

「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 櫻井 晃洋 信州大学医学部 准教授

研究要旨

褐色細胞腫の約 30%は遺伝性であると言われ、数種類の原因遺伝子が同定されている。その中で *RET* 遺伝子の機能獲得型変異による多発性内分泌腫瘍症 2 型 (MEN2) は褐色細胞腫全体の約 5%を占めると言われている。国内の MEN2 患者のデータベースから、日本人患者における褐色細胞腫の特徴を解析し、非遺伝性褐色細胞腫のデータと比較した。

A. 研究目的

褐色細胞腫の一部は遺伝性に発生する。遺伝性腫瘍と判明している場合は、疾患に特徴的な臨床像から今後の臨床経過を予測できるとともに、血縁者が同一の疾患を発症する可能性を予測して、早期の対応が可能となる。今回は MEN2 に伴う褐色細胞腫の臨床的特徴を明らかにするため、日本人 MEN2 患者データベースを解析し、これを非遺伝性褐色細胞腫患者のデータと比較検討した。

B. 研究方法

多発性内分泌腫瘍症コンソーシアム (MEN コンソーシアム) が日本内分泌学会、日本内分泌外科学会、日本甲状腺学会を通じて全国の臨床医に MEN2 患者の登録を依頼し、これによってデータベースに登録された患者のうち、同一患者の重複登録を除いたものを解析データとして用いた。またこれらのデータを全国調査で得られたデータと比較した。

(倫理面への配慮)

登録に際し、患者氏名、カルテ番号など個人を特定できる情報は施設外へ持ち出し禁止とし、個人情報管理者をおいた上で連結可能匿名化番号によって情報を

管理した。

C. 研究結果

MEN2 は 464 例が登録されており、MEN2 では男性 38.9%、女性 61.1%で、家族例が 85.2%、散发例が 9.8%、5.0%は記載がなかった。MEN2 では、発端者および血縁者の診断時年齢は 47.3 ± 15.2 歳 (11–86 歳、中央値 50 歳)、 36.2 ± 18.6 歳 (5–89 歳、中央値 31 歳) であった。血縁者の診断について、生化学・画像検査によった例と遺伝子診断を行った例を分けて比較してみると、前者の診断時年齢は、 39.1 ± 15.5 歳 (10–89 歳、中央値 37 歳)、後者は、 31.9 ± 20.7 歳 (5–86 歳、中央値 25 歳) であった。今回は MEN2 のうち、全体の約 85%を占める MEN2A のみについて解析した。登録された MEN2A 患者は 341 例で、男性 142 例、女性 196 例、記載なし 3 例であった。副腎褐色細胞腫は 180 例に認められた。うち 83 例は両側に発症していた。診断時年齢は 15 歳から 83 歳と幅広く、平均年齢は 40.9 ± 15.9 歳であった。手術は両側を同時に施行したのが 61 例、両側を別の時期に行ったものが 22 例であった。遠隔転移を認めたのは 1 例のみであった。しかしながら、明らかにカ

テコラミン過剰によると思われる死亡が 5 例認められた。

D. 考察

MEN2 のなかで褐色細胞腫を発症するものは半数と言われているが、今回の集計でも海外からの報告と大きな違いはなかった。成人発症の優性遺伝性腫瘍として褐色細胞腫発症年齢は思春期から高齢まで幅広く、20 歳 -40 歳台がピークとなる分布を示し、明らかに非遺伝性褐色細胞腫の発症よりも若年での発症が特徴として認められた。MEN2 に発生する褐色細胞腫は、悪性褐色細胞腫である確率は低い (1% 未満) もの、褐色細胞腫が死亡とおそらく関連していると推察されるものが 5 例あり、その年齢中央値は 40 歳と若年であった。カテコラミン過剰による褐色細胞腫関連死亡をひきおこさないこと、両側副腎全摘術後の副腎不全による死亡を回避することが重要であると考えられた。

E. 結論

MEN2 に伴う褐色細胞腫の臨床的特徴をまとめた。非遺伝性褐色細胞腫に比べて発症年齢は早く、副腎に原発し、悪性化の頻度は低いことを明らかにした。

F. 研究発表 (2010.04.01 ~ 2012.03.31 発表)

1. 論文発表

1. 櫻井晃洋：遺伝性褐色細胞腫：オーバービューと今後の課題. 家族性腫瘍 11: 2-5, 2010.
2. 竹越一博、児玉ひとみ、緑川早苗、新里寿美子、磯部和正、川上康、櫻井晃洋：遺伝性褐色細胞腫の遺伝子診断：わが国の現状、その有用性と限界. 家族性腫瘍 11: 6-12, 2010.
3. 櫻井晃洋：遺伝性疾患の治療。日本臨牀増刊「遺伝子診療学—遺伝子診断の進

歩とゲノム治療の展望—」 68 Suppl 8: 58-64, 2010.

