

褐色細胞腫・パラグングリオーマ (pheochromocytoma/ paraganglioma : PPGL) ; 最近のトピックス

筑波大学医学医療系臨床医域 スポーツ医学/検査医学
教授 竹越一博

Summary

- ① 日本人褐色細胞腫・パラグングリオーマ (PPGL) 患者においても、血中遊離メタネフリン 2 分画測定法 (遊離メタネフリンおよび同ノルメタネフリンを測定する事) は尿中メタネフリンおよび同メタネフリン測定法 (従来法のゴールドスタンダード) に比して非劣性であり、診断に有用なことが証明された。
- ② 血中遊離メタネフリン 2 分画測定法は感度が最も高いので、褐色細胞腫の疑われる患者に対して first screening (第一の検査) としての診断に最も適している。また、一回の採血のみですむこと (酸性蓄尿のために入院不要) を考えると外来診療で非常に使いやすい。
- ③ 以上の利点より血中遊離メタネフリン 2 分画測定法は 2019 年 1 月 1 日に保険収載された。
- ④ 最近の筆者らの PPGL 遺伝子解析のまとめから、本邦でも PPGL の 30-40% は遺伝性で、*SDHB* の変異の 30% 程度が悪性化することが明らかにされた。
- ⑤ 若年発症 (35 歳未満)、パラグングリオーマ、多発性、両側性、悪性では、家族歴や特徴的な徴候がなくても遺伝子変異の関与が示唆される。
- ⑥ がんゲノム治療時代の新たな問題として、ガン遺伝子パネルの 2 次的所見 (secondary findings : FS) で同定される PPGL 遺伝子変異が挙げられる。

Key Words : 褐色細胞腫・パラグングリオーマ (PPGL)、血中遊離メタネフリン 2 分画測定法、*SDHB*、2 次的所見 (secondary findings : FS)、PPGL の遺伝子パネル検査

褐色細胞腫とはどういう病気か 原因と病態

褐色細胞腫は、クロム親和性細胞が腫瘍化したものである。英語名の pheochromocytoma はギリシャ語の Pheo-chrom (黒ずんだ色、つまりクロム酸塩で黒ずんで染まる細胞) に由来する。副腎髄質から発生したものを褐色細胞腫、

傍神経節（腹腔動脈沿い・腹腔内・骨盤腔後壁などにあるクロム親和性細胞）から発生したものをパラングリオーマと呼んで区別する事がある（褐色細胞腫・パラングリオーマ pheochromocytoma/ paraganglioma を PPGL と略す）。病態は昇圧をきたすホルモンであるカテコールアミンを過剰に分泌すること起因する高カテコールアミン血症である。同ホルモンやその代謝産物の過剰の証明は診断の基本となる。原因として最近注目されているのは、遺伝子の変異による遺伝性（家族性）の褐色細胞腫・パラングリオーマである。

本稿では当該分野 PPGL での 2 つのトピックスに注目して概説する。

1. 令和元年（2019 年）に保険収載された血中遊離メタネフリン・同ノルメタネフリン測定法（以下血中遊離メタネフリン 2 分画測定法と略す）。
2. 最近進歩が著しく、今後診断と治療法決定に必須になるであろう遺伝子診断である。

血中遊離メタネフリン 2 分画測定法

1. 血中遊離メタネフリン 2 分画測定法とは

メタネフリンはアドレナリンの代謝産物であり、ノルメタネフリンはノルアドレナリンの代謝産物であり、遊離メタネフリン・同ノルメタネフリンとはカテコールアミン代謝酵素である COMT による代謝産物で、抱合を受ける前の状態を指す(図 1)。

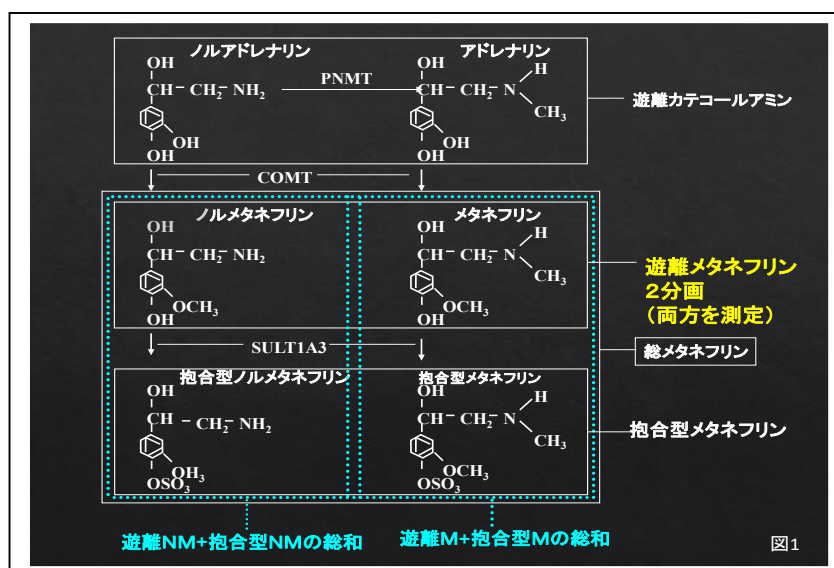


図 1. COMT を介したアドレナリン、ノルアドレナリンからの代謝経路
詳細は本文参照。

PPGL の腫瘍組織が COMT を高濃度で発現しているため、アドレナリン・ノルアドレナリンの放出とは無関係に持続的に多量に代謝産物の遊離メタネフリン・同ノルメタネフリンが産生されることが明らかになった(図 2)¹⁻³⁾。

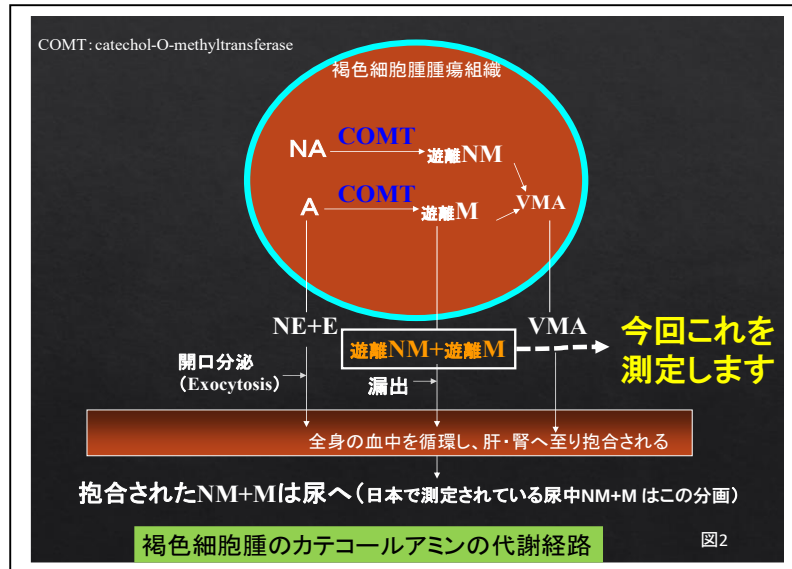


図 2. 褐色細胞腫のカテコールアミンの代謝経路

欧米では、この遊離メタネフリン・同ノルメタネフリンを血中で測定すること(以下、血中遊離メタネフリン 2 分画測定法と略す)が褐色細胞腫診断において最も検査能(特に感度が高い)の高い検査と報告され、褐色細胞腫の疑われる患者に対して first screening 検査として既に広く普及している(表 1)。実際、米国内分泌学会の PPGL ガイドラインにおいても生化学的な検査法として第一に推奨されている¹⁾。

褐色細胞腫の診断における 各種生化学マーカーの感度と特異度		
	感度 % 陽性検体 褐色細胞 腫患者	特異度 % 陰性検体 褐色細胞腫 患者でない
血中遊離メタネフリン(NM+N)	99 (211/214)	89 (575/644)
血中カテコールアミン	84 (178/212)	81 (523/643)
尿中メタネフリン(NM+N)	97 (102/105)	69 (310/452)
尿中カテコールアミン	86 (151/175)	88 (471/535)
尿中総メタネフリン	77 (88/114)	93 (170/183)
尿中 VMA	64 (96/151)	95 (442/465)

(Eisenhofer G, Lenders JW, Pacak K. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. Front Horm Res. 2004;31:76-106.)

表1

表 1 褐色細胞腫の診断における各種生化学マーカーの感度と特異度
文献 2)より引用

利点としては、感度が高いので偽陰性が少ない（陰性の結果が信用できる）、一回の採血のみですむこと（酸性蓄尿のために入院不要）、従来法との併用が不要かつ単独ですむこと、等を考えると外来診療で非常に使いやすい(表 2)。

尿中メタネフリン測定	血中遊離メタネフリン
◆ 確立したアッセイ系、世界中で利用可能。 ◆ 技術的には容易(200-2000nmol) ◆ 24時間酸性蓄尿は意外に難しい(特に子供) ◆ 腎機能の悪化した患者の診断には使えない	○ 最近の検査。利用できる地域も限られる。JCEMなどでよく見かける。 ○ 感度が高い、特異度は並? ○ 外来スクリーニングに向いている ○ EIAキットを検討した ○ 一回の採血ですむ ○ 腎機能の悪化した患者の診断にも使用できる? ○ 単独で十分(血中・尿中CA・VMAなど他の代謝産物の測定を組み合わせなくて済み経済的) ○ 今後の国際共同研究に必要
表2	良い検査であるが日本で全然知られてない

表 2 褐色細胞腫診断における尿中メタネフリン 2 分画測定法と血中遊離メタネフリン 2 分画測定法の比較 文献 4)より引用

さらに、手術後の患者や遺伝子変異陽性の未発症者のフォローも、血中遊離メタネフリン 2 分画測定法は採血のみで済むために、入院が不要で患者の負担軽減に大きく寄与する。

2. 令和元年元旦に（2019 年 1 月 1 日）保険収載された血中遊離メタネフリン 2 分画測定法

上記のように PPGL における血中遊離メタネフリン 2 分画測定法は検査能と扱いやすさを兼ね備えた優れた検査であるにも関わらず、わが国では保険収載されていないのが問題であった(表 1.2)。そこで、日本人の PPGL における血中遊離メタネフリン 2 分画測定法のエビデンスを構築すべく、筆者が研究責任者となり多施設共同研究「褐色細胞腫診断における血中遊離メタネフリン 2 分画測定法の臨床的評価に関する研究」（研究実施責任者：竹越一博）を 2009 年に立ち上げて既に研究が終了している。結果として、日本人 PPGL 患者においても血中遊離メタネフリン 2 分画測定法は尿中メタネフリン 2 分画測定法（従来法のゴールドスタンダード）に比して非劣性であり、検査能で勝るとも劣らないことが確認できた(図 3)⁴⁾。

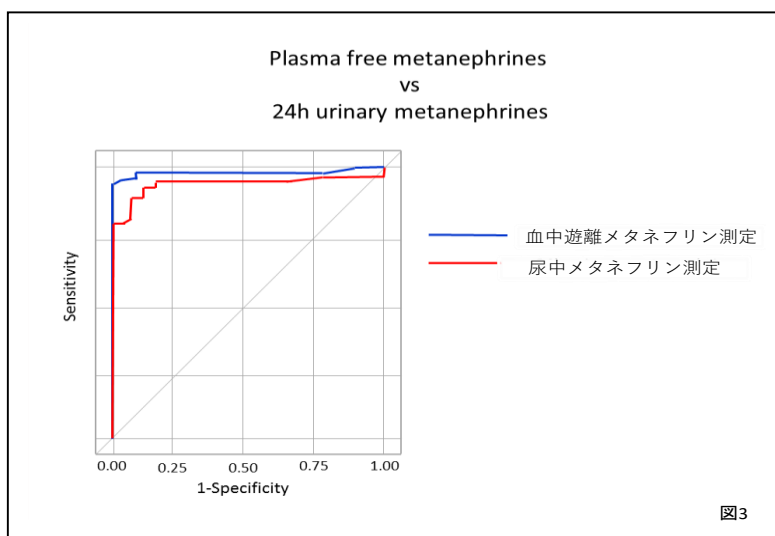


図 3. 日本人褐色細胞腫患者における血中遊離メタネフリン 2 分画測定法の ROC 曲線 血中遊離メタネフリン 2 分画測定法は尿中メタネフリン 2 分画測定法（従来法のゴールドスタンダード）にも優るとも劣らなかった（論文 4）
血中遊離メタネフリン 2 分画測定法：感度 96%、特異度 97% AUC 0.980
尿中メタネフリン 2 分画測定法：感度 89%、特異度 95% AUC 0.951

上記の扱いの簡便さを考えると、特に外来での褐色細胞腫診断におけるスクリーニング検査に極めて適している。ごく最近の日本内分泌学会からの 2018 褐色細胞腫・パラガングリオーマ診断ガイドラインにおいても、血中遊離メタネフリン 2 分画測定法はスクリーニングと機能診断に加えられた⁵⁾。それらの動きを受けて、本検査は 2019 年 1 月 1 日に保険収載に至った。外来での PPGL のスクリーニングの診療水準向上に大きく寄与することが期待される。酸性畜尿不要で基本的に 1 回の採血ですむことは、一般実地医家においても検査は容易であり、高血圧の日常診療のレベルアップにも寄与すると考える。

PPGL の遺伝子診断

1) 背景

PPGL は 21 世紀に遺伝的背景の研究の急速な進歩により、その概念が全く変わった疾患である。その理由として (I) 新しい原因遺伝子 *SDHB* および *SDHD* の発見で遺伝性の頻度が 10% よりはるかに上昇して約 40% であること、(II) 臨床的に散発性でも遺伝性の可能性があること、(III) 悪性化と関係する遺伝子 (*SDHB*) が発見されたこと、に集約される。*SDHB*・*SDHD* は TCA 回路のコハク酸脱水素酵素サブユニットをコードする遺伝子である。遺伝的な原因で引き起こされる PPGL を「HPPS」もしくは「遺伝性 PPGL 症候群」とよぶことが

ある。最近、数々の新しい原因遺伝子が同定されており、少なくとも17種類以上の原因遺伝子が報告されているが、主なものは、*SDHB*、*SDHD*、*RET*、*VHL*、*TMEM127*、*MAX*、*SDHA*、*NF1*である^{1,5,6)}(図4)。

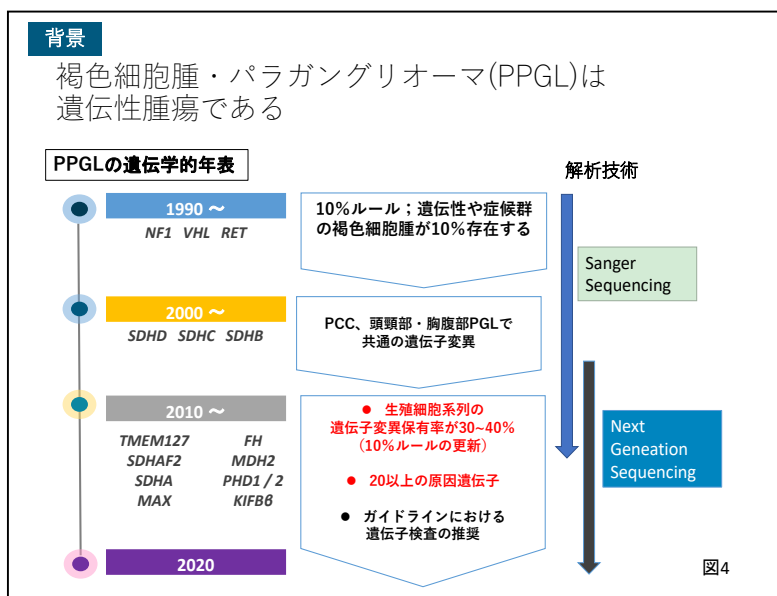


図4. PPGLの遺伝子診断の背景

褐色細胞腫の10%ルールは20世紀までの古い格言か？

2)褐色細胞腫の10%ルールは20世紀までの古い格言か？

褐色細胞腫は10%病ともよばれる。すなわち10%は、遺伝性・両側・副腎外・悪性というものである。ところで、今世紀を迎えて、ことに遺伝性の頻度に関しては、この有名な法則よりもはるかに高頻度であることが明らかになった^{1,2,7)}。

最近の米国内分泌学会のガイドラインにおいて200例以上の症例を対象にした論文を用いてメタ解析を行い、遺伝性の頻度は33.8%(1250/3694)と報告された¹⁾。すなわち、遺伝性の頻度に関して既にこの有名な古典的な法則は現在の実情に沿わない。既に遺伝性の頻度は30-40%という知見は国際的なコンセンサスとなっている(図4)。

本邦においては筆者らが筑波大学でサンガー法を用いて解析を施行した2007年11月から2020年4月までの過去約13年の結果は以下に示す。444例解析済みである(家系診断63、意義不明変異(VUS: variants of unknown significance)5例、臨床情報不十分9人を含む)。結果:発端者367例中変異陽性は129例で、変異陽性率は35.1%(130/367)(内訳:*SDHB*.59例、*SDHD*.30例、*SDHC*.2例、*VHL*.19例、*RET*.8例、*TMEM127*.5例、*MAX*.6例)(図5)(投稿準備中)。

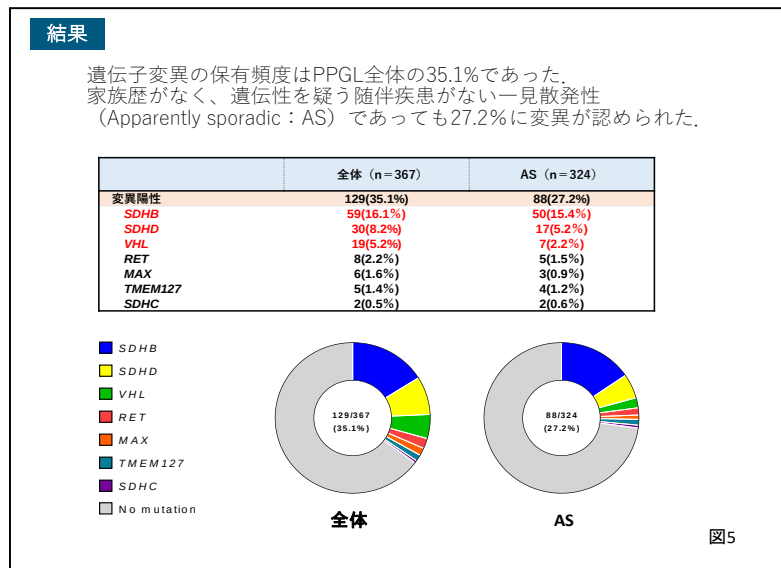


図 5. 日本の pheochromocytoma/ paraganglioma(PPGL)における遺伝性の頻度 (筆者らの解析 1997 年 11 月-2021 年 3 月)

米国内分泌学会のガイドラインにおけるメタ解析の結果、遺伝性の頻度は33.8%と報告された¹⁾。本邦においても褐色細胞腫・パラガングリオーマ全体の35.1%は遺伝性であった(全体の図)。さらに、一見散发性(Apparently sporadic : AS)であっても27.8%に遺伝性が潜在していた(投稿準備中)。

本邦においても遺伝性はやはり10%を遥かに上回っている。以上より遺伝的なバックグラウンドを持つPPGLは本邦でも決して稀な疾患ではない。

3)SDHBの変異で発症するPPGLは日本でも悪性化と関連する。

SDHBの変異は高率に遠隔転移(つまり悪性褐色細胞腫)を引き起こすことは重要である^{1,6)}。現在まで、悪性褐色細胞腫全体におけるSDHB変異陽性悪性例の割合は約30~40%程度と推察される。筆者らのデータを図6に示す。

SDHB変異陽性患者中悪性化したのは35.6%であった。逆に悪性例の32.8%がSDHB変異陽性であった(35.1%)。以上の結果は、日本においても悪性褐色細胞腫はSDHB変異と密接に関連していることを示す。さらに悪性患者は約半分(30万/64=46.9%)と高率で遺伝的なバックグラウンドを有している点も重要である。

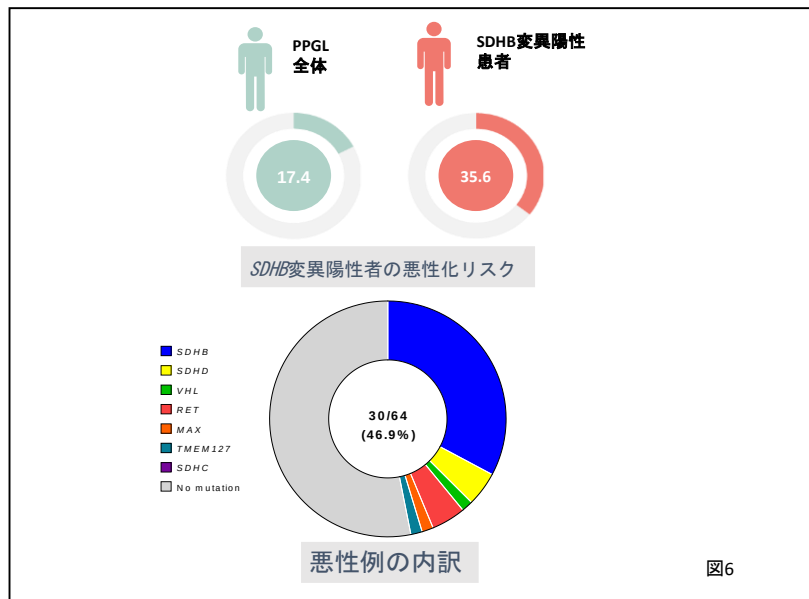


図 6. 本邦における *SDHB* 変異と悪性化の関係

悪性 PPGL 全体の中で *SDHB* 変異が最も多く (32.8%)、*SDHB* 陽性患者の 35.6% 1/3 以上が悪性例であった。さらに悪性患者は約半分 (30 万/64=46.9%) と高率で遺伝的なバックグラウンドを有していることに注意。

4) どのような症例に遺伝子診断の適応があるか。

最近、次世代シーケンサー(NGS)により複数の原因遺伝子を同時に一度で解析可能な時代が到来している。筆者らも 2021 年の 4 月から PPGL の 12 原因遺伝子が解析可能なオリジナル NGS パネルを開発して、その運用を開始している (自費診療、有料詳しくは表 3 参照)。他方、PPGL の遺伝性の頻度は極めて高いものの、現時点では遺伝子診断を PPGL の全症例に行うことは、費用対効果を考えると推奨できない。

図 7 に示すように、本邦でも若年 (35 歳以下)・副腎外 (パラガングリオーマ)、両側性・多発性・悪性の症例は、遺伝性のバックグラウンドが潜在している場合が多いため、一度は遺伝性を疑うべきである。他方、最も多い病型である片側副腎の場合、遺伝性の頻度は 10% をやや超える程度である。

**2021年4月～
PPGLの遺伝子パネル検査の研究受託開始します！**

**解析対象
12遺伝子**

SDHB
SDHD
SDHA
SDHAF2
SDHC
RET
VHL
NF1
FH
MAX
TMEM127
MEN1

つくばi-Laboratory LLP
と共同開発

- ✓ 欧米で運用されているパネルと同じ
12遺伝子を包括的に検査可能
- ✓ パリアントの解釈や評価も加えて返却
します
- ✓ 検査費用: 7万円(税込)/1検体
自費診療で患者さんから徴収
(従来の検査会社でのコストの1/3未満の価格です)
- ✓ 貴施設での倫理審査承認
→ 遺伝カウンセリングの上で同意取得
→ 採血・郵送
(体細胞変異の解析は現時点では受け付けていません)

<お問い合わせ先>
與那嶺 正人 (よなみね まさと)
Eメール: yonamine.masato.fu@u.tsukuba.ac.jp

表3

表3 2021 年 4 月～ PPGL の遺伝子パネル検査の研究受託開始のお知らせ。

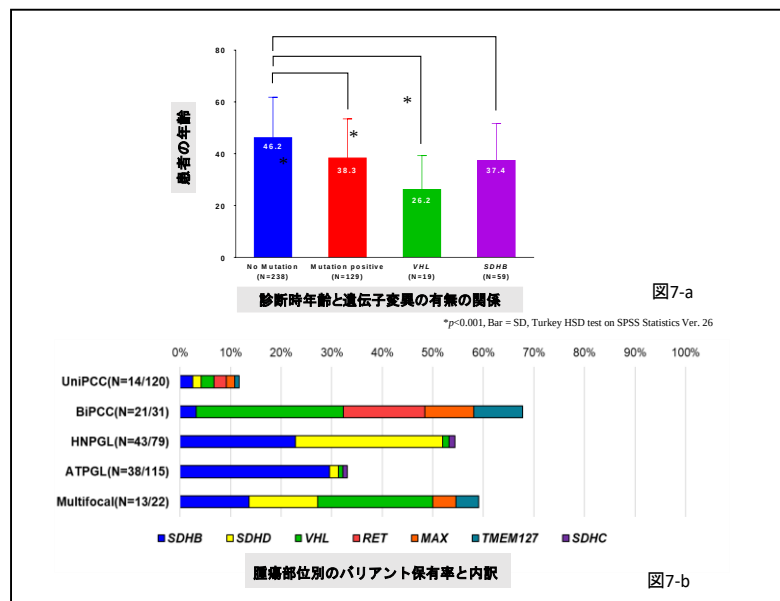


図 7. 腫瘍の発症年齢(a)、部位別の変異保有率と内訳(b)

(a)若年者は変異有する頻度が高い。遺伝子別では *VHL* で発症の場合は特に若年であるが、他方、*SDHB*での発症は 30 代が多い。

(b)片側 PPC は変異の頻度は低い。HNPGL も 50%で変異が陽性であり、かつ *SDHD* だけでなく *SDHB* も多い。BiPCC と Multifocal は変異頻度が高く、原因遺伝子は *VHL* が多い。

UniPCC : 片側性副腎褐色細胞腫

BiPCC : 両側性副腎褐色細胞腫

HNPGL : 頭頸部パラガングリオーマ

ATPGL : 胸腹部パラガングリオーマ

家族歴が明らかでない場合でも、安易に散発性と診断するべきではない。事実、図5の右の「AS」に示すように、一見散発性(一見散発性に見えること；apparently sporadic pheochromocytomas：AS，または nonsyndromic pheochromocytomasともよばれる)であっても27.8%に遺伝性が潜在していた。理由としては、PPGLの原因遺伝子にはSDHBのように浸透率が低いものや、SDHDのように父親由来で変異が伝わった場合のみに発症する遺伝子が含まれており、家族歴が不明な原因になっている。

5)がんゲノム治療時代の新たな問題;2次的所見(secondary findings:FS)でみつけるPPGL遺伝子変異について

2次的所見(secondary findings:FS)について具体的に説明をすると、たとえば、ガンの治療薬選択の目的で十種の遺伝子を同時に調べるガン遺伝子パネル検査で本来目的としない想定外の遺伝子に病的変異が見つかる場合や、網羅的な体細胞遺伝子検査から生殖細胞系列の遺伝子変異が想定可能で同定するといった場合が想定され得る(図8)。

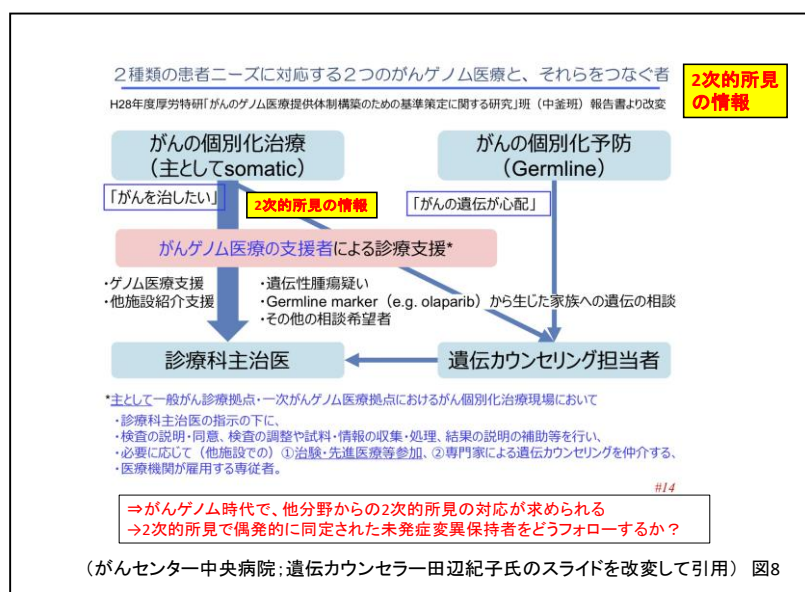


図8. がんゲノム治療時代の新たな問題として、ガン遺伝子パネルの2次的所見(secondary findings:FS)で同定されるPPGL遺伝子変異が挙げられる。

このような2次的所見として、予期せずにPPGLの原因遺伝子が見つかる場合が本邦でも報告されている。ガン遺伝子パネル検査を受けたがん患者本人や家族にとっては、本来目的としない想定外の遺伝子に病的変異が見つかった場合の困惑は大きい。まして、PPGLという耳にしたこともない病気の遺伝子に変異が見つかったと知らされても、尚更、困惑は大きいはずである。特に家族につ

いては意図しないで、PPGL 発症前診断をしたことに等しい。今後、2 次的所見として変異が同定されたに PPGL 発症前変異保持者についても具体的な対応法の整備が求められる。

終わりに

本稿では、最近のトピックスである 1)最近保険収載された、血中遊離メタネフリン 2 分画測定法と、2)遺伝子診断(遺伝性の頻度が高く、個別化医療への発展を考えると不可欠)を取り上げた。これら両者が PPGL のスクリーニングと個別化をそれぞれ担うことで診断の起点になり、PPGL がさらに内分泌腫瘍のゲノム医療のロールモデルとして発展することが期待される。

【参考文献】

1. Eisenhofer G, Keiser H, Friberg P, et al. Plasma metanephrines are markers of pheochromocytoma produced by catechol-O-methyltransferase within tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2175-85. 1998.
2. Eisenhofer G, Lenders JW, Pacak K. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Front Horm Res.* 31:76-106. 2004.
3. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA*. 287:1427-34. 2002.
4. Tanaka Y, 以下 23 名略, Takekoshi K. Plasma free metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma: diagnostic accuracy and strategies for Japanese patients. *Endocr J* 61(7):667-673, 2014.
5. 日本内分泌学会「悪性褐色細胞腫の実態調査と診断指針の作成」委員会編
褐色細胞腫・パラガングリオーマ診療ガイドライン 2018 診断と治療
6. Dahia PL Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer*. 2014 14(2):108-19.
7. Neumann HPH, et al: Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 346: 1459-1466. 2002.
8. 日本医療開発研究機構 (2020) ゲノム医療における情報伝達プロセスに関する提言ーその 1. URL : <https://www.amed.go.jp/news/seika/kenkyu/20200121.html>
(アクセス日 : 2021 年 4 月 29 日) .