

巻頭インタビュー：褐色細胞腫

聖マリアンナ医科大学 准教授

横浜西部病院内分泌代謝科 部長 方波見卓行氏



方波見 卓行 氏

～ 患者数は全国で約3000人という稀少疾患 ～

主に副腎にできる腫瘍が高血圧や糖尿病を招く

「褐色細胞腫」という病気がある。あまり耳にしたことのない病気だが、それもそのはず、全国で患者数は約3000人と推定される稀少疾患だ。この褐色細胞腫とはいったいどのような病気なのか。長らく臨床・研究に携わってきた聖マリアンナ医科大学横浜西部病院内分泌代謝科部長の方波見卓行先生に症状や治療法などについて伺った。

高血圧や糖尿病などを発症する腫瘍——褐色細胞腫とは、どのような病気なのですか。

方波見 褐色細胞腫は、1886年に最初に報告された病気で、カテコラミンというホルモンを産生する腫瘍の総称です。カテコラミンを産生する場所は主に交感神経で、交感神経はほぼ全身に分布しているのですが、中でも、交感神経が塊って臓器の一部を形成しているのが、副腎の髄質です。従ってこの交感神経に由来する細胞が腫瘍化する褐色細胞腫は、大別して副腎にできるものと、副腎外にできるものに二分されます。副腎外の場合は口蓋から膀胱のあたりまで、ほぼ全身に発生する可能性がありますね。

——カテコラミンとは、いったいどのようなものなのですか。

方波見 交感神経から分泌されるホルモンといえば、アドレナリンを思い浮かべる人も多いのではないのでしょうか。これは興奮したときや怒ったとき、ストレスを感じたときに分泌されるホルモンですよね。このアドレナリンは、カテコラミンの一種です。

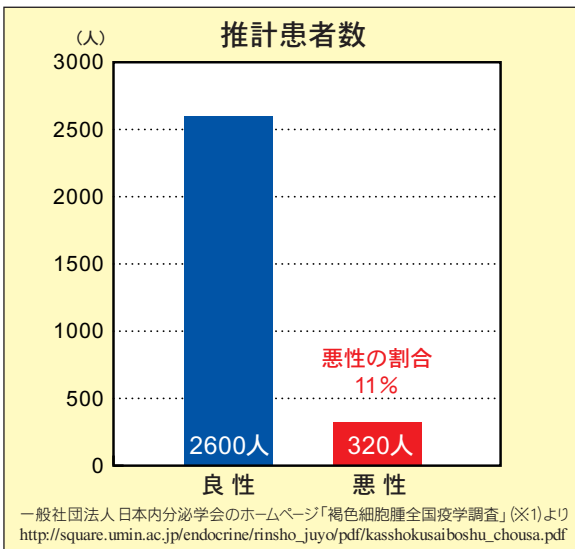
——具体的な症状はどのようなものなのですか。

方波見 正常の方であれば、カテコラミンの分泌は、きちんと調節されて、一定の範囲に保たれています。ところが、腫瘍ができてしまうと、調節がきかなくなってしまう、ホルモンが勝手に大量に作られてしまうんです。さきほど、アドレナリンはカテコラミンの一種だとお話しました。カテコラミンは、怒った時など興奮したときに分泌されるホルモンですから、このホルモ

ンによって、胸がドキドキしたり、汗が出たりすることがあります。よく世間では「怒ると血圧が上がる」と言われますが、カテコラミンが過剰に分泌されることで、高血圧にもなります。カテコラミンによって交感神経が活性化されると、エネルギー代謝も高くなり、やせてきます。ほか、インスリンの分泌を抑える働きもあるので、糖尿病を併発することもありますね。

——この病気はどのようなきっかけで発見されることが多いのでしょうか。

方波見 高血圧や糖尿病という症状に、 α の要素が加わると褐色細胞腫を疑うことが多いです。たとえば、高血圧は一般に中年以降の患者さんが多いものですが、10代や20代なのに血圧が高いと、褐色細胞腫の可能性が出て来ます。また、高血圧や糖尿病を発症



「知ってほしい」
褐色細胞腫のこと

全国調査患者推計数
悪性は320人

悪性 11%

良性 2600人

Brown Ribbon
Pheo chromocytoma

KSKK since 2009

褐色細胞腫について
悪性の割合が高い

0% 12% 11%

<http://www.pheopara.com>

褐色細胞腫を考える会

<http://www.pheopara.com/>

褐色細胞腫を考える会は、この病気の患者さんとそのご家族、およびこの病気の理解を深めたいと考えていらっしゃる方々で構成されています。当会は、会員同士の交流の場と病気について学ぶ機会の提供、患者さんのサポートを目的に設立された団体です。

◀ 褐色細胞腫を考える会のポスター

※1:「褐色細胞腫全国疫学調査」は厚生労働省科学研究費補助金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(班長: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氏)が実施

する患者さんは概して太った方が多いのですが、やせていたり、発汗量が多かったりするのもこの病気の特徴です。種々の薬を飲んでも血圧が下がらないときも、褐色細胞腫を疑ったほうがよいでしょう。

カテコラミンが発作的に大量に出たあとに、また正常化することを繰り返す方もいます。そういう方は、高血圧が発作的に出ます。発作性の高血圧を発症することは他の病気ではあまりありませんので、そこから褐色細胞腫が見つかることもあります。あとは、画像検査ですね。何かの機会にCT検査を行ったら、たまたま腫瘍が見つかり、血圧やカテコラミンの量をはかってみたら正常値より高かったので、褐色細胞腫だと診断されるケースです。

——発症される方の傾向はありますか。

方波見 特に発症しやすい方の傾向はありません。性差や年齢に特徴はありませんが、若年の高血圧ではこの病気も念頭に置く必要はあります。若い方でも発症します。

——原因は何なのでしょう。

方波見 たとえば、大腸がんであれば脂肪を多く摂る食生活が危険因子の一つであることが明らかになっていますが、褐色細胞腫については、腫瘍ができる原因はほとんどわかってないのが実情です。ただ、一部の方は遺伝子の変化が原因で発症します。特に若くして発症される方や両側の副腎に病変のある方、家族に同じ病気のある方では、遺伝的な原因の場合を疑います。

約一割は、悪性腫瘍。

長い付き合いが必要になることも

——具体的にはどういう治療をしているのですか？

方波見 基本的に手術で切除する方法が一般的です。術前に血圧をしっかりコントロールし、糖尿病があればその治療をしたあとで、手術をします。しかし、なかには手術が難しい方もいらっしゃいます。たとえば高齢の方ですね。褐色細胞腫は割と大きいので、周囲の血管を巻き込んでしまった場合、手術のリスクが高まります。1割位の方は悪性で、多発転移して、数が多くてすべてをとるわけにはいかない場合もあります。このように、手術が難しい場合は、抗がん剤投与などの化学療

法を行ったり、放射線治療を行ったりします。放射線治療は大きく分けて二つあり、内照射(¹³¹I-MIBG)と外照射があります。内照射は褐色細胞腫ならではの治療法で、腫瘍に取り込まれる物質にアイソトープをくっつけて、出来るだけ腫瘍への照射量が多くなるような工夫がほどこされています。骨に転移した場合などは、外から放射線を当てる外照射を行います。ほかは、塞栓療法や凍結手術なども行われています。

——だいたい、治療を始めてから治るまではどのくらいなのでしょう。

方波見 褐色細胞腫と診断されてしまえば、通常1~2カ月以内に手術まで持って行けますし、良性の場合は手術で腫瘍を取ってしまえば、高血圧などのカテコラミン過剰症状は消失し、それで治療は終わりとなります。ただ、問題なのは、腫瘍が悪性だった場合です。この病気の約10%は悪性化するのですが、腫瘍を顕微鏡で見ても良性か、悪性かの判断ができません。手術後にしばらく経過を見て、転移や再発が出現して、初めてこの患者さんは悪性だったとわかります。中には、手術が終わって症状が改善したと思っていたら、10年後に違うところかなり大きい腫瘍ができていたということもあるんです。とはいえ、褐色細胞腫は進行が緩徐な場合も結構ありますので、一番大きい腫瘍だけとればホルモンの産生量は下がり、血圧もコントロールできるようになり、自覚症状が緩和されていきます。これが一般のがんであれば、1回目、2回目と手術して、それでも腫瘍が残ってしまうとなると、かなり悪い状態といえるので、それは対照的ですね。

——長い付き合いになることも覚悟したほうがいいのでしょうか。

方波見 そうですね。手術で取りきれなかった場合に、放射線療法や化学療法などで長く治療を続ける患者さんもいらっしゃいます。しかし、このような場合は、治療を続けながら10年、15年と元気で暮らしている方もいます。

——腫瘍を持ったまま日常生活を送る方は、どのような治療を行うのですか。

方波見 大きく分けて、投薬によってカテコラミンの合成を抑えるか、作用をブロックするかの二つの方法があり

ます。今、日本で保険適用があるのは作用をブロックする方法だけなので、その方法でできるだけ症状を緩和していきます。もちろん、骨転移などがあり痛みが強い方は、麻薬や鎮痛剤を併用することもあります。海外にはカテコラミンの合成阻害薬があるので、これを使えるようになれば、患者さんはさらに元気に暮らせることでしょう。今後はそういった薬も保険の適用になってほしいと思います。

——褐色細胞腫は、どこの科を受診したらよいのでしょうか。

方波見 現状では、一般内科、内分泌内科、高血圧内科、循環器科、場合によっては精神科等、色々な科にまず受診し、腫瘍が発見されたら、外科や泌尿器科などで手術することが多いようです。この病気はホルモンの病気ですから、内分泌内科にかかっているのが一番お勧めです。内分泌内科で褐色細胞腫の診断をしてもらい、そこから褐色細胞腫の手術の経験の多い診療科で手術してもらうのがベストですね。褐色細胞腫の治療経験は施設によって大きく違います。行くなら、経験の豊富なおところを選んでください。

——内分泌内科以外でも診断・治療はできるのですか。

方波見 医師は皆、褐色細胞腫については学生時代に勉強していますし、腫瘍も大きいので、他の副腎腫瘍と比べ見つけやすいと思います。ただ、一度手術した後に再発した場合は、内分泌内科に行くのが良いのですが、内分泌内科の中でも、悪性褐色細胞腫の治療をしている施設と、していない施設があるので、褐色細胞腫の治療経験の多い施設の先生に診てもらったほうがよいでしょうね。

——やはり早期発見が大事と言うことですね。

方波見 それはもちろんです。腫瘍が大きくなり過ぎると、手術で全部取ることが難しくなります。手術が終わった後も、定期的に通院したほうがよいでしょう。定期的に通ってくださった患者さんの中には、再発した腫瘍が1cmのときに見つけることができました。これくらいの大きさなら十分治療効果が期待できます。

——先生は、手術後にも定期的に検査を行っているのですか。

方波見 はい。私は行っています。通常は手術すると症状が劇的によくなるんです。血圧も薬は全くいらなくなるほど、正常に戻ります。それで、患者さんに「術後に症状が改善したので、治療は終わりです」と言ってフォローアップをしない場合がまだあるようです。再発する人は、術後のカテコラミンが完全に正常化せず、徐々に上昇する例が多くあります。ですから、私は半年以内にもう一回検査し、患者さんのフォローを継続しています。

難治性疾患に指定され、治療も大きく前進

——ところで、褐色細胞腫の全国の患者数というのは、どのくらいなのでしょう。

方波見 最近、「厚生労働省科学研究費補助金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」の研究班(班長:京都医療センター・成瀬光栄先生)では、全国の2万3,761か所の診療科に対して疫学調査を行ったことがあります。2008年～2009年に受診した患者さんの数をアンケート調査して、統計処理で推定患者数を出したところ、全国には約3000人の患者さんが褐色細胞腫で医療機関にかかっていることがわかりました。

——3000人となると、随分と少ないですね。

方波見 患者数が5万人未満ですので、稀少疾患にカテゴライズされます。しかも、難治性疾患でもあります。難治性疾患の要件は、全部で四つあります。まずは稀少疾患であること。次に原因不明であること。三つ目は効果的な治療法が未確立で、四つ目が生活面でも長期にわたる支障があるということです。全国にはだいたい6000以上の難治性疾患があり、その中でも一部の疾患が、「特定疾患」として厚生労働省の臨床調査研究の対象になり、自治体によっては医療給付金の対象にもなります。褐色細胞腫は、2009年度に難治性疾患として指定されましたが、2012年度に外れました。しかし、その後は褐色細胞腫の研究は、副腎ホルモン産生異常症の研究班(班長:福岡大学 柳瀬敏彦先生)へと引継がれています。

——「難治性疾患」に指定されたことで、褐色細胞腫を取り巻く環境はどのように変わりましたか。

方波見 まずは、先ほどお話した、疫学調査を比較的大きな規模で行うことができたことでしょうか。これで、最近の全国の患者数や、悪性の割合がわかるようになってきました。また、医療機関によってバラバラだった褐色細胞腫の診断指針や管理方法も示すことが出来ました。さらに稀少疾患の患者さんはとすると孤立しがちになるのですが、難治性疾患に指定されたことが患者さんの会である「褐色細胞腫を考える会」発足の契機となりました。この会では患者さん向けに手帳を作り、褐色細胞腫の病気について理解を深めたり、その手帳の内容に基づいて診療してもらえたりするようにもなりました。また、全国的なメーリングリストを作って、医師同士で情報交換ができるシステムもできました。

——難治性疾患に指定されると、ずいぶん治療を取り巻く環境が整備されるのですか。

方波見 患者さん同士で集まって情報交換できる体制ができたのも大きいです。患者さんの会が厚生労働省に働き

かけ、保険診療としてあらたに認められた治療もありましたから。国と医療機関、そして患者さんが三位一体となることで、病気の認知が進んでいき、治療体制も進歩していくのではないのでしょうか。

——今、褐色細胞腫の治療の課題は何かのでしょうか。

方波見 ひとつは、先ほど申し上げた、カテコラミンの合成を抑える薬の保険適用がまだ得られていないことです。もうひとつは、すごく効果的な、手術以外の治療法の確立です。現在の化学療法でも、かなり腫瘍が小さくなった患者さんも確かにいらしたのですが、効果がなかった方や、続けていくうちにあまり効かなくなってきたという方もおられます。内照射治療も、進行がゆっくりの方にはよいのですが、急激に腫瘍が大きくなった方には効果が不十分だったり、承認された以上の照射量が必要になってしまうという問題があります。その他、早期診断や良悪性の鑑別など、課題はたくさんあるのが現状ですね。

「稀少疾患」の概念

日本の稀少疾患に対する取り組みとして、その医薬品開発を促す「希少疾病用医薬品等の研究開発促進制度」が進められています。薬事法(※1)第77条の2に基づき、希少疾病用医薬品等として厚生労働大臣の指定を受ける要件の一つに、「国内対象患者数5万人未満」が挙げられており(※2)、これが日本の稀少疾患の概念になっています。ただし、世界には7,000以上あるといわれる稀少疾患ですが、日本では該当する疾患の全容やその数は明確になっていません。

(稀少疾患情報サイト「稀少専門家」より; http://kishosenka.jp/about/effort/effort_jp.html)

※1 「薬事法」医薬品、医薬部外品、化粧品および医療用具の製造、取扱いなどに関する日本の法律
※2 平成5年8月25日付薬発第725号厚生省業務局長通知

難病とは？

「難病」は、医学的に明確に定義された病気の名称ではありません。いわゆる「不治の病」に対して社会通念として用いられてきた言葉です。そのため、難病であるか否かは、その時代の医療水準や社会事情によって変化します。例えば、かつて日本人の生活が貧しかった時代には、赤痢、コレラ、結核などの感染症は「不治の病」でした。その当時は有効な治療法もなく、多くの人命が奪われたという点で、これらの疾病はまぎれもなく難病でした。しかし、その後日本人の生活が豊かになり、公衆衛生の向上、医学の進歩および保健・医療の充実と共に、これらの感染症は、治療法が確立され不治の病ではなくなりました。しかし、治療がむずかしく、慢性の経過をたどる疾病もいまだ存在し、このような疾病を難病と呼んでいます。

一方、昭和47年の難病対策要綱において、難病は、(1)原因不明、治療方針未確定であり、かつ、後遺症を残す恐れが少ない疾病、(2)経過が慢性にわたり、単に経済的な問題のみならず介護等に著しく人手を要するために家族の負担が重く、また精神的にも負担の大きい疾病」と定義されています。

(難病情報センターのホームページより/http://www2.nanbyou.or.jp/1360_B.html)