

脳血管芽腫摘出術と褐色細胞腫摘出術を緊急で行った von Hippel-Lindau 病の麻酔経験

福田浩平* 堤 保夫* 曾我朋宏*
木下倫子* 田中克哉* 大下修造*

【要旨】 コントロール不良の褐色細胞腫を合併した状態で、小脳血管芽腫による著明な頭蓋内圧亢進のため緊急手術が必要となった von Hippel-Lindau 病患者に対する麻酔を経験した。症例は 37 歳男性。全身麻酔下に、副腎腫瘍切除術、小脳腫瘍切除術の順で手術が行われた。副腎操作時は高用量レミフェンタニル(1.0 μg/kg/min)と降圧薬にて、血圧を良好に管理することができた。また褐色細胞腫摘出後に速やかに血圧は正常化し、脳外科手術中も循環動態は安定していた。術前にコントロールされていない褐色細胞腫を合併した患者に対する循環管理において、高用量レミフェンタニルを用いた麻酔管理は一つの選択肢となりうる。

キーワード： von Hippel-Lindau 病、褐色細胞腫、血管芽腫、高用量レミフェンタニル、緊急手術

はじめに

von Hippel-Lindau 病は、網膜や中枢神経系に多発する血管芽腫を特徴とし、腎嚢胞や腎癌、褐色細胞腫、膵腫瘍などを高率に合併する遺伝子疾患である^{1),2)}。本疾患の 7~19%に見られる褐色細胞腫を合併した患者に外科的手術が考慮された場合は³⁾、まず内科的治療により循環動態を安定させることが重要である^{4),5)}。

しかし今回われわれは、術前に循環動態が適切にコントロールされていない状態で、小脳血管芽腫に伴う著明な脳浮腫による急激な頭蓋内圧亢進のため緊急開頭手術が必要となった von Hippel-Lindau 病患者に対する麻酔を経験した。

I 症 例

37 歳、男性。身長 170cm、体重 65kg。

1 ヶ月前から持続する後頭部痛と嘔気、嘔吐の悪化を主訴に当院を受診した。頭部 CT と MRI にて著明な浮腫を伴う小脳血管芽腫を指摘された。眼底にも血管芽腫が認められること、家族歴で母親と母方の叔父に網膜小脳血管芽腫と腎癌があることから、von Hippel-Lindau 病が疑われた。さらに全身検索を行ったところ、腹部 CT にて左副腎腫瘍と右腎嚢胞、膵多嚢胞性病変を認めた。

血中カテコールアミン濃度(アドレナリン 129pg/ml; 基準値 100pg/ml 以下, ノルアドレナリン 4,885pg/ml; 基準値 100~450pg/ml), 尿中カテコールアミン濃度(アドレナリン 49.2 μg/day; 基準

*徳島大学病院麻酔科

受理日 2010. 12. 7.
採択日 2011. 5. 10.

著者連絡先 堤 保夫
〒770-8503 徳島県徳島市蔵本町 2-50-1
徳島大学病院麻酔科

値 3.4~26.9 $\mu\text{g}/\text{day}$, ノルアドレナリン 1,919.1 $\mu\text{g}/\text{day}$; 基準値 48.6~168.4 $\mu\text{g}/\text{day}$) から, 左副腎腫瘍は褐色細胞腫と診断された. 入院時の血圧は 222/94mmHg で, 病歴を詳しく聴取したところ 3 ヶ月前から近医で高血圧を指摘されていたが未治療であることが判明した.

褐色細胞腫による高血圧に対し, $\alpha 1$ 受容体遮断薬であるメシル酸ドキサゾシン(入院 3 日目 4mg/day, 入院 4 日目以降 8mg/day) の内服治療を開始し, 循環動態が安定した後に脳外科手術を行う予定とした. しかし, 脳浮腫による頭蓋内圧亢進症状の進行を認めたため, 循環動態がコントロールされていない状態のまま, 入院 5 日目に緊急で腹腔鏡下副腎腫瘍摘出術と脳腫瘍摘出術を行うこととなった.

II 麻酔経過

手術室搬入時, フェントラミン 4.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ランジオロール 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 投与下で, 血圧は 225/116mmHg, 脈拍は 126/min であった. 橈骨動脈カニューレションから得られる観血的動脈圧を注意深く観察しながら, レミフェタニル 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, プロポフォール 2.2 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (目標血中濃度 target controlled infusion: TCI) で麻酔を導入し, ロクロニウム 50mg を投与後に気管挿管した. 挿管直前の血圧は 148/76mmHg, 脈拍は 98/min であり, 挿管の前後で循環動態に大きな変化はなかった. プロポフォールは Bispectral Index を 40~60 に保つように 2.0~3.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ (目標血中濃度: TCI) で, またロクロニウムは 7.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で維持した. 輸液は, 中心静脈圧や経食道心エコー所見(心拍出量や左室拡張終期容積), フロートラックセンサー(エドワーズライフサイエンス社)から得られる心係数(cardiac index: CI) や 1 回 拍 出 量 変 化 率(stroke volume variation: SVV)等を参考に, 流量を調節した. 血管芽腫からの脳出血を避けるため, 血圧は収縮期圧が 150mmHg 以下であることを目標としたが, 逆に頭蓋内圧が亢進している状態では低血圧は脳血流低

下をきたす危険がある. 脳灌流圧が 70mmHg 以上で保たれるように開頭までの間, 平均血圧は 90mmHg 以上であるよう管理した.

まずはじめに, 腹腔鏡下に褐色細胞腫摘出術が行われた. レミフェタニルの投与量を 1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ に維持し, その 30 分後に執刀となった. 副腎操作中はフェントラミン 5.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ランジオロール 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, ニカルジピン 2.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ の投与で, 血圧は収縮期が 90~120mmHg, 拡張期が 50~80mmHg, 脈拍は 80~100/min, CI は 1.9~3.8L/min/ m^2 と良好に管理することができた. 執刀開始後約 1 時間で褐色細胞腫は摘出され, 以後はフェントラミン, ランジオロール, ニカルジピンはすべて中止し, レミフェタニルを 0.2~0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ に減量した. 次に, 側臥位から腹臥位に体位変換した後, 脳腫瘍摘出術が行われた. カテコールアミンの投与は必要なく, 脳外科手術の約 6 時間の間, 血圧は収縮期が 90~110mmHg, 拡張期が 45~55mmHg, 脈拍は 80~100/min, CI は 4.5~5.5L/min/ m^2 と適切に管理することができた. 手術時間は 7 時間 48 分, 麻酔時間は 10 時間 29 分, 出血量は 410ml であった.

手術終了 2 時間前からフェタニルを合計 800 μg 投与した上で, 術後はプロポフォール 3mg/kg/h で鎮静し, 挿管のまま集中治療室に搬送した. 集中治療室でも循環動態は安定していて, 血管作動薬は必要としなかった. 頭部 CT にて脳浮腫の改善が認められたため, 人工呼吸器を徐々にウィーニングし, 手術翌日に抜管した. 神経学的合併症はなく, 術後 5 日目に集中治療室から一般病棟へ転棟し, 術後 28 日目に退院となった.

高用量レミフェタニルによる麻酔では, 急性耐性による痛覚過敏や術後のシバリングが問題となることがあるが, 本症例では認めなかった.

III 考 察

von Hippel-Lindau 病は, 染色体 3p25 癌抑制遺伝

子の異常(VHL 遺伝子)に起因する遺伝子疾患で^{6,7)}, 発生頻度は35,000~40,000人に1人⁸⁾, その約80%が常染色体優性遺伝で, 約20%は突然変異による孤発例であることが知られている。本疾患は主に網膜や中枢神経系に血管芽腫が多数認められ, 腎嚢胞や腎癌, 膝腫瘍などを高頻度に合併する^{1),2)}。中でも7~19%の頻度で見られる褐色細胞腫が存在すると³⁾周術期の循環管理に難渋することがあり注意を要する。褐色細胞腫を合併した本疾患患者に外科的手術が考慮された場合は, まず内科的治療により循環動態を安定させることが望ましい⁴⁾。しかし, 本症例では, 脳浮腫による頭蓋内圧亢進症状が急激に悪化したため, 循環動態のコントロールが不良のまま緊急手術となった。

われわれは, 副腎操作時の麻酔に複数の降圧薬を併用し, レミフェンタニルは $1.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ と高用量で投与した。レミフェンタニルのcontext-sensitive half timeは常に3~5分であるため⁹⁾, 術中の高用量投与が可能である。これまでにレミフェンタニルは手術中のカテコールアミンなどのストレスホルモンの分泌を抑制すると報告されているが¹⁰⁾, 褐色細胞腫症例でも降圧薬の併用に加え $1.0\sim 5.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ と高用量レミフェンタニルを使用することで, 術中の循環管理に有効であったという報告が近年散見される^{5),11),12)}。しかし, 術前のコントロールが不十分な褐色細胞腫について述べた報告はなかった。今回われわれは, 術前にコントロールされていない褐色細胞腫合併症例に対して, $1.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ と高用量のレミフェンタニルを使用し, かつ複数の降圧薬を併用することで, 副腎操作時の循環動態を安定させることができた。

また, 高用量レミフェンタニルが血中カテコールアミン濃度に与える影響を調べるため, 挿管後から執刀前にかけて手術侵襲がない状態で, レミフェンタニルを $1.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で投与し, 効果部位濃度が安定した15分後に, 血中カテコールアミン濃度を測定した。なお, カテコールアミンの半減期は数分

で, この時点では挿管から1時間以上経過しており, 挿管刺激による影響は除外される。結果, 血中ノルアドレナリン濃度は $9,012\text{pg}/\text{ml}$ と依然として基準値を大幅に超える高値であった。血中アドレナリン濃度は $42\text{pg}/\text{ml}$ であり, 基準内であった。この結果は, 下山らの報告と同様で¹²⁾, レミフェンタニルを高用量で投与しても, 褐色細胞腫からのカテコールアミン分泌過多を抑制することはできなかつたと考えられる。褐色細胞腫の手術時において, 高用量レミフェンタニルで得られる循環動態の安定性は, カテコールアミンの分泌抑制から来るのではなく, レミフェンタニルの循環抑制の結果であるのかもしれない。

今回, 副腎と脳の手術を一期的に行うにあたり, 副腎操作に起因する急激な血圧上昇は, 血管芽腫からの出血を招く危険があるため避けなければならなかった。しかし降圧薬は, 脳血流量や頭蓋内圧を変化させる可能性がある。レミフェンタニルは脳血流や頭蓋内圧に影響が少ないことが知られているが¹³⁾, レミフェンタニルを高用量で用いることで, 褐色細胞腫を合併する手術の循環管理を容易にし, また降圧薬を減量できたことで術中の頭蓋内圧の制御に有効であったと思われる。

結 語

われわれは, 褐色細胞腫の術前コントロールは不十分ながら, 小脳血管芽腫に対して緊急開頭手術が必要となったvon Hippel-Lindau病の麻酔を経験した。高用量レミフェンタニル($1.0\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)により副腎操作中の安定した循環管理を行うことができた。

参考文献

- 1) Jagannathan J, Lonser RR, Smith R, et al.: Surgical management of cerebellar hemangioblastomas in patients with von Hippel-Lindau disease. *J Neurosurg* 108: 210-222, 2008
- 2) 菅野洋, 村田英俊: von Hippel-Lindau病に伴う小脳・

- 脊髄血管芽腫の外科治療. 脳外速報 19 : 208-216, 2009
- 3) Decker HJH, Weidt EJ, Brieger J : The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene : a rare and intriguing disease opening new insight into basic mechanisms of carcinogenesis. *Cancer Genet Cytogenet* 93 : 74-83, 1997
 - 4) Mugawar M, Rajender Y, Purohit AK, et al. : Anesthetic management of von Hippel-Lindau syndrome for excision of cerebellar hemangioblastoma and pheochromocytoma surgery. *Anesth Analg* 86 : 673-674, 1998
 - 5) Dimitriou V, Chantzi C, Zogogiannis I, et al. : Remifentanyl preventing hemodynamic changes during laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Middle East J Anesthesiol* 18 : 947-954, 2006
 - 6) Choyke PL, Glenn GM, Walther MM, et al. : von Hippel-Lindau disease : genetic, clinical, and imaging features. *Radiology* 194 : 629-642, 1995
 - 7) Latif F, Tory K, Gnarr J, et al. : Identification of the von Hippel-Lindau disease tumor suppressor gene. *Science* 260 : 1317-1320, 1993
 - 8) 菅野洋 : von Hippel-Lindau 病の最新知見. 脳外速報 15 : 1033-1040, 2005
 - 9) 尾崎眞 : レミフェンタニル—麻酔科領域における役割. *Anesthesia 21 Century* 9 : 1636-1643, 2007
 - 10) Myre K, Raeder J, Rostrup M, et al. : Catecholamine release during laparoscopic fundoplication with high and low doses of remifentanyl. *Acta Anaesthesiol Scand* 47 : 267-273, 2003
 - 11) 倉田豊 : レミフェンタニルの高用量投与による麻酔. *臨麻* 32 : 1692-1696, 2008
 - 12) 下山裕子, 増田陸雄, 鈴木尚志ほか : 超高用量のレミフェンタニルを用いた褐色細胞腫摘出術の麻酔管理. *麻酔* 59 : 1241-1247, 2010
 - 13) Girard F, Moumdjian R, Boudreault D, et al. : The effect of sedation on intracranial pressure in patients with an intracranial space-occupying lesion : remifentanyl versus propofol. *Anesth Analg* 109 : 194-198, 2009

Emergency Anesthesia in a Patient with von Hippel-Lindau Syndrome Who Underwent Pheochromocytectomy and the Resection of Cerebellar Hemangioblastoma

Kouhei FUKUTA, Yasuo M. TSUTSUMI, Tomohiro SOGA,
Michiko KINOSHITA, Katsuya TANAKA, Shuzo OSHITA

Department of Anesthesiology, Tokushima University Hospital

We present an anesthesia case of a 37-year-old male patient with von Hippel-Lindau syndrome who was complicated with uncontrolled pheochromocytoma and cerebellar hemangioblastoma. On the fifth day after admission, because the patient showed clinical signs of high intracranial pressure, emergency surgery was decided. First, under general anesthesia, pheochromocytectomy was performed and then hemangioblastoma were removed on the same day. We initially were able to successfully control the patient's blood pressure with high dose remifentanyl (1.0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) and vasodilators. Following pheochromocytectomy, we lowered the dose of remifentanyl (0.2-0.3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) and the patient's blood pressure was able to be maintained in the normal range perioperatively. In conclusion, we found that a high dose of remifentanyl can adequately control hemodynamics in patients with uncontrolled pheochromocytoma.

Key Words : von Hippel-Lindau syndrome, Pheochromocytoma, Cerebellar hemangioblastoma, High dose remifentanyl, Emergency surgery