

で約 0.6% であった。HOPE 試験がこの J-LIT 研究に参加した患者で行われたと仮定すると、ラミプリルに全く同様の心血管イベント抑制効果があったとしても NNT は約 7 倍の 170 人以上になってしまう。このように、RCT の結果をそのまま金科玉条とするのには限界があることを理解する必要がある。

一方、エビデンスレベルでは RCT の下に位置するとされる「介入を伴わない観察研究」は、この研究単独で RCT で得られるような薬剤の真の効果を検証することはできないが、対象となった集団の危険率、予後等を正確に把握することができる。たとえば、日本人の脳梗塞の発症率は米国の 3~5 倍に達する一方、心筋梗塞の発症率は 1/4~1/5 に過ぎないということはよく知られているが、このことは長年にわたって日米で行われてきた介入を伴わない観察研究によって明らかにされた。このような観察研究で得られる情報がないと RCT の結果を眼前の患者に用いるにあたってその有効率を予測できないし、何よりこのような情報があつてはじめて RCT を行うことが可能となる。

本褐色細胞腫の実態調査は、国内同一プロトコールで同時進行しており、悉皆性の担保されたこの前向きコホート研究によって大きな成果が得られることが十分に期待できる。

**\*健康危険情報**

特記すべきことなし

**\*研究発表**

1. 論文発表

Kohro T, Yamazaki T  
Cardiovascular clinical trials in Japan and controversies regarding prospective randomized open-label blinded end-point design Hypertens Res 2009, 32:

109-114

Kohro T, Yamazaki T Eicosapentaenoic acid (EPA) in reducing secondary cardiovascular events in hypercholesterolemic Japanese patients Circ J 2009, 73: 1197-1198

2. 学会発表

なし

\*知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得

特記すべきことなし

2. 実用新案登録

特記すべきことなし

3. その他

特記すべきことなし

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 川村 孝 京都大学保健管理センター 教授

研究要旨

特定疾患の全国疫学調査が内包する問題点を検討した。調査対象医療機関のリストは医療施設静態調査に基づくことが望ましいが、改正統計法では名簿作成に制限がかかるおそれがある。対象施設は病床規模別に無作為抽出されるが、診療所に入通院する患者が補足できない。標榜診療科が診療の実態にそぐわない面があり、大規模施設では調査依頼が適切な部署に届かないおそれがある。診断基準を明確化とそれに対応した回答用紙を用意する必要がある。回答率が十分高くないため、過大評価の可能性はある。重複率の算定は、現在の匿名化情報収集法では難しい。患者数の分布が統計処理の前提となる分布型をしていない場合は、推計の精度が損なわれる。これらの限界を踏まえた上で、推計患者数を利用することが望まれる。

A. 研究目的

昭和 47 年度に厚生省（当時）に特定疾患に関する調査研究班が設置されて以来、疾患ごとの調査研究班（臨床班）が独自に、あるいは難病の疫学調査研究班（疫学班）と合同で、患者数の捕捉のための全国的な調査が行われてきた。昭和 57 年以降は疫学班の主導で全国疫学調査が系統的行われるようになったが、臨床班独自の調査も行われている。平成 5 年の調査方法の大幅な変更を経て現在に至っているが、調査および推計において種々の問題点を内包していると思われるので本稿で整理する。

B. 研究方法

特定疾患の疫学に関する研究班の活動に長年関与し、また全国疫学調査の事務局の一員を務めた経験から、質的研究として現況と問題点を記述し、論考を行う。（倫理面への配慮）公表された資料を用いた考察であり、特に倫理的問題は生じない。

C. 研究結果および考察

[1] 医療施設のリスト

厚生労働省が定期的に行っている「医療施設静態調査」の結果を、総務省に目的外使用の申請をして入手してきた。情報公開の時勢ではあるが、改正統計法に基づくガイドラインでは、国の統計データは名簿作成には認められないという記述になっているため、国の施策を検討するための調査でありながら、国の既存統計が利用できないおそれがある。

代替手段は、民間の調査会社が提供する医療施設リストを購入することである。現在、少なくとも 2 社が販売しており、費用は数十万円程度である。しかし、調査方法が明示されておらず、インターネットベースで調査していると思われ、情報の更新がリアルタイムに行われているかどうか、国の基準に合致した標榜診療科名や病床数算定方法が用いられているか、など疑問も多い。療養病床を取り扱いによって病床規模にズレが生じることが確認されている。

医療施設に対して定期的に国の基準に

沿って提出させる医療施設静態調査の情報信頼性は高いと思われる。国が設置した研究班で行政に資するために行う調査であり、目的外使用を認めてもらうのが第一であろう。

## [2] 調査対象施設の抽出

全国疫学調査系統的に開始された当初は、200床以上の全病院に患者数を尋ねて全数調査としていた。しかしこれでは小規模病院に入通院する患者の把握漏れが生ずるため、平成5年以降は100床未満の病院を含めた全病院について、病床数に応じた所定の抽出率で抽出し、患者数を推計する標本調査に切り替わった。その抽出割合は、

・特別階層病院（研究班として特に指定した施設）	100%
・大学附属病院	100%
・500床以上の一般病院	100%
・400～499床の一般病院	80%
・300～399床の一般病院	40%
・200～299床の一般病院	20%
・100～199床の一般病院	10%
・99床以下の一般病院	5%

で、全体として20%になる。

従前の方式に比べて小規模病院に入通院する患者も把握されるようになっていくが、無床もしくは20床未満の診療所のデータは得られない。このような症例がどの程度あるのかは調べられておらず、特定疾患治療対象疾患の医療受給者や患者調査結果と対比して確認しておくことが必要であろう。

調査は診療科単位で行うが、階層化は病院全体の病床数を用いている。したがって患者集積性が高い単科の病院が、病院全体の病床規模が小さいがゆえに抽出に漏れるおそれもある。そこで、小規模施設に集積性が高いことがわかっている場合は、病床数の少ない層における抽出率を高くして推計の精度を上げることも可

能である。もっとも単科ながら患者集積性の高い医療施設が特定できる場合は、所属階層全体の抽出率を上げるより、その施設を個別に特別階層に指定することがよく行われている。

## [3] 標榜診療科

国が公示している標榜診療科はやや古典的であって、実際に病院が表示し、院内で用いている呼称とは異なることが多い。たとえば、慢性腎不全で透析を行っている部門は「腎センター」「透析センター」などと呼ぶことが多いが、公式には「内科」か「泌尿器科」としか謳うことはできない。糖尿病や副腎の疾患を扱う内科も、「内分泌・代謝内科」とは公式には表示できない。

したがって全国疫学調査では、臓器専門性を問わず単に「内科」「外科」レベルで調査対象施設を抽出し、その標榜診療科宛に送付することが多かった。しかし、大規模施設では内科や外科が細分化され、特に大学附属病院ではそれぞれが独立して管理運営されていることが多いため、配送先不明やたらい回しにされるおそれ大きい。

そこで、過去の調査においては、「内科（循環器担当）」「外科（内分泌外科）」というような記載をすることも行われた。今回の褐色細胞腫の調査においては、主任研究者が個々の送付先の実態をインターネット等で調べ、送付先に応じた宛先を記載した。これにはかなりの労力を要するため、一般化は難しいかもしれない。診療科の標榜のあり方、医療施設静態調査の調査方法自体の改善が必要であろう。

## [4] 調査対象期間

通常は1年間に受療した患者数を報告するが、稀発性の疾患では複数年にすることも可能である。ただし、患者数が調査対象期間に比例するわけではないので

他疾患との比較が難しくなり、また医師の異動等により情報が不正確になりがちなので、努めて1年にすべきであろう。そのため過去の調査では、回答用紙に1年と複数年の両方の記載を求めることもあった。

なお、1年間の開始月は、対象医療施設における検索の容易さから年単位にすることが多い。そのため、調査の多くは翌年1～2月に実施する。今回の褐色細胞腫の調査では、調査結果報告や二次調査の設定の都合から、11月1日から10月31日までとされた。

#### [5] 診断基準

診断基準は、回答者が候補となる症例を報告するか否かを迷わず判断できるように作成しなければならない。そのため、

- ・ 自覚症状、身体所見、臨床検査結果など、診断に必要な要素とその水準を明示する
- ・ 除外すべき疾患を挙げる
- ・ 診断の確度（確診、疑診）別に水準を設定する
- ・ 必要に応じて病型、病期、重症度の分類とその基準を用意する

ことが必要である。しかし、現実には、教科書風に「～のことが多い」などyes/noがはっきりしない記述も散見され、また確診 / 疑診の基準が分けられていないことも多い。そのため、二次調査において、診断基準を満たしているかどうか確認できるようにしておくことが望ましい。今回の褐色細胞腫の調査では、診断基準は明確で確診・疑診の区別もされているが、回答用紙にはその区別がないので、回答者は迷いを感じたかもしれない。

#### [6] 回答率

一般に全国疫学調査の回答率（返送率）は診療科単位にみて50%程度である。今回の褐色細胞腫の調査では再依頼を十分に行って60%であった。回答率は診療科

により大きく異なり、一般に小児科や脳神経外科で高く、内科の中では腎臓や内分泌を担当する部門で高い。今回の調査では、内科が60%、外科が64%、小児科が75%、泌尿器科が62%であった。

回答率が十分高くない理由としては、①医療機関が多忙で調査の時間が取れない、②この種の調査依頼が多数あって嫌気がさしている、③調査自体に賛同できない、などが考えられる。「患者数を報告すると面倒な二次調査の調査票が回ってくるので報告しない」という現場のホンネも聞かれる。

回答率を上げるために、再依頼を通常1度だけ行う。それによって回答率はおおよそ10%上がる。また、医療機関の関心を引くよう、これまでの研究成果を同封することも行われる。特定疾患その他の疾患の患者数調査は厚生労働省の要請もあって毎年複数の疾患に対して行われており、多くは疫学班が調査スケジュールを調整しているが、臨床班等が単独で行うものもあって医療機関には負担になっていることも十分に予想される。そのため、疫学班では調査する疾患の条件を提示して厳選している。

- ・ 診断基準が確立している（必須）
- ・ 全国規模の調査でなければならないほど稀（万に及ぶ疾患は除く）
- ・ 他の方法で調査できるもの（特定疾患医療受給や患者調査の対象疾患）は除く
- ・ 数年以上無調査

回答率が低いためには、患者数推計値の信頼区間は広くなる。また潜在的なバイアスの危険も高くなる。特に、患者数「0」の施設が選択的に回答しない可能性は高く、その結果、推計患者数が過大評価されている可能性は大きい。橋本らの試算ではその程度はたかだか1割程度であった。

#### [7] 重複・不適格症例

全国疫学調査は該当患者の人数だけを報告するため、現場の医療機関で一人ひとりを同定しているとは限らない。多くは院内の会計システムや病歴管理システムにおいて検索をかけるものと思われる。その際はいわゆる「保険病名」が用いられるため診断基準に合致するとは限らず（不適格例）、二次調査個別症例を報告する段階になってズレが判明する。また、各診療科で作成する患者リストをもとに報告する場合もあろうが、他科への転科、副科受診の場合には重複してカウントされうる（重複例）。あるいは患者数は概算で回答したため、二次調査の報告症例数と合わなくなる可能性もある。

個人情報保護の機運が高まる前は全国疫学調査の二次調査で個人同定情報まで記載を求めていたため重複割合の算出は容易であったが、現在は個人名の代わりにイニシャル、誕生日は年月までにとどめることが多いため、重複の確認が困難である。今回の褐色細胞腫の調査では、調査事務局では個別症例を同定できないものの、主任研究者が主治医に照会をかけることによって重複を検証した。ただし、多大な労力を要するので、患者数が多い疾患で実施することはほとんど不可能である。

個人同定情報を得ていた時期には、二次調査で判明した重複例、不適格例はそれぞれ数%以内であり、それに基づいて推計患者数の補正が行われていたが、近年はその度合いを確認する術がないため推計患者数の補正等を行われていなかった。今回は主任研究者の努力で各施設に確認を行い、重複率は良性で4.9%、悪性で4.4%であった。このほかに、同一施設からの一次調査の報告数と二次調査の症例数に不一致がしばしば見られるため、その中には不適格例も含まれることが予

想されるが、一次調査と二次調査の直接の連結には疑義があるため、それによる補正は行っていない。

#### [8] 推計値、信頼区間

推計は橋本らの方法が用いられているが、診療科や病床規模による回答率のバラツキが全体の推計精度を甘くしている点が問題である。また、小規模施設や患者集積性が低い診療科では回答が「0」や「1」のことが多くなる一方、特定階層病院には相当数（疾患によっては3桁）が集積しており、患者数が統計学的処理の前提となる頻度分布をしていると仮定できるかどうか疑問がある。それゆえ、推計値の信頼区間の下限が負の値を取ることも起きている。

#### D. 結論

患者数の把握は難病対策の基本であり、また稀発性の疾患が多いために全国レベルでの悉皆性の高い調査が不可欠である。疾患選択の恣意性、各医療機関の手間、事務局の苦勞、統計学的不合理といった無視できない問題点があり、負担が少なく系統的な調査システムを構築することが必要となろう。また上記の諸問題があることを十分に認識して結果を利用することが望まれる。

#### E. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### F. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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

「北海道地区における褐色細胞腫の実態」に関する研究

研究分担者 藤枝 憲二 旭川医科大学 小児科 教授

研究要旨

当該研究調査から特に北海道地区の臨床情報を解析し、1997年に実施された「副腎ホルモン産生異常症に関する調査研究」班による全国疫学調査における褐色細胞腫の実態を比較検討した。

A. 研究目的

旭川医科大学では当該研究の調査対象期間（2008～9年）での褐色細胞腫患者数は0例であったが、褐色細胞腫は若年の罹患者も少なくなく、小児科にて本疾患に遭遇することもまれではない。本疾患の特性により他診療科や周辺の施設と連携することもあり、現在の北海道地区の褐色細胞腫患者の臨床情報を収集・調査し、調査結果を共有することは診断治療に有用であると考え。

本分担研究では北海道地区の本疾患の臨床情報をまとめるとともに「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」褐色細胞腫調査結果と比較検討から、北海道地区の本疾患の診断、治療の向上を図る。

B. 研究方法

北海道地区の二次調査結果及び旭川医科大学での過去の受診者の臨床情報（良/悪、治療成績）を集計、解析し、「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班による全国疫学調査結果と比較検討する。

（倫理面への配慮）

臨床情報は当該調査研究（既存資料を用いる観察研究）にて得た連結可能匿名化による北海道地区のデータである。個人情報保護のためデータの取り扱いには注意を払い厳重に保管、調査終了一定期間後に廃棄予定である。

