

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

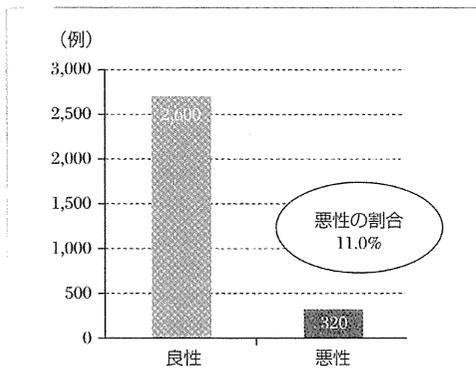


図1 褐色細胞腫の推計患者数

〔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〕

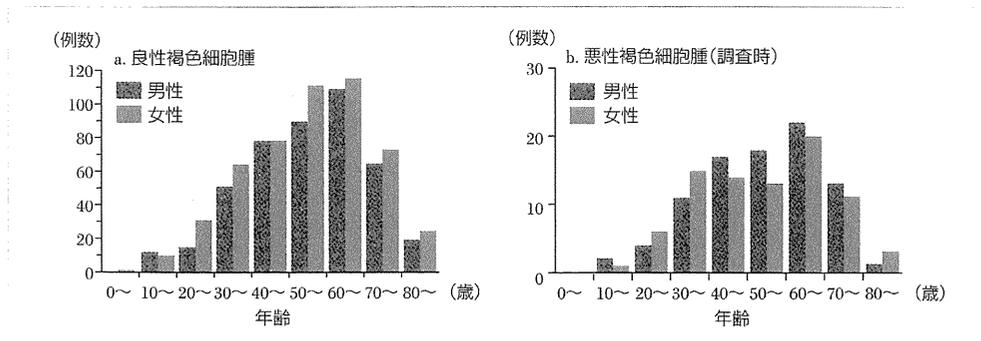


図2 褐色細胞腫の年齢階層別例数

〔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〕

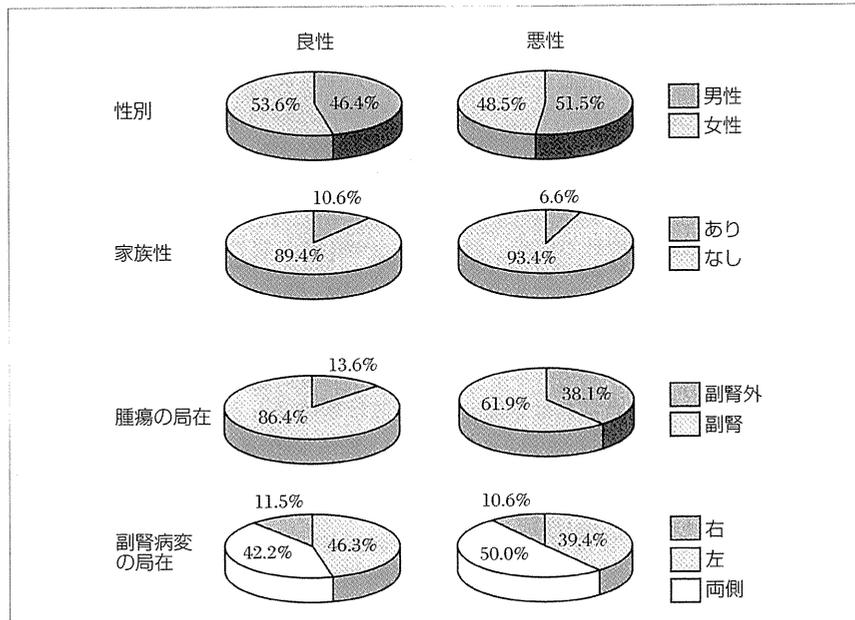


図3 良性褐色細胞腫と悪性褐色細胞腫(初回診断時)の比較

〔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〕

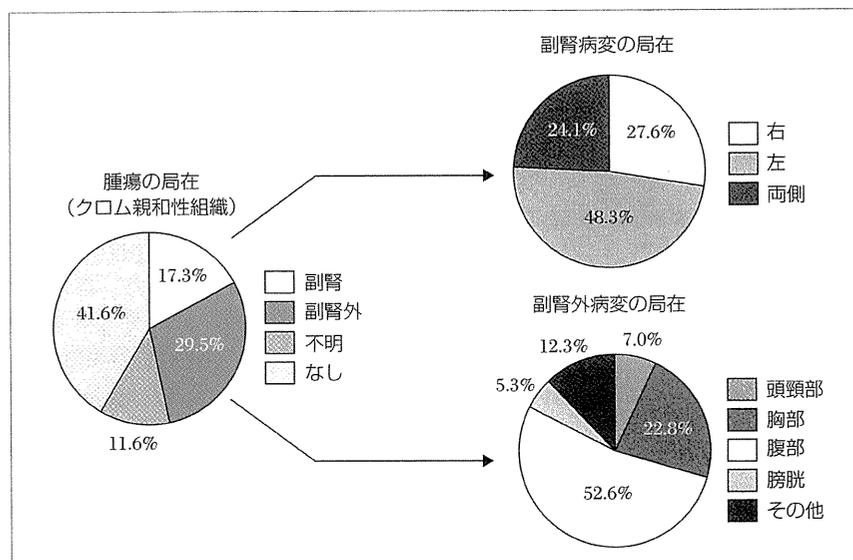


図4 悪性褐色細胞腫(本調査時)の腫瘍局在

〔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

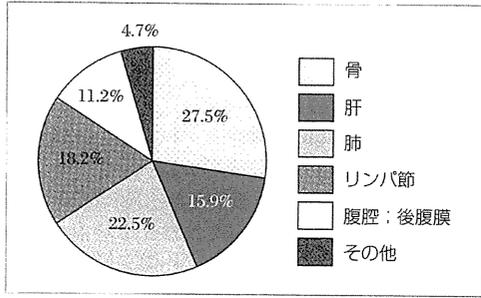


図5 悪性褐色細胞腫(本調査時)の転移部位
〔成瀬光栄，他：厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班 平成21年度研究報告書，2010：3-24より引用〕

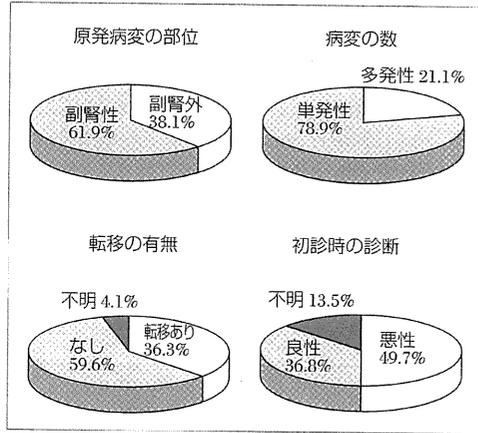


図6 悪性褐色細胞腫の初回診断時の特徴
〔成瀬光栄，他：厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班 平成21年度研究報告書，2010：3-24より引用〕

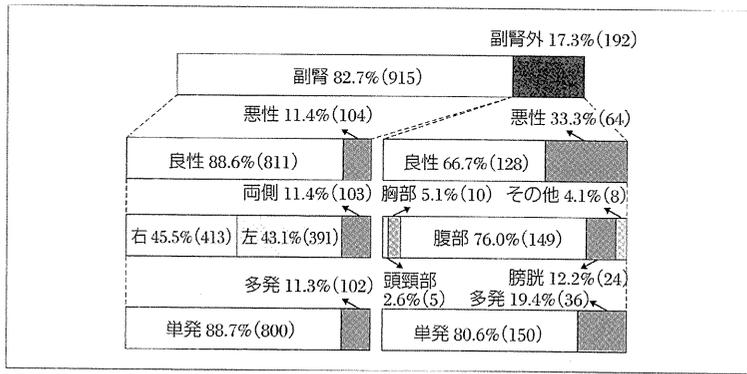


図7 褐色細胞腫の副腎内外の分布と悪性の割合，腫瘍の局在，多発性の割合
〔成瀬光栄，他：厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班 平成21年度研究報告書，2010：3-24より引用〕

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療するが、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(各々の濃度を測定し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%は副腎性で腫瘍も大きいいため、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量の 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。

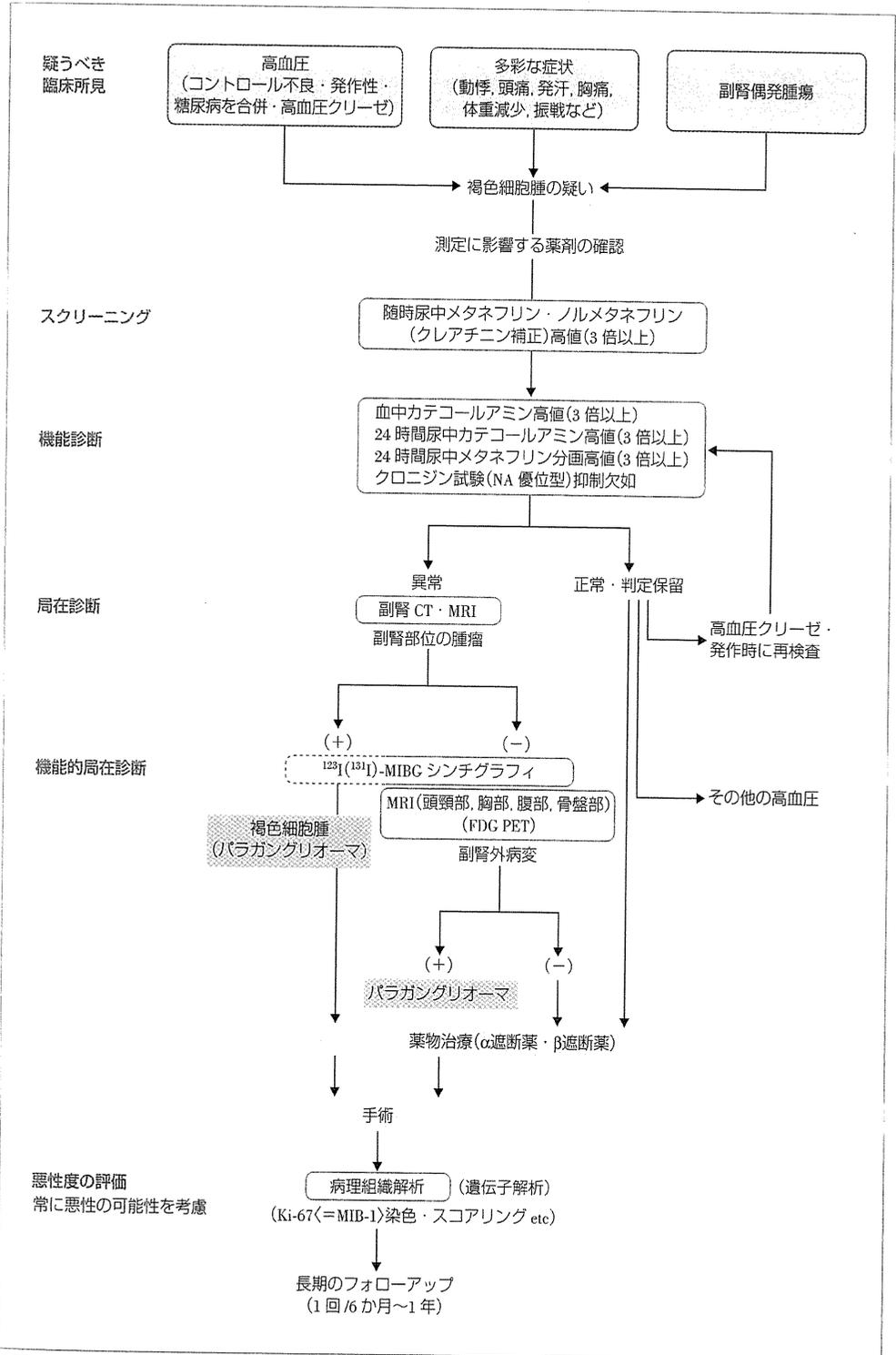
● 悪性褐色細胞腫診療のアルゴリズム(図2)

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の場合には、 ^{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。

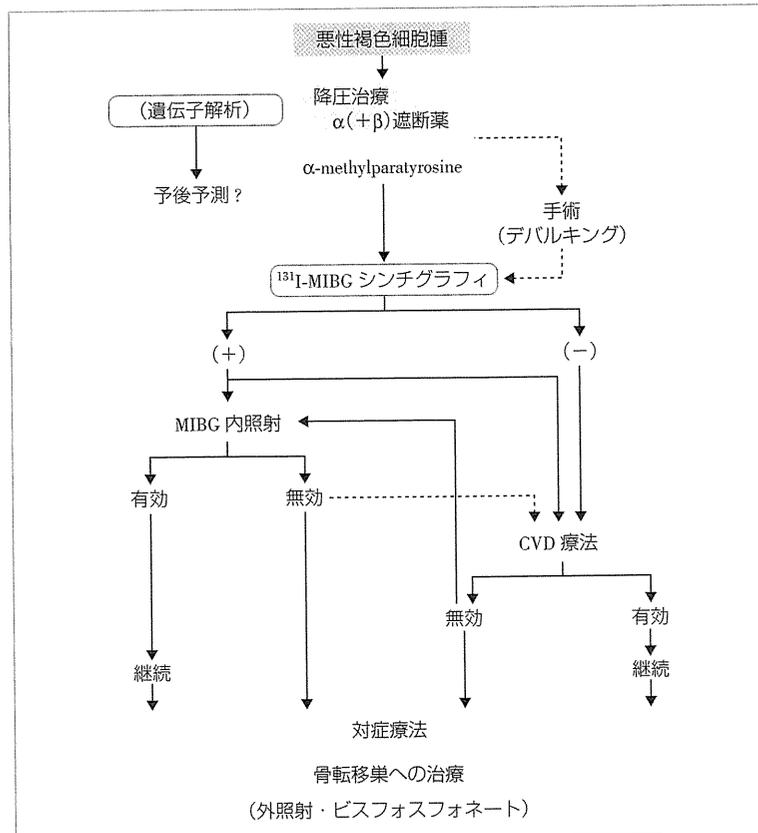
MIBGシンチグラフィの取り込みが陰性の場合には、cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine(CVD)併用化学療法を検討する。いずれも有効な場合は定期的に継続する。無効な場合には、骨転移に対する外照射、ゾレドロン酸水和物(ゾメタ[®])の注射、疼痛管理、慢性便秘に対するフェントラミン(レギチーン[®])投与などの対症的治療を行う。悪性褐色細胞腫に対する治療法は未確立で、これら種々の治療を集学的に行う必要がある。

● 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。



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)

6 わが国の褐色細胞腫対策 PHEO-J

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 PHEO-J はわが国の褐色細胞腫対策の包括的取り組みである。
- ② PHEO-J は疾患登録、病理組織中央解析に加え、遺伝子解析による原因解明を目標としている。

● はじめに

褐色細胞腫は内分泌性高血圧の代表的疾患の一つである。その約 90% は完治するが、残り 10% は悪性で、有効な早期診断法、治療法が未確立な難治性疾患である。医学的にも医療面からも今後解決すべき様々な課題があり、系統のかつ継続性のある取り組みが必要である。国際的には米国 National Institutes of Health (NIH) のグループが中心となり Pheochromocytoma and Paraganglioma Research Support Organization (PRESSOR) として活動しているが、医療環境は各国で大きく異なることから、やはりわが国独自の組織をもつことが望ましい。

筆者らは日本内分泌学会の臨床重要課題検討委員会および厚生労働省難治性疾患克服研究事業研究班との共同でその対策を進めており、その活動 PHEO-J について解説する¹⁻⁵⁾。

● PHEO-J

関連診療科の医師とともに「PHEO ワーキンググループ」をつくり、その後、日本内分泌学会臨床重要課題 (http://square.umin.ac.jp/endocrine/rinsho_juyo/index.html, 2011 年 12 月現在) 検討委員会、さらに厚生労働省難治性疾患克服研究事業研究班として、次に記載する包括的な取り組み「pheochromocytoma in Japan (PHEO-J)」(図 1) を構築し現在に至っている。

● PHEO Symposium (公開シンポジウム)

褐色細胞腫に関する最新情報の提供を目的として、毎年 12 月に公開シンポジウムが開催されてきた。これまで 4 回開催されており、2011 年 12 月には日米患者会のパートナーシップ推進を目的とする合同シンポジウムを予定している。患者とその家族のみならず、一般市民への疾患の啓発が重要である。

● PHEO Survey (全国疫学調査)

一次調査約 65%、二次調査約 85% の高い回収

率を得て、褐色細胞腫の推定患者数が約 2,900 人、そのうち、約 11% が悪性褐色細胞腫であることを明らかにした。家族性、両側性、副腎外性などはいずれも約 10% であった。1999 年の「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班の報告の約 3 倍で、診断数の増加が明らかである。

● PHEO Net (医師の全国情報交換メーリングリスト)

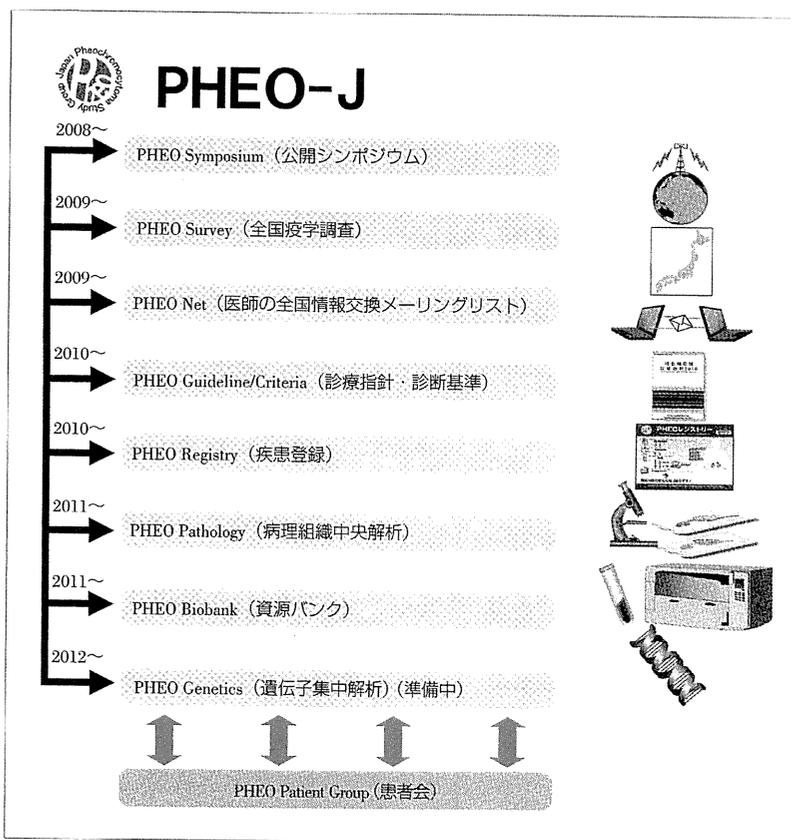
褐色細胞腫の専門医は多くない。しかも内科のみならず放射線科・核医学、泌尿器科、内分泌外科、病理、腫瘍内科、緩和ケアなど、様々な診療科の助言が必要な局面も少なくない。このため各分野の専門家、褐色細胞腫の診療に従事している医師などが参加した情報交換メーリングリストを構築した(運用は国立病院機構京都医療センター医療情報部北岡有喜部長の協力による)。症例の診断や治療、集会の情報提供など、多様な目的で活用されており、現在約 100 名の医師が登録している。

● PHEO Guideline/Criteria (診療指針・診断基準)

典型的な褐色細胞腫の診断は容易であるが、近年は非典型例も多数経験される。そこで研究班では「褐色細胞腫の診断基準(案)」と「悪性褐色細胞腫の診断基準(案)」を作成した。また褐色細胞腫(特に悪性褐色細胞腫)は希少疾患であるため、治療に関する臨床研究は乏しく、EBM の提唱も困難である。研究班では診療水準の標準化を目的として「褐色細胞腫診療指針 2010」を作成し、全国に 2,000 部以上配布するとともに、現在「褐色細胞腫診療指針 2011」として改訂中である。

● PHEO Registry (疾患登録)

褐色細胞腫は当初良性と思われても、1~20 年後に遠隔転移や局所再発が出現する例がある。このため、すべての症例の長期経過観察が必要であるが、患者も担当医も移動があり、通常の診療体



図① わが国の褐色細胞腫に対する包括的取り組み(PHEO-J)

系では追跡が困難である。そこで、全国疫学調査の結果を基盤にWEBを活用した疾患レジストリーを構築した。2011年11月現在、約800例が登録され、今後定期的な一斉調査を予定している。世界でも例のない褐色細胞腫のデータベースである。

● PHEO Pathology(病理組織中央解析)

褐色細胞腫の良・悪性の病理診断は困難とされている。しかしながら、病理所見のスコア化による予後の予測が試みられている(ThompsonによるPASS, KimuraによるGAPP)。そこで、全国の施設に手術例の未染色標本の提出に協力いただき、内分泌病理専門医による中央解析の体制を構築した。現在、標本の収集ならびに解析が鋭意進められている。

● PHEO Biobank(資源バンク)

希少疾患の集中的な原因解明を目的とする資源

バンクの取り組みが進められている。研究班では褐色細胞腫をはじめとして種々の副腎難治性疾患の資源をバンク化する活動を始めており、独立行政法人医薬基盤研究所の難病資源バンク事業と協力して試料の収集を開始している。血清、血漿検体からゲノム、組織までその対象を拡大していく予定である。

● PHEO Genetics(遺伝子集中解析)

褐色細胞腫の約25%に遺伝的背景があると報告されている。RET, VHL, NF1などに加えて、近年はSDHB, SDHDなどのコハク酸脱水素酵素サブユニットを構成する遺伝子変異が注目されている。系統的、包括的な解析に加えて、解析結果の臨床への還元へのメリットとデメリットに関しても、より長期的視点での対策が期待される。

● まとめ

悪性褐色細胞腫は内分泌分野における難治性疾

患の代表である。その診療水準の向上には、系統的、長期的、全国的な取り組みが重要でPHEO-Jはその核になると考えている。今後も多くの先生方の協力とわが国の難治性疾患克服研究事業の拡充が期待される。

● 文献

- 1) 成瀬光栄, 他: 褐色細胞腫の診断における問題点. hypertension 2005; 12: 765-769.
- 2) 成瀬光栄, 他: 内分泌性高血圧症の病態と診断の update

date: 褐色細胞腫の診断と治療 update. 日本内科学会雑誌 2006; 95: 650-655.

- 3) 成瀬光栄: 第VII章 副腎および関連疾患 D褐色細胞腫. 成瀬光栄, 他(編): 内分泌代謝専門医ガイドブック. 改訂第2版, 診断と治療社, 2007: 200.
- 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: 3-23.
- 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.

Hypertensive crisis due to contrast-enhanced computed tomography in a patient with malignant pheochromocytoma

Sachiko Nakano · Yoshito Tsushima
Ayako Taketomi-Takahashi · Tetsuya Higuchi
Makoto Amanuma · Noboru Oriuchi · Keigo Endo

Received: November 16, 2010 / Accepted: February 6, 2011
© Japan Radiological Society 2011

Abstract A 63-year-old man underwent computed tomography (CT) using intravenous low-osmolar iodine contrast medium (LOCM) 6 days after undergoing high-dose ^{131}I -MIBG therapy for metastatic pheochromocytoma. Immediately after the CT examination, his blood pressure increased to 260/160 mmHg (from 179/101 mmHg before the examination). Phentolamine mesilate was administered, and the blood pressure rapidly went back to normal. Although hypertensive crisis after administration of LOCM is rare, this case suggests that high-dose ^{131}I -MIBG therapy may be a risk factor for hypertensive crisis after administration of intravenous LOCM.

Key words Pheochromocytoma · Hypertensive crisis · Low-osmolar iodine contrast media · ^{131}I -MIBG therapy

Introduction

Pheochromocytoma/paraganglioma is a catecholamine-producing neuroendocrine tumor that arises from chromaffin cells.¹ Although computed tomography (CT) is commonly used to localize pheochromocytoma, contrast-enhanced CT is often not performed because there were some reports during the 1960s and 1970s that administration of iodine contrast media induced hypertensive crisis.^{2,3} To the best of our knowledge, there was

only one case report in the English literature in which hypertensive crisis was suspected to be induced by an intravenous administration of iodine contrast media for CT examination.⁴ In that case, the CT examination was performed using ionic high-osmolar contrast medium (HOEM), and the patient had received glucagon, which is known to be a potent inducer of catecholamine release.

In recent years, nonionic low osmolar contrast medium (LOCM) is used for most contrast-enhanced CT. Bessell-Browne and O'Malley⁵ retrospectively reviewed 25 patients of pheochromocytoma/paraganglioma who were given nonionic LOCM for CT examination and reported that no adverse events occurred in association with that administration. They concluded that intravenous nonionic LOCM for CT examination is a safe practice for patients with pheochromocytoma and related tumors, even without α -blocking medication.

We herein report a case of malignant pheochromocytoma in which a hypertensive crisis occurred immediately after contrast-enhanced CT using nonionic LOCM.

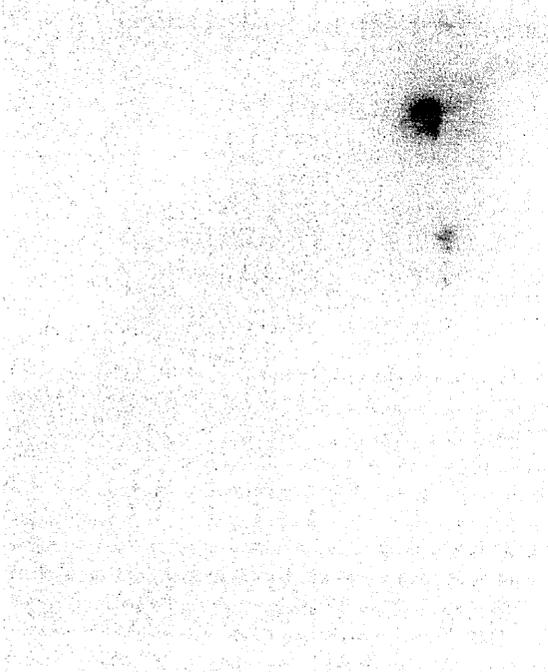
Case report

A 63-year-old man underwent extirpation of a right adrenal pheochromocytoma. Three years after the surgery, multiple hepatic and bone metastases were diagnosed. ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy revealed obvious uptake in the hepatic and bone lesions, and he was referred for high-dose ^{131}I -MIBG therapy.

For high-dose ^{131}I -MIBG therapy, 7.4 GBq of ^{131}I -MIBG was administered from a central venous catheter that was inserted in the right subclavian vein. The patient was hospitalized in a lead-shielded room for 4 days until

S. Nakano (✉) · Y. Tsushima · A. Taketomi-Takahashi · T. Higuchi · M. Amanuma · N. Oriuchi · K. Endo
Department of Diagnostic Radiology and Nuclear Medicine,
Gunma University Hospital, 3-39-15 Showa-machi, Maebashi,
Gunma 371-8511, Japan
Tel. +81-27-220-8401; Fax +81-27-220-8409
e-mail: be_shappy@yahoo.co.jp

Fig. 1. ^{123}I -metaiodobenzylguanidine (^{123}I -MIBG) scintigraphy image. There were multiple areas of abnormal uptake in the liver and bones



the radiation flux was $<30 \mu\text{Sv/h}$ (1 m distance). Three days after injection of ^{123}I -MIBG, ^{123}I -MIBG whole-body scintigraphy was performed (Fig. 1). Until this time, his blood pressure was consist. at 100–120/80–90 mmHg.

On the sixth day after the treatment, the patient complained of abdominal pain, and his blood pressure was found to be elevated (179/101 mmHg). Acute coronary artery disease was not likely as shown on electrocardiography and echocardiography. Abdominal ultrasonography and non-contrast-enhanced body CT were performed, but the cause of abdominal pain was still unclear. The possibility of acute aortic or superior mesenteric artery dissection was considered, and contrast-enhanced CT was performed using 100 ml of intravenous nonionic LOCM (Iopamidol, Iopamiron 370; Bayer Yakuhin, Tokyo, Japan) after informed consent about the possibility of hypertensive crisis was obtained from the patient. Prepared to administer phentolamine mesilate (Regitin 10 mg; Novartis Pharma, Tokyo, Japan) if necessary, we carefully observed the patient during and after CT examination. Immediately after the CT examination, his blood pressure further increased to 60/160 mmHg, and he began to complain of a severe

headache. Administration of phentolamine mesilate was begun immediately, and he became normotensive. There were no significant abnormalities on the contrast-enhanced CT scans, and morphine hydrochloride was used for pain control. Two days after the CT examination, his abdominal pain was completely resolved.

Before high dose ^{123}I -MIBG therapy, his plasma norepinephrine level was 0.65 ng/ml (normal 0.156 ng/ml), and the plasma epinephrine level was 0.03 ng/ml (normal 0.094–0.322 ng/ml). On the sixth day after therapy, the day that abdominal pain occurred and just before the enhanced CT examination, these levels were somewhat elevated (1.52 ng/ml and 0.17 ng/ml, respectively). Three months after the therapy, the norepinephrine and epinephrine levels returned to approximately where they were before therapy (0.54 ng/ml and 0.02 ng/ml, respectively).

Discussion

Although contrast enhancement can further increase both the sensitivity and specificity of CT when examining various types of pheochromocytoma/paraganglioma,⁶ ionic HOCM induces hypertensive crisis in patients with pheochromocytoma. There were some reports during the 1960s and 1970s of hypertensive crisis after intravenous or intraarterial administration of HOCM in patients with pheochromocytoma and related diseases.^{2,3} Raisanen et al.⁷ examined 12 control subjects and eight patients with pheochromocytomas who underwent contrast-enhanced CT. They reported that there were no differences in the mean catecholamine response before and after injection of ionic HOCM, although in five patients with pheochromocytoma the plasma norepinephrine increased after injection. Based on these previous reports, in Japan the use of iodine contrast medium for CT examinations has been considered contraindicated.

In recent years, however, nonionic LOCM has replaced HOCM for contrast-enhanced CT. Baid et al.⁸ reported that intravenous LOCM had no appreciable effect on norepinephrine or epinephrine release in patients with various types of pheochromocytoma. They concluded that use of intravenous LOCM for CT examination is safe in patients with pheochromocytoma and that there is no need for α - or β -adrenergic blockade.

In our case, a hypertensive crisis occurred after intravenous administration of nonionic LOCM for CT examination. However, before contrast-enhanced CT was performed, his blood pressure was somewhat elevated.

It has been suggested that lysis of tumor cells due to ^{123}I -MIBG therapy may lead to the release of intracel-

lular catecholamines.⁹ Okazawa et al.¹⁰ reported that a patient treated with ¹³¹I-MIBG therapy developed hypertensive crisis. One week after treatment, the serum epinephrine and norepinephrine levels in this patient rose to five times higher than that before therapy and stayed elevated until 8 weeks after therapy. The patient was hypertensive during this period of elevated catecholamines. In our case, on the sixth day after therapy the plasma norepinephrine and epinephrine levels were somewhat elevated. After high-dose ¹³¹I-MIBG therapy, the tumor cells would have been partially damaged, and administration of LOCM may stimulate additional catecholamine release from the already fragile tumor cells. Unfortunately, the serum catecholamine level was not measured immediately after CT examination. However, because a severe headache presented immediately after administration of LOCM along with further increased blood pressure, we suspected that administration of LOCM triggered additional catecholamine release, resulting in a hypertensive crisis.

We suspect that patients who have recently received high-dose ¹³¹I-MIBG therapy may be at high risk for hypertensive crisis due to iodine contrast media, even when LOCM is used.

References

1. Lenders JW, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Pheochromocytoma. *Lancet* 2005;366:665–75.
2. Rossi P, Young IS, Panke WF. Techniques, usefulness, and hazards of arteriography of pheochromocytoma: review of 99 cases. *JAMA* 1968;205:547–53.
3. Gold RE, Wisinger BM, Geraci AR, Heinz LM. Hypertensive crisis as a result of adrenal venography in a patient with pheochromocytoma. *Radiology* 1972;102:579–80.
4. Geelhoed GW. CAT scans and catecholamines. *Surgery* 1980;87:719–20.
5. Bessell-Browne R, O'Malley ME. CT of pheochromocytoma and paraganglioma: risk of adverse events with i.v. administration of nonionic contrast material. *AJR Am J Roentgenol* 2007;188:970–4.
6. Ilias I, Pacak K. Current approaches and recommended algorithm for the diagnostic localization of pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:479–91.
7. Raisanen J, Shapiro B, Glazer GM, Desai S, Sisson JC. Plasma catecholamines in pheochromocytoma: effect of urographic contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 1984;143:43–6.
8. Baird SK, Lai EW, Wesley RA, Ling A, Timmers HJ, Adams KT, et al. Brief communication: radiographic contrast infusion and catecholamine release in patients with pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2009;150:27–33.
9. Sakahara H, Endo K, Saga T, Hosono M, Kobayashi H, Konishi J. ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine therapy for malignant pheochromocytoma. *Ann Nucl Med* 1994;8:133–7.
10. Okazawa H, Endo K, Saga T, Watanabe Y, Nakai T, Kasagi K, et al. Therapy of malignant pheochromocytoma using I-131 metaiodobenzylguanidine: report of a case. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1990;50:286–94.



CORRESPONDENCE

Gastrointestinal pseudo-obstruction after debulking surgery of malignant pheochromocytoma, improved by intravenous administration of α -adrenergic receptor blocker, phentolamine

Hypertension Research (2010) 33, 753–754; doi:10.1038/hr.2010.75; published online 27 May 2010

We present a case of a 65-year-old man who suffered from transient ischemic colitis and persistent paralytic ileus complicated with megacolon due to pseudo-obstruction developing after the surgical manipulation of malignant pheochromocytoma. Malignant pheochromocytoma typically metastasizes to the bones, liver, lungs and lymph nodes, and the average 5-year survival rate in the patient with metastases is ~50%.^{1–3} Treatment options for malignant pheochromocytoma include surgical debulking, external irradiation and systemic antineoplastic therapy.⁴ The survival rate worsens in proportion to tumor size; therefore, the essential therapeutic goal is tumor reduction by debulking surgery even if the surgery is not curative, and control of symptoms of excessive catecholamine secretion.^{3,4}

In this report, we focus on the possibility of the gastrointestinal pseudo-obstruction which develops after surgical manipulation of pheochromocytoma producing higher levels of catecholamines, even though other symptoms including hypertension were well controlled. We suggest that in such gastrointestinal pseudo-obstruction, chronic intravenous administration of an α -adrenergic receptor blocker, phentolamine, should be

initially considered, especially for the patient who is unable to take meals or drugs efficiently, before embarking on decompression surgery of megacolon.

The patient was diagnosed in 2004 with malignant pheochromocytoma originating in the liver with metastatic lesions in the vertebra. We have previously reported the precise history of the patient till 2005.⁵ By 2009, metastases had spread to multiple bones, right hilum of the lung, pleura and liver. The metastatic tumor at the top of the cranial bone had increased remarkably in size (3 cm in the longitudinal diameter) and appeared to be on the point of invading the brain. Therefore, we performed debulking surgery for the cranial metastasis on 17 April 2009 to decrease catecholamine secretion. The surgery was successful, although the blood pressure level was labile during the operation and systolic pressure increased to a maximal level of 300 mm Hg. A histopathological examination revealed that the tumor was compatible with pheochromocytoma. The catecholamine levels of 24-h urine collection decreased slightly (Table 1).

Unexpectedly, after surgery, the patient was unable to tolerate oral nutrition because of vomiting and complained of increasing

abdominal gas and nausea, although the symptoms including hypertension were well controlled. Abdominal X-ray and computed tomography showed large dilated loops of the colon with the transverse dilated to 10 cm (Figure 1a). Gastrointestinal pseudo-obstruction showed poor response to conventional treatment including oral administration of α - and β -blockers, yet was relieved promptly with chronic intravenous administration of an α -adrenergic receptor blocker, phentolamine (Figure 1b). However, we could not control the progression and catecholamine secretion of the tumor anymore, and the patient was unable to resume oral food intake. The patient died from spreading of the tumor and pneumonia in September 2009.

In this report, we described that gastrointestinal pseudo-obstruction in the pheochromocytoma can be fatal; however, intravenous administration of phentolamine had an essential effect on paralytic ileus due to overproduction of catecholamines by pheochromocytoma. Refractory ileus in severe pheochromocytoma has been reported previously.^{6,7} In some cases, the megacolon with pheochromocytoma was associated with Hirschsprung's disease, which is characterized

Table 1 Time course of catecholamines of the patient in 24-h urine collection

	Normal range	Diagnosis in 2004	Before cranial operation in March 2009	After cranial operation in June 2009
Metanephrine (mg per day)	0.05–0.20	0.11	0.17	0.09
Normetanephrine (mg per day)	0.10–0.28	16	31	30
Adrenaline (μ g per day)	1.0–23.0	8.4	30.8	11.9
Noradrenaline (μ g per day)	29.0–120.0	7260	19200	17900

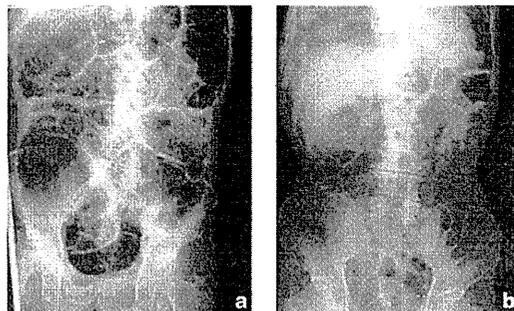


Figure 1 Abdominal X-ray findings of the gastrointestinal pseudo-obstruction after surgery. (a) The abdominal X-ray findings of the megacolon on postoperative day 16. Whole colon was dilated to >10 cm. (b) The abdominal X-ray findings after treatment with intravenous administration of phentolamine. The gastrointestinal pseudo-obstruction and megacolon had almost resolved.

by the disappearance of normal enteric nerves. Both pheochromocytoma and Hirschsprung's disease can be associated with MEN-2.⁸ However, the patient had no family history of pheochromocytoma or related endocrinopathies. This report has novel characteristics in that the patient unexpectedly developed megacolon soon after the operative removal of the cranial metastasis, even though other symptoms including hypertension were well controlled.

Gastrointestinal pseudo-obstruction can be caused by pheochromocytoma with higher levels of circulating catecholamines, which would act on intestinal smooth muscle cells to decrease peristalsis through α 1-adrenergic receptors. In addition, they would act on vascular smooth muscle cells to induce vasoconstriction of the mesenteric arteries, which would lead to ischemic colitis and necrosis of the intestines.^{6,7} In this case, the patient presented with colonic stricture caused by ischemia and megacolon due to paralytic ileus and pseudo-obstruction soon after the operative removal of cranial metastasis. Ischemic colitis was transient and subsided without specific treatment as reported previously.⁷ In contrast, the paralytic ileus that developed after the operation persisted in the present patient. In this manner, we show that surgical manipulation of the tumor can trigger this type of ileus in a patient with pheochromocytoma by stimulation of catecholamine secretion during the operation, which simultaneously induces ischemic colitis due to vasospasm

and paralytic ileus due to persistent intestinal paralysis.⁷

The megacolon in the patient was dilated to >10 cm and accompanied by abdominal pain and leukocytosis, and consequently, we were obliged to consider surgical decompression by means of colostomy to prevent perforation. We found that the intravenous administration of phentolamine was effective for the treatment of severe megacolon due to α -adrenergic stimulation by pheochromocytoma, even though conventional treatment including oral administration of α - and β -blockers showed poor response. Phentolamine is an α 1- and α 2-adrenergic receptor blocker, which is useful for controlling hypertensive episodes in a patient with pheochromocytoma. Intravenous administration of phentolamine would inhibit α 1-mediated effects of catecholamines on intestinal and vascular smooth muscle cells, and accordingly would be effective for gastrointestinal pseudo-obstruction. At first, we attempted to increase intestinal peristalsis of the patient by oral administration of α -blocker, β -blocker and anti-cholinesterase (dostigmine); however, these oral medications were ineffective. On the other hand, the intravenous administration of phentolamine was dramatically effective for gastrointestinal pseudo-obstruction. We speculate that intravenous administration would be effective, especially for the patient who was unable to take meals or drugs efficiently.

In summary, we reported a case of malignant pheochromocytoma at the terminal stage, with persistent paralytic ileus and

megacolon. In severe pheochromocytoma, pseudo-obstruction and abdominal symptoms could be present after surgical manipulation of pheochromocytoma, and this condition could be fatal. We suggest that in such cases, intravenous administration of an α -adrenergic receptor blocker, phentolamine, should be initially considered. This may be especially appropriate for the patient who is unable to take meals or internal drugs, before embarking on a decompression surgery of megacolon due to pheochromocytoma with high levels of catecholamines, which stimulate the α -adrenergic receptor.

The precise history of the patient is reported in Supplementary information available at *Hypertension Research's* website.

Shintaro Yamaguchi¹, Hirotaaka Shibata¹, Kazutoshi Miyashita¹, Isao Kurihara¹, Ayano Murai-Takeda¹, Yuko Mitsuishi¹, Yuichiro Motosugi¹, Yoshimasa Saito², Koichi Hayashi¹ and Hiroshi Itoh¹

¹Division of Endocrinology, Metabolism, and Nephrology, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan and

²Division of Gastroenterology, School of Medicine, Keio University, 35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan

E-mail: hiro-405@cb3.so-net.ne.jp

1 Bravo EL. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis, and treatment of pheochromocytoma. *Endocr Rev* 1994; 15: 356–368.

2 Scholtz T, Eisenhofer G, Pacak K, Dralle H, Lehnert H. Clinical review: current treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 1217–1225.

3 Chrisoulidou A, Kaltsas G, Ilias I, Grossman AB. The diagnosis and management of malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocr Relat Cancer* 2007; 14: 569–585.

4 Adjalé R, Plouin PF, Pacak K, Lehnert H. Treatment of malignant pheochromocytoma. *Horm Metab Res* 2009; 41: 687–696.

5 Homma K, Hayashi K, Wakino S, Irie R, Mukai M, Kumagai H, Shibata H, Saruta T. Primary malignant hepatic pheochromocytoma with negative adrenal scintigraphy. *Hypertens Res* 2006; 29: 551–554.

6 Wu HW, Liou WP, Chou CC, Chen YH, Loh CH, Wang HP. Case report: Pheochromocytoma presented as intestinal pseudo-obstruction and hyperamylasemia. *Am J Emerg Med* 2008; 26: 971.e1–e4.

7 Sohn CI, Kim JJ, Lim YH, Rhee PL, Koh KC, Paik SW, Rhee JC, Chung JH, Lee MS, Yang JH. A case of ischemic colitis associated with pheochromocytoma. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 124–126.

8 Sweeney AT, Malabanan AO, Blake MA, de las Morenas A, Cachecho R, Melby JC. Megacolon as the presenting feature in Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3968–3972.

Supplementary Information accompanies the paper on *Hypertension Research* website (<http://www.nature.com/hr>)

無症候性褐色細胞腫の臨床的特徴と診断・治療上の課題

成瀬 光栄*¹ 田辺 晶代*^{1,2} 立木 美香*²
 難波 多拳*¹ 玉那覇 民子*¹ 田上 哲也*¹

はじめに

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し、カテコラミンを産生する腫瘍である。通常、カテコラミン過剰分泌により高血圧・頭痛・動悸などの自覚症状を有する。中でも高血圧は最も一般的な臨床所見であり、その原因検索の結果診断されるのが通常である。しかし近年の画像検査の実施頻度の増加や健康診断の普及に伴い、高血圧の原因検索過程でよりはむしろ偶発的に発見される例も稀ではなく、このような場合、自覚症状・他覚的所見を認めないことも少なくない。本稿ではまず、褐色細胞腫の診断・治療に関する一般的事項¹⁾を解説し、ついで、自他覚的に特記すべき所見を呈さない無症候性褐色細胞腫の診断・治療上の留意点を概説する。

1 褐色細胞腫の診断・治療：総論

1) 疫学

高血圧の約0.5%にみられ、男女差はなく40から70歳にかけて分布する²⁾。

インシデントローマとしての発見も多い。約

*¹ 国立病院機構京都医療センター内分泌代謝内科・内分泌代謝高血圧研究部

*² 東京女子医科大学第二内科

Mitsuhide Naruse: clinical manifestation and diagnostic problems of asymptomatic pheochromocytoma.

NHO Kyoto Medical Center Department of Endocrinology, metabolism, and Hypertension.

10%は副腎外原発（傍神経節細胞腫）、両側性、多発性、悪性例が各々約10%を占める事から、10%病と呼ばれるが、最近の報告では約20%が遺伝子変異を有する遺伝性であると報告されている。

2) 症状

カテコラミン過剰産生により、頭痛、動悸、発汗、顔面蒼白、体重減少、起立性低血圧などの多彩な症状を示す。高血圧を約85%に認め、持続型、発作型、混合型がある。発作型では各種刺激（運動、ストレス、過食、排便、飲酒、腹部触診など）で高血圧発作が誘発される（褐色細胞腫クリーゼ、高血圧クリーゼ）。発作型における発作の頻度、周期は多様で、非発作時には‘無症候性’であることも少なくない。また高血圧発作を全く呈さない無症候性も少なくない。

3) 検査所見

(1) 一般検査所見

白血球増多、耐糖能異常、高コレステロール血症、高血圧性眼底変化、ECG異常（不整脈、虚血性所見、心肥大）などを認める。約半数に高脂血症、耐糖能障害を認める。しかしながら、いずれも本疾患に特徴的とはいえない。

(2) 内分泌学的検査

a) ホルモン基礎値

血中カテコールアミン増加を認めるが、生理的にも変動幅が大きい。代謝産物であるメタネフリン、ノルメタネフリンは比較的安定しており、随時尿でも高値であるため、スクリーニングや発

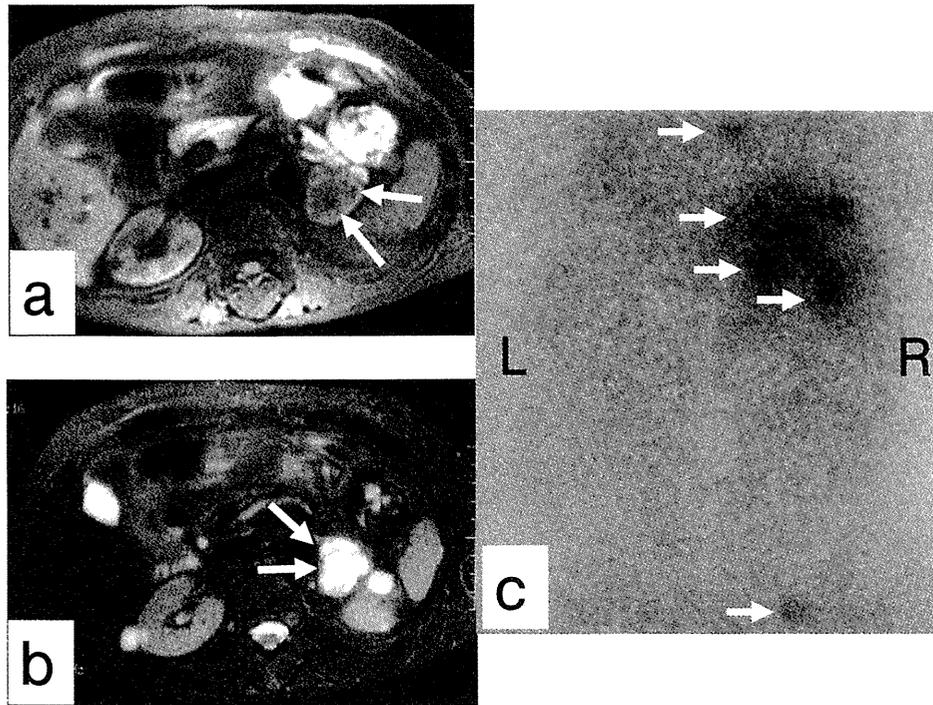


図1 褐色細胞腫の画像所見

a. MRI T1 強調画像, b. MRI T2 強調画像, c. ^{131}I MIBG シンチ. 矢印が取り込み部分を示す.

作型の診断に有用である³⁾. 確定診断には24時間蓄尿中のカテコールアミンを測定し増加を確認する(正常の10倍以上のことが多い). ノルアドレナリンからアドレナリンへの変換酵素は副腎髄質にのみ存在するため, アドレナリン優位の腫瘍の多くは副腎原発, ノルアドレナリン優位の腫瘍は副腎外原発(傍神経節細胞腫)が多い. 約10%はホルモン非産生性で褐色細胞腫であることの診断が困難である. カテコールアミンのキャリア蛋白であるクロモグラニンAが生化学的マーカーとして, 診断, 治療効果の判定に有用である. また時に血中レニンが高値であり, これには末梢血管抵抗の増加による循環血漿量の減少, カテコールアミン β 作用による傍糸球体細胞からのレニン分泌促進などが関係する.

b) 負荷試験

従来実施されたグルカゴン試験, メトクロプラ

ミド試験などの誘発試験は急激な昇圧, レギチン試験は過度の降圧を来す危険があることから禁忌である. クロニジン試験はクロニジンが中枢神経の $\alpha 2$ 受容体を刺激する結果, 健常者ではノルアドレナリンを抑制するが, 褐色細胞腫では抑制されない点で診断的である. しかし, クロニジン試験陽性例は尿中カテコールアミンによる診断も容易である.

(3) 画像診断 (図1)

約90%は副腎原発で局在診断は容易であるが, 約10%は副腎外原発で時に局在診断が困難である. CTでは腫瘍は円形, 表面平滑で径3cm以上が多い. 単純CTでは低吸収あるいは腫瘍内の出血, 壊死, 嚢胞性変化のため内部不均一となり低~高吸収域が混在する. 充実性成分は血管に富み, 早期の造影効果が特徴である. MRIではT1強調画像で低信号, T2強調画像で高信号あるいは低

～高信号域の混在が特徴で、内部は不均一なことが多い。腫瘍内の出血、壊死、嚢胞変性はT2強調像で著明な高信号として描出される。充実性成分は早期相で強く造影される。¹³¹I-MIBGはノルアドレナリンと構造が類似し、交感神経終末や副腎髄質の貯蔵顆粒に集積することから皮質腫瘍との鑑別、副腎外病変の有無、悪性褐色細胞腫の転移巣の検索に有用である。カテコラミンが正常な例でもMIBGシンチのみ陽性のことがあり、機能・局在診断に有用である。

4) 診断

高血圧、耐糖能異常、動悸などの症状から疑う。カテコラミンと代謝産物の過剰を証明する。画像検査で腫瘍の局在を確認するが、副腎病変のない場合は¹³¹I-MIBGシンチやMRIによる全身検索を行う。

5) 治療

治療の第1選択は手術である。術中・術後の血圧変動やクリーゼの危険があるため、術前には十分量の α 遮断薬または $\alpha\beta$ 遮断薬の投与が必要である。近年腹腔鏡下による腫瘍摘出術が多いが、巨大腫瘍や周囲との癒着が認められる場合は開腹手術を行う。

術前の治療や手術困難例では薬物療法を行う。まず α 遮断薬あるいは $\alpha\beta$ 遮断薬を投与し、頻脈が生じた場合には β 遮断薬を併用する。 β 遮断薬の単独投与は禁忌である。血圧管理が困難な場合はCa拮抗薬、ACE阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬を併用する。

広範囲な転移の見られる悪性褐色細胞腫や手術困難例では化学療法(CVD療法)や¹³¹I-MIBGの大量療法の施行を検討する。骨転移に対し骨折予防、疼痛軽減目的で放射線外照射を行う。

6) 予後

良性例の予後は良好で約80～90%は完治する。しかし病理組織で良悪性の鑑別は困難であり、診断時に転移を認めず良性と診断した症例でも、数年から数十年後に転移が見つかり悪性と診断される例も少なくない。悪性の5年生存率は約20%と

表1 褐色細胞腫における自覚症状の頻度

症状	合併頻度	無症状の頻度
頭痛	80.8%	19.2%
心悸亢進	76.2%	23.8%
発汗	74.2%	25.8%
嘔気嘔吐	48.3%	51.7%
やせ	45.3%	54.7%

されたが、著者らの検討では各種治療により65%であった。しかし緩徐ながら進行性に増悪する。

2 無症候性褐色細胞腫とは

褐色細胞腫の多くは頭痛・心悸亢進・発汗などの自覚症状や高血圧・頻脈などの所見を認める。しかし中にはこれらの自覚症状・他覚所見を認めない例があり“無症候性褐色細胞腫”と称する。通常は主に高血圧を呈さない例を指すことが多い。

3 無症候性褐色細胞腫の頻度

厚生省「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班の報告⁴⁾による褐色細胞腫の主要症状の頻度を表1に示す。褐色細胞腫の症状はカテコラミン過剰分泌によるもので、頭痛・心悸亢進・発汗が約80%に見られ、続いて嘔気嘔吐・やせが約50%に見られる。逆に、約20%の症例では頭痛・心悸亢進・発汗などを認めず無症候性である。また高血圧は約90%で認めると報告されていることから、約10%が高血圧を認めない無症候性褐色細胞腫といえる。

4 副腎偶発腫における褐色細胞腫の頻度

無症候性褐色細胞腫は副腎偶発腫として発見され精査により診断されることが多い。近年では画像診断技術の向上と普及により、副腎偶発腫を発見される機会が増えている。厚生労働省研究班の全国調査では、3,678例の副腎偶発腫が報告され、そのうち8.5%が褐色細胞腫であった。これらの症例の多くが無症状であったと考えられる⁵⁾(図2)。副腎偶発腫の発見頻度が増加しているこ

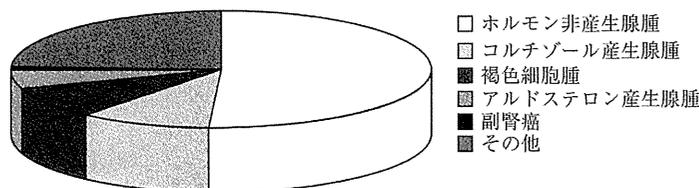


図2 副腎偶発腫の基礎疾患 (文献5から引用)

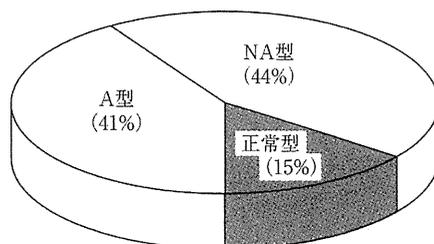


図3 褐色細胞腫におけるカテコラミン分泌パターン (田辺晶代ら, 文献6から引用)
A: アドレナリン, NA: ノルアドレナリン

とから, 今後も無症候性褐色細胞腫の頻度は増え
ると考えられる。

5 カテコラミン分泌パターンと 臨床所見 (図3)

褐色細胞腫の多くはカテコラミン産生性を有し, アドレナリン優位の増加あるいはノルアドレナリン優位の増加を認める. 田辺らの報告⁶⁾では61例の褐色細胞腫における解析では, アドレナリン優位型, ノルアドレナリン優位型が各々40%で, 約15%がカテコラミン正常型であった (図3). アドレナリン優位型では発作性高血圧の頻度が高く, ノルアドレナリン優位型では持続性高血圧あるいは持続性高血圧と発作性高血圧の混合型の頻度が高かった. カテコラミン正常型の例では40%が正常血圧であったが, 発作型あるいは持続型の高血圧を呈する例も見られた. 逆に61例中5例が正常血圧であったが, そのいずれもがカテコラミンは正常であった (図4). また, カテコラミン正常型では約80%が副腎に腫瘍を

認め, 約55%が悪性褐色細胞腫であった (図5). 換言すれば, 血圧が正常な無症候性褐色細胞腫は1) カテコラミン正常, 2) 副腎原発, 3) 悪性例が多いなどの特徴があるといえる。

6 カテコラミン正常例での 内分泌学的マーカー

カテコラミン非産生性では, 血中, 尿中カテコラミン値による診断や治療効果の判定が困難である. このような場合, クロモグラニンAが診断, 治療効果の判定に有用な例がある. 東京女子医科大学第二内科で経験された症例を紹介する。

1) 症例

52歳男性. 42歳時に左腎門部の傍神経節細胞腫摘出術を施行された. 49歳時に左副腎～腎部に腫瘍の再発を認め腫瘍摘出術を施行された. 52歳時に肝腫瘍と傍大動脈部に腫瘍を認め精査目的に当科入院となった. 各種画像検査で悪性傍神経節細胞腫 (肺転移, 肝転移, 骨転移) と診断した. 入院時血圧は正常で, 血中カテコラミン・尿中カ

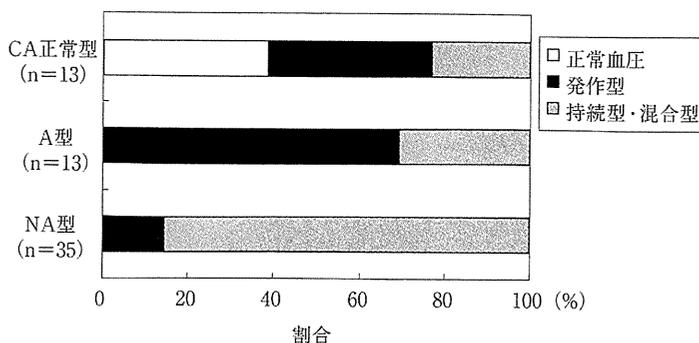


図4 カテコラミン分泌パターンと血圧 (田辺晶代ら, 文献6から引用)
CA:カテコラミン, A:アドレナリン, NA:ノルアドレナリン

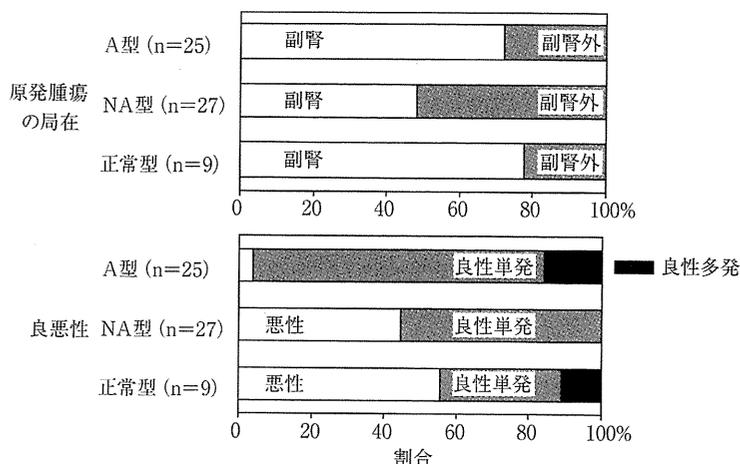


図5 カテコラミン分泌パターンと腫瘍の局在, 良性・悪性との関係 (田辺晶代ら, 文献6から引用)
CA:カテコラミン, A:アドレナリン, NA:ノルアドレナリン

テコラミンはいずれも正常範囲内であったが、クロモグラニンAは141.5 ng/ml (正常:19.4~98.1 ng/ml)と高値であった。手術適応はないと考え、化学療法 (CVD療法:シクロフォスファミド, ビンクリスチン, ダカルバジン)を計14クール施行した結果, 肺転移巣, 肝転移巣, 傍大動脈部の腫瘍はいずれも著明な縮小を認めた (図6)。それと平行して血中クロモグラニンA濃度も有意な減少を示し, 治療効果判定に有用であった

(図7)。

現在, 検査センターでの測定は不可能であるが, 測定キットが開発され入手可能となってきたことから, 今後, 日常診療での応用が期待される。

7 高齢者における褐色細胞腫の注意

高齢者では多くの疾患において非高齢者と比べ, 無症状であったり, 典型的症状を呈さない例

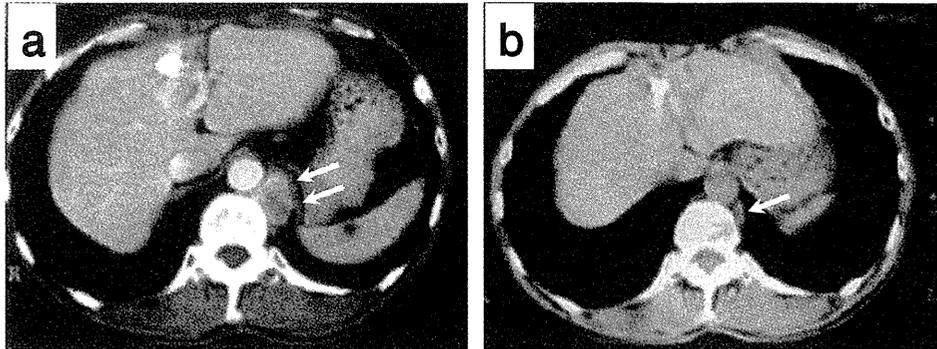


図6 悪性褐色細胞腫におけるCVD治療前後の腹部CT所見
a. 治療前, b. 治療後. 矢印: 傍大動脈部の腫瘍

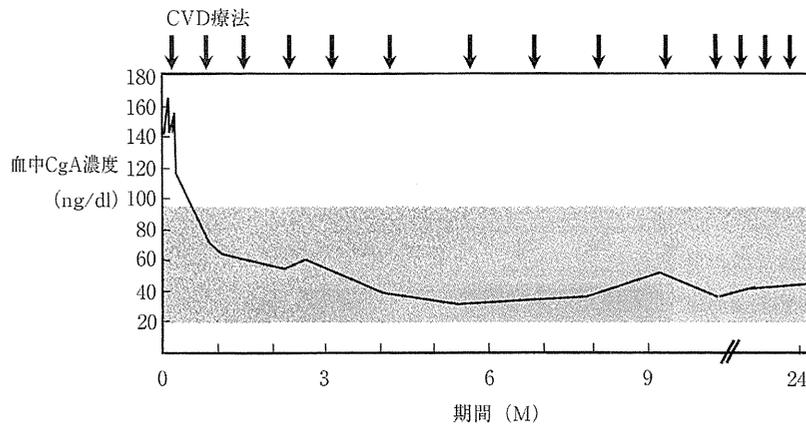


図7 悪性褐色細胞腫におけるCVD治療前後の血中クロモグラニンA
CgA: クロモグラニンA, 陰影部分: 正常範囲

が多い。褐色細胞腫においても同様で、厚生省「副腎ホルモン産生異常症」調査研究班の報告⁷⁾では、60歳以上の褐色細胞腫の症例では59歳以下の症例と比べ、偶発腫瘍の例が多く、発汗・頭痛・動悸などの症状を呈する症例が少ない傾向が見られる。また60歳以上の症例の頻度は31%と報告されており、東京女子医大でも約25%が60歳以上であった(図8)。

田辺らが東京女子医大で経験した高齢者褐色細胞腫の3例を紹介する(表2)。

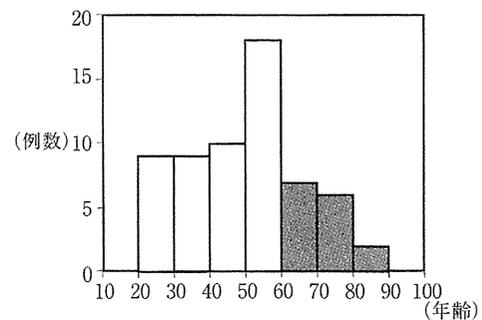


図8 褐色細胞腫における年齢分布
(東京女子医大での解析)
網線カラム: 60歳以上の例