

拡張型心筋症を合併し、高 血圧を伴わない褐色細胞腫 の 1 例

Pheochromocytoma with normal blood pressure and dilated cardiomyo- pathy: A case report

今岡千栄美
兼本 成斌

Chiemi IMAOKA
Nariaki KANEMOTO

Summary

A rare complication of normotensive pheochromocytoma with dilated cardiomyopathy is described. This 57-year-old man first experienced palpitation eight years ago when his blood pressure, electrocardiogram and chest radiograph were all within normal limits. Five years later he was admitted to another hospital because of palpitation and was diagnosed as having dilated cardiomyopathy on the basis of cardiac catheterization and cardiac muscle biopsy. In December, 1984, he was admitted to our hospital for treatment of congestive heart failure. On admission, his electrocardiogram revealed left atrial overloading, left axis deviation, left ventricular hypertrophy with intraventricular conduction disturbances and frequent premature ventricular contractions. Echocardiography revealed marked biventricular dilatation with severe hypokinesis of the interventricular septum and the posterior wall of the left ventricle, and a B-B' step of the anterior mitral leaflet. Fasting blood sugar was slightly elevated and a 75 g glucose tolerance test was abnormal. An abdominal echogram and abdominal CT revealed a 67 mm diameter mass immediately superior to the right kidney. Blood and urine catecholamine levels were significantly increased. He was diagnosed as having a pheochromocytoma. Interestingly, he had been normotensive during the eight years until his fatal outcome. He died of congestive heart failure. Needle necropsy findings of the adrenal revealed pheochromocytoma, and those of the cardiac muscle revealed enlarged muscle cells and mild fibrosis.

Key words

Pheochromocytoma

Dilated cardiomyopathy

Normotensive blood pressure

はじめに

褐色細胞腫は、産生されるカテコラミンの薬理作用により、高血圧を初めとして種々の心血管系合併症を伴うことが多く、心筋障害としては、通常、カテコラミン心筋症ともいわれる肥大型心筋

症 (HCM) 類似の像を呈することがすでに知られている。今回、我々は褐色細胞腫にはまれな拡張型心筋症 (DCM) を合併し、しかも高血圧を伴わないなど、症状が非定型的な 1 症例を経験したので報告する。

東海大学医学部 第一内科
伊勢原市望星台 (〒259-11)

The First Department of Internal Medicine, Tokai
University School of Medicine, Bohseidai, Isehara,
Kanagawa 259-11

Received for publication November 6, 1985; accepted December 27, 1985 (Ref. No. 31-6)

症 例

患者: 57歳, 男性

主訴: 胸部不快感

家族歴: 特記すべきことなし

既往歴: 45歳, 胆嚢結石にて胆嚢摘出術

現病歴: 1977年7月, 動悸を主訴に当院を受診したが, 血圧, 脈拍ともに正常で, 胸部 X線写真および心電図に異常を認めなかった. 1979年4月, 突然発症した意識障害のため近医に入院し, 心カテーテル検査から心筋症を疑われた. 1982年9月, 再び動悸が出現し始め, 精査のため他院へ入院し, 心電図で多発性心室性期外収縮が認められた. さらにその後, 心筋生検を行った結果, 拡張型心筋症 (DCM) と診断された.

1984年12月, 呼吸困難を訴え当院受診し, 心室性期外収縮の多発とうっ血性心不全のため入院したが, 減塩, 安静, ジギタリス, 利尿剤で症状は改善し, 退院した. しかし空腹時高血糖が認められ, 糖負荷試験を行ったところ, 後述する異常を示し, 強度の脱力感および胸部不快感を伴うようになったので, 再度精査のため入院した.

入院時現症: 身長 161 cm, 体重 44 kg. 3週間で 4 kg 体重が減少した. 血圧 100/50 mmHg, 脈拍 92/分, 不整. 貧血, 黄疸なく, 甲状腺腫大, 表在リンパ節腫大および頸静脈の怒張を認めなかった. 皮膚は蒼白で, 前胸部に著明な発汗がみられた. 胸部では呼吸音は清明, 心音は I・II 音ともに正常であったが, 心尖部に Levine III/VI の全収縮期雑音を聴取した. 肝, 脾は触知せず, 下腿浮腫も認めず, 神経学的にも異常所見はみられなかった.

入院時一般検査 (Table 1): 赤沈は 57 mm/hr と速進し, BUN 45 mg/dl, creatinine 2.0 mg/dl と腎機能低下がみられた. K は 5.7 mEq/l と高値, 凝固機能では fibrinogen が 500 mg/dl と高値を示した. また, 梅毒反応が強陽性であった.

