

悪性褐色細胞腫の内照射療法 現状から今後の発展性

吉永恵一郎*1 志賀 哲*2 玉木長良*2

■ はじめに

¹³¹I 標識 meta-iodobenzylguanidine (MIBG) による内照射療法は 1984 年に開始され褐色細胞腫、傍神経節腫、カルチノイド、甲状腺髄様癌、神経芽細胞腫など悪性神経内分泌腫瘍で外科的切除不能な場合に腫瘍から放出されるカテコールアミンによる高血圧・動悸・発汗などの諸症状および骨転移による疼痛などの緩和効果と腫瘍縮小を目的に欧州・北米などで使用されている。¹³¹I-MIBG はグアナネジジン類似体で腫瘍を含む神経外胚葉組織に受動的拡散と uptake-1 により選択的に集積する。¹³¹I から放出される β 線により抗腫瘍作用が生じる。

¹³¹I-MIBG の 1 回投与量は通常 100 ~ 300mCi であり、静脈内投与を行う。治療効果が期待できる場合は 6 週間以上間隔を空けて追加の治療を実施する。副作用としては骨髄抑制が認められ、治療回数および総投与量は骨髄機能に規定されることが多い。治療後の 5 年生存率は 50% 程度と報告されている。近年米国にて大量の MIBG 治療が開始され予後改善につながる可能性が期待されている。

本邦でも 1990 年代から臨床応用が開始され、日本核医学会分科会、腫瘍・免疫核医学研究会では 2008 年度にガイドライン案を制定し、¹³¹I-MIBG を

用いた適正な治療が可能になることを目的とした試みを開始している。

本総説では悪性褐色細胞腫を中心とし ¹³¹I-MIBG 治療に関し治療効果などを概説し、さらに今後の発展性について言及していく。

● 悪性神経内分泌腫瘍

神経内分泌腫瘍は副腎髄質・傍神経節などに存在するクロム親和性細胞由来の腫瘍である。そのため NE を代表とするカテコールアミンを産生することが多い¹⁾。神経内分泌腫瘍には褐色細胞腫（傍神経節腫：副腎外の交感神経節由来）、甲状腺髄様癌、小児における神経芽細胞腫が含まれる。本総説ではわが国において ¹³¹I-MIBG の主な治療対象となっている悪性褐色細胞腫（悪性傍神経節腫）について概説していく。

褐色細胞腫自体の発症頻度は高血圧患者の 0.1 ~ 0.6%、剖検報告で 0.05% 程度とされている^{2) 3)}。平成 21 年度の厚生労働省研究班の疫学調査によると褐色細胞腫はわが国で 3,030 例と報告されている。

副腎外に転移病変を求す悪性褐色細胞腫の発生頻度は一般的には褐色細胞腫のうち 10% 程度といわれている¹⁾。上述の厚生労働省研究班報告でも悪

*1 K. Yoshinaga 北海道大学大学院医学研究科連携研究センター 細胞・分子イメージング部門光生物学分野

*2 T. Shiga, N. Tamaki 同 核医学分野

〔索引用語：meta-iodobenzylguanidine (MIBG), neuroectodermal tumors, 放射線治療〕

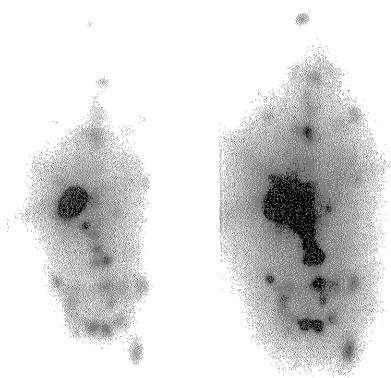


図1 悪性傍神経節腫 ^{131}I -MIBG 治療後の全身像
A 正面像 B 背面像 正面像で肺、肝臓、骨の転移病変に投与薬剤の集積を認める。

性症例は10.9%であり、画像診断の発達した今日でも悪性例の発症頻度はやはり10%程度であることが示されている。ただし、副腎内に限局している場合は悪性化するリスクは低く5%未満とされている。転移病変は一般的に骨、肝臓、肺、リンパ節に出現する(図1)^{4) 5)}。現状では褐色細胞腫として診断した時点で悪性を予測する特異的なマーカーは確立されていない。腫瘍サイズが大きい場合(>5cm)、副腎外に腫瘍が存在する場合、血中・尿中カテコールアミン・dihydroxyphenylalanineの上昇が認められる場合は転移病変が出現してくるリスクが高い^{2) 6)}。近年、傍神経節腫における遺伝子変異が悪性例に関連があることが報告されている。なかでもミトコンドリア内膜に存在するTCA回路のコハク酸脱水素酵素サブユニットとコードする遺伝子であるSDHB変異による傍神経節腫では70%程度が悪性であることが報

告され新たなマーカーとして確立されつつある^{7) 8)}。

悪性褐色細胞腫の診断確定時からの5年生存率は外科手術、化学療法、MIBG治療を含めた包括的な治療を実施された場合50%程度と報告されている^{9) 10)}。一方、肝臓・肺などの実質臓器への転移病変例では5年未満の生命予後となることが多いと報告されている¹¹⁾。褐色細胞腫切除後の5年生存率は95%以上と良好であることを考慮すると悪性褐色細胞腫の予後は不良であり、早期に診断を行い適切な治療を実施する体制を確立していくことが望まれる。

2 悪性褐色細胞腫の治療

悪性褐色細胞腫を含む悪性内分泌腫瘍の生命予後を改善する治療もしくは寛解導入を行う確立された治療は存在しないのが現状である¹⁾。まず第一に可能な限り外科的に転移病変を切除し、腫瘍massを減少させることが推奨される。化学療法(CVD療法:cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine)に関しては約50%の症例で腫瘍サイズの減少と症状の改善が得られるものの、効果は通常短期間に留まることが報告されている¹²⁾。このような現状のなか¹³⁾I-MIBG治療は単一の治療としては外科切除に次いで最も有効な治療と期待されている¹⁾。

1) 放射性医薬品 (^{131}I -MIBG)

MIBGはbenzylグループのbretyliumとguanethidineグループのguanethidineが組み合わさった構造をしている(図2)。MIBGはNEと類似の構造でNEと同様にuptake 1および能動輸送の機序で交感神経終末に取り込まれ、カテコールアミン貯留顆粒および副腎髄質細胞に集積する。しかしNEとは異なりいったん集積するとそれ以上は代謝されない。また交感神経終末でNEとしての作用を発揮することもない¹³⁾。

^{131}I -MIBGから放出される放射線の90%は β 線であり、この β 線により治療効果が発揮される。なお、 β 線の組織への飛程距離は0.5mmである^{5) 14)}。

2) ^{131}I -MIBGの治療適応

表1に記載した悪性神経内分泌腫瘍のうち、 ^{131}I -MIBGあるいは ^{123}I -MIBGの診断用スキャンにて転移病変部位にMIBGが集積することが確認出来た場合、治療効果が期待できるものとし治療の適応と一

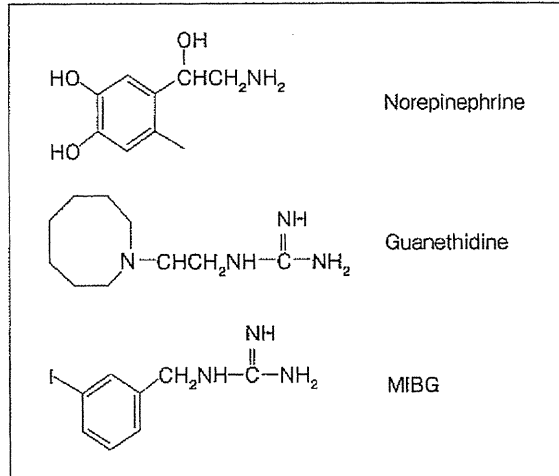


図2 ^{131}I -MIBGの化学構造式

表1 ^{131}I -MIBG治療の適応と禁忌

適応	絶対的禁忌	相対的禁忌
手術不能な褐色細胞腫 手術不能な傍神経節腫 手術不能なカルチノイド Stage III or IV神経芽細胞腫 転移性 or 再発性髄様癌	妊娠中：授乳中 期待余命3カ月未満（ただし骨転移によるコントロール困難な疼痛緩和に関しては治療検討） 腎不全：透析必要な場合	隔離による医療行為が困難 尿汚染管理が不可能 腎機能の急速な悪化：GFR < 30mL/min 以前の治療により骨髄抑制が進行 and/or 腎機能障害が存在 骨髄機能抑制 WBC < 3000/ μL 血小板 < 10万/ μL

般的には言われている¹⁴⁾。

一方、 ^{131}I -MIBG治療の禁忌であるが2008年度に改訂された欧州核医学会のガイドラインから骨髄抑制が絶対的禁忌から相対的禁忌に変更となった(表1)。化学療法時の骨髄機能抑制に対する支持療法の進展に伴い対応が容易となった現状を考慮した変更と思われる。

他の治療と ^{131}I -MIBG治療が若干異なる点は隔離による医療行為の実施についても可能か治療前に評価する必要があることである。治療の実際に関しては後述するが、 ^{131}I -MIBG投与後、通常5～7日は放射性同位元素治療病室に隔離となる。この間に自立して身の回りのことを行うことが必要となる。この点は甲状腺疾患に対する内照射療法の実施経験がある核医学医・放射線科医には認識されているが、実

際に治療を依頼してくる内科医・外科医・泌尿器科医にはあまり知られていないのが現状であり、治療を検討する場合に臨床的に重要なポイントである。

3) わが国における ^{131}I -MIBG治療

わが国においては現在北海道大学病院、群馬大学付属病院、金沢大学付属病院、鹿児島大学付属病院(2011年3月現在)で ^{131}I -MIBG治療が実施されている。治療は各施設の放射性同位元素治療病室を利用して実施されている。

^{131}I -MIBGは現在国内では治療薬剤として製造・販売がなされていない。そのため欧州の放射性医薬品製造企業から治療を希望する患者さんによる個人輸入として薬剤を入手している¹⁵⁾。

各治療施設とも倫理委員会にて承認をうけ治療を実施している(図3)。

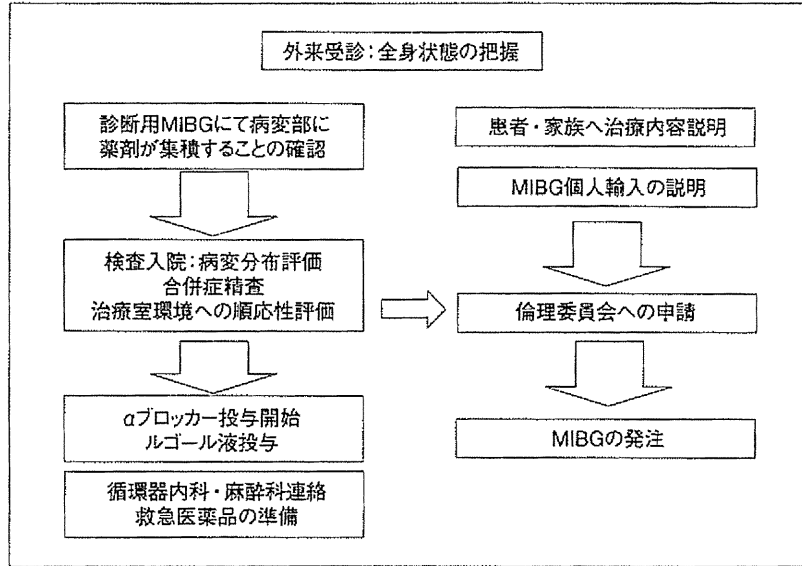


図3 ¹³¹I-MIBG の治療の準備

表2 MIBG の集積を低下させる可能性のある薬剤および食品

集積阻害機序	薬剤および食品
Uptake.1 の阻害	三環系抗うつ薬 ラベタロール
交感神経系終末への競合	サルブタモール (気管支拡張薬) カテコールアミン
集積および貯留抑制	ラベタロール
機序不明	カルシウム拮抗薬
機序不明	カフェイン含有食品・飲料 例) 茶・コーヒー・紅茶・チョコレートなど チラミン含有食品・飲料 例) 納豆, チーズ, ワイン, ヴァニラアイスクリームなど

4) ¹³¹I-MIBG 治療準備

¹³¹I-MIBG 治療に先立ち、治療期間中の個室隔離への順応が可能であるか、血圧変動・コントロール状況の確認など治療に際し重要な情報をえることを目的として検査入院を行うことを日本核医学会のガイドライン案では推奨している (図3)。

¹³¹I-MIBG の治療に際しては甲状腺への被曝を予防する目的でヨウ化カリウム (ルゴール液 1.5ml/日、1日3回、1回10滴) を治療24~48時間前から経口内服開始し、¹³¹I-MIBG 投与後10~15日間投与

を行う¹⁴⁾。

数多くの薬剤が MIBG の取り込みあるいは停留を阻害することが報告されており注意を要する (表2)。三環系抗うつ薬・labetalol は MIBG の取り込みを阻害するため、治療前に休薬することが望ましい。しかし、カテコールアミン放出による高血圧が存在する場合、例えば薬剤の集積が低下しても降圧剤に関しては継続すべきである (表2)¹⁴⁾。また食品、飲料などではカフェイン¹⁴⁾ およびチラミン含有食品 (発酵食品: 納豆, チーズなど) を24時間前から摂取中止とする¹⁵⁾。

またカテコールアミン産生腫瘍では高血圧発作などが発生する可能性があるため¹⁷⁾、院内の麻酔科・循環器科と血行動態が不安定となった場合の対応策を検討しておくことも重要である。

5) ¹³¹I-MIBG 投与

¹³¹I-MIBG は生理食塩水あるいはブドウ糖液 100mL に溶解し、45 分から 4 時間かけて静脈内へ緩徐に点滴投与する。当院では生理食塩液 100mL へ溶解し 1 時間で投与を実施している。

心電図モニターおよび血圧のモニターは必須であり、特にカテコールアミン産生腫瘍では治療が刺激となり NE を中心としたホルモンが放出される可能性があるため頻繁なバイタルサインの check が必要である。当院では医療従事者の被曝を避けるため、あらかじめ自動血圧計による計測を患者さんへ指導し、患者さん自身で定時的に血圧を計測するようにしている。

放射性同位元素治療病室での個室隔離は通常 5 日～7 日前後である。薬剤が良好に集積している場合は隔離期間が長くなる傾向にある。個室隔離が終了した後、¹³¹I-MIBG の全身像を撮像し、薬剤が病変部位に集積していることを確認する (図 1)。

¹³¹I-MIBG の 1 回投与量は施設により異なるが、通常 100mCi から 300mCi となっている¹⁴⁾。投与量は患者の病態あるいは治療施設の認可基準に即して決定されるものである。当施設では 150mCi の投与を基準とし、骨髄抑制や腎機能障害が存在する場合は適宜 100mCi まで減量している。

次の治療までの間隔に関して定説はないが、最低 6 週間以上空けて施行することが推奨されている¹⁸⁾。

6) 治療に伴う副作用

(1) ¹³¹I-MIBG 投与後早期に出現する副作用

投与開始から 5 日間程度放射線宿酔による嘔気・嘔吐が出現する。嘔気に対しては制吐薬のメクロプラミド・ドンペリドンはカテコールアミンを放出する作用があるため褐色細胞腫では投与できない¹⁸⁾。そのため嘔気には 5-HT₃ アンタゴニストで対処することになる。嘔気・嘔吐があると甲状腺ブロックのためのヨウ化カリウム内服が不可能になることを考慮し当院では 5-HT₃ アンタゴニストを用い積極的な治療を行うようにしている。現時点では保険適応外使用となっており、今後適応の拡大が望まれる。

一時的な骨髄機能抑制が¹³¹I-MIBG 投与後 4 週から 6 週にかけて出現する。4 週から 6 週の骨髄機能抑制のピークから改善傾向を示すまでは注意深く経過を観察する必要がある。多発性骨転移が存在する場合、薬剤が骨髄へ集積するため、骨髄機能低下がより高度になる傾向がある¹⁴⁾。

カテコールアミン放出による高血圧緊急症が起こりうる可能性があるが、実際に出現する頻度としてはまれと言われている。またカテコールアミン放出による起立性低血圧も認められることがあり、転倒などに注意を要する。

(2) 晩期に出現する副作用

骨髄機能低下の進行を認める場合が多く認められる¹⁴⁾。通常初回治療では問題とならないが、治療回数が増加するに伴い進行し、追加治療の可否を規定する最も重要な因子となる。なかでも血小板減少が追加治療を規定する場合が多い。

⑤ 治療成績

116 例の治療成績についてまとめた Loh らの報告によると腫瘍の消失を認めたものは 4%、腫瘍径が 50% 以上低下した部分寛解が 26%、stable disease が 57%、悪化が 13%とされている¹⁹⁾。腫瘍径の縮小を認めたものは 30%であるが、疾患の進行を抑制できたものが 87%であり、疾患の進行速度が他の悪性腫瘍に比較し、緩徐であることを考慮すると本治療の目標は疾患の進行抑制にある可能性が考えられる。また腫瘍径からは寛解の基準にいたらずとも約 80%で自覚症状の改善が得られていることも報告されている^{20) 21)}。Loh らは治療後の経過についても検討しており、治療で反応があった群では平均生存期間が 23.2 カ月、反応の無かった群では平均生存期間が 14.3 カ月であったと報告している¹⁹⁾。Mukherjee らは治療後長期の経過観察を施行し、治療例の 5 年生存率は 85%、10 年生存率が 70%と報告している²²⁾。¹³¹I-MIBG 治療が生存率の改善に寄与しているか検討するためにはランダムイズドトリアルが必要であるが、臨床上実施は困難でこれまでもそのような検討はない。悪性褐色細胞腫の 5 年生存率が 50%未満である^{9) 10)}ことを考慮すると、生存率の改善に寄与している可能性も考えられる。

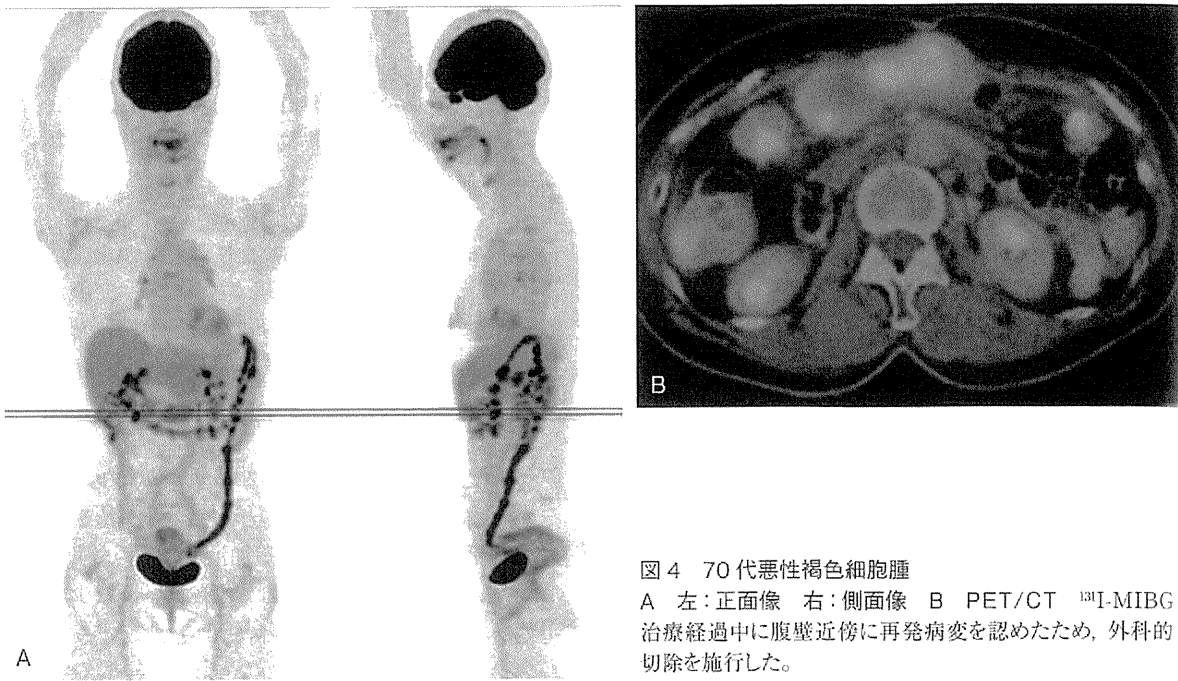


図4 70代悪性褐色細胞腫
A 左：正面像 右：側面像 B PET/CT ^{131}I -MIBG
治療経過中に腹壁近傍に再発病変を認めため、外科的
切除を施行した。

^{131}I -MIBG の投与量を増やし治療効果向上を目指す試みも行われている。Goniasらは50例の悪性褐色細胞腫および悪性傍神経節腫を対象に中央値818mCi (12mCi/kg) による ^{131}I -MIBGを実施している²³⁾。解析可能な49例の5年生存率は64%であり、従来の一般的な報告の50%を上回る成績を得ている。一方、投与量の増加に伴う骨髄抑制も高度になることから自家骨髄移植による骨髄サポートを行い治療を施行している。また一方で投与量を増加させても治療反応が悪い患者群も存在することが報告されており、この治療プロトコールについては今後さらなる検討が必要と思われる。

④ 北海道大学病院における ^{131}I -MIBG治療

北海道大学病院核医学診療科では1999年から ^{131}I -MIBG治療を開始し、これまで17名の患者に合計60回治療を実施してきた。悪性褐色細胞腫9例、悪性傍細胞腫5例、甲状腺髄様癌2例、カルチノイド1例で平均年齢は 50.4 ± 3.95 歳、治療回数は平均 3.4 ± 2.0 回、総投与量の平均が $458 \pm 267\text{mCi}$

である。当院では年余にわたり繰り返し治療を実施していることが特徴と考える。当院に紹介された時点で転移病変が進行している症例が多いことから、寛解に至った症例は認めないが平均治療回数3.4回が示すように疾患の病状の進展を抑制している可能性が考えられる。Goniasの報告から総投与量を増加することで治療効果が期待できるため、当院では繰り返し治療を行い、進行の抑制を目指している。

⑤ ^{131}I -MIBG治療を中心とした包括的な治療

^{131}I -MIBG治療は寛解を目指す治療ではないこと、および進行した症例ではADL、生命に重大な影響を及ぼす局所病変の出現が治療経過中に認めることがありうる(図4)。各病態に応じ、外科切除、放射線外照射療法を適宜組み合わせることで包括的に患者ケアを行うことが必要である。

■ ま と め

悪性神経内分泌腫瘍の治療として ^{131}I -MIBGが

応用され約 20 年が経過し、疾病の進行抑制や自覚症状の軽減効果が明らかになってきた。現在、日本核医学会腫瘍・免疫核医学研究会では治療例のデータベースを作成中であり、わが国における治療成績について検討を開始している。今後の課題として ^{131}I -MIBG の投与量、投与間隔に関して、最も効果的なプロトコールを作成するために検討が必要である。

文献

- 1) Pacak K et al : Pheochromocytoma : recommendations for clinical practice from the first international symposium. October 2005. Nat Clin Pract Endocrinol Metab 3 : 92-102, 2007
- 2) Lenders JW et al : Phaeochromocytoma. Lancet 366 : 665-675, 2005
- 3) Young WF : Endocrine hypertension : then and now. Endocr Pract 16 : 888-902, 2010
- 4) Inoue T et al : Whole-body iodine-131 metaiodobenzylguanidine imaging for detection of bone metastases in patients with paraganglioma : comparison with bone scintigraphy. Ann Nucl Med 21 : 307-310, 2007
- 5) Scholz T et al : Clinical review : current treatment of malignant pheochromocytoma. J Clin Endocrinol Metab 92 : 1217-1225, 2007
- 6) 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 96 : 717-725, 2011
- 7) Schimke RN et al : Paraganglioma, neuroblastoma, and a sdhb mutation : resolution of a 30-year-old mystery. Am J Med Genet A 152A : 1531-1535, 2010
- 8) Amar L et al : Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. J Clin Oncol 23 : 8812-8818, 2005
- 9) Adler JT et al : Pheochromocytoma : current approaches and future directions. Oncologist 13 : 779-793, 2008
- 10) Eisenhofer G et al : Malignant pheochromocytoma : current status and initiatives for future progress. Endocr Relat Cancer 11 : 423-436, 2004
- 11) John H et al : Pheochromocytomas : can malignant potential be predicted? Urology 53 : 679-683, 1999
- 12) Averbuch SD et al : Malignant pheochromocytoma : effective treatment with a combination of cyclo-

- phosphamide, vincristine, and dacarbazine. Ann Intern Med 109 : 267-273, 1988
- 13) Wieland DM et al : Radiolabeled adrenergi neuron-blocking agents : adrenomedullary imaging with [^{131}I]iodobenzylguanidine. J Nucl Med 21 : 349-353, 1980
- 14) Giammarile F et al : Eanm procedure guidelines for ^{131}I -meta-iodobenzylguanidine (^{131}I -mibg) therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 35 : 1039-1047, 2008
- 15) Nakajo M et al : Guideline draft of appropriate use of i-131 mibg for internal radiotherapy of neuroendocrine tumors. Kaku Igaku 45 : 1-40, 2008
- 16) Cook LK : Pheochromocytoma. Am J Nurs 109 : 50-53, 2009
- 17) Yoshinaga K et al : A serial echocardiographic observation of acute heart injury associated with pheochromocytoma crisis. Int J Cardiol 66 : 199-202, 1998
- 18) Guidelines for ^{131}I -meta-iodobenzylguanidine therapy. Eur J Nucl Med Mol Imaging 30 : BP23-26, 2003
- 19) Loh KC et al : The treatment of malignant pheochromocytoma with iodine-131 metaiodobenzylguanidine (^{131}I -mibg) : a comprehensive review of 116 reported patients. J Endocrinol Invest 20 : 648-658, 1997
- 20) Shapiro B et al : Radioisotope diagnosis and therapy of malignant pheochromocytoma. Trends Endocrinol Metab 12 : 469-475, 2001
- 21) Sisson JC : Radiopharmaceutical treatment of pheochromocytomas. Ann N Y Acad Sci 970 : 54-60, 2002
- 22) Mukherjee JJ et al : Treatment of metastatic carcinoma tumours, phaeochromocytoma, paraganglioma and medullary carcinoma of the thyroid with (^{131}I) i-meta-iodobenzylguanidine [(^{131}I) i-mibg]. Clin Endocrinol (Oxf) 55 : 47-60, 2001
- 23) Gonias S et al : Phase ii study of high-dose [^{131}I] metaiodobenzylguanidine therapy for patients with metastatic pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Oncol 27 : 4162-4168, 2009

Summary

^{131}I Meta-iodobenzylguanidine therapy for malignant pheochromocytoma : current status to future directions

Meta-iodobenzylguanidine (MIBG) is a noradrenalin analogue and is concentrated in chromaffin storage granules. Therapeutic application of ^{131}I -MIBG

was introduced in 1984 and has employed in patients with malignant pheochromocytoma, paraganglioma, and neuroblastoma. In Japan, ^{131}I -MIBG therapy was begun in 1990, and we are now conducting this treatment in 4 university hospitals including Hokkaido, Gunma, Kanazawa and Kagoshima universities. ^{131}I -MIBG has not shown tumor remission but many of patients at least have improved their symptom. ^{131}I -MIBG may also improve their survivals.

^{131}I -MIBG therapy is considered to be a valuable treatment of malignant pheochromocytoma. However, there has been no randomized clinical trial to evaluate

clinical efficacy and no standard therapeutic regimes. We should evaluate the efficacy and establish therapeutic regimes in the future.

In the present review, we will overview the present status of ^{131}I -MIBG therapy.

Keiichiro Yoshinaga et al
Department of Photobiology Division of Molecular/
Cellular Imaging
Hokkaido University Graduate School of Medicine
School of Medicine

質疑応答

〔要項〕

- 質問は「質疑応答係」宛に
①FAX (03-3292-1550)
②はがき(綴込はがき利用可)
③封書
④弊社ホームページ経由
のいずれかをお願いします。

- 質問は誌上掲載が前提です。
- 誌上匿名の取り扱いを致しますが、連絡の必要がありますので、住所・氏名・電話番号・FAX番号を必ず明記してください。
- 質問の採否はご一任ください。

- 質問は無料ですが、誌上に掲載される前に回答をご覧になりたい場合は、1件につき送付手数料1,000円を切手同封か現金書留等を利用してお送りください。

なお、普通郵便に現金を同封することは絶対にお止めください。

<質問送付先>

〒101-8718
東京都千代田区神田駿河台2-9
日本医事新報社 質疑応答係

FAX : 03-3292-1550

内科

褐色細胞腫の

診断・治療

Q

褐色細胞腫について、以下を。

(1)二次性高血圧の原因疾患としての頻度はどの程度か。

(2)確定診断のポイント。

(京都府 Y)

A

実質性高血圧、腎血管性高血圧、

(1)高血圧の中で原因が明らかな高血圧を二次性高血圧症と呼び、腎

ホルモン過剰による内分泌性高血圧がある。
内分泌性高血圧は全高血圧の約20%を占めるとも報告され、下垂体、甲状腺、副甲状腺、副腎などの主要な内分泌器官の腫瘍や過形成によるホルモン過剰分泌が原因となる(図1)。特に原発性アルドステロン症、クッシング症候群、褐色細胞腫などの副腎疾患は高血圧が発見の契機となることから、代表的な内分泌性高血圧である。最も頻度の高いのが原発性アルドステロン症で3~10%を占めるとされるのに対して、褐色細胞腫の正確な頻度は不明であるが、全高血圧の0.1%程度と考えられて

いる。
平成22年の厚生労働省の調査では、1年間に約2900名の患者が報告されている。患者数は多くはないが、①放置すると高血圧クリーゼのリスクがあること、②心筋症などの標的臓器障害を合併すること、③良性と見えてもその約10%は悪性褐色細胞腫であること、④約90%は適切な手術により完治すること、などの理由から、早期診断・早期治療が重要である。

またカテコールアミン過剰に伴う動悸、頭痛、発汗、胸痛、体重減少、振戦などの症状がある場合にも疑う必要があるが、これらは必ずしも褐色細胞腫に特異的とは言えない。他に明確な疾患を認めないにもかかわらず多彩な症状を認める場合には、常に念頭に置く必要がある。副腎偶発腫を認める場合にも、疑う必要がある。褐色細胞腫は発作性高血圧を示す例や無症候性の場合も少なくないので、一見、非機能性に見える場合でも考慮する必要がある。日頃は無症候性であり、褐色細胞腫クリーゼを契機に発見されることも少なくない。
これらから褐色細胞腫が疑われたら、カテコールアミンの過剰を確認する必要がある。カテコールアミンはホルモンとして不安定で、採取後、時間とともに代謝され濃度が下がる。また、外来では塩酸蓄尿が必要な尿中カテコールアミンの評価も容易ではない。そこで便利なのが、随時尿中のメタネフリン、ノルメタネフリン濃度の測定である。これらは各々、アドレ

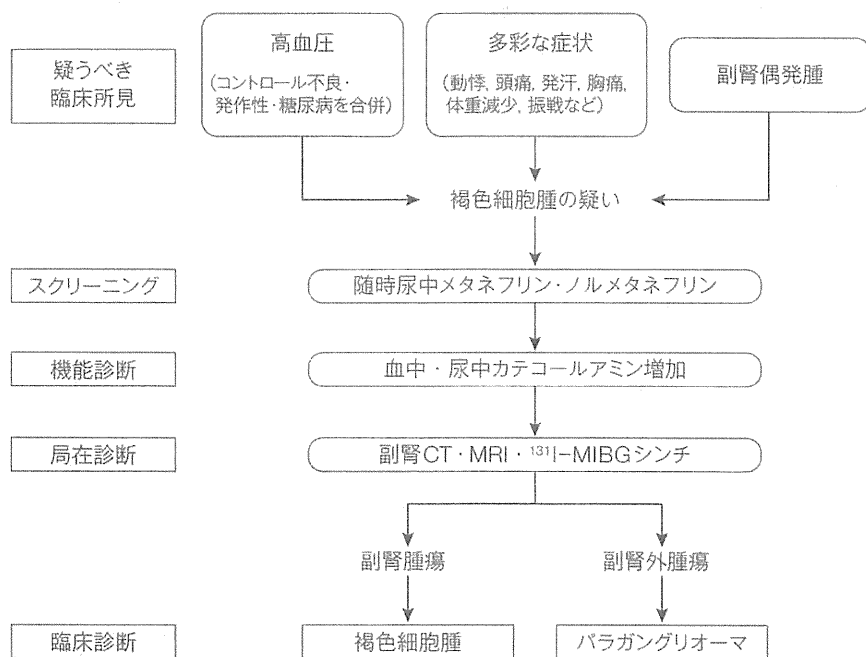


図1 褐色細胞腫の診断手順

ナリンとノルアドレナリンの安定な代謝産物である。随時尿中の濃度をクレアチニンで補正して評価する。カテコールアミンが常に高

い持続型のみならず、発作型でも非発作時のカテコールアミン過剰産生を評価できる利点があり、スクリーニング検査として用いる。

血中カテコールアミン濃度も併せて評価する(0・5 μg/μg・クレアチニン以上を陽性)。

次に入院にて蓄尿し、24時間尿中カテコールアミン排泄量を測定する。カテコールアミンの1日産生量を反映するとされる。副腎から発生する褐色細胞腫ではノルアドレナリンに加えてアドレナリンを産生するのに対して、副腎外に発生するパラガングリオーマは主にノルアドレナリンを産生する。

局在が不明な場合や副腎外に発生するパラガングリオーマの場合には¹³¹I-MIBGシンチグラフィ、MRI、CTで全身検索する。副腎に腫瘍があれば褐色細胞腫、副腎外の場合はパラガングリオーマと診断する。

カテコールアミンの評価と併行して、腫瘍の局在診断のため画像検査を実施する。

最大の課題は悪性例である。初回手術時に悪性の診断が困難で、後年になり遠隔転移や局所再発を認めて初めて悪性であったことが判明することがある。原因として、遺伝子異常、特にコハク酸脱水素酵素サブユニットBの変異との関連が示唆されている。初回手術時に単発性で一見良性的に見えても、術後、定期的な経過観察が推奨される。

通常、褐色細胞腫の腫瘍サイズは大きいため、腹部エコー、CT、MRIのいずれでも局在診断が可能である。ただし、CTの造影剤はクリーゼ誘発の可能性があるため、我が国では原則禁忌となっているので注意を要する(米国では禁忌ではない)。MRIでは皮質腫瘍がT1、T2強調画像ともに低信号であるのに対して、褐色細胞腫ではT1強調画像では低信号、T2強調画像では高信号であるのが特徴である。

文献

- 1) 成瀬光栄：日内会誌 95：650, 2006.
- 2) 褐色細胞腫診療指針2010, 厚生労働省難治性薬物服用研究事業「褐色細胞腫の果糖調査と診療指針の作成」研究班, 平成21年度研究報告書.
- 3) 厚生労働省難治性薬物服用研究事業「褐色細胞腫の果糖調査と診療指針の作成」研究班, 平成21年度研究報告書.
- 4) 成瀬光栄, 他編「褐色細胞腫診療マニュアル」, 診断と治療社, 東京, 2008.

褐色細胞腫

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
東京女子医科大学第二内科 立木美香 田辺晶代

■ 診断基準

一般に診断基準は疾患概念が不明確あるいは境

界領域の病態において、臨床診断のための標準的な目安を示すことで、診断、治療が必要な症例を明確にする意義がある。血中、尿中カテコラミン

Table 1. 褐色細胞腫・パラガングリオーマの診断基準(案)

必須項目
1. 副腎髄質または傍神経節組織由来を示唆する腫瘍 ^(注1)
副項目
1. 病理所見：褐色細胞腫の所見 ^(注2)
2. 検査所見
1) 尿中アドレナリンまたはノルアドレナリンの高値 ^(注3)
2) 尿中メタネフリンまたはノルメタネフリンの高値 ^(注3)
3) クロニジン試験陽性 ^(注4)
1)~3)のうち1つ以上の所見があるときを陽性とする
3. 画像所見
1) ¹³¹ I-MIBG シンチグラフィでの腫瘍への取り込み ^(注5)
2) MRI の T2 強調像で高信号強度
確実例：1)必須項目 1+副項目 1
2)必須項目 1+副項目 2+副項目 3-1)
疑い例：1)必須項目 1+副項目 2+副項目 3-2)
2)必須項目 1+副項目 3-1)
除外項目：偽性褐色細胞腫
注1：現在、過去の時期を問わない。 副腎髄質由来を褐色細胞腫、傍神経節組織由来をパラガングリオーマと称する。
注2：腫瘍細胞の大部分がクロモグラニン A 陽性であること。
注3：基準値上限の3倍以上を陽性とする。偽陽性や偽陰性があるため、反復測定が推奨される。
注4：ノルアドレナリン高値例のみ。負荷後に前値の1/2以上あるいは500 pg/ml 以上の場合を陽性とする。
注5： ¹²³ I-MIBG シンチグラフィを含む。 [日本内分泌学会悪性褐色細胞腫検討委員会・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作成」研究班]

Table 2. 悪性褐色細胞腫・悪性パラガングリオーマの診断基準(案)

必須項目
1. 褐色細胞腫・パラガングリオーマの診断基準で確実例または疑い例
2. 副腎外腫瘍(非クローム親和性組織由来)の存在 ^(注1)
副項目
1. 上記2の病理所見：褐色細胞腫の所見
2. 上記2の腫瘍に ¹³¹ I-MIBG シンチグラフィでの取り込み ^(注2)
確実例：1) 必須項目 1+必須項目 2+副項目 1
2) 必須項目 1+必須項目 2+副項目 2
疑い例：必須項目 1+必須項目 2
注1：肝臓、肺、骨、リンパ節など本来の発生組織でない組織における腫瘍。
注2： ¹²³ I-MIBG シンチグラフィを含む。
[日本内分泌学会悪性褐色細胞腫検討委員会・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作成」研究班]

の増加が顕著で、副腎に明らかな腫瘍を認める例では褐色細胞腫の臨床診断は比較的容易である。近年になり、カテコラミンが正常ないし増加が軽度の例、腫瘍が小さいあるいは副腎外に存在する例、機能・局在診断に用いられる¹³¹I-MIBG シンチグラフィ取り込み摂取が陰性の例など、診断が確定できない多数の「疑い」症例が経験されている。しかし、必ずしも統一された基準による診断ではないことから、「褐色細胞腫疑い」の臨床診断の詳細は不明である。さらに、褐色細胞腫の診療で最大の課題は悪性褐色細胞腫で、早期診断が困難かつ有効な治療法が確立されていないことから、今後の対策が切望されている。今後、褐色細胞腫の診療水準の向上のためには、統一された基準に基づく診断が不可欠であるといえる。

このような背景から、著者らは日本内分泌学会臨床重要課題「悪性褐色細胞腫」検討委員会および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」研究班を構成し、褐色細胞腫の診断基準(案)を作成した。

1. 褐色細胞腫・パラガングリオーマの診断基準(案)(Table 1)

必須項目 1. 副腎髄質または傍神経節組織由来を示唆する腫瘍があり、副項目 1. 手術による病理組織所見が褐色細胞腫に合致した場合は「確実例」と診断する。また、1. 副腎髄質または傍神経

節組織由来を示唆する腫瘍を認めるが手術未施行の場合は、副項目 2. カテコラミン過剰を示唆する所見と副項目 3-1) ¹³¹I-MIBG シンチグラフィの腫瘍への取り込みを認める場合にも「確実例」と診断する。カテコラミン過剰を示唆する検査所見としては、尿中カテコラミンあるいは尿中代謝産物が正常上限の3倍以上の増加を示すこと、ノルアドレナリン高値例におけるクロニジン試験陽性が該当する。カテコラミンの測定値には偽陽性や偽陰性が少なくないため、反復測定が推奨される。

画像所見としては¹³¹I-MIBG シンチグラフィでの腫瘍への取り込み、MRI T2 強調画像における高信号強度を陽性所見とする。診断的には¹²³I-MIBG シンチグラフィが¹³¹I-MIBG シンチグラフィよりも優れていることが報告されているが、わが国では褐色細胞腫に対する保険適用がない点に注意する必要がある。

必須項目 1. 副腎髄質または傍神経節組織由来を示唆する腫瘍が存在するが、副項目 2. カテコラミン過剰を示唆する検査所見および副項目 3-2) MRI の T2 強調像で高信号強度の場合あるいは必須項目 1) および副項目 3-1) の場合は「褐色細胞腫疑い」例とする。

近年、パニック症候群などで発作性の高血圧を認める「偽性褐色細胞腫」の経験が増加しており、褐色細胞腫との鑑別がむずかしい症例があること

Table 3. 褐色細胞腫・パラガングリオーマの病型分類

分類の項目	病型分類
発生部位	副腎性(褐色細胞腫) 副腎外性(パラガングリオーマ)
機能的分類	機能性 ノルアドレナリン優位型 アドレナリン優位型 ノルアドレナリン・アドレナリン産生型 非機能性
病変の数	単発性, 多発性
悪性度・予後	良性, 悪性
家族性・遺伝性	散發性, 家族性・遺伝性

から、その除外診断に配慮する必要がある。

2. 悪性褐色細胞腫・悪性パラガングリオーマの診断基準(案)(Table 2)

前述の「褐色細胞腫・パラガングリオーマの診断基準」で必須項目 1. 褐色細胞腫・パラガングリオーマの診断が確実あるいは疑い例で、2. 副腎外の非クローム親和性組織に腫瘍が存在し、副項目 1. その病理組織が褐色細胞腫の所見を呈する場合、あるいは副項目 2. その腫瘍に¹³¹I-MIBG シンチグラフィの取り込みを認める場合を「確実例」とする。副腎外組織の病理所見での裏づけがない場合やシンチグラフィの取り込みを認めない場合は、「疑い例」とする。褐色細胞腫には副腎外のクロマフィン組織の病変を伴う多発例があり鑑別を要する。肝臓、肺、骨、リンパ節などの本来の発生組織でない組織(非クローム親和性組織)に腫瘍を認める場合が該当する。また、MIBG シンチグラフィは¹²³I-MIBG シンチグラフィでの陽性例を含むが、わが国では保険適用がなく心筋シンチグラフィのみが適用である。

3. 診断基準の課題

これまで褐色細胞腫の診断基準は確立されていなかったことから、今後、本基準の普及が期待される。しかし、実際の症例における偽陽性、偽陰性、感度、特異度は今後の評価を待つ必要がある。それゆえ、現時点では診断の補助として適用する

ことが推奨される。

■ 病型分類

褐色細胞腫には明確な病型分類はないが、一般に各種の項目により Table 3 のごとく分類されている。褐色細胞腫と傍神経節細胞腫(パラガングリオーマ)の用語の使用法にも混乱がみられるが、副腎から発生した場合を「褐色細胞腫」、副腎外のクローム親和性組織から発生した場合を「パラガングリオーマ」とするのが臨床的に一般的となっている。機能的にはノルアドレナリン優位型、アドレナリン優位型、両者の混合型に分類されるが、パラガングリオーマでは非機能性も少なくない。病変の数からは単発性と多発性に分類されるが、後者は悪性例の転移性病変との鑑別に注意する必要がある。

褐色細胞腫とパラガングリオーマの 10~25% は遺伝性・家族性があることが報告されており、遺伝性褐色細胞腫・パラガングリオーマ症候群と総称される。Table 4 にその病型分類と特徴をまとめた。von Hippel-Lindau 病, MEN 2 型, 神経線維腫症 1 型, 家族性パラガングリオーマ(PGL)症候群 1 型, 3 型, 4 型がある。その多くが常染色体優性遺伝である。前三者は副腎の褐色細胞腫が多く、これらは一般に良性が多いが、SDHB 遺伝子異常による家族性 PGL 4 型は悪性の頻度が高

Table 4. 遺伝性褐色細胞腫・パラグングリオーマ症候群の病型分類と特徴

症候群	関連する遺伝子(蛋白)	遺伝形式	病型・好発部位	悪性の頻度(%)	カテコラミン分泌パターン	その他の臨床所見
MEN 2型	<i>RET</i> (RET)	常染色体優性	褐色細胞腫(両側性多い)	<5%	A	2A型：甲状腺髄様癌, 副甲状腺機能亢進症, アミロイドーシスなど 2B型：甲状腺髄様癌, 粘膜神経腫
NF 1型	<i>NF1</i> (neurofibromin)	常染色体優性	主に褐色細胞腫(両側性多い)	<10%	NA+A	多発性神経線維腫, Cafe-au-lait 皮膚斑
VHL	<i>VHL</i> (VHL)	常染色体優性	主に褐色細胞腫(両側性多い), まれにパラグングリオーマ(腹部・胸部)	<10%	NA	腎細胞癌・網膜と中枢神経系血管芽腫など
家族性PGL 1型	<i>SDHD</i> (SDH Dサブユニット)	maternal imprinting	主にパラグングリオーマ(頭頸部: Glomus腫瘍), まれに褐色細胞腫(両側性多い)	<5%	NA	とくになし
家族性PGL 3型	<i>SDHC</i> (SDH Cサブユニット)	常染色体優性	パラグングリオーマ(頭頸部)	<5% (詳細不明)	非機能性	とくになし
家族性PGL 4型	<i>SDHB</i> (SDH Bサブユニット)	常染色体優性	主にパラグングリオーマ(腹部, 骨盤腔, 胸部), まれに褐色細胞腫(両側性多い)	34~70%	NA	とくになし

VHL: von Hippel-Lindau, NF: neurofibromatosis, PGL: パラグングリオーマ, NA: ノルアドレナリン, A: アドレナリン, MEN: 多発性内分泌腫瘍症.

い. また, 前三者は特徴的な合併症を認める点に注目して鑑別を行う必要がある.

■ 重症度

褐色細胞腫の重症度分類はない. 全体の約85%は良性で完全に治癒可能である一方, 約10~15%は悪性で確立された治療法がない. それゆえ, 臨床的には良性か悪性かがもっとも問題となる. 初回診断時に単発性腫瘍を認め, 一見, 良性と思われても悪性を否定する確実な方法はないことから, 常に悪性を考慮して経過観察が必要と考えられる.

褐色細胞腫の良性と悪性の鑑別は, 本疾患の診療面で最大の課題である. 転移性病変を認める場合は悪性と診断できるが, 単発性病変の場合に鑑別は困難で, 悪性例の約1/3が初回診断時に良性と診断されている. 現時点では両者の確実な鑑別

法はないが, 近年になり内分泌学的検査, 病理組織所見, 遺伝子変異などの多様な観点から, 悪性の診断が試みられている(Table 5)¹⁾.

1. カテコラミン分泌パターン

ドーパ, ドーバミン, ノルアドレナリンの高値, アドレナリン/ノルアドレナリン+アドレナリンの低値は悪性を示唆する所見であると考えられる²⁾.

2. 画像検査

一側性では10.2%が悪性であるのに対し, 両側性では21.4%が悪性で, 両側性での悪性の率が高い³⁾. MRI, CT, ¹³¹I-MIBGシンチグラフィで非クロマフィン組織(肝臓, 骨, 肺, リンパ節など)に病変を認める場合は悪性と考えられるが, 傍大動脈神経節に病変を認める場合はリンパ節転移との鑑別が困難な場合がある. ¹⁸F-FDG-PETは良性腫瘍(58%)よりも転移性腫瘍(82%)で陽性率

Table 5. 良性褐色細胞腫と悪性褐色細胞腫の鑑別点

	鑑別マーカー	良 性	悪性(未分化, 転移性)
臨床所見	カテコラミンパターン	A 優位	NA 優位 ドーパ, ALAAD 高値 A/NA+A 低値
	画像検査	一側性	両側性でやや多い
		単発性	多発性(非クロマフィン組織)
		副腎性	副腎外性
			¹⁸ F-FDG-PET 陽性率が高い
病理組織所見	MIB-1 (Ki-67) 染色	陽性率低い(<2%)	陽性率高い(>5%)
	スコアリングスケール (Thompson et al)	<4 点	4 点≤
	スコアリングスケール (Kimura et al)	1~2 点(高分化型)	7~10 点(低分化型)
分子マーカー	hTERT 遺伝子発現	低頻度	高頻度
	HSP90 免疫染色	陰性~弱陽性	強陽性
	テロメラーゼ活性	陰性	陽性
	p53 免疫染色	陰性	陰性~陽性
	VEGF 免疫染色	陰性~弱陽性	強陽性
	COX-2 免疫染色	陰性~弱陽性	中等度~強陽性
遺伝子変異	<i>SDHB</i> 変異	陰性が多い	約 40% が陽性

A: アドレナリン, NA: ノルアドレナリン, ALAAD: aromatic L-amino acid decarboxylase, hTERT: human telomerase reverse transcriptase, HSP 90: heat shock protein 90, VEGF: vascular endothelial growth factor, COX-2: cyclooxygenase-2.

が高いこと⁴⁾, *SDHB* 変異陽性のパラガングリオーマでは他の画像診断よりも腫瘍検出率が高いこと⁵⁾から, 悪性褐色細胞腫の局在診断に有用であることが示唆されるが, 良性腫瘍でも取り込みを認めるため, 特異性には限界がある.

3. 病理組織所見

病理学的な悪性所見とされる被膜浸潤, 脈管浸潤は褐色細胞腫の場合には良性例でも認められ, 鑑別には役立たない. 腫瘍組織の S-100 蛋白, 腫瘍増殖能の指標である Ki-67 (MIB-1) 免疫染色性⁶⁾が有用とされ, 陽性細胞率が 2% 以上は悪性を示唆する⁵⁾. 副腎原発より副腎外原発腫瘍で陽性頻度が高い. 組織所見のスコア化により悪性を診断する試みがあり, Thompson ら⁷⁾は Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS)

を提唱した. PASS 4 点以上の多くは臨床的に悪性, PASS 4 点未満の症例は良性の経過を示した. さらに, Kimura ら⁸⁾は組織学的所見にカテコラミンプロフィールを加えた 10 点満点のスコアリングスケールを提案しており, 低分化型 (7~10 点) では転移率 100%, 5 年生存率 0%, 高分化型 (1~2 点) では転移率 13%, 5 年生存率 92% であったと報告している. 今後, 多数例の長期経過観察結果との対応が期待される.

4. 褐色細胞腫関連遺伝子の変異

最近, 孤発性褐色細胞腫の約 25% に遺伝子変異を有することが報告された⁹⁾. 中でも succinate dehydrogenase complex subunit B (*SDHB*) 変異がもっとも注目されている. 変異陽性例での悪性の頻度は 97%, 逆に悪性褐色細胞腫の 41% が

SDHB 変異陽性, 副腎外腫瘍の約 50% が SDHB 変異陽性, SDHB 変異陽性例は予後不良などと報告されており, 腫瘍の悪性化, 予後の重要な因子と考えられる.

5. その他の諸因子

細胞の不死化と腫瘍増殖に関与するテロメラーゼ活性, テロメラーゼ構成因子であるテロメラーゼ逆転写酵素 (human telomerase reverse transcriptase: hTERT) の mRNA 発現, テロメラーゼサブユニットであり, hTERT に結合してテロメラーゼ活性発現に関与する heat shock protein (HSP) 90, 腫瘍抑制遺伝子 p53, 血管内皮由来増殖因子 (VEGF), アラキドン酸をプロスタグランジンに変換する重要な酵素である cyclooxygenase-2 (COX-2) などの免疫組織染色も悪性を示唆することが報告されている.

いずれにしても現時点では転移の存在を除いて, 悪性であることを証明する確実な方法はなく, 上記の所見を総合して判断する必要がある^{10,11)}.

文 献

- 1) 成瀬光栄: 褐色細胞腫診療の問題点: 悪性度の診断, 糖尿病・代謝・内分泌 2006. Annual Review, 中外医学社, 東京, p206-210, 2006
- 2) van der Harst E et al: The value of plasma markers for the clinical behaviour of pheochromocytomas. Eur J Endocrinol 147: 85, 2002
- 3) 厚生省特定疾患内分泌疾患調査研究班「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
- 4) Shulkin BL et al: Pheochromocytomas: imaging with 2- [fluorine-18] fluoro-2-deoxy-D-glucose PET. Radiology 212: 35, 1999
- 5) Timmers HJ et al: Superiority of fluorodeoxyglucose positron emission tomography to other functional imaging techniques in the evaluation of metastatic SDHB-associated pheochromocytoma and paraganglioma. J Clin Oncol 25: 2262, 2007
- 6) Nagura S et al: Immunohistochemical estimations of growth activity to predict biological behavior of pheochromocytomas. Mod Pathol 12: 1107, 1999
- 7) Thompson LD: Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) to separate benign from malignant neoplasms: clinicopathologic and immunophenotypic study of 100 cases. Am J Surg Pathol 26: 551, 2002
- 8) Kimura N et al: Histological grading of adrenal and extra-adrenal pheochromocytoma and relationship to prognosis: a clinicopathological analysis of 116 adrenal pheochromocytoma and 30 extra-adrenal sympathetic paraganglioma including 38 malignant tumors. Endocr Pathol 16: 23, 2005
- 9) Neumann HP et al: Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. N Engl J Med 346: 1459, 2002
- 10) 成瀬光栄, 田辺晶代: 内分泌性高血圧症の病態と診断の up to date: 褐色細胞腫の診断と治療 update. 日内会誌 95: 650, 2006
- 11) 成瀬光栄, 田辺晶代: 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 14: 721, 2007

トピックス

褐色細胞腫の薬物治療

成瀬 光栄**¹ 立木 美香*² 中尾 佳奈子*¹
 難波 多拳*¹ 玉那覇 民子*¹ 田辺 晶代*^{1,2}

はじめに

褐色細胞腫の約 90% は副腎原発、約 10% は交感神経節原発の傍神経節細胞腫で、副腎原発褐色細胞腫の約 10%、傍神経節細胞腫の 15~35% が非クロマフィン組織への転移を来す悪性褐色細胞腫である。病理学的には良悪性の鑑別は極めて困難であるため、臨床的には非クロマフィン組織への転移を認める症例を「悪性」と診断している。転移や腫瘍の増大は緩徐に進行する症例が多く、良性と診断されて手術を受けたものの数~数十年後に転移巣が見つかる症例もある。腫瘍の残存、転移には化学療法、放射線療法などを組み合わせて多角的な治療が行われるが、確実に有効な治療法はなく、悪性褐色細胞腫は臨床的に最も診断、治療が困難な難治性内分泌疾患である。本稿では、悪性褐色細胞腫の治療の現状について解説する。

悪性褐色細胞腫に対する手術の意義

悪性褐色細胞腫の根治例はまれで、再発・転移例の治療目標はカテコールアミン過剰症状の抑制による環動態の安定、患者 QOL の向上と予後の改善（死因となる心不全の防止）であると言える。死亡原因の多くはカテコールアミン過剰による不整脈や心不全であり（表 1）、慢性的カテコールアミン過剰が臨床経過や予後に大きく影響する。高カテコールアミン血症を是正するため、全身状態が良好で多発性転移、腹

膜播種がなく、標的とする腫瘍が浸潤性でなければ原発巣、転移巣の摘出術を考慮する。手術療法は根治的ではないが、腫瘍容積の減少は高カテコールアミン血症改善に一定期間有効で、予後の改善が図れる¹⁾。

一般の薬物治療

手術困難例あるいは手術治療に併用して α , β 遮断薬を中心とした薬物治療を行い、過剰なカテコールアミン作用を阻害する。また、カテコールアミン合成阻害作用を有する α -メチルパラチロシン (α -MPT) も α 遮断薬との併用で有効であるが、本邦では未承認で、患者の個人輸入が必要となる。

化学療法

1988 年 Averbuch ら²⁾ は、悪性褐色細胞腫が神経芽細胞腫と同じ神経原性腫瘍であることから両者は同様の臨床的・生物学的特徴を有すると考え、神経芽細胞腫に対して有効性の高いシクロホスファミド、ビンクリスチン、ダカルバジン併用による化学療法 (CVD 療法) を 14 例の悪性褐色細胞腫に施行し結果を発表した。その後、シスプラチンと 5-フルオロウラシルの併用、ベペシド、カルボプラチン、ビンクリスチン、シクロホスファミド、アドリマイシンの併用、CVD 治療とアントラサイクリンの併用、テモゾロミドとサリドマイドの併用、¹³¹I-MIBG 治療と CVD 治療の併用などが少数例で報告されているが、確実な有効性は示されていない。シスプラチン、ドキソルビシンが ¹³¹I-MIBG の取り込みを増強させることから、¹³¹I-MIBG 治

*¹ 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・内分泌代謝科 **¹ 同 部長

*² 東京女子医科大学 第二内科

表1 悪性褐色細胞腫における死因

・カテコールアミン過剰による心不全	6例
・肺転移による呼吸不全 (低酸素血症, 気道狭窄)	2例
・播種性血管内凝固症候群による 出血性ショック	1例
・がん性腹膜炎による敗血症性ショック	1例
・肝不全	0例
・腎不全	0例

療とシスプラチン, ドキソルビシン治療の併用も報告されたが, 少数例で効果は明らかではない。CVD 治療の実施法は下記のとおりである。

1. 適応と前処置

後述の副作用を考慮し, 全身状態が良好で, 白血球減少, 血小板減少, 腎機能障害, 肝機能障害の合併がない症例を対象とする。CVD 治療の効果で腫瘍が崩壊し, カテコールアミンクリーゼを併発する症例はまれであるが, 数例の報告³⁾があるため, 事前に十分な α, β 遮断薬を投与する。

2. 投与方法

Averbuch ら²⁾は, シクロホスファミド (750 mg/m² BSA) を1日目, ビンクリスチン (1.4 mg/m² BSA) を1日目, ダカルバジン (600 mg/m² BSA) を1日目と2日目に投与, 21日間隔で回復する。シクロホスファミドとダカルバジンの投与量は骨髄抑制が生じるまで毎回10% ずつ増量し, 血液所見や神経学的副作用が出現した場合は施行間隔を1週ずつ延長するか投与量を減量する。

3. 副作用

急性副作用として一過性の骨髄抑制 (主に白血球減少, そのほかに貧血, 血小板減少など), 肝機能障害, 高熱, 血管痛, 嘔気, 嘔吐, 脱毛などを認めるが, 通常は重篤な副作用はまれである。白血球は投与数日後から減少し, 約1週

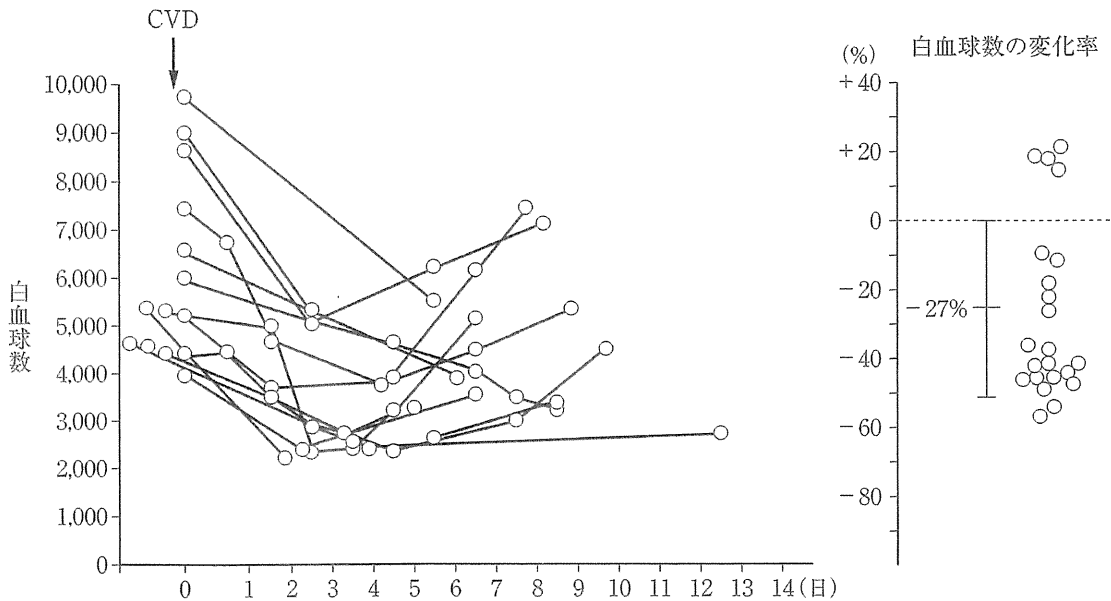
間で回復する例が多い (図1)。投与直後の高熱は一過性である。局所の血管痛は投与終了後に速やかに軽快するが, ときに激痛がある。血管痛は治療に対する恐怖心に繋がるため, 適宜消炎鎮痛薬, 抗不安薬の事前投与を行う。嘔気・嘔吐は多くの例で投与終了後に速やかに軽快する。メトクロプラミドは褐色細胞腫に禁忌のため, 塩酸グラニセトロンを併用する。まれではあるが, 投与後のカテコールアミンクリーゼが報告されている。反復して施行の場合, 急性副作用の種類や程度が毎回異なる例があるため慎重に経過観察する。長期間反復して投与した際の慢性副作用は不明であるが, 二次性悪性腫瘍の発生も考えられるので注意を要する。

4. 効果

Averbuch ら²⁾は, 治療効果を ① 腫瘍に対する反応性と ② 生化学的反応性の2つのカテゴリーに分けて判定している。前者の判定は固形がんの判定に則って, 「完全奏効」はすべての画像検査所見が正常化, 「部分奏効」は明らかになっている全腫瘍を評価し少なくとも50%以下に縮小, 「ミニマルレスポンス」は25~50%の縮小, 「不変」は変化なし, 「進行」は新たな腫瘍の出現か25%以上の増大とした。後者の判定は, 24時間蓄尿の遊離カテコールアミン, メタネフリン, バニリルマンデル酸 (VMA) のすべてを指標とし, 「完全奏効」は正常化, 「部分奏効」は少なくとも50%以上の減少, 「ミニマルレスポンス」は25~50%の減少, 「不変」は変化なし, 「進行」は25%以上の増加とした。その結果, 平均21ヵ月の観察期間で, 腫瘍反応性は2例で完全奏効, 6例で部分奏効, 生化学的反応性は3例で完全奏効, 8例で部分奏効であった。1例はCVD治療中も腫瘍増大, ホルモン増加を認めたため, 4回で中止した。腫瘍の完全あるいは部分奏効は57%, ホルモンの完全あるいは部分奏効は79%に認められた。

筆者らは15例の悪性褐色細胞腫にCVD治

図1 CVD 治療後の白血球数の経時的変化と減少率 (東京女子医大第二内科での治療例より)



CVD: シクロホスファミド, ピンクリスチン, ダカルバジン

療を施行し、長期経過を観察し得た9例の効果を検討した。腫瘍に対する反応性は、全身骨、肺などに微小な転移巣が散在する症例が多く、Averbuch らの「明らかになっている全腫瘍の評価」は困難であったが、最大腫瘍が50%以上の縮小を示した症例を33%に認めた。生化学的反応性は尿中ノルアドレナリンの変化(カテコールアミン非分泌性腫瘍はクロモグラニンA値)で評価した。治療前値の50%以上の減少を有効と判定すると、平均観察期間54ヵ月で、44%の症例で尿中ノルアドレナリン値50%以上の減少が最長36ヵ月持続し「有効」、33%の症例で尿中ノルアドレナリン値不変の状態が最長24ヵ月持続し「不変」、22%の症例で尿中ノルアドレナリン値が増加し「進行」と判定した(表2, 図2)。CVD治療が腫瘍の縮小と血中ノルアドレナリン減少に著効を示したパラガングリオーマの1例を図3に示した。

多くの症例報告における効果の持続は1~2年で、長期的効果は不明である⁴⁾。悪性褐色細胞腫の治療効果判定で注意すべき点は、他の悪性腫瘍に比べて全身転移を有した状態でも経過

が長いことである。自験20例の検討では悪性の診断後死亡までは1~8年、平均5.2±2.7年、生存例で経過観察中の症例は悪性診断後1~15年、平均7.4±5.0年の経過を示した。無治療でも腫瘍、ホルモン値が不変の症例もあるため、CVD治療後の不変例が治療効果か自然経過かの判断は困難である。このため、不変例ではCVD治療による患者への時間的・経済的負担、抗腫瘍薬の蓄積による副作用を考慮し、個々の症例で投与間隔、投与期間を判断する必要がある。CVD治療と他の抗腫瘍薬や¹³¹I-MIBG治療の併用効果や副作用は少数例の報告のみで、詳細は不明である。今後、多施設間での情報交換や症例の解析が必要である。

5. 予後

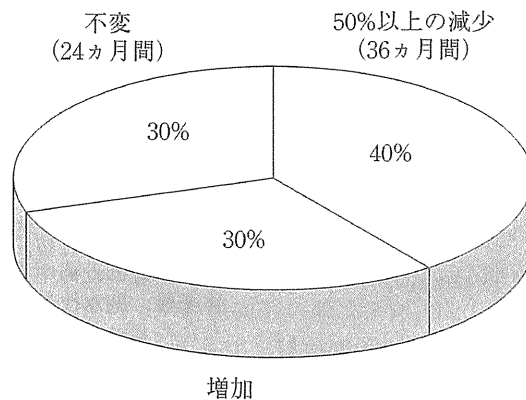
予後は症例により多様である。5年生存率は約20%⁵⁾とされてきたが、自験例では再手術、化学療法、 α -MPT、骨への外照射を組み合わせる積極的に治療した場合、初回診断後の5年生存率は90%、悪性と診断されてからの5年生存率は65%であり、既報と比較して良好で

表 2 悪性褐色細胞腫における CVD 治療の効果

		腫瘍への効果				
		完全寛解	部分寛解/ミニマル	不変	増悪	合計
内分泌学的効果	完全寛解	(1)	1 (2)			10% (22%)
	部分寛解/ミニマル	(1)	2 (7)	1		30% (57%)
	不変			3 (2)		30% (14%)
	増悪				3 (1)	30% (7%)
	合計	0% (14%)	30% (65%)	40% (14%)	30% (7%)	

CVD：シクロホスファミド，ピンクリスチン，ダカルバジン
() 内は Averbuch ら²⁾ の結果.

図 2 悪性褐色細胞腫における CVD 治療の内分泌学的効果—血中あるいは尿中ノルアドレナリン値の変化で評価—
(東京女子医大第二内科での治療例より)



CVD：シクロホスファミド，ピンクリスチン，ダカルバジン

あった。自験 10 例の死因はカテコールアミン過剰による急性心不全が最も多く、次いで肺転移による呼吸不全、出血性ショック、がん性腹膜炎であった (表 2)。一方、肝不全、腎不全による死亡はなく、脳血管障害、虚血性心疾患、病的骨折の発症例も認められなかった。

分子標的療法

近年、種々の分子標的薬が開発、臨床応用されているが、現在注目されているのがスニチニブ (商品名スーテント[®]、ファイザー) である。本剤は複数のリン酸化酵素 (キナーゼ) に対して阻害活性があり、根治切除不能または転移性の腎細胞がんやイマチニブ抵抗性の消化管間質腫瘍 (GIST) に臨床応用され、保険適応となっている。海外では悪性褐色細胞腫、パラガンゲリオーマに対する有効性が報告⁶⁻⁸⁾ (表 3) されており、またカナダでは第 II 相臨床試験⁹⁾ が実施されているが、我が国では適用外使用となるため患者の個人輸入となり、倫理委員会の承認が必要である。

1. 投与方法

1 サイクル 6 週間で、1 日 1 回 50mg を 4 週間連日経口投与後、2 週間休薬する。原則として同じ投与サイクルを反復するが、有効性、副作用を慎重に観察しながら、適宜、減量、スケジュール変更を行う。