4. 櫻井晃洋：発症者検査，発症前検査，予測的検査．日本臨牀増刊「遺伝子診療学—遺伝子診断の進歩とゲノム治療の展望—」 68 Suppl 8: 177-182, 2010.
 5. 櫻井晃洋：褐色細胞腫の診断：遺伝子診断。ホルモンと臨床 58: 847-854, 2010.
 6. 岡本高宏、櫻井晃洋：多発性内分泌腫瘍症 1 型および 2 型の診断治療指針開発。内分泌外科 28: 1-3, 2011.
 7. 櫻井晃洋、多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム：日本人における多発性内分泌腫瘍症の実態調査。日本内分泌学会雑誌 87 Suppl.: 73-76, 2011.
 8. 櫻井晃洋、竹越一博：家族性腫瘍研究—最近の話題から 1) 遺伝性褐色細胞腫. Biotherapy 25: 543-549, 2011.
 9. 櫻井晃洋：多発性内分泌腺腫瘍症の疫学。日本臨牀増刊「内分泌腺腫瘍」 69: 669-673, 2011.
 10. 櫻井晃洋：多発性内分泌腺腫瘍症の検査・診断と治療 2) MEN2. 日本臨牀増刊「内分泌腺腫瘍」 69: 690-694, 2011.
 11. 櫻井晃洋：家族性内分泌腫瘍症候群. 病理と臨床 29: 460-465, 2011.
- ##### 2. 学会発表
1. 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム，櫻井晃洋：日本人における多発性内分泌腫瘍症の実態調査. 第 20 回臨床内分泌代謝 Update. (日本内分泌学会雑誌 87 Suppl.: 73-76, 2011)
 2. 今井常夫、櫻井晃洋、鈴木眞一、内野眞也、MEN コンソーシアム：本邦多発性内分泌腫瘍症 2 型における褐色細胞腫の特徴 MEN コンソーシアムのデータ解析報告。第 84 回日本内分泌学会学術総会 (日本内分泌学会雑誌 87 :288, 2011.)

G. 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

褐色細胞腫の新規原因遺伝子 *TMEM127* の変異同定と頻度に関する研究

研究分担者 竹越 一博 筑波大学大学院人間総合科学研究科 准教授

研究要旨

今世紀に入り、以下の3点が見出され、遺伝性褐色細胞腫という概念が確立した。①近年の *SDHB* および *SDHD* の発見、②臨床的に散発性でも潜在的な遺伝性である可能性があること、③悪性化と関係する遺伝子（*SDHB*）が判明した事。現在、褐色細胞腫の原因遺伝子として、*SDHB*・*SDHD*・*SDHC*・*VHL*・*RET*・*NF1* の6種類に、ここ1～2年で発見された *TMEM127*、*SDHAF2*、*SDHA*、*MAX* を加え10種類が関与しているとされている。

今回、最近同定された mTOR を負に制御しているタンパクをコードしている *TMEM127* の変異による褐色細胞腫について本邦で検討した。結果、本邦の74例中、異なる地域からの両側副腎性褐色細胞腫の2症例で（2.7%）、同一の *TMEM127* の変異（c.116_119delTGTC, p.Ile41ArgfsX39）を同定し、さらに腫瘍組織で LOH を証明し得た。本変異は既にブラジルの家系で報告されている。一方、本邦における初めての症例である。

A. 研究目的

今世紀に入り、以下の3点が見出され、遺伝性褐色細胞腫という概念が確立した。①近年の *SDHB* および *SDHD* の発見、②臨床的に散発性でも潜在的な遺伝性である可能性があること、③悪性化と関係する遺伝子（*SDHB*）が判明した事。

現在、褐色細胞腫の原因遺伝子として、*SDHB*・*SDHD*・*SDHC*・*VHL*・*RET*・*NF1* の6種類に、ここ1～2年で発見された *TMEM127*^{1,2,3)}、*SDHAF2*、*SDHA*、*MAX* を加え10種類が関与しているとされている。

今回、最近同定された mTOR を負に制御しているタンパクをコードしている *TMEM127* の変異による褐色細胞腫について、本邦での頻度を知るべく新たな検出系を立ち上げた。

B. 研究方法

本研究は先に研究計画書「副腎褐色細胞腫およびパラガングリオーマの原因遺伝子解析とその臨床的応用に関する研究」

として筑波大学の倫理委員会の承認が得られている（研究責任者：竹越一博：下記参照）。したがって、本研究の共同研究者として、筑波大学で承認された申請書・計画書・開示文章の内容を用いて、各施設の倫理委員会の審査を受けかつ承認された研究者からの検体のみ受け付けることとしている。

対象は、既に遺伝型と診断された症例を除いた症例中、遺伝性褐色細胞腫に多い表現型、すなわち、悪性・家族性・両側性・多発性・若年発症（今回は50歳以下）とした。上記の症例で、インフォームドコンセントが得られた場合に *SDHB*・*SDHD*・*RET*・*NF1* 遺伝子検査を行った。これらの遺伝子変異陰性だった場合、*TMEM127* 遺伝子検査を行った。*TMEM127* のプライマーについては新しく設計して用いた。

倫理的配慮：申請者を実施責任者とする HPPS 関連遺伝子解析研究は既に筑波大学「医の（ヒトゲノム遺伝子解析研究）」

倫理委員会」で審査され、筑波大学人間総合科学研究科長によって承認されている（課題名「遺伝性褐色細胞腫・パラングリオーマ症候群（HPPS）の遺伝子解析の方法と評価に関する研究」、実施責任者：竹越一博，筑波大学：平成 19 年通知番号 119 号）。当然、本研究は、倫理委員会で承認された研究計画書に記してある倫理指針を遵守して行われる。