さらに, 時折認められる空腹時高血糖のため行った 75 g 経口糖負荷試験で, 明らかな糖尿病曲

Table 1. Laboratory findings on admission

ESR	57 mm/1 hr		
Hemogram			
RBC	415 × 10 ⁴ /u/l		
Hb	12.0 g/dl		
Ht	35.8%		
Platelet	45.2 × 10 ⁴ /ml		
WBC	7600/ml		
Segment	59%		
Lympho	36%		
Mono	5%		
Blood chemistry			
sGOT	42 U/l		
sGPT	26 U/l		
LDH	370 U/l		
CPK	200 U/l		
Al-P	67 U/l		
T. Bilirubin	0.7 mg/dl		
Glucose	132 mg/dl		
BUN	45 mg/dl		
Creatinine	2.0 mg/dl		
Uric Acid	10.3 mg/dl		
Na	139 mEq/l		
K	5.6 mEq/l		
Cl	97 mEq/l		
T. Protein	7.7 g/dl		
alb	56.0%		
gl-α ₁	3.7%		
α ₂	11.6%		
β	14.5%		
γ	14.1%		
Serologic tests			
CRP	(-)		
TPHA	1:640 ≤		
FTA-ABS	1:320 ≤		
Coagulation			
PT, PTT	normal		
fibrinogen	500 mg/dl		
Urinalysis, Stool	normal		
α-Fetoprotein	12 ng/ml		
CEA	2.9 ng/ml		
75 g GTT	0 (m)	60	120
blood sugar	150	373	213 (mg/dl)
urine sugar	(-)	(+)	(3+)
IRI	15.2	756.6	>1000 (μU/ml)

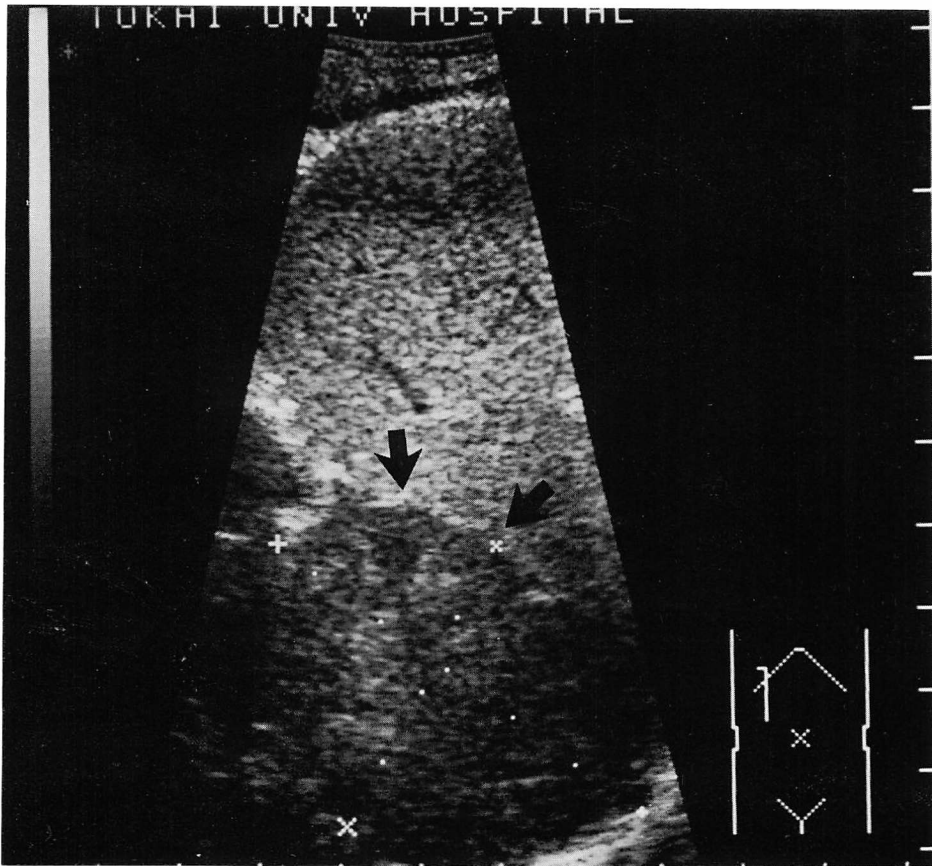


Fig. 1. Abdominal echogram.

This echogram shows a mass probably derived from the right suprarenal gland.

