

ラフィー陰性」のため、本研究班の診断基準（案）ではパラガングリオーマの診断には至らなかった。昨年度の本研究班で報告したように、我々は以前にも「カテコラミン過剰産生なく、かつ MIBG シンチグラフィー陰性」の悪性パラガングリオーマを経験している。従って、同様の症例は今回の診断基準（案）では診断されない可能性がある。

この「カテコラミン過剰産生なく、かつ MIBG シンチグラフィー陰性」のパラガングリオーマを診断するには、1) 18F-FDG-PET 検査での高度集積像、2) 血中クロモグラニン A 濃度の高値、を診断補助項目として新たに採用することや、3) MIBG シンチグラフィーグラフィーの検出感度を高めること、4) MRI 所見として「多血性腫瘍や腫瘍血管の存在」を加味することが考えられる。1) は我々が経験した二症例で実際に有用であった。4) も提示した症例 1 で T2 強調画像での高信号に加えて、実際に見られた所見である。3) の MIBG シンチグラフィーは、所属施設の現行法は 111MBq の 123I を用いる方法で、これは 131I より安全かつ鮮明な画像が得られるはずである。しかし、222MBq の

123I を用いれば病変の検出感度がさらに高まる可能性があり、今後はこの方法を新たな選択肢として検討したい。MIBG シンチグラフィーのこの改善法は、本研究班で運営中の Pheo-Net で最近議論された点であり、Pheo-Net システムは、褐色細胞腫 / パラガングリオーマの診療においてしばしば不可欠となる「各科の連携による集学的治療体制」を促進する可能性が考えられる。

E. 結論

所属診療科において 2010 年 4 月以降に経験した悪性パラガングリオーマが疑われる二例をまとめた。非典型的所見のため二例ともに診断に苦慮した。本研究班の診断基準案でも、「カテコラミン過剰産生なく、かつ MIBG シンチグラフィー陰性」のパラガングリオーマは診断例とならない可能性が考えられるため、その場合の補助診断項目を論じるとともに、本研究班の Pheo-Net システムの有用性について言及した。

F. 研究発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

(表) 悪性パラガングリオーマが疑われる二症例のまとめ

褐色細胞腫/パラガングリオーマの診断基準(案)				
(平成22年3月5日改訂版)			症例 1	症例 2
必須項目			合致	合致
副項目	1. 病理所見	クロモグラニンA染色	陽性	陰性
	2. 検査所見	1) 尿中アドレナリン等	陰性	NA
		2) 尿中メタネフリン等	陽性	陰性
		3) クロニジン試験	陽性	NA
	3. 画像所見	1) MIBGシンチ	陰性	陰性
		2) MRI (T2強調画像)	陽性	NA
基準(案)による診断結果				
		手術前	疑い例	疑い例に至らず
		手術(生検)後	確実例	疑い例に至らず

(注) NA : 未評価

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

「褐色細胞腫の診断および治療法の推進に関する研究」

研究分担者 柴田 洋孝 慶應義塾大学医学部内科 専任講師

研究要旨

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

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

C. 研究結果

今年度 1 年間で、当院にて褐色細胞腫と診断され、手術治療を受けた症例は、良性褐色細胞腫 8 例であった。病理所見で悪性を疑う所見の症例はなく、また遠隔転移なども認めていない。狭窄性（機械性）イレウスと思われる病態を呈し、 α ブロッカー投与が症状改善に著効した悪性褐色細胞腫の 1 例を経験したので、論文報告を行った。

D. 考察

褐色細胞腫診断基準に基づき褐色細胞腫と診断された今年度の 8 症例は、全症例手術治療が施行され、病理診断は良性褐色細胞腫であった。本研究の解析結果からも、多くの悪性褐色細胞腫は初診には良性と診断されていることから、今後長期にわたる経過観察が必要と考えている。

E. 結論

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

F. 健康危険情報（総括研究報告書にて
まとめて記載）

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yamaguchi S, Shibata H, Miyashita K,
Kurihara I, Murai-Takeda A, Mitsuishi
Y, Motosugi Y, Saito Y, Hayashi K,
Itoh H. Gastrointestinal
pseudo-obstruction after
debulking surgery of malignant
pheochromocytoma, improved by
intravenous administration of
alpha-adrenergic receptor blocker,
phentolamine. Hypertens Res. 2010
Jul;33(7):753-4

2. 学会発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

上記該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

「聖マリアンナ医科大学における褐色細胞腫症例の臨床的解析」

研究分担者 方波見 卓行 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院
代謝・内分泌内科 部長・准教授

研究要旨

本研究班の大規模疫学調査により、我が国においても悪性褐色細胞腫の占める割合は約 10% で、副腎外・腹部発生例に多いことが明らかとなった。しかし悪性化に関わる予知因子、悪性例の病理診断法や治療法、長期予後は明らかでない。そこで本研究ではこれら問題点の解明を目的に構築された疾患レジストリーシステムに当大学通院例を登録し、合わせて該当例の登録時における解析を行なった。

登録症例は悪性 8 例（男性 4, 女性 4 名）、良性 11 例（男性 4, 女性 7 名）の計 19 例であった。良性 11 例の年齢は 27 ～ 84 歳で、病変部位は腹部副腎外の 2 例を除き副腎性であった。高齢（78 と 84 歳）の 2 例と手術浸襲が極めて高いと判定された 1 例を除き、手術が行われたが、周術期に大きな合併症は認められなかった。

