200936112A

厚生労働科学研究費補助金
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

平成21年度　総括・分担研究報告書

研究代表者　成瀬　光栄

平成22（2010）年　3月

目　次

Ⅰ．構成員名簿 ---------- 1

Ⅱ．総括研究報告書 ---------- 3

成瀬　光栄

Ⅲ．分担研究報告書

1.「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究 ---------- 25
島本　和明　札幌医科大学内科学第二講座　教授

2.「18F-FDG PET/CT による副腎腫瘍の鑑別診断」に関する研究 ---------- 27
伊藤　貞嘉　東北大学大学院　教授

3. 褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成に関する研究 ---------- 28
橋本　重厚　福島県立医科大学第三内科（現　腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科）

4. 褐色細胞腫の臨床像と合併症に関する研究 ---------- 30
山田　正信　群馬大学大学院病態制御内科　講師

5.「良性および悪性褐色細胞腫の臨床像の比較」に関する研究 ---------- 33
田辺　晶代　東京女子医科大学第二内科　講師

6. 褐色細胞腫におけるインクレチン受容体遺伝子発現の検討 ---------- 34
平田　結喜緒　東京医科歯科大学大学院分子内分泌内科学（内分泌・代謝内科）

7. 悪性褐色細胞腫／悪性パラガングリオーマの自験例に関する研究 ---------- 37
髙橋　克敏　東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科

8.「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成　」に関する研究 ---------- 41
柴田　洋孝　所属　慶應義塾大学医学部内科　専任講師

9.「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究 ---------- 43
方波見　卓行　所属 聖マリアンナ医科大学 代謝・内分泌内科　准教授

10.「褐色細胞腫全国疫学調査」に関する研究 ---------- 45
河野　勤　乳腺・腫瘍内科　医員

11.「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究 ---------- 46
櫻井　晃洋　信州大学医学部　遺伝医学・予防医学講座　准教授

12.「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究 ---------- 49
竹越　一博　筑波大学大学院人間総合科学研究科　准教授

13.「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究 ---------- 52
沖　隆　浜松医科大学第２内科　講師

14.「悪性褐色細胞腫の診断と治療」に関する研究 ---------- 54
宮森　勇　福井大学医学部第三内科　教授

15. 褐色細胞腫の実態調査と当院で経験した悪性褐色細胞腫症例の臨床像の検討 --- 55
中尾　一和　京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科　教授

16. 当院で経験した悪性褐色細胞腫の臨床像

16. 当院で経験した悪性褐色細胞腫の臨床像 ---------- 61
楽木　宏実　大阪大学大学院医学系研究科　老年・腎臓内科学　教授
17. 高知大学における褐色細胞腫の実態調査と啓蒙活動 ---------- 63
岩崎　泰正　高知大学医学部門　教授　保健管理センター　所長
18.「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究 ---------- 65
高柳　涼一　九州大学病態制御内科　教授
19.「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究 ---------- 66
松田　公志　関西医科大学泌尿器科学　教授
20. 褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究 ---------- 67
絹谷　清剛　金沢大学医薬保健研究域医学系核医学　教授
21.「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究 ---------- 68
織内　昇　群馬大学大学院医学系研究科　准教授
22.「褐色細胞腫の疫学調査と診療指針の作成」に関する研究 ---------- 70
吉永　恵一郎　北海道大学大学院医学研究科分子・
細胞イメージング部門光生物学分野　准教授
23.「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究 ---------- 71
木村　伯子　国立病院機構函館病院　臨床研究部病因病態研究室　室長
24. 褐色細胞腫全国疫学調査結果による疾患の検討」に関する研究 ---------- 73
佐野　壽昭　徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部人体病理学　教授
25. 褐色細胞腫の実態調査と診断指針の作成 ---------- 75
山崎　力　東京大学大学院医学系研究科・臨床疫学システム講座　特任教授
26. 褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究 ---------- 77
川村　孝　所属　京都大学保健管理センター　教授
27.「北海道地区における褐色細胞腫の実態」に関する研究 ---------- 81
藤枝　憲二　所属　旭川医科大学　小児科　教授

Ⅳ. 成果刊行物 ---------- 83
Ⅴ. 調査資料 ---------- 149
Ⅵ. 班会議 ---------- 169
Ⅶ. シンポジウム ---------- 171
Ⅷ. 診療指針 ---------- 172

Ⅰ　構成員名簿

平成21年度　厚生労働科学研究費補助金　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　(H21－難治－一般－057)　研究班

区　分	氏　名	所　属	職　名
研究代表者	成瀬　光栄	国立病院機構京都医療センター　臨床研究センター内分泌代謝高血圧研究部	部長
研究分担者	島本　和明	札幌医科大学　内科学第二講座	教授
	伊藤　貞嘉	東北大学　内科病態学講座腎･高血圧・内分泌内科	教授
	橋本　重厚	福島県立医科大学　第三内科	教授
	山田　正信	群馬大学　内分泌代謝学講座	講師
	田辺　晶代	東京女子　医科大学第二内科	講師
	平田　結喜緒	東京医科歯科大学　内分泌代謝内科	教授
	髙橋　克敏	東京大学　腎臓・内分泌内科	助教
	柴田　洋孝	慶應義塾大学　腎臓・内分泌代謝内科	講師
	方波見　卓行	聖マリアンナ医科大学　代謝・内分泌内科	准教授
	河野　勤	国立がんセンター中央病院　乳腺・腫瘍内科	医員
	櫻井　晃洋	信州大学　遺伝医学・予防医学講座	准教授
	竹越　一博	筑波大学　臨床分子病態検査医学3	准教授
	沖　隆	浜松医科大学　第二内科	講師
	宮森　勇	福井大学　第三内科	教授
	中尾　一和	京都大学　内分泌代謝内科	教授
	楽木　宏実	大阪大学　老年･腎臓内科学講座	教授
	岩崎　泰正	高知大学　内分泌代謝・腎臓内科・保健管理センター	教授
	髙柳　涼一	九州大学　病態制御内科	教授
	松田　公志	関西医科大学　泌尿器科	教授
	絹谷　清剛	金沢大学　核医学診療科	教授
	織内　昇	群馬大学　放射線診療核医学講座	准教授
	吉永　恵一郎	北海道大学　分子イメージング講座	特任講師
	木村　伯子	国立病院機構　函館病院　臨床検査部病因病態研究室	室長
	佐野　壽昭	徳島大学大学院　ヘルスバイオサイエンス研究部、病理学	教授
	山崎　力	東京大学　臨床疫学システム講座	教授
	川村　孝	京都大学　保健管理センター　内科学・疫学	教授
	藤枝　憲二	旭川医科大学　小児科	教授
研究協力者	浦　信行	手稲渓仁会病院　総合内科	部長
	大谷　すみれ	国立病院機構埼玉病院　統括診療部内科	医長
	齋藤　淳	横浜労災病院　内分泌・代謝内科	部長
	新保　卓郎	国立国際医療センター研究所　医療情報解析研究部	部長
	鈴木　知子	国立国際医療センター研究所　医療情報解析研究部	研究生
	中村　好一	自治医科大学 公衆衛生学講座	教授
	藤井　靖久	東京医科歯科大学　泌尿器科	講師

Ⅱ　総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
研究報告書

「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究

研究代表者　成瀬　光栄
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　部長

研究要旨
褐色細胞腫はその多くが良性で適切な診断と治療で完治する一方、悪性褐色細胞腫は早期診断が困難かつ有効な治療法のない難治性疾患である。本研究では診療水準の向上を目的として１）全国疫学調査と２）診療指針の作成を行った。疫学調査は「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に準拠し、日本疫学会疫学研究支援事業と「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」の協力を得て実施した。全国2387の医療機関の診療科合計6303を対象に2008年４月１日から１年間の受診患者数の一次調査を実施した。その結果、回収率は６０％で、褐色細胞腫の推計患者数は2920名（良性2600名、悪性320名）で、悪性例は首都圏での患者数が多いものの、全国に分散して受診している現状が明らかとなった。次いで臨床情報に関する二次調査を実施、高い回収率（全施設約90％；診療科約85％）で回答を得た。その結果、悪性褐色細胞腫であっても初回診断時には61.9％が副腎性、78.9％が単発性、36.8％が良性と診断されており、初回診断時に一見、良性と思われても常に悪性の可能性を考慮する必要があると考えられた。初回診断時の良性例と悪性例の臨床像は極めて類似しており、唯一、悪性例では副腎外腫瘍が38.1％と良性例の13.6％よりも明らかに高頻度であった。悪性例の治療としては腫瘍の摘出術が最も多かったが、多くの例では化学療法、^{131}I-MIBG内照射などと併用して、集約的な治療が実施されていた。本疫学調査と平行して、各専門分野の分担研究者により、今回の調査結果、診断基準、診療のフローチャートを含めて最新の診療指針を作成した。執筆内容の標準化、客観性の担保のため、執筆者、査読者全員による査読後、内部評価委員および外部評価委員による評価も実施した。褐色細胞腫は希少疾患のため診療に関するエビデンスが不十分であるが、今後、今回明らかにした実態を基盤に早期診断法の開発、治療効果の評価、予後の追跡が可能となり、エビデンスレベルのより高い診療指針の作成が可能になると考えられる。

A．研究目的

褐色細胞腫は副腎髄質、傍神経節などに存在するクロム親和性細胞から発生するカテコールアミン産生腫瘍である。高血圧患者の約0.5％とされる。副腎髄質から発生した場合を副腎性褐色細胞腫、副腎以外の傍神経節から発生した場合を副腎外褐色細胞腫と称するが、近年は前者を褐色細胞腫、後者を傍神経節腫(paraganglioma)と称するのが一般的となってきている。良性か悪性かの鑑別は難しく、非クロマフィン組織への転移がみられた場合、悪性褐色細胞腫と診断できるが、良性と診断された後に転移巣が発見される症例もあり、初回診断時に診断することは極めて困難である。悪性褐色細胞腫の臨床経過は長く、東京女子医科大学第二内科の報告では、悪性と診断

されてから死亡までは１～8 年（平均 5.2±2.7 年）、生存例で経過観察中の症例は悪性と診断されてから１～15 年（平均 7.4±5.0 年）の経過を示すとされている。手術時点での良・悪性の病理診断が極めて困難であること、悪性例では手術、化学療法、核医学療法などを組み合わせた多角的治療が行われるが、治療成績も未だ明らかにされておらず、早期診断法、有効な治療法の確立が急務である。全国疫学調査は平成 9 年厚生省「副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査」により実施され、推定患者数は約 1,000 例、悪性は 10.8%と報告されているが、その後、現在まで疫学調査は実施されておらず、最近の実態は不明である。

本研究の目的はわが国の褐色細胞腫、悪性褐色細胞腫の患者数、人口集約特性および本疾患の基本的臨床像を明らかにすると共に、現時点でのより標準的な診療指針を作成し患者の QOL 向上に貢献することである。

B．研究方法

1．疫学調査

1）対象

一次調査の対象は 2008 年 4 月 1 日から 2009 年 3 月 31 日までの１２ヶ月間に全国の調査対象診療科を受診した褐色細胞腫、悪性褐色細胞腫の例（臨床的診断例も含む）とした。除外基準は 1）期間外の受診患者、2）対象施設診療科以外の施設診療科で診療された患者、3）褐色細胞腫、悪性褐色細胞腫の診断に合致しない症例とした。

2）一次調査の方法

褐色細胞腫は難病指定になっていないが、臨床的に難病に該当すると考えられることから、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル（第２版）」に準拠し、日本疫学会疫学研究支援事業と「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」の協力を得て実施した。調査対象診療科ごとに以下の 4 条件を満たすように調査対象機関を設定した。

(1) 全病院が対象

(2) 抽出率は全体で約 20%

(3) 抽出は層化無作為抽出とし、層は７つ

(4) 各層の抽出率は表１

その結果、全国の一般病院、大学病院の 23,761 診療科から病院規模に応じて 8 層に層化後、所定の抽出率（表１）で無作為抽出を行い、2,387 の医療機関（大学病院 186、一般病院 2,201）の 5,912 標榜診療科（各施設内での院内標榜診療科数として 6,303）を調査対象として選定した。尚、全病院の病院番号、所在地、施設名、診療科目などのデータは当研究班から提供し、抽出率の決定、調査対象診療科の抽出は疫学担当、疫学専門家（京都大学保健管理センター　川村　孝教授、自治医科大学　公衆衛生学教室　中村　好一教授）により実施した。

選定した医療機関診療科に対し、依頼状、調査実施の背景説明、本疾患診断基準（案：参考）、倫理手続き、返信用葉書を送付した。回答のあった診療科に対しては礼状を送付する一方、期間内に回答のない診療科に対しては、再依頼状を送付し回収率の向上に努めた。返送された一次調査票は疫学担当施設と協力して、研究責任者自身、または研究責任者指導の下、事務局が診療科・層ごとに、患者あり・なしで分けて整理し、選定した際の診療科・層別ファイルを表計算ソフトに入力した。回収されたはがき、報告患者数をそれぞれのファイル内で集計した。回収はがき及び入力済み集計ファイル、データベースは研究責任者が保管した。患者数の推計は一次調査集計結果を用いて「難病の患者数と臨床疫学像把握のた

めの全国疫学調査マニュアル第２版」別項の推計方法に基づき実施した。その際、二次調査のデータから重複率、不適格率(受療期間や診断が不適当である割合）を求め、それを用いて修正した。

３）二次調査の方法

二次調査は本疾患患者有りの回答を得た診療科に二次調査票を郵送し記入を記入した。患者個人の特定を避けるため、調査票への記載内容は各施設で決定した患者整理番号、イニシャル、性別、生年月に留めた。患者整理番号は二次調査対象診療科の記載担当医師が決定し、調査対象者番号とカルテ番号の対応表に記載し記載担当医師により責任を持って指定期間保管し、処分を指示することを文書にて依頼した。二次調査票は診断名、家族歴、臨床病型、治療と効果、転帰などの記入を依頼した。

二次調査結果は研究責任者自身、または研究責任者指導の下、事務局が、各々の調査票に病院番号、診療科番号、通し番号を記入し、二次調査票に記入された情報はコンピュータに入力した。また、調査の精度を担保するため、二次調査票の記入不備や施設内での重複疑いの場合は、記入担当者に問い合わせを行った。得られた結果は本調査疫学班の指導の下、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第２版」に基づき、解析を行った。

４）疫学調査のスケジュール

2009 年 4 月　調査診療科の選定、抽出率の決定
6 月　一次調査送付
7 月　一次調査礼状送付
8 月　一次調査再依頼、二次調査送付
10 月　二次調査督促送付、一次調査患者数推計
11 月　二次督促２回目送付
12 月　二次調査重複確認

２．診療指針の作成

日本内分泌学会臨床重要課題「悪性褐色細胞腫」検討委員会との合同作業で行った。執筆担当委員（分担研究者）14 名が褐色細胞腫および悪性褐色細胞腫に関する各項目を執筆し、執筆担当委員間および査読担当委員（16 名）による査読による改訂作業を行った。さらにより妥当性の高い診療指針を作成するため、評価担当の４名の委員による内部評価、さらに５名の外部評価委員（医療関係者、一般）による評価を経て、再度、執筆担当委員、査読担当委員による内容確認を行った。外部評価に際してはガイドラインの研究・評価用チェックリスト Appraisal of Guidelines for Research &Evaluation (AGREE) に準じた評価も一部取り入れて実施した。

３．公開シンポジウム（医療関係者向け、市民向け）

医療関係者、一般市民に対する疾患の啓発と情報公開を目的として、公開シンポジウムを開催した（平成 21 年 12 月）。

(倫理面への配慮)

一次調査、二次調査共に「疫学研究に関する倫理指針」に準拠して実施した。倫理審査は調査実施責任施設である国立病院機構京都医療センターの倫理審査委員会で倫理審査を受け、承認を得た。

①一次調査は単に症例数等の集計のみで、調査内容に個人を特定する情報が含まれないため、「疫学研究に関する倫理指針」の適応範囲の対象外となり、倫理審査に関して特別な手続きは不要であると判断した。尚、指針の「人体から採取された資料を用いない場合」の「既存の資料等以外の情報に係る資料を用いる観察研究の場合」に該当することから、研究実施施設にて調査に関する情報公開をした（日本内分泌学会、国立病院機構京都医療セ

ンターのホームページに掲載)。

②二次調査は「人体から採取された試料を用いない」「既存資料等のみを用いる」「観察研究」で、「研究対象者(患者)からインフォームド・コンセントを受けることを必ずしも要しない」研究に該当する。収集される情報は、患者の氏名やその他の個人を容易に同定できる情報を含まず、個人情報保護法上の個人情報には該当していないので、二次調査対象施設は特別な倫理的処置を必要としていない。しかし、連結可能匿名化による調査であるため、二次調査対象施設は自施設にて「患者整理番号」を定めた上、報告患者を匿名化し調査票を送付するよう依頼した。また連結可能な対応表は自施設にて責任を持って一定期間保管を義務づけた。

C. 研究結果

1. 疫学調査

1) 一次調査

全国 23,761 の標榜診療科を対象として調査対象を選定した。その結果、2,387 の医療機関(大学病院 186、一般病院 2,201)の 5,912 標榜診療科(各施設内での院内標榜診療科数として 6,303)を対象に 2008 年 4 月 1 日から 1 年間の受診患者数の一次調査を実施し、回収率は 60%であった(表2)。

一次調査の報告数は良性褐色細胞腫が 1,429 例、悪性褐色細胞腫が 220 例、合計 1,649 例で、施設の抽出率、回収率(60%)を考慮して算定された推計患者数は全褐色細胞腫が 2,920 例、良性褐色細胞腫が 2,600 例、悪性褐色細胞腫が 320 例で、悪性の比率は 11%であった(図1)。

2) 二次調査

次いで症例ありとの回答のあった 3 5 5 施設の 551 診療科を対象とした二次調査を実施した。その結果、318 施設(施設回収率 89.6%)、469 診療科(診療科回収率 85.1%)と高い回収率を得た。また、良性褐色細胞腫は 998 例(重複確認後 947 例)、悪性褐色細胞腫は 178 例(重複確認後 171 例)の回答があり、各々の回収率は良性 69.8%、悪性 80.9%であった(表3)。二次調査結果の実数値を表4に示した。

(1) 性・年齢分布

二次調査に基づく本調査時点での患者の年齢は、全褐色細胞腫では 54.4±16.1 歳(平均 ± 標準偏差)、良性褐色細胞腫は 55.3±16.2 歳、悪性褐色細胞腫は 53.0±15.9 歳であった。良性褐色細胞腫、悪性褐色細胞腫いずれも一峰性の分布を示し、10 歳未満から 80 歳以上まであらゆる年齢層で認められた(図2)。全褐色細胞腫での男女比は 1:1.12、良性褐色細胞腫では 1:1.15、悪性褐色細胞腫では 1:0.94 で、明らかな性差を認めなかった。

(2) 良性褐色細胞腫の臨床像

89.4%が家族歴のない孤発性で 10.6%でのみ家族性を認めた。腫瘍の局在は 86.4%が副腎原発で、右副腎と左副腎では頻度に差を認めなかった。13.6%が副腎外(パラガングリオーマ)で、その 79.1%が腹部、次いで 14.0%が膀胱原発であった。また 89.8%が単発性であったのに対して、10.2%が多発性であった(図3a)。

(3) 悪性褐色細胞腫(初回診断時)の臨床像

悪性褐色細胞腫には診断時に既に転移を認め悪性であることが明らかな場合と初回診断時には単発性で良性と診断されている場合がある。そこで本調査時に悪性と診断されている例の初回診断時の臨床像を解析した。その結果、初回診断時に 93.4%が家族歴のない孤発性で、6.6%のみで家族性を認めた。腫瘍の局在は 61.9%が副腎性で、左副腎が 50%と右副腎の 39.4%と比較して多い傾向を認めた。一方、38.1%が副腎外性で、その 70.1%

が腹部に認められた、更に、78.9%が単発性で多発性は21.1%であった（図3b）。さらに 49.7%では初回診断時から既に悪性と診断されていたが、36.8%では良性と診断されており、手術後一定期間後に悪性であることが判明したことになる。また初回診断時に 36.3%で転移性病変を認めたが、59.6%では転移性病変を認めなかった（図4）。即ち、悪性褐色細胞腫であっても初回診断時には少なからずの症例が副腎性（61.9%）、単発性（78.9%）、良性（36.8%）、転移性病変なし（59.6%）と診断されていることが特徴であった。

（4）良性褐色細胞腫と悪性褐色細胞腫（初回診断時）の比較

良性褐色細胞腫と初回診断時の悪性褐色細胞腫の臨床像を比較すると、後者では副腎外腫瘍の割合が前者の約3倍、多発性の例が前者の 2 倍であったが、性別、家族歴の有無、副腎病変の左右の局在、副腎外病変の局在などは両者に明らかな差を認めなかった（図3 a、3 b）。また、性別、家族性の有無、腫瘍の局在、単発・多発性の観点から分類し、各々における悪性褐色細胞腫の割合を図5に示したが、副腎外腫瘍や多発性腫瘍の場合に、各々副腎腫瘍や単発性腫瘍と比較して悪性の割合がより高頻度であった。

（5）悪性褐色細胞腫（調査時）の臨床像

悪性褐色細胞腫の調査時点では、副腎外病変（クロマフィン組織）が副腎病変と比較して多く、腹部、胸部に腫瘍を認めた。副腎では右副腎よりも左副腎により頻度が高い傾向を認めた。ほとんどの例では転移性病変を認めたが、一部は明らかな転移を認めず、局所浸潤あるいは病理組織所見から悪性と診断されていた。転移部位としては骨が最も多く、次いで肺、リンパ節、肝の順であった（図6）。

（6）褐色細胞腫の副腎内外の分布と悪性の頻度、腫瘍局在の特徴との比較

全褐色細胞腫を副腎性と副腎外性に分け、その特徴を比較した。その結果、全褐色細胞腫の 82.6%が副腎腫瘍で、17.4%が副腎外腫瘍であった。副腎腫瘍の 11.4%が悪性、11.3%が多発性であった。一方、副腎外腫瘍の 33.3%が悪性、19.4%が多発性であった。副腎外腫瘍の多くは腹部に認められた（図7）。

（7）悪性褐色細胞腫（調査時）の治療内容と予後

各々の治療法の施行率（有効率）は手術では 55.6%（有効率 72.6%）、化学療法(CVD など)では40.4%(有効率37.7%)、^{131}I-MIBG治療では23.4%(有効率45.0%)、骨病変に対する外照射では 19.3%（有効率 51.5%）、経カテーテル腫瘍塞栓術では 7.6%（有効率61・5%）であった（図8）。各種治療の組み合わせ数を図9に示す。単一の治療が最も多かったが、ほぼ半数の症例で 2 種類以上の治療が組み合わせて施行されていた。単一の治療では手術が最も多く、次いで CVD などの化学療法、^{131}I-MIBG の順であった（図１０－１）。２種の治療の組み合わせでは手術と MIBG が最も多く、次いで手術と化学療法、手術と外照射の組み合わせが多かった（図１０－２）。３種の治療の組み合わせでは手術、化学療法、外照射の組合せが最も多く、次いで手術、化学療法、MIBG の組み合わせであった（図１０－３）。４種の組み合わせでは手術、化学療法、MIBG、外照射の組み合わせが最も多かった（図１０－４）。

２．診療指針の作成

各専門分野の委員・当研究班分担研究者に執筆を依頼し、診療指針を作成した。内容には平成 21 年度全国疫学調査の結果も加えた。執筆内容の標準化、客観性の担保のため、執筆者、査読者全員による査読後、内部評価を行った。更に外部評価では専門分野以外の医療関係者および

一般に方からのパブリックコメントも実施した。また当研究班にて作成した診断基準、診療のフローチャートも記載した(診療指針参照)。本疾患はその実態が明らかではなく、また稀な悪性疾患であることから、国内外を含めて臨床研究とそれに基づくエビデンスが極めて乏しいのが現状である、それゆえ、指針の多くの部分は文献あるいは専門化としての経験に基づいたエキスパートオピニオンの集約となっているが、客観性、中立性、普遍性の維持に努めるとともに、臨床現場での実用可能性にも十分に配慮した。

３．公開シンポジウムの開催

約１２０名の参加があり、本研究の中間結果の報告、症例検討、米国 Mayo Clinic の William F. Young Jr. 教授の特別講演、患者向けのセカンドオピニオンの受け方の解説、褐色細胞腫遺伝子変異の意義に関する解説などをおこなった。後半は褐色細胞腫の患者会との共同企画とした。

D．考察

良性の褐色細胞腫は適切な診断と治療により完全に治癒する一方、悪性褐色細胞腫は１）希少性、２）原因不明、３）効果的な治療法が未確立、４）生活面への長期にわたる支障など、厚生労働省の難治性疾患の定義を明らかに充たす難病である。良性と診断され手術で治癒したと判断されていたのが、一定期間後に遠隔転移が出現し悪性であることが判明する例を少なからず経験する。即ち、初回診断時に良性と悪性との鑑別が極めて困難なことが最大の課題で、良性と思われる症例も含めて包括的に早期診断法を確立する必要がある。それゆえ、悪性褐色細胞腫に限定せず、褐色細胞腫全体を難病として位置付け対策をたてる必要がある。その前提となるのが患者数とその実態である。

今回の全国調査は一次調査の回収率が60%と良好な回答を得ることができた。その結果、褐色細胞腫の推計患者数は2,920名、その内、良性が2,600名、悪性が320名で、悪性の割合は11%であった。褐色細胞腫に関する疫学調査は過去 2 回行われている。最初は副腎ホルモン産生異常症調査研究班（竹田亮祐班長）によるもので、1973年からの10年間を調査対象期間として実施された。この調査では862例が報告され、悪性は10.8%であった。第 2 回は同じく副腎ホルモン産生異常症調査研究班（名和田　新班長）によるもので、1997 年の 1 年間を調査対象期間として実施された。その結果、552 例が報告され、推計患者数は 1,030 名、悪性はやはり 10.8%であった。調査毎に報告数は増加しており、特に 11 年ぶりに実施された今回の調査では、前回の名和田班の報告数の約 3 倍の患者数となっている。経年的に患者数が増加しているのかは不明であるが、おそらく画像検査、機能検査の向上、普及により診断される患者数が増加していると推測される。一方、悪性の割合は 3 調査研究班でほぼ同じで約11%であった。悪性例は首都圏および関西の人口集中地域で受診していたが、同時に北海道から沖縄まで全国に広く分散して受診している現状も明らかとなった。

次いで実施した二次調査でも高い回収率（全施設約 90%；診療科約 85%）で回答を得ることができた。その結果、悪性褐色細胞腫であっても初回診断時には61.9%が副腎性、78.9%が単発性、36.8%が良性、59.6%が転移病変なしと診断されており、初回診断時には良性と類似した臨床像を呈することが明らかとなった。唯一、悪性例では副腎外腫瘍が38.1%と良性例の 13.6%の約３倍の頻度であった。このことから、初回診断時には一見良性の臨床像を呈していても常に

悪性を考慮して治療、経過観察に当たる必要性が示唆された。また、副腎外性のパラガングリオーマでは特に、悪性の可能性が高いことを考慮する必要がある。
悪性と診断後の治療としては腫瘍の摘出術の実施が最も多かったが、その他の多くの例では化学療法（CVD 療法など）、^{131}I-MIBG 内照射、骨病変に対する外照射、経カテーテル的腫瘍塞栓術などを併用して、複合的な治療が実施されていた。この結果は逆に、悪性例では単一の有効な治療法がなく、結果として症例毎に種々の治療法を併用せざる得ないことを示唆しており、今後、有効な治療法の確立が期待される。初年度の調査研究では回収率は非常に高く、わが国の褐色細胞腫の実態解明とそれに基づいた有効な対策の確立のための第一歩になったと考えられる。

各専門分野の分担研究者により、今回の調査結果、診断基準、診療のフローチャートを含めて最新の診療指針を作成した。執筆内容の標準化、客観性の担保のため、執筆者、査読者全員による査読後、内部評価委員および外部評価委員による評価プロセスも実施した。これまで褐色細胞腫、特に悪性褐色細胞腫の診療指針は確立されていないことから、今回の診療指針はわが国の診療の標準化に大きく貢献することが期待される。しかし、褐色細胞腫は希少疾患のため診療に関するエビデンスは極めて少ない。今後、今回の実態調査結果を基盤に早期診断法の開発、治療効果の評価、予後の追跡が可能となり、よりエビデンスレベルの高いが診療指針の作成が可能になると考えられる。

研究活動の成果の社会還元は極めて重要な課題である。そこで情報公開の一環として、医療関係者、一般市民に対する疾患の啓発と情報公開を目的として、公開シンポジウムを開催し、研究の背景、経過の報告、診断・治療に苦労した症例検討、特別講演、患者向けのセカンドオピニオンの受け方の解説、褐色細胞腫遺伝子変異の意義などにつき、講演、討論をおこなった。褐色細胞腫に関する公開シンポジウムは例がなく、さまざまな医療関係者への情報提供の機会として、今後も定期的な開催を予定している。さらに診療指針、診断基準などを日本内分泌学会ホームページに掲載し、情報提供を行った。

米国では褐色細胞腫に関する国際的研究組織が設立されているが、わが国の診療・研究体制は未整備である。最大の要因は褐色細胞腫を特に専門とする医療機関、専門医が極めて少ないことである。今回の疫学調査により１）全国の医療機関・診療科に難病としての褐色細胞腫を啓発したこと、２）本疾患の診断と治療に係わる医療機関・専門医の連携ネットワークを構築したこと、３）褐色細胞腫の実態を明確にしたこと、４）ホームページや公開シンポジウム、患者との交流を通じて、本疾患の社会的認知度を向上したことなどが成果といえる。今後、調査結果を基盤に、良・悪性の早期診断法、予後の解明、標準的な治療法と有効な新規治療法の開発が可能になると期待される。さらに、京都医療センター医療情報部（北岡有喜　部長）の協力により全国の医師の情報交換メーリングリスト（Open-pheonet）を稼動し、現在までに全国の 80 施設以上の医師が情報交換、診療水準の向上に活用している。さらに、疾患登録が可能で情報提供を目的とする‘褐色細胞腫ホームページ’を開設準備中で、今後難病対策のモデルとして位置つけることができる。

謝辞

本研究は下記の様々な先生方、各団体・組織のご支援、ご協力により実施し得たものです。関係者の方々に改めて心より深く感謝申し上げます。

１．全国の医療機関の先生方（日常診療、教育、研究にご多忙の中、調査に回答いただき、また督促、重複の確認などに事務局からの連絡に快く協力いただきました）

２．自治医科大学　公衆衛生学教室　中村好一教授（全国医療機関からの調査施設の選定にご協力頂きました）

３．旭川医科大学　小児科教授　藤枝憲二教授（難治性疾患克服研究事業　副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班研究代表者として当研究にご助言頂きました）

４．労働者福祉機構東北労災病院院長三浦幸雄先生（専門的見地からご助言、ご協力頂きました）

５．癌研有明病院　名誉院長　尾形悦郎先生（褐色細胞腫市民公開シンポジウム開催に際してご協力賜りました）

６．日本内分泌学会、日本内分泌外科学会、日本泌尿器科学会、日本高血圧学会、日本高血圧協会、日本内分泌病理学会、日本癌学会、日本核医学会、日本疫学会（本調査実施あるいは褐色細胞腫公開シンポジウム開催に際して後援あるいはご協力頂きました）

７．褐色細胞腫の患者会の皆様（疫学調査依頼に際して患者会からも調査協力を依頼する旨のパンフレットを作成、協力頂きました）

８．当研究班の分担研究者、研究協力者の先生方（研究実施の全ての局面において多大なご協力頂きました）

最後に、ご協力いただきました尾形悦郎先生、藤枝憲二先生は本研究期間中に逝去されました。研究班として先生方のご協力に深謝申し上げますと共に心よりご冥福をお祈り申し上げます。

E．結論

平成 20 年度中に全国の医療機関を受診した褐色細胞腫患者に関する疫学調査を実施した。その結果、推定患者数は 2,920 名、その内、悪性褐色細胞腫は 11％で 320 例であった。少なからずの症例が初回診断時に良性、遠隔転移なしと診断されていた。初回診断時の良悪性の鑑別診断は困難で、今後、早期診断マーカーの確立が重要な臨床的課題である。

F．健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

なし

G．研究発表

1.　論文発表

1. 成瀬光栄．難病治療の現状と将来展望．Ｖｉｔａ．2009;26(4):1-2.

2. 成瀬光栄、田辺晶代、櫻井晃洋、竹越一博．特集内分泌性高血圧 - 最近の進歩 - 褐色細胞腫の遺伝子診断の現状と課題．最新医学．2009；64(10):37-43.

3. 田上哲也、成瀬光栄、田辺晶代、岡本高宏．内分泌がん．What's new in oncology 癌治療エッセンシャルガイド．2009；1(1):468-86.

2.　学会発表

なし

H．知的財産権の出願・登録状況

なし

表1　調査対象機関の選定における層別抽出率

大学病院		100%
一般病院	500床以上	100%
	400-499床	80%
	300-399床	40%
	200-299床	20%
	100-199床	10%
	99床以下	5%

注1　小児外科：全て100%抽出

注2　泌尿器科：0～199床＝10%、200～299床＝20%、300床以上・大学＝100%抽出

表2　全国疫学調査（一次調査）の概要

対象診療科数	23,761診療科（全国の一般、大学病院の内科、外科、泌尿器科、放射線科、循環器科、小児科、小児外科）	
調査数	施設数	2,387（大学　186、一般　2,201）
	標榜診療科数 （院内標榜診療科数）	5,912（6,303）
回収数	3,561診療科（2009年12月末現在）	
回収率	60.0%	
症例数	1,649　（良性1,429　悪性220）	
推計患者数	2,920　（良性2,600　悪性 320）	

表3　全国疫学調査（二次調査の概要）

調査診療科数	355施設、551診療科
回答数	施設数　318、診療科数　469
症例数	良性　947*、悪性　171症例*
回収率	施設回収率（89.6%）、診療科回収率（85.1%）
	良性回収率（69.8%）、悪性回収率（80.9%）

*重複症例の確認後

表4　全国疫学調査（二次調査）の結果

			良性褐色細胞腫	悪性褐色細胞腫	
二次調査報告数		全体	947	171	
		男性	439	88	
		女性	507	83	
		不明	1	0	
年齢（歳）		全体	55.3±16.2*	53.0±15.9*	
		男性	55.5±15.7*	53.4±15.0*	
		女性	55.1±16.5*	52.6±16.8*	
				初回診断時	調査時
家族歴		あり	99	11	
		なし	834	155	
		不明	14	5	
腫瘍の局在	病変部位	副腎	811	104	30
		副腎外	128	64	51
		不明	17	5	20
		なし	—	—	72
	副腎性の場合	右副腎	372	41	8
		左副腎	339	52	14
		両側	92	11	7
		不明	8	0	1
	副腎外の場合	頭頸部	2	3	4
		胸部	4	6	13
		腹部	102	47	30
		膀胱	18	6	3
		その他	3	5	7
単発性・多発性		単発性	828	127	33
		多発性	94	34	76
		不明	25	10	10
		なし	—	—	52

*平均±標準偏差

表5 褐色細胞腫に関する疫学調査の比較

	副腎ホルモン産生異常症調査研究班（竹田班）[1]	副腎ホルモン産生異常症調査研究班（名和田班）[2]	褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成研究班（成瀬班）[3]
調査期間	1973-1982（10年間）	1997年（1年間）	2008年（1年間）
対象施設	300床以上の病院	全ての大学病院・一般病院から層別無作為抽出	全ての大学病院・一般病院から層別無作為抽出
対象診療科	内科、小児科、外科、泌尿器科	内科、内分泌代謝科、小児科、脳外科、泌尿器科	内科、循環器科、外科、小児科、泌尿器科、放射線科、小児外科
対象診療科数		4,060	5,912 （院内標榜6,303）
一次調査症例数	862	522	1,649
推計患者数 [95%信頼区間]		1,030 [860-1,200]	2,920 [2,580-3,260]
二次調査回答数	493	279	1,118
男性	46.0%	51.7%	47.2%
女性	54.0%	48.3%	52.8%
良性	89.2%	89.2%	89.0%
悪性	10.8%	10.8%	11.0%
副腎内	80.9%	90.1%	82.7%
副腎外	18.2%	9.9%	17.3%

[1]厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班「褐色細胞腫の全国集計および第3期ステロイドホルモン産生異常症の全国集計について」

[2]厚生省特定疾患内分泌系疾患調査研究班「副腎ホルモン産生異常症の全国疫学調査」

[3]厚生労働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」

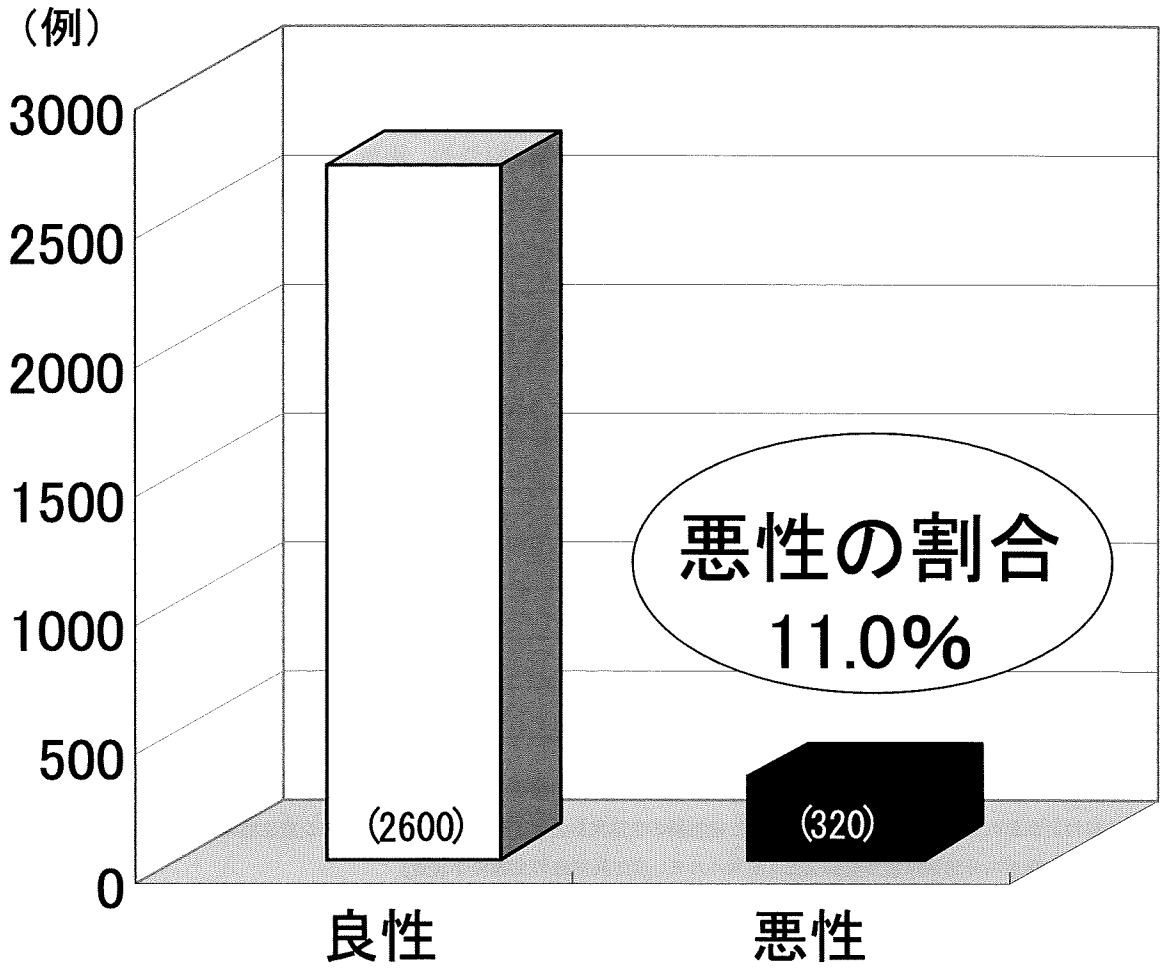

図1　褐色細胞腫の推計患者数

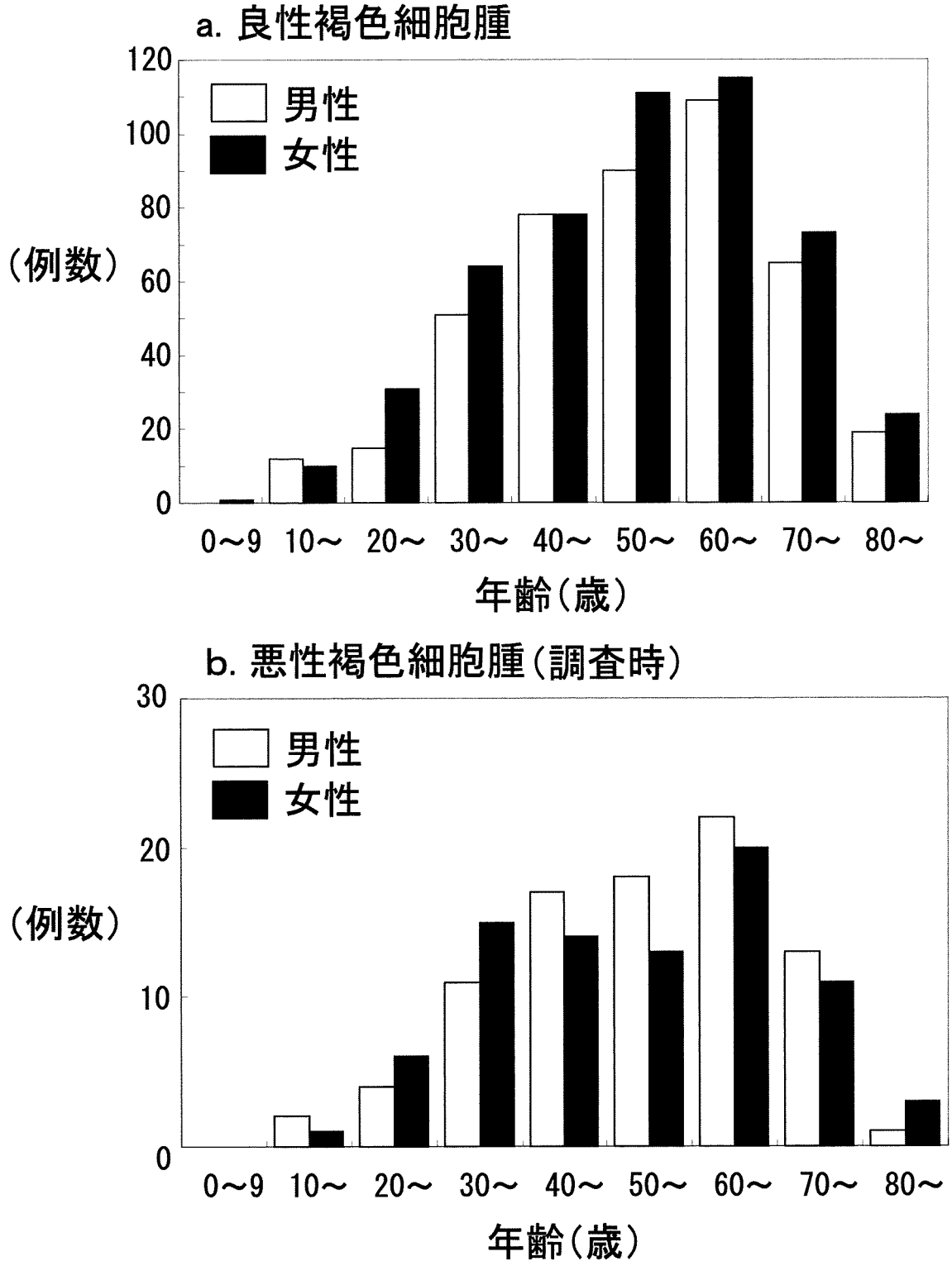

図2　褐色細胞腫の年齢階層別例数

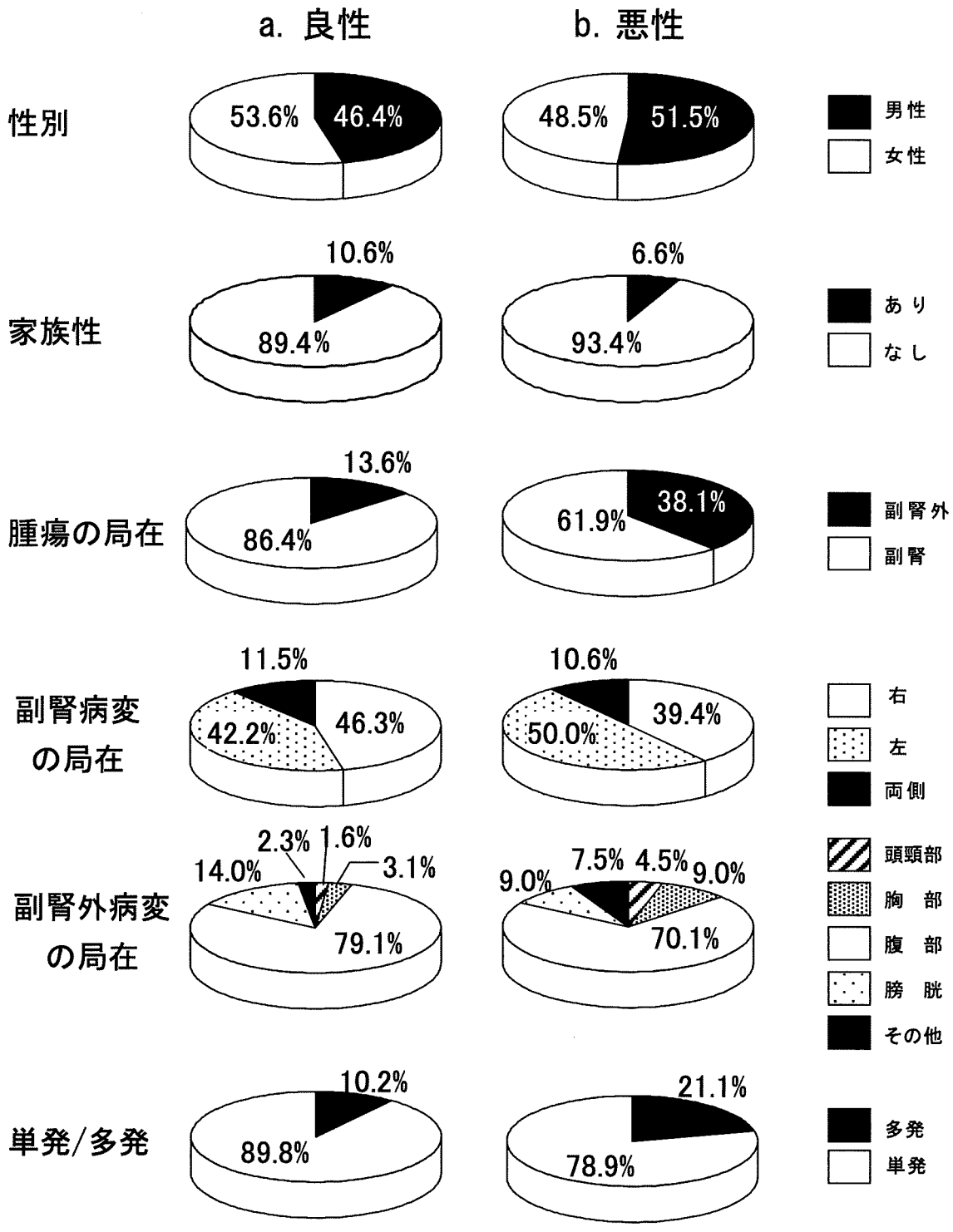

図3　良性褐色細胞腫と悪性褐色細胞腫（初回診断時）の比較