

副腎偶発腫瘍における褐色細胞腫の鑑別：
メトクロプラミド負荷試験と
 ^{131}I -MIBG シンチグラフィの有用性について

福岡大学医学部泌尿器科学教室（主任：有吉朝美教授）

横山 裕，辻 祐治

NONINVASIVE SCREENING FOR PHEOCHROMOCYTOMA IN
PATIENTS WITH AN INCIDENTALLY DISCOVERED ADRENAL MASS:
USEFULNESS OF PROVOCATIVE TEST WITH METOCLOPRAMIDE
AND ^{131}I -METAIODOBENZYLGUANIDINE SCINTIGRAPHY

Hiroshi YOKOYAMA and Yuji TSUJI

From the Department of Urology, Fukuoka University School of Medicine

Pheochromocytoma accounts for approximately 25% of incidentally discovered adrenal masses. Certain diagnostic procedures (e.g., adrenal arteriography, needle biopsy of an adrenal mass), anesthesia and abdominal surgery may cause a sudden release of catecholamines from a pheochromocytoma and induce paroxysmal attacks of hypertension. In addition, pheochromocytoma is well known to cause unsuspected operating room deaths. Therefore, we must carefully separate this functioning neoplasm from other types of adrenal masses. In this study, we compared the results of noninvasive tests including (1) assay of urinary catecholamines and their metabolites, (2) a provocative pharmacologic test using metoclopramide (MCP test), and (3) ^{131}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy to screen for pheochromocytoma in 10 consecutive patients with an incidentally discovered adrenal mass (6 pheochromocytomas and 4 non-functioning adrenocortical adenomas).

We measured the 24-hour urinary excretion of catecholamines, metanephrines and vanillyl mandelic acid in all 10 patients; 5 were positive, 4 were negative and 1 was false-negative (sensitivity=83%, specificity=100%). The MCP test was performed in 7 patients; 3 were positive, 3 were negative and 1 was false-negative (sensitivity=75%, specificity=100%). MIBG scintigraphy was performed in 7 patients; 4 were positive, 1 was negative and 2 were false-negative (sensitivity=67%, specificity=100%).

According to these results, all patients with an incidentally discovered adrenal mass should undergo a determination of the 24-hour urinary excretion of catecholamines and their metabolites, including metanephrines. If this urine assay is negative, other noninvasive tests including the MCP test and MIBG scintigraphy should be considered in selected patients with radiographic characteristics of pheochromocytoma.

(Acta Urol. Jpn. 45 : 677-680, 1999)

Key words : Adrenal mass, Pheochromocytoma, Catecholamines, Metoclopramide test, ^{131}I -MIBG scintigraphy

結 言

副腎偶発腫瘍のうちに褐色細胞腫の占める割合は約1/4と高い^{1,2)}。さらに褐色細胞腫では血管造影や針生検でも致死的な転帰をとった例の報告があり³⁾、本腫瘍の鑑別を行わずに安易に副腎偶発腫瘍の診断をすすめてはならない。

褐色細胞腫のスクリーニングには従来より各種の負荷試験や抑制試験が試みられてきたが⁴⁾、その成績は必ずしも満足のいくものではなかった。今回われわれ

は非侵襲的な褐色細胞腫の診断法のなかで最近注目を集めているメトクロプラミド (MCP) 負荷試験と ^{131}I -metaiodobenzylguanidine (MIBG) シンチグラフィについて、その有用性の比較検討を行った。

対 象 と 方 法

対象は1995年1月から1998年12月末までの4年間に福岡大学泌尿器科において手術あるいは生検により病理組織学的診断が得られた副腎偶発腫瘍あるいは褐色細胞腫の11例のうち、術前検査から褐色細胞腫が疑わ

れたものや画像診断上褐色細胞腫を完全に否定できずに MCP 負荷試験と ^{131}I -MIBG シンチグラフィのどちらか、あるいは両方を施行した10例である。

MCP 負荷試験は Kawabe らの方法⁵⁾に準じた。安静臥床で血圧 脈拍、血中アドレナリン ノルアドレナリンを測定。次に生食 1 ml を静注し、1/3/5/10/15/30分後に血圧 脈拍を測定した。引き続いて MCP 5 mg を静注、その1/3/5/10/15/30分後に血圧 脈拍の測定を行い、15分と30分後の時点では血中アドレナリン ノルアドレナリンも測定した。今回のわれわれの検討では MCP 負荷試験の陽性判断基準を MCP 静注後に平均血圧が 10 mmHg 以上上昇したもの、あるいは血中アドレナリン ノルアドレナリンのいずれかが50%以上上昇したものとした。

^{131}I -MIBG シンチグラフィは ^{131}I -MIBG 40 MBq を緩徐に静注し、48時間後に島津製 SNC-500R (中エネルギー用平行コリメータ装着) を用い、腹部後面、頸胸部前面、腹部骨盤部前面の3部位を各15分間にわけて撮影した。また前処置としてヨウ化カリウム 50 mg/日を ^{131}I -MIBG 注射の3日前から6日間内服させた。

結 果

10例の内訳は褐色細胞腫 6例、内分泌非活性副腎皮質腺腫 4例であり、症例1のみ経皮的針生検により診断され、他の9例は患側の副腎摘除術が施行された (Table 1)。副腎腫瘍の発見契機は褐色細胞腫の1例を除いてすべてが偶発腫瘍として発見された。褐色細胞腫 6例の術前内分泌学的検査の結果を Table 2 に示す。6例中5例では褐色細胞腫の存在を示唆する何らかの所見を認めたが、無症候性の1例 (症例5) では尿中メタネフリン ノルメタネフリンを含め内分泌学的検査に何ら異常を認めなかった。また内分泌非活性副腎皮質腺腫の4例では血中 尿中カテコールアミ

Table 1. Results of noninvasive tests for pheochromocytoma

Case	Age	Sex	Diagnosis	MCP test	^{131}I -MIBG
1	45	M	Adenoma	(-)	NA
2	55	F	Adenoma	(-)	NA
3	43	M	Adenoma	(-)	NA
4	63	F	Pheo	(-)	(+)
5	28	F	Pheo	(+)	(+)
6	50	F	Adenoma	NA	(-)
7	60	M	Pheo	(+)	(-)
8	45	M	Pheo	(+)	(+)
9	55	M	Pheo	NA	(+)
10	30	F	Pheo	NA	(-)

Adenoma: adrenocortical adenoma, Pheo: pheochromocytoma, MCP: metoclopramide, (+): positive result, (-): negative result, NA: not available

Table 2. Plasma and urinary excretion of catecholamines and their metabolites in patients with pheochromocytoma

Case	Plasma		24-hour urinary				
	Ad	NAd	Ad	NAd	M	NM	VMA
4		↑		↑↑		↑	↑
5							
7		↑↑				↑	
8	↑		↑	↑	↑	↑	
9	↑	↑	↑	↑			
10		↑		↑	NA	NA	↑↑

Ad: adrenaline, NAd: noradrenaline, M: metanephrine, NM: normetanephrine, VMA: vanillylmandelic acid, ↑: elevation, ↑↑: marked elevation, NA: not available

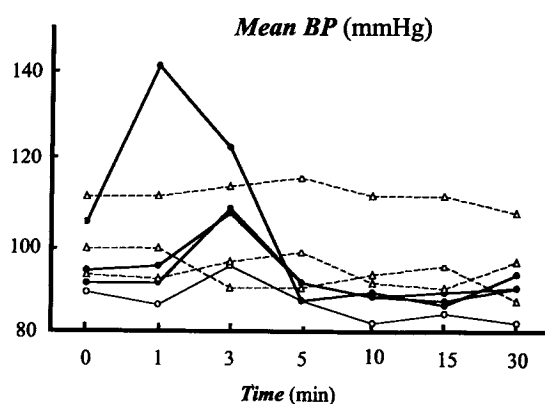


Fig. 1. Changes in blood pressure during the metoclopramide test in patients with (○) and without (△) pheochromocytoma. Closed symbols represent positive results.

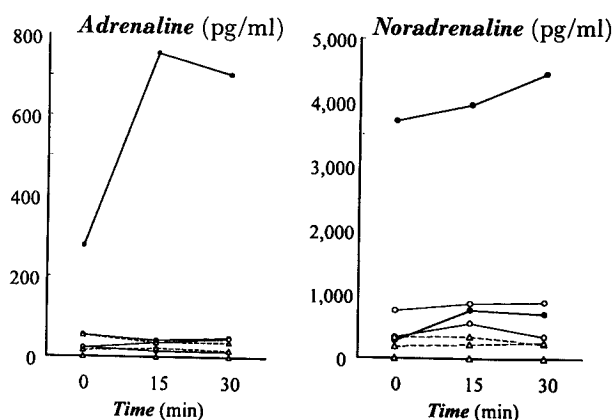


Fig. 2. Changes in plasma catecholamines during the metoclopramide test in patients with an incidentally discovered adrenal mass. Abbreviations and symbols are the same as in Fig. 1.

ンの上昇は認められなかった。

MCP 負荷試験は褐色細胞腫 4例、皮質腺腫 3例に施行された。MCP 負荷試験における平均血圧 (Fig. 1) と血中アドレナリン ノルアドレナリン (Fig. 2)

の経時的変化を示す。平均血圧が 10 mmHg 以上上昇したものを陽性としたが、その結果褐色細胞腫 4 例中の 3 例のみが陽性と判断された。明らかに血中カテコールアミンが上昇したと判断されたのは 2 例のみであった。また、1 例に MCP 投与による高血圧発作が出現したが、フェントラミンの投与で速やかに改善した。他には合併症を認めなかった。

¹³¹I-MIBG シンチグラフィは褐色細胞腫 6 例、副腎皮質腺腫 1 例に施行され、褐色細胞腫の 6 例中 4 例のみで陽性と判断された (Table 1)。

褐色細胞腫の 4 例に MCP 負荷試験と ¹³¹I-MIBG シンチグラフィの両方が施行されたが、ともに陽性だったものは 2 例で、MCP 負荷試験のみが陽性だったものが 1 例、¹³¹I-MIBG シンチグラフィのみが陽性だったものが 1 例あった。なお、内分泌学的検査でまったく異常を認めなかった症例 5 は MCP 負荷試験、¹³¹I-MIBG シンチグラフィともに陽性であった (Table 1)。

以上の結果をもとにそれぞれの検査の sensitivity と specificity を算出してみると、sensitivity は 24 時間蓄尿による内分泌学的検査 83%、MCP 負荷試験 75%、¹³¹I-MIBG シンチグラフィ 67% であり、specificity はどの検査でも 100% であった。

考 察

褐色細胞腫は副腎偶発腫瘍の約 4 分の 1 を占めるとされるが^{1,2)}、生検や手術に際して急激に致死経過を取ることがあり³⁾、副腎偶発腫瘍の診断を進めるにあたっては本腫瘍の鑑別がきわめて重要である。

画像診断で副腎腫瘍が発見された場合、スクリーニングの次のステップは病歴の詳細な聴取に加え (1) 血圧測定、(2) 血液生化学検査、(3) 血中内分泌学的検査となる。しかしながら、褐色細胞腫については (1) 本態性高血圧症のなかに血中カテコールアミンが上昇している症例がしばしば存在し、反対に (2) 褐色細胞腫でありながら血中カテコールアミンの上昇を認めない症例も存在することから、血中内分泌学的検査のみではその鑑別が容易ではないことがある。そのため従来より各種の負荷試験や抑制試験が試みてこられたが⁴⁾、今回は負荷試験のうちで false negative がほとんどないとされるメトクロプラミド試験と褐色細胞腫の局在診断法として有用性の高い ¹³¹I-MIBG シンチグラフィに注目して検討を加えてみた。

MCP 負荷試験は Plouin らが制吐薬である MCP の褐色細胞腫における血圧上昇作用を報告して以来⁶⁾、褐色細胞腫の負荷試験として有用であるとの報告が散見されるようになった^{5,7-9)}。フェントラミン試験やグルカゴン試験などの他の負荷試験に比べ偽陰性例が非常に少ないとされるが^{7,9)}、今回の検討では

偽陰性例が 1 例あり (1/4=25%)、当初報告されていたほどには sensitivity は高くはないと考えられる。また、MCP の投与量や診断基準が明確でなく、血中あるいは尿中カテコールアミン測定の必要性についても一致した見解がない。つまり、われわれの偽陰性例についても MCP の投与量が少なかったのではないかという疑問が残されることになる。さらに、今回の検討では疑陽性例は認められなかったものの、Kuchel ら¹⁰⁾、山谷ら⁹⁾は MCP の投与により血中カテコールアミンや血圧の上昇をみた本態性高血圧症など非褐色細胞腫症例を報告している。われわれも化学療法中の嘔気に対する MCP 投与により頭痛と血圧の上昇をきたした非褐色細胞腫症例を経験しており、疑陽性反応の存在が示唆される。

¹³¹I-MIBG シンチグラフィは sensitivity, specificity とともに約 90% と高い診断率が報告されてきた¹⁰⁾。今回のわれわれの検討では sensitivity が 67% とやや低く、specificity は MCP 試験と同様に 100% であった。¹³¹I-MIBG シンチグラフィは褐色細胞腫の局在診断法として現在最も有用な方法であり、本腫瘍の術前には必須の検査であるが、今回の検討で得られた低い sensitivity とその高いコストを考え合わせれば副腎偶発腫瘍のスクリーニング検査法としては不相当と判断される。

褐色細胞腫のスクリーニングには 24 時間蓄尿による内分泌学的検査、特に尿中メタネフリン ノルメタネフリンの測定が有用とする報告がある¹¹⁾。今回のわれわれの検討でも尿中内分泌学的検査の sensitivity は MCP 試験や ¹³¹I-MIBG シンチグラフィより高かった。しかし、メタネフリン ノルメタネフリンを含め尿中内分泌学的検査にまったく異常所見を認めない褐色細胞腫症例が 1 例あり、蓄尿による内分泌学的検査にも偽陰性例が存在し、やはりただ 1 つの検査で褐色細胞腫を鑑別するのは困難であると考えられた。

今回検討を加えた、24 時間蓄尿による尿中内分泌学的検査、MCP 負荷試験、¹³¹I-MIBG シンチグラフィはそれぞれ偽陰性例が存在するものの褐色細胞腫に対する specificity は非常に高い。すべての検査を施行し、1 つでも陽性であれば褐色細胞腫とするのが最も確実なスクリーニング法であろう。しかし、現在の医療をとりまく厳しい状況では検査のコストを無視することはできず、より非侵襲的で経済効率の良い検査法を必要最低限に組み合わせて診断を進めていく必要がある。副腎偶発腫瘍では、まず 24 時間蓄尿による尿中内分泌学的検査を行うが、それで異常所見を認めない症例についても偽陰性例の可能性が残される。これらの症例については画像診断などからさらなる検査の必要性を判断しなければならず、上皮小体手術と同様に副腎偶発腫瘍の診断においても熟練した内分泌外

科医の果たす役割が大きい。

結 語

1. 副腎偶発腫瘍10例（褐色細胞腫6例，内分泌非活性副腎皮質腺腫4例）に対し（1）24時間蓄尿による尿中内分泌学的検査，（2）メトクロプラミド負荷試験，（3） ^{131}I -MIBG シンチグラフィを施行し，褐色細胞腫の鑑別における有用性を検討した。

2. すべての検査で specificity は100%であったが，sensitivity は蓄尿による尿中内分泌学的検査が最も高かった。

3. 副腎偶発腫瘍における褐色細胞腫の鑑別には，まず24時間蓄尿による尿中内分泌学的検査を行うべきである。しかし，本検査に異常所見がない場合にも偽陰性例の可能性があるため，画像診断などで褐色細胞腫が疑われる場合にはメトクロプラミド負荷試験や ^{131}I -MIBG シンチグラフィによる鑑別診断が必要となる。

稿を終えるにあたり， ^{131}I -MIBG シンチグラフィに関しご教示いただいた福岡大学医学部放射線科学教室坂田博道先生，症例をご紹介いただいた福岡大学病院内科および関連施設の先生方に深謝します。本論文の要旨は第9回日本内分泌外科学会総会（1997年4月30日，名古屋）において発表した。

文 献

- 1) 伊藤悠基夫：副腎の偶発腫瘍—全国アンケート調査報告。内分外科 **6**：245-251, 1989
- 2) Aso Y and Homma Y: A survey on incidental adrenal tumors in Japan. J Urol **147**: 1478-1481,

1992

- 3) Casola G and Nicolet V: Unsuspected pheochromocytoma risk of blood pressure alteration during percutaneous adrenal biopsy. Radiology **159**: 733-735, 1986
- 4) 西川哲男，大村昌夫，渡部守浩，ほか：褐色細胞腫の内分泌学的診断：MEN を含めて。内分外科 **11**：337-341, 1994
- 5) Kawabe H, Itaya Y, Suzuki H, et al.: Metoclopramide in the diagnosis of pheochromocytoma. Jpn Heart J **26**: 557-566, 1985
- 6) Plouin PF, Menard J and Corvol P: Hypertensive crisis in patients with pheochromocytoma given Metoclopramide. Lancet **2**: 1357-1358, 1976
- 7) 山根行雄，柚木 晶，景山甚郷，ほか：褐色細胞腫スクリーニング試験としての Metoclopramide 試験の検討。日内分泌会誌 **54**：562, 1978
- 8) 鈴木唯司：褐色細胞腫の診療における最近の問題点。臨泌 **44**：7-16, 1991
- 9) 山谷金光，二川原和男，寺山百合子，ほか：褐色細胞腫スクリーニング試験としてのメトクロプラミド試験の評価。臨泌 **49**：215-220, 1995
- 10) Kuchel O, Buu NT, Hamet P, et al.: Effect of metoclopramide on plasma catecholamine release in essential hypertension. Clin Pharmacol Ther **37**: 372-375, 1985
- 11) Shapiro B, Copp JL, Sisson JC, et al.: Iodine-131 metaiodobenzylguanidine for the locating of suspected pheochromocytoma: experience in 400 cases. J Nucl Med **26**: 576-585, 1985
- 12) 伊藤悠基夫：副腎の偶発腫瘍。内分泌疾患。藤本吉秀編。第1版，pp. 312-320，中外医学社，東京，1989

(Received on March 9, 1999)
(Accepted on August 9, 1999)