

「相対危険減少率 (relative risk reduction = RRR)」や「絶対危険減少率 (absolute risk reduction = ARR)」、後者の逆数である「治療必要数 (number needed to treat = NNT)」、そしてそれらの信頼区間を自分で算定することになっている。

ところが、これらの追跡割合や評価指標を算定する際に、打ち切りについて言及されていない。EBMの教科書では打ち切りを計算に入れないので、前述の過大評価や過小評価が生じる。一方、打ち切りを考慮に入れると評価指標は正確に出せるが、Kaplan-Meier法で得られる生存割合は、それ自身がすでに推定値(最尤値)であるので、その差や比の信頼区間が計算できなくなる。結局、論文の著者が示している発生率比(単変量解析)またはハザード比(多変量解析)とそれらの信頼区間を用いざるを得ない。

生存分析をしない追跡型の研究の多くは、ベースライン時と追跡終了後に観察項目の測定を行ってその変化を見るが、打ち切りになると追跡後の測定ができなくなり、解析から除かざるをえない。介入試験においては打ち切りの起こり方が介入の有無や種類で異なることが多いので、せつかくintention-to-treatで解析するつもりでいても、打ち切り例を除くと大きな歪みが生じてしまう。研究計画を立てるときにこのことを十分意識し、仮に介入を中断することになっても、また追跡期間が予定より少々短くなったり長くなったりしても、追跡後の測定だけはさせてもらうよう努力する。

褐色細胞腫のレジストリーでは、登録後6ヶ月ごとに追跡調査を行い、また調査対象施設へのきめ細かい働きかけも加わって、打ち切り例は最小限にとどまる

と思われる。

### [3] サンプルサイズ

疫学研究の多くは曝露因子の種類や程度の違いによる転帰の差異を数量的に検討するため、統計学的な検定や推定を行う。全数(悉皆)調査であれば、たとえわずかでも違いがあれば「差がある」と言えるが、我々が扱う標本の観察では、得られた結果が普遍的かどうかかわからないので、「標本(観察対象)は母集団(真実)から無作為に抽出したもの」という前提で推計を行う。

統計学的推論は、「もし真実(母集団)の値がこの数値であったとしたら、標本ではどういう値がどのような確率で出現するだろうか」と考える。したがって確率は母集団ではなく標本にある概念である。そして、我々が観察した値が仮想した真値から得られる確率を計算して、それが5%より多いか少ないか(換言すれば観察値が95%の分布範囲の中にあるか外にあるか)で有意かそうでないかを判断する(図)。

たとえば、真の世界で2群の差が0であったとすると(いわゆる帰無仮説)、我々が観察したなにがしかの差の値が「真値=0の場合に標本に投影される95%分布範囲」の外にあれば、「このような結果を観察することは真値0からはまず考えられない」ということになり、最初の仮定は間違っていて「真の世界で差があった」と結論づける。反対に、観察値が95%分布範囲に入っていれば、「このような観察結果は十分にありうる」と判断することになり、「真値=0ではないとは言えない」すなわち「真の世界で差があるとは言えない」と結論づけることになる。(もちろん、「差がない」とは言えない。)

仮説検証型の研究では、主たる仮説(主

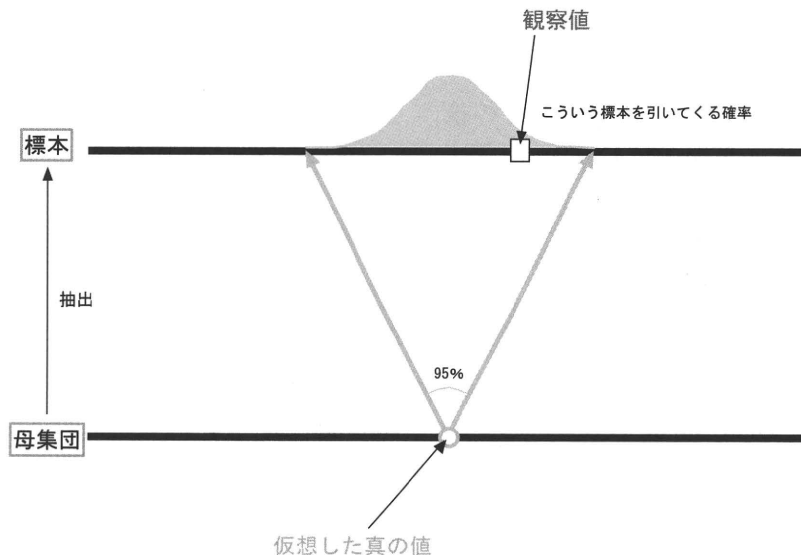


図. 検定の概念

たる曝露要因と主たる転帰との関連) について有意差検定の逆の計算をしてサンプルサイズを算出する(症例設計)。大まかには、

- (1) 平均値の差を検証する場合

$$N \approx 2 \cdot \frac{SD^2 \cdot (z_\alpha + z_\beta)^2}{\Delta^2}$$

(SD は標準偏差、Δは群間の差)

- (2) 事象の発生割合の差を検証する場合

$$N \approx 2 \cdot \frac{\bar{p}(1-\bar{p}) \cdot (z_\alpha + z_\beta)^2}{\Delta^2}$$

( $\bar{p}$  は両群全体の事象発生割合、Δは群間の差)

という計算式で計算する。なお、は検出力指数という。

群間の小さな差(Δ)を検出しようとするとサンプルサイズが大きくなる。個々のデータのバラツキ(SD)が大きい場合も数が必要になる。 $\bar{p}(1-\bar{p})$ は $\bar{p}$ が小さいときに小さくなるが、 $\bar{p}$ が小さいとΔはそれ以上に小さくなり、さらに2乗で効いてくるので、結局は大きくなる。

一般にメガトリアルは最強のエビデ

ンスと思われているが、それはメガにしないと有意な結果が出ないからである。メガかどうかは研究の質の善し悪しを示すものではなく、規模が小さいからといってメガトリアルに劣るものではない。

見方を変えると、「適切な無作為割り付けの臨床試験ではP値はあまり小さくならない」と言える。既存の研究を利用してなんとか有意になるようサンプルサイズを計算するので、事前の予測が当たっていればP値は0.05をわずかに下回るはずである。「P<0.001」などとなるのはオーバー・パワーであり、事前の予測が大きく外れた証拠で褒められたことではない。褐色細胞腫の追跡研究は仮説検証型の研究ではなく、また記述疫学調査(全国疫学調査二次調査)をベースラインとするため、事前にサンプルサイズを算定することは行っていないが、1000例程度を追跡すれば、悪性化などの頻度の推定精度はおおよそ2%となる。

#### D. 結論

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非常に大きな関心事である。難病は一般に稀発性であり経過の

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。

その際、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。

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

なし

参考文献

1) 川村孝. エビデンスをつくる：陥りやすい臨床研究のピットフォール. 医学書院：東京，2003.

2) Goto M, Wakai K, Kawamura T, Ando M, Endoh M, Tomino Y. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3068-3074.

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

「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」

研究分担者 棚橋 祐典 旭川医科大学 小児科 助教

#### 研究要旨

わが国で最初の褐色細胞腫に対する疾患レジストリー（PHEO レジストリー）登録症例から小児期（20歳以下）発症の褐色細胞腫について初診時の臨床像を解析した。小児期発症は全年齢の約4%であり、非常に稀であった。他の年齢と同様に、性差はなく、悪性の頻度、発症部位（副腎・副腎外）、単発性・多発性の頻度なども全体の褐色細胞腫の臨床像とほぼ一致した。しかし、小児期発症の褐色細胞腫は発症後から長期の継続的なフォローアップ体制が必要であり、合併疾患の検索を含め注意深く診療を行う必要がある。

#### 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組織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呼び、副腎以外の傍神経節から発生した場合を傍神経節腫（パラガングリオーマ）と称し区別する。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する。

褐色細胞腫は一般には成人期以降に発症する疾患であり、最初の腫瘍が発症する平均年齢は30代後半から40代前半がピークである。したがって、20歳以下の小児期に発症する頻度は少ないため、小児期発症の褐色細胞腫に関する研究や解析は多くはない。

本研究班では2009年度に実施した褐色細胞腫の実態調査結果に基づいて、疾患レジストリー（PHEO レジストリー）を開始している。したがって、本分担研究ではわが国における最初のデータベースとなるこのPHEO レジストリーの登録症例か

ら小児期（20歳以下）発症の症例を抽出し、小児期発症の褐色細胞腫について解析することにより、小児期の褐色細胞腫についての特徴を明らかにすることを目的とする。

#### B. 研究方法

PHEO レジストリーは本年度より運用開始した褐色細胞腫の疾患レジストリーシステムである。疾患登録対象は、全国の各専門診療施設で臨床所見あるいは手術による病理組織所見から褐色細胞腫（悪性を含む）診断された症例である。2008年4月1日以降対象診療科を受診した症例で、調査対象期間以前に既に診断が確定している、あるいは既に治療を受けている症例も含んでいる（既往の診断名で当該期間中に受診した患者も含む）。ただし、症例登録の同意が得られた（疾患登録時）満16歳以上の症例を登録対象としている。

#### （対象）

2010年12月31日までにPHEO レジストリーに登録された541例のうち、診断確定した年齢（初回診断時年齢）が20歳以

下であった 27 例を対象とした。それぞれの症例の臨床情報（腫瘍の性状、病変部位、多発性・単発性、転移の有無など）について解析をおこなった。

（倫理面への配慮）

PHEO レジストリーにおける臨床情報は、厚生労働省「疫学研究に関する倫理指針」（平成 19 年 8 月）およびヘルシンキ宣言を遵守して管理されている。これらは、連結可能匿名化によるデータである。個人情報保護のためデータの取り扱いには注意を払い厳重に保管し、本解析調査終了の一定期間後に廃棄予定である。

### C. 研究結果

(表)小児期発症(20歳以下)褐色細胞腫の臨床像				
PHEOレジストリー登録症例(n=541)				
小児期発症数(20歳以下)	27 例 (3.8%)			
性別	男	14 例 (52%)	女	13 例 (48%)
平均発症年齢	12.8 歳			
家族内発症	あり	4 例 (15%)	なし	23 例 (85%)
発生部位	副腎	22 例 (81%)	副腎外	5 例 (19%)
単発性/多発性	単発	25 例 (93%)	多発	2 例 (7%)
良性/悪性	良性	25 例 (93%)	悪性	2 例 (7%)

#### 1) 年齢、性別

PHEO レジストリー全登録症例 541 例に対して小児期（20 歳以下）発症の登録数は悪性を含めて 27 例（3.9%）であった。平均発症年齢は 12.8 歳（最少年齢 5 歳）であった。男女比は男 14 例（52%）、女 13 例（48%）であり、性別による発症年齢の差は認められなかった。

#### 2) 家族歴

27 例中、褐色細胞腫の家族歴があったものは 4 例（14.8%）あった。それらの症例は、男 3 例、女 1 例であり、発症年齢は 5 歳が 2 例、6 歳および 17 歳と一例を除き平均発症年齢より低かった。

#### 3) 発生部位

全 27 例のうち、副腎原発のものは 22 例（81%）で右副腎 14 例、左副腎 5 例、両側性 3 例であった。副腎外原発のものは 5 例（19%）であった。

#### 4) 単発/多発および良性/悪性

単発例は 25 例（93%）であり、多発例は 2 例であった。

27 例のうち悪性と診断された症例は 2 例（7%）であった。1 例（12 歳発症）は副腎外原発の単発性であったが、腹腔内に遠隔転移を認めた。もう 1 例（12 歳発症）は副腎原発の多発性であり、肺転移および骨転移を認めていた。

#### 5) 治療および予後

悪性と診断された 2 例を含め、全例に外科的手術による摘出療法が施行された。化学療法を選択された例はなかった。治療効果については不明の 2 例を除き、全例で効果ありと判定されている。予後については、1 例を除き 26 例が生存している。死亡例の 1 例については原病によるものか否かは明らかではない。

### D. 考察

本分担研究は、日本で初めての褐色細胞腫の疾患レジストリーを利用した小児期（20 歳以下）の褐色細胞腫に関する研究である。これまでに小児期発症の褐色細胞腫に対して全国的な疫学調査の報告はほとんどない。

本研究では、小児期（20 歳以下）発症は全体の約 4% であった。これまでの諸外国の報告に比較してやや少ない率である。これは、PHEO レジストリーが登録時に 16 歳以上の同意を得られた症例に対する調査であるので、バイアスがかかっている可能性が否定できない。

従来から報告されているように、褐色細胞腫の初回診断時には、副腎性、単発性、転移なしの良性が多いとされる。これは、今回の小児期の解析結果においても同様の結果であった。また、褐色細胞腫は 10% 病とも言われ、全体に対する悪性の割合、家族性の割合、副腎外の割合、そ

して多発性の割合がそれぞれおおよそ10%であるとされる。これは本研究班が昨年度におこなった全国疫学調査の結果でも明らかになった。本解析結果でもおおよそこの結果は一致しており、小児期の特異的な所見は見いだせなかった。

しかしながら、小児期および若年発症の褐色細胞腫には、多発性内分泌腫瘍(MEN) 2型およびVon Hippel-Lindau病(VHL)の一症状としてみられることが多いとされる。小児期の褐色細胞腫の際には、MEN2型およびVHLの検索が推奨されている。今回の結果でも家族内発症を認めた症例は低年齢の発症が多く、早期診断のためには遺伝子検索を含めより積極的なアプローチが必要となると思われる。

PHEOレジストリーは疾患登録システムであり、今後の継続的な調査によって予後が明らかになるとと思われる。治療および予後の解析には今後の症例の蓄積を待たなければならない。特に小児期発症の褐色細胞腫については、初診時に良性と診断されても、悪性化する可能性もあり、継続的な観察が必要である。このような長期フォローアップ体制を確立する上で、本疾患レジストリーの役割は非常に重要なものとなるであろう。

#### E. 結論

PHEOレジストリーの登録症例から小児期(20歳以下)発症の褐色細胞腫について臨床像について解析した。小児期発症は全年齢の約4%であり、非常に稀である。臨床像は全体の褐色細胞腫の臨床像とほぼ一致し、小児期発症の特有な所見は得られなかった。しかし、小児期発症の褐色細胞腫は発症後から長期の継続的なフォローアップ体制が必要であり、合併疾患の検索を含め注意深く診療を行う必要がある。

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

褐色細胞腫に関連するものはなし

##### 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(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

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

「褐色細胞腫の患者由来試料の整備に関する研究」

研究分担者 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 部長

研究要旨

褐色細胞腫の多くは適切な手術により寛治する。しかし良性か悪性かの鑑別は難しく、患者長期予後の推定が臨床上的大きな懸案である。同疾患の解明・克服のためには、さらなる基盤研究が推進されねばならず、その前提として患者由来試料の整備が不可欠である。本研究では、匿名化された遺伝情報、臨床情報が収集され「公的な研究資源」として将来的に管理されるためのインフラ（組織・手続き）の在り方を検討した。

A. 研究目的

カテコールアミン産生腫瘍である褐色細胞腫の多くは適切な手術により寛治する。しかし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拘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。同疾患の解明・克服のためには、さらなる基盤研究が推進されねばならず、その前提として患者由来試料の整備が不可欠である。

B. 研究方法

褐色細胞腫もその一つである、稀少疾患（我が国では難治性疾患と呼ばれる）研究の近年の動向を調査し、患者由来試料の整備に向けた、インフラ（組織・手続き）の在り方を検討する。

（倫理面への配慮）

症例登録に関する主任研究機関（京都医療センター）の申請内容に基づいて、施設内倫理審査での承認を得た。

C. 研究結果

米国では、NIH のなかに Office of Rare Diseases Research (ORDR) が設置され、大きく4つの取り組み-[1] 患者団体支援、[2] 生物資源管理、[3] 遺伝情報管理、

[4] カウンセリング-が並行して進められている。一方、ヨーロッパでは国単位での活動とともに、欧州連合としての活動が推進されている。

D. 考察

稀少疾患の、病気としての特別な事情を考慮した場合、匿名化された遺伝情報、臨床情報が収集され「公的な研究資源」として管理されることが望まれている。症例数を確保する上で、個別施設の独自研究よりも多施設共同研究が必要となる。

E. 結論

我が国でも「公的な研究資源・体制」作りに国家規模で取り組む必要がある。

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

Takeuchi F, Kato N et al. Blood pressure and hypertension are associated with seven loci showing male-specific interaction with age among the Japanese. *Circulation*. 2010, 121(21):2302-9.

Takeuchi F, Kato N et al. Evaluation

of pharmacogenetic algorithm for  
warfarin dose requirements in  
Japanese patients. Circ J. 2010,  
74:977-82.

## 2. 学会発表

加藤規弘 . 世界の稀少疾患対策の動向 .  
第 14 回日本内分泌病理学会学術総会 , 京  
都 , 10 月 , 2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況  
特になし。



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 竹内 靖博 虎の門病院内分泌センター 部長

研究要旨

稀少疾患かつ難治性疾患である褐色細胞腫に関して、2008 年度以降当センターで新規に診療した症例の臨床情報を収集し、その特徴を明らかにする一助とした。今回は4症例が対象となった。その情報を PHEO レジストリーに登録した。

A. 研究目的

褐色細胞腫はその多くは良性のホルモン産生腫瘍であるが、一部は悪性の経過を辿り難治性疾患として診療に難渋する。しかしながら、悪性であることを早期に診断し、適格な治療を速やかに提供することは困難とされている。本研究では、褐色細胞腫症例を集積し、長期間にわたり経過観察することにより、悪性褐色細胞腫の臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

可能な限り網羅的に褐色細胞腫症例を中央登録し、初期治療後の長期にわたる経過観察を可能とする体制を構築する。また、その病初期における臨床的特徴を記録しておくことで、長期経過との関連性を明らかにする。

(倫理面への配慮)

院内倫理委員会（当院では研究委員会と称する）において、本研究に関する倫理面の審査を受ける。

C. 研究結果

今年度は4症例の登録を行った。3症例は手術的に褐色細胞腫を切除することで治癒を得ており、術後経過観察中である。いずれも副腎性であり、術前に悪性の診断を得た例は無かった。一例は術前

症例である。

D. 考察

今後、登録症例数を増やすと同時に、可能な限り長期にわたって経過観察を行うことが必要である。

E. 結論

褐色細胞腫の症例登録を開始した。

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：なし

1. 論文発表：なし

2. 学会発表：なし

(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：なし

(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：病理学的解析に関する研究」

研究分担者 加藤 良平 山梨大学大学院医学工学総合研究部・  
人体病理学講座 教授

### 研究要旨

本研究は、現在まで効果的治療法が確立されていない褐色細胞腫の疫学調査を基盤に、疾患ジオメトリーにより治療成績、予後を解明するとともに、悪性マーカー（病理・遺伝子）基準を確立することを目的とする。病理学的解析には、連結可能匿名化した症例を多数検討し、現在まで不分明とされている褐色細胞腫の悪性度診断を可能にする。病理組織の集中解析環境が整備されてきており、分担研究者施設および研究協力者施設から、匿名化された未染色標本が研究事務局を通じて郵送され、解析を進めている。一定期間後、PHEO レジストリーにデータベース化し、臨床情報との対比による解析を行う。

#### A. 研究目的

病理学的解析には、褐色細胞腫組織を多数検討し、本腫瘍の悪性度のスコアリングに基づいて解析する。

#### B. 研究方法

1) 以前に Kimura らが報告した、褐色細胞腫のスコアリングシステムを改変し、各症例の病理学的解析を行う。

2) 増殖、転移に関するマーカーの免疫組織化学的解析を行う。

（倫理面への配慮）

倫理指針に従い、各症例は連結匿名化して解析する。

#### C. 研究結果

分担研究者施設および研究協力者施設において、決められた切り出し法で未染色標本が作成され、研究事務局を介して、送付されてきている。現在、褐色細胞腫のスコアリングシステムにより、病理学組織学的な解析を行い検討中である。

#### D. 考察

1) スコアリングシステムによる病理学的解析と PHEO- レジストリーの臨床情報

との対比により、本腫瘍の悪性度、転移の推測に有用な病理組織診断法の確立が可能と考えられる。

2) 増殖、転移に関する免疫組織化学的マーカーを組み合わせることは、組織学的な診断にさらなる客観性をもたらす。

#### E. 結論

病理学的解析は、本腫瘍の生物学的態度（悪性度）や予後の推定に有用と考える。

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

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）  
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のためのデータマネジメント作業  
に関する研究」

研究分担者 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  
研究協力者 鈴木 知子 国立国際医療研究センター  
医療情報解析研究部 室員

研究要旨

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ジメント作業として、入力負担が少なく、質の高いデータ集積が可能な WEB による疾患レジストリーシステムを構築した。第一に症例報告書を作成し、それに基づいて web 入力画面案、論理チェック仕様書を作成し、システム開発を行った。システムのテスト版完成後、検証を行った。

A. 研究目的

褐色細胞腫の疾患レジストリーとして、治療成績、予後と、病理組織所見、臨床所見との対応が可能な WEB 登録システムをデータマネジメントの観点から構築する。

B. 研究方法

- (1) CRF（：症例報告書）作成。
- (2) web 入力画面案作成。
- (3) 論理チェック仕様書の作成。
- (4) 入力権限を 3 種類（各施設用、病理解析者用、事務局用）作成。
- (5) 考案点
  - ・重複症例登録防止策の検討。
  - ・追跡調査の方法。
- (6) システム会社に web 入力画面の作成依頼。
- (7) 各参加者からの web 入力画面へのアクセス用 ID パスワード発行。
- (8) 各施設のカテコールアミンの基準値の回収。
- (9) テスト環境での web 入力画面の検証。
- (10) 数人の医師による試し入力。

(11) 本番公開時のアナウンス方法。

（倫理面への配慮）

研究実施責任施設である国立病院機構京都医療センター倫理委員会にて承認を得ている。

C. 研究結果

(1) CRF；下記種類を作成。

- ・新規登録
- ・登録時の患者情報  
(初回診断時、登録時、登録時前の治療)
- ・一斉調査
- ・登録後の治療
- ・病理解析結果
- ・中止

全項目共通として、不明欄を設け、記入忘れかデータが欠損かの区別がわかるようにした。

各調査票には、メモ書きができるように「備考欄」を追加した。

各項目間の整合性がとれているかを確認した。

(2) web 入力画面案作成

CRF を基に web 入力画面案を作成。CRF 以

外の画面として、症例一覧画面案、登録後の治療一覧画面案、病理解析症例一覧画面案を作成。

病理解析症例一覧画面案：各施設からの病理組織は、一旦、事務局を介して、病理解析担当者へ送ることとする。そのため、事務局用として、各施設からの病理組織受取と、病理解析担当者への病理組織送付の記録ができる形式とした。

### (3) 論理チェック仕様書の作成

論理チェック仕様書を本来は別に作成するところを、新しい試みとして web 入力画面案に追記した。

検査値の許容範囲外の値が入力された時は、エラー条件とはせずに注意メッセージの表示とした。

(4) 入力権限を 3 種類（各施設用、病理解析者用、事務局用）作成した。

・各施設参加者：同一施設内の症例のみ閲覧、入力可。ただし、「病理解析結果」は入力および閲覧不可。

・病理解析者(2人)：自身の「病理解析結果」のみ入力閲覧可。お互いの解析結果は閲覧不可とした。ただし、各施設参加者が入力した内容は閲覧のみ可とした。

・事務局：全症例全画面閲覧可。また、代行入力を実施する施設もあるために全症例入力可。

### (5) 考案点

・転院等の患者の異動による全症例間の重複症例登録防止策として、システムへの下記項目の組み込みを考案した。

a 登録時患者情報の入力項目に「褐色細胞腫に関して 2008 年 4 月 1 日以降に受診した他の医療機関名」を作成することにより、重複疑い症例の抽出がしぼめられる。

b 同一施設内の施設患者整理番号が同一の場合はエラーを設定。

c 同一施設内にて、生年月日、性別、氏名のイニシャルが同一の場合は、重複の可能性有りとして手動で確認の問合せをする予定。

・半年毎の追跡調査は、各施設参加者の負担を減らすために、一定時期に全症例を一斉に調査する方式を提案した。

(6) システム会社に web 入力画面を作成依頼後、作成不可の箇所、基本仕様から外れる箇所について、他の対応案を検討した。

### (7) 各参加者の ID パスワード

各参加者の web 入力画面へのアクセス用 ID パスワードを設定し、発行はシステム開発担当者；EPS（株）が実施予定。

(8) 各施設のカテコールアミンの基準値の回収。

各施設より、各々のカテコールアミンの基準値を回収し、単位間違い、桁間違いがないかを確認し、間違いの可能性のあるものは問合せを行い、問題ないのは EPS（株）にシステム設定を依頼した。

(9) テスト環境での web 入力画面の検証。イメージの確認、画面遷移の確認、エラー条件と注意メッセージの条件の確認、権限の確認、データベースの確認、付随機能（ダウンロード、修正）の確認を行った。

(10) 数人の医師による試し入力。

可能な限り、試し入力を行った医師からの指摘事項を取り入れた。

D. 考察

E. 結論

今後、事前に対応可能な問題点には予め準備し対応していきたい。

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 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

## IV 成果刊行物

研究成果の刊行に関する一覧表（和文書籍）

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
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- 128

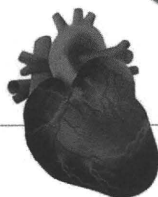
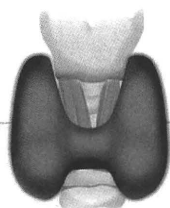
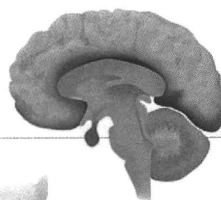
# 内分泌性高血圧 診療マニュアル

編集

**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  
**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・糖尿病・代謝内科) 教授  
**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

編集協力

**田辺 晶代** 東京女子医科大学第二内科 講師  
**神出 計** 大阪大学大学院医学系研究科老年・腎臓内科学 講師



診断と治療社

副腎疾患

# 10 褐色細胞腫

聖マリアンナ医科大学代謝・内分泌内科 方波見卓行, 大森慎太郎, 田中 逸

## Point ●●●●

- 1 診断・治療方針の決定は容易だが、投与すべきでない薬剤と行うべきでない検査がある。
- 2 病理学的な良悪性の判定は困難で、良性と診断されても術後の注意深い経過観察が必要。
- 3 血圧の異常は多彩で、持続型、発作型高血圧のほか起立性低血圧もある。
- 4 治療は $\alpha$ 受容体遮断薬が主体で、 $\beta$ 受容体遮断薬、Ca拮抗薬を適宜併用する。

## 診断・治療の手順

褐色細胞腫は副腎髄質または副腎外傍神経節に発生するクロム親和性細胞由来のカテコールアミン (catecholamine: CA) 産生神経内分泌腫瘍で、副腎外に発生した場合をパラガングリオーマとよぶ。5H (後述) とよばれる特徴的なCA過剰症状を有し、腫瘍も比較的大きく、診断のための複雑な内分泌検査がないため典型例での診断は比較的容易である。

しかし最近では、典型的な症状を欠き、健診や副腎以外の疾患を精査する目的に施行した画像検査で偶然副腎腫瘍が見つかり (偶発腫, incidentaloma)、褐色細胞腫と診断される事例が増加している。このような場合は高血圧クリーゼを誘発する禁忌薬剤が使用される可能性が増すので注意を要する。治療の第一選択は手術で、術前の血圧のコントロールには $\alpha$ 受容体遮断薬をまず投与する。

悪性褐色細胞腫の頻度は全褐色細胞腫の10%を超えるが、良悪性を識別する確立された病理診断法はなく、今でも非クロム親和性組織への転移・浸潤が認められた場合を悪性と臨床的に診断している。腫瘍組織でのS-100蛋白発現や細胞増殖の指標であるMIB-1染色でのlabeling indexが有用との報告や組織所見をスコア化して悪性度を判定する試みがなされているが、合意の得られた診断マーカーはない。したがって、たとえ腫瘍の病理診断が良性で、術後に高血圧や自覚症状が消失、改善しても注意深い経過観察が必要である。悪性例に対しては化学療法、放射線療法等が行われるが、十分な治療成績は得られていない。悪性褐色細胞腫の詳細は本書の姉妹書である『褐色細胞腫診療マニュアル』や日本内分泌学会ホームページを参

照されたい。

図1<sup>1)</sup>、2<sup>1)</sup>に日本内分泌学会による「褐色細胞腫診断と治療アルゴリズム (案)」と「悪性褐色細胞腫治療のアルゴリズム (案)」を示す。

## 疫学

褐色細胞腫の正確な有病率は不明だが、年間の発症は数十万人当たり1名程度とされる。厚生労働省調査研究班の疫学調査によれば平成9年度における褐色細胞腫の全国推定患者数は1,030例、平成17年度の全国調査では副腎偶発腫3,678例中に占める褐色細胞腫の頻度は8.5%であった。明らかな性差や好発年齢はない。

本症は副腎外発症、両側副腎発症、家族内発症、悪性の頻度が各々10%で、10%病ともよばれる。前述の疫学調査での頻度は、副腎外発症が9.9%、両側副腎発症が8.2%、家族性5.0%、悪性例は副腎性で10.2%、副腎外で21.4%であった。

## 症候

多彩な症候を示すが、主体はCA過剰による交感神経刺激によるものである。典型例ではいわゆる5H (頭痛: headache, 高血圧: hypertension, 発汗過多: hyperhydrosis, 体重減少などの代謝亢進症状: hypermetabolism, 高血糖: hyperglycemia) とよばれる症候と検査異常を認める。このほか、腸管蠕動低下による頑固な便秘、頻脈・動悸、皮膚蒼白、不安などの訴えが多い。ただし、訴えない無症候性例も30%程度ある。

褐色細胞腫ではCAの顕著な上昇があるにもかかわらず、高血圧の頻度は60~90%にとどま



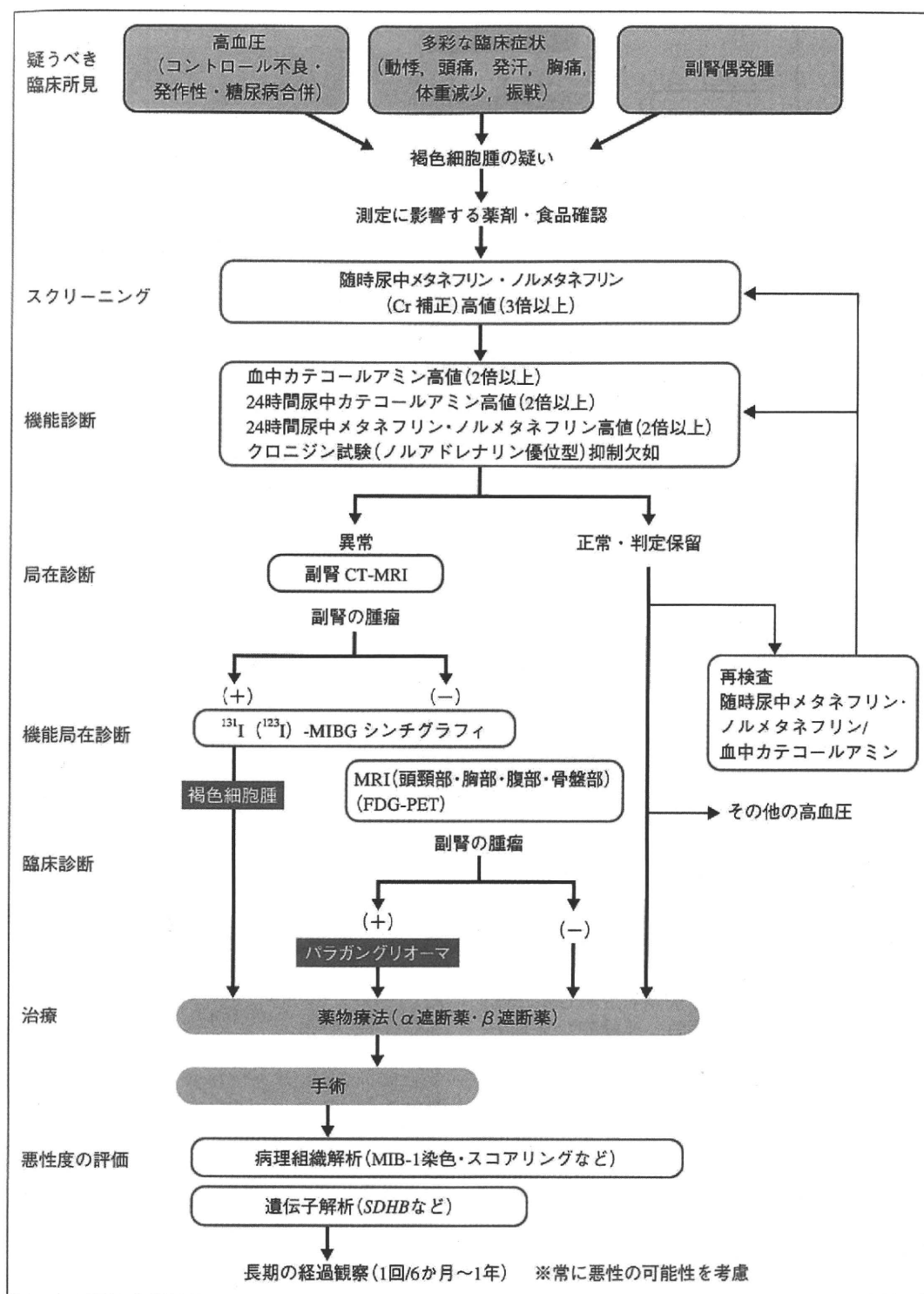


図1 褐色細胞腫診断・治療の手順

[日本内分泌学会：褐色細胞腫診断と治療のアルゴリズム（案）より引用]

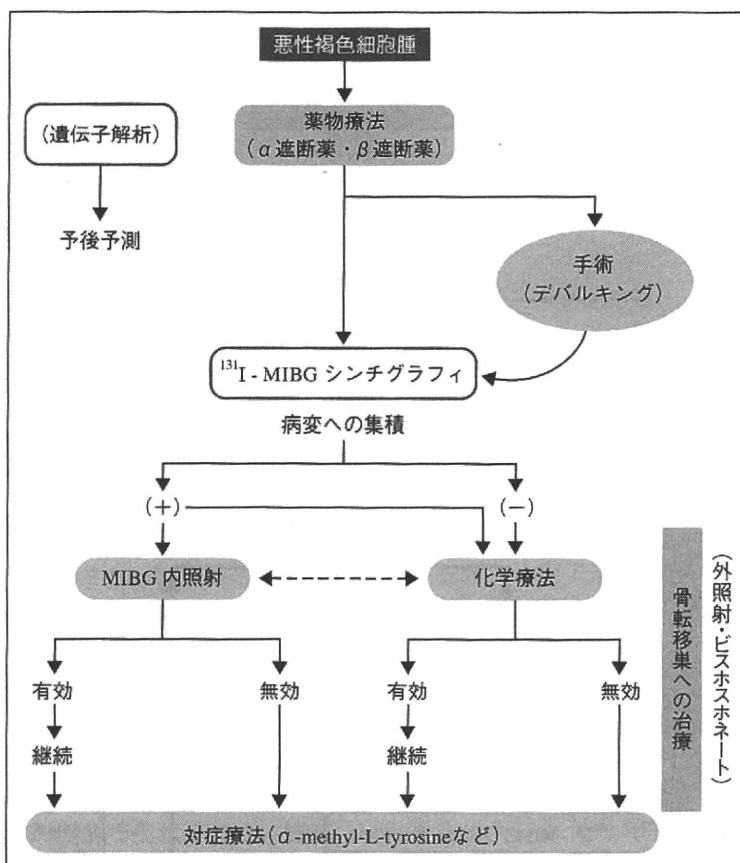


図2 悪性褐色細胞腫治療の手順

〔日本内分泌学会：褐色細胞腫診断と治療のアルゴリズム（案）より引用〕

り、持続型高血圧だけでなく、発作型、混合型の高血圧もある。持続型では自覚症状や他覚所見に乏しい場合が多く、発作型では血圧の上昇に一致して動悸、頻脈、発汗、頭痛、手指振戦が出現する。高血圧発作を誘発する明らかな原因（排便、排尿、過食、飲酒、運動等）を有する例があり、本症を疑う端緒となる。

合併症は心筋症、心不全、虚血性心疾患、不整脈、大動脈解離、脳卒中などの心血管系疾患が多いが、最も注意すべきは高血圧クリーゼの併発である。高血圧クリーゼとは放置すれば生命を脅かす不可逆な多臓器障害を引き起こす血圧上昇のことで、種々の誘因が知られている（表1）。嘔気など消化器症状、うつ様の精神症状、インスリン治療を要する糖尿病が認められる例では高血圧クリーゼを誘発する薬剤が使用される可能性が高くなる。

家族性・両側副腎発症の場合には多発性内分泌腫瘍（multiple endocrine neoplasm：MEN）2

型の可能性を考え、甲状腺髄様癌や副甲状腺病変の有無を検索する。また高血圧に伴う眼底変化、腎機能異常、蛋白尿を認める。

### 身体所見

「症候」の項で述べた事項の有無を確認するとともに、甲状腺を必ず触診する。甲状腺中毒症では褐色細胞腫と同様に交感神経を刺激されるため類似の症状を示し、MEN2型では甲状腺髄様癌の合併がある。また起立性低血圧を示す場合もあり、必ず血圧測定は坐位、臥位、立位で行う。

### 検査所見

一般検査では白血球増多、耐糖能異常・糖尿病、遊離脂肪酸上昇、心電図異常（左室肥大、不整脈、虚血性変化）などを認めるが、本症に

表1 褐色細胞腫で注意すべき薬剤と検査

投与すべきでない薬剤と行うべきでない診療行為、検査
1. 造影剤 2. 制吐薬 (メトクロプラミド, ドンペリドン) 3. グルカゴン 4. 三環系抗うつ薬 5. デキサメタゾン (高用量) 6. $\beta$ 受容体遮断薬 (単独投与) 7. 注腸造影検査, 腫瘍生検など
カテコールアミン, メタネフリン測定値に影響を及ぼす食品と薬剤
1. バニラ含有食品 2. 向精神薬 3. 三環系抗うつ薬 4. レセルピン 5. アセトアミノフェン 6. レボドパ 7. アンフェタミン 8. エタノール 9. アドレナリン受容体アゴニスト (ナファゾリン点鼻薬など)

特徴的な変化はない。他の内分泌性高血圧と異なり、電解質や pH の異常は通常ない。

内分泌検査では、CA とその代謝産物を測定するだけで多くの例が本症と診断できる。現在わが国で保険適応が得られているのは血漿中・尿中アドレナリン (A) とノルアドレナリン (NA)、尿中メタネフリン (MN) とノルメタネフリン (NMN) のみで、高感度とされる血漿中 MN, NMN 測定は保険適応はない。測定値に影響する食品や薬剤 (表 1) があるため、測定に際して留意する。

機能検査は原則不要だが、NA 優位型の褐色細胞腫ではクロニジン負荷を行う場合がある。排尿後の早朝空腹時にクロニジン (カタプレス®) 0.15~0.3 mg を服薬させて、180 分後に血中 A と NA を測定する。A と NA の和が 2,000 pg/mL 以上なら褐色細胞腫と診断でき、500 pg/mL 未満あるいは負荷前値の 50% 以上の低下があれば正常と判定する。

副腎偶発腫として発見された褐色細胞腫の場合、高血圧クリーゼを誘発するとの報告もある高用量のデキサメタゾン負荷が行われる可能性

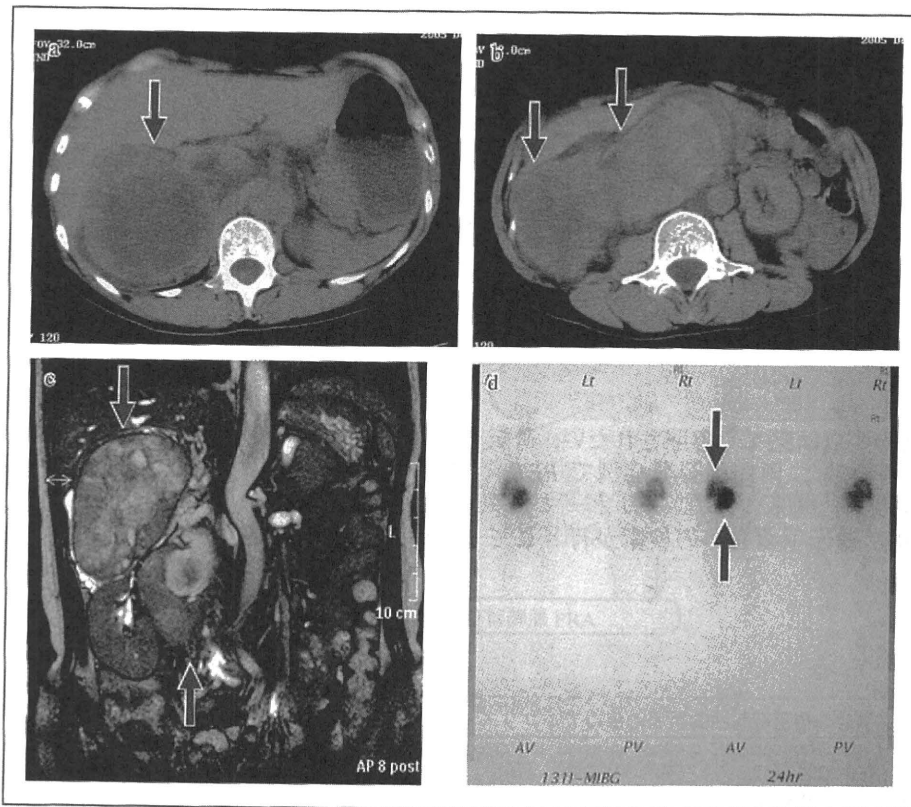


図3 多発性パラガングリオーマの画像所見

a, b は腹部単純 CT, c は MRI 矢状断 T<sub>2</sub>強調像, d は<sup>131</sup>I-MIBG 像。矢印は腫瘍を示す。

がある<sup>2)</sup>。副腎髄質腫瘍と皮質腫瘍の鑑別はホルモンの基礎値と画像所見からおおむね可能だが、はっきりしない場合は行わないほうが無難である。

### 画像検査 (図 3)

腫瘍の存在診断は CT, 質的診断は MRI, 機能局在診断には<sup>131</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) シンチグラフィがよい。また保険適応はないが<sup>123</sup>I-MIBGシンチグラフィや<sup>18</sup>F-FDG-PET 検査も行われ、小病変の検出によい。

腫瘍は一般に大きく (3 cm 以上), 内部に壊死・出血を認めることもまれでない。腫瘍実質の CT 値は皮質腫瘍に比べて高く (10 HU 以上), MRI の T<sub>1</sub>強調像で低信号, T<sub>2</sub>強調像で高信号, chemical shift 像 out-of-phase で信号強度の低下がないといった特徴がある。

注意すべきは添付文書で原則禁忌となっている造影剤の使用である。筆者の経験では紹介患者の半数程度で造影検査が行われていた。幸い高血圧クリーゼに至った例はなく, 現在汎用される非イオン性 (低浸透圧性) の造影剤であれば,  $\alpha$ ,  $\beta$  受容体遮断薬未使用の褐色細胞腫でも血圧や CA の上昇はなかったという報告もあるが<sup>3)</sup>, 起これば訴訟など厄介な問題を抱える可能性もあり, この点の周知徹底が必要である。

MIBG による褐色細胞腫の診断感度は 85~90%, 陽性的中率は 100% で, 小病変での集積率が低い。MIBG の取り込みに影響する薬剤には三環系抗うつ薬, 交感神経刺激薬, Ca 拮抗薬, レセルピン, ラベタロール, エフェドリンなどが知られている。

### 診断

臨床診断の要点は図 1 を参照されたい。遺伝子診断については, 両側副腎発症例で RET, VHL 遺伝子変異, 腹部パラガングリオーマや多発例で SDHB 遺伝子変異等の検索が行われている<sup>4)</sup>。

### ● 文献

- 1) 日本内分泌学会: 褐色細胞腫診断と治療のアルゴリズム (案)。
- 2) Baid SK, et al. : Radiographic contrast infusion and catecholamine release in patients with pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2009; **150**: 292-232.
- 3) Rosas AL, et al. : Pheochromocytoma crisis induced by glucocorticoids : a report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2008; **158**: 423-429.
- 4) Erlic Z, et al. : When should genetic testing be obtained in a patient with pheochromocytoma or paraganglioma? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2009; **70**: 354-357.

表 2 褐色細胞腫での高血圧, 高血圧クリーゼの処方例

高血圧 (いずれも 1 日量)	
1. $\alpha$ 受容体遮断薬	
・ドキサゾシン	1~16 mg/1×~3×
・プラゾシン	0.5~20 mg/1×~4×
2. $\beta$ 受容体遮断薬	
・アテノロール	25~50 mg/1×~3×
・カルベジロール	10~20 mg/1×~2×
・プロプラノロール	30~60 mg/3×
・メトプロロール	40~120 mg/3×
3. Ca 拮抗薬	
・アムロジピン	20~40 mg/1×
・ニフェジピン徐放薬	5~10 mg/1×
高血圧クリーゼ	
・フェントラミン	1 mg/L の濃度に 5%ブドウ糖液で調製 (フェントラミン 10A・10 mg, 10 mL を 90 mL の 5%ブドウ糖液で希釈) し, 2 mg (mL)/h の速度で点滴静注開始. 20 mg/h を超えて投与することもある
・塩酸ニカルジピン	25 mg/25 mL の原液を 2 $\mu$ g/kg/min の速度より開始
・ニトログリセリン	5 mg/10 mL の原液を 0.5 $\mu$ g/kg/min の速度より開始

### 治療 (表 2)

降圧治療: まず  $\alpha$  受容体遮断薬から開始し, 降圧目標に到達するまで漸増する。頻脈が顕著な場合は  $\alpha$ ・ $\beta$  受容体遮断薬あるいは  $\beta$  受容体遮断薬を, 降圧が不十分であれば Ca 拮抗薬を併用する。また, たとえ正常血圧であっても, 低血圧にならない程度に  $\alpha$  受容体遮断薬を投与する。CA 合成阻害薬の  $\alpha$ -methyl-L-tyrosine も海外では良性例も含め使用されているが, わが国では未承認薬であり, 投与の報告も悪性例に限定される。

高血圧クリーゼの治療: 第一選択はフェントラミンの持続静脈内投与で, Ca 拮抗薬やニトログリセリンの持続静脈内投与を適宜併用する。