

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

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登録した18症例のうち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・副腎外褐色細胞腫(良性・悪性)3)初診時病変部位 副腎、副腎外傍神経節(頭頸部、胸部、膀胱、その他)転移(有、無)(転移部位)4)単発性、多発性5)治療、手術(有、無)手術部位、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)病理組織所見のデータベースを作成しなおした。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する。

C. 研究結果

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・副腎外褐色細胞腫(良性・悪性)3)初診時病変部位 副腎、副腎外傍神経節(頭頸部、胸部、膀胱、その他)転移(有、無)(転移部位)4)単発性、多発性5)治療、手術(有、無)手術部位、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)病理組織所見のデータベースを一旦は作成できたが、データを保存していたコンピュータのハードディスクが破損し再生できなかったため、再度作成しなおした。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。Web登録は報告者のID、Passwordも喪失したので遅れている。

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 年及びに 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。

診療指針改訂のため、術前の術前管理について当院の 20 症例において現在の指針に則って術前の管理を行い、指針の妥当性を検証した。全例で合併症なく安全に手術を施行され、妥当性が示された。しかしデキサメサゾン負荷による高血圧発作誘発危険性が報告されたので、この点につき診療指針の加筆・改訂を行った。

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。Kimura らや Thompson により褐色細胞腫の病理組織学な良性悪性の鑑別診断法が報告されているが、いずれも未だ確定的なものではない。臨床的に正確な予後のデータと病理所見を照合して病理診断法を更に深化させ、現状では、そこで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より、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とともに、病理組織学的所見と対比させ、従来 of 病理診断法の精度を検証するとともに、その精度を向上させ、或いは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。臨床的には全国の成績を統合することにより、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ことが可能と思われる。

E. 結論

褐色細胞腫は良性悪性の病理組織診断法が未確立なので、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

特になし

G. 研究発表 なし

1. 論文発表

褐色細胞腫 治療 薬物療法 褐色細胞腫診断マニュアル改訂第 2 版 診断と治療社、2011 ; 53-54. 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

SDHB 変異による家族性 paraganglioma の 1 症例

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

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、遺伝性褐色細胞腫の原因も次第に明らかになりつつある。遺伝性褐色細胞腫の原因としては、*VHL* や *Ret* 遺伝子も知られるが、今回、*SDHB* 変異による家族性 paraganglioma の 1 家系を経験し、CVD 治療による治療を行った 1 例を経験したので報告する。

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、遺伝性のももその原因が次第に明らかとなってきている。遺伝性褐色細胞腫の原因としては、*VHL* や *Ret*、NF1 遺伝子など知られる。今回私達は、*SDHB* 変異による家族性 paraganglioma (PGL) の 1 家系を経験し、さらに 1 症例に対し CVD 治療を行ったので報告する。

B. 研究方法

SDHB 変異による家族性 PGL の 1 症例の臨床像と治療経過を検討した。（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

【症例】20 代女性。【現病歴】高血圧の精査を契機に左後腹膜 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・骨盤内に多数の集積を認め、右尿管の閉塞による水腎症などを認めた。CVD 療法前の 24 時間尿中ノルアドレナリンは 6416.8 $\mu\text{g/day}$ 、アドレナリン 2.5 $\mu\text{g/day}$ であったが、3 クール終了後尿管閉塞は改善し水腎症も消失した。現在 CVD 療法計 17 クール（1 か月に一度）で継続中であり、尿中ノルアドレナリンは 811.5 $\mu\text{g/day}$ 、アドレナリン 1.9 $\mu\text{g/day}$ で、腫瘍も縮小傾向で、安定した状態が続いている。

D. 考察

本症例では 3 度の手術療法を行いながらも再発を認め、現在 CVD 療法を施行中であり安定した状態である。また、本症例では *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、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、発