C. 研究結果

北海道地区での一次調査は123施設293診療科を対象に実施し、報告症例数は良性35、悪性12例と相対的に悪性例の報告が多かった。

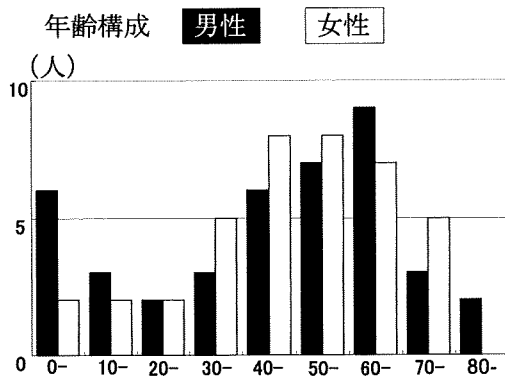
	良性	悪性
外科	1	1
循環器科	7	1
内科	6	1
泌尿器科	17	2
放射線科	4	7

合計 35 12  
一次調査報告

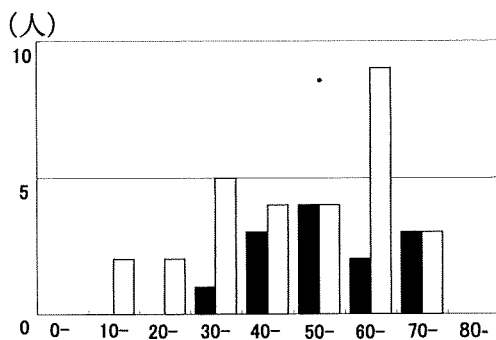
1) 年齢、性別

年齢、性別分布を図1a、図1bに示した。二次調査にて良性31、悪性11例の報告があり、平均年齢は良性54.7±17.1歳、悪性48.7±13.2歳、40歳以下の若年者の占める割合が23.8%であった。また、約70%が女性であったが悪性の割合は男性のほうが高かった。

1997年の「副腎ホルモン産生異常症に関する調査研究」による全国疫学調査では、男性53.6歳、女性51.6歳の結果を得たが、本研究の当該年度における北海道地区の集計では男性57.2±12.0歳、女性51.3±17.7歳であった。



a) 年齢・性別構成 (1999年副腎ホルモン産生異常症に関する調査研究 班報告より)



b) 年齢・性別構成 (今回の調査結果: 北海道地区の集計より)

## 2) 病型

MENなどの関連疾患を含む家族内での発症例は4例、副腎35、副腎外7例であった。悪性例の多くは遠隔転移を認め、部位は骨、肝に多くみられた。

## 3) 治療

良性では手術を施行された症例の90%が有効であった。悪性例では化学療法その他、MIBG、外照射が施行されていた。

## D. 考察

北海道地区では特に中高年の女性に本疾患が多くみられ、また男性の症例で悪性率が高かった。「副腎ホルモン産生異常症に関する調査研究」と比較しても、本疾患の患者数が増加していると推測されたが、その原因が罹患率の増加か診断率の増加かは今後の検討を要する。

また、転移発見後の治療は実施可能施設が限定されるために、転院する場合も少なくなく今後、施設間の協力体制の確立

が必要と思われる。

## E. 結論

北海道地区では本症の特に悪性例が多いことから、早急な診断、治療体制の確立、専門医療施設の連携が望まれる。

「副腎ホルモン産生異常症に関する調査研究」では家族内発症が14例であったのに対し、本調査では北海道地区だけでも4例みられ、今後、遺伝子解析による本疾患調査が本疾患の病態解明の重要な手掛かりになり得ると考えられた。

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 (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

なし

## IV 成果刊行物



## 研究成果の刊行に関する一覧表（和文書籍）

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
小金井理江子, 方波見卓行	クロニジン負荷試験	成瀬光栄他	内分泌機能検査 実施マニュアル	診断と 治療者	東京	2009	80
方波見卓行, 大 森慎太郎, 田中 逸	褐色細胞腫	成瀬光栄他	内分泌性高血圧 診療マニュアル	診断と 治療者	東京	2010	124- 128

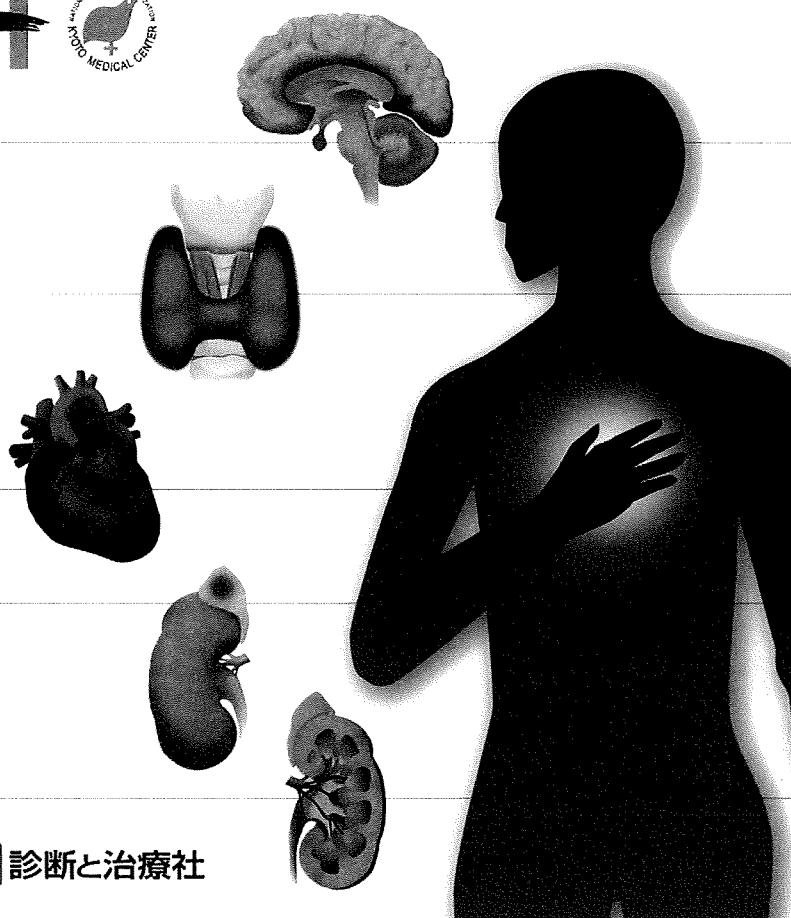
# 内分泌性高血圧 診療マニュアル

編集

**成瀬 光栄** 国立病院機構京都医療センター内分泌代謝高血圧研究部 部長  
**平田結喜緒** 東京医科歯科大学大学院分子内分泌内科学(内分泌・糖尿病・代謝内科) 教授  
**楽木 宏実** 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学 教授

編集協力

**田辺 晶代** 東京女子医科大学第二内科 講師  
**神出 計** 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学 講師



診断と治療社

## 5 褐色細胞腫：クロニジン試験

聖マリアンナ医科大学代謝・内分泌内科 小金井理江子, 方波見卓行

- ▶ Point 1. 褐色細胞腫と本態性高血圧の鑑別が目的である。  
 2. CA は不安やストレスで容易に上昇するため, 30 分以上の安静臥床後に採血する。  
 3. CA に影響する薬剤服用の有無を確認する

