

研究成果の刊行に関する一覧表（雑誌）

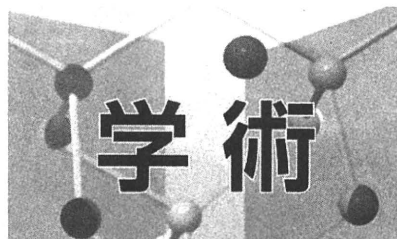
発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
三浦 幸雄	褐色細胞腫：診断と治療の新たな展開	日本医事新報	別冊 4515	46-52	2010
成瀬 光栄 立木 美香 田辺 晶代	<特集>内科疾患の診断基準・病型分類・重症度 「褐色細胞腫」	内科	105(6)	1558-6.	2010
成瀬 光栄 立木 美香 中尾 佳奈子 難波 多挙 玉那覇 民子 田辺 晶代	褐色細胞腫の薬物治療.	最新医学	65(9)	110-5	2010
成瀬 光栄 立木 美香 田辺 晶代	褐色細胞腫診療と研究の現状と課題	内分泌・糖尿病・代謝内 科	30(2)	200-7	2010
Yamaguchi S Shibata H Miyashita K Kurihara I Murai-Takeda A Mitsuishi Y Motosugi T 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.	33	753-4	2010
成瀬 光栄	急性心筋梗塞が疑われた褐色細胞腫クリーゼ	患者抄録で究める循環器 病シリーズ1. 高血圧(小 室一成 編)	1	238-41	2009
方波見 卓行 松井 智也 松井 貴子 佐藤 智子 小田中 美恵子 中野 浩 笹野 公伸 田中 逸	2度の再発・転移を来した副腎外悪性褐色 細胞腫の1例 悪性褐色細胞腫の診断法の 現状と問題点	ホルモンと臨床	57(秋季 増刊)	209-218	2009

「日本医事新報」別刷 第四五一五号（二〇一〇年一月六日発行）

褐色細胞腫…診断と治療の
新たな展開

労働者健康福祉機構東北労災病院

院長 三浦 幸雄



褐色細胞腫…診断と治療の 新たな展開

労働者健康福祉機構東北労災病院院長

三浦 幸雄 (みうら ゆきお)

【要旨】

褐色細胞腫の診断と治療について現況を要約した。本症は稀な疾患であるが、臨床的な重要性から、最近、日本においても初めて診断と治療方針に関するガイドラインが提案された。病因論も大きく進展して、相当数の症例で遺伝子異常が証明されつつある。本腫瘍の一部は悪性化し、きわめて難治性で予後も不良であるが、各種診療技術の革新により治療の選択肢が拡大している。

1. 褐色細胞腫の現況

褐色細胞腫は、副腎髄質や傍神経節に存在するクロム親和性細胞が腫瘍化したもので、カテコールアミンや各種の生理活性ペプチドを生成分泌する。本腫瘍は内分泌性高血圧症の代表的な疾患であり、各種の神経・内分泌疾患を合併す

る家族性例が見られるなど、特異な疾患である。病理学的には、副腎髄質から生じたものは褐色細胞腫、傍神経節から生じたものはパララングリオーマと区別する。臨床的には、両者を一括して褐色細胞腫と呼び、単に副腎性と副腎外性とに区別するのが一般的である。日本では、1957年に本症の

手術成功例が初めて報告された¹⁾。以来、本症の診療と研究は着実な進歩を遂げてきたが、特に1990年代以降、分子生物学的手法により本症の病因をめぐり研究が大きく進展し、遺伝子診断や悪性例に対する治療法の革新など、さらなる発展が予感される。

本症はかなり稀な疾患であるが、臨床的な重要性から厚生労働省も1970年代から研究班を組織して全国調査を実施してきた。

第1回目の調査は、1973～82年までの10年間に300床以上の病院を対象として行い、493例が集計された²⁾。これらのうち

◆キーワード
全国(疫学)調査
診断基準
診療のアルゴリズム
遺伝子解析
悪性褐色細胞腫の治療

89%は良性例で、84%は副腎性、悪性例のうち副腎性の7・6%に対し副腎外性では23・6%と高頻度で、悪性例全体の39・6%を占めていた。性差はなく、診断時年齢は80%が20～50歳代、小児や高齢者例も見られた。

第2回目は1997年の1年間について、1万7740施設を対象として集計され、年間患者数は1030例と推計された³⁾。

第3回目は、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「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成研究班」(研究代表者・成瀬光栄)が組織され、調

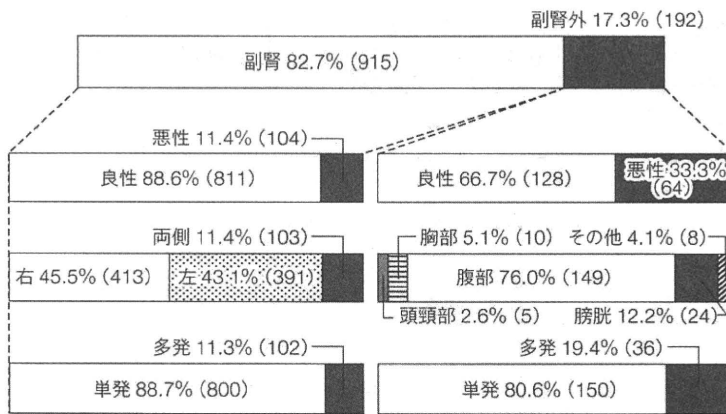
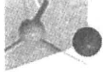


図1 褐色細胞腫の副腎内外の分布と悪性の割合、腫瘍の局在、多発性の割合(不明例を除いた集計)

表1 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: 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)

査が実施された。なお、この研究班では、疫学調査に加えて褐色細胞腫の「診療マニュアル」⁴⁾および「診療指針2010」⁵⁾の作成など、広範な研究活動が展開されている。全国の一般および大学病院2387施設を無作為に抽出し、20

08年4月1日から1年間に受診した外来と入院患者が集計された。良性2600例、悪性320例と前回調査より大幅に患者数が増加し、悪性例は全体の11.0%であった。性別は男性47.1%、女性52.9%、平均年齢は良性例55.

3歳、悪性例53.0歳であった。腫瘍の発生部位は、82.7%が副腎で左右差はなく、副腎外例も76.0%は腹部例であった(図1)。

2. 診療のアルゴリズム

褐色細胞腫の診断から治療に至る手順について、前述の研究班による診療の診断基準(案)およびアルゴリズム(案)を良性例と悪性例とに分けてそれぞれ表1・図2と表2・図3に示す⁵⁾。これらは、日本では初めての試みで、日常診療の現場でも広く利用できること

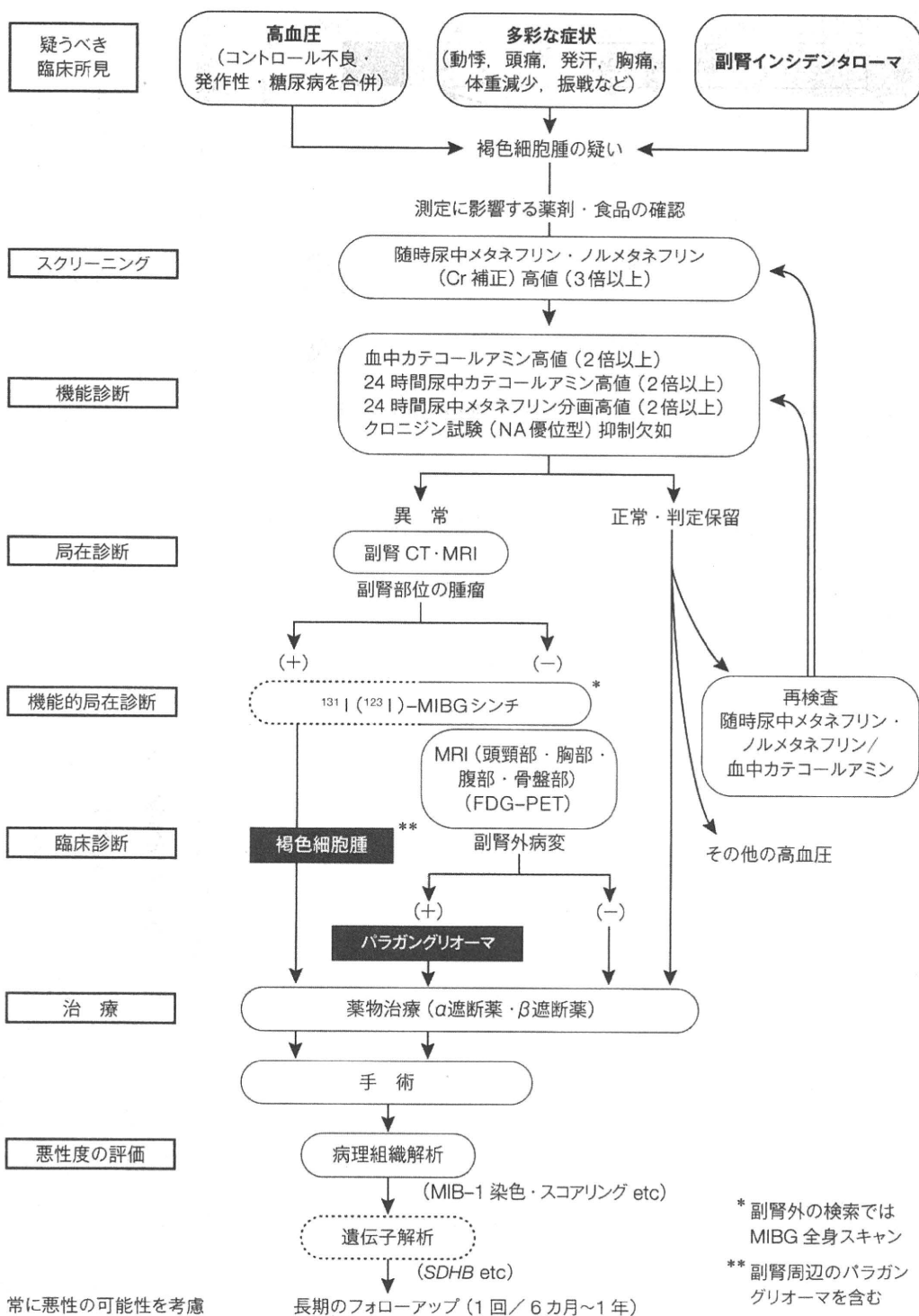
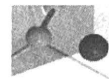


図2 褐色細胞腫診療のアルゴリズム (案)

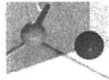


表2 悪性褐色細胞腫・悪性パラグングリオーマの診断基準(案)

必須項目
1. 褐色細胞腫・パラグ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 ¹³¹ I-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)

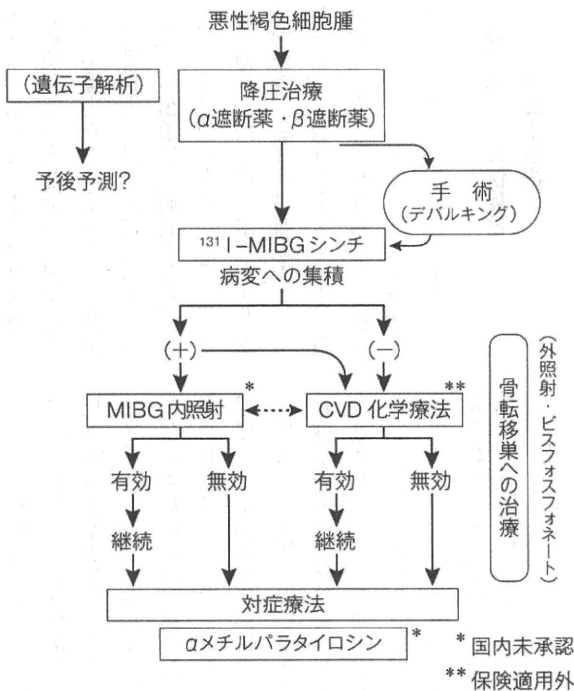


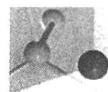
図3 悪性褐色細胞腫診療のアルゴリズム(案)

を前提にまとめられている。
 (1) 診断の契機
 褐色細胞腫は、疑診さえされれば診断は比較的容易である。典型例で本症を疑診することは容易であるが、患者の症状には個人差が大きく、軽微な昇圧発作がごく稀に出没するのみで長期間経過している患者も見られる。また、主な症状が血圧上昇や動悸、高血糖

や脂質異常症といったポピュラーなもので、しかも一過性のことが多いため、見逃されやすい。最近では、上腹部の画像診断によって副腎部腫瘍が偶然発見されて、本症と診断される症例も増えている^{6) 7)}。本症では胆石や肝機能障害、上腹部の不快感などがしばしば見られ、腹部の画像診断を受ける機会も多いためと考えられる。

(2) 臨床症状の特徴
 症状の多くは腫瘍から放出される多量のカテコールアミンによるもので、循環器系と代謝系症状が主体をなす^{6) 7)}。臨床的には、症状が持続的に見られる持続型と間欠的に出没する発作型とに分かれる。患者は、発作性に出没する頭痛や動悸、胸部圧迫感、腹痛や不快感、発汗過多などを自覚して

いる。典型例では血圧の変動が激しく、正常域から突然200/120 mmHg以上に上昇することも稀ではない。発作型では、症状が1日に数回から年に数回、その持続も数秒から数日間と様々である。また、激しい昇圧発作により、高血圧性脳症や脳出血、急性左心不全や各種不整脈などを併発することがあるので、これらの緊急症を診療する



際には本症の可能性について留意しておく必要がある。

(3) 一般検査所見

典型例では、一般検査で特徴的な異常が認められることが多く、診断に有用である。軽度の尿タンパクや尿糖、白血球や血小板数の軽度の増加、基礎代謝亢進やインスリン分泌抑制・脂肪分解亢進などにより、体重減少、血糖上昇、血清コレステロールや遊離脂肪酸の上昇などが認められる。腎機能はほぼ正常、稀に腎不全例も見られる。心電図では、洞性頻脈や左室肥大、種々の不整脈や心筋障害などがしばしば見られる。

(4) 診断確定のための特殊検査

本症では、尿中および血漿カテコールアミンとその代謝産物の増加が特徴的である⁸⁾。これらは発作型の無症状期でも多くが高値を示す。逆に、本症らしい症状があってもこれらが正常であれば、本症は否定的である。軽症例では、尿中や血漿カテコールアミンが軽度上昇にとどまる例が見られる。この場合には、カテコールアミンの上昇が機能的なものか腫瘍由来

のものかを鑑別する必要があり、クロニジンによる抑制試験が試みられる。

腫瘍マーカーとしては、神経特異エノラーゼ(NSE)やクロモグラーニンAなども診断に有用である。癌胎児性抗原(CEA)が悪性例の一部で高値を示すことがある。

(5) 腫瘍の局在診断

本腫瘍は大部分が後腹膜腔に発生するので、上腹部を中心に、超音波検査、CTおよびMRIにより画像診断を行う。¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) によるシンチグラフィは、局在診断だけではなく機能診断としての意義もあり、診断精度が高く(感度85~90%、陽性的中率100%)、転移巣の部位診断にも有用である⁹⁾。なお、¹²³I-MIBGは画質もよく有用であるが、現在保険適用がない。血管造影は昇圧発作を誘発する危険があるので、どうしても必要な場合に限り慎重に実施する。

悪性例では、¹²³I-MIBGシンチや¹⁸F-FDG PETにより主病巣や転移巣の局在を全身的に検索し、必要ならば骨シンチグラフィを併

用する。次いでCTやMRIなどを駆使して病変部位の状況を精査して治療方針を決定する。良性例と悪性例とでは予後に大きな違いがあり、術前には両者の鑑別を慎重に行う必要がある。悪性例の早期診断については、最近、内分泌学的検査、病理組織所見のスコアリング¹⁰⁾、各種分子マーカー、遺伝子変異など広範な観点から検討が加えられており⁵⁾、今後の進展が最も期待される分野である。

3. 特異な合併症と遺伝子解析

(1) 多発性内分泌腫瘍場

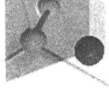
多発性内分泌腫瘍場(multiple endocrine neoplasia: MEN)は、MEN1型、MEN2A (Sipple症候群)、MEN2Bおよび家族性甲状腺癌腫(familial medullary thyroid carcinoma: FMTC)の4型に分類されている⁷⁾。褐色細胞腫との合併で最も重要なものは、MEN2Aと2Bで、甲状腺癌腫が併発する。褐色細胞腫は両側副腎に発生し、特にMEN2Aの病型では家族性のことが多い。MEN

N2Bも優性遺伝するが、臨床的には家族歴がない初発例として発見されることが多い。日本ではMEN2Aが多く、MEN2BおよびFMTCはかなり稀である。

MEN2A/B、FMTCの病型では、第10染色体長腕10q11.2に位置するRET癌原遺伝子に胚細胞系列での各種ミスセンス変異が存在し¹¹⁾¹²⁾、変異の内容と各病型との間には密接な関連が認められる⁷⁾。RET癌原遺伝子から生成されるRetタンパクは受容体型チロシinkinナーゼであり、変異によりチロシinkinナーゼが過剰に活性化されて各病変が誘発されるものと推定されている。MEN2A/Bの原因遺伝子が同定されたことにより、保因者やその発症前診断が可能となった。

(2) その他の関連遺伝子

近年、上記のRETに加え、SDHB, SDHD, VHLなどが家族性褐色細胞腫やパラガングリオーマの原因遺伝子として注目を集めている⁵⁾¹³⁾。特に、家族性褐色細胞腫の中にパラガングリオーマとの合併が多発する家系が目ざれ、



学術

これを遺伝性褐色細胞腫／パラグングリオーマ症候群 (hereditary pheochromocytoma / paraganglioma syndrome: HPPS) とする新たな病型とすることが提案されている。その原因遺伝子はミトコンドリア内膜に存在するコハク酸脱水素酵素 (SDH) をコードする遺伝子群における変異であることが明らかにされた。変異のうち、SDHBの変異は腹部のパラグングリオーマで発症後、高率に遠隔転移を来すため、悪性化に関連する遺伝子として注目されている。

遺伝子解析の進展により、最近では全褐色細胞腫の27・4%は遺伝性の可能性があるとされ¹⁴⁾、臨床的には散発性で見なされる症例でも10%は遺伝性であろうとの報告も見られる¹⁵⁾。その他、遺伝性合併症として神経線維腫症、von Hippel-Lindau病、MEN1型との重複合併、他のAPUD系腫瘍との合併例などが知られている。

以上のような研究の進展により、現在、本症の遺伝子診断や発症前診断が臨床的な課題となり、その実施のため遺伝カウンセリングな

ど倫理的な問題にも対応できる診療体制が必要になりつつある¹³⁾。

4. 治療と予後

本症の治療は、褐色細胞腫ならびに合併する内分泌腺腫瘍の外科的摘出が基本となる。他の内分泌腺腫瘍を合併する場合には、褐色細胞腫の摘出を優先する。外科的治療の詳細については省略するが、最近では鏡視下での腫瘍摘出が主流となっている。しかし、腫瘍が大型であったり、多発性例や悪性例などの場合には、直視下での腫瘍摘出も必要になる。

本症に対する薬物治療は、術前治療、外科的治療が不可能な症例に対する対症療法、悪性例に対する化学療法ならびに術後ホルモン補充療法などからなる。術前治療は患者の全身状態、循環機能および代謝系を正常化させることを目的とし、手術前・中・後の安全性を確保するために積極的な意義がある。悪性例では、これらに加え

よる循環・代謝系作用の抑制を目的とし、そのために α 遮断薬を基礎薬として、少量の β 遮断薬か α β 遮断薬を併用する。 α 遮断薬の効果は、患者によって必要量に大きな差があるため、最少量から投与を開始し、血圧と心拍数を経時的にモニターしながら、投与量と投与間隔を設定していく。頻脈傾向や各種不整脈、心筋障害などを認める場合には、 β 遮断薬を追加併用する。

昇圧発作が頻発する場合、すべての発作を一定量の薬物で抑制することは困難であり、症状を見ながら現実的な用量と用法を設定していく。コントロールがなお不十分な場合には、Ca拮抗薬やACE阻害薬などを併用してもよい。術前の薬物治療は少なくとも2週間以上続け、手術前日から薬物の投与を中止して、術中・術後に薬物の影響が残らないようにする。

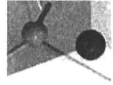
治療

(1) 薬物治療の基本方針
薬物治療はカテコロールアミンに

速やかに静脈を確保して注射製剤の α 遮断薬(フェントラミン)と β 遮断薬とを生理的食塩水か5%グルコース液で稀釈して、それぞれのラインから持続静注する。薬物の濃度や注入速度は血圧と心拍数をモニターしながら調節する。Ca拮抗薬を補助的に経口または静注投与してもよい。一般状態の回復を待つて経口薬に切り換えていく。薬物により病状がコントロールできない場合には、緊急手術を考慮しななければならない。

急性左心不全…本症では、昇圧発作に伴って急性左心不全を呈する場合がある。また、各種の不整脈や心室頻拍などで発症し、当初は本症と診断されずに緊急治療がなされる場合もある。本症であれば、上記の治療により心不全は速やかに軽快する。ジギタリス製剤は重篤な不整脈を誘発することがあるので、血圧や心拍数がコントロールされた後になお必要ならば投与する。

妊娠…妊婦で褐色細胞腫が疑診される場合には、早急に診断を確定しななければならない。画像診断



にはMRIを用いる。妊娠初期から中期ならば薬物療法の上、腫瘍摘出の可否を判断する。原則的には外科的治療が適応となるが、手術に際して自然流産のリスクが少なくない。妊娠後期の場合には、薬物療法を行い、帝王切開により分娩させ、褐色細胞腫の摘出も同時に行う。胎児の発育が十分でない場合には、できるだけ胎児の成長を待つて手術を行いたい、まず母体の健康状態を優先させて手術の時期を決定する。

(3)悪性褐色細胞腫

原発腫瘍や転移巣が手術可能であれば、できるだけ外科的に摘出する。外科的治療が不可能な場合には、化学療法や放射線療法が試みられるが、効果は限定的と言わざるをえない。

化学療法…日本では、現在、本症の治療に保険適用が認められている薬物はない。いずれも適用外使用になるが、シクロホスファミド、ビンクリスチン、ダカルバジン

過去20数年来の使用経験を踏まえ、効果や安全性、副作用の予防など症例ごとの知見が集積している。最近、これらに加えソマトスタチンアナログ製剤や分子標的薬、特にチロシンキナーゼ阻害薬のズニチニブ(スーテント[®])が有効との報告が注目されている¹⁷⁾¹⁸⁾。抗癌薬の進歩は目覚ましく、有用性の高い薬物の登場が期待される。その他、カテコールアミン生成阻害薬のαメチルパラロキシロシン(α-MPT, Demser)が症状緩和に奏効する例も見られるが、日本では市販されていない。

放射線療法…本腫瘍は放射線に対して抵抗性であるが、体外・体内照射が試みられている。特に、¹³¹I-MIBGを用いた内部照射はカテコールアミン産生細胞に取り込まれて内部照射するため、特異的な効果が期待される。日本では、治療用¹³¹I-MIBGが市販されていないため、1990年代後半から患者が自費で個人輸入して治療に供されている。現在、国内では4施設(北海道大、群馬大、金沢大、鹿児島大)で実施されている⁵⁾。

本症では骨転移が高頻度に見られる。これに対して上記の各治療に加えて、近年、塩化ストロンチウム(⁸⁹Sr)による内照射¹⁹⁾、さらにビスフォスフォネートやゾレドロン酸などの薬物²⁰⁾も保険適用が認められ、治療の選択肢が拡大している。しかし、現在のところ悪性例に対して治療の決め手は全く遠隔転移例の予後は不良である。

(4)術後の長期予後

本症では、褐色細胞腫をはじめ関連する内分泌腺腫瘍が異時多発したり、術後数年以上経過した後で遠隔転移が発見され、初めて悪性であったことが判明する例もある。したがって術後も長期間、少なくとも10年間は定期的な検査と慎重な経過観察が必要である⁶⁾。術後死亡例の多くは悪性褐色細胞腫や甲状腺腫瘍によるものである。術後も高血圧や腎機能障害、肝機能障害などが遷延する場合には、これらに対する対症療法が必要となる。

□□文 献□□

1) 藤野龍生, 他: カテコールアミン, 今

泉社治療、医学書院、東京、1968、p313.
2) Takeda R, et al: J Hypertens 4(Suppl 5) : S397, 1986. 3) 名和田新, 他: 厚生省特定疾患対策研究事業「副腎ホルモンの産生異常症」調査研究班平成10年度研究報告書, 1999, p11. 4) 成瀬光栄, 他: 褐色細胞腫診療マニュアル, 診断と治療社, 東京, 2008, p1. 5) 成瀬光栄, 他: 褐色細胞腫 診療指針2010, 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の作成」研究班, 2010, p1. 6) Noshiro T, et al: Am J Hypertens 13:35, 2000. 7) 三浦幸雄: ホルモンと臨床 49: 599, 2001. 8) 三浦幸雄: ホルモンと臨床 50: 85, 2002. 9) Sisson JC, et al: N Engl J Med 305: 12, 1981. 10) Kimura N, et al: Endocr Pathol 16: 23, 2005. 11) Lips CJM, et al: N Engl J Med 331: 828, 1994. 12) Mulligan LM, et al: J Clin Endocrinol Metab 80: 1989, 1995. 13) 竹越一博, 他: 褐色細胞腫診療マニュアル, 診断と治療社, 東京, 2008, p53. 14) Amar L, et al: J Clin Oncol 23: 8812, 2005. 15) Gimenez-Roqueplo AP, et al: Clin Endocrinol 65: 699, 2006. 16) Averbuch SD, et al: Ann Intern Med 109: 267, 1988. 17) Joshua AM, et al: J Clin Endocrinol Metab 94: 5, 2009. 18) Santaripa L, et al: Horm Metab Res 41: 680, 2009. 19) 西尾正博, 他: 日本医会誌 65: 53, 2007. 20) Rosen LS, et al: Cancer 98: 1735, 2003.

褐色細胞腫

国立病院機構京都医療センター内分泌代謝高血圧研究部 成瀬光栄
東京女子医科大学第二内科 立木美香 田辺晶代

■ 診断基準

一般に診断基準は疾患概念が不明確あるいは境

界領域の病態において、臨床診断のための標準的な目安を示すことで、診断、治療が必要な症例を明確にする意義がある。血中、尿中カテコラミン

Table 1. 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 シンチグラフィで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，傍神経筋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500 pg/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]

Table 2. 悪性褐色細胞腫・悪性パラガングリオーマの診断基準(案)

必須項目
1. 褐色細胞腫・パラガ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 ¹³¹ I-MIBG シンチグラフィでの取り込み ^(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： 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]

の増加が顕著で、副腎に明らかな腫瘍を認める例では褐色細胞腫の臨床診断は比較的容易である。近年になり、カテコラミンが正常ないし増加が軽度の例、腫瘍が小さいあるいは副腎外に存在する例、機能・局在診断に用いられる¹³¹I-MIBG シンチグラフィ取り込み摂取が陰性の例など、診断が確定できない多数の「疑い」症例が経験されている。しかし、必ずしも統一された基準による診断ではないことから、「褐色細胞腫疑い」の臨床診断の詳細は不明である。さらに、褐色細胞腫の診療で最大の課題は悪性褐色細胞腫で、早期診断が困難かつ有効な治療法が確立されていないことから、今後の対策が切望されている。今後、褐色細胞腫の診療水準の向上のためには、統一された基準に基づく診断が不可欠であるといえる。

このような背景から、著者らは日本内分泌学会臨床重要課題「悪性褐色細胞腫」検討委員会および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の作成」研究班を構成し、褐色細胞腫の診断基準(案)を作成した。

1. 褐色細胞腫・パラガングリオーマの診断基準(案)(Table 1)

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があり、副項目1. 手術による病理組織所見が褐色細胞腫に合致した場合は「確実例」と診断する。また、1. 副腎髄質または傍神経

節組織由来を示唆する腫瘍を認めるが手術未施行の場合は、副項目2. カテコラミン過剰を示唆する所見と副項目3-1)¹³¹I-MIBG シンチグラフィの腫瘍への取り込みを認める場合にも「確実例」と診断する。カテコラミン過剰を示唆する検査所見としては、尿中カテコラミンあるいは尿中代謝産物が正常上限の3倍以上の増加を示すこと、ノルアドレナリン高値例におけるクロニジン試験陽性が該当する。カテコラミンの測定値には偽陽性や偽陰性が少なくないため、反復測定が推奨される。

画像所見としては¹³¹I-MIBG シンチグラフィでの腫瘍への取り込み、MRI T2 強調画像における高信号強度を陽性所見とする。診断的には¹²³I-MIBG シンチグラフィが¹³¹I-MIBG シンチグラフィよりも優れていることが報告されているが、わが国では褐色細胞腫に対する保険適用がない点に注意する必要がある。

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が存在するが、副項目2. カテコラミン過剰を示唆する検査所見および副項目3-2)MRI のT2 強調像で高信号強度の場合あるいは必須項目1)および副項目3-1)の場合は「褐色細胞腫疑い」例とする。

近年、パニック症候群などで発作性の高血圧を認める「偽性褐色細胞腫」の経験が増加しており、褐色細胞腫との鑑別がむずかしい症例があること

Table 3. 褐色細胞腫・パラガングリオーマの病型分類

分類の項目	病型分類
発生部位	副腎性(褐色細胞腫) 副腎外性(パラガングリオーマ)
機能的分類	機能性 ノルアドレナリン優位型 アドレナリン優位型 ノルアドレナリン・アドレナリン産生型 非機能性
病変の数	単発性, 多発性
悪性度・予後	良性, 悪性
家族性・遺伝性	散発性, 家族性・遺伝性

から、その除外診断に配慮する必要がある。

2. 悪性褐色細胞腫・悪性パラガングリオーマの診断基準(案) (Table 2)

前述の「褐色細胞腫・パラガングリオーマの診断基準」で必須項目 1. 褐色細胞腫・パラガングリオーマの診断が確実あるいは疑い例で、2. 副腎外の非クローム親和性組織に腫瘍が存在し、副項目 1. その病理組織が褐色細胞腫の所見を呈する場合、あるいは副項目 2. その腫瘍に¹³¹I-MIBG シンチグラフィの取り込みを認める場合を「確実例」とする。副腎外組織の病理所見での裏づけがない場合やシンチグラフィの取り込みを認めない場合は、「疑い例」とする。褐色細胞腫には副腎外のクロマフィン組織の病変を伴う多発例があり鑑別を要する。肝臓、肺、骨、リンパ節などの本来の発生組織でない組織(非クローム親和性組織)に腫瘍を認める場合が該当する。また、MIBG シンチグラフィは¹²³I-MIBG シンチグラフィでの陽性例を含むが、わが国では保険適用がなく心筋シンチグラフィのみが適用である。

3. 診断基準の課題

これまで褐色細胞腫の診断基準は確立されていなかったことから、今後、本基準の普及が期待される。しかし、実際の症例における偽陽性、偽陰性、感度、特異度は今後の評価を待つ必要がある。それゆえ、現時点では診断の補助として適用する

ことが推奨される。

■ 病型分類

褐色細胞腫には明確な病型分類はないが、一般に各種の項目により Table 3 のごとく分類されている。褐色細胞腫と傍神経節細胞腫(パラガングリオーマ)の用語の使用法にも混乱がみられるが、副腎から発生した場合を「褐色細胞腫」、副腎外のクローム親和性組織から発生した場合を「パラガングリオーマ」とするのが臨床的に一般的となっている。機能的にはノルアドレナリン優位型、アドレナリン優位型、両者の混合型に分類されるが、パラガングリオーマでは非機能性も少なくない。病変の数からは単発性と多発性に分類されるが、後者は悪性例の転移性病変との鑑別に注意する必要がある。

褐色細胞腫とパラガングリオーマの 10~25% は遺伝性・家族性があることが報告されており、遺伝性褐色細胞腫・パラガングリオーマ症候群と総称される。Table 4 にその病型分類と特徴をまとめた。von Hippel-Lindau 病, MEN 2 型, 神経線維腫症 1 型, 家族性パラガングリオーマ(PGL)症候群 1 型, 3 型, 4 型がある。その多くが常染色体優性遺伝である。前三者は副腎の褐色細胞腫が多く、これらは一般に良性が多いが、SDHB 遺伝子異常による家族性 PGL 4 型は悪性の頻度が高

Table 4. 遺伝性褐色細胞腫・パラガングリオーマ症候群の病型分類と特徴

症候群	関連する遺伝子 (蛋白)	遺伝形式	病型・好発部位	悪性の頻度 (%)	カテコラミン 分泌パターン	その他の臨床所見
MEN 2型	<i>RET</i> (RET)	常染色体 優性	褐色細胞腫(両側性多 い)	<5%	A	2A型: 甲状腺髄様 癌, 副甲状腺機能亢 進症, アミロイドー シスなど 2B型: 甲状腺髄様 癌, 粘膜神経腫
NF 1型	<i>NF1</i> (neurofibromin)	常染色体 優性	主に褐色細胞腫(両側 性多い)	<10%	NA+A	多発性神経線維腫, Cafe-au-lait 皮膚 斑
VHL	<i>VHL</i> (VHL)	常染色体 優性	主に褐色細胞腫(両側 性多い), まれにパラガ ングリオーマ(腹部・ 胸部)	<10%	NA	腎細胞癌・網膜と中 枢神経系血管芽腫な ど
家族性 PGL 1型	<i>SDHD</i> (SDH D サブユニット)	maternal imprinting	主にパラガングリオー マ(頭頸部: Glomus 腫瘍), まれに褐色細胞 腫(両側性多い)	<5%	NA	とくになし
家族性 PGL 3型	<i>SDHC</i> (SDH C サブユニット)	常染色体 優性	パラガングリオーマ (頭頸部)	<5% (詳細不明)	非機能性	とくになし
家族性 PGL 4型	<i>SDHB</i> (SDH B サブユニット)	常染色体 優性	主にパラガングリオー マ(腹部, 骨盤腔, 胸 部), まれに褐色細胞腫 (両側性多い)	34~70%	NA	とくになし

VHL: von Hippel-Lindau, NF: neurofibromatosis, PGL: パラガングリオーマ, NA: ノルアドレナリン, A: アドレナリン, MEN: 多発性内分泌腫瘍症.

い。また、前三者は特徴的な合併症を認める点に注目して鑑別を行う必要がある。

■ 重症度

褐色細胞腫の重症度分類はない。全体の約85%は良性で完全に治癒可能である一方、約10~15%は悪性で確立された治療法がない。それゆえ、臨床的には良性か悪性かがもつとも問題となる。初回診断時に単発性腫瘍を認め、一見、良性と思われても悪性を否定する確実な方法はないことから、常に悪性を考慮して経過観察が必要と考えられる。

褐色細胞腫の良性と悪性の鑑別は、本疾患の診療面で最大の課題である。転移性病変を認める場合は悪性と診断できるが、単発性病変の場合に鑑別は困難で、悪性例の約1/3が初回診断時に良性と診断されている。現時点では両者の確実な鑑別

法はないが、近年になり内分泌学的検査、病理組織所見、遺伝子変異などの多様な観点から、悪性の診断が試みられている (Table 5)¹⁾。

1. カテコラミン分泌パターン

ドーパ、ドーパミン、ノルアドレナリンの高値、アドレナリン/ノルアドレナリン+アドレナリンの低値は悪性を示唆する所見であると考えられる²⁾。

2. 画像検査

一側性では10.2%が悪性であるのに対し、両側性では21.4%が悪性で、両側性での悪性の率が高い³⁾。MRI, CT, ¹³¹I-MIBG シンチグラフィで非クロマフィン組織(肝臓, 骨, 肺, リンパ節など)に病変を認める場合は悪性と考えられるが、傍大動脈神経節に病変を認める場合はリンパ節転移との鑑別が困難な場合がある。¹⁸F-FDG-PETは良性腫瘍(58%)よりも転移性腫瘍(82%)で陽性率

Table 5. 良性褐色細胞腫と悪性褐色細胞腫の鑑別点

	鑑別マーカー	良 性	悪性(未分化, 転移性)
臨床所見	カテコラミンパターン	A 優位	NA 優位 ドーパ, ALAAD 高値 A/NA+A 低値
	画像検査	一側性	両側性でやや多い
		単発性	多発性(非クロマフィン組織)
副腎性		副腎外性 ¹⁸ F-FDG-PET 陽性率が高い	
病理組織所見	MIB-1(Ki-67)染色	陽性率低い(<2%)	陽性率高い(>5%)
	スコアリングスケール (Thompson et al)	<4 点	4 点≤
	スコアリングスケール (Kimura et al)	1~2 点(高分化型)	7~10 点(低分化型)
分子マーカー	hTERT 遺伝子発現	低頻度	高頻度
	HSP90 免疫染色	陰性~弱陽性	強陽性
	テロメラーゼ活性	陰性	陽性
	p53 免疫染色	陰性	陰性~陽性
	VEGF 免疫染色	陰性~弱陽性	強陽性
	COX-2 免疫染色	陰性~弱陽性	中等度~強陽性
遺伝子変異	SDHB 変異	陰性が多い	約 40% が陽性

A: アドレナリン, NA: ノルアドレナリン, ALAAD: aromatic L-amino acid decarboxylase, hTERT: human telomerase reverse transcriptase, HSP 90: heat shock protein 90, VEGF: vascular endothelial growth factor, COX-2: cyclooxygenase-2.

が高いこと⁴⁾, SDHB 変異陽性のパラガングリオーマでは他の画像診断よりも腫瘍検出率が高いこと⁵⁾から, 悪性褐色細胞腫の局在診断に有用であることが示唆されるが, 良性腫瘍でも取り込みを認めるため, 特異性には限界がある。

3. 病理組織所見

病理学的な悪性所見とされる被膜浸潤, 脈管浸潤は褐色細胞腫の場合には良性例でも認められ, 鑑別には役立たない。腫瘍組織の S-100 蛋白, 腫瘍増殖能の指標である Ki-67 (MIB-1) 免疫染色性⁶⁾が有用とされ, 陽性細胞率が 2% 以上は悪性を示唆する⁵⁾。副腎原発より副腎外原発腫瘍で陽性頻度が高い。組織所見のスコア化により悪性を診断する試みがあり, Thompson ら⁷⁾は Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS)

を提唱した。PASS 4 点以上の多くは臨床的に悪性, PASS 4 点未満の症例は良性の経過を示した。さらに, Kimura ら⁸⁾は組織学的所見にカテコラミンプロフィールを加えた 10 点満点のスコアリングスケールを提案しており, 低分化型 (7~10 点) では転移率 100%, 5 年生存率 0%, 高分化型 (1~2 点) では転移率 13%, 5 年生存率 92% であったと報告している。今後, 多数例の長期経過観察結果との対応が期待される。

4. 褐色細胞腫関連遺伝子の変異

最近, 孤発性褐色細胞腫の約 25% に遺伝子変異を有することが報告された⁹⁾。中でも succinate dehydrogenase complex subunit B (SDHB) 変異がもっとも注目されている。変異陽性例での悪性の頻度は 97%, 逆に悪性褐色細胞腫の 41% が

SDHB 変異陽性, 副腎外腫瘍の約 50% が SDHB 変異陽性, SDHB 変異陽性例は予後不良などと報告されており, 腫瘍の悪性化, 予後の重要な因子と考えられる。

5. その他の諸因子

細胞の不死化と腫瘍増殖に関与するテロメラーゼ活性, テロメラーゼ構成因子であるテロメラーゼ逆転写酵素 (human telomerase reverse transcriptase: hTERT) の mRNA 発現, テロメラーゼサブユニットであり, hTERT に結合してテロメラーゼ活性発現に関与する heat shock protein (HSP) 90, 腫瘍抑制遺伝子 p53, 血管内皮由来増殖因子 (VEGF), アラキドン酸をプロスタグランジンに変換する重要な酵素である cyclooxygenase-2 (COX-2) などの免疫組織染色も悪性を示唆することが報告されている。

いずれにしても現時点では転移の存在を除いて, 悪性であることを証明する確実な方法はなく, 上記の所見を総合して判断する必要がある^{10,11)}。

文 献

- 成瀬光栄: 褐色細胞腫診療の問題点: 悪性度の診断, 糖尿病・代謝・内分泌 2006. Annual Review, 中外医学社, 東京, p206-210, 2006
- van der Harst E et al: The value of plasma markers for the clinical behaviour of pheochromocytomas. Eur J Endocrinol 147: 85, 2002
- 厚生省特定疾患内分泌疾患調査研究班「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
- Shulkin BL et al: Pheochromocytomas: imaging with 2- [fluorine-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. Radiology 212: 35, 1999
- Timmers HJ et al: Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Oncol 25: 2262, 2007
- Nagura S et al: Immunohistochemical estimations of growth activity to predict biological behavior of pheochromocytomas. Mod Pathol 12: 1107, 1999
- Thompson LD: Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. Am J Surg Pathol 26: 551, 2002
- Kimura N et al: Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytoma and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytoma and 30 extra-adrenal sympathetic paraganglioma including 38 malignant tumors. Endocr Pathol 16: 23, 2005
- Neumann HP et al: Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med 346: 1459, 2002
- 成瀬光栄, 田辺晶代: 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. 日内会誌 95: 650, 2006
- 成瀬光栄, 田辺晶代: 二次性高血圧の診断と治療: 最近の進歩: 褐色細胞腫の診断と治療. 血圧 14: 721, 2007

トピックス

褐色細胞腫の薬物治療

成瀬 光栄**¹ 立木 美香*² 中尾 佳奈子*¹
 難波 多拳*¹ 玉那覇 民子*¹ 田辺 晶代*^{1,2}

はじめに

褐色細胞腫の約 90% は副腎原発，約 10% は交感神経節原発の傍神経節細胞腫で，副腎原発褐色細胞腫の約 10%，傍神経節細胞腫の 15～35% が非クロマフィン組織への転移を来す悪性褐色細胞腫である。病理学的には良悪性の鑑別は極めて困難であるため，臨床的には非クロマフィン組織への転移を認める症例を「悪性」と診断している。転移や腫瘍の増大は緩徐に進行する症例が多く，良性と診断されて手術を受けたものの数～数十年後に転移巣が見つかる症例もある。腫瘍の残存，転移には化学療法，放射線療法などを組み合わせて多角的な治療が行われるが，確実に有効な治療法はなく，悪性褐色細胞腫は臨床的に最も診断，治療が困難な難治性内分泌疾患である。本稿では，悪性褐色細胞腫の治療の現状について解説する。

悪性褐色細胞腫に対する手術の意義

悪性褐色細胞腫の根治例はまれで，再発・転移例の治療目標はカテコールアミン過剰症状の抑制による環動態の安定，患者 QOL の向上と予後の改善（死因となる心不全の防止）であると言える。死亡原因の多くはカテコールアミン過剰による不整脈や心不全であり（表 1），慢性的カテコールアミン過剰が臨床経過や予後に大きく影響する。高カテコールアミン血症を是正するため，全身状態が良好で多発性転移，腹

膜播種がなく，標的とする腫瘍が浸潤性でなければ原発巣，転移巣の摘出術を考慮する。手術療法は根治的ではないが，腫瘍容積の減少は高カテコールアミン血症改善に一定期間有効で，予後の改善が図れる¹⁾。

一般の薬物治療

手術困難例あるいは手術治療に併用して α , β 遮断薬を中心とした薬物治療を行い，過剰なカテコールアミン作用を阻害する。また，カテコールアミン合成阻害作用を有する α -メチルパラチロシン (α -MPT) も α 遮断薬との併用で有効であるが，本邦では未承認で，患者の個人輸入が必要となる。