C. 研究結果

TMEM127 の変異による褐色細胞腫の臨床的な特徴としては、両側副腎性が多いと報告されている^{1,2,3)}。そこで今回、以前に *SDHB*, *SDHD*, *RET*, *VHL* 遺伝子変異陰性だった 74 例を対象にしたが、特に両側副腎性 8 例から *TMEM127* の検索を行った。その結果、本邦の異なる地域からの両側副腎性褐色細胞腫 2 症例で、同一な *TMEM127* の変異 (c.116_119delTGTC, p.Ile41ArgfsX39) を同定し得た。また、腫瘍組織でも LOH を証明し得た。頻度は両側性の 25% (2/8)、全体の 2.7% (2/74) であった (表)。

D. 考察

TMEM127 は mTOR の活性を負に制御している膜タンパクをコードしている遺伝子である。ごく最近、その変異が褐色細胞腫において報告された^{1,2,3)}。

発症機序は、*TMEM127* が癌抑制遺伝子として働くとされ組織で LOH も認められる。臨床的な特徴としては、年齢が 45 歳前後と比較的高齢、両側副腎性が多い、家族歴は約半数で認める、悪性化は少ない等が挙げられる。

私達は *TMEM127* に (c.116_119delTGTC, p.Ile41ArgfsX39) という同一の変異を、独立した 2 症例に同定した。それらはいずれも先行研究の報告の通り、両側副腎性である。この欠失により FS (フレーム

シフト) を生じ最終的には終止コドンが生ずる。また腫瘍組織で LOH を証明し得た。また High-resolution melting curve analysis (hrMCA) を用いて健常人 100 人を調べたが、この変異は同定出来なかった。したがって病的な意味のある変異と考えられる。本変異は既にブラジルの家系で報告されている³⁾。一方、本邦における初めての症例と思われる。異なる地域からの同一な変異であるため、ハプロタイプの解析による founder effect の確認も興味のある課題である。

E. 結論

日本で初めて *TMEM127* の同一変異による褐色細胞腫を 2 例同定しえた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kodama H, Iihara M, Nissato S, Isobe K, Kawakami Y, Okamoto T, Takekoshi K: A large deletion in the succinate dehydrogenase B gene (*SDHB*) in a Japanese patient with abdominal paraganglioma and concomitant metastasis. *Endocr J* 57:351-6, 2010

2. 学会発表

1. Takekoshi K, Isobe K, Kawakami Y: Pheochromocytoma, an update in Japan. Symposium 15-5 Pheochromocytoma, 14th International Congress of Endocrinology March 26-30, 2010, Kyoto, Japan

2. 竹越一博、児玉ひとみ、緑川早苗、新里寿美子、磯部和正、川上康、櫻井晃洋、松田公志：悪性褐色細胞腫の遺伝子診断「シンポジウム 1-悪性褐色細胞腫：診療各科の連帯を目指して」第 22 回日本内分泌外科学会総会 2010、大阪

3. 竹越一博、児玉ひとみ、緑川早苗、新里寿美子、磯部和正、川上康、櫻井晃洋：SDHB 変異による悪性褐色細胞腫の本邦症例について。第 16 回日本家族性腫瘍学会学術集会 2010, 新潟
4. 児玉ひとみ、竹越一博、飯原雅季、磯部和正、岡本高宏、川上康：SDHB 大欠失による本邦悪性褐色細胞腫症例について。第 16 回日本家族性腫瘍学会学術集会 2010, 新潟
5. 武市奈緒美、田村秀樹、加納稔子、石崎 晃、杉原 仁、渡辺 淳、五十嵐健人、赤須東樹、島田隆、清水一雄、新里寿美子、竹越一博、及川眞一。TMEM127 遺伝子に新規生殖細胞変異を認めた両側褐色細胞腫の 1 症例 第 17 回日本家族性腫瘍学会学術集会 (遺伝医学合同学術学会 2011) 2011, 京都
6. 緑川 早苗、竹越 一博、佐藤 博亮、鈴木 眞一、笹野 公伸、渡辺 毅。新規 TMEM127 遺伝子変異が同定された両側副腎褐色細胞腫の一例 第 17 回日本家族性腫瘍学会学術集会 (遺伝医学合同学術学会 2011) 2011, 京都
7. 武市奈緒美、田村秀樹、加納稔子、石

- 崎 晃、杉原 仁、渡辺 淳、五十嵐健人、赤須東樹、島田隆、清水一雄、新里寿美子、竹越一博、及川眞一。TMEM127 遺伝子に新規生殖細胞変異を認めた両側褐色細胞腫の 1 症例 第 21 回臨床内分泌代謝 Update 2012, 浜松
- H. 知的財産権の出願・登録状況なし。

(参考文献)

1. Qin Y, Yao L, King EE, et al. Germline mutations in *TMEM127* confer susceptibility to pheochromocytoma. Nat Genet. 2010 ;42(3):229-33.
2. Burnichon N, Lepoutre-Lussey C, et al. A novel *TMEM127* mutation in a patient with familial bilateral pheochromocytoma. Eur J Endocrinol. 2011 ;164(1):141-5.
3. Yao L, Schiavi F, Cascon A, Qin Y, et al. Spectrum and prevalence of FP/*TMEM127* gene mutations in pheochromocytomas and paragangliomas. JAMA. 2010 15;304(23):2611-9.

Japan	(n=74)
Age at diagnosis, mean (range),y	48 (16-81)
Sex, No.	
Female	40
Male	33
Unknown	1
Tumor location, No.	
Total adrenal	40
(Bilateral adrenal ^a)	(8)
Total extra-adrenal	25
(Extra-adrenal head and neck ^b)	(2)
Adrenal and extra-adrenal	6
Unknown	3
Malignancy, No.	15
Familial history, No.	1

^a These samples are included in the adrenal samples. ^b These samples are included in the extra-adrenal samples.

表 症例の内訳

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

「褐色細胞腫の患者由来試料の整備及び遺伝子解析の実態調査」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の大きな懸案である。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り、また、その一アプローチとして遺伝子解析が有望と考えられている。本研究において、(1) 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）が必要であること、(2) 日本人と欧米人の間で原因遺伝子の内訳・頻度が異なり日本人では未知の（注目されていない）原因遺伝子が少なからず存在する可能性があること、が判明した。

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ない。その前提として患者由来試料の整備が不可欠であり、その一アプローチとして遺伝子解析が有望と考えられている。

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。更に褐色細胞腫の原因遺伝子に関する研究の進捗状況、日本人と欧米人の間での違いについて、文献ベースでの調査を行う。

（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。

欧米人での大規模遺伝子解析の結果、既に10個の責任遺伝子（*SDHB*、*SDHC*、*SDHD*、*SDH5*、*VHL*、*RET*、*PHD2* など）が同定（JCEM 2009）されている。一方、未だ予備的研究結果ではあるが、欧米人で約70%を占めるとされる *SDHB* と *SDHD* 遺伝子変異は日本人では僅か12%に過ぎないと報告されていた（Horm Res 2007）。

D. 考察

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。

臨床的特徴・フェノタイプとしての人種差は明らかでないが、原因遺伝子の内訳・頻度に関して顕著な人種差が存在し、日本人では未知の（注目されていない）原因遺伝子が少なからず存在する可能性があると考えられる。

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。そして大規模且つ組織的な褐色細胞腫の遺伝子解析研究に取り組む必要がある。

F. 研究発表（2010.04.01～2012.03.31発表）

1. 論文発表

Takeuchi F, et al. Kato N.
Genome-wide association study of coronary artery disease in the Japanese. *Eur J Hum Genet*. 2011 Oct 5.

Kato N, Takeuchi F, et al.
Meta-analysis of genome-wide association studies identifies common variants associated with blood pressure variation in east Asians. *Nat Genet*. 2011, Jun;43(6):531-8.

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.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

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）
総合報告研究書

「褐色細胞腫の病理解析」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 室長

研究要旨

全国疫学調査と疾患登録事業に並行して登録されている症例の病理組織集中解析を行った。研究は継続中であり、現時点で病理解析が終了したものは 80 例余りであるが、この中には 11 例の転移性悪性褐色細胞腫が含まれている。全症例を 7 個のパラメーターを組み合わせてスコアリングをする組織分化度分類（GAPP 変法）に基づいて高分化型、中分化型、低分化型に分類した。転移例は高分化型 1(3%)、中分化型 4(24%)、低分化型 6(86%) だった。GAPP 分類は転移を予測するのに有用であったが、さらに症例を重ねて診断者間の一致率の検討やパラメーターの統計学的検討が必要である。また、遺伝子検索で家族性褐色細胞腫・パラングリオーマ症候群（HPPS）は *SDHB* の変異が原因であるが、HPPS であることが遺伝子検索で確認されている患者の腫瘍に対して *SDHB* 免疫染色を施行した。HPPS の 12 例全例が *SDHB* の免疫染色が陰性で、*SDHB* 免疫染色による HPPS のスクリーニングの有用性を確認した。さらに HPPS の腫瘍に対して *SDHB* プローブを用いて、FISH 法による LOH の診断の有用性を検討した。

A. 研究目的

褐色細胞腫の約 10%は遠隔転移を伴う悪性褐色細胞腫であるが、手術時点での良・悪性の病理診断は困難である。本研究は全国疫学調査と疾患登録事業と並行して病理組織集中解析を行い、悪性褐色細胞腫の病理学的特徴を明らかにして転移前診断を可能にすることを目的とした。

また、最近 10 年間程で確立した新しい疾患である「遺伝性褐色細胞腫—パラングリオーマ症候群（HPPS）」は高頻度に多発と転移をすることが報告されているが、我が国における HPPS の頻度およびその病理組織学的特徴は不明である。

本研究では再発や転移のある症例と無い症例の臨床経過と病理組織所見を対比させ、転移を予測できる病理組織学的悪性度判定の基準を作成する。さらに、我

が国における HPPS の頻度とその病理組織学的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

1. スコアリングと組織分化度：褐色細胞腫の組織分化度と患者の予後を調べた GAPP と呼ぶ先行論文に基づき、病理医間の診断の一致率を調べ、GAPP 分類の信頼度の検証とそれの補正を試みた。

1) 本研究の疫学調査と疾患レジストリーに基づいて、病理解析用に未染標本を提供していただき、それを病理解析分担者である木村と加藤の二人がそれぞれ独自に解析をした。その際、病理組織標本のみでなく、肉眼所見と臨床データ（臨床経過、腫瘍の局在、個数、腫瘍の大きさ、転移の有無、産生カテコールアミンの血中および尿中の値）を添付してもらった。

2) 提出された未染標本は通常の HE 染色

と EM 染色および免疫染色を施行して、組織パターン、細胞密度、静脈侵入、クロモグラニン A (CgA) と増殖細胞マーカー Ki67 陽性率、*SDHB* の反応を調べた。さらに必要に応じて支持細胞のマーカーである S100 やリンパ管内皮細胞のマーカーの D2-40 や血管内皮細胞のマーカーである Factor VIII 関連抗原等の免疫染色を追加した。

3) 上記の所見を GAPP 分類に基づいたスコアリングを行って、総合点を計算した。スコアリングの点数をデータベースに入力して、統計学的にスコアリングと転移または再発の関係を多変量解析で解析する。

2. *SDHB* 免疫染色を行って HPPS のスクリーニングを行った。陰性例は HPPS と推定されるので、我が国における HPPS の頻度とその組織学的特徴を明らかにした。

3. HPPS 例の腫瘍の原因である *SDHB* は癌抑制遺伝子であり、発がん原因として *SDHB* の LOH があることが報告されている。*SDHB* プローブ (1p36.1-p35 labeled with Texas red) と centromere 1p (CEN1p13.3) labeled with fluorescein-12-dUTP を用いて

Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) 法で LOH の有無の検討を行った。

(臨床情報) 匿名化されており、個人個人の特定はできないようになっている。

(倫理面への配慮) 本研究は一括して主任研究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委員会の許可を得ている他に、*SDHB* 変異研究は国立病院機構函館病院の倫理委員会の許可を得ている。

C. 研究結果

1. 本研究は現在研究途上にあり、病理解析がなされているのは約 80 例ほどであるが、その中に転移または再発例が 11 例含

まれている。複合型褐色細胞腫等の特殊型を除いた GAPP に基づく組織分化度の適用例では高分化型が 60%、中分化型が 27%、低分化型が 11%だった。転移・再発例の内訳は高分化型が 3%、中分化型が 24%、低分化型が 86%だった (表 1)。

2. *SDHB* 免疫染色陰性例は 5 例 (8%) で、そのうち 3 例は転移例だった。

本登録事業と並行して行った過去に蓄積された褐色細胞腫の総数 127 例中、*SDHB* 陰性例は 22 例 (17%) だった。陰性例の内訳は転移例が 60%、非転移例が 14%だった。また、*SDHB* 変異が確認されている 12 例の腫瘍の *SDHB* 免疫染色は全例陰性であった。

3. *SDHB* 変異例の腫瘍に対して FISH 法で LOH の有無の検討を行った。変異の無い症例の腫瘍は *SDHB* の欠損はなかったが、変異例はいずれも *SDHB* のシグナルは 1 個しか確認されず、形態的に LOH が確認された。

D. 考察

褐色細胞腫の再発と転移の確率は組織と機能の分化度に依存することが確認された。すなわち、分化度が低いほど転移の確立が高いといえる。したがって、褐色細胞腫を良性褐色細胞腫と悪性褐色細胞腫という分類ではなく、分化度に基づく悪性度分類を用いるべきである。ちなみに、WHO (2010 年) の膵・胃腸管内分泌腫瘍組織分類では細胞増殖マーカーの陽性率に基づいて神経内分泌腫瘍 G1, G2, 神経内分泌細胞癌の 3 つに分類されており、パラメーターは異なるものの本研究の悪性度分類と同じコンセプトで分類が行われている。

今回のスタディはまだ研究途上にあり症例数が十分とは言えないが、現在多数例が送付されつつあり、これから更なる

症例の蓄積と病理解析がなされる予定である。それを統計学的にパラメーターの検討を行い、より再現性と信頼性のある、予後と関連する組織分化度分類の作成をする予定である。また、患者を長期間追跡することにより、さらに転移率が高くなることが予想されるので、随時、臨床情報を追加する必要がある。また、腹腔鏡等の手術操作による腹腔内播種は本来の悪性とは区別する必要がある、その鑑別は今後に残された問題点である。*SDHB*の免疫染色は HPPS の鑑別診断に有用であり、悪性度の評価項目に入れる価値があるだろう。*SDHB* 陰性例では遺伝子変異の解析と共に FISH による LOH を確認するのも HPPS の診断に有用である。

E. 結論

本研究により、褐色細胞腫を良性か悪性かの2分類ではなく、組織と機能の分化度に基づく悪性度分類を行う方がより現実的であることが明らかになった。また、*SDHB* 変異例の組織学的特徴も明らかになった。

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（2010.04.01～2012.03.31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.

3. 木村伯子 厚生労働省 難治性疾患克服事業「褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」研究班 病理組織診断 p 29-31、2010

4. 木村伯子 . 褐色細胞腫における病理診断の最近の進歩。褐色細胞腫の診断と治療 UPDATE ホルモンと臨床 58 (10) : 69-74, 2010

5. Kimura N, Saito J, Horii A, Ito S. The significance of SDHB immunohistochemistry and FISH analysis on pheochromocytomas and extra-adrenal paragangliomas. *Int J Mol Med* 2011;28(suppl. 1):S20.

6. 木村伯子 . 褐色細胞腫診療マニュアル(改訂第2版) 分担 第II章 D 病理診断と悪性度 診断と治療社 2011年 p 64-69.

7. 木村伯子 . 褐色細胞腫診療マニュアル(改訂第2版) 分担「第III章 Topics 3. SDHB 免疫染色」診断と治療社 2011年 p 118-120.

8. 木村伯子 : 悪性褐色細胞腫の病理組織診断。褐色細胞腫の診断と治療—最近の進歩と今後の展開 医学のあゆみ 2011 ; 240 (2) : 163-167.

9. 木村伯子 : 内分泌性高血圧症「第4章 病理・病態生理：褐色細胞腫の病理」 「最新医学」別冊 新しい診断と治療の ABC シリーズ 73 2012 ; 最新医学社 2月号 (印刷中) .

10. 平野景子、天野 篤、木村伯子、松村武史、山城景子、工藤杏子、酒井 謙、永井史子、大村寛敏、高瀬 優、成瀬光栄、代田浩之 . 左房浸潤した心臓傍神経節腫の1手術例。心臓 2011 ; 43 : 803-810.

2. 学会発表

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
3. 木村伯子、平田康二、金原市郎：産生部位不明の高ガストリン血症が持続しソマトスタチンアナログで長期間治療された MEN1 の膵の組織学的検討 第 14 回日本内分泌病理学会学術総会 平成 22 年 10 月 29-30 日 於 京都市
4. 木村伯子、齋藤 淳、伊藤貞嘉：褐色細胞腫・パラガングリオーマにおける免疫染色による SDHB 変異の検討。第 14 回日本内分泌病理学会学術総会 平成 22 年 10 月 29-30 日 於 京都市
5. N. Kimura, J. Saito, A. Horii, S. Ito. The significance of SDHB immunohistochemistry and FISH analysis on pheochromocytomas and extra-adrenal paragangliomas. 16th World Congress on Advances in Oncology and 14th International Symposium on Molecular Medicine. October 2-8, 2011, Rhodes, Greece.
6. 木村伯子、堀井 明：褐色細胞腫・パラガングリオーマにおける免疫染色と FISH による SDHB 変異の検討 第 100 回日本病理学会総会 2011 年 4 月 28～30 日 於 東京
7. 木村伯子 難治性副腎疾患シンポジウム：診療の課題と新たな展開：Session 1 褐色細胞腫：SDHB 免疫染色の

診断的意義。

- 厚生省科学研究費補助金難治性疾患克服事業 褐色細胞腫の診断及び治療法の推進に関する研究 第 3 回班会議 2011 年 7 月 2 日 於 東京
8. 木村伯子、竹越一博、堀井 明．コハク酸脱水素酵素変異を伴う褐色細胞腫・パラガングリオーマの病理所見．第 91 回北海道医学大会病理分科会・第 44 回北海道病理談話会 2011 年 9 月 10 日 於 旭川市
 9. 竹越一博、緑川早苗、山田正信、齊藤朋人、杉澤千穂、大塚裕一、稲垣朱美、今井常夫、村井孝児、木村伯子：コハク酸脱水素酵素遺伝子変異を伴う褐色細胞腫・パラガングリオーマの SDHB 免疫染色所見。第 15 回日本内分泌病理学会 2011 年 11 月 23 日～25 日 於 東京
 10. 田辺晶代、上小鶴弘孝、西川俊郎、木村伯子、山本雅一、市原淳弘：術後の病理検査で傍神経節細胞腫と診断された後腹膜偶発腫瘍の一例。第 15 回日本内分泌病理学会 2011 年 11 月 23 日～25 日於 東京
- H. 知的財産権の出願・登録状況： 無
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）
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 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

研究要旨

臨床疫学研究のデザインは主に、前向きコホート研究またはランダム化比較対照試験である。これらは、どういった臨床上の疑問を解決するために行うかによって使い分ける必要がある。また、臨床試験において、「治療行為の意義（結果）を測る尺度」のことをエンドポイント（Endpoint）というが、

1. プライマリエンドポイントとセカンダリエンドポイント
2. 真のエンドポイントと仮の（あるいは代替の）エンドポイント
3. ハードエンドポイントとソフトエンドポイント

があり、研究の目的に応じて最も適切なものを設定する必要がある。

臨床試験によって複数の薬剤の比較を行う場合、「二重遮蔽（盲検）」を行うのが理想ではあるが、既に市販されている薬剤の効果を検証する際に、「オープン」で行うのが、「PROBE」(Prospective Randomized Open Blinded-Endpoint) と呼ばれるデザインの臨床試験である。医療従事者も患者本人もどちらの治療群に割り付けられているかは判っているけれども、イベントを発症したか否か、といったエンドポイントの判定は、いずれの群に割り付けられているかを知らない第三者が行うというものである。ただしこれは、患者をランダム割り付けしたりエンドポイントに含まれることのある「入院」といった医療処置を行う際に、ある特定の意図を持って行動しない医療従事者のみが参加してはじめて成立する試験である。医療従事者や患者の思惑が加わったエンドポイントへの誘導を一部の症例で行ってしまうようなことがあると、正しい結果を得ることが出来なくなってしまう

う。

PROBE デザインの臨床試験を成功させるためには、

- ①なるべく、ソフトエンドポイントを一次エンドポイントに加えない
 - ②ハードエンドポイントのみ、ソフトエンドポイントのみの解析も行う
 - ③ソフトエンドポイントと類似した別のエンドポイントでの解析を行い比較する
 - ④ソフトエンドポイントをハードエンドポイントに近づける工夫（たとえば鋭敏なバイオマーカーの活用）
- といった工夫が必要である。

また、エンドポイントには下記の分類がある。

1. プライマリエンドポイントとセカンダリエンドポイント
2. 真のエンドポイントと仮の（あるいは代替の）エンドポイント
3. ハードエンドポイントとソフトエンドポイント

プライマリエンドポイントは、その臨床

試験で最も明らかにしたい項目であり、これを証明するために必要最小限の症例を登録、追跡する。プライマリエンドポイントは、通常ひとつだけ設定され、その結果は信頼性の高いものと理解される。一方でセカンダリエンドポイントはひとつの試験の中で複数設定されることが一般的である。多重比較を行うことによる偽陽性の危険が生じるため、ここで得られた結果は示唆された程度と考えるべきであり、このことは新たにプライマリエンドポイントに設定した別の臨床試験で検証すべきである。

真のエンドポイントは、その治療が最終的に求めているもので、死亡、QOLの悪化がその代表例である。心筋梗塞、脳卒中も真のエンドポイントと考えられる。一方で仮のエンドポイントは、真のエンドポイントと強く関連していてその代替となりうるものをいう。血圧値、血糖値、脂質値、頸動脈の内膜中膜複合体厚といったものがよく使われるが、真のエンドポイントと比べて短期間かつ少ない症例数で評価することが可能である。

ハードエンドポイントとソフトエンドポイントは「一次、二次」「真、仮」とは別の観点からの分類である。ここで“hard”は「確かな」「信頼できる」の意で、“soft”はその逆の「確度の低い」「推論的な」といった意である。死亡、血圧値が前者の代表であり、心不全による入院、冠血行再建術といった医療処置が後者の例である。死亡や血圧値はだれであっても同じ判定を下すことになるが、心不全入院や外科処置となると、A先生の判断なら入院、手術を行うが、B先生なら行わない、といった可能性が考えられるからである。エンドポイントは、試験の目的に応じて最も適切なものを設定する必要がある。

健康危険情報

特記すべきことなし

研究発表

1. 論文発表

Kohro T., Yamazaki T. Cardiovascular clinical trials in Japan and controversies regarding prospective randomized open-label blinded end-point

design *Hypertens Res* 2009, 32: 109-114

Kohro T, Yamazaki T Eicosapentaenoic acid (EPA) in reducing secondary cardiovascular events in hypercholesterolemic Japanese patients *Circ J* 2009, 73: 1197-1198

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 2009年版 アトリクス 2009

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

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 2011年版 アトリクス 2011

2. 学会発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

3. 特許取得

特記すべきことなし

4. 実用新案登録

特記すべきことなし

5. 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）
総合研究報告書

褐色細胞腫の診断および治療法の推進に関する研究
「研究の方法論と倫理問題」

研究分担者 川村 孝 京都大学保健管理センター

研究要旨

難病における治療の効果や増悪の因子は、臨床医にとっても行政にとっても大きな関心事である。難病の研究に際しては、適切な研究デザインの適用や過不足のない倫理的配慮が不可欠である。

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）、同調査をベースラインとし、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。また副腎バンクの設立も計画されている。この種の中～大規模な観察研究において研究デザイン上の留意点ならび研究倫理に関する諸問題について検討したので、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、また有病実態を明らかにする全国疫学調査、予後を解明する長期追跡調査、危険因子を分析する症例対照研究などを率いた経験から、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] 有病調査

有病調査（全国疫学調査）は記述疫学研究であり、調査対象施設の抽出や標榜診療科の選択、調査対象期間、診断基準、回答率、重複・不適格例、推計方法が重

要である。

厚生労働省が医療施設静態調査を行っ
ていながら、そのデータをこのような国
策調査で利用できないのは大きな問題で
ある。標榜科は最近広範囲に認められる
ようになったが、各施設で通用している
名称は必ずしも基準通りにはなっておら
ず、結局はその都度ウェブサイトでの確
認が必要になる。

診断基準は回答者が迷わず症例数を書
き込めるものである必要があるが、稀発
性という特質あるいは知名度の低さも
あって、教科書風の記述になっているこ
ともある。また、確診例と疑診例が区別
されないことが大半である。

回答率は本研究班の調査では 60%で
あったが、一般的には 50%程度にとどま
っている。非回答施設も回答施設と同等の
患者数があるという前提ではあるが、
この前提は十分成り立つとは言えず、推
計値は過大評価しているおそれもある。

二次調査により診療科をまたぐ重複例
や受診時期がずれていたり診断基準を満
たしていない不適格例を除外することが
行われてきたが、個人情報保護の観点か
ら氏名や生年月日が得られないため、十
分な補正ができていない。

[2] 追跡調査

ベースライン時の収集データは、仮説がある程度決まっている場合は調整に用いる因子に限定する必要がある。ほぼ全数から集められるものでなければ解析には使えず、結局無駄になる。

追跡の途中で脱落したり評価対象以外の重大な転帰が発生したり、登録が遅くて解析に必要な期間が足りない打ち切り例が存在することを十分に認識しなければならない。それらを適正に取扱わないと解析結果が信頼できないものとなる。

適正な統計学的解析を行うにはサンプルサイズを計算しなければならない。疫学研究では必ずしもサンプルサイズが大きい方がよいとは言えず、必要にして十分なサイズを見積もることが重要である。

[3] 新しい研究デザイン

古典的なコホート研究の重要性はいささかも衰えてはいないが、「傾向スコア」や「ケース・クロスオーバー・デザイン」も魅力的な方法である。

傾向スコアはある治療方法を選択する確率を計算したもので、①傾向スコアを調整因子にして検討する、②傾向スコアが合致する層だけ抽出して検討する、③傾向スコアで層化して検討する、などの利用法がある。ただし、既知の因子しか調整できないため、無作為割り付けと同じにはならない。

ケース・クロスオーバー・デザインは自己を対照とするので交絡が少なく強力な検出力を持つ。慢性経過を辿る難病における急性増悪や合併症の検討に適している。

[4] 研究の倫理問題

有病調査は各医療機関から基準に該当する症例の数だけを報告してもらうものであり、倫理指針には明文化されていないが、一般的には倫理審査は不要と考えられている。ただし、二次調査実施のために倫理審査を受ける際に提出する書類には一次調査である有病調査にも言及されている。

二次調査はデータを匿名化して扱うが、個別データを扱い、しばしば連結可能なため、倫理審査が求められる。しかし、それでも稀発性ゆえに個人情報につながられる疑念が消えず、そのリスクを最小化するため、生年月日を月までにしたり、氏名のイニシャルも省略したりしている。

副腎バンクなどの生体試料バンクについては、倫理指針でも取り決めがなされていない。現在の倫理指針は具体的な研究を行う段階ではじめて発動される。将来の研究に備えた資源バンクや情報バンクについて法と環境の整備が急がれる。

副腎バンクなどの生体試料バンクについては、倫理指針でも取り決めがなされていない。現在の倫理指針は具体的な研究を行う段階ではじめて発動される。将来の研究に備えた資源バンクや情報バンクについて法と環境の整備が急がれる。

D. 結論

特定疾患などの難病の研究に際しては、適切な研究デザインの適用や過不足のない倫理的配慮が不可欠である。

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) 大野良之, 川村孝, 玉腰暁子, 若井建志, 青木利恵, 小嶋雅代, 林櫻松. 難病(特定疾患)対策の概要と今後の展望. 神経治療学 1997; 14: 95-104.

3) 川村孝．臨床研究総論：臨床研究の必要性，考え方，そして倫理問題．総合リハビリテーション 2007；35：49-54.

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
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、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 2010 年度に構築した。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。2011 年度は構築した WEB による疾患レジストリーシステムの公開、症例登録とデータマネジメント作業を行った。

A. 研究目的

2010 年度は、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、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する。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。2011 年度は構築した WEB による疾患レジストリーシステムの公開、症例登録とデータマネジメント作業を行う。

B. 研究方法

2010 年度に実施した作業は以下のようである。CRF（：症例報告書）作成。web 入力画面案作成。論理チェック仕様書の作成。入力権限を 3 種類（各施設用、病理解析者用、事務局用）作成。システム会社に web 入力画面の作成依頼。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。各施設のカテコールアミンの基準値の回収。テスト環境での web

入力画面の検証。数人の医師による試し入力。本番公開時のアナウンス方法検討。2011 年度に実施した作業は以下のようである。ID パスワード発行。Web 入力システムの使用方法の助言。Web 入力マニュアルレビュー。事務局による代行入力の際の欠損値・不整合データへの対応策の検討。重複登録症例・誤登録への対応策考案。重複登録疑いの症例の抽出。基準値カテコールアミンの設定。モニタリングレポート作成。ベースラインデータの集計。
(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

2010 年度

(1) CRF；下記を作成。

新規登録、登録時の患者情報、一斉調査、登録後の治療、病理解析結果、中止。作成に際し不明欄を設け、記入忘れかデータが欠損かの区別がわかるようにした。

(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

検査値の許容範囲外の値が入力された時は、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。

(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。

・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。

(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、その他付随機能の確認を行った。

(10) 数人の医師による試し入力。

試し入力を行った医師からの指摘事項を取り入れた。

2011 年度

(1) 3 種類の ID パスワード発行に際し、まず、事務局用権限を最初に発行し、Web 入力システムの使用方法を確認した。既に回収済みの登録時情報記載の CRF を事務局にて代行入力後に、各施設用、病理解析者用の ID パスワードの発行とした。また、ID パスワードについての問合せ専用メールアドレスを作成した。

(2) Web 入力システムの使用方法について、事務局からの問合せ（事務局権限と各施設用権限の違い、データ欠損時の入力方法、ID パスワードの発行方法、施設、ユーザーの設定方法等）の都度、回答した。またシステムの改善が必要な場合は、修正を行った。

(3) 事務局の作成した各施設用と病理解析者用の Web 入力マニュアルのレビューを行った。

(4) 回収済みの CRF によるベースライン時データの代行入力の際の欠損値、不整合データへの扱いの対応策を提案し、「読み替えマニュアル」を更新し、事務局での代行入力が完了した。

(5) 重複登録症例・誤登録をした際の対応策として、症例は削除せず各施設の入

力画面からは除かれるように、架空のダミー施設、ダミー入力者の作成を提案し、該当症例をダミー入力者の症例に修正するような手順とした。

(6) 重複登録疑いの症例に対して入力システムで自動的に注意メッセージが表示される仕様となっているが、システムでは抽出不可能な症例があるため、該当症例の抽出を2回（7月7日28組、11月16日11組）行った。事務局からの問合せにより、7月7日抽出の28組中26組は重複登録が判明した。

(7) 各施設の科ごとにカテコールアミンの基準値を設定し入力システムに表示される仕様としたが、同一施設同一科にて時期によりカテコールアミンの基準値が異なる症例があった。この対応策として、システムでは対応不可のため、同一施設同一科にて一基準値を設定し、設定基準値と異なる症例は、事務局内にて記録を残し解析時に該当症例の基準値は差し替えを行うこととした。

(8) 6月12日、11月16日時点のデータについてモニタリングレポートを作成した。

D. 考察

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。

E. 結論

褐色細胞腫の疾患レジストリーとして、WEB登録システムを構築し、症例登録、データマネージメントを行った。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめ記載）

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし