

201128060A

厚生労働科学研究費補助金  
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

平成 23 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 成瀬 光荣

平成 24 (2012) 年 3 月

# 目 次

I.	構成員名簿	1
II.	総括研究報告書	3
	成瀬 光栄	
III.	分担研究報告書	
1.	褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	11
	島本 和明 札幌医科大学 理事長・学長	
2.	褐色細胞腫における心拡張能障害に関する研究	13
	伊藤 貞嘉 東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科 教授	
3.	褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	15
	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	
4.	SDHB 異変による家族性 paraganglioma の 1 症例	17
	山田 正信 群馬大学大学院病態制御内科 講師	
5.	悪性褐色細胞腫の臨床的特徴に関する研究	20
	田辺 晶代 東京女子医科大学 第二内科 講師	
6.	手術療法を試みた下大静脈浸潤を有する悪性パラングリオーマの 経過に関する検討	22
	高橋 克敏 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科	
7.	褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	24
	柴田 洋孝 慶應義塾大学医学部内科 専任講師	
8.	褐色細胞腫の良悪性鑑別と治療法の確立に関する研究	26
	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	
9.	頭蓋底部カテコールアミン産生パラングリオーマの診断・治療における考察	28
	沖 隆 浜松医科大学第二内科 講師	
10.	褐色細胞腫患者の術後予後に関する調査に関する研究	30
	宮森 勇 福井大学医学部第三内科 教授	
11.	褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	32
	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	
12.	褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	34
	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	
13.	カテコールアミン合成酵素遺伝子発現における グルココルチコイドの役割に関する研究	36
	岩崎 泰正 高知大学保健管理センター 教授	
14.	褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	39
	高柳 涼一 九州大学大学院病態制御内科 教授	



IV. 成果刊行物	81
V. 調査資料	
調査資料 1	
PHEO レジストリー	171
調査資料 2	
研究の概要	173
調査資料 3	
OPEN-PHEONET	175
VI. 班会議・打ち合せ会・シンポジウム	
シンポジウム配布資料	177
VII. パートナーシップ	183

# I 構成員名簿

# 「褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究班」

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 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 内科学第二講座	教 授
	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
	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 横浜市西部病院 内分泌代謝科	部 長
	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
	竹内 靖博	虎の門病院内分泌センター	部 長
	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	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	北海道大学大学院医学研究科分子・細胞イメージング部門 光生物学分野	准教授
	櫻井 晃洋	信州大学医学部 遺伝医学・予防医学 信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部	准教授
	竹越 一博	筑波大学大学院 人間総合科学研究科病態制御医学 臨床分子病態検査医学	准教授
	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
	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
	新保 卓郎	国立国際医療研究センター 国際臨床研究センター 一般内科・臨床疫学 医療情報解析研究部	部 長
	棚橋 祐典	旭川医科大学 小児科	助 教
加藤 良平	山梨大学医学部 人体病理学講座	教 授	
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	
柳瀬 敏彦	福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科	教 授	
東條 克能	東京慈恵会医科大学 内科学講座 糖尿病・代謝・ 内分泌内科	教 授	

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 協 力 者	平田 結喜緒	東京医科歯科大学 内分泌代謝内科	名誉教授
	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
	齋藤 淳	横浜労災病院 内分泌・代謝内科	部 長
	佐藤 文俊	東北大学 内科病態学講座腎・高血圧・内分泌内科	講 師
	森本 玲	東北大学 内科病態学講座腎・高血圧・内分泌内科	助 教
	岩倉 芳倫	東北大学 内科病態学講座腎・高血圧・内分泌内科	医 師
	吉田 英昭	札幌医科大学 内科学第二講座	講 師
	曾根 正勝	京都大学 内分泌代謝内科	助 教
	野村 政壽	九州大学 病態制御内科	講 師
	後藤 雅史	京都大学 保健管理センター 内科学・疫学	講 師
	神出 計	大阪大学 老年・腎臓内科学講座	講 師
	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