悪性例では登録該当期間以外に受診した 2 例も含めた 10 例につき検討した。初発部位は副腎外発生が大多数（8 例）を占めたが、副腎性も 2 例あった。初回手術で悪性と診断されたのは 1 例のみで、他の 9 例での初回診断～悪性と診断されるまでの期間は 7.7 ± 8.6 年（平均 ± 標準偏差）で、10 年以上の例が 4 例あった。1 例を除き再発・転移に対して CVD 療法を行ったが、この内の 2 例は死亡した。

褐色細胞腫では良悪性の診断、悪性例の予知。治療法確立に大きな問題があり、継続的な調査研究を行う必要である。

A. 研究目的

昨年公表した本研究班の大規模な疫学調査により、我が国においても褐色細胞腫中の悪性例の占める割合は約 10% で、副腎外・腹部発生例に多いことが明らかとなった。しかし悪性化に関わる予知因子、悪性例の病理診断法や治療法、長期予後は明らかでない。そこで本研究ではこれら問題点の解明を目的に構築された疾患レジストリーシステムに当大学通院例を登録するとともに、該当例の登録時における解析を行なった。

B. 研究方法

対象は 2008 年 4 月 1 日～ 2011 年 12 月

31 の期間に聖マリアンナ医科大学を受診した褐色細胞腫患者。年齢、性、褐色細胞腫や関連疾患の家族歴、初回診断時の良悪性、病変部位、ホルモンプロファイル、初回治療法、登録時までの臨床経過や治療内容、ホルモンプロファイル等を解析した。悪性例では該当期間以外に受診した 2 例も加えて検討を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は当院倫理委員会により承認され、データは連結・匿名化後に登録・解析した。

C. 研究結果

登録症例は悪性 8 例（男性 4, 女性 4 名）、良性 11 例（男性 4, 女性 7 名）の計 19 例

であった。

良性 11 例の年齢は 27 ～ 84 歳で、VHL と MEN と診断された例が各 1 例あった。病変部位は腹部副腎外の 2 例を除き副腎で副腎発生例が多数を占めた。治療は 8 例で手術が施行された、周術期の大きな合併症はなかった。高齢 (78 歳と 84 歳) の 2 例と大血管を取り囲むように腫瘍が多発し手術浸襲が極めて高いと判定された 1 例 (47 歳) では保存的加療を選択した。

47 歳の例では必要十分量の α ブロッカーが投与されていたが、腫瘍内出血によるクリーゼを経過中併発した。塞栓術を施行し、改善が得られ、現在も通院している。観察期間は 1 年～ 11 年と術後まもない例もあるが、全例明らかな再発転移はない。なお観察期間中の転医が 2 例あった。

当施設での悪性例は今回登録した 8 名と期間外に受診した 2 例の計 10 名であった。調査該当期間中の死亡は 2 例で、該当期間以前の死亡が 1 例、通院自己中止による転帰不明が 1 例ある。初発部位は良性例とは対照的に、副腎外発生が 8 例 (うち 1 例は副腎外と副腎の多発例) と大多数を占め、膀胱原発の 1 例を除き腹部のパラガングリオーマであった。

初回手術の検体で病理学的に悪性と診断されたのはわずかに 1 例で、この例では初診時すでにリンパ節転移が認められた。他の 9 例は当初良性とされたが、後に転移・再発が明らかとなった。

初回診断から悪性と診断されるまでに要した期間は 7.7 ± 8.6 年 (平均 \pm 標準偏差) で、10 年以上の例が 4 例存在した。転移は骨、リンパ節が各 7 例、肝と肺が各 3 例に認められた。1 例 (悪性と診断後約 3 年で死亡) を除き再発・転移巣に対して CVD 療法を主体とした集学的治療を行ったが、9 例中の 2 例で進行が十分制御できず

死亡した。

D. 考察

初回の手術検体で悪性と診断された例は少なく、本症での良悪性に関する病理診断の難しさが再認識された。悪性例での発生部位は副腎外、腹部が 80% で大多数を占め、このような例では一層の注意深い経過観察を要するが、一部の副腎発生例でも転移を認めた。副腎性での悪性予知因子同定も今後の重要な検討課題といえる。

悪性例に対し CVD 療法を含む加療を行った。効果は症例により様々であったが、同じ CVD 無効例でも急速に進行増大する例、進行が緩徐な例の両者があり今後この相違の原因解明が望まれる。また CVD 無効例に対しこれまで報告された化学療法を行ったが効果不十分であり、分子標的薬を含む新規治療法の臨床試験開始は喫緊の課題である。

E. 結論

該当期間に当施設を受診した悪性褐色細胞腫 8 例と良性褐色細胞腫 11 例の計 19 例を登録し、その臨床像や治療法・治療効果につき解析した。褐色細胞腫では良悪性の診断、悪性例の予知。治療に大きな課題があり、継続的な調査、研究を行う必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

「褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究」

研究分担者 櫻井 晃洋 信州大学医学部 准教授

研究要旨

長野県は比較的人口の社会移動が小さい地域であり、疾患の疫学的な経時観察を行なうのに適した環境にある。この利点を生かし、褐色細胞腫についての独自のデータベースを構築した。このデータベースは全国のデータベースとは独立しているが情報の共有が可能になっている。まだ稼動して間もないが、今後の患者管理、疫学情報収集に有用と考えられる。