症前診断により悪性例の早期発見が期待される。

E. 結論

SDHB 変異による家族性 PGL にも CVD 療法は効果がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Taguchi R, Yamada M, Horiguchi K, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Satoh T, Mori M. Haploinsufficient and Predominant Expression of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 (MEN1)-Related Genes, *MLL*, *p27^{Kip1}* and *p18^{Ink4C}* in Endocrine Organs. *Biochem Biophys Res Commun*. 2011;415:378-383
2. Nakajima Y, Yamada M, Taguchi R, Satoh T, Hashimoto K, Ozawa A, Shibusawa N, Okada S, Monden T, Mori M. Cardiovascular complications of patients with aldosteronism associated with autonomous cortisol secretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011 96:2512-2518.
3. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Uruno T, Horiuchi K, Miyauchi A, Imamura M; MEN Consortium of Japan. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in Japan: Establishment and Analysis of a Multicentre Database. *Clin Endocrinol*. 2011 (in press)
4. Ishida E, Yamada M, Horiguchi K, Taguchi R, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Satoh T, Yoshida S, Tanaka Y, Yokota M, Tosaka M, Hirato J, Yamada S, Yoshimoto Y, Mori M.

Attenuated expression of menin and p27 (Kip1) in an aggressive case of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) associated with an atypical prolactinoma and a malignant pancreatic endocrine tumor. *Endocr J*. 2011; 58:287-296

5. Yoshida M, Hiroi M, Imai T, Kikumori T, Himeno T, Nakamura Y, Sasano H, Yamada M, Murakami Y, Nakamura S, Oiso Y. A case of ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr J*. 2011; 58:269-277.

2. 学会発表

1. 小澤厚志, 山田正信, 渋谷信行, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森昌朋, MEN1 遺伝子変異を認めない MEN1 型の褐色細胞腫合併例, 第 20 回臨床内分泌代謝 Update, 札幌, 2011
2. 小澤厚志, Garay Guerrero J, 田口亮, 山田正信, 森昌朋, 多発性内分泌腫瘍症 1 型の組織特異的腫瘍発生分子メカニズムの解明 モデルマウスの解析, 第 84 回日本内分泌学会学術集会, 神戸, 2011
3. 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, ヒストンメチルトランスフェラーゼ *MLL* ノックアウトマウスの耐糖能異常の解析, 第 84 回日本内分泌学会学術集会, 神戸, 2011
4. 山田正信, 小澤厚志, 田口亮, 梶博史, 今井常夫, 櫻井晃洋, 本邦の多発性内分泌腺腫症 I 型における MEN1 遺伝子変異陰性例の特徴 p27 並びに p18 遺伝子変異の検討, 第 84 回日本内分泌学会学術集会, 神戸, 2011

5. 田口亮，山田正信，中島康代，橋本貢士，佐藤哲郎，森昌朋，機能性副腎腫瘍は糖尿病と心脳血管障害の明らかな危険因子である，第 54 回日本糖尿病学会学術集会，札幌，2011

6. 山田正信，小澤厚志，田口亮，石田恵美，森昌朋，梶博史，今井常夫，櫻井晃洋，MEN1 遺伝子変異陰性例における p27 ならびに p18 遺伝子の意義：悪性度の高い MEN I 症例における特徴から，第 17 回日本家族性腫瘍学会学術集会、京都，2011

7. 竹越一博，児玉ひとみ，緑川早苗，新里寿美子，磯部和正，星野雅也，川上康，田村秀樹，山田正信，渡邊淳，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 17 回日本家族性腫瘍学会学術集会、京都，2011

8. 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，ヒストンメチル化酵素 MLL のインスリン分泌への関与，第 32 回日本肥満学会学術集会，淡路，2011

9. 小澤厚志、山田正信、田口亮、登丸琢也、渋谷信行、橋本貢士、佐藤哲郎、森昌朋、変異 JunD による膵内分泌腫瘍発症機構：マウスモデルの解析、第 38 回日本神経内分泌学会学術集会，東京，2011

10. 田口亮、山田正信、小澤厚志、渋谷信行、橋本貢士、佐藤哲郎、森昌朋、MEN1 の内分泌臓器特異的腫瘍発生は MEN1 関連遺伝子の内分泌臓器特異的発現と Haploinsufficiency が規定する、第 38 回日本神経内分泌学会学術集会，東京，2011