## Ⅱ 総括研究報告



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

「褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究」

研究代表者 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

研究要旨

褐色細胞腫は良悪性の早期診断が困難かつ有効な治療法が未確立な難治性内分泌疾患である。本研究は本疾患の診断及び治療法の推進と研究・社会基盤の確立を目的とする。平成 23 年度は平成 21 年度のフィジビリティスタディ、平成 22 年度本研究の初年度に引き続き、①WEB による疾患レジストリー・データベースの構築（約 900 例、悪性 11%）、②病理組織中央解析（約 100 例）と予後予測における組織スコアリングの診断的意義の解明、③新規遺伝子変異（*TMEM127*）の解析、④「副腎資源バンク」構築・試料収集開始、⑤情報発信（全国医師ネットワーク、ホームページ、公開シンポジウム）、⑥国際連携（米国・中国研究者とのシンポジウム、国際褐色細胞腫研究支援機構との連携）、⑦「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」意見募集への要望書提出、⑧患者会活動支援、特に日米患者会パートナーシップ推進と日米共同宣言採択などを行った。今後、これらインフラを活用して原因遺伝子解析を実施し、原因解明と早期診断・治療法の確立に繋げる。本研究の取り組みは他の難治性内分泌腺腫瘍対策にも応用可能である。

研究分担者	松田 公志	関西医科大 泌尿器科 教授	
島本 和明	札幌医大 第二内科 教授	絹谷 清剛	金沢大 核医学診療科 教授
伊藤 貞嘉	東北大 内科病態学 教授	織内 昇	群馬大 放射線診断核医学 准教授
橋本 重厚	福島県立医大 内科 教授		
山田 正信	群馬大 内分泌代謝学 講師	吉永 恵一郎	北海道大 光生物学分野 准教授
田辺 晶代	東京女子医大 第二内科 講師	櫻井 晃洋	信州大 遺伝医学・予防医学 准教授
高橋 克敏	東京大 腎臓・内分泌内科 助教		
柴田 洋孝	慶應大 腎臓内分泌代謝内科 講師	竹越 一博	筑波大 臨床分子病態検査医学 准教授
方波見卓行	聖マリアンナ医大 内分泌代謝科部長	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
沖 隆	浜松医大 第二内科 講師		
宮森 勇	福井大 第三内科 教授		
中尾 一和	京都大 内分泌代謝内科 教授	木村 伯子	国立病院機構函館病院 病因 病態研究室 室長
楽木 宏実	大阪大 老年・腎臓内科学 教授		
岩崎 泰正	高知大 内分泌代謝・腎臓内 科教授	山崎 力	東京大 臨床疫学システム 教授
		川村 孝	京都大 保健管理センター 教授
高柳 涼一	九州大 病態制御内科 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
竹内 靖博	虎の門病院内分泌センター 部長		

棚橋 祐典 旭川医科大学 小児科 助教  
加藤 良平 山梨大 人体病理学講座 教授  
吉本 貴宣 東京医科歯科大 内分泌代謝  
科講師

柳瀬 敏彦 福岡大 内分泌・糖尿病内科  
教授  
東條 克能 東京慈恵会医大 糖尿病・代  
謝・内分泌内科 教授

## A. 研究目的

褐色細胞腫は副腎髄質などから発生する原因不明の希少内分泌腫瘍で、約 10% が悪性である。診断初期の良悪性の鑑別が困難で、かつ治療法が未確立である。本研究では平成 21 年度の研究を基盤として平成 22 年度に構築した疾患レジストリーと病理組織の中央解析を推進した。更に、長期的対策の観点から「副腎資源バンク」構築、情報公開、国際連携、患者会とのパートナーシップ促進に取り組んだ。

## B. 研究方法

### 1. 疾患レジストリー(PHEO レジストリー)構築とデータベース作成

平成 22 年度に構築した疾患レジストリーを活用し、登録症例数を増加することにより、データベースを整備した。データモニタリング・データマネージメントは国立国際医療研究センターの臨床研究支援センターが担当した。

### 2. 病理組織の中央解析

各施設から未染色標本の提供を受け、2 名の内分泌病理専門医(木村、加藤が担当)が独立して解析した。結果は GAPP (Kimura et al. 2005) によりスコア化し PHEO レジストリーに登録した。

### 3. 新規原因遺伝子解析

コハク酸脱水素酵素関連の遺伝子変異

が代表であるが、近年、mTOR を負に制御する癌抑制遺伝子 *TMEM127* の変異が報告されたことから、74 例の症例で本変異の頻度を検討した。

### 4. 副腎資源バンクの構築

欧米では希少疾患バイオバンクが推進されている。本研究では難治性副腎疾患対策を推進するため、「難病研究資源バンク」研究班、「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」との合同で副腎資源バンクの構築に取り組んだ。