A. 研究目的

長野県は比較的人口の社会移動が小さい地域であり、かつ医師の異動も比較的小さい。これは長期の診療を必要とする疾患の疫学的な経時観察を行なうのに適した環境であり、褐色細胞腫についてもあてはまる。信州大学医学部附属病院糖尿病・内分泌代謝内科では、この利点を生かして褐色細胞腫の長期経過についての知見を得るとともに、自科での診療に活用すべく独自のデータベースを構築した。

B. 研究方法

信州大学医学部附属病院では褐色細胞腫患者の経過を長期間にわたって追跡できるように、独自のデータベースを構築した。全例をデータベース登録し、6ヶ月毎に様々な項目を継続的に調査していく。調査項目は、患者基本情報、診断時期、診断時の病変部位と転移巣の有無、家族歴の有無、診断時の尿中カテコールアミン値、治療の有無と治療法。登録後6ヶ月毎に、診断と病変部位の変化の有無、転移巣の有無、転帰、尿中カテコールアミン値を follow していく。今回は2008年4月1日から2011年1月までに当院を受診した褐色細胞腫の患者についてまと

めた。

C. 研究結果

期間中の登録数は男性9名、女性23名の計32名であった。年齢層は、20歳代2名、30歳代3名、40歳代4名、50歳代8名、60歳代8名、70歳代7名であった。4例に家族歴を認めた。全員が生存中である。診断時の病変部位は、副腎が24名、副腎外が8名であった。診断時尿中カテコールアミン測定例25名のうち、1名は尿中カテコールアミンが正常範囲内であり、診断時の病変部位は副腎外であった。

1例は未治療、31例に病変部位の摘出術が行われていた。1例は病変摘出術後に、化学療法、MIBG内照射が併用されていた。悪性褐色細胞腫の診断は32例中8例になされており、診断時の病変部位は副腎が3例、副腎外が8例であった。

D. 考察

本研究班におけるわが国の褐色細胞腫有病者数が約3,000名と推定される中で、信州大学において把握できている患者数はほぼ平均的と考えられる。当初から悪性と診断されている症例が比較的多いのは、大学病院という特殊性によるものかもしれない。今後は全県単位での地域デー

データベースを構築し、全国データベースと連動させていくことで、褐色細胞腫に関するハブ&スポーク型の情報ネットワークを実現できると思われる。

E. 結論

信州大学で診断・治療がなされている褐色細胞腫患者の概要をまとめた。患者数は男性に比べ女性に多く、診断時の年齢は50歳代～60歳代が最多であった。

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

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

「褐色細胞腫の新規原因遺伝子 TMEM127 の変異に関する研究」

研究分担者 竹越 一博 筑波大学大学院人間総合科学研究科 准教授

研究要旨

今世紀に入り、以下の3点が見出され、遺伝性褐色細胞腫という概念が確立した。①近年の SDHB および SDHD の発見、②臨床的に散発性でも潜在的な遺伝性である可能性があること、③悪性化と関係する遺伝子（SDHB）が判明した事。現在、褐色細胞腫の原因遺伝子として、SDHB・SDHD・SDHC・VHL・RET・NF1 の6種類に、ここ1～2年で発見された TMEM127、SDHAF2、SDHA を加え9種類が関与しているとされている。

今回、最近同定された mTOR を負に制御しているタンパクをコードしている TMEM127 の変異による褐色細胞腫について、新たな検出系を立ち上げた。結果、本邦の異なる地域からの両側副腎性褐色細胞腫2症例で、新規なかつ同一の TMEM127 の変異（c.117-121del；p.Ser40HisfsX66）を同定し得た。おそらく、本邦における初めての症例と思われるので報告する。

A. 研究目的

今世紀に入り、以下の3点が見出され、遺伝性褐色細胞腫という概念が確立した。①近年の SDHB および SDHD の発見、②臨床的に散発性でも潜在的な遺伝性である可能性があること、③悪性化と関係する遺伝子（SDHB）が判明した事。

現在、褐色細胞腫の原因遺伝子として、SDHB・SDHD・SDHC・VHL・RET・NF1 の6種類に、ここ1～2年で発見された TMEM127、SDHAF2、SDHA を加え9種類が関与しているとされている。

そこで今回、最近同定された mTOR を負に制御しているタンパクをコードしている TMEM127 の変異による褐色細胞腫について、本邦での頻度を知るべく新たな検出系を立ち上げた。

B. 研究方法

本研究は先に研究計画書「副腎褐色細胞腫およびパラガングリオーマの原因遺

伝子解析とその臨床的応用に関する研究」として筑波大学の倫理委員会の承認が得られている（研究責任者：竹越一博：下記参照）。したがって、本研究の共同研究者として、筑波大学で承認された申請書・計画書・開示文章の内容を用いて、各施設の倫理委員会の審査を受けかつ承認された研究者からの検体のみ受け付けることとしている。

対象は、既に遺伝型と診断された症例を除いた症例中、遺伝性褐色細胞腫に多い表現型、すなわち、悪性・家族性・両側性・多発性・若年発症（今回は50歳以下）とした。上記の症例で、インフォームドコンセントが得られた場合に SDHB・SDHD 遺伝子検査を行った。SDHB、SDHD 遺伝子変異陰性だった場合、褐色細胞腫の家族歴を認める家系もしくは副腎両側例には更に VHL および TMEM127 遺伝子検査を行った。TMEM127 のプライマーについては新し

