

## 褐色細胞腫患者に対するプラゾシン療法

岡 憲史\* 辻本俊弥\* 太城力良\*  
吉矢生人\* 井上督三\*\* 後藤精司\*\*\*

## 要 旨

3例の褐色細胞腫患者を含む4例の高血圧患者に対しフェノキシベンザミン(POB)に代わる薬剤として塩酸プラゾシンを投与した。術前の血圧安定化の目的で投与した2例の褐色細胞腫患者においては手術前日には血圧は正常レベルで安定し満足すべき結果がえられた。術中術後経過もほぼ問題なかった。一方、極端に高いカテコラミンレベルを示した悪性褐色細胞腫患者とカテコラミンレベルが正常であった腎性高血圧患者各1例においてはプラゾシンの降圧作用は不十分であった。プラゾシンは褐色細胞腫の術前管理上 POB に代わって用いる薬剤として有望である。ただし POB に比較して、1) 投与量が確立されていない、2) 効果持続時間が短い、3) 効力が mild であり tachyphylaxis の傾向が強い、ことが問題と考えられる。また初回投与後の急激な血圧下降に注意を要する。

## はじめに

近年褐色細胞腫の麻酔管理は比較的安全に行えるようになった。これは術中管理技術の向上よりはむしろ術前管理の進歩によるところが大きいといわれる<sup>1,2)</sup>。とくに強力な  $\alpha$  受容体遮断剤(以下  $\alpha$  遮断剤)であるフェノキシベンザミン(以下 POB)を術前に経口投与して血圧を安定化させることの意義が大であった。ところが最近 POB の

臨床的使用が事実上不可能となり褐色細胞腫患者の術前管理にも改めて大きな課題が生じてきた。現在著者らは POB に代わる薬剤として交感神経節末端後シナプスに働いて  $\alpha$  遮断作用を発揮するといわれる塩酸プラゾシンに注目している。ここでは4例のプラゾシン投与経験について報告し、褐色細胞腫患者の術前管理において本薬剤が POB に代わりうるか否かの考察を行う。

## 症 例

症 例 1: 55歳男性。160 cm, 45 kg。左副腎褐色細胞腫の患者である。昭和50年より200 mmHg 以上の高血圧を指摘されていた。昭和54年には血圧が 240/130 mmHg となり眼底出血を指摘された。昭和55年4月に言語障害、性格変化、顔面神経麻痺が一過性に出現し、脳血管障害と診断された。高血圧に対してフロセミド 120 mg/日、ヒドララジン 90mg/日、 $\alpha$ -メチルドーパ125mg/日の投与が行われたが血圧はほとんど変化しなかった。褐色細胞腫の疑いのもと精査のため、昭和55年5月6日大阪大学第4内科に入院した。入院時の血圧は 200/140 mmHg、心拍数は70~90/分であった。尿中 VMA 91-121 mg/日(正常2~8 mg/日)、メタネフリン 12.8 mg/日(0.01~0.3 ng/日)、ノルメタネフリン 31.8 mg/日(0.05~0.4 mg/日)、安静時の血漿中ノルエピネフリン 20.6 mg/ml (0.04-0.35 ng/ml)、エピネフリン 8.5 ng/ml (0.12 ng/ml 以下)といずれも高値を示した。血清クレアチニン 2.1 mg/dl, BUN 35 mg/dl と腎機能低下もみられた。心電図上軽度の心筋虚血性変化が疑われた。エバンズブルー希釈法による循環血液量の測定結果は 1760 ml と

\* 大阪大学医学部麻酔学教室

\*\* // 第二外科学教室

\*\*\* // 老年病医学教室

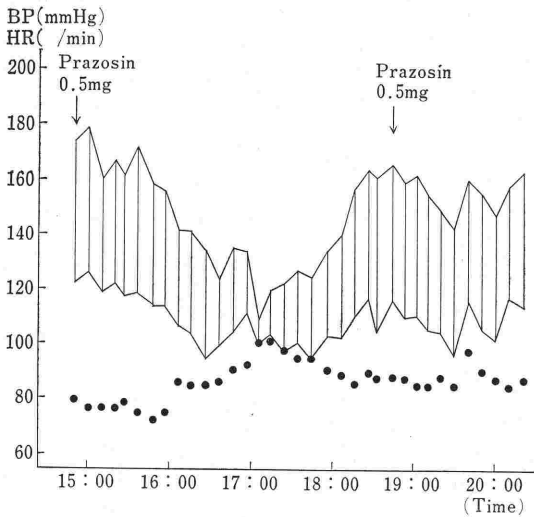


図 1. 症例 1 に対する 1 回目のプラゾシン投与後の血圧変動

極端な低値を示した。

入院後 5 月 8 日より高血圧に対して  $\alpha$ ,  $\beta$  両方の遮断剤であるラベタロール<sup>3)</sup> 75 mg/日の経口投与が開始された。その後いったん血圧は 150~170/110~120 mmHg となったが、ときに 200 mmHg 以上の高血圧を生じラベタロールを 150 mg/日まで増量したにもかかわらずコントロールが困難となった。5 月 16 日にラベタロール投与を中止し、14時50分にプラゾシン 0.5 mg を経口投与した。投与時の血圧は 174/122 mmHg、心拍数は 79/分であった。以後 10 分ごとに血圧を測定した(図 1)。図 1 に示すごとく血圧はプラゾシン投与後約 40 分で下降し始め、約 2 時間後の 17 時 05 分には 108/98 mmHg となった。その後しだいに血圧は上昇し、18 時 45 分に血圧 166/116 mmHg、心拍数 87/分となった時点で 2 回目のプラゾシン 0.5 mg 投与を行った。以後 0 時、6 時、12 時、18 時と 6 時間おきに経口投与した。2 回目の投与以後は 1 回目のときほどの極端な血圧下降はみられなかった。プラゾシンはしだいに増量し 5 月 22 日より  $\beta$  遮断剤であるプロプラノロール 60 mg/日の投与を加えて血圧は 130-140/90-100 mmHg、心拍数は 60~80/分に安定していた。プラゾシンの投与と平行して濃厚赤血球液 4 本を輸血した。手術前日の循環血液量は 3080 ml と依然低値とはいえかなり増加していた。また腎機能に関しても血清クレアチニン 1.3 mg/dl, BUN 18 mg/dl と

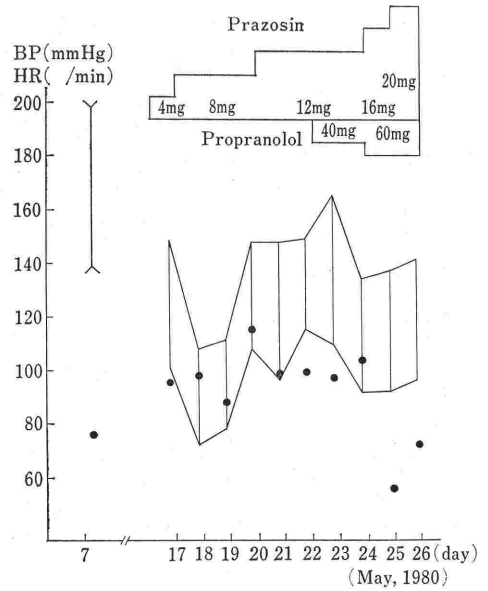


図 2. 症例 1 の術前管理

改善傾向がみられた。プラゾシンの経口投与により効果発現時間はほぼ 1 時間後、効果持続時間は 4 時間程度であると思われた。血圧安定効果については POB ほど十分ではないとの感じを受けた。図 2 に 5 月 17 日以降のプラゾシンとプロプラノロールの投与量、および午前 9 時の血圧、心拍数を示す。この間とくにプラゾシンによる副作用と思われる症状は生じなかったが、投与開始後 2~3 日間、一過性に傾眠状態が認められた。しかしその症状ものちに消失した。

5 月 27 日左副腎摘出術が施行された。前投薬としてスコポラミン 0.4 mg, ジアゼパム 20 mg を麻酔導入 30 分前に筋注した。麻酔経過を図 3 に示す。麻酔剤としては笑気併用のモルヒネ麻酔<sup>4)</sup>を使用した。気管内挿管前後での循環系の変動は軽微であったが、手術操作による腫瘍の圧迫にてしばしば 200 mmHg 以上の高血圧、100/分以上の頻脈を生じた。高血圧に対してはフェントラミンの持続静注、頻脈に対してはプロプラノロールの间歇的静注にて対処した。コントロールは十分に可能であった。ただし手術操作が腫瘍の中心部に及んださい、収縮期血圧が直接動脈圧のモニターにて 300 mmHg 以上の値を数秒間示した。これに対してはただちに手術操作を中止することとフェントラミン 10 mg×3 の静注により対処した。腫瘍は腎臓との癒着が著しく左腎摘出術も平行して

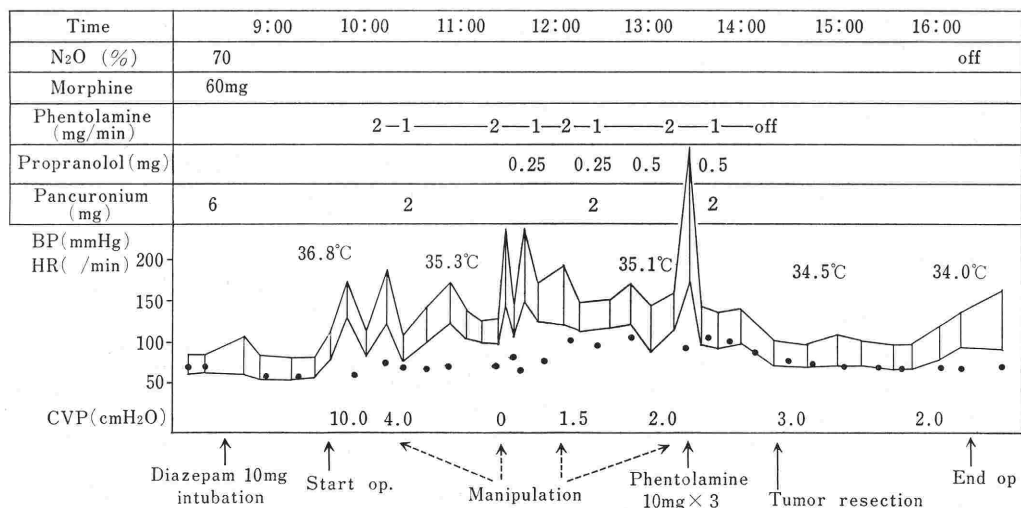


図 3. 症例1の麻酔経過

施行された。腫瘍摘出後循環系は安定し、術後は中枢神経系にとくに異常は認められず経過は順調であった。循環血液量も 4040 ml まで増加した。

**症例 2:** 60歳女性, 149cm, 42kg. Sipple 症候群の患者である。この患者は心電図上に軽度の虚血性変化が指摘されたが、血圧も高いときで 150/100 mmHg 程度と循環器系に自覚症状はなく昭和52年より認められていた甲状腺腫の精査の過程で本疾患の診断がなされた。昭和55年7月大阪大学第4内科に入院した。7月31日大動脈造影にて褐色細胞腫合併の診断が確定したが、そのさい 180/100 mmHg 以上の血圧上昇が起りフェントラミン約 2  $\mu$ g/kg/分の点滴静注にて対処した。尿中カテコラミン値についてノルエピネフリン 90~140  $\mu$ g/日と正常値であったがエピネフリンは108~129  $\mu$ g/日(正常 20  $\mu$ g/日以下)と高値を示していた。循環血液量は 3550 ml と正常値であった。

8月5日よりプラゾシン投与を症例1と同様1回 0.5 mg の量で開始した。本症例にては症例1のような1回目投与後の極端な血圧下降は発現せずプラゾシンを増量していても血圧は 100/70mmHg 前後で安定していた。心拍数はやや増加する傾向がみられた(図4)。最終的にはプラゾシン 12 mg/日の投与のみで十分の血圧安定効果がえられた。8月12日甲状腺全摘術と右副腎摘出

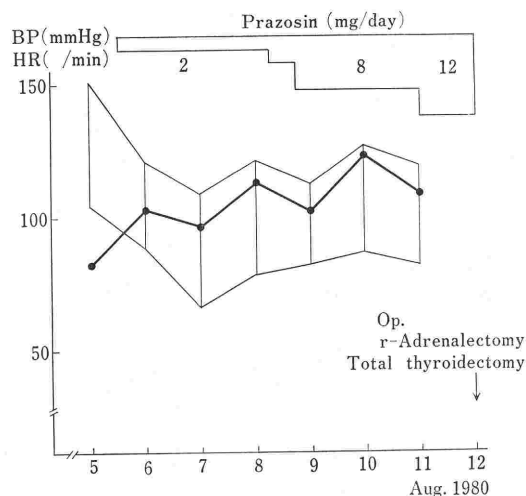


図 4. 症例2の術前管理

術が施行された。(現時点では左副腎は正常と考えられた。) 症例1と同様の方法で麻酔管理を行ったが症例1ほどの極端な血圧変動はみられず術中術後経過とも問題はなかった。

**症例 3:** 34歳男性, 47kg. 悪性褐色細胞腫の患者である。昭和50年5月に褐色細胞腫のため左副腎摘出術, 昭和52年2月に再発のため後腹膜多発腫瘍, 左腎臓および脾臓の摘出術を受けた。昭和54年1月下肢運動麻痺, 膀胱直腸障害が出現し大阪大学第2内科に緊急入院した。第6胸髄の横断症状と診断され, 整形外科医の意見により緊急

に椎弓切除術と胸椎転移巣部分切除が断行された。術中より術後3日間は循環系のコントロールは難渋をきわめ、POB 60-70mg/日、プロプラノロール 24 mg/日の静注にて対処した。その後、術後10日目ごろより POB 10 mg/日、プロプラノロール 30 mg/日の経口投与にて血圧は 140/100 mmHg、心拍数 100/分前後で安定がえられるようになった。本症例の術中術直後の血漿カテコラミンレベルは良性的褐色細胞腫の術中腫瘍操作時の上昇レベル<sup>2)</sup>と比較しても数十倍のノルエピネフリン110~140 ng/ml, エピネフリン 200~300 ng/ml という極端な高値を示していた。術後血圧が安定した時点においてもやはり正常値の数十倍のレベルであった。腫瘍は手術によって部分摘出されたのみで全身に転移巣を有していた。以上のごとくこの症例のカテコラミンレベルは症例1, 2に比較しても異常高値であったと考えられる。

昭和55年には POB 20mg/日、プロプラノロール 60mg/日の投与により血圧のコントロールがなされていたが他の降圧剤ではコントロールが不可能であった。同年4月に POB よりプラゾシン投与への切り替えを試みたが、10~16 mg/日の投

与にて平静時の血圧は保てたものの排便時等の腹圧上昇に伴う高血圧発作が頻発するようになった。結局プラゾシン投与は51日間で中断し、POB の投与再開を余儀なくされた。なお本症例は同年11月6日に右季肋部痛を訴えた直後突然血圧が低下して死亡した。剖検は拒否された。

症例4: 13歳男性, 138cm, 38kg. 昭和55年4月右半身麻痺が出現し収縮期 220 mmHg の高血圧が指摘された。尿中 VMA 14.9 mg/日と軽度上昇しているため褐色細胞腫の疑いがもたれた。本症例の血圧と治療経過を図5に示す。プラゾシンは一時的に血圧を下降させたものの30mg/日の投与にて200mmHg 以上の高血圧が続いた。その後血漿および尿中カテコラミン値とも正常値が示され、大動脈造影の結果、腎血管性高血圧との診断がえられた。その結果よりプラゾシン投与は中止し、アンジオテンシン転換酵素拮抗剤である SQ 14224 の投与に変更した。のちに両側腎の自家移植術が施行され血圧は正常値となった。

なお症例2以下の3例にてはプラゾシンによると思われる副作用はいっさい認められなかった。

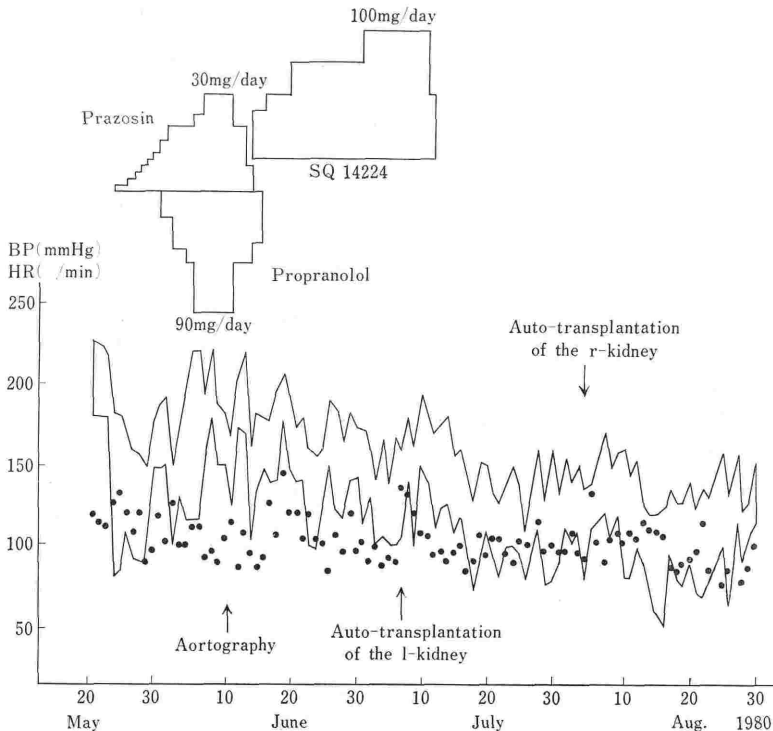


図5. 症例4の経過

## 考 察

褐色細胞腫摘出術の術前管理における  $\alpha$  遮断剤の意義はいまさら述べるまでもない。著者らも従来は術前1週間前より POB の経口投与を開始し手術前日には 1mg/kg/日の投与を行うことで満足すべき結果を得ていた。しかし POB の臨床使用が不可能となった現時点では他の有効な手段で術前管理を行わねばならない。POB 以外の  $\alpha$  遮断剤で褐色細胞腫摘出術の術前管理の目的で単独で用いられた報告がある薬剤としてはクロロプロマジン<sup>5)</sup>、およびプラゾシン<sup>6)</sup>があげられる。クロロプロマジンは  $\alpha$  遮断作用とともに major tranquilizer としての作用が大きいので著者らは tranquilizer 様作用がないと思われるプラゾシンの投与を行った。

プラゾシンは近年内科領域でも注目を得ている剤である。その血行動態的効果はニトロプルシドに類似しているといわれ<sup>7)</sup>、とくにうっ血性心不全<sup>8)</sup>、本態性高血圧<sup>9)</sup>に対する効果が認められている。その作用機序としては現在のところ交感神経末端のシナプス後の  $\alpha$  受容体を機能的に遮断するといわれている<sup>10)</sup>。したがってシナプス前後両方の  $\alpha$  受容体遮断剤であるフェントラミンや POB のように頻脈、血漿レニン活性上昇をひき起こすことがないといわれる<sup>10)</sup>。循環血液量についてもプラゾシン投与により増加することが認められている<sup>11)</sup>。以上のことは褐色細胞腫患者の術前管理にとって有利と考えられた。

表1は今回の4例について内因性カテコラミンレベルとプラゾシンの効果を比較したものである。すなわちプラゾシンはカテコラミンレベルの上昇に起因する高血圧に対しては有効であったが症例4のごとくカテコラミンが正常レベルの高血圧に対しては無効であった。以上のことから

もプラゾシンはやはり  $\alpha$  遮断剤である可能性が高く、褐色細胞腫患者の術前管理上 POB に代わりうる薬剤として有望と考えられる。ところがとくに症例3のようにカテコラミンレベルが極端に高い症例に対してはプラゾシンは十分に血圧安定効果があるとはいえなかった。ここで今後褐色細胞腫患者に血圧安定剤の目的でプラゾシンを投与するさいの問題点について考察する。

## 1. 投 与 量

内科領域におけるプラゾシンの使用量としては本邦の報告<sup>9, 11)</sup>では本態性高血圧に対して 10mg/日前後が用いられている。JAMA での報告<sup>6)</sup>にみられる褐色細胞腫患者の術前管理として用いた症例ではプラゾシン投与を術前20日間にわたって行っているが、まず 3mg/日より開始し最終的に 8mg/日の量としている。これらに比較すると今回の著者らの経験した各症例に対する投与量はかなり多いと思われる。ただしこれだけの量を用いても血圧安定効果については POB ほどではないという感じを受けた。また症例1で投与開始直後の2-3日間にみられた傾眠状態を除きとくに副作用は認められなかった。なお1978年版“Physician's Desk Reference (pp. 1303~1304)”には成人について 20mg/日までとしてあり、患者によっては 40mg/日までの増量をすることもあるとの記載がある。いずれにせよ褐色細胞腫患者に対する術前管理としてのプラゾシンの適切な投与量、ないし安全と思われる極量については現時点では結論が得られない。

## 2. 効果持続時間

褐色細胞腫患者の術前管理には POB のような長時間にわたって強力な効果をもつ  $\alpha$  遮断剤の使用が望ましい。POB については効果のピークは経

表 1.

Case No.	1	2	3	4
Diagnosis	Pheochromocytoma	Pheochromocytoma (Sipple's synd.)	Pheochromocytoma (malignant)	Renovascular hypertention
Catecholamine secretion	↑	↑	↑	⇒
Effect of prazosin	+	+	±	-

口摂取後1～2時間で起こるが臨床効果の半減期は24時間とかなり長い<sup>12)</sup>。一方プラゾシンの血中濃度の移行については文献上、経口投与後約3時間でピークに達しさらに2時間半から5時間で半減する。作用持続時間が7時間であるともいわれる<sup>13)</sup>。このようにプラゾシン POB はにくらべ作用効果時間がかかなり短く、褐色細胞腫患者全例に対して血圧の安定化が十分に行われるかどうかは疑問である。今回の著者らの経験からは効果持続時間は投与後4時間程度だと思われた。プロプラノロールは半減期が3時間半から6時間といわれ<sup>14)</sup>、むしろプラゾシンより長い効果持続時間をもつ。確かに症例1にてプロプラノロールを併用し始めてからの方が血圧は安定する傾向を示した。JAMAの報告<sup>6)</sup>はプラゾシン8mg/日という少量でのコントロールながら術中降圧剤が不要なほど血圧が安定していたと述べている。しかしこの報告例では240mg/日という多量のプロプラノロールを併用してむしろプロプラノロールにより術中の血圧安定化が得られていた可能性もある。

### 3. 臨床的効力

プラゾシンの $\alpha$ 遮断作用に関してどれだけの量がPOBと等価なのか不明だが、症例3にみられたように少なくともPOBにくらべプラゾシンの効力はmildと考えられる。また今回の各症例においてプラゾシンはかなりtachyphylaxisを示し必要量が増加していく傾向にあった。したがって今後とくに症例3のような悪性の褐色細胞腫に対し長期に内科的コントロールを必要とする場合<sup>15)</sup>、プラゾシンでは対処が困難となる可能性が高い。

なお症例1にては術中極端な高血圧が避けられなかったが、この症例は腫瘍全体が100g以上とかなり大きく術前の血漿カテコラミン値からみてもかなり重症の褐色細胞腫に属していると考えられる。したがってかりにPOBを術前に投与していたとしてもこの手術操作による著しい高血圧が避けられたかどうかは疑わしい。

### 4. First dose effect について

プラゾシンの血圧降下作用は初回投与後もっとも極端に起こるようである<sup>6)</sup>。このfirst dose effect については著者らも十分に警戒して各症

例とも初回の0.5mg投与時には静脈路確保のうえ10分ごとに血圧を測定した。とくに処置を要するような事態は生じなかったが、症例1においては血圧下降は急激で著しかった。褐色細胞腫患者はとくにプラゾシンによるこのfirst dose effect が極端である可能性が大きく今後の症例においても注意を要する。

### ま と め

3例の褐色細胞腫患者を含む4例の高血圧患者に対してPOBに代わる薬剤としてプラゾシンの経口投与を行った。術前の血圧安定化の目的で投与した2例の褐色細胞腫患者においてはプラゾシンによって十分の効果がえられた。一方、悪性褐色細胞腫患者と腎性高血圧患者各1例においては十分の血圧安定効果がえられなかった。プラゾシンはPOBに代わって褐色細胞腫患者の術前管理に用いる薬剤として有望であるが、投与量、効果持続時間、臨床的效果の面で問題点が残されていると考えられた。

稿を終えるにあたり各症例の管理について終始助言、協力を惜しまれなかった本学第二外科 高井新一郎、第四内科(老人科) 荻原俊男、第二内科 難波光義、小児科 河敬世の諸先生方、およびプラゾシン錠の提供を受けた台糖ファイザー(株)に感謝の意を表します。

なお本稿の要旨は第26回日本麻酔学会関西地方会にて発表した。

### 文 献

- 1) Desmots, J. M., LeHoueller, J., Remond, P., Duvaldestin, P.: Anaesthetic management of patients with pheochromocytoma. *Br. J. Anaesth.* **49**: 991~998, 1977.
- 2) 兼子忠延, 橋本保彦, 遊佐津根雄, 三浦幸雄: 褐色細胞腫摘出術と血漿カテコラミンの変動. *麻酔* **28**: 181~186, 1979.
- 3) Baily, R.R.: Labetalol in the treatment of a patient with pheochromocytoma; a case report. *Br. J. Clin. Pharmacol* **8**(Supple 2): 141s-142s, 1979
- 4) 岡 憲史, 澄川耕二, 竹田 清, WJチャンドラ, 大和谷 厚, 岸本康朗, 畔 政和: 褐色細胞腫患者におけるmorphine麻酔の有用性について. *麻酔* **27**: 1484~1490, 1978
- 5) Bingham, W., Elliot, J., Lyons, S.M.: Management of anaesthesia for pheochromocytoma. *Anaesthesia* **27**: 49~60, 1970.

- 6) Wallace, J.M., Gill, D.P.: Prazosin in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *JAMA* **240**: 2752~2753, 1978.
- 7) Awan, N.A., Miller, R.R., Mason, D.T.: Comparison of effects of nitroprusside and prazosin on left ventricular function and peripheral circulation in chronic refractory congestive heart failure. *Circulation* **57**: 152~157, 1978.
- 8) Miller, R.R., Awan, N.A., Maxwell, K.S., Mason, D.T.: Sustained reduction of cardiac impedance and preload in congestive heart failure with the antihypertensive vasodilator prazosin. *New Eng. J. Med.* **297**: 303~307, 1977.
- 9) 新谷富士雄, 内田英一, 渡辺 坦, 藤井諄一, 小山晋太郎: 本態性高血圧患者の prazosin 長期治療時における血行動態. *臨と研* **55**: 319~323, 1978.
- 10) Brogden, R.N., Heel, R.C., Speight, T.M., Avery, G.S.: Prazosin: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drug* **14**: 163~197, 1977.
- 11) 築山久一郎, 大塚啓子: 血管拡張剤 prazosin の本態性高血圧症の循環動態におよぼす影響. *臨床成人病* **8**: 227~233, 1978.
- 12) Vanway, III, C. W., Scott, Jr, H. W., Page, D.L., Rhamy, R.K.: Pheochromocytoma. *Curr. Prob. Surg* **1**~59, June 1974.
- 13) 津田 司: 新降圧剤 prazosin の使用経験.  $\alpha$ -methyldopa との比較を含めて. *基礎と臨床* **12**: 1481~1484, 1978.
- 14) Evans, G.H., Shand, D.G.: The disposition of propranolol. IV, Independent variations in steady state circulating drug concentrations and half-life as a result of plasma binding in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* **14**: 494~500, 1973.
- 15) Engelman, K., Sjoerdsma, A.: Chronic medical therapy for pheochromocytoma., A report of four cases., *Ann. Int. Med.* **61**: 229~241, 1964.

#### Treatment of Pheochromocytoma with Prazosin

Norifumi Oka\*, Toshiya Tsujimoto\*, Chikara Tashiro\*,

Ikuto Yoshiya\*, Tokuzoh Inoue\*\*, Seiji Goto\*\*\*

\* The department of anesthesiology

\*\* The second department of surgery

\*\*\* The department of medicine and geriatrics

Osaka University Medical School, Fukushima-ku, Osaka 553, Japan

Key Words: pheochromocytoma. prazosin. phenoxybenzamine.

$\alpha$ -,  $\beta$ -adrenergic blockers. morphine anesthesia.

Two cases with benign, resectable pheochromocytoma and a case with renovascular hypertension were given prazosin orally for the preoperative management. The cases with pheochromocytoma reacted favourably to prazosin and the hemodynamic control during nitrous oxide-morphine anesthesia was easily performed. However, in a patient with renovascular hypertension the effect of

prazosin was insufficient. Another case with malignant pheochromocytoma was also treated with prazosin but the response was insufficient. We conclude that prazosin is (could be) a good substitute for phenoxybenzamine in the preoperative treatment of pheochromocytoma.