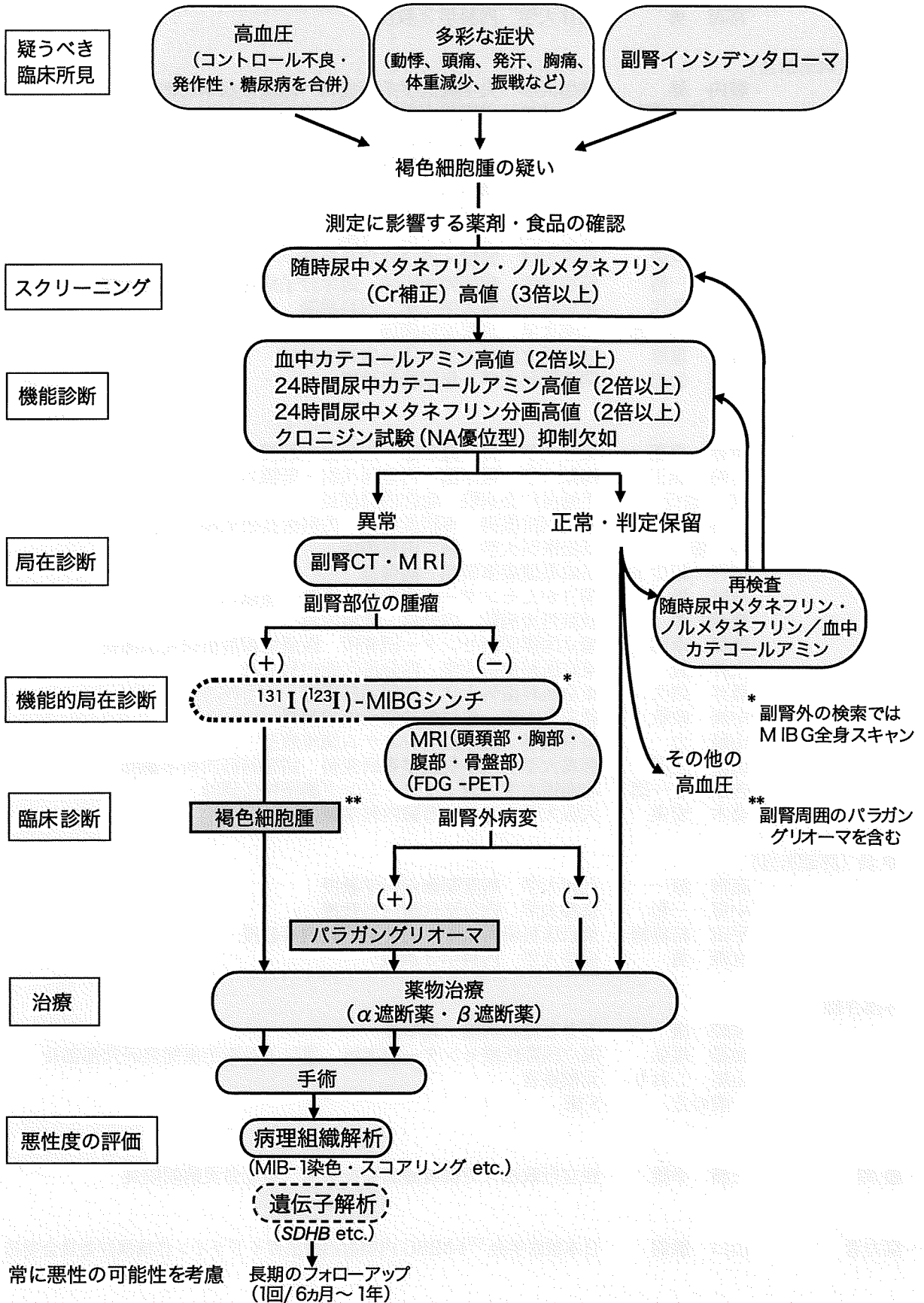
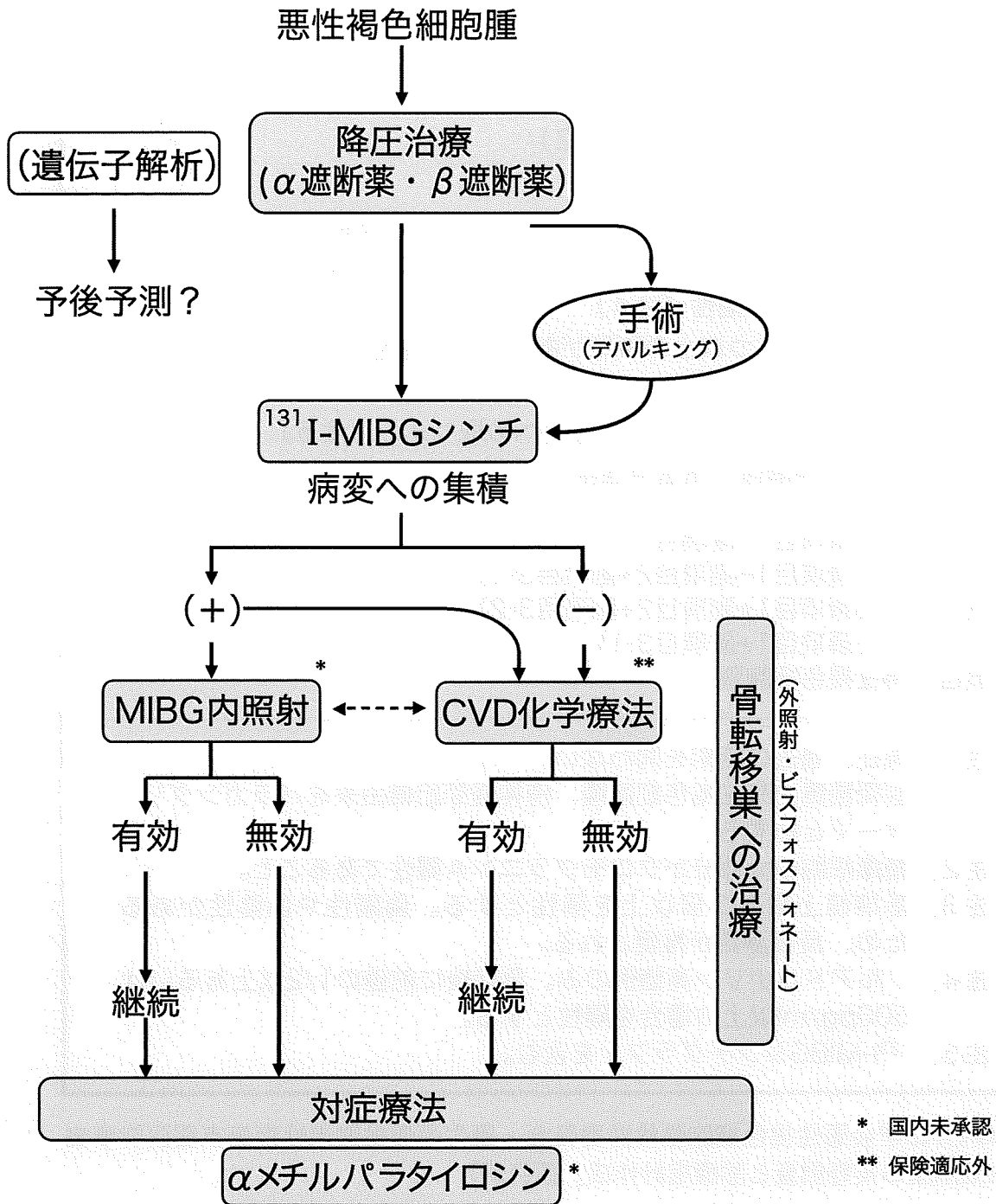


褐色細胞腫診療のアルゴリズム (案)



(平成22年3月1日現在)

悪性褐色細胞腫診療のアルゴリズム (案)



褐色細胞腫・パラガングリオーマの診断基準（案）

必須項目

1. 副腎髄質または傍神経節組織由来を示唆する腫瘍（注1）

副項目

1. 病理所見：褐色細胞腫の所見（注2）
2. 検査所見
 - 1) 尿中アドレナリンまたはノルアドレナリンの高値（注3）
 - 2) 尿中メタネフリンまたはノルメタネフリンの高値（注3）
 - 3) クロニジン試験陽性（注4）1) - 3) のうち1つ以上の所見があるときを陽性とする。
3. 画像所見
 - 1) ^{131}I -MIBGシンチグラフィの腫瘍への取り込み（注5）
 - 2) MRIのT2強調像で高信号強度

確実例：1) 必須項目1+副項目1
2) 必須項目1+副項目2+副項目3-1)

疑い例：1) 必須項目1+副項目2+副項目3-2)
2) 必須項目1+副項目3-1)

除外項目：偽性褐色細胞腫

-
- 注1. 現在、過去の時期を問わない。
副腎髄質由来を褐色細胞腫、傍神経節組織由来をパラガングリオーマと称する。
- 注2. 腫瘍細胞の大部分がクロモグラニンA陽性であること。
- 注3. 基準値上限の3倍以上を陽性とする。偽陽性や偽陰性があるため、反復測定が推奨される。
- 注4. ノルアドレナリン高値例のみ。負荷後に前値の1/2以上あるいは500pg/ml以上の場合を陽性とする。
- 注5. ^{123}I -MIBGシンチグラフィを含む。

（日本内分泌学会悪性褐色細胞腫検討委員会・厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針作成」研究班）

悪性褐色細胞腫・悪性パラングリオーマの診断基準（案）

必須項目

1. 褐色細胞腫・パラングリオーマの診断基準で確実例または疑い例
2. 副腎外腫瘍（非クローム親和性組織由来）の存在（注1）

副項目

1. 上記2の病理所見：褐色細胞腫の所見
2. 上記2の腫瘍に¹³¹I-MIBGシンチグラフィの取り込み（注2）

確実例：1）必須項目1+必須項目2+副項目1

2）必須項目1+必須項目2+副項目2

疑い例：必須項目1+必須項目2

注1. 肝臓、肺、骨、リンパ節など本来の発生組織でない組織における腫瘍。

注2. ¹²³I-MIBGシンチグラフィを含む。

（日本内分泌学会悪性褐色細胞腫検討委員会・厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針作成」研究班）

第 I 章

褐色細胞腫

1. 概 論

ポイント

1. 褐色細胞腫は副腎髄質または副腎外傍神経節のクロム親和性細胞に由来するカテコールアミン産生性の神経内分泌腫瘍。
2. 病型：副腎褐色細胞腫と副腎外褐色細胞腫（パラガングリオーマ）があり、局所浸潤や遠隔転移によりクロム親和性細胞以外に発生した場合には悪性褐色細胞腫と診断。
3. 臨床症状：頭痛、発汗、動悸、高血圧などが多いが、非特異的の症状も多く、副腎偶発腫瘍としての発見も増加。
4. 種々の誘引により高血圧クリーゼが惹起されることから、早期診断と治療が必要。
5. 発作性高血圧、治療抵抗性高血圧、褐色細胞腫の家族歴、副腎偶発腫瘍などでは積極的にスクリーニング検査を実施。

病 型

2004 年に発表された内分泌腫瘍の WHO 分類によると、褐色細胞腫は、副腎髄質のカテコールアミン産生クロム親和性細胞から発生する腫瘍と定義される（副腎内パラガングリオーマ）。副腎外の交感神経系および副交感神経系の傍神経節腫を、副腎外パラガングリオーマと定義している。これらの中で、副交感神経系由来の傍神経節腫瘍は、主に頭頸部に発生するが、カテコールアミンの有意な産生を認めないものが多い。また、悪性褐色細胞腫の診断は、病理組織学的には困難で、クロム親和性細胞以外の組織への局所浸潤や遠隔転移の場合に臨床的に診断されている。

臨床症状

褐色細胞腫では、多彩な臨床症状を呈し、高血圧、頻脈、蒼白、頭痛、不安感などが多い。代謝面からは、高血糖、乳酸アシドーシス、体重減少がみられ、嘔気、発熱、熱感などの頻度は少ない。高血圧は発作型、持続型、混合型を示すが、正常血圧の例もある。高血圧クリーゼを起こすと重症である。

一方で、正常血圧で副腎偶発腫瘍として発見される例もある。実際に、副腎偶発腫瘍の中で 5～10% は褐色細胞腫であり、近年では褐色細胞腫全例の約 25% は副腎偶発腫瘍として発見されている。ドーパミン産生性パラガングリオーマでは、正常血圧～低血圧を呈することがある。また、説明のつかない起立性低血圧を示す例もある。

主にアドレナリンを産生する腫瘍では、低血圧やショック症状を呈することがあり、その機序としては血管内容量の減少、腫瘍壊死によるカテコールアミン分泌の急な低下、アドレナリン作動性受容体の脱感作、低カルシウム血症などがあげられる。中には、心筋梗塞、不整脈、大動脈解離などによりショックをきたす例もある。その他、心筋症、高血圧性脳症、脳血管疾患による突然死、心不全などもある。

カテコールアミンの発作性分泌による症状には十分な注意が必要である。麻酔、腫瘍摘出、食事、排尿、薬物（グルカゴン、造影剤、チラミン、メトクロプラミド、三環系抗うつ薬など）は、発作を誘発する可能性がある。

スクリーニング検査の対象

発作性高血圧、「蒼白発作（Spells）」、治療抵抗性高血圧、褐色細胞腫の既往、副腎偶発腫瘍、褐色細胞腫の家族歴、褐色細胞腫を伴う遺伝性疾患（多発性内分泌腺腫症 2 型、von Hippel-Lindau 病、神経線維腫）などは、ハイリスク群でありスクリーニングすべき対象疾患である。

2. 全国疫学調査

ポイント

1. 平成 21 年度の全国疫学調査推定患者数は良性 2,600、悪性 320 例。
2. 男女差なく推定発症平均年齢は 40-45 歳であるが幅広い年齢層に分布
3. 症候性（高血圧あり）は約 65%、無症候性は約 35%、副腎偶発腫瘍としての発見もあり。
4. 副腎外、両側性、悪性は約 10%、家族性発生は約 5%。
5. ¹³¹I-MIBG シンチグラフィは約 10%で偽陰性。

疫学

褐色細胞腫の正確な有病率は不明である。オーストラリアにおける報告¹⁾では、成人 100 万人あたり、年間に 1.55 名とされている。これは、成人の 20%が高血圧と仮定すると、年間、100 万人の高血圧者の中で、褐色細胞腫は約 5 人という計算になる。しかし、多くの本症の患者は、腹痛、嘔吐、呼吸困難、低血圧などの非特異的症状を呈していることから、大多数の患者では一生涯のうちに褐色細胞腫と診断されていない。わが国では厚生省「副腎ホルモン産生異常症調査研究班」の竹田班および名和田班により全国疫学調査が実施されている（表 2-1）。

竹田班の集計結果²⁾

調査期間は 1973 年から 1982 年の 10 年間、全国の 300 床以上の病院を対象に実施された。その結果、10 年間に 493 例が報告され、男女比は 1 : 1.17 とやや女性に多く、発症年齢は 7 から 81 歳で、平均は男 41 歳、女 42 歳、好発年齢は男 30 から 40 歳代、女 40 から 50 歳代であった。家族内発生を全例の 4.7%に認めた。病型は発作型、持続型がほぼ同数で、胸部 X 線上の心拡大を 24%、心電図異常を 70%に認めた。眼底所見は持続型で強い高血圧性変化を呈した。血中カテコールアミンは基準値の平均 15 倍に上昇、72%で高レニン、75gOGTT で 38.5%が糖尿病型、50.8%が耐糖能異常を示した。良性腫瘍は 89%、悪性腫瘍は 11%で、良性腫瘍の 84%は副腎内発生、15.7%が副腎外、悪性腫瘍の 56.3%が副腎内、39.6%が副腎外であった。逆に副腎内腫瘍の約 7.6%が悪性、副腎外腫瘍の約 23.6%が悪性であった（図 2-1）。腫瘍の大きさは 1cm から 25cm と差を認めた。合併症として von Recklinghausen 病（17 例）、von Hippel-Lindau 病（3 例）、悪性腫瘍（52 例）（その内 65.4%が甲状腺髄様癌）の他、脳血管障害、心疾患（心筋梗塞、狭心症、心筋症、刺激伝導系の異常）、胆嚢結石を認めた。経過中 50 例は周術期の合併症を含め腫瘍死している。

名和田班の集計結果^{3), 4)}

調査期間は 1997 年の 1 年間で、全国の一般病院から規模別に無作為抽出し、大学病院と大規模病院は悉皆調査とされ、計 17,740 施設が対象となった。全国推計患者数は 1,030 例 [95% 信頼区間 : 860-1,200、男女比は 1.1 : 1 で、幅広い年齢層にわたる 1 峰性の分布を認めた。平均年齢は男 53.6 歳、女 51.6 歳、推定発症年齢の平均は男 46.3 歳、女 41.2 歳であった。高血圧を呈する症候性は 66.3%（発作型 38.5%、持続型が 28.3%）、無症候性が 33.7%であった。悪性例、家族内発症例、副腎外発生例、両側副腎発生例は 5.0%~11.3%であった（図 2-2）。18 例（全体の 6.4%）に甲状腺髄様癌合併例（MEN2）を認めた。¹³¹I-MIBG シンチグラフィは約 11.3%に偽陰性を認めた（表 2-2）。診断のための各種負荷試験の実施率は約 10%で ¹³¹I-MIBG シンチグラフィの進歩による実施率の低下と推定された。腫瘍摘出術施行率は 91.8%、全摘成功率 93.1%、術中・術後のショック出現率は 8.1%であった。内視鏡下腫瘍摘出術が約 15%で施行され、摘出成功率 89.7%、術中のアクシデント発生率は 5.1%で開腹術と差を認めず、81.4%が治癒ないし改善、13.7%が不変ないし悪化、1.8%が死亡、不明 3.1%であった。

成瀬班 平成21年度 褐色細胞腫全国疫学調査

平成21年度厚生労働省難治性疾患克服研究事業の一環として2009年に褐色細胞腫全国疫学調査（一次、二次調査）を実施した。一次調査は患者数の推計にあたり、全国の一般、大学病院から2,387施設を無作為抽出、内科、外科、泌尿器科、循環器科、小児科、小児外科、放射線科の計5,912診療科を対象に調査した。調査対象期間は2008年4月1日～2009年3月31日の1年間に、受診のあった褐色細胞腫患者（外来、入院患者含む）とした。推計結果は、良性2,600例、悪性320例で悪性率が11.0%であった（図2-3）。

二次調査で得た臨床情報によれば、男性47.1%、女性52.9%、平均年齢は良性55.3歳、悪性53.0歳であった。また、推定発症年齢は良・悪性とも全体の約50%が50歳未満の若年者で占めた。腫瘍の局在は82.7%が副腎で左右に偏りはなく、副腎外は17.3%、その70%以上が腹部にみられた（図2-4、図2-5）。

表2-1 褐色細胞腫に関する疫学調査の比較

	副腎ホルモン産生異常症調査研究班 (竹田班) ¹	副腎ホルモン産生異常症調査研究班 (名和田班) ²	褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成研究班 (成瀬班) ³
調査期間	1973-1982(10年間)	1997年(1年間)	2008年(1年間)
対象施設	300床以上の病院	全ての大学病院・一般病院から層別無作為抽出	全ての大学病院・一般病院から層別無作為抽出
対象診療科	内科、小児科、外科、泌尿器科	内科、内分泌代謝科、小児科、脳外科、泌尿器科	内科、循環器科、外科、小児科、泌尿器科、放射線科、小児外科
対象診療科数		4,060	5,912 (院内標榜6,303)
一次調査症例数	862	522	1,649
推計患者数 [95%信頼区間]		1,030 [860-1,200]	2,920 [2,580-3,260]

¹ 厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班 「褐色細胞腫の全国集計および第3期ステロイドホルモン産生異常症の全国集計について」

² 厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班 「副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査」

³ 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」

表2-2 褐色細胞腫の¹³¹I-MIBGシンチグラフィ陽性率

	陽性	陰性	不明
症候性	82.9%	14.3%	3%
無症候性	94.5%	5.5%	0%
合計	86.9%	11.3%	1.8%

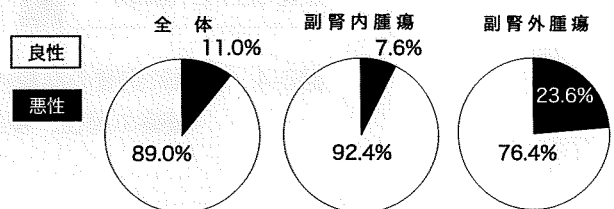


図2-1 悪性褐色細胞腫の割合（文献2より）

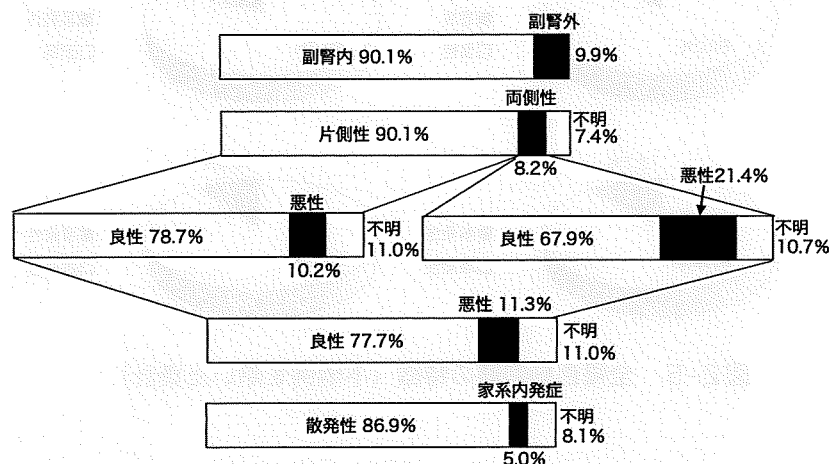


図2-2 褐色細胞腫の副腎内外の分布と悪性の頻度（文献3、4）

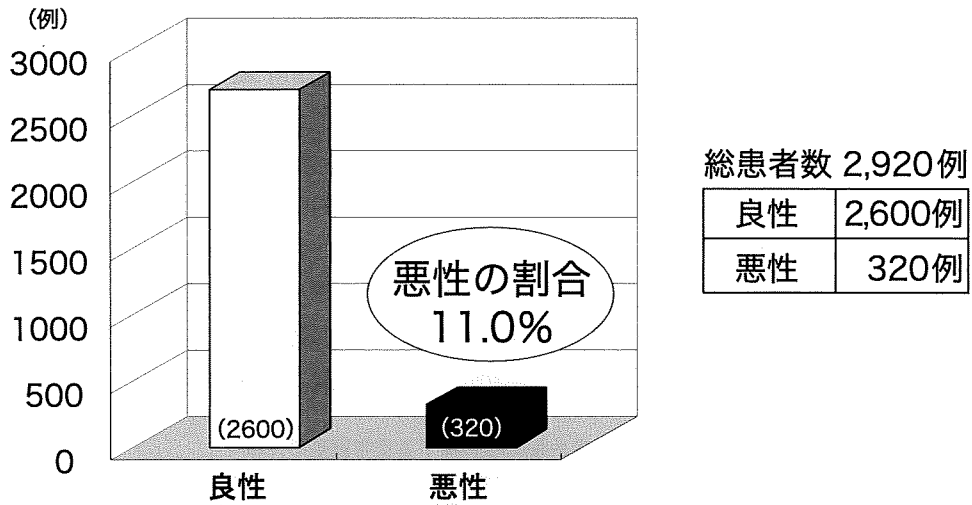


図2-3 褐色細胞腫の推計患者数
(平成21年度疫学調査から)

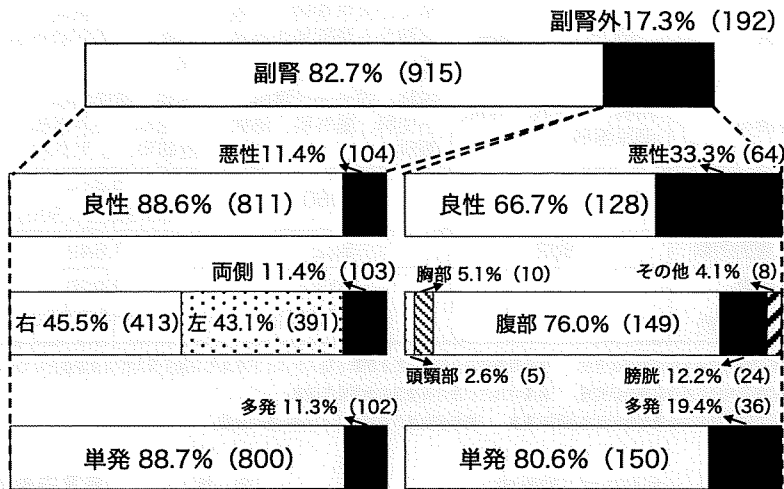


図2-4 褐色細胞腫の副腎内外の分布と悪性の割合、
腫瘍の局在、多発性の割合 (不明例を除いた集計)

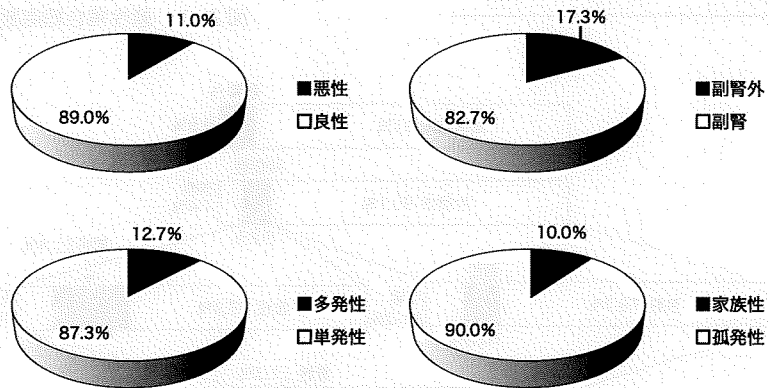


図2-5 全褐色細胞腫の特徴 (不明例を除いた集計)

3. 機能診断

ポイント

1. カテコールアミンの測定値にはストレス、各種薬剤が影響するため判定には注意を要する。
2. 血中、尿中カテコールアミン（正常の2倍以上）と代謝産物である尿中総メタネフリン分画（メタネフリン、ノルメタネフリン）（正常の3倍以上）の増加が診断に有用である。
3. 随時尿中メタネフリン、ノルメタネフリン濃度（要クレアチン補正）の増加（ $>500\text{ng/mg}\cdot\text{Cr}$ ）は外来でのスクリーニング検査として有用である。
4. ノルアドレナリン優位型ではクロニジン抑制試験が有用である。
5. カテコールアミン分泌誘発試験は危険を伴い実施すべきでない。

生化学的診断⁵⁾⁻¹⁰⁾

1) 測定上の注意

カテコールアミンの採血の際は少しの不安やストレスにより上昇することから、安静臥床 20 分後に、前腕の血管にカテーテル留置して採血を行うか、あるいは安静座位で標準的な静脈穿刺採血を行う。安静臥床採血の方が、精度が高い。測定値に影響する食品（チラミン含有のバニラアイス、バニラを含む菓子、チーズ、赤ワインなど）や薬剤を確認する。ほとんどの降圧薬は影響しないが、三環系抗うつ薬、レボドパ、アセトアミノフェン、メトクロプラミドなどは中止して採血を行う。

2) カテコールアミンと代謝産物の測定

褐色細胞腫が疑われた症例では、生化学的診断が重要である。尿中および血中カテコールアミン濃度（アドレナリン、ノルアドレナリン）、尿中総メタネフリン分画（ノルメタネフリン、メタネフリン）、尿中バニリルマンデル酸（VMA）などを測定する。

(1) 血漿カテコールアミン濃度、尿中カテコールアミン排泄量

褐色細胞腫の多くの例で、血漿ノルアドレナリン濃度の高値を認め、血漿アドレナリン濃度高値は少数例で認める。これは、腫瘍中のフェニルエタノールアミン N-メチルトランスフェラーゼ (PNMT) の発現量に依存してアドレナリンに変換されるためである。血漿カテコールアミン濃度（アドレナリン+ノルアドレナリン） $\geq 2000\text{pg/ml}$ であれば本症が疑われるが、健常者でも同レベルに上昇する事がある。採血時の血圧測定は重要である。発作型の非発作時やカテコールアミン非分泌型では血中カテコールアミンが正常値を示すため、値が正常であっても褐色細胞腫を否定できない、反復測定、経過観察を要する。24 時間蓄尿中カテコールアミン分画も診断的である。通常、正常上限値の 2 倍以上の高値を示す。

(2) 尿中総メタネフリン分画

メタネフリン、ノルメタネフリンは各々アドレナリンとノルアドレナリンの安定な代謝産物（O-メチル化代謝物）で、必ずしも酸性蓄尿を必要としない。24 時間尿中排泄量の増加（正常の 3 倍以上）は本症の診断に有用である。さらに、外来における随時尿中メタネフリン濃度、ノルメタネフリン濃度（いずれもクレアチニン濃度で補正）の増加（ $500\text{ng/mg}\cdot\text{Cr}$ 以上）はスクリーニング検査として有用である¹¹⁾（図 3-1）。現在測定されている尿中ノルメタネフリンとメタネフリンはいずれも硫酸抱合型と遊離型との総和（総メタネフリン、総ノルメタネフリン）を測定しており、後述の遊離メタネフリン分画とは異なる。血漿中総メタネフリンおよび総ノルメタネフリン濃度は尿中と比較して診断的意義は劣り、現在は保険適応がない。

(3) 血漿中、尿中遊離メタネフリン分画（保険適応外）

褐色細胞腫は、細胞膜結合型のカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ (COMT) が豊富であり、腫瘍

局所でカテコールアミンから産生された遊離メタネフリンは血中に放出され、尿中に排泄される。循環血中メタネフリンの 90%以上、ノルメタネフリンの 23-40%は、副腎内のカテコールアミンからの代謝産物である。カテコールアミンは腫瘍から常に分泌されているわけではないのに対して、代謝産物である遊離メタネフリン分画は常に血中、尿中に分泌されていることから、それらの診断的意義は高いとされる。それゆえ、反復測定した遊離メタネフリン分画が正常であれば、褐色細胞腫はほぼ除外可能である。測定キット (Nephrines Plasma EIA キット、セティ・メディカルラボ株式会社) が市販されているが、現在、わが国では保険適応外である。

(4) 血漿クロモグラニン A 濃度 (保険適応外)

降圧薬によりその分泌や測定の干渉が少ないことからカテコールアミンに代わる有用性が示されている。しかし、主に腎排泄性であり、腎機能低下により上昇を認めるため、感度は 86%程度であるが、特異度が低いことが欠点である。測定キット (CgA-RIACT キット、セティ・メディカルラボ株式会社) は市販されているが、保険適応外である。

3) 内分泌負荷試験

(1) カテコールアミン分泌抑制試験

クロニジン抑制試験がある。クロニジンは $\alpha 2$ アドレナリン受容体アゴニストで、正常では、脳や交感神経末端からのノルアドレナリン分泌を抑制するが、褐色細胞腫患者ではこの抑制が欠如している。オーバーナイト空腹時に排尿後、安静臥床を 30 分以上保つ。負荷前に採血、血圧測定後、クロニジン (カタプレス®) 0.15-0.3mg を内服し、180 分後に採血、血圧測定を行う。血漿アドレナリン+ノルアドレナリン濃度の 180 分値が前値の 50%未満に低下するか、または 500pg/ml 未満に低下するのが正常反応である^{12),13)}。特にノルアドレナリン型の褐色細胞腫で有用である。この際、血漿ノルメタネフリン濃度を用いると感度、特異度が向上するとの報告もある。

(2) カテコールアミン分泌刺激試験

従来、グルカゴンやメトクロプラミド負荷試験が用いられたが、高血圧クリーゼの危険があり実施すべきではない。

(3) フェントラミン (レギチーン®) 試験

フェントラミン静注により有意な降圧を認める場合に本疾患を疑うとの検査であるが、著明な降圧により危険を伴うため実施すべきではない。

表 3-1 カテコールアミン・メタネフリン測定値を増加させる薬剤および食品

薬剤	三環系抗うつ薬 レボドパ アドレナリン受容体アゴニストを含む薬剤 (うっ血除去剤のナファゾリン点鼻薬、トラマゾリン点鼻薬など) アンフェタミン 多くの向精神薬 (プスピロンなど) プロクロルペラジン クロニジン中断 エタノール アンフェタミン メトクロプラミド
食品	バニラアイス、バニラを含む菓子、チラミン含有のチーズ、赤ワインなど

文献 5 より改変

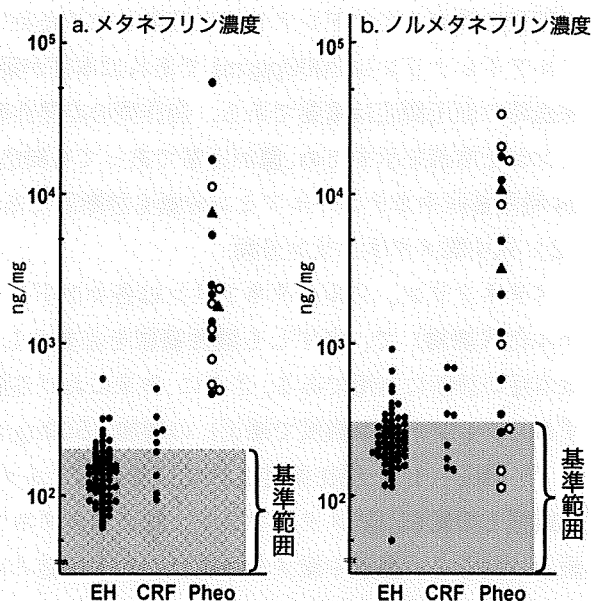


図 3-1 褐色細胞腫 (Pheo) における随時尿中メタネフリン分画:本態性高血圧 (EH)、慢性腎不全 (CRF) との比較 (文献 11)
Pheo : ○持続型、●発作型、▲正常血圧型

4. 画像診断

ポイント

1. CT、MRI、MIBG シンチグラフィなどを実施。
2. CT や MRI は空間分解能に優れ腫瘍の詳細な形態診断が可能。
3. CT の吸収値や MRI の chemical shift により脂肪が存在しないことから副腎腺腫と鑑別。
4. MIBG シンチグラフィは褐色細胞腫に特異的な診断法であり、集積が陽性なら褐色細胞腫と診断可能。
5. 腫瘍の糖代謝を反映し癌診断に用いられる ^{18}F -FDG PET は褐色細胞腫の診断、特に悪性例の全身評価に有用であるが、良性でも集積あり。本疾患への保険適応はない。

総論

画像診断を受ける機会が増加して副腎偶発腫が数多く発見されており、そのうち 10% 弱は褐色細胞腫とされている。臨床的に本症と診断されている場合でも、画像検査は必須である。本症の一部は特徴的な症候群を呈し、他の臓器にも疾患を合併する。また両側性・多発性や転移をきたす悪性褐色細胞腫も少なからず存在する。初発時には画像診断を含めて良・悪性を鑑別できないことが多いため、長期にわたる経過観察で、再発や転移を画像で正しく診断することが適切な治療方針決定に重要である。

褐色細胞腫の画像診断としては CT や MRI の他、 ^{131}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) によるシンチグラフィが行われる。また ^{18}F -FDG PET も診断に有用である。画像検査法ごとに検査の実際と診断における有用性ならびに限界について以下に述べる (表 4-1)。

画像検査の特徴

1) CT

CT や MRI は、空間分解能の優れた画像診断法であり、腫瘍の形態や周囲の正常臓器との位置関係など解剖学的情報が明瞭である。CT は副腎腫瘍の特異的な診断法ではない。褐色細胞腫は良性でも比較的大きいことが多く、壊死や嚢胞および出血をよく合併するため、悪性腫瘍である副腎癌や転移との CT による鑑別は困難である。褐色細胞腫の約 10% には石灰化が見られる。副腎皮質腺腫は一般的に細胞内に脂肪を含有するが、本症では脂肪を含まないのが特徴であるため、腫瘍内に脂肪が存在しないことを確認できれば褐色細胞腫の可能性が高いと考える。腫瘍の CT 値が 10HU 以下の場合には、腺腫が第一に考えられる¹⁴⁾。

本症の治療として外科的切除を行う場合には、術前に腫瘍と血管との関係を評価しておくことが重要である。しかしヨード造影剤はわが国では添付文書にて本症に対しては原則禁忌となっているため、造影 CT による原発巣評価および術前の血管のマッピングは施行できない場合が少なくない。一般的な注意点として、1) 造影剤を使用する場合には、文書により患者の同意を得た上で、救急処置の準備をして静脈を確保して投与する、2) 昇圧発作の発症が危惧される場合には、血圧や心電図をモニターし、フェントラミン (レギチン®) を予め用意しておく。ただし現在使用されている非イオン性造影剤では、昇圧発作の頻度はそれほど高くないといわれている。褐色細胞腫は血管が豊富なため、造影 CT のダイナミック早期相で濃染することが多い¹⁵⁾。しかし造影 CT を行っても良・悪性の鑑別は困難である。

2) MRI

MRI は褐色細胞腫の形態や位置の診断とともに質的診断にも役立つ。T1 強調像で低信号、T2 強調像で高信号を呈するのが特徴とされているが、例外も多いことに注意が必要である。CT と比較して少量の脂肪を chemical shift imaging で確認して腫瘍を鑑別できる利点がある¹⁶⁾。水と脂肪のプロトンの信号が同位相になる in-phase と比較して、両者の信号が逆位相になる out-of-phase (opposed phase)

で信号の低下が見られない場合（信号低下率<10%）には、褐色細胞腫の可能性が高い（図4-1）。造影MRIでは、CTと同様に早期から強く造影されることが多いが、良・悪性の鑑別は困難である。MRIの造影剤の投与によりカテコールアミンが上昇したとの報告はない。

最近では急性期の脳梗塞の診断に使われる拡散強調MRIが腫瘍の診断に応用されている。体幹部の広範囲を撮影して悪性褐色細胞腫の転移巣の診断にも有用な可能性がある¹⁷⁾。

CTやMRIによる診断は、副腎や神経節の原発巣には有用であるが、腫瘍特異的でないため、悪性褐色細胞腫の転移巣や、術後の経過観察における再発巣の診断には限界がある。上腹部に発生した傍神経節腫の場合には、CTやMRIで正常の副腎が別に認められた場合に、副腎外褐色細胞腫と診断することができる。

3) ¹³¹I-MIBG シンチグラフィ

¹²³I-または¹³¹I-MIBGシンチグラフィは、褐色細胞腫に特異的な画像診断法である¹⁸⁾。MIBGはグアナチジン類似体のヨウ素標識体であり、神経外胚葉由来の細胞に選択的に取り込まれる。本症の診断に保険適応があるのは¹³¹I-MIBGである（表4-2）。心臓の交感神経機能の評価と神経芽腫の診断に用いられる¹²³I-MIBGも化学的性質が相同のため診断に使用可能である。両者は放射性核種の物理的性質が異なるため、検査方法や画質が異なる。¹²³I-MIBGのほうがシンチグラフィに適したエネルギーのγ線を放出するため画質が優れ、小さい病巣の検出に有利¹⁹⁾であるが、わが国では褐色細胞腫に対し保険適応外である。

体内で遊離した¹³¹Iの甲状腺集積を抑えるための前処置として甲状腺ブロックをおこなう。¹³¹I-MIBGの場合には細胞障害性の強いβ線による内部被ばくを考慮して必須である。¹²³I-MIBGの場合には必須ではないが、甲状腺への集積による医師の誤認、患者の不安感を避けるために甲状腺ブロックを行うこともある。レセルピンや三環系抗うつ薬は、MIBGの細胞への取り込みを阻害するため、検査1週間前から中止しなければならない²⁰⁾。¹³¹I-MIBGシンチグラフィは、投与後24時間後、48時間後あるいは72時間後に撮影し、¹²³I-MIBGシンチグラフィは、投与後6時間後あるいは24時間後に撮影する。MIBGシンチグラフィの正常像は、交感神経の豊富な唾液腺や心筋のほか、肝に集積が見られ、膀胱および腎・尿路に排泄像が見られる。血中カテコールアミンが高値の場合や交感神経障害の場合には、心筋の集積が見られない。

MIBGは特異的な薬剤であるため、副腎腫瘍に集積が見られる場合には褐色細胞腫と診断可能である。感度は85-90%、陽性的中率はほぼ100%である。全身を撮影するため、副腎外の病変や転移巣の診断にも役立つが、空間分解能が低いため、小さな病巣の検出能は低い。また肝臓は正常でも軽度の集積が見られるため、肝転移巣の診断能は劣る。

治療適応の判定にはシンチグラフィで全身を評価することが必須である。MIBGは神経芽細胞腫、甲状腺髄様癌、カルチノイドなどにも集積するため、これらの疾患の全身検索にも有用である。これらの悪性腫瘍も、原発巣の治療は外科的切除が第一選択であるが、MIBGが集積する多発性転移や再発に対しては、悪性褐色細胞腫と同様に¹³¹I-MIBGによる内照射療法の適応である。

4) ¹⁸F-FDG PET

腫瘍細胞はグルコースの消費量が多いため、¹⁸F-FDGが高集積を示す。これまで多数例に対して¹⁸F-FDG PETが検討され、有用と評価されている²¹⁾。わが国では多くの癌診断に¹⁸F-FDG PETが保険適応となり多数の施設で行われているが、本症は保険適応ではない。¹⁸F-FDG PETは、通常6時間程度以上の絶食後に、安静状態で¹⁸F-FDGを静注し、1時間後に全身の画像を撮像する。病巣に対する特異性は高くなく、骨髄や肝では正常でもある程度の集積を示す。¹⁸F-FDG PETは副腎腫瘍の良悪性の鑑別に有用であり、悪性腫瘍診断における感度および特異度はいずれも90%程度と報告されている²²⁾。しかし良性の副腎腺腫でもFDGが集積することは少なくない。

MIBGは脱分化した腫瘍細胞には集積が低いことがあるが、そのような場合でも¹⁸F-FDGは細胞の代謝を反映して集積するため、陽性像を呈することが多い。したがってMIBGが集積陰性の場合に相補的な診断価値がある²¹⁾。全身の検査であるため、転移巣の評価に役立つ。

悪性褐色細胞腫の画像診断

悪性褐色細胞腫の画像診断には CT、MRI、MIBG シンチグラフィが行われる (図4-2)。画像診断による褐色細胞腫の良・悪性の鑑別は困難であり、手術後の経過観察の画像検査で再発や転移が検出された時点で悪性と診断されることも多い。悪性褐色細胞腫の転移は、骨、肝、肺、リンパ節に広汎に見られることが多い。したがって転移巣の検索には、 ^{18}F -FDG PET や骨シンチグラフィも有用である。

CT や MRI は、空間分解能が優れているため、腫瘍の形態や周囲臓器との関係などが明瞭で、小さなリンパ節転移や肺転移を描出できる。最近ではCTやMRIで体幹部の広範囲を検査することが多くなり、全身評価が行われる。

MIBG シンチグラフィは唾液腺、心筋および肝などの正常臓器にも集積するが、その他の臓器に集積が見られる場合には、特異性の高い転移診断が可能である。一方、空間分解能が低いいため、小さな病巣の検出能は低い。MIBG 治療の適応判定には MIBG シンチグラフィによる全身評価が必須である。治療後の評価にも MIBG シンチグラフィが行われる。

骨シンチグラフィは全身の骨を評価する簡便な画像診断法であり、一般に骨転移の診断感度が高い。悪性褐色細胞腫によく見られる溶骨性転移の場合には診断が困難であるが、以下に述べる ^{18}F -FDG PET とともに診断に有用である²³⁾。

悪性褐色細胞腫は良性よりも ^{18}F -FDG PET で集積が高いため診断に有用^{23),24)} とされる。PET は全身評価に適しており、代謝画像であるため治療効果判定に役立つ可能性がある。

表4-1 褐色細胞腫の画像診断の特徴と問題点

	特徴	問題点
CTとMRIに共通	病変は大きいことが多い (>3 cm)	副腎癌や転移との鑑別が必要
	壊死や出血がよく見られる	副腎癌や転移との鑑別が必要
CT	早期相で著明な造影効果	造影剤の使用は原則禁忌
	比較的高吸収 (CT値>10 HU)	副腎癌や転移との鑑別が必要
MRI	T1 強調像で低信号	特異的ではない
	T2 強調像で高信号	
MIBG シンチグラフィ	Chemical shift imaging の out-of-phase で信号が低下しない	副腎癌や転移との鑑別が必要
	陽性像を呈し特異性が高い 全身の検索が容易	空間分解能が低いため感度は高くない
^{18}F -FDG PET	全身の検索が容易	特異的でない 保険適応外

表4-2 ^{123}I -MIBG と ^{131}I -MIBG の比較

	^{123}I -MIBG	^{131}I -MIBG
放出する放射線	γ 線	β 線、 γ 線
γ 線のエネルギー	159 keV	364 keV
物理学的半減期	13 時間	8 日
前処置 (甲状腺ブロック)	不要	必要
投与量	111 MBq (3 mCi)	20 MBq (0.5 mCi)
撮影時間	6, 24 時間後	24, 48, 72 時間後
断層像 (SPECT) の撮影	可能	不適
画質	良好	劣る
被ばく	少ない	多い
吸収線量	肝 7.89 mSv 副腎 1.23 mSv	16.6 mSv 3.4 mSv

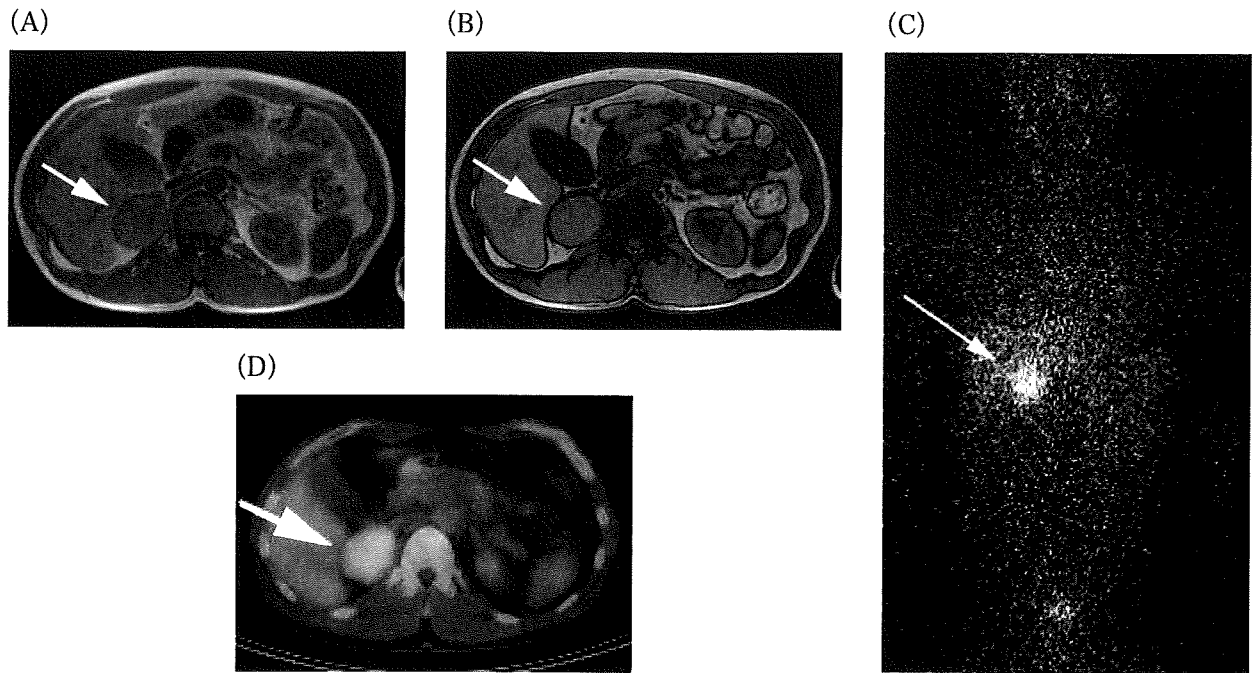


図4-1 褐色細胞腫の典型的画像所見

- (A) MRI (in phase) : 右副腎に腫瘍 (矢印) を認める。信号強度は肝よりも低信号である。
- (B) MRI (out-of-phase) : Chemical shift imaging の out-of-phase では、腫瘍の信号は低下せず (矢印)、脂肪を含まないことがわかる。
- (C) ^{131}I -MIBG シンチグラフィ : 右副腎腫瘍に ^{131}I -MIBG の著明な高集積 (矢印) が認められる。
- (D) ^{18}F -FDG PET : 右副腎腫瘍に ^{18}F -FDG の高度の集積 (矢印) が見られる。

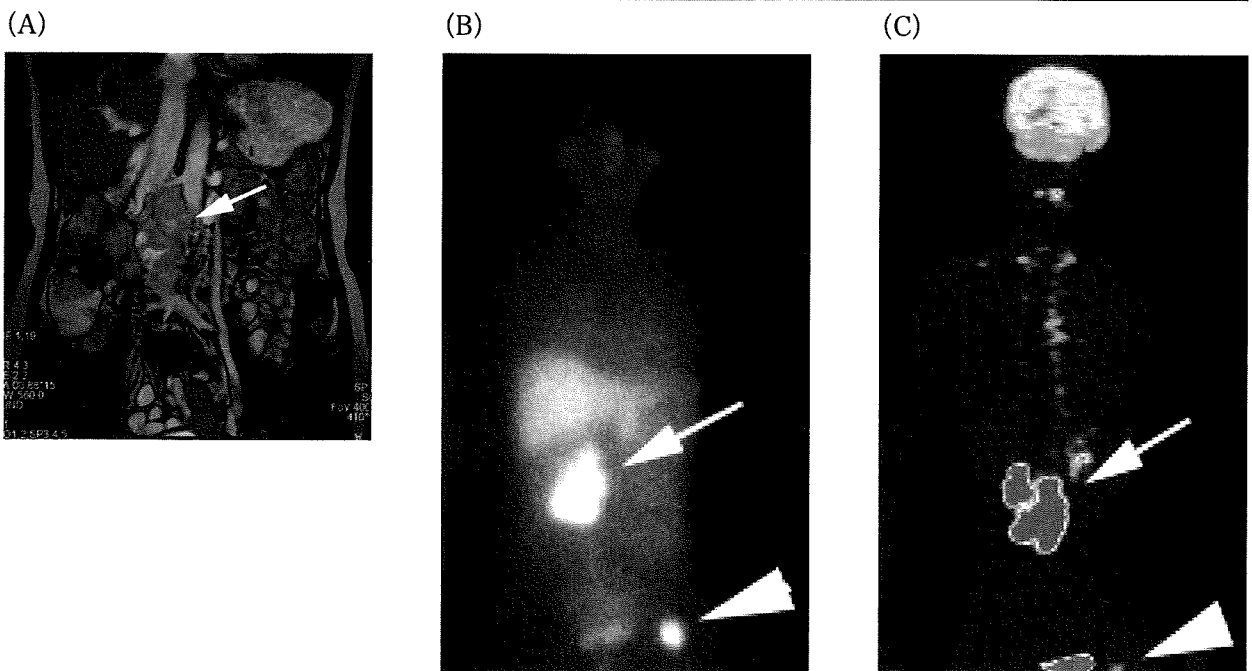


図4-2 悪性褐色細胞腫の典型的画像所見

- (A) T2 強調 MRI : 腹部大動脈と下大静脈の間に巨大な腫瘍 (矢印) が認められる。腫瘍は T2 強調画像で高信号を呈し、内部に著明な高信号を示す部分が混在する。
- (B) ^{131}I -MIBG シンチグラフィ : 腹部の腫瘍に ^{131}I -MIBG の著明な高集積 (矢印) が認められる。膀胱の左側にも集積 (矢頭) が見られ、腸骨の転移巣である。
- (C) ^{18}F -FDG PET : 腹部の腫瘍に ^{18}F -FDG の高度の集積 (矢印) が見られる。この腫瘍の左上部に認められる ^{18}F -FDG の集積は、水腎症のために腎盂に貯留した ^{18}F -FDG である。腸骨の転移巣 (矢頭) も描出されている。

5. 内科的治療

ポイント

1. 診断後は迅速な心血管系・代謝合併症の評価と十分な術前管理が必要。
2. まず選択的 α_1 遮断薬を常用量から開始、降圧目標に達するまで数日毎に漸増、降圧不十分な場合、 β 遮断薬、Ca拮抗薬を追加投与。
3. 頻脈・頻脈性不整脈、心筋障害、心不全、虚血性心疾患合併例では β 遮断薬を併用。
4. β 遮断薬の先行投与は禁忌。
5. 起立性低血圧及び術後過降圧予防のため循環血漿量の是正が重要。
6. 高血圧クリーゼにはフェントラミンの静注および点滴静注。

治療の目的

カテコールアミン大量放出が突発的に生ずると、発作性に血圧が上昇し、脳血管障害、虚血性心疾患、肺水腫など致死的心血管事故を惹起する（高血圧クリーゼ）。また、慢性にカテコールアミン過剰が持続する場合、心筋障害、心不全、虚血性心疾患、高血圧、高血糖を生じ、診断までに時間が経過していることも相俟って、脳心血管事故発生の準備状態にあり、カテコールアミン過剰の放置は急性・慢性を問わず死に直結する状態といえる。

そこで一旦本症と診断したら、術前管理のため、直ちに薬物療法を開始しなければならない⁵⁾。治療の目的は、血圧、心拍数のコントロール、不整脈治療、減少した循環血漿流量の正常化、周術期及び術中の血中カテコールアミンの急激な上昇の結果生ずる心血管系合併症の防止である。

術前管理

カテコールアミン産生過剰を認める褐色細胞腫においては、手術前に必ず交感神経受容体遮断薬を用いて適切な治療を行うことが必要である。各国で種々の治療が行われているが、最適な術前治療薬及び治療を確立し得る無作為前向き試験が存在しないため、統一された褐色細胞腫の術前管理治療薬或いは治療法はない。しかし α 遮断薬を含む十分な術前治療が導入されて以降、褐色細胞腫の周術期死亡率は3%未満に低下しており、 α 遮断薬の投与は必須である²⁵⁾。高血圧合併褐色細胞腫に対しては、まず α 遮断薬から開始し、降圧目標に達するまで数日毎に漸増する。頻脈・頻脈性不整脈或いは α 遮断薬では降圧不十分な場合、 β 遮断薬、 $\alpha\cdot\beta$ 遮断薬、Ca拮抗薬などを投与する。 β 遮断薬を必要とする場合、 α 遮断薬開始数日後より投与し、決して α 遮断薬より先に開始してはならない。カテコールアミン合成阻害薬 α メチルパラタイロシンの治療は未だ十分なエビデンスが得られておらず本項では触れない（第II章4項参照）。これら降圧療法に加え、減少した循環血漿量の是正を目的に、 α 遮断薬開始3日目以降は生塩食（9g/日）とし、降圧の程度、起立性低血圧の有無により適宜食塩摂取量を増加する。また手術前日夕より手術まで1~2Lの電解質輸液を行う^{5),26)}。

交感神経遮断薬により十分に血圧及び心拍数を制御し、減少した循環血漿流量を増加させるためには概ね10~15日を要する^{5),26)}。降圧目標値は種々報告があり130-160/80-90 mmHgと幅広いが、可能な限り血圧は正常化²⁶⁾させ、少なくとも術前には24時間を通じて160/90 mmHg未満に降圧する⁵⁾。また起立時の血圧が80/45 mmHgを下回らないようにコントロールする。心拍数は座位で60-70/分、起立時には70-80/分にコントロールする²⁶⁾。また心室性期外収縮は5分間に1回未満に抑制、少なくとも術前1週間心電図ST変化、陰性T波がない様にすべきとの報告がある。カテコールアミン心筋症、心筋梗塞、血管炎、消化管運動障害など長期間カテコールアミン過剰に曝された結果生ずる臓器障害を認める症例では、より早期に交感神経受容体拮抗薬を開始して手術に備える必要がある。

1) α 遮断薬

褐色細胞腫の術前コントロールを目的とした α 遮断薬の投与成績には、非選択的 α 遮断薬フェノキシベンザミンといくつかの選択的 α_1 遮断薬（プラゾシン（ミニプレス®）、ドキサゾシン（カルデナリン®）、ウラジピル（エブランチル®））の報告がある²⁷⁾。 α 遮断薬の術前投与は、術前の合併症発症率を明らかに減少させる（投与群；3%、非投与群；69%）²⁸⁾。 α 遮断薬による褐色細胞腫の術前治療は、一般的に褐色細胞腫に適応され、安全且つ有用である。高血圧合併例は勿論、血圧正常例であっても発作性血圧上昇は予測できないので α 遮断薬を投与する。

選択的 α_1 遮断薬であるドキサゾシンは、1-2 mg / 日（分1～2）から開始し、血圧が目標値まで低下するよう2から3日ごとに2-16 mgまで適宜漸増する²⁹⁾（表5-1）。同様にテラゾシンは2-5 mg / 日（分1～2）、プラゾシンは2-5 mg / 日（分2～3）を投与する。これらの薬剤は初回投与時起立性低血圧を来すことがあるので、就寝前から投与を開始する。また、高度な起立性低血圧や術後低血圧の危険を少なくするため、心不全を合併していない症例では、 α 遮断薬開始3日後から血圧に注意し正ないし高食塩食とし、術前電解質輸液を行う。

欧米では褐色細胞腫の術前治療に非拮抗的・非選択的 α 遮断薬フェノキシベンザミンが広く使用されているが、本邦では市販されていない。作用時間が長く、且つ交感神経受容体のde novo合成を抑制する。しかし、作用時間が長い反面術後低血圧と、 α_2 受容体遮断による頻脈がある。

2) β 遮断薬

β 遮断薬は、カテコールアミン過剰、或いは α 遮断薬により誘発された頻脈および頻脈性不整脈に適応となる。 β 遮断薬は、 α 遮断薬を十分投与して後（通常 α 遮断薬開始数日以降）、これを追加する。 β 遮断薬を α 遮断薬より先に投与すると高血圧発作を誘発するので禁忌である。この機序として、カテコールアミンの α 受容体刺激による血管収縮に加え、 β_2 受容体遮断により血管拡張反応が阻害される結果、更に血管が収縮し血圧上昇反応が惹起されると考えられている³⁰⁾。

3) α, β 遮断薬

褐色細胞腫における血圧治療報告のある α, β -遮断薬はラベタロール（トランデート®）とカルベジロール（アーチスト®）があるが、何れも β 遮断作用が α 遮断作用より強く血圧上昇発作の危険があり、褐色細胞腫の術前管理の第一選択ではない。 β 遮断薬と同様に α 遮断薬を先行投与後使用すべきである。ラベタロールは¹³¹I-MIBGの集積を阻害するので注意を要する。

4) Ca 拮抗薬

褐色細胞腫術前管理におけるCa拮抗薬の役割は、 α 遮断薬で降圧不十分な場合の追加投与、 α 遮断薬の顕著な副作用出現時の代替、軽症から中等症高血圧治療時の α 遮断薬による過降圧防止³¹⁾、冠攣縮性狭心症合併時の治療などがある。

5) 高血圧クレーゼの治療

褐色細胞腫の経過中に種々の誘因により、カテコールアミンによるクレーゼが引き起こされた状態を高血圧クレーゼという。表4-2に示した日常の種々の動作、妊娠、診断・治療の行為により発作は誘発される³²⁾。ヨード造影剤は稀ではあるがクレーゼ誘発の可能性があるため、原則禁忌となっている事実（表5-3）を認識しておく。やむを得ず使用する際にはフェントラミンやプロプラノロールを準備する。悪性褐色細胞腫における化学療法、¹³¹I-MIBG内照射、外照射、経カテーテル動脈塞栓術（TAE）でも、腫瘍の崩壊に伴いクレーゼが誘発されることがある。

カテコールアミン過剰による症状（頭痛・動悸・発汗など）、著明な血圧上昇を呈する。また心筋梗塞類いの胸痛や急性心不全、肺水腫、ショックなどを呈することもある。急激な循環血漿量減少による脱水徴候を呈する。一般検査所見では脱水を示唆する血清蛋白濃度、BUN/クレアチニン比、ヘマトクリット上昇、腫瘍崩壊を

伴う場合には血清 LDH、ALP、BUN、カリウムの増加、腫瘍からの炎症性サイトカインの刺激で好中球優位の白血球増加、CRP 著増が見られる。血漿カテコールアミン高値および循環血漿量減少による血漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度の増加を認める。

原則として入院治療が必要である。治療の第一選択としてα遮断薬であるフェントラミン（レギチーン®）を経静脈的に投与する。フェントラミンは即効性があるが持続時間が非常に短いため、静注後持続点滴が必要となる。また可能であれば経口α遮断薬（ドキサゾシンなど）も開始する。そのほかカルシウム遮断薬や硝酸薬の点滴静注を行うこともある³³⁾。具体例を図5-1に示す。初期治療の目標としては拡張期血圧を110 mmHg以下に維持する。その後2-6時間以内に160/100 mmHg程度に降下させる。フェントラミンは非選択的α遮断薬であるため、交感神経α2受容体も阻害する結果、神経末端でのノルアドレナリン遊離が増加し頻脈の原因となる。頻脈を合併した際にはβ遮断薬を投与するが、急激なβ遮断による致死的不整脈が生じることがあるので、緊急時を除き経口投与が望ましい。

表5-1 褐色細胞腫の薬物治療（処方例）

1. α遮断薬：術前、手術困難時の降圧治療、術中クリーゼ予防
 下記のいずれかを血圧に応じて、2、3週間かけて漸増する
 1) ドキサゾシン（カルデナリン®）2mg→16mg/日 分2～3
 2) プラゾシン（ミニプレス®）4mg→20mg/日 分3～4
2. β遮断薬：頻脈、不整脈合併時
 治療1を開始3日から1週間後に下記のいずれかを併用
 1) プロプラノロール（インデラル®）30mg～60mg/日 分3
 2) メトプロロール（セロケン®）40mg～120mg/日 分3
 3) アテノロール（テノーミン®）25mg～50mg/日 分1
 4) カルベジロール（アーチスト®）10mg～20mg/日 分1～2
3. 血圧コントロールが困難な場合あるいは副作用などの理由でα遮断薬が使用できない場合
 治療1、2に追加併用あるいは代替えとして
 1) アムロジピン（ノルバスク®, アムロジン®）10mg/日 分1～2
 2) ニフェジピン徐放剤（アダラートCR®）40mg/日 分1～2

表5-2 クリーゼ発症の誘因

日常生活での誘因	前屈姿勢、運動、過食、チラミン高含有食品（熟成したナチュラルチーズ、赤ワインなど）、飲酒、くしゃみ、排尿、排便、ストレス、喫煙、妊娠中
手技・検査	腹部の触診、注腸検査、腫瘍生検、ヨード造影剤 ¹⁾
薬剤・治療	1) 薬剤 ドーパミン受容体拮抗薬（メトクロプラミド〔プリンペラン®〕 ²⁾ 、グルカゴン、β遮断薬単独投与、三環系抗うつ薬、MAO阻害薬 2) その他の治療 化学療法（CVD療法）、放射線療法（ ¹³¹ I-MIBG内照射、外照射）、カテーテル的動脈塞栓術（TAE）

¹⁾CTなどでの造影剤についての注意参照（表5-3）

²⁾内服薬も注射薬も禁忌。D2受容体拮抗薬ドンペリドンには昇圧発作なく添付文書に禁忌の記載はないがメトクロプラミドに準じて注意を要する。

表5-3 ヨード造影剤使用時の注意（添付文書より）

褐色細胞腫の患者及びその疑いのある患者では造影剤の使用により血圧上昇、頻脈、不整脈等の発作が起こる恐れがあるため使用は原則禁忌である。やむをえず造影検査を実施する場合には静脈確保の上、メシル酸フェントラミン等のα遮断薬及び塩酸プロプラノロール等のβ遮断薬の十分な量を用意するなど、これらの発作に対処出来るよう十分な準備を行い、慎重に投与する。

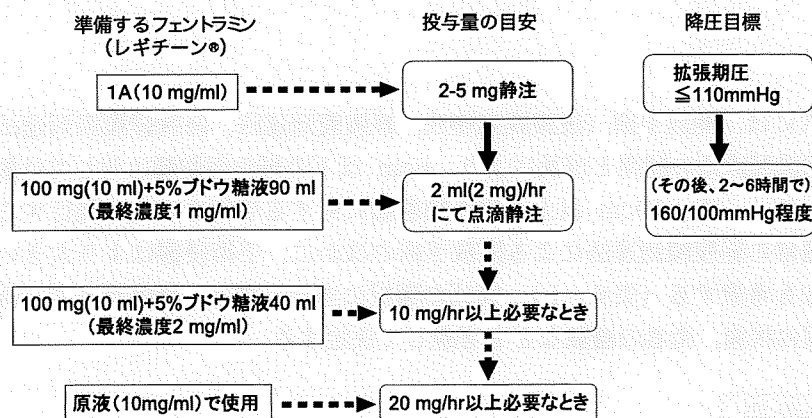


図5-1 高血圧クリーゼの治療（東京女子医大第2内科での実例）

6. 外科的治療

ポイント

1. 褐色細胞腫は手術療法による腫瘍切除が治療の第一選択である。
2. 常に悪性の可能性を念頭に置き、腫瘍被膜を損傷しないように細心の注意が必要である。
3. 比較的小さな副腎褐色細胞腫に対する腹腔鏡下副腎摘除術の成績は、手術時間、出血量、入院期間のいずれもが開放手術に比べて優れ、標準術式になりつつある。
4. 腹腔鏡手術の適応は、患者の全身状態、カテコールアミンの産生量、画像所見、手術チームの経験を考慮して総合的に決定する。
5. 術前に悪性が疑われる例では開腹手術を標準的術式として選択する。

外科的治療の位置付け

悪性を含めた褐色細胞腫は、放射線治療や抗がん剤などの薬物療法に抵抗性を示すことから、手術療法による腫瘍切除が治療の第一選択となることが多い。しかし、褐色細胞腫では、カテコールアミンの過剰産生による高血圧、頻脈、不整脈など循環器系の異常をきたすとともに、腫瘍周囲組織における新生血管の増殖を伴うことが多い。そのため、他の副腎疾患に比べて術中の出血量が多く、1970年から90年代の報告では周術期死亡も含めて合併症が多い²⁵⁾。近年は、正確な術前評価と術中麻酔や周術期管理の進歩により、合併症は減少しているが、 α 遮断薬と輸液による十分な術前処置を行う。特にカテコールアミン産生量の多い腫瘍に関しては細心の注意が必要である。

悪性褐色細胞腫では、正常臓器への浸潤や転移のほかにカテコールアミンの過剰による心不全が直接死因になることがあるため、カテコールアミンの減量を目的とした手術 (Cytoreductive Surgery) を行う場合がある³⁴⁾。

手術の留意点

周術期管理としては、 α 遮断薬などによる十分な術前処置と経験豊富な麻酔科医による厳重な術中管理が不可欠である (第I章5項「術前管理」を参照)。また、腫瘍を直接強く圧迫する手術操作はカテコールアミンの血中への放出を招き、著しい高血圧の原因となる。腫瘍の圧迫を極力避けるためにも、開放手術、腹腔鏡手術ともに広い術野を得られる術式、到達法を選択すべきである。

術前に良性と思われる症例でも8-9%は悪性であり、開放手術において6-8%の術後再発が報告されている²⁸⁾。腹腔鏡手術でも術後3-4年後に腫瘍細胞播種によると思われる局所再発の報告がある³⁵⁾。それ故、手術に際しては常に悪性の可能性を念頭に置き、腫瘍被膜の損傷による術中播種を起こさないことが重要である。

手術法の選択

副腎摘除術の術式には、開放手術 (後腹膜到達法、経腹膜到達法、経胸経腹膜到達法) と腹腔鏡手術がある。腹腔鏡下副腎摘除術の開発と普及により、6cm以下の褐色細胞腫に対しては腹腔鏡手術の施行頻度が高くなっている。一方、10cm以上の褐色細胞腫に対する手術を安全に施行するには、より大きな術野が必要で、通常の経腹膜到達法による開放手術のほかに、手術侵襲はより大きいが胸部斜切開での経胸経腹膜到達法も考慮する (表6-1)。術式の選択に当たっては、腫瘍サイズ、画像検査での周囲組織との癒着や浸潤の状態、術者の経験などを考慮して決定する。

腹腔鏡下副腎摘除術

1) わが国の現状

副腎腫瘍に対する腹腔鏡下副腎摘除術は、1992年にわが国の泌尿器科医により原発性アルドステロン症に対して初めて施行され³⁶⁾、その後、安全性の高い低侵襲手術として世界各国に急速に普及した。わが国では1996年に社会保険診療報酬に収載され、日本内視鏡外科学会による全国アンケート調査³⁷⁾では、2007年までの総手術件数6,362症例で、褐色細胞腫はその13.9% (884例)を占めている。一方、周術期の合併症は腹腔鏡下副腎摘除術施行例中6.7% (427例)で、死亡例も0.016% (1例)報告されている。

腹腔鏡下副腎摘除術については、日本 Endourology・ESWL 学会が「腹腔鏡下副腎摘除術のガイドライン」を作成、公表している (<http://www.asas.or.jp/jses/pdf/guide/hinyo1.pdf>)³⁸⁾。

2) 褐色細胞腫における成績

褐色細胞腫に対する腹腔鏡手術は、術中の急激な血圧上昇や易出血性などから難易度は高いが、報告されている手術成績は良好である³⁹⁾。国内外の15報告から227症例を集計した結果、平均手術時間110-243分、平均出血量54-342ml、9症例(4.0%)が開腹手術に移行し、周術期合併症は23症例(10.1%)であった⁴⁰⁾。最近では、腹腔鏡手術は開放手術より、手術時間、出血量、入院期間のいずれにおいても優れており、低侵襲であるとする報告が多い³⁹⁾⁻⁴¹⁾。

褐色細胞腫では、腫瘍操作や腹腔鏡手術での気腹操作による術中の血圧変動が問題となる。これまでの報告では、術中の血中カテコールアミンレベルや血圧変動は、腹腔鏡手術と開放手術に差がないか、腹腔鏡手術がむしろ良好である⁴⁰⁾。いずれにしても、術式にかかわらず、腫瘍を強く圧迫せずに丁寧な手術操作を行うこと、腹腔鏡手術では可能な範囲で気腹圧を低くすることが求められる。

褐色細胞腫に対する腹腔鏡手術は、原発性アルドステロン症やその他の疾患に対する場合に比べて、手術時間が長く、出血量も多く、合併症の発生頻度も高いと報告されてきたが⁴²⁾、近年は両群間に差がないと報告されている⁴³⁾。

3) 褐色細胞腫での適応

腫瘍径6cmまでを腹腔鏡手術の適応とするのが一般的であるが、より大きな腫瘍でも実施可能であるとの報告や^{39),44)}、副腎外異所性褐色細胞腫を腹腔鏡手術で摘除した報告も少なくない^{44),45)}。画像上周囲への浸潤傾向があり悪性褐色細胞腫が疑われる症例は、腹腔鏡手術の適応から除外される。腹腔鏡手術の選択にあたっては、腫瘍サイズ、画像所見、カテコールアミンの産生量、手術チームの経験などを考慮して総合的に判断すべきである。

4) 腹腔鏡下副腎摘除術を安全に行うために

腹腔鏡下副腎摘除術は、腹部手術や腹膜炎の既往によって腹腔内に高度な癒着が認められる場合や、腫瘍と周囲組織との癒着が強い症例では、遂行に困難が予想される。また、気腹操作に伴う皮下気腫やガス塞栓、トロカール穿刺に伴う大血管損傷など、腹腔鏡手術に特有の合併症の危険性もある。そのため、腹腔鏡手術を施行するにあたっては、日本内視鏡外科学会「内視鏡外科手術施行にあたってのガイドライン」⁴⁶⁾を遵守すべきである。また、適応の妥当性と治療方法、合併症とその頻度、開放手術に移行する可能性などを、患者ならびに家族に充分説明し、適切なインフォームドコンセントを得なければならない。

日本内視鏡外科学会と日本 Endourology ESWL 学会は、2004年に泌尿器腹腔鏡技術認定制度を発足させ、腹腔鏡手術の安全性向上に努めてきた。技術認定取得には、一定数の手術経験を有するとともに、ビデオ審査で適切な腹腔鏡手術手技が示されることが条件となっている。同認定取得者の氏名、および施設名がWEB上で公開されている (<http://square.umin.ac.jp/jsee/>)。