

血中遊離メタネフリン2分画測定法について

Measurement of plasma free metanephrines

たけ こし かず ひろ
竹 越 一 博
Kazuhiro TAKEKOSHI

はじめに

欧米では褐色細胞腫・パラガングリオーマ (pheochromocytoma/paraganglioma : PPGL) 診断において、血中遊離メタネフリン2分画測定法が広く普及している。つまり、従来法に比較して特に感度が優れている事より、PPGLの first screening 検査として最適であるとされる¹⁾。本邦でも2019年1月1日より保険収載された。本稿では、本測定法の概要について解説したい。

略語について

血中遊離メタネフリン2分画測定法：厳密には血中遊離メタネフリンを測定すること。ただし、一般的には、血中遊離メタネフリン (M) 測定のみならず同ノルメタネフリン (NM) 測定を含んでの‘総称’として用いる事が多い。本稿では後者、すなわち血中遊離 M+同 NM 測定の意味で用いる。

従来法：以下の測定法と定義する。すなわち、血中遊離メタネフリン2分画測定法以外の以前からの測定法ですべて保険収載されている。血中カテコールアミン (CA) 3分画、尿中カテコールアミン (CA) 3分画、尿中メタネフリン2分画、バニリルマンデル酸。

I. 血中遊離メタネフリン2分画測定法

カテコールアミンは、クロマフィン顆粒内では遊離型のままでも安定しているが、顆粒外では酵素の作用を受けて速やかに代謝される。catechol-O-methyltransferase (COMT) は、肝・腎細胞の細胞質に多く含まれ、血中のアドレナリン (adrenaline : A) とノルアドレナリン (noradrenaline : NA) は、この酵素で不活性なメチル体のメタネフリン (metane-

phrine : M) とノルメタネフリン (normetanephrine : NM) になる (図1, 2³⁾)。その後、血中の M と NM は、主に4位の水酸基を生体内に広く分布するフェノールスルホトランスフェラーゼ (phenolsulfotransferase : PST) により速やかに硫酸抱合され腎から排泄される。結果的に、血中の M と NM はそれぞれわずか2.7%と4.9%が遊離型であるが、残りの20~40倍は抱合型である。また、尿中の M と NM はほとんどが抱合型である。メトキシチラミン (methoxytyramine : MT) は、ドーパミン (dopamine : D) が COMT により代謝されて生ずる (図1)。

PPGLの腫瘍組織では、膜結合型の COMT が高濃度で発現しており、同組織においてカテコールア

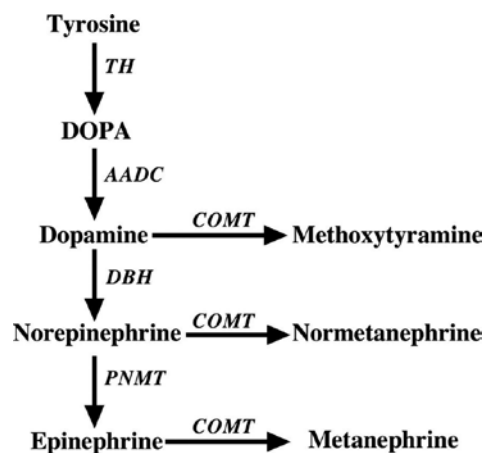


図1 カテコールアミンの生合成と代謝経路の概要

チロシン水酸化酵素 (Tyrosine hydroxylase : TH)
芳香族アミノ酸脱炭酸酵素 (Aromatic L-amino acid decarboxylase : AADC)
ドーパミンβ水酸化酵素 (dopamine-β-hydroxylase : DBH)
フェニルエタノラミン-N-メチル転移酵素 (phenylethanolamine N-methyltransferase : PNMT)
COMT : catechol-O-methyltransferase

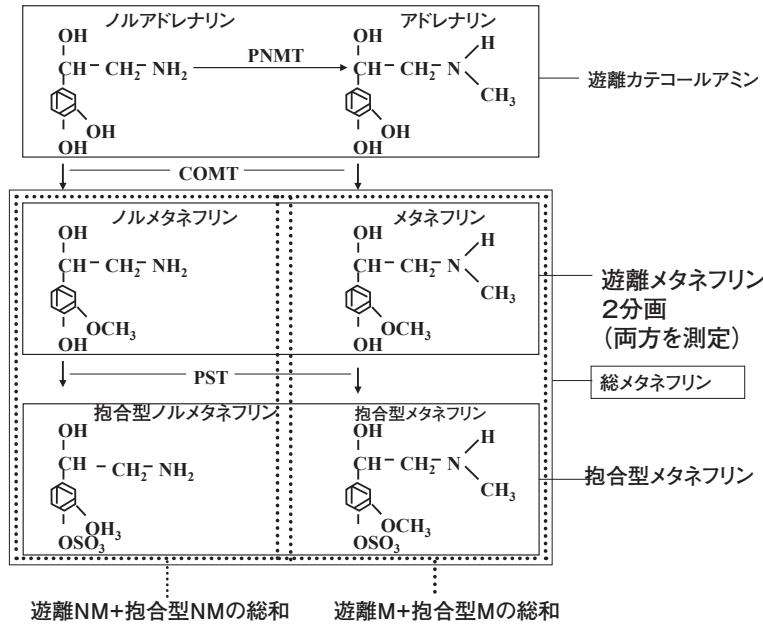
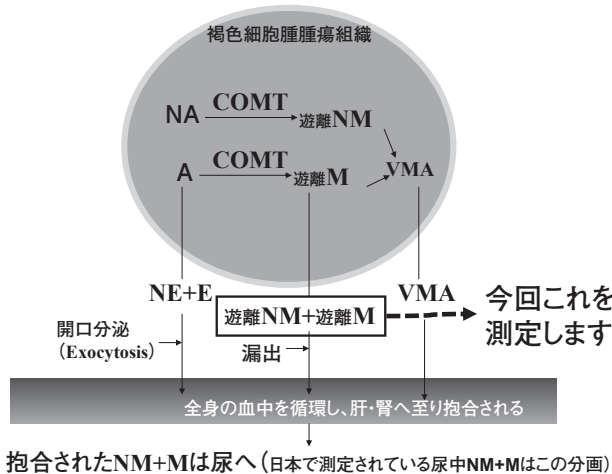


図2 COMT を介したアドレナリン、ノルアドレナリンからの代謝経路
詳細は本文参照。(文献3)より引用、改変)



褐色細胞腫のカテコールアミンの代謝経路
COMT: catechol-O-methyltransferase
VMA: vanillylmandelic acid

ミンの放出とは無関係に持続的に遊離型 M 同 NM および同 MT を産生している (図3)。結果的に PPGL 患者の血中遊離 M および同 NM のそれぞれ 93%、97%は腫瘍由来であるという²⁾。

Eisenhofer らは、これら PPGL 褐色細胞腫に特有のカテコールアミン代謝動態を検査に応用し、欧米では血中遊離メタネフリン 2 分画測定法は、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。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⁾。

1. PPGL の診断における生化学的検査

PPGL は交感神経幹から発生し、カテコールアミンを産生する腫瘍である。PPGL は、症例それぞれでカテコールアミンの分泌動態が異なる点に注意しなければならない。診断では、血中・尿中カテコールアミンのほかにもその代謝産物の測定を組み合わせるのが一般的である。効率の良い診断のためには、それぞれの感度・特異度などの特性を把握しておくことが必要である。表 1³⁾ に各種検査の感度・特異度を示す。一方、どのような順序もしくは組み合わせで行えば最も効率が良く診断できるかは不明であり、煩雑でコストもかかる。

一般的に、感度の高い検査は偽陰性の少ないことから疾患の除外に有用であり、他方、特異度の高い検査は偽陽性の少ないことから確定診断に有用である。

褐色細胞腫の有病率の低さ (高血圧患者の 0.1 ~ 0.6%) から考えて、褐色細胞腫の疑われる患者に対して、感度の高い検査を用いて、まず除外診断を行うことは理にかなっている。一方、褐色細胞腫のような有病率の低い疾患で陽性結果を得た場合、偽

陽性と真陽性の鑑別に難渋する場合が多い。表1のごとく感度では、血中遊離メタネフリン測定法、次いで尿中メタネフリン測定法(MとNMをそれぞれ測定する方法)が優れており、特異度でも血中遊離メタネフリン測定は他の方法に比べても劣っていない。

以上の点から、血中遊離メタネフリン2分画測定法はその感度は極めて高く、PPGLの疑われる患者に対してfirst screening(第一の検査)としての除外診断に最も適している^{1,4)}。もし陰性結果の場合、褐色細胞腫の可能性は極めて低い。安静臥床・非ストレス下に検体の採取(臥床20分安静後採血)は偽陽性を避けるため重要であるが、従来法との併用が不要かつ単独で済むこと、一回の採血のみで済むこと(酸性蓄尿のために入院不要)、等を考えると外来診療で非常に使いやすい(表2)。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. 血中遊離メタネフリン2分画測定法の日本の現状

従来、わが国ではPPGLにおける血中遊離メタネフリン2分画測定法は保険収載されていないのが問題であった。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。測定には2-MET Plasma・ELISAキットを用いた。

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4)⁵⁾。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のレベルアップ向上に貢献できると考える。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

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

	感度	陽性検体	特異度	陰性検体
	%	褐色細胞腫患者	%	褐色細胞腫患者でない
血中遊離メタネフリン(NM+M)	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+M)	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)

(文献3)より引用、改変)

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

尿中メタネフリン測定 ⊗ 確立したアッセイ系、世界中で利用可能。 ⊗ 技術的には容易(200-2000 nmol) ⊗ 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	➔	血中遊離メタネフリン • 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
---	---	---

良い検査であるが日本で全然知られてない

Plasma free metanephrines
vs
24h urinary metanephrines

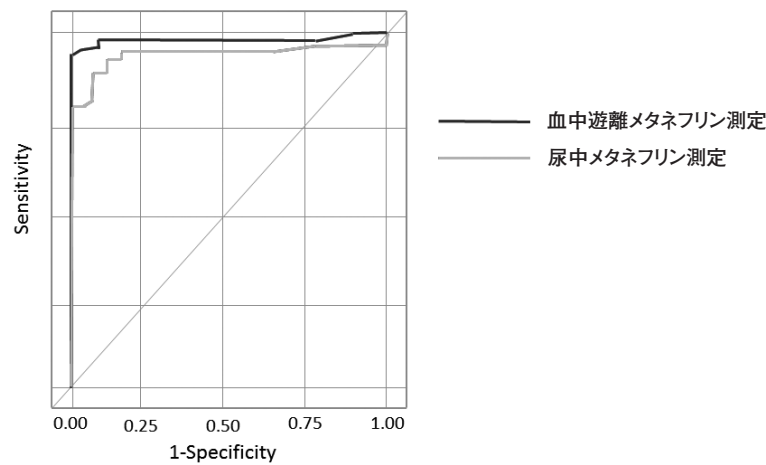


図4 日本人褐色細胞腫患者における
血中遊離メタネフリン2分画測定法のROC曲線

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つた(文献5)
 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
 (文献5)より引用、改変)

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⁶⁾。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。今後の臨床での活用が期待される。ただし検査実施に当たり、下記の付記に記した注意点も参照されたい。

付記) 褐色細胞腫の鑑別診断として本検査を実施した場合、1回に限り320点を算定できるとしている。ただし、検査の実施に当たって、関連学会が定める指針に基づく褐色細胞腫を疑う医学的な理由をカルテに記載する必要がある。

おわりに

血中遊離メタネフリン測定法2分画測定は感度が高いため、PPGLの疑われる患者に対してfirst screeningとして非常に有用である。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、同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。2019年1月1日より保険収載され、今後の臨床での活用が期待される。

文 献

- 1) Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, Naruse M, Pacak K, Young WF Jr; Endocrine Society. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jun; **99**(6): 1915-1942.
- 2) 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**: 2175-2185. 1998.
- 3) Eisenhofer G, Lenders JW, Pacak K. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Front Horm Res.*; **31**: 76-106. 2004.
- 4) Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA.* **287**: 1427-1434. 2002.
- 5) 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
- 6) 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・パラングリオーマ診療ガイドライン2018 診断と治療社; 2018.