く設計した物を用いた。

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

C. 研究結果

TMEM127 の変異による褐色細胞腫の臨床的な特徴としては、両側副腎性が多いと報告されている (1, 2, 3)。そこで今回、以前に SDHB、SDHD 遺伝子変異陰性だった両側副腎性 10 例の TMEM127 の検索を行った。その結果、本邦の異なる地域からの両側副腎性褐色細胞腫 2 症例で、新規なかつ同一な TMEM127 の変異 (c.117-121del : p.Ser40HisfsX66) を同定し得た。

D. 考察

TMEM127 は mTOR の活性を負に制御している膜タンパクをコードしている遺伝子である。ごく最近、その変異が褐色細胞腫において報告された (1, 2, 3)。PI3/AKT/mTOR 系の亢進は、様々な腫瘍例えば神経内分泌腫瘍で報告されているが、褐色細胞腫の病態と mTOR との関係を初めて明らかにした点で注目される。実際、TMEM127 の変異の陽性の褐色細胞腫では変異陰性のそれに比較して mTOR の下流の S6K1 や 4E-BP1 のリン酸化は亢進している（活性化されている）。

発症機序は、TMEM127 が癌抑制遺伝子として働くとされ LOH も認められる。臨床的な特徴としては、年齢が 45 歳前後と比

較的高齢、両側副腎性が多い、家族歴は約半数で認める、悪性化は少ない等が挙げられる。

私達は TMEM127 に p.Ser40HisfsX66 という新しい変異でかつ同一の変異を、独立した 2 症例に同定した。それらはいずれも先行研究の報告の通り、両側副腎性である。この欠失により FS（フレームシフト）を生じ最終的には終止コドンも入るので、おそらく病的な意味のある変異と考えられる。

一方、世界的にも TMEM127 の変異報告が少ない事もあり（本変異が世界で 21 番目）、さらなる機能的な評価が必要である。現在、手術検体を用いて LOH の確認および変異による mTOR と下流の S6K1、4E-BP1 などの機能解析を施行して、mTOR の機能亢進の確認を考えている。また、異なる地域からの同一な変異であるため、ハプロタイプの解析による founder effect の確認も興味のある課題である。

E. 結論

TMEM127 の変異による褐色細胞腫の腫瘍形成に mTOR の機能亢進が関与していれば、エベロリムスなどの mTOR 阻害剤投与の効果が期待できる。したがって今後、遺伝子診断と分子マーカーの組み合わせで分子標的薬の副作用だけでなく、適切な投与量や期待される効果も正確に判定できるようになれば、褐色細胞腫においても個別医療への発展が期待される。以上より、適切な遺伝子解析は患者と家族にとって有用であり、かつ医科学の進展にも重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kodama H, Iihara M, Nissato S, Isobe K, Kawakami Y, Okamoto T, Takekoshi K: A large deletion in the succinate dehydrogenase B gene (SDHB) in a Japanese patient with abdominal paraganglioma and concomitant metastasis. *Endocr J* 57:351-6, 2010

2. 学会発表

1. Takekoshi K, Isobe K, Kawakami Y: Pheochromocytoma, an update in Japan. Symposium 15-5 Pheochromocytoma, 14th International Congress of Endocrinology March 26-30, 2010, Kyoto, Japan

2. 竹越一博、児玉ひとみ、緑川早苗、新里寿美子、磯部和正、川上康、櫻井晃洋、松田公志：悪性褐色細胞腫の遺伝子診断「シンポジウム 1-悪性褐色細胞腫：診療各科の連帯を目指して」第 22 回日本内分泌外科学会総会 2010, 大阪

3. 竹越一博、児玉ひとみ、緑川早苗、新里寿美子、磯部和正、川上康、櫻井晃洋：SDHB 変異による悪性褐色細胞腫の本邦症例について。第 16 回日本家族性腫瘍学会学術集会 2010, 新潟

4. 児玉ひとみ、竹越一博、飯原雅季、磯部和正、岡本高宏、川上康：SDHB 大欠失による本邦悪性褐色細胞腫症例について。

第 16 回日本家族性腫瘍学会学術集会 2010, 新潟

H. 知的財産権の出願・登録状況なし。

(参考文献)

1. Qin Y, Yao L, King EE, et al. Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet.* 2010 ;42(3):229-33.
2. Burnichon N, Lepoutre-Lussey C, et

al. A novel TMEM127 mutation in a patient with familial bilateral pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol.* 2011 ;164(1):141-5.

3. Yao L, Schiavi F, Cascon A, Qin Y, et al. Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *JAMA.* 2010 15;304(23):2611-9.

「褐色細胞腫の疫学調査に関する研究」

研究分担者 沖 隆 浜松医科大学第2内科 講師

研究要旨

2010年に浜松医科大学第2内科へ入院となった30歳代の頭頸部パラグングリオーマについて検討した。同症例はノルアドレナリン優位の高カテコラミン血症を呈し、画像診断において右傍咽頭間隙から頭蓋底に進展したパラグングリオーマを認めた。頭蓋底手術は、極めて困難な手技であり、高カテコラミン血症や高血圧を認める例では、その手術リスクも高い。早期診断のための啓発活動が重要と考えられた。

A. 研究目的

悪性褐色細胞腫は、褐色細胞腫患者全体の約10%とされてきたが、2009年度の疫学調査において、裏付けされた。しかし、その治療方針については、手術療法、薬物療法、放射線療法など各施設において工夫はなされているものの、日本人における有効な治療指針については確定したものがない。全国横断的な研究を通じ、早期診断・治療のためのアルゴリズムが示されることが期待される。