化学療法

1988 年 Averbuch ら²⁾ は，悪性褐色細胞腫が神経芽細胞腫と同じ神経原性腫瘍であることから両者は同様の臨床的・生物学的特徴を有すると考え，神経芽細胞腫に対して有効性の高いシクロホスファミド，ビンクリスチン，ダカルバジン併用による化学療法 (CVD 療法) を 14 例の悪性褐色細胞腫に施行し結果を発表した。その後，シスプラチンと 5-フルオロウラシルの併用，ベベシド，カルボプラチン，ビンクリスチン，シクロホスファミド，アドリアマイシンの併用，CVD 治療とアントラサイクリンの併用，テモゾロミドとサリドマイドの併用，¹³¹I-MIBG 治療と CVD 治療の併用などが少数例で報告されているが，確実な有効性は示されていない。シスプラチン，ドキシソルピシンが ¹³¹I-MIBG の取り込みを増強させることから，¹³¹I-MIBG 治

*1 国立病院機構京都医療センター 内分泌代謝高血圧研究部・内分泌代謝科 **1 同部長

*2 東京女子医科大学 第二内科

表1 悪性褐色細胞腫における死因

・カテコールアミン過剰による心不全	6例
・肺転移による呼吸不全 (低酸素血症, 気道狭窄)	2例
・播種性血管内凝固症候群による 出血性ショック	1例
・がん性腹膜炎による敗血症性ショック	1例
・肝不全	0例
・腎不全	0例

療とシスプラチン, ドキソルビシン治療の併用も報告されたが, 少数例で効果は明らかではない。CVD 治療の実施法は下記のとおりである。

1. 適応と前処置

後述の副作用を考慮し, 全身状態が良好で, 白血球減少, 血小板減少, 腎機能障害, 肝機能障害の合併がない症例を対象とする。CVD 治療の効果で腫瘍が崩壊し, カテコールアミンクリーゼを併発する症例はまれであるが, 数例の報告³⁾があるため, 事前に十分な α, β 遮断薬を投与する。

2. 投与方法

Averbuch ら²⁾は, シクロホスファミド (750 mg/m² BSA) を1日目, ビンクリスチン (14 mg/m² BSA) を1日目, ダカルバジン (600 mg/m² BSA) を1日目と2日目に投与, 21日間隔で反復する。シクロホ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%ずつ増量し, 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週ずつ延長するか投与量を減量する。

3. 副作用

急性副作用として一過性の骨髄抑制 (主に白血球減少, そのほかに貧血, 血小板減少など), 肝機能障害, 高熱, 血管痛, 嘔気, 嘔吐, 脱毛などを認めるが, 通常は重篤な副作用はまれである。白血球は投与数日後から減少し, 約1週

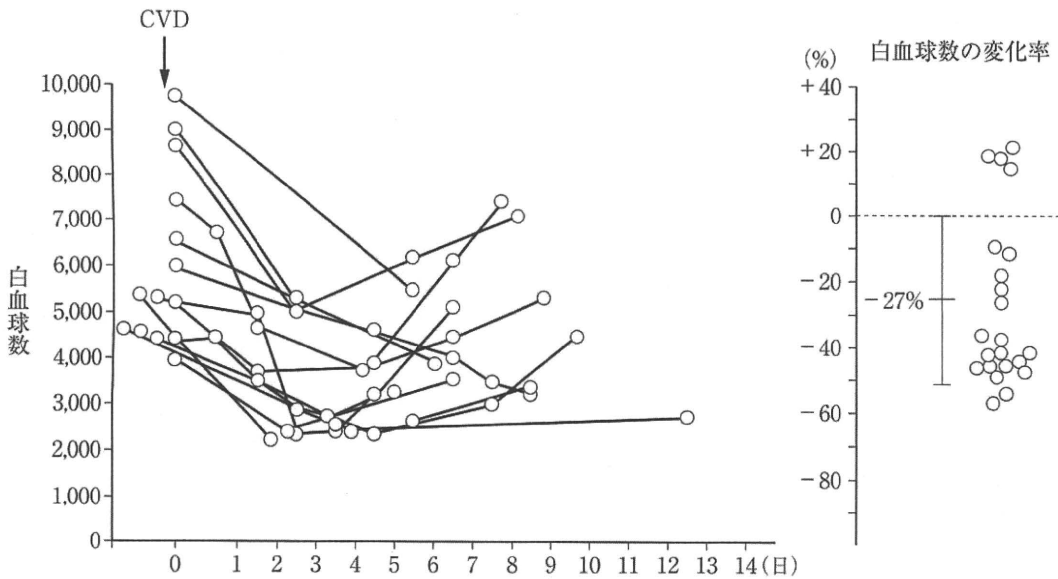
間で回復する例が多い (図1)。投与直後の高熱は一過性である。局所の血管痛は投与終了後に速やかに軽快するが, ときに激痛がある。血管痛は治療に対する恐怖心に繋がるため, 適宜消炎鎮痛薬, 抗不安薬の事前投与を行う。嘔気・嘔吐は多くの例で投与終了後に速やかに軽快する。メトクロプラミドは褐色細胞腫に禁忌のため, 塩酸グラニセトロンを併用する。まれではあるが, 投与後のカテコールアミンクリーゼが報告されている。反復して施行の場合, 急性副作用の種類や程度が毎回異なる例があるため慎重に経過観察する。長期間反復して投与した際の慢性副作用は不明であるが, 二次性悪性腫瘍の発生も考えられるので注意を要する。

4. 効果

Averbuch ら²⁾は, 治療効果を ① 腫瘍に対する反応性と ② 生化学的反応性の2つのカテゴリーに分けて判定している。前者の判定は固形がんの判定に則って, 「完全奏効」はすべての画像検査所見が正常化, 「部分奏効」は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, 「ミニマルレスポンス」は25~50%の縮小, 「不変」は変化なし, 「進行」は新たな腫瘍の出現か25%以上の増大とした。後者の判定は, 24時間蓄尿の遊離カテコールアミン, メタネフリン, パニリルマンデル酸 (VMA) のすべてを指標とし, 「完全奏効」は正常化, 「部分奏効」は少なくとも50%以上の減少, 「ミニマルレスポンス」は25~50%の減少, 「不変」は変化なし, 「進行」は25%以上の増加とした。その結果, 平均21ヵ月の観察期間で, 腫瘍反応性は2例で完全奏効, 6例で部分奏効, 生化学的反応性は3例で完全奏効, 8例で部分奏効であった。1例はCVD治療中も腫瘍増大, ホルモン増加を認めたため, 4回で中止した。腫瘍の完全あるいは部分奏効は57%, ホルモンの完全あるいは部分奏効は79%に認められた。

筆者らは15例の悪性褐色細胞腫にCVD治

図1 CVD 治療後の白血球数の経時的变化と減少率 (東京女子医大第二内科での治療例より)



CVD: シクロホスファミド, ピンクリスチン, ダカルバジン

療を施行し、長期経過を観察し得た9例の効果を検討した。腫瘍に対する反応性は、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「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。生化学的反応性は尿中ノルアドレナリンの変化(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、平均観察期間54ヵ月で、44%の症例で尿中ノルアドレナリン値50%以上の減少が最長36ヵ月持続し「有効」、33%の症例で尿中ノルアドレナリン値不変の状態が最長24ヵ月持続し「不変」、22%の症例で尿中ノルアドレナリン値が増加し「進行」と判定した(表2, 図2)。CVD治療が腫瘍の縮小と血中ノルアドレナリン減少に著効を示したパラガングリオーマの1例を図3に示した。

多くの症例報告における効果の持続は1~2年で、長期的効果は不明である⁹⁾。悪性褐色細胞腫の治療効果判定で注意すべき点は、他の悪性腫瘍に比べて全身転移を有した状態でも経過

が長いことである。自験20例の検討では悪性の診断後死亡までは1~8年、平均 5.2 ± 2.7 年、生存例で経過観察中の症例は悪性診断後1~15年、平均 7.4 ± 5.0 年の経過を示した。無治療でも腫瘍、ホルモン値が不変の症例もあるため、CVD治療後の不変例が治療効果か自然経過かの判断は困難である。このため、不変例ではCVD治療による患者への時間的・経済的負担、抗腫瘍薬の蓄積による副作用を考慮し、個々の症例で投与間隔、投与期間を判断する必要がある。CVD治療と他の抗腫瘍薬や¹³¹I-MIBG治療の併用効果や副作用は少数例の報告のみで、詳細は不明である。今後、多施設間での情報交換や症例の解析が必要である。

5. 予後

予後は症例により多様である。5年生存率は約20%⁹⁾とされてきたが、自験例では再手術、化学療法、 α -MPT、骨への外照射を組み合わせる積極的に治療した場合、初回診断後の5年生存率は90%、悪性と診断されてからの5年生存率は65%であり、既報と比較して良好で

表2 悪性褐色細胞腫における CVD 治療の効果

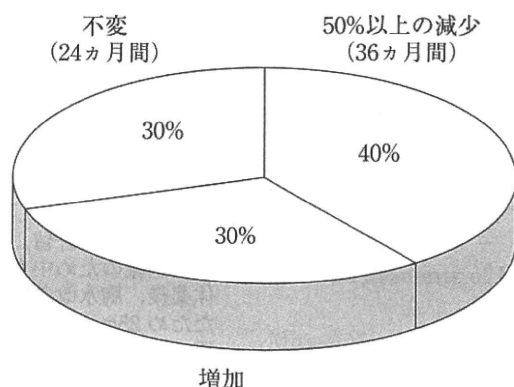
		腫瘍への効果				
		完全寛解	部分寛解/ミニマル	不変	増悪	合計
内分泌学的効果	完全寛解	(1)	1 (2)			10% (22%)
	部分寛解/ミニマル	(1)	2 (7)	1		30% (57%)
	不変			3 (2)		30% (14%)
	増悪				3 (1)	30% (7%)
	合計	0% (14%)	30% (65%)	40% (14%)	30% (7%)	

CVD：シクロホスファミド，ビンクリスチン，ダカルバジン

() 内は Averbuch ら²⁾ の結果.

図2 悪性褐色細胞腫における CVD 治療の内分泌学的効果—血中あるいは尿中ノルアドレナリン値の変化で評価—

(東京女子医大第二内科での治療例より)



CVD：シクロホスファミド，ビンクリスチン，ダカルバジン

あった。自験 10 例の死因はカテコールアミン過剰による急性心不全が最も多く、次いで肺転移による呼吸不全、出血性ショック、がん性腹膜炎であった (表 2)。一方、肝不全、腎不全による死亡はなく、脳血管障害、虚血性心疾患、病的骨折の発症例も認められなかった。

分子標的療法

近年、種々の分子標的薬が開発、臨床応用されているが、現在注目されているのがスニチニブ (商品名スーテント[®]、ファイザー) である。本剤は複数のリン酸化酵素 (キナーゼ) に対して阻害活性があり、根治切除不能または転移性の腎細胞がんやイマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 (GIST) に臨床応用され、保険適応となっている。海外では悪性褐色細胞腫、パラガンゲリオーマに対する有効性が報告⁶⁻⁸⁾ (表 3) されており、またカナダでは第 II 相臨床試験⁹⁾ が実施されているが、我が国では適用外使用となるため患者の個人輸入となり、倫理委員会の承認が必要である。

1. 投与方法

1 サイクル 6 週間で、1 日 1 回 50mg を 4 週間連日経口投与後、2 週間休薬する。原則として同じ投与サイクルを反復するが、有効性、副作用を慎重に観察しながら、適宜、減量、スケジュール変更を行う。

図3 CVD 治療が有効であった1例 (60歳男性, 左腎門部パラガングリオーマ)

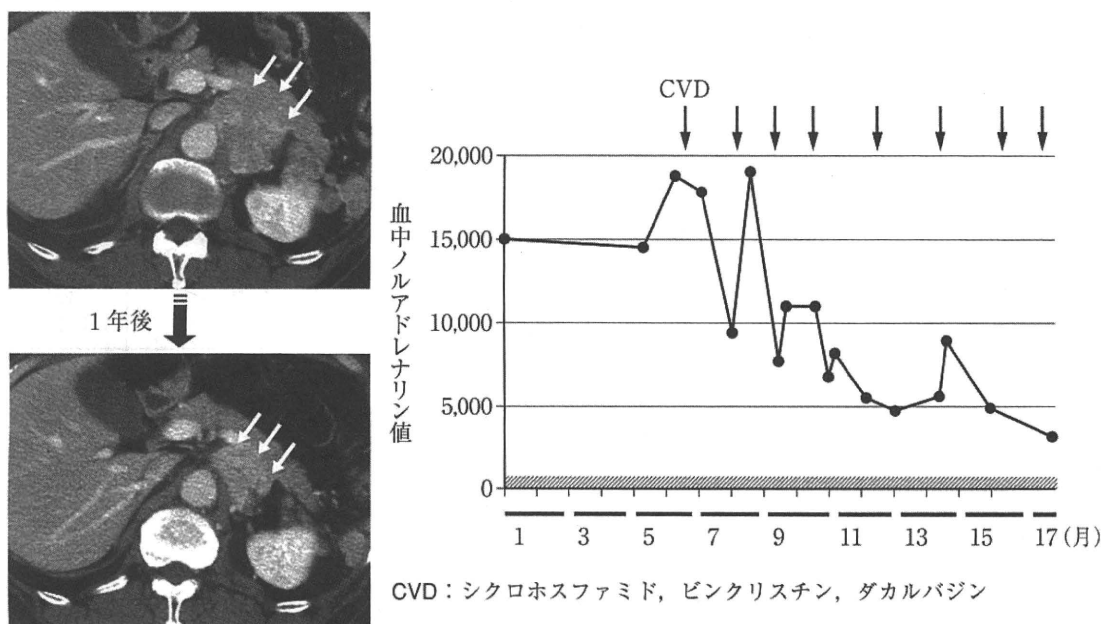


表3 悪性褐色細胞腫・パラガングリオーマにおけるスニチニブの治療効果に関する報告

No.	診断	用量	n	効果		年・文献 No.	備考
				CR	PR		
1	転移性 パラガングリオーマ	50mg daily 4wk on, 2wk off	3	1 (near CR)	2	2009年・6)	2~3サイクル施行後に治療効果出現.
2	悪性褐色細胞腫 (VHL)	Single dose for 28-d of a 42-d cycle	1	-	1	2009年・7)	6ヵ月後には症状改善し, 内分泌学的にも画像上も改善.
3	悪性褐色細胞腫	37.5mg daily	1	-	1	2009年・8)	7週後に胸水貯留, 呼吸困難のため中止. 休薬後, 胸水改善したため 25mg/d で再開.

CR: 完全寛解, PR: 部分寛解

2. 主な副作用

骨髄抑制, 高血圧, 心不全, 感染症が主な副作用である. 骨髄抑制は白血球の減少, 貧血, 特に血小板減少症の頻度が高い. 消化器症状として食欲低下, 嘔気, 下痢のほか, まれに消化管穿孔が報告されている. 粘膜・皮膚症状として口内炎, 皮膚変色, 発疹, 脱毛などを認める.

その他, 不整脈, 心機能低下, 高血圧も報告されている.

まとめ

悪性褐色細胞腫は確立された薬物治療がなく難治性疾患である. CVD 治療は根治的療法ではなく, 長期予後への影響も不明である. しか