トピックス

I. 診断の進歩

3. 副腎疾患の取り扱いと問題点

2) 悪性褐色細胞腫，多発性内分泌腺腫症（MEN）—遺伝子診断に重きをおいて—

竹越 一博 川上 康

要 旨

褐色細胞腫の遺伝子診断は，今世紀に入り大きく考え方が変わった分野である．その理由は，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%より上昇したこと，臨床的に散発性でも潜在的に遺伝性の可能性があること，悪性化と関係する遺伝子（*SDHB*）が発見された3点に集約される．遺伝的な原因で引き起こされる褐色細胞腫・パラガングリオーマを遺伝性褐色細胞腫・パラガングリオーマ症候群（Hereditary pheochromocytoma/paraganglioma syndrome：HPPS）と呼ぶことがある．本稿では，その重要性に鑑みて悪性になりやすい*SDHB*変異による「HPPS」に重点を置いて紹介する．多発性内分泌腺腫症（MEN）は1型と2型に分類される遺伝性の疾患であり，いずれも若年期に発症し，生涯にわたり多数の臓器に病変が出現する．ところで両疾患において遺伝子診断（遺伝学的検査）は診断のみならず適切な臨床的対応法を考える上で不可欠である．したがって，本稿では遺伝子診断に重点をおき紹介したい．

〔日内会誌 101：949～958，2012〕

Key words 遺伝子診断，悪性褐色細胞腫，*SDHB*，MEN，HPPS

はじめに

褐色細胞腫（Pheochromocytoma）は，交感神経節由来の腫瘍で副腎髄質に発生する．特に副腎髄質以外の傍神経節から発生する腫瘍を傍神

経節腫（paraganglioma：パラガングリオーマ）と呼ぶ．褐色細胞腫は，今世紀に入りその遺伝子診断に対する考え方が劇的に変化した疾患である¹⁾．その理由は，①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%より上昇したこと，②臨床的に散発性でも遺伝性の

筑波大学大学院人間総合科学研究科（医学医療系）疾患制御医学分子検査医学

Endocrine Disease: Progress in Diagnosis and Treatment. Topics: 1. Progress in Diagnosis; 3. The handling of adrenal disease and problems, 2) Malignant Pheochromocytoma and Multiple Endocrine Neoplasia (MEN), emphasizing importance of Genetic Testing.

Kazuhiro Takekoshi and Yasushi Kawakami: University of Tsukuba (Institute of Clinical Medicine), Molecular Laboratory Medicine, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, Japan.

トピックス

可能性が10%であること、③悪性化と関係する遺伝子(*SDHB*)が発見された事に集約される。ところで、褐色細胞腫の10%は悪性で、進行性に増悪し予後が不良である。最大の問題点は初診時に良性・悪性の鑑別が不可能な点であり、従って遠隔転移によりはじめて悪性と診断されるが、その時点では臨床的に手遅れになっている場合さえ経験される。それゆえ、内分泌領域における難治性疾患として、早期診断法と有効な治療法の確立は焦眉の急である。従って、*SDHB*を分子マーカーとすることで、良性・悪性の鑑別が可能になれば早期の介入も可能になり予後の改善が期待される。遺伝的な原因で引き起こされる褐色細胞腫・パラガングリオーマを遺伝性褐色細胞腫・パラガングリオーマ症候群(Hereditary pheochromocytoma/paraganglioma syndrome: HPPS)と呼ぶことがある。本稿では、その重要性に鑑みて悪性になりやすい*SDHB*変異による「HPPS」に重点を置いて紹介する。

多発性内分泌腺腫症(MEN)は1型と2型に分類される遺伝性の疾患である。いずれも若年期に発症し、生涯にわたり多数の臓器に病変が出現する。本稿では「副腎疾患の取り扱いと問題点」を扱う都合上、病変に関してはMEN2型の褐色細胞腫に言及するに止めるが、最終頁にMENの厚生労働省の研究班(櫻井班)の活動について紹介することで目的を果そうとするものである。

ところで遺伝子診断(遺伝学的検査)が診断のみならず適切な臨床的対応法を考える上で不可欠である点で両疾患は共通している。したがって、本稿ではこの点に重点をおき紹介したい。

1. 背景

1) *SDHB*とは? HPPSの遺伝形式は?

コハク酸脱水素酵素(複合体II)とは、ミトコ

ンドリア内膜に存在しTCA回路および電子伝達系酵素複合体、両方の構成員として作用しており以下の4つのサブユニット(それぞれコードする遺伝子)から成る。フラボプロテインであるFpサブユニット(*SDHA*)、鉄-硫黄タンパクIpサブユニット(*SDHB*)、これらを内膜につなげるアンカーとして働きヘムを有しているCybL(*SDHC*)・CybS(*SDHD*)で構成されている(図1)。

褐色細胞腫の中で、家族性傍神経節腫と呼ばれる、ある家系内でパラガングリオーマと褐色細胞腫が多発する例が以前から知られていた。1990年代初頭から始まった一連の研究で4つの家族性傍神経節腫感受性領域(PGL1, PGL2, PGL3, PGL4)が染色体上にマッピングされていた。近年、上記PGLはコハク酸脱水素酵素のサブユニットをコードする遺伝子(*SDHx*)の変異に対応する事が示された。すなわち、PGL1が*SDHD*の変異と²⁾、PGL3が*SDHC*の変異³⁾、PGL4が*SDHB*変異に⁴⁾、最後にPGL2は*SDHAF2*にそれぞれに対応する事が報告された⁵⁾(表1)。

*SDHB*の変異で発症するHPPSの遺伝形式は常染色体優性遺伝で、浸透率は当初発端者から解析されたため90%以上と報告された^{6,7)}。ただし現在では、未発症保因者まで解析が進んだ結果、その浸透率は50%以下とかなり低く見積もられるようになった^{8,9)}。*SDHB*遺伝子は癌抑制遺伝子として働くと思定される¹⁰⁾。すなわち、既に対一の遺伝子の片方に胚細胞遺伝子変異(germline mutation)があり、もう一方の同遺伝子の体細胞遺伝子変異(somatic mutation)が生じ複合体IIの機能が消失することで腫瘍形成が起こる(Knudsonの2ヒットセオリー)。

2) 褐色細胞腫の10%ルールという古典的法則は本当か?

褐色細胞腫は10%病とも呼ばれる。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、遺伝性の頻度に関しては、

遺伝子 (サブユニット)	遺伝子座	分子量	補因子 (補欠分子族)	生殖細胞変異 (germline mutation) で発症する患者
SDHA (Fp)	5p15	70 kDa	FAD	Leigh脳症 傍神経節腫, 褐色細胞腫
SDHB (lp)	1p35 (PGL4)	30 kDa	Three distinct iron- sulfur clusters	傍神経節腫 (paraganglioma)
SDHC (cyb L)	1q23 (PGL3)	15 kDa	Heme b	傍神経節腫 (paraganglioma)
SDHD (cyb S)	11q23 (PGL1)	12 kDa	Heme b	傍神経節腫 (paraganglioma)

図 1. コハク酸脱水素酵素サブユニットについて

表 1. SDHxより発症する遺伝性褐色細胞腫・パラグングリオーマ症候群

	PGL1	SDHAF2 (PGL2)	PGL3	PGL4
変異	SDHD	SDHAF2	SDHC	SDHB
インプリンティング	有	有	なし	なし
診断時平均年齢 (範囲)	36 (13 ~ 73)	33 (22 ~ 47)	46 (21 ~ 66)	39 (13 ~ 67)
浸透率 (%)	31	33	不明	35 ~ 70
50 歳までの発症割合 (%)	83	100	不明	77
多発性の割合 (%)	30 ~ 74	91	まれ	12 ~ 18
副腎	有り得る	不明	まれ	頻度が高い
頭頸部	頻度が特に高い	報告ではここだけ	頻度が特に高い	頻度が高い
副腎外 (胸-腹-骨盤)	有り得る	不明	まれ	頻度が特に高い
悪性 (%)	0 ~ 7	報告なし	4.5	22 ~ 84

(Hereditary pheochromocytoma/paraganglioma syndrome (「HPPS」) の比較 (コハク酸脱水素酵素サブユニットをコードする遺伝子SDHA, SDHB, SDHC, SDHDを総称してSDHxということがある)

10% よりはるかに高頻度で, 全体の 20~30% が遺伝性ある点が報告されている. すなわち, 臨床的に一見散発性でも (ASP: apparently sporadic pheochromocytomas) でも 10~15% に遺伝性が潜在している事^{1, 11)}に加え, 次々に新しい原因遺伝子が発見されている事による^{12~15)}. 主なものを表 2 にまとめた. 実際, 筆者らはTMEM127

の変異を日本で初めて両側副腎例 2 例に同定している (投稿中).

日本では, 東京女子医大の内分泌外科の岡本・児玉らのデータがある. 症例 224 例中 45 例 (内訳: RET 33 例, VHL 8 例, NF1 1 例, SDHB 3 例) の 20% が遺伝性であり, やはり 10% をかなり上回っている¹⁶⁾.

トピックス

表 2. 褐色細胞腫の原因になりうる主要 10 遺伝子と散発性についての臨床像の概説

Germline 変異を有する 遺伝子	発症する 症候群	全ての PCCs/PGLs における割合 (%)	発症年齢 (years; range)	PCC/PGL 合併の頻度 (%)	副腎性 (PCC) の頻度 (%)	PGLの頻度 (%;sPGL/psPGL) *	悪性の 頻度 (%)	副腎両側 性の頻度 (%)	多発性の 頻度 (%)
<i>RET</i>	MEN2	5.3	35.6 (4-73)	50	100	~ 0	2.9	63.2	0
<i>VHL</i>	VHL	9.0	28.6 (5-67)	10-26	90.3	18.6 (5.9/8.8)	3.4	43.5	0
<i>NF1</i>	NF1	2.9	41.6 (1-74)	0.1-5.7	95.3	6.1 (6.1/0)	9.3	14.1	0
<i>SDHD</i>	PGL1	7.1	35.0 (10-96)	86	23.9	91.5 (22.0/84.4)	3.5	0	56.4
<i>SDHAF2</i>	PGL2	~ 0	32.2 (20-59)	~ 100	0	100 (0/100)	0	NA	86.7
<i>SDHC</i>	PGL3	0.5	42.7 (13-73)	U	~ 0	100 (7.1/92.9)	~ 0	U	16.7
<i>SDHB</i>	PGL4	5.5	32.7 (6-77)	77	25.2	77.5 (70.7/24.4)	30.7	0	20.8
<i>SDHA</i>	—	<3	40.0 (27-55)	U	16.7	83.3 (50.0/33.3)	0-14.3	0	0
<i>TMEM127</i>	—	<2	42.8 (21-72)	U	95.7	8.7 (4.3/4.3)	4.3	39.1	4.3
<i>MAX</i>	—	U	32.2 (17-47)	U	100	0	25.0	66.7	NA
No mutation	Sporadic disease	~ 70	48.3 (5-93)	NA	72.9	29.1 (8.8/20.3)	8.9	6.2	1.2

PCC：褐色細胞腫

PGL：パラグングリオーマ

sPGL：交感神経節由来のパラグングリオーマ（胸・腹部・骨盤に存在）

psPGL：副交感神経節由来のパラグングリオーマ（頭頸部に存在）

Sporadic disease：散発性

* sPGLとpsPGLの数値の合計がPGLの数値と異なる場合は、単に頻度を合計した場合

(Welander J, Söderkvist P, Gimm O. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocr Relat Cancer*. 2011 ; 18 (6) : R253-76 より改変して引用)

他方、悪性例の頻度に関しては、成瀬班の 2009 年の研究結果で 11%（320 例/2,920 例）とほぼ 10% ルールを満たしていた¹⁷⁾。

2. *SDHB* の変異で発症する悪性褐色細胞腫の臨床的特徴

SDHB 遺伝子の変異による悪性例は、特徴的な臨床像を呈する。最初に Gimenez-Roqueplo らが *SDHB* の変異は腹部のパラグングリオーマを初発とし、その後高率に遠隔転移、つまり悪性褐色細胞腫を引き起こすことを報告した¹⁰⁾。同様に

Neumann や Benn らも *SDHB* 変異は腹部パラグングリオーマと遠隔転移との有意な相関関係を報告した^{6,7)}。一方、*SDHB* 変異陰性の悪性例の場合、初発部位は副腎原発のことが多い¹²⁾。従って、腹部パラグングリオーマを診断した場合 *SDHB* の変異を疑うことが重要である。さらに、*SDHB* 変異陽性悪性例は陰性悪性例と比較して予後が不良であると報告されている¹⁸⁾。

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 3 割～4 割程度と推察される^{19,20)}。（表 3 に *SDHB* と悪性褐色細胞腫の関係をまとめた）。

表 3. *SDHB*変異と悪性褐色細胞腫の関係

1. *SDHB*変異陽性の褐色細胞腫の悪性化の頻度
 - 87% (7/8) Anne-Paule Gimenez-Roqueplo et al, Cancer Res 2003 63 : 5615-5621
 - 34% (11/34) Neumann HP. et al. JAMA. 2004 ; 292 (8) : 943-51
 - 22% (11/49) ~ 37.5% (18/48 : 4年後) Benn DE et al. J Clin Endocrinol Metab 91 : 827-836 : 2006.
 - 97% (28/29) Timmers HJLM et al. J Clin Endocrinol Metab 92 : 779-786 : 2007.
2. 悪性褐色細胞腫全体の約 35%は*SDHB*変異陽性
 - 30% (13/44) ~ 41% (18/44) (Brouwers FM, JCEM 91 : 4505-09, 2006)
 - 35% (18/52) (Amar, L. et al. J Clin Oncol ; 23 : 8812-8818 2005)
 - ・初発腫瘍が副腎外→約 50%が*SDHB*変異陽性
 - 48% (12/25) ~ 55% (16/29) (Brouwers FM, JCEM 91 : 4505-09, 2006)
 - ・初発腫瘍が副腎→約 10%が*SDHB*変異陽性
 - 7% (1/14) ~ 13% (2/15) (Brouwers FM, JCEM 91 : 4505-09, 2006)
3. *SDHB*変異陽性は予後の指標である
 - ：転移が早く予後が不良 (3.5 年vs 20 年) (Amar et al. JCEM, 92 : 3822-28, 2007)

*SDHB*変異陽性例は、浸透率の低さを反映して家族歴が明確でないため、一見散発性の褐色細胞腫 (ASP) を呈することが多い^{8,21)}。実際、家族歴が確認出来たのは 10~40% との報告もある²²⁾。従って、家族歴がない場合でも*SDHB*変異の存在を否定できない。

ごく最近のスペイン、イタリア、フランス、イギリスからの HPPS に関する大規模な研究においても、ほぼ上に述べた事柄を支持するデータが出されている^{8, 23~25)}。

筆者らが解析を担当し*SDHB*変異を認めた本邦の悪性例について以下に述べる。合計 26 例の悪性褐色細胞腫で*SDHB*の検索を行った結果、腹部のパラガングリオーマが初発であった 14 例中 8 例で変異を同定している (8/14)。一方、副腎初発例は 12 例中 2 例で変異を同定したに過ぎない (2/12) (表 4, 未発表データ)。また家族歴も 10 例中 3 例で認めたに過ぎない^{26~29)}。この結果は、症例数こそ少ないものの、*SDHB*変異陽性悪性の褐色細胞腫は高率に腹部パラガングリオーマが初発であるという欧米の先行報告に合致する。

3. *SDHB* 遺伝子診断の実際

*SDHB*は 8 つのエキソンからなる。現時点では明らかなホットスポットは報告されておらず、変異は遺伝子全体に渡り見出される。また、遺伝子の変異の部位と病型との間の関連 (phenotype-genotype correlation) も認めない。すなわち、発端者の診断においては、遺伝子の全エクソンを検索する必要がある。

具体的には、血液リンパ球より DNA を抽出しそれを用いる。PCR 法でエクソンを増幅し、それらの塩基配列をダイレクトシーケンス法で決定し変異を検出する。ただし、この方法では大きな DNA 領域の欠失は検出できない。*SDHx* 遺伝子は約 5~10% で大欠失も報告されていることから^{23~26)}、ダイレクトシーケンスで変異を同定できない場合は MLPA (multiplex ligation dependent probe amplification) 法を追加すべきである。実際、筆者らも、当初ダイレクトシーケンスで*SDHB*の変異を同定できなかったが、MLPA で大欠失を同定し得た例を経験している²⁹⁾。

*SDHB*変異同定に先立つ効率的なスクリーニン

トピックス

表 4. 筆者らが解析を担当したSDHB変異を認めた本邦症例のまとめ

発症時年齢/紹介施設 家族歴	初発腫瘍 部位	初発症状 生化学的所見	SDHB変異	転移までの年数, 転帰
29 歳 (男)・国立国際医療セン ター, 家族歴なし	左傍腎部	腹部不快感 カテコールアミン→	286+1 G>A (Intron 3)	約 1 年 骨転移 死亡
22 歳 (男)・筑波大学 家族歴なし	縦隔 左膀胱	高血圧 カテコールアミン高値 (NA↑)	R46Q (Exon 2)	約 12 年 骨転移, 生存
30 歳 (女)・武蔵野赤十字 家族歴なし	後腹膜	腹部不快感 カテコールアミン→	R90X (Exon 3)	約 2 年 骨転移 死亡
56 歳 (男)・関西医科大学 家族歴なし	左傍大動脈	腹部不快感, 高血圧, 糖尿病 カテコールアミン高値 (NA↑, DA↑)	L157X (Exon 5)	約 7 年 肺転移 生存
31 歳 (女)・東京女子医科大学 家族歴なし	左副腎	高血圧, 糖尿病 カテコールアミン高 (NA↑)	R46Q (Exon 2)	約 3 年 骨, 肺転移 生存
24 歳 (女)・群馬大学 家族歴あり	後腹膜	高血圧, 腹部不快感	R46Q (Exon 2)	約 1 年 卵巣転移, 生存
68 歳 (女)・福島県立医大 家族歴あり	右副腎	高血圧 カテコールア ミン高値 (NA↑)	L157XL (Exon 5)	約 13 年 骨, 肝 転移 生存
29 歳 (女)・東京女子医科大学 家族歴なし	右腎下部 (胸骨転移)	高血圧, カテコールア ミン高値 (尿中NMN↑)	R46Q (Exon 2)	7 年 骨転移 生存
25 歳 (女)・東京女子医科大学 家族歴なし	傍大動脈 (肝転移)	高血圧, カテコールア ミン高値 (尿中NMN↑)	大欠損 (プロモー ターからExon 2)	約 14 年 左傍大 動脈 生存
47 歳 (男)・名古屋大学 家族歴あり	左腎門部	カテコールアミン高値	R46Q (Exon 2)	約 14 年 腹腔内 生存

NA: ノルアドレナリン
DA: ドーパミン

グ法として、腫瘍組織を用いたSDHB免疫染色法が提唱された³⁰⁾。SDHB変異 (SDHD, SDHC 変異も含めて)がある場合、SDHBタンパクの免疫染色は陰性となる (染まらない)。従って、免疫染色でSDHBタンパク陰性の症例のみSDHB変異同定を行えばよいことになる。実際、筆者は病理の木村伯子博士 (国立病院機構・函館病院・臨床研究部病因病態研究室部長) と共同研究で、日本人症例でも上記の結果を確認している。

4. 悪性褐色細胞腫治療薬の新知見 (分子標的薬について)

1) スニチニブ (sunitinib malate)

スーテントは、複数の受容体型チロシンキナーゼに対する阻害薬であり、特に内皮細胞のVEGF受容体を阻害し血管新生を抑制する。最近、悪性褐色細胞腫治療に有効性が報告され注目されている^{31~33)}。私達は、Sunitinibはラット褐色細胞腫由来の培養細胞PC12細胞において、アポトーシス促進と抗増殖作用を示しさらにカテコールアミン合成の律速酵素であるチロシン水酸化酵素 (TH) 活性ならびにカテコラミン分泌への直接の阻害効果を証明した³⁴⁾。

図 2. 褐色細胞腫の遺伝子検査の進め方

2) mTOR阻害薬(Rapamycinとその誘導体であるrapalogs)

Everolimus (RAD-001：商品名Afinitor) はrapalogsである。残念ながら悪性褐色細胞腫への投与において、臨床的に効果を認めなかったとする症例報告がある³⁵⁾。しかし、4例と症例数が少ないことや対象症例の遺伝的なバックグラウンドが不明な点は、今後の検討課題と言える。

5. 褐色細胞腫の遺伝子診断の進め方 (MEN2型の褐色細胞腫を含めて)

遺伝子診断を褐色細胞腫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¹⁾。すなわち、問診と理学的所見により、予め病因と想定される遺伝子を絞り込んだ後に検査する事が勧められる (target gene testing)。殊に悪性診断の場合、SDHB・SDHD・VHL、RET、NF1の5種類の遺伝子の変異による褐色細胞腫で、悪性に至る頻度はそれぞれ50%・3%以下・5%・3%・11%であることから、SDHB変異同定の重要性は強調されるべきである³⁶⁾。具体的には、家族歴と褐色細胞腫を伴う症候群に特徴的な徴候

(syndromic presentation：例えばMEN2の甲状腺髄様癌やVHL病の網膜血管腫、神経線維腫症1型の皮膚のカフェオレ斑などを指す)が認められる場合は当該の遺伝子診断を行う¹⁹⁾。

MEN2型の褐色細胞腫の特徴としては、phenotype-genotype correlationが確立している点、特にRETのコドン634の変異はMEN2型のホットスポットであり褐色細胞腫を合併しやすいことで有名である。症状としては、副腎の両側性が多く、悪性は稀であり、アドレナリンを優位に産生する。従ってRET変異同定は、単に確定診断にとどまらず、適切な臨床的介入を考慮する上で不可欠なものと言えよう。

病歴・家族歴・特徴的な徴候の認められない場合は散発性褐色細胞腫と考えられるが、若年(35歳以下)・両側性・多発性・悪性の症例は一度は遺伝性を疑うべきである。その場合、図2の所見が参考になる。

6. 悪性褐色細胞腫, MENの診断の実際と問題点, 今後の展望

発端者におけるSDHB遺伝子検査の利点として

トピックス

表 5. SDHB変異を用いた悪性褐色細胞腫診断の意義と問題点（櫻井晃洋博士の許可を得て一部改変し引用した）

表 5-a 発端者におけるSDHB診断の意義と問題点（有用性と限界）

利点	<ul style="list-style-type: none">・発症原因となっている遺伝子変異を同定できれば、鑑別診断に役立ち、腫瘍の好発部位や悪性度のある程度予測でき、より綿密な健康管理が実現する可能性がある・悪性化が予測できる（特に転移のない腹部のパラガングリオーマの段階）・遠隔転移後のメリットは不明
問題点	<ul style="list-style-type: none">・早期発見・早期治療が予後の改善につながるという十分な根拠はない。・遺伝性疾患であることが明らかになることにより、子どもへの遺伝の心配など、新たな悩みを招く可能性がある。・日本人患者において遺伝子変異と臨床像を関連づける情報はない（欧米での限定的な情報が日本人患者に適用できる根拠はない）。

（櫻井晃洋博士の了承を得て改変して引用）

表 5-b 発症前診断（SDHB）の意義と問題点（有用性と限界）

利点	<ul style="list-style-type: none">・保因者ではないと確定できた場合は当該の疾患の罹患リスクが低いことを明らかにでき、被検者の不安を解消することができる。・保因者と確定された場合は、速やかに適切な診断・治療計画を開始することが可能になり、より良い予後が得られる可能性がある。
問題点	<ul style="list-style-type: none">・情報の不確実性：変異を持っている場合に発症する確率（浸透率）や発症年齢、腫瘍の悪性度など、臨床像との関連がまだ明らかにされていない。・変異を持っているとわかっていても発症を予防する方法がない。・臨床的対応法が未確立：早期発見のための効果的なスクリーニング方法が確立されていない。・早期発見と早期治療が実現しても、それが予後の改善につながるという十分な根拠はない。・未発症保因者を長期にフォローできる体制が整った医療機関が少ない。・家族性内分泌腫瘍の遺伝カウンセリングを行える専門医が少ない。

（櫻井晃洋博士の了承を得て改変して引用）

は、腹部のパラガングリオーマの段階で悪性化が予測できることにある（表 5-a）従って、腹部パラガングリオーマのみの患者でSDHB変異陽性ならいわゆる前悪性状態（pre-malignant condition）と見なしの頻回のフォロー等の介入が必要と考える。発症前診断の利点としては、保因者と確定された場合、速やかに適切な治療を開始することができ、より良い予後が得られると期待される事である。しかし、これらの利点と同時に現段階では、発症を予防することができない、臨床的対応法が確立していない、フォローアップ体制が十分でないという問題点もある（表 5-b）。従って、今後症例の蓄積を行っていく必要がある。すなわち、腹部のパラガングリオーマ例や悪性例には、SDHBの検索が必要という事を啓発しながらも（早期介入の重要性の啓発）、現在は研究的な段階でもありその有用性と限界

を知っておく必要がある。

MEN1, MEN2 それぞれの診断に遺伝子診断が不可欠ことは言うまでもない。本邦でも MEN1 遺伝子は登録症例全体の 77.3% で施行されており、そのうち 81.3% で変異が同定されている。MEN2 ではRETは 81.6% で施行されており、ほぼ全例で変異が同定されている³⁷⁾。一方で、現時点での医療者における本症の認識は十分とはいえず、特徴的な病変もないため、正しい診断を受けずに、いたずらに複数の診療科で定期健診や治療が繰り返される場合もまま見られる。そこで、日本人患者での診療実態の把握と日本の医療体制に則した診療指針の作成を目的にして厚生労働科学研究費補助金の研究班「多発性内分泌腫瘍症 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」が信州大学の櫻井晃洋博士を研究責任者として活動している（筆者も班

員として参加)。同班により今後日本人患者の特徴が明らかにされることが期待される。

治療に関しては、今後分子標的薬の作用機序がさらに明らかになり、遺伝子診断を用いた症例ごとの個別化が可能になれば、最適な分子標的薬を選択することも可能になり、副作用だけでなく適切な投与量や期待される効果も正確に判定できるようになるはずである（個別化医療への発展）。

最後に

遺伝子診断（遺伝学的検査）が必須と言う意味で、悪性も含めて褐色細胞腫の診断はMENとともに、内分泌領域でその嚆矢となるべき疾患である。特記すべきは遺伝子診断により、適切な治療薬の選択のみならず予測と予防が可能になり得る点である。従って、今後、これらの疾患における適切な遺伝子診断は患者と家族にとって有用であり、かつ医科学の進展にもさらに貢献するものと思われる。一方で、遺伝学的検査には常に細心の倫理的な配慮が必要であることも常に心に留めておくべきである。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Gimenez-Roqueplo AP, et al: Pheochromocytoma, new genes and screening strategies. *Clin Endocrinol* 65: 699-705, 2006.
- 2) Baysal BE, et al: Mutations in SDHD, a mitochondrial complex II gene, in hereditary paraganglioma. *Science* 287: 848-851, 2000.
- 3) Niemann S, et al: Mutations in SDHC cause autosomal dominant paraganglioma. *Nat Genet* 26: 141-150, 2000.
- 4) Astuti D, et al: Mutations in the mitochondrial complex II subunit SDHB cause susceptibility to familial paraganglioma and pheochromocytoma. *Am J Hum Genet* 69: 49-54, 2001.
- 5) Hao HX, et al: SDH5, a gene required for flavination of succinate dehydrogenase, is mutated in paraganglioma. *Science* 325 (5944): 1139-1142, 2009.
- 6) Benn DE, et al: Clinical presentation and penetrance of pheochromocytoma/paraganglioma syndromes. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 827-836, 2006.
- 7) Neumann HP, et al: Distinct clinical features of paraganglioma syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA* 292: 943-951, 2004.
- 8) Ricketts CJ: Tumor risks and genotype-phenotype-proteotype analysis in 358 patients with germline mutations in SDHB and SDHD. *Hum Mutat* 31 (1): 41-51, 2010.
- 9) Hes FJ, et al: Low penetrance of a SDHB mutation in a large Dutch paraganglioma family. *BMC Med Genet* 11: 92, 2010.
- 10) Gimenez-Roqueplo AP, et al: Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant pheochromocytomas. *Cancer Res* 63: 5615-5621, 2003.
- 11) Neumann HPH, et al: Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 346: 1459-1466, 2002.
- 12) Qin Y, et al: Germline mutations in TMEM127 confer susceptibility to pheochromocytoma. *Nat Genet* 42: 229-233, 2010.
- 13) Yao L, et al: Spectrum and prevalence of FP/TMEM127 gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. *JAMA* 304: 2611-2619, 2010.
- 14) Burnichon N, et al: SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet* 19: 3011-3020, 2010.
- 15) Comino-Méndez I, et al: Exome sequencing identifies MAX mutations as a cause of hereditary pheochromocytoma. *Nature Genetics* 43 (7): 663-667, 2011.
- 16) 児玉ひとみ, 他: 遺伝型褐色細胞腫の頻度とSDHB遺伝子変異陽性例の臨床的特徴 (特集1: MENおよび副腎疾患の診療をめぐる諸問題). *内分泌外科* 26: 187-193, 2009.
- 17) 成瀬光栄: 褐色細胞腫遺伝子解析, 褐色細胞腫診断指針2010. 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. 2010, 32-38.
- 18) Amar L, et al: Succinate dehydrogenase B gene mutations predict survival in patients with malignant pheochromocytomas or paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 3822-3828, 2007.
- 19) Amar L, et al: Genetic testing in pheochromocytoma or functional paraganglioma. *J Clin Oncol* 23: 8812-8818, 2005.
- 20) Brouwers FM, et al: High Frequency of SDHB Germline Mutations in Patients with Malignant Catecholamine-Producing Paragangliomas: Implications for Genetic Testing. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 4505-4509, 2006.
- 21) Benn DE, et al: Novel succinate dehydrogenase subunit B (SDHB) mutations in familial pheochromocytomas and paragangliomas, but an absence of somatic SDHB mutations in sporadic pheochromocytomas. *Oncogene*

トピックス

- 22) 1358–1364, 2003.
- 22) Timmers HJ, et al: Clinical presentations, biochemical phenotypes, and genotype-phenotype correlations in patients with succinate dehydrogenase subunit B-associated pheochromocytomas and paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 779–786, 2007.
- 23) Burnichon N, et al: The succinate dehydrogenase genetic testing in a large prospective series of patients with paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 2817–2827, 2009.
- 24) Cascón A, et al: Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma in Spanish patients. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 1701–1705, 2009.
- 25) Mannelli M, et al: Clinically guided genetic screening in a large cohort of Italian patients with pheochromocytomas and/or functional or nonfunctional paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab* 94(5): 1541–1547, 2009.
- 26) Isobe K, et al: Novel Germline Mutations in the SDHB and SDHD Genes in Japanese Pheochromocytomas. *Horm Res* 68: 68–71, 2007.
- 27) Takekoshi K, et al: The R46Q Mutation in the succinate dehydrogenase B Gene (*SDHB*) in a Japanese family with both abdominal and thoracic paraganglioma following metastasis. *Endocr J* 55: 299–303, 2008.
- 28) Saito T, et al: Novel mutation (L157X) in the succinate dehydrogenase B gene (*SDHB*) in a Japanese family with abdominal paraganglioma following lung metastasis. *Endocr J* 56: 451–458, 2009.
- 29) Kodama H, et al: A large deletion in the succinate dehydrogenase B gene (*SDHB*) in a Japanese patient with abdominal paraganglioma and concomitant metastasis. *Endocr J* 57: 351–356, 2010.
- 30) van Nederveen FH, et al: An immunohistochemical procedure to detect patients with paraganglioma and pheochromocytoma with germline SDHB, SDHC, or SDHD gene mutations: a retrospective and prospective analysis. *Lancet Oncol* 10 (8): 764–771, 2009.
- 31) Hahn NM, et al: Patient with malignant paraganglioma responding to the multikinase inhibitor sunitinib malate. *J Clin Oncol* 27: 460–463, 2009.
- 32) Jimenez C, et al: Use of the tyrosine kinase inhibitor sunitinib in a patient with von Hippel-Lindau disease: targeting angiogenic factors in pheochromocytoma and other von Hippel-Lindau disease-related tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 386–391, 2009.
- 33) Joshua AM, et al: Rationale and evidence for sunitinib in the treatment of malignant paraganglioma/pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 94: 5–9, 2009.
- 34) Saito Y, et al: Sunitinib induces Apoptosis in Pheochromocytoma Tumor Cells by Inhibiting VEGFR2/AKT/mTOR/S6K1 Pathways Through Modulation of Bcl-2 and BAD. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 302: E615–E625, 2012.
- 35) Druce MR, et al: Novel and evolving therapies in the treatment of malignant pheochromocytoma: experience with the mTOR inhibitor everolimus (RAD001). *Horm Metab Res* 41 (9): 697–702, 2009.
- 36) Lenders JW, et al: Pheochromocytoma. *Lancet* 366 (9486): 665–675, 2005.
- 37) 櫻井晃洋: 「多発性内分泌腫瘍症 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業平成 22 年度報告書. 2011, 6–7.