B. 研究方法

2010年度に当院へ入院となった褐色細胞腫/パラグングリオーマ症例の興味ある診断・治療経過につき検討した。

C. 研究結果

30歳代の女性例。患者は、頭痛の頻度増加、多汗および便秘を自覚し、検診において高血圧(180/110 mmHg)を指摘されたため、当科を受診した。血中アドレナリン(23 pg/ml)は正常であったが、血中アドレナリン7602 pg/ml、尿中ノルメタネフリン4.21 mg/日といずれも異常高値を認めた。腹部CTでは副腎に腫瘍を認めなかったが、CTにおいて右傍咽頭間隙に約5cmの軟部腫瘍を認め、MRIでは同

部位にT2強調画像で高信号を認めた。131I-MIBGシンチグラフィーで同部位に高集積を認めた。また、同腫瘍による右内径動脈の閉塞と腫瘍の頭蓋底への浸潤を認めた。パラグングリオーマと診断し、 α 遮断薬による血圧コントロールを行いつつ、頭蓋底手術専門医へ紹介となった。

D. 考察

副腎外褐色細胞腫(パラグングリオーマ)の発症部位は、頭頸部から骨盤腔内まで広範囲におよび、本症例のように発症部位によっては、遠隔転移を伴わない症例であっても、治療や合併症に困難を極める例が少なくない。また、その寛解のためには集学的治療を要する事も多い。褐色細胞腫/パラグングリオーマの早期診断法は確立されていない。現在、褐色細胞腫/パラグングリオーマに関する疫学研究がなされており、その活用による啓発運動が早期診断のための一助となるものと思われる。

E. 結論

パラグングリオーマは、年齢に関係なく、発症部位によっては治療困難例も多く、褐色細胞腫/パラグングリオーマの診断検査の確立と啓発活動が重要と考えられ

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

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

「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 宮森 勇 福井大学医学部第三内科 教授

研究要旨

本研究では症例登録による褐色細胞腫の治療成績・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し、UMIN の臨床研究登録システムに患者の基本データ、臨床情報を経時的に調査、登録する。更に、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を確立する。当該施設では現在 3 症例の登録を済ませており、今後もデータの蓄積に努める。

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が、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」に準拠し予後調査を実施する。所定の調査期間に外来あるいは入院診療を受けた褐色細胞腫（良性、悪性ともに）の患者において、研

究への協力の同意を文書で取得し、患者の基本データ、臨床情報を経時的（初回診断時、患者登録時、6 ヶ月毎の追跡調査時）に調査、登録する。更に、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を確立する。

（倫理面への配慮）

多施設共同研究であって、既に主任研究機関において倫理審査委員会の承認を受けており、また福井大学医学部倫理審査委員会においても承認を受けている。

C. 研究結果

当施設では現在までに 3 例の患者登録を済ませている。そのうち 2 症例は多発性内分泌腺腫症 2 型に伴う症例で血縁関係にあり、一方は片側副腎病変ですでに副腎摘出術にて根治されている。しかるに一方は両側副腎病変であり、また高血圧発作を未だに認めていないことから両側副腎摘出術を行わずに経過観察となっている。残りの 1 例は片側副腎摘出後に遠隔転移をきたした悪性症例で、抗がん剤治療のかいなく亡くなっている。

D. 考察

褐色細胞腫の罹患率は高血圧患者の約0.5%と言われ、一施設単独での経験症例は多くはない。また、当施設での登録症例に見られるように、その病態は症例ごとにさまざまであるため、診断や治療方針を決定するうえで経験に頼ることが困難である。よってエビデンスに基づいた医療を提供するためには、多施設が自験症例を登録するデータベースを構築することによって治療成績・予後を解明し、診療および治療のガイドラインを定めることが有効であると考えられる。

E. 結論

褐色細胞腫の症例登録による治療成績・予後の解明は診療ガイドラインの作成に不可欠であり、その診療ガイドラインによりエビデンスに基づいた医療サービスが全国どこでも同じように供給できる体制が構築できる。

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

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

該当なし

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

特記事項なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

「褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究」
-当科における PHEO-J レジストリー登録症例のまとめ-

研究分担者 中尾 一和 京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科 教授
研究協力者 田村 尚久 京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科 講師

研究要旨

「褐色細胞腫の診断及び治療法の推進」に関する研究の分担研究として、褐色細胞腫／パラングリオーマ 8 例の臨床情報を PHEO-J レジストリーに登録した。尿中総メタネフリン排泄量は、診断時には、データがある 5 例全例で 0.5 mg/day を上回り、治療後には、データのある 6 例全例で 0.5 mg/day を下回った。転移を認め悪性と診断された症例は 1 例で、集学的治療にもかかわらず転移のために死亡した。2 例が Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) ≥ 4 点のため悪性と病理診断されていたが、少なくとも原発巣摘出手術の 2 年後までには、転移は確認されていない。今後の PHEO-J レジストリー登録症例の解析が期待される。

A. 研究目的

褐色細胞腫は症例数が少なく、わが国において標準的な診断・治療法は未確立であり、各施設がそれぞれの経験に基づいて診療を行っている。昨年度の当研究班の研究報告で、悪性褐色細胞腫が褐色細胞腫の概ね 10%、全国に約 300 例存在することが推定されたが、良悪性を鑑別する病理診断法と真に有効な治療法は開発されておらず、褐色細胞腫の臨床、解決すべき問題となっている。多施設の患者の臨床情報と中央解析による病理所見を集積することが、標準的な診断・治療法の確立に不可欠であるため、本研究班の褐色細胞腫レジストリーである PHEO-J レジストリーに症例登録を行った。

