

201024154A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 成瀬 光栄

平成 23 (2011) 年 3 月

目 次

I. 構成員名簿	1
II. 総括研究報告書	3
成瀬 光荣	
III. 分担研究報告書	
1. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	17
島本 和明 札幌医科大学 内科学第二講座 教授	
2. HEO-J への参加登録と 18F-FDG PET/CT による褐色細胞腫 / 傍神経節腫の 悪性度診断に関する研究	19
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	
3. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究に関する研究	21
橋本 重厚 福島県立医科大学 第三内科 教授	
4. 悪性褐色細胞腫に関する研究	23
山田 正信 群馬大学 内分泌代謝学講座 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	26
田辺 晶代 東京女子医科大学第二内科 講師	
6. 褐色細胞腫の診断および治療法の推進に関する研究	28
平田 結喜緒 東京医科歯科大学 内分泌代謝内科 教授	
7. 悪性パラングリオーマが疑われる二例に関する研究	33
高橋 克敏 東京大学 腎臓・内分泌内科 助教	
8. 褐色細胞腫の診断および治療法の推進に関する研究	37
柴田 洋孝 慶應義塾大学 腎臓・内分泌代謝内科 講師	
9. 聖マリアンナ医科大学における褐色細胞腫症例の臨床的解析	39
方波見 卓行 聖マリアンナ医科大学 横浜市西部病院 内分泌代謝科 部長	
10. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	41
櫻井 晃洋 信州大学医学部 遺伝医学・予防医学 准教授	
11. 褐色細胞腫の新規原因遺伝子 TMEM127 の変異に関する研究	43
竹越 一博 筑波大学大学院 人間総合科学研究科 准教授	
12. 褐色細胞腫の疫学調査に関する研究	46
沖 隆 浜松医科大学 第二内科 講師	
13. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	48
宮森 勇 福井大学 第三内科 教授	
14. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	50
中尾 一和 京都大学 内分泌代謝内科 教授	
15. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	54
楽木 宏実 大阪大学 老年・腎臓内科学講座 教授	

16. 高知大学での褐色細胞腫に関する啓蒙活動	56
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	
17. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	59
高柳 涼一 九州大学 病態制御内科 教授	
18. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	61
松田 公志 関西医科大学 泌尿器科 教授	
19. ¹³¹ I-MIBG による悪性褐色細胞腫の内照射療法に関する研究	63
絹谷 清剛 金沢大学 核医学診療科 教授	
20. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	65
織内 昇 群馬大学大学院医学系研究科 准教授	
21. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	67
吉永 恵一郎 北海道大学大学院医学研究科 准教授	
22. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	69
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	
23. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	71
山崎 力 東京大学 臨床疫学システム講座 教授	
24. 褐色細胞腫の診断および治療法の推進に関する研究	73
川村 孝 京都大学 保健管理センター 教授	
25. PHEO レジストリーにおける小児期（20歳以下）発症の褐色細胞腫に関する研究	79
棚橋 祐典 旭川医科大学 小児科 助教	
26. 褐色細胞腫の患者由来試料の整備に関する研究	82
加藤 規弘 国立国際医療研究センター 遺伝子診断治療開発研究部 部長	
27. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	84
竹内 靖博 虎の門病院内分泌センター 部長	
28. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進：病理学的解析に関する研究	85
加藤 良平 山梨大学医学部 人体病理学講座 教授	
29. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究のための データマネージメント作業に関する研究	86
新保 卓郎 国立国際医療研究センター 医療情報解析研究部 部長	
IV. 成果刊行物	89
V. 調査資料	
調査資料 1	
PHEO レジストリー	155
調査資料 2	
病理中央解析	179
調査資料 3	
副腎資源バンク	183

調査資料 4	
OPEN-PHEONET	197
VI. 班会議・打ち合せ会・シンポジウム	199
シンポジウム配布資料	209
VII. パートナーシップ	235

I 構成員名簿

「褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究班」

区 分	氏 名	所 属 等	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	学長
	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
	高橋 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 横浜市西部病院 内分泌代謝科	部長
	櫻井 晃洋	信州大学医学部 遺伝医学・予防医学 信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部	准教授
	竹越 一博	筑波大学大学院 人間総合科学研究科病態制御医学臨床分子病態検査医学	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
	柴木 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
	高柳 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
	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
	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	教授
	棚橋 祐典	旭川医科大学 小児科	助教
	加藤 規弘	国立国際医療研究センター 遺伝子診断治療開発研究部	部長
	竹内 靖博	虎の門病院内分泌センター	部長
加藤 良平	山梨大学医学部 人体病理学講座	教授	
新保 卓郎	国立国際医療研究センター 国際臨床研究センター 一般内科・臨床疫学 医療情報解析研究部	部長	
研究協力者	浦 信行	手稲溪仁会病院 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
	佐野 壽昭	虎の門病院 病理部	医師
	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	研究員
	佐藤 文俊	東北大学 内科病態学講座腎・高血圧・内分泌内科	講師
	森本 玲	東北大学 内科病態学講座腎・高血圧・内分泌内科	助教
	岩倉 芳倫	東北大学 内科病態学講座腎・高血圧・内分泌内科	医師
	吉田 英昭	札幌医科大学 内科学第二講座	講師
	田村 尚久	京都大学 内分泌代謝内科	講師
	野村 政壽	九州大学 病態制御内科	講師
	後藤 雅史	京都大学 保健管理センター 内科学・疫学	講師
	神出 計	大阪大学 老年・腎臓内科学講座	講師
	森本 玲	東北大学 内科病態学講座腎・高血圧・内分泌内科	助教

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）
分担研究報告書

「褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究」

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

褐色細胞腫は早期診断法と有効な治療法の確立が最重要課題であるが、それらの開発を可能とする研究・医療・社会基盤の確立が大前提である。平成21年度に実施した「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」班による褐色細胞腫全国疫学調査の解析結果を元に、WEBを活用した長期疾患登録システム（PHEO レジストリー）を構築し、約700例の登録を開始するとともに、内分泌病理専門医による病理組織の中央解析体制を確立し解析を開始した。また、本年度からは医薬基盤研究所の難病研究資源バンク事業と連携した「副腎資源バンク」の構築を準備し、長期的観点から難治性疾患対策を進めると共に、海外の研究者との国際連携と患者団体とのパートナーシップ推進を目的としたシンポジウムの開催を行った。疾患レジストリーによる長期予後と病理解析結果の対応から病理組織による早期診断法の確立が期待できる。

A. 研究目的

褐色細胞腫は副腎髄質などから発生する原因不明の希少内分泌腫瘍である。約10%が悪性で、効果的治療法が未確立で、比較的若年者に多く罹病期間も長いため、患者と家族のQOLに重大な影響を及ぼす。最大の課題は悪性の鑑別が困難なことで、遠隔転移により初めて悪性と判明する。それ故、早期診断法と有効な治療法の確立が急務な難治性疾患である。本研究では平成21年度の疫学調査を基盤に、疾患レジストリーを構築し、治療成績・予後を追跡、解明するとともに、病理組織解析による早期診断法の確立、診療水準向上を目的とする。更に、長期的展望に立脚した難治性疾患対策のモデルとして「副腎資源バンク」を構築するとともに、米国と中国などの海外研究者との情報交換、連携の促進、患者会とのパートナーシップの促進のためシンポジ

ウムを開催する。

B. 研究方法

1. 疾患レジストリー(PHEO レジストリー)の構築

WEBを活用した疾患レジストリーシステムを構築し、褐色細胞腫の症例登録を開始する。症例登録は平成21年度の調査結果を基盤として、研究分担者と研究協力者の施設を中心に登録実施の環境を整備、順次開始するが、平成21年度の疫学調査に参加した全国の他の施設にも登録を呼びかけた。登録後、定期的に診断と治療に関する種々の臨床情報をWEB上で収集し、治療成績、予後を追跡調査した。臨床情報の効率的な収集と登録情報の精度を担保するためWEB登録システムを用いた。

WEB登録、データモニタリング・データマネジメントは(財)国際協力医学研

究振興財団の臨床研究支援センターが担当し、山崎 力（東京大学、研究分担者）、新保卓郎（国際医療研究センター、研究分担者）が統括する。本研究は「特定疾患の疫学に関する研究班」の川村 孝（京都大学）および「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」（研究代表者 梶野浩樹 旭川医科大学 小児科）との連携により実施した。

①対象・対象施設

2008年4月1日から2012年3月31日までに調査対象診療科に受診のあった褐色細胞腫、悪性褐色細胞腫の例を対象とした。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、20歳未満も同意取得の観点から調査対象外とした。平成21年度「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」班実施の褐色細胞腫全国疫学調査における二次調査対象施設（303）・診療科（400）に対し、疾患レジストリー調査を送付した。

2. 病理組織の中央解析

良・悪性の早期診断マーカーとして、手術標本の病理組織学的解析に基づくスコアリング（Kimura et al. 2005, Thompson et al. 2002）の診断意義に着目した。病理組織解析は日本内分泌病理学会と連携し、内分泌病理専門医の施設で集中解析を行う必要があるため、そのシステムを整備した。

①病理組織中央解析の流れ図（図1）

対象は手術された褐色細胞腫患者で、組織学的にクロモグラニンAの免疫染色が陽性であることを必須とした。各施設における病理医の協力（資料 2-1, 2-2 P. 179, 180 病理標本作製のお願い）により未染色標本を作製、連結可能匿名化後に、

肉眼写真と切り出し図、病理診断依頼書、病理診断書、「肉眼所見・臨床情報調査票」（資料 2-3 P. 181）と併せて研究事務局に送付、改めて解析担当の内分泌病理専門医に送付した。

②病理組織解析担当医

本研究は内分泌病理専門医である国立病院機構函館病院 臨床検査部病因病態研究室 木村伯子、山梨大学人体病理学講座 加藤良平が担当した。

③解析の項目

副腎腫瘍取り扱い規約および Tischler et al. (Ann N Y Acad Sci 1073:557, 2006) による Recommended final anatomic diagnostic checklist for pheochromocytoma, Kimura et al. による Scoring scale and Histological types of pheochromocytoma (GAPP) (Endocrine Pathol 16: 23, 2005) および Thompson LD による Pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS) (Am J Surg Pathol 26: 551, 2002) に基づいて実施した。解析結果はPHEOレジストリーに登録し、臨床情報との対応から、病理組織所見の診断的意義を解析した。

3. 遺伝子変異解析

悪性診断、予後予知マーカーとしての褐色細胞腫関連遺伝子変異に着目し、実施体制を確立する。候補遺伝子として SDHB、SDHD、SDH5、PHD2 (Neumann et al. 2005, Ladroue et al. 2008, Kaelin, 2009) を検討している。関連遺伝子の変異解析はヒトゲノム・遺伝子解析研究の倫理指針に準拠し、遺伝医学・遺伝疫学の専門医・施設と密接に連携して集中解析を行う。本検討は解析に際して、医学的側面に加えて倫理面で慎重に実施すべきことから、実施環境と追跡体制につき整備する。

4. 情報発信・情報公開に関わる活動

①医療関係者向け公開シンポジウム

2007年からは継続して開催されており、本年度は第4回目の開催となる。褐色細胞腫の診療水準の向上を趣旨とし、医療者の教育、情報発信、情報公開を目的として医療関係者を対象とするシンポジウムとした。また今年度は、グローバルな視点での対策を推進することを目的として海外研究者（米国 Mayo Clinic、William F. Young Jr. 教授、中国 Beijing Union Medical College Hospital, Zheng-pei Zeng 教授）を招聘し、国際連携を図った。更により長期的視点に立脚した難治性副腎疾患対策としての「副腎資源バンク」を構築するため「難治性疾患克服のための難病研究資源バンク開発研究」班（独立行政法人医薬基盤研究所）との共催とした。

②一般向け公開シンポジウム

患者会「褐色細胞腫を考える会」とのパートナーシップ促進のために、患者会との共催で一般向け公開シンポジウムを開催した。内容および配布資料に関して事前に十分な意見交換を行った。

③Open-Pheonet の運営

医療関係者の情報交換、情報共有のツールとしてメーリングリストを利用した全国ネットワーク（平成21年稼動：協力：京都医療センター医療情報部 北岡有喜部長）を稼動し、活用を推進した。

5. 副腎資源バンクの構築

欧米では希少疾患の生体試料バンク事業が強力に推進されている。わが国でも褐色細胞腫を初めとする難治性副腎疾患の長期的視点に立脚した対策を推進するため、副腎資源バンクにつき、その基盤を整備した。本研究は厚生労働省難治性疾患克服研究事業「褐色細胞腫の診断及

び治療法の推進に関する研究」研究班、「難病研究資源バンク」研究班、「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」の3班合同で取り組んだ。

6. 患者会とのパートナーシップ

研究班との共催でシンポジウムや合同の打合せ会を開催し、研究班の現状に関する報告および対策の方向性に関する意見交換を行った。また患者会に関するポスター作製、患者手帳の作成に協力し、疾患の社会的認知度の向上に貢献した。（患者手帳、P.240）

7. 国際連携の促進

米国では NIH が本疾病に関する国際的研究組織を設立、定期的に国際シンポジウムを開催している。本研究班も海外研究者との連携、情報共有を目的として米国及び中国の研究者を招聘し、褐色細胞腫公開シンポジウムの一企画として、Japan-China-USA Pheo Forum を開催した。

8. 医師主導型治験実施に向けた準備

海外では悪性褐色細胞腫に分子標的薬スニチニブ（スーテント[®]）が有効との報告が見られ、第二相臨床試験が実施されている。本研究班でもわが国における治験実施の可能性について検討した。

（倫理面への配慮）

1. PHEO レジストリー

「疫学研究に関する倫理指針」に準拠して実施する。研究代表者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る。「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、参加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、参加施設は自施設にて「患者整理番号」を付与の上、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。更に日本内分泌学会、国立病院機構京都医療センターのホームページに掲載し、研究実施の情報公開を行った。

2. 病理組織解析

疫学研究に関する倫理指針に準拠して実施する。対象となる患者への説明後、口頭あるいは文書による同意取得を原則とするが、それが不可能な場合は匿名化、京都医療センターと日本内分泌学会ホームページでの情報公開と拒否の機会の提供によっても実施可能とした。

3. 副腎資源バンク

厚生労働省の疫学研究に関する倫理指針、ヘルシンキ宣言、独立行政法人医薬基盤研究所「ヒトを対象とする研究に関する倫理規程」、独立行政法人医薬基盤研究所「難病研究資源バンク 研究倫理審査委員会設置運営細則」に準拠して実施した。

C. 研究結果

1. PHEO レジストリー

1) 調査スケジュール

2010年10月 調査票の送付

2011年1月 調査票提出締切

2011年3月 疾患登録用WEB構築完了

2011年3月 中間集計・解析

2) 平成23年1月までに事前登録を得た705例について中間解析を行った。

①診断

最終診断は良性褐色細胞腫が488例、悪性褐色細胞腫が162例、良性か悪性かが不明な例が55例であった(図2)。悪性

褐色細胞腫の162例中、初回診断が良性あるいは不明であった症例は86例(53%)で、当初から悪性と診断されたのは47%であった(図3)。

②発症年齢と罹患期間

全例での平均発症年齢は46.2±16.9歳、推定発症時期は40歳までの発症が全体の35%以上を占めた。良性例の平均発症年齢は52.2±16.3歳、悪性例の平均発症年齢は44.5±16.2歳と、悪性例で発症年齢が低い傾向を認めた。

③性別

全体では男性43%、女性55.3%、不明1.7%であった。良性例では男性41%、女性57%、悪性例では男性52%、女性47%と、有意な性差を認めなかった。

④家族性

家族歴がある症例は、良性例、悪性例ともに6%であった。

⑤腫瘍の局在

副腎が77%、副腎外が18%、副腎・副腎外両方が1%、不明が4%であった。良性では副腎が87%、副腎外が11%、副腎・副腎外両方が0.4%(図4)、悪性では副腎が53%、副腎外が40%、副腎・副腎外両方が1.2%(図5)と、悪性で副腎外の頻度が高かった。

⑥転移の局在

悪性例における最終診断時の転移部位は、骨42%、肝臓27%、リンパ節25%、肺25%と、骨転移が多くみられた(図6)。

⑦治療

手術、化学療法、¹³¹I-MIBG内照射、外照射、経カテーテル塞栓術につき集計した。(表1)

その他、降圧薬、分子標的薬スニチニブ(スーテント[®])、 α メチルパラタイロシン(デムサ[®])、肝動脈内注射治療、温熱療法などもみられた。悪性例における治

表1 各治療法の実施の有無

治療法	有	無
手術	632 例	61 例
化学療法	66 例	566 例
131I-MIBG	53 例	583 例
外照射	27 例	597 例
経カテーテル塞栓術	12 例	611 例

療では化学療法と131I-MIBG内照射が各々約20%、外照射は10.1%であった。627例(88.9%)が入院治療を受けており、入院回数は1～46回(平均2.9±4.7回)であった。

⑧疾患レジストリー画面構築及び稼働

長期的に治療成績、予後を追跡するとともに、適切なデータクリーニング、データモニターリングを実施するため、WEBによるレジストリーを構築した。信頼性の高いデータを得るための論理チェック機能、適格症例の判定、欠損データの対処、セキュリティ対策、プライバシー保護などの諸点に十分配慮した。細部のチェックのため予定より遅れ2011年3月に稼働(資料1-6)、研究参加者へのID、PWの発行を準備中である。

2. 病理組織解析

分担研究者施設及び病理組織解析実施施設では倫理委員会の申請を得た。標本作成と譲渡、受入などの流れの構築、倫理的措置への対処に時間を要した為、計画より遅れたが、2011年1月に解析体制を確立し得た。解析の客観性・公正性を担保するため2名の病理組織解析担当者(木村伯子、加藤良平)により解析を行う。現在までに8例の解析が行われている。今後、疾患レジストリーにおける手術例を中心に解析対象を広げる予定である。

3. シンポジウムの開催

①医療者向けシンポジウム(シンポジウム配布資料参照, P.209)

医療関係者約110名の参加があり、褐色細胞腫に対するわが国の対策の現状、研究班の研究進捗状況と課題、分子標的治療の動向、副腎資源バンク構築の試み、更に難病資源バンクの活用と今後の展望、希少疾患対策とレジストリー・データベースにつき講演と討論を行った。

また褐色細胞腫に関する国際連携と情報共有を目的として、Japan-China-USA Pheo Forumを企画した。その中で、米国Mayo ClinicのWilliam F. Young Jr.教授は、米国における褐色細胞腫の診療及び治療につき歴史的背景を踏まえ現状の取組みについて講演するとともに、米国における患者会“Pheo Para Troopers”とその活動について紹介した。中国Peking Union Medical College HospitalのZheng-pei Zeng教授は同病院における653例(1939-2010年)の褐色細胞腫について紹介し、悪性褐色細胞腫が18.7%であることを報告した。

②一般向けシンポジウム

研究班と褐色細胞腫を考える会(患者会)共催のシンポジウムを開催した。50名以上の参加があり、研究班から研究の状況と課題について解説し、今後の展開について活発な意見交換がなされた。研究班の取組みの理解に繋がったと考える。「患者と医師のパートナーシップの今後」に関するパネル討論では患者会との共同事業などの取組みを話しあった。

4. 副腎資源バンク(調査資料3, P.183)

難治性副腎疾患の生体由来試料(血液)を採取後、(独)医薬基盤研究所の難病研究資源バンクに郵送し、保管、運用する研究「難治性副腎疾患の成因解明と診断・治療法開発のための副腎資源バンク構築」につき、京都医療センター倫理審査委員会の承認を得た(2010年12月)。

今後、生体由来試料収集班は難病資源バンクと試料移転合意文書 (MTA) を交わし、譲渡申請書を作成して試料を送付する予定である。尚、副腎資源バンクから生体試料の提供を受ける研究者は、匿名化されたヒト由来生体試料、診療情報等を使用することを原則とする (図7)。

本研究と関連して第14回日本内分泌病学会学術総会 (2010年10月30日) のサテライト公開シンポジウムとして「内分泌難病対策の今後と難病研究資源バンクの活用」を企画し、難病資源バンク事業、副腎資源バンク事業に関する啓発、情報提供を行った。

5. 患者会とのパートナーシップ (P.235)

年に二度の会合を開催するとともに、都内及び地方で開催された患者会にも研究分担者および研究協力者が参加し、疾患に関する情報提供を行った。特に、地方在住の患者には情報が不足しており、今後、具体的対策が必要である。

次いで、患者が異なる診療科や医療機関を受診した際にも、医師、患者自身双方が的確に臨床情報を把握し円滑な診療を可能とするため、患者会との合同で「患者手帳」を作成した。(P.240) 個々の診療情報の保護のために、今後、ポケットカルテの利用を検討している。

6. 医師主導型治験

分子標的薬であるスニチニブは国内では腎癌には適応があるが、褐色細胞腫は適応外である。本剤を用いた医師主導型治験を実施するため、日本内分泌学会を通し、社団法人日本医師会治験促進センターにおける医師主導治験推進事業へ治験候補薬推薦状を提出した。

D. 考察

1. PHEO レジストリー

平成21年度は横断的な全国調査を実施し、推定患者数が約2900名、悪性が約300名で11%であることを明らかにした。しかしながら、褐色細胞腫は長期にわたる追跡体制、データベース構築が疾患対策に必須である点を考慮し、平成22年度は疾患レジストリー (PHEO レジストリー) の構築を行った。データモニタリング、セキュリティ対策などの観点からWEB上の登録としたが、画面構築に時間を要したことから、まずは調査票による全国調査を実施し、2011年1月現在で705例の初期登録がなされた。

今回の調査・登録の中間解析の結果では、悪性が23%と多数を占め、相対的に多くの悪性例が登録されている。悪性例の53%は初回診断時に良性あるいは良悪性が不明と判断されており、当初の鑑別が困難であることを示している。一方、良性例と比較して悪性例では、1) 発症年齢が低い (悪性45歳 vs. 良性52歳)、2) 副腎外腫瘍が多い (悪性40% vs. 良性11%) ことが示されたが、性差、家族歴の有無の頻度に差を認めなかった。悪性例の転移は従来からの報告と同様に骨が最も高頻度で、治療も手術、131I-MIBG治療など多様な治療法が集約的に実施されていた。

2011年3月にPHEOレジストリーのWEBが稼動することから、上記症例のWEB登録を実施するとともに、研究参加者へのID、PWの発行を準備中である。難治性疾患のデータベースとなるPHEOレジストリーは今後、診断法・治療法に関する質の高いエビデンスを提供することが可能で、難治性疾患対策の先進的な取り組みになることが期待される。

2. 病理組織中央解析体制の整備

褐色細胞腫の良悪性に関する病理組織

学的鑑別法は確立されていない。現在までに複数の病理組織所見をスコアリングし、病態を分類することが試みられているが、限定的な例数での検討で、長期的予後との関連をみた取組みはない。本研究では2名の内分泌病理専門医による病理組織中央解析の体制を整備し、分担研究者の施設を中心として、組織解析が開始された。解析結果をPHEOレジストリーに登録し、臨床所見との対比から、病理組織マーカーによる早期診断法を確立する予定である。現在までの解析数は少ないが、今後、疾患レジストリーにおける手術例を中心に解析対象を広げる予定である。

3. 情報発信・情報公開

研究成果に関する情報の発信・情報公開は当該疾患の課題を明確にし、社会的認知度を向上させるために極めて重要である。このため、前年度に引続いて医療者向けシンポジウムを開催、対策の現状と今後の課題につき、討論を行った。更に、褐色細胞腫に関する国際連携と情報共有を目的として、Japan-China-USA Pheo Forumを企画し、米国、中国における実態把握に努めた。今後、医学、医療両面、更に患者会などの社会的取り組みを含めて連携する必要がある。

また一般市民に対する疾患の啓発と情報公開、患者会とのパートナーシップ推進を目的として、褐色細胞腫を考える会（患者会）との共催にて一般向けシンポジウムを開催した。パネル討論などを通じて患者が今必要としていること、医師・研究者ができることにつき意見交換を行った。

稼働して2年目を迎える医師の情報交換メーリングリスト（Open-Pheonet）（資料4-1, 4-2）は、全国の75施設から約100名の医師が参加している。実際の症例

の診断、治療に関する照会を中心にこれまでに約290件の情報交換が行われており、内分泌外科、泌尿器科、核医学、内分泌などの各専門分野の医師から専門的かつ実務的なコメントが寄せられている。難治性疾患の診療水準向上のツールとして今後さらに参加者増と活用が期待される。

4. 副腎資源バンクの構築

長期的な難治性疾患対策のインフラとして注目されている難病資源バンクは褐色細胞腫を初めとする難治性副腎疾患の対策にも有効な研究基盤となり得る。難治性副腎疾患の生体由来試料を採取し、（独）医薬基盤研究所の難病研究資源バンクにて保管、運用する研究「難治性副腎疾患の成因解明と診断・治療法開発のための副腎資源バンク構築」を立案し、施設倫理審査委員会の承認を得た。現在、試料採取法、輸送方法などの詳細を詰めており、平成23年度から実働を予定している。

5. 患者会とのパートナーシップ

患者会との共催による公開シンポジウムに加えて、患者会への参加による情報提供、さらに患者の診療を円滑にするための「患者手帳」の作成に協力した。患者の診療水準向上において、患者自身が自らの検査結果を把握し、また専門以外の診療科を受診する際の適切な情報提供のツールとして活用が期待される。

謝辞

難治性疾患対策は研究班のみならず多方面の関係者の協力無くしては実施不可能であったと言える。特に、下記の先生方、各団体・組織のご支援、ご協力に改めて深謝致します。

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、調査にご協力いただきました。

2. 旭川医科大学 小児科 准教授

梶野浩樹先生：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協力頂きました。

3. 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。

4. 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、日本医師会：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、ご協力頂きました。

5. 国立病院機構京都医療センター 医療情報部長 北岡有喜先生：Open-Pheonet 管理者として運用にご協力頂きました。

6. 患者会「褐色細胞腫を考える会」の皆様：PHEO レジストリーを初め、本研究班の活動にご協力頂きました。

7. 当研究班の分担研究者、研究協力者の先生方：多忙な日常業務にも拘わらず研究遂行に多大なご協力頂きました。

E. 結論

褐色細胞腫のデータベースとなる疾患レジストリー（PHEO レジストリー）を開始し、約 700 例が登録され、今後、定期的な一斉調査により治療成績、予後に関する追跡を行う。早期診断法開発のための病理診断の中央解析体制を構築し、解析を開始した。難病資源バンクを活用した副腎資源バンク構築を目的として、倫理審査、生体試料の流れなどに関する基盤を整備した。更に、シンポジウム開催などによる情報発信・情報公開、米国、

中国の研究者との国際連携の推進、患者会との共催シンポジウム開催や患者手帳の作成など、パートナーシップの推進にも尽力した。今後、これらの多角的な取り組みを継続し、診療水準の向上に貢献したい（図8）。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 方波見卓行, 大森慎太郎, 田中 逸. 褐色細胞腫. 成瀬光栄他. 内分泌性高血圧診療マニュアル. 診断と治療社. 東京, 2010;124-8.

2. 成瀬光栄, 立木美香, 田辺晶代. <特集>内科疾患の診断基準・病型分類・重症度「褐色細胞腫」. 内科 2010;105(6):1558-6.

3. 成瀬光栄, 立木美香, 中尾佳奈子, 難波多拳, 玉那覇民子, 田辺晶代. 褐色細胞腫の薬物治療. 最新医学. 2010;65(9):110-5.

4. 成瀬光栄, 立木美香, 田辺晶代. 褐色細胞腫診療と研究の現状と課題. 内分泌・糖尿病・代謝内科 2010;30(2):200-7

5. 成瀬光栄. 急性心筋梗塞が疑われた褐色細胞腫クリーゼ. 患者抄録で究める循環器病シリーズ1. 高血圧(小室一成 編). 2009; 1:238-41.

6. Yamaguchi S, Shibata H, Miyashita K, Kurihara I, Murai-Takeda A, Mitsuishi Y, Motosugi T, Saito Y, Hayashi K, Itoh H. Gastrointestinal pseudo-obstruction after debulking surgery of malignant pheochromocytoma, improved by intravenous administration of alpha-adrenergic receptor blocker,

phentolamine. Hypertens. Res. 2010;33:753-4

7. 方波見卓行, 松井智也, 松井貴子, 佐藤智子, 小田中美恵子, 中野浩, 笹野公伸, 田中逸. 2度の再発・転移を来した副腎外悪性褐色細胞腫の1例 悪性褐色細胞腫の診断法の現状と問題点. ホルモンと臨床. 2009;57(秋季刊):209-18.

2. 学会発表

1. 成瀬光栄 (教育講演) 褐色細胞腫診療の課題と今後の展望 第22回日本内分泌外科学会、大阪、2010.6.11

2. 田辺晶代、成瀬光栄、立木美香、津曲綾、木村瞳、肥塚直美 (シンポジウム) 悪性褐色細胞腫の治療— CVD 化学療法について—第22回日本内分泌外科学会 大阪 2010.6.11

3. 成瀬光栄 Meet the specialist 「褐色細胞腫の診断と治療」 第20回臨床内分泌代謝 UPDATE 札幌 2011.1.29

4. 成瀬光栄 (主催) 難知性副腎疾患の現状と今後の展開 Pheochromocytoma symposium2010 東京 2010.12.18

5. 成瀬光栄 特別講演: 難知性内分泌疾患である褐色細胞腫の課題と対策、第19回代謝・内分泌フォーラム、横浜 2010.11.16

6. 中尾佳奈子、革嶋幸子、難波多挙、玉那覇民子、臼井健、田上哲也、南口早智子、島津章、成瀬光栄 悪性褐色細胞腫 11例の臨床像と病理組織学的所見の解析. 第20回臨床内分泌代謝 UPDATE、東京 2010.11.20

7. 成瀬光栄 Meet the specialist 「褐色細胞腫の診断と治療」 第20回臨床内分泌代謝 Update、札幌 2011.1.29

8. 成瀬光栄 難治性内分泌疾患における取り組みと課題 第14回日本内分泌学会学術総会 公開シンポジウム 内分泌難病対策の今後と難病研究資源バンクの活用

2010.10.28

9. 加藤規弘 欧米における稀少疾患対策の動向 第14回日本内分泌学会学術総会 公開シンポジウム 内分泌難病対策の今後と難病研究資源バンクの活用

2010.10.28

10. 成瀬光栄 難治性内分泌疾患のモデル事業としての褐色細胞腫対策と副腎バンク構築の取り組み 市民・研究者シンポジウム 「難病研究と創薬」、大阪、2011.2.20

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

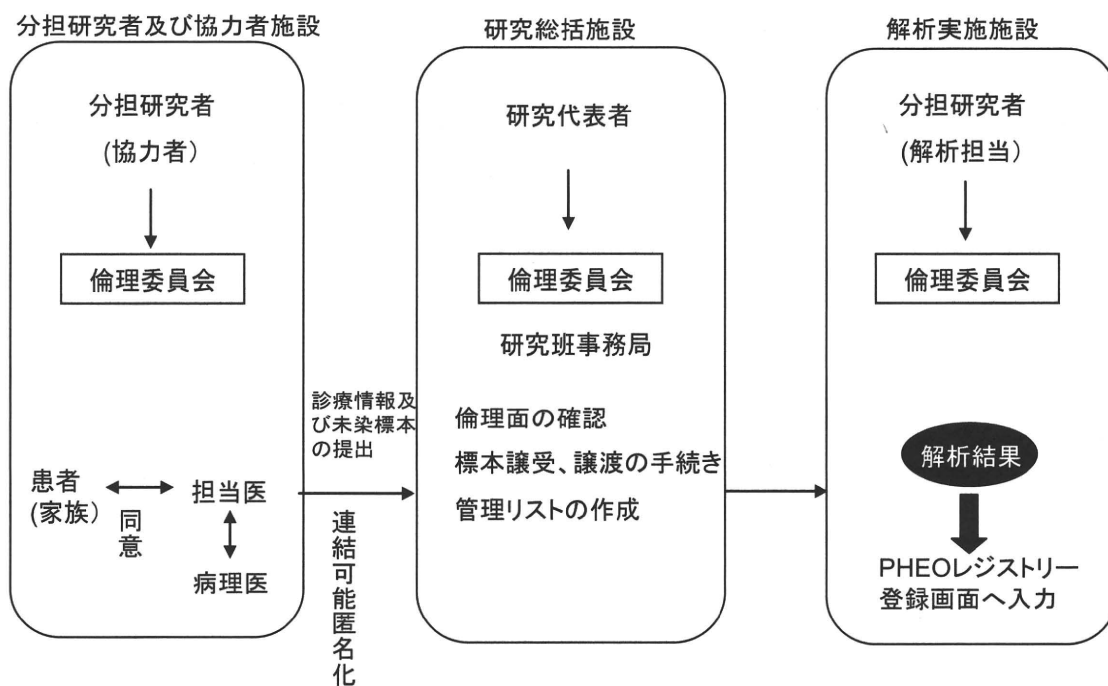


図1 病理組織解析実施の流れ

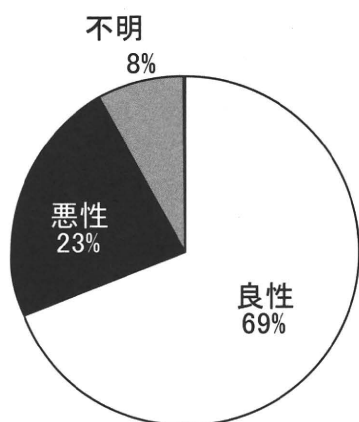


図2 全症例における最終診断の割合

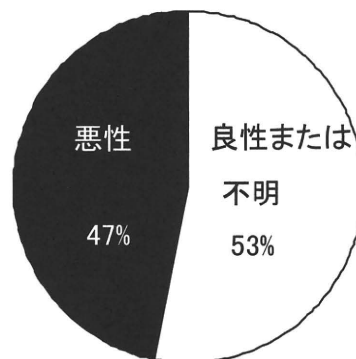


図3 悪性褐色細胞腫の初回時の診断

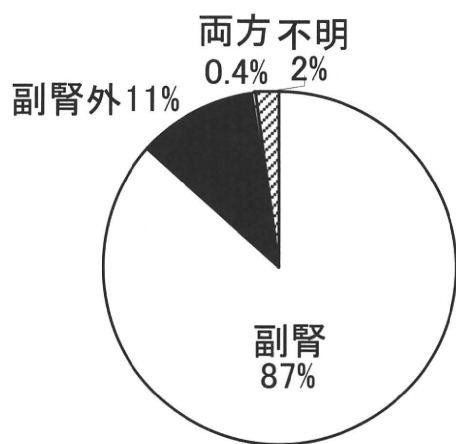


図4: 良性例の腫瘍の局在

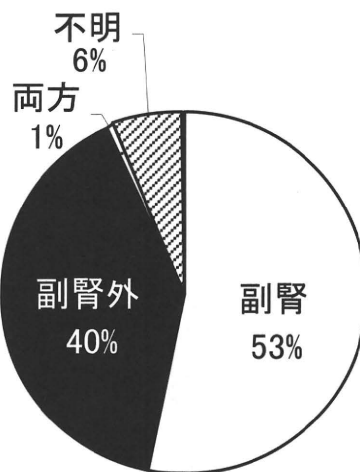


図5: 悪性例の腫瘍の局在

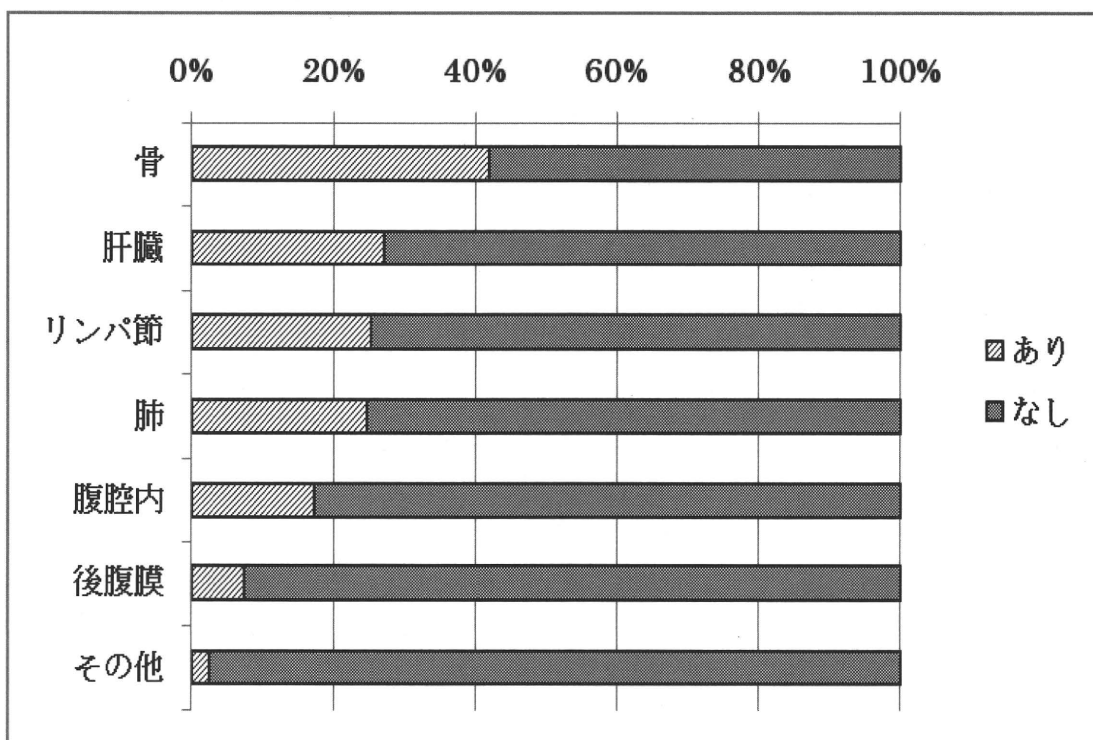


図6: 悪性例の転移部位

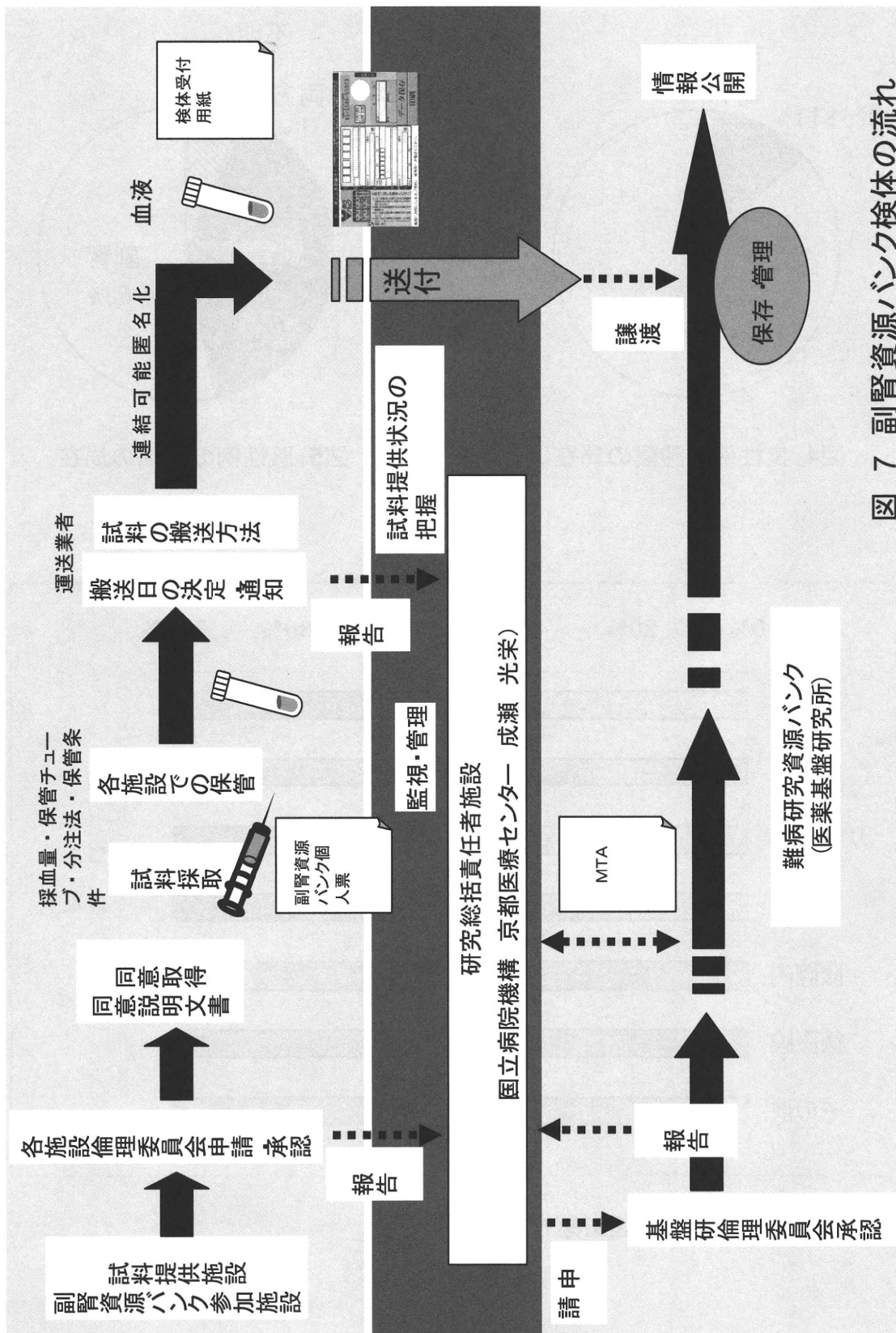


図 7 副腎資源バンク検体の流れ

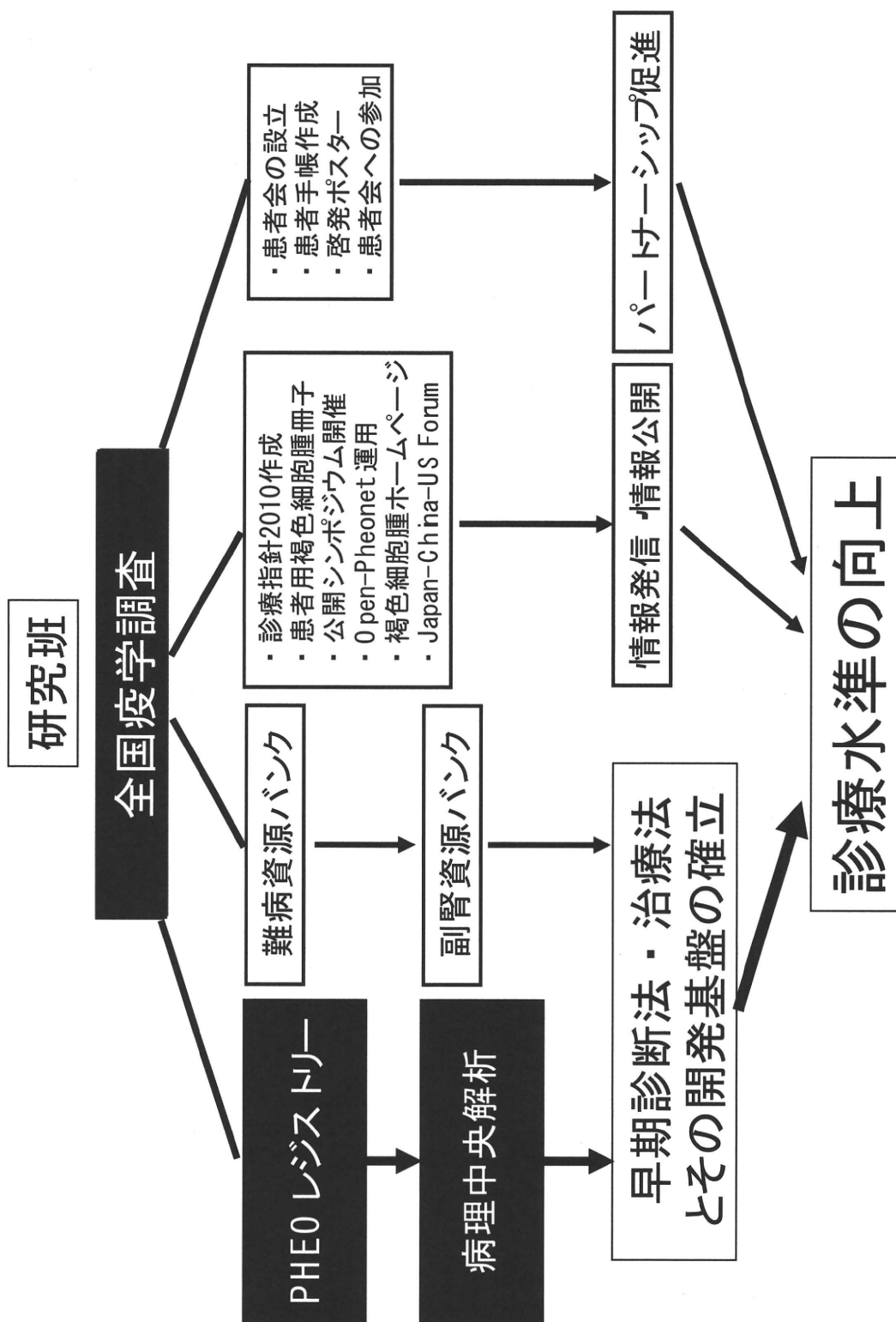


図8 研究班の活動目標と活動実績のまとめ