線と、負荷 2 時間後の IRI が $1,000 \mu\text{U}/\text{ml}$ 以上、負荷 3 時間後の血糖が $34 \text{ mg}/\text{dl}$ と異常が示され、まず反応性の低血糖が疑われた。また、インスリン自己免疫症候群をも疑い、インスリン抗体の検索を行ったが陰性であった。インスリノーマを除外するため、腹部エコーと腹部 CT を施行した。腹部エコー図 (Fig. 1) では最大径 $67 \times 64 \text{ mm}$ 大の右副腎由来と思われる腫瘤を認め、腹部 CT (Fig. 2) でも同様に、右副腎より前上方にのびる腫瘍を確認した。

カテコラミン定量 (Table 2) では、尿中、血中アドレナリン、ノルアドレナリンは著明に上昇し、代謝産物である尿中 VMA も上昇していた。一

Table 2. Quantitative analyses of catecholamine

Serum:	Adrenaline	2360 pg/ml
	Noradrenaline	3540 pg/ml
	Dopamine	<200 pg/ml
Urine:	Adrenaline	750 $\mu\text{g}/\text{day}$
	Noradrenaline	1230 $\mu\text{g}/\text{day}$
	VMA	51.0 mg/day

方、血中ドーパミンは正常範囲内であった。以上より右副腎原発の褐色細胞腫と診断し、摘出手術を前提に全身状態の改善をはかったが、以後心不全が徐々に進行し、種々の薬剤に反応せず、1985

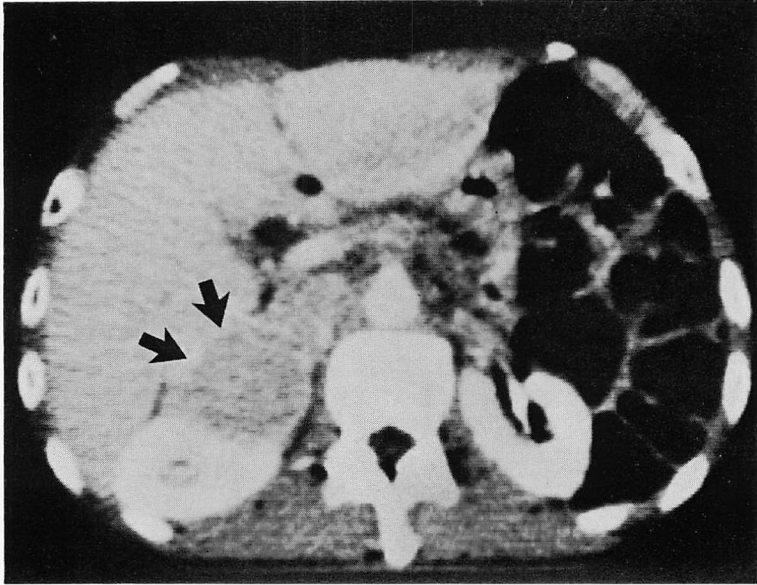


Fig. 2. Abdominal CT.
A mass occupying the right suprarenal gland anteriorly is noted.

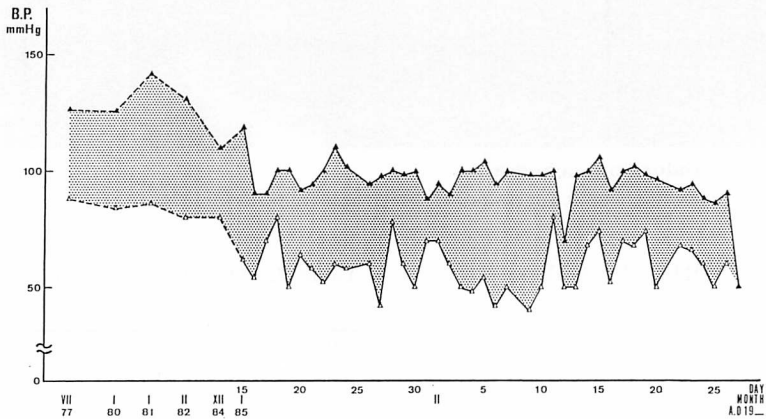


Fig. 3. Chronological change of systolic and diastolic blood pressures.
Blood pressure stayed within normal limits during 8 years observation.
▲—▲: systolic; △—△: diastolic.

年2月, 死亡した。

なお, 症状が初めて出現した8年前から死亡するまでの全経過における血圧の変動をみたが, 血圧は常に正常範囲内であり, 高血圧を呈したことは一度もなかった (Fig. 3).

胸部 X 線写真 (Fig. 4) は特に異常を認めなかった 1977 年に比べ, 3 年前の 1982 年から心拡大が徐々に進行し, 1985 年 2 月には両肺野のうっ血および右側胸水の貯留を認めた。

心エコー図 (Fig. 5) では, 著明な左房の拡大

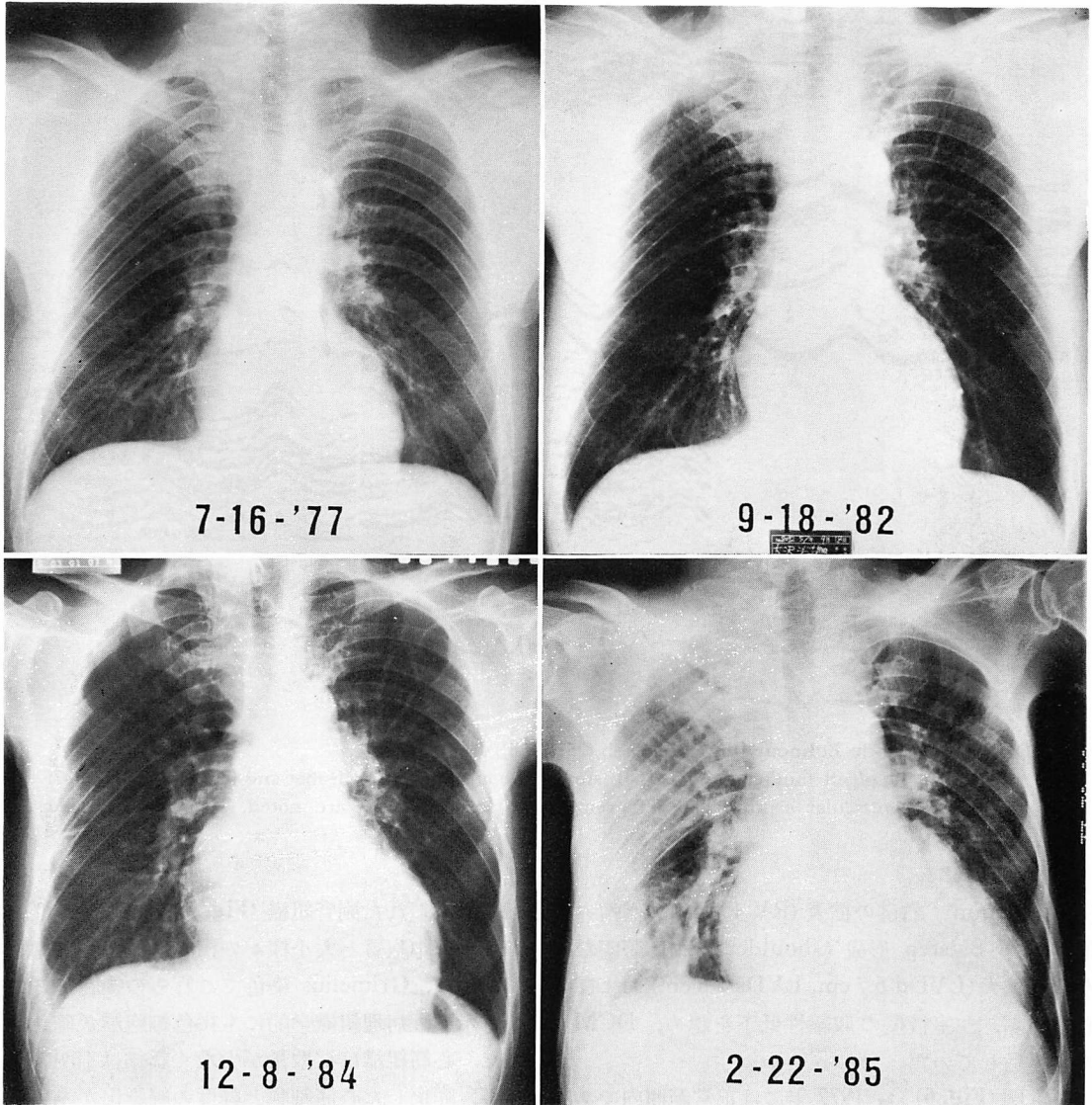


Fig. 4. Chest radiographs.

There are no abnormalities in 1977. Since 1982, cardiac silhouette began to enlarge gradually. In February, 1985, pulmonary congestion in both lung fields and right-sided pleural effusion are noted.

