

201128060B

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～ 23 年度 総合研究報告書

研究代表者 成瀬 光栄

平成 24 (2012) 年 3 月

# 目 次

I. 構成員名簿	1
II. 総合研究報告書	5
褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	
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	
【資料】	
1. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	14
島本 和明 札幌医科大学 理事長・学長	
2. 18F-FDG PET/CT による褐色細胞腫 / 傍神経節腫の悪性度診断および 褐色細胞腫における心拡張能障害に関する研究	16
伊藤 貞嘉 東北大学病院 腎・高血圧・内分泌科 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	18
橋本 重厚 福島県立医科大学 腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科	
4. 悪性並びに遺伝性褐色細胞腫に関する研究	20
山田 正信 群馬大学大学院病態制御内科 講師	
5. 悪性褐色細胞腫の診断と治療—内科的問題点—に関する研究	24
田辺 晶代 東京女子医科大学 第二内科 講師	
6. 悪性パラングリオーマと骨転移に関する検討	26
高橋 克敏 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科	
7. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	28
柴田 洋孝 慶應義塾大学医学部内科 専任講師	
8. 褐色細胞腫の診断・治療法の推進に関する研究	30
方波見 卓行 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院 代謝・内分泌内科 部長	
9. 悪性・難治性褐色細胞腫の治療に関する研究	33
沖 隆 浜松医科大学第二内科 講師	
10. 褐色細胞腫患者の診断および治療法の推進に関する研究	35
宮森 勇 福井大学医学部第三内科 教授	
11. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	37
中尾 一和 京都大学大学院医学研究科内分泌代謝内科 教授	
12. 大阪大学老年・高血圧内科での褐色細胞腫診療の現況と Pheo-J 研究への参加	39
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	
13. 褐色細胞腫薬物療法の開発に向けた、 カテコールアミン合成酵素遺伝子発現に関する研究	42
岩崎 泰正 高知大学保健管理センター 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	45
高柳 涼一 九州大学大学院病態制御内科 教授	



16. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	47
竹内 靖博    虎の門病院内分泌センター 部長	
17. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	48
松田 公志    関西医科大学 泌尿器科 教授	
18. <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	50
絹谷 清剛    金沢大学医薬保健研究域医学系核医学 教授	
19. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	52
織内 昇        JA 長野厚生連 佐久総合病院 放射線科	
群馬大学大学院医学系研究科 客員教授	
20. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	54
吉永 恵一郎    北海道大学大学院医学研究科分子	
イメージング講座 特任教授	
21. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	56
櫻井 晃洋    信州大学医学部 准教授	
22. 褐色細胞腫の新規原因遺伝子 <i>TMEM127</i> の変異同定と頻度に関する研究	59
竹越 一博    筑波大学大学院人間総合科学研究科 准教授	
23. 褐色細胞腫の患者由来資料の整備及び遺伝子解析の実態調査に関する研究	62
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	
24. 褐色細胞腫の病理解析に関する研究	64
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 室長	
25. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	68
山崎 力        東京大学大学院医学系研究科・	
臨床疫学研究システム学講座 特任教授	
26. 褐色細胞腫の診断および治療法の推進に関する研究	
「研究の方法論と倫理問題」	70
川村 孝        京都大学保健管理センター	
27. 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	73
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	
28. PHEO レジストリーにおける若年および小児期 (20 歳以下)	
発症の褐色細胞腫に関する研究	76
棚橋 祐典    旭川医科大学 小児科 助教	
29. 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	78
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	
30. 褐色細胞腫の診断および治療法の推進に関する研究	79
吉本 貴宣    東京医科歯科大学大学院分子内分泌内科学 助教	
31. 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究	84
柳瀬 敏彦    福岡大学医学部内分泌・糖尿病内科 教授	

III. 成果刊行物	87
IV. 調査資料	
調査資料 1	
OPEN-PHEONET	211
調査資料 2	
PHEO レジストリー	213
調査資料 3	
病理中央解析	215
調査資料 4	
研究活動の概要	217
V. 班会議・打ち合せ会・シンポジウム	
シンポジウム配布資料	219
VI. パートナーシップ	235

# I 構成員名簿

平成 22 年度 「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 内科学第二講座	教 授
	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
	楽木 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	群馬大学大学院医学系研究科 病態腫瘍制御学講座 放射線診断核医学分野	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