### 5. 情報公開に関わる活動

メーリングリストを利用した全国医師ネットワークを稼働し、活用するとともに、内分泌学会ホームページに診断・治療に関する情報やシンポジウムの情報を掲載した。さらに、毎年 12 月に医師向けシンポジウムを開催すると共に、「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」、「難病研究資源バンク研究開発事業」班と共催で難治性副腎疾患シンポジウムを開催した。

### 6. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」募集への要望書

悪性褐色細胞腫の治療の多くはわが国では未承認または適応外である。日本内分泌学会との共同で、厚生労働省が実施した公募に対して、要望書を提出した。

## 7. 国際連携の促進

海外との連携推進のため、米国・中国の研究者とのシンポジウムを開催すると共に、国際褐色細胞腫研究支援機構(PRESSOR)との連携に取り組んだ。

## 8. 患者会の支援と日米患者会パートナーシップ推進

患者会「褐色細胞腫を考える会」での講演、患者手帳作成の監修、患者会との共催シンポジウム開催を行った。2011年12月には日米患者会のパートナーシップ推進のため、合同シンポジウムを開催した。

(倫理面への配慮)

PHEO レジストリー、病理組織中央解析、副腎資源バンクの取り組みは「疫学研究に関する倫理指針」に準拠し、施設倫理委員会の承認を得て実施した。個々の患者からの同意取得を原則としたが、不可能な場合は匿名化、ホームページ(京都医療センター、日本内分泌学会)で情報公開と拒否機会を提供した。資源バンクは医薬基盤研究所「ヒトを対象とする研究に関する倫理規程」、「難病研究資源バンク 研究倫理審査委員会設置運営細則」に準拠した。

## C. 研究結果

### 1. PHEO レジストリー

全国から合計約900例がWEB登録されデータベースが構築された(図1)。男性45%、女性55%、平均年齢は55歳であった。初回診断は良性73%、悪性11%、良・悪性不明例16%、副腎外性19.6%、多発性7.5%、家族性8.3%、転移あり6.5%であった。一方、今回登録時には良性64%、悪性19%、不明16%で、初回時と比較し

て悪性例の明らかな増加を認めた。悪性例の34%は初回時に良性と診断されていた(図2)。

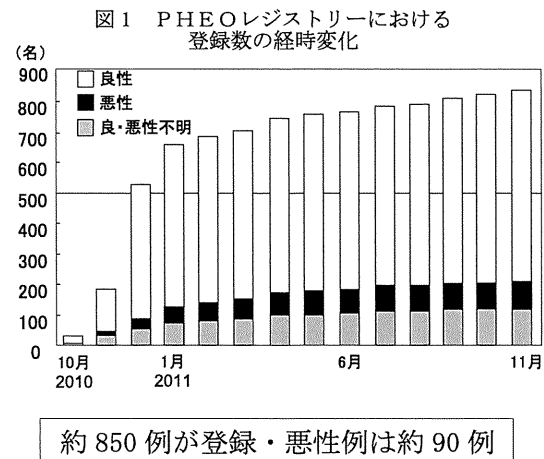
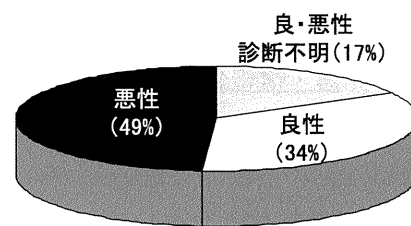


図2 悪性例の初回診断

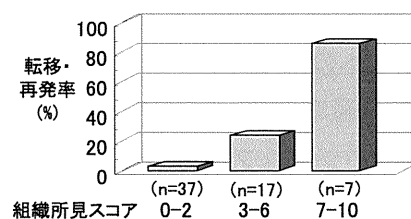


悪性例の34%以上が当初は良性と診断

## 2. 病理組織解析

倫理的措置、標本作成、譲渡、受入の流れの構築に時間を要したが、2011年1月から標本収集を開始、現在まで約100例の標本を収集、61例が解析された。その結果、転移・再発率はスコア2点以下では3%、3-6点では24%、7-10点86%で、スコアは予後と有意に関連していた(図3)。

図3 病理組織スコアリングと転移・再発率の関連



病理組織スコアは予後予測に有用

### 3. 新規遺伝子変異の解析

74 例で *TMEM127* 変異を検索した結果、2 例 (2.7%)、両側性の 8 例中 2 例 (25%) に新規の変異を見出し、腫瘍組織の LOH も確認した。

### 4. 副腎資源バンク

「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」につき、京都医療センター倫理委員会と(独)医薬基盤研究所の承認を得た。試料採取、輸送、保管、運用の流れを確立した。これまで褐色細胞腫を含む難治性副腎腫瘍の生体試料(血清、血漿)を約 50 症例から収集しており、現在も継続している。

### 5. 情報発信・情報公開に関わる活動

内科、内分泌外科、泌尿器科、核医学、放射線科などの各領域の医師約 110 名が全国規模で登録しており、症例に関する 300 回以上の情報交換が行われた。また、日本内分泌学会、新規に構築した褐色細胞腫ホームページ (<http://poppy.ac/pheochromocytoma/>) に、診断・治療、ガイドライン、シンポジウム、研究班や患者会に関する情報(計 15 項目)を掲載した。また、医師向け公開シンポジウム計 6 回開催し、毎回約 120 名の参加があった。2011 年 7 月には難治性副腎疾患シンポジウムを開催し、取り組みの現状、国内外の動向、今後の課題につき情報提供した(約 170 名が参加)。

### 6. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」への要望提出

5 種の適応外薬 ( $^{131}\text{I}$ -MIBG 内照射薬、CVD 治療のシクロフォスファミド、ビンクリスチン、ダカルバジン、スニチニブ)、1 種の未承認薬(メチルパラチロシン)に

関する要望書を提出した。現在、厚生労働省検討会議で検討されている。

### 7. 国際連携の促進

2011 年 9 月に国際褐色細胞腫研究機構(PRESSOR)主催の国際シンポジウムに出席、2014 年開催の第 4 回国際褐色細胞腫シンポジウム(ISP2014)の京都開催が決定された。

### 8. 患者会活動の支援と日米患者会パートナーシップ推進

①患者会との共催シンポジウム(2 回/年、参加約 50 名)、②都内及び地方の患者会での情報提供、③患者手帳、広報用ポスター製作への協力、④「患者と医師のパートナーシップの今後」と題するパネル討論、などを通して、患者と医師のパートナーシップの推進、疾患の社会的認知度の向上を図った。更に⑤2011 年 12 月に米国患者会 Pheo Para Trooper から代表を招いた公開シンポジウム開催に協力し、日米のパートナーシップ推進、「褐色細胞腫征圧のための日米患者会共同宣言」採択に貢献した。

### D. 考察

本研究では従来、対策の対象外であった褐色細胞腫につき、対策の最重要要件である研究・社会基盤の構築に取り組んだ。

平成 22 年度に疾患レジストリーを構築し、現在までに悪性約 100 例を含む約 900 例のデータベースを完成した。悪性例の約 34% は当初は良性と診断され、経過中に初めて悪性と判明しており、初回診断時の鑑別の困難さが確認された。

本研究では病理組織標本の中央解析を行った結果、病理スコアと予後との明確

な関連を認め、良・悪性鑑別における診断的意義が示唆された。今後さらに、手術例での解析を増加し、臨床所見との対比から、病理学的早期診断法を確立する。

褐色細胞腫ではこれまで 10 種類の原因遺伝子が報告されている。今回、分担研究者の竹越は mTOR の制御に関わる

*TMEM127* の変異例をわが国で初めて見出した。組織の LOH を伴うことから、褐色細胞腫、特に両側性例の原因として注目され、今後より多数例で検討を予定している。

難病資源バンクは難治性副腎疾患の成因解明、新規の診断・治療法開発に有効なインフラとなる。本研究でも（独）医薬基盤研究所と連携して「副腎資源バンク」を構築し、難治性副腎疾患の生体試料収集を開始し、今後の対策の基盤となっている。

情報発信は疾患対策の推進、社会的認知度の向上に極めて重要である。本研究班では全国医師ネットワークの活用、ホームページへの各種情報の掲載、医師向け公開シンポジウムの開催、内分泌学会での各種企画を通して、標準的知識の普及、疾患の社会的認知度と対策への理解を深める取り組みを行った。

また、海外の指導的研究者とのフォーラム開催、国際組織（PRESSOR）との連携を通じて、2014 年国際褐色細胞腫シンポジウムの日本（京都）開催が決定され、わが国の特色ある取り組みの国際化にも貢献している。

患者会との様々な共同企画にも参画し、連携推進に尽力した。特に、米国大使館やハンガリー大使館の後援を受けたシンポジウムは、患者による初めての国際共同企画で、採択された「褐色細胞腫征圧のための共同宣言」は今後、グローバル

な協力体制の第一歩といえる。

また、悪性褐色細胞腫の治療選択肢拡大のため、厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」公募に 7 件の要望書を提出し、保険診療への採用、適応拡大に向けた取り組みも行った。

## E. 結論

①疾患レジストリーの整備、②理組織中央解析、③新規遺伝子変異の同定、④医薬基盤研との連携による副腎資源バンク構築と試料収集開始、⑤シンポジウム開催やインターネットを活用した情報発信、⑥患者会への情報提供とパートナーシップ推進、⑦海外研究者や国際組織との連携、⑧未承認薬・適応外薬の開発要望書の提出など、多角的なアプローチにより医学・医療面から診療水準向上に取り組んだ（PHEO-J:図4）。これら研究、社会、行政、国際面での基盤は、次年度以降の原因解明にむけた包括的原因遺伝子解析研究の実施基盤になるといえる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 成瀬光栄．内分泌疾患：副腎疾患：腫瘍：褐色細胞腫．代謝・内分泌疾患診療最新ガイドライン（門脇孝・下村伊一郎編）、総合医学社、2011（印刷中）
2. 成瀬光栄．「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」の全国調査．ホルモンと臨床：褐色細胞腫の診断と治療 Update. 2011（印刷中）
3. 成瀬光栄、田辺晶代、立木美香、難波多挙、玉那覇民子、田上哲也．無症候性褐色細胞腫の臨床的特徴と診断・治療上の課題．ホルモンと臨床 2011；58：319-26.
4. 成瀬光栄、中尾佳奈子、難波多挙、

玉那覇民子、田上哲也、立木美香、田辺晶代、島津章．内分泌腺腫瘍－基礎・臨床研究のアップデート：褐色細胞腫．日本臨床 2011；69(2)：15-25.

5. 成瀬光栄、難波多挙、中尾佳奈子、立木美香、田辺晶代．内分泌腺腫瘍－基礎・臨床研究のアップデート：褐色細胞腫：良性と悪性の臨床像の比較と鑑別診断．日本臨床 2011；69(2)：493-6.

6. 成瀬光栄、立木美香、中尾佳奈子、難波多挙、田上哲也、田辺晶代．内分泌腺腫瘍－基礎・臨床研究のアップデート 褐色細胞腫の治療戦略．日本臨床 2011；69(2)：536-9.

## 2. 学会発表

1. 成瀬光栄．難治性副腎疾患診療の課題と新たな展開．難治性副腎疾患シンポジウム．東京、2011.7.02

2. 成瀬光栄．悪性褐色細胞腫の実態と診療指針．第84回日本内分泌学会総会(教育講演)、神戸、2011.4.24

3. 中尾佳奈子、革嶋幸子、難波多挙、玉那覇民子、臼井健、田上哲也、南口早智子、島津章、成瀬光栄．悪性褐色細胞腫 11 例の臨床像と病理組織学的所見の解析．第20回臨床内分泌代謝 UPDATE、札幌 2011.1.29

4. 成瀬光栄．難治性内分泌疾患としての褐色細胞腫の診断・治療の課題と対策．第20回臨床内分泌代謝 Update (教育講演)、札幌 2011.1.29

## G. 知的財産権の出願・登録状況

特許権等知的財産権の取得及び申請状況  
なし

研究課題の実施を通じた政策提言（寄与した指針またはガイドライン）

1. 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』委員長及び厚労省研究班班長として『褐色細胞腫の診断基準』、『悪性褐色細胞腫の診断基準』、『褐色細胞腫の遺伝子解析に関する見解』、『褐色細胞腫診療指針 2010』を作成。

2. 『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の開発要望募集』への褐色細胞腫関連の計7件の治療薬・検査薬の要望提出。

3. 米国 Endocrine Society 『Pheochromocytoma /Paraganglioma Guideline』作成の Task Force member (平成24年～)。

# 図4 PHEO-J 研究活動の概要



# 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

2011年1月1日から2011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1例であった。症例は60代女性で、四肢の脱力、意欲の低下、意識障害、高血糖のため当科紹介された。治療抵抗性の高血圧もあり、内分泌学的検査により異所性 ACTH 産生を合併する左副腎腫瘍の褐色細胞腫の診断に至った。腹腔鏡下腫瘍摘出術により、血圧や血糖は改善しそれぞれの治療薬は不要となった。画像や病理所見からは悪性を疑う所見は認めてはいない。