B. 研究方法

2008 年 4 月 1 日以降に当院当科を受診し、臨床所見（ホルモン検査、画像検査）または病理所見から褐色細胞腫（悪性を含む）と診断された患者のうち、文書に

て同意の得られた患者について、連結可能匿名化の上で臨床情報を所定の調査票に記入し、研究班事務局に送付し、レジストリーに登録した。既に死亡した患者については、研究代表者の施設である国立病院機構京都医療センターのホームページにレジストリーの概要を公表し遺族に拒否機会を提供した上で、登録拒否の意思表示がない患者について登録を行った。病理標本の目的外使用の同意が得られた患者に関しては、パラフィンブロックから未染標本を作製し、研究班事務局に送付して病理中央解析に供した。（倫理面への配慮）

本調査は世界医師会「ヘルシンキ宣言」、厚生労働省・文部科学省「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。主任研究者の施設（国立病院機構京都医療センター）での倫理委員会承認（受付番号 10-34）後、京都大学医学部医の倫理委員会の承認を得ている（「褐色細胞腫の診

断及び治療法の推進に関する研究」、第 E1003 号)。国立大学附属病院長会議 UMIN 臨床試験登録システム登録済み (PHEO-J 研究、試験 ID: UMIN000004151)。

C. 研究結果

今年度中に同意が得られ、あるいは死亡のため遺族に拒否機会を提供して登録できた症例は 8 例であった (表)。女性 3 例、男性 5 例。初診時の診断は副腎褐色細胞腫 5 例、パラガングリオーマ 3 例であったが、診断時に右副腎褐色細胞腫と診断された 1 例で、手術所見にて副腎と腫瘍に連続性がないことが判明し、右副腎周囲 (後腹膜腔) パラガングリオーマと診断が変更になっている。登録時の診断では、副腎褐色細胞腫は左副腎 2 例 (症例 101、107)、右副腎 1 例 (症例 108)、両側副腎 1 例 (症例 101:左右に異時性に発生)、パラガングリオーマは後腹膜腔 2 例 (症例 102、105)、膀胱 2 例 (症例 103、106) であった。初診時に悪性と診断された症例はなかったが、後腹膜腔パラガングリオーマ 1 例 (症例 102) が、骨、肝、肺、縦隔リンパ節、腎に転移を生じ悪性と診断され、副腎褐色細胞腫 2 例 (症例 104、107) が初回手術時の病理診断で、Thompson の Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS, Am J Surg Pathol 2002;26:551-566) が 4 点以上のため悪性と診断されている。

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断指針の作成」研究班の「褐色細胞腫診療指針 2010」では、褐色細胞腫の機能診断の基準として、血中あるいは尿中カテコラミン分画が正常上限の 2 倍以上、尿中メタネフリン分画 (メタネフリン、ノルメタネフリン) が正常上限の 3 倍以上を挙げているが、発作型の血圧上昇を示した膀胱褐色細胞腫 2 例

のうち、1 例 (症例 106) ではこの基準をまったく満たさず、もう 1 例 (症例 103) では慢性腎不全による無尿のため蓄尿検査が実施できなかった。後腹膜腔パラガングリオーマ 2 例では、1 例 (症例 105) で尿中メタネフリン分画のみが機能診断の基準を満たし、もう 1 例 (症例 102) では他院で診断時の尿中データが確認できなかった。副腎褐色細胞腫 4 例では、診断時に、1 例 (症例 101) で尿中カテコラミンは機能診断の基準を満たすが尿中メタネフリン分画は測定されておらず、3 例 (症例 104、107、108) で尿中カテコラミンと尿中メタネフリン分画の両方で機能診断の基準を満たした。症例 108 のみ登録時に治療前であったため、登録時にも尿中カテコラミン、メタネフリン分画が機能診断の基準を満たしている。

悪性パラガングリオーマの 1 例 (症例 102) では、原発巣手術後の副腎および後腹膜への再発と腎および周囲への転移に対する手術的摘除、肝転移に対するカテーテル塞栓術、骨転移に対する外照射を実施している。肺とリンパ節への多発転移に対しては CVD 療法により一時的に部分寛解を認めたが増悪に転じたため MIBG 内照射と手術的摘除を行った。しかし、再増悪を生じ、CVD 療法再開にて再度、部分寛解となったが、1 年で CVD 療法に不応性となって増悪し、気管・気管支を圧迫した縦隔リンパ節転移に対して外照射を行うも効果なく、呼吸不全にて死亡した。

D. 考察

発作型高血圧を示し発作頻度の低いパラガングリオーマでは、「尿中カテコラミン分画が正常上限の 2 倍以上、尿中メタネフリン分画が正常上限の 3 倍以上」を機能診断の基準とすると、基準を満たさない場合があることが示された。一方、

尿中総メタネフリン排泄量（メタネフリンとノルメタネフリンの和）は、診断時には、データがある 5 例全例で 0.5 mg/day を上回り、治療後には、データのある 6 例全例で 0.5 mg/day を下回った。「褐色細胞腫診療指針 2010」でも、「随時尿中メタネフリン、ノルメタネフリン濃度（要クレアチニン補正）の増加（>500 ng/mgCre）は外来でのスクリーニング検査として有用である」としており、注目される。

