

Ⅲ 分担研究報告

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

「褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究」

研究分担者 島本 和明 札幌医科大学 理事長・学長

研究要旨

2008年4月1日から2010年12月31日までに、札幌医科大学第二内科に受診、入院精査された褐色細胞腫は3例であった。いずれも副腎腫瘍であり、2例は腹腔鏡下で摘出術が行われ悪性所見は認めなかった。1例は高齢で急性心筋梗塞の発症もあり心機能の著しい低下を認めたこと、高度の認知症があったことから手術は行われなかった。画像所見では転移を疑う所見はなく、 $\alpha 1$ 遮断薬で血圧のコントロールが良好のため経過観察されている。

A. 研究目的

褐色細胞腫はカテコールアミン産生腫瘍で、動悸、発汗、血圧上昇や耐糖能異常など多彩な臨床症状を呈する。多くは適切な手術により完治するが、良性、悪性の鑑別が難しく、初回に良性と診断された症例が数年後に転移がみつき悪性と判明することがある。そこで全国疫学調査を基盤に症例登録による治療成績・予後の解明と、病理組織マーカーによる早期診断法の確立、診療水準の向上を目的とする。

B. 研究方法

分担研究者として、当施設に外来受診、または入院精査の上、褐色細胞腫と診断された症例を対象に症例登録を行い、追跡する。

（倫理面への配慮）

既存資料の提供であり倫理委員会の承認は不要であるが、研究概要について説明文書を用いて説明し、口頭（原則文書）で同意を受ける。また、研究概要等については各ホームページなどを用いて情報公開を行い、施設の外来等にも掲示する。

C. 研究結果

2008年4月1日から2010年12月31日までに3例の褐色細胞腫患者が入院した。いずれも女性で40代、50代、80代であった。40代女性はカテコールアミン分泌過剰発作による急性心不全を契機に診断され、50代女性は食道異物のため上部内視鏡検査を行い血圧上昇があったことと糖尿病のスクリーニング目的に行われたCT検査から疑われ診断に至った。両者はともに腹腔鏡下に副腎腫瘍摘出術が行われ、血圧や耐糖能異常は速やかに改善した。画像や病理学的所見からは悪性を示唆するものはなかった。80代女性は近医で急性心筋梗塞を発症しカテーテル治療を受けたが心不全が遷延するため当科に紹介された。画像診断により右副腎腫瘍とカテコールアミン過剰分泌の存在から褐色細胞腫と診断したが、全身状態が不良かつ認知症が重度であったことから降圧薬による血圧コントロールのみとし、手術は行われなかった。画像診断上は転移を疑う所見は得られなかった。

D. 考察

これまで当施設に紹介された症例は高血圧や発作性の血圧上昇の精査ではなく、

心不全や失神精査目的などで、多彩な病態から発見診断に至るケースが多い。今回登録した症例も同様であった。

E. 結論

症例登録を行い、予後調査を行うことは今後の同疾患の診療向上において重要なことと思われる。

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

現在のところ、学会発表、論文発表は行っていない

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

「PHEO-J への参加登録と 18F-FDG PET/CT による褐色細胞腫 / 傍神経節腫の悪性度診断
に関する研究」

研究分担者 伊藤 貞嘉 東北大学大学院 教授

研究要旨

PHEO-J への当施設 8 症例の参加登録を行い、褐色細胞腫の良悪性度診断の向上と患者予後の全国調査のためのデータベースの作成に努力した。また腫瘍の良悪性鑑別能が確立されつつある FDG-PET/CT は褐色細胞腫 / 傍神経節腫の悪性度診断でもその有用性を認めた。

A. 研究目的

褐色細胞腫 / 傍神経節腫の良悪性度診断の向上と患者予後調査のための PHEO-J への当施設症例の参加登録と 18F-FDG/PET-CT の悪性度診断における有用性を検討した。

B. 研究方法

当施設の倫理委委員会の承認を得て、当施設の 2008 ~ 2010 年新患の患者の承諾を得た褐色細胞腫 / 傍神経節腫 8 症例（明らかな悪性 2 例）の PHEO-J へのレジストリーを行った。FDG-PET/CT での検討は病理診断の確定した当院自験 16 症例（暫定的良性 13 例、明らかな悪性 3 例）の 17 病変を後向き解析副腎腫瘍の自験症例を対象とした。参考としてコルチゾル産生腺腫 44 例・アルドステロン産生腺腫 8 例・非機能性腺腫 16 例・副腎皮質癌 10 例・副腎非ホジキンリンパ腫 11 例の当施設データも参照した。

C. 研究結果

今回患者の承諾を得た当施設の褐色細胞腫 / 傍神経節腫 8 症例中、明らかな悪性は 2 例含まれた。8 症例（男性 3 例 女性 5 例）、診断時の平均年齢 54.3 歳。初発局在は右副腎 4 例、左副腎 3 例及び前縦隔 1 例（悪性傍神経節腫）。悪性のうち 1 例は、副腎術後再発し、多発肝転移・リ

ンパ節転移 CVD 療法にて加療中、MIBG 内照射は腫瘍量が多く適応外と診断された。悪性のうち 1 例は、初発巣は前縦隔（悪性傍神経節腫）でリンパ節転移し、CVD 療法にて加療中。MIBG はシンチにて取込なく内照射の適応はなかった。腫瘍径は副腎（平均）42.5 mm。以下平均値だが、メタネフリン定量：0.88 mg/day、ノルメタネフリン定量：3.18 mg/day、アドレナリン：58.4 μ g/day、ノルアドレナリン：561.43 μ g/day 及びドーパミン：923.41 μ g/day であった。FDG-PET/CT での検討は良性副腎腫瘍性病変と悪性副腎腫瘍性病変を対象として SUVmax 6.0 を cut-off に設定すると、感度・特異度共に良好な鑑別が得られた（感度 99%・特異度 98%）。褐色細胞腫 / 傍神経節腫は悪性 4 病変がすべて SUVmax が 6.0 を超え、暫定的良性群中 1 例（1 病変）で SUVmax が 6.0 を超えたが残り 12 症例は全て 6.0 未満であった。

D. 考察

FDG-PET/CT が褐色細胞腫 / 傍神経節腫においても一応の鑑別が得られたが、cut-off の設定に際しては多施設・多症例の蓄積が必要である。

E. 結論

悪性2例を含む8例の PHEO-J へのレジストリーを行い、18F-FDG/PET-CT による検討が褐色細胞腫 / 傍神経節腫の悪性度診断に有用である可能性が示唆された。今後、更なる検討が必要である。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表： 現在なし

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：現在なし

1. 特許取得：なし。 2. 実用新案登録：なし。 3. その他：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

「褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究に関する研究」

研究分担者 橋本 重厚 福島県立医科大学
腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科 准教授

研究要旨

治療成績・予後の解明と病理組織マーカーによる早期診断法の確立、診療水準を向上させる目的で、2009年度の褐色細胞腫全国疫学研究調査に18症例を登録した。2008年4月から2010年12月31日までの間に当科を受診し承諾が得られた症例について、初回診断時及び登録時の診療情報（1）診断年月日（2）初回診断 副腎褐色細胞腫（良性・悪性）副腎外褐色細胞腫（パラガングリオーマ（良性・悪性））3）初診時病変部位 副腎（左、右、両側）副腎外傍神経節（頭頸部、胸部、膀胱、その他）転移（有、無）（非クロマフィン組織；骨、肝、肺、リンパ節、副腔・後腹膜組織・その他）4）単発性、多発性（転移を除く）5）治療（診断後今回登録時まで実施された治療）手術（有、無）手術部位（副腎、副腎外傍神経節、その他）、その他（薬物治療、化学療法、MIBG内照射、外照射、経カテーテル塞栓術、その他）6）病理組織所見 診断名のデータベースを作成した。なお、診療情報の調査は患者個人の特定が不可能な調査票を用い、被験者個人のプライバシー保護に配慮した。

A. 研究目的

本研究では2009年度の褐色細胞腫全国疫学研究調査を基盤に、症例登録による治療成績・予後の解明と病理組織マーカーによる早期診断法の確立、診療水準の向上を目的とする。

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、2008年4月から2012年3月31日までに本院を受診した褐色細胞腫・悪性褐色細胞腫の患者数及び診療情報を調査する。（倫理面への配慮）

本研究は、本学の倫理委員会に申請し、許可された。医学研究及び医療行為の対象となる個人の人権の擁護
ヘルシンキ宣言および文部科学省・厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針を遵守して、患者個人の人権は擁護される。

診療情報の調査は患者個人の特定が不可能な調査票を用い、被験者個人のプライバシーの保護に配慮した。連結可能匿名化は、当科で対応表を作成し施錠できる保管庫に厳重に保管し、データセンター、研究事務局、病理解析担当施設に通知しないこととした。

C. 研究結果

2009年度の褐色細胞腫全国疫学研究調査に登録した18例のうち2例は悪性であった。初回治療後転移巣判明までの期間は10年及び8年であった。2例ともCVD療法が施行され、尿中ノルメタネフリンが低下した。しかし1例においてはCVD療法に対し感受性がある縮小する転移巣と、化学療法経過中に新たに出現する転移巣もあり、感受性にHeterogeneityが存在することが示唆された。

D. 考察

当院症例では初回治療後転移が判明するまで 8-10 年を要した。初回の病理組織学的診断で良悪の診断を下す確実な方法が確立されていない現状では、全ての褐色細胞腫症例で定期的追跡検査を継続することが必須である。一方で、詳細な臨床データを経時的に蓄積しその予後を解明することにより、初回の病理組織学的所見と対比させ、悪性の病理組織マーカーを新たに見出し、その早期診断法の確立することが望まれる。今後これらの成績を統合し、経過観察に最適な臨床分子マーカーと検査頻度を見出す計画である。

E. 結論

褐色細胞腫は良性悪性の病理組織診断法が未だ確立されていないので、全ての症例において経年的経過観察が必要であるとともに、種々の臨床経過並びに検査成績を蓄積して病理組織と対比し、早期に良悪の鑑別可能な病理組織学的分子マーカーを同定できるようデータベース構築に協力する。

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 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。) 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

「悪性褐色細胞腫に関する研究」

分担研究者 山田 正信 群馬大学大学院病態制御内科講師
研究協力者 田口 亮 群馬大学大学院病態制御内科

研究要旨

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、その約10%が悪性腫瘍とされる。悪性褐色細胞腫は長期の経過をたどり、予後不良とされ、早期診断や再発予測、標準治療法の確立が急務である。今回、最近5年間で経験した悪性褐色細胞腫2例を抽出し、その臨床像を詳細に検討した。悪性褐色細胞腫の治療には患者個々の病態に合わせた手術療法や化学療法などの集学的治療によって、予後の改善を目指す必要がある。

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ラミン産生腫瘍であり、約10%が悪性腫瘍とされる。良性と悪性の鑑別は難しく、非クロマフィン組織への転移が見られた場合、悪性と診断できるが、良性と診断された後に転移巣が発見される症例もあり、初回診断時に確定診断を行うのは極めて困難である。悪性例では手術療法、化学療法、核医学療法などを組み合わせた多角的治療が行われるが、治療成績も明らかにされておらず、早期診断法や有効な治療法の確立が急務である。そこで今回私達は、最近5年間で悪性褐色細胞腫と診断し得た症例2例を抽出し、その臨床像を詳細に検討した。

B. 研究方法

過去5年間に当科で悪性褐色細胞腫と診断された症例を抽出し、その臨床像を後ろ向きに調査した。
(倫理面への配慮)匿名性などの個人情報の取り扱いに留意した。

C. 研究結果

過去5年間の悪性褐色細胞腫の自験例は以下2例であった。

【症例1】50代男性。【現病歴】健診を契機に径9cm大の左副腎腫瘍を指摘された。前医の精査にて褐色細胞腫が疑われ、翌年、開腹下腫瘍摘出術施行。病理組織ではNSE、クロモグラニンA陽性であり褐色細胞腫と診断。2年後、ノルアドレナリン優位のカテコラミン上昇や123I-MIBGシンチグラフィーにて肝、骨転移を認め、悪性褐色細胞腫と診断された。3回の131I-MIBG治療を施行したが、効果乏しく、CVD療法目的にて当科へ紹介となった。【既往歴・家族歴】特記すべき事項なし。【経過】123I-MIBGシンチグラフィーでは左後頭骨、頸椎、胸腰椎、両側肋骨、両側腸骨、右恥骨、肝内に多発性の異常集積を認めた。5クール目のCVD療法を施行したが、PDと効果乏しく、60歳で死亡となった。

【症例2】20代女性。【現病歴】高血圧の精査を契機に左後腹膜 paraganglioma (PGL)を認め、翌年、摘出術を施行。1年後、右卵巣に腫瘍を認めたため当科紹介となった。【既往歴】特記すべき事項なし。【家

族歴】母方祖母に PGL。【経過】ノルアドレナリン優位のカテコラミン高値を認め、MRI や FDG-PET などの所見から右卵巣の PGL 再発を疑い、切除術を施行。病理所見は PGL であった。1年後、FDG-PET にて腹腔内播種を認め、腹腔内腫瘍摘出術を施行。病理所見は前回同様 PGL であった。母方祖母に PGL の既往があることから遺伝子解析を施行したところ、SDHB 遺伝子の変異が同定された。その後、FDG-PET にて傍大動脈・左腸間膜・骨盤内に多数の転移所見を認め、現在 CVD 療法を施行中である。

D. 考察

悪性褐色細胞腫の 5 年生存率は 50%未満と考えられるが、個々の予後は様々であり、活動性の高い場合には 1～3 年で死亡する例がある一方、活動性の乏しい場合には 20 年以上の生存例もある。悪性褐色細胞腫の主な転移臓器は局所リンパ節、骨、肝臓、肺などである。当科でも、症例 1 は肝臓、骨、症例 2 は骨盤内、腹腔内、骨への転移を認め、悪性の診断に至った。悪性褐色細胞腫の治療は、手術療法、化学療法、核医学療法などを組み合わせた多角的治療が行われるが、悪性例の根治は非常に稀なのが現状である。症例 1 では手術療法、MIBG 内照射療法、CVD 療法を施行したが、発症より 5 年の経過で死亡した。症例 2 では 3 度の手術療法を行いつつも再発を認め、現在 CVD 療法を施行中である。また、症例 2 では SDHB 遺伝子変異が同定されたが、SDHB 変異陽性褐色細胞腫は、①非常に高率に悪性化する点、②高頻度に腹部の PGL を初発とする点などが報告されており、症例 2 ではいずれも合致した。SDHB 遺伝子診断の臨床的有用性はまだ確立されていないが、悪性マーカーとして利用することで、悪性例

の早期発見が期待される。

E. 結論

最近 5 年間で 2 症例の悪性褐色細胞腫を経験した。両症例ともに転移、再発を繰り返す難治性であり、悪性褐色細胞腫は患者個々の病態に合わせた集学的治療が必須である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1.Horiguchi K, Hashimoto K, Hashizume M, Masuo T, Suto M, Okajo J, Handa H, Kaneko Y, Yokoo H, Sasaki A, Okada S, Yamada M, Tsukamoto N, Nojima Y, Nakazato Y, Mori M.Primary bilateral adrenal diffuse large B-cell lymphoma demonstrating adrenal failure. Intern Med. 2010;49:2241-2246.

2.Nakajima Y, Yamada M, Horiguchi K, Satoh T, Hashimoto K, Tokuhiko E, Onigata K, Mori M. Resistance to thyroid hormone due to a novel thyroid hormone receptor mutant in a patient with hypothyroidism secondary to lingual thyroid and functional characterization of the mutant receptor. Thyroid. 2010 Aug;20(8):917-26

3.Yamada M, Horiguchi K, Umezawa R, Hashimoto K, Satoh T, Ozawa A, Shibusawa N, Monden T, Okada S, Shimizu H, Mori M. Troglitazone, a ligand of peroxisome proliferator-activated receptor- γ , stabilizes NUCB2 (Nesfatin) mRNA by activating the ERK1/2 pathway: isolation and characterization of the human NUCB2

gene. *Endocrinology*.
2010;151:2494-2503.

4. Hashimoto K, Ishida E, Miura A, Ozawa A, Shibusawa N, Satoh T, Okada S, Yamada M, Mori M. A liver X receptor (LXR)-beta alternative splicing variant (LXRBSV) is preferentially expressed in the pituitary. *Biochem Biophys Res Commun*. 2010 394:548-552.

2. 学会発表

1. Horiguchi K, Yamada M, Taguchi R, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Satoh T, Tosaka M, Yamada S, Mori M, Gsp mutations and the MLL-p27 pathway in pituitary adenoma, 14th International Congress of Endocrinology, Kyoto Japan, 2010

2. Garay Guerrero J, Shibusawa N, Horiguchi K, Nakajima Y, Ishida E, Hashimoto K, Satoh T, Yamada M, Mori M, Thyrotropin-releasing hormone affects gene expression in the islets of Langerhans of the pancreas, 14th International Congress of Endocrinology, Kyoto Japan, 2010

3. Yamada M, Horiguchi K, Hashimoto K, Sato T, Yamada S, Mori M, Hypothalamic-pituitary-thyroid axis in patients with pituitary adenoma: Analysis of 345 patients pre- and post- operation, International Thyroid Congress, Paris, 2010

4. 小澤厚志, 山田正信, 渋谷信行, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森昌朋, MEN1 遺伝子ヘテロ欠損マウスにおいて発症する膵内分泌腺腫瘍の定量的解析, 第 53 回日本糖尿病学会学術集会, 岡山, 2010

5. 小澤厚志, 山田正信, 堀口和彦,

田口亮, Stephen J Marx, 森昌朋, 多発性内分泌腫瘍症 1 型の腫瘍発生分子メカニズムの解明: モデルマウスの解析, 第 37 回日本神経内分泌学会学術集会, 京都, 2010

6. 田口亮, 山田正信, 堀口和彦, 小澤厚志, 渋谷信行, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森昌朋, 下垂体腫瘍など内分泌臓器特異的腫瘍発生を規定する *menin/MLL-p27 Kip1* の発現, 第 37 回日本神経内分泌学会学術集会, 京都, 2010

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

「良性および悪性褐色細胞腫の臨床像の比較に関する研究」

研究分担者 田辺 晶代 東京女子医科大学第二内科 講師

研究要旨

褐色細胞腫の約 10% は悪性であるが、臨床的に悪性と診断するのは困難である。本研究では自験例の良性および悪性褐色細胞腫の臨床的特徴を解析し比較した。40 例中良性 14 例、悪性 26 例であった。年齢分布、男女比は両者で差がなく、悪性では副腎外原発腫瘍、ノルアドレナリン（NA）単独産生腫瘍の頻度が有意に高かった。アドレナリン（A）は悪性では全例基準値内、良性では半数の症例で基準値を上回っていた。NA 値は両群ともに基準値を上回っていた。悪性の転移部位は骨が最も多かった。以上より、副腎外原発、NA 単独産生褐色細胞腫は悪性の頻度が高いと考え、長期にわたり再発、転移の有無につき経過観察する必要があると考えられた。

A. 研究目的

褐色細胞腫の約 10% は悪性であるが、悪性の診断根拠は多くの症例で非クロマフィン組織への遠隔転移の存在の有無のみである。臨床的、病理組織学的に悪性と診断するのは困難であり、系統的な治療法も確立されていない。本研究では自験例において、良性および悪性褐色細胞腫の臨床的特徴を解析し比較した。

B. 研究方法

平成 20 年 4 月から平成 22 年 11 月までに当施設で診療した 40 例の褐色細胞腫を対象とし、年齢、性別、病変部位、カテコールアミン値を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究では診療のために集積したデータを匿名化し、後ろ向きに解析した。本研究の結果から個人が特定されることや患者が利益や不利益を得ることはない。

C. 研究結果

40 例中良性 14 例、悪性 26 例であった。年齢分布、男女比は両者で差を認めなかった。悪性では良性と比較して副腎外原発

腫瘍の頻度が有意に高く（図 1）、なかでも腹部の副腎外原発腫瘍が最も多かった（図 2）。

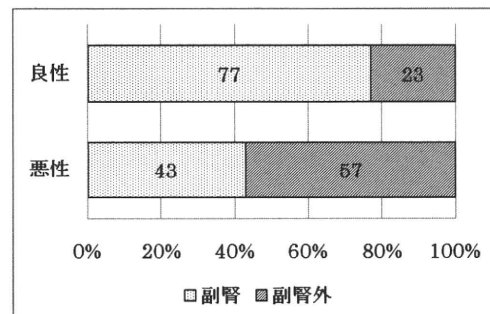


図 1. 褐色細胞腫の局在

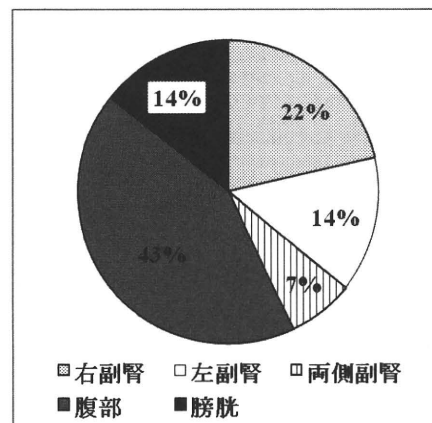


図 2. 悪性褐色細胞腫の局在

また悪性では良性と比較してノルアドレナリン（NA）単独産生腫瘍の頻度が有

意に高かった (図 3)。

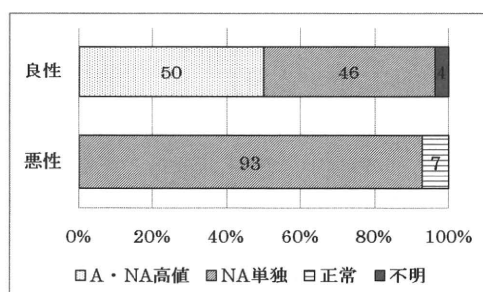


図 3. カテコラミンプロフィール

血中および尿中アドレナリン (A) 値は悪性では全例基準値内、良性では半数の症例で基準値を上回っていた。血中および尿中 NA 値は両群ともに基準値を上回っていた。

悪性の転移部位については、骨が最も多く、次いでリンパ節、肺、腹腔内、肝臓の順であった (図 4)。

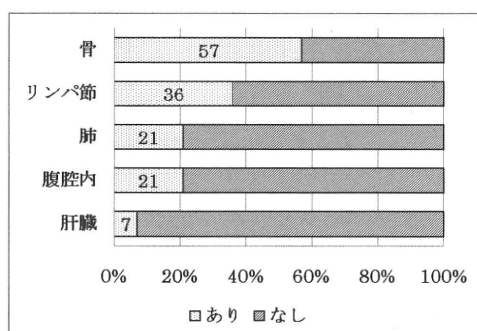


図 4 : 悪性褐色細胞腫の転移部位

D. 考察

年齢、性別、血中および尿中 NA 値では良性と悪性で差を認めず、両者の鑑別に際して有用な指標ではなかった。しかし、A 値が正常であること、副腎外原発、特に腹腔内腫瘍であることは悪性を疑う根拠となると考えられた。

E. 結論

副腎外原発、NA 単独産生褐色細胞腫は悪性の頻度が高いと考え、長期にわたり再発、転移の有無につき経過観察する必

要があると考えられる。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

田辺晶代、成瀬光荣、立木美香、津曲 綾、木村 瞳、肥塚直美：悪性褐色細胞腫の治療—CVD 化学療法について—第 22 回日本内分泌外科学会抄録集、p78, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（難治疾患克服研究事業）
分担研究報告書

「褐色細胞腫の診断および治療法の推進に関する研究」

研究分担者 平田 結喜緒 東京医科歯科大学大学院分子内分泌内科学 教授
研究協力者 吉本 貴宣 東京医科歯科大学医学部附属病院内分泌・代謝内科 助教

研究要旨

当施設の褐色細胞腫自験 14 例（年齢 52.4 ± 13.6 歳、男女比 4 : 3）につき、経時的な臨床情報（初回診断時、患者登録時、6 ヶ月毎の追跡調査時）を調査し解析した。14 例はパラグングリオーマ（2 例）、家族性（NF-1）（2 例）を含めすべて単発腫瘍であった。11 例で高血圧症が認められた（78.6%）。散发例（12 例）の大部分は副腎偶発腫によるものであり、多くは腹部超音波検査により検出された。無症候性（2 例）を含む全例で尿中カテコラミン排泄量の増加と ^{131}I -MIBG シンチグラフィが陽性となり、それぞれ本症のスクリーニング、確定診断に有用であった。腫瘍を摘出した 13 例全例で術後カテコラミンが正常化し、術後経過（平均観察期間 2.6 ± 1.2 年）での再発・転移は認められなかったが、今後慎重な経過観察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より発生するカテコールアミン産生腫瘍である。多くは適切な手術により寛治するが、良性か悪性かの鑑別が難しく、当初、良性と診断されたにも拘らず、後年になり転移巣が発見され、悪性と判明する症例がある。悪性褐色細胞腫の臨床経過は 1～15 年（平均 7.4 年）と長く緩徐かつ進行性に増悪する。有効な治療法が未確立の難治性疾患で、早期診断法、有効な治療法の確立が急務である。2009 年度の全国疫学調査での推計患者数は約 2900 例、悪性はその約 11% であった。

本研究では 2009 年度の全国疫学調査に基づき、症例登録による治療成績・予後の解明と、病理組織マーカー策定による早期診断法の確立、診療水準の向上を目的とする。

B. 研究方法

平成 20 年 4 月 1 日から当院に外来・入院治療を受けた褐色細胞腫（良性、悪性）患者（年齢、性別不問）で研究への協力を文書で説明し、同意を文書で取得し得た患者を対象とした。

初年度は、UMIN の臨床研究登録システムに対象患者の基本データ、経時的な臨床情報（初回診断時、患者登録時、6 ヶ月毎の追跡調査時）を調査、登録した。更に、悪性が示唆される症例については複数の内分泌病理専門医による未染色病理標本の集中解析を実施し、臨床所見との対応から病理組織解析による早期診断法の確立を目指す。

（倫理面への配慮）

本研究は、説明文書を用いて文書による同意（または口頭同意とカルテ記載）を取得した患者の診療に際して取得した基本検査データ、臨床情報、手術に際して

得られる病理組織標本の二次利用に基づくものである。診療情報、既存病理標本の調査・登録は連結可能匿名化とし、被験者個人のプライバシーの保護に配慮した。

C. 研究結果

褐色細胞腫登録症例のまとめ

調査対象期間に当院で診療した褐色細胞腫は14症例を表に示す。男女比(4:3)、年齢(52.4 ± 13.6 歳)であり、副腎褐色細胞腫12例(右7、左5)、パラグングリオーマ2例(症例2、4)はいずれも後腹膜腫瘍であった。

診断の契機としては、健診等の画像診断で副腎偶発腫としての発見されたものが9例、うち8例が腹部超音波検査によるものであった。発作性の血圧上昇を伴った頭痛、吐気・嘔吐、冷汗などの典型症状より疑われ診断されたのは3例(症例2、11、13)であったが、詳細な病歴聴取により偶発腫として発見された9例中6例に上記典型症状を認めた。また神経線維腫症(NF-1)による褐色細胞腫を2例(症例6、10)認めた。高血圧症は11例(発作型5例、持続2例、混合型4例)に認められた。正常血圧例は3例(症例1、6、10)あり、うち症例1、6は無症候性、症例10はNF-1で小脳星細胞腫とたこつぼ型心筋症を合併した。

診断時、24h尿中カテコラミン排泄量はアドレナリン($295 \pm 495 \mu\text{g}/\text{日}$ 、基準値:1-23)、ノルアドレナリン($1090 \pm 1100 \mu\text{g}/\text{日}$ 、基準値:29-120)、メタネフリン($3481 \pm 7679 \mu\text{g}/\text{日}$ 、基準値:50-200)、ノルメタネフリン($3917 \pm 4044 \mu\text{g}/\text{日}$ 、基準値:100-280)であった。アドレナリン優位型は9例全例が副腎褐色細胞腫であり、ノルアドレナリン優位型は5例ではパラグングリオーマ2例に加え、副腎

褐色細胞腫3例(症例3、6、12)が含まれた。画像診断では、14例全例に単発腫瘍が認められ、副腎CTでの最大腫瘍径($46.9 \pm 17.4 \text{ mm}$)、12症例は径35mm以上であった。131I-MIBGは全例で陽性であった。

左心室壁在血栓を伴うたこつぼ型心筋症の合併により経過観察となった症例10を除く13例で腫瘍摘出術が施行され、全例で術後血中、尿中カテコラミン値の正常化が認められた。術後の平均観察期間(2.6 ± 1.2 年)、で再発および転移巣の出現は認められていない。

D. 考察

自験14症例では、副腎外発生例2例(14.3%)、家族内発症例2例(14.3%)認められた。褐色細胞腫の大部分が孤発性、片側副腎発生の良性腫瘍であるが、約10%に例外があるという従来報告に合致するものであった1。

診断の契機としては、孤発例12例中9例(75%)が健診や他疾患関連の腹部画像診断による偶発腫として発見されており、うち8例が腹部超音波検査にて検出された。その理由として、褐色細胞腫は他の副腎腫瘍と比し、腫瘍径が大きく腹部超音波検査でも検出が比較的容易なためと考えられる。実際に自験14例中12例(85.7%)で腫瘍径が35mm以上であった。また、腹部超音波検査は健診や種々のCommon diseaseの診療でルーチンの画像検査として汎用されていることから、検査対象者の裾野の広がりも褐色細胞腫の早期発見に寄与したものと考えられる。

褐色細胞腫の特徴的な臨床症状である、発作性の血圧上昇を伴った頭痛、吐気・嘔吐、冷汗を契機に診断に至ったのは3例のみであったが、詳細な問診により偶発腫を契機に診断された9例中6例に同

様の症状を確認、また 14 例中 11 例に高血圧症が確認された。したがって副腎偶発腫として診断された褐色細胞腫の多くは症候性であり、副腎偶発腫から本症を的確に診断することが重要と考えられる。内分泌検査では、無症候例 2 例を含む全例で尿中カテコラミン排泄の増加が認められた。尿中メタネフリン、ノルメタネフリン排泄量測定は無症候性も含めた褐色細胞腫のスクリーニング検査として有用と考えられる。副腎褐色細胞腫 12 例中 10 例はアドレナリン優位型を、パラガングリオーマ 2 例はいずれもノルアドレナリン優位型を示した。アドレナリン産生腫瘍の大部分は副腎由来で、ノルアドレナリン産生腫瘍は副腎外に多い事と合致する。

自験 14 例全例で 131I-MIBG シンチグラフィが陽性であった。一般に本検査は特異度はほぼ 100% であるが、感度は 85~90% と報告されており 1, 2、感度が低い理由として、シンチグラフィの空間分解能が低く、小さな腫瘍の描出が困難なためと考えられている。自験例では大部分の症例で腫瘍が 35mm 以上と大きかったことが高い陽性率に結びついたと考えられる。

自験例 2 例（症例 10、14）で家族歴の明らかな NF-1 症例を認めた。症例 10 では家族歴は不明であったが、カフェレ斑、再発を繰り返す小脳星細胞腫の合併より診断された。本症例ではたこつぼ心筋症が合併しており、高カテコラミン血症の関与が示唆された。症例 14 では家族歴が明らかで仙骨部に神経線維腫が併発しており、褐色細胞腫の転移巣の可能性も示唆されたが、131I-MIBG シンチグラフィ陰性、術後のカテコラミン正常化より否定された。本症例では右副腎部の腫瘍は交感神

経節をまきこんでおり傍神経節細胞腫の可能性も否定できないため、現在組織所見を検討中である。

手術例全例で、術後カテコラミンは正常化し、観察期間内での再発および転移巣の出現を認めず、現時点で自験例に悪性例は認められなかった。しかし、悪性褐色細胞腫は術後数年以上経てから遠隔転移で初めて診断がつく場合も少なくなく、長期の経過観察が必要である。特にパラガングリオーマでは悪性の可能性が高く 3、慎重な経過観察が重要と考えられる。

E. 結論

自験例の検討より、褐色細胞腫は画像診断上の副腎偶発腫を契機に診断される場合が多く、スクリーニングとして尿カテコラミン測定、確定診断として 131I-MIBG シンチグラフィが有用である。自験 14 例は現時点で良性と考えられるが、悪性は術後数年以上経てから遠隔転移で初めて診断がつく場合も少なくなく、長期の経過観察が必要である。特にパラガングリオーマでは悪性の頻度が高く、慎重な経過観察が重要である。

参考文献

1. 名和田新、他：副腎ホルモン産生異常症の全国調査、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.
2. Lynn MD et al.: Pheochromocytoma and normal adrenal medulla: improve visualization with I-123 MIBG scintigraphy. Radiology1985;155:789-792.
3. Ayala-Ramirez M. et al.: Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with

pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. J Clin Endocrinol Metab. 2010 (E-pub ahead of print)

F. 健康危険情報

特記なし。

G. 研究発表

論文発表

1. Doi M, Sugiyama T, Izumiya H, Yoshimoto T, Hirata Y. Clinical features and management of ectopic ACTH syndrome at a single institute in Japan. Endocr J. 2010;57(12):1061-9.
2. Sekizawa N, Yoshimoto T, Izumiya H, Hirata Y. Distinct uptake of (18)F-fluorodeoxyglucose by brown adipose tissue with a catecholamine-secreting tumor. Intern Med. 2010;49(21):2363.
3. Sugiyama M, Sugiyama T, Yamaguchi M, Izumiya H, Yoshimoto T, Kishino M, Akashi T, Hirata Y. Successful localization of ectopic ACTH-secreting bronchial carcinoid by selective pulmonary arterial sampling. Endocr J. 2010;57(11):959-64.
4. Wago T, Yoshimoto T, Akaza I, Tsuchiya K, Izumiya H, Doi M, Hirata Y. Improvement of endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes after treatment with telmisartan. Hypertens Res. 2010;33(8):796-801.
5. Akaza I, Yoshimoto T, Tsuchiya K,

Hirata Y. Endothelial dysfunction associated with hypercortisolism is reversible in Cushing's syndrome. Endocr J. 2010;57(3):245-52.

6. Sakurada M, Yoshimoto T, Sekizawa N, Hirono Y, Suzuki N, Hirata Y. Vasculoprotective effect of cilostazol in aldosterone-induced hypertensive rats. Hypertens Res. 2010;33(3):229-35.

7. Tateno T, Kato M, Tani Y, Yoshimoto T, Oki Y, Hirata Y. Processing of high-molecular-weight form adrenocorticotropin in human adrenocorticotropin-secreting tumor cell line (DMS-79) after transfection of prohormone convertase 1/3 gene. J Endocrinol Invest. 2010;33(2):113-7.

学会発表

1. 平田結喜緒：「内分泌高血圧の診断と治療のアップデート」第107回日本内科学会 教育講演 2010（日本内科学会雑誌99巻Suppl. Page 101-102, 2010）
 2. 山崎循、大橋琢也、小宮力、佐藤文紀、比嘉陽代、西田賢司、辻野元祥、平田結喜緒：「巨大嚢胞形成をきたした褐色細胞腫の1例」第83回日本内分泌学会学術総会 2010（日本内分泌学会雑誌86巻1号 Page 155 2010）
 3. 大橋琢也、小宮力、佐藤文紀、比嘉陽代、西田賢司、辻野元祥、平田結喜緒：「大量デキサメサゾン抑制試験で高血圧クリーゼをきたした褐色細胞腫の1例」第83回日本内分泌学会学術総会 2010（日本内分泌学会雑誌86巻1号 Page 153 2010）
- H. 知的財産の出願・登録状況
特記なし。

表 褐色細胞腫登録症例 (自験例 14 例)

症例	年齢性別	診断契機	高血圧	腫瘍種類・部位	術前尿メタネリン (μg/日)	術前尿ノルメタネリン (μg/日)	CT 所見腫瘍(mm)	¹³¹ I-MIBG	手術の有無・術後矯正正常化	術後再発観察期間 (年)
1	57 男	偶発腫	(-)	左副腎	410	600	42x40	(+)	(+, +)	(-) 4
2	28 女	発作	(+)	後腹膜	140	4800	60x52	(+)	(+, +)	(-) 4
3	73 女	偶発腫	(+)	左副腎	120	1900	35x30	(+)	(+, +)	(-) 2
4	51 男	偶発腫	(+)	後腹膜	96	12200	81x76	(+)	(+, +)	(-) 1.8
5	64 女	偶発腫	(+)	右副腎	7250	2420	65x55	(+)	(+, +)	(-) 1.6
6	62 男	偶発腫	(-)	右副腎	150	1330	23x21	(+)	(+, +)	(-) 3
7	62 女	偶発腫	(+)	右副腎	1100	5300	40x35	(+)	(+, +)	(-) 4.1
8	52 男	偶発腫	(+)	左副腎	544	224	35x34	(+)	(+, +)	(-) 1.6
9	46 女	偶発腫	(+)	左副腎	2970	2590	45x40	(+)	(+, +)	(-) 3
10	47 女	カクレ斑 心筋症	(-)	右副腎 (NF-1)	1600	1390	22x17	(+)	(- /)	
11	38 男	発作	(+)	右副腎	1960	1960	36x34	(+)	(+, +)	(-) 3.2
12	72 男	偶発腫	(+)	左副腎	230	1870	48x31	(+)	(+, +)	(-) 2.2
13	34 男	発作	(+)	右副腎	2860	5060	54x46	(+)	(+, +)	(-) 3.4
14	47 男	家族歴 発作	(+)	右副腎 (NF-1)	29300	13200	70x50	(+)	(+, +)	(-) 0

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

「悪性パラグングリオーマが疑われる二例に関する研究」

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

2010年4月以降に、新たに所属診療科で悪性パラグングリオーマが疑われる二症例を経験したため、これらをまとめて、本研究班で策定した診断基準（案）やPheo-Netの有用性等について論じた。今回の二症例は、MIBGシンチグラフィで異常集積がなく、カテコラミン産生も典型的な過剰状態を示さなかった。さらに、CT像（腫瘍内の卵殻状石灰化像）や病理所見（クロモグラニンA染色陰性）においても非典型的所見を呈したため、診断自体に苦慮した。このうちの一例は合併する心疾患（閉塞性肥大型心筋症）のため手術リスクが非常に高いと考えられ、治療にも苦慮したが、最終的には各科の連携による集学的治療体制が奏功した。

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随伴所見がなくとも、遺伝的背景を有する内分泌症候群の一部のことがあり、一部は将来的に悪性になる可能性がある。しかし、従来は初発時の悪性度診断が困難であった。このため、新たな病理診断法やSDHB遺伝子検査などの遺伝学的診断法の可能性が探られつつある。2010年4月以降に、我々の施設で新たに悪性パラグングリオーマと臨床的に強く疑われる二例を経験した。これらは、種々の点で非典型的で、診断と治療の両面で苦慮したため、臨床的特徴などをまとめて考察を加えた。

B. 研究方法

2010年4月以降に、新たに悪性パラグングリオーマと臨床的に強く疑われる症例を病歴調査し特徴をまとめた。（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

2010年4月以降に、新たに悪性パラガ

ングリオーマが臨床的に疑われる自験例は以下の二例であった。

1. 症例1：40歳、女性。

【主訴】特になし。【現病歴】従来より肥満があり、健診で高血圧を指摘されていた。10年前、体重80kg（BMI 33.3）でBP190/100mmHgとなり薬物療法を始めたが、約1年後に自己中断した。この頃、体調不良のため1年間で10～15kg体重減少し、その後、家庭血圧SBP130mmHg程度となり、頭痛等の症状もなかった。2008年、左側腹部痛を主訴に某外科受診し、CTで左副腎部に、リング状石灰化を内部に有する35mm大の不整形低吸収腫瘍を認めた。尿・血中ノルアドレナリン高値のため（血中ノルアドレナリン2037pg/ml[100-450]、尿中ノルアドレナリン242.6μg/day[48.6-168.4]）、ホルモン産生腫瘍の可能性等から同腫瘍の摘出除を検討されて、2008年当科紹介受診。外来では尿メタネフリン2分画が0.92mg/gCre、1.17mg/gCreのため褐色細胞腫が疑われて、2009年当科入院となる。

【既往歴】【家族歴】【生活歴】特記事項なし。
【入院時現症】独歩入院。BH 155.0cm, BW 68.0kg (BMI 28.3)。BP 右 134/86mmHg, 左 128/86mmHg, HR 83/min・整, <心音> I →, II →, III (-), IV (-), 胸骨左縁第 2 肋間に全収縮期雑音あり (Levine V/VI)。

【検査所見】

<内分泌学的検査>①尿メタネフリン 2 分画: 1.51mg/day, 1.04mg/day。②クロニジン負荷試験 [負荷前→負荷後]: アドレナリン (pg/ml) 22→10, ノルアドレナリン (pg/ml) 731→493, ドパミン (pg/ml) 120→82。③血中ホルモン基礎値など: PRA 0.8 ng/ml/hr, PAC 78 pg/ml, ACTH 46 pg/ml, CS 14.9 μg/dl, DHEA-S 155 μg/dl, BNP 288 pg/ml。

<腹部 CT>左副腎部腫瘍は 35mm 大。内部に 21mm の卵殻状石灰化あり脂肪成分はない。

<MIBG シンチグラフィー>左副腎部に異常集積像なし。

<18F-FDG-PET>左副腎腫瘍に対応し高度の集積増加。

<ECG> sinus rhythm, HR 82 整、ST 変化と ECG-LVH あり (SV1+RV5=6.5mV)。

<UCG> IVS 14mm, PW 17mm, EF 80%, LV small size, LVH(+), asynergy(-): 全周性高度肥大。左室内腔狭小化あり。左室流出路で収縮末期圧較差 105mmHg の高度流出路狭窄を伴う。

【治療経過】紹介時より、ノルアドレナリン優位型の左副腎原発褐色細胞腫の可能性が考えられたが、腹部 CT、MIBG シンチグラフィー、クロニジン負荷試験の結果はいずれも非典型的所見で診断は確定的ではなかった。さらに、閉塞性肥大型心筋症様の心病変のため、α遮断薬による通常の術前薬物治療が行いにくかった。しかし、心病変が改善しなければ手術リス

クが非常に高いと考えられ、α遮断薬を含めた薬物療法を試み、次いで右心テンポラリーペーシングによる左室流出路圧較差の改善を試みたが共に成功しなかった。さらに、心臓電気生理学的検査法を試み、特異的に右室心尖部 AV ペーシングにより左室流出路圧較差を改善させることができたため、この方法での術中ペーシング下に左副腎部腫瘍摘出術を合併症なく行うことができた。

【病理診断】 Extra-adrenal

retroperitoneal paraganglioma。

56x35x28mm 大の多結節状充実性腫瘍で、腫瘍断面は灰色、黄色、出血調の部分など多彩な色調を呈し、脂肪織への浸潤像、辺縁部に既存末梢神経が腫瘍胞巣に巻き込まれている像が散見され、静脈侵襲も見られた。免疫組織化学的にクロモグラニン A 染色陽性。

【症例のまとめ】肥満高血圧と左副腎部腫瘍を呈し、カテコラミン産生が著明でなく、MIBG シンチグラフィー陰性で非典型的 CT 像を呈したパラガングリオーマの 40 歳女性。閉塞性肥大型心筋症のため手術リスクが高かったが、各科連携による集学的治療が奏功した。臨床的特徴に加えて、病理診断も PASS スコアを勘案すれば悪性の可能性が考慮され、慎重に経過観察中である。

2. 症例 2: 63 歳、女性。

【主訴】特になし。【現病歴と経過】1997 年に人間ドックで 9cm 大の右副腎部偶発腫を認め、CT で褐色細胞腫が疑われ当院泌尿器科受診。造影 CT で内部出血と実質部の増強効果を認め褐色細胞腫に合致するが、各種副腎ホルモンの明らかな過剰分泌なく、アドステロールシンチグラフィー、MIBG シンチグラフィーの異常集積を認めなかった。腫瘍摘出目的の開腹

術中に腫瘍に隣接する正常右副腎を認めためパラグングリオーマが疑われた。2010年CTでは胸膜多発結節、縦隔結節を指摘。FDG-PETで両側胸膜に沿う高集積を認め、パラグングリオーマの胸膜転移が疑われたが、尿中メタネフリン二分画の上昇なく、MIBGシンチグラフィの異常集積像はなかった。パラグングリオーマないし悪性黒色腫の胸膜転移、胸膜中皮腫等の鑑別のため、胸膜生検し、病理でパラグングリオーマ播種の診断となった。

【既往歴】 臍管内乳頭粘液性腫瘍、

【家族歴】 【生活歴】 特記事項なし。

【入院時現症】

BH162.6cm, BW62.9kg(BMI23.7)。BP 148/70

mmHg, PR 70/min・整。臍部より心窩部にL字型手術痕、右胸部にも手術痕あり。

【検査所見】

＜内分泌学的検査＞①尿メタネフリン 2分画：0.3mg/day, 0.225mg/day。②血中ホルモン基礎値：アドレナリン 5 pg/ml, ノルアドレナリン 261pg/ml, ドパミン 8pg/ml, PRA1.3ng/ml/hr, PAC114pg/ml, ACTH22pg/ml, CS8.0 μg/dl, DHEA-S144 μg/dl。

＜胸部腹部 CT＞悪性パラグングリオーマの胸膜播種、心膜転移、多発肺転移疑い。

＜MIBG シンチグラフィ＞縦隔、胸膜、肺に明らかな異常集積像なし。

＜18F-FDG-PET＞左右胸膜に沿う高度集積が多発。

【病理診断】①胸膜生検：Right pleural dissemination of paraganglioma, biopsy。免疫組織化学的にクロモグラニン A 染色陰性 (②の初発組織も今回検討し陰性)。②右副腎部腫瘍 (1997年)：Extra-adrenal retroperitoneal paraganglioma。

【入院後の経過】 初発病変は左副腎部の後腹膜部パラグングリオーマで、術後 13 年目の再発時は、カテコラミン分泌異常や MIBG 取り込みはないが、生検胸膜病理所見からパラグングリオーマが疑われた。ただし、追加で行ったクロモグラニン A 染色は、初発病変 (後腹膜部パラグングリオーマ) も今回の胸膜組織も陰性で、褐色細胞腫 / パラグングリオーマとしては非典型的であった。鑑別診断として、低分化度神経内分泌腫瘍のカルチノイドも考えられたが、原発巣が後腹膜腫瘍であることは非典型的で、悪性パラグングリオーマの可能性が強いと考えられた。

【症例のまとめ】 原発巣の手術後 13 年目に縦隔転移、胸膜播種、多発肺内転移で再発した悪性パラグングリオーマと考えられる症例である。初発時もカテコラミン過剰産生はなく、MIBG シンチグラフィで異常集積がなかった。現在、FDG-PET で両側胸膜に高度集積を認め、パラグングリオーマの胸膜播種の病理診断となった。その後、再発巣は増大傾向のため、治療方針を慎重に検討中である。

D. 考察

今回我々が経験した二例は、MIBG シンチグラフィで異常集積像がなく、カテコラミン産生でも典型的な過剰状態を示さなかった。さらに、CT 像や病理所見でも非典型的所見を呈したために診断自体に苦慮した。実際、本研究班で策定した褐色細胞腫 / パラグングリオーマの診断基準 (案) 改訂版にあてはめると、手術前の時点では、症例 1 は「疑い例」にとどまり、症例 2 は「疑い例」にも至らなかった。特に症例 2 は、13 年前の腹部パラグングリオーマの再発例と考えられるが、初発、再発のどちらにおいても、「カテコラミン過剰産生なく、かつ MIBG シンチグ