

transcription factors and receptors between non-pituitary and pituitary ACTH-secreting tumors. *Endocr J.* 2011;58(4):297-303.

2. Hiraishi K, Yoshimoto T, Tsuchiya K, Minami I, Doi M, Izumiya H, Sasano H, Hirata Y. Clinicopathological features of primary aldosteronism associated with subclinical Cushing's syndrome. *Endocr J.* 2011;58(7):543-51.

3. Kouyama R, Hiraishi K, Sugiyama T, Izumiya H, Yoshimoto T, Akashi T, Kihara K, Homma K, Shibata H, Hirata Y. Clinicopathological features, biochemical and molecular markers in 5 patients with adrenocortical carcinoma. *Endocr J.* 2011;58(7):527-34.

4. Sekizawa N, Yoshimoto T, Hayakawa E, Suzuki N, Sugiyama T, Hirata Y. Transcriptome analysis of aldosterone-regulated genes in human vascular endothelial cell lines stably expressing mineralocorticoid receptor. *Mol Cell Endocrinol.* 2011;341(1-2):78-88.

5. 西澤麻衣子、杉山美帆、山口実菜、飯降直男、関澤直子、三原正朋、神山隆治、泉山肇、吉本貴宣、堀内敏行、平田結喜緒：腫瘍摘出後に低血糖を繰り返した褐色細胞腫の一例 *糖尿病* 2011;54(2):112-6.

学会発表

1. 三原正朋、関澤直子、川堀健一、山口実菜、杉山美帆、飯降直男、足立淳一郎、泉山肇、吉本貴宣、平田結喜緒：褐色細胞腫患者における耐糖能異常に関する臨床的検討 第 580 回日本内科学会関東地

方会 2011 (日本内科学会関東地方会 580 回 抄録集 Page37)

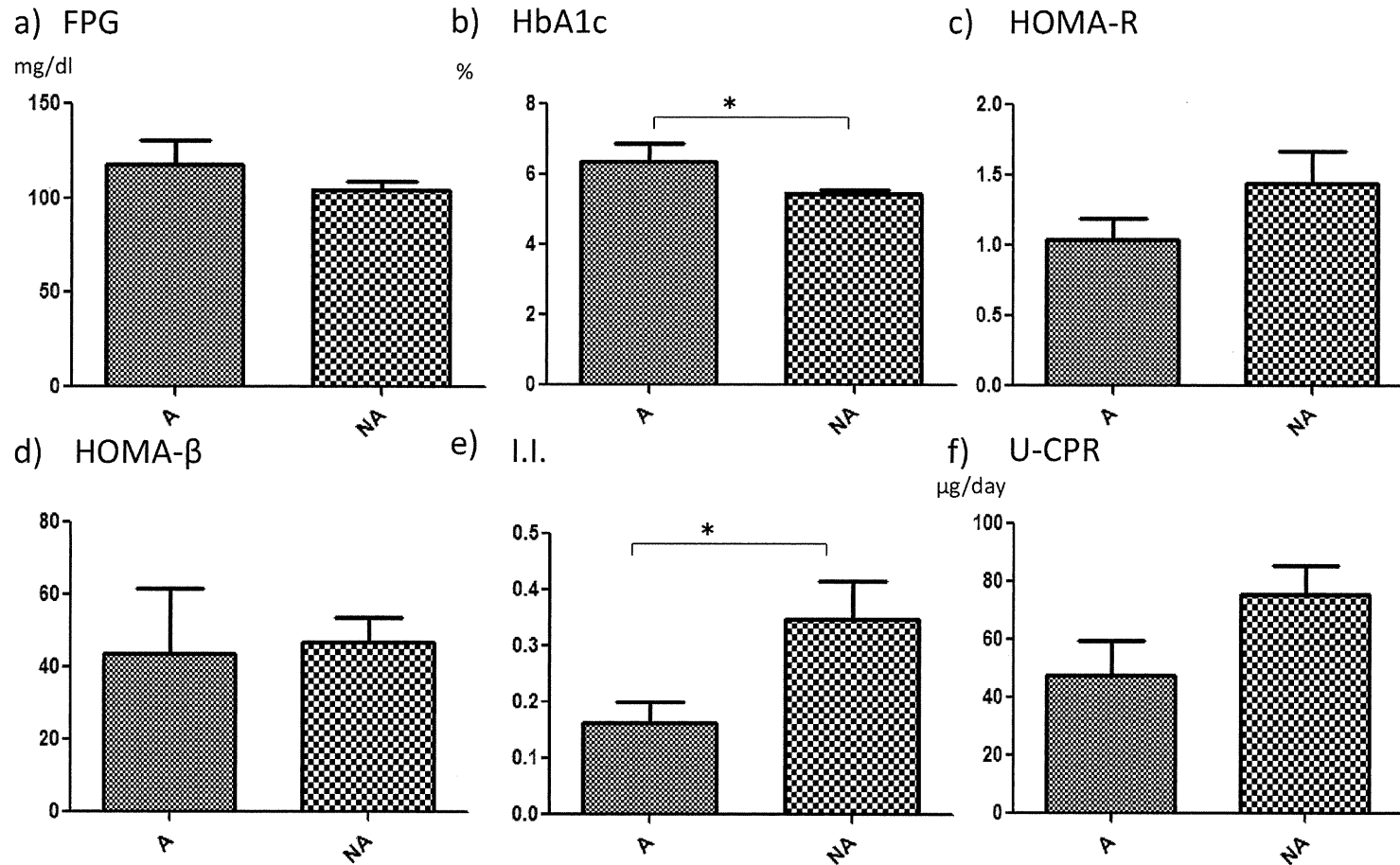
2. 川堀健一、山口実菜、杉山美帆、飯降直男、足立淳一郎、三原正朋、杉山徹、泉山肇、吉本貴宣、平田結喜緒：腫瘍摘出後の低血糖となりインスリン治療が不要となった糖尿病合併褐色細胞腫の一例 第 48 回日本糖尿病学会関東甲信越地方会 2011 (糖尿病 54 巻 9 号 Page753、2011)

3. 飯降直男、山口実菜、杉山美帆、足立淳一郎、三原正朋、杉山徹、泉山肇、吉本貴宣、小林秀一郎、猪狩享、藤井靖久、北川昌伸、木原和徳、平田結喜緒：褐色細胞腫と神経節腫の複合型腫瘍を呈した神経線維腫症 1 型の 1 例 第 15 回日本内分泌病理学会学術総会 2011 (日本内分泌学会雑誌 87 巻 2 号 Page827、2011)

