

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

「高知大学での褐色細胞腫に関する啓蒙活動」

研究分担者 岩崎 泰正 高知大学臨床医学部門教授 保健管理センター 教授

研究要旨

研究要旨 昨年に引き続き、褐色細胞腫に対する臨床医の認識を深めるべく、副腎腫瘍の臨床と基礎に造詣の深い講師を招いた講演会を実施した。講演会の演者である岡山大学付属病院の大塚文男准教授は、本邦における褐色細胞腫の実態と遺伝子異常との関連、ならびに副腎髄質の発生分化や腫瘍化における成長因子 BMP (bone morphogenetic protein) の役割に関して講演を行った。学内外に幅広く広報活動を行ったため、大学外からの参加者も含め、50名以上の参加を得て活発な討論が行われた。

A. 研究目的

高知大学で褐色細胞腫に対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

褐色細胞腫および副腎腫瘍の特性に関する臨床医の認識を深めるため、「褐色細胞腫講演会」と題したセミナーを平成23年1月19日（水）に高知大学で開催した。

（倫理面への配慮）今回の検討では症例提示はなく、倫理面での配慮は不要であった。

C. 研究成果

講演会において、演者である岡山大学付属病院内分泌センター准教授・大塚文男先生が行われた講演内容の要旨は以下の通りである。

1) 褐色細胞腫の疫学、発症機序および病態生理

本疾患に対する認識の高まりとともに発見の頻度が増加していること、家族発症例において遺伝子異常（SDHB, SDHD, MEN1）や他の遺伝性疾患に合併する例があること（フォン・レックリングハウゼ

ン病、フォン・ヒッペルリンドウ病など）、新しい診断法（<sup>123</sup>I MIBG を用いた副腎シンチグラフィなど）が利用可能となったこと、などが紹介された。

2) 副腎髄質細胞のカテコラミン合成分泌における BMP の役割

副腎において皮質から合成分泌されるグルココルチコイドが、PNMT 遺伝子および蛋白の発現を活性化してノルアドレナリンからアドレナリンへの変換を促進することはよく知られている。これに加え、BMP 4 が Rho/SAPK/JNK シグナル伝達系を介して TH 遺伝子および蛋白の発現を調節し、結果的にカテコラミン合成分泌に影響を与える可能性があること、なちを自らの実験データに基づいて示した。

D. 考察

今回の講演により、1) 副腎髄質のカテコラミン合成・分泌調節系において皮質・髄質間に growth factor を介する機能連携が存在すること、2) BMP はカテコラミン合成および細胞増殖を負に制御すること、3) グルココルチコイドは BMP 作用を抑制することでカテコラミン分泌を誘導している可能性があること、などの知見

が示された。

E. 結論

高知大学附属病院における褐色細胞腫を対象とした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：該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況：該当なし。

## 厚生労働省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

研究代表者：成瀬光栄（国立病院機構 京都医療センター）

分担研究者：岩崎泰正（高知大学保健管理センター）

# 褐色細胞腫講演会

日時： 1月19日（水）午後 6:00 - 9:00

場所： 基礎臨床研究棟 1階会議室

演者： 岡山大学内分泌センター 准教授

大塚 文男 先生

演題： 褐色細胞腫に関する最近の臨床と研究から：  
--- 副腎随質と皮質の機能連関に着目して ---

- 大塚先生は、各種内分泌腫瘍と BMP (Bone Morphologic Protein) との関連を精力的に研究されております。
- 今回は、褐色細胞腫に関する最近の話題に加え、副腎における BMP の役割に関し、最先端の研究成果を御講演頂きます。
- 内科、外科、泌尿器科の諸先生のみならず、学生・研修医の皆様の積極的な御参加を期待しております。

\* 本会は第4回高知大学内分泌疾患症例検討会と共催となります。

問い合わせ：高知大学保健管理センター (844-8158)

- 軽食の用意をしております。

「褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究」

研究分担者 高柳 涼一 九州大学大学院病態制御内科 教授

研究要旨

褐色細胞腫の発症機序は不明な部分が多く、初回手術時の病理診断で良悪性の鑑別が困難である。そのうち悪性褐色細胞腫は 10% 程度にみられ、効果的な治療法を含めた診療指針も未確立なままである。したがって、褐色細胞腫の診療指針の作製が急務であり、そのための基盤確立を目的として患者実態調査を行った。

A. 研究目的

九州大学における褐色細胞腫の実態調査を行い、診療指針作製の基盤構築を目的として、各症例とくに悪性褐色細胞腫症例の臨床像を解析した。

B. 研究方法

2008 年 4 月 1 日より 2010 年 9 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）褐色細胞腫患者は 25 名であり、そのうち当科にて経過観察を行っている 23 名に関し、2011 年 1 月 24 日に PHEO レジストリー調査票を送付した。

（倫理面への配慮）

本研究は診療録を基に情報収集を行い、個人情報保護には法令を遵守し、十分な配慮を行った。

C. 研究結果

23 名中 3 名が悪性褐色細胞腫であった。症例 1 は 50 才男性。12 才時に左副腎褐色細胞腫を摘出。その後、42 才時に頸部リンパ節の転移巣を摘出。現在腹腔内リンパ節へ転移を認めているが腫瘍の増大傾向はなく、CA 高値（尿中 NMN1270  $\mu\text{g}/\text{日}$ ）であるが内服加療にて血圧コントロール良好である。

症例 2 は 77 才女性。平成 21 年 7 月初

診時すでに両側副腎褐色細胞腫、腹腔内多発リンパ節転移を認め、同年 9 月に両側副腎褐色細胞腫を摘出。CA 軽度高値（尿中 NMN590  $\mu\text{g}/\text{日}$ ）であるが現在内服加療にて血圧コントロール良好である。

症例 3 は 74 才女性。70 才時に左副腎褐色細胞腫（10cm 大）を摘出。4 年後に多発骨転移にて再発し、CVD 療法を行っているが、骨転移巣の腫瘍縮小効果はなく、CA 値は増加傾向を示し（尿中 NMN4100  $\mu\text{g}/\text{日}$ ）、4 クール終了時点で効果を認めていない。

D. 考察

悪性褐色細胞腫の臨床経過には多様性が見られる。幼少期に発症し、初回手術から 40 年近く経過し病状が比較的安定している症例や、高齢発症で初回手術から短期間で多発性骨転移がみられる症例が存在した。悪性褐色細胞腫の発生起源は様々であり、組織学的、遺伝学的にも多様性が見られるためと考えられる。症例の蓄積、遺伝子診断等により予後予測、ならびに治療効果予測が可能となることが望まれる。

E. 結論

3 例の悪性褐色細胞腫を経験した。症例により経過も異なり、治療方針の決定

に苦慮する症例もある。予後不良の難治性疾患であり、本研究の必要性があらためて明らかとなった。

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

なし。

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

野村政壽 九州大学病態制御内科 講師

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」

|       |       |        |      |    |
|-------|-------|--------|------|----|
| 研究分担者 | 松田 公志 | 関西医科大学 | 泌尿器科 | 教授 |
| 研究協力者 | 河 源   | 関西医科大学 | 泌尿器科 | 講師 |
| 研究協力者 | 滝澤 奈恵 | 関西医科大学 | 泌尿器科 | 助教 |

研究要旨

2008年4月以後に外来あるいは入院診療を受けた褐色細胞腫（良性、悪性ともに）の患者において、研究への協力の同意を文書で取得し、UMINの臨床研究登録システムに患者の基本データ、臨床情報を経時的（初回診断時、患者登録時、6ヶ月毎の追跡調査時）に調査、登録する。さらに、複数の内分泌病理専門医による未染色病理標本の集中解析を実施し、臨床所見との対応から病理組織解析による早期診断法を確立する。

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より発生するカテコールアミン産生腫瘍である。多くは適切な手術により完治するが、良性か悪性かの鑑別が難しく、当初、良性と診断されたにもかかわらず後年になり転移巣が発見され悪性と判明する症例がある。悪性褐色細胞腫の臨床経過は1-15年（平均7.4年）と長く、緩徐かつ進行性に増悪するが、有効な治療法が未確立の難治性疾患で、早期診断法、有効な治療法の確立が急務である。2009年度の全国疫学調査を基盤に、症例登録による治療成績・予後の解明と、病理組織マーカーによる早期診断法の確立、診断水準の向上を目的とする。

B. 研究方法

「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」に準拠し予後調査を実施する。当院にて外来あるいは入院診療を受けた褐色細胞腫（良性、悪性ともに）の患者において、研究への協力の同意を文書で取得し、UMINの臨床

研究登録システムに患者の基本データ、臨床情報を経時的（初回診断時、患者登録時、6ヶ月毎の追跡調査時）に調査、登録する。さらに、複数の内分泌病理専門医による未染色病理標本の集中解析を実施し、臨床所見との対応から病理組織解析による早期診断法を確立する。

（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て、患者個人の権利は擁護される。診療情報の調査・登録は連結可能匿名化とし、被験者個人のプライバシー保護に配慮する。

C. 研究結果

2010年12月20日現在、対象患者18名（手術予定2名含む）のうち7名の登録が完了しており、残り11名についても文書同意が得られ次第登録予定である。患者背景としては、年齢34-74歳、副腎原発15例（右9例、左5例、両側1例）、副腎外原発（パラガングリオーマ）3例である。悪性例は副腎原発15例中2例、副腎外原発3例中3例であり、副腎の2例につい

ては初回手術よりそれぞれ 3 年後、11 年後に、副腎外原発の 3 例は、初回手術からそれぞれ 1 年半後、4 年後、7 年後に再発転移をきたし悪性と診断されている。悪性例 5 例中 4 例は他院で初回手術施行されているが、いずれも初回手術時は悪性との診断はされていなかった。1 例のみ当院での手術症例であるが、術中被膜損傷があったため、嚴重にフォローしていたところ初回手術より 3 年後に局所再発を認め、これに対し後腹膜腫瘍摘除術を施行、現在術後 4 ヶ月で補助化学療法を施行中で、再発なく経過している。

#### D. 考察

諸家が報告しているように、初回手術時には良悪性の判断がつかず、術後 10 年以上後に再発転移をきたすものがある。再発、転移をきたした場合、確立された治療はなく、悪性褐色細胞腫の予後は 5 年生存率 50% 未満と言われており不良である。外科的に切除することが唯一根治の望める治療法であり、早期発見、早期診断が重要と考えられる。

#### E. 結論

今後、随時対象患者については新規登録を行い、既登録患者については引き続き追跡調査をしていく予定である。今回の全国規模の研究により、症例のデータを集中解析し悪性例の早期診断、治療につながるようなデータが得られることが期待される。

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

Takaaki I, Kinoshita H, Satou M, et al. ; Complications of urologic laparoscopic surgery: a single institute experience of 1017

procedures. J Endourol. 2010 Feb;24(2):253-60.

##### 2. 学会発表

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

##### H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

##### 1. 特許取得

##### 2. 実用新案登録

##### 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

「<sup>131</sup>I-MIBG による悪性褐色細胞腫の内照射療法に関する研究」

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

平成 22 年度（12 月末まで）に、計 3 例の悪性褐色細胞腫・傍神経節腫に対して <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法を行った。特に有害事象なく施行可能であった。

A. 研究目的

悪性褐色細胞腫・傍神経節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）の安全性・有効性を評価する。また、シンチグラムにより腫瘍集積性を観察する。治療を行った症例を PHEO-J 登録した。

B. 研究方法

平成 22 年度 12 月末までに、MIBG 治療を行った悪性褐色細胞腫・悪性傍神経芽腫 17 例を PHEO-J 登録した。

例に MIBG 治療を行った。投与量は、標準的に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 200 mCi である。一例において、全身線量をあらかじめ算出することにより安全線量内で 400mCi の高投与量設定を行った。投与後の副作用を観察した。なお、治療効果判定時期に至っていない症例が複数存在するため、本報告では治療効果に関しては割愛する。

（倫理面への配慮）

本治療は、金沢大学附属病院 IRB により承認されている。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

消化器症状（放射線宿酔）が誘発されたものの、制吐剤投与によりよくコントロール可能であった。体内で生じる遊離 <sup>131</sup>I による唾液腺症状は認められなかった。カテコールアミン遊離による昇圧発作などは生じなかった。

骨髄抑制は軽微であり、輸血、G-CSF 投与が必要となった例はなかった。高投与量設定した例でも、対処必要な毒性は発現しなかった。

放射線治療病室からの退出は、平均的には MIBG 投与の 3-4 日後であった。

全例において既知病巣への MIBG 集積が確認された。また、数例において、治療前諸検査で認められていなかった病巣がシンチグラムで確認された。

D. 考察

MIBG 治療は、重篤な有害事象を誘発することなく可能である。治療時シンチグラムにより、新規病巣が認められることがある。

E. 結論

MIBG 治療は安全に施行可能である。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

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 なし
  2. 学会発表 絹谷清剛、他 . 国内における悪性神経内分泌腫瘍に対する<sup>131</sup>I-MIBG 内用療法の実態 : <sup>131</sup>I-MIBG 内照射療法検討委員会報告中間報告  
第 50 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

「褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究」

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

褐色細胞腫の診断ならびに治療法の推進を目指し、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日までに診療を行った9症例に対する追跡調査を行うとともに、2009年4月1日から2010年12月31日までに診療を行った11症例を調査した。これら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が出現して悪性と診断されるが少なくない。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。2009年の疫学調査によると、年間の推定患者数は全国で約3,000例、そのうち悪性は11%と報告されたが、前述のように良性例でもその後の経過観察中に悪性と診断される例があり、長期にわたる診療が必要である。

本疫学調査はわが国における褐色細胞腫の実態を明らかにし診療水準を向上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。2008年4月1日から2009年3月31日までに当科に受診した9例の診療情報を追跡調査し

た。さらに2009年4月1日から2010年12月31日までに診療を行った11例を調査した。

（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。本調査は個人を特定する情報を含まず、「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。さらに 2009 年 4 月 1 日から 2010 年 12 月 31 日までに、新たに 11 症例の診療を行った。これらの結果を「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した。

#### D. 考察

褐色細胞腫のうち悪性は 11%と推計されているが、当診療科においては 131I-MIBG による内照射療法を目的に紹介された症例を診療しているため、すべての症例が悪性褐色細胞腫であった。2008 年 4 月 1 日から 2009 年 3 月 31 日までに診療を行った 9 症例のうち 6 症例に対して 131I-MIBG による内照射療法を行い、2009 年 4 月 1 日から 2010 年 12 月 31 日までに新たに診療を行った 11 症例のうち 8 例に対して 131I-MIBG による内照射療法を行った。そのほかの 6 症例は適応がないと判断して当該治療を行わなかった。

#### E. 結論

当診療科においては 2008 年 4 月 1 日から 2010 年 12 月 31 日までに 20 症例の悪性褐色細胞腫の診療を行った。これら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。

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

##### 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

「褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究」

研究分担者 吉永 恵一郎 北海道大学大学院医学研究科連携研究センター  
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の予後は不良であり、各種治療介入をした場合でも 5 年生存率が 50% 程度と報告されており、治療指針の確立が望まれている。放射性  $^{131}\text{I}$  metaiodobenzylguanitidine (MIBG) を用いた内照射療法は放射性薬品からの  $\beta$ 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。当施設でも治療応用を開始し研究期間内に 9 例の治療を実施し、8 例の生存を確認している。今後の予後評価を行うためにベースラインの検討を実施した。

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治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

2008 年 4 月～2010 年 12 月まで当院にて放射性  $^{131}\text{I}$  metaiodobenzylguanitidine (MIBG) による内照射療法を施行した悪性褐色細胞腫（悪性傍細胞腫を含む）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

9 症例にて治療を実施した。内訳は男性 2 例、女性 7 例。悪性褐色細胞腫が 5 例で悪性傍細胞腫が 4 例であった。平均年齢  $55 \pm 15$  歳（35 歳から 71 歳）。転移病変は骨のみ 2 例、臓器・リンパ節 3 例、骨及び臓器転移が 4 例。原発病変および切除可能な転移病変を含む手術回数は平均  $1.9 \pm 0.6$  回であった。MIBG 治療前に CVD 療法を施行していた症例が 2 例存在した。

MIBG 治療は平均  $4.2 \pm 2.3$  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 8 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他の悪性腫瘍と比べ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り、本研究は今後の治療成績を評価するための基盤となるものである。

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。本研究のベースラインデータを活用し、今後長期の治療成績を評価していくことが必要である。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

## 2. 学会発表

(1) 吉永恵一郎 . 教育講演 4: 核医学臨床講座 悪性褐色細胞腫の内照射療法: 現状から今後の発展性。第 50 回日本核医学会総会、2010 年 11 月 11-13 日、大宮。

(2) 吉永恵一郎、岡本祥三、志賀哲、平田健司、竹井俊樹、篠原信雄、玉木長良 悪性褐色細胞腫・傍神経節腫における一定間隔・繰り返し MIBG 内照射療法の治療効果および安全性 第 50 回日本核医学会総会、2010 年 11 月 11-13 日、大宮。

(3) 絹谷清剛、中條政敬、織内上る、吉永恵一郎 国内における悪性神経内分泌腫瘍に対する MIBG 内用療法の実態: MIBG 内照射療法検討委員会報告 第 50 回日本核医学会総会、2010 年 11 月 11-13 日、大宮。

(4) 池城 卓<sup>1,2</sup>、佐澤 陽<sup>1</sup>、安部崇重<sup>1</sup>、丸晋太郎<sup>1</sup>、大澤崇宏<sup>1</sup>、青柳俊紀<sup>1</sup>、篠原信雄<sup>1</sup>、吉永恵一郎<sup>3</sup>、玉木長良<sup>4</sup>、野々村克也<sup>1</sup> 悪性褐色細胞腫に対する<sup>131</sup>Imetaiodobenzylguanidine(MIBG)内照射療法 第 22 回 日本内分泌外科学会 , 2010 年 6 月 1 日、大阪

## 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

「褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究」

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

褐色細胞腫は副腎髄質、傍神経節などに存在するクロム親和性より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ものを褐色細胞腫とよび、副腎以外の傍神経節から発生した場合を傍神経節腫(paranglioma)と称し区別する。良性か悪性かの鑑別も難しく、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 $5.2 \pm 2.7$ 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 $7.4 \pm 5.0$ 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いないことから、早期診断法、有効な治療法の確立が急務な疾患である。本研究では2009年度の全国疫学調査を基盤に、疾患レジストリーによる治療成績・予後の解明と、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。

A. 研究目的

褐色細胞腫全国レジストリーによる症例の病理学的解析

B. 研究方法

病理組織解析は内分泌病理専門医の施設で集中解析する。2年度も疾患レジストリーと臨床情報の収集、病理組織所見の集中解析を継続し、診断、予後と病理所見との関連を解析し、早期診断法としての意義を解明する。病理組織解析の方法は班研究の病理組織解析のアルゴリズムに基づいて行う。

(倫理面への配慮)

病理検体の解析に関しては三省合同の倫理指針(平成16年12月28日付け)により、倫理的な問題は無いと思われる

が、念のために所属施設の倫理委員会の承認を得ている(平成23年1月17日付)。

C. 研究結果

疾患レジストリーから提出された7例が現在病理解析中である。病理解析は具体的にはスタートしたばかりであり、研究結果を出せるほどの実績がない。

D. 考察

今後多数例の解析が予定されており、臨床経過との密接な連携により、臨床予後を反映する病理診断法の確立が期待される。

E. 結論

研究はスタートしたばかりであり、結論をだすのは時期尚早である。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にて  
まとめて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kimura N, Tateno H, Saijo S, Horii A. Familial cervical paragangliomas with lymph node metastasis expressing somatostatin receptor type 2A. *Endocr Pathol.* 2010 ; 21 : 139-143.

2. Kimura N, Komuro K, Uchino S, Ishidate T, Ishizaka M. A Case of Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 associated with a Cystic Pancreatic Endocrine Tumor, Pituitary Adenoma and Multifocal Cholesterol Granulomas. *Pathol Int.* 60 : 2010;60:321-325.

2. 学会発表

（発表誌名巻号・頁・発行年等も記入）

1. 木村伯子 シンポジウム I 悪性褐色細胞腫：診療各科の連携をめざして 「褐色細胞腫の病理診断とくに悪性の診断について」 第 22 回日本内分泌外科学会総会 2010 年 6 月 11 日 於 大阪市

2. 木村伯子 特別講演 「褐色細胞腫の臨床病理：過去、現在、未来」 第 15 回内分泌学クリニカルカンファレンス（日本内分泌学会東北支部後援）平成 22 年 6 月 5 日 於 函館市

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

無し

1. 特許取得

2. 実用新案登録

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）  
研究分担報告書

「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

疫学研究では、対象者からインフォームド・コンセントを取得することが原則である。しかし、「疫学研究に関する倫理指針」では、インフォームド・コンセントを受ける手続きを簡略化すること若しくは免除することに関しても記載がある。疫学研究の実施において、個人情報の扱いに厳格さが必要なことはいうまでもないが、一方でインフォームド・コンセント取得を必須とした研究デザインが研究そのものの科学性を著しく低下させる可能性もある。「倫理性」と「科学性」のバランスの中での研究遂行が必要である。

平成 14 年 6 月 17 日に施行、以降平成 16 年、17 年、19 年、20 年と 4 回の改正が行われた「疫学研究に関する倫理指針」では、

第 1 基本的考え方

3 研究者等が遵守すべき基本原則

(3) インフォームド・コンセントの受領

[1] 研究者等は、疫学研究を実施する場合には、事前に、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原則とする。

て、研究機関の長の許可を受けたときに限り、必要な範囲で、研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続きを簡略化すること若しくは免除すること又は他の適切なインフォームド・コンセント等の方法を選択することができる。

の記載があり、さらに、〈インフォームド・コンセントの簡略化等に関する細則〉には、下記の 5 つの要件をすべて満たす場合にのみ簡略化若しくは免除を行うことができる」とある。

とある。一方、

第 3 インフォームド・コンセント等

1 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等

研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続等は、原則として次に定めるところによる。ただし、疫学研究の方法及び内容、研究対象者の事情その他の理由により、これによることができない場合には、倫理審査委員会の承認を得

倫理委員会は、インフォームド・コンセント等の方法について、簡略化若しくは免除を行い、又は原則と異なる方法によることを認めるときは、当該疫学研究が次のすべての要件を満たすよう留意すること。

[1] 当該疫学研究が、研究対象者に対して最小限の危険を超える危険を含まないこと。

[2] 当該方法によることが、研究対象者の不利益とならないこと。



[3] 当該方法によらなければ、實際上、当該疫学研究を実施できず、又は当該疫学研究の価値を著しく損ねること。

[4] 適切な場合には、常に、次のいずれかの措置が講じられること。

ア 研究対象者が含まれる集団に対し、資料の収集・利用の目的及び内容を、その方法も含めて広報すること。

イ できるだけ早い時期に、研究対象者に事後的説明（集団に対するものも可）を与えること。

ウ 長期間にわたって継続的に資料が収集又は利用される場合には、社会に、その実情を、資料の収集又は利用の目的及び方法も含めて広報し、社会へ周知される努力を払うこと。

[5] 当該疫学研究が社会的に重要性が高いと認められるものであること。

また、

### 第3 インフォームド・コンセント等

1 研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続き等

(2) 観察研究を行う場合

[2] 人体から採取された試料を用いない場合

ア 既存資料等以外の情報に係る資料を用いる観察研究の場合

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。この場合において、研究者等は、当該研究の目的を含む研究の実施についての情報を公開し、及び研究対象者となる者が研究対象者となることを拒否できるようにしなければならない。

とあり、診療情報、すなわち試料ではない資料のみを収集する観察研究では、た

とえ前向き研究であっても必ずしもインフォームド・コンセントを受けることを要しない。

以上をふまえ、

1. 研究対象者の危険および不利益
2. 研究の社会的重要性とその価値の確保の2点を吟味して疫学研究をデザイン・実施する必要がある。

\*健康危険情報

特記すべきことなし

\*研究発表

1. 論文発表

永井良三、山崎力 監修 森田啓行、興梠貴英、今井靖 編集：循環器大規模臨床試験要約集 2010年版 アトリクス2010

2. 学会発表：なし

\*知的財産権の出願・登録状況（予定も含む）

1. 特許取得：特記すべきことなし
2. 実用新案登録：特記すべきことなし
3. その他：特記すべきことなし

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

「褐色細胞腫の診断および治療法の推進に関する研究」  
— 患者追跡研究における疫学的諸問題 —

研究分担者 川村 孝 京都大学保健管理センター 教授

### 研究要旨

特定疾患患者の追跡調査は、臨床医にとっても行政機関にとっても大きな関心事である。難病は一般に稀発性であって経過の長いものが多いので、全国の医療機関が協力して調査を行うことが必要となる。本年度はその際に生じうる疫学的諸問題について論考した。①ベースラインおよびその後の調査で収集するデータは厳選する、②打ち切り例を最小限にするよう努力し、それが生じた場合は解析時に適正に取り扱う、③仮説に応じてサンプルサイズを見積もることが重要である。

#### A. 研究目的

本研究班では 2009 年度の有病調査（記述疫学研究）をベースラインとして、その後発生した転帰事象を調べる追跡調査が 2010 年度から行われている。

この種の中～大規模な患者フォローアップ研究（コホート研究）を行う上で疫学上留意すべきいくつかの重要な問題点があるため、本稿で整理する。

#### B. 研究方法

特定疾患の疫学に関する研究班の活動に長年従事し、また種々の長期追跡調査を率いた経験から、疫学的諸問題を記述し、論考を行う 1)。

#### （倫理面への配慮）

方法論の考察であり、個人情報や機密情報を用いないため、倫理的問題は生じない。

#### C. 研究結果および考察

##### [1] 収集データ

介入試験では仮説が決まっているので、ベースラインで集めるデータは調整因子のみで足りる。副次的な解析を狙って付随的なデータを集めることもあるが、介

入試験の対象者や状況が特殊で一般患者や普段の状態を十分反映しないので、介入項目以外の曝露要因について検討するサブ解析の観察研究は、高い妥当性や普遍性が期待できない。

一方、コホート研究は普段の状況においてデータを集めるので、曝露要因と転帰の関連を探索するのに適している。もっとも、「研究に参加する」あるいは「研究のために測定する」というだけで人間の生活や心持ちは変わってくる（Hawthorne 効果）ので、その歪みはヒトを対象としたあらゆる研究で考慮されなくてはならない。

探査的な研究では、様々な方面、様々な項目のデータが収集される。その中には研究仮説を構成する曝露要因（例えば受動喫煙の肺がんに対する影響を調べる研究における受動喫煙の状態）、またそれと転帰との関連を検討する上で調整しなければならない要因（例えば年齢や能動喫煙状態）のように本質的なものがある。また、「ついでに」あるいは「念のために」調べておこうという項目が含まれること

も稀ではない。

しかし、ついでや念のために調べた項目は、実際にはあまり役に立たない。これらの付録の項目は新しい検査や日常の行動・心情に関するものが多いが、測定方法の妥当性を欠いていたり本来は多数の項目が必要なのに一部だけを抜粋していたりで、いざ論文にしようとするときそれだけではものが言えない。その割には電子カルテ上で様式化されていないためにテキスト文からその項目を探さなくてはなかったり調査票の記述量が増えたりで、(その項目だけでなく、症例そのものについても)回収率が低下するおそれがある。

妥当性だけではない。疫学はやはり数が重要であるので、対象者の大半でデータが得られなければ意味がない。特に多変量解析では全データが揃っていることが前提になるので、一部の症例でしか得られないような項目は最初から取らないのと同じになってしまう。

転帰の調査でも項目は欲張らない。全国の IgA 腎症患者 3000 人あまりを 10 年間追跡した全国規模の予後調査<sup>2)</sup>では、ベースライン調査(を兼ねる特定疾患全国疫学調査の二次調査)の調査票は A4 用紙 1 枚いっぱいであったが、2、4、7、10 年後に調べた転帰は、①生死(死亡の場合は年月と死因)、②慢性透析導入の有無(透析導入の場合は導入年月)、そして③最新の血清クレアチニン値——のみであった。この簡素化もあって打ち切りになった症例は 4 回それぞれの予後調査ごとに 1 割程度にとどまった。

登録時以降の治療や検査値も取りたくなくなるが、追跡途中の曝露要因は解析に反映させることが難しく(時間依存性変数として取り扱うことは可能であるが、得

られた結果の解釈が難しい)、あるいはその後のことはわからない状態で行わなければならない臨床上的意思決定には役立たず、追跡の手間ばかり増える。

したがって、ベースラインで収集するデータは「あれもこれも」ではなく、①主たる仮説を構成する要因、②どうしても調整しなければならない項目、そして③新たに仮説を形成して検証するつもり項目——に絞るべきである。そして、いったん絞ったからには、論文に記載できるだけ精緻に測定する。転帰も頻回に情報を得ることになるので、臨床医がすぐに記載できる程度の量と容易さでなくてはならない。

褐色細胞腫のレジストリーでは、ベースラインの登録票は内分泌専門医のコンセンサスが得られる項目で構成されており、また追跡は「多数を占める良性腫瘍がどれほど悪性化するか」という点に焦点が絞られているため、収集する転帰データは通常の診療で容易に把握できるものとなっている。

## [2] 打ち切り例

コホート研究や介入試験において時間とともに転帰事象がどのように発生していくかを見る方法を「生存分析(survival analysis)」というが、多数の登録者の中には所定の期間を追跡できない例も出てくる。これが打ち切り例(censored case)で、3つの原因がある。第一に、転居、悪化、軽快などにより、途中で連絡が取れなくなった場合(いわゆる drop out 例)、第二に登録時期が遅かったために所定の追跡期間が過ぎる前に研究そのものが終了してしまった場合、第三に評価対象以外の重大事象が起きた(例えば喘息発症を転帰とした研究において肺がんが発生した)ために、評価した

い転帰が起きるかどうかが評価できなくなった場合である。

このような打ち切り例は、使える部分だけ使って、あとは解析から除外する。つまり追跡を開始してから打ち切りとなる直前までのデータは用い、それ以降は転帰発生とも非発生ともしない、というものである。ここには、打ち切りとなった症例のその後の経過は追跡を継続している症例と同じであるという前提がある。しかし、これは少々怪しい前提で、したがって打ち切り例を最小限にする努力(①嫌われない介入・測定内容、②通院のインセンティブの確保、③短期集中的な症例登録、適切な研究期間の設定、④研究者の熱意と誠意)が必要になる。

登録(追跡開始)の時期は症例ごとに異なることが多いので、解析に当たって追跡の開始点を揃え、追跡期間が長い順に並べて検討する。そして転帰事象が発生するたびに生存割合を計算していく(Kaplan-Meier法)。

生存曲線を仔細に見ると、右方に行くほど転帰事象発生時の段差が大きい。つまり、追跡期間が長くなると転帰と打ち切りが発生するために追跡を続けている人数が減り、それにつれて一人あたりの重みが大きくなる。言い換えれば、グラフの右の方ほど一人の動向による影響を受けやすくなり、グラフの信頼性が低下する。したがって、生存曲線が描ける期間は実際の研究期間に比べて一般に短くなる。学術論文では、生存曲線を描くとき、グラフの下に主要時点ごとの追跡対象者

数(number at risk)を書き込むよう求められることが多くなった。

打ち切りを考慮しないとどうなるかについて、仮想の集団で検討する(表)。100人の集団において2年間にわたって年率2%で一様に死亡していくという前提のもと、全例を観察した場合と半数が1年後に一斉に打ちきりになった場合のモデルである。全例が観察できれば、前半1年で死亡者が2名、後半1年で2名が死亡する。生存者は前半終了時に98名、後半終了時に96名となる。このときの累積死亡(cumulative mortality、割合)は4/100の4%である。

半数が途中で打ち切りになった場合、後半の死亡は1名で、生存者は前半終了時に98名、50人を追跡する後半の終了時には47名となる。半数が打ち切りになっていながらそれを無視する(生存扱いになる)と、累積死亡は3/100=3%となる。逆に打ち切り例を最初からなかったことにすると(半数の1年間の生存が無駄になって)累積死亡は3/50=6%となり、大きな開きが出てくる。打ち切りを考慮して計算すると、累積死亡は $1 - 98/100 \times 47/48$ の4.04%となり、全例観察できた場合とほぼ同じになる。

Evidence-based medicine (EBM)の「批判的吟味」において、介入試験やコホート研究では「追跡割合はどれほどか」がポイントの一つであり、「80%以上」が目安になっている。そして、介入や曝露がある群における転帰事象の発生割合とそれがない群における発生割合を算定して

表. 打ち切りによる死亡・生存数

| 群           | 死亡       | 生存         | 打ち切り | 合計  |
|-------------|----------|------------|------|-----|
| 全例観察        | 前半2, 後半2 | 前半98, 後半96 | 0    | 100 |
| 半数が1年後に打ち切り | 前半2, 後半1 | 前半98, 後半47 | 50   | 100 |