

200936092A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

わが国における多発性内分泌腫瘍症の診療実態把握と  
エビデンスに基づく診療指針の作成

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 櫻井晃洋

平成22(2010)年 5月

# 厚生労働科学研究費補助金

## 研究報告書 目次

1. 研究報告書の概要	1
2. 研究の目的と意義	2
3. 研究の経緯	3
4. 研究の概要	4
5. 研究の成果	5
6. 研究の結論	6
7. 研究の今後の展望	7
8. 研究の謝辞	8
9. 研究の参考文献	9
10. 研究の問い合わせ先	10

I. 研究班構成員名簿	1
II. 総括研究報告	3
わが国における多発性内分泌腫瘍症の診療実態把握とエビデンスに基づく診療指針の作成 櫻井 晃洋	
参考資料	
1. 第1回班会議議事録	12
2. 第2回班会議議事録	15
3. 第3回班会議議事録	19
4. MEN1用改訂症例入力フォーマット	22
5. MEN2用改訂症例入力フォーマット	31
6. 症例登録依頼パンフレット	37
7. 症例登録条件	39
8. 多発性内分泌腫瘍症シンポジウムポスター	40
9. 四国家族性腫瘍シンポジウムポスター	41
10. 多発性内分泌腫瘍症東北シンポジウムポスター	42
11. 多発性内分泌腫瘍症情報サイト MEN-Net.org フェイスページ	43
12. 多発性内分泌腫瘍症診療指針項目案	44
III. 分担研究報告	49
1. MEN1における遺伝子型と臨床型の連関 小杉 眞司	50
2. MEN1におけるガストリノーマの臨床的特徴 今村 正之, 河本 泉	52
3. MEN1における悪性病変 鈴木 眞一	54
4. 遺伝子変異陰性のMEN1患者の臨床的特徴 梶 博史	56
5. MEN1遺伝子変異陰性患者における新規原因遺伝子解析 山田 正信	58
6. MEN2における甲状腺髄様癌の臨床的・遺伝学的特徴 内野 眞也	61
7. MEN2の甲状腺髄様癌に対する海外の診療指針とわが国の現状 清水 一雄, 三浦 大周	63
8. MEN2における褐色細胞腫の臨床的特徴 今井 常夫	65
9. MEN診療指針作成の基礎的検討 岡本 高宏	67
10. 地域におけるMEN診療ネットワークの構築 花崎 和弘	69
11. MEN患者・家族が必要とする支援 福島 義光	71
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	73
V. 研究成果の刊行物・別刷	



平成21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）

「わが国における多発性内分泌腫瘍症の診療実態把握とエビデンスに基づく診療指針の作成」研究班  
構成員名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
主任研究者	櫻井 晃洋	信州大学医学部 遺伝医学・予防医学	准教授
研究分担者	今井 常夫	名古屋大学 乳腺・内分泌外科	講師
	今村 正之	大阪府済生会野江病院	院長
	内野 眞也	野口病院 外科	部長
	岡本 高宏	東京女子医科大学 内分泌外科	教授
	梶 博史	神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・代謝・内分泌内科	特命准教授
	河本 泉	大阪府済生会野江病院 外科	部長補佐
	小杉 眞司	京都大学大学院医学研究科 健康管理学	教授
	清水 一雄	日本医科大学 外科学	教授
	鈴木 眞一	福島県立医科大学 乳腺・内分泌・甲状腺外科	病院教授
	花崎 和弘	高知大学教育研究部医療学系	教授
	福嶋 義光	信州大学医学部 遺伝医学・予防医学	教授
	三浦 大周	虎の門病院 乳腺・内分泌外科	医長
	山田 正信	群馬大学医学部 病態制御内科学	講師
研究協力者	新井 正美	癌研有明病院 遺伝子診療センター	医長
	五十嵐 健人	日本医科大学 外科学	講師
	岩谷 胤生	虎の門病院 乳腺・内分泌外科	医員
	小澤 厚志	群馬大学医学部 病態制御内科学	医員
	片井 みゆき	東京女子医科大学東医療センター 性差医療部・内科	准教授
	方波見 卓行	聖マリアンナ医科大学 代謝・内分泌内科	准教授
	神森 眞	金地病院	副院長
	菊森 豊根	名古屋大学医学部 乳腺・内分泌外科	病院助手
	杉谷 巖	癌研有明病院 頭頸科	副部長
	武山 浩	東京慈恵会医科大学 外科学	准教授
	中谷 中	三重大学医学部附属病院 オーダーメイド医療部	講師
	中山 智祥	日本大学医学部 臨床検査医学	教授
	沼部 博直	京都大学大学院医学研究科 健康管理学	准教授
	平川 昭平	横浜市立大学附属病院 一般外科	助教
	福島 俊彦	福島県立医科大学 乳腺・内分泌・甲状腺外科	学内講師
	堀内 喜代美	東京女子医科大学 内分泌外科	助教
	宮部 理香	東泉クリニック	副院長
	宗景 匡哉	高知大学教育研究部医療学系	助教
	山内 恵史	長野赤十字病院 糖尿病・内分泌内科	部長
	山崎 雅則	信州大学医学部 加齢総合診療科	助教
	佐藤 亜位	信州大学医学部 加齢総合診療科	医員
	丸山 史織	信州大学大学院医学研究科	大学院生
	羽深 美恵子	信州大学大学院医学研究科	大学院生
	赤間 孝典	信州大学大学院医学研究科	大学院生