平成 23 年度 「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 内科学第二講座	教 授
	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
	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
	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
	楽木 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
	竹内 靖博	虎の門病院内分泌センター	部 長
	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	群馬大学大学院医学系研究科 病態腫瘍制御学講座 放射線診断核医学分野	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
	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
	加藤 規弘	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	部 長
	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
	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
	棚橋 祐典	旭川医科大学 小児科	助 教
	加藤 良平	山梨大学医学部 人体病理学講座	教 授
	吉本 貴宣	東京医科歯科大学医学部附属病院 内分泌代謝内科	助 教
	柳瀬 敏彦	福岡大学医学部 内分泌・糖尿病内科	教 授
東條 克能	東京慈恵会医科大学 内科学講座 糖尿病・代謝・ 内分泌内科	教 授	

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 協 力 者	平田 結喜緒	東京医科歯科大学 内分泌代謝内科	名誉教授
	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
	曾根 正勝	京都大学 内分泌代謝内科	助 教
	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
	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



## Ⅱ 総合研究報告

[ 資料 ]

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総合研究報告書

「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

褐色細胞腫は転移して初めて悪性と判明する原因不明の疾患で、良悪性の早期診断と有効な治療法が未確立の代表的な難治性内分泌疾患である。本研究では本疾患の診断及び治療法の推進を目的として研究・社会基盤の確立に取り組んだ。平成 21 年度のフィジビリティスタディによる①全国調査、②診断基準・診療指針 2010 を基盤に、③WEB による疾患レジストリー・データベースの構築(約 850 例、悪性 11%)、④病理組織中央解析(約 100 例)と予後予測におけるスコアリングの診断的意義の解明、⑤新規遺伝子変異 (*TMEM127*) の解析などを行った。さらに⑥医薬基盤研究所と連携した「副腎資源バンク」構築・試料収集開始、⑦社会への情報発信(全国医師ネットワーク、学会・褐色細胞腫ホームページ、公開シンポジウム)、⑧国際連携(米国・中国研究者とのシンポジウム、国際褐色細胞腫研究支援機構との連携)、⑨「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」意見募集への要望書提出(7 件)、⑩患者会活動への支援(情報提供、患者手帳作成、共催シンポジウム)、特に日米患者会パートナーシップ推進と日米共同宣言採択など、多面的な取り組みを行った。今後、これらインフラを有効活用して原因遺伝子解析を実施し、疾患の原因解明と早期診断・治療法の確立を達成する。本研究の取り組みは他の難治性内分泌腺腫瘍全体の対策にも応用可能なモデルと考えられる。

研究分担者	岩崎 泰正	高知大 内分泌代謝・腎臓内科教授
島本 和明	札幌医大 第二内科 教授	
伊藤 貞嘉	東北大 内科病態学 教授	高柳 涼一 九州大 病態制御内科 教授
橋本 重厚	福島県立医大 内科 教授	竹内 靖博 虎の門病院内分泌センター 部長
山田 正信	群馬大 内分泌代謝学 講師	松田 公志 関西医科大 泌尿器科 教授
田辺 晶代	東京女子医大 第二内科 講師	絹谷 清剛 金沢大 核医学診療科 教授
高橋 克敏	東京大 腎臓・内分泌内科 助教	織内 昇 群馬大 放射線診断核医学 准教授
柴田 洋孝	慶應大 腎臓内分泌代謝内科 講師	
方波見卓行	聖マリアンナ医大 内分泌代謝科部長	吉永恵一郎 北海道大 光生物学分野 准教授
沖 隆	浜松医大 第二内科 講師	櫻井 晃洋 信州大 遺伝医学・予防医学 准教授
宮森 勇	福井大 第三内科 教授	竹越 一博 筑波大 臨床分子病態検査医学 准教授
中尾 一和	京都大 内分泌代謝内科 教授	
楽木 宏実	大阪大 老年・腎臓内科学 教授	

加藤 規 弘 国立国際医療研究センター  
研究所 遺伝子診断治療開  
発研究部部長

木村 伯 子 国立病院機構函館病院 病因  
病態研究室 室長

山崎 力 東京大 臨床疫学システム 教授  
川村 孝 京都大 保健管理センター 教授  
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

棚橋 祐典 旭川医科大学 小児科 助教  
加藤 良平 山梨大 人体病理学講座 教  
授

吉本 貴宣 東京医科歯科大 内分泌代謝  
科講師

柳瀬 敏彦 福岡大 内分泌・糖尿病内科  
教授

東條 克能 東京慈恵会医大 糖尿病・代  
謝・内分泌内科 教授

## 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、約 10% が悪性である。診断初期の良悪性の鑑別が困難で、再発、転移により初めて悪性と判明しかつ治療法が未確立である。それ故、成因の解明と有効な早期診断・治療法の確立が急務である。本研究では平成 21 年度の研究奨励分野研究班による疫学調査と診断基準・診療指針作成を基盤に、疾患レジストリーを構築し、診療情報のデータベースを整備すると共に、病理組織の中央解析による早期診断法の確立を目的とした。更に、長期的対策を目的として‘副腎資源バンク’構築、情報公開、国際連携、患者会とのパートナーシップ促進にも取り組んだ。

## B. 研究方法

### 1. 疾患レジストリー (PHEO レジストリー) 構築とデータベース作成

疫学調査の二次調査対象施設を中心とする全国の施設において、2008 年 4 月以降に受診した褐色細胞腫 (悪性を含む) を対象とした。臨床情報の効率的収集と精度の担保のため WEB を活用した疾患レジストリーを構築し、データベースを作

成した。データモニタリング・データマネージメントは国立国際医療研究センターの臨床研究支援センターが担当した。

### 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、病理所見のスコア化の診断意義に着目、中央解析体制を整備した。各施設から未染色標本の提供を受け、2 名の内分泌病理専門医 (木村、加藤が担当) が独立して解析した。結果は GAPP (Kimura et al. 2005) によりスコア化し PHEO レジストリーに登録した。

### 3. 新規原因遺伝子解析

コハク酸脱水素酵素関連の遺伝子変異が代表であるが、近年、mTOR を負に制御する癌抑制遺伝子 *TMEM27* の変異が報告されたことから、74 例の症例で本変異の頻度を検討した。

### 4. 副腎資源バンクの構築

欧米では希少疾患バイオバンクが推進されている。本研究では難治性副腎疾患対策を推進するため、「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」との合同で副腎資源バンク

の構築に取り組んだ。

## 5. 情報発信・情報公開に関わる活動

### ①Open-Pheonet の運営

メーリングリストを利用した全国医師ネットワークを稼動し、活用を継続した。

### ②ホームページ

内分泌学会ホームページに診断と治療、研究班や患者会の活動情報を掲載すると共に、褐色細胞腫ホームページを構築し情報を掲載した。

### ③医師向け公開シンポジウム

毎年 12 月に医師向けシンポジウムを開催すると共に、より広い視点での取り組みのため、「副腎ホルモン産生異常に関する調査研究班」、「難病研究資源バンク研究開発事業」班と共催で難治性副腎疾患シンポジウムを開催した。

## 5. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」募集への要望書

悪性褐色細胞腫の治療の多くはわが国では未承認または適応外である。日本内分泌学会との共同で、厚生労働省が実施した公募に対して、要望書を提出した。

## 6. 国際連携の促進

本疾患の対策推進には海外との連携が重要である。そこで、米国・中国の研究者とのシンポジウムを開催すると共に、国際褐色細胞腫研究支援機構 (PRESSOR) との連携に取り組んだ。

## 7. 患者会の支援と日米患者会パートナーシップ推進

患者会「褐色細胞腫を考える会」での講演、患者手帳作成の監修、患者会との共催シンポジウム開催を行った。2011 年 12 月には日米患者会のパートナーシップ

推進のため、合同シンポジウムを開催した。

### (倫理面への配慮)

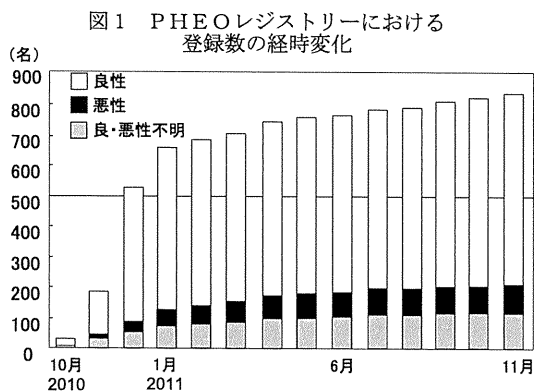
PHEO レジストリー、病理組織中央解析、副腎資源バンクの取り組みは、いずれも「疫学研究に関する倫理指針」に準拠し、施設倫理委員会の承認を得て実施した。対象患者への説明後、同意取得を原則としたが、不可能な場合は匿名化、ホームページ (京都医療センター、日本内分泌学会) で情報公開と拒否機会を提供した。資源バンクは医薬基盤研究所「ヒトを対象とする研究に関する倫理規程」、「難病研究資源バンク 研究倫理審査委員会設置運営細則」に準拠した。

## C. 研究結果

### 1. PHEO レジストリー

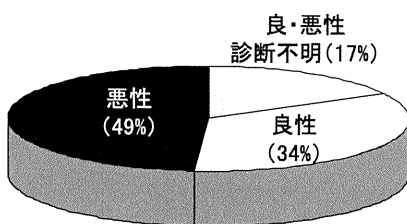
精度の高いデータを得るため論理チェック機能、適格例の判定、欠損データの対処、データクリーニング・モニタリングの実施、セキュリティ対策、プライバシー保護の諸点に配慮した。

全国から合計 851 例が WEB 登録されデータベースが構築された (図 1)。男性 45%、女性 55%、平均年齢は 55 歳であった。初回診断は良性 73%、悪性 11%、良・悪性不明例 16%、副腎外性 19.6%、多発性 7.5%、家族性 8.3%、転移あり 6.5%であった。一方、今回登録時には良性 64%、悪性 19%、不明 16%で、初回時と比較して悪性例の明らかな増加を認めた。また、悪性例の 34% は初回時に良性と診断されていた (図 2)。即ち、悪性褐色細胞腫の少なからずの例が初回時に良性と診断されていた。



約 850 例が登録・悪性例は約 90 例

図2 悪性例の初回診断

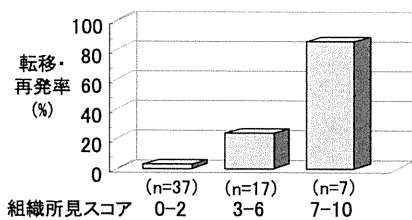


悪性例の 34%以上が当初は良性と診断

## 2. 病理組織解析

内分泌病理専門医による中央解析体制を整備した。倫理的措置、標本作成、譲渡、受入の流れの構築に時間を要したが、2011年1月から標本収集を開始、現在まで約100例の標本を収集、61例が解析された。その結果、転移・再発率はスコア2点以下では3%、3-6点では24%、7-10点86%で、スコアは予後と有意に関連していた(図3)。

図3 病理組織スコアリングと転移・再発率の関連



病理組織スコアは予後予測に有用

## 3. 新規遺伝子変異の解析

74例で *TMEM27* 変異を検索した結果、2例(2.7%)、両側性の8例中2例(25%)に新規の変異を見出し、腫瘍組織のLOHも確認した。

## 4. 副腎資源バンク

「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委員会と(独)医薬基盤研究所の承認を得た。試料移転合意文書(MTA)を交わし、試料採取、輸送、保管、運用の流れを確立した。これまで褐色細胞腫を含む難治性副腎腫瘍の生体試料(血清、血漿)を約50症例から収集しており、現在も継続している。

## 5. 情報発信・情報公開に関わる活動

### ①Open-Pheonetの運営

内科、内分泌外科、泌尿器科、核医学、放射線科などの各領域の医師約110名が全国規模で登録しており、症例、共同研究、学会・シンポの案内など300回以上の情報交換が行われた。

### ②ホームページ

日本内分泌学会

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

[endocrine/rinsho\\_juyo/index.html](http://endocrine/rinsho_juyo/index.html))、新規に構築した褐色細胞腫ホームページ

(<http://poppy.ac/pheochromocytoma/>)

に、診断・治療、ガイドライン、シンポジウム、研究班や患者会に関する情報(計15項目)の情報を掲載した。

### ③医師向け公開シンポジウム

計6回開催し、毎回約120名の参加があった。また、2010年日本内分泌病理学会サテライト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」を開催し、副腎資源バンクの啓発、



情報提供を行った。さらに 2011 年には難治性副腎疾患シンポジウムを開催し、取り組みの現状、国内外の動向、今後の課題につき情報提供した（約 170 名が参加）。

## **6. 「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」への要望提出**

5 種の適応外薬（131I-MIBG 内照射薬、CVD 治療のシクロフォスファミド、ビンクリスチン、ダカルバジン、スニチニブ）、1 種の未承認薬（メチルパラチロシン）に関する要望書を提出した。現在、厚生労働省検討会議で審査中である。

## **7. 国際連携の促進**

2010 年 12 月に米国 Mayo Clinic の W.F. Young 教授（内分泌学会次期会長）と中国北京協和医院 Zheng-pei Zeng 教授（中国内分泌学会前理事長）を招聘し、褐色細胞腫の国際連携と情報共有を目的とした Japan-China-USA Pheo Forum を開催した（約 100 名参加）。Young 教授は、米国の診療実態と米国の患者会 “Pheo Para Troopers” を紹介し、Zeng 教授は約 650 例（悪性 18.7%）の診療実態を報告した。さらに国際褐色細胞腫研究機構（PRESSOR）主催の国際シンポジウムに出席、2014 年開催の第 4 回国際褐色細胞腫シンポジウム（ISP2014）の京都開催が決定された。

## **8. 患者会活動の支援と日米患者会パートナーシップ推進**

①患者会との共催シンポジウム（2 回/年、参加約 50 名）、②都内及び地方の患者会での情報提供、③患者手帳、広報用ポスター製作への協力、④「患者と医師のパートナーシップの今後」と題するパネル討論、などを通して、患者と医師のパート

ナーシップの推進、疾患の社会的認知度の向上に尽力した。更に⑤2011 年 12 月に米国患者会 Pheo Para Trooper から代表を招いた公開シンポジウム開催に協力し、日米のパートナーシップ推進、「褐色細胞腫征圧のための日米患者会共同宣言」採択に貢献した。

## **D. 考察**

希少難治性疾患対策の最大の課題は、患者実態が不明なため、研究実施に必須なインフラの欠如である。本研究では従来、対策の対象外であった褐色細胞腫につき、対策の最重要要件である研究・社会基盤の構築に取り組んだ。

まず平成 21 年度の疫学調査を基盤とした疾患レジストリーを構築し、現在までに悪性約 90 例を含む約 850 例のデータベースを完成した。悪性例の約 34% は当初は良性と診断され、経過中に悪性と判明しており、初回診断時の鑑別の困難さが確認された。PHEO レジストリーは褐色細胞腫の原因解明、新規の診断・治療法開発のインフラとなるデータベースで、難治性内分泌腺腫瘍対策のモデルとなる取り組みといえる。

診断法の普及の観点から病理組織解析は重要である。本研究では疾患レジストリーを活用して組織標本を収集、中央解析を行った。その結果、病理スコアと転移・再発率とは明確な関連を示し、良・悪性鑑別における診断的意義が示唆された。現在も毎月 15 症例程度の協力があり、中央解析体制は軌道に乗ったといえる。今後さらに、手術例での解析を増加し、臨床所見との対比から、病理学的早期診断法を確立する。

褐色細胞腫ではこれまで 10 種類の原因遺伝子が報告されているが、今回、分担

研究者の竹越は mTOR の制御に関わる *TMEM27* の変異例をわが国で初めて見出した。組織の LOH を伴うことから、褐色細胞腫、特に両側性例の原因として注目され、今後多数例で検討を予定している。

難病資源バンクは難治性副腎疾患の原因解明、新規の診断・治療法開発に有効なインフラとなる。本研究でも（独）医薬基盤研究所と連携して「副腎資源バンク」を構築し、難治性副腎疾患の生体試料収集を開始した。疾患レジストリーと共に、次年度以降の研究推進の基盤となる。

情報発信は疾患対策の推進、社会的認知度の向上に極めて重要である。本研究班では全国医師ネットワークの活用、ホームページへの各種情報の掲載、医師向け公開シンポジウムの開催、関連研究班との共催シンポジウム、内分泌学会での各種企画を通して、標準的知識の普及、疾患の社会的認知度と対策への理解を深める取り組みを行った。

また、海外の指導的研究者とのフォーラム開催、国際組織（PRESSOR）との連携を通じて、2014 年国際褐色細胞腫シンポジウムの日本（京都）開催が決定され、わが国の特色ある取り組みの国際化にも貢献している。

国民に対する疾患の啓発と情報公開を目的として、患者会との様々な共同企画に参画し、連携推進に尽力した。特に、米国大使館やハンガリー大使館の後援を受けたシンポジウムは、患者による初めての国際共同企画で、採択された「褐色細胞腫征圧のための共同宣言」は今後、グローバルな協力体制の第一歩となる。

また、悪性褐色細胞腫の治療選択肢拡大のため、厚生労働省「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」公募に 7 件

の要望書を提出し、保険診療への採用、適応拡大に向けた取り組みも行った。

## E. 結論

平成 21 年度の研究奨励分野研究班により、①全国疫学調査と実態解明、②診断基準・診療指針 2010 作成、③病理組織中央解析の開始、④新規遺伝子変異の同定、⑤医薬基盤研との連携による副腎資源バンク構築と試料収集開始、⑥シンポジウム開催やインターネットを活用した情報発信、⑦患者会への情報提供とパートナーシップ推進、⑧海外研究者や国際組織との連携、⑨未承認薬・適応外薬の開発要望書の提出など、多角的なアプローチにより医学・医療面から診療水準向上に取り組んできた（PHEO-J:図 4）。これら研究、社会、行政、国際面での基盤は、次年度以降の原因解明にむけた包括的原因遺伝子解析研究の実施基盤になるといえる。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. 成瀬光栄．内分泌疾患：副腎疾患：腫瘍：褐色細胞腫．代謝・内分泌疾患診療最新ガイドライン（門脇孝・下村伊一郎編）、総合医学社、2011（印刷中）
2. 成瀬光栄．「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」の全国調査．ホルモンと臨床：褐色細胞腫の診断と治療 Update. 2011（印刷中）
3. 成瀬光栄、田辺晶代、立木美香、難波多挙、玉那覇民子、田上哲也．無症候性褐色細胞腫の臨床的特徴と診断・治療上の課題．ホルモンと臨床 2011；58：319-26.
4. 成瀬光栄、中尾佳奈子、難波多挙、玉那覇民子、田上哲也、立木美香、田辺晶代、島津章．内分泌腺腫瘍－基礎・

- 臨床研究のアップデート：褐色細胞腫 .  
日本臨床 2011 ; 69(2) : 15-25.
5. 成瀬光栄、難波多挙、中尾佳奈子、立木美香、田辺晶代 . 内分泌腺腫瘍 - 基礎・臨床研究のアップデート：褐色細胞腫：良性と悪性の臨床像の比較と鑑別診断 .  
日本臨床 2011 ; 69(2) : 493-6.
6. 成瀬光栄、立木美香、中尾佳奈子、難波多挙、田上哲也、田辺晶代 . 内分泌腺腫瘍 - 基礎・臨床研究のアップデート 褐色細胞腫の治療戦略 . 日本臨床 2011 ; 69 (2) : 536-9.
7. 成瀬光栄 . 褐色細胞腫の診断・治療 .  
日本医事新報 2010 ; 4519 : 76-7.
8. 方波見卓行, 大森慎太郎, 田中 逸 . 褐色細胞腫 . (成瀬光栄他 編) . 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.
9. 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.
10. 成瀬光栄、立木美香、中尾佳奈子、難波多挙、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.
11. 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
12. 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.
13. 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
14. 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 . 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 : 209-18.
2. 学会発表
1. 成瀬光栄 . 難治性副腎疾患診療の課題と新たな展開 . 難治性副腎疾患シンポジウム . 東京, 2011. 7. 02
2. 成瀬光栄 . 悪性褐色細胞腫の実態と診療指針 . 第 84 回日本内分泌学会総会 (教育講演)、神戸、2011. 4. 24
3. 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、札幌 2011. 1. 29
4. 成瀬光栄 . 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 . 第 20 回臨床内分泌代謝 Update (教育講演)、札幌 2011. 1. 29
5. 成瀬光栄 . 難治性副腎疾患の現状と今後の展開 Pheochromocytoma symposium、東京 2010. 12. 18
6. 成瀬光栄 . 難治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 (特別講演)、横浜 2010. 11. 16
7. 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 回日本内分泌病理学会 (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、京都 2010.10.28

8. 加藤規弘 . 欧米における稀少疾患対策の動向 第 14 回日本内分泌病理学会 (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、京都 2010.10.28

9. 成瀬光栄 . 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 (教育講演)、大阪 2010.6.11

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

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

特許権等知的財産権の取得及び申請状況

1. 実用新案登録 (平成 21 年 12 月共同考案者として出願) (第 3158079 号) 『輸液遮光具』: 主に抗がん剤ダカルバジンの光劣化を防止するための遮光具に関する考案

研究課題の実施を通じた政策提言 (寄与した指針またはガイドライン)

1. 日本内分泌学会臨床重要課題『悪性褐色細胞腫検討委員会』委員長及び厚労省研究班班長として『褐色細胞腫の診断基準』、『悪性褐色細胞腫の診断基準』、『褐色細胞腫の遺伝子解析に関する見解』、『褐色細胞腫診療指針 2010』を作成。

2. 『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬の開発要望募集』への褐色細胞腫関連の計 7 件の治療薬・検査薬の要望提出。

3. 米国 Endocrine Society

『Pheochromocytoma /Paraganglioma Guideline』作成の Task Force member (平成 24 年～)。

# 図4 PHEO-J 研究活動の概要





厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総合研究報告書

「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 島本 和明 札幌医科大学 理事長・学長

研究要旨

2008年4月1日から2011年12月31日までに、札幌医科大学第二内科に受診、入院精査された褐色細胞腫は4例であった。いずれも副腎腫瘍であり、3例は腹腔鏡下で摘出術が行われ悪性所見は認めなかった。この3例のうち1例は異所性ACTH産生下垂体腫瘍を合併していた。残りの1例は高齢で急性心筋梗塞の発症もあり心機能の著しい低下を認めたこと、高度の認知症があったことから手術は行われなかった。画像所見では転移を疑う所見はなく、 $\alpha 1$ 遮断薬で血圧のコントロールが良好のため経過観察されている。

A. 研究目的

褐色細胞腫はカテコールアミン産生腫瘍で、動悸、発汗、血圧上昇や耐糖能異常など多彩な臨床症状を呈する。多くは適切な手術により完治するが良性、悪性の鑑別が難しく、初回に良性と診断された症例が数年後に転移がみつき悪性と判明することがある。そこで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、診療水準の向上を目的とする。

B. 研究方法

分担研究者として、当施設に外来受診、または入院精査の上、褐色細胞腫と診断された症例を対象に症例登録を行い、追跡する。

(倫理面への配慮)

既存資料の提供であり倫理委員会の承認は不要であるが、研究概要について説明文書を用いて説明し、口頭（原則文書）で同意を受ける。また、研究概要等については各ホームページなどを用いて情報公開を行い、施設の外来等にも掲示する。

C. 研究結果

2008年4月1日から2011年12月31日までに4例の褐色細胞腫患者が入院した。いずれも女性で40代、50代、60代、80代であった。40代女性はカテコールアミン分泌過剰発作による急性心不全を契機に診断され、50代女性は食道異物のため上部内視鏡検査を行い血圧上昇があったことと糖尿病のスクリーニング目的に行われたCT検査から疑われ診断に至った。両者はともに腹腔鏡下に副腎腫瘍摘出術が行われ、血圧や耐糖能異常は速やかに改善した。画像や病理学的所見からは悪性を示唆するものはなかった。60代女性は意識障害、高血糖から内分泌学的検査を進めた結果、左副腎腫瘍による褐色細胞腫および異所性ACTH産生腫瘍の診断に至り、手術により改善した。画像や病理学的に悪性所見を認めていない。また、80代女性は近医で急性心筋梗塞を発症しカテーテル治療を受けたが心不全が遷延するため当科に紹介された。画像診断により右副腎腫瘍とカテコールアミン過剰分泌の存在から褐色細胞腫と診断したが、全身状態が不良かつ認知症が重度であつ

たことから降圧薬による血圧コントロールのみとし、手術は行われなかった。画像診断上は転移を疑う所見は得られなかった。

#### D. 考察

これまで当施設に紹介された症例は高血圧や発作性の血圧上昇の精査ではなく、心不全や失神精査目的などで、多彩な病態から発見診断に至るケースが多い。今回登録した症例も同様であり、症候が典型的でなくとも褐色細胞腫の存在も考慮する必要があることを改めて認識した。

#### E. 結論

症例登録を行い、予後調査を行うことは今後の同疾患の診療向上において重要なことと思われる。

#### F. 研究発表

現在のところ、学会発表、論文発表は行っていない

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし