

図7 A:S-100 蛋白染色, B:Ki-67 染色

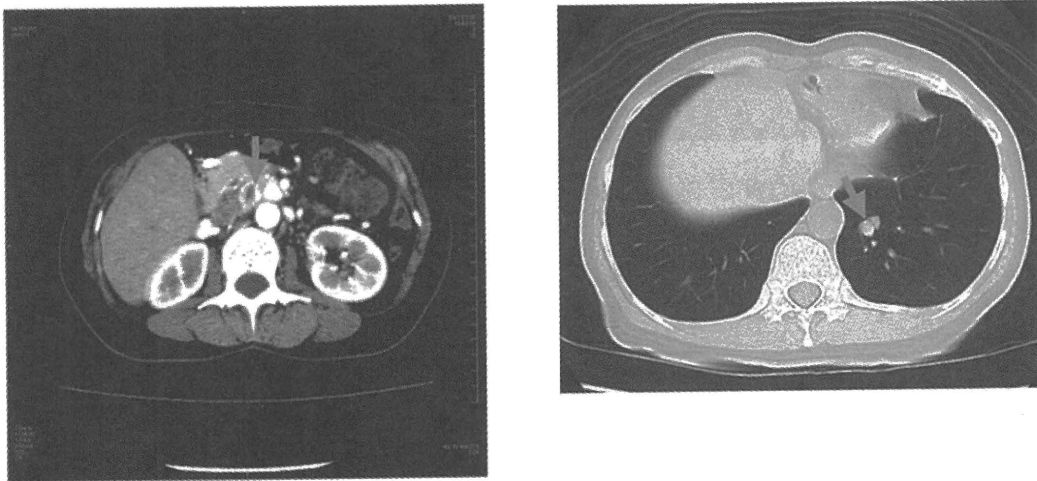


図8 平成19年腹部造影CT (左)と胸部単純CT検査 (右)

され、肝部分切除も必要と考えられた。しかし、初回の手術で上腸間膜動脈の一部が損傷された可能性があり断念した。肺病変についても経気管支肺生検で褐色細胞腫肺転移の確証が得られず、肺切除に伴う呼吸機能への影響が少なくないと考えられたため、最終的に化学療法を選択した。

現在、CVD (シクロフォスファミド, ビンデシン, ダカルバジン) 療法を6クール施行し、腹部病変に大きな変化は認められないが、肺転移巣の明らかな縮小と尿中 NA, NMN 値の低下 (開始前値 602 $\mu\text{g}/\text{日}$ と 1.4 $\text{mg}/\text{日}$, 現在 272 $\mu\text{g}/\text{日}$ と 0.61 $\text{mg}/\text{日}$) が得られた。

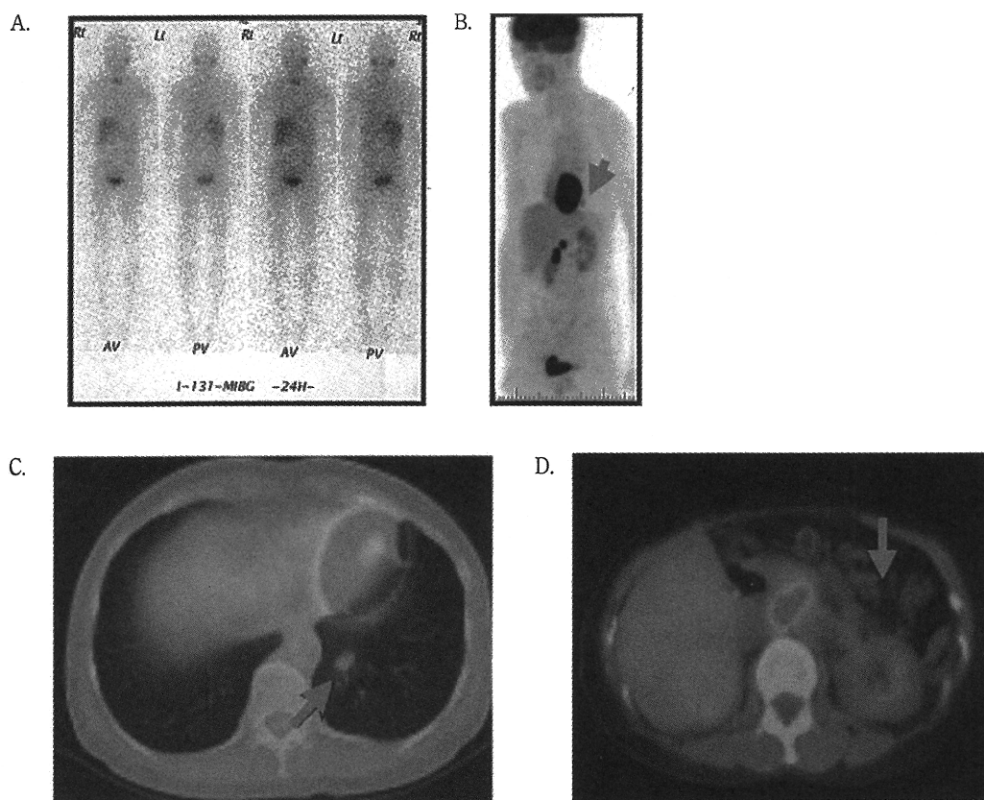


図9 平成19年画像検査所見

A: ^{131}I -MIBG scintigraphy, B: $2[^{18}\text{F}]$ -FDG-PET, C, D: PET-CT

2. 考 察

これまで褐色細胞腫での良悪性同定について種々の試みがなされてきた。まず疫学的な解析では、悪性褐色細胞腫は従来から言われる通り副腎外発症例に多く、小児には稀である。症候は、良性、悪性に大きな差はないが、悪性例では多彩、重篤、進行性になりやすく²⁾、臨床経過も良性例に比し短い場合が多いと言う。腫瘍径は悪性の多くが5 cm以上とされるが、大きさによる鑑別はできない。

自験の悪性褐色細胞腫結果では、6例中^{3,4)}の5例（うち1例は副腎と副腎外の多発例）が副腎外発症であり、やはり、副腎外の例では、より注意深い経過観察は必要と考えられた。

生化学的な検討では、NA優位のCA上昇の他、DAやaromatic L-amino acid decarboxylaseの高値が悪性を示唆するとの報告がある。今回の例では、NAのみが

高値で、DAの上昇も顕著であった。

一方、分子生物学的な解析では、テロメラーゼ活性、COX-2、血管新生因子 VEGF、アポトーシス抑制遺伝子 bcl-2、癌抑制遺伝子 p53 など、悪性褐色細胞腫と関連する分子マーカーが多数報告⁵⁾されている。しかし、現状では、診断感度、特異度とも十分な指標はなく、この例ではいずれのマーカーも検討していない。

また、病理学的に良悪性を鑑別する決め手はなく、他の腫瘍では悪性と判定する被膜浸潤、脈管浸潤、細胞異型が、褐色細胞腫においては良性例でも認められる。したがって、個々の異常所見を取り上げて転移予知能を検討してもその価値は低い。悪性の診断に有用とされる所見には、肉眼的に粗大結節状、壊死、硝子球消失、Ki-67染色での陽性細胞率増加、S-100蛋白陽性の sustentacular cell の細胞密度低下などが挙げられている。このうち、壊死像と Ki-67 染色を支持する意見が多いが、後者については染色方法に統一がない、腫瘍での染色性が必ずしも均一でない等の問題点が指摘されている。

示した症例では、Ki-67 の labeling index が最も高い部位で 4 %、凝固壊死を認めた点で悪性に類似したが、細胞分裂像、細胞異型など多くの所見は良性の範疇に該当し、病理学的にその後の遠隔転移を予知するのは困難と結論された。

本例の脈管浸潤の有無は、腫瘍細胞と血管腔との間には内皮細胞や間質細胞の介在が見られ、転移を高率に示す脈管浸潤とは異なると考え、浸潤なしと最終的に判定した。被膜浸潤については、病理医により見解が分かれるものの確実に陽性と判定するのは困難と思われた。

副腎皮質癌での Weiss の criteria と同様の観点から、定めた病理組織所見等を点数化して褐色細胞腫での良悪性の判定あるいは予後予測を試みたのが、Thompson の pheochromocytoma of the adrenal gland scaled score (PASS)⁶⁾ と Kimura らによる scoring scale for pheochromocytomas and extra-adrenal sympathetic paragangliomas⁷⁾ である。両者の主たる相違は、Kimura らの方法では、臨床情報（発生部位、上昇した CA の種類）を加味した点と組織所見を良悪性でなく分化度により分類した点である。本例を Kimura らの方法で判定すると、中分化型に相当し、転移率は 63 %、5 年生存率は 69 %と推定された。

最近、悪性褐色細胞腫に関する遺伝子マーカーに進展が見られた。現在までに同定された褐色細胞腫の原因遺伝子には、VHL, RET, NF-1, コハク酸脱水素酵素 (SDH) の B と D があるが、これらの遺伝子変異による悪性褐色細胞腫の発症頻度は、各々 5 %、3 %、7 %、3 %以下、40 %とされる。すなわち、SDHB の変異がある例では、悪性化に至る頻度が高く、本遺伝子の検索により予後予測がある程度

可能となる。しかし、SHD の遺伝形式は常染色体優性遺伝で、浸透率は90%以上との報告もあり、本遺伝子解析に際しては、患者（発端者）のみならず血縁者への倫理的、心理的、社会的影響に対する配慮が必要である。今回の例では、遺伝子検査は行っていない。

おわりに

褐色細胞腫自体の臨床診断は、他の副腎腫瘍に比し容易であるが、悪性の頻度は高く、良悪性の鑑別は困難である。筆者らの経験によると良性と診断され、術後まもなく通院中止となったが、その後多発する遠隔転移が発覚して紹介となった悪性例が無視できない頻度にある。概ね臨床経過は長く、手術も複数の施設で行われた場合もあり、臨床情報、術式、病理標本の入手が困難となる。褐色細胞腫の10%以上が悪性という事実を鑑みると、本症は、当初から専門医のいる施設で診療、加療すべき疾患と考えられる。

文献

- 1) Scolz T, et al : J Clin Endocrinol Metab 92 : 1217, 2007.
- 2) Chrisoulidou A, et al : Endocrine-related Cancer 14 : 569, 2007.
- 3) 方波見卓行 : ホと臨床 55 : 1085, 2007.
- 4) 方波見卓行, 他 : 日内会誌 83 : 1188, 1994.
- 5) Pacak K, et al : Nat Clin Prac Endocrinol Metab 3 : 92, 2007.
- 6) Thompsom LD : Am J Surg Pathol 26 : 551, 2002.
- 7) Kimura N, et al : Endocr Pathol 16 : 23, 2005.

Vol.86 No.3 December 2010

日本内分泌学会雑誌

Folia
Endocrinologica
Japonica

第20回 臨床内分泌代謝 Update 抄録集

会 長 藤枝 憲二 (前 旭川医科大学 小児科学教室 教授)

会長代行 小池 隆夫 (北海道大学大学院医学研究科 内科学講座・第二内科 教授)

会 場 札幌コンベンションセンター

札幌市白石区東札幌6条1丁目1-1

TEL: 011-817-1010

会 期 2011年1月28日(金)、29日(土)



社団法人 日本内分泌学会

<http://square.umin.ac.jp/endocrine>

難治性内分泌疾患としての褐色細胞腫の診断・治療の課題と対策

座長 福井大学医学部医学科 病態制御医学講座 第三内科

宮森 勇

講師 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

成瀬 光栄

Meet the Specialist 5

1月29日(土) 10:30 ~ 11:00 第1会場

難治性内分泌疾患としての褐色細胞腫の診断・治療の課題と対策

成瀬 光栄

国立病院機構 京都医療センター 内分泌代謝臨床研究センター 内分泌代謝高血圧研究部

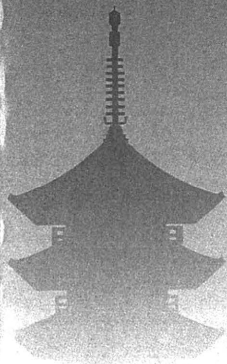
難病とは1) 希少性(5万人未満)、2) 原因不明、3) 効果的な治療法が未確立、4) 生活面への長期にわたる支障の4条件を満たす疾患で、6000以上の疾患がある。厚生省は難治性疾患克服研究事業に取り組んでいるが、歴史的経緯、社会の注目度、関連専門学会での位置付けなどにより各疾患への取り組みは均一ではない。20年以上も研究対象とされている臨床調査研究分野の疾患群(現在は130疾患)は、厚生労働省が関連専門学会にその調査、対策を委託することに始まり現在に至っている。一方、その他の大多数の難治性疾患は調査研究対象になることが極めて困難であった。患者数が少なく患者会がないことに加え、研究者も極めて少ないことが背景にある。幸いにも平成21年度から予算が大幅に増額(25億→100億)され新たに約170の疾患が研究奨励分野として研究が開始され褐色細胞腫もその1つとして採用された。褐色細胞腫の約90%は適切な診断と治療により完全に治癒するが、約10%は局所再発、遠隔転移を示す悪性褐色細胞腫である。最大の課題は1) 初回診断時に良悪性の鑑別が困難で、遠隔転移が出現して初めて悪性であることが判明すること、2) 悪性と診断されても有効な治療法が全く確立されていないことである。厚生労働省調査研究班は日本内分泌学会臨床重要課題検討委員会とともに、有効な早期診断法と治療法確立のための基盤整備を行った。2009年度には全国疫学調査、褐色細胞腫診療指針2010作成、医療関係者・市民向けの公開シンポジウム、患者向け冊子作成、患者会「褐色細胞腫を考える会」設立への協力、情報交換メーリングリストOpen-Pheonetの立ち上げを行った。2010年度にはPHEOレジトリー構築、病理組織の中央解析、公開シンポジウム開催と海外研究者(米国・中国)との国際交流(China-Japan Pheo Consortium)、難病研究資源バンクを活用した「副腎バンク」構築の準備、患者会とのパートナーシップ促進と患者手帳の作成への協力に取り組んでいる。難病は患者数、研究者数、研究費、製薬企業の支援のいずれも少なく対策の「高いハードル」がある。難病対策は「研究事業」であることを再認識し、関係各位の協力体制の構築が必須である(本研究は厚生科学研究費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」班による)



14th Meeting of the Japan
Endocrine Pathology Society in Kyoto

第14回 日本内分泌病理学会 学術総会

プログラム・抄録集
内分泌代謝学と社会貢献



会期：2010年10月29日(金)、30日(土)
会場：ハイアットリージェンシー 京都
京都市東山区三十三間堂通り644番地2
TEL:(075)541-1234 FAX:(075)541-2203
会長：成瀬光栄 (国立病院機構 京都医療センター)

難治性内分泌疾患としての褐色細胞腫の診断・治療の課題と対策

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」
班・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
成瀬光栄

難病とは1) 希少性(5万人未満)、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の4条件を満たす疾患で、6000以上の疾患がある。厚生労働省は難治性疾患克服研究事業に取り組んでいるが、歴史的経緯、社会の注目度、関連専門学会での位置付けなどにより各疾患への取り組みは均一ではない。20年以上も研究対象とされている臨床調査研究分野の疾患群(現在は130疾患)は、厚生労働省が関連専門学会にその調査、対策を委託することに始まり現在に至っている。一方、その他の大多数の難治性疾患は調査研究対象になることが極めて困難であった。患者数が少なく患者会がないことに加え、研究者も極めて少ないことが背景にある。幸いにも平成21年度から予算が大幅に増額(25億→100億)され新たに約170の疾患が研究奨励分野として研究が開始され褐色細胞腫もその1つとして採用された。褐色細胞腫の約90%は適切な診断と治療により完全に治癒するが、約10%は局所再発、遠隔転移を示す悪性褐色細胞腫である。最大の課題は1) 初回診断時に良悪性の鑑別が困難で、遠隔転移が出現して初めて悪性であることが判明すること、2) 悪性と診断されても有効な治療法が全く確立されていないことである。厚生労働省調査研究班は日本内分泌学会臨床重要課題検討委員会とともに、有効な早期診断法と治療法確立のための基盤整備を行った。2009年度には全国疫学調査、褐色細胞腫診療指針2010作成、医療関係者・市民向けの公開シンポジウム、患者向け冊子作成、患者会「褐色細胞腫を考える会」設立への協力、情報交換メーリングリスト Open-Pheonet の立ち上げを行った。2010年度にはPHEOレジトリー構築、病理組織の中央解析、公開シンポジウム開催と海外研究者(米国・中国)との国際交流(China-Japan Pheo Consortium)、難病研究資源バンクを活用した「副腎バンク」構築の準備、患者会とのパートナーシップ促進と患者手帳の作成への協力に取り組んでいる。難病は患者数、研究者数、研究費、製薬企業の支援のいずれも少なく対策の「高いハードル」がある。難病対策は「研究事業」であることを再認識し、関係各位の協力体制の構築が必須である(本研究は厚生科学研究費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」班による)

難病研究資源バンクについて

独立行政法人医薬基盤研究所

難病・疾患資源研究室 部長 政策・倫理研究室 増井徹

難治性疾患克服研究事業は、長年難病研究に取り組んでいます。難病は希少性、難治性、高い生活障害性を有し、その研究には多くの患者、医療者、また、研究者の協力が不可欠です。特に希少な疾患の例数を集積し、その病態を分類、原因究明、治療法の研究開発などを考えると、患者の皆様、また、多くの医師や研究者をつなぐことが重要で、難治性疾患克服研究事業は2009年より難病研究資源バンク（難病バンク）事業を立ち上げました。

現在の事業は、以下の3施設の連携研究として行われています。また、これらの中で、医薬基盤研究所がゲートキーパーとして、全体の試料等の受入れと難病バンクデータベースを構築、維持する (<http://raredis.nibio.go.jp/index.html>)。また、難病バンクの枠組みについて検討する研究倫理責任者（増井徹）を置く。

1) 「難治性疾患克服のための難病研究資源バンク開発研究」

(亀岡洋祐 独立行政法人医薬基盤研究所) (以下、「基盤研」)

2) 「生体試料等の効率的提供の方法に関する研究」

(中村幸夫 独立行政法人理化学研究所 バイオリソースセンター) (以下、「理研」)

3) 「難治性疾患由来外来因子フリー人工多能性幹細胞の委託作製とバンク化」

(江良択実 熊本大学発生医学研究所) (以下、「熊本大学」)

基盤研は、組織、DNA、血清を含めたすべての試料等の受入れと難病研究資源バンクのデータベースの公開を行います。また、培養細胞からの iPS 細胞の作製を熊本大学が担当し、B 細胞の不死化および iPS 細胞を含めた培養細胞については理研で分譲を担当します。

難病バンクは長期の安定した試料等の保管、公開、分譲を目指しています。例えば、発症から悪性化まで20～30年とかかる病気においては、研究者の世代すら交代してします。そのような状況に備えて、難病バンクが生物試料のストレージセンターとして、患者と医師、そして研究者を結んで、長期に亘って難病研究を支え、貢献することが重要と考えています。

皆様のご協力をお願いいたします。

人工多能性幹細胞（iPS 細胞）の委託作製とバンク化

熊本大学・発生医学研究所・幹細胞誘導分野 江良択実

症例数が限られる難治性疾患の生体試料は、希少性が高いために、公平性を確保した提供体制が必要とされる。しかし、生体試料そのものは有限であり、多くの研究者に対して要求に応じて幅広く供給することは困難な部分が多い。そこで、この問題点を克服するために、難治性疾患の生体試料から人工多能性幹細胞（iPS 細胞）の委託作製と作製した iPS 細胞のバンク化に向けての基盤研究を遂行中である。

iPS 細胞は、皮膚由来の線維芽細胞に 4 つの分子（Sox2, KLF4, Oct3/4, cMyc）を発現させ作製する。この細胞は試験管内で容易に増幅可能であり、さまざまな細胞を誘導し作り出すことができる。そこで解析に必要な細胞を作り出し研究することで、病気の発症機序や治療法の開発へ利用できると期待されている。本研究では、1) 疾患由来 iPS 細胞を医師や研究者の代わりに作成し、提供することで研究に役立て頂く。2) 患者様と研究者の同意が得られたならば iPS 細胞バンクへご協力していただき研究の発展を促す、この 2 点を研究目的とする。特に iPS 細胞樹立に、国内で開発された最新のセンダイウイルスベクター（SeV）を用いる。この方法では、遺伝的背景が均一で外来因子フリーの細胞が簡便に、かつ、最も効率よく樹立され、従来法のもつ外来因子の遺伝子挿入という欠点を無くした画期的な方法である。患者サンプルから作製された iPS 細胞は、無制限に増幅させ、長期にわたり貯蔵することが可能であり、細胞バンクが整備されれば、多くの研究者へ必要時に容易に提供できる。したがって、様々な分野の研究者が難治性疾患を研究する機会が増え、確実に診断・治療方法の開発を促進させるという迅速な効果が期待できると考えられる。

欧米の稀少疾患対策の動向

国立国際医療研究センター研究所 遺伝子診断治療開発研究部 加藤 規弘

稀少疾患（我が国では難治性疾患と呼ばれる）の多くは単一遺伝子疾患である。医学・生物学の進歩とともに、稀少疾患の研究は、従来の主に臨床疫学調査に基づく症候の整理から分子レベルでのメカニズム解明へと大きくシフトしつつある。こうした研究アプローチは病因・病態の理解を深めるのに有用であるが、モデル動物の実験や *in vitro* 実験のみで進めることは難しく、患者由来試料の活用が不可欠である。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おり、また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。欧米では、こうした「公的な研究資源・体制」作りには国家規模で早くから取り組まれてきた。

米国では、NIH のなかに Office of Rare Diseases Research (ORDR) が設置され、大きく 4 つの取り組みが並行して進められている。[1] 患者団体支援：National Organization for Rare Disorders (NORD) が 25 年以上にわたり活動、[2] 生物資源管理：National Rare Disease Biospecimen Resource (NRDBR)、[3] 遺伝情報管理：Genetic and Rare Diseases Information Center (GARD) が品質管理、Collaboration Education Test Translation Program (CETT) が ORDR の支援のもとにデータベース管理、[4] カウンセリング：National Cancer Institute (NCI) などがカウンセリングのポリシー作成、に関与する。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。

これらを例として、我が国での稀少疾患対策の在り方について問題提起をしてみたい。

難治性内分泌疾患における取組みと課題

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 成瀬光栄

難病とは1) 希少性(5万人未満)、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の少なくとも4条件を満たす疾患で、厚生労働省は難治性疾患克服研究事業として取り組んでいる。社会問題として取り上げられ、また個々の専門学会から該当するとされた疾患は(臨床)調査研究として予算が組まれ、30年以上も継続されている研究がある。平成22年現在、臨床調査研究分野は130疾患がある。一方、その他の難治性疾患は従来、国の対策(調査研究)の対象になることが極めて困難であったが、平成21年度から、予算が25億から100億に増額され、新たに約170の疾患が研究奨励分野として採択され研究が開始された。内分泌分野では間脳下垂体疾患、ホルモン受容体機構異常症、副腎ホルモン産生異常症、摂食異常および栄養障害の4班が臨床調査研究分野であるが、平成21年から褐色細胞腫が奨励研究分野として研究が開始された。これまで約10年振りとなる全国疫学調査、褐色細胞腫診療指針2010作成、医療関係者と市民向けの公開シンポジウム、患者向け冊子作成、患者会「褐色細胞腫を考える会」の設立への協力・連携、情報交換メーリングリスト

Open-Pheonetの立ち上げなど多様な取り組みを行ってきた。本年度は治療成績、予後解明のための疾患レジトリーの構築、病理組織の中央解析による早期診断法の開始、患者会とのパートナーシップ促進と患者手帳作成への協力、公開シンポジウム開催と海外研究者との国際交流、更に難病研究資源バンクの一つのモデルとして「副腎バンク」の構築に取り組んでいる。難病はCommon diseaseと対局に位置し、1) 患者数が少ない、2) 診療・研究者数が少ない、3) 研究費が少ない、4) 製薬企業の支援がない、などのいくつもの「深刻な高いハードル」に直面する。難病対策は医師としての職業意識、研究者としての知的探究心・興味だけで前進させることは困難である。「難治性疾患克服研究事業」と称するように単なる「研究」ではなく、「事業」であることを再認識して、国、学会、医療関係者、患者の協力体制が必要である。

難治性疾患克服研究事業に関する

市民・研究者
シンポジウム

難病研究と創薬

プログラム

13:00 開 会

シンポジウム開催のご挨拶

医薬基盤研究所 理事長 山西 弘一

13:10 セッションⅠ「我が国の難病対策と疾患研究」

座 長 理化学研究所バイオリソースセンター 室長 中村 幸夫

13:10 「我が国の難病対策の現状と諸外国における難病対策について」

国立保健医療科学院 政策科学部 部長 金谷 泰宏

13:40 「HTLV-1関連脊髄症(HAM)の臨床と研究」

聖マリアナ医科大学難病治療研究センター
分子医科学研究部門 部門長 山野 嘉久

14:10 「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」

国立病院機構 京都医療センター臨床研究センター 部長 成瀬 光栄

14:40-14:55 休 憩

14:55 セッションⅡ「難治性疾患と創薬」

座 長 国立保健医療科学院 政策科学部 部長 金谷 泰宏

14:55 「未承認薬・適応外薬解消のための取り組みについて」

一般社団法人 未承認薬等開発支援センター 森 剛彦

15:25 「疾患の原因究明および治療薬開発に対する患者の期待」

全国膠原病友の会大阪支部所属 大黒 宏司

15:55 「オーファンドラッグの開発振興事業について」

医薬基盤研究所 希少疾病用医薬品等開発振興課 課長 皆葉 清美

16:25 「難病研究資源バンクについて」

医薬基盤研究所 難病・疾患資源研究部 部長 増井 徹


理化学研究所バイオリソースセンター 室長 中村 幸夫

熊本大学発症医学研究所 教授 江良 拓実

16:55 閉 会

総合同会 医薬基盤研究所 難病資源研究室 亀岡 洋祐

協 力 日本製薬工業協会、JPA 日本難病・疾病団体協議会

主 催  独立行政法人 医薬基盤研究所
厚生労働省 難治性疾患克服研究事業
「難治性疾患克服のための難病研究資源バンク開発研究」研究班

お申込み

お申し込みはホームページから
<http://raredis.nibio.go.jp/>

お問合せ

難病研究資源バンク

TEL: 072-641-9019

mail: raredis-office@nibio.go.jp

H P: <http://raredis.nibio.go.jp/>

平成23年

2月20日

13:00~17:00

入場無料

定員:200人

新梅田研修センター

(大阪駅から徒歩12分程)



〒553-0003 大阪市福島区福島6-22-20

TEL. 06-4796-3371

無料送迎バス JR大阪駅から新梅田研修センター

まで直通バスで5分 [20分おきに出発]

大阪駅 桜橋口を出てすぐ、高架下よりバスが発します。(バス停はございません)

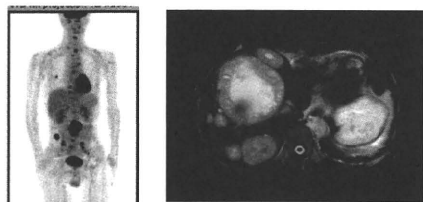
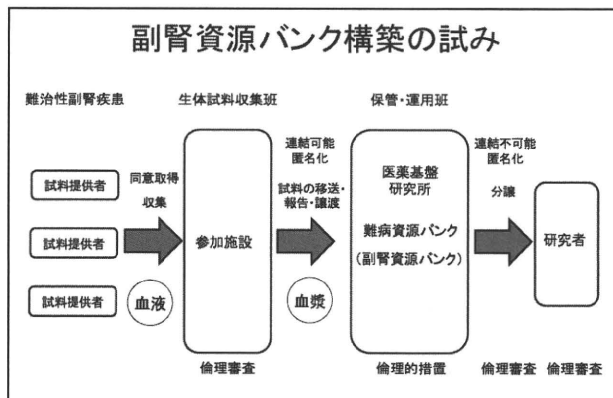
難治性内分泌疾患のモデル事業としての褐色細胞腫対策と副腎バンク構築の取り組み
成瀬 光栄

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班
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

褐色細胞腫も従来、「副腎ホルモン産生異常症」の一つとして調査研究の対象疾患とされていたが、機能診断、画像診断、内視鏡手術の進歩に伴い難治性疾患の対象外とされた。確かに褐色細胞腫の約90%は適切な診断と治療により完全に治癒するが、約10%は局所再発、遠隔転移を示す悪性褐色細胞腫である。悪性褐色細胞腫は1) 初回診断時に良、悪性の鑑別診断が極めて困難であること、2) 有効な治療法が確立されていないことが重要な臨床的課題となっている。私達は日本内分泌学会悪性褐色細胞腫検討委員会と厚生労働省難治性疾患研究班との共同で、早期診断、治療法確立のための基盤整備を推進している。2009年度には全国疫学調査、褐色細胞腫の診断基準と診療指針2010作成、公開シンポジウム開催、患者用冊子作成、患者会「褐色細胞腫を考える会」設立への協力、情報交換メーリングリストOpen-Pheonet開設、患者会との共同にて実用新案登録「抗がん剤の光劣化を防止する遮光具考案」などに取組んだ。2010年度には長期予後追跡のためのPHEOレジトリー構築、病理組織の中央解析、公開シンポジウム開催、海外研究者(米国・中国)との国際交流、難病研究資源バンクを活用した「副腎資源バンク」構築の準備、患者管理手帳の作成協力などに取り組んでいる。本講演では1) 研究班の多様な取り組み、2) 副腎資源バンク構築への取り組みの現状と課題について解説する。(本研究は厚生科学研究費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」による)

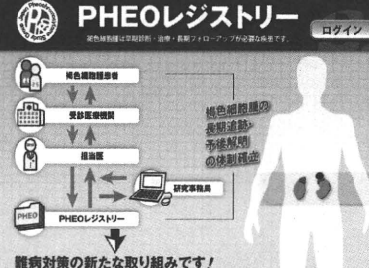
褐色細胞腫の課題

1. 悪性の頻度が高い
2. 良・悪性の診断が困難
3. 有効な治療法が未確立

PHEOレジストリー

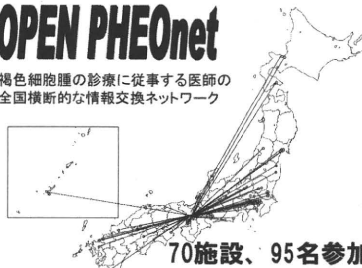
褐色細胞腫の診断・治療・長期追跡・予後観察の課題克服



難病対策の新たな取り組みです!

OPEN PHEOnet

褐色細胞腫の診療に従事する医師の全国横断的な情報交換ネットワーク



70施設、95名参加

臨床重要課題 悪性褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成

- 検討委員会
- 診療指針の項目案
- 褐色細胞腫診断と治療のアルゴリズム(案)
- 悪性褐色細胞腫治療のアルゴリズム(案)
- 病院内分科転院に対する111I-MIBG内服前検査の適正使用ガイドライン案
- 褐色細胞腫市民公開シンポジウム2008
- 褐色細胞腫診断基準(案)
- SDHx遺伝子解析に関する検討委員会の見解(案)
- 情報交換メーリングリストOpen-Pheonetのご案内
- 褐色細胞腫を考える会(患者会)のご案内
- 褐色細胞腫を考える会(患者会)へのリンク
- 褐色細胞腫全国疫学調査
- 褐色細胞腫パンフレット
- 褐色細胞腫シンポジウム2009

社団法人 日本内分泌学会

悪性褐色細胞腫の実態と診療指針

成瀬光栄

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
班・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

難治性疾患とは 1) 希少性 (5 万人未満)、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の 4 条件を満たす疾患を指し、6000 以上の疾患があるとされる。褐色細胞腫も従来、副腎ホルモン産生異常症の一つとして調査研究の対象疾患とされていたが、機能診断、画像診断、内視鏡手術の進歩に伴い難治性疾患の対象外とされた。しかし近年、約 10% を占める悪性褐色細胞腫がクローズアップされ、1) 初回診断時の良、悪性の鑑別診断法と 2) 悪性例の有効な治療法の確立が重要な臨床的課題となっている。私達は日本内分泌学会悪性褐色細胞腫検討委員会と厚生労働省難治性疾患研究班との共同で、早期診断、治療法確立のための基盤整備を推進している。2009 年度には全国疫学調査、褐色細胞腫の診断基準と診療指針 2010 作成、公開シンポジウム開催、患者用冊子作成、患者会「褐色細胞腫を考える会」設立への協力、情報交換メーリングリスト Open-Pheonet 開設、患者会との共同にて実用新案登録「抗がん剤の光劣化を防止する遮光具考案」などに取組んだ。2010 年度には長期予後追跡のための PHEO レジトリー構築、病理組織の中央解析、公開シンポジウム開催、海外研究者 (米国・中国) との国際交流、難病研究資源バンクを活用した <U> 副腎資源バンク </U> 構築の準備、<U> 患者管理手帳 </U> 作成協力などに取り組んでいる。本講演では 1) 研究班の取り組み、2) 診断・治療の課題、3) 診断基準と診療指針について解説する。(本研究は厚生科学研究費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」による)

93rd Annual Meeting, Endocrine Society, Boston, June 4-7, 2011

NATION-WIDE SURVEY AND PHEO NETWORK FOR THE STUDY OF PHEOCHROMOCYTOMA/PARAGANGLIOMA IN JAPAN (PHEO-J)

Mitsuhide Naruse, PHEO-J Study Group, Department of Endocrinology, Metabolism, and Hypertension, NHO Kyoto Medical Center, Kyoto, Japan, 612-8555

Objectives: While most of the pheochromocytoma (PHEO) is surgically curable, malignant PHEO is an intractable disease which needs establishment of early diagnosis and effective treatments. We have organized a task force group for PHEO by Ministry of Health, Labour and Welfare in Japan. The aim of the study was the survey of PHEO in Japan. **Subjects and Methods:** The cross-sectional nation-wide survey on PHEO was conducted based upon the manual for the epidemiological survey of the Japan Society of Epidemiology. Number of patients experienced in the 6303 departments of 2387 hospitals was investigated. **Results:** Recovery of the 1st and 2nd survey was 60% and 90%, respectively. The estimated numbers of patients was 2920 in total with 320 malignant patients. Malignant, multiple, extra-adrenal, and familiar PHEO were 11%, 12.7%, 17.3%, and 10%, respectively. Those patients with malignant PHEO were first diagnosed as benign in 36.8%, adrenal lesion in 61.9%, solitary in 78.9%, and no metastasis in 59.6%, respectively. Logistic analysis showed significantly higher odds ratio (3.1) and Cox Hazard ratio (2.8) in patients with abdominal paraganglioma below the age of 45 years. In addition, 68% of the patients showed noradrenalin-dominant pattern. As the treatments of malignant PHEO, surgery was performed in 55.6%, CVD chemotherapy in 40.4%, ¹³¹I-MIBG therapy in 23.4%, external irradiation to the bone metastasis in 19.3%, and transarterial embolization to the liver metastatic lesions in 7.6%, respectively. Half of the patients were treated with a combination of two or more of treatments. Overall effects were exacerbation in 42%, no change in 26%, partial remission in 23%, and remission in 3%. In addition to the nation-wide survey, we have developed the diagnostic criteria for benign and malignant PHEO, guideline for the diagnosis and treatments, and on-line PHEO registry for a longer period of follow-up. **Conclusions:** Nation-wide survey of the PHEO demonstrated an estimated number of malignant patients is about 300 in Japan. One third of the patients were first diagnosed as benign, indicating the difficulties in the differential diagnosis of malignant from benign. The PHEO network and PHEO registry will provide powerful functional infrastructure for the better clinical practice and research in Japan.

Sources of Support: Supported by the Health Labour Sciences Research Grant for the Research on Measures for Intractable Diseases from Ministry of Health Labour and Welfare in Japan.

V 調查資料

調査資料 1

PHEOレジストリー



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
 研究班事務局 〒612-8555 京都市伏見区深草向畑町1-1
 Tel:075-641-9161(内線 6137) Fax:075-645-8409



平成 22 年 10 月

『褐色細胞腫レジストリー』ご協力のお願い

診療科責任者様

厚生労働省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」班
 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)
 日本疫学会 疫学研究支援事業
 川村 孝(京都大学 保健管理センター教授)

謹啓

菊薫る候、貴施設におかれましては益々ご清栄のこととお慶び申し上げます。
 平成21年実施の全国疫学調査ではご協力大変有難うございました。お蔭様で一次調査回収率約60%、二次調査回収率約90%と精度の高い疫学調査となりました。これも一重に先生方のご協力の賜物と改めて御礼申し上げます。

さて、本疫学調査の結果、褐色細胞腫の推計患者数は約2900例、悪性はその約11%であることが明らかになりました。最大の課題は悪性例の少なからずの症例が初回診断時に副腎部位の単発性腫瘍で良性と診断されていた点です。即ち、悪性であっても初期にはその診断が極めて困難で良性と診断される結果、悪性としての早期診断・治療の遅れの一因になる可能性が強く示唆されます。

このような背景から平成22年の厚生労働省研究班では、早期診断マーカー(病理、遺伝子)の開発に加えて、症例の長期にわたる追跡が可能な『PHEO レジストリー』の構築を行うことに致しました。

つきましては、二次調査の際にご報告頂きました症例を含めて順次、PHEO レジストリーにご参加頂ければ幸いです。悪性褐色細胞腫対策の更なる推進のため何卒よろしくご協力お願い申し上げます。

謹白

『PHEO レジストリー』の注意点

- 対象……………平成20年4月1日～平成24年3月までに貴診療科を一度でも受診した褐色細胞腫の患者(前回の調査分を含む)
- 倫理審査……………貴施設での倫理審査は不要です。
- 同意取得……………必ずしも同意取得は必要ありません。
- 調査票……………ご記載の上、返信用封筒にてお送り下さい。
- 対応表……………個人情報保護のため患者整理番号を付与し、調査票をご提出ください。尚、本表は貴施設でご保管下さい。
- 返信……………2010年12月17日(金)までお願い致します。

何卒、御協力の程、宜しくお願い申し上げます。

後援・協力学会／組織

日本内分泌学会、日本泌尿器科学会、日本内分泌外科学会、日本高血圧学会、日本高血圧協会、日本癌学会、日本内分泌病理学会、日本核医学会腫瘍・免疫核医学研究会、患者会「褐色細胞腫を考える会」

この件につきましてご不明な点がございましたら、下記までお問い合わせ下さい。

厚生労働省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」
 全国疫学調査事務局 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内 (担当 梅垣)
 〒612-8555 京都市伏見区深草向畑町1-1
 TEL:075-645-8401(内線 6137) FAX:075-645-8409 E-Mail: keumegak@kyotolan.hosp.go.jp

2010年7月

褐色細胞腫の患者様へのお知らせ

調査責任者： 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
 成瀬 光栄

平成 22 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「褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究」班は、褐色細胞腫・悪性褐色細胞腫の実態を把握するために、全国的に褐色細胞腫の実態を調査致しております。平成 21 年度の調査では 2008 年 4 月 1 日から 2009 年 3 月 30 日に医療機関を受診された患者様の数、検査や治療など患者様の診療の状況を調査し、疾患対策への重要な手掛かりを得ることができました。

本年度は前年に引き続き患者様の症状などの病態の経過や実施された検査、治療とその結果の調査を致します。また、手術にて摘出された組織を用いた病理解析をさせていただく場合がございますが、この場合、担当医より詳しい説明があり、提供の可否を患者様の意思で選択することができます。保存されている標本を用いますので、新たに組織を収集することはありません。

本研究では個人情報の取り扱いにおいては十分に配慮し、診療情報は個人を特定しないよう番号をつけ(匿名化)調査致します。個々の患者様には直接的な利益はありませんが、この病気の今後の診断、治療法の向上に役立つことが期待されます。

つきましては、当ホームページにて調査の実施とその概要をお知らせ致しますので、調査へのご理解、ご協力をお願い申し上げます。尚、本調査は同じく難治性疾患克服研究事業 副腎ホルモ産生異常症調査研究班(梶野 浩樹 班長)、日本内分泌学会、日本泌尿器科学会、日本内分泌外科学会、日本高血圧学会、日本癌学会、日本内分泌病理学会、日本核医学会腫瘍・免疫核医学研究会の後援、協力にて実施致します。

記

- 対象の病気:褐色細胞腫(良性、悪性)
- 調査対象期間:現在、医療機関を受診されている患者様
- 協力内容:①診療情報(検査結果など)の二次利用(調査への使用) ②病理組織の二次利用(病理解析に使用)
- 方法:①各医療機関の担当医師が所定の用紙に記載 ②特定の機関にて病理集中解析
- 個人情報の保護:個人が特定できる情報(カルテ番号、氏名、住所、電話番号など)は収集しません。
- 結果の公表:全体の集計結果は今後の診療水準向上のため厚生労働省への報告書や学会発表、論文などで公表されます。
- ご自身の診療情報や病理組織が利用されることについて、ご同意いただけない場合は、担当医までお申し出下さい。

以上

皆様方のご理解とご協力をお願いいたします。

問い合わせ先 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」班事務局 (担当 梅垣)
 〒612-8555 京都府京都市伏見区深草向畑町1-1
 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内
 Tel:075-641-9161 内線 6137 FAX: 075-645-8409 e-mail: keumegak@kyotolan.hosp.go.jp