H. 知的財産の出願・登録状況

特記なし。

図 アドレナリン(A)優位型、ノルアドレナリン(NA)優位型褐色細胞腫症例における各種糖代謝パラメーターの比較



*P<0.05

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 柳瀬 敏彦 福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科 教授

研究要旨

妊娠中の高血圧発作を契機に発見された褐色細胞腫症一例の PHEO-J への登録を行った。また褐色細胞腫の診断法確立のための血漿メタネフリン分画の測定に関しては、当科入院中の高血圧症例と褐色細胞腫症例の血液検体を採取した。

A. 研究目的

カテコールアミン産生腫瘍である褐色細胞腫は、良性、悪性の鑑別が難しく、良性と診断された手術症例においても後年、転移や再発により悪性と判明する場合も稀ではない。(1) 本研究班では、症例登録により、全国疫学研究として治療成績・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、診療水準の向上をめざしており、分担研究者の立場から、その研究をサポートする。具体的には対象疾患を褐色細胞腫疾患レジストリー (PHEO-J) へ登録する。(2) 本研究班の分担研究者である竹越らは、褐色細胞腫有病者と無病者の識別法として、血中遊離メタネフリン (メタネフリン・ノルメタネフリン) 測定法を開発しており、褐色細胞腫診断におけるその有用性を検討している。この研究にも資料収集の点から協力する。

B. 研究方法

(1) 症例登録：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、Pheo-J に症例登録を行い、追跡する。

(2) 血漿遊離メタネフリン分画測定資料の収集：高血圧症または褐色細胞腫の臨床診断が確定した患者に対し、血漿遊離

メタネフリン分画測定用の採血も同時に行ない、末梢血 (EDTA-2Na または EDTA-3K) 約 5 ml を得る。試料は直ちに冷却遠心分離を行い、血漿を冷凍保存 (-30℃) する。福岡大学において連結可能匿名番号を付記したのち、症例報告書を同封し、クール宅急便 (凍結 -30℃) にて筑波大学に送付する。

(倫理面への配慮)

血漿遊離メタネフリン分画測定に関しては、福岡大学医学部臨床研究委員会の承認を得た。症例登録に関しては、PHEO-J の倫理指針に従い、患者の口頭同意の上、その旨、カルテ記載を行った。手術病理検体の提供に関しては、倫理委員会承認が必要であり、今後、学内審査を受け、承認され次第、病理検体も提供の予定である。

C. 結果

(1) 以下の症例の PHEO-J への症例登録を行った。症例は 35 歳の女性。妊娠経過中の高血圧の発症、重症化 (妊娠 37 週に血圧 200/146mmHg) を契機に重症妊娠高血圧と診断され、帝王切開施行され、2555 g の女児を出産。産後も収縮期血圧 180mmHg 前後の発作性高血圧と発熱発作が出現した。腹部エコーで、内部不均一な 10cm 大の副腎腫瘍を認め、血中アドレナリン 24

pg/ml、ノルアドレナリン 25978 pg/ml、ドーパミン 307 pg/ml とノルアドレナリンの高値を認め、MIBG シンチグラフィでも左副腎に集積を認め、褐色細胞腫と診断した。摘出副腎は 320 g の腫瘍で、中心部には出血壊死を認め、腫瘍からの IL-6 の産生が認められ、発熱との関連が示唆された（詳細は参考文献参照）。

(2) 血漿メタネフリン分画の測定に関しては、平成 24 年 1 月 30 日時点で、当科入院中の高血圧症例 10 例（男性 7 例、女性 4 例）と褐色細胞腫疑い症例（男性）1 例の血液検体を採取した。筑波大学に送付予定である。

D. 考察

褐色細胞腫は従来、考えられていたより、再発、転移の多い腫瘍であることが、明らかにされつつあるが、我が国における実態は明確ではなかった。この成瀬班の PHEO-J への登録症例への集積により、本疾患の診療実態や予後が明確になることが期待される。また、褐色細胞腫における血中カテコラミン値は、発作時を除いては正常範囲に推移する症例も多い。血中ノルアドレナリンの軽度上昇は、交感神経活性の亢進を反映した値である可能性があり、診断的特異性も高くない。本研究班の分担研究者である竹越らは、これらの欠点を補うべく、血中遊離型ノルメタネフリン (NM) およびメタネフリン (M) の 90%以上が褐色細胞腫由来であることに着目し、血中遊離 NM、M の測定系を確立し、その臨床的有用性を検討している。今回、褐色細胞腫症例 1 例と比較検体としての褐色細胞腫以外の成因による高血圧症例を中心に血液検体を収集した。

E. 結論

妊娠中の高血圧発作を契機に発見され

た褐色細胞腫症一例の PHEO-J への登録を行った。また褐色細胞腫の診断法確立のための血漿メタネフリン分画の測定に関しては、当科入院中の高血圧症例と褐色細胞腫症例の血液検体を採取した。

参考文献

- Nagaishi R, Akehi Y, Ashida K, Higuchi-Tubouchi K, Yokoyama H, Nojiri T, Aoki M, Anzai K, Nabeshima K, Tanaka M, Ono J, Yanase T: Acute inflammatory syndrome and intrahepatic cholestasis caused by an interleukin-6-producing pheochromocytoma with pregnancy. *Fukuoka Acta Med.* 101(1):10-18, 2010
- F. 健康危険情報 なし
- G. 研究発表 該当なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。) 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

「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 東條 克能 東京慈恵会医科大学糖尿病・代謝・内分泌内科 教授

研究要旨

PHEO-J への当施設症例の参加登録を行い、褐色細胞腫の良悪性度診断の向上と患者予後の全国調査のためのデータベースの作成に努力した。今回、膀胱原発の褐色細胞腫術後 8 年目に血中ドーパミン濃度の上昇を契機に再発が明らかになった症例を経験し、その臨床像を詳細に検討した。

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、約 10% が悪性とされる。良性と悪性の鑑別は難しく、良性と診断された後に転移巣が発見される症例もあり、初回診断時に確定診断を行うのは極めて困難である。今回、膀胱原発の異所性褐色細胞腫術後 8 年目に血中ドーパミン濃度の上昇を契機に再発が明らかになった悪性褐色細胞腫症例を経験し、その臨床像を詳細に検討した。

B. 研究方法

過去 10 年間に当院で経験した褐色細胞腫症例の PHEO-J へのレジストリーを行った。

(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行った。患者への介入は行わず、研究対象者に不利益は一切生じない。