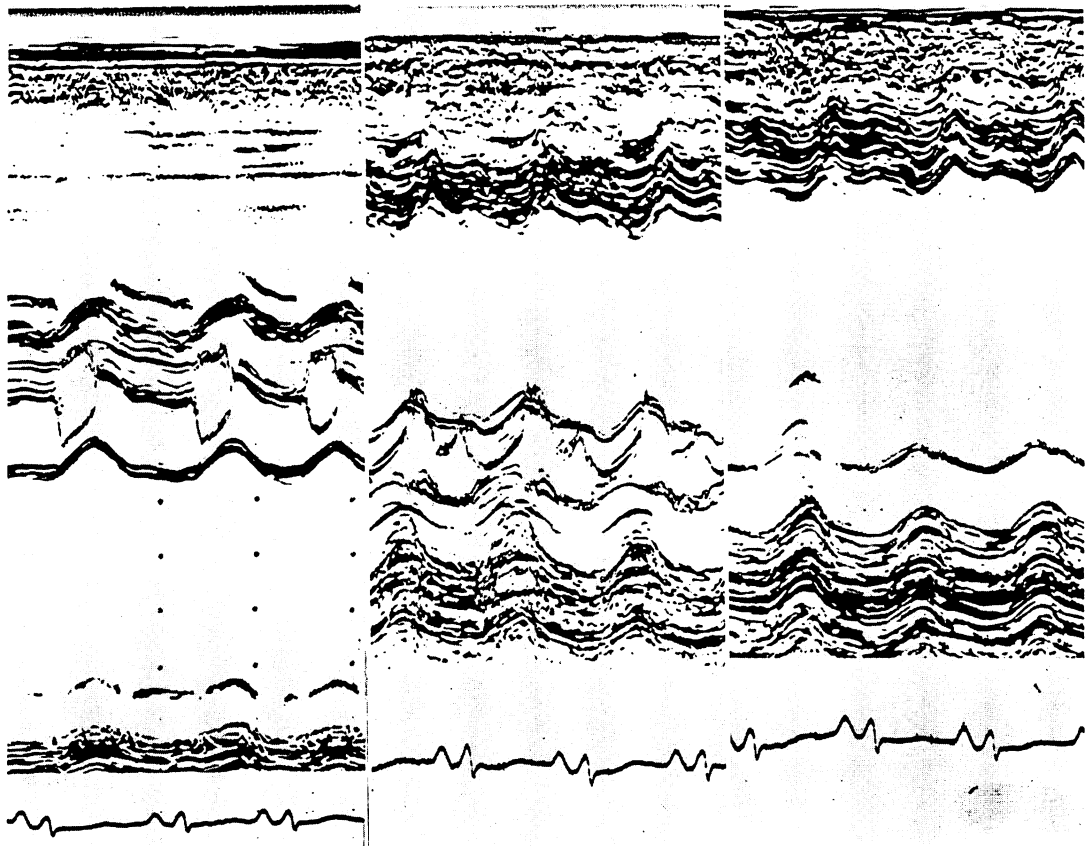


Fig. 5. M-mode Echocardiograms (Feb. 25, 1985).

Enlargement of all four chambers, B-B' step of the anterior mitral leaflet and marked hypokinesis of the interventricular septum and left ventricular posterior wall are noted, suggesting dilated cardiomyopathy.

(LAD 52 mm), 右室の拡大 (RV 45 mm), 僧帽弁前尖の B-B' step 形成 (shoulder 形成), 著明な左室の拡大 (LVDd 6.7 cm, LVDs 5.6 cm), および心室中隔, 左室後壁の収縮性低下を認め, DCM の像を呈していた.

心電図 (Fig. 6) は, 1977 年には正常範囲内であったが, 3 年前の 1982 年には I, aVL, II, III, aVF および V₅, V₆ で T 波の逆転がみられ, さらに 1985 年 1 月には肢誘導の低電位差と左軸変位, 左房負荷と左室肥大, 広範な心室内伝導障害, および多発性心室性期外収縮が認められた.

剖検は行われなかったが, 死亡後に行った針生

検で得られた副腎組織 (Fig. 7) では, 好酸性細顆粒状の細胞質と大小様々の核を持った腫瘍細胞がみられ, Grimelius 染色でこれらの細胞は好銀性を示し, 病理組織学的にも褐色細胞腫が確認された. 心筋組織は採取量が少なく詳細は不明であるが, 膨化した心筋細胞と軽度の線維化がみられたのみであった.

考 察

一般に褐色細胞腫では, 主にカテコラミンの作用により高血圧を伴うが, ごくまれに正常血圧例も報告されている. 本邦でも最近多和田ら¹⁾, 萩

原ら²⁾が報告している。その機序として、① アドレナリンの分泌が著明で、ノルアドレナリンに比し優位に上昇している場合、② ドーパミンの上昇が主である場合、③ 腫瘍組織内でのカテコラミン代謝による活性アミン分泌量の低下、④ カテコラミンレセプターの感受性の低下、などが示唆されている²⁻⁴⁾。

アドレナリンは心臓に対し β 作用を呈するが、末梢血管に対しては α および β 作用があり、通常は β 作用が優位に働いたため、末梢血管抵抗は減少し、むしろ低血圧を示すことが多く、ときにはショックに陥ることもあるとされる^{5,6,9-11)}。さらに、ドーパミンは大部分がノルアドレナリン類似の作用を有するが、非アドレナリン作動性に血管を拡張させるから⁷⁾、主としてドーパミンを分泌する腫瘍では、低血圧を呈することがある⁸⁾。

今回の我々の症例は、血中、尿中とも明らかにノルアドレナリン優位であり、血中ドーパミンは正常であった。腫瘍組織内のカテコラミンは測定していないが、アドレナリン、ノルアドレナリンの尿中排泄量は非常に高値であり、腫瘍組織からの活性アミン分泌量が少ないとはいえない。これらの点から、我々の症例が正常血圧であったのは、何らかの原因によりノルアドレナリンに対する血管系の感受性が低下していたため⁶⁾ とするのが最も考えやすい。

本例では DCM がすでに単独に進行していて、褐色細胞腫発症後のカテコラミンに対する心臓の反応性が低下していたことは否定できないが、DCM と診断された 1982 年当時の心電図変化からみて、すでにこの頃からカテコラミンの影響が始っていたものと考えたい。

さらに、カテコラミンは局所心筋の変性を助長し、心筋酸素消費量を増大させ、心筋の蛋白合成促進により心筋肥大を惹起するため¹²⁾、カテコラミン心筋症はその多くが HCM に類似した所見を呈する¹³⁻¹⁶⁾。すでに我々と同じように、褐色細胞腫で正常血圧(後に悪性高血圧に移行)を呈し、DCM の所見を有した例を報告した Shapiro ら¹⁸⁾

は、カテコラミンの過剰分泌は心筋肥大のみでなく、急性、慢性の心不全をももたらし、これが DCM へと移行していく可能性を推察している²⁰⁾。

また、心筋肥大についても、必ずしもカテコラミンの作用によるものではなく、付随する高血圧の影響も強いとしている¹⁷⁾。

すなわち、褐色細胞腫における過剰なカテコラミン分泌は、ほとんどの症例の左心室に何らかの病変をもたらす、その発症様式は、カテコラミン、主にアドレナリン、ノルアドレナリンの絶対量や相対的な割合によって、心筋肥大を主とした HCM 様から心不全を前面とした DCM 様の所見まで、一連のスペクトラム上を多彩に変化するものと考えられる。

さらに、HCM が進行し、その終末像として DCM 様の所見を呈したとも考えられる¹⁹⁾が、前回の心筋バイオプシーで既に DCM と診断されているので、否定的であろう。この点に関しては、今後の検討がさらに必要と考える。

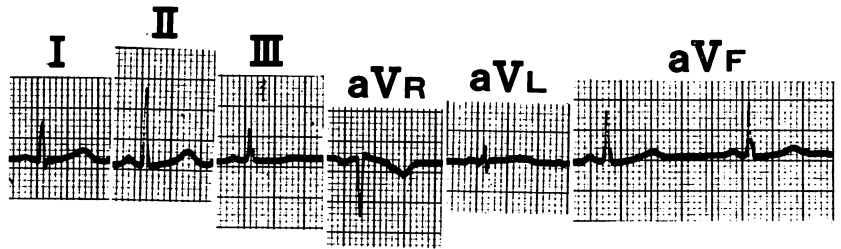
おわりに

8 年間に亘る観察期間中、高血圧を呈することがなく、拡張型心筋症を伴った褐色細胞腫の 1 例を報告し、その成因に関し考察を加えた。

要 約

拡張型心筋症を合併し、正常血圧を示した褐色細胞腫の 1 例を報告した。患者は 57 歳の男性で、8 年前に初めて動悸が出現したが、血圧、心電図、胸部 X 線ともに正常であった。5 年後再び動悸を訴え、他院に入院し、心カテーテル、心筋生検より拡張型心筋症と診断された。1984 年 12 月、うっ血性心不全治療のため当院入院。心電図で左房負荷、左軸変位、心室内伝導障害を伴った左室肥大、多発性期外収縮を認め、心エコーで著明な両室拡大と、中隔、左室後壁の収縮性低下、僧帽弁 B-B' stpe の形成を認めた。空腹時高血糖と糖負荷試験異常のため腹部エコー、腹部 CT を行い、右腎上方に 67×64 mm 大の腫瘍を認め、血中、

7. 16. 1997



10. 4. 1982



1. 14. 1985

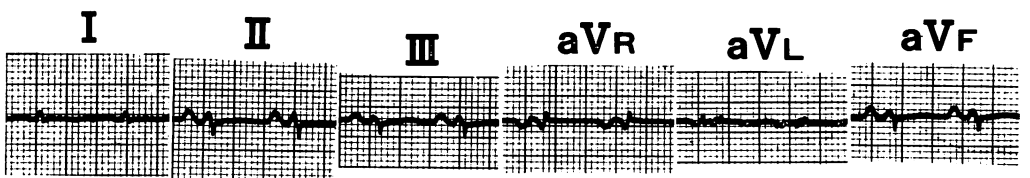
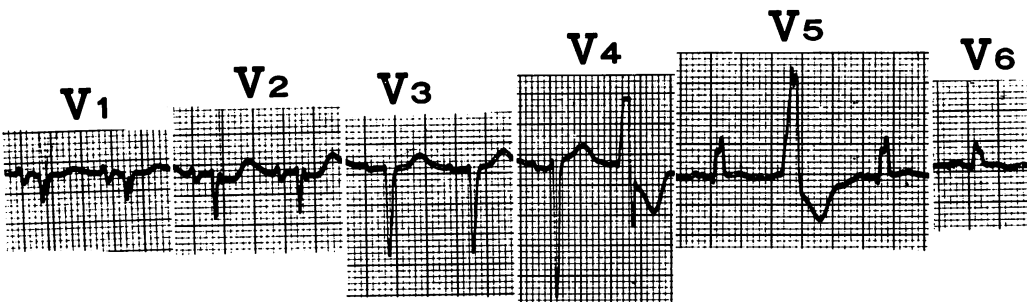
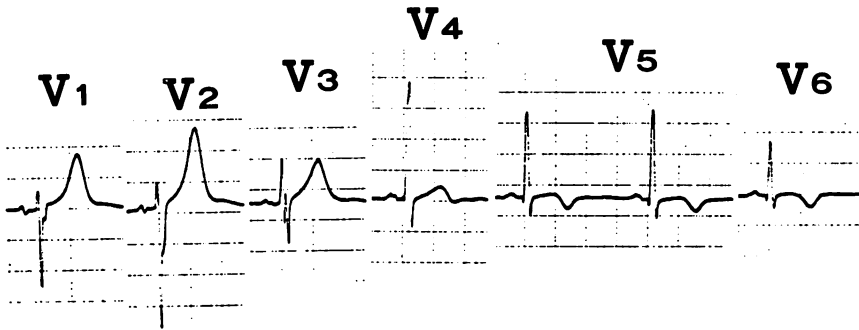
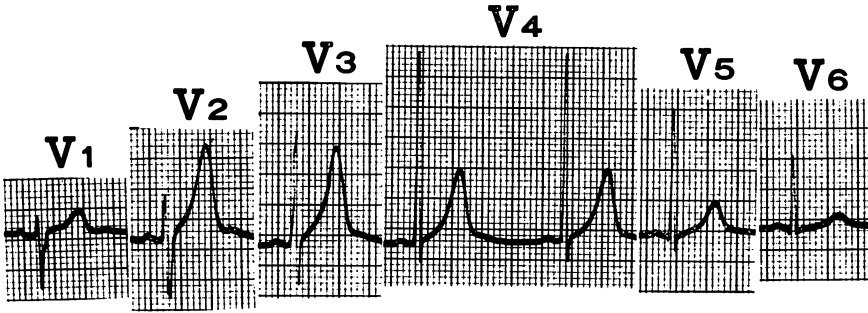


Fig. 6. Electrocardiograms.

On 7/16/77, ECG is within normal limits. On 10/4/82, inverted T waves in leads I, II, III, aVL, aVF and $V_{5,6}$ were noted. On 1/14/85, it reveals low voltage in limb leads, left axis deviation, left atrial



overloading, left ventricular hypertrophy, intraventricular conduction disturbances and frequent ventricular premature contractions.

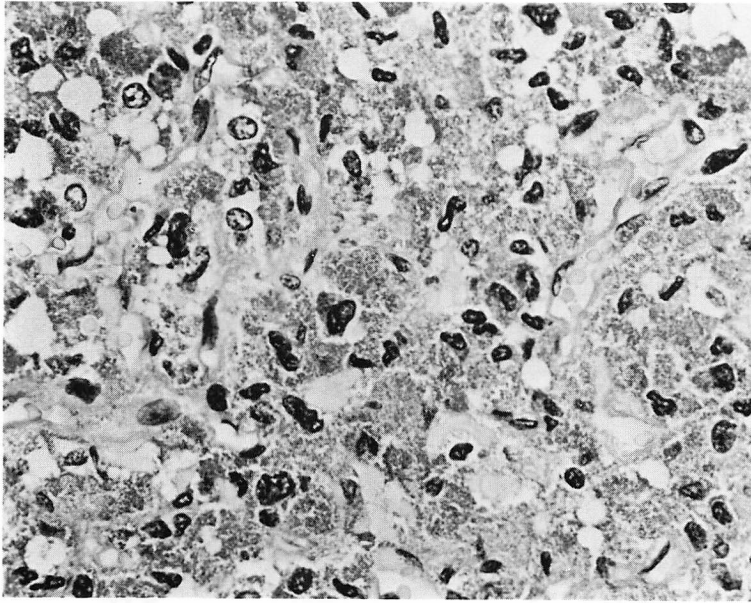


Fig. 7. Pathological specimens.

Adrenal tumor composed of cells with eosinophilic and granular cytoplasm and nuclei of varying size is noted. Argyrophilic nature of these cells is detected by Grimelius staining.

尿中カテコラミンは著明に上昇していた。以上より褐色細胞腫と診断したが、8年間の全経過中血圧は常に正常であった。その後心不全で死亡し、needle necropsy で褐色細胞腫が証明された。心筋組織には拡大した心筋細胞と軽度の線維化がみられた。

文 献

- 1) 多和田真人, 山田隆司, 小島興二, 社浦康三: 高血圧を伴わない褐色細胞腫の2例内科 **55**: 794-797, 1985
- 2) 萩原正通, 小山雄三, 出口修宏, 秦野直, 村井勝, 田崎寛, 猿田享男, 片岡邦三, 平松京一: 低血糖発作を伴った normotensive pheochromocytoma の1例. ホルモンと臨床 **29** (増刊): 287-291, 1981
- 3) Manger WM, Gifford RW Jr: Pheochromocytoma, Springer-Verlag, New York, 1977
- 4) Kahn MT, Mullon DA: Pheochromocytoma without hypertension. JAMA **188**: 74, 1964
- 5) Hamrin B: Sustained hypotension and shock due to an adrenalin-secreting phaeochromocytoma. Lancet **2**: 123, 1962
- 6) Ho AD, Feurle G, Gless KH, Brandies WE: Normotensive familial phaeochromocytoma with predominant noradrenaline secretion. Br Med J **14**: 81-82, 1978
- 7) Henning M, Rubenson A: Central hypotensive effect of L-3, 4-dihydroxyphenylalanine. J Pharm Pharmac **22**: 553, 1970
- 8) Louis WJ, Doyle AE, Heath WC, Robinson MJ: Secretion of dopa in phaeochromocytoma. Br Med J **4**: 325, 1972
- 9) Baker G, Zeller NH, Weitzner S, Leach JK: Pheochromocytoma without hypertension presenting as cardiomyopathy. Am Heart J **83**: 688-693, 1972
- 10) 祢津光廣, 三浦幸雄, 安達真樹, 木村忍, 安達みち子, 富岡洋, 吉永馨, 三輪勤, 葉袋興児, 斎藤敬太郎: 重篤な心血管系合併症を伴った褐色細胞腫の3治験例. 症例報告と文献的考察. 日誌 **71**: 82-87, 1982
- 11) Page LB, Raker JW, Berberich FR: Pheochromocytoma with predominant epinephrine secretion. Am J Med **47**: 648-653, 1969
- 12) Piscatelli RL, Fox LM: Myocardial injury from epinephrine overdosage. Am J Cardiol **21**: 735-737, 1968

- 13) Kline IK: Myocardial alterations associated with pheochromocytoma. *Am J Pathol* **38**: 539-551, 1961
- 14) 岡田了三: 心筋疾患の分類. *臨床医* **6**: 1116-1124, 1980
- 15) 元田 憲, 竹田亮祐: Catecholamine 心筋症. *臨床医* **6**: 1193-1196, 1980
- 16) 重松裕二, 土岐秀夫, 越智隆明, 浜田希臣, 伊藤武俊, 国府達郎, 吉田良一, 石川賢二: 閉塞性肥大型心筋症類似の左室形態を示した褐色細胞腫の1症例. *呼と循* **33**: 823-827, 1985
- 17) 青井 涉, 厨 平, 押瀧礼子, 奥 保彦, 橋場邦武: 高血圧の経過中に肥大型閉塞性心筋症の像を呈した1例. *呼と循* **33**: 829-834, 1985
- 18) Shapiro LM, Trethowan N, Sigh SP: Normotensive cardiomyopathy and malignant hypertension in pheochromocytoma. *Postgrad Med J* **58**: 110-111, 1982
- 19) 藤原久義, 河合忠一: 肥大型心筋症から拡張型心筋症への移行, *内科* **54**: 57-63, 1984
- 20) Swedberg K, Hjalmarson A, Waagstein F, Wallentin I: Beneficial effects of long-term beta-blockade in congestive cardiomyopathy. *Br Heart J* **44**: 117, 1980