前処置	<ul style="list-style-type: none"> <li>・常食摂取(非減塩食)</li> <li>・2週間以上の降圧薬(利尿薬, <math>\beta</math>-blocker など), 向精神薬(三環系抗うつ薬など), アセトアミノフェンなどの休薬</li> </ul>																															
当日の準備	<ul style="list-style-type: none"> <li>・クロニジン(カタプレス®)0.15 ~ 0.3 mg</li> </ul>																															
実施方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・外来または入院で実施</li> <li>・早朝空腹, 排尿後に30分以上安静臥位を保持</li> <li>・肘静脈にルートを確認し, 三方活栓で生食ロック</li> <li>・前値の採血を行い, クロニジンを服薬</li> <li>・クロニジン服用前と服用後180分に採血</li> <li>・クロニジン服用後30分おきに180分まで血圧と脈拍を測定</li> </ul> <table border="1" style="width: 100%; text-align: center;"> <thead> <tr> <th></th> <th>前</th> <th>30</th> <th>60</th> <th>90</th> <th>120</th> <th>150</th> <th>180(分)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>採血</td> <td>○</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>○</td> </tr> <tr> <td>血圧・脈圧</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> <td>○</td> </tr> </tbody> </table>									前	30	60	90	120	150	180(分)	採血	○						○	血圧・脈圧	○	○	○	○	○	○	○
	前	30	60	90	120	150	180(分)																									
採血	○						○																									
血圧・脈圧	○	○	○	○	○	○	○																									
判定基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>・陽性：180分値の血漿(A + NA)濃度が前値の50%以上の値, または500 pg/mL以上の場合</li> </ul>																															
副作用・対処法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・血圧低下, 起立性低血圧に注意</li> </ul>																															

## ■目的

褐色細胞腫と本態性高血圧の鑑別。

## ■原理

クロニジンは中枢の $\alpha_2$ 受容体を介した交感神経のノルアドレナリン(NA)放出を抑制することにより降圧をもたらす。褐色細胞腫ではこの抑制が欠如する。

## ■事前の処置

減塩は循環血漿量の低下をもたらす。結果カテコールアミン(CA)分泌が促進されるため行わない。また, 交感神経活性に影響を与える一部の降圧薬や向精神薬は検査前約2週間休薬する。

## ■当日の準備

クロニジン0.15 ~ 0.3 mg(静脈ルートを確認する場合は生理食塩水も必要)。

## ■実施方法

早朝空腹下に排尿させ, その後安静臥床を30分以上保持させる。検査当日の内服は試験薬を除き原則中止とし, クロニジン(0.15 ~ 0.3 mg)服用前と服用後180分の血中アドレナリン(A)とNAを測定する。血圧, 脈拍は服薬後30分ごとに180分まで測定する。

## ■判定基準

服用後180分値のAとNAの和(A + NA)が前値の50%以上の値, または500 pg/mL以上の場合に陽性とする<sup>1, 2)</sup>。

## ■感度・特異度

感度82 ~ 97%, 特異度76 ~ 93%と報告により差がある。A, NAの測定に加えて血漿ノルメタネフリンを同時測定すると感度, 特異度が上昇するという報告もある<sup>3)</sup>。

## ■実施に注意を要する例

明らかな高血圧のない例, 自律神経障害のある例。

## ■副作用・対処法

血圧低下, 起立性低血圧に注意し, 必要なら生理食塩水を点滴静注する。

## ●文献

- 1) 柴田洋孝：症状, スクリーニング, 機能検査, 成瀬光栄, 他(編), 褐色細胞腫診療マニュアル, 診断と治療社, 2008, 20-23.
- 2) Bravo EL : Pheochromocytoma : current perspectives in the pathogenesis, diagnosis, and management. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2004 ; 48 : 746-750.
- 3) Eisenhofer G, et al. : Biochemical diagnosis of Pheochromocytoma : how to distinguish true-from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003 ; 86 : 2656-2666.

# 内分泌機能検査 実施マニュアル

編集

成瀬 光荣 国立病院機構京都医療センター内分泌代謝高血圧研究部 部長

平田結喜緒 東京医科歯科大学内分泌・糖尿病・代謝内科 教授

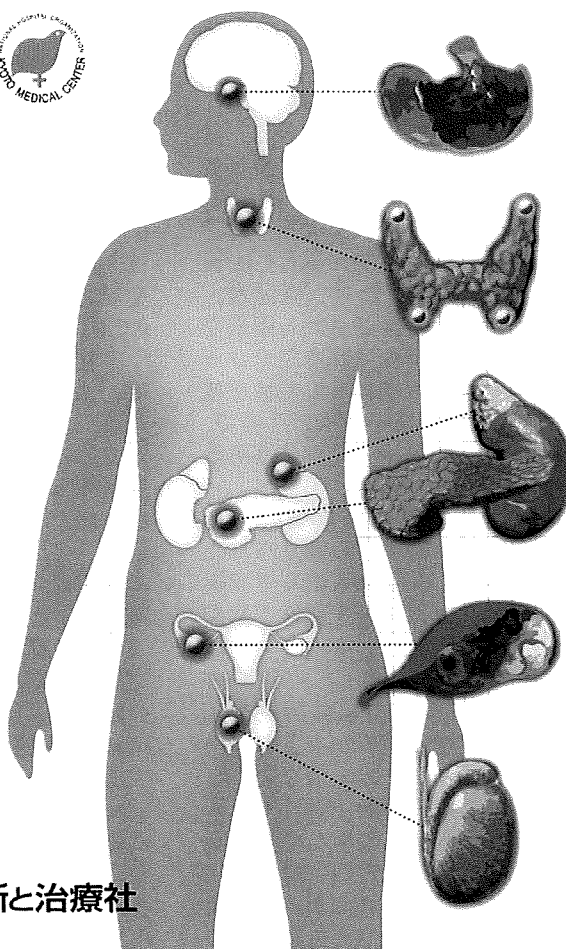
肥塚 直美 東京女子医科大学内分泌内科 教授

編集協力

田辺 晶代 東京女子医科大学内分泌内科 講師

福田いずみ 東京女子医科大学内分泌内科 講師

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



 診断と治療社

## 副腎疾患

# 10 褐色細胞腫

聖マリアンナ医科大学代謝・内分泌内科 方波見卓行, 大森慎太郎, 田中 逸

### Point ● ● ● ●

- 1 診断・治療方針の決定は容易だが、投与すべきでない薬剤と行うべきでない検査がある。
- 2 病理学的な良悪性の判定は困難で、良性と診断されても術後の注意深い経過観察が必要。
- 3 血圧の異常は多彩で、持続型、発作型高血圧のほか起立性低血圧もある。
- 4 治療は $\alpha$ 受容体遮断薬が主体で、 $\beta$ 受容体遮断薬、Ca拮抗薬を適宜併用する。

### 診断・治療の手順

褐色細胞腫は副腎髄質または副腎外傍神経節に発生するクロム親和性細胞由来のカテコールアミン (catecholamine: CA) 産生神経内分泌腫瘍で、副腎外に発生した場合をパラガングリオーマとよぶ。5H (後述) とよばれる特徴的なCA過剰症状を有し、腫瘍も比較的大きく、診断のための煩雑な内分泌検査がないため典型例での診断は比較的容易である。

しかし最近では、典型的な症状を欠き、健診や副腎以外の疾患を精査する目的に施行した画像検査で偶然副腎腫瘍が見つかり (偶発腫, incidentaloma)、褐色細胞腫と診断される事例が増加している。このような場合は高血圧クリーゼを誘発する禁忌薬剤が使用される可能性が増すので注意を要する。治療の第一選択は手術で、術前の血圧のコントロールには $\alpha$ 受容体遮断薬をまず投与する。

悪性褐色細胞腫の頻度は全褐色細胞腫の10%を超えるが、良悪性を識別する確立された病理診断法はなく、今でも非クロム親和性組織への転移・浸潤が認められた場合を悪性と臨床的に診断している。腫瘍組織でのS-100蛋白発現や細胞増殖の指標であるMIB-1染色でのlabeling indexが有用との報告や組織所見をスコア化して悪性度を判定する試みがなされているが、合意の得られた診断マーカーはない。したがって、たとえ腫瘍の病理診断が良性で、術後に高血圧や自覚症状が消失、改善しても注意深い経過観察が必要である。悪性例に対しては化学療法、放射線療法等が行われるが、十分な治療成績は得られていない。悪性褐色細胞腫の詳細は本書の姉妹書である『褐色細胞腫診療マニュアル』や日本内分泌学会ホームページを参