今回の 8 例の中では、1 例が多発転移を生じた悪性パラガングリオーマであったが、初回病理診断では悪性とは診断されていなかった。褐色細胞腫の 2 例が初回の病理診断で PASS により悪性と診断されたが、手術後 2 年以上を経過しても転移は認められていない。注意深い経過観察を行うと共に、病理中央解析の結果が期待される。

悪性パラガングリオーマの症例で、一旦不応性となった CVD 療法を再開した場合に一定期間、部分寛解を認めた。悪性例のコントロールを考える上で興味深い。

E. 結論

当科受診の褐色細胞腫症例 8 例を PHEO-J レジストリーに登録した。尿中総メタネフリン排泄量 > 0.5 mg/day の診断的意義が示唆された。良悪性を明確に鑑別しうる病理診断基準の確立が望まれる。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yoshiyuki Hattori, Naotetsu Kanamoto, Kumi Kawano, Hiroshi Iwakura, Masakatsu Sone, Masako Miura, Akihiro Yasoda, Naohisa Tamura, Hiroshi Arai, Takashi

Akamizu, Kazuwa Nakao, Yoshie Maitani: Molecular characterization of tumors from a transgenic mouse adrenal tumor model: Comparison with human pheochromocytoma, Int. J. Oncol. 37(3): 695-705, 2010.

2. 学会発表

1) 佐々木彩恵子、田村尚久、中川靖章、曾根正勝、中本裕士、森 慶太、桑原宏一郎、向山政志、中尾一和：透析患者に発生し診断に難渋した膀胱褐色細胞腫の 1 例、第 193 回日本内科学会近畿地方会、神戸国際会議場、2010 年 12 月 4 日

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

表. 平成 22 年度当院 PHEO-J レジストリー登録症例一覧

当院整理番号	101	102	103	104	105	106	107	108		
年齢(歳)	71	62	63	32	62	52	61	50		
性別	男	男	女	男	女	女	男	男		
初回診断時情報	診断	副腎褐色細胞腫(良性)	パラガングリオーマ(不明)	パラガングリオーマ(良性)	副腎褐色細胞腫(不明)	副腎褐色細胞腫(良性)	パラガングリオーマ(良性)	副腎褐色細胞腫(不明)	副腎褐色細胞腫(不明)	
	病変部位	左副腎	傍神経節(後腹膜腔)	傍神経節(膀胱)	左副腎	右副腎	傍神経節(膀胱)	左副腎	右副腎	
	転移巣	無	無	無	無	無	無	無	不明	
	尿中カテコラミン(μg/day)	アドレナリン ノルアドレナリン ドーパミン	65.6 372.2 645.8	N.D. N.D. N.D.	N.D. N.D. N.D.	1760 904 1386	16.5 103.4 680.2	6.8 64.3 788.7	60.7 186 1230.7	225.9 1373.1 6419
	尿中メタネフリン(mg/day)	メタネフリン ノルメタネフリン	N.D. N.D.	N.D. N.D.	N.D. N.D.	2.8 0.86	0.54 5.15	0.097 0.449	0.74 0.56	2.8 25.2
治療	有無	有	有	有	有	有	有	有	無	
	回数	2	6	1	1	1	1	1	1	
	手術	部位	1回目 左副腎 2回目 右副腎 3回目 N.A. 4回目 N.A. 5回目 N.A. 6回目 N.A.	傍神経節(後腹膜腔) 左副腎、腎 傍神経節、リンパ節(後腹膜腔) 傍神経節(後腹膜腔) 肺転移巣 肺転移巣	傍神経節(膀胱) N.A.	左副腎 N.A.	右副腎および隣接腫瘍 N.A.	傍神経節(膀胱) N.A.	左副腎 N.A.	N.A.
		効果	有効	無効	有効	有効	有効	有効	有効	
		初回時病理診断	副腎褐色細胞腫(良性)	パラガングリオーマ(不明)	パラガングリオーマ(良性)	副腎褐色細胞腫(悪性)	パラガングリオーマ(良性)	パラガングリオーマ(良性)	副腎褐色細胞腫(悪性)	
		化学療法	有無	無	有	無	無	無	無	無
			種類	N.A.	CVD	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.
		MIBG内照射	有無	無	有	無	無	無	無	無
	回数		N.A.	2	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	
	外照射	有無	無	有	無	無	無	無	無	
		回数	N.A.	2	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	
	経カテーテル塞栓術	有無	無	有	無	無	無	無	無	
		効果	N.A.	有効	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	
	その他	有無	無	無	無	無	無	無	無	
		回数	2	46	2	2	2	2	6	
登録時情報	変化	有	有	有	有	有	有	有	無	
	診断	副腎褐色細胞腫(摘出後)	パラガングリオーマ(悪性)	パラガングリオーマ(摘出後)	副腎褐色細胞腫(摘出後)	パラガングリオーマ(摘出後)	パラガングリオーマ(摘出後)	副腎褐色細胞腫(摘出後)	N.A.	
	病変部位	変化	有	有	有	有	有	有	無	
	変化後の病変部位	腫瘍なし(摘出後)	傍神経節(胸腔内)	腫瘍なし(摘出後)	腫瘍なし(摘出後)	腫瘍なし(摘出後)	腫瘍なし(摘出後)	腫瘍なし(摘出後)	N.A.	
	転移巣	変化	無	有	無	無	無	無	無	
	変化後の転移巣	N.A.	骨、肝、肺、リンパ節	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	
	転帰	生存	死亡	生存	生存	生存	生存	生存	生存	
	死因と褐色細胞腫の関連	N.A.	有	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	N.A.	
	尿中カテコラミン(μg/day)	アドレナリン ノルアドレナリン ドーパミン	24.9 122.1 801.9	10.1 184.3 1008.9	N.D. N.D. N.D.	34.2 126.5 1106.2	N.D. N.D. N.D.	9.7 168.4 967.7	<0.5 222.2 1355.4	102 714.6 1720
	尿中メタネフリン(mg/day)	メタネフリン ノルメタネフリン	0.028 0.168	0.065 0.377	N.D. N.D.	0.04 0.08	0.08 0.29	0.065 0.1	0.05 0.14	1.1 12
病理中央解析	有無	有	無	有	有	有	有	有	無	
	腫瘍の局在	両側副腎	N.A.	傍神経節(膀胱)	左副腎	傍神経節(右副腎周囲)	傍神経節(膀胱)	左副腎	N.A.	
	標本を提出した腫瘍の部位	右副腎	N.A.	傍神経節(膀胱)	左副腎	傍神経節(右副腎周囲)	傍神経節(膀胱)	左副腎	N.A.	

N. D. : データなし、N. A. : 該当せず、PR : 部分寛解、SD : 不変、PD : 進行。

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究」
分担研究報告書

大阪大学老年・高血圧内科での褐色細胞腫診療の現況

研究分担者 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

研究要旨

1年間のうち高血圧専門病棟で褐色細胞腫を積極的に調べた結果、1例（2%）の褐色細胞腫を経験した。褐色細胞腫は入院による尿中カテコラミン測定により約4割の除外は可能で、さらに腹部CT、MIBG副腎髓質シンチグラフィーを組み合わせることではほぼ診断出来ることが示唆された。

A. 研究目的

褐色細胞腫の約10%存在するとされる悪性褐色細胞腫は原発巣摘出後、数年から10年以上の経過を経て再発や転移を示し、死に至らしめる難病の一つである。担当医は一生に渡る患者管理を強いられるため、再発や転移が予見できれば臨床的に大変有用な方法になろう。症状は突発的な血圧上昇が特徴であるが、必ずしもこのような典型的な症状を有さない患者も存在するため高血圧や起立性低血圧などがあればその存在を頭に置き鑑別診断を行うべきである。本研究は高血圧で大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科に入院した患者を対象に褐色細胞腫診断のために行われた検査方法などの検討を後ろ向きに検討した。

B. 研究方法

2010年1月1日から12月31日の1年間に当教室診療科（大阪大学医学部附属病院老年・高血圧内科）に二次性高血圧疑い、褐色細胞腫疑い、副腎腫瘍疑いの病名で入院、精査を施行した患者を対象に、褐色細胞腫診断の有無、診断過程で施行した検査；血中カテコラミン、尿中カテコ

ラミン、腹部CTもしくはMRI、MIBG副腎髓質シンチグラムの施行頻度を調べた。

（倫理面への配慮）本研究は診療録を基に情報収集を行ったものであり、個人情報の保護には法令を遵守し、十分な配慮を行った。

C. 結果

この2010年一年間に前記病名で48名の患者が入院精査を行った。その内1名の副腎性褐色細胞腫が存在した（1/48=2%）。それ以外は本態性高血圧もしくは原発性アルドステロン症などの他の副腎高血圧、さらには非機能性腫瘍の診断がついている。診断の過程において施行された検査では、血液検査（血中カテコラミン）は43例に施行（43/48=90%）、蓄尿による尿中カテコラミン測定は33例（33/48=69%）、腹部CT 12例（12/48=25%）、MIBG副腎髓質シンチグラフィー（5/48=10%）が施行されていた。20例（20/48=42%）が尿中カテコラミン測定がなされ褐色細胞腫が否定された。1名の副腎性褐色細胞腫は良性と判断され、腹腔鏡による腫瘍摘出術が施行された。

D. 考察

褐色細胞腫は稀な疾患であるが、突発的
血圧上昇など褐色細胞腫様の症状を訴え
る患者は非常に多い。今回の検討で高血
圧専門病棟における褐色細胞腫診断に要
した検査などの割合が明らかになった。
半数弱は入院の上、尿中カテコラミン測
定まで行えば疾患の否定が可能であり、
腹部 CT、MIBG 副腎髓質シンチグラフィ
を加えると診断が可能になることが明ら
かになった。悪性の可能性がある褐色細
胞腫を見逃さないためにこれらの検査を
効率良く組み合わせることが必要である。

E. 結論

1 年間のうち高血圧専門病棟で褐色細
胞腫を積極的に調べた結果、1 例 (2%) の
褐色細胞腫を経験した。42% は尿中カテ
コラミン測定を行うことで褐色細胞腫を否
定し得た。13 例 (27%) はさらに腹部 CT や
MIBG 副腎髓質シンチグラフィまで診断
には要した症例であった。褐色細胞腫は
入院による尿中カテコラミン測定により
約 4 割の除外は可能で、さらに CT、MIBG
シンチを組み合わせることでは診断出来
得ることが示唆された。

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

1. 論文発表

神出 計, 楽木宏実: 外科手術前後の血
圧管理 - 本態性高血圧と二次性高血圧血
圧 17:759-762, 2010.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

研究協力者

神出 計 大阪大学老年・腎臓内科学
講師

大石 充 大阪大学老年・腎臓内科学
講師