

3. 化学療法

ポイント

1. CVD 治療以外の化学療法は極めて報告が少なく有効性、安全性は未確立である。
2. AverbuchらはCVD治療による腫瘍縮小を57%、ホルモン減少を79%に認めたと報告している。
3. 腫瘍サイズの縮小やカテコールアミン産生減少に有効な例を認めるが、効果持続は1～2年であり悪性褐色細胞腫の“根治的”治療ではない。
4. 副作用は軽中等度で比較的实施が容易である。
5. ダカルバジンによる血管痛は光暴露による代謝産物によるため、輸液調整時、輸液時の遮光操作が重要である。
6. 手術適応が無い例や、MIBG 内照射実施不能例における治療の選択肢である。
7. 有効性に関するエビデンスは不十分で長期予後、生存率への影響は未確立である。

適 応

外科的切除が困難な悪性褐色細胞腫（転移性、再発性）のうち、全身状態が良好な症例で適応となる。重篤な白血球減少、血小板減少、腎機能障害、肝機能障害の合併例は通常、対象外となる。

種 類

1) CVD 治療⁸⁷⁾

シクロフォスファミド、ピンクリスチン、ダカルバジン併用による化学療法。

2) その他

CVD 治療と他の抗腫瘍薬や¹³¹I-MIBG 治療と併用も報告されているが極めて少数例の報告にとどまり効果、副作用の詳細は不明である⁸⁸⁾⁻⁹²⁾。

CVD 治療の実施方法

シクロフォスファミド (750 mg/m² BSA) と、ピンクリスチン (1.4 mg/m² BSA) を 1 日目に、ダカルバジン (600 mg/m² BSA) を 1 日目と 2 日目に投与する。これを 3～4 週間間隔で反復する。シクロフォスファミドとダカルバジンの投与量は骨髄抑制が生じるまで毎回 10% ずつ増量、血液所見や神経学的副作用が出現した場合は施行間隔を 1 週ずつ延ばすか投与量を減量する⁹³⁾ (図 3-1)。ピンクリスチンは本邦での添付文書に「副作用を避けるため 1 回量 2 mg を超えないものとする」と記載されている。

治療成績

CVD 治療による腫瘍縮小、消失、カテコールアミン値低下、高血圧改善などが報告されているが、患者数が限られており成績はさまざまである。多くの症例報告では短期間での有効性は認められるが効果持続は 1～2 年とされ、長期的効果は不明である⁹⁴⁾⁻⁹⁶⁾。化学療法が生存率の改善に寄与する証拠は得られていない。

Averbuch ら⁸⁷⁾ は治療効果を腫瘍サイズへの効果（腫瘍反応性）とホルモンレベルの効果の 2 つに分けて判定した (表 3-1)。その結果、14 例に対する 6～40 ヶ月（中央値 28 ヶ月）の観察期間で、tumor response は完全奏効 2 例、部分奏効 6 例、biochemical response は完全奏効 3 例、部分奏効 8 例であった。1 例は CVD 治療中も腫瘍増大とホルモン増加を認めたため 4 回で中止している。腫瘍の完全・部分奏効は 57%、ホルモンの完全・部分奏効は 79% に認めると報告した。田辺ら（東京女子医大）は 15 例の悪性褐色細胞腫に CVD 治療を施行し、長期経過が観察された 9 例での効果を検討している。Tumor response に関しては、全身骨、肺などに微小な転移巣が散在する症例が多く、Averbuch らの

提示した“明らかになっている全腫瘍の評価”は困難であったが、最大腫瘍が50%以上の縮小を示した症例を33%に認めた。biochemical responseは尿中ノルアドレナリン値の変化(カテコールアミン非分泌性腫瘍はクロモグラニンA値)で評価した。治療前値の50%以上の減少を有効と判定すると、その結果9~84ヶ月(中央値54ヶ月)の観察期間で、44%が有効(尿中ノルアドレナリン値50%以上の減少が最長36ヶ月持続)、33%が不変(尿中ノルアドレナリン値不変の状態が最長24ヶ月持続)、22%が増悪(尿中ノルアドレナリン値が増加)と判定された。

副作用と対策

副作用発現頻度は低いが詳細は不明である。多くは軽度から中等度であるが、重篤な副作用としてクリーゼに注意する。反復して施行する場合は、副作用の種類や程度が毎日異なる症状を認めるため慎重な観察を要する。長期反復投与に伴う慢性副作用は明らかではない。

1) 発熱、嘔気、嘔吐

投与中および直後の一過性高熱には対症的処置を行なう。嘔気、嘔吐も投与後、速やかに軽快する。制吐剤として塩酸グラニセトロン(5-HT₃受容体拮抗薬)を使用する。ドーパミンD₂受容体拮抗薬のメトクロプラミドは内服薬も注射薬も急激な昇圧をきたす可能性があり、褐色細胞腫での使用が禁忌である。同じくD₂受容体拮抗薬であるドンペリドンには昇圧発作の報告はなく添付文書に禁忌の記載はないがメトクロプラミドと作用機序が同じであるため使用には注意を要する。

2) 血管痛

局所の血管痛は投与後に速やかに軽快するが、疼痛が激しい場合は治療継続に対する恐怖心につながるため、輸液調整時の遮光操作に加えて、適宜、事前に消炎鎮痛剤、抗不安剤を投与する。

ダカルバジンの血管痛と遮光について

(1) 血管痛の機序

ダカルバジン投与に起因する血管痛は、組織損傷の結果生じる2次的な発痛物質によるのではなく、薬剤の直接的な刺激による^{97),98)}。内皮細胞に覆われる静脈内腔に薬剤を投与しても、通常は「痛み」を感じない。従ってダカルバジン投与による「血管痛」は、薬剤が血管周囲へ滲出し、血管周囲に存在する痛覚器を直接刺激するためとされる。この刺激物質は、ダカルバジンの溶解・希釈、加温および紫外線照射により生じる5-diazoimidazole-4-carboxamide(Diazo-IC)で経時的に増加する⁹⁷⁾⁻¹⁰⁰⁾。

(2) 投与に際しての遮光方法

輸液調製後のダカルバジン残存率は、曝光条件下で3時間後97.0%、12時間後95.2%、遮光条件下で3時間後98.7%、12時間後97.5%であり、曝光と時間経過により低下する^{99),100)}。この時、生成される分解物に発痛物質であるDiazo-ICが含まれる。このように、発痛物質の生成は、ダカルバジンの調製時から始まる。ダカルバジン調製後のpHは、通常4未満である^{99),100)}。この条件下で曝光させると、reactive carbeneを経て4-carboamoylimidazolium-5-olateが生成される^{97),98)}。その後、同物質とDiazo-ICが結合して、赤色の4-carbamoyl-2-(4-carbamoylimidazol-5-ylazo)imidazolium-5-olateが生成される⁹⁷⁾。曝光条件下で24時間冷所(5°C)保管したダカルバジン残存率は、90%未満となり「淡赤色澄明」を呈する^{99),100)}。

それ故、ダカルバジンは、調製後、遮光して速やかに投与することが望ましい。調製から投与終了までの遮光と時間短縮は、血管痛抑制に有効である。通常、調製されたダカルバジンは、アルミホイルや輸液用遮光性カバーに包まれて投与を待つ⁹⁹⁾⁻¹⁰¹⁾。投与時は、病室を暗くしたりアルミホイルを輸液チューブに巻き付けて遮光することもあるが、投与状況が目視しづらく、安全な遮光方法ではない。そこで、調製後から、可視光透過性で紫外線遮光性の樹脂製フィルムを用いて、輸液バッグと輸液チューブを含む輸液ライン全てを隙間無く挟み込み、遮光できる輸液遮光具¹⁰²⁾を用いることが試みられている。

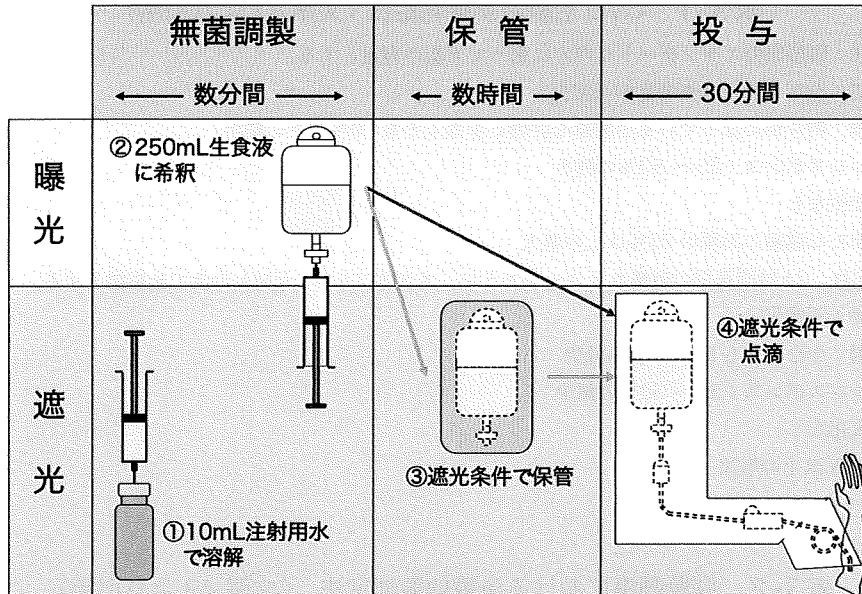


図 1-1 ダカルバジンの無菌調製から点滴までの遮光操作

3) 骨髄抑制

シクロフォスファミドとダカルバジンによる骨髄抑制が報告されている。自験例では白血球は投与の数日後から低下し約1週間で回復する(図3-2)。その他、貧血および血小板減少による軽度の出血傾向が報告されている⁹³⁾。