照されたい。

図1<sup>1)</sup>, 2<sup>1)</sup>に日本内分泌学会による「褐色細胞腫診断と治療アルゴリズム (案)」と「悪性褐色細胞腫治療のアルゴリズム (案)」を示す。

### 疫学

褐色細胞腫の正確な有病率は不明だが、年間の発症は数十万人当たり1名程度とされる。厚生労働省調査研究班の疫学調査によれば平成9年度における褐色細胞腫の全国推定患者数は1,030例、平成17年度の全国調査では副腎偶発腫3,678例中に占める褐色細胞腫の頻度は8.5%であった。明らかな性差や好発年齢はない。

本症は副腎外発症、両側副腎発症、家族内発症、悪性の頻度が各々10%で、10%病ともよばれる。前述の疫学調査での頻度は、副腎外発症が9.9%、両側副腎発症が8.2%、家族性5.0%、悪性例は副腎性で10.2%、副腎外で21.4%であった。

### 症候

多彩な症候を示すが、主体はCA過剰による交感神経刺激によるものである。典型例ではいわゆる5H (頭痛: headache, 高血圧: hypertension, 発汗過多: hyperhidrosis, 体重減少などの代謝亢進症状: hypermetabolism, 高血糖: hyperglycemia) とよばれる症候と検査異常を認める。このほか、腸管蠕動低下による頑固な便秘、頻脈・動悸、皮膚蒼白、不安などの訴えが多い。ただし、訴えない無症候性例も30%程度ある。

褐色細胞腫ではCAの顕著な上昇があるにもかかわらず、高血圧の頻度は60~90%にとどま

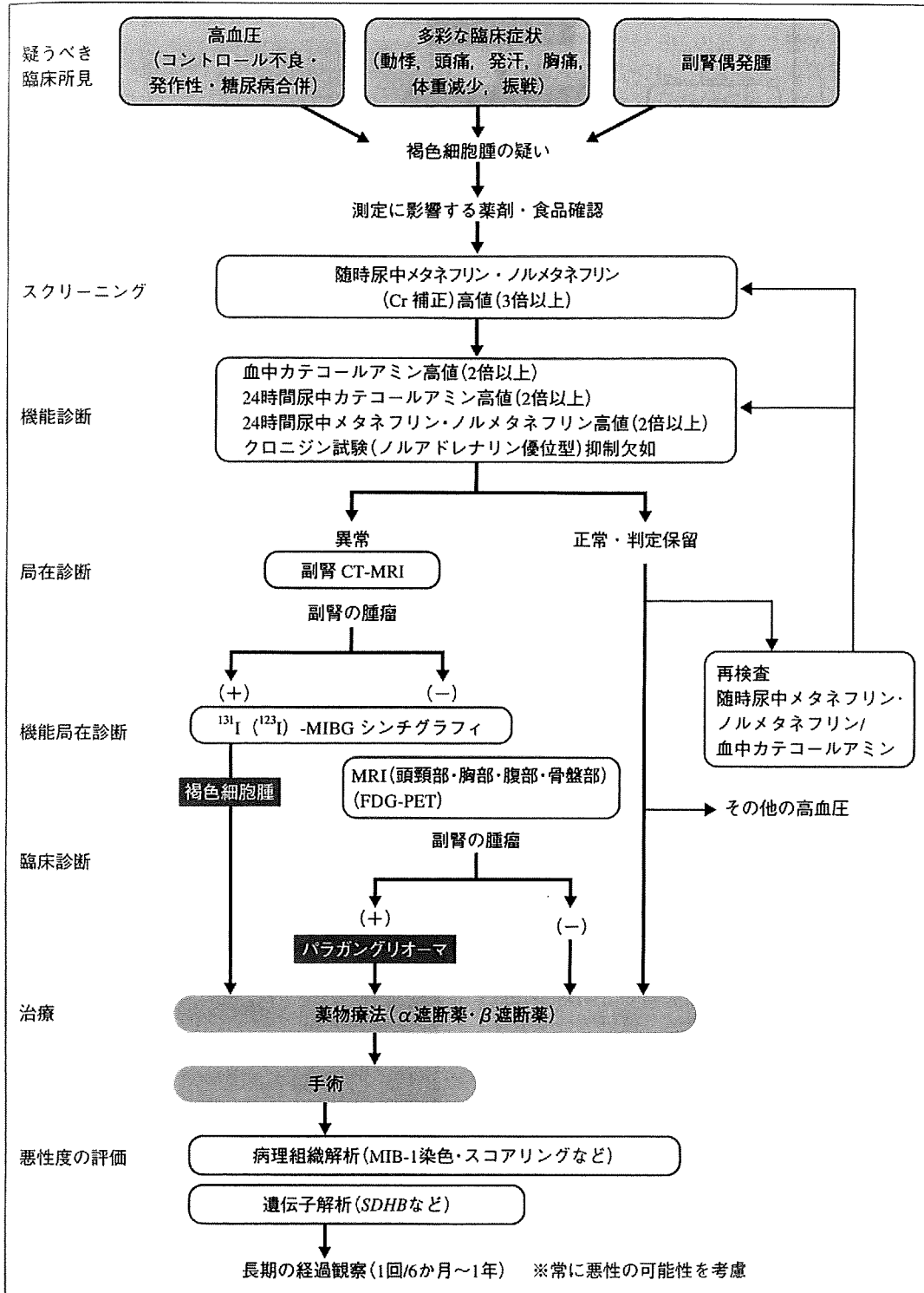


図1 褐色細胞腫診断・治療の手順

〔日本内分泌学会：褐色細胞腫診断と治療のアルゴリズム (案) より引用〕

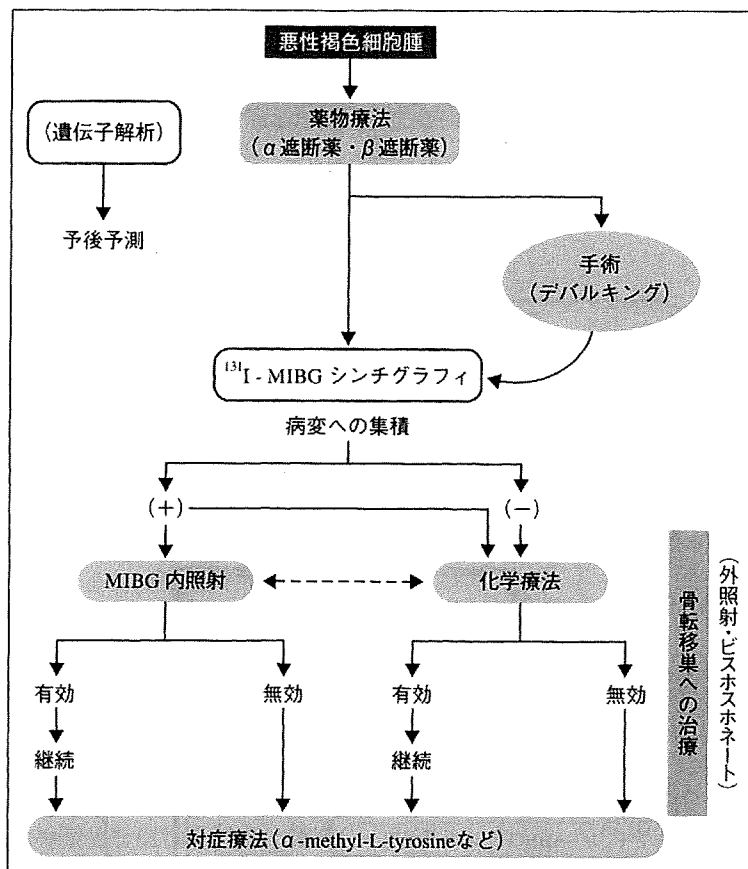


図2 悪性褐色細胞腫治療の手順

〔日本内分泌学会：褐色細胞腫診断と治療のアルゴリズム（案）より引用〕

り、持続型高血圧だけでなく、発作型、混合型の高血圧もある。持続型では自覚症状や他覚所見に乏しい場合が多く、発作型では血圧の上昇に一致して動悸、頻脈、発汗、頭痛、手指振戦が出現する。高血圧発作を誘発する明らかな原因（排便、排尿、過食、飲酒、運動等）を有する例があり、本症を疑う端緒となる。

合併症は心筋症、心不全、虚血性心疾患、不整脈、大動脈解離、脳卒中などの心血管系疾患が多いが、最も注意すべきは高血圧クリーゼの併発である。高血圧クリーゼとは放置すれば生命を脅かす不可逆な多臓器障害を引き起こす血圧上昇のことで、種々の誘因が知られている（表1）。嘔気など消化器症状、うつ様の精神症状、インスリン治療を要する糖尿病が認められる例では高血圧クリーゼを誘発する薬剤が使用される可能性が高くなる。

家族性・両側副腎発症の場合には多発性内分泌腫瘍（multiple endocrine neoplasm：MEN）2

型の可能性を考え、甲状腺髄様癌や副甲状腺病変の有無を検索する。また高血圧に伴う眼底変化、腎機能異常、蛋白尿を認める。

### 身体所見

「症候」の項で述べた事項の有無を確認するとともに、甲状腺を必ず触診する。甲状腺中毒症では褐色細胞腫と同様に交感神経を刺激されるため類似の症状を示し、MEN2型では甲状腺髄様癌の合併がある。また起立性低血圧を示す場合もあり、必ず血圧測定は坐位、臥位、立位で行う。

### 検査所見

一般検査では白血球増多、耐糖能異常・糖尿病、遊離脂肪酸上昇、心電図異常（左室肥大、不整脈、虚血性変化）などを認めるが、本症に

表 1 褐色細胞腫で注意すべき薬剤と検査

投与すべきでない薬剤と行うべきでない診療行為、検査

1. 造影剤
2. 制吐薬 (メトクロプラミド, ドンペリドン)
3. グルカゴン
4. 三環系抗うつ薬
5. デキサメタゾン (高用量)
6.  $\beta$  受容体遮断薬 (単独投与)
7. 注腸造影検査, 腫瘍生検など

カテコールアミン, メタネフリン測定値に影響を及ぼす食品と薬剤

1. バニラ含有食品
2. 向精神薬
3. 三環系抗うつ薬
4. レセルピン
5. アセトアミノフェン
6. レボドパ
7. アンフェタミン
8. エタノール
9. アドレナリン受容体アゴニスト (ナファゾリン点鼻薬など)

特徴的な変化はない。他の内分泌性高血圧と異なり、電解質や pH の異常は通常ない。

内分泌検査では、CA とその代謝産物を測定するだけで多くの例が本症と診断できる。現在わが国で保険適応が得られているのは血漿中・尿中アドレナリン (A) とノルアドレナリン (NA), 尿中メタネフリン (MN) とノルメタネフリン (NMN) のみで、高感度とされる血漿中 MN, NMN 測定の保険適応はない。測定値に影響する食品や薬剤 (表 1) があるため、測定に際して留意する。

機能検査は原則不要だが、NA 優位型の褐色細胞腫ではクロニジン負荷を行う場合がある。排尿後の早朝空腹時にクロニジン (カタプレス®) 0.15~0.3 mg を服薬させて、180 分後に血中 A と NA を測定する。A と NA の和が 2,000 pg/mL 以上なら褐色細胞腫と診断でき、500 pg/mL 未満あるいは負荷前値の 50% 以上の低下があれば正常と判定する。

副腎偶発腫として発見された褐色細胞腫の場合、高血圧クリーゼを誘発するとの報告もある高用量のデキサメタゾン負荷が行われる可能性

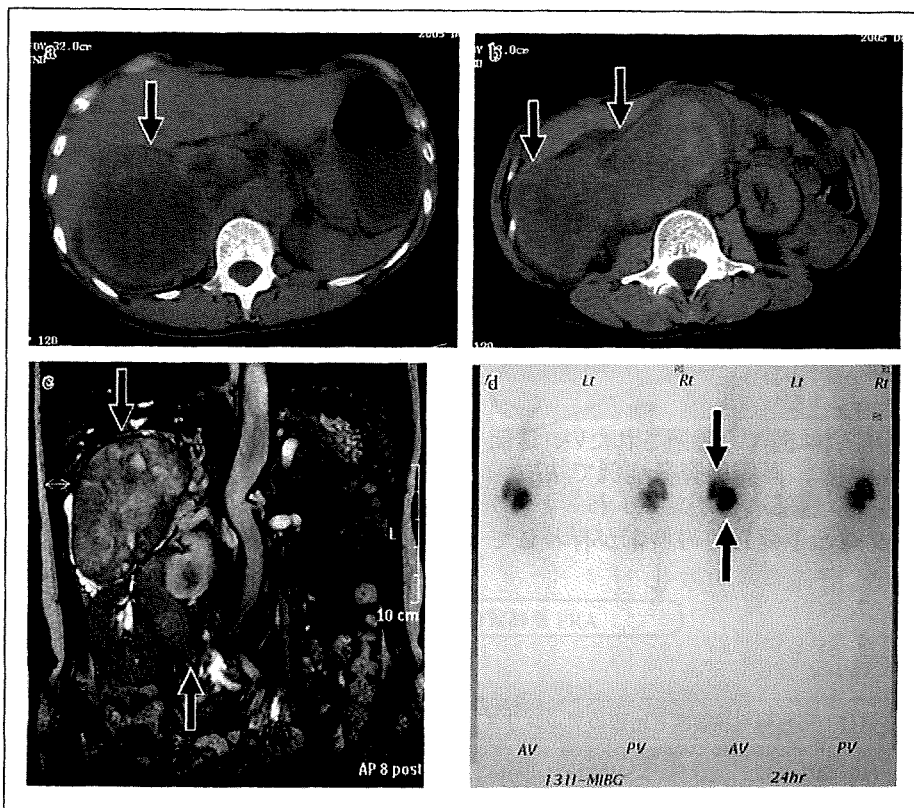


図 3 多発性パラガングリオーマの画像所見

a, b は腹部単純 CT, c は MRI 矢状断 T<sub>2</sub>強調像, d は<sup>123</sup>I-MIBG 像。矢印は腫瘍を示す。



がある<sup>2)</sup>。副腎髄質腫瘍と皮質腫瘍の鑑別はホルモンの基礎値と画像所見からおおむね可能だが、はっきりしない場合は行わないほうが無難である。

### 画像検査 (図3)

腫瘍の存在診断はCT、質的診断はMRI、機能局在診断には<sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) シンチグラフィがよい。また保険適応はないが<sup>123</sup>I-MIBGシンチグラフィや<sup>18</sup>F-FDG-PET 検査も行われ、小病変の検出によい。

腫瘍は一般に大きく (3 cm 以上)、内部に壊死・出血を認めることもまれでない。腫瘍実質のCT値は皮質腫瘍に比べて高く (10 HU 以上)、MRIのT<sub>1</sub>強調像で低信号、T<sub>2</sub>強調像で高信号、chemical shift 像 out-of-phase で信号強度の低下がないといった特徴がある。

注意すべきは添付文書で原則禁忌となっている造影剤の使用である。筆者の経験では紹介患者の半数程度で造影検査が行われていた。幸い高血圧クリーゼに至った例はなく、現在汎用される非イオン性 (低浸透圧性) の造影剤であれば $\alpha$ 、 $\beta$ 受容体遮断薬未使用の褐色細胞腫でも血圧やCAの上昇はなかったという報告もあるが<sup>3)</sup>、起これば訴訟など厄介な問題を抱える可能性もあり、この点の周知徹底が必要である。

MIBGによる褐色細胞腫の診断感度は85~90%、陽性的中率は100%で、小病変での集積率が低い。MIBGの取り込みに影響する薬剤には三環系抗うつ薬、交感神経刺激薬、Ca拮抗薬、レセルピン、ラベタロール、エフェドリンなどが知られている。

### 診断

臨床診断の要点は図1を参照されたい。遺伝子診断については、両側副腎発症例でRET, VHL 遺伝子変異、腹部パラガングリオーマや多発例でSDHB 遺伝子変異等の検索が行われている<sup>4)</sup>。

### ● 文献

- 1) 日本内分泌学会：褐色細胞腫診断と治療のアルゴリズム (案)。
- 2) Baid SK, et al. : Radiographic contrast infusion and catecholamine release in patients with pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2009 ; 150 : 292-232.
- 3) Rosas AL, et al. : Pheochromocytoma crisis induced by glucocorticoids : a report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2008 ; 158 : 423-429.
- 4) Erlic Z, et al. : When should genetic testing be obtained in a patient with pheochromocytoma or paraganglioma? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009 ; 70 : 354-357.

表2 褐色細胞腫での高血圧、高血圧クリーゼの処方例

高血圧 (いずれも1日量)	
1. $\alpha$ 受容体遮断薬	
・ドキサゾシン	1~16 mg/1×~3×
・プラソシン	0.5~20 mg/1×~4×
2. $\beta$ 受容体遮断薬	
・アテノロール	25~50 mg/1×~3×
・カルベジロール	10~20 mg/1×~2×
・プロプラノロール	30~60 mg/3×
・メトプロロール	40~120 mg/3×
3. Ca拮抗薬	
・アムロジピン	20~40 mg/1×
・ニフェジピン徐放薬	5~10 mg/1×
高血圧クリーゼ	
・フェントラミン	1 mg/Lの濃度に5%ブドウ糖液で調製 (フェントラミン10A・10 mg, 10 mLを90 mLの5%ブドウ糖液で希釈) し、2 mg (mL)/hの速度で点滴静注開始。20 mg/hを超えて投与することもある
・塩酸ニカルジピン	25 mg/25 mLの原液を2 $\mu$ g/kg/minの速度より開始
・ニトログリセリン	5 mg/10 mLの原液を0.5 $\mu$ g/kg/minの速度より開始

### 治療 (表2)

降圧治療：まず $\alpha$ 受容体遮断薬から開始し、降圧目標に到達するまで漸増する。頻脈が顕著な場合は $\alpha$ ・ $\beta$ 受容体遮断薬あるいは $\beta$ 受容体遮断薬を、降圧が不十分であればCa拮抗薬を併用する。また、たとえ正常血圧であっても、低血圧にならない程度に $\alpha$ 受容体遮断薬を投与する。CA合成阻害薬の $\alpha$ -methyl-L-tyrosineも海外では良性例も含め使用されているが、わが国では未承認薬であり、投与の報告も悪性例に限定される。

高血圧クリーゼの治療：第一選択はフェントラミンの持続静脈内投与で、Ca拮抗薬やニトログリセリンの持続静脈内投与を適宜併用する。

## 研究成果の刊行に関する一覧表（雑誌）

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
方波見卓行, 田中逸	褐色細胞腫の診断と内科・放射線治療 現状と課題	家族性腫瘍	10	13-17	2010
方波見卓行, 松井智也, 松井貴子, 佐藤智子, 小田中美恵子, 中野浩, 笹野公伸, 田中逸	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(秋季増刊)	209-218	2009
織内 昇	悪性褐色細胞腫に対する131I-MIBG内照射療法: 現状と将来展望	Urology View	7(6)	81-85	2009
Inoue T, Kinoshita H, Satou M, Oguchi N, Kawa G, Muguruma K, Murota T, Matsuda T	Complications of urologic laparoscopic surgery: a single institute experience of 1017 procedures.	J Endourol	24	253-260	2010
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.	85(Suppl e)第19回臨床内分泌代謝 Update Proceedings.	197-99	2009
儀保順子, 有坂有紀子, 樋口徹也, 織内 昇, 遠藤啓吾.	131I-MIBGによる内照射療法が奏効した悪性褐色細胞腫の一例.	群馬県核医学研究会誌	24	14-16	2009
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, In press.			2010
成瀬光栄.	難病治療の現状と将来展望.	Vita	26(4)	1-2.	2009
成瀬光栄, 田辺晶代, 櫻井晃洋, 竹越一博.	特集内分泌性高血圧-最近の進歩- 褐色細胞腫の遺伝子診断の現状と課題.	最新医学	64(10)	37-43	2009

## 褐色細胞腫の診断と内科・放射線治療：現状と課題

方波見卓行\* 小林鈴子\* 田中逸\*

褐色細胞腫（パラングリオーマ）は、副腎髄質または副腎外交感神経節のクロム親和性細胞に由来するカテコラミン（CA）産生腫瘍である。本症の術前診断と治療法の決定は他のホルモン産生腫瘍に比べ容易である。しかし褐色細胞腫では生命にかかわる危機的状況（高血圧クリーゼ）に陥る可能性や、良悪性の病理学的な判定が困難にもかかわらず、悪性例が10%以上存在するといった重要な問題がある。そこで本稿では、褐色細胞腫の診断と悪性例における内科・放射線治療の現状と課題を自験の結果も含め紹介した。

キーワード：褐色細胞腫、診断、治療、化学療法、放射線療法

### I. はじめに

褐色細胞腫は、副腎髄質または副腎外交感神経節のクロム親和性細胞に由来するカテコラミン（CA）産生腫瘍で、パラングリオーマともよばれる。本症の術前診断と治療法の決定は他のホルモン産生腫瘍に比べシンプルのため、内分泌専門医への照会なしに精査加療が種々の診療科で行われやすい疾患といえる。

しかし、褐色細胞腫では生命にかかわる高血圧クリーゼを併発することがあり、一部の薬剤はこれを誘発する。また副腎褐色細胞腫の約10%、副腎外発症の15～35%は悪性だが、現在でも病理学的な良悪性の鑑別は困難である。たとえ良性と診断されても、術後何年も経過して再発・転移が発見されることも稀でない。

そこで本稿では、褐色細胞腫の診断と悪性例における内科・放射線治療の現状と課題を自験の結果も踏まえて紹介する。

### II. 術前診断の現状と問題点

褐色細胞腫の典型例では、腫瘍が比較的大きく、5H・6H（高血圧、頭痛、発汗過多、代謝亢進、高血糖、腸管蠕動低下）とよばれる特徴的なカテコラミン過剰症候を認めるため、その存在を疑うことは困難でない。また診断のための内分泌学的検査も他のホルモン産生腫瘍のような煩雑な負荷試験は不要で、血・尿中カテコラミンあるいはその代謝産物の測定と<sup>131</sup>I-metastiodobenzylguanide (MIBG) 検査さえ行えば、多くの場合本症と診断することができる。

