

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。

E. 結論

褐色細胞腫の術後遠隔成績については再発、悪性化などが報告されているが今回の検討では確認されていない。今後レジストリーを活用し全国的な解析を行うことは極めて有効である。

F. 研究発表 (2010.04.01 ~ 2012.03.31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

なし

G. 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 特になし

「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

褐色細胞腫患者 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 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を示した。SV40T 抗原トランスジェニックマウスの副腎髄質腫瘍がヒト神経芽細胞腫に近い性質を持つことを示した。

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レ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。SV40T 抗原トランスジェニックマウスの副腎髄質腫瘍の characterization も行った。

（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

PHEO レジストリーに 20 例の登録を行った。病理組織中央解析システムへ 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を示した。SV40T 抗原トランスジェニックマウスの副腎髄質腫瘍においては、*dopa decarboxylase*, *phenylethanolamine-N-methyltransferase*, などの発現上昇を認めなかったが、*Mycn*, *paired-like homeobox 2b*, *γ-aminobutyric acid A receptor β3 subunit*, *islet 1*, *kinesin family member 1A* などの発現を認めた。

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。*SV40T* 抗原トランスジェニックマウスの副腎髄質腫瘍については、神経芽細胞腫に近い性質を有していた。

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。*SV40T* 抗原トランスジェニックマウスの副腎髄質腫瘍が神経芽細胞腫のモデルになり得る可能性についても示された。

F. 研究発表 (2010.04.01 ~ 2012.03.31 発表)

1. 論文発表

Hattori Y, Kanamoto N, Kawano K, Iwakura H, Sone M, Miura M, Yasoda A, Tamura N, Arai H, Akamizu T, Nakao K, Maitani Y.

Molecular characterization of tumors from a transgenic mouse adrenal tumor model: comparison with human pheochromocytoma.

Int J Oncol. Sep;37(3):695-705. 2010

園山拓洋, 曾根正勝, 中西悦郎, 田村尚久, 福永康智, 田浦大輔, 犬塚恵, 小嶋勝利, 本田恭子, 八十田明宏, 金本巨哲, 三浦晶子, 荒井宏司, 中尾一和
排尿時に動悸・頭痛発作を認めた高血圧症の1例

Therapeutic Research, 31(12): 1686-1688, 2010.

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
総合研究報告書

大阪大学老年・高血圧内科での褐色細胞腫診療の現況と Pheo-J 研究への参加

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

1年間のうち高血圧専門病棟で褐色細胞腫を積極的に調べた結果、1例（2%）の褐色細胞腫を経験した。褐色細胞腫は入院による尿中カテコラミン測定により約4割の除外は可能で、さらに腹部CT、MIBG副腎髓質シンチグラフィを組み合わすことでほぼ診断出来ることが示唆された。今後は多施設共同研究によるPheo-J研究の推進により治療成績・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、診療水準の向上を最終目標として研究を進める。

A. 研究目的

褐色細胞腫の約10%存在するとされる悪性褐色細胞腫は原発巣摘出後、数年から10年以上の経過を経て再発や転移を示し、死に至らしめる難病の一つである。担当医は一生に渡る患者管理を強いられるため、再発や転移が予測できれば臨床的に大変有用な方法になろう。症状は突発的な血圧上昇が特徴であるが、必ずしもこのような典型的な症状を有さない患者も存在するため高血圧や起立性低血圧などがあればその存在を頭に置き鑑別診断を行うべきである。本研究は高血圧で大阪大学医学部附属病院 老年・高血圧内科に入院した患者を対象に褐色細胞腫診断のために行われた検査方法などの検討を後ろ向きに検討した。

このような褐色細胞腫の治療成績・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してPheo-J研究に疾患登録を開始する。

B. 研究方法

2010年1月1日から12月31日の1年間に当教室診療科（大阪大学医学附属病

院 老年・高血圧内科）に二次性高血圧疑い、褐色細胞腫疑い、副腎腫瘍疑いの病名で入院、精査を施行した患者を対象に、褐色細胞腫診断の有無、診断過程で施行した検査；血中カテコラミン、尿中カテコラミン、腹部CTもしくはMRI、MIBG副腎髓質シンチグラムの施行頻度を調べた。さらに

「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」に準拠し予後調査を実施する。所定の調査期間に外来あるいは入院診療を受けた褐色細胞腫（良性、悪性ともに）の患者において、研究への協力の同意を文書で取得し、UMINの臨床研究登録システムに患者の基本データ、臨床情報を経時的（初回診断時、患者登録時、1年毎の追跡調査時）に調査、登録する（Pheo-J）。更に、複数の内分泌病理専門医による未染色病理標本の集中解析を実施し、臨床所見との対応から病理組織解析による早期診断法を確立する。大阪大学附属病院 老年・高血圧内科と内分泌・代謝内科通院中の患者6例を登録目標数とする。

(倫理面への配慮)

本研究は診療録を基に情報収集を行ったものであり、個人情報保護には法令を遵守し、十分な配慮を行った。Pheo-Jの開始に当たっては大阪大学臨床試験部倫理審査委員会で審査・承認を受けた。

C. 結果

この2010年一年間に前記病名で48名の患者が入院精査を行った。その内1名の副腎性褐色細胞腫が存在した(1/48=2%)。それ以外は本態性高血圧もしくは原発性アルドステロン症などの他の副腎高血圧、さらには非機能性腫瘍の診断がついている。診断の過程において施行された検査では、血液検査(血中カテコラミン)は43例に施行(43/48=90%)、蓄尿による尿中カテコラミン測定は33例(33/48=69%)、腹部CT 12例(12/48=25%)、MIBG副腎髓質シンチグラフィ(5/48=10%)が施行されていた。20例(20/48=42%)が尿中カテコラミン測定がなされ褐色細胞腫が否定された。1名の副腎性褐色細胞腫は良性と判断され、腹腔鏡による腫瘍摘出術が施行された。

またPheo-J研究は倫理委員会で承認をされ現在、症例登録を進めている。

D. 考察

褐色細胞腫は稀な疾患であるが、突発的血圧上昇など褐色細胞腫様の症状を訴える患者は非常に多い。今回の検討で高血圧専門病棟における褐色細胞腫診断に要した検査などの割合が明らかになった。半数弱は入院の上、尿中カテコラミン測定まで行えば疾患の否定が可能であり、腹部CT、MIBG副腎髓質シンチグラフィを加えると診断が可能になることが明らかになった。悪性の可能性がある褐色細胞腫を見逃さないためにこれらの検査を効率良く組み合わせることが必要である。

また疾患レジストリーにより、褐色細胞腫の長期的、客観的な疾患の経過、患者予後、治療効果の評価が可能になると共に、新規の診断法、治療法開発のデータベースとなり得る。病理組織集中解析結果とレジストリーとの対比から、組織診断による良性・悪性の早期診断法の開発が可能となる。これらを通じて、褐色細胞腫の診断・治療水準の向上に役立つことが期待される。

E. 結論

1年間のうち高血圧専門病棟で褐色細胞腫を積極的に調べた結果、1例(2%)の褐色細胞腫を経験した。42%は尿中カテコラミン測定を行うことで褐色細胞腫を否定し得た。13例(27%)はさらに腹部CTやMIBG副腎髓質シンチグラフィまで診断には要した症例であった。褐色細胞腫は入院による尿中カテコラミン測定により約4割の除外は可能で、さらにCT、MIBGシンチを組み合わすことでほぼ診断出来ることが示唆された。今後はPheo-J研究の推進により治療成績・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、診療水準の向上を最終目標として研究を進める。

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

1. 論文発表

神出 計, 楽木宏実: 外科手術前後の血圧管理 - 本態性高血圧と二次性高血圧 血圧 17:759-762, 2010.

2. 学会発表

神出 計, 大石 充, 楽木宏実: 第84回日本内分泌学会学術総会 クリニカルアワー 原発性アルドステロン症の診療ガイドラインの意義と課題: 各種負荷試験での診断率の比較

平成 23 年 4 月 21 日 神戸

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

研究協力者

神出 計 大阪大学老年・腎臓内科学 講師

大石 充 大阪大学老年・腎臓内科学 講師

大月 道夫 大阪大学 内分泌代謝内科講師

下村 伊一郎 大阪大学内分泌代謝内科教授

池田純一郎 大阪大学 病態病理学 助教

青笹 克之 大阪大学 病理病態学 教授

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

褐色細胞腫薬物療法の開発に向けた、カテコールアミン合成酵素遺伝子発現に関する研究

研究分担者 岩崎 泰正 高知大学保健管理センター 教授
研究協力者 井樋 慶一 東北大学大学院情報科学研究科 教授

研究要旨

我々は褐色細胞腫に対する薬物療法の開発を目標に、分子標的としてのカテコールアミン（CA）合成酵素遺伝子に着目し、その転写調節機構を解析した。その結果、CA の合成に関与する 4 種類の酵素（TH, AADC, DBH, PNMT）遺伝子に対し、グルココルチコイドは核内受容体（グルココルチコイド受容体；GR）を介して、従来から知られている PNMT のみならず TH, AADC の発現に対しても促進的に作用することを明らかにした。またこれらの遺伝子の組織特異的発現に関与する転写因子を網羅的に解析した結果、転写因子 AP2 β が TH および PNMT に対し強力な転写促進効果を発揮することを見出した。以上の結果は、外科的治療の困難な褐色細胞腫におけるカテコールアミン分泌を制御する手段として、GR および AP2 β を標的とした薬物が有用である可能性を示唆している。

A. 研究目的

褐色細胞腫の治療の第一選択は、腫瘍の外科的切除である。一方、悪性褐色細胞腫で遠隔転移を有する場合は、何らかの内科的治療による腫瘍細胞の増殖抑制とともに、カテコールアミン過剰分泌を制御する必要がある。しかしカテコールアミンの合成に関与する 4 種類の酵素 [tyrosine hydroxylase (TH), aromatic acid decarboxylase (AADC), dopamine- β -hydroxylase (DBH), phenylethanolamine N-methyltransferase (PNMT)] をコードする遺伝子の転写調節機構は未だ不明な点が多いのが現状である。

今回我々は、ヒトゲノム由来の上記 4 遺伝子を対象として、各々の 5' プロモーター領域（各 1-2 kb）をクローニングし、それらの転写調節に関与する転写因子、ならびに液性調節因子の役割を、ヒト neuroblastoma 細胞株 BE(2)C を用いた

in vitro の実験系において解析した。

B. 研究方法

前述の 4 遺伝子転写調節領域を luciferase レポーターに組み込んだコンストラクトを作成し、BE(2)C 細胞に一過性に導入した。この実験系において、GR ないしクロマフィン細胞特異的転写因子の強制発現が各遺伝子の転写活性に及ぼす効果を luciferase assay により解析した。

（倫理面への配慮）

細胞培養株を用いた実験のため、該当なし。

C. 研究結果

1. グルココルチコイド/GR の効果

PNMT 遺伝子がグルココルチコイドホルモン /GR による制御を受けることはよく知られている。今回我々は他のカテコールアミン合成酵素遺伝子も含め包括的に解析した結果、グルココルチコイド (dexamethasone, 100 nM) は予想どおり

PNMT 遺伝子の転写活性を強力に誘導した (>15 倍の効果)。一方グルココルチコイドは TH ならびに AADC 遺伝子の転写活性に対しても有意の増強効果を発揮した (各々約 2.5 倍および 4 倍の増加) (平成 23 年度報告書の図を参照)。

2. クロマフィン細胞関連転写因子強制発現の効果

検討した各種転写因子のうち、AP2 β は PNMT 遺伝子転写活性を約 5 倍、DBH 遺伝子の転写活性を約 3 倍に増加させた。TH, AADC に対する効果は軽微であった (未発表データ)。

D. 考察

今回の我々の検討により、グルココルチコイドは PNMT のみならず DBH 以外のカテコールアミン合成酵素遺伝子発現に対しても促進的に作用することが示唆された。しかしながら、その作用の程度は PNMT に対する効果と比較して軽度で、また時間経過も遅延していること、TH および AADC 遺伝子プロモーター上に GRE を認めないこと、などの点を考慮すると、直接的な作用というよりは、GR で誘導された他の蛋白による間接的な作用と推察される。いずれにせよ、クロマフィン細胞においてグルココルチコイド作用を阻害することによりカテコールアミン合成全般を抑制しうる可能性がある。

一方 AP2 β は neural crest 由来の細胞に比較的特異的に発現する転写因子であることが知られており、GR と同様 PNMT 遺伝子の転写調節に関与することが明らかにされている。今回の我々の結果より、AP2 β は PNMT 遺伝子のみならず DBH 遺伝子の転写活性も強力に促進した。カテコールアミンを合成するクロマフィン細胞が neural crest 由来であることから、AP2 β はカテコールアミン合成に関与するマ

スターレギュレーターの一つであると推察される。また肺非小細胞癌において、AP2 β は腫瘍細胞のアポトーシスを阻害することが示されている。従って、褐色細胞腫細胞において本転写因子の活性を何らかの形で阻害する薬物が見い出されたならば、悪性褐色細胞腫の治療に繋がるものが期待される。

E. 結論

副腎髄質由来細胞におけるカテコールアミン合成には、グルココルチコイド・核内受容体 GR、ならびに転写因子 AP2 β が複数の酵素遺伝子の発現において重要な役割を果たしていることを明らかにした。これらを分子標的とした薬剤の開発を通じて、褐色細胞腫におけるカテコールアミン合成が制御可能となることが期待される。また転写因子を分子標的とした新規治療法により、腫瘍細胞増殖抑制効果が発揮される可能性もある。

F. 研究発表 (2010. 04. 01 ~ 2012. 03. 31 発表)

1. 論文発表

投稿準備中

2. 学会発表

1) 横橋悠、内田克哉、布施俊光、岩崎泰正、木下賢吾、岡崎 彰、ダス ゴーパル、澤田圭介、田中千晶、富田博秋、大原慎司、小林和人、井樋慶一。橋領域ノルアドレナリン作動性ニューロン発現遺伝子の網羅的解析に基づく新規カテコールアミン合成酵素転写調節因子の同定—チロシン水酸化酵素プロモーター下緑色蛍光蛋白質発現マウス胎仔を用いた検討。第 34 回日本神経科学大会。2011 年 9 月 14 日~17 日。横浜市。

2) Yokohashi H, Fuse T, Uchida K, Sawada K, Aiyoshizawa A, Gopal Das, Tomita H, Tanaka C, Kinoshita K,

Kobayashi K, Iwasaki Y, Itoi K. A
FACS-array analysis of transcripts
expressed in fetal pontine noradre-
nergic neurons and identification of
transcription factors regulating the
enzyme genes involved in
catecholamine synthesis. 第 34 回日本
分子生物学会年会。2011 年 12 月 13 日～
16 日。横浜市。

G. 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 該当事項なし

「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 高柳 涼一 九州大学大学院病態制御内科 教授

研究要旨

褐色細胞腫の発症機序は不明な部分が多く、初回手術時の病理診断で良悪性の鑑別が困難である。そのうち悪性褐色細胞腫は 10% 程度にみられ、効果的な治療法を含めた診療指針も未確立なままである。したがって、褐色細胞腫の診療指針の作製が急務であり、そのための基盤確立を目的として患者実態調査を行った。

A. 研究目的

九州大学における褐色細胞腫の実態調査を行い、診療指針作製の基盤構築を目的として、各症例とくに悪性褐色細胞腫症例の臨床像を解析した。

B. 研究方法

2008 年 4 月 1 日より 2011 年 9 月 31 日の間に九大病院内分泌代謝・糖尿病内科を受診した（外来・入院）褐色細胞腫患者は 28 名であり、そのうち当科にて経過観察を行っている 26 名に関し、PHEO レジストリー調査票送付を完了した。そのうち 13 例（悪性 2 例）に関して PHEO-J「病理組織集中解析」に組織標本の提出を行う準備中である（患者同意取得済み）。

（倫理面への配慮）

本研究は診療録を基に情報収集を行い、個人情報保護には法令を遵守し、十分な配慮を行った。

C. 研究結果

26 名中 3 名が悪性褐色細胞腫であった。残り 23 名の褐色細胞腫術後患者で再発は認めていない。このうち 1991 年に手術を受けた 2 名が最も古い症例である。一方、悪性褐色細胞腫全例で病状の進行を認めている。悪性例の経過をまとめる。

症例 1 は 50 才男性。12 才時に左副腎褐

色細胞腫を摘出。その後、42 才時に頸部リンパ節の転移巣を摘出。右副腎、腹腔内リンパ節へ転移を認め、ここ 1 年間に右副腎の腫瘍は 17mm から 25mm に増大、内部の壊死が目立ってきている。その他の転移巣に経時的変化はなし。CA 高値（尿中メタネフリン総量 2.21mg/日）であるがカルデナリン 3mg, アダラート CR20mg にて血圧コントロール良好である。しかしながら、入浴後や飲酒後に低血圧症状（ふらつき、目眩）を認めている。

症例 2 は 77 才女性。平成 21 年 7 月初診時すでに両側副腎褐色細胞腫、腹腔内多発リンパ節転移を認め、同年 9 月に両側副腎褐色細胞腫を摘出。術後も CA 軽度高値（尿中 NMN590 μ g/日）であったが内服加療にて血圧コントロールは良好であった。平成 23 年になり血圧上昇、心拡張能の低下を認めた。画像再評価では IVC 背側に径 3cm 大のリンパ節転移を認め、MIBG 陽性。同年 7 月に開腹摘出手術を受ける。その後降圧剤は全て中止可能となり現在外来経過観察中である。

症例 3 は 74 才女性。70 才時に左副腎褐色細胞腫（10cm 大）を摘出。4 年後に多発骨転移にて再発し、CVD 療法を 4 クール行ったが、骨転移巣の腫瘍縮小効果は全

くみられず、現在 Best Supportive Care を行っている。その後 CA 値は増加傾向を示し、平成 24 年 1 月時点で血中 NAd 値 27,617 pg/ml と著明に高値を示している。カルデナリン 12mg/日にて血圧コントロールを行っているが、心不全症状が出現して

D. 考察

悪性褐色細胞腫の臨床経過には多様性が見られる。幼少期に発症し、初回手術から 40 年近く経過し病状が比較的安定している症例や、高齢発症で初回手術から短期間で多発性骨転移がみられる症例が存在した。悪性褐色細胞腫の発生起源は様々であり、組織学的、遺伝学的にも多様性が見られるためと考えられる。症例の蓄積、遺伝子診断等により予後予測、ならびに治療効果予測が可能となることが望まれる。また、高齢者であったが、褐色細胞腫の転移巣の摘出を行い、その後経過良好な症例も存在した。再発であっても CA 値の低下、腫瘍量の減少を図る目的で積極的に腫瘍摘出を考慮すべきと考えられる。

E. 結論

26 名の当科外来にて経過観察を行っている褐色細胞腫を登録した。直近 2 年間の経過観察期間にて悪性褐色細胞腫 3 症例全例で病状の進行が見られた。1 例は転移巣の摘出により血圧コントロールが劇的に改善した。1 例は CA 値の増加はあるもののカルデナリンにて血圧コントロールは良好であり、経過観察のみを行っている。1 例は多発骨転移を認め、カルデナリン 12mg でも血圧コントロールはやや不良で心不全を合併している。悪性褐色細胞腫自体は予後不良の難治性疾患であるが、個々の症例の検討により、多発転移例であっても可能なかぎり腫瘍摘出を

行っていく必要がある。

本研究の必要性があらためて明らかとなった。

F. 研究発表 (2010.04.01 ~ 2012.03.31 発表)

1. 論文発表

Int J Urology 2012, in press

2. 学会発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

研究協力者

野村政壽 九州大学病態制御内科 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）
総合研究報告書

「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 竹内 靖博 虎の門病院内分泌センター 部長

研究要旨

稀少疾患かつ難治性疾患である褐色細胞腫の臨床像を明らかにすることを目的に PHEO レジストリーに患者登録を行った。また、内分泌学的には褐色細胞腫と診断されずに副腎摘除術を受けた2例の臨床的特徴を検討した。その結果、内分泌検査や核医学検査からは活動性がないと判断されても、画像検査、特に MRI 画像で副腎の神経原性腫瘍を疑わせる所見を認める場合には、褐色細胞腫を疑う必要があることが明らかとなった。しかしながら、内分泌学的に非活動性の場合には、術前に α 遮断薬による治療を実施せずとも術中の血圧変動は小さいことが示唆された。

A. 研究目的

褐色細胞腫の多くは良性のホルモン産生腫瘍であるが、無症候性から悪性の経過を辿り難治性疾患となるものまで多彩な臨床像を示す。我々は、特に非活動性褐色細胞腫の臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

当院内分泌科で術前評価し、非機能性と診断した副腎腫瘍例のうち、術後病理検査により褐色細胞腫と診断された2例についてその術前臨床検査成績を後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

日常診療で得られた検査成績を後方視的に研究するものであり、倫理的な問題はない。

C. 研究結果

2症例とも男性。いずれも血中ドパミン濃度の上昇を認めた。1例では尿中総メタネフリン排泄量において基準値上限を25%超えていた。いずれも血圧や心拍数に異常を認めなかった。腫瘍径は 20 mm

と 30 mm であり、MRI の T2 強調画像で一部に高信号を認めた。いずれも術中の血圧変動は小さく、手術および麻酔に影響はなかった。

D. 考察

MRI の T2 強調画像高信号は、副腎においては褐色細胞腫の可能性を示すものであることが確認された。一方、内分泌学的に非活動性であれば、術前 α 遮断薬治療は不要である可能性が示唆された。

E. 結論

内分泌学的に非活動性の褐色細胞腫は術前内科治療は必要ない可能性がある。

F. 研究発表 (2010. 04. 01 ~ 2012. 03. 31 発表)

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：第 76 回日本泌尿器科学会東部総会 2011 年 10 月 20-22 日 横浜市

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

「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	松田 公志	関西医科大学	泌尿器科	教授
研究分担者	河 源	関西医科大学	泌尿器科	講師
研究分担者	滝澤 奈恵	関西医科大学	泌尿器科	助教

研究要旨

2008年4月以後に外来あるいは入院診療を受けた褐色細胞腫（良性、悪性ともに）の患者において、研究への協力の同意を文書で取得し、UMINの臨床研究登録システムに患者の基本データ、臨床情報を経時的（初回診断時、患者登録時、6ヶ月毎の追跡調査時）に調査、登録する。さらに、複数の内分泌病理専門医による未染色病理標本の集中解析を実施し、臨床所見との対応から病理組織解析による早期診断法を確立する。

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完治するが、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かかわ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、診断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」に準拠し予後調査を実施する。当院にて外来あるいは入院診療を受けた褐色細胞腫（良性、悪性ともに）の患者において、研究への協力の同意を文書で取得し、UMINの臨床

研究登録システムに患者の基本データ、臨床情報を経時的（初回診断時、患者登録時、6ヶ月毎の追跡調査時）に調査、登録する。さらに、複数の内分泌病理専門医による未染色病理標本の集中解析を実施し、臨床所見との対応から病理組織解析による早期診断法を確立する。

（倫理面への配慮）

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・登録は連結可能匿名化とし、被験者個人のプライバシー保護に配慮する。

C. 研究結果

2011年4月1日時点で、患者14名が登録されており、2011年4月1日以後2011年11月1日現在までに8名を追加し、現在計22名の登録が完了している（2011年11月1日現在）。今後、手術予定患者を含め、さらに4名登録予定である。現在登録が完了している患者22名の患者背景としては、年齢34-74歳、副腎原発19例（右12例、左5例、両側2例）、副腎外原発（パ

ラングリオーマ) 3 例である。悪性例は副腎原発 15 例中 2 例、副腎外原発 3 例中 3 例であり、副腎の 2 例については初回手術よりそれぞれ 3 年後、11 年後に、副腎外原発の 3 例は、初回手術からそれぞれ 1 年半後、4 年後、7 年後に再発転移をきたし悪性と診断されている。悪性例 5 例中 4 例は他院で初回手術施行されているが、いずれも初回手術時は悪性との診断はされていなかった。1 例のみ当院での手術症例であるが、術中被膜損傷があったため、厳重にフォローしていたところ初回手術より 3 年後に局所再発を認め、これに対し後腹膜腫瘍摘除術を施行、術後 2 ヶ月目から CVD (シクロフォスファミド cyclophosphamide、ビンクリスチン vincristine、ダカルバジン dacarbazine) 療法 4 コースを補助化学療法として施行した。術後 18 ヶ月現在、再発なく経過している。

D. 考察

諸家が報告しているように、初回手術時には良悪性の判断がつかず、術後 10 年以上後に再発転移をきたすものがある。再発、転移をきたした場合、確立された治療はなく、悪性褐色細胞腫の予後は 5 年生存率 50% 未満と言われており不良である。外科的に切除することが唯一根治の望める治療法であり、早期発見、早期診断が重要と考えられる。

E. 結論

今後、随時対象患者については新規登録を行い、既登録患者については引き続き追跡調査をしていく予定である。今回の全国規模の研究により、症例のデータを集中解析し悪性例の早期診断、治療につながるようなデータが得られることが期待される。

F. 研究発表 (2010.04.01 ~ 2012.03.31 発表)

1. 論文発表

・Inoue T, Kinoshita H, Satou M, et al. ; Complications of urologic laparoscopic surgery: a single institute experience of 1017 procedures. J Endourol. 2010 Feb;24 (2):253-60.

・Takizawa N, Muguruma K, Sasano H. ; Pheochromocytoma and subclinical Cushing' s syndrome with focal adrenocortical hyperplasia. Int J Urol. 2011 Jul;18 (7):548-549. Epub 2011 Apr 11.

2. 学会発表

・滝澤奈恵, 河 源, 乾秀和, ほか. ; 副腎原発褐色細胞腫の術後再発症例の臨床的検討. 日本泌尿器科学会雑誌. 2011 ; 102 (2) : 488. (第 99 回 日本泌尿器科学会総会にて発表)

G. 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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

「¹³¹I-MIBG による悪性褐色細胞腫の内照射療法」に関する研究

研究分担者 絹谷 清剛 金沢大学医薬保健研究域医学系核医学 教授

研究要旨

平成 22-23 年度に、のべ 34 例の悪性褐色細胞腫・傍神経節腫に対して ¹³¹I-MIBG 内照射療法を行った。特に有害事象なく施行可能であった。また、治療前諸検査で認められていなかった病巣が治療時のシンチグラムで確認され、治療時 ¹³¹I-MIBG シンチグラフィが必須であることが示された。

A. 研究目的

悪性褐色細胞腫・傍神経節腫に対する選択的放射線治療である ¹³¹I-MIBG 内照射療法（以下 MIBG 治療）の安全性・有効性を評価する。また、シンチグラムにより腫瘍集積性を観察する。治療を行った症例を PHEO-J 登録した。

B. 研究方法

平成 22-23 年度中に、悪性褐色細胞腫・悪性傍神経芽腫のべ 34 例（治療計画中のものを含む）の MIBG 治療を行い、PHEO-J 登録した。

投与量は、標準的には骨髄機能が治療後に補助なく回復する範囲内（全身線量で 2 Gy まで）である 200 mCi である。一部の例で、線量計算により全身線量が 2 Gy を超えないことを確認の上、400mCi の大量投与を行った。投与後の副作用を観察した。

治療時に得られた ¹³¹I-MIBG シンチグラフィと治療前に得られた診断 ¹²³I-MIBG シンチグラフィを比較し、診断精度を検証した。また、撮像に断層撮影（SPECT）を追加する意義を検討した。

（倫理面への配慮）

本治療は、臨床試験として金沢大学附

属病院 IRB により承認されている。また、本臨床試験は厚生労働省の臨床研究に関する倫理指針に則り、UMIN に登録されている。文書で、利益及び危険性、臨床研究への参加は自由意思によるもので、参加を随時拒否・撤回できることなど、被験者が不利な扱いを受けないことなどを患者に明示した。

C. 研究結果

消化器症状（放射線宿酔）が誘発されたものの、制吐剤投与によりよくコントロール可能であった。体内で生じる遊離 ¹³¹I による唾液腺症状はほとんど認められなかった。カテコールアミン遊離による昇圧発作などは生じなかった。

骨髄抑制は軽微であり、輸血、G-CSF 投与が必要となった例はなかった。

放射線治療病室からの退出は、平均的には MIBG 投与の 3-4 日後であった。

全例において既知病巣への MIBG 集積が確認された。また複数例において、治療前諸検査で認められていなかった病巣が治療時のシンチグラムで確認され、治療時 ¹³¹I-MIBG シンチグラフィが必須であることが示された。また、SPECT 撮像を適宜追加することにより、診断精度が向上す

ることが合わせて判明した。

D. 考察

MIBG 治療は、重篤な有害事象を誘発することなく可能である。また、線量計算の上安全性を確保しつつ、標準投与量を超える大投与量が安全に施行可能であった。治療時シンチグラムにより、新規病巣が認められることがある。

E. 結論

MIBG 治療は安全に施行可能である。また、診断 ^{123}I -MIBG シンチグラフィには限界があることを認識することが重要である。

F. 研究発表 (2010.04.01 ~ 2012.03.31 発表)

1. 論文発表

1. Kayano D, Taki J, Fukuoka M, wakabayashi H, Inaki A, Nakamura A, Kinuya S. Low-dose ^{131}I -metaiodobenzylguanidine diagnostic scan is inferior to ^{131}I -metaiodobenzylguanidine posttreatment scan in detection of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. Nucl Med Commun 2011;32:941-6.

2. 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. Clin Nucl Med 2011;36:1-7.

3. 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. 内分泌画像検査・診断マニュアル、成瀬光栄、織内 昇、平田結喜緒編集.

診断と治療社 2011年4月

2. 学会発表

絹谷清剛、他. 国内における悪性神経内分泌腫瘍に対する ^{131}I -MIBG 内用療法の実態: ^{131}I -MIBG 内照射療法検討委員会報告中間報告 第50回日本核医学会学術総会 核医学第47巻・S217・2010年

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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）
総合研究報告書

「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 織内 昇 JA 長野厚生連 佐久総合病院 放射線科
群馬大学大学院医学系研究科 客員教授

研究要旨

褐色細胞腫の診断ならびに治療法の推進を目的として、本研究班を分担し、群馬大学医学部附属病院核医学科において2008年4月1日から2010年12月31日までに診療を行った症例を調査した。さらに悪性褐色細胞腫の治療法の進歩を目的として¹³¹I-MIBGによる悪性褐色細胞腫の内用療法の治療効果の評価に¹⁸F-FDG PETが有用な可能性を示した。

A. 研究目的

褐色細胞腫の診断ならびに治療法の推進を目的として、群馬大学医学部附属病院核医学科において診療を行った症例の調査を実施し、わが国における診療実態を解明する資料とした。さらに悪性褐色細胞腫の治療法の進歩を目的として¹³¹I-MIBGによる悪性褐色細胞腫の内用療法の治療効果の評価における¹⁸F-FDG PETの有用性を検討した。

B. 研究方法

褐色細胞腫の診療実態を明らかにする資料として、「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」に準拠して調査を実施した。2008年4月1日から2009年3月31日までに当科に受診した9例の追跡調査と2009年4月1日から2010年12月31日までに診療を行った11例を調査し、診療情報を本研究班に提出した。

悪性褐色細胞腫の¹³¹I-MIBGによる治療効果の評価における¹⁸F-FDG PETの有用性を検討するため、2006年4月から2010年2月までに内用療法を行った11例を対象に、治療前後に¹⁸F-FDG PETと同時に生化学検査やCTを行い、治療奏効群と非奏

効群の間で¹⁸F-FDGの集積の変化を血清カテコールアミン値や腫瘍の大きさの変化と比較した。

（倫理面への配慮）

診療実態の調査は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、患者個人の特定が不可能な調査票を用いて行った。

内用療法の臨床研究は群馬大学医学部附属病院臨床試験審査委員会で承認された試験計画に則り患者のインフォームドコンセントを取得しヘルシンキ宣言を遵守して実施した。

C. 研究結果

診療実態調査の結果、2008年4月1日から2010年12月31日までに、20症例の診療を行った。これらの結果を本研究代表者に提出した。

悪性褐色細胞腫の¹³¹I-MIBGによる内用療法の治療効果は、対象となった11例中5例が奏効、6例が非奏効と判定された。治療前後の比を指標とした場合、腫瘍径は両群間で有意差を示さなかったが、¹⁸F-FDGの集積とカテコールアミン値には有意差を認めた。¹⁸F-FDGの集積はカテコールアミン値よりも両群間の差が大きかつ

た。

D. 考察

褐色細胞腫の良悪性の鑑別は病理学的にも困難であり、転移や術後の再発で臨床的に悪性と診断されることが多い。また転移を有する悪性褐色細胞腫は難治性であり、診断ならびに治療法の確立が臨床的に大きな課題である。群馬大学医学部附属病院核医学科は ^{131}I -MIBG による内照射療法を目的に紹介された症例を診療しているため、すべての症例が悪性褐色細胞腫であり、調査期間中に診療を行った 20 症例のうち 14 例に対して ^{131}I -MIBG による内照射療法を行った。

転移を有する悪性褐色細胞腫には ^{131}I -MIBG による内用療法が治療のオプションとなる。 ^{131}I -MIBG は褐色細胞腫に特異的に集積するため、副作用の少ない治療法であるが、放射線に対する感受性が高くないため、腫瘍の縮小を指標とする効果判定には限界がある。 ^{18}F -FDG PET は腫瘍のブドウ糖代謝を評価するため、本治療の効果判定に有用な可能性があると考え、その有用性を検討した。

^{18}F -FDG の集積の治療前後の比は、治療奏効群と非奏効群の間で有意差があり、腫瘍の大きさやカテコールアミン値の変化よりも両群間の差が大きく、治療効果を鋭敏に反映する可能性が示唆された。

E. 結論

褐色細胞腫の診療実態を調査してその結果を報告するとともに診療指針の作成を行った。また ^{131}I -MIBG による悪性褐色細胞腫の内用療法の治療効果の評価に ^{18}F -FDG PET が有用な可能性を示した。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめ記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

あり

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

「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 吉永 恵一郎 北海道大学大学院医学研究科分子イメージング講座
特任教授

研究要旨

褐色細胞腫の中でも、全身に転移病変を生じる悪性褐色細胞腫の予後は不良であり、各種治療介入をした場合でも 5 年生存率が 50% 程度と報告されている。そのため治療指針の確立が急務である。放射性 ^{131}I metaiodobenzylguanitidine (MIBG) を用いた内照射療法は放射性薬品からの β 線による抗腫瘍効果がある。欧州で一般診療として治療に用いられている。当施設でも治療応用を開始し研究期間内に 9 例の治療を実施し、8 例の生存を確認している。予後評価を行うためのベースラインの検討および第 1 回目の予後調査を実施した。

A. 研究目的

褐色細胞腫の中でも予後不良である悪性褐色細胞腫の治療指針の作成を目的とし患者背景および特徴に関して検討を行った。

B. 研究方法

2008 年 4 月～2011 年 12 月まで当院にて放射性 ^{131}I metaiodobenzylguanitidine (MIBG) による内照射療法を施行した悪性褐色細胞腫（悪性傍細胞腫を含む）症例の臨床背景、治療内容について検討した。（倫理面への配慮）

治療については当医学研究科および大学病院、医の倫理委員会にて承認を受けている。

C. 研究結果

10 症例にて治療を実施した。内訳は男性 3 例、女性 7 例。悪性褐色細胞腫が 6 例で悪性傍細胞腫が 4 例であった。平均年齢 54 ± 15 歳（28 歳から 71 歳）。転移病変は骨のみ 2 例、臓器・リンパ節 4 例、骨及び臓器転移が 4 例。原発病変および切除可能な転移病変を含む手術回数は平

均 1.9 ± 0.6 回であった。MIBG 治療前に CVD 療法を施行していた症例が 2 例存在した。

MIBG 治療は平均 4.2 ± 2.3 回実施した。10 例中内臓および骨転移の 1 例が死亡し、その他 9 例が研究期間終了時に生存していた。

D. 考察

MIBG 治療の適応となった例は他の悪性腫瘍と比べ比較的若年者が多く、内臓臓器に多発の転移を認める例が多かった。MIBG 治療は欧州では普及しているが本邦では普及していない。本邦での普及のためにはまず、今後治療成績の検証が必要である。本研究は今後の治療成績を評価するための基盤となるものである。

E. 結論

悪性褐色細胞腫に対する放射性 MIBG 内照射療法は褐色細胞腫の治療の選択肢になる可能性がある。本研究のベースラインデータおよび追跡データを活用し、今後長期の治療成績を評価していくことが必要である。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめ記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

(1) 玉木長良、平田健司、岡本祥三、吉永恵一郎：その他の核医学検査．入門腫瘍内学，日本臨床腫瘍学会（監修），「入門腫瘍内科学」編集委員会（編集），篠原出版新社，2009，pp68-70

(2) Tamaki N, Yoshinaga K. Novel iodinated tracers, MIBG and BMIPP for nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* 2010;18:135-43.

(3) 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) Yoshinaga K, Manabe O, Tamaki N. Assessment of coronary endothelial function using PET *J Nucl Cardiol* 2011;18:486-500.

2. 学会発表

(1) Yosinaga. K , C. Katoh , O. Manabe, K. Kasai, S. Chiba , K. Nisizima , N. Tamaki
Characterization of myocardial ¹²³I metaiodobenzylguanidine (MIBG) distribution in comparison with ¹¹C hydroxyephedrine PET in normal subject. SNM 2011 Annual Meeting-San Antonio, Texas June4-8 2011 No. 1120

(2) N. Hattori, C. Katoh, K. Kasai, K. Magota, K. Yosinaga, N. Tamaki
Sympathetic function of pancreas and its correlation with metabolic profiles. SNM 2011 Annual Meeting-San Antonio, Texas June4-8 2011 No. 216

(3) 吉永恵一郎 加藤千恵次 真鍋 治

葛西 克彦 千葉 知 西嶋剣一 玉木長良：¹¹C hydroxyephedrine PET との比較による ¹²³I metaiodobenzylguanidine (MIBG) SPECT の心筋局所集積の特徴．第 51 回日本核医学会学術総会 つくば国際会議場（エポカルつくば）2011. 9. 28

(4) 吉永恵一郎．教育講演 4: 核医学臨床講座 悪性褐色細胞腫の内照射療法：現状から今後の発展性．第 50 回日本核医学会総会、2010 年 11 月 11-13 日、大宮。

(5) 吉永恵一郎、岡本祥三、志賀哲、平田健司、竹井俊樹、篠原信雄、玉木長良 悪性褐色細胞腫・傍神経節腫における一定間隔・繰り返し MIBG 内照射療法の治療効果および安全性 第 50 回日本核医学会総会、2010 年 11 月 11-13 日、大宮。

(6) 絹谷清剛、中條政敬、織内上る、吉永恵一郎 国内における悪性神経内分泌腫瘍に対する MIBG 内用療法の実態：MIBG 内照射療法検討委員会報告 第 50 回日本核医学会総会、2010 年 11 月 11-13 日、大宮。

(7) 池城 卓^{1,2}、佐澤 陽¹、安部崇重¹、丸晋太郎¹、大澤崇宏¹、青柳俊紀¹、篠原信雄¹、吉永恵一郎³、玉木長良⁴、野々村克也¹ 悪性褐色細胞腫に対する ¹³¹I metaiodobenzylguanidine (MIBG) 内照射療法 第 22 回 日本内分泌外科学会，2010 年 6 月 1 日、大阪

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