C. 研究結果

今回経験した悪性異所性褐色細胞腫の概要を示す。症例は 40 歳代の男性。1997 年頃から排尿時の頭痛を自覚。2001 年、健診で高血圧を指摘され、同時期より発汗過多、便秘が出現。同年、当院を受診し、

血中アドレナリン (7pg/ml) は正常であったが、ノルアドレナリン 19040pg/ml、ドーパミン 1292pg/ml と異常高値を認めた。MRI 上、膀胱壁に 85x65x50mm 大の腫瘍を認め、2002 年当院泌尿器科にて膀胱部分切除術施行。病理診断は膀胱内異所性褐色細胞腫 (low grade malignancy) であった。腫瘍は筋層内に局限していたが、浸潤性に発育しており、一部に静脈侵襲を疑わせる所見を認めた。術後カテコラミンは正常化し、血圧も正常となった。以後泌尿器科で定期的に経過観察されていたが再発所見は認めなかった。2009 年血中ドーパミンの上昇 (112pg/ml) を認め、2010 年には 1141pg/ml まで上昇。アドレナリン・ノルアドレナリン濃度は正常であった。CT・MRI・MIBG シンチグラフィーにて再発、転移を疑う所見はなかったが、精査目的にて当科に入院となった。入院時血圧 110/74mmHg、脈拍 64bpm、整。血中ドーパミン 555pg/ml、尿中ドーパミン 1759.6g/日。血中アドレナリン・ノルアドレナリン・尿中メタネフリン・メタネフリン濃度は正常であった。入院後種々画像検査、膀胱鏡等を施行するも再発所見を認めず、最終的に骨シンチグラフィーならびに PET-CT (FDG) にて肋骨・鎖骨・

胸椎への転移を認めた。以後当院泌尿器科にて CVD 療法を計 4 クール施行後、外照射療法を追加した。

D. 考察

本症例は膀胱内膀胱内異所性褐色細胞腫切除後 8 年目に骨転移を認めた悪性褐色細胞腫である。ドーパミンのみを産生する褐色細胞腫は非常に稀であり、Dopamine β -hydroxylase の欠乏によるものと考えられている。臨床的特徴として古典的な症状を欠き、無症状のことが多く、発見時には進行しているケースが多い。MIBG では集積せず、PET で集積する場合が多い。

E. 結論

膀胱内異所性褐色細胞腫の術後 8 年目に高ドーパミン血症を呈し、精査の結果、骨転移巣が同定された悪性褐色細胞腫を経験した。本症例の転移巣の診断には PET-CT ならびに骨シンチグラフィーが有用であった。

F. 健康危惧情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

特になし

G. 研究発表

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

IV 成果刊行物

研究成果の刊行に関する一覧表（和文書籍）

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
宮森 勇	内分泌性高血圧症	宮森 勇	新しい診断と治療のABC	最新医学社	大阪	2012	印刷中
成瀬光栄	『内分泌シリーズ:褐色細胞腫診療マニュアル』改訂にあたって	成瀬光栄, 平田結喜緒	褐色細胞腫診療マニュアル第2版	診断と治療社	東京	2012	iv
成瀬光栄	わが国における褐色細胞腫の疫学調査—厚生労働省研究班(成瀬班)—	成瀬光栄, 平田結喜緒	褐色細胞腫診療マニュアル第2版	診断と治療社	東京	2012	18-21
成瀬光栄、田辺晶代	褐色細胞腫・悪性褐色細胞腫の診断基準	成瀬光栄, 平田結喜緒	褐色細胞腫診療マニュアル第2版	診断と治療社	東京	2012	26-7
成瀬光栄、難波多挙、田辺晶代	褐色細胞腫・悪性褐色細胞腫の診療アルゴリズム	成瀬光栄, 平田結喜緒	褐色細胞腫診療マニュアル第2版	診断と治療社	東京	2012	28-30
成瀬光栄、立木美香、田辺晶代	悪性と良性の鑑別点	成瀬光栄, 平田結喜緒	褐色細胞腫診療マニュアル第2版	診断と治療社	東京	2012	45-7
立木美香、成瀬光栄、田辺晶代	褐色細胞腫クリーゼの治療	成瀬光栄, 平田結喜緒	褐色細胞腫診療マニュアル第2版	診断と治療社	東京	2012	55-7
難波多挙、成瀬光栄、久保速三	薬物療法②:骨転移の薬物療法②	成瀬光栄, 平田結喜緒	褐色細胞腫診療マニュアル第2版	診断と治療社	東京	2012	86-7
高橋克敏、福本誠二、藤田敏郎	骨転移の薬物療法	成瀬光栄, 平田結喜緒	褐色細胞腫診療マニュアル改訂第2版	診断と治療者	東京	2012	84-5
難波多挙、立木美香、成瀬光栄	薬物療法④:慢性便秘に対する治療	成瀬光栄, 平田結喜緒	褐色細胞腫診療マニュアル第2版	診断と治療社	東京	2012	92-3
成瀬光栄	わが国の褐色細胞腫対策PHEO-J	成瀬光栄, 平田結喜緒	褐色細胞腫診療マニュアル第2版	診断と治療社	東京	2012	126-8
成瀬光栄	国内未承認薬と薬剤の適応外使用に関する諸規定	成瀬光栄, 平田結喜緒	褐色細胞腫診療マニュアル第2版	診断と治療社	東京	2012	129-31
成瀬光栄	米国患者会pheo para TROOPERSの動向	成瀬光栄, 平田結喜緒	褐色細胞腫診療マニュアル第2版	診断と治療社	東京	2012	134-5

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
竹越一博, 櫻井晃洋	遺伝性褐色細胞腫・パラガングリオーマ症候群の遺伝子解析	成瀬光栄, 平田結喜緒	褐色細胞腫診療マニュアル第2版	診断と治療社	東京	2012	70-4
櫻井晃洋, 竹越一博	遺伝子解析実施の留意点	成瀬光栄, 平田結喜緒	褐色細胞腫診療マニュアル第2版	診断と治療社	東京	2012	75-7
櫻井晃洋, 竹越一博	遺伝子解析による利益と課題	成瀬光栄, 平田結喜緒	褐色細胞腫診療マニュアル第2版	診断と治療社	東京	2012	78-80
成瀬光栄	内分泌疾患:副腎疾患:腫瘍:褐色細胞腫	門脇孝・下村伊一郎編	代謝・内分泌疾患診療最新ガイドライン	総合医学社	東京	2011	271-5
絹谷清剛	第5章 副腎および関連疾患—I 褐色細胞腫 3. MIBGシンチグラフィ.	成瀬光栄, 織内昇, 平田結喜緒	内分泌画像検査・診断マニュアル	診断と治療社	東京	2011	174-7
織内昇	新しい画像検査 5. 半導体カメラ・ガンマプローブ	成瀬光栄, 織内昇, 平田結喜緒	内分泌画像検査・診断マニュアル	診断と治療社	東京	2011	224-5
織内昇	画像検査の概要(放射線科から)	成瀬光栄, 織内昇, 平田結喜緒	内分泌画像検査・診断マニュアル	診断と治療社	東京	2011	3-4
木村伯子	内分泌性高血圧症「第4章 病理・病態生理:褐色細胞腫の病理」	宮森勇	「最新医学」別冊 新しい診断と治療のABCシリーズ73	最新医学社	東京	2011	2月号(印刷中)
櫻井晃洋	家族性内分泌腫瘍症候群	井村裕夫, 福井次矢, 辻省次	症候群ハンドブック	中山書店	東京	2011	454-5

研究成果の刊行に関する一覧表（英文書籍）

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社 名	出版地	出版年	ページ
Tomoko SUZUKI, Isao SAITO, a Mitsuru ADACHI, Takuro SHIMBO, Hitoshi SATO.	Influence of Patients' Adherence to Medication, Patient Background and Physicians' Compliance to the Guidelines on Asthma Control in a University Hospital	日本薬学会	薬学雑誌	小宮山印刷工業		2011	129-38

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
Ichiro Abe, Masatoshi Nomura, Makiko Watanabe, Shingo Shimada, Michiko Kohno, Yayoi Matsuda, Masahiro Adachi, Hisaya Kawate, Keizo Ohnaka and Ryoichi Takayanagi	Pheochromocytoma crisis caused by Campylobacter fetus	Int J Urology		in press	2012
Shibata H, Itoh H.	Mineralocorticoid receptor-associated hypertension and its organ damage: clinical relevance for resistant hypertension.	Am J Hypertens		in press	2012
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	58	319-26	2011
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	69(2)	15-25	2011
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	69(2)	493-6	2011
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	69(2)	536-9	2011
Tani Y, Sugiyama T, Izumiyama H, Yoshimoto T, Yamada S, Hirata Y	Differential gene expression profiles of POMC-related enzymes, transcription factors and receptors between non-pituitary and pituitary ACTH-secreting tumors	Endocrin J	58	297-303	2011
西澤麻衣子、杉山美帆、山口実菜、飯降直男、関澤直子、三原正朋、神山隆治、泉山肇、吉本貴宣、堀内敏行、平田結喜緒	腫瘍摘出後に低血糖を繰り返した褐色細胞腫の一例	糖尿病	54	112-6	2011
Kayano D, Taki J, Fukuoka M, wakabayashi H, Inaki A, Nakamura A, Kinuya S.	Low-dose ¹²³ I-metaiodobenzylguanidine diagnostic scan is inferior to ¹³¹ I-metaiodobenzylguanidine posttreatment scan in detection of malignant pheochromocytoma and paraganglioma.	Nuclear Medicine and Communication	32	941-6	2011
Fukuoka M, Taki J, Mochizuki T, Kinuya S.	Comparison of diagnostic value of I-123 MIBG and high-dose I-131 MIBG scintigraphy including incremental value of SPECT/CT over planar image in patients with malignant pheochromocytoma/paraganglioma and neuroblastoma.	Clinical Nuclear Medicine	36	1-7	2011

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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, p27Kip1 and p18Ink4C in Endocrine Organs.	Biochem Biophys Res Commun.	415	378-83	2011
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.		in press	2011
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.	58	287-96	2011
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.	58	269-77	2011
Nakazawa A, Higuchi T, Oriuchi N, Arisaka Y, Endo K.	Clinical significance of 2-[¹⁸ F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for the assessment of ¹³¹ I-metaiodobenzylguanidine therapy in malignant pheochromocytoma.	Eur J Nucl Med Mol Imaging	38	1869-75	2011
Nakano S, Tsushima Y, Taketomi-Takahashi A, Higuchi T, Amanuma M, Oriuchi N, Endo K.	Hypertensive crisis due to contrast-enhanced computed tomography in a patient with malignant pheochromocytoma.	Jpn J Radiol	29	449-51	2011
岡本高宏, 櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症1型および2型の診断治療指針開発	内分泌外科	28	1-3	2011
櫻井晃洋, 竹越一博	家族性腫瘍研究—最近の話題から 1) 遺伝性褐色細胞腫	Biotherapy	25	543-49	2011
櫻井晃洋	多発性内分泌腺腫瘍症の疫学	日本臨牀増刊「内分泌腺腫瘍」	69	669-73	2011

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
櫻井晃洋	多発性内分泌腺腫瘍症の検査・診断と治療 2) MEN2	日本臨牀増刊「内分泌腺腫瘍」	69	690-4	2011
櫻井晃洋	家族性内分泌腫瘍症候群	病理と臨床	29	460-5	2011
Kimura N. Saito J, Horii A, Ito S	The significance of SDHB immunohistochemistry and FISH analysis on pheochromocytomas and extra-adrenal paragangliomas.	Int J Mol Med	28(sup pl. 1)	S20	2011
木村伯子	悪性褐色細胞腫の病理組織診断。褐色細胞腫の診断と治療—最近の進歩と今後の展開	医学のあゆみ	240(2)	163-7	2011
平野景子 他	左房浸潤した心臓傍神経節腫の1手術例	心臓	43	803-10	2011
吉永恵一郎, 志賀哲, 玉木長良	悪性褐色細胞腫の内照射療法. 現状から今後の発展性	臨床放射線	56(7)	827-34	2011

4 わが国における褐色細胞腫の疫学調査 —厚生労働省研究班(成瀬班)—

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

臨床医のためのPoint

- ①褐色細胞腫の診断数は著明に増加しており、年間約3,000人である。
- ②悪性は約10%であり過去の報告と著変はない。
- ③悪性例も初回診断時には副腎周囲の単発腫瘍であることが多く、臨床的に良性との鑑別が困難である。

はじめに

褐色細胞腫の正確な有病率は不明である。症状が非特異的であることから、診断されていない例も少なくないと考えられる。副腎偶発腫瘍としての発見が増加していることは、高血圧や症状からは診断されにくいことを意味している。わが国ではこれまで厚生省(厚生労働省)研究班により3度の全国疫学調査が実施されている(表1)。

竹田班の集計結果

「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班(竹田班)¹⁾により、1973～1982年の10年間、全国の300床以上の病院を対象に実施された。その結果、10年間に493例が報告され、男女比は1:1.17とやや女性に多く、発症年齢は7～81歳で、好発年齢は男性30～40歳代、女性40～50歳代であった。また、家族内発生を4.7%に認めた。悪性腫瘍は11%で、副腎内腫瘍では約7.6%

が悪性であったのに対して、副腎外腫瘍では約23.6%が悪性であった。経過中50例は周術期の合併症を含め腫瘍死している。

名和田班の集計結果

「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班(名和田班)^{2,3)}により、1997年の1年間において、全国の一般病院から規模別に無作為抽出され、大学病院と大規模病院は悉皆調査とされ、計17,740施設が対象となった。推計患者数は1,030例、男女比は1.1:1で、幅広い年齢層にわたる一峰性の分布を認めた。平均年齢は男性53.6歳、女性51.6歳、推定発症年齢の平均は男性46.3歳、女性41.2歳であった。高血圧を呈する症候性は66.3%(発作型38.5%、持続型28.3%)、無症候性が33.7%であった。悪性例、家族内発症例、副腎外発症例、両側副腎発症例は5.0～11.3%であった。腫瘍摘出術施行率は91.8%、術中・術後のショック出現率は8.1%であった。内視鏡下腫

表1 褐色細胞腫に関する疫学調査の比較

	「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班(竹田班) ^{*1}	「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班(名和田班) ^{*2}	「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班(成瀬班) ^{*3}
調査期間	1973～1982年(10年間)	1997年(1年間)	2008～2009年(1年間)
対象施設	300床以上の病院	すべての大学病院・一般病院から層別無作為抽出	すべての大学病院・一般病院から層別無作為抽出
対象診療科	内科、小児科、外科、泌尿器科	内科、内分泌代謝科、小児科、脳神経外科、泌尿器科	内科、循環器科、外科、小児科、泌尿器科、放射線科、小児外科
対象診療科数		4,060	5,912 (院内標榜6,303)
一次調査症例数	862	522	1,649
推計患者数 [95%信頼区間]		1,030 [860～1,200]	2,920 [2,580～3,260]

*1 厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班

「褐色細胞腫の全国集計および第3期ステロイドホルモン産生異常症の全国集計について」(1973～1982)

*2 厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査」(1998)

*3 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」(2009)

瘍摘出術が約15%で施行され、摘出成功率89.7%、術中のアクシデント発生率は5.1%で開腹術と差を認めなかった。81.4%が治癒ないし改善、13.7%が不変ないし悪化、1.8%が死亡、不明は3.1%であった。

● 成瀬班の集計結果

「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班(成瀬班)^{4,5)}が2009年に実施した。疫学調査は「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、日本疫学会疫学研究支援事業、日本内分泌学会、「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究」班の協力を得て行った。調査対象期間は2008年4月1日～2009年3月31日の1年間で、この期間に受診した褐色細胞腫患者(外来、入院患者含む)とした。調査は全国の一般病院、大学病院の23,761診療科(内科、

循環器科、外科、泌尿器科、放射線科、小児科、小児外科)を対象とし、病院の規模に応じて100%から5%までの層別抽出を行うとともに、泌尿器科は特別調査対象として、抽出率を高め設定した。その結果、全国2,387の医療機関の診療科合計6,303を無作為に抽出して一次調査を実施し、回収率は60%、褐色細胞腫の推計患者数は2,920例、悪性褐色細胞腫は320例、約11%であった(図1)。次いで二次調査を実施し、施設回収率は89.6%、診療科回収率は85.1%と極めて高い回収率を得た。

二次調査の結果、男性47.1%、女性52.9%と男女差は明確でなく、調査時の平均年齢は良性55.3歳、悪性53.0歳であった(図2)が、推定発症年齢は良・悪性とも全体の約50%を50歳未満の若年者で占めた。初回診断時に各々良性、悪性と診断された症例の臨床所見を比較すると、悪性では男性が多くて家族性が少なく、副腎外性(パラアングリオーマ〈傍神経節腫〉)が多い傾向を認めた(図3)。調査時に悪性と診断されていた症例の腫瘍の局在は、副腎外が副腎より多く、前者では腹部、胸部、頸部の順、後者では左副腎が右副腎、両側性より多い傾向を認めた(図4)。転移部としては骨、肺、リンパ節、肝の順であった(図5)。悪性例の初回診断時の特徴を図6に示した。確かに副腎外性が多いが半分以上は副腎性で、単発性、転移なしで1/3以上が「良性」と診断されていた。

褐色細胞腫の副腎内外の分布と悪性の割合、腫瘍の局在などを図7に示した。82.7%が副腎で、多くが良性、単発性で、左右に偏りはなかった。一方、17.3%が副腎外性で、特にその70%以上が腹部腫瘍であり、悪性を33%認めたが、多くは単発性であった。悪性例の治療は手術、化学療

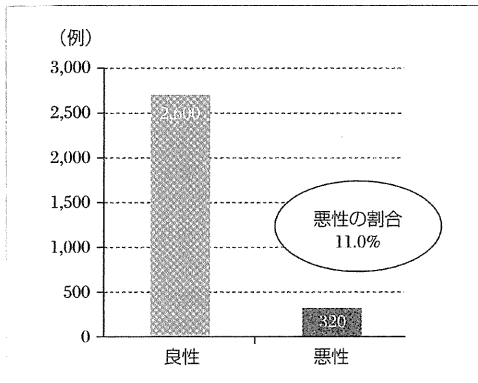


図1 褐色細胞腫の推計患者数
〔成瀬光栄，他：厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班 平成21年度研究報告書，2010：3-24より引用〕

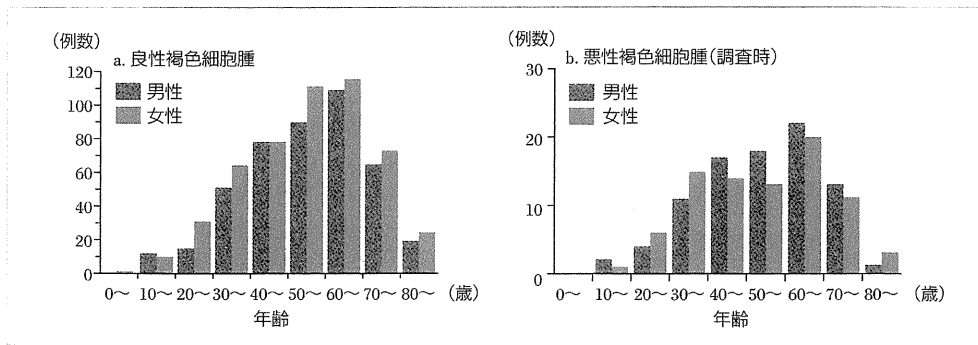


図2 褐色細胞腫の年齢階層別例数
〔成瀬光栄，他：厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班 平成21年度研究報告書，2010：3-24より引用〕

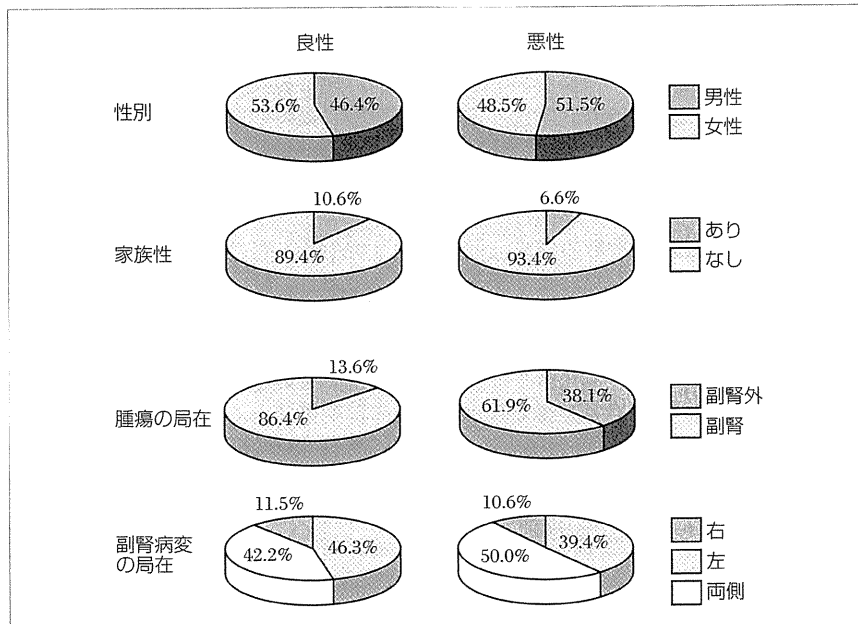


図3 良性褐色細胞腫と悪性褐色細胞腫(初回診断時)の比較

[成瀬光栄, 他: 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」研究班平成21年度研究報告書, 2010: 3-24 より引用]

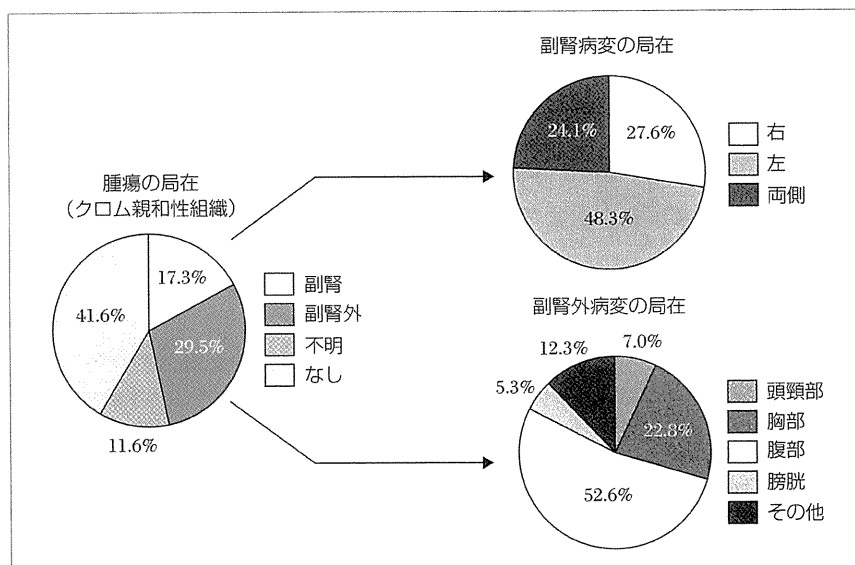


図4 悪性褐色細胞腫(本調査時)の腫瘍局在

[成瀬光栄, 他: 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」研究班平成21年度研究報告書, 2010: 3-24 より引用]

法, MIBG 内照射の順で, 有効と判断されたのは各々 72.6%, 37.7%, 45.0%であった。治療は実施可能な治療法を2つ以上併用した集学的治療が実施されていた。

● まとめ

過去10年間で褐色細胞腫の診断例は3倍以上増加している。それは罹患率の増加というより診断技術の進歩によると考えられる。一方, 悪性例

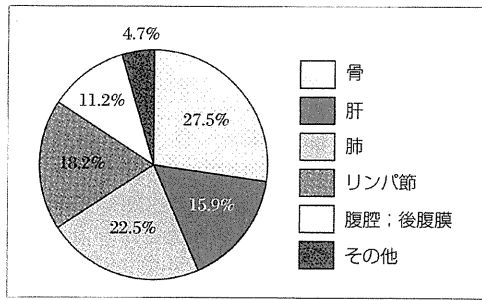


図5 悪性褐色細胞腫(本調査時)の転移部位
〔成瀬光栄，他：厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班 平成21年度研究報告書，2010：3-24より引用〕

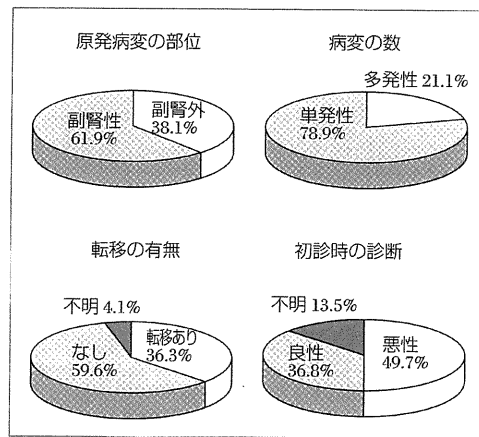


図6 悪性褐色細胞腫の初回診断時の特徴
〔成瀬光栄，他：厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班 平成21年度研究報告書，2010：3-24より引用〕

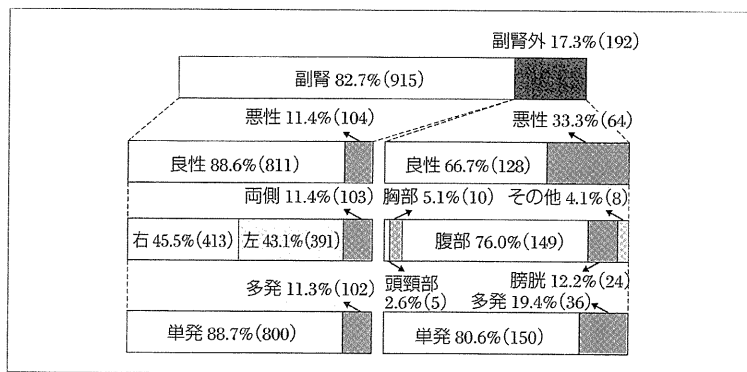


図7 褐色細胞腫の副腎内外の分布と悪性の割合，腫瘍の局在，多発性の割合
〔成瀬光栄，他：厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班 平成21年度研究報告書，2010：3-24より引用〕

は約10%であり，結果として悪性の患者数が増加していることから，その対策の強化の必要性がますます高まっているといえる。悪性例でも初回診断時には副腎性(その周囲も含む)の単発性腫瘍が多く，明らかな転移を認めないことから，良性と診断される例が多い。このため，褐色細胞腫の例ではたとえ良性だと思われても必ず「悪性の可能性」を考慮して，慎重な経過観察を行うことが重要である。

● 文献

- 1) Takeda R, et al. : Pheochromocytoma in Japan : analysis of 493 cases during 1973-1982. *J Hypertens* 1986 ; 4(Suppl 5) : S397-S399.
- 2) 名和田 新，他：副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査。厚生省特定疾患「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，1999；11-55.
- 3) Takayanagi R, et al. : Epidemiologic study of adrenal disorders in Japan. *Biomed Pharmacother* 2000 ; 54(Suppl 1) : 164-168.
- 4) 成瀬光栄，他：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 平成21年度研究報告書，2010：3-24.
- 5) 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」研究班編：褐色細胞腫診療指針2010。(2011年に一部改変)：14-16.

2 褐色細胞腫・悪性褐色細胞腫の診療アルゴリズム

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
同 内分泌・代謝内科 難波多学
東京女子医科大学第二内科 田辺晶代

臨床医のための Point

- ①褐色細胞腫診療のアルゴリズムと悪性褐色細胞腫診療のアルゴリズムの2つがある。
- ②典型的な褐色細胞腫はカテコールアミン過剰の証明, CT などによる局在診断によって診断が可能である。
- ③悪性例では α 遮断薬, ^{131}I -MIBG 内照射, CVD 療法, 骨転移に対する治療を集学的に実施する。

はじめに

褐色細胞腫は治療可能な内分泌性高血圧の代表的疾患とされる。約90%は良性で原因となる腫瘍の手術により完全に治癒するが、約10%は悪性で有効な治療法のない難治性疾患である^{1,2)}。厚生労働省難治性疾患克服研究事業研究班では良性、悪性の診断基準を作成するとともに、各々の診療アルゴリズム³⁾を作成したので解説する。

褐色細胞腫診療のアルゴリズム(図1)

発作性高血圧、高血圧クリーゼ、動悸などの多彩な症状、副腎偶発腫瘍の存在などが発見のきっかけとなる。外来にて随時尿中のメタネフリン、ノルメタネフリンを測定(各々の濃度を測定シクレアチニンで補正)し、正常上限の3倍以上ならスクリーニング陽性として精査を行う。機能診断として血中、および24時間尿中カテコールアミンを測定し、正常上限の少なくとも3倍以上であることを確認する。通常、尿中排泄量は正常上限の10倍以上を示すことが多い。明確な異常を認めない場合は、高血圧発作時の血中、尿中カテコールアミンを再検するとともに、適宜、薬物治療で経過観察を行う。

局在診断にはまず副腎CTないしMRIを実施する。約90%は副腎性に腫瘍も大きいため、腫瘍の発見は容易である。腫瘍が発見できない場合、あるいは副腎部に腫瘍を認めても性状の確認が必要な場合には、MIBGシンチグラフィを実施する。副腎腫瘍への取り込みあるいは副腎外病変が確認できれば、副腎褐色細胞腫あるいはパラガングリオーマ(傍神経節腫)と診断できる。MIBGは従来より使用されてきた ^{131}I -MIBGに加えて、2011年5月からより解像度にすぐれた ^{123}I -MIBGが保険適用となった。いずれの場合も術前に十分な α 遮断薬を一定期間投与し、その後、適宜、 β 遮断薬を併用する。

治療の基本は手術摘出で、約90%は完治す

る。しかし、単発性であっても確実に良性と診断する方法はない。病理組織学的スコアリング、Ki-67染色、また、状況によりSDHB変異の検索も考慮する。常に悪性の可能性を考え、長期的な経過観察を行うことが重要である。

悪性褐色細胞腫診療のアルゴリズム

(図2)

過剰カテコールアミンへの対策として α 遮断薬および β 遮断薬を併用する。カテコールアミン合成阻害薬である α -methylparatyrosine(Demser[®])も有効であるが、わが国では未承認である。局所再発や多発性転移でも、可能な場合は腫瘍のデバルキング目的での手術も検討すべきとされる。MIBGシンチグラフィの取り込みが陽性的場合は、 ^{131}I -MIBGの内照射の適応を検討する。国内未承認であるが、金沢大学、群馬大学、北海道大学などで個人輸入により実施されている。

MIBGシンチグラフィの取り込みが陰性的場合は、cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine(CVD)併用化学療法を検討する。いずれも有効な場合は定期的に継続する。無効な場合には、骨転移に対する外照射、ゾレドロン酸水和物(ゾメタ[®])の注射、疼痛管理、慢性便秘に対するフェントラミン(レギチン[®])投与などの対症的治療を行う。悪性褐色細胞腫に対する治療法は未確立で、これら種々の治療を集学的に行う必要がある。

文献

- 1) 成瀬光栄：褐色細胞腫の問題点—悪性度の診断。Annual Review 糖尿病・代謝・内分泌 2006。中外医学社、2006；206-210。
- 2) 成瀬光栄，他：特集 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 2007；14：721-726。
- 3) 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」研究班編：褐色細胞腫診療指針 2010。(2011年に一部改変)；8-9。

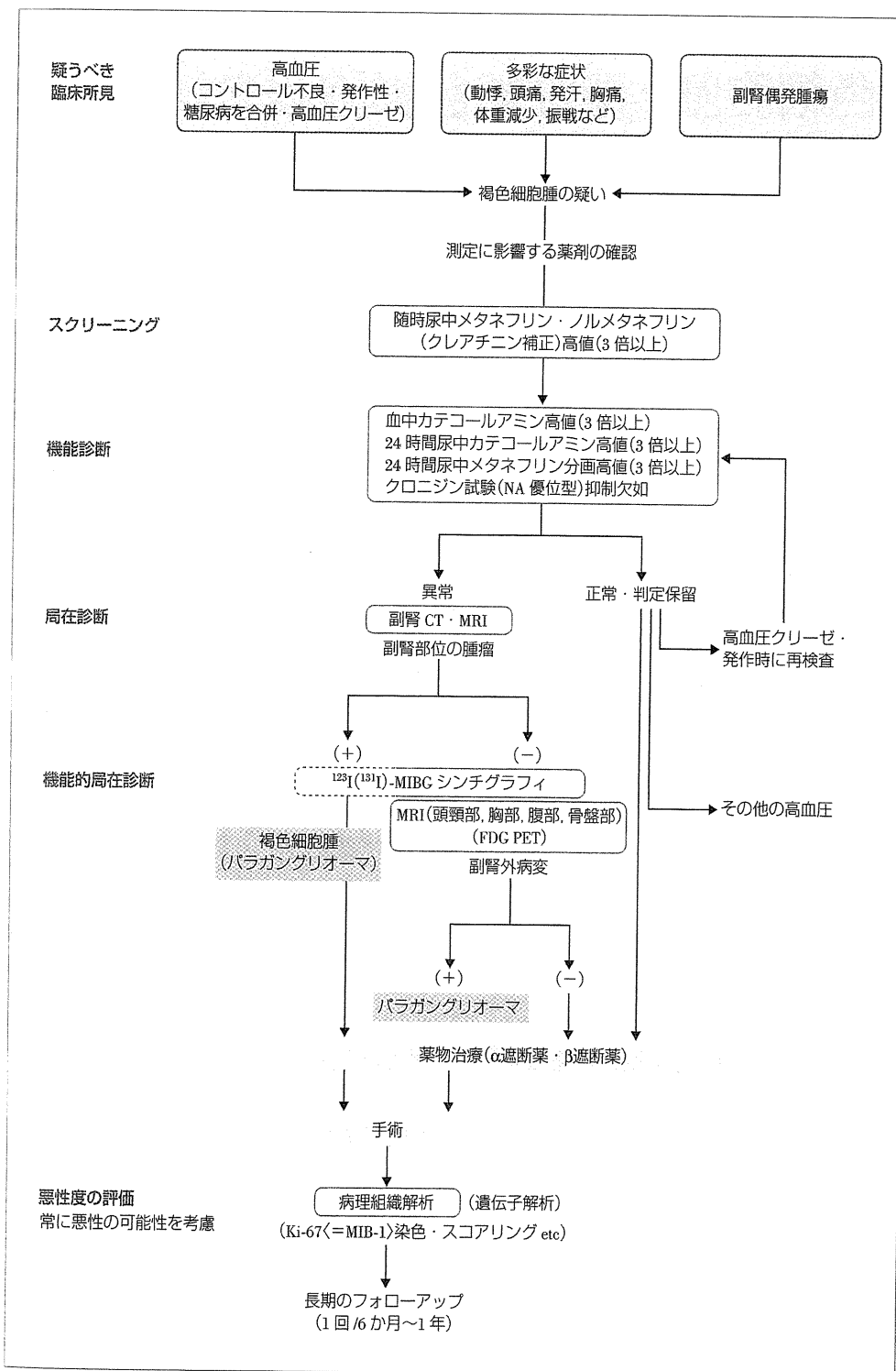


図1 褐色細胞腫診療のアルゴリズム

〔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」研究班編：褐色細胞腫診療指針 2010. (2011年に一部改変)；8より引用，一部改変〕

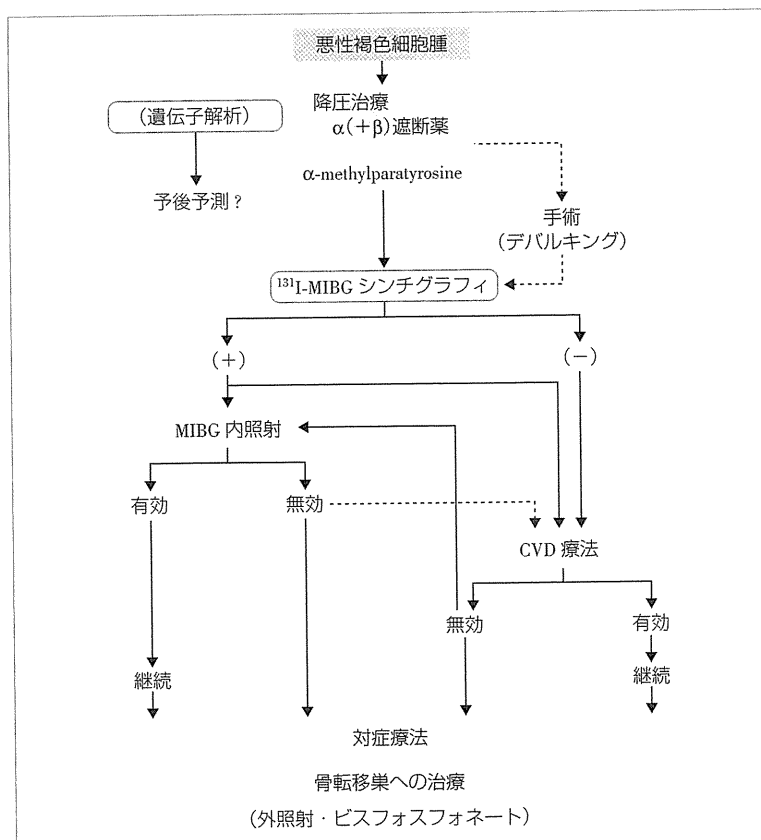


図2 悪性褐色細胞腫診療のアルゴリズム

〔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」研究班編：褐色細胞腫診療指針 2010. (2011年に一部改変)：9より引用，一部改変〕

Information

第4回国際褐色細胞腫シンポジウム開催

2003年に設立された褐色細胞腫に関する国際組織PRESSOR(Pheochromocytoma and Paraganglioma Research Support Organization)が開催母体。3年に一度、国際シンポジウムを開催している。

- 第1回 2005年 Washington DC, USA (President Karel Pacak)
- 第2回 2008年 Cambridge, UK (President Ashley B Grossman)
- 第3回 2011年 Paris, France (President Anne-Paule Gimenez-Roqueplo, Pierre-François Plouin)
- 第4回 2014年 Kyoto, Japan (President Mitsuhide Naruse)

開催期日 2014年9月17日～20日(予定)

内容：褐色細胞腫の原因遺伝子から最新の治療まですべてを網羅する包括的・系統的なシンポジウムで、本分野の最前線の情報を提供。

(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)