しかし中には特徴的な臨床症状を欠く例、副腎疾患精査を目的としない画像検査で腫瘍が偶然に発見される例（偶発腫という）、持続的な血圧上昇のない発作型高血圧例があり、このような場合は精査の過程で不要な検査の実施、禁忌薬投与が行われやすくなる。表1に褐色細胞腫の患者に対し投与すべきでない薬剤と行うべきでない診療行為、検査の一覧を示す。

著者の経験では原則禁忌の造影剤が、紹介患者の半数程度で使用されていた。幸い高血圧クリーゼに至った例は無く、現在汎用される非イオン性（低浸透圧性）の造影剤であれば $\alpha$ 、 $\beta$ 受容体遮断薬未使用の褐色細胞腫でも血圧とカテコラミンの上昇はなかったという報告<sup>1)</sup>もあるが、高血圧クリーゼをおこせば訴訟など厄介な問題を抱える可能性があり、この点の周知徹底が必要である。

禁忌薬の内、メトクロパミド薬をはじめとする制吐薬とグルカゴン薬にはとりわけ注意を要する。褐色細胞腫では嘔気、体重減少など消化器疾患を疑わせる症状が認められ、対症療法としての制吐薬投与、消化管内視鏡検査前処置のためのグルカゴン薬投与は十分想定される。またグルカゴンはインスリン治療を要する糖尿病を合併した褐色細胞腫患者での低血糖改善薬として投与される可能性もある。

画像検査の進歩により、副腎偶発腫として発見される褐色細胞腫の頻度が増加している。本症を疑わずに、副腎皮質腫瘍の精査を行った場合、高用量のデキサメサゾン投与

表1. 褐色細胞腫の投与すべきでない薬剤と行うべきでない診療行為、検査

1. 造影剤
2. 制吐薬（メトクロパミド、ドンペリド）
3. グルカゴン薬
4. 三環系抗うつ薬
5. デキサメサゾン薬（高用量）
6.  $\beta$ 受容体遮断薬（単独投与）
7. 過度の腹部触診、注腸造影検査、腫瘍生検

\*聖マリアンナ医科大学代謝・内分泌内科  
 連絡先：方波見卓行 〒216-8516 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1 聖マリアンナ医科大学代謝・内分泌内科  
 Tel: 044-977-8111 Fax: 044-976-8516  
 E-mail: t2kataba@marianna-u.ac.jp  
 2009年11月22日受理  
 家族性腫瘍 第10巻 第1号 (2010年) p.13-17

が行われるが、最近この検査後に褐色細胞腫の高血圧クリーゼを生じた例の報告<sup>2)</sup>が散見される。副腎ホルモンの基礎値(特に全尿での測定)、画像検査での腫瘍の性状などからまず副腎髄質腫瘍と皮質腫瘍の鑑別を行い、褐色細胞腫が否定できた例にのみ高用量デキサメサゾン負荷を行うのがよい。

### III. 褐色細胞腫による高血圧クリーゼ

高血圧クリーゼとは、不可逆・致命的な臓器障害をきたす可能性のある著しい血圧上昇で、直ちに降圧加療が必要な状態と定義される。筆者は褐色細胞腫による高血圧クリーゼを4例経験したが、いずれも顕著な高血圧、心不全をはじめとする多臓器障害を合併していた。発症前に褐色細胞腫の診断がなされていない場合、本症による高血圧クリーゼを疑うのは内分泌専門医でも困難だが、顕著な発汗と

頻脈、やせなど通常の心不全では説明できない徴候が診断の端緒となる。

ただしこのような危機的状況下では褐色細胞腫がなくともカテコラミン産生は上昇するため、カテコラミン高値でも褐色細胞腫の診断に下しにくい。肝要なのはCTや超音波などの画像検査を合わせて行うことである。前述のごとく本症での腫瘍は一般に大きいので、画像検査で腫瘍が発見される確率は高く、腫瘍発見により褐色細胞腫を疑う可能性がぐっと増す。

図1は腫瘍内出血により高血圧クリーゼをきたした自験例での胸部X線、腹部CT、血管撮影の所見である。全身状態が悪く緊急手術は困難であり、前医のCT像から動脈性出血が疑われた。家族に十分説明し、同意を得て、血管撮影による出血源同定と塞栓術を行い、救命することができた<sup>2)</sup>。

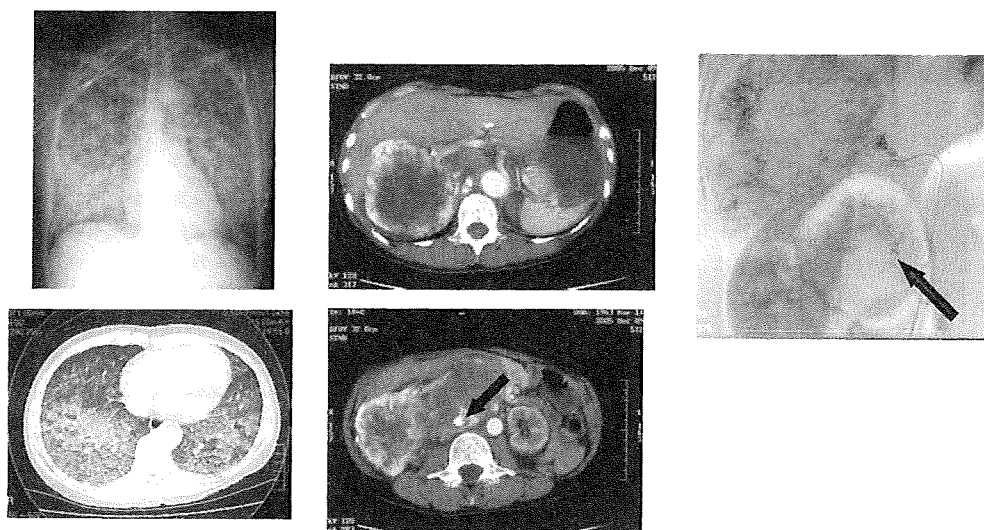


図1. 腫瘍内出血により褐色細胞腫の高血圧クリーゼをきたした例。

図左: 来院時の胸部X線(上段)、胸部CT(下段)、図中央: 前医での腹部造影CT(矢印は腫瘍内出血部)、図右: 腹部血管撮影(矢印は出血源)。

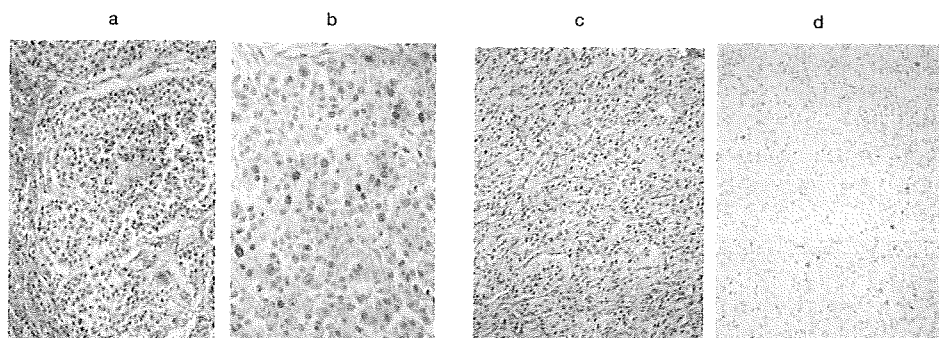


図2. 対照的な病理組織所見を示したが、ともに悪性と診断された2症例。

左の2枚は病理学的に悪性と診断された男性のHE染色(a)とKi-67染色の結果(b)。  
右の2枚は悪性の診断が困難な女性例でのHE染色(c)とKi-67(d)染色像。