

悪性褐色細胞腫・パラガングリオーマの診断基準

必須項目

- 褐色細胞腫の診断基準で確定例または疑い例
- 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

- 上記2の病理組織:褐色細胞腫の所見
- 上記2の腫瘍に¹¹¹I-MIBGシンテグラフィで取り込み(注2)

・確定例: 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臓器における腫瘍。
 注2: ¹¹¹I-MIBGシンテグラフィを含む。

1. 疾患レジストリー

褐色細胞腫
疾患レジストリー
(PHEO-J)

参加・協力をお願いします

PHEOレジストリー

褐色細胞腫の
長期経過
予後予測
の体制確立

難病対策の新たな取り組みです!

PHEOレジストリー 画面案

褐色細胞腫は早期診断・治療・長期フォローアップが必要な疾患です。

・医師の悪性診断が困難
・患者に適切なケア、適切な転診が必須

ログイン

褐色細胞腫患者
↓
受診医療機関
↓
担当医
↓
PHEOレジストリー

難病対策の新たな取り組みです!

平成22年度 厚生労働省科学技術振興補助金難病治性疾患克服研究事業
「褐色細胞腫の診断及び治療法の確立に関する研究」班
Copyright © 2010 Atsuhito Nishino. All rights reserved.

病理組織解析

褐色細胞腫とパラガングリオーマのスコアリングスケール(GAPP分類: Kimura et al.)

Feature	Score
Histological pattern	0
Uniform cell nests	1
Large and irregular cell nests	1
Pseudo rosettes (even focal)	0
Cellularity	
Low (<150 cells/U*)	1
Moderate (150-250 cells/U*)	2
High (more than 250 cells/U*)	2
Necrosis (cofluent or central in large cell nests)	1
Vascular or capsular invasion	1

スコア(分化度)	転移率	5年生存率
0-2 (高分化型)	13 %	92 %
3-6 (中分化型)	63 %	69 %
7-10 (低分化型)	100 %	0 %

情報公開・提供

OPEN PHEOnet

褐色細胞腫の診療に従事する医師の
全国横断的な情報交換ネットワーク

70施設、91名参加

(運営協力: 国立病院機構京都医療センター 医療情報部長 北岡有喜先生)

社団法人日本内分泌学会

臨床重要課題 悪性褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成

- 検討委員会
- 診療指針の原案書
- 褐色細胞腫診断と治療のアルゴリズム(案)
- 悪性褐色細胞腫治療のアルゴリズム(案)
- 治療ガイドラインに示す131I-MIBGの診断指針の適正使用ガイドライン
- 褐色細胞腫市民公開シンポジウム2008
- 褐色細胞腫診断研究会
- SDH遺伝子発現に関する検討委員会の発案(案)
- 経緯文庫メーリングリストOpen-phoneのご案内
- 褐色細胞腫を考える会(患者会)のご案内
- 褐色細胞腫を考える会(患者会)へのリンク
- 褐色細胞腫全脳断層検査
- 褐色細胞腫/レポート
- 褐色細胞腫シンポジウム2009

社団法人日本内分泌学会 English Page For non-Japanese

褐色細胞腫 Pheochromocytoma

English Page 悪性褐色細胞腫診療研究会「褐色細胞腫の診断指針と診療指針の作成」事務局

ホームページ「褐色細胞腫」研究開発の中心 社団法人日本内分泌学会の協賛で活動中(案内) 案内

診療指針作成中!

- 最新研究
- 最新診断
- 最新治療の案内
- SDH/PHEO1E
- 最新治療指針

最新情報

2009年12月 悪性褐色細胞腫シンポジウム開催2009

開催日 | 2009年12月19日(土) 12:00-18:00
 開催場所 | 東京都千代田区千代田 1-1-1 10F
 参加費 | 無料(当日受付)

研究会の紹介

- 褐色細胞腫診療研究会の案内
- 案内

研究会代表者 成瀬 光栄
 事務局 藤原 幸子
 事務局 藤原 幸子

<http://poppy.ac/pheochromocytoma/>

公開シンポ開催

2007

2008
 診断と治療の最新情報

2009
 Pheochromocytoma Symposium 2009

2010
 Pheochromocytoma Symposium 2010

癒しの医療

患者向け冊子の作成

褐色細胞腫について PHEO

社団法人 京都医療センター
 悪性褐色細胞腫診療研究会

患者団体との パートナーシップ

患者会 『褐色細胞腫を考える会』からのお願い

「褐色細胞腫を考える会」は褐色細胞腫研究の活動を支援しています。
 ・入会希望の患者様には是非、当患者会をご紹介ください。
 考える会ホームページ <http://www.pheo0918.com>

褐色細胞腫 市民公開シンポジウム (案)

Pheochromocytoma Symposium 2010 (案)

患者と医師のパートナーシップ

開催日 2010年12月18日(土)
 16:00-18:10(入会・登録受付)

会場 名門ホテル日惹 大ホール1F
 〒100-0001 東京都千代田区千代田 1-1-1

プログラム

- 1 開会式(16:00-16:30)
- 2 講演(16:30-17:30)
- 3 質疑応答(17:30-18:00)
- 4 懇話会(18:00-18:10)

考える会「患者手帳」のご紹介

バイブルサイズのシステム手帳に纏じてご使用頂けます。
6穴シフト1セット53枚
御希望の方は下記まで。
※無料配布中。在庫が無くなる場合がございます。
お早めに申し込んで下さい。
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事務局
E-Mail:kumogak@kyotoin.hosp.go.jp

検査日											
検査項目	ABC シフト	甲 シフト	PET	CT	MRI	エコー	血糖	尿	血	尿	血

もくじ 2010年7月

- A. 基礎
 - A-1: 特色腫瘍腫瘍とは?
 - A-2: 診断が決定した後の治療?
 - A-3: 経過とは?
- B. 転移病(診断)
 - B-1: 骨転移
 - B-2: 肺転移(原形)
 - B-3: 肺転移(転移)
 - B-4: 肺転移(肺-肺)
 - B-5: 肺転移(骨転移)
 - B-6: 肺転移(脳転移)
 - B-7: 肺転移(転移)
- C. 転移(予後)
 - C-1: 転移(予後) (骨転移)
 - C-2: 骨転移
 - C-3: 肺転移(予後)
 - C-4: 肺転移(予後)
 - C-5: 骨転移
 - C-6: 肺転移
 - C-7: 肺転移
 - C-8: 肺転移
 - C-9: 肺転移
- D. 転移(予後)
 - D-1: セカンドオピニオン
 - D-2: 転移(予後)
- E. 転移(予後)
 - E-1: 転移

国際連携
Japan-China-US Pheochromocytoma Forum

June 2011



新たな治療法の開発

- ・CVD治療の効果の再評価
- ・分子標的治療薬 スニチニブなどの試験

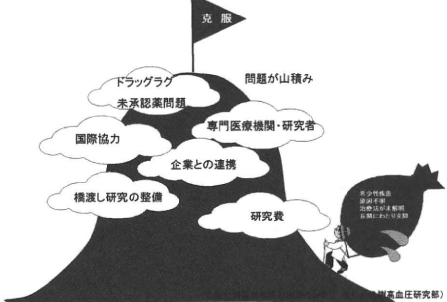


1. 日本医師会治験推進研究事業への応募
2. がん臨床研究事業への応募

難治性疾患に従事する
医師・研究者



難治性疾患克服への道のり



3. 分子標的治療の動向 田辺晶代(東京女子医科大学 第二内科講師)

悪性褐色細胞腫における術後残存腫瘍、再発・転移には化学療法、放射線療法などを組み合わせ、多角的な治療が行われるが、確実に有効な療法はなく、本症は臨床的に最も診断、治療が困難な内分泌疾患の一つである。カテコラミン過剰による動悸、血圧変動(発作性高血圧と起立性低血圧)、麻痺性イレウスによる便秘は患者のADL低下に大きく影響する自覚症状である。さらに死因の多くはカテコラミン過剰による不整脈や心不全であることから、慢性的なカテコラミン過剰は臨床経過や予後に大きく影響する。したがって再発、転移を有する症例の治療目標は、カテコラミン過剰症状を抑えて循環動態を安定させ、通常の社会生活が可能な期間を延ばすこと、死因となる心不全発症を遅らせることである。現在本邦では腫瘍に対する直接的治療であるCVD化学療法が行われているが、海外では多様な試みがなされている。本講演では海外で試みられている各種分子標的治療として、DNAアルキル化剤であるTemozolomideと血管新生抑制作用を有するThalidomideの併用療法、アイソトープ標識DOTA-octreotide、SDH mutationに伴うhypoxia inducible factor-1 α (HIF-1 α)亢進などのミトコンドリア異常に対する治療について紹介する。

メモ


4. 「副腎資源バンク」構築の取り組み 成瀬光栄

Pheochromocytoma Sympo 2010
2010年12月18日


**難治性内分泌疾患
—「副腎資源バンク」構築の取り組み—**

PHEO-J

厚生労働省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
成瀬 光栄

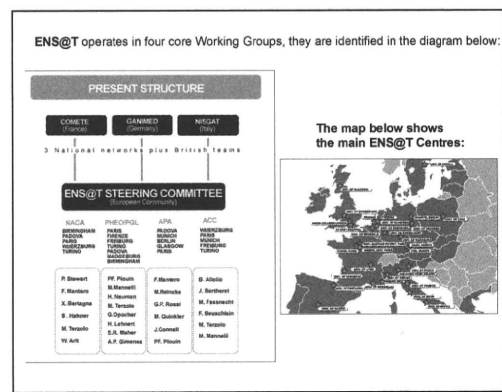
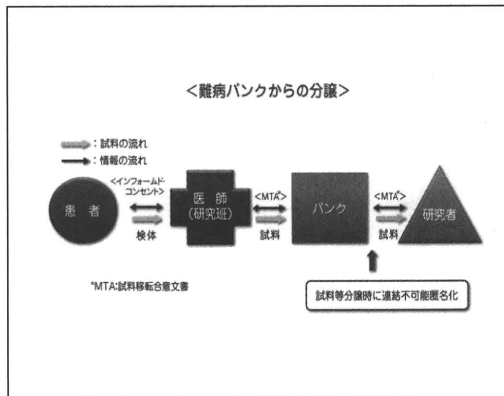


難病研究資源バンク
難病バンク



もっとひろがれ、あしたのために

独立行政法人 医療基盤研究所
厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業



JANS@T (副腎資源バンク) 準備

ワーキンググループ

- ・京都医療センター 成瀬光栄
- ・医薬基盤研究所 増井 徹
- ・国際医療センター 加藤規弘
- ・内分泌学会から
- ・高血圧学会から
- ・泌尿器科・内分泌外科学会から
- ・基幹施設(～5)

ご協力頂ける方はアンケートにご回答ください

難治性副腎疾患の成因解明と診断・治療法開発のための
副腎資源バンク構築
The Adrenal Bank in Japan

研究計画書

作成日:2010年11月15日 (ver.1.0)
2010年11月24日 (ver.1.1)

研究責任者: 成瀬 光栄 (厚生労働科学研究補助金 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」研究責任者)

研究責任者: 柳瀬 敬彦 (厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」研究責任者 福岡大学医学部内分科糖尿病内科教授)

研究計画書: 2010年11月24日
独立行政法人 医療基盤研究所
〒100-8565 東京都千代田区千代田1-1-1
e-mail: adrbank@fukushima.go.jp

掲載の目的に関するお問い合わせ先: 本計画書は、国立難病総合研究センターへの提供を目的として、関係機関、関係者に広く提供いたします。



1. 難病資源バンクの活用と今後の展開

増井 徹(独立行政法人 医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部部長
政策・倫理研究室リーダー、難病資源研究室リーダー)

難治性疾患克服研究事業は、長年難病研究に取り組んでいる。難病は希少性、難治性、高い生活障害性を有し、その研究には多くの患者、医療者、また、研究者の協力が不可欠ある。特に希少な疾患の例数を集積し、その病態を分類、原因究明、治療法の研究開発などを考えると、患者の皆様、また、多くの医師や研究者をつなぐことが重要で、難治性疾患克服研究事業は2009年より難病研究資源バンク(難病バンク)事業を立ち上げた。

現在の事業は、以下の3施設の連携研究として行われている。また、これらの中で、医薬基盤研究所がゲートキーパーとして、全体の試料等の受入れと難病バンクデータベースを構築、維持する(<http://raredis.nibio.go.jp/index.html>)。また、難病バンクの枠組みについて検討する研究倫理責任者(増井徹)を置く。

- 1)「難治性疾患克服のための難病研究資源バンク開発研究」
(亀岡洋祐 独立行政法人医薬基盤研究所)(以下、「基盤研」)
- 2)「生体試料等の効率的提供の方法に関する研究」
(中村幸夫 独立行政法人理化学研究所 バイオリソースセンター)(以下、「理研」)
- 3)「難治性疾患由来外来因子フリー人工多能性幹細胞の委託作製とバンク化」
(江良沢実 熊本大学発生医学研究所)(以下、「熊本大学」)

基盤研は、組織、DNA、血清を含めたすべての試料等の受入れと難病研究資源バンクのデータベースの公開を行う。また、培養細胞からのiPS細胞の作製を熊本大学が担当し、B細胞の不死化およびiPS細胞を含めた培養細胞については理研で分譲を担当する。

難病バンクは長期の安定した試料等の保管、公開、分譲を目指す。例えば、発症から悪性化まで20~30年とかかる pheochromocytoma においては、研究者の世代すら交代する。そのような状況に備えて、難病バンクが生物試料等のストレージセンターとして、患者と医師、そして研究者を結んで、長期に亘って難病研究を支え、貢献することが重要と考える。

皆様のご協力をお願いします。

メモ

2. 希少疾患対策とレジストリー・データベース

加藤規弘(国立国際医療研究センター遺伝子診断治療開発研究部部長)

稀少疾患(我が国では難治性疾患と呼ばれる)の多くは単一遺伝子疾患である。医学・生物学の進歩とともに、稀少疾患の研究は、従来の主に臨床疫学調査に基づく症候の整理から分子レベルでのメカニズム解明へと大きくシフトしつつある。こうした研究アプローチは病因・病態の理解を深めるのに有用であるが、モデル動物の実験や in vitro 実験のみで進めることは難しく、患者由来試料の活用が不可欠である。稀少疾患の、病気としての特別な事情を考慮した場合、匿名化された遺伝情報、臨床情報が収集され「公的な研究資源」として管理されることが望まれており、また症例数を確保する上で、個別施設の独自研究よりも多施設共同研究が必要となる。欧米では、こうした「公的な研究資源・体制」作りに国家規模で早くから取り組まれてきた。

「公的な研究資源・体制」作りには、大きく、レジストリー(患者登録)、データベース(整理された臨床情報・知識)、バイオリソース(生物資源)の3段階が想定される。

米国では、NIH のなかに Office of Rare Diseases Research (ORDR)が設置され、[1]生物資源管理:National Rare Disease Biospecimen Resource (NRDBR)や[2]遺伝情報管理:Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD)が品質管理、Collaboration Education Test Translation Program (CETT)、が ORDR の支援のもとに進められている。一方、ヨーロッパでは国単位での活動とともに、欧州連合としての活動が推進されている。

これらを例として、我が国での稀少疾患対策、レジストリー・データベースの在り方について問題提起をしてみたい。

メモ

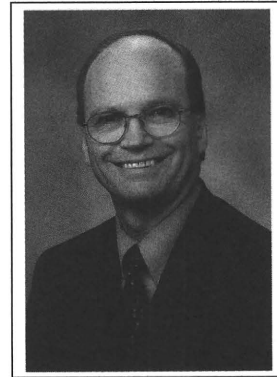
Japan–China–USA Pheo Forum

特別講演 I Pheochromocytoma in the USA : Then and Now

William F. Young Jr. Professor, Department of Endocrinology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA

William F. Young, Jr., MD, MSc, ELS

Professor of Medicine, Mayo Clinic College of Medicine
Vice–Chair, Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism,
& Nutrition at Mayo Clinic
Rochester, Minnesota USA



Dr. Young is Professor of Medicine in the Mayo Clinic College of Medicine and Vice–Chair of the Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, and Nutrition. He received his MD degree in 1978 from Michigan State University. Dr. Young trained in internal medicine at William Beaumont Hospital, Royal Oak, Michigan, and in endocrinology and metabolism at Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. He has been a member of the staff at Mayo Clinic since 1984.

Dr. Young is a member of The Endocrine Society, American Association of Clinical Endocrinologists, American Society of Hypertension, and Council of Science Editors. He is the associate editor for the *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, senior editor for *Clinical Endocrinology*, and editor of the *Mayo Clinic Endocrinology Update Newsletter*. He is the recipient of multiple education awards, including the Mayo Fellows Association Teacher of the Year Award in Internal Medicine and the Mayo School of Continuing Medical Education Outstanding Faculty Member Award. In 2003, he received the Distinguished Mayo Clinician Award (a distinction given to no more than 4 Mayo physicians annually). In 2004, he received the Mayo Clinic “Endocrinology Teacher of the Year Award” from the endocrinology fellows. In 2006, he received “Distinction in Clinical Endocrinology Award” from the American College of Endocrinology. In 2008, he received the H. Jack Baskin, MD, Endocrine Teaching Award from the American Association of Clinical Endocrinologists in recognition of his profound impact in teaching fellows–in–training. Dr. Young’s clinical research focuses on primary aldosteronism and pheochromocytoma. He has published over 210 articles on endocrine hypertension and adrenal and pituitary disorders. He has presented at over 250 national and international meetings and he has been an invited visiting professor for more than 80 medical institutions.

Pheochromocytoma: Then and Now

William F. Young Jr, MD, MSc

Division of Endocrinology, Diabetes, Metabolism, Nutrition, and Internal Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA.

The evaluation and treatment of pheochromocytoma has evolved dramatically since it was first detected and successfully treated in 1926. In this presentation, I will discuss the challenges that surrounded the management of the early cases of pheochromocytoma and the advances that have occurred since the initial descriptions.

Diagnosis

To avoid unnecessary exploratory laparotomies in all patients with episodic symptoms, it became clear that noninvasive diagnostic tests were needed to confirm the presence of a catecholamine-secreting tumor. An early test for pheochromocytoma was a pharmacologic stimulation test, which was first performed on June 9, 1943, in Rochester, Minnesota. Subsequently, additional provocative tests were developed with tetraethylammonium chloride, methacholine, glucagon, tyramine, and metoclopramide. Provocative and suppression testing became the criterion standards to diagnose pheochromocytoma for 3 decades. The first suppression test for pheochromocytoma was developed in 1952 by intravenous administration of the α -adrenergic antagonist phentolamine. With subsequent advances in baseline biochemical testing (described below) provocative and suppression testing for pheochromocytoma are no longer needed.

Although the administration of adrenal medullary extract was demonstrated to produce hypertension in animals in 1895 and epinephrine was synthesized in 1904, it was not until 1950 when patients with pheochromocytoma were found to excrete increased amounts of epinephrine, norepinephrine, and dopamine in the urine. In 1949, fluorometric methods were developed for the measurement of pressor amines (epinephrine-like substances) in plasma. In 1957, the first urinary catecholamine metabolite, vanilmandelic acid, was described. Measurements of 24-hour urine vanilmandelic acid with paper chromatography and total metanephrines with the spectrophotometric method of Pisano were in clinical use by 1960.

Several additional major advances have enhanced the accuracy of the biochemical diagnosis of pheochromocytoma (see Figure). In the late 1970s, high-performance liquid chromatography with electrochemical detection was introduced for the measurement of catecholamines. In the early 1990s, plasma fractionated metanephrines measured by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection was added to the diagnostic armamentarium. In 2002, the stable isotope dilution liquid chromatography/tandem mass spectrometry method preceded by solid-phase extraction of metanephrines was introduced for routine clinical testing in blood and 24-hour urine specimens.

Localization

In 1951, von Euler noted that the catecholamine profile could help in tumor localization—epinephrine predominant tumors were located in the adrenal glands or in the organ of Zuckerkandl. Before 1960, the hypertensive crises and potentially fatal outcomes related to contrast administration with aortography and selective angiography led many centers to forgo angiographic localization and use surgical abdominal exploration through an anterior high transverse incision to localize catecholamine-secreting tumors. Perirenal insufflation of gas was also a risky localizing procedure. Adrenal vein and vena cava sampling of blood for catecholamine measurements was favored at some centers to assist in tumor localization from approximately 1960 to 1980. Excretory urography (intravenous pyelography) with linear tomography (nephrotomography) localized up to 70% of adrenal pheochromocytomas and was considered the initial imaging test of choice from 1960 to 1975.

The introduction of computed tomography (CT) in 1974 revolutionized the approach to localizing catecholamine-secreting tumors and most centers abandoned the use of selective angiography, venous sampling, and nephrotomography. The accuracy of CT improved rapidly over its first decade of availability as the 3 main determinants of image resolution (scan time, matrix density, and slice thickness) were optimized. In 1981, ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine (¹³¹I-MIBG) was shown to selectively image pheochromocytomas and paragangliomas. Subsequently, it was shown that ¹²³I-MIBG was superior to ¹³¹I-MIBG because the photon energy allows single-photon emission CT images.

Abdominal magnetic resonance imaging (MRI) became available in the early 1980s. With low or midfield-strength magnets, T1- and T2-weighted MRI could be used to differentiate pheochromocytoma and malignancy from benign adrenal adenomas. On gadolinium-diethylenetriaminepentaacetic acid-enhanced MRI, pheochromocytomas and malignant lesions show rapid and marked enhancement and slower washout pattern, whereas adenomas demonstrate mild enhancement and rapid washout of contrast. Similar findings are observed with CT. Starting in the early 1990s, positron emission tomography scanning with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose, ¹¹C-hydroxyephedrine, or 6-[¹⁸F]fluorodopamine was used in selected cases to identify pheochromocytomas or paragangliomas.

Determining the Pathogenesis of Pheochromocytoma

Although unique phenotypic associations with pheochromocytoma had been recognized for decades, it has only been in the past 20 years that many of the responsible genetic mutations have been identified. Approximately 15% to 20% of patients with catecholamine-secreting tumors have germline mutations (inherited mutations present in all cells of the body) in genes associated with genetic disease. Although many individual cases had been reported previously, multiple endocrine neoplasia (MEN) type 2A was not fully described until the report by Shimke and Hartmann of 2 kindreds in 1965. MEN 2B was described in 1968. Von Hippel-Lindau syndrome is an autosomal dominant disorder that may present with pheochromocytoma and a variety of benign and malignant neoplasms.

Von Hippel reported his 2 patients in 1904. In 1927, Lindau described the association between retinal angiomas and central nervous system lesions. Disease-causing mutations in the *VHL* gene were identified in 1993, and clinically available germline mutation testing became available a few years later. Neurofibromatosis type 1 is an autosomal dominant disorder, and approximately 2% of affected patients develop catecholamine-secreting tumors. The first case reports of probable neurofibromatosis appeared in the 1700s and the first review of the disorder was published in 1849. The *NFI* tumor suppressor gene, identified in 1991, encodes neurofibromin, a GTPase-activating protein that inhibits Ras activity. Inactivating *NFI* mutations cause the disorder.

Familial paraganglioma is an autosomal dominant disorder characterized by paragangliomas and adrenal pheochromocytoma. In 2000, Baysal and colleagues showed that many cases of familial paraganglioma were caused by mutations in the succinate dehydrogenase (succinate:ubiquinone oxidoreductase) subunit gene *SDHD*. Subsequently, mutations in the other succinate dehydrogenase subunit genes (*SDHB*, *SDHC*, and *SDHAF2*), which compose portions of mitochondrial complex II, were identified and associated with familial paraganglioma. Germline mutation testing for succinate dehydrogenase mutations has been clinically available since 2002.

More genetic causes of pheochromocytoma and paraganglioma are yet to be discovered. For example, earlier this year, truncating germline mutations in the transmembrane-encoding gene *TMEM127* on chromosome 2q11 were shown to be present in approximately 30% of affected patients with familial disease and in about 3% of patients with apparently sporadic pheochromocytomas without a known genetic cause. *TMEM127* is a negative regulator of mammalian target of rapamycin (mTOR) effector proteins.

Surgery

The early surgical approaches to resection of adrenal pheochromocytomas included open transabdominal, thoracoabdominal, posterior, and flank incisions. In general, open transabdominal exploration through a bilateral subcostal incision was favored because it allowed for exploration of multiple tumors and associated intra-abdominal disorders (eg, cholelithiasis) could be addressed at the same time. However, with the advances in diagnosis, localization, preoperative adrenergic blockade, intraoperative hemodynamic control, and postoperative management, the unilateral posterior open approach to adrenal pheochromocytoma became a viable option in the 1980s.

The major surgical advance was triggered by the report of Gagner and colleagues in 1992 on the laparoscopic approach to surgical removal of pheochromocytoma. Subsequently, the transperitoneal laparoscopic and retroperitoneoscopic approaches to the adrenal gland were perfected and are the surgical procedures of choice for benign adrenal pheochromocytoma. However, open procedures remain in use for large adrenal pheochromocytomas and for most paragangliomas.

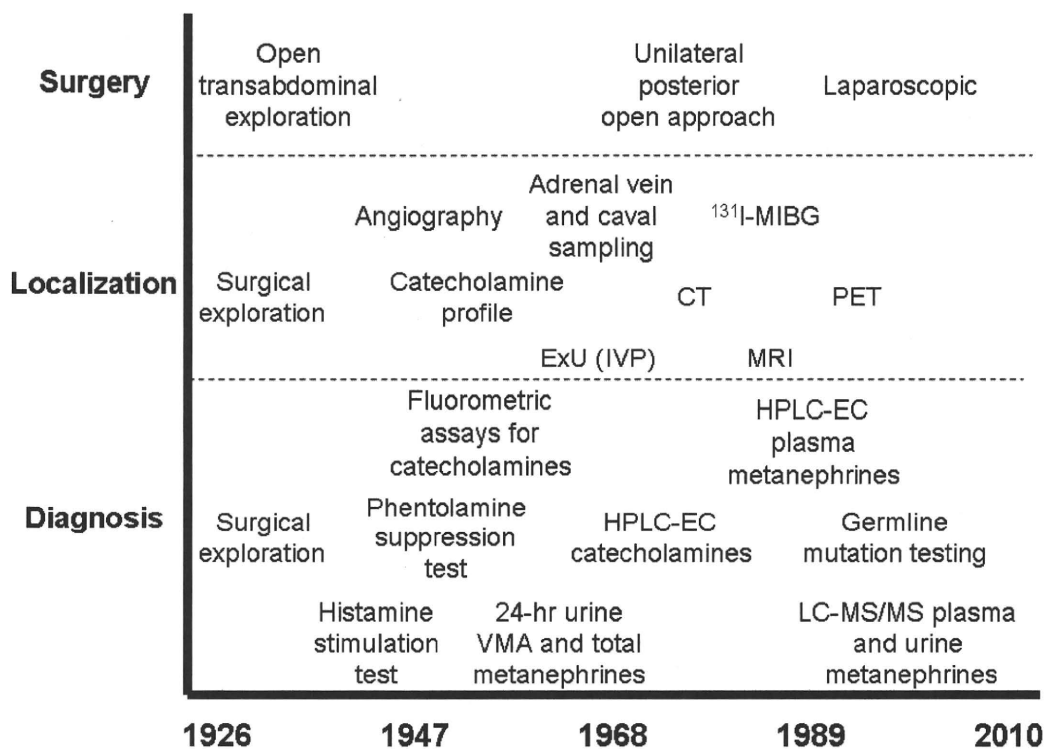


Figure.

Time line showing the advances in diagnosis, localization, and treatment of pheochromocytoma over 84 years. CT, computed tomography; ExU, excretory urogram; HPLC-EC, high-performance liquid chromatography with electrochemical detection; ¹³¹I-MIBG, ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine; IVP, intravenous pyelogram; LC-MS/MS, liquid chromatography/tandem mass spectrometry; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; VMA, vanilmandelic acid.

Dr. Zhengpei ZENG, MD



- **Professor, Chief Physician, Doctorate and Post-doctorate Mentor**
Department of Endocrinology
Peking Union Medical College Hospital (PUMCH)
Chinese Academy of Medical Sciences (CAMS)
Beijing, CHINA
- **President (2009-)**
Advisory Committee
Chinese Society of Endocrinology (CSE),
Chinese Medical Association (CMA)
Beijing, CHINA
- **Predecessor President (2009-)**
President (2005-2009)
Chinese Society of Endocrinology (CSE)
Chinese Medical Association (CMA)
Beijing CHINA
- **Honorary President (2009-)**
President (2001-2009)
Beijing Society of Endocrinology,
Beijing Medical Association
Beijing CHINA
- **Editors-in-Vice Chief**
Chinese Journal of Internal Medicine (CJIM)
Chinese Journal of Endocrinology and Metabolism (CJEM)
International Journal of Endocrinology and Metabolism (IJEM)
Chinese Journal of Medicinal Guide (CJMG)
- **Active Member,**
The Endocrine Society (TES)
- **Member**
The 9th Pharmacopoeia Commission of the People's Republic of China
- **Main research interests:**
Endocrine hypertension, especially for primary aldosteronism and pheochromocytoma/paraganglioma.
Metabolic Syndrome,
Hormone and hypertension,

**STUDY ON PHEOCHROMOCYTOMA IN PEKING UNION MEDICAL COLLEGE
HOSPITAL OF CHINA**

ZENG Zhengpei, LI Hanzhong, LUO Ailun, LIU Dawei, TONG Anli, LI Fang,

LU Lin, LI Ming, CHEN Shi, FU Chunli, LIU Tonghua, SHI Yifan

**Peking Union Medical College Hospital (PUMCH), Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing
100730, CHINA**

710 cases (653 patients) with pheochromocytoma were diagnosed and treated from 1939 to November 2010 in Peking Union Medical College Hospital (PUMCH), Beijing, China. 653 patients suffered from pheochromocytoma/paraganglioma (M 346, F 307) aged from 7 to 85 years (41±15 years). 68% pheochromocytomas were originated from adrenal medulla. There were 184 cases (32%) of extra-adrenal paragangliomas including in the side of aortic region, urinary bladder, cardiac, thorax, liver, head and neck region et al. 122 patients (19%) with malignant pheochromocytoma and 49 patients (7.5%) with familial pheochromocytoma including multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN-2), von Hippel-Lindau (VHL) and neurofibromatosis type I (NF1) syndrome were diagnosed. The pheochromocytoma was diagnosed by measure plasma or urinary catecholamine levels using biochemical methods or HPLC. CT scan, MR image, ¹³¹I-MIBG and/or Tc-99m-Octreotide uptake scintigraphy were performed for tumors localization. Surgical removal of tumor, especially by laparoscopic surgery, was proven to be an effective treatment to pheochromocytoma with alpha-adrenergic blocking drug before operation. Some malignant pheochromocytomas with or without metastasis was treated by ¹³¹I-MIBG or Tc-99m-Octreotide. Molecular genetic and epigenetic studies including determine mutations of VHL gene and RET proto-oncogene from sporadic or familial pheochromocytoma patients with MEN2 and VHL disease. Detect gene mutation, loss of heterozygosity (LOH) and microsatellite instability (MSI) for succinate dehydrogenase subunit B (SDHB) and D (SDHD) , methylation of the P16 gene promoter have been done in the part of patients with pheochromocytoma/ paraganglioma. Study has revealed that the genetic testing should be considered in all patients with pheochromocytoma and paraganglioma. Otherwise, vascular peptides (endothelin, urotensin II, adrenomedullin et al) and cytokines (TNF α , TGF α , VEGF et al) may be play a important role in regulation of blood pressure, cell proliferation, differentiation, apoptosis and pathogenesis of pheochromocytoma/paraganglioma.

特別講演Ⅱ わが国における原発性アルドステロン症診療の今後

猿田享男 慶応義塾大学 名誉教授 医療研究推進財団理事長

副腎球状層に発生したアルドステロン産生腫瘍により、高血圧、低 K 性アルカローシス、低レニン血症等を生じる疾患を原発性アルドステロン症(PA)として報告した Conn は、その 10 年後(1965 年)、低 K 血症をきたさない PA の存在を明らかにした。Conn はそのような症例が多いことから、高血圧患者の約 20%が PA の可能性があるかと推測した。しかし、その後、自験例の更なる検討から、約 7.6%と訂正報告した。この報告は大変注目され、諸施設で剖検例を含めた副腎の病理学的検討がなされた。その結果、高血圧患者では副腎の非活動性腺腫が多く、PA の占める割合はそれほど多くなく、1%以下ではないかと反論された。

1981 年日本の Hiramatsu らが血漿アルドステロン濃度(PAC)と血漿レニン活性(PRA)の比率(ARR)が PA の診断に極めて有用なことを発表した。その後、この ARR を用いたスクリーニング法や PA の確定診断法を検討していたオーストラリアの Gordon, Stowasser らは、ARR をスクリーニング法として検討し、PA の頻度は高血圧患者の 10%以上を占め、その大部分は低 K 血漿を呈しないと報告した。この報告を契機として、世界各国で PA の頻度が検討され、これまでの 10 倍以上存在するとする報告が多くなった。更に腺腫(APA)よりも過形成の特発性アルドステロン症(IHA)が多いことや、低 K 血症を認めない症例が多いことも確認された。この頻度に関して問題となるのは、民族差や primary care を扱う一次医療施設と高血圧や副腎疾患等を専門とする施設とでその頻度が異なること、さらに高血圧の重症度によっても異なり、特に治療抵抗性高血圧患者ではその頻度が高いことが示唆される。日本では専門施設での検討で 5~6%(Omura,Nishikawa ら)、一次医療施設での検討で 3~4%(Naruse らの PHAS-J 研究)であり、治療抵抗性高血圧患者では 10%と想定される。APA と IHA の鑑別が困難なことから、副腎静脈サンプリング(AVS)が実施可能な施設では、APA の発見頻度が高くなると考えられる。

近年、PA は本態性高血圧よりも脳・心血管疾患を生じやすいことが判明した。それゆえ早期に発見して治療する必要がある。日常臨床の現場での高血圧疾患の診療にあたっては、常に PA の鑑別を念頭に置く必要があり、そのスクリーニング法を広く周知することが大切である。日本高血圧学会から 2009 年に発表された高血圧治療ガイドライン 2009 では、Naruse,Nishikawa らが PA の診断・治療を担当されたことから、現在普及しているこのガイドラインに沿って、PA の早期発見・治療に努力してもらうことが大切と思われる。

PA が疑われる症例の精査・治療を依頼される専門施設に求められることは、いかに微小腺腫による PA か、IHA かを鑑別し、治療方針をたてるかである。これまでに尿中 18-OH-B,18-OH-F あるいは 18-oxo-F 等の測定が有用とされてきたが、完全な鑑別法ではなく、現在のところ尿中 18-OH-F の測定がある程度有用な程度である。最近、当大学の医化学・内科・泌尿器科の共同研究で、Nishimoto K et al(JCEM 2010;95-2296)は CYP11B₁ と

CYP11B₂ の抗体を用いた免疫組織化学的検討で、正常球状層や APA におけるこれらの酵素の局在を検討した。その結果、CYP11B₂ は球状層に散在性に存在するほか、CYP11B₂ を発現する。subcapsular cell cluster(aldoosterone-producing cell cluster)からなる variegated zonation を認めており、さらに APA では各腺腫でその分布に差を認めており、APA の発生を考える上で興味ある所見

である。IHA での検討はなされていないが、APA と IHA の発生の差を明らかにできる可能性もあると考えられる。

PA の治療に関しては、APA が判明すれば手術摘出であり、IHA では薬物療法となるが、問題は IHA か微小腺腫か鑑別できない場合である。このような場合には薬物療法をしっかりと行い、血圧の正常範囲(140/90mmHg 未満)に保持することと、低 K 血症を呈する場合には、血清 K を正常範囲に維持させて注意深く経過を観察していくことである。その薬物療法では、鉱質コルチコイド受容体拮抗薬のスピロラクトンやエプレレノンの使用とともに、降圧効果に優れ、アルドステロン産生抑制効果を有する Ca 拮抗薬(ニフェジピン、アムロジピン、アゼルニジピン、ニホニジピン等)を併用することである。

以上のように、Conn が発見した PA の最初の報告から、今日までの PA の診断・病態の変遷、そして今後の治療の展望等について述べてみたい。

メモ

平成 22 年度 厚生労働省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班」

主任研究者

成瀬 光栄 国立病院機構京都医療センター 臨床研究センター内分泌代謝高血圧研究部 部長

研究分担者

島本 和明 札幌医科大学 学長

伊藤 貞嘉 東北大学 内科病態学講座腎・高血圧・内分泌内科 教授

橋本 重厚 福島県立医科大学 第三内科 教授

山田 正信 群馬大学 内分泌代謝学講座 講師

田辺 晶代 東京女子医科大学第二内科 講師

平田 結喜緒 東京医科歯科大学 内分泌代謝内科 教授

高橋 克敏 東京大学 腎臓・内分泌内科 助教

柴田 洋孝 慶應義塾大学 腎臓・内分泌代謝内科 講師

方波見 卓行 聖マリアンナ医科大学 代謝・内分泌内科 准教授

櫻井 晃洋 信州大学 遺伝医学・予防医学講座 准教授

竹越 一博 筑波大学 臨床分子病態検査医学 3 准教授

沖 隆 浜松医科大学 第二内科 講師

宮森 勇 福井大学 第三内科 教授

中尾 一和 京都大学 内分泌代謝内科 教授

楽木 宏実 大阪大学 老年・腎臓内科学講座 教授

岩崎 泰正 高知大学 内分泌代謝・腎臓内科・保健管理センター 教授

高柳 涼一 九州大学 病態制御内科 教授

松田 公志 関西医科大学 泌尿器科 教授

絹谷 清剛 金沢大学 核医学診療科 腫瘍核医学 教授

織内 昇 群馬大学大学院医学系研究科 病態腫瘍制御学講座放射線診断核医学分野 准教授

吉永 恵一郎 北海道大学 分子イメージング講座 特任講師

木村 伯子 国立病院機構 函館病院 臨床検査部病因病態研究室 室長

山崎 力 東京大学 臨床疫学システム講座 教授

川村 孝 京都大学 保健管理センター 教授

棚橋 祐典 旭川医科大学 小児科 助教

加藤 規弘 国立国際医療研究センター研究所 遺伝子診断治療開発研究部 部長

竹内 靖博 虎の門病院内分泌センター 部長

加藤 良平 山梨大学医学部 人体病理学講座 教授

新保 卓郎 国立国際医療研究センター 医療情報解析研究部 部長

研究協力者

浦 信行 手稻溪仁会病院 総合内科 部長

大谷 すみれ 国立病院機構埼玉病院 統括診療部内科 医長

齋藤 淳 横浜労災病院 内分泌・代謝内科 部長

佐野 壽昭 虎の門病院 病理部

鈴木 知子 国立国際医療センター研究所 医療情報解析研究部 研究員

日本内分泌学会 悪性褐色細胞腫診療指針作成委員会

委員長 成瀬 光栄 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部長
副委員長 平田 結喜緒 東京医科歯科大学 内分泌代謝内科教授
宮森 勇 福井大学 内科学3教授

● 委員（執筆担当）

織内 昇 群馬大学大学院医学系研究科 画像核医学助教授
方波見 卓行 聖マリアンナ医科大学 代謝・内分泌内科准教授
絹谷 清剛 金沢大学 核医学診療科腫瘍核医学教授
木村 伯子 国立病院機構 函館病院 臨床研究部病因病態研究室室長
櫻井 晃洋 信州大学 遺伝医学・予防医学准教授
佐野 壽昭 徳島大学大学院 ヘルスバイオサイエンス研究部人体病理学教授
柴田 洋孝 慶應義塾大学医学部 腎臓・内分泌代謝内科講師
高橋 克敏 東京大学 腎臓・内分泌内科助教
竹越 一博 筑波大学 病態制御医学 臨床分子病態検査医学准教授
田辺 晶代 東京女子医科大学 第二内科講師
中村 英二郎 京都大学 泌尿器科講師
橋本 重厚 福島県立医科大学 第三内科准教授
松田 公志 関西医科大学 泌尿器科教授

● 委員（査読担当）

伊藤 貞嘉 東北大学 腎・高血圧・内分泌学教授
岩崎 泰正 高知大学医学部内分泌代謝・腎臓内科病院教授
浦 信行 手稲溪仁会病院 総合内科部長
大谷 すみれ 国立病院機構 埼玉病院 統括診療部内科医長
沖 隆 浜松医科大学 第二内科講師
河合 紀生子 長崎県健康事業団 病理部
河野 勤 国立がんセンター中央病院 乳腺・腫瘍内科
齋藤 淳 横浜労災病院 内分泌・代謝内科
新保 卓郎 国立国際医療センター研究所 医療情報解析研究部部長
土井 賢 東京医科歯科大学 内分泌代謝内科助教
藤井 靖久 東京医科歯科大学 泌尿器科講師
中條 政敬 鹿児島大学 放射線診断治療学教授
山崎 力 東京大学 臨床疫学システム講座教授
山田 正信 群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学講師
吉永 恵一郎 北海道大学 分子イメージング講座特任講師
楽木 宏実 大阪大学 老年・腎臓内科学教授

● 委員（評価担当）

高柳 涼一 九州大学 病態制御内科学教授
中尾 一和 京都大学 内分泌代謝内科教授
平田 結喜緒 東京医科歯科大学 内分泌代謝内科教授
宮森 勇 福井大学 内科学3教授

● 顧問

三浦 幸雄 独立行政法人労働者健康福祉機構 東北労災病院院長



褐色細胞腫シンポジウム開催事務局

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

〒612-8555 京都市伏見区深草向畑町1-1

TEL: 075-645-8401(内線6137) FAX: 075-645-8409

E-Mail: keumegak@kyotolan.hosp.go.jp

本誌の内容の一部あるいは全部を無断で複写、複製、利用することは固くお断りします