

◆ 知っておきたいこと

ア・ラ・カルト

褐色細胞腫

佐藤潤一郎(さとう・じゅんいちろう)
東京大学腎臓・内分泌内科

褐色細胞腫は、副腎髄質・傍神経節などのクロム親和性細胞から発生するカテコラミン産生腫瘍である。病理学的に副腎髄質から発生したものを褐色細胞腫、傍神経節から発生したものをパラガングリオーマ(傍神経節腫)と呼んで区別するが、両者の病態生理に基本的な違いはない。わが国の推計患者数は約3,000人であり、男女差はなく、あらゆる年齢で見られるが、好発年齢は中年期である。一般外来の高血圧患者の0.1~0.6%を占めると言われ、剖検例の約0.05%で見られたという報告もあるため見逃されている例が多い。無症候性(高血圧なし)が34%も存在し、褐色細胞腫の25%が副腎偶発腫として見つかる。副腎偶発腫の8.5%が褐色

細胞腫である。

褐色細胞腫は、家族性、副腎外性、悪性、両側副腎性、多発性のものが各々約10%程度を占めることより、「10%病」と呼ぶこともある。家族性褐色細胞腫の原因遺伝子としてはRET、VHL、NFI、SDHB・SDHDなどがある。高血圧患者の家族歴で、若年の突然死、若年の高血圧、若年の脳血管障害、高カルシウム血症、腎腫瘍、膵腫瘍、小児精巣腫瘍、若年難聴、若年失明、脳神経腫瘍、頭頸部腫瘍などがある場合には、家族性褐色細胞腫の可能性を考慮して、スクリーニングを行うべきである。副腎外性(パラガングリオーマ)は約10%存在し、発生部位としては、大動脈周囲、腎動脈周囲、膀胱部などが多く、これらの部位の偶発腫ではスクリーニングを行う必要がある。褐色細胞腫の予後は良性か悪性かで大きく異なり、5年生存率は良性で97%、悪性で23~44%という報告があり、その鑑別が重要である。しかし、褐色細胞腫は病理学的に良性と悪性の鑑別は困難であり、通常、遠隔転移していなければ良性、遠隔転移していれば悪性と診断する。ただし、診断時に遠隔転移がなくても、手術後にかなりの時間(1~30年)が経過してから遠隔転移巣が見られる場合も少なくなく、手術後も悪性の可能性を考慮して、長期間に亘る慎重な経過観察を行う必要がある。

褐色細胞腫は、高血圧を呈する症候性が66%存在し、一方、高血圧を呈さない無症候性が34%存在する。症候性の高血圧のパターンは、①発作性のみ、②持続性、③発作性+持続性の3タイプがある。高血圧発作は運動、前屈姿勢、ストレス、排便、排尿、飲酒、過食、くしゃみ、妊娠中、薬物(メトクロプラミド、ドンペリドン、グルカゴン、β遮断薬、三環系抗うつ薬、造影剤)、腹部触診などで誘発されることがあ

り、高血圧クリーゼ(褐色細胞腫クリーゼ)にまで至る場合もある。高血圧を呈さない無症候性では平均血圧 125/79 mmHg であったという報告がある。高血圧以外で褐色細胞腫で良く見られる症状としては、頭痛(40~80%)、起立性低血圧(50~70%)、発汗(40~70%)、動悸・頻脈(45~70%)、蒼白(40~45%)、不安感(30~35%)、体重減少(80%)、糖尿病・耐糖能異常(70%)などがある。

以上より、褐色細胞腫のスクリーニングを積極的に行うべき対象は、①褐色細胞腫で良く見られる諸症状を伴う場合、②発作性高血圧、③治療抵抗性高血圧、④若年性高血圧、⑤高血圧+糖尿病、⑥家族歴で家族性褐色細胞腫を疑わせるものがある場合、⑦副腎偶発腫、⑧パラガングリオーマの好発部位の偶発腫、などである。

褐色細胞腫のスクリーニング検査で、一番有用であるのは、尿中メタネフリン2分画(尿中メタネフリン+ノルメタネフリン)の測定である。メタネフリン(MN)はアドレナリン、ノルメタネフリン(NMN)はノルアドレナリンの中間代謝産物で、安定しているため診断に有用である。24時間塩酸蓄尿による測定が最も正確であるが、外来では困難な場合が多いため随時尿で行う。随時尿で行う場合には、尿中クレアチニンで補正する必要がある。尿中クレアチニンも必ず同時に提出することが肝要である。「尿中 MN + NMN > 0.5 mg/gCr で陽性」と判定する。随時尿は変動があるので、日を変えて2~3回提出するのが望ましい。また、女性の

場合は尿中クレアチニン(Cr)値が低い傾向があるので、Cr補正によって高くなってしまう場合(偽陽性)があり、解釈には注意を要する(尿中Cr値が低い場合には注意)。血中カテコラミン3分画は正常上限の3倍以上になったら陽性と判断するが、変動が激しいことなどもあり尿中MN2分画ほどには有用ではない。尿中MN2分画と同時に提出して、補助的に判断することが多い。

生化学スクリーニング検査で陽性となった場合には、CT、MRI、 ^{123}I -meta-iodobenzylguanidine (MIBG)シンチグラフィで画像診断を行う。単純CT/MRIの所見では、腫瘍は径3cm以上のものが多く、内部構造は不均一で、出血・壊死・嚢胞性変化を伴い、石灰化を伴うこともある。造影剤の使用は、褐色細胞腫クリーゼ誘発の可能性があるため原則禁忌である。MRIでは、T1強調画像では低信号を呈し、T2強調画像では高信号を呈するのが特徴である。 ^{123}I -MIBGはノルアドレナリンと構造が類似し、副腎髄質や神経節の細胞に特異的に集積する薬剤であるため、 ^{123}I -MIBGシンチグラフィで副腎腫瘍に集積がみられた場合には生化学的な所見と併せて、褐色細胞腫と診断することができる。 ^{123}I -MIBGシンチグラフィの特異度はほぼ100%であり、感度は約90%である(偽陰性率は10%)。偽陰性となるのは、腫瘍が小さい場合であることが多い。また、 ^{123}I -MIBGシンチグラフィは副腎外病変や悪性褐色細胞腫の転移巣の検索にも有用であり、転移巣の検索の際には全身スキャンで行う。