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

2011年1月1日から2011年12月31日までに1例の褐色細胞腫患者が入院した。60代の女性で、腰椎椎間板ヘルニアのため近医整形外科通院中であったが、四肢のしびれと意識レベルの低下から当院高度救命救急センターに搬入された。当初頭蓋内病変は中枢神経系の病変を疑われたが異常はなく、600mg/dl以上の高血糖と200/110 mmHg程度の高血圧が持続することと、当科紹介となった。糖尿病と高血圧のスクリーニングのため腹部CTを行ったところ左副腎に約40mmの腫瘍を認めた。形態的に尿中カテコールアミンなどの結果から、褐色細胞腫と診断した。しかし、ACTHが持続的に高値であり、負荷試験の結果からもACTH産生腫瘍を併発していることが疑われた。微小腺腫は否定できないものの、画像診断上は副腎腫瘍以外の腫瘍の存在は明らかではなかった。左副腎腫瘍摘出後、速やかに血圧の正常化、ACTHの正常化がみられ血糖も正常化したことから、異所性ACTH産生とカテコールアミン過剰産生の褐色細胞腫と思われた。尚、画像上や病理学的には悪

性所見はなかった。

#### D. 考察

今回の症例は四肢脱力、意識障害が主訴から褐色細胞腫の診断に至る契機となったが、むしろ高血糖による症状で、異所性 ACTH 産生腫瘍によるクッシング症候群が症候の主体であった。このように、他の内分泌疾患に褐色細胞腫が合併することも多く報告があるが、診断・治療にはその存在を念頭においておく必要があると思われた。

#### E. 結論

今後、このような症例の積み重ねや症例登録が、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

「褐色細胞腫における心拡張能障害」に関する研究

研究分担者 伊藤 貞嘉 東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科 役職 教授  
研究協力者 佐藤 文俊 東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科 役職 講師

研究要旨

褐色細胞腫における心拡張不全の関与を評価すべく、組織ドップラー法による心拡張能の評価を行った結果、クッシング症候群と同様に、本症においても拡張不全の合併が示唆された。

A. 研究目的

褐色細胞腫（副腎傍神経節腫）はカテコラミン過剰分泌による心筋障害、則ち、カテコラミン心筋症から心不全を呈することが知られているが、これは心筋障害による駆出率低下が主たる病態であると考えられている。一方で、高血圧を背景に発症する駆出率保持型心不全も、駆出率低下型心不全同様に、予後不良であることが明らかにされつつある。カテコラミン過剰による高血圧を伴う褐色細胞腫における心拡張能障害については依然不明な点が多い。褐色細胞腫における心拡張能障害の関与を明らかにすることを目的に本研究を計画した。

B. 研究方法

対象は、褐色細胞腫 10 例、コルチゾル産生副腎皮質腺腫によるクッシング症候群 10 例とした。副腎術前に施行した経胸壁心エコーにて、左室駆出率、拡張能の指標として組織ドップラー法にて僧帽弁血流速度波形の拡張早期波高と拡張早期僧帽弁輪速度の比（E/E'）を測定した。

C. 研究結果

褐色細胞腫は男性 5 例、女性 5 例、年齢  $55.7 \pm 7.0$  歳（平均  $\pm$  標準偏差、以下同）、クッシング症候群は女性 10 例、

年齢  $51.3 \pm 5.4$  歳で、両群間に有意差を認めなかった。左室駆出率は褐色細胞腫で  $66.8 \pm 2.0\%$ 、クッシング症候群で  $69.3 \pm 1.4\%$  であり、両群間に有意差を認めなかった。E/E' 10 以上の高値は両群共に各 10 例中 4 例に認め、褐色細胞腫では E/E'  $9.0 \pm 1.3$ 、クッシング症候群では E/E'  $10.8 \pm 1.0$  を認め、両群間に有意差を認めなかった。

D. 考察

褐色細胞腫においても、クッシング症候群と同様に拡張不全の指標である E/E' 高値例を認め、両群間に有意差を認めなかった。クッシング症候群と同様に、褐色細胞腫における心不全、則ちカテコラミン心筋症においても、収縮不全のみならず血圧高値に伴う拡張不全が関与していることが示唆された。

E. 結論

褐色細胞腫における心不全には、収縮不全に加えて拡張不全も関与していることが示唆された。

F. 健康危険情報 なし

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

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし