

を、二次調査では個々の患者に関する診療情報を調査した。分担研究として、当科の症例のうち悪性褐色細胞腫 3 症例について、その臨床経過をまとめた。

(倫理面への配慮)

本調査は世界医師会「ヘルシンキ宣言」、厚生労働省・文部科学省「疫学研究に関する倫理指針」を遵守して実施した。主任研究者の施設(国立病院機構京都医療センター)での倫理委員会承認(受付番号 08-49)後、京都大学医学部医の倫理委員会の承認を得ている(「褐色細胞腫全国疫学調査」、第 E738 号)。

## C. 研究結果

京都大学医学部附属病院内分泌代謝内科を 2008 年 4 月 1 日から 2009 年 3 月 31 日までに受診した褐色細胞腫患者は 21 症例で、その内 18 症例が良性、3 症例が悪性であった。登録時年齢は 28~87 歳に分布し、平均年齢は 53.2 歳であった。初発病変の部位は、副腎 14 症例(内 1 症例が悪性)、副腎外(腹部) 5 症例(内 2 症例が悪性)、副腎外(膀胱) 2 症例(悪性症例なし)であった。両側副腎に発生したものは 3 症例でいずれも良性であった(表 1)。

京都大学医学部附属病院内分泌代謝内科を 2005 年 4 月 1 日から 2009 年 3 月 31 日までに受診した悪性褐色細胞腫 3 症例の経過を以下に示す。症例番号は表 2 のものを用いた。なお、この 3 症例はいずれも今回の全国疫学調査の対象に含まれていた。

### 1. 症例 2

61 歳男性。42 歳時、排尿困難を契機に左腎門部腫瘍(90x75x60 mm)を発見された。血圧、カテコールアミンは共に正常であった。近医にて腫瘍摘出術(手術 1 回目)を施行され、傍神経節腫と病理診断され、組織学的に一部脈管侵襲が疑われた。この手術の際の輸血で HCV 感染し 44 歳時に

インターフェロン治療を受けた。49 歳時、血尿を認め、左副腎と左腎臓内に転移を指摘され手術施行(左腎・左副腎摘出、手術 2 回目)。51 歳時、左副腎部に再発。腫瘍全摘に加えて腸間膜、腸腰筋、空腸、結腸の部分切除を施行(手術 3 回目)。52 歳時、肝細胞癌か褐色細胞腫転移巣かは不明であるが肝腫瘍を認め、経動脈塞栓術を施行された。同年、左副腎部腫瘍の再発と多発肺転移を認め、東京女子医科大学病院に転院。椎体転移(Th12/L1 左前方、32x27x40 mm)、両側肺多発転移(13カ所)を確認された。転移巣は<sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) シンチで集積を認め、血中クロモグラニン A (CgA) 高値であったが、血中カテコールアミン濃度と尿中カテコールアミン排泄量は正常で高血圧も認めず、ホルモン非産生と考えられた。CVD 療法 {cyclophosphamide (CPM) 750 mg/m<sup>2</sup> 対表面積 on day 1, vincristine (VCR) 1.4 mg/m<sup>2</sup> on day 1, dacarbazine 600 mg/m<sup>2</sup> on days 1-2} を開始し、3~5 週間毎に計 10 回施行。左副腎部腫瘍サイズの著明な縮小と<sup>131</sup>I-MIBG 集積の著明な低下、多発性肺転移巣の軽度の縮小、血中 CgA 濃度の正常化が認められた。以後、腫瘍サイズ増大や血中 CgA 濃度上昇なく、52 歳時から 3~4 ヶ月毎に期間を空けて 7 回 CVD 療法を実施した。56 歳時に左副腎部腫瘍、肺転移巣サイズの増大と血中 CgA 濃度上昇を認めたため、CVD 療法の間隔を 3~4 週間にもどし 3 回実施。その後、左副腎部腫瘍を摘除された(手術 4 回目)。金沢大学病院にて 2 回の MIBG 内照射(56 歳時 8.1 GBq + 57 歳時 7.4 GBq)を受け、左上肺野の転移巣には縮小を認めたが、全体としては stable disease (SD) であった。甲状腺機能低下症を発症し、甲状腺ホルモン補償療法を開始された。その後、自宅近くの医療機関での療養を希望し、

58 歳時に当院当科受診。その際の検査で、血中アドレナリン 10 pg/mL、ノルアドレナリン 157 pg/mL；尿中アドレナリン 5.9  $\mu$ g/day、ノルアドレナリン 143  $\mu$ g/day、メタネフリン 0.04 mg/L、ノルメタネフリン 0.16 mg/L、バニリルマンデル酸 4.4 mg/day、ホモバニリン酸 4.5 mg/day といずれも正常範囲内であった。両肺の転移巣が拡大に転じたため、当院呼吸器外科にて左肺部分切除術（手術 5 回目）、59 歳時に右肺部分切除術（手術 6 回目）施行された。60 歳時、喀血のため近医に救急搬送され、左肺門部腫瘍の増大を認め、当院当科入院。入院時、左肺門部に 5cm 大 1 個、右中肺野に 1 cm 大 3 個、右上縦隔に 5 cm 大 1 個の転移巣を認め、CVD 療法を再開した。レジメンを調整しつつ 3~4 週間隔で 7 クール施行（第 21, 22 クール：CPM 600 mg/m<sup>2</sup> on day 1, VCR 1.1 mg/m<sup>2</sup> on day 1, dacarbazine 200 mg/m<sup>2</sup> on days 1~5、第 23~26 クール：CPM 600 mg/m<sup>2</sup> on day 1, VCR 1.1 mg/m<sup>2</sup> on day 1, dacarbazine 270 mg/m<sup>2</sup> on days 1~3、第 27 クール：CPM 200 mg/m<sup>2</sup> on days 1~3, VCR 1.1 mg/m<sup>2</sup> on day 1, dacarbazine 270 mg/m<sup>2</sup> on days 1~5、いずれも各日 dexamethasone 10 mg と kytril 3 mg を制吐目的で併用）したところ、左肺門部腫瘍はほぼ消失した。8 週間あけて CVD 療法第 28 クール（CPM 200 mg/m<sup>2</sup> on days 1~3, VCR 1.1 mg/m<sup>2</sup> on day 1, dacarbazine 200 mg/m<sup>2</sup> on days 1~5）を実施。左肺門部腫瘍に再増大はないものの右中肺野の転移巣に縮小が認められないため、12 週間間隔で CVD 療法第 29~31 クール（第 29 クール：CPM 200 mg/m<sup>2</sup> on days 1~3, VCR 1.1 mg/m<sup>2</sup> on day 1, dacarbazine 270 mg/m<sup>2</sup> on days 1~3、第 30 クール：CPM 200 mg/m<sup>2</sup> on days 1~3, VCR 1.1 mg/m<sup>2</sup> on day 1, dacarbazine 200 mg/m<sup>2</sup> on days 1~3、第

31 クール：CPM 270 mg/m<sup>2</sup> on days 1~3, VCR 1.1 mg/m<sup>2</sup> on day 1, dacarbazine 270 mg/m<sup>2</sup> on days 1~3）を実施した。なお、第 28 クールの day 2 から尿糖が (2+) となり、夕食後、眠前の血糖が 250 mg/dL 前後となったため、第 29 クールからは、dexamethasone の用量を day 1 のみ 10 mg、day 2 以降は 6 mg とした。右中肺野腫瘍も <sup>123</sup>I-MIBG の高度集積を認め、2 次発癌ではなく悪性褐色細胞腫の転移巣と判断された。全体としては SD の範囲内であるが、右中肺野転移巣に加え、右上縦隔腫瘍、左肺門部腫瘍の増大傾向を認めたため、間隔を 4 週間につめて第 32 クール（CPM 270 mg/m<sup>2</sup> on days 1~3, VCR 1.1 mg/m<sup>2</sup> on day 1, dacarbazine 270 mg/m<sup>2</sup> on days 1~3）を実施した。現在、SD から progressive disease (PD) へ転化しないかどうか注意深く経過観察を行っている。

治療に伴う副作用としては、MIBG 内照射後の甲状腺機能低下症と一過性の骨髄抑制が認められた。当院での CVD 療法では、用量を 80% としたためか、骨髄抑制はほとんど生じなかった。CVD 療法に伴う嘔気・嘔吐には dexamethasone と 5-hydroxytryptamine 受容体 3 型拮抗薬 (kytril) の併用にて対処し、dacarbazine による血管痛には点滴バッグを遮光することで対応した。

## 2. 症例 3

59 歳女性。38 歳時に腹部圧迫感・動悸・発汗・顔面のほてりなどを自覚、収縮期血圧 180 mmHg と高血圧も認めた。近医で精査の結果、左副腎褐色細胞腫（左腎臓への浸潤あり）と診断され、左腎・左副腎摘出術を施行された（手術 1 回目）。病理診断は褐色細胞腫であった。

術後 11 年間、定期受診されていたが、49 歳時に心窩部不快感などで近医を受診、腹部 CT で後腹膜（膵臓・大動脈間）

に約 3cm 大の腫瘤を指摘された。褐色細胞腫の再発なども考えられたが血中カテコールアミン値の上昇は認められず、MIBG シンチは施行されなかった。その後エコー、CT、カテコールアミン値にて経過観察されたが、腫瘍サイズの増大やカテコールアミン値の上昇は認められなかった。50 歳時に当院消化器内科受診し、FDG-PET を施行されるも、病的な集積は認められなかった。

58 歳時に近医にて MIBG シンチを施行したところ、腹腔内に多発性に集積を認め、血液・尿検査にてカテコールアミン値の上昇を認めたため、当院当科紹介された。当科初診時、血中ノルアドレナリン 765 pg/ml、尿中ノルアドレナリン排泄量 394.5  $\mu$ g/day、尿中ノルメタネフリン排泄量 1.4 mg/day であり、腹部 CT、MRI、<sup>123</sup>I-MIBG シンチ、FDG-PET、骨盤部 MRI にて、主病巣としての後腹膜腫瘍の他、肝臓に 5 カ所、骨盤内に 3 カ所の小病変が認められ、悪性褐色細胞腫と臨床診断された。泌尿器科・肝胆膵移植外科合同にて後腹膜腫瘍摘除・小腸部分切除・肝部分切除・肝ラジオ波焼灼・胆嚢摘除術が施行された（手術 2 回目）。主病巣の他、小腸から 2 カ所、横行・下行結腸から各 1 カ所の腫瘍が摘出された。肝転移巣は術中造影エコーにて 18 個が確認され、6 部位（8 個）に対しては核出術が施行され、5 部位（7 個）に対してはラジオ波焼灼術が施行され、残る S8 の 2-3mm 大の転移巣 3 個は残した。病理診断はいずれも褐色細胞腫であった。術後の尿中ノルメタネフリン排泄量は 0.73 mg/day に半減し、残存する転移巣も SD であるため、無治療にて経過観察を続けている。なお、右聴神経鞘腫摘出術後、左卵巣嚢腫にて両側卵巣摘出術後である。

### 3. 症例 1

28 歳男性。12 歳時、腹部打撲にて大阪

大学附属病院受診し、左腎下部の後腹膜腫瘍の破裂と診断され、緊急手術による腫瘍摘出術を実施された（手術 1 回目）。病理診断は褐色細胞腫であり、核分裂像が比較的多く認められたことと腫瘍の破裂を来していたことから、cisplatin を中心とした化学療法を追加されている。

15 歳時、イレウスを発症し、某院にて開腹によるイレウス解除術を施行され、この際に 2 cm 大の後腹膜腫瘍を発見されて同時にこれを摘出された（手術 2 回目、病理所見不明）。

17 歳時、MRI にて総腸骨動脈分岐部よりやや頭側を中心として腹部大動脈・下大静脈を巻き込むように発育する腫瘍を発見され、同年 5 月に大阪大学にて腫瘍摘出術（腫瘍:75x70 mm、55 g、手術 3 回目）および腫瘍床に対する 15 Gy、9 MeV の電子線術中照射（術中照射のため外照射には含めず）を実施された。この際、MIBG シンチと CT にて、胸骨体部に MIBG を集積する腫瘍を認め、悪性褐色細胞腫の確定診断となった。cisplatin、tetrahydropyranlyadriamycin、CPM、etoposide を用いた化学療法を 6 ヶ月間施行するも胸骨転移巣に対する腫瘍縮小効果は明らかではなく、同年 11 月、大阪大学にて胸骨体部・剣状突起・左右第 3-7 肋軟骨切除による転移巣摘出術と胸壁・胸骨部再建術を施行された（手術 4 回目）。以後、fluorouracil 経口投与を行いつつ、小児外科にて経過観察されていた。

19 歳時、画像検査にて左腎門部中心に腸腰筋に進展した複数の病変（最大 35x20 mm、6~7 個）を確認され、左腎、左副腎、腸腰筋の一部を含めて肉眼的に全摘出した（手術 5 回目）。

21 歳時、右腎動脈起始部より尾側の大動脈・大静脈間に腫瘍を発見され、最大 12 mm 径の集簇した複数の腫瘍を、60x15 mm の範囲を一塊として切除することによ

り全摘出した（手術6回目）。

23歳時、MIBGシンチにて腹部に複数の強度の集積を認め、CTおよびFDG-PETの所見と合わせ、横隔膜下では、腰椎椎体(L1、L3)、脾臓下極尾側の腹腔内(2cm大)、腎下極レベル椎体右前面、その尾側の下大静脈前面(2cm大)、大動脈分岐部腹側の腸間膜リンパ節に複数の転移・再発巣が存在すると考えられた。横隔膜上では、FDG-PETにて頰椎、胸椎、左中肺野、左後縦隔に点状の集積が確認された。このため、金沢大学病院核医学診療科にて、<sup>131</sup>I-MIBG内照射療法(8.43GBq)を1回施行されたが、内照射1年後の再評価にて病変の場所、数、大きさに著変なく、全体としてSDとされた。内照射後、甲状腺機能低下を生じ、甲状腺ホルモン補償療法を開始している。現在、SDであり、化学療法等は施行せずに経過観察している。

#### D. 考察

2008年度に当科を受診した褐色細胞腫21症例のうち悪性が3症例(14%)、両側副腎性が3症例(14%)、副腎外初発が7症例(33%)であり、悪性、両側副腎性の頻度はおおむね“10%ルール”に従っていたが、副腎外初発の割合が高かった。初発部位が副腎の場合、悪性の頻度は7%であったが、腹部の副腎外に初発した場合、40%が悪性であった(表1)。

当科で経験した悪性褐色細胞腫3症例は、いずれも診断後20年近い経過を持ち、集学的治療によりSDで、無治療あるいは化学療法の反復にて経過観察中であった。症例1、2は副腎外褐色細胞腫、症例3は副腎褐色細胞腫として発見されたが、いずれもホルモン産生能が低かったことが、転移発生後の長期生存につながった可能性がある。

症例2ではPD転化に際して、CVD療法(2クール)、<sup>131</sup>I-MIBG内照射(2クール)の既往を考慮し、用量を80%に減じたCVD療法にて対応を図ったところ、最大の転

移巣に縮小効果が認められた。CVD療法後の再増悪に対してもCVD療法が有効な場合があること示している、手術的根治が不可能な病状安定期の悪性褐色細胞腫に対しては、無治療で経過観察し、腫瘍の増大、カテコールアミン分泌亢進、あるいは臨床症状が出現した時点で治療を行うという戦略の可能性が示唆された。

症例1および3では、多発転移巣を認めるものの、症例2で咯血を生じたような生命に危険が及ぶ合併症の発生はなく、ホルモン産生も認められず、全体としてSDに留まっているため、化学療法を行わずに経過観察するのが適当と判断した。

#### E. 結論

根治切除不可能な悪性褐色細胞腫に対する有効な治療法は未だ確立されていない。高用量<sup>131</sup>I-MIBG内照射療法や、褐色細胞腫と同じく神経内分泌腫瘍に属するカルチノイドと膵内分泌腫瘍に対する有効性が示されている受容体型チロシンキナーゼ阻害薬を含めた、標準治療法の検討が必要である。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1) 小嶋 勝利、田村 尚久、雛 沙織、宇佐美 俊輔、園山 拓洋、曾根 正勝、福永康智、田浦 大輔、小山田 尚史、犬塚 恵、本間 康一郎、北野 俊行、園部 誠、中尾 一和：CVD療法再開で転移巣縮小を認めた悪性褐色細胞腫の1例、第19回臨床内分泌代謝Update、東京、2009年3月14日

2) 小嶋 勝利、田村 尚久、曾根 正勝、園山 拓洋、福永康智、中尾 一和、北野 俊行、園部 誠：CVD療法再開が転移巣コントロールに有効であった悪性褐色細胞腫の1例、第188回日本内科学会近畿地方会、大阪、2009年4月24日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 2008年度に京都大学医学部附属病院内分泌代謝内科を受診した褐色細胞腫患者の内訳

		合計	良性	悪性
症例数		21	18	3
平均年齢 (歳)		53.2	53.9	49.3
性別	女性	12	11	1
	男性	9	7	2
初発部位	副腎	14	13	1
	(内、両側副腎)	(3)	(3)	(0)
	副腎外 (腹部)	5	3	2
	副腎外 (膀胱)	2	2	0

表2. 2005～2008年度に京都大学医学部附属病院内分泌代謝内科を受診した悪性褐色細胞腫の症例

No.	年齢 (歳)	性別 (M・F)	罹病期間 <sup>1</sup> (年)	病変部位		ホルモン <sup>2</sup>		治療 <sup>3</sup>					予後					
				原発巣	転移巣	アドレナリン ( $\mu\text{g}/\text{日}$ )	ノルアドレナリン ( $\mu\text{g}/\text{日}$ )	手術 <sup>4</sup> (回)	CVD(回)	MIBG(回)	外照射(回)	TAE(回)	寛解	部分寛解	不変	増悪	転帰 <sup>5</sup>	
1	28	M	16	副腎外 (腹部)	肺多発、骨 多発、腹腔 内リンパ節 多発	不明 (当院で測 定せず)	不明 (当院で測定せ ず)	6	0	1	0	0				○		生存
2	61	M	19	副腎外 (腹部)	肺多発、上 縦隔、肝、 骨	不明 (当院初診 時: 5.9)	不明 (当院初診時: 143)	6	32	2	0	1				○		生存
3	59	F	21	左副腎	肝多発、傍 大動脈、腸 間膜リンパ 節多発、骨	不明 (当院初診 時: 5.2)	不明 (当院初診時: 394.5)	2	0	0	0	0				○		生存

1.褐色細胞腫と診断されてから現在までの期間

2.診断時の値

3.実施した回数

4.部位に拘わらず手術の合計回数

5.2009年3月31日現在の転帰

厚生科学研究費補助金（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」研究班  
分担研究報告書

当院で経験した悪性褐色細胞腫の臨床像

研究分担者 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

研究要旨

長期の経過をたどり、予後不良とされる悪性褐色細胞腫の診断、予後予測法を確立することは臨床的には急務である。今回、当院で最近 5 年間で経験した悪性褐色細胞腫の臨床的特徴につき検討を行い今後の診断・予後予測法確立などのための基礎情報を収集した。

A. 研究目的

褐色細胞腫の約 10% 存在するとされる悪性褐色細胞腫は原発巣摘出後、数年から 10 年以上の経過を経て再発や転移を示し、死に至らしめる難病の一つである。担当医は一生に渡る患者管理を強いられるため、再発や転移が予見できれば臨床的に大変有用な方法になろう。これにはまず過去の悪性褐色細胞腫の臨床経過情報を集積することが肝要と考えられる。そこで本研究では悪性褐色細胞腫の臨床像を詳細に検討し、情報を集積することにより、本疾患の早期診断法、再発予測などに役立てることを目的とした。

B. 研究方法

2005 年 1 月 1 日から 2009 年 12 月 31 日の 5 年間に当教室診療科（大阪大学医学附属病院 老年・高血圧内科）で経験した悪性褐色細胞腫の臨床像を詳細に検討する。

（倫理面への配慮）本研究は診療録を基に情報収集を行ったものであり、個人情報の保護には法令を遵守し、十分な配慮を行った。

C. 結果

この 5 年間に 2 例の悪性褐色細胞腫の

診療を行った。

【症例 1】：9 歳で全身けいれん、高血圧を自覚し、褐色細胞腫（左副腎腫瘍）と診断された。13 歳時、同腫瘍を左副腎部分切除と左腎部分切除にて当院にて摘出した。副腎腫瘍は病理的検索により典型的な褐色細胞腫像を示していた。その 2 年後には後腹膜に転移巣が見つかり悪性と診断された。最初の症状発現から 28 年の間に肺、肝臓、骨（多発）、リンパ節に転移を認め、37 歳で死亡した。病理解剖にて転移巣と思われた病変部位は悪性末梢血管鞘腫 (malignant peripheral nerve sheath tumor :MPNST) と判断された。過去に数例の報告しかない稀な症例であった（今回の研究以前に論文発表あり）。

【症例 2】：2 例目は調査時 64 歳で発症から 9 年の時間を経ている。両側副腎に腫瘍が見つかり、大きい方をまず腫瘍側を摘出した。その後、他方も摘出。現在、発症してから 9 年であるが、経過において肝臓、大腿骨に転移を認めた。放射線治療、CVD 療法、肝転移に対しては TAE を行って来た。現在も存命であるが、現在癒着性イレウスのため入院加療中を繰り返している。

D. 考察

悪性褐色細胞腫は非常に長期の観察と管理を必要とする予後不良の難治性疾患である。また様々な発生起源から発生している場合があり、組織型もヴァリエーションが多い疾患と考えられる。症例の蓄積と生化学、画像診断なその進歩により予後予測などが可能になることが切望される。

#### E. 結論

5年間で2例の悪性褐色細胞腫を経験した。両症例ともに長期の経過で転移、再発を繰り返しておりあらためて予後不良の難治性疾患であることを認識した。

#### F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Ch' ng ES, Hoshida Y, Iizuka N, Morii E, Ikeda J, Yamamoto A, Tomita Y, Hanasaki H, Katsuya T, Maeda K, Ohishi M, Rakugi H, Ogihara T, Aozasa K.

Composite Malignant Pheochromocytoma with Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumor: A Case with Twenty-eight Years of Tumor-bearing History

Histopathology 51:420-422, 2007.

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

##### 1. 特許取得

##### 2. 実用新案登録

##### 3. その他

#### 研究協力者

神出 計 大阪大学老年・腎臓内科学  
講師

大石 充 大阪大学老年・腎臓内科学  
講師

## 高知大学における褐色細胞腫の実態調査と啓蒙活動

研究分担者 岩崎 泰正 高知大学医学部門教授 保健管理センター所長

### 研究要旨

高知大学において過去5年間に手術が行われた褐色細胞腫3例を検討した。1例目は典型的な褐色細胞腫、2例目は von Recklinghausen 病に合併した composite pheochromocytoma/ ganglioneuroma、3例目は von Hippel-Lindau 病に合併した副腎外 paraganglioma と、各症例が特徴ある病態を有していた。しかし臨床的にはいずれも良性で、現時点では再発を認めていない。一方高知県は内分泌の専門医が少なく、褐色細胞腫に関する認識も充分とは言えない。このため悪性褐色細胞腫の臨床像と遺伝子変異に関する最新の知見を主題とした特別講演会を開催し、多数の参加者を得た。

### A. 研究目的

高知大学における褐色細胞腫の実態調査を行い、各症例の臨床像を解析するとともに、褐色細胞腫に関する臨床医の認識を深めるための啓蒙活動を実施する。

### B. 研究方法

1) 高知大学医学部附属病院内科および泌尿器科において過去5年間に診断・手術を行い病理学的に診断が確定した褐色細胞腫症例の臨床像を解析した。

2) 褐色細胞腫（特に悪性例と遺伝子異常）に関する臨床医の認識を深めるため、「褐色細胞腫の新展開」と題した講演会を開催した。

（倫理面への配慮）今回の検討では悪性例はなく、患者へのカウンセリングは不要であった。

### C. 研究成果

1) 高知大学において過去5年間に手術が行われた褐色細胞腫3例の臨床像を検討した。その結果、1例目は典型的な褐色細胞腫の臨床所見を呈し、腫瘍径が60x40 mm と大きく内部構造も不均一であったが、病理所見は典型的なクロム親和性腫瘍で、MIB-1 陽性率は1%と低く、悪性褐色細胞腫は否定的であった。2例目は von Recklinghausen 病に合併した褐色細胞腫（左副腎、腫瘍径 25 mm）で、

MIBG シンチで集積を認めず、病理所見も composite pheochromocytoma/ ganglioneuroma という興味ある所見を呈した。悪性を示唆する所見は認めなかった。3例目は von Hippel-Lindau 病に合併した副腎外（下大静脈背側）の褐色細胞腫（paraganglioma）で、病理所見は褐色細胞腫に合致する所見を示したが、一部に被膜浸潤を認めた。3例とも臨床的には良性で、現時点では術後再発を認めていない。

### 2) 褐色細胞腫に関する講演会

本腫瘍の専門である筑波大学の竹越一博准教授を招いて平成20年11月25日に高知大学医学部で講演会を開催した。内容は悪性褐色細胞腫の臨床像から遺伝子診断（SDHB, SDHD など）まで広範囲を網羅し、内科、外科、泌尿器科、および医学部学生多数の参加を得て、活発な質疑応答が行われた。

### D. 考察

今回の臨床的および病理学的解析結果より、高知大学において過去5年間に手術が行われた3例の褐色細胞腫患者の中に、悪性褐色細胞腫の症例は認めなかった。しかし本腫瘍では組織学的に良・悪性を判定することは困難で、当初良性と診断されても、術後に局所再発ないし遠



隔転移で再発する例が報告されている。従って、今回解析した3例においても、今後長期間に亘る注意深い経過観察が必要と考えられる。また「悪性褐色細胞腫」という病態そのものに対する臨床医の認識がまだ不十分なため、本疾患に関する実態調査と啓蒙活動を継続する必要があると考えられる。

#### E. 結論

高知大学附属病院における褐色細胞腫の実態調査ならびに啓蒙活動の成果を報告した。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

1. 岡崎瑞穂、西山充、橋本浩三、蘆田真吾、執印太郎。フォンレックリングハウゼン病に合併した褐色細胞腫の一例。第18回日本内分泌学会臨床内分泌代謝UPDATE。平成18年3月17-18日。高知市。

2. 加藤友也、次田誠、田口崇文、緒方巧二、谷口義典、井上紘輔、香川亨、堀野太郎、森田達仁、岩崎泰正、深田聡、田村賢司、辛島尚、執印太郎、寺田典生。Von Hippel-Lindau病に合併したasymptomatic paraganglioma及び腎細胞癌の一例。第39回日本腎臓学会西部学術集会。平成20年10月16-17日。和歌山市。

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当事項なし。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究

研究分担者 高柳 涼一 九州大学病態制御内科 教授

研究要旨

希少疾患である褐色細胞腫の発症機序は不明であり、その良悪性の鑑別が困難である。したがって、効果的な治療法を含めた診療指針も未確立のままである。そこで褐色細胞腫の診療指針の作成が急務であり、そのための基盤情報として患者実態調査を行った。

A. 研究目的

褐色細胞腫の実態調査を行い、その診療指針の作成を目的とした。

B. 研究方法

2008年4月1日より2009年3月31日の間に九大病院内分泌代謝・糖尿病内科を受診した（外来、入院）褐色細胞腫患者数を累計し、2009年7月20日に一次調査報告を行った。一次調査表をもとに、九州大学病院（当科、泌尿器科）での重複を避け、褐色細胞腫の良・悪性患者数を算出し、2009年9月2日に二次調査報告を行った。

（倫理面への配慮）

ヘルシンキ宣言及び厚生労働省の「臨床研究に関する倫理指針（平成20年7月31日改正）」に従って研究を実施した。患者登録は、登録時に発行される患者整理番号、患者イニシャル、生年月を用いて行ない、匿名化を担保した。

C. 研究結果

2008年4月1日より2009年3月31日の1年間に九州大学病院を受診した褐色細胞腫患者数は18例であり、うち良性17例、悪性1例であった。最年少24才、最高齢83才であった。患者年齢の分布は20代2例、30代3例、40代4例、50代2例、60代3例、70代3例、80代1例と各年齢層に広く分布していた。

D. 考察

MEN2型を背景とする患者は若年発症であったが悪性例は見られなかった。一方、悪性褐色細胞腫の1例は、12歳時に発症した孤発例の48才患者であり、初診時に片側副腎の褐色細胞腫の摘出術を受け、良性の診断のもとその後30年以上経過観察がなされていなかった。褐色細胞腫の患者では初診時良性であっても長期経過観察が不可欠である。

E. 結論

当院に一年間に受診した褐色細胞腫18例中1例が悪性であった。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表：無し
2. 学会発表：無し

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：無し
2. 実用新案登録：無し
3. その他：無し

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究

研究分担者 松田 公志 関西医科大学泌尿器科学 教授

研究要旨

褐色細胞腫に対する腹腔鏡手術に関する論文および各種ガイドラインを検討し、褐色細胞腫に対する治療として手術療法が第 1 選択であること、常に悪性の可能性を念頭に置いて腫瘍被膜を損傷しないこと、比較的小さな褐色細胞腫は腹腔鏡下副腎摘除術が標準術式になったこと、術前に悪性が疑われる場合は開放手術が標準的であること、を診療指針で述べるのが適切と判断した。

A. 研究目的

褐色細胞腫に対する手術療法について、特に腹腔鏡手術の適応について、これまでの文献的検討を踏まえて検討し、診療指針を作成する。

B. 研究方法

これまでに報告された、褐色細胞腫に対する腹腔鏡手術に関する論文を検討するとともに、日本 Endourology・ESWL 学会で編集された腹腔鏡下副腎摘除術のガイドラインを含む各種ガイドラインを参考にする。

(倫理面への配慮)

文献検索をもとに診療指針を作成するものであり、倫理的問題はないと考える。

C. 研究結果

文献検索の結果、比較的小径の褐色細胞腫は、十分な術者が担当すれば、腹腔鏡手術で安全に摘除可能なことが明らかとなった。

D. 考察

褐色細胞腫では、術後再発の報告も散見され、常に悪性を念頭に置いた術式の選択と手術操作が求められる。

E. 結論

1. 褐色細胞腫は手術療法による腫瘍切除が治療の第一選択である。

2. 常に悪性の可能性を念頭に置き、腫瘍被膜を損傷しないように細心の注意が必要である。

3. 比較的小さな副腎褐色細胞腫に対する腹腔鏡下副腎摘除術の成績は、手術時間、出血量、入院期間のいずれもが開放手術に比べて優れ、標準術式になりつつある。

4. 腹腔鏡手術の適応は、患者の全身状態、カテコールアミンの産生量、画像所見、手術チームの経験を考慮して総合的に決定する。

5. 術前に悪性が疑われる例では開腹手術を標準的術式として選択する。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表  
「褐色細胞腫診療指針」

2. 学会発表  
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究

研究分担者 絹谷 清剛 金沢大学医薬保健研究域医学系核医学 教授

研究要旨

2005年4月1日—2009年3月31日の5年間に行った計20例の悪性褐色細胞腫・傍神経節腫に対する<sup>131</sup>I-MIBG内照射療法の効果を集約した。

A. 研究目的

悪性褐色細胞腫に対する選択的放射線治療である<sup>131</sup>I-MIBG内照射療法（以下MIBG治療）は、本邦では限定的に行われているにすぎない。個々の症例における治療方針決定には、その効果に関する情報が不可欠である。2005年4月1日—2009年3月31日に本治療を行った症例における治療効果を明らかにする。

B. 研究方法

上記期間において研究分担者の施設でMIBG治療を受けた20例（治療回数1—4回 / 症例）において腫瘍縮小効果判定・予後調査を行った。1回あたりの投与量は、骨髄機能が治療後に補助なく回復する範囲内（全身線量で200 cGyまで）である。（倫理面への配慮）

本治療は、金沢大学附属病院 IRB により認可されている。文書で、利益及び危険性、臨床研究への参加は自由意思によるもので、参加を随時拒否・撤回できることなど、被験者が不利な扱いを受けないことなどを患者に明示した。

C. 研究結果

2例は追跡不能となったため除外した。部分寛解3例、不変9例、増悪6例であった。<sup>131</sup>I-MIBG総投与量が5 mCi/kg以上の群では、総投与量がそれ未満の群と比較し優位に生存期間が長かった（ $p < 0.05$ ）。

D. 考察

本研究の投与量では、大きな抗腫瘍効

果は得難く、寛解を得ることは困難である。しかし、複数回の治療により生命予後に改善が得られた結果から、長期的予後改善に寄与できるものと考えられる。

E. 結論

複数回のMIBG治療により生命予後改善に繋がる可能性が示された。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

高度の有害事象は発生しなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

若林大志、他．再発または進行性神経芽細胞腫に対する<sup>131</sup>I MIBG内照射療法の中間報告 第49回日本核医学会学術総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究

研究分担者 織内 昇 群馬大学大学院医学系研究科 准教授

研究要旨

褐色細胞腫の有効な早期診断ならびに治療法の確立を目指し、わが国における褐色細胞腫の実態を明らかにするための全国疫学調査である本研究班を分担し、当院当科における診療実績を調査した。2008年4月1日から2009年3月31日までに9症例に対して診療を行った。この診療情報を本研究班に提出し、わが国における診療実態の資料とした。

A. 研究目的

褐色細胞腫は内分泌高血圧の中でも悪性の頻度が高い疾患であるが、手術時点では良悪性の診断が困難で術後の経過観察中に遠隔転移の出現で悪性であることが判明する事が少なくない。悪性褐色細胞腫は比較的若年での発症が多く、予後不良であるが、有効な治療法が確立されていない。

平成9年の疫学調査によると、推定患者数は全国で約1,000例、そのうち悪性は0.8%と報告されたが、その後の調査はなく、現在の実態は不明である。

本疫学調査は有効な早期診断法と治療法の確立を目標として、わが国における褐色細胞腫の実態を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

褐色細胞腫の患者数および診療情報を調査する全国調査における一医療機関の一診療科として、「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」に準拠して調査を実施した。一次調査として2008年4月1日から2009年3月31日までに当科に受診した患者数を調査し、二次調査では個々の患者に関する診療情報を調査した。

(倫理面への配慮)

ヘルシンキ宣言および文部科学省・厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針を遵守し、患者個人の特定が不可能な調査票を用いて調査を行った。したがって患者の人権とプライバシーは保護されている。本研究への参加により、対象者には診療上およびそれ以外にも利益や不利益はない。一次調査は症例数の集計のみのため、個人を特定する情報を含まず、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。また収集された情報は患者個人を特定できる情報を含まないため、個人情報保護法上の個人情報には該当しない。なお「疫学研究に関する倫理指針」に基づき、研究代表者の所属機関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の承認を得た研究に、研究分担者として参加して行ったものである。

C. 研究結果

本調査により当診療科においては2008年4月1日から2009年3月31日までに9症例の診療実績であった。この結果は「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究の研究代表者に提出され、

全国疫学調査のデータとして用いられた。症例の詳細を別表（様式 H）の調査票に示す。

#### D. 考察

褐色細胞腫の患者数は、本全国調査により良性が 2,700 名、悪性が 330 名と推計された。当診療科においては悪性褐色細胞腫が 9 症例であった。当診療科は <sup>131</sup>I-MIBG による内照射療法を行うため、すべての症例が治療目的に紹介された悪性褐色細胞腫であった。このうち 6 症例には <sup>131</sup>I-MIBG による内照射療法を行い、3 症例は適応がないと判断して治療を行わなかった。

#### E. 結論

当診療科においては悪性褐色細胞腫が 9 症例であり、本全国調査により、褐色細胞腫の患者数は良性が 2,700 名、悪性が 330 名と推計された。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

儀保順子、有坂有紀子、樋口徹也、織内 昇、遠藤啓吾. <sup>131</sup>I-MIBG による内照射療法が奏効した悪性褐色細胞腫の一例. 群馬県核医学研究会誌 24; 14-16, 2009  
織内 昇. 悪性褐色細胞腫に対する <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法：現状と将来展望  
Urology View 7; 81-85, 2009

##### 2. 学会発表

なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

「褐色細胞腫の疫学調査と診療指針の作成」に関する研究

研究分担者 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

研究要旨

褐色細胞腫の中でも、全身に転移病変を生じる悪性褐色細胞腫は治療介入をした場合 5 年生存率が 50% 程度で予後不良であり、治療指針の確立が望まれている。放射性  $^{131}\text{I}$  metaiodobenzylguanitidine (MIBG) による内照射療法は  $\beta$  線による抗腫瘍効果があり欧州で治療に用いられている。当施設では本邦における治療応用を開始し 8 例の治療を実施し、7 例の生存を確認している。今後本邦での治療成績の検証が必要である。

A. 研究目的

褐色細胞腫の中でも予後不良である悪性褐色細胞腫の診療指針の作成を目的とし患者背景および特徴に関して検討を行った。

B. 研究方法

2005 年 4 月～2010 年 12 月まで当院で放射性  $^{131}\text{I}$  metaiodobenzylguanitidine (MIBG) による内照射療法を施行した悪性褐色細胞腫症例の臨床背景、治療内容について検討した。

(倫理面への配慮)

治療については当医学研究科、医の倫理委員会にて承認を受けている。

C. 研究結果

8 症例にて治療を実施した。内訳は男性 2 例、女性 6 例。平均年齢  $47 \pm 16$  歳。転移病変は骨のみ 2 例、臓器・リンパ節 4 例、骨及び臓器転移が 2 例。MIBG 治療は平均  $4.5 \pm 2.1$  回実施した。8 例中内臓および骨転移の 1 例が死亡し、その他 7 例が研究期間終了時に生存していた。

D. 考察

MIBG 治療の適応となった例は比較的若年者が多く、内臓臓器に多発の転移を認める例が多かった。MIBG 治療は欧州では普及しているが本邦では普及しておらず、

今後治療成績の検証が必要である。

E. 結論

悪性褐色細胞腫に対する放射性 MIBG 内照射療法は褐色細胞腫の治療の選択肢になる可能性がある。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

吉永恵一郎、他、第 49 回日本核医学会総会、2009 年 10 月 1-3 日、旭川。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」に関する研究

研究分担者 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長

研究要旨

褐色細胞腫の診療指針2009 Ver. 4. 2の病理解析を担当した。褐色細胞腫の標本作製時のポイント、病理診断のポイント、予後と組織型の関係、コンサルテーションの仕方など診療の指針になるように具体的に記載した。

A. 研究目的

国内における褐色細胞腫の集積をもとにして臨床病理学的データ解析を行うために病理学的な準備を行う。正しい病理診断を行うために必要な臨床病理学的事項をわかりやすく記載する。

B. 研究方法

多数例の自己の経験例や文献をもとにして、今までに報告されている褐色細胞腫の組織型と予後の関係を臨床病理学的に解説した。

(倫理面への配慮) 症例の個人名、出所は完全に黙秘にした。

C. 研究結果

褐色細胞腫の診療指針2009 Ver. 4. 2の病理解析としてまとめた。

D. 考察

本研究で蓄積された多数の日本人の褐色細胞腫患者の臨床データベースをもとにして、今後腫瘍組織型と予後の関係の解析をし、さらに家族性褐色細胞腫の頻度と組織学的特徴を明らかにしたい。

E. 結論

本研究は我が国における大規模褐色細胞腫の臨床病理学的研究の基礎になるもので、褐色細胞腫の本態を明らかにする病理学的研究はこれからである。

F. 健康危険情報（なし）

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 木村伯子 病理組織診断 成瀬光栄、平田結喜緒 編「褐色細胞腫診療マニュアル」(分担) 診断と治療社(東京)2008年、p47-52. [著書]

2. 木村伯子、堀井 明、斉藤 淳、西川 哲男、三浦幸雄：特集「褐色細胞腫：最近の話題」褐色細胞腫の病理診断：悪性診断を中心に．内分泌外科、25：165-170，2008. [総説]

3. 森本 玲、木村伯子、斉藤順、田辺晶代、沖 隆、成瀬光栄、伊藤貞嘉：褐色細胞腫・パラガングリオーマにおける血中 chromogranin A 測定の臨床的意義 医学のあゆみ 225 (12)：1281-1282，2008. [原著]

4. 木村伯子：特集「副腎腫瘍 Update」副腎髄質腫瘍の病理：悪性診断を中心に Urology View, 6：17-23，2008. [総説]

5. Kimura N: The future of pathology in recognizing malignant pheochromocytoma.

J Hum Hypertension 2008；2 2：suppl.1：S12-13. [総説]

6. Kimura N, Ishidate T, Kogawa T,



Miura Y, Ishizaka M, Ogita M: A retroperitoneal sympathetic paraganglioma invading the duodenum and mimicking a submucosal tumor. Endocr Pathol. 2008;19:128-132. [症例]

## 2. 学会発表

1. 木村伯子、齋藤 淳、西川哲男、三浦幸雄、伊藤貞嘉：悪性褐色細胞腫の診断と治療指針：早期診断は可能か：組織スコアリングの現状。クリニカルアワー。第82回日本内分泌学会学術総会，2009年4月23-25日、前橋市

2. 加藤大地、谷川吉政、野木森めぐみ、木村伯子、伊藤光泰：肺転移病変の1次的な自然寛解を認めた副腎血管肉腫の一例。第82回日本内分泌学会学術総会，2009年4月23-25日、前橋市

3. 木村伯子、石舘卓三：膵の外分泌・内分泌混合腫瘍、下垂体腺腫、多発コレステロール肉芽腫を合併したMEN1型の一例。第98回日本病理学会総会、2009年5月1-3日、京都市

4. 木村伯子、三浦幸雄、齋藤淳、西川哲男、伊藤貞嘉、成瀬光荣：褐色細胞腫の組織型、遺伝子異常と転移の研究。第63回国立病院総合医学会 平成21年10月23-24日、仙台市

5. 牛嶋 良、古謝 進、福森龍也、田枝督教、畠 雅弘、石川 誠、大谷紀子、木村伯子：術前診断しえた後腹膜パラグングリオーマの1例。第71回日本臨床外科学会総会 平成21年11月19日-21日、京都市

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

「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

研究分担者 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

研究要旨

褐色細胞腫は悪性と良性の鑑別が困難な疾患で、病理組織学的所見と臨床所見との詳細な対応が重要である。本年度はまずその第一歩として、四国における疫学調査を実施しその解析を行った。

A. 研究目的

褐色細胞腫の病理組織学的診断はその他の診断方法と同様、良性と悪性を判定する決定的な鑑別法が未だ無く、周辺組織への直接浸潤や転移の有無で臨床的に診断する以外に方法が無い。本疾患は稀少難治性疾患であるためその臨床情報の不足が、診断と治療の遅れであり、病理組織所見からの診断が難しい一つの理由でもある。このような背景から本研究班は全国疫学調査を実施した。本分担研究では、特に徳島を含む四国地区における調査結果を解析し、今後の病理組織学的所見との比較研究の基盤を構築した。

B. 研究方法

本研究班実施褐色細胞腫全国疫学調査二次調査から得られた徳島大学および周辺地区の臨床情報をまとめ検討する。

（倫理面への配慮）

二次調査での臨床情報の収集は『疫学調査に関する倫理指針』に準拠し実施している。「既存資料等のみを用いる観察研究」であり、また、連結可能匿名化による既存の資料の提供をのみの収集であるため、研究対象者からインフォームド・コンセント、同意取得を必ずしも必要としないが、研究は研究責任者が所属する京都医療センター倫理委員会の承認を得るとともに、研究実施の情報は京都医療

センターホームページにて公開した。

C. 研究結果

一次調査の結果では四国における本疾患数は 70 例、その内、良性 57 例、悪性 13 例で、悪性は 18.5%であった。その内、良性 31 例（回収率 54%）、悪性 7 例（回収率 54%）で二次調査の回答を得た。年齢平均は 60.2 歳と比較的高齢に多くみられ、2 例が家族性(MEN, von-Hippel-Lindau 病)であった。良性の内、13.3%が副腎外であったが、悪性例 7 例全例が初発時副腎褐色細胞腫と診断されていた。遠隔転移は肺が 4 例、その他、骨、肝、リンパ節、腹腔に認められた。

(例)	良性	悪性 (初発時)
副腎褐色細胞腫	26	7
副腎外 (パラガングリオーマ)	4	0

四国地区の腫瘍の所在

D. 考察

四国地区では調査対象となった 1 年間に 70 例の褐色細胞腫が経験され、地域性からか他府県より高齢者に偏りがあった。その 18.5%が悪性で、全国平均よりも悪性が高率であった。また、悪性の全例が初回診断時に副腎性褐色細胞腫と診断されており、一般的に悪性が副腎外性で頻度が高いこととは対照的であった。今後、

これらの症例の病理組織所見と臨床所見との対応が必要である。

E. 結論

四国地区では1年間で70例の褐色細胞腫が報告された。今後、臨床所見と病理組織所見との関連の解析から悪性の早期診断可能な病理組織マーカーの解明が期待される。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
研究分担報告書

褐色細胞腫の実態調査と診断指針の作成

研究分担者 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

研究要旨

エビデンスの最上位とあるとされるランダム化比較対照試験 RCT は、治療効果を検証するためには最適のデザインである。一方、疾患の有病率、危険率、予後等を正確に把握するためには悉皆性の担保された前向きコホート研究が必須である。したがって、本研究補助金で行われる実態調査では重要な成果が得られることが十分に期待できる。

Evidence Based Medicine (EBM) がここ数年で医療現場に広く浸透し、医療の標準と位置づけられるようになった。この EBM は、根拠に基づく医療と訳すことができるが、根拠、すなわちエビデンスの最上位にランダム化比較対照試験 Randomized Control Trial (RCT) がある。エビデンスのレベルが最も高いのが、複数の RCT を統合して行うメタ解析、続いてひとつの RCT によって得られた結果、ランダム化されていない比較研究、良くデザインされた準実験的研究、良くデザインされた記述研究の順でレベルが下がり、専門家委員会の報告・意見・経験はエビデンスレベルとしては最も下位とされる。

ただし RCT には弱点がある。RCT の中で治療対象となった患者集団と、将来この結果をもとに医療が行われる患者集団との間で、大きく背景因子が異なってしまう可能性が高いということである。RCT という一種の人体実験に参加していただく患者を選択するにあたって、それを奨める医師は、比較的軽症で他に合併症をもたない患者の登録を優先させがちと。また、インフォームド・コンセントに応諾する患者の年齢、性、職業等が一般患者に比べて多少偏りが生じてしまうことも

よく知られている。ある RCT の結果をすべての該当患者に適用できることを示す用語として、「一般化可能性、もしくは外的妥当性」という表現があるが、この外的妥当性を保つことが難しいのが RCT の最大の欠点である。

この「外的妥当性」を別の例で説明する。ヨーロッパを中心に行われた大規模介入試験で、心血管イベントハイリスク患者約 9,000 名を ACE 阻害薬 ラミプリル群とプラセボ群 4,500 名ずつに 2 群化して約 4 年間心血管イベントの発症を追跡した HOPE 試験がある。4 年後のプラセボ群の心血管イベントの発症率が 17.8% だったのに対しラミプリル群では 14.0% と相対リスクが約 20% 低下するという結果が得られた。これは、Number Needed to Treat (NNT) に換算すると約 26 人になる。すなわち 26 人の患者にラミプリルを 4 年間服用していただくと新たに 1 人の患者を余分に心血管イベントから救うことができることになる。ただし、この HOPE 試験の結果は 1 年間に約 4% の割合で心血管イベントを発症する患者で得られたことへの留意が必要である。1990 年代に日本の実地医家が中心となって行われた前向きコホート研究 J-LIT では、過去に虚血性心疾患を罹患した患者の再発率は年率換算