

ワーキンググループによる評価

選定候補品の名称	遊離メタネフリン測定キット
対象疾患 及び使用目的等	対象疾患： 褐色細胞腫 使用目的： 患者血漿中の遊離メタネフリン及びノルメタネフリン濃度の測定
対象医療機器 〔製造・輸入の別〕 (企業名)	対象医療機器： 2-MET Plasma ELISA Fast Track 製造企業名： LABOR Diagnostika Nord GmbH & Co. KG 輸入企業名： セティ・メディカルラボ株式会社
外国承認状況	●欧州： 2009年6月1日 CEマーク取得(IVD) 【適応】患者血漿中の遊離メタネフリン及びノルメタネフリン濃度の測定 ●米国： 未承認

【対象医療機器の概要】

血漿中の遊離型メタネフリン及びノルメタネフリン濃度測定用の酵素免疫測定法(Enzyme-linked Immunosolvent assay: ELISA)キットである。

◆キット構成

本品は、血漿中の遊離型メタネフリン及びノルメタネフリン濃度測定用のための検体の前処理用試薬、標準曲線作成のための標準試薬、抗血清試薬、酵素標識試薬、基質、停止液等の容器に封入された試薬類、抗原塗布マイクロプレートを組み合わせたキット製品である。

◆測定原理

- ①血漿検体を酸性下で除タンパク後、検体中のメタネフリン及びノルメタネフリンのアミノ基をアシル化して酵素免疫法用の検体とする。
- ②マイクロプレート底面にはメタネフリン又はノルメタネフリンが固相化されており、ここに検体及び抗メタネフリン抗体(ウサギ)を加えることにより、抗原抗体の競合反応を促進する。
- ③反応液中の余剰の抗原、抗体及び免疫複合体を洗浄によって除去し、抗ウサギ IgG-ペルオキシダーゼを加える。
- ④洗浄後、基質としてテトラメチルベンジジンを加え発色させる。
- ⑤反応停止剤を加え反応停止後、速やかに各ウエルの 450 nm の吸光度を測定する。
- ⑥標準曲線を作成して検体中のメタネフリン及びノルメタネフリンの濃度を読み取る。

【対象疾患について】

◆概要

褐色細胞腫は、二次性高血圧のうち、外科的手術により治療可能な疾患であり、副腎髄質、傍神経節等に存在するクロム親和性細胞より発生するカテコールアミンを産生する腫瘍である。平均的な大きさは5～6 cmとされる。良性腫瘍が多くを占めるが、一部は悪性である。主な症状としては持続性・発作性の高血圧のほか、頻脈、発汗過多、動悸、頭痛などが挙げられる。治療の第一選択は外科手術による切除であり、局在の同定にはMRIなど画像診断が用いられる。本邦では、通常、尿中のメタネフリン、ノルメタネフリンの測定によって診断が行われている。

◆疫学調査

厚生労働省「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班の調査(2009年)においては加療中の推計患者数は約3,000人の希少疾患に分類されており、男女差はなく、平均が54歳で10歳以下から80歳以上までのあらゆる年齢にみられた。

◆標準測定法

現在診断に使用される尿中メタネフリン及びノルメタネフリンの測定では24時間酸性畜尿が必須であるため、入院検査が必要となり患者への負担は少ない。褐色細胞腫における症状である高血圧、動悸、頭痛、発汗過多などは一般的な症状であるため、これらの症状を訴える患者に対して容易に行うことができない。

◆予後

良性腫瘍については、早期発見、早期治療による根治が見込める例もあるが、診断・発見の遅れは高血圧等の症状が残ることとなる。また、悪性腫瘍については予後不良である。

【医療上の有用性について】

◆外国の研究

- (1)褐色細胞腫が疑われる178症例(褐色細胞腫12例、パラガングリオーマ10例、除外156例)について、血漿遊離メタネフリン及びノルメタネフリンを測定したところ、その感度、特異度はそれぞれ91.7%及び100%であった(*Procopiou M, et al. Eur J Endocrinol. 161 (1) 131-40. 2009*)。
- (2)褐色細胞腫と確定された14症例及び除外された53症例について、血漿遊離メタネフリン及びノルメタネフリンを測定したところ、その感度、特異度はそれぞれ100%及び98%であった(*Lee GR, et al. J Hypertens. 29 (12) 2422-8 2011*)。
- (3)褐色細胞腫が疑われる185症例について、血漿遊離メタネフリン及びノルメタネフリンを測定したところ、その感度、特異度はそれぞれ91%及び99%であった(*Christensen TT, et al. Scand J Clin Lab Invest. 71 (8) 695-700. 2011*)。

以上の結果から、褐色細胞腫の診断に対する有効性が示唆された。また、その他の研究等の結果も踏まえ、褐色細胞腫診断における感度、特異度は既存の尿中メタネフリン測定と同等であることが示唆されている。既存の検査法である尿中メタネフリン測定には 24 時間酸性蓄尿のために検体採取のために患者の入院が必要となるため、検体採取が非常に煩雑である。尿による測定と比較し、血漿遊離メタネフリン測定は、1 回の採血検査で測定が可能であり、患者及び医療機関両者の負担を軽減し、疾患の早期診断に寄与できることから医療上の有用性がある。

【諸外国における使用状況について】

米国、欧州の複数のガイドライン(The North American Neuroendocrine tumor Society Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine tumor など)において褐色細胞腫(パラングリオーマを含む)の診断における生化学マーカーとして、血漿遊離メタネフリン及びノルメタネフリンを推奨し、第一選択としている。

【我が国における開発状況】

現在、本邦において、血漿中の遊離メタネフリン及びノルメタネフリン濃度を測定できる診断薬はない。

【検討結果】

褐色細胞腫は、持続性の高血圧症の原因となり慢性的に様々な症状を引き起こすが、その多くは悪性腫瘍ではないことから疾患の重篤性は B である。

また、本品は、血漿中の遊離メタネフリン及びノルメタネフリン濃度の測定に十分な性能を有し、褐色細胞腫の診断において、既存の尿中メタネフリン測定と同等の感度・特異度が示されている。既存の検査法である尿中メタネフリン測定には 24 時間酸性蓄尿のために検体採取のために患者の入院が必要となるため、検体採取が非常に煩雑である。尿による測定と比較し、血漿遊離メタネフリン測定は、1 回の採血検査で測定が可能であり、患者及び医療機関両者の負担を軽減し、疾患の早期診断に寄与できる。また、海外のガイドラインにおいても血漿遊離メタネフリン測定が褐色細胞腫の診断において第一選択とされている。以上より、我が国においても血漿遊離メタネフリン測定が導入されることは臨床上、有用性が高いと考えられる。褐色細胞腫の診断には既存の検査法は存在するが、本品は検体採取の簡便性において著しく優れていることから、医療上の有用性は B である。

適応疾病の重篤性 A **B** C

医療上の有用性 A **B** C