

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

PHEO レジストリーにおける若年および小児期（20 歳以下）  
発症の褐色細胞腫に関する研究

研究分担者 棚橋 祐典 旭川医科大学 小児科 助教

研究要旨

わが国での褐色細胞腫に対する疾患レジストリー（PHEO レジストリー）登録症例から小児期（20 歳以下）発症の褐色細胞腫について初診時の臨床像を解析した。小児期発症は全年齢の約 4% であり、非常に稀であった。他の年齢と同様に、性差はなく、悪性の頻度、発症部位（副腎・副腎外）、単発性・多発性の頻度なども全体の褐色細胞腫の臨床像とはほぼ一致した。しかし、小児期発症の褐色細胞腫は発症後から長期の継続的なフォローアップ体制が必要であり、合併疾患の検索を含め注意深く診療を行う必要がある。

A. 研究目的

褐色細胞腫は一般には成人期以降に発症する疾患であり、最初の腫瘍が発症する平均年齢は 30 代後半から 40 代前半がピークである。

本研究班では疾患レジストリー（PHEO レジストリー）を開始している。この PHEO レジストリーの登録症例から小児期（20 歳未満）発症の登録症例を抽出し、若年、小児期発症の褐色細胞腫について解析することにより、その臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

PHEO レジストリーは平成 22 年度より運用開始した褐色細胞腫の疾患レジストリーシステムである。

(対象)

2010 年 12 月 31 日までに PHEO レジストリーに登録された 541 例のうち、診断確定した年齢（初回診断時年齢）が 20 歳以下であった 27 例を対象とした。それぞれの症例の臨床情報（腫瘍の性状、病変部位、多発性・単発性、転移の有無など）について解析をおこなった。

(倫理面への配慮)

PHEO レジストリーにおける臨床情報は、厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」（平成 19 年 8 月）およびヘルシンキ宣言を遵守して管理されている。

C. 研究結果

(表)小児期発症(20歳以下)褐色細胞腫の臨床像  
PHEOレジストリー登録症例(n=541)

小児期発症数(20歳以下)		27 例 (3.8%)	
性別	男 14 例 (52%)	女 13 例 (48%)	
平均発症年齢	12.8 歳		
家族内発症	あり 4 例 (15%)	なし 23 例 (85%)	
発生部位	副腎 22 例 (81%)	副腎外 5 例 (19%)	
単発性/多発性	単発 25 例 (93%)	多発 2 例 (7%)	
良性/悪性	良性 25 例 (93%)	悪性 2 例 (7%)	

結果は表に示す通り。

D. 考察

本研究では、初回診断時に小児期（20 歳以下）の発症は全体の約 4% であった。これまでの諸外国の報告に比較してやや少ない率である。これは、PHEO レジストリーが登録時に 20 歳以上の症例を対象とした調査であるので、バイアスがかかっている可能性が否定できない。また、平成 23 年度は登録時 30 歳未満の症例からの抽出を試みたが、初回診断時の年齢を

特定できない事が多く、十分なデータが得られなかった。

従来から報告されているように、褐色細胞腫の初回診断時には、副腎性、単発性、転移なしの良性的が多いとされる。これは、今回の小児期の解析結果においても同様の結果であった。また、褐色細胞腫は10%病とも言われ、全体に対する悪性の割合、家族性の割合、副腎外の割合、そして多発性の割合がそれぞれおおよそ10%であるとされる。今回の結果はおおよそ一致しており、小児期の特異的な所見は見いだせなかった。

しかしながら、小児期および若年発症の褐色細胞腫には、多発性内分泌腫瘍(MEN) 2型および Von Hippel-Lindau 病(VHL) の一症状としてみられることが多いとされる。小児期の褐色細胞腫の際には、MEN2型および VHL の検索が推奨されている。今回の結果でも家族内発症を認めた症例は低年齢の発症が多く、早期診断のためには遺伝子検索を含めより積極的なアプローチが必要となると思われる。

#### E. 結論

PHEO レジストリーの登録症例から小児期(20歳以下)発症の褐色細胞腫について臨床像について解析した。臨床像は全体の褐色細胞腫の臨床像とほぼ一致し、小児期発症の特有な所見は得られなかった。しかし、小児期発症の褐色細胞腫は発症後から長期の継続的なフォローアップ体制が必要であり、合併疾患の検索を含め注意深く診療を行う必要がある。

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(2010.04.01～2012.03.31発表)

褐色細胞腫に関連するものはなし

#### 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  
(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

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：病理学的解析」に関する研究

研究分担者 加藤 良平 山梨大学大学院医学工学総合研究部・人体病理学講座

研究要旨

本研究は、現在まで効果的治療法が確立されていない褐色細胞腫の疫学調査を基盤に、疾患ジオメトリーにより治療成績、予後を解明するとともに、悪性マーカー（病理・遺伝子）基準を確立することを目的とする。病理学的解析には、連結可能匿名化した症例を多数検討し、現在まで不分明とされている褐色細胞腫の悪性度診断を可能にする。病理組織の集中解析環境が整備されてきており、分担研究者施設および研究協力者施設から、匿名化された未染色標本が研究事務局を通じて郵送され、解析を進めている。一定期間後、PHEO レジストリーにデータベース化し、臨床情報との対比による解析を行う。

A. 研究目的

病理学的解析には、褐色細胞腫組織を多数検討し、本腫瘍の悪性度のスコアリングに基づいて解析する。

B. 研究方法

1) 以前に Kimura らが報告した、褐色細胞腫のスコアリングシステムを改変し、各症例の病理学的解析を行う。

2) 増殖、転移に関するマーカーの免疫組織化学的解析を行う。

（倫理面への配慮）

倫理指針に従い、各症例は連結匿名化して解析する。

C. 研究結果

分担研究者施設および研究協力者施設において、決められた切り出し法で未染色標本が作成され、研究事務局を介して、送付されてきている。現在、褐色細胞腫のスコアリングシステムにより、病理学組織学的な解析を行い検討中である。

D. 考察

1) スコアリングシステムによる病理学的解析と PHEO- レジストリーの臨床情報と

の対比により、本腫瘍の悪性度、転移の推測に有用な病理組織診断法の確立が可能と考えられる。

2) 増殖、転移に関する免疫組織化学的マーカーを組み合わせることは、組織学的な診断にさらなる客観性をもたらす。

E. 結論

病理学的解析は、本腫瘍の生物学的態度（悪性度）や予後の推定に有用と考える。

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

なし

2. 学会発表

なし

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）  
総合研究報告書

「褐色細胞腫の診断および治療法の推進」に関する研究

研究分担者 平田 結喜緒 東京医科歯科大学大学院分子内分泌内科学  
名誉教授  
吉本 貴宣 東京医科歯科大学大学院分子内分泌内科学  
助教  
研究協力者 三原 正朋 東京医科歯科大学医学部附属病院 内分泌・代謝内科  
助教

研究要旨

褐色細胞腫自験 16 例（年齢  $47 \pm 16$  歳、男女比 5 : 3）につき、経時的な臨床情報を調査し解析した。16 例はパラグングリオーマ（2 例）を含めすべて単発腫瘍で大部分は副腎偶発腫（11 例）によるものであり、多くは腹部超音波検査により検出された。腫瘍を摘出した 15 例全例で術後カテコールアミンが正常化し、術後の再発・転移は認められなかったが、今後慎重な経過観察が必要と考えられる。また、褐色細胞腫患者自験 21 例（本登録症例以外の自験例を含む）の糖代謝異常につき検討し 71% に耐糖能異常を認めた。また、アドレナリン優位型例においてインスリン分泌がより低下し、耐糖能が悪化する傾向が認められた。

A. 研究目的

副腎髄質、傍神経節などに存在するクロム親和性より発生する褐色細胞腫はカテコールアミンの過剰産生により 2 次性高血圧を発症する重要な原因疾患のひとつである。

多くは適切な手術により寛治するが、約 10% に悪性例が存在し、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る例が多い。悪性褐色細胞腫はその臨床経過については不明な点も多く、有効な治療法が未確立の難治性疾患であり、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、症例登録による本症の臨床像、治療成績・予後の解明を目的とする。

B. 研究方法

平成 20 年 4 月 1 日から当院に外来・入院

治療を受けた褐色細胞腫患者で研究への協力を文書で説明し、同意を文書で取得し得た患者を対象とした。

UMIN の臨床研究登録システムに対象患者の基本データ、経時的な臨床情報（初回診断時、患者登録時、6 ヶ月毎の追跡調査時）を調査、登録した。悪性が示唆される症例については内分泌病理専門医による病理標本の解析を実施した。また 2012 年度には褐色細胞腫自験例の耐糖能異常の頻度、臨床的特徴についても検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、説明文書を用いて文書による同意（または口頭同意とカルテ記載）を取得した患者の診療に際して取得した基本検査データ、臨床情報、手術に際して得られる病理組織標本の二次利用に基

づくものである。診療情報、既存病理標本の調査・登録は連結可能匿名化とし、被験者個人のプライバシーの保護に配慮した。

#### C. 研究結果

##### 褐色細胞腫登録症例のまとめ

調査対象期間に症例登録した褐色細胞腫 16 例 (表) に示す。男女比 (5:3)、年齢 (47±16 歳) であり、副腎褐色細胞腫 12 例 (右 8、左 6)、パラガングリオーマ 2 例 (症例 2、4) はいずれも後腹膜腫瘍であった。診断の契機としては、副腎偶発腫としての発見されたものが 11 例であり発作性の血圧上昇を伴った頭痛、吐気・嘔吐、冷汗などの典型症状を呈したものは 3 例のみであった。

手術を施行した 15 例全例で術後カテコールアミンの正常化が認められ、摘出腫瘍組織の病理評価 (PASS) にても悪性を示唆する例は認められなかった。しかし、自験例でノルアドレナリン優位型は 5 例 (パラガングリオーマ 2 例、副腎褐色細胞腫 4 例) 存在しており、今後局所再発や転移巣の出現についての経過観察が重要と考えられた。

また 2011 年度は、褐色細胞腫患者自験 21 例 (本登録症例以外の自験例を含む) の耐糖能異常につき検討した (正常型 6 例 (29%)、境界型 9 例 (43%)、糖尿病型 6 例 (29%))。アドレナリン優位型例ではノルアドレナリン優位型に比しより有意な insulinogenic index (I. I.) の低下と HbA1c の増加を認めた。

#### D. 考察

自験 16 症例の診断の契機としては、孤発例 14 例中 11 例 (79%) が健診や他疾患関連の腹部画像診断による偶発腫として発見されており、うち 8 例が腹部超音波検査にて検出された。その理由として、

褐色細胞腫は他の副腎腫瘍と比し、腫瘍径が大きく腹部超音波検査でも検出が比較的容易なためと考えられる。自験 16 例中 14 例 (87.5%) で腫瘍径が 35mm 以上であった。また、腹部超音波検査は健診や種々の Common disease の診療でルーチンの画像検査として汎用されていることから、検査対象者の裾野の広がりも褐色細胞腫の早期発見に寄与したものと考えられる。

手術例全例で、術後カテコラミンは正常化し、観察期間内での再発および転移巣の出現を認めず、現時点で自験例に悪性例は認められなかった。しかし、悪性褐色細胞腫は術後数年以上経てから遠隔転移で初めて診断がつく場合も少なくなく、長期の経過観察が必要である。特にパラガングリオーマでは悪性の可能性が高く<sup>1)</sup>、慎重な経過観察が重要と考えられる。

褐色細胞腫は高頻度 (25 ~ 75%) に耐糖能異常を合併することが知られおり、本研究でも自験例の 71% に耐糖能異常の合併を認めた。本症での耐糖能異常の機序としては、カテコラミンの過剰分泌による 1)  $\alpha 2$  受容体を介したインスリン分泌の抑制、2)  $\beta$  受容体を介したグルカゴン分泌の亢進、肝糖新生の促進、末梢組織糖利用の低下、などの要因が複合的に関与すると考えられる。アドレナリン優位型でのより顕著な insulinogenic index (I. I.) の低下と HbA1c の増加は、アドレナリンによる  $\alpha 2$  受容体を介したインスリン分泌の抑制の関与<sup>2)</sup> が示唆される。

#### E. 結論

自験例の検討より、褐色細胞腫は画像診断上の副腎偶発腫を契機に診断される場合が多い。自験 16 例は現時点で良性と考えられるが、悪性は術後数年以上経て

から遠隔転移で初めて診断がつく場合も少なくなく、長期の経過観察が必要である。また自験例の71%に耐糖能異常を認め、アドレナリン有意型で耐糖能異常がより顕著であった。

#### 参考文献

1. Ayala-Ramirez M. et al.: Clinical risk factors for malignancy and overall survival in patients with pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas: primary tumor size and primary tumor location as prognostic indicators. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96:717-25.

2. Porte D Jr, Graber AL, Kuzuya T, Williams RH. The effect of epinephrine on immunoreactive insulin levels in man. *J Clin Invest.* 1966;45(2):228-36.

#### F. 健康危険情報

特記なし。

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Doi M, Sugiyama T, Izumiya H, Yoshimoto T, Hirata Y. Clinical features and management of ectopic ACTH syndrome at a single institute in Japan. *Endocr J.* 2010;57(12):1061-9.

2. Sekizawa N, Yoshimoto T, Izumiya H, Hirata Y. Distinct uptake of (18)F-fluorodeoxyglucose by brown adipose tissue with a catecholamine-secreting tumor. *Intern Med.* 2010;49(21):2363.

3. Sugiyama M, Sugiyama T, Yamaguchi M, Izumiya H, Yoshimoto T, Kishino M, Akashi T, Hirata Y. Successful

localization of ectopic ACTH-secreting bronchial carcinoid by selective pulmonary arterial sampling. *Endocr J.* 2010;57(11):959-64.

4. Wago T, Yoshimoto T, Akaza I, Tsuchiya K, Izumiya H, Doi M, Hirata Y. Improvement of endothelial function in patients with hypertension and type 2 diabetes after treatment with telmisartan. *Hypertens Res.* 2010;33(8):796-801.

5. Akaza I, Yoshimoto T, Tsuchiya K, Hirata Y. Endothelial dysfunction associated with hypercortisolism is reversible in Cushing's syndrome. *Endocr J.* 2010;57(3):245-52.

6. Sakurada M, Yoshimoto T, Sekizawa N, Hirano Y, Suzuki N, Hirata Y. Vasculoprotective effect of cilostazol in aldosterone-induced hypertensive rats. *Hypertens Res.* 2010;33(3):229-35.

7. Tateno T, Kato M, Tani Y, Yoshimoto T, Oki Y, Hirata Y. Processing of high-molecular-weight form adrenocorticotropin in human adrenocorticotropin-secreting tumor cell line (DMS-79) after transfection of prohormone convertase 1/3 gene. *J Endocrinol Invest.* 2010;33(2):113-7.

8. Tani Y, Sugiyama T, Izumiya 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. *Endocr J.* 2011;58(4):297-303.

9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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：糖尿病 2011;54(2):112-6.

#### 学会発表

1. 平田結喜緒：「内分泌高血圧の診断と治療のアップデート」第 107 回日本内科学会 教育講演 2010（日本内科学会雑誌 99 巻 Suppl. Page 101-102, 2010）
2. 山崎循、大橋琢也、小宮力、佐藤文紀、比嘉陽代、西田賢司、辻野元祥、平田結喜緒：「巨大嚢胞形成をきたした褐色細胞腫の 1 例」第 83 回日本内分泌学会学術総会 2010（日本内分泌学会雑誌 86 巻 1 号 Page 155 2010）
3. 大橋琢也、小宮力、佐藤文紀、比嘉陽代、西田賢司、辻野元祥、平田結喜緒：「大量デキサメサゾン抑制試験で高血圧クリーゼをきたした褐色細胞腫の 1 例」第 83 回日本内分泌学会学術総会 2010（日本内分泌学会雑誌 86 巻 1 号 Page 153 2010）
4. 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）
5. 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）
6. 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。

表 2011、2012 年の褐色細胞腫登録症例（自験例 16 例）

症例	年齢性別	診断契機	高血圧	腫瘍種類・部位	術前尿メタネリン ( $\mu$ g/日)	術前尿ホルメタネリン ( $\mu$ g/日)	CT 所見腫瘍(mm)	$^{131}\text{I}$ -MIBG	手術の有無・術後カテコラミン正常化	術後再発観察期間(年)
1	57 男	偶発腫	(-)	左副腎	410	600	42x40	(+)	(+、+)	(-) 4
2	28 女	発作	(+)	後腹膜	140	4800	60x52	(+)	(+、+)	(-) 4
3	73 女	偶発腫	(+)	左副腎	120	1900	35x30	(+)	(+、+)	(-) 2
4	51 男	偶発腫	(+)	後腹膜	96	12200	81x76	(+)	(+、+)	(-) 1.8
5	64 女	偶発腫	(+)	右副腎	7250	2420	65x55	(+)	(+、+)	(-) 1.6
6	62 男	偶発腫	(-)	右副腎	150	1330	23x21	(+)	(+、+)	(-) 3
7	62 女	偶発腫	(+)	右副腎	1100	5300	40x35	(+)	(+、+)	(-) 4.1
8	52 男	偶発腫	(+)	左副腎	544	224	35x34	(+)	(+、+)	(-) 1.6
9	46 女	偶発腫	(+)	左副腎	2970	2590	45x40	(+)	(+、+)	(-) 3
10	47 女	カフェレ斑 心筋症	(-)	右副腎 (NF-1)	1600	1390	22x17	(+)	(- / )	
11	38 男	発作	(+)	右副腎	1960	1960	36x34	(+)	(+、+)	(-) 3.2
12	72 男	偶発腫	(+)	左副腎	230	1870	48x31	(+)	(+、+)	(-) 2.2
13	34 男	発作	(+)	右副腎	2860	5060	54x46	(+)	(+、+)	(-) 3.4
14	47 男	家族歴 発作	(+)	右副腎 (NF-1)	29300	13200	70x50	(+)	(+、+)	(-) 0
15	33 男	偶発腫	(-)	左副腎	60	2250	40x30	(+)	(+、+)	(-) 7
16	17 男	偶発腫	(-)	右副腎	130	10800	60x40	(+)	(+、+)	(-) 6



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 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

### Ⅲ 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	97-107
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
木村伯子	病理組織診断	成瀬光栄	難治性疾患克服事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班	厚生労働省	東京	2010	29-31
木村伯子	病理診断と悪性度	成瀬光栄	褐色細胞腫診療マニュアル(改訂第2版)	診断と治療社	東京	2010	64-9

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
木村伯子	SDHB免疫染色	成瀬光栄	褐色細胞腫診療マニュアル(改訂第2版)	診断と治療社	東京	2010	118-20
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症	竹内靖博, 柴田洋孝	ホルモンと臨床 2010特別増刊号 「内分泌代謝科専門医をめざすセルフトレーニング 問題と解説」	医学の世界社	東京	2010	69-70
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症	金澤一郎, 永井良三	今日の治療指針	医学書院	東京	2010	1177-9

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 <i>Campylobacter fetus</i>	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 <sup>123</sup> I-metaiodobenzylguanidine diagnostic scan is inferior to <sup>131</sup> 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-[ <sup>18</sup> F]fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography for the assessment of <sup>131</sup> 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
成瀬光栄	褐色細胞腫の診断・治療	日本医事新報	4519	76-7	2010
成瀬光栄, 立木美香, 田辺晶代	<特集>内科疾患の診断基準・病型分類・重症度「褐色細胞腫」	内科	105(6)	1558-6	2010
成瀬光栄, 立木美香, 中尾佳奈子, 難波多挙, 玉那覇民子, 田辺晶代	褐色細胞腫の薬物治療	最新医学	65(9)	110-5	2010
成瀬光栄, 立木美香, 田辺晶代	褐色細胞腫診療と研究の現状と課題	内分泌・糖尿病・代謝内科	30(2)	200-7	2010
Yamashita R, Usui T, Hashimoto S, Suzuki H, Takahashi M, Honkura K, Iwamoto K, Kodama E, Takgami, T, Naruse M, Shimatsu A, Kaise K	Predominant expression of mutated allele of the succinate dehydrogenase D (SDHD) gene in the SDHD-related Paragangliomas	Endocrine J	56(9)	1129-35	2010
Yamaguchi S, Shibata H, Miyashita K, Kurihara I, Murai-Takeda A, Mitsuishi Y, Motosugi Y, Saito Y, Hayashi K, Itoh H.	Gastrointestinal pseudo-obstruction after debulking surgery of malignant pheochromocytoma, improved by intravenous administration of alpha-adrenergic receptor blocker, phentolamine.	Hypertens Res.	33(7)	753-4	2010

発表者名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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)	1686-8	2010
島本和明	日本高血圧学界認定高血圧専門医制度について	血圧	17 (9)	746-8	2010
櫻井晃洋	遺伝性褐色細胞腫：オーバービューと今後の課題	家族性腫瘍	11	2-5	2010
竹越一博, 児玉ひとみ, 緑川早苗, 新里寿美子, 磯部和正, 川上康, 櫻井晃洋	遺伝性褐色細胞腫の遺伝子診断：わが国の現状, その有用性と限界	家族性腫瘍	11	6-12	2010
櫻井晃洋	褐色細胞腫の診断：遺伝子診断	ホルモンと臨床	58	847-854	2010
Kimura N, Tateno H, Saijo S, Horii A	Familial cervical paragangliomas with lymph node metastasis expressing somatostatin receptor type 2A.	Endocr Pathol	21	139-43	2010
Kimura N, Komuro K, Uchino S, Ishidate T, Ishizaka M	A Case of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 associated with a Cystic Pancreatic Endocrine Tumor, Pituitary Adenoma and Multifocal Cholesterol Granulomas.	Pathol Int	60	321-5	2010
木村伯子	褐色細胞腫における病理診断の最近の進歩	ホルモンと臨床	58 (10)	69-74	2010
高橋克敏	褐色細胞腫の治療：疼痛を伴う骨転移に対して	ホルモンと臨床	58	89-94	2010

# 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)<sup>1)</sup>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、家族内発症を4.7%に認め、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)<sup>2,3)</sup>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) <sup>*1</sup>	「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班(名和田班) <sup>*2</sup>	「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班(成瀬班) <sup>*3</sup>
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		1,030	2,920
[95%信頼区間]		[860～1,200]	[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)