

副腎部分切除術

MEN 2、VHL 病などの両側同時発生褐色細胞腫、または単副腎に発生した腫瘍は、副腎部分切除術も考慮される。部分切除術は腹腔鏡下に施行することも可能である。成功すれば、術後にステロイドホルモンの補充を回避できる。どの程度副腎組織を残せばよいか一定の見解はないが、副腎組織の3分の1以上を残せば機能は温存されとの報告がある^{47),48)}。しかし一方で、副腎を温存すれば腫瘍再発の可能性がある。副腎部分切除術の報告は症例数が少なく、観察期間も短いことから、長期成績については今後の研究結果を待つ必要がある。

表 6-1 各手術法の適応腫瘍サイズと侵襲度

手術法	適応腫瘍サイズ	手術の侵襲度
腹腔鏡手術	小	小
後腹膜到達法による開放手術	↓	↓
経腹膜到達法による開放手術	↓	↓
経胸経腹膜到達法による開放手術	大	大

7. 病理組織診断

ポイント

1. WHO 腫瘍分類 (2004 年) と副腎腫瘍取り扱い規約 (第 2 版) では転移がある場合のみを病理学的に悪性褐色細胞腫と定義している。
2. 褐色細胞腫では転移例が少ないことから、病理組織学的な早期診断法の確立が期待される。
3. 病理組織所見とカテコールアミン分泌パターンを組み合わせたスコアリング (GAPP 分類) と患者予後との相関が報告されている。
4. 慎重な病理診断が必要なことから、随時、内分泌病理専門医にコンサルテーションすることが推奨される。

悪性褐色細胞腫の現在の定義

副腎腫瘍取り扱い規約⁴⁹⁾は WHO の腫瘍分類⁵⁰⁾を基に日本泌尿器学会と日本病理学会がまとめたものである。WHO 腫瘍分類では転移のある腫瘍のみを悪性と呼び、局所浸潤や血管侵入などがあっても悪性と診断しない。この概念は 1969 年の Neville の論文⁵¹⁾に基づいており、「細胞異型、構造異型、脈管や被膜への浸潤は悪性の指標にならない。また、下大静脈に侵入していても良性であり、転移していなければすべて良性である」と記述されている。Neville がこのように定義した理由は、転移例と非転移例が組織学的に区別できないとの報告が多いことに基づいている。Neville は悪性褐色細胞腫の頻度は 1%未満であると記載している。しかし、その後の多くの報告は悪性例の頻度が 10%から 30%と従来よりも遥かに高い事を示している。このことは患者を長期間経過観察するほど再発や転移例が増えることを意味している。したがって病理組織学的観点から悪性褐色細胞腫の定義の見直しが必要と考えられる。

良性・悪性 (分化型・低分化型) の鑑別

一般的な癌の診断基準として用いられている腫瘍細胞の大小不同、核異型、構造異型などは、程度は異なるが殆どの褐色細胞腫で認められるため確実な悪性の所見とはならない。また、腫瘍組織は血管が豊富で間質に乏しいため脈管内に腫瘍を認めても、真の脈管侵入か手術操作や病理の切り出しに伴うアーチファクトかの判断が困難である。更に、腫瘍の周囲が脂肪織に取り囲まれているため切り方によっては腫瘍が脂肪織に浸潤しているように見えることがある。それ故、褐色細胞腫では静脈侵入や被膜浸潤の判定には十分な注意を要する。

1) 褐色細胞腫の臨床的悪性度

従来から転移性 (悪性) 褐色細胞腫には、臨床的に経過が異なる low grade と high grade の 2 タイプが有ると言われてきた。Mornex ら⁵²⁾は転移性褐色細胞腫には 2 つのグループ、すなわち手術時には良性と考えられたが平均 7.8 年後に転移が発見され転移発見後も長期間生存したグループと、悪性と診断され生存期間も 2 年以下と非常に予後不良であったグループがあることを報告している。一般的には、①術後数年以降に転移を認める型と②術後急激に腫瘍の再発・転移を認める型、③両者の中間型が経験される。①は良性に近く予後良好であるのに対して、②は進行性に増悪し予後不良である。①と②の頻度は低いが、③の中間型の頻度は高い。今後、病理組織所見と臨床経過との関連の解明が臨床的に重要な課題である。現時点では、転移がない場合、組織学的に悪性と確定できる単一の基準は未確立であることから、多くの因子の総合判断で予後管理を進める必要がある (p41、表 1-1)。

2) 組織分化度と予後

GAPP 分類 (Histological Grading of Adrenal and Extra-adrenal Pheochromocytomas and

Relationship to Prognosis)⁵³⁾ は組織学的所見と産生カテコールアミンのプロフィールを加えた 10 項目を点数化して(表 7-1)、その総合点により高分化型(1、2点)、中分化型(3～6点)、低分化型(7～10点)に分類したものである(表 7-2)。それによると組織の分化度と転移率は相関し、高分化型が 13%、中分化型が 63%、低分化型が 100%の転移率を示した。また、5 年生存率は高分化型では 92%、中分化型では 69%、低分化型では 0%であった(表 7-3)。組織型と転移率あるいは 5 年生存率の間には有意の相関が認められた。すなわち、褐色細胞腫を良性か悪性かの 2 者択一の腫瘍としてとらえないで、将来的にどのくらいの割合で転移する確率があるかを評価する試みである。今後、多数例における臨床病理学的解析が必要である。

3) 組織分化度と治療

NIH を中心とした欧米のグループは悪性褐色細胞腫の治療法として褐色細胞腫を 3 型に分類し、その型に応じた治療法を勧めている⁵⁴⁾。すなわち、非常に緩徐に進行するタイプでは対症療法や手術、ソマトスタチンアナログなど、中等度に進行するタイプでは 1) MIBG 取り込みがある場合は MIBG 照射療法を、2) MIBG 取り込みが無い場合は緩徐に進行する上記のタイプに準ずる。急激に進行するタイプで抗癌剤を組み合わせた CVD 療法を推奨している。この考え方は GAPP 分類と同一方向のものである。今後、多数の症例を重ねて組織分化度と臨床経過、治療法との関連を解析する必要がある。

病理診断の実際

1) 褐色細胞腫の診断

WHO 腫瘍分類や副腎腫瘍取り扱い規約に基づき提出された腫瘍が本当に褐色細胞腫か否かの診断が第 1 に必要である。副腎皮質癌や腺などの他の内分泌腫瘍との鑑別に注意を要する。診断のポイントを表 7-4 に示した。

2) 悪性度の診断

転移があれば悪性と診断できるが、転移が無い場合は Ki-67 陽性率⁴⁹⁾ や GAPP 分類⁵³⁾ を参考に診断する(表 7-5)。

病理標本作製時の注意点

病理組織標本の固定や切り出し方は副腎腫瘍取り扱い規約⁴⁹⁾ に準じて行う(表 7-6)。

コンサルテーションにおける注意

日本病理学会コンサルテーションガイドラインに準じて行う。病理診断の最終責任は依頼者にあることを理解した上で依頼する(表 7-7)。

相談窓口

日本内分泌学会ホームページを参照(2010 年 3 月現在準備中)。

表7-1 褐色細胞腫とパラガングリオーマのスコアリングスケール (文献53より改変)

Feature	Score
Histological pattern	
Uniform cell nests	0
Large and irregular cell nests	1
Pseudo-rosettes (even focal)	1
Cellularity	
Low (<150 cells /U*)	0
Moderate (150-250 cells /U*)	1
High (more than 250 cells/U*)	2
Necrosis (cofluent or central in large cell nests)	2
Vascular or capsular invasion	1
Ki-67 index	
1% >	0
1-3%	1
> 3%	2
Catecholamine phenotype**	
Adrenergic or non-functional	0
Noradrenergic	1
Total possible score	10

*U:顕微鏡を用いて400倍で観察した時の1mm²のmicrometerの枠内の面積

** : 腫瘍が産生しているカテコールアミンの種類(血中、尿中のデータ。もし測定されていない場合はDBHやPNMTの免疫染色に基づく。DBHのみ陽性の場合にはノルアドレナリン型、PNMTが陽性ならアドレナリン型とする)。

表7-4 褐色細胞腫の病理診断のポイント

1. クロモグラニンA (CGA) は全細胞に陽性。陽性細胞が散在性、偽陽性の場合には褐色細胞腫は否定的。
2. 他の内分泌腫瘍マーカー(シナプトフィジン、神経細胞接着因子など)が陽性でもCGA陰性の場合には他の内分泌腫瘍や非内分泌腫瘍を示唆。
3. サイトケラチンがびまん性に陽性の場合には膵内分泌腫瘍やカルチノイドなどを示唆。
4. カテコールアミン合成酵素(チロシン水酸酵素、ドーパミンβ水酸酵素)は診断特異性が高く、特に後者が陽性の場合には確定診断が可能(陽性コントロールは副腎髄質)。
5. 臨床診断が不明の場合の病理診断の進め方は文献55を参照。

表7-6 病理標本作製時の注意点

1. 術後可及的速やかに固定。
2. 腫瘍の大きさと重さの測定。
3. 表面と最大断面の写真撮影。
4. 最大断面のすべてを標本に作製。
 - 1) 最大断面全てを標本に出来ない場合: 腫瘍の代表的な部分や腫瘍と健常部組織(被膜、皮質など)の境界部を必ず切り出す。
 - 2) 腫瘍の断面が均質でない場合: 肉眼所見の異なる部分の各部から切片を作成する。嚢胞変性や壊死の部分は全てを標本にする必要はない。
5. プリント写真に標本に切り出した箇所を記入。

表7-2 GAPP分類 (表7-1のスコアによる得点を合計する)

スコア	分化度
0-2	高分化型
3-6	中分化型
7-10	低分化型

表7-3 組織分化度と転移率、5年生存率の関係 (文献53より改変)

スコア (分化度)	転移率	5年生存率
0-2 (高分化型)	13%	92%
3-6 (中分化型)	63%	69%
7-10 (低分化型)	100%	0%

表7-5 褐色細胞腫の悪性度診断のポイント

1. 非クロマフィン組織における腫瘍細胞の存在は転移と診断。
2. Ki-67陽性率 $\geq 3\%$ なら転移する可能性があり、 $\geq 10\%$ なら転移の可能性が高い⁴⁹⁾。一方、陽性率が低くても転移例があり、良性とは断定できない。
3. GAPP⁵³⁾による分化度分類を参考。

表7-7 コンサルテーションにおける必要事項と注意点

1. 臨床情報の提供: 臨床診断、年齢、性別、主訴、家族歴、既往歴、MEN2、VHL、NF1の合併の有無、現病歴、血圧、カテコールアミンの値、手術所見、腫瘍の部位、腫瘍の大きさ、臨床上の問題点など。
2. 標本切り出し写真
3. 病理診断書の写し。病理医からの依頼であれば組織学的問題点を記載。
4. 標本: フォルマリン固定組織、パラフィンブロック、未染標本または既製標本のいずれか。パラフィンブロックが最も望ましいが、未染標本(10枚程度)でも可。既製標本の場合はHE染色の他、Elastica-Masson trichrome染色(Elastica van Gieson染色も可)および免疫染色標本(クロモグラニンA、Ki-67、S100)。標本は原則として返却されない。

8. 遺伝子解析

ポイント

1. 家族性褐色細胞腫・パラガングリオーマの原因遺伝子として *SDHB*, *SDHD*, *RET*, *VHL* などが報告されている。
2. *SDHB* 変異は腹部のパラガングリオーマで発症後、高率に遠隔転移（悪性化）。
3. *SDHD* 変異は頸動脈小体 (carotid body) 腫瘍を主とする頭頸部の多発性パラガングリオーマを発症（悪性は少ない）。
4. *SDHB* 遺伝子変異は悪性化、予後との関連が報告されているが、現時点では遺伝子診断ではなく、遺伝子解析研究と位置づけられる。
5. *SDHB*, *SDHD* の遺伝子解析につき国内外で多施設共同研究が進行中。
6. 遺伝子解析の前には被検者に対する十分な遺伝カウンセリングが必須。
7. 特に家族における発症前診断はその意義、限界、起こりうる問題につき慎重な検討が必要で、体制が整備された施設で施行する必要がある。

遺伝子変異研究の現状

1) HPPS 遺伝子解析の歴史

褐色細胞腫の遺伝子解析の意義は、今世紀に入り大きく考え方が変わって来ている⁵⁶⁾。その理由は、新しい原因遺伝子 Succinate dehydrogenase subunit B (*SDHB*) および *SDHD* の発見で遺伝性の頻度が 10%より上昇したこと、臨床的に散発性でも遺伝性の可能性があること⁵⁷⁾、悪性化と関係する遺伝子 (*SDHB*) が発見された事に集約される⁵⁸⁾。*SDHB*・*SDHD* はミトコンドリア内膜に存在し、TCA 回路のコハク酸脱水素酵素サブユニットをコードする遺伝子である (図8-1)。特に *SDHB*・*SDHD* 変異による遺伝性褐色細胞腫・パラガングリオーマ症候群を Hereditary pheochromocytoma/ paraganglioma syndrome (HPPS) と呼ぶことが多い。褐色細胞腫の原因遺伝子として、現在 *SDHB*、*SDHD*、*VHL*、*RET*、*NFI* の 5 種類が知られているが、これらの遺伝子変異による褐色細胞腫の中で悪性褐色細胞腫が占める割合はそれぞれ 50%、3%以下、5%、3%、11%であることから、悪性診断の *SDHB* 変異同定の重要性が理解できる⁵⁾。遺伝形式や発症機序は表8-1に示す。

2) 海外の現状

欧米では既に *SDHB* 遺伝子解析が盛んに行われ臨床データの集積が進められつつあり、家族会設立等を通じて社会的にも認知されつつある。以下に HPPS に関する海外のデータを紹介する。

(1) HPPS と臨床症状

SDHB・*SDHD* 遺伝子の変異はそれぞれ特徴的な臨床像を呈することが明らかになってきた^{59),60)}。*SDHB* の変異は腹部（もしくは胸部）のパラガングリオーマが先行し、その後高率に遠隔転移、つまり悪性褐色細胞腫を引き起こすことが特徴とされる⁵⁹⁾⁻⁶⁶⁾ (表8-1、表8-2)。最近、浸透率は当初報告されたよりも低く、約 70%程度と報告されている⁶³⁾。

SDHD の変異は頸動脈小体 (carotid body) の腫瘍を主症状とする多発性パラガングリオーマを発症する。*SDHD* の変異による悪性褐色細胞腫の頻度は 0~7%と低い⁵⁹⁾⁻⁶⁶⁾。

(2) 褐色細胞腫の 10%ルール

褐色細胞腫は 10%病とも呼ばれる。すなわち 10%は、遺伝性・両側・副腎外・悪性というものである。最近、遺伝性の頻度がこの有名な古典的な法則よりもはるかに高率であり、全褐色細胞腫中 27.4%が遺伝性であると報告された⁶⁷⁾。臨床上当らかに散発性の褐色細胞腫 (apparently sporadic pheochromocytomas : ASP または nonsyndromic pheochromocytomas と呼ばれる)

であっても10%は遺伝性であるとされる⁵⁶⁾。

いずれにしても、特に35歳未満で発症した症例やパラガングリオーマ、多発例・悪性例では、家族歴がなくても遺伝子変異が潜んでいる可能性を常に念頭におく必要がある(図8-2)。

(3) 遺伝子診断の実際

現時点では両遺伝子共に明らかなホットスポットは報告されておらず、変異は遺伝子全体に渡り見出される。また、遺伝子の変異の部位と病型との間に関連も認めない⁵⁹⁾⁻⁶⁶⁾。

(4) 遺伝子診断の進め方

家族歴と褐色細胞腫を伴う症候群に特徴的な徴候(syndromic presentation:例えばMEN2の甲状腺髄様癌やVHL病の網膜・小脳血管芽腫、神経線維腫症1型の皮膚のカフェ・オレ斑など)が認められる場合は先ず当該疾患の診断を進める。病歴・家族歴・特徴的な徴候の認められない場合散発性褐色細胞腫と考えられるが、若年(35歳以下)、両側性、多発性、悪性の症例では遺伝子(SDHB、SDHD、VHL、RET)変異を疑うべきである。その場合、図8-2の所見が参考になる⁶⁷⁾。

3) 日本の現状

現時点では日本人におけるHPPS関連遺伝子の関与についてはまとまった報告がなく、これらの遺伝子変異が日本人の家族性ならびに散発性褐色細胞腫発症にどの程度関与しているのか、あるいは遺伝子変異を有する患者の自然歴、遺伝情報の臨床的有用性、などについてデータを集積していく必要がある。実際には「悪性褐色細胞腫の実態調査と診療指針の作成」が平成19年度に日本内分泌学会の臨床重要課題に採択されており、この中でHPPS関連遺伝子解析研究(課題名「遺伝性褐色細胞腫・パラガ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」)が筑波大学の倫理委員会の承認を得て進められている。以下に研究を実施、もしくは研究に参加するにあたっての手続きについて解説する。

遺伝子解析実施の手引き

1) 遺伝情報の特殊性

疾患の原因となる遺伝子の解析は、その情報を有効に利用することにより、正確な診断や適切な医療介入を可能にする。しかしその一方で遺伝学的検査には以下に述べるような特殊性があるため、他の検査とは異なる次元での倫理的配慮を要する。

- (1) 不変性、個別性:遺伝子情報はひとりひとり異なり、かつ生涯変化しない。扱いや解釈を誤ったり、情報管理に不備があったりすれば、被検者が不利益をこうむる危険性をはらむ。また検証が不十分な解釈によって、被検者が過度の心理的負担を負ったり、不適切な治療につながったりする危険も否定できない。さらに、一生変わらないという前提で情報が利用されるため、検査結果の間違いや取り違えは許されない。
- (2) 予見性:多くの遺伝性腫瘍症候群のように常染色体優性遺伝形式をとり、かつ浸透率(生涯発症率)が高い疾患では、遺伝学的検査は将来の罹患を高い確率で予測できる。これは対処法のある疾患ではきわめて有用な臨床情報となるが、一方で被検者に大きな心理的負担をもたらさう。このため、検査の実施と結果の開示にあたっては、正確な情報提供と心理社会的な支援を行う遺伝カウンセリングが必須である。
- (3) 共有性:家系内で特定の遺伝子変異が同定された場合には、血縁者も一定の確率で同じ変異を有していることになる。これは、ひとりの遺伝情報が家族の健康管理にも利用できる一方で、なんら健康に問題を感じていない家族が否応なしに巻き込まれるという可能性があることを意味している。

2) 遺伝子解析に関するガイドライン

こうした遺伝子情報の特殊性を十分に理解し、被検者に不利益が及ぶことを防止しつつ情報を有効に

活用するため、わが国でも遺伝子解析に関するいくつかのガイドラインが策定されている。遺伝子解析研究もしくは臨床的遺伝子解析を行おうとするすべての研究者、医療者はこれらのガイドラインの内容を熟知しておくことが求められる。

- (1) 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」⁶⁸⁾：2001年に文部科学省、厚生労働省、経済産業省によって示されたもので、「三省指針」ともよばれる。
- (2) 「遺伝学的検査に関するガイドライン」⁶⁹⁾：診療の現場における遺伝学的情報の適切な利用と被検者の保護を目的として、国内の遺伝医学関連10学会により2003年8月に公表された。本ガイドラインは日本医学会として改訂版を公表すべく、現在作業が進められている。
- (3) 「医療・介護関係事業者における適切な取扱いのためのガイドライン」⁷⁰⁾：厚生労働省が2004年12月に告示した。

いずれのガイドラインでも、遺伝学的検査の施行にあたっては遺伝カウンセリングを行う必要があることが明記されている。遺伝カウンセリングは遺伝性疾患の患者・家族またはその可能性のある人（クライアント）に対して、生活設計上の選択を自らの意思で決定し行動できるよう臨床遺伝学的診断を行い、遺伝医学的判断に基づき遺伝予後などの適切な情報を提供し、支援する医療行為である。単なる遺伝医学的な情報の提供は遺伝カウンセリングではない。

3) HPPS 関連遺伝子解析研究

筑波大学では「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）が倫理委員会の承認を得ており、他施設の研究者も原則として迅速審査によって共同研究者として参加可能である。筑波大学との共同研究の流れをまとめると図8-3のようになる。この研究に共同研究施設として参加する施設は、まず筑波大学との共同研究の覚書を交わすとともに、個々の施設における倫理審査委員会による承認を受けなければならない。該当する被検者があった場合には、倫理審査委員会で承認された被検者用説明文書にのっとり研究内容の説明を行い、被検者から書面による承諾を得ることによって採血が可能となる。検体は個々の施設で匿名化し、個人情報外部に流出しないようにしてから筑波大学に送付する。筑波大学では遺伝子解析を行い、その結果が検体を提供した研究施設の個人情報管理責任者に送られる。各施設では結果の開示を希望する被検者に対して結果の説明と遺伝カウンセリングが行われる。

・HPPSの遺伝子解析は、現時点ではまだ臨床的有用性が確立しておらず、現状では研究的側面が残されている現状である。解析結果は患者が希望すれば開示されるが、それもあくまで限られた有用性についての了解のもとで行なわれる点に留意する必要がある。

遺伝子解析の意義と課題

1) 発症者

臨床的妥当性と臨床的有用性の視点からHPPS患者における遺伝子解析の意義と課題を表8-3にまとめた。

2) 親族

親族における遺伝子解析の意義と課題を表8-4にまとめた。親族に対する遺伝子解析は、家系内の発症者に変異が同定された場合にのみ考慮される。発症前診断とその結果に対応できる体制が整っていない状況で親族に対して安易に遺伝子解析を行えば、変異陽性と判定された被検者はただ漠然と罹患リスクが高いという根拠の希薄な結果だけを突きつけられ、それに対する対応法も心理面でのサポートも十分に得られないという状況に陥ることになる。これは医療として不適切な態度といわざるをえない。事前に遺伝子解析の意義と限界について十分な遺伝カウンセリングを行うこと、解析後の支援体制が確立していることがきわめて重要である。

これらの理由から、筑波大学で行われるHPPS関連遺伝子解析研究においては、発症者に対する解析

研究と家族に対する解析研究は別個の研究として扱っている。家族に対する解析研究に参加するためには、遺伝カウンセリング体制が整備されていること、長期にわたって解析結果の管理ができる体制が整っていること、HPPS をよく理解した臨床内分泌医がいること、長期にわたって未発症保因者をフォローできる体制（遺伝医療、内分泌臨床）が整備されていること、を必須条件とし、上述のような限界を理解した上で自発的に検査を希望する 16 歳以上の家族に対してのみ遺伝子解析を行うことにしている。

3) 変異陽性の未発症者に対する臨床的対応法

Young らは変異陽性の未発症者に対する臨床的対応法を表 8-5 のごとくまとめている⁷¹⁾。解析された症例での具体的な対応を示した意義はあるが、前向き研究のエビデンスに拠るものではなく、あくまで現時点での暫定的なものである点に注意を要する。今後、変異陽性未発症者の前向き研究の進展、知見の蓄積により対応法が変わる可能性がある。

4) 医療側の対応について

これまで述べてきたように、HPPS に関する遺伝子解析はいまだ知見を集積する段階にあり、臨床的検査ではなくあくまでも研究として行われるものである。この点を医療者もよく理解し、また遺伝子解析の対象となりうる発症者や家族に対しても正確に伝える必要がある。その一方で、多くの患者の協力を得なければ、将来の患者に資することができる知見の蓄積は実現しない。重要なのは被検者となる患者に決して不利益が及んではならないということである。

遺伝子解析実施の相談窓口

前述の条件を考慮の上、HPPS の遺伝子解析の対象となりうる患者を診療し、患者の理解と同意が得られた場合には、遺伝子解析研究への参加を考慮する。相談窓口（内分泌学会のホームページ参照：2010 年 3 月現在準備中）を介して、手順の詳細を照会、確認する。

表 8-1 SDHB、SDHD 遺伝子変異と臨床症状の関係

原因遺伝子	SDHB	SDHD
遺伝形式	常染色体優性遺伝 (AD) 浸透率は約 70% 以上	
	症例ごとに浸透率が異なる場合もある	SDHD のみ maternal imprinting
発症機序	癌抑制遺伝子 ① 生殖細胞系の変異 (germline mutation) ↓ ② 体細胞遺伝子変異 (somatic mutation)	
臨床症状	パラガングリオーマ (特に腹部) が先行し遠隔転移 (悪性化)	頸動脈小体 (carotid body) の腫瘍を主症状とする多発性パラガングリオーマ (悪性は少ない)

表 8-2 SDHB 遺伝子変異と悪性褐色細胞腫に関する報告

- SDHB 変異陽性の褐色細胞腫の悪性化の頻度
 - 87% (7/8) (文献 5 8)
 - 34% (11/34) (文献 5 9)
 - 22% (11/49) ~ 37.5% (18/48: 4 年後) (文献 6 0)
 - 97% (28/29) (文献 6 1)
- 悪性褐色細胞腫全体の約 35% は SDHB 変異陽性
 - 30% (13/44) ~ 41% (18/44) (文献 6 2)
 - 35% (18/52) (文献 6 7)
 - 初発腫瘍が副腎外: 約 50% が SDHB 変異陽性
48% (12/25) ~ 55% (16/29) (文献 6 2)
 - 初発腫瘍が副腎: 約 10% が SDHB 変異陽性
7% (1/14) ~ 13% (2/15) (文献 6 2)
- SDHB 変異は予後の指標である
 - 変異陽性例は転移が早く予後が不良 (3.5 年 vs 20 年) (文献 7 2)

表 8-3 発症者における遺伝子解析の意義と課題

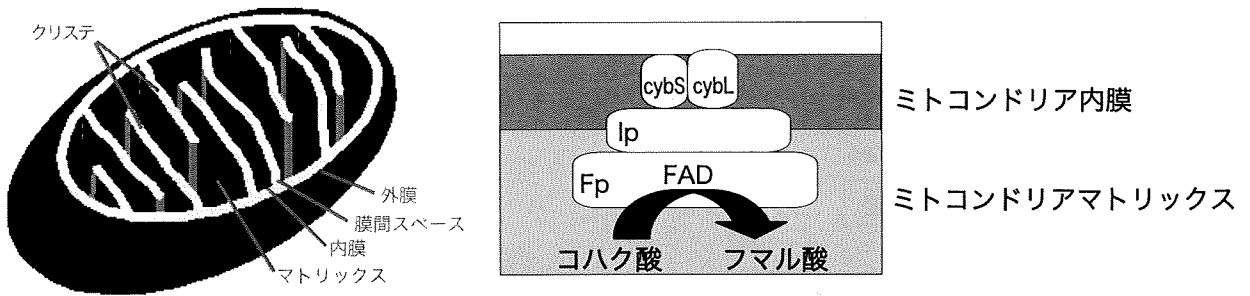
意義	<ul style="list-style-type: none"> ・発症原因となる遺伝子変異の同定により、腫瘍の好発部位や悪性度のある程度予測でき、より綿密な健康管理が実現する可能性がある。 ・病変の早期発見・早期治療は少なくとも短期的な予後を改善する可能性がある。
課題	<ul style="list-style-type: none"> ・日本人患者において遺伝子変異と臨床像を関連づける情報はまだ得られていない（欧米での情報が日本人患者にどの程度適応できるかはまだ不明である）。 ・早期発見・早期治療が長期予後の改善につながることを示す十分な根拠はない。 ・遺伝性疾患であることが明らかになることにより、子どもへの遺伝の心配など、新たな悩みを招く可能性がある。

表 8-4 親族における遺伝子解析の意義と課題

意義	<ul style="list-style-type: none"> ・発症者と同じ疾患に罹患するリスクをどの程度有しているのか不明であるという不確実な状況とそれにとまなう漠然とした不安から解放できる。 ・発症者と同じ変異を有していないと確定された場合は、当該疾患の罹患リスクが低いことが明らかとなり、被検者の不安を解消することができる。 ・発症者と同じ変異を有していると確定された場合は、適切な診断・治療が開始可能になり、より良い予後が得られる可能性がある。
課題	<ul style="list-style-type: none"> ・情報の不確実性：変異を持っている場合に発症する確率（浸透率）や発症年齢、腫瘍の悪性度など、臨床像との関連が確立されていない。家族性腫瘍の遺伝子解析は、最初に典型的な家系から解析が行われるため、当初は比較的高い浸透率や変異陽性率が得られるが、解析が広く行われるにつれて、その数値が低下していくことが多い⁶³⁾。 ・変異が同定されても発症を予防する方法がない。 ・臨床的対応法の未確立：早期発見のための効果的なスクリーニング方法が確立されていない。保因者に対するスクリーニング法が提唱されているが、エビデンスに基づくものではない。 ・早期発見と早期治療が実現しても、それが長期的な予後の改善につながるという十分な根拠はない。 ・未発症保因者に対する長期の診療体制が整った医療機関が少ない。 ・家族性内分泌腫瘍の遺伝カウンセリングを行える専門医が少ない。遺伝子解析で変異を有することが明らかになった場合は、将来の健康に対する不安、社会生活や経済活動に関する不安、子どもへの遺伝のことなど、数多くの悩みをかかえることになる。遺伝子解析の情報を開示し、臨床的なスクリーニングプログラムを用意するのはもちろんのこと、継続的な遺伝カウンセリングを提供できる体制の準備が必要である。

表 8-5 未発症保因者に対する臨床的対応法（Young WF et al. 文献 71）

1. HPPS をよく理解した臨床内分泌医により行われるべき。
2. 家系内の最も若年発症者の発症時年齢から 10 年を引いた年齢から下記のフォローアップを行う。
 - 1) 内科的診察と尿中メタネフリン測定 / 毎年
 - 2) CT あるいは MRI / 2 年毎
 - 3) MIBG シンチグラフィ / 3 年毎



遺伝子 (サブユニット)	遺伝子座	分子量	補因子 (補欠分子族)	生殖細胞変異 (germline mutation) で発症する患者
SDHA (Fp)	5p15	70kDa	FAD (サブユニット)	ライ症候群, 脳症, 筋障害, 神経障害
SDHB (Ip)	1p35	30kDa	Three distinct iron sulfur clusters	パラングリオーマ
SDHC (cyb L)	1q 23	15kDa	Hemeb	パラングリオーマ
SDHD (cyb S)	11q 23	12kDa	Hemeb	パラングリオーマ

図 8-1 コハク酸脱水素酵素サブユニット (複合体 II) の構造、染色体・遺伝子および関連する疾患

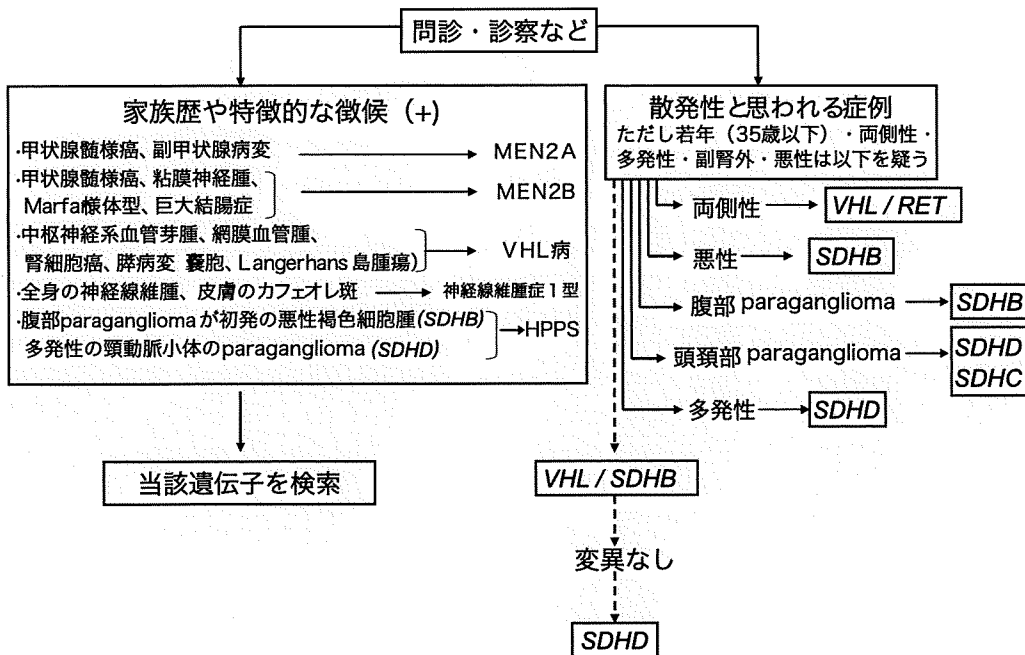


図 8-2 褐色細胞腫の臨床表現型と解析対象となる遺伝子 (文献 67 より引用、一部改変)

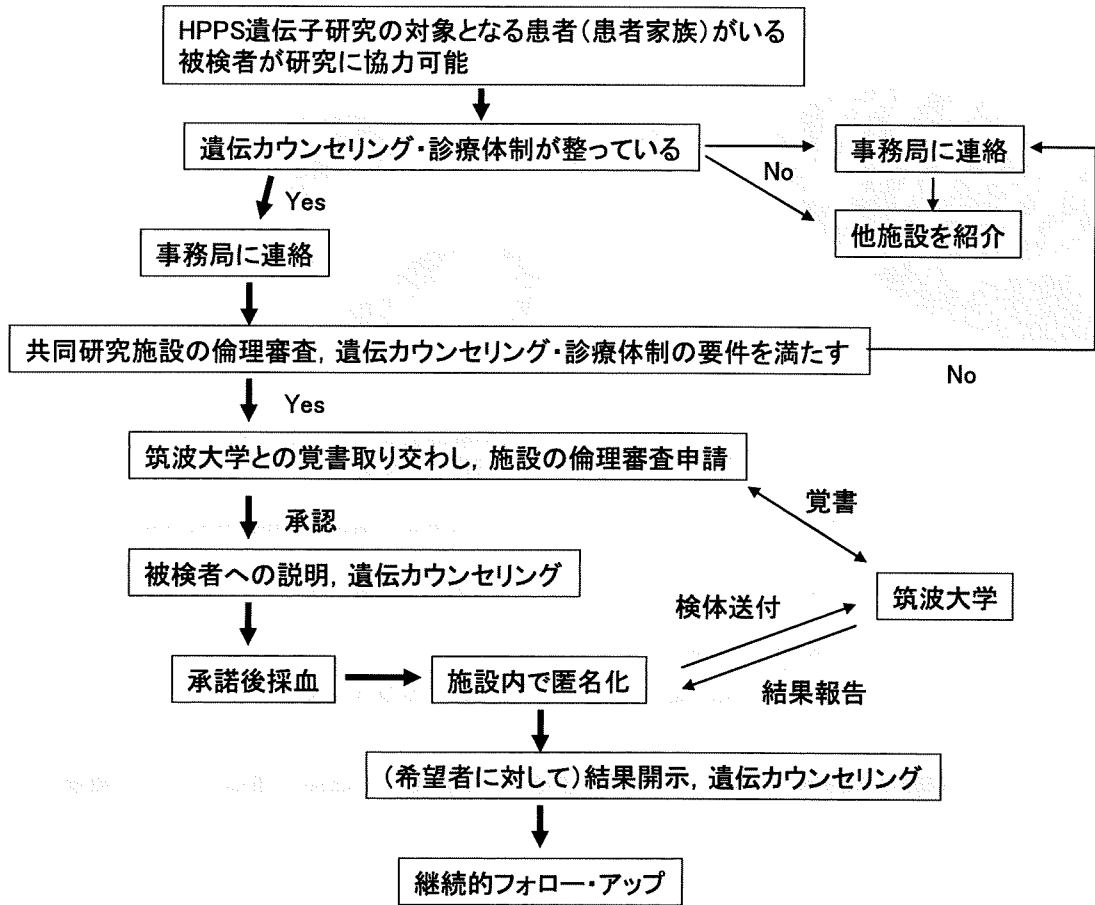


図8-3 遺伝子解析実施のフローチャート（筑波大学に解析を依頼する場合）

第Ⅱ章

悪性褐色細胞腫

1. 良性と悪性の鑑別点

ポイント

1. 非クロマフィン組織への転移の存在以外に悪性褐色細胞腫の確実な診断法はない。
2. 遠隔転移がない場合でも良性と断定できる確実な診断法はない。
3. 初回診断時に患者に悪性の頻度が高いこと且つ良・悪性の判断が難しいことを十分に説明しておく。
4. ノルアドレナリン優位、副腎外性や多発性の腫瘍、病理組織所見のスコアリング、Ki-67 染色陽性率、*SDHB* 遺伝子変異などは悪性を示唆する所見として報告されている。

鑑別診断の現状

非クロマフィン組織（骨、肺、肝、リンパ節など）への転移が存在すれば‘悪性’と診断されるが、転移巢のない段階で悪性の鑑別を行うことは極めて困難である。逆に、単発性腫瘍の場合に、良性であることを確実に診断する方法はなく、すべての例で悪性の可能性を考慮し、長期にわたり慎重な経過観察が必要である⁷³⁾。近年、内分泌学的検査、病理組織所見、各種分子マーカー、遺伝子変異などの多様な観点から、悪性の診断が試みられており、総合的な評価が必要である。

カテコールアミン分泌パターン

ドーパ、ドーパミン、ノルアドレナリンの高値、アドレナリン/ノルアドレナリン+アドレナリンの低値は悪性を示唆する所見と報告されている⁷⁴⁾。

画像検査

一側性では 10.2%が悪性であるのに対し、両側性では 21.4%が悪性で、両側性での悪性率が高い⁷⁵⁾。副腎性の 7.6%が悪性、副腎外性の 23.6%が悪性であることから、副腎外腫瘍は悪性の可能性が高い。MRI、CT、¹³¹I-MIBG シンチグラフィで非クロマフィン組織（肝臓、骨、肺、リンパ節など）に病変があれば悪性と考えられるが、傍大動脈神経節に病変を認める場合はリンパ節転移との鑑別が困難な場合がある。¹⁸F-FDG-PET は良性腫瘍（58%）よりも転移性腫瘍（82%）で陽性率が高いこと²¹⁾、*SDHB* 変異陽性のパラガングリオーマでは他の画像診断よりも腫瘍検出率が高いこと²³⁾ から、悪性褐色細胞腫の局在診断に有用とされるが、良性腫瘍でも取り込みを認めるため、特異性に限界がある。

病理組織所見

病理学的に悪性所見とされる被膜浸潤、脈管浸潤は良性褐色細胞腫例でも認めるため、鑑別には役立たない。腫瘍増殖能の指標である Ki-67 (MIB-1) 免疫染色性が有用とされ、陽性細胞率が 3%以上は悪性を示唆する⁷⁶⁾。副腎原発より副腎外原発腫瘍で陽性頻度が高い。組織所見のスコア化により悪性を診断する試みがある。Thompson ら⁷⁷⁾は Pheochromocytoma of the Adrenal gland Scaled Score (PASS) を提唱しており、PASS 4 点以上の多くは臨床的に悪性、PASS 4 点未満の症例は良性の経過を示したと報告している。さらに、Kimura ら⁵³⁾は組織学的所見にカテコールアミンプロファイルを加えた 10 点満点のスコアリングスケール (GAPP 分類) を提唱しており、低分化型 (7 点～10 点) では転移率 100%、5 年生存率 0%、高分化型 (1 点～2 点) では転移率 13%、5 年生存率 92%であったと報告している。今後、多数例の長期予後との対応が期待される。

分子マーカー

細胞の不死化と腫瘍増殖に関与するテロメラーゼ活性、テロメラーゼ構成因子であるテロメラーゼ逆転写酵素 (human telomerase reverse transcriptase : hTERT) の mRNA 発現、テロメラーゼサブユ

ニットで、hTERT に結合してテロメラーゼ活性発現に関与する熱ショック蛋白 (HSP) 90 の免疫組織染色などが悪性例で陽性と報告されている⁷⁸⁾。腫瘍抑制遺伝子 p53⁷⁹⁾、腫瘍血管新生に関与する血管内皮増殖因子 (VEGF)⁸⁰⁾、プロスタグランジン産生に関与するシクロオキシゲナーゼ (COX)-2⁸¹⁾ などの免疫染色陽性も悪性を示唆するとされる。

遺伝子マーカー

最近、孤発性褐色細胞腫の約 25% に遺伝子変異を有することが報告された⁵⁸⁾。特に、succinate dehydrogenase complex subunit B (SDHB) 変異がもっとも注目されている。変異陽性例での悪性の頻度は 97%⁶²⁾、逆に悪性褐色細胞腫の 41% が SDHB 変異陽性⁶³⁾、副腎外腫瘍の約 50% が SDHB 変異陽性⁶³⁾、SDHB 陽性例は予後不良⁷²⁾ などが報告されており、腫瘍の悪性化、予後の重要な予知因子として期待されている。しかし、遺伝子解析の実施に際しては別項 (第 I 章 8 項) に記載した各種の注意点を十分に考慮する必要がある。

表 1-1 良性褐色細胞腫と悪性褐色細胞腫の鑑別の参考点

	鑑別マーカー	良性を示唆	悪性 (未分化、転移性) を考慮	必要な検体	実施の難易度
内分泌学的所見	カテコールアミンパターン	A優位	NA優位・A/NA+A低値 ドーパ、ALAAD高値	血液	易
					難
画像所見	腫瘍の局在 (CT/MRI/MIBG)	副腎性	副腎外性		通常の検査
		単発性	多発性 (非クロマフィン組織)		
	¹⁸ F-FDG-PET	陽性率低い	陽性率高い		保険適応に注意
病理組織所見	Ki-67染色陽性率	<2%	3%≤	腫瘍組織標本	病理医に相談
	スコアリングスケール (Thompson et al)	<4点	4点≤		
	スコアリングスケール (Kimura et al)	1-2点 (高分化型)	7-10点 (低分化型)		
分子マーカー	hTERT mRNA発現	低頻度	高頻度	腫瘍組織	難
	テロメラーゼ活性	陰性	陽性		難
	HSP90免疫染色	陰性	強陽性		病理医に相談
	p53免疫染色	陰性	陽性		
	VEGF免疫染色	陰性	強陽性		
	COX-2免疫染色	陰性	強陽性		
遺伝子マーカー	SDHB変異	陰性	陽性	血液	実施施設に相談

A: アドレナリン、NA: ノルアドレナリン、ALAAD: aromatic L-amino acid decarboxylase

2. ^{131}I -MIBG 治療

ポイント

1. MIBG 治療は現在国内 4 施設でのみ可能である。
2. 海外で認可された治療用 ^{131}I -MIBG を患者が自費で個人輸入し実施する混合診療である。
3. 治療適応の決定に際しては医学的条件と患者条件（放射線防御の理解と費用負担の承諾）の二面を考える必要がある。
4. 適応決定には既往歴や合併症など患者背景の全情報が必要である。
5. 日本核医学会の適正使用ガイドライン案に準拠して実施する。

治療の現状

^{131}I -MIBG は体内でノルアドレナリンと類似した挙動を示し、悪性神経内分泌腫瘍内に取り込まれた後、 β 線による治療効果を発揮する。 ^{131}I -MIBG 内照射療法（MIBG 治療）⁸²⁾⁻⁸⁴⁾ は、欧米では 25 年にわたる経験が蓄積されている。国内でも 1980 年代から散発的に行われていたが、製剤供給の問題や法的規制により一旦中断していた。1990 年代後半に再開され、北海道大学、群馬大学、金沢大学の医学部附属病院で継続して実施されている。近年、鹿児島大学でも治療が開始されている。

本製剤は現在国内では製造されておらず、海外認可医薬品を個人輸入して用いられている。この方策は、「患者が自己の責任において薬事法未承認薬を輸入し使用することは禁じられてはならず、保険給付が制限されるものではない」との厚労省見解を根拠としている。近年、法規制が緩和された結果、アイソトープ (RI) 病棟を備える施設であれば、院内倫理委員会等で必要な手続きを経て MIBG 治療が可能となっている。

適 応

医学的に本治療の適応がある患者（附表 2-1 参照）において、治療実施の可否判断に重要なのは、RI 病室（図 2-1）での生活が可能な全身状態にあるかどうかである（附表 2-1 にある相対的禁忌に相当する事項）。法律上病室から退出可能なレベルに体内放射能が減少するまでの 4-5 日間は、目が届きにくい病室に入室することに加え、医療従事者の放射線防御のため、時間のかかる処置や介助が困難である。それ故、全身状態の安定と ADL の自立が MIBG 治療の原則である。

7,400 MBq (200mCi) の ^{131}I -MIBG は、輸送費・通関手続き費用等を含め約 38 万円 (2009 年 11 月現在) である。諸手続の時間的制約のため、薬剤発注のキャンセルは投与日の 10 日以上前までに行う必要がありそれ以降は、患者の全身状態悪化を含めいかなる理由による治療中止であっても、輸入費用は患者負担となる。可能な限りそのような事象の発生や治療中のトラブルを避けるため、治療を決定する前にコールドランを兼ねた検査入院の設定が勧められる（図 2-2）。

治療成績

現在の国内標準投与量は 3,700-7,400 MBq (100-200 mCi) である。治療により著効を示す例も経験される（図 2-3）。しかしながら国内の投与量に相当する欧米の成績では、腫瘍縮小効果の発現率は 15-30% 程度と低く、完全緩解は数%と例外的である（表 2-1）^{82),83)}。一方、カテコールアミン減少や自覚症状緩和を含めると約 60% の患者に利益が認められる。欧米では治療効果改善を目的として大量投与が試みられているが⁸⁴⁾、国内では施設の放射能使用認可量の上限があるため、限られた施設以外では困難である。一方、標準量投与を反復する試みが報告されており⁸⁵⁾ 国内ではこの手法が妥当であるが、患者の医療費負担が大きく実施は容易ではない。

副作用と対策

副作用として、カテコールアミン放出に伴う昇圧発作などの発生を考慮しておく必要はあるが、実際の発生率は低い。骨髄抑制は、投与4-6週後に発生することが多い(図2-4)。一般に、治療前の骨髄機能が保たれていれば、標準量投与で輸血などの対処が必要となることは稀である。しかし広範に転移性骨病変がある場合は、骨髄抑制が強くなる傾向がある⁸³⁾。また、化学療法による骨髄抑制が基盤にある場合は、より早期に出現する傾向がある。腎機能への影響は稀である。甲状腺機能低下症を予防するため、無機ヨード剤の経口投与による甲状腺ブロックを行う。一回の治療で低下症を来す可能性は低い。

^{131}I -MIBG 内照射治療の適正使用ガイドライン

日本核医学会分科会である腫瘍・免疫核医学研究会が神経内分泌腫瘍に対する ^{131}I -MIBG 内照射療法の適正使用ガイドライン(案)⁸⁶⁾を作成しており、それに準拠して実施する必要がある。実際施設に患者を紹介する際には、医学的条件および患者条件(附表2-1)を確認する必要がある。図2-5に示したMIBG治療の依頼と実施までの流れを理解して患者への説明を行う。実施施設で用いられる同意説明文書(例)と同意書(例)を附表2-2、3に提示した。

相談窓口

日本内分泌学会ホームページを参照。

表2-1 悪性褐色細胞腫における ^{131}I -MIBG治療効果

治療効果	症例数 (%)
完全奏功	3 (2.4)
部分奏功	36 (28.3)
不変(混合性変化と微小効果を含む)	36 (28.3)
進行	31 (24.4)
評価不能	21 (16.5)
計	127

国内の標準的投与量と同程度の投与量での結果(文献83)

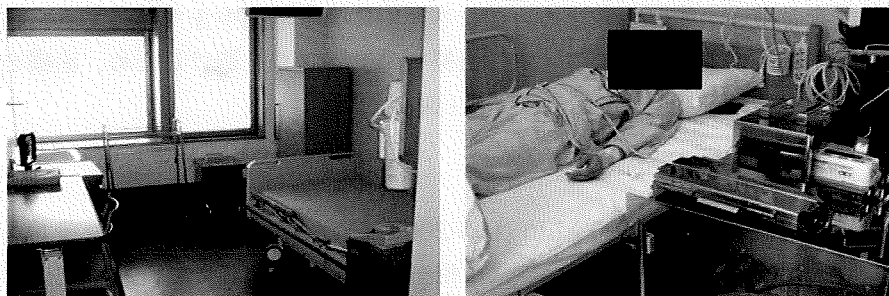


図2-1 アイソトープ病室(金沢大学)

外見上は一般病室と変わらない。右図は実際に ^{131}I -MIBGを投与しているところ。ベッドサイドにあるシリンジポンプで投与している。γ線遮蔽のために、ポンプがシールドで囲まれていることに注目していただきたい。

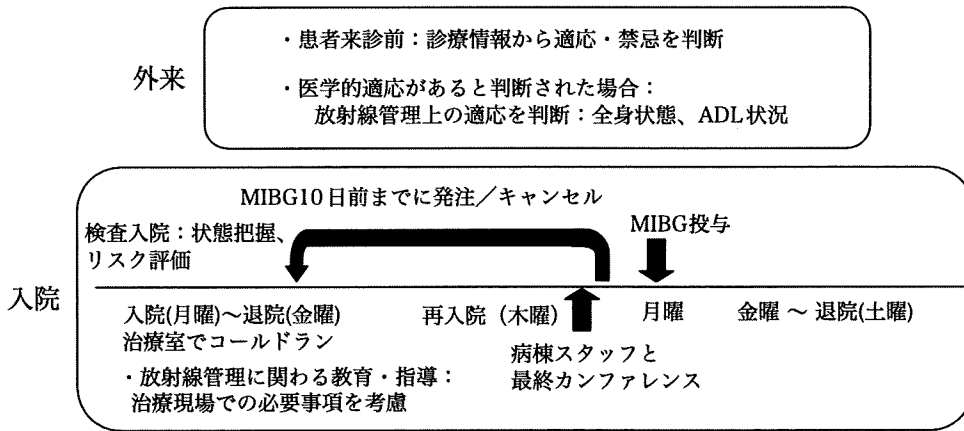


図2-2 治療実施までの手順 (金沢大学での例)

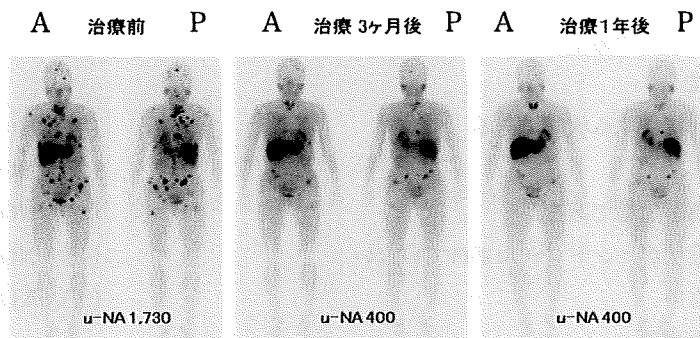
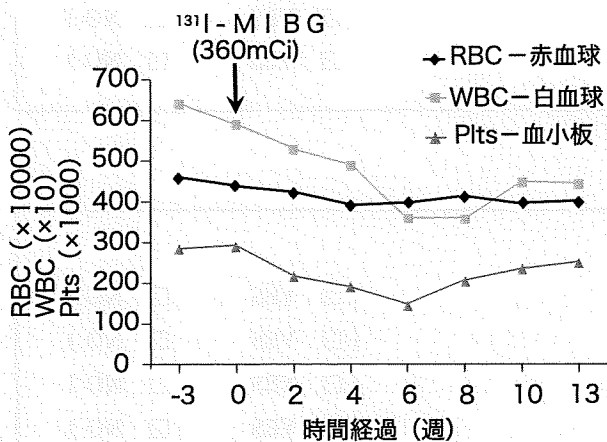


図2-3 多発性骨転移に著効を認めた症例 (U-NA: $\mu\text{g}/\text{日}$)
MIBG 治療 (200mCi) により異常集積と尿中ノルアドレナリンが著減している。
治療 1 年後もよくコントロールされている。A: 正面像、P: 背面像



360mCi 投与後の末梢血数検査の推移。全身線量は 129 cGy と推定された。全身線量で 200 cGy が non-myeloablative な投与量の耐用線量と考えられている。本症例でも平均的な推移を呈しており、対処が必要な骨髄抑制を認めなかった。

図2-4 MIBG 治療の骨髄毒性

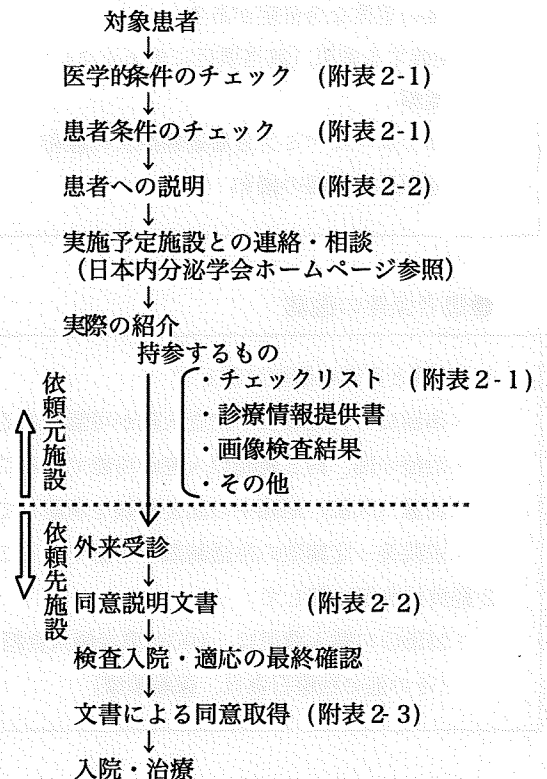


図2-5 MIBG 治療の依頼と実施までの流れ

附表 2-1 MIBG 治療を依頼する際のチェックリスト

●医学的条件の確認

1 治療適応の確認		
・ ¹³¹ I-MIBG を取り込み貯留する性質を持った腫瘍である	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO
・手術不可能な褐色細胞腫である	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO
2 禁忌の条件に該当しないことの確認		
1) 絶対的禁忌に関して		
・妊娠中である	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES
・骨髄機能障害 (Hb < 9.0g/dl・白血球 ≤ 3000/μl・血小板 ≤ 10 万/μl のいずれか) がある	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES
・腎機能障害 (GFR < 30 ml/min) がある	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES
・期待生命予後一ヶ月以下である	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES
2) 相対的禁忌に関して		
・要介護あるいはそれに類する状態である	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES
・授乳継続中である	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES
・隔離による医療行為が困難である	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES
・緊急対応を要する症状がコントロールされていない	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES
・尿汚染管理が行えない	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES
3) 事前に相談が必要な事項		
・ハイリスクな腫瘍部位 (治療により麻痺・出血・生命の危険性がある) である	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES
・ADL 確保が不可である	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES
・血圧コントロールが不良である	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES
・他の重篤な合併症がある	<input type="checkbox"/> NO	<input type="checkbox"/> YES
3 期待する効果 (該当項目にチェック)		
・寛解	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO
・カテコールアミン分泌過剰症状の緩和	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO
・骨転移性疼痛の緩和	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO

●患者条件の確認

1 時間と行動の制限に関して		
・事前に5日間程度の検査入院が可能であること	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO
・治療の間、約2週間の入院が可能であること	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO
・治療 (入院) 期間中の面会制限を承諾している	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO
・退院後一定期間の生活制限が可能であること	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO
2 経済的負担に関して		
・MIBG の輸入費用は、100%患者個人負担である事を承諾していること (その他の医療行為は、保険診療)	<input type="checkbox"/> YES	<input type="checkbox"/> NO

チェック実施医師 氏名

○年○月○日

附表 2-2 MIBG 治療同意説明文書 (例)

未承認医薬品の個人輸入による診療行為は、患者さんの強い希望により医師および診療施設の協力により成り立ちます。そのため、嘆願書と同意書により、責任が患者さんご本人に在る事をご確認頂きます。

① MIBG 治療とは

褐色細胞腫はカテコールアミンを産生する腫瘍です。 ^{131}I -MIBG はカテコールアミンの一種であるノルアドレナリンと似ており、褐色細胞腫に集まる性質を持っています。MIBG に結合している ^{131}I から出る放射線で褐色細胞腫を除去するのが MIBG 治療です。治療に用いる ^{131}I -MIBG は未承認医薬品で、国内では生産されていません。治療は、ヨーロッパ諸国の承認医薬品を個人輸入して行います。

② 経費の負担

患者さんが、自己の責任で未承認薬を自己のために使用して行う治療です。患者さんの依頼を受けて薬剤を輸入しますので、発注後の如何なる場合においても薬代を負担することについてのご理解を頂く必要があります。また、その費用は、確定申告で医療控除の対象となります。

(2008 年 1 月現在約 35 万円 (200mCi)、運賃変更や為替および地域により価格変動を生じる)

③ 個人情報

患者さんの個人情報は保護されますが、この治療の安全確保の為に治療を受けられたことが日本核医学会に登録されます。場合によっては、効果あるいは副作用が集計され報告される可能性があります。

④ 予想される副作用と注意点

MIBG 治療中に、吐き気 (放射線宿酔) がでることがありますので、吐き気止め薬などで対処します。治療数週間後に骨髄機能 (血液を作る能力) に影響が生じます。多くの場合、対処が必要とはなりません、時に輸血などが必要になることがあります。

MIBG 治療後に、あなたの家族や周囲の人に対して気をつけた方がよいことは次のようなことです。参考にして行動して下さい。あなたに投与された ^{131}I -MIBG は、退院する時点でもごく少ない量ではありますが放射線を出します。そのため、あなたの近くにいる人は、微量の放射線を受ける可能性があります。また、あなたの汗、唾液、尿、大便などにも放射性物質が含まれます。この放射線は時間とともに少なくなりますので、ある程度の期間、注意して生活することとなり、周囲の人への影響が減少します。放射線を受ける量は、時間が短ければ短いほど、距離が離れば離れるほど減ります。あなたとの距離を保ち、近くで過ごす時間を短くすることが基本となります。

また、一部の空港でテロ対策として放射線の検知を行っています。あなたから放出される放射線に検知器が反応することがあります。同様に放射線管理を行われている施設でお仕事をされる場合、同様の検知器にあなたから放出される放射線が反応することがあります。あなたの生活スタイルにおいてこのような検知器に触れる可能性がある場合、診断書など治療を証明する書面 (治療担当医が用意してくれます) を携帯する事をお勧めします。

⑤ 治療の流れ

治療決定に先立ち、全身状態を確認し、入院中に必要な事柄を把握するために予備 (検査) 入院をしていただくのが一般的です。安全に治療可能であることを確認できれば、治療入院を設定し ^{131}I -MIBG を発注します。

^{131}I -MIBG 投与は、ポンプで 1 時間前後かけて静脈注射で行います。約 1 週間で退院可能になります。

退院後、下記をご配慮下さい。

△ 1～3 週間

子供や妊婦と親密に接触 (1 メートル以内) すること、近くで長時間過ごす (添い寝など) ことなどは避けてください。15 分以上子供を抱かないようにしましょう。

△ 3 日間

お手洗いは、排泄後は、できれば 2 回水洗を流してください。男性の場合、尿の飛散による汚染を軽減させるため、便座に座り排尿する事をお勧めします。

洗濯：衣類は、他の人の物と別で洗濯してください。

入浴：家族の最後に入る事をお勧めします。

就寝：他の人と同じベッドや布団で寝ることを避けてください。

食器など：汗や唾液などが付着するようなタオル、歯ブラシ、箸、スプーンなどは、他の人と共有せずに自分専用でお使いください。

△ 1 週間

公共の場：公共の乗り物では他の人と距離 (1 メートル以上) をあけ一定の場所で 6 時間以上過ごさないように努めてください。

△ 4 ヶ月間

妊娠、授乳などは避けてください。

△ 3 ヶ月間

放射線検知：海外にテロ防止のために放射線検知が行われる施設を利用する際に、診療証明する書類を一定期間携帯する事が望ましいとする報告もあります。

⑥ 臨床データの共有

患者様の個人情報が外部にもれることは一切ありません。臨床データが研究報告に用いられる事がありますが、その場合も個人情報が明らかになることは全くありません。

説明日 平成 年 月 日

施設名

説明医師名

印

電話番号

附表 2-3 MIBG 治療同意書 (例)

施設名 _____
病院長 _____ 殿

担当医師から下記の項目につき、別紙の説明文書に基づき十分な説明を受け納得しました（確認のため各項目毎にチェックしました）ので、下記の内容につき同意いたします。また、本研究の適切さを保つために監査などが必要なときには、カルテの開示などを監査官に開示されることも同意します。

- ①経費の負担
- ②個人情報
- ③予想される副作用と注意点
- ④治療の流れ
- ⑤臨床データの共有

署名欄 同意日：平成 年 月 日

住所 _____ 電話番号 _____

御本人氏名： _____ (署名)

説明医師 説明日：平成 年 月 日

所属： _____ 医師名： _____ (署名)

* 不明な点がありましたら、遠慮なく担当医におたずね下さい。