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

「悪性褐色細胞腫の臨床的特徴」に関する研究

分担研究者 田辺 晶代 東京女子医科大学 第二内科講師

研究要旨

悪性褐色細胞腫は罹病期間の長い稀少疾患で、多施設に散在することから本邦での実態は不明である。本研究では分担研究施設における悪性褐色細胞腫 77 例の臨床的特徴、治療内容、予後を後ろ向きに解析した。原発巣は副腎と副腎外がほぼ同等、ノルアドレナリン（NA）単独産生が 68% を占めた。転移は骨が最も多く、主な治療は摘出術、CVD 療法、MIBG 内照射、骨への放射線外照射であった。総合的治療効果は増悪 42%、不変 26%、寛解・部分寛解 26% であった。初発腫瘍診断には良性との鑑別が困難であることから褐色細胞腫の初期診療の際には全例で悪性を念頭に置き、特に NA 単独型において骨転移巣の有無の検索が必要であると考えられた。

A. 研究目的

悪性褐色細胞腫は早期診断法・治療法が未確立な代表的難治性内分泌疾患である。罹病期間の長い稀少疾患で、多施設に散在して経験されることから、本邦での実態は不明である。本研究では分担研究施設における実態を解析した。

B. 研究方法

05 年 4 月から 09 年 3 月の 4 年間に研究班 16 施設を受診した悪性褐色細胞腫を対象に 09 年 9 月時点で臨床的特徴、治療内容、予後に関する後ろ向き調査を行った。（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

悪性褐色細胞腫は 77 例（男性 52%、女性 48%）、調査時年齢 23 ～ 78 歳（中央値 52 歳）、褐色細胞腫の診断から調査時までの罹病期間 0.3 ～ 42 年（中央値 9 年）であった。原発巣は副腎 56%、副腎外 44%、過剰

カテコラミン（CA）はノルアドレナリン（NA）単独 68%、アドレナリン（A）+ NA 14%、CA 正常 9%、不明 9% であった。転移は骨が最も多く 65%、ついで肝 42%、リンパ節 38%、肺 36% であった。主な治療は摘出術 74%、CVD 療法 56%、MIBG 内照射 47%、骨への放射線外照射 19%、肝動脈塞栓術 17% であった（重複あり）。総合的治療効果は増悪 42%、不変 26%、部分寛解 23%、寛解 3%、不明 6% であった。調査時の転帰は生存 51%、死亡 32%、不明 17% であった。

D. 考察

悪性褐色細胞腫は原発部位にかかわらず NA 単独型が多いが A+NA 型も見られ、初発腫瘍診断には良性褐色細胞腫との鑑別が困難である。

E. 結論

褐色細胞腫の初期診療の際には全例で悪性を念頭に置き、特に NA 単独型において骨転移巣の有無の検索が必要であると考えられた。

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 (2011.04.01 ~ 2012.03.31
発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

田辺晶代、成瀬光栄、絹谷清剛、方波
見卓行悪性褐色細胞腫の臨床的特徴：厚
生労働省難治性疾患研究班における 77 例
の解析。第 84 回日本内分泌学会総会抄録
集、p288, 2011

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（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

手術療法を試みた下大静脈浸潤を有する悪性パラガングリオーマの経過に関する検討

分担研究者 高橋 克敏 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科

研究要旨

下大静脈（IVC）に浸潤する悪性パラガングリオーマ（Para）症例で経験した、手術療法の効果を報告し、本研究班が支援する Pheo-Net における類似例について記載した。

A. 研究目的

悪性褐色細胞腫 /Para では根治手術が最も有効な治療である。IVC 浸潤した右副腎や近傍病変例での手術では肺転移が懸念されるが、治療成績は明らかでない。我々は IVC 浸潤例に手術を行い、経過を確認したので報告する。

B. 研究方法

2009 年に紹介され手術後 2 年以上経過した悪性 Para 例の病歴を調査した。（倫理面の配慮）匿名性等の個人情報の扱いに留意した。

C. 研究結果

症例：52 歳、男性。

【主訴】 背部痛。【現病歴】 1994 年に尿路結石診断時に右副腎部 Para の治療を受け、2009 年背部痛の精査により悪性 Para 再発と診断された。

【入院時現症】 BH 173.0cm, BW 63.5kg (BMI 21.2)。BP 122/70mmHg, PR 67/min・整

【検査所見】 尿メタネフリン（MN）2 分画：4.56mg/day。血中カテコラミン（CA）値：アドレナリン（A）91 pg/ml, ノルアドレナリン（NA）550pg/ml, ドパミン（DA）15pg/ml。

【画像診断】 <CT> IVC 前方の局所再発（尾状葉巻き込み IVC も狭窄）と傍腹部大動脈リンパ節転移の疑い。<MIBG シンチ> 上

記二箇所に取り込み認める。<18F-FDG-PET> 肝門部 IVC 前方と腹部大動脈と臍頭部間に異常集積域あり。

【手術療法（肝胆膵外科等）】 左肝切除術、腫瘍切除術（Spiegel 葉, IVC 合併切除）、IVC ホモグラフト再建術、リンパ節郭清術

【病理診断】 8.5X6.7X4.5cm の 2 コブ状腫瘍。IVC に直接浸潤し径 2cm 腫瘍が内腔に突出。腫瘍細胞 CgA 陽性。MIB-1 陽性率 15%。腫瘍断端陰性。リンパ節転移あり。

【術後経過】 疼痛と血・尿中 CA 高値が消失し、就労可能となり、2 年以上後も就労継続中である。しかし 7 ヶ月目 CT で再発腫瘍が疑われ、10 ヶ月目血中 CgA 高値が判明し、13 ヶ月目に血・尿中 CA 高値を認めた。

D. 考察

本例は再手術後に MIBG 内照射等を行っていない。このため就労継続は主に手術療法によると考えられる。現時点では懸念される新たな肺転移も認めておらず、手術療法の有効性が考えられる。IVC 浸潤を有する悪性腫瘍に対する手術療法は、腎細胞癌では一定の治療成績が知られ、決して禁忌でない。悪性褐色細胞腫 /Para でも 20 例を越える IVC 浸潤の報告がすでにあるが、長期成績は今後解明されねばならない。なお昨年の Pheo-Net で類似症例が相談された。本例をもとに我々もコ

メントし、さらに異なる立場からの貴重なコメントが寄せられ治療方針決定が促進された。同事例は Pheo-Net システムの有効性を示すものと考えられた。

E. 結論

IVC 浸潤を有する悪性 Para 例で経験した手術療法の効果を報告し、Pheo-Net 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

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」

分担研究者 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、当院にて褐色細胞腫と診断された症例を随時情報登録し、診断過程における実態把握を行うとともに、悪性への移行などの観点を中心に、今後追跡調査を行っていく。

（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た状態で行う。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

昨年に引き続き、褐色細胞腫症例の診

療を泌尿器科・病理診断科と連携しながら行う中で、診断・治療に関する情報収集を行っている。今年度は、PHEO レジストリーのホームページに当院症例として40症例の新規登録を行った。当院においては、初診時良性褐色細胞腫と診断されながら、経過中に悪性となった症例は経験しなかった。

D. 考察

褐色細胞腫の予後予測に関する考察は、現時点では困難であり、長期にわたって研究活動が続けて行く必要性が改めて確認された。

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。予後予測および治療指針確立のため、今後も登録症例の蓄積・解析を行っていくべきである。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

なし。

G. 研究発表（2011.04.01～2012.03.31発表）

和田ちひろ、柴田洋孝、唐澤隆明、栗原勲、
宮下和季、宮嶋哲、亀山香織、伊藤裕。
血圧正常で低カリウム血症を呈した副腎
偶発腫瘍の一例。第 11 回日本内分泌学会
関東甲信越支部学術集会 (2011. 3)

Shibata H, Itoh H. Mineralocorticoid
receptor-associated hypertension and
its organ damage: clinical relevance
for resistant hypertension. Am J
Hypertens, Jan 12, epub ahead of
print, 2012.

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
- 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

「褐色細胞腫の良悪性鑑別と治療法の確立に関する研究」

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

褐色細胞腫の良悪性の鑑別法と治療法を確立するため、2011年1月1日～12月31日の期間に当施設を新規受診した計8例をPHEO-Jレジストリーに新たに登録した。また前年までに登録を終えた症例の一部(9例)について、病理組織集中解析用の組織標本を作成し、研究代表者に送付した。新規登録例中の悪性が2例あり、原発巣は1例が腹部傍大動脈領域で、術後2年で転移が判明し、もう1例は他院で診断未確定とされた頸部発生例だった。悪性褐色細胞腫の診断・予知する有用な指標は現在なく、今後遺伝学的、病理学的な検討を含む包括的解析が望まれる。

A. 研究目的

褐色細胞腫の良悪性鑑別と治療法を確立するため、当該期間に新規受診した症例を追加登録した。また前年までに登録を終えた症例の一部については病理組織集中解析用の組織標本を作成した。

B. 研究方法

2011年1月1日～12月31日の期間に聖マリアンナ医科大学の附属病院を新規に受診した褐色細胞腫患者を検索し、該当者をPHEO-Jレジストリーに登録した。病理組織集中解析は2011年までに登録を終え、標本の作成が可能な例を対象とし、検体は研究班で定めた方法に沿って作成した。解析検体は臨床情報と共に研究代表者に送付した。

(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・匿名下の後に登録、解析した。

C. 研究結果

新規登録は8名で、男性が6名、女性が2名。年齢は40～79歳(40歳代が2名、50代

が1名、60代が3名、70代が2名)と広い分布を示した。悪性と診断されたのは2例で、1例は50歳の男性、原発部位は腹部傍大動脈領域、術後2年で骨とリンパ節転移が判明した。他の1例は77歳の男性、左頸部原発のカテコラミン非産生型で、リンパ節転移判明後に当院紹介となった。¹²³I-MIBGシンチグラフィ検査ならびに腫大リンパ節の生検所見から悪性褐色細胞腫と確定した。

病理組織集中解析の検討は9例で解析用検体を作成し、研究代表者に送付した。結果は報告書作成時には入手できていない。

良性と考えられた6例はいずれも副腎性で、全例外科治療が選択された。いずれも周術期に大きな合併症もなく軽快退院したが、MEN2A型の1例では受診時クリーゼを併発しており、術前管理に難渋した。

D. 考察

悪性褐色細胞腫はこれまでも副腎外発生例が副腎発生例に比し多いことが知ら

れている。本年の登録例でも悪性例の原発部位は全て副腎外であった。また今回の術後 2 年して転移が判明した 1 例でも初回手術時の病理診断は良性であり、今後悪性の予知・診断マーカー同定を目的とした遺伝学的、病理学的検討を含む包括的な解析が強く望まれる。

E. 結論

2011 年 1 月 1 日～12 月 31 日の期間に新規に受診した褐色細胞腫は 7 名で、この内の 2 例は悪性だった。精度良い良悪性鑑別のためには病理組織集中解析、遺伝学的解析をはじめとする包括的検討が必要である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 (2011.04.01～2012.03.31 発表)

1. 論文発表

1) 方波見卓行、松井智也、大森慎太郎、田中逸：褐色細胞腫の検査・診断法。日本臨床 69 (増刊 2) : 505-510、2011

2) 方波見卓行、大森慎太郎、小林鈴子、浅井志高、田中逸：褐色細胞腫クリーゼ。救急医学 35 : 1396-1400、2011

3) 方波見卓行、村上万里子、浅井志高、田中逸：悪性褐色細胞腫の診断。医学のあゆみ : 240、157-161、2012

2. 学会発表

1) 田辺晶代、成瀬光荣、絹谷清剛、方波見卓行。悪性褐色細胞腫の臨床的特徴 厚生労働省難治性疾患研究班における 77 例の解析。日本内分泌学会雑誌 : 87 (1)、288、2011

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

研究協力者 :

- ・ 聖マリアンナ医科大学 代謝・内分泌内科 浅井志高 (助教)
- ・ 聖マリアンナ医科大学 病理診断学 船津美恵子 (講師)

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

「頭蓋底部カテコールアミン産生パラガングリオーマの診断・治療における考察」
に関する研究

研究分担者 沖 隆 浜松医科大学第二内科 講師
研究力者 飯野 和美 浜松医科大学検査部 助教

研究要旨

30 歳代女性。高血圧や多汗など典型的な症状と高ノルアドレナリン血症を認めたため、精査を行った。胸腹部に腫瘍性病変を認めなかったが、右傍咽頭間隙に径 40 mm の腫瘍を認め、I¹³¹-MIBG シンチおよび FDG-PET で 同病変に集積を認めたため、カテコールアミン産生頭蓋底パラガングリオーマと診断した。頭蓋底に発生したカテコールアミン産生（機能性）パラガングリオーマは極めて稀である。また、手術療法においては、不可避な合併症が予測されるため、熟練した脳神経外科医との緊密な連携が重要である。

【症例】 30 歳代、女性。

【主訴】 発作性高血圧、体重減少、発汗過多、頭痛

【既往歴】 虫垂炎手術

【家族歴】 両親高血圧

【現病歴】 3ヶ月前から、発作性頭痛、発汗過多、体重減少を自覚、1ヶ月前の健診で初めて高血圧（BP 180/110 mmHg を指摘され、受診した。

【現症】

身長 164.6cm、体重 50.6kg（BMI 18.3）

体温 36.6℃、血圧 166/81mmHg、左右差なし

脈拍 86/分、整

貧血（-）、表在リンパ節触知せず、甲状腺腫大（-）

胸腹部に異常所見なし

【一般検査成績】

血算、生化学検査に異常なし。

【内分泌検査成績】 表 1

【画像検査】 最終ページに掲載

【経過と v 考案】

特徴的な発作性血圧上昇と、血中ノルアドレナリンと、尿中ノルメタネフリンの高値から褐色細胞腫と診断した。胸部から骨盤での CT では異常所見を認めず、頭部 CT・MRI にて右傍咽頭間隙に径 40 mm の神経原性腫瘍を認めた。（図 1）I¹³¹-MIBG シンチおよび FDG-PET で 同病変に集積を認め（図 2）、頭頸部（頭蓋底）カテコールアミン産生パラガングリオーマと診断した。機能性腫瘍であり、また腫瘍による内頸動脈閉塞所見もあったため、腫瘍塞栓術施行後に腫瘍摘出術を施行した。PET では同部位以外に左気管支部に取り込みを認め、多発パラガングリオーマの可能性も含め経過観察中である。

本例は、頭頸部に発症した機能性（交感神経性）腫瘍であり、腫瘍占拠部位が頭蓋底にあることから治療方法の選択が困難であった。また手術治療に際しては不可避な合併症が予測され極めて専門的な治療技術を必要とした。腫瘍の家族歴は見られなかったが若年発症のパラガングリオーマの症例であったため検討したと

ころ、*SDHB* 遺伝子に変異を認めた。
 (*SDHB* c.201 A>C) 頭頸部に発症する
 パラグングリオーマは、全パラグングリ
 オーマ中、約 3% と稀であり、さらに、頭
 頸部パラグングリオーマ中、約 1% にカテ
 コーラミン産生を認めるのみであり、本
 例は極めて稀な例と考えられた。
 SHDB 遺伝子変異を有するカテコールアミ
 ン産生頭蓋底部パラグングリオーマを経
 験した。今後、多発あるいは転移につい

て注意深い経過観察が必要と考えられた。
 【謝辞】本例の手術に当たり、水田邦博先
 生（浜松医科大学耳鼻咽喉科）、鈴木訓之
 先生・高澤和永先生（東京警察病院内科）、
 河野道宏先生（東京警察病院脳神経外科）
 にご尽力頂き、深謝します。また、SDHB・
 SDHD 遺伝子解析を行なった筑波大学大学
 院 人間総合科学研究科 竹越 一博先生
 に深謝します。

表 1

Adrenaline	23	pg/mL		I--PTH	39.5	pg/mL
Noradrenaline	7602					
Dopamine	53	pg/mL		ACTH	11.3	pg/mL
Adrenaline	8.6	μg/day		Cortisol	12.2	μg/dL
Noradrenaline	1788.2	μg/day		UFC	19.1	μg/day
Dopamine	1912	μg/day		PAC	105	pg/mL
Metanephrine	0.11	mg/day		PRA	1.3	ng/mL/hr
Normetanephrine	4.21	mg/day				

図 1

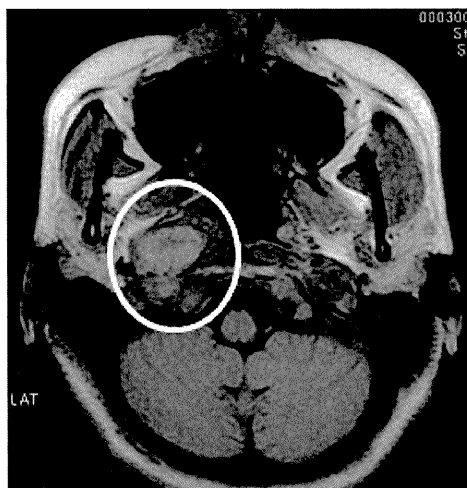
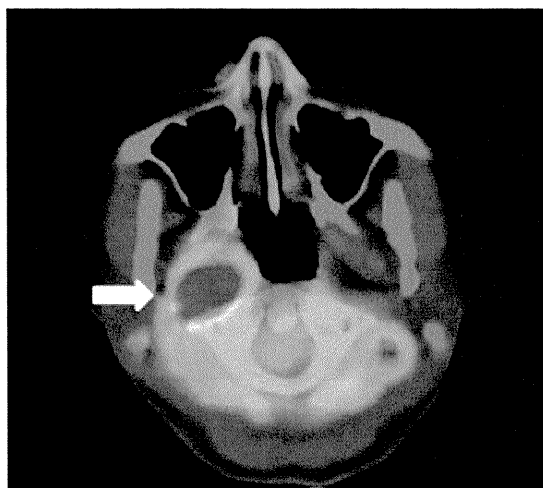


図 2



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

「褐色細胞腫患者の術後予後に関する調査」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

褐色細胞腫において副腎の腫瘍切除後の予後について教室症例を調べた。1997-2011年の15年間に教室で診断された褐色細胞腫は12例で内9例において外科的切除が行われた。術後5例（62.5%）において血圧は正常化し降圧薬中止されたが、3例（37.5%）において降圧したものの降圧薬は継続されている。全症例においてカテコラミンの測定結果および画像診断上、再発例は見られていない。MENIIaは1家系であるが褐色細胞腫の家族内発症は現在確認されていない。

A. 研究目的

褐色細胞腫は良性腫瘍による場合には予後が比較的良好であるが、術後再発例や転移により悪性と診断される例が経験される。本研究では少数例ではあるが教室で経験された症例の術後のフォローアップを行い予後の検討を行った。

B. 研究方法

1997-2011年の15年間に教室で診断された褐色細胞腫9例について術後の遠隔成績を調査した。調査方法は現在通院中の患者については主治医への問い合わせ、他は患者への直接アンケートにより聞きとり集計した。可能な限り定期的（半年～1年に1回、血圧測定、カテコラミン採血、一般血液生化学、検尿を行い、自覚症状に応じて心電図、胸部レ線撮影を行う

（倫理面への配慮）

本調査は術後経過を追跡調査したものであり個人医療情報は主治医を通じて得ている。術後調査に関する患者への同意は健康状態把握のため術後にアンケートを行う可能性を口頭で説明し了解を得ている。定期的に行う検査は研究用ではな

く術後再発など未然に診断し臓器障害を予防するため不可欠の検査であることを主治医を通して随時説明している。

C. 結果

対象症例の平均年齢は62歳（37～74歳）、男5例、女4例、術前の降圧薬はCa拮抗薬、 α 遮断薬、ARBであった。手術の術式は腹腔鏡下副腎摘除術が全例で施行され収受付きの合併症は認めない。

術後血圧は5例（62.5%）で正常化、3例（37.5%）で降圧傾向である。観察期間中に再燃、転移が確認された症例はなく生存が確認されている。心血管系の合併症もみられず今後も定期的にフォローアップの予定である。

D. 考察

褐色細胞腫の術後遠隔成績について再発を認める例や経過中悪性と診断される例が報告されている。褐色細胞腫では組織診断で術後遠隔成績を予測することは困難であり、良性と診断されても術後定期的に検査を実施し再発の有無や転移などの可能性を除外することが必要である。今回対象とした症例では再燃や合併症による予後不良な症例は観察されなかった。

褐色細胞腫は全高血圧症の 0.5%と少ない疾患であるが適切な治療が行われなければ予後不良である。また術後遠隔成績についても当研究班で実施されているレジストリー研究が有効である。

F 健康危険情報

(総括研究報告書にてまとめて記載)

なし

G. 研究発表 (2011.04.01 ~ 2012.03.31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし (発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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

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 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

研究要旨

本年度は、褐色細胞腫患者 9 名（計 20 名）の長期疾患登録システム（PHEO レジストリー）への登録を行った。そのうち、7 例（計 13 例）について病理組織中央解析システムに登録、標本提出を行った。褐色細胞腫症例にて各種検査の診断における有用性と限界点を検討し、臨床症状との組み合わせの重要性が認められた。

A. 研究目的

褐色細胞腫は副腎髄質または傍神経節のクロム親和性細胞から発生する原因不明の内分泌腫瘍である。二次性高血圧のうち良性であれば手術で治癒可能にもかかわらず見落とされることも多い疾患であり、放置されれば高血圧クリーゼなどで心血管イベントを誘発するため早期診断の必要性は高い。また、10%以上が悪性であるが、効果的な治療法は未だ確立しておらず、悪性褐色細胞腫の治療法の開発の必要性も高い。本研究では褐色細胞腫の診断・治療法の開発を推進する。

B. 研究方法

京都大学医学部附属病院を受診された褐色細胞腫患者の長期疾患登録システム（PHEO レジストリー）への登録を行った。そのうち同意が得られた症例について病理組織中央解析システムへの登録も行った。また、褐色細胞腫患者にて各種検査の診断における有用性を検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は京都大学医学部医の倫理委員会の承認を得て行っている。

C. 研究結果

本年度は PHEO レジストリーに 9 例（計 20 例）の登録を行った。病理組織中央解析システムへ 7 例（計 13 例）を登録し、病理標本を作成・送付した。当院の診断に苦慮した褐色細胞腫症例において、尿中メタネフリン分画測定、発作時の血中カテコラミン測定、24 時間血圧測定の意義、画像診断の重要性と限界点が認められた。

D. 考察

PHEO レジストリー、病理組織中央解析システムについては今後のアクセシビリティとオープンな活用が重要と考えられた。褐色細胞腫の診断においては、尿中メタネフリン分画測定がスクリーニングに有用であり、24 時間血圧測定および発作時の血中カテコラミン測定も診断に有用であった。確定診断には画像診断が重要であるが診断に苦慮する症例も存在した。

E. 結論

PHEO レジストリー、病理組織中央解析システムへの症例登録を行った。褐色細胞腫診断においては臨床症状と各種検査の組み合わせが重要であった。

G. 研究発表 (2011.04.01 ~ 2012.03.31
発表)

2. 学会発表

曾根正勝、田村尚久、中尾一和

褐色細胞腫の診断 (教育講演)

第 34 回日本高血圧学会総会、宇都宮市、
日本、2011 年 10 月 21 日

厚生科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班
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（PHEO-J 研究）

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

褐色細胞腫は副腎髄質、傍神経節などに存在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、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。悪性褐色細胞腫は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。本研究では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。

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。大阪大学では当科（老年・高血圧内科）と内分泌・代謝内科が主に褐色細胞腫の診断に当たっており全国の多施設共同研究である本研究に共同で参画する。

B. 研究方法

対象：下記に該当する褐色細胞腫の患者

1) 2008年4月1日から2012年3月31日までに大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科もしくは内分泌・代謝内科を一度でも受診した患者

2) 臨床所見（機能検査、画像検査）あるいは手術による病理組織所見から褐色細胞腫（悪性を含む）と診断された患者。

3) 症例登録に同意した患者

・性別：問わない

・年齢：本人の同意取得が必要なことから20歳以上

・診療形態：外来診療あるいは入院診療を問わない

・褐色細胞腫の診断基準：診断は各診療科・担当医の診断に基づく。診断が明確でない場合は、日本内分泌学会悪性褐色細胞腫検討委員会および当該研究班による診断基準に準拠して行う。

・診断時期・既治療の有無：調査対象期間以前に既に診断が確定している、あるいは既に手術などの治療を受けている場合