

associated with multiple tumors. Intern Med. 48(15):1273-8. 2009.

8. Akaza I, Tsuchiya K, Akaza M, Sugiyama T, Izumiyama H, Doi M, Yoshimoto T, Hirata Y. Improvement of congestive heart failure after octreotide and transsphenoidal surgery in a patient with acromegaly. Intern Med. 48(9):697-700. 2009.

9. Nakayama C, Shichiri M, Sato K, Hirata Y. Expression of prosalusin in human neuroblastoma cells. Peptides. 30(7):1362-7. 2009.

10. Sakurada M, Yoshimoto T, Sekizawa N, Hirono Y, Suzuki N, Hirata Y. Vasculoprotective effect of cilostazol in aldosterone-induced hypertensive rats. Hypertens Res. 2009 Dec 18. [Epub ahead of print]

11. Ikeda M, Kawata A, Nishikawa M, Tateishi Y, Yamaguchi M, Nakagawa K, Hirabayashi S, Bao Y, Hidaka S, Hirata Y, Hata Y. Hippo pathway-dependent and independent roles of RASSF6. Sci Signal. 29;2(90):ra59. 2009.

12. Oki Y, Hashimoto K, Hirata Y, Iwasaki Y, Nigawara T, Doi M, Sakihara S, Kageyama K, Suda T. Development and validation of a 0.5 mg dexamethasone suppression test as an initial screening test for the diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. Endocr J. 56(7):897-904. 2009.

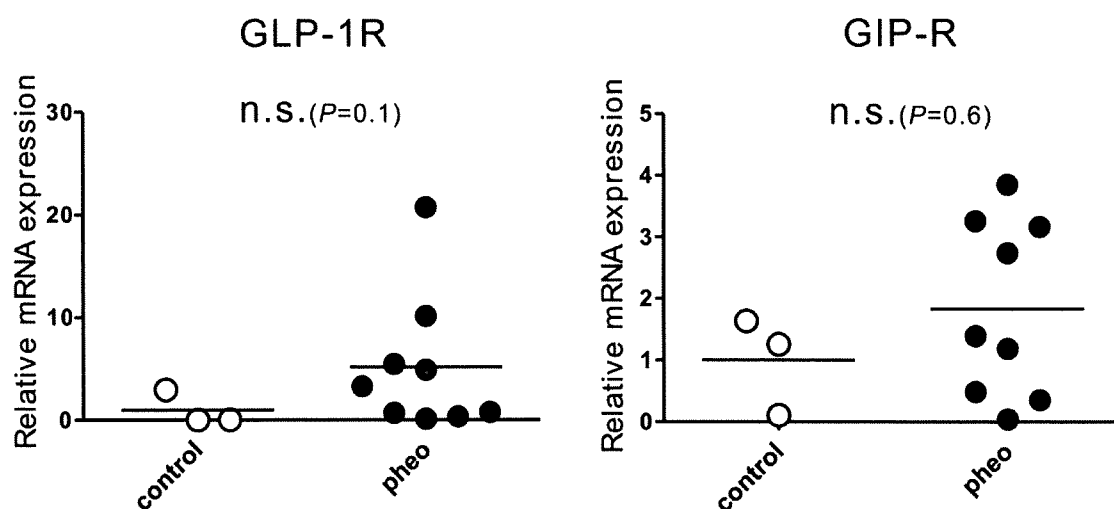
2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録情報

なし

図 1. 褐色細胞腫でのインクレチン受容体発現



## 悪性褐色細胞腫 / 悪性パラグングリオーマの自験例に関する研究

研究分担者 高橋 克敏 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 助教

### 研究要旨

過去 5 年間に所属診療科で診療した悪性褐色細胞腫 / パラグングリオーマの 3 例についてまとめた。ホルモン産生能（ノルアドレナリン優位型 2 例、ホルモン非産生性 1 例）や初発病変（傍大動脈部腫瘍、右副腎腫瘍、左頸動脈小体腫瘍が各々 1 例）は様々であったが、初発年齢が 23 歳、23 歳、35 歳と若年～壮年であることが特徴的であった。初発時の悪性診断は少なくとも当時は困難で、再発までの期間は 7～15 年と長かった。治療は、いずれの症例も手術療法が可能であれば腫瘍摘出術を行い、疼痛を伴う骨転移での再発例には、放射線外照射とビスフォスフォネート製剤の経静脈投与を行い、疼痛管理と骨関連合併症の予防を試みた。

### A. 研究目的

褐色細胞腫 / パラグングリオーマは明らかな家族歴や特徴的な随伴所見がなくとも、多発性内分泌腫瘍症 2 型などの遺伝的背景を有する内分泌症候群の一部として発症していることがある。また、一部の症例では将来的に悪性となる可能性があるが、従来の診断法では初発時の悪性度の診断は難しい。このため、新たな病理診断法や SDHB 遺伝子などの遺伝学的診断の可能性が探られている。今回、我々の施設における過去 5 年間の悪性褐色細胞腫 / 悪性パラグングリオーマの自験例について臨床的特徴などをまとめて考察を加えた。

### B. 研究方法

過去 5 年間に当科で診療した褐色細胞腫 / パラグングリオーマのうち、悪性例を病歴調査した。（倫理面への配慮）匿名性などの個人情報取り扱い等に留意した。

### C. 研究結果

過去 5 年間の悪性褐色細胞腫 / パラグングリオーマの自験例は以下三例であった（表）。

#### 1. 症例 1 : 51 歳男性。

【主訴】 背部痛。【現病歴】 1994 年、他院

で尿管結石の治療時に右副腎腫瘍を指摘され褐色細胞腫と診断。右副腎摘出後も同院通院し、2008 年までは CT で異常なかったが、2009 年初めより背部痛と体重減少（-15kg/年）が出現。6 月、腹部エコーで腹部リンパ節腫大を、9 月 CT と MRI で肝門部より IVC にかけてのだるま型腫瘍を指摘。褐色細胞腫の局所再発と傍大動脈リンパ節転移と診断され、10 月当科紹介入院。【既往歴】【家族歴】【生活歴】 特記事項なし。【入院時現症】 BH 173.0cm, BW 63.5kg (BMI 21.2)。BP 122/70mmHg, PR 67/min・整, 腹部手術創以外に特記所見なし。【検査所見】【初発および再発部位】（表に記載）

【治療経過】 ノルアドレナリン優位型の右副腎原発褐色細胞腫で術後 15 年目の再発例である。明らかな骨転移はなく、限局性病変であったため手術療法を選択した（肝胆膵外科にて、拡大左肝切除+リンパ節郭清、下大静脈合併切除ホモグラフト再建）。この結果、血中ホルモンは正常化し、明らかな残存腫瘍は見いださず、慎重に経過観察中である。主訴の背部痛は術前には「強オピオイド」が必要となる程であったが、手術後には完全に消失した。術中所見を考慮すると、腫

瘍の神経圧迫による神経障害性疼痛と推測された。

2. 症例 2 : 47 歳男性。

【主訴】左下肢腫脹【現病歴】1984 年、左季肋部痛の精査で剣状突起下に径 11cm 大の傍大動脈瘤を指摘。血中 NA 6.0ng/ml, Ad 0.1ng/ml と NA 異常高値で副腎外褐色細胞腫と診断。泌尿器科で腫瘍摘出術施行。血中カテコラミン減少したが約 3 年後に通院中断。

1988 年頃、左腰臀部痛出現し圧迫骨折と診断。

1998 年、高血圧性緊張症で近医入院。体重減少とカテコラミン高値から褐色細胞種の再発を疑われ、仙骨融解伴う腫瘤を認め再発と診断。1999 年、疼痛管理に国立横浜病院放射線科転院。外照射により腫瘍縮小し強オピオイドも不要となる。2001 年、後頸部痛、2002 年、咳嗽時背部痛が出現。頭蓋骨、頸椎、胸腰椎周辺、両肺野の転移を認め、骨転移にアレディア 45mg/月の点滴開始。全身転移巣に CVD 療法も開始。2005 年、左腰臀部痛、大腿部痛が増悪。仙椎、L4、T11、L1 部の病変増大し、新たに肋骨、右大腿、下位頸椎転移が出現。

左下肢痛軽減に Th11 ~ L4 へ放射線治療を実施。疼痛管理に強オピオイド開始。2006 年、CVD 療法 6 クール後、MIBG シンチと MRI で改善あり、左下肢症状も自覚的改善あり、CVD 療法有効と考え継続。2007 年、画像で腫瘍増大あり、CVD 療法では病勢管理困難と考慮して 22 クールで終了。左下肢浮腫と疼痛による歩行困難で入院。

【既往歴】【家族歴】【生活歴】特記事項なし。

【入院時現症】車椅子入院。

BP 102/52mmHg, PR 76/min・整, 腹部正中に手術痕あり、<胸部> 心音：心尖部収縮期雑音 (Levine III/VI) <神経学的所見> 左下肢感覚低下あり [自律神経]

膀胱直腸障害あり【検査所見】【初発および再発部位】(表に記載)

【入院後経過】23 歳発症の腹部パラガングリオーマで、手術後の明らかな再発診断は 38 歳時であった。当初は骨転移が主体のため放射線外照射をまず行い、ビスホスフォネート製剤の経静脈投与を試み、CVD 療法や緩和医療などの集学的治療を行った。左下肢腫脹は、多発リンパ節転移と仙骨・腸骨転移巣が増大し左総腸骨静脈が圧迫されて深部静脈血栓が生じたためであった。失明当識が出現し、左側頭葉の転移性脳腫瘍が発見され、全身管理を継続したが意識障害が進行して 2007 年 10 月 12 日死亡。なお、最後の入院まで、 $\alpha$  遮断薬や  $\beta$  遮断薬等で血圧管理は非常に良好で剖検でも心血管系臓器障害はなく、死因は腫瘍死と推測された。

3. 症例 3 : 35 歳女性。

【主訴】咬合時の痛み、左頸部筋肉がつる。

【現病歴】23 歳時、圧痛を伴う左頸部腫瘤に気づき、24 歳時に他院で左頸動脈部腫瘤指摘。神経鞘腫を疑われて腫瘍切除(病理診断はパラガングリオーマ)。30 歳時に咬合時疼痛、左頸部のつる感じがあり、当科外来受診し、パラガングリオーマ再発の可能性も念頭に入院。【既往歴】【家族歴】【生活歴】特記事項なし。【入院時現症】BH 154cm, BW 46.5kg (BMI 19.6)。BP 116/64mmHg, PR 76/min・整, 左頸部手術創以外に特記所見なし。【検査所見】【初発および再発部位】(表に記載)

【治療経過】初発病変は左頸動脈小体パラガングリオーマで、術後 7 年目の再発時には、カテコラミン分泌異常や MIBG 取り込みはないが、FDG-PET で同部位に強い取り込みがあった。耳鼻科で左頸部腫瘍を摘出後、パラガングリオーマのリンパ節転移の病理診断から、最終的に悪性パラガングリオーマと診断した。その後は明らかな新出病変を認めず、慎重に経過観

察中である。

#### D. 考察

今回我々が経験した3例のうち、症例2の骨転移に関連した合併症の軽減を目的に、我々はビスホスフォネート製剤の経静脈投与を初めて試みた。この治療法は、乳癌や前立腺癌では骨転移関連合併症の軽減効果が確立しており、骨転移を合併することが多い悪性褐色細胞腫 / パラガングリオーマにおいても、一部の製剤がすでに保険適応となっている。その効果についてはまだ十分には明らかでないが、一般に骨転移には骨芽細胞が関与することから同製剤の効果が期待される。また外来通院時にも点滴投与可能であるため、副作用の顎骨壊死等に留意すれば実際的選択肢の一つとなることが考えられる。

さて、従来からの指摘通り、我々が経験した三例は、再発や悪性化の予測は少なくとも初発当時には困難であった。しかし、現時点で retrospective には、症例1と症例2は「NA 優位型」であり、特に症例2は「腹腔内原発パラガングリオーマ」であることから、SDHB 遺伝子異常の可能性が考えられ、悪性化リスクが大きかったと推測しうる。事情により、ご本人、家族ともに遺伝学的検査には同意されなかったため、検索できず、残念ながら高血圧を有する血縁関係者に褐色細胞腫のスクリーニング法を示唆するに止まった。SDHB 遺伝子異常による悪性褐色細胞腫は、すでに欧米では高い浸透率と臨床的有用性が報告されているが、本邦における臨床像や同検査の意義は厳密にはまだ確立していない。従って、症例2に関する上記の悪性化リスクの推測も、欧米の成績によるため、今後、この点は本研究班の活動などを通して明らかにされねばならない。また、症例3は、頸動脈小体腫瘍として初発したカテコラミン産生能のない悪性パラガングリオーマで、当科を受

診されたため、過去のパラガングリオーマの病理診断に気づかれて診断に至った例である。遺伝学的検査は行われていないが、SDHD、SDHB 遺伝子異常の可能性も考えられるため、慎重な経過観察が必要である。また、本例のようにカテコラミン産生がない場合は、耳鼻科領域で見過ごされる可能性も考えられ、今後、同領域での認識がより深まることも望まれる。

#### E. 結論

所属診療科における過去5年間の悪性褐色細胞腫 / 悪性パラガングリオーマの自験例についてまとめた。初発時の悪性診断は従来からの指摘通り困難であった。治療は手術療法が最善の選択と考えられたが、骨転移の治療、癌性疼痛の治療、化学療法 (CVD 療法等)、病理診断など、各科協力による集学的体制が必要であった (内科、泌尿器科、肝胆膵外科、耳鼻科、内分泌外科、放射線科、緩和ケア診療部、病理部など)。なお、悪性褐色細胞腫 / パラガングリオーマに合併しやすい骨転移に対して、従来から行われる放射線外照射に加えて、ビスホスフォネート製剤の経静脈投与を初めて試みた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1-1. 高橋克敏, 福本誠二, 藤田敏郎. 薬物療法①: 骨転移の薬物療法. 褐色細胞腫診療マニュアル. P68-69. 成瀬光栄, 平田結喜緒編. 診断と治療社. 2008年. 東京.

1-2. 間中勝則, 槇田紀子, 高橋克敏. 23年の長期経過に「骨転移に対するビスホスホネート投与」など集学的治療を試みた傍神経節細胞腫の一例. 褐色細胞腫診療マニュアル. P114-116. 成瀬光栄, 平田結喜緒編. 診断と治療社. 2008年. 東京.

1-3. 和泉梢, 高橋克敏, 藤田敏郎. 症例⑩: FDG-PET が診断に有効であった悪性傍

神経節細胞腫の一例．褐色細胞腫診療マニュアル．P112-113．成瀬光栄，平田結喜緒編．診断と治療社．2008年．東京．

1-4．三島英換，矢嶋由紀，岡本剛明，高橋克敏，高野幸路，福本誠二，藤田敏郎．「SNRIによるpseudo-Pheochromocytoma」を呈したMEN1型の一例．日本内分泌学会雑誌．2009:85 (Supple)．第19回臨床内分泌代謝Uptodate Proceeding．P197-199．

## 2．学会発表

2-1．間中勝則，清水祐一郎，高橋克敏，

槇田紀子，福本誠二，岡崎具樹，藤田敏郎．骨転移に対し放射線外照射とビスホスホネートを試みた悪性傍神経節細胞腫の一例．第81回日本内分泌学会学術集会．平成20年．青森市．

2-2．三島英換，矢嶋由紀，岡本剛明，高橋克敏，高野幸路，福本誠二，藤田敏郎．「SNRIによるpseudo-Pheochromocytoma」を呈したMEN1型の一例．第19回臨床内分泌代謝Uptodate．平成21年．東京．

G．知的財産権の出願・登録状況

なし

(表) 悪性褐色細胞腫/パラガングリオーマ症例のまとめ

		症例1	症例2	症例3
初発年齢(歳)		35	23	23
再発年齢(歳)		50	38	30
再発までの期間(年)		15	15	7
家族歴		なし	なし	なし
性別		男性	男性	女性
初発症状		なし	左季肋部痛	頸部痛
再発症状		背部痛、体重減少	高血圧緊急症	頸部痛
血中カテコラミン				
	NAd (pg/ml)	550	6000	21
	A (pg/ml)	91	100	129
	DA (pg/ml)	15	NA	11
尿メタネフリン2分画 (mg/day)		4.56	NA	0.16
MIBGシンチ		+	+	-
F-18 FDG-PET		+	NA	+
原発部位		右副腎	腹腔内傍大動脈部	左頸動脈小体
再発部位		右副腎部/IVC浸潤 腹腔リンパ節転移	仙骨部と全身骨転移 腹腔リンパ節転移、脳転移	左頸部リンパ節
治療法				
	初発時	腫瘍摘出術	腫瘍摘出術	腫瘍摘出術
	再発時	腫瘍摘出術 オピオイド疼痛緩和	放射線外照射 ビスホスフォネート静注 CVD療法 オピオイド疼痛緩和	腫瘍摘出術
再発後年数		1年	9年(死亡)	4年

(注) 家族歴：褐色細胞腫など、NAd：ノルアドレナリン、A：アドレナリン、DA：ドパミン、

NA：評価なし、+：陽性、-：陰性、治療法：α遮断薬などの薬物療法は記載せず

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究

研究分担者 柴田 洋孝 慶應義塾大学医学部内科 専任講師

研究要旨

褐色細胞腫は、カテコラミン産生細胞由来の神経内分泌腫瘍であり、副腎および副腎外(傍神経節)に発生する。古典的には、カテコラミン過剰産生による発作性高血圧・頭痛・頻脈などの症状を伴い、これらの症状から発見の契機になっていたが、近年、画像検査が頻用されるにあたり、副腎偶発腫瘍として発見され診断に至る症例も増えている。また、良性・悪性の鑑別が困難なことなど、未解決の臨床課題も複数あり、明確な疾患概念の確立が必要である。本研究では、褐色細胞腫の頻度・病態・予後などを実態調査し、診断から治療に至るまでの、本邦における診療指針を作成していく。

A. 研究目的

発作性高血圧・頭痛などの症状を有さない無症候性褐色細胞腫、転移巣を有さないが病理像で悪性を疑う褐色細胞腫など、診断・治療に迷う症例も多く、これらの診療の助けとなる褐色細胞腫の診療指針の作成を目的とする。

B. 研究方法

当院の褐色細胞腫症例に関する実態調査を行い、その後各診療施設からの調査報告を合せ、全国の実態把握を行う。具体的には、過去1年間に当院を受診した褐色細胞腫症例、および過去5年間に当院で治療を受けた悪性褐色細胞腫症例について、登録・実態把握を行った。今後新規症例の登録、既登録症例の治療経過の把握を行っていく予定である。

(倫理面への配慮)

個人情報の取り扱いに配慮し、各症例の登録は匿名化して状態で行う。カルテ記録の調査が主体であり、患者への介入は行わないため、研究対象者に不利益・危険性は一切ない。

C. 研究結果

過去1年間で、当院を受診した症例は、良性褐色細胞腫8例であった。過去5年間で、当院にて診療を受けた悪性褐色細胞腫は2例であった。

D. 考察

褐色細胞腫診断基準(案)に基づき褐色細胞腫と診断された8症例は、全症例手術治療が施行され、術前診断と病理診断の不一致はなかった。悪性の症例は、症例間で治療反応性・予後に個人差がみられた。

E. 結論

現在用いている診断基準(案)は、現時点では変更の必要性はないと考えられる。悪性褐色細胞腫を含め、診療指針の確立を行うためには、今後も、登録症例の蓄積・検討が必要である。

F. 健康危険情報(総括研究報告書にてまとめて記載)

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

特になし

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

上記該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究

研究分担者 方波見 卓行 聖マリアンナ医科大学 代謝・内分泌内科 准教授

研究要旨

褐色細胞腫の実態調査と診療指針作成

A. 研究目的

1：褐色細胞腫は腫瘍が大きく、診断に煩雑な内分泌検査を要しないため、相当数が専門医のいない施設で診療されている可能性がある。しかし本症では他の腫瘍と異なり、良悪性の判定が病理所見でも困難な場合が多いなどの問題がある。

これまで褐色細胞腫の良悪性鑑別法あるいは予後（再発・転移）予知マーカーが複数提案されてきたが満足すべき指標は見出されておらず、解析規模も十分とはいえない。そこで本研究ではまず我が国での褐色細胞腫の実態を疫学的に調査するとともに、診療の標準化を目的に診療指針を作成する。

さらに当施設での悪性褐色細胞腫例の臨床像、内分泌検査所見、治療反応性や予後を集積、解析した。

B. 研究方法

1：診療実態を明らかにするための一次、二次調査票（質問事項：過去1年間に受診した症例数、患者の年齢、性、発生部位、良悪性等）を作成し、全国の主要施設に配布、集計、分析する。また回収率向上のためインターネット等を通じた依頼を合わせて行う。

2：診療指針の作成にあたっては担当の事項（ $\alpha$ -メチルパラタイロシン）を分担執筆し、合わせて他稿の査読も行う。（倫理面への配慮）

調査票の記載に当たっては対象患者の人権に十分配慮し、匿名化、符号化を行ったうえでデータ入力し、管理も外部回線と接続しない専用のサーバー、メディアにより行う。

C. 研究結果

①実態調査：一次調査での報告数は良性が過去1429例、悪性が220例であった。

②自験例の解析：過去5年間に当施設で経験した悪性例は8例（別紙参照）で、原発部位は副腎と副腎外（すべて腹部）が各4例で、初回の手術で悪性と診断されたのはわずか1名のみで、術後十数年経過して悪性と診断された例もあった。

全例に集学的治療を行ったが、急速に進展して死亡した例が3名ある一方で治療効果が得られ、長期生存中の例もある。

③診療指針：代表研究者より提出。

D. 考察

従来統計よりも褐色細胞腫の頻度は多く、悪性の頻度は15%強とこれまでいわれてきた10%程度よりも若干高いと思われる。

自験の結果では悪性褐色細胞腫の病理診断はやはり困難であり、診断法の改善、予後予知マーカーの確立が望まれる。また治療効果も十分でなく、今後手術摘出標本を用いた抗腫瘍薬の薬剤感受性試験（高度先進医療として認可済み）の実施を考慮中である。



## E. 結論

最新の褐色細胞腫の実態を調査し、診療指針を作成した。自験の結果では悪性褐色細胞腫の診断、治療成績とも不十分であり、改善が望まれる。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）：なし

G. 研究発表：

### 1. 論文発表

1) 方波見卓行、松井智也、他。副腎 内分泌病理が診断、治療方針の決定に重要であった症例の提示と解説、2 度の再発・転移を来した副腎外悪性褐色細胞腫の 1 例悪性褐色細胞腫の診断法の現状と問題点。ホルモンと臨床 57 巻（秋季増刊）・209-218・2009。

2) 小金井理江子、方波見卓行。褐色細胞腫、クロニジン負荷。内分泌検査診療マニュアル（成瀬光栄、他編）、診断と治療社、p80・2010。

### 2. 学会発表

1) 方波見卓行、田中逸。遺伝性褐色細胞腫研究と診療の新たな展開 褐色細胞腫における診断と内科・放射線治療、現状と課題。家族性腫瘍 9 巻・A25・2009。

2) 方波見卓行、田中逸。褐色細胞腫の診断と治療。第 83 回日本内分泌学会学術総会クリニカルアワー（2010 年 3 月発表）。

3) 小金井理江子、方波見卓行、他。治療抵抗性副腎外悪性褐色細胞腫の 1 例。第 83 回日本内分泌学会学術総会（2010 年 3 月発表）。

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

「褐色細胞腫全国疫学調査」に関する研究

研究分担者 河野 勤 乳腺・腫瘍内科 医員

研究要旨

わが国の褐色細胞腫、悪性褐色細胞腫の患者数、人口集約特性および本疾患の基本的臨床像、予後を明らかにし、診療水準と患者のQOL向上に貢献する目的で国立がんセンター中央病院においても褐色細胞腫、悪性褐色細胞腫の確実例ないし疑い例を抽出したところ、褐色細胞腫症例 10 例と悪性褐色細胞腫症例 2 例が抽出された。悪性例については患者背景を含めて調査し、全国疫学調査の一助とした。

A. 研究目的

わが国の褐色細胞腫、悪性褐色細胞腫の患者数、人口集約特性および本疾患の基本的臨床像、予後を明らかにし、診療水準と患者のQOL向上に貢献する。

B. 研究方法

2008年4月1日から2009年3月31日までに国立がんセンター中央病院を受診した褐色細胞腫および悪性褐色細胞腫の確実例ないし疑い例を抽出し、悪性例については患者背景を含めて調査し、全国疫学調査の一助とする。

(倫理面への配慮)

研究としての分類は、「人体試料を用いない」「既存資料のみの」「観察研究」である。また対象患者の氏名やその他の個人を容易に同定できる情報が含まれないので、個人情報保護法上の個人情報には該当しない。

C. 研究結果

上記期間において褐色細胞腫症例 10 例と悪性褐色細胞腫症例 2 例が抽出された。

D. 考察

全国では褐色細胞腫症例 1429 例が抽出され、悪性褐色細胞腫症例 220 例が抽出されている。関東圏内においては褐色細

胞腫症例 394 例、悪性褐色細胞腫症例 61 例が抽出されている。当院では泌尿器科での副腎腫瘍の手術によってか診断がされた症例が多かった。

E. 結論

上記褐色細胞腫症例を集計し、悪性例については患者背景を調査し、全国疫学調査の一助とした。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

なし。

G. 研究発表

なし。

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

なし。

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究

研究分担者 櫻井 晃洋 信州大学医学部 遺伝医学・予防医学講座 准教授

研究要旨

今世紀に入り、以下の3点が見出され、遺伝性褐色細胞腫という概念が確立した。①近年のSDHBおよびSDHDの発見、②臨床的に散発性でも潜在的な遺伝性である可能性があること、③悪性化と関係する遺伝子(SDHB)が判明した事。本研究事業の大きな柱として「診療指針作成」が挙げられる。今回、その中の重要な分野である遺伝子解析の研究基盤構築の一環として、SDHB/SDHDを主とする褐色細胞腫の遺伝子解析を行った。特に日本では現在まで全く行われていないSDHB/SDHDの大欠失の検索を、multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA)法を用いて初めて施行した。その結果、以前直接シーケンス法でSDHB遺伝子点変異陰性であった悪性例5例中1例にSDHB遺伝子の大欠失を同定し得た。本例が日本で初めてのSDHB遺伝子の大欠失同定である。以上より、今後、直接シーケンスで遺伝子変異を認めない場合でも、時に悪性例では、MLPA法による大欠失の検索を更に行う必要がある。

A. 研究目的

褐色細胞腫の遺伝子診断は、今世紀に入り大きく考え方が変わった分野である。その理由は、①近年のSDHBおよびSDHDの発見、②臨床的に散発性でも潜在的な遺伝性である可能性があること、③悪性化と関係する遺伝子(SDHB)が判明した事に集約される。遺伝性の頻度は、以前から知られていたVHL・RET・NF1に①②を加えると「10%ルール」で言うところの10%よりかなり高く25%程度と見積もられる。この中でSDHB・SDHDはTCA回路のコハク酸脱水素酵素サブユニットをコードする遺伝子であり、特にSDHB・SDHD変異による遺伝性褐色細胞腫・パラグングリオーマをHereditary pheochromocytoma/paraganglioma syndrome「HPPS」と呼ぶことが多い。SDHBの変異は腹部の副腎外褐色細胞腫(パラグングリオーマ)から発症し、その後高率に遠隔転移(悪性化)

する。SDHDの変異は頭頸部の多発性パラグングリオーマを発症する(悪性化は少ない)。SDHB、SDHDについてはその遺伝子診断の臨床的有用性はまだ不明な部分も多い。一方で、特にSDHBは悪性マーカーとして利用することで、明らかな難治性内分泌疾患とされる悪性例の早期発見・治療から予後の改善が期待出来る。すなわち、遺伝子解析により発症原因となっている遺伝子変異を早期に同定できれば、鑑別診断に役立ち、腫瘍の好発部位や悪性度のある程度予測でき、より綿密な健康管理が実現する可能性がある。

本研究事業の大きな目的として「診療指針の作成」が挙げられ、その中の大きな柱の1つとして遺伝子解析が挙げられる理由は、悪性マーカーとしてのSDHB変異の有効利用法の確立にある。一方、これらの日本におけるエビデンスは皆無に近く、日本独自のエビデンスが是非必要

である。今後、本研究事業においても臨床情報と遺伝子情報の参照が可能な前向き登録システムの稼働が期待されている理由でもある。

そこで、今回、診療指針の遺伝子解析分野作成の研究基盤構築の一環として、SDHB・SDHD を主とする褐色細胞腫の遺伝子解析を行った。特に日本では現在まで全く行われていない SDHB・SDHD の大欠失の検索を multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA) 法を用いて初めて行った。

#### B. 研究方法

本研究は先に研究計画書「副腎褐色細胞腫およびパラグングリオーマの原因遺伝子解析とその臨床的応用に関する研究」として筑波大学の倫理委員会の承認が得られている（研究責任者：竹越一博：下記参照）。したがって、本研究の共同研究者として、筑波大学で承認された申請書・計画書・開示文章の内容を用いて、各施設の倫理委員会の審査を受けかつ承認された研究者からの検体のみ受け付けることとしている。

対象は、既に遺伝型と診断された症例を除いた症例中、HPPS に多い表現型、すなわち、悪性・家族性・両側性・多発性・若年発症（今回は 50 歳以下とした）・異所性の症例で、インフォームドコンセントが得られた場合に SDHB・SDHD 遺伝子検査を行った。SDHB、SDHD 遺伝子変異陰性だった場合、褐色細胞腫の家族歴を認める家系には更に VHL 遺伝子検査を行った。又、悪性褐色細胞腫のうち SDHB 遺伝子の点突然変異が陰性だった症例には更に multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA) 法による大欠失の検索を行った。

倫理的配慮：申請者を実施責任者とする HPPS 関連遺伝子解析研究は既に筑波大学「医の（ヒトゲノム遺伝子解析研究）

倫理委員会」で審査され、筑波大学人間総合科学研究科長によって承認されている（課題名「遺伝性褐色細胞腫・パラグングリオーマ症候群（HPPS）の遺伝子解析の方法と評価に関する研究」、実施責任者：竹越一博，筑波大学：平成 19 年通知番号 119 号）。当然、本研究は、倫理委員会で承認された研究計画書に記してある倫理指針を遵守して行われる。

#### C. 研究結果

今回、以前に SDHB 遺伝子変異を直接シーケンス法で検索しても、点突然変異を認めなかった悪性例 5 例に MLPA 法による大欠失の検索を行った。その結果、2008 年 3 月に SDHB 遺伝子変異を直接シーケンス法で検索したが、点突然変異を認めなかった 38 歳の悪性例に、今回、SDHB 遺伝子のプロモーター領域からエクソン 2 領域までにおよぶ大欠失を見出した。他の 4 例は MLPA 法においても陰性であった。

他に、58 歳の褐色細胞腫の症例に直接シーケンス法で SDHB の c438C>G（エクソン 5）を見出したが既に良性多型と報告されていた。

#### D. 考察

2004 年に McWhinney らによりはじめて Brazilian family における腹部パラグングリオーマの男性の SDHB 遺伝子 exon1 の大欠失による遺伝子変異が報告された。以来、ダイレクトシーケンスで変異が同定できない場合でも、MLPA 法を用いると約 10%程度に大欠失による SDHB 遺伝子変異が同定できるという報告が散見されている。今回、ダイレクトシーケンスで変異が同定できなかった悪性症 5 例に対し MLPA 法による検査を追加して行ったところ、1 例で SDHB 遺伝子の欠失（プロモーター領域からエクソン 2 領域までの欠失）を同定した。本結果は日本において MLPA 法を用いて SDHB の大欠失による遺伝子変

異を同定し得た初めての症例である。悪性褐色細胞腫において、ダイレクトシーケンスによる遺伝子変異が同定できない場合でも、MLPA 法による大欠失の検索をルーチンで行う必要性を示している。

#### E. 結論

ダイレクトシーケンスによる遺伝子変異が同定できない場合、時に悪性例では、MLPA 法による大欠失の検索をルーチンで行う事が推奨される。悪性褐色細胞腫は症例数が少ないため、MLPA 法による大欠失の検索の有効性を証明するためには、更に系統的な多施設共同研究の実施が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究

研究分担者 竹越 一博 筑波大学大学院人間総合科学研究科 准教授

研究要旨

今世紀に入り、以下の3点が見出され、遺伝性褐色細胞腫という概念が確立した。①近年の SDHB および SDHD の発見、②臨床的に散発性でも潜在的な遺伝性である可能性があること、③悪性化と関係する遺伝子 (SDHB) が判明した事。本研究事業の大きな柱として「診療指針作成」が挙げられる。今回、その中の重要な分野である遺伝子解析の研究基盤構築の一環として、SDHB/SDHDを主とする褐色細胞腫の遺伝子解析を行った。特に日本では現在まで全く行われていないSDHB/SDHDの大欠失の検索を、multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA)法を用いて初めて施行した。その結果、以前直接シーケンス法で SDHB 遺伝子点変異陰性であった悪性例5例中1例に SDHB 遺伝子の大欠失を同定し得た。本例が日本で初めての SDHB 遺伝子の大欠失同定である。以上より、今後、直接シーケンスで遺伝子変異を認めない場合でも、時に悪性例では、MLPA 法による大欠失の検索を更に行う必要がある。

A. 研究目的

褐色細胞腫の遺伝子診断は、今世紀に入り大きく考え方が変わった分野である。その理由は、①近年の SDHB および SDHD の発見、②臨床的に散発性でも潜在的な遺伝性である可能性があること、③悪性化と関係する遺伝子 (SDHB) が判明した事に集約される。遺伝性の頻度は、以前から知られていた VHL・RET・NF1 に①②を加えると「10%ルール」で言うところの10%よりかなり高く25%程度と見積もられる。この中で SDHB・SDHD は TCA 回路のコハク酸脱水素酵素サブユニットをコードする遺伝子であり、特に SDHB・SDHD 変異による遺伝性褐色細胞腫・パラグングリオーマを Hereditary pheochromocytoma/paraganglioma syndrome 「HPPS」と呼ぶことが多い。SDHB の変異は腹部の副腎外褐色細胞腫 (パラグングリオーマ) から発症し、その後高率に遠隔転移 (悪性化) する。SDHD の変異は頭頸部の多発性パラ

グングリオーマを発症する (悪性化は少ない)。SDHB、SDHD についてはその遺伝子診断の臨床的有用性はまだ不明な部分も多い。一方で、特に SDHB は悪性マーカーとして利用することで、明らかな難治性内分泌疾患とされる悪性例の早期発見・治療から予後の改善が期待出来る。すなわち、遺伝子解析により発症原因となっている遺伝子変異を早期に同定できれば、鑑別診断に役立ち、腫瘍の好発部位や悪性度のある程度予測でき、より綿密な健康管理が実現する可能性がある。

本研究事業の大きな目的として「診療指針の作成」が挙げられ、その中の大きな柱の1つとして遺伝子解析が挙げられる理由は、悪性マーカーとしての SDHB 変異の有効利用法の確立にある。一方、これらの日本におけるエビデンスは皆無に近く、日本独自のエビデンスが是非必要である。今後、本研究事業においても臨床情報と遺伝子情報の参照が可能な前向

き登録システムの稼動が期待されている理由でもある。

そこで、今回、診療指針の遺伝子解析分野作成の研究基盤構築の一環として、SDHB・SDHD を主とする褐色細胞腫の遺伝子解析を行った。特に日本では現在まで全く行われていない SDHB・SDHD の大欠失の検索を multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA) 法を用いて初めて行った。

#### B. 研究方法

本研究は先に研究計画書「副腎褐色細胞腫およびパラグングリオーマの原因遺伝子解析とその臨床的応用に関する研究」として筑波大学の倫理委員会の承認が得られている（研究責任者：竹越一博：下記参照）。したがって、本研究の共同研究者として、筑波大学で承認された申請書・計画書・開示文章の内容を用いて、各施設の倫理委員会の審査を受けかつ承認された研究者からの検体のみ受け付けることとしている。

対象は、既に遺伝型と診断された症例を除いた症例中、HPPS に多い表現型、すなわち、悪性・家族性・両側性・多発性・若年発症（今回は 50 歳以下とした）・異所性の症例で、インフォームドコンセントが得られた場合に SDHB・SDHD 遺伝子検査を行った。SDHB、SDHD 遺伝子変異陰性だった場合、褐色細胞腫の家族歴を認める家系には更に VHL 遺伝子検査を行った。又、悪性褐色細胞腫のうち SDHB 遺伝子の点突然変異が陰性だった症例には更に multiplex ligation dependent probe amplification (MLPA) 法による大欠失の検索を行った。

倫理的配慮：申請者を実施責任者とする HPPS 関連遺伝子解析研究は既に筑波大学「医の（ヒトゲノム遺伝子解析研究）倫理委員会」で審査され、筑波大学人間総合科学研究科長によって承認されてい

る（課題名「遺伝性褐色細胞腫・パラグングリオーマ症候群（HPPS）の遺伝子解析の方法と評価に関する研究」、実施責任者：竹越一博，筑波大学：平成 19 年通知番号 119 号）。当然、本研究は、倫理委員会で承認された研究計画書に記してある倫理指針を遵守して行われる。

#### C. 研究結果

今回、以前に SDHB 遺伝子変異を直接シーケンス法で検索しても、点突然変異を認めなかった悪性例 5 例に MLPA 法による大欠失の検索を行った。その結果、2008 年 3 月に SDHB 遺伝子変異を直接シーケンス法で検索したが、点突然変異を認めなかった 38 歳の悪性例に、今回、SDHB 遺伝子のプロモーター領域からエクソン 2 領域までにおよぶ大欠失を見出した。他の 4 例は MLPA 法においても陰性であった。

他に、58 歳の褐色細胞腫の症例に直接シーケンス法で SDHB の c438C>G（エクソン 5）を見出したが既に良性多型と報告されていた。

#### D. 考察

2004 年に McWhinney らによりはじめて Brazilian family における腹部パラグングリオーマの男性の SDHB 遺伝子 exon1 の大欠失による遺伝子変異が報告された。以来、ダイレクトシーケンスで変異が同定できない場合でも、MLPA 法を用いると約 10%程度に大欠失による SDHB 遺伝子変異が同定できるという報告が散見されている。今回、ダイレクトシーケンスで変異が同定できなかった悪性症 5 例に対し MLPA 法による検査を追加して行ったところ、1 例で SDHB 遺伝子の大欠失（プロモーター領域からエクソン 2 領域までの欠失）を同定した。本結果は日本において MLPA 法を用いて SDHB の大欠失による遺伝子変異を同定し得た初めての症例である。今後悪性褐色細胞腫において、ダイレクト

シーケンスによる遺伝子変異が同定できない場合でも、MLPA 法による大欠失の検索をルーチンで行う必要性を示している。

#### E. 結論

今後、ダイレクトシーケンスによる遺伝子変異が同定できない場合、時に悪性例では、MLPA 法による大欠失の検索をルーチンで行う事が推奨される。悪性褐色細胞腫は症例数が少ないため、MLPA 法による大欠失の検索の有効性を証明するためには、更に系統的な多施設共同研究の実施が必要である。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Hitomi Kodama, Masatoshi Iihara, Sumiko Nissato, Kazumasa Isobe, Yasushi Kawakami, Takahiro Okamoto, Kazuhiro Takekoshi :

A large deletion in the Succinate Dehydrogenase B Gene (SDHB) in a Japanese patient with abdominal paraganglioma and concomitant metastasis. Endocrine Journal, 2010 In press. (受理証明書および原稿添付)

##### 2. 学会発表

竹越一博、磯部和正、川上康 . SDHB 変異による悪性褐色細胞腫の本邦症例について . 日本内分泌学会雑誌 85 (2), 719, 2009.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究

研究分担者 沖 隆 浜松医科大学第2内科 講師

研究要旨

過去5年間に2例の悪性褐色細胞腫/パラガングリオーマを経験した。いずれも、転移を有し、CVD療法を施行したが、腫瘍容積のコントロールは困難であった。ドーパミン産生腫瘍ではRFAが施行可能であった。ノルアドレナリン過剰分泌による腸管麻痺に $\alpha$ メチロシンは有効であった。悪性褐色細胞腫の治療には、手術療法以外に、化学療法をはじめ集学的治療によって、予後とQOLの改善を目指す必要がある。

A. 研究目的

悪性褐色細胞腫は、褐色細胞腫患者全体の約10%とされているが、日本人における実態は不明である。さらに、その治療方針については、手術療法、薬物療法、放射線療法など各施設において工夫はなされているものの、日本人における有効な治療指針については確定したものがない。全国横断的な研究を通じ、患者QOLを含めて有効な治療のアルゴリズムが示されることが期待される。

B. 研究方法

過去5年間に悪性褐色細胞腫と確定診断された患者を対象に、施行された治療法、経過、予後を後ろ向きに調査し検討した。

(倫理面への配慮)

各患者の個人情報をも秘匿化し、報告した。

C. 研究結果

過去、5年間に13名の褐色細胞腫患者が入院し、内2名が悪性褐色細胞腫であった。1例は、腹部の多発パラガングリオーマで、下大静脈との癒着が強く、手術不能例であった。CVD療法が試みられたが、副作用のため継続困難であったため十分

な効果を得られなかったが、ドーパミン産生腫瘍であったため、肝転移巣に対してRFAが施行可能であった。他の1例は、第1回目手術後3年で再発と、肝・骨盤内・肺に転移を認めた。血中ノルアドレナリン5800pg/mlであり、高度の便秘とイレウスを認めたため、CVDに加えて $\alpha$ メチロシンを加えた。一定の効果は認められたが、CVD3回の施行にもかかわらず、腫瘍の縮小は困難であった。

D. 考察

現時点において、悪性褐色細胞腫は転移を有することによって診断されている。そのため、原発巣とともに転移巣の治療を行わなければならない。手術療法による摘出を第一選択とし、残存する原発巣や転移巣を対象に第2選択としてCVD療法を行う。転移病変に対して、 $^{131}\text{I}$ -MIBG大量療法が試みられている。病勢コントロール困難な例に対しては、集学的治療として、手術療法、化学療法、放射線療法、RFA、塞栓術、薬物療法(CVD、 $\alpha$ メチルパラチロシン)を、個々の患者に病態に合わせて選択する必要があると考えられた。また、カテコラミン値以外に、有用な悪

性褐色細胞腫の診断マーカーの開発が望まれる。

#### E. 結論

悪性褐色細胞腫は、原則として診断時に転移巣を有するため、患者個々の病態に合わせて、集学的治療が必要である。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

飯野和美，沖隆 2007【悪性褐色細胞腫の診断と治療 現状と今後の課題】褐色細胞腫 画像診断の実際と問題点．ホルモンと臨床 55:1051-1057

##### 2. 学会発表

余語宏介，飯野和美，山下美保，林千雅，沖隆，中村浩淑 2007 重症腸管麻痺に Metyrosine が著効した悪性褐色細胞腫の1例．日本内分泌学会雑誌 83:759

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

「悪性褐色細胞腫の診断と治療」に関する研究

研究分担者 宮森 勇 福井大学医学部第三内科 教授

研究要旨

当教室で過去5年間（2005～2009）に経験された褐色細胞腫を集計し病態を解析した。褐色細胞腫と診断された例は8例で、1例は悪性細胞腫（セカンドオピニオン症例）であった。

本例は広範な骨転移と腫瘍の増大を認め重症化しCVD療法は実施できず、<sup>131</sup>I MIBG照射を予定していたが（金沢大学核医学科）、待機中に死亡した。転移によって悪性褐色細胞腫の診断が決定し、治療開始が遅れることが問題となった症例である。

A. 研究目的

悪性褐色細胞腫の診断基準と治療法の選択、治療の有効性を検討する。

B. 研究方法

悪性褐色細胞腫の病態を調べ、その特徴を明らかにする。

孤発例における関連遺伝子による診断の意義を検討する。（同意が得られず未解析）

C. 研究結果

本研究班によって実施された褐色細胞腫の全国調査では15.4%が悪性例であり当施設においても12.5%と近似した頻度であった。悪性褐色細胞腫の早期診断はMIBGシンチが有効とされるが、最近<sup>6-18</sup>F-Fluorodopamine PETの有効性が報告されており本邦でも試みることが望まれる。

D. 考察

悪性褐色細胞腫の早期診断は臨床的に困難である。褐色細胞腫の15%を占める悪性例は各地域の拠点病院への紹介により頻度が増えることが予想される。

E. 結論

セカンドオピニオンを通して褐色細胞腫の1例を経験した。早期診断のため

<sup>6-18</sup>F-Fluorodopamine PET が期待される。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表

なし

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

褐色細胞腫の実態調査と当院で経験した悪性褐色細胞腫症例の臨床像の検討

研究分担者 中尾 一和 京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科 教授

【目的】褐色細胞腫は副腎髄質などから発生する神経内分泌腫瘍であり、その10%が悪性腫瘍とされるが、我が国における褐色細胞腫の実態は不明である。本研究は、全国多施設疫学調査により我が国の褐色細胞腫の実態を明らかにすることを目的とする。

【方法】2008年4月1日から2009年3月31日までの1年間に受診した患者を対象として、患者数（一次調査）と個々の患者に関する診療情報の調査（二次調査）を行った。また、分担研究者の施設で経験した悪性褐色細胞腫症例の臨床像を検討した。

【結果と考察】京都大学医学部附属病院内分泌代謝内科を2008年4月1日から2009年3月31日までの1年間に受診した褐色細胞腫患者は21症例（良性18症例、悪性3症例）であった。悪性3症例は、いずれも診断後20年近い経過を持ち、集学的治療にてstable diseaseで、無治療あるいは化学療法の反復にて経過観察中であった。根治切除不可能な病状安定期の悪性褐色細胞腫に対しては、無治療で経過観察し、腫瘍増大あるいは臨床症状出現時に対処するという治療戦略の可能性が示唆された。【結論】根治切除不可能な悪性褐色細胞腫に対する有効な治療法は未確立である。他の神経内分泌腫瘍に対して有効性が示されている受容体型チロシンキナーゼ阻害薬を含めた、標準治療法確立の試みが必要と考えられる。

#### A. 研究目的

褐色細胞腫は副腎髄質、傍神経節などに存在するクロム親和性細胞より発生するカテコールアミン産生腫瘍である。平成9年の厚生省研究班の「副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査」では、日本国内の推定患者数は約1,000例、悪性は10.8%と報告されているが、その後、現在まで疫学調査は実施されておらず、現在の実態は不明である。また、良性と診断された後に転移巣が発見される症例もあり、初回診断時に良悪性を鑑別することは極めて困難である。悪性褐色細胞腫の臨床経過は長く、東京女子医科大学第二内科の報告では、悪性と診断されてからの50%生存期間は7.6年（95%信頼区間：4.3～15.3年）とされている。悪性例では手術、化学療法、核医学療法など組み合

わせた多角的治療が行われるが、治療成績にも不明の点が多い。長期間にわたる患者のquality of lifeの低下と多額の医療費負担を考慮すると、患者福祉のみならず医療経済上も早期診断法と有効な治療法の確立が急務である。本研究は、現在における、我が国の褐色細胞腫の実態を明らかにし、今後の良悪性を含めた早期診断法や標準治療法の確立の礎を構築することを目的とする。

#### B. 研究方法

「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に準拠して、全国の医療機関の関連診療科を対象に褐色細胞腫・悪性褐色細胞腫の患者数および診療情報を調査した。一次調査では2008年4月1日から2009年3月31日までの1年間に来院した患者数（良性、悪性）