4) クリーゼ

CVD 治療による腫瘍の崩壊でクリーゼを併発する症例は稀であるが、数例の報告があるため¹⁰³⁾、事前に十分な量の α 、 β 遮断薬を投与する。(第I章5項参照)

5) その他

投与の数日後から軽度のトランスアミナーゼ上昇、軽度の脱毛、一過性の低血圧を認めることがある。低血圧には補液、降圧薬の減量で対処する。また、ピンクリスチンによる末梢神経障害として軽度の知覚異常が報告されている。その他、添付文書に記載されている稀ではあるが重篤な副作用を表3-3に示した。

実施に際しての課題

1) 保険適応

シクロフォスファミド、ピンクリスチン、ダカルバジンは本邦では褐色細胞腫に対する効能、効果が承認されていないため、保険適応外使用となる。

2) 倫理委員会

実際の使用は「保発第51号」に則り、有効性が期待される人道的医療行為として、実施するが、倫理委員会の承認を得ることが望ましい。尚、申請書、同意説明文書、同意文書の例を提示した(附表3-1~4)。

3) 実施に必要な手順

適応外使用に関する別項参照のこと。

表 3-1 CVD 治療の効果判定法 (文献 87 より引用)

1. 腫瘍の反応性：固形癌のスタンダードな判定に則って下記の判定とする。
 - 1) 完全奏効：全ての画像検査所見が正常化
 - 2) 部分奏効：明らかになっている全腫瘍を評価し少なくとも 50%以下に縮小
 - 3) ミニマルレスポンス：25～50%の縮小
 - 4) 不変：変化なし
 - 5) 進行：新たな腫瘍の出現か 25%以上の増大
2. 生化学的反応性：24 時間蓄尿の遊離カテコールアミン、メタネフリン、VMA の全てを指標とする。
 - 1) 完全奏効：正常化
 - 2) 部分奏効：少なくとも 50%以上の減少
 - 3) ミニマルレスポンス：25～50%の減少
 - 4) 不変：変化なし
 - 5) 進行：25%以上の増加

表 3-2 副腎腫瘍における治療効果判定法 (文献 49 より引用)

1. 腫瘍に対する反応性
 - a. 二方向測定 (測定可能病変は通常計測法で腫瘍の最大長径が 20mm 以上のもの。)
 - 1) Complete Response (CR)：対象病変の臨床上完全な消失
 - 2) Partial Response (PR)：二方向測定可能病変では 50%以上、一方向測定可能病変では 30%以上の縮小
 - 3) No Change (NC)：二方向測定可能病変では 50%未満、一方向測定可能病変では 30%未満の縮小か、それぞれの病変の 25%未満の増大
 - 4) Progressive Disease (PD)：病変が 25%以上の増大、または新病変の出現
 - b. RECIST 評価法 (測定可能病変は通常計測法で腫瘍の最大径が 20mm 以上、spiral CT で 10mm 以上のもの。そのうち一臓器あたり最大 5 個、全身で最大 10 個の測定可能病変を評価対象病変 (target lesion) とする。その他の病変は non target lesion とする。)
 - 1) Complete Response (CR)：すべての target lesion の消失
 - 2) Partial Response (PR)：最大径の和の 30%以上の減少
 - 3) Progressive Disease (PD)：最大径の和の 20%以上の増加、あるいは新病変の出現
 - 4) Stable Disease (SD)：PR でも PD でもない
2. 生化学的反応性：判定基準の記載なし

表 3-3 CVD 治療に用いる薬剤の稀な副作用 (添付文書より)

1. シクロフォスファミド

(5%未満)

イレウス・胃腸出血
心筋障害・心不全・心タンポナーデ・心膜炎

(頻度不明)

ショック・アナフィラキシー様症状・出血性膀胱炎・排尿障害・間質性肺炎・肺線維症・抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)・Stevens-Johnson 症候群・Lyell 症候群
2. ダカルバジン

(頻度不明)

アナフィラキシーショック・肝静脈血栓症及び肝細胞壊死を伴う重篤な肝障害
3. ピンクリスチン

(頻度不明)

末梢神経障害 (神経麻痺、筋麻痺、痙攣等)・錯乱・昏睡・イレウス・消化管出血・消化管穿孔・抗利尿ホルモン不適合分泌症候群 (SIADH)・アナフィラキシー様症状・心筋虚血・脳梗塞・難聴・呼吸困難及び気管支痙攣・間質性肺炎・肝機能障害、黄疸

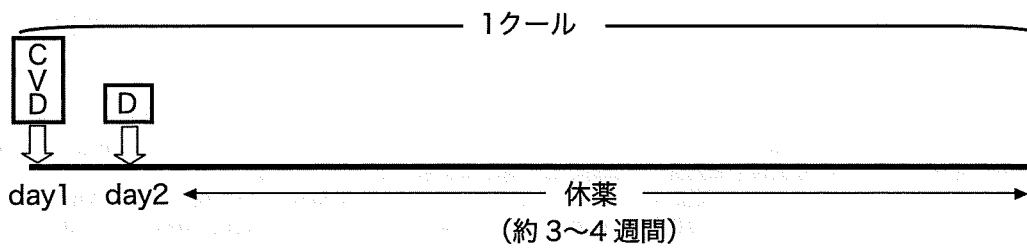
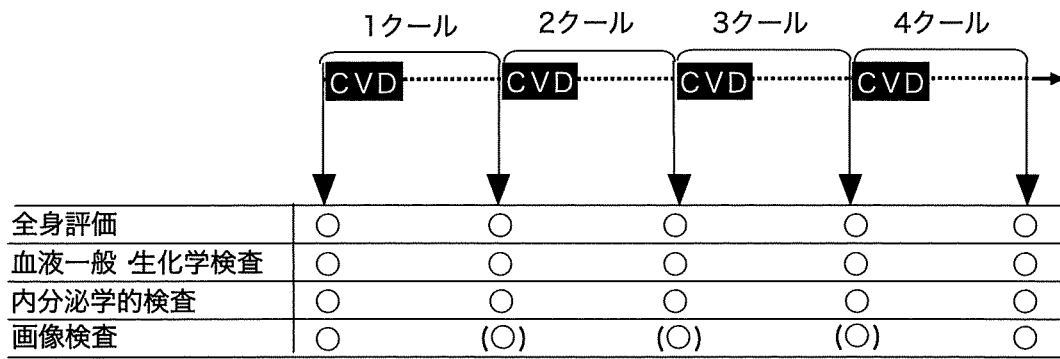


図3-1 CVD 治療の実施プロトコール

C: シクロフォスファミド (750 mg/m² BSA)
 V: ピンクリスチン (1.4 mg/m² BSA)
 D: ダカルバジン (600 mg/m² BSA)

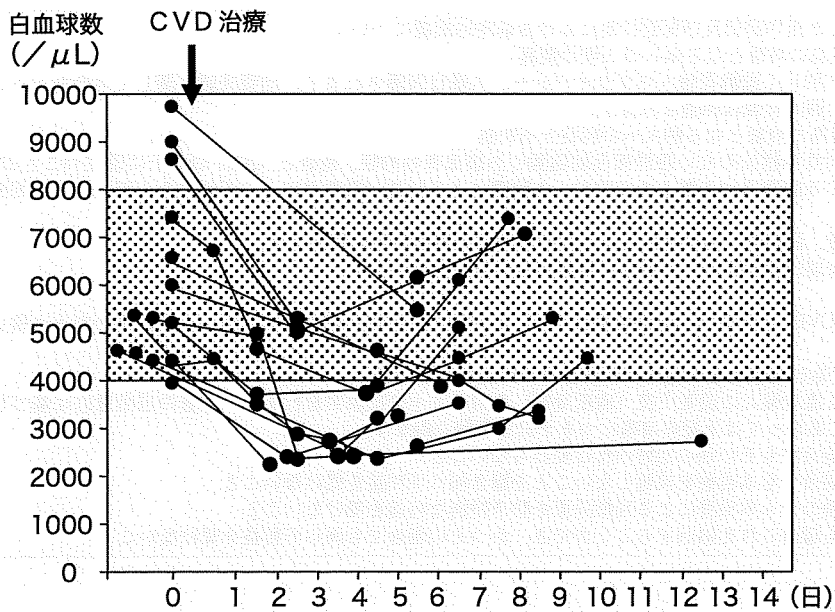


図3-2 CVD 治療後の白血球数の経過 (東京女子医大第2内科の成績)

附表 3-1 倫理委員会申請書 (例)

受付番号

〇〇病院

平成 年 月 日

倫理委員会委員長殿

申請者 所属：〇〇病院△△内科

氏名： 〇〇 印

審査申請書 下記の件につき審査を申請します。

1. 題名 悪性褐色細胞腫の患者におけるシクロフォスファミド・ビンクリスチン・ダカルバジン (CVD) 併用化学療法の実施に関して
2. 代表者名：〇〇〇〇 所属：〇〇病院△△内科 職名：医師 共同担当者名・所属・職名 △△内科 医長 〇〇〇〇
3. 概要 1) 背景 悪性褐色細胞腫は早期診断法・治療法が未確立の難治性内分泌疾患です。20-50歳に多く、多発性遠隔転移をきたし緩徐にかつ進行性に増悪し、外科的手術による完全切除は困難で予後は極めて不良です。有効な治療法が未確立で、欧米では ¹³¹ I-MIBGを用いた核医学治療が実施されますが、わが国では未承認であり、治療薬の個人輸入が必要で費用負担が大きく、かつ実施可能施設は極めて限定されています。一方、1988年にAverbuch SDらはシクロフォスファミド・ビンクリスチン・ダカルバジン (CVD) 併用の化学療法を報告し、腫瘍の完全あるいは部分奏効を57%、ホルモンの完全あるいは部分奏効を79%に認めたと報告しています。本疾患は患者数が少なく、その後、多数例での有効性を検証した報告はありませんが、CVD治療は本疾患に対して有効性が示された唯一の化学療法となっています。この度、多発性の遠隔転移を伴う悪性褐色細胞腫の患者が当科を受診中で、他に有効な治療法がないため、CVD併用化学療法の実施を検討しています。CVD治療はその薬理作用から治療効果が期待されますが、悪性褐色細胞腫への適応がなく適応外使用となります。本疾患は稀な悪性腫瘍であるため、適応追加が困難な環境である点を鑑み、他の治療法がない患者への人道的行為として、昭和55年9月厚生省保険局長発令の「保険診療における医薬品の取扱いについて」の保発第51号に則り、CVD治療の実施を致したく承認をお願いする次第です。 2) 対象と実施方法 手術による切除が困難で ¹³¹ I-MIBG治療も実施できない〇歳の〇性患者が対象です。Averbuchらの原法(1988年)に準じて、第一日目にシクロフォスファミド・ビンクリスチン・ダカルバジンの3者を投与、第二日目にダカルバジンを投与、約3~4週間隔で反復実施する。生化学的検査、画像診断などから治療効果を判定し、有効性を確認できれば、同様の間隔で治療を継続します。 3) 実施場所と実施期間 実施場所：〇〇病院△△内科 実施期間：倫理委員会承認後 平成〇年〇月〇日から1年間(予定) 4) 審査を希望する理由 本治療は他に有効な治療法のない悪性褐色細胞腫の患者において、人道的観点から実施する治療ですが、医薬品の適応外使用となるため、治療の実施の承認、プライバシーの保護に加えて、倫理的に配慮すべき点について第三者的判断を依頼するために申請します。
4. 人間を直接対象とした医学研究及び医療行為における倫理的配慮について 1) 医学研究及び医療行為の対象となる個人の権利の擁護 通常の診療行為と同じく被験者個人のプライバシー、人権は保護されます。治療成績に関して学会などへの報告の可能性もあるが、その際も個人情報保護されます。 2) 医学研究及び医療行為の対象となる個人への利益と不利益 本治療は他に有効な治療法のない悪性褐色細胞腫の当該患者の治療、延命とQOLの向上に役立つことが期待されます。抗がん剤が本来有する副作用は予想されますが、本治療による利益が副作用による不利益を上回ることが期待される点が実施の根拠です。 実施される血液検査、尿検査、画像診断などの検査は通常の診療行為の範囲です。 治療の中止が必要な副作用が発現した場合には適切な対応を行います。 3) 医学的貢献度 該当例におけるCVD化学療法の治療成績は今後、わが国の悪性褐色細胞腫の診断・治療水準の向上に役立つことが期待されます。 4) 医学研究及び医療行為の対象となる個人に理解を求め同意を得る方法 治療実施にあたり患者個人に説明文書(別紙資料)を用いて十分な説明を行ない、患者の自由意志に基づき文書による同意書を得る。説明にあたっては下記の事項につき十分な理解を得ます。 (1) 不同意の場合でもその他の治療内容は変わらないこと (2) 不同意の場合でも本治療を実施しないことを除き何ら不利益を受けないこと (3) 同意した場合でも本治療による治療効果を除き特別な利益を受けないこと (4) 同意後でも随時これを撤回することができ、かつその場合でも何ら不利益を受けないこと
5. その他の参考事項 (参考文献) 1. 厚生労働省副腎ホルモン産生異常症調査研究班、平成10年度報告書 2. 成瀬光栄, 他. 褐色細胞腫の診断と治療, 血圧, 2007; 14(7): 721-726 3. 成瀬光栄. 褐色細胞腫, 内分泌代謝専門医ガイドブック(編, 成瀬光栄, 平田結喜緒, 島津章), 診断と治療社, 2007, p172 4. Scholz Tim, eisenhofer G, Pacak K, Dralle H, Lehnert H. Clinical review: current treatment of malignant pheochromocytoma, J Clin Endocrinol Metab, 92: 1217, 2007 5. 成瀬光栄, 他. 内分泌性高血圧症の病態と診断のUp to date: 褐色細胞腫の診断と治療 update, 日本内科学会雑誌, 日本内科学会, 2006; 95(4): 650-656. 6. 成瀬光栄, 他. 褐色細胞腫の診断における問題点, 血圧, 2005; 12(7): 765-769. 7. Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, et al: Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. Ann Intern Med 109: 267-273, 1988.

附表3-2 CVD 治療同意説明文書(例)

「悪性褐色細胞腫におけるシクロフォスファミド・ピンクリスチン・ダカルバジン(CVD)併用化学療法の実施について」

【治療の目的】

褐色細胞腫は副腎髄質や傍神経節細胞に発生する腫瘍で、カテコールアミンという血圧を上昇させるホルモンを産生する結果、高血圧をきたす病気です。多くは手術で完全に治癒できる良性の病気ですが、約10%は悪性であることがわかっています。悪性褐色細胞腫は手術で完全に切除することが難しく、標準的な治療法が確立されていないのが現状です。欧米では¹³¹I-MIBGによる医学治療も実施されていますが、わが国では保険診療の対象とはなっておらず、患者さんの費用自己負担による個人輸入が必要で、実施施設も大変限られています。これに対して、抗がん剤を用いた化学療法も行われます。特にシクロフォスファミド・ピンクリスチン・ダカルバジンを組み合わせた化学療法(CVD併用療法)は海外で腫瘍の縮小を約60%に、ホルモンの低下を約80%に認めたと報告されています。その後、患者様の数が少なく、必ずしもその有効性は確立されたとはいえませんが、他に有効な治療がない現状では、CVD療法が唯一、効果の期待できる化学療法です。今回の治療は患者様においてホルモンの改善、腫瘍の縮小、QOLの向上を期待してこのCVD治療を行うものです。

【治療の方法】

すべての患者様には降圧薬などの通常の治療を受けていただきます。その上でCVD治療を受けることを同意された患者様のみ、抗がん剤であるシクロフォスファミド、ピンクリスチン、ダカルバジンを1日目に投与します。2日目はダカルバジンのみ投与します。これを約3-4週間隔で4回反復します。治療前後で、カテコールアミンの低下の程度や腫瘍径やその広がりの評価を行い、比較をします。有効性が示されれば化学療法を反復、継続します。

【予想される効果と副作用】

カテコールアミンの減少、血圧の改善、腫瘍の縮小などの効果が期待されます。一方、抗がん剤による副作用として、疲労感、食欲不振、嘔気、下痢や発熱、白血球減少、神経の麻痺や痙攣、排尿障害などがあげられます。薬剤投与に際しては十分な注意と慎重な観察を行い、副作用の早期発見と重篤な副作用の防止に努めます。通常、様々な副作用は治療終了後に改善、消失し、白血球は約1週間で回復します。治療中にいつもと違う症状が現れた場合には速やかにお申し出ください。適切な処置を致します。副作用などにより必要と判断された場合には治療を中止します。

【人権、プライバシーの保護】

患者様の個人情報法律に基づいて保護されます。治療成績は学会などに発表させていただくことがありますが、その場合も個人情報が明らかになることは全くありません。

【不同意、同意撤回の自由】

治療の実施に同意されなくても、本治療を受けないことを除き、その他の治療上の不利益を受けることはありません。また、一度同意し、同意書に署名された場合でも随時撤回することが出来ます。撤回によりその後の治療に不利益が生じることはありません。

【費用】

通常の保険診療の範囲内で行われます。

本治療の実施、患者様の同意説明文書、同意書、同意撤回書はいずれも施設の倫理審査委員会の審査を受け、承認されています。おわかりにならないことがある場合、同意を撤回されたい場合には担当医師にご連絡ください。

説明日 平成 年 月 日

施設名

説明医師名

印

電話番号

附表 3-3 CVD 治療同意書 (例)

施設名 _____
病院長 _____ 殿

この度、私は「悪性褐色細胞腫に対するシクロフォスファミド・ビンクリスチン・ダカルバジン (CVD) 併用化学療法の実施」について担当医師から下記の項目につき、別紙の説明文書に基づき十分な説明を受け納得しました (確認のため各項目毎にチェックしました) ので、下記の内容につき同意いたします。

説明内容：

- 1) 治療の目的について
- 2) 治療の方法について
- 3) 予想される効果と副作用について
- 4) 人権、プライバシーの保護について
- 5) 本治療に同意しない場合でも本治療を実施しないことを除き不利益を受けないこと、そのほかの治療は変わらないこと
- 6) 同意した場合でも随時これを撤回できること
- 7) 費用に関して

署名欄

同意日： 平成 年 月 日

住所 _____ 電話番号 _____

御本人氏名： _____ (署名)

説明医師

説明日： 平成 年 月 日

所 属： _____ 医師名： _____ (署名)

* 不明な点がありましたら、遠慮なく担当医におたずね下さい。

附表 3-4 CVD 治療同意撤回書 (例)

施設名 _____
病院長 _____ 殿

記

この度、私は「悪性褐色細胞腫に対するシクロフォスファミド・ビンクリスチン・ダカルバジン (CVD) 併用化学療法の実施」につき同意を撤回します。

以上

署名欄

平成 年 月 日

住所 _____

氏名： _____ (署名)

4. 薬物療法：カテコールアミン合成阻害薬

ポイント

1. α 遮断薬などの一般的治療が不十分な場合に α -MPTの使用を検討する。
2. α -MPTによるカテコールアミン減少率は35～80%である。
3. α -MPTは生命予後とQOLを改善する可能性があるが、長期投与時の成績は不明である。
4. α -MPTは本邦未承認薬のため、適切な方法による入手と使用が課題である。
5. α -MPTの投与方法、副作用と対処法は概ね確立しているが、小児、高齢者での安全性と効果は不明である。

作用機序、適応・禁忌¹⁰⁴⁾

α メチルパラタイロシン (α -MPT、Demser[®]) は、カテコールアミン合成経路の律速段階であるタイロシンからドーパへの変換を触媒する酵素、タイロシン水酸化酵素を阻害することによりカテコールアミン産生を減少する(図4-1)。剤型はカプセルで、250mgの α -MPTを含有する。米国での適応症は褐色細胞腫の術前と手術不能例、悪性例で、本薬に過敏症のある場合は禁忌である。

投与方法・効果判定¹⁰⁴⁾

推奨開始用量は1g(4カプセル)/日で、開始後2～3日以内に効果が発現する。効果判定には血圧、尿中メタネフリンとバニルルマンデル酸(VMA)を用い、高血圧例では血圧の正常化、正常血圧例では尿中メタネフリン、VMAの50%以上の減少を目標とする。 α -MPT代謝物の干渉により尿中カテコールアミンが偽高値を呈することもある。効果不十分例では250～500mgずつ増やし、最大4g/日まで投与可能だが、至適用量は2～3g/日とされ、2g/日でも鎮静や倦怠感が持続することがある(図4-2)。

有害事象¹⁰⁴⁾

少量投与でも生じることがある。中枢神経症状の頻度が高く、不眠や不安の訴えが多い。開始後24時間以内に出現し、2～3日で最大となるが、その後軽減する。その他、錐体外路症状(約10%)、不安、幻覚、失見当なども認める。下痢が10%程度あり、時に高度となる。また、低頻度の副作用には乳房腫脹・乳汁分泌、インポテンツ・射精障害、嘔気・嘔吐、鼻閉、口腔乾燥、結晶尿等がある。過量投与時、中枢神経を含む諸症状(激烈型うつ病、振戦等)を生ずるが、減量・中止で消失する。

留意事項¹⁰⁴⁾

結晶尿、尿路結石の報告は稀だが、尿量確保(2ℓ/日以上)のための飲水を指導する。尿に針状・桿状結晶が検出されれば飲水を増やし、持続時は α -MPTを減量・中止する。また覚醒下に行なうべき活動(運転・機械操作等)に際しての注意を喚起する。

鎮静を増強するアルコール、トランクライザー、睡眠導入薬や錐体外路障害を増悪させるフェノチアジン系薬剤、ハロペリドールの併用に注意する。妊婦、授乳婦への投与はカテゴリーC、乳汁への移行は不明で、12歳未満や長期投与での安全性、効果は明らかでない。65歳以上での検討も不十分で、最少量から開始し、心肝腎機能に十分に注意を要する。

治療成績と本邦での使用実態

良性例を含めた本薬によるカテコールアミン減少率は35～80%で、治療抵抗性の高血圧、カテコールアミン心筋症に有用とされる。長期投与による効果減弱の報告もある^{104),105)}。投与1年未満での成績が多い。また腫瘍縮小効果の報告¹⁰⁶⁾もあるが、確認されていない。

本邦では悪性例における症例報告が主体だが、比較的長期（2～5年）の投与例が多い¹⁰⁷⁾。通常、他治療と併用されるため、 α -MPT 単独の効果判定は困難である。

治療に際しての課題

α -MPT は本邦未承認薬のため個人輸入となる。この際の購入者は医師でなく、あくまでも患者自身である。輸入代行業者は複数あり、価格も均一でない。製剤の品質（純度、成分等）、保存、輸送の面でも信頼できる企業を選択すべきである。また入手前に保管場所、管理者、処方形態などにつき関係部署とよく相談したうえ、倫理委員会の承認を得ておく。副作用発現時に被害者救済制度を利用できないことも必ず告知しておく。最近輸入代行業務のみならず、被害補償もあわせて行なうインフラ構築を要する。

治療実施の手続き

国内未承認薬の項を参照すること。

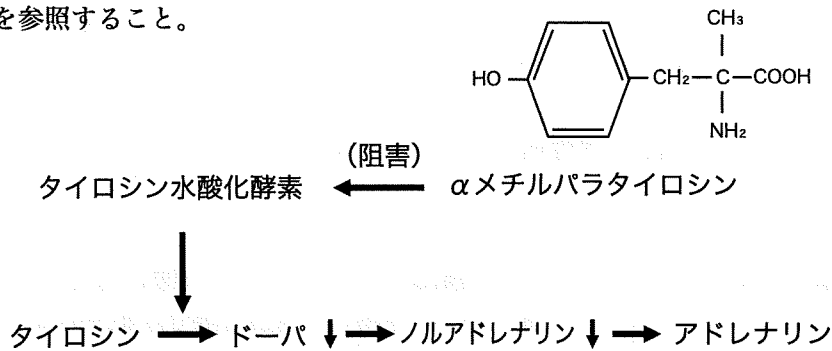


図4-1 α メチルパラチロシンの作用機序

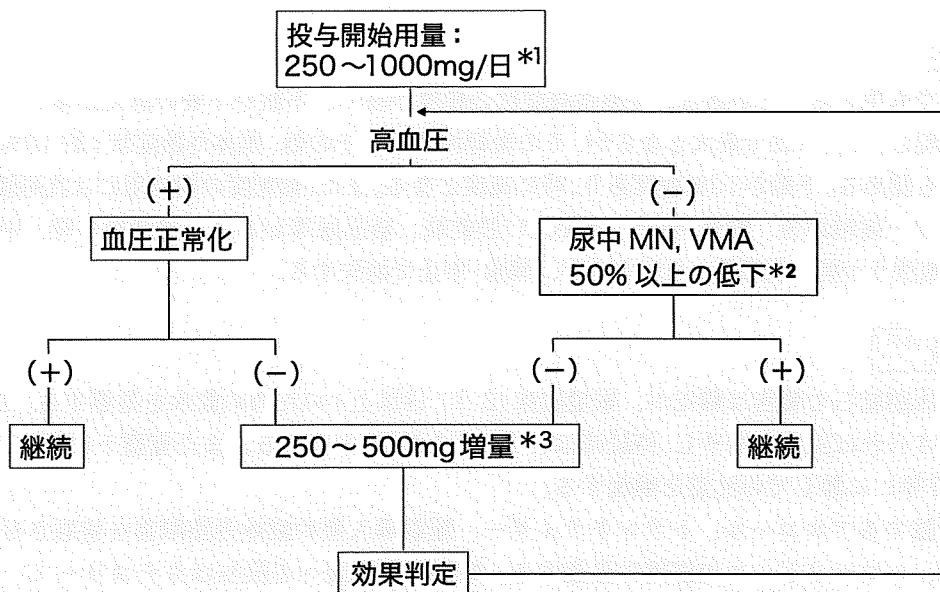


図4-2 α メチルパラチロシンの投与方法と効果の判定

*1: 推奨開始量は 1g/日、高齢者では少量から開始。効果判定は投与 5～7 日後を目安に行う。

*2: α -MPT 代謝物干渉による偽高値。

*3: 最大 1 日 4g まで投与可能。至適用量は 2～3g/日。

MN: メタネフリン VMA: バニリルマンデル酸

5. 骨転移の治療

ポイント

1. 悪性褐色細胞腫は骨転移を高頻度に認め、疼痛・脊髄圧迫・病的骨折により患者QOLが低下する。
2. 外照射療法は症状緩和と骨転移病変による病的骨折の予防を目的とする。
3. 外照射は有効であるが、同一部位への複数回治療や多発病巣への対応が困難である。
4. アイソトープ内照射療法 (^{89}Sr) は外来一回静注で、約 70% で数ヶ月間の症状緩和が得られ、複数回投与も可能。
5. ビスフォスフォネートは固形癌の骨転移による骨関連事象の遅延・抑制に有効で保険適応もあるが、悪性褐色細胞腫における有効性は未確立である。
6. ゴレドロン酸の静脈内投与は外来でも簡便に実施可能で、重篤な副作用は少ないが、腎機能障害と顎骨壊死には注意をする。

骨転移の頻度

癌の骨転移率は高く、乳癌、前立腺癌の骨転移率は 50% 以上とされる。悪性褐色細胞腫については、SDHB 遺伝子異常を有する患者群の最近の報告では、29 人中の 22 人 (75%) に骨転移が検出され²³⁾、骨転移率は高いと考えられる。

骨転移の臨床的意義

悪性腫瘍による骨転移は、疼痛、脊髄圧迫、病的骨折、腫瘍関連高カルシウム血症の原因となり、患者 QOL 低下や予後悪化に直結しやすい。骨転移による疼痛は、骨転移自体による疼痛と骨転移の脊髄圧迫による神経症性疼痛がある。しばしばオピオイドに抵抗する難治性である。脊髄圧迫は、神経症性疼痛や麻痺の原因となる。日本緩和医療学会による「がん疼痛治療ガイドライン」でも、骨転移痛は「オピオイドが効きにくく鎮痛補助薬の使用を推奨する痛み」とされる¹⁰⁸⁾。

治療法の概要

悪性褐色細胞腫の骨転移に対する治療として、放射線療法（放射線外照射、 ^{131}I -MIBG 内照射）、外科的治療、化学療法、ビスフォスフォネートなどが試みられ、更に「骨転移による疼痛」に対しては、オピオイドや鎮痛補助剤、神経ブロック、ビスフォスフォネートなどが試みられる。

放射線治療

1) 外照射療法

外照射療法の目的は、骨転移性疼痛の緩和と、骨転移病変による病的骨折の予防、特に椎体骨への転移による脊髄圧排症状の出現予防である。疼痛緩和に対しては、通常、一回 2 Gy の分割照射で総線量 20-40Gy 程度を目標とする。分割照射が困難な場合は 8 Gy を一回照射することもある。多発部位の疼痛に対して、同時期に複数箇所の照射を行うこともあるが、副作用が強く発現することがあり十分な注意が必要である。海外では多発性骨転移で複数箇所のコントロールを目的として半身照射も行まれるが、国内では希である。外照射による除痛効果は良好であり、80-90% の患者で何らかの効果が得られる。多発部位への対応がやや困難なこと、同一部位の疼痛再発には対応できないこと、分割照射の場合、頻回の通院が必要であることが課題である。

2) 内照射療法

2007 年 11 月から、骨転移性疼痛除去剤として塩化ストロンチウム $89(^{89}\text{Sr}$ 、メタストロン®) が保険適応になった。骨シンチグラフィで陽性像を示す骨転移巣の疼痛緩和が目的である。 ^{89}Sr は β 線放出核種で、

応になった。骨シンチグラフィで陽性像を示す骨転移巣の疼痛緩和が目的である。⁸⁹Sr はβ線放出核種で、体内では Ca と類似の挙動を示し、静脈内投与で骨転移巣へ集積し除痛効果を発現する。機序として、β線飛程内の腫瘍細胞脱落に伴う骨膜圧迫の解除や骨内圧の減圧、転移巣に遊走した炎症細胞からの痛み関連液性因子の減少などが考えられる。本剤は外来での投与が可能であり、一回の静脈内投与で複数部位に対応できる。自覚症状改善・鎮痛薬使用量減少が約 70%の患者に発現し、患者の QOL も改善する¹⁰⁹⁾。症状緩和は多くの場合数ヶ月間持続し、疼痛再発に対しても複数回投与が可能である。骨髄毒性が主たる副作用である。骨髄機能予備能が正常な患者では臨床上問題は少ないが、化学療法により骨髄機能が抑制されている場合には注意を要する。褐色細胞腫骨転移における有効性のエビデンスは無いが、効果発現が十分期待でき、症状緩和療法の選択肢になると思われる。

薬物療法

近年、ビスフォスフォネートは、多くの固形癌の骨転移による骨病変や多発性骨髄腫による骨病変に対して有用性が示されてきた。我が国では 1994 年より乳癌の骨転移に対してパミドロン酸が保険適応となり、2005 年からは、より広く「固形癌の骨転移による骨病変」に対してゾレドロン酸が保険適応となっている。

1) 薬物療法の種類

表 1 悪性腫瘍の骨転移に使用し得る薬剤

一般名	商品名	適応	悪性褐色細胞腫における適応
ゾレドロン酸水和物	ゾメタ注	固形癌の骨転移による骨病変 多発性骨髄腫による骨病変 悪性腫瘍による高カルシウム血症	○
パミドロン酸二ナトリウム	レディア注	乳癌の溶骨性骨転移 悪性腫瘍による高カルシウム血症	} 高カルシウム血症 がある場合 ○
アレンドロン酸ナトリウム水和物	オンクラスト注、 テイロック注	悪性腫瘍による高カルシウム血症	
インカドロン酸二ナトリウム	ビスフォナル注	悪性腫瘍による高カルシウム血症	

2) 薬物療法の実際^{110),111)}

悪性褐色細胞腫の骨転移に保険適応があるゾレドロン酸水和物について述べる。用法は、ゾレドロン酸 4mg を生食または 5%ブドウ糖の 100ml に希釈し、15 分以上かけて点滴静注する（5 分間投与による急性腎不全例が海外で報告されており、投与時間に注意する）。投与間隔は、通常 3～4 週間毎から 12 ヶ月毎まで、病勢や骨転移の程度により適宜、決定する。用量は、腎機能障害患者では、以下のように調節する。クレアチニンクリアランスが 60ml/分以上では 4mg、同 50-60ml/分では 3.5mg、同 40-49ml/分では 3.3mg、同 30-39ml/分では 3.0mg。使用禁忌は、本剤の成分又は他のビスフォスフォネートに過敏症のある患者や、妊婦又は妊娠の可能性ある女性である。小児での安全性は明らかではない。

3) 治療効果

骨転移に対する臨床試験のエンドポイントとして（病的骨折、脊髄圧迫、骨病変に対する放射線治療や外科手術、悪性腫瘍による高カルシウム血症などの骨関連事象）が用いられる。固形癌骨転移での二重盲検比較試験では、最初の骨関連事象発現までの期間は、ゾレドロン酸 4 mg 群が 230 日で、プラセボ群の 163 日より有意に長く (p=0.023)、ゾレドロン酸の有効性が示されている¹¹²⁾。ビスフォスフォネートの骨転移に対する作用機序は骨吸収阻害作用、すなわち破骨細胞のアポトーシス誘導や機能喪失と考えられているが、生命予後の改善作用は明らかでない。経験的に使用されているのが現状である¹¹⁰⁾。

4) 副作用

ゾレドロン酸の主な副作用は、国内での臨床試験では、発熱 42.1%、嘔気 13.2%、倦怠感 13.2%、頭痛 11.4%、骨痛 8.8%、関節痛 7.0%で、外国の臨床試験では、骨痛 9.1%、発熱 7.2%、嘔気 5.8%、疲労 4.1%、インフルエンザ様症状 3.6%である。低カルシウム血症や血小板減少の報告もある。発熱は初回投与中とその 1 週間以内に急性反応として生じるが、一般に治療を中止する必要はない。重篤な副作用として、急性腎不全や心不全が知られ、頻度不明ながら顎骨壊死・顎骨骨髓炎の報告があるため、十分な観察が必要である。予め歯科的問題は解決し、ビスフォスフォネート投与中は侵襲的歯科治療を避けるべきである。

実施に際して課題

ビスフォスフォネートは多くの固形癌の骨転移に有効であるが、至適な投与開始時期や投与期間は不明である。悪性褐色細胞腫の骨転移に対しても、ゾレドロン酸は保険適応があり、有効性が期待されるがエビデンスは未確立である。

参考

国内未承認薬と薬剤の適応外使用に関わる諸規定

未承認薬

未承認薬とは、海外では医薬品として販売承認を得ているが、本邦の薬事法に基づく販売承認を得ていない医薬品を言う。悪性褐色細胞腫の治療では¹³¹I-MIBGと α メチルパラチロシン(α -MPT)が該当する。使用の現状は「治験外提供」、「継続提供」あるいは「個人輸入」に分けられる。本邦の製薬企業は、対象となる悪性褐色細胞腫の患者が非常に少ないことから臨床試験にて科学的に有効性を証明することが困難と判断している。この為、¹³¹I-MIBGや α -MPTは「個人輸入」にて使用せざるを得ない。また、人道的行為として「個人輸入による治療」を選択しても、その使用に際し、薬事法、医療法、保険医療機関及び保健医療担当規則、放射線障害防止規則および相続税法などの規制対象となり、実際の診療は容易ではない。この状況に対して厚生労働省は、今後の取り組みとして未承認薬使用問題検討会議を開催し、コンパッシュネート・ユース制度を導入する検討を開始している。

現時点では、上記2製品を保護法益の解釈に則り、「薬監証明」を取得して患者自身が自身の治療を目的に代金を負担して使用する方法を選択することが可能と考えられる¹¹³⁾。具体的な手順を表1に、治療の流れを図1、図2に例示したが、関連の諸規則を遵守し、関連部署との十分な調整が必要である。

薬剤の適応外使用

適応外使用とは、薬事法上の既承認医療用医薬品において、承認されている効能・効果あるいは用法・用量以外で使用されている場合を言う。悪性褐色細胞腫ではCVD治療が該当する。本邦でも複数の抗がん剤が「研究第4号・医薬審第104号：適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」¹¹⁴⁾を受けて、使用可能な疾患への効能追加が承認されている。しかしながら実際の悪性疾患の内科的治療では、承認内容の適応を超えて用いざるを得ない状況が多々ある。これらが全て保険診療から逸脱するとの原則論的な解釈に対し、昭和55年に厚生省保険局長より社会保険診療報酬支払基金理事長宛に保発第51号「保険診療における医薬品の取扱いについて」¹¹⁵⁾が出され、一定の条件の下では保険診療を可能とした(附表1)。その後、適応外使用であるが一般診療で公知となっている適応に対する承認の促進¹¹⁴⁾や保険外併用療養費制度(旧特定療養費制度)¹¹⁶⁾による混合診療の拡大が導入されている(表2)。

現時点では、他に有効な治療がなくCVD治療を選択する場合、文献^{114)、116)}の制度に当てはめることで対象を限定せざるを得なくなり、人道的行為としての治療を困難にするとの観点から、保発第51号に則って診療する方法がより現実的な選択肢と考えられる。具体的な手順を表3に、治療の流れを図3に例示したが、前述の未承認薬と同様に、関連諸規則の遵守と関連部署との十分な調整が必要である。

表1 未承認薬の個人輸入による治療のステップ

1. 未承認薬個人輸入による治療についての十分な説明と同意取得。
2. 院内倫理委員会等の承認取得。
3. 信頼できる方法による未承認薬の個人輸入。
4. 医師の管理下での治療(混合診療)

表2 適応外使用の分類

診療の区分	適用	備考
自由診療	厚生省令第15号 (昭和32年4月)	第18条 「特殊療法の禁止」 第19条 「使用医薬品及び歯科材料」
保険診療	保発第51号 (昭和55年9月)	・・・薬理作用に基づいて処方した場合の取扱については、・・・適正化を図ること。
混合診療	併用療養費制度 (評価療養) (平成18年10月)	⑥薬価基準に記載されている医薬品の 適応外使用

表3 薬剤の適応外使用による治療のステップ

1. 適応外使用による治療について十分に説明し同意を得る。
2. 院内倫理委員会等の承認を得る。
3. 「保発第51号」に則って保険診療を行う。

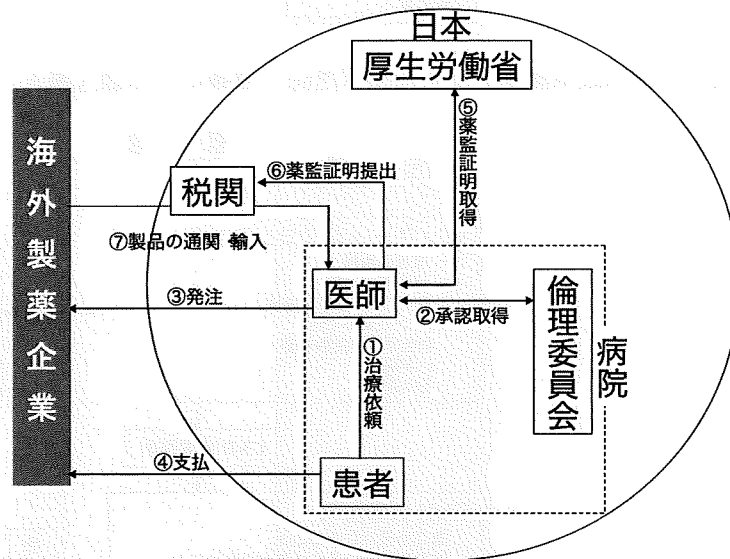


図1 国内未承認薬の個人輸入による治療の流れ

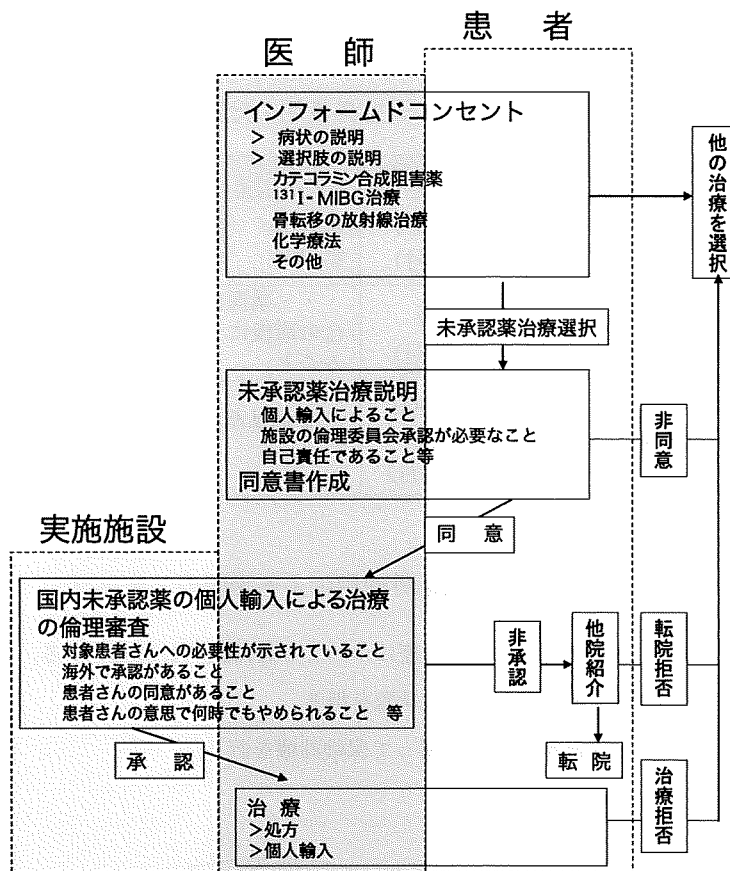


図2 国内未承認薬による治療（医師・患者による個人輸入）

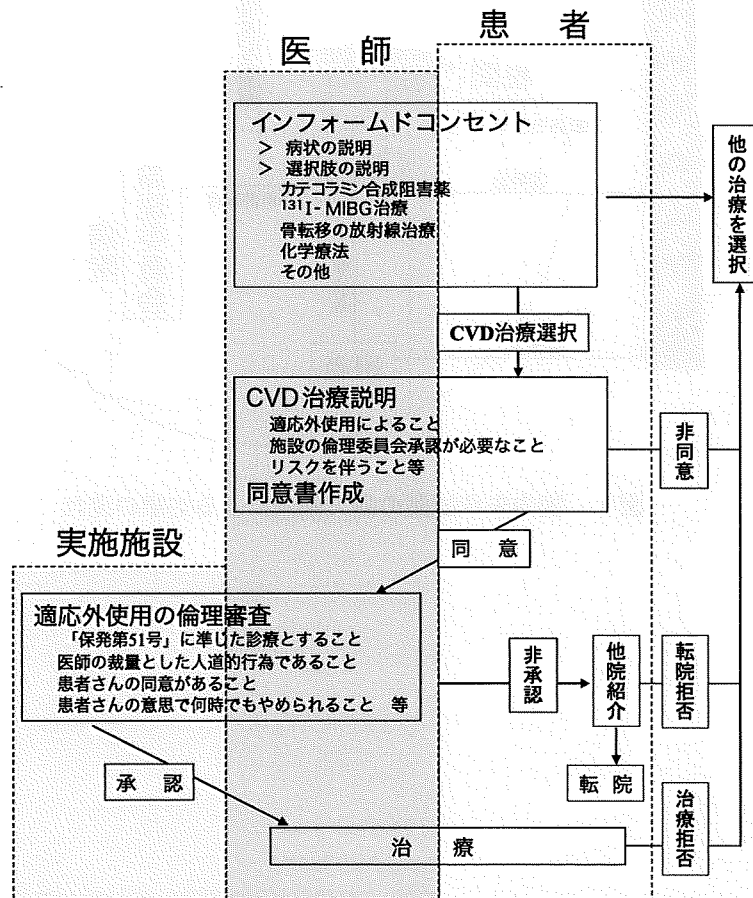


図3 CVD治療実施の流れ
 （「保発第51号」に準じた医師の裁量による人道的行為として実施する場合）

保発第51号
昭和55年9月3日

社会保険診療報酬支払基金理事長 殿

厚生省保険局長

保険診療における医薬品の取扱いについて

保険診療における医薬品の取扱いについては、別添昭和54年8月29日付書簡の主旨に基づき、下記によるものであるので通知する。

なお、医療用医薬品については、薬理作用を重視する観点から中央薬事審議会に薬効問題小委員会が設置され、添付文書に記載されている薬理作用の内容等を充実する方向で検討が続けられているところであるので申し添える。

記

1. 保険診療における医薬品の取扱いについては、厚生大臣が承認した効能又は効果、用法及び用量（以下「効能効果等」という。）によることとされているが、有効性及び安全性の確認された医薬品（副作用報告義務期間又は再審査の終了した医薬品をいう。）を薬理作用に基づいて処方した場合の取扱いについては、学術上誤りなきを期し一層の適正化を図ること。

2. 診療報酬明細書の医薬品の審査に当たっては、厚生大臣の承認した効能効果等を機械的に適用することによって都道府県の間においてアンバランスを来すことのないようにすること。

参考文献

1. Hartley L, Perry-Keene D: Pheochromocytoma in Queensland 1970-1983. *Aust NZ J Surg* 1985;55:471-5.
2. Takeda R, Yasuhara S, Miyamori I, Sato T, Miura Y: Pheochromocytoma in Japan: Analysis of 493 cases during 1973-1982. *J Hypertens* 1986;4 (Suppl5) :S397-9.
3. 名和田新、高柳涼一、中川秀昭、ほか：副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査、厚生省特定疾患「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班平成10年度研究報告書 .1999;11-55.
4. Takayanagi R, Miura K, Nakagawa H, Nawata H: Epidemiologic study of adrenal disorders in Japan. *Biomed & Pharmacother* 2000; 54 Suppl 1: 164-8.
5. Lenders J W M, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K: Pheochromocytoma. *Lancet* 2005; 366: 665-75.
6. Pacak K, Eisenhofer G, Ahlman H, Bornstein SR, Gimenez-Roqueplo AP, Grossman AB, Kimura N, Mannelli M, McNicol AM, Tischler AS: Pheochromocytoma: recommendations for clinical practice from the First International Symposium. *Nat Clin Prac Endocrinol Metab* 2007; 3: 92-102.
7. Karagiannis A, Mikhailidis DP, Athyros VG, Harsoulis F: Pheochromocytoma: an update on genetics and management. *Endocr Rel Cancer* 2007; 14: 935-56.
8. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, Keiser HR, Goldstein DS, Eisenhofer G: Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. Which test is best? *JAMA* 2002; 287: 1427-34.
9. Unger N, Pitt C, Schmidt IL, Walz MK, Schmid KW, Philipp T, Mann K, Petersenn S: Diagnostic value of various biochemical parameters for the diagnosis of pheochromocytoma in patients with adrenal mass. *Eur J Endocrinol* 2006;154: 409-17.
10. Lee JA, Zarnegar R, Shen WT, Kebebew E, Clark OH, Duh QY: Adrenal incidentaloma, borderline elevations of urine of plasma metanephrine levels, and the "subclinical" pheochromocytoma. *Arch Surg* 2007; 142: 870-4.
11. 地曳和子、出村 博、成瀬光栄、出村黎子、伊藤悠基夫、桜井兵一郎、安部裕司、成瀬清子、野村 馨、小田桐恵美、鎮目和夫：褐色細胞腫の診断におけるノルメタネフリンおよびメタネフリン測定の意義 . 日本内分泌学会雑誌 1988; 64: 707-16.
12. Bravo EL: Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int* 1991; 40:544-56.
13. Taylor HC, Mayes D, Anton AH: Clonidine suppression test for pheochromocytoma: examples of misleading results. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63: 238-42.
14. Israel GM, Korobkin M, Wang C, Hecht EN, Krinsky GA: Comparison of unenhanced CT and chemical shift MRI in evaluating lipid-rich adrenal adenomas. *Am J Roentgenol* 2004;183: 215-9.
15. Szolar DH, Korobkin M, Reittner P, Berghold A, Bauernhofer T, Trummer H, Schoellnast H, Preidler KW, Samonigg H: Adrenocortical carcinomas and adrenal pheochromocytomas: mass and enhancement loss evaluation at delayed contrast-enhanced CT. *Radiology* 2005;234: 479-85.
16. Heinz-Peer G, Hönigschnabl S, Schneider B, Niederle B, Kaserer K, Lechner G : Characterization of adrenal masses using MR imaging with histopathologic correlation. *Am J Roentgenol* 1999; 173: 15-22.
17. Takano A, Oriuchi N, Tsushima Y, Taketomi-Takahashi A, Nakajima T, Arisaka Y, Higuchi T, Amanuma M, Endo K: Detection of metastatic lesions from malignant pheochromocytoma and paraganglioma with diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI): Comparison with ¹⁸F-FDG positron emission tomography (PET) and ¹²³I-MIBG scintigraphy. *Ann Nucl Med* 2008; 22: 395-401. Epub.
18. Rufini V, Calcagni ML, Baum RP: Imaging of neuroendocrine tumors. *Semin Nucl Med* 2006; 36: 228-47.
19. Lynn MD, Shapiro B, Sisson JC, Beierwaltes WH, Meyers LJ, Ackerman R, Mangner TJ: Pheochromocytoma and the normal adrenal medulla: improved visualization with I-123 MIBG scintigraphy. *Radiology*. 1985;155:789-92.
20. Wafelman AR, Hoefnagel CA, Maes RA, Beijnen JH: Radioiodinated metaiodobenzylguanidine: a review of its biodistribution and pharmacokinetics, drug interactions, cytotoxicity and dosimetry. *Eur J Nucl Med* 1994; 21: 545-59.
21. Shulkin BL, Thompson NW, Shapiro B, Francis IR, Sisson JC: Pheochromocytomas: imaging with 2-[fluorine-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. *Radiology* 1999; 212: 35-41.
22. Yun M, Kim W, Alnafsi N, Lacorte L, Jang S, Alavi A: ¹⁸F-FDG PET in characterizing adrenal lesions detected on CT or MRI. *J Nucl Med* 2001; 42: 1795-9
23. Timmers HJ, Kozupa A, Chen CC, Carrasquillo JA, Ling A, Eisenhofer G, Adams KT, Solis D, Lenders JW, Pacak K: Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional

- imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2262-9
24. Ilias I, Yu J, Carrasquillo JA, Chen CC, Eisenhofer G, Whatley M, McElroy B, Pacak K: Superiority of 6-^[18F]-fluorodopamine positron emission tomography versus ^[131I]-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in the localization of metastatic pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4083-7
 25. Plouin PF, Duclos JM, Soppelsa F, Boubil G, Chatellier G: Factors associated with perioperative morbidity and mortality in patients with pheochromocytoma: analysis of 165 operations at a single center. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:1480-6.
 26. Pacak K: Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 4069-79.
 27. Kinney MA, Narr BJ, Warner MA: Perioperative management of pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002;16:359-69.
 28. Goldstein RE, O'Neill JA Jr., Holcomb GW 3rd, Morgan WM 3rd, Neblett IW 3rd, Oates JA, Brown N, Nadeau J, Smith B, Page DL, Abumrad NN, Scott HW, Jr: Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg* 1999; 229: 755-64.
 29. Prys-Roberts C, Farndon JR: Efficacy and Safety of doxazosin for perioperative management of patients with pheochromocytoma. *World J Surg* 2002;26:1037-42.
 30. Slaond EM, Thompson BT: Propranolol-induced pulmonary edema and shock in a patient with pheochromocytoma. *Arch Intern Med* 1984; 144:173-4.
 31. Bravo E: Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev* 1994; 15: 356-67.
 32. 成瀬光栄、田辺晶代：代謝・内分泌疾患の緊急治療 褐色細胞腫クリーゼ . 救急・集中治療 2006 ; 18 : 1099-106.
 33. 高木佐知子、田辺晶代：高血圧クリーゼ . 東京女子医科大学内分泌総合医療センター内科（編），最新内分泌検査マニュアル . 第2版，日本医事新報社，2006；194-7.
 34. Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, Cheung NK, Dahia PL, de Krijger RR, Giordano TJ, Greene LA, Goldstein DS, Lehnert H, Manger WM, Maris JM, Neumann HP, Pacak K, Shulkin BL, Smith DI, Tischler AS, Young WF, Jr: Malignant pheochromocytoma: current status and initiatives for future progress. *Endocrine-Related Cancer* 2004; 11: 423-36.
 35. Li ML, Fitzgerald PA, Price DC, Norton JA: Iatrogenic pheochromocytomatosis: a previously unreported result of laparoscopic adrenalectomy. *Surgery* 2001;130:1072-7.
 36. Go H, Takeda M, Takahashi H, Imai T, Tsutsui T, Mizusawa T, Nishiyama T, Morishita H, Nakajima Y, Sato S: Laparoscopic adrenalectomy for primary aldosteronism: a new operative method. *J Laparoendosc Surg* 1993; 3: 455-9.
 37. 内視鏡外科手術に関するアンケート調査－第8回集計結果報告－。(7) 泌尿器科領域 . 日鏡外会誌 2008; 13: 582-98.
 38. Tanaka M, Ono Y, Matsuda T, Terauchi T, Suzuki K, Baba S, Hara I, Hirao Y: Guidelines for urological laparoscopic surgery. *Int J Urol* 2009;16:115-25.
 39. Kercher KW, Novitsky YW, Park A, Matthews BD, Litwin DE, Heniford BT: Laparoscopic curative resection of pheochromocytomas. *Ann Surg* 2005; 241: 919-26.
 40. Matsuda T, Murota T, Oguchi N, Kawa G, Muguruma K: Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: a literature review. *Biomed Pharmacother* 2002; 56 Suppl 1: 132s-8s.
 41. Lang B, Fu B, OuYang JZ, Wang BJ, Zhang GX, Xu K, Zhang J, Wang C, Shi TP, Zhou HX, Ma X, Zhang X: Retrospective comparison of retroperitoneoscopic versus open adrenalectomy for pheochromocytoma. *J Urol* 2008; 179: 57-60.
 42. Kalady MF, McKinlay R, Olson JA Jr, Pinheiro J, Lagoo S, Park A, Eubanks WS: Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. A comparison to aldosteronoma and incidentaloma. *Surg Endosco* 2004;18: 621-5.
 43. Toniato A, Boschini I, Bernante P, Opocher G, Guolo AM, Pelizzo MR, Mantero F: Laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma: is it really more difficult? *Surg Endosco* 2007; 21: 1323-6.
 44. Walz MK, Alesina PF, Wenger FA, Koch JA, Neumann HP, Petersenn S, Schmid KW, Mann K: Laparoscopic and retroperitoneoscopic treatment of pheochromocytomas and retroperitoneal paragangliomas: results of 161 tumors in 126 patients. *World J Surg* 2006; 30: 899-908.
 45. Hwang J, Shoaf G, Uchio EM, Watson J, Pacak K, Linehan WM, Walther MM: Laparoscopic

- management of extra-adrenal pheochromocytoma. *J Urol* 2004; 171: 72-6.
46. 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．日鏡外会誌 1997; 2: 6-7.
 47. Ikeda Y, Takami H, Niimi M, Kan S, Sasaki Y, Takayama J: Laparoscopic partial or cortical-sparing adrenalectomy by dividing the adrenal central vein. *Surg Endosco* 2001; 15: 747-50.
 48. Brauckhoff M, Thanh PN, Gimm O, Bar A, Brauckhoff K, Dralle H: Functional results after endoscopic subtotal cortical-sparing adrenalectomy. *Surg Today* 2003; 33: 342-8.
 49. 日本泌尿器科学会 日本病理学会編：副腎腫瘍取り扱い規約（第2版）、東京、金原出版、2005; 71-6.
 50. DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C (Eds): *Pathology & Genetics. Tumours of Endocrine Organs.* Lyon: IARC Press. 2004; 147-50.
 51. Neville AM: The adrenal medulla. In: Symington T (ed), *Functional pathology of the human adrenal glands.* Edinburgh: E&S Livingstone LTD, 1969;219-324.
 52. Mornex R, Badet C, Reyry L: Malignant pheochromocytoma: A series of 14 cases observed between 1966 and 1990. *J Endocrinol Invest* 1992; 15: 643-9.
 53. Kimura N, Watanabe T, Noshiro T, Shizawa S, Miura Y: Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytomas and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytomas and 30 extra-adrenal sympathetic paragangliomas including 38 malignant tumors. *Endocr Pathol* 2005; 16 : 23-32.
 54. Scholz T, Eisenhofer G, Pacak K, Dralle H, Lehnert H: Current treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:1217-25.
 55. Kimura N, Ishidate T, Kogawa T, Miura Y, Ishizaka M, Ogita M: A retroperitoneal sympathetic paraganglioma invading the duodenum and mimicking a submucosal tumor. *Endocr Pathol* 2008; 19 : 128-32.
 56. Plouin PF, Gimenez-Roqueplo AP: The genetic basis of pheochromocytoma: who to screen and how? *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 60-61.
 57. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, Schipper J, Klisch J, Althoefer C, Zerres K, Januszewicz A, Eng C, Smith WM, Munk R, Manz T, Glaesker S, Apel TW, Treier M, Reineke M, Walz MK, Hoang-Vu C, Brauckhoff M, Klein-Franke A, Klose P, Schmidt H, Maier-Woelfle M, Peczkowska M, Szmigielski C, Eng C, Freiburg-Warsaw-Columbus Pheochromocytoma Study Group: Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002; 346: 1459-66.
 58. Gimenez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V, Khau Van Kien P, Corvol P, Plouin PF, Jeunemaitre X; COMETE (CORTical and MEduLLary Tumour) Network: Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res.* 2003; 63: 5615-21.
 59. Neumann HP, Pawlu C, Peczkowska M, Bausch B, McWhinney SR, Muresan M, Buchta M, Franke G, Klisch J, Bley TA, Hoegerle S, Boedeker CC, Opocher G, Schipper J, Januszewicz A, Eng C; European-American Paraganglioma Study Group: Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA* 2004; 292: 943-51.
 60. Benn DE, Gimenez-Roqueplo AP, Reilly JR, Bertherat J, Burgess J, Byth K, Croxson M, Dahia PL, Elston M, Gimm O, Henley D, Herman P, Murday V, Niccoli-Sire P, Pasiaka JL, Rohmer V, Tucker K, Jeunemaitre X, Marsh DJ, Plouin PF, Robinson BG, for the International SDH: Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab*: 2006; 91: 827-36.
 61. Timmers HJ, Kozupa A, Eisenhofer G, Raygada M, Adams KT, Solis D, Lenders JW, Pacak K: Clinical presentations, biochemical phenotypes, and genotype-phenotype correlations in patients with succinate dehydrogenase subunit B-associated pheochromocytomas and paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 779-86.
 62. Frederieke M. Brouwers, Graeme Eisenhofer, Jessica J. Tao, Jeffrey A. Kant, Karen T. Adams, W. Marston Linehan, Karel Pacak: High frequency of SDHB germline mutations in patients with malignant catecholamine-producing paragangliomas: implications for genetic testing. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4505-9.
 63. Ricketts CJ, Forman JR, Rattenbury E, Bradshaw N, Laloo F, Izatt L, Cole TR, Armstrong R, Ajith Kumar VK, Morrison PJ, Atkinson AB, Douglas F, Ball SG, Cook J, Srirangalingam U, Killick P, Kirby G, Aylwin S, Woodward ER, Evans DG, Hodgson SV, Murday V, Chew SL, Connell JM, Blundell TL, Macdonald F, Maher ER: Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with