaprilを服用する必要がなくなった。9ヶ月後にlabetalolによる治療を中止した。手術6ヶ月後、カテコラミンレベルは正常化し、右腎は25%まで働くようになった。フォローアップの超音波検査では、右腎は0.7cm程大きくなった。一番最近の尿検査では蛋白尿は見られず、クレアチニンレベルは0.5mg/dLであった。手術1年後、血圧は薬の服用がなくとも正常となり、視神経円板は正常であった。家族にVHL、SDHA、SDHB、SDHD、RET 遺伝子の変異の検査をするように勧めた。

夜尿に関しては、改善はしたものの、完全には止まっていない。

解剖学的診断

褐色細胞腫

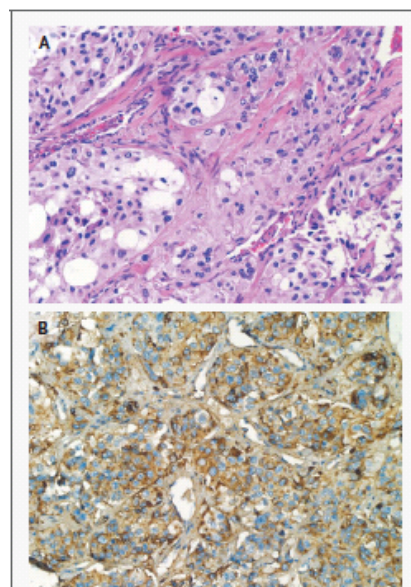


Figure 3. Histologic Sections of the Resected Tumor. The tumor consists of cells with indistinct cell borders and abundant amphophilic cytoplasm, arranged in nests and trabecular patterns (Panel A, hematoxylin and eosin). Staining for chromogranin showed dense cytoplasmic staining in the tumor cells (Panel B, immunoperoxidase stain).