# 厚生労働科学研究費補助金

## 総括研究報告書

研究種別	研究課題	研究機関	研究代表者	研究費
研究費	「がん」の発生メカニズムの解明	国立がん研究センター	佐藤 隆	1000万円
研究費	高齢者の認知機能低下の予防	国立高齢者総合研究所	田中 秀	500万円
研究費	感染症の発生と拡大のメカニズム	国立感染症研究所	山本 隆	800万円
研究費	環境と健康の関係の解明	国立環境研究所	鈴木 隆	600万円
研究費	労働者の健康と安全の確保	国立労働安全衛生研究所	高橋 隆	700万円
研究費	食生活と健康の関係の解明	国立健康・栄養研究所	斎藤 隆	400万円
研究費	高齢者の生活の質の向上	国立高齢者総合研究所	渡辺 隆	300万円
研究費	がんの予防と早期発見	国立がん研究センター	佐藤 隆	900万円
研究費	認知症の予防と治療	国立高齢者総合研究所	田中 秀	450万円
研究費	感染症の予防と治療	国立感染症研究所	山本 隆	750万円
研究費	環境と健康の関係の解明	国立環境研究所	鈴木 隆	550万円
研究費	労働者の健康と安全の確保	国立労働安全衛生研究所	高橋 隆	650万円
研究費	食生活と健康の関係の解明	国立健康・栄養研究所	斎藤 隆	350万円
研究費	高齢者の生活の質の向上	国立高齢者総合研究所	渡辺 隆	250万円
研究費	がんの予防と早期発見	国立がん研究センター	佐藤 隆	850万円
研究費	認知症の予防と治療	国立高齢者総合研究所	田中 秀	400万円
研究費	感染症の予防と治療	国立感染症研究所	山本 隆	700万円
研究費	環境と健康の関係の解明	国立環境研究所	鈴木 隆	500万円
研究費	労働者の健康と安全の確保	国立労働安全衛生研究所	高橋 隆	600万円
研究費	食生活と健康の関係の解明	国立健康・栄養研究所	斎藤 隆	300万円
研究費	高齢者の生活の質の向上	国立高齢者総合研究所	渡辺 隆	200万円
研究費	がんの予防と早期発見	国立がん研究センター	佐藤 隆	800万円
研究費	認知症の予防と治療	国立高齢者総合研究所	田中 秀	350万円
研究費	感染症の予防と治療	国立感染症研究所	山本 隆	650万円
研究費	環境と健康の関係の解明	国立環境研究所	鈴木 隆	450万円
研究費	労働者の健康と安全の確保	国立労働安全衛生研究所	高橋 隆	550万円
研究費	食生活と健康の関係の解明	国立健康・栄養研究所	斎藤 隆	250万円
研究費	高齢者の生活の質の向上	国立高齢者総合研究所	渡辺 隆	150万円
研究費	がんの予防と早期発見	国立がん研究センター	佐藤 隆	750万円
研究費	認知症の予防と治療	国立高齢者総合研究所	田中 秀	300万円
研究費	感染症の予防と治療	国立感染症研究所	山本 隆	600万円
研究費	環境と健康の関係の解明	国立環境研究所	鈴木 隆	400万円
研究費	労働者の健康と安全の確保	国立労働安全衛生研究所	高橋 隆	500万円
研究費	食生活と健康の関係の解明	国立健康・栄養研究所	斎藤 隆	200万円
研究費	高齢者の生活の質の向上	国立高齢者総合研究所	渡辺 隆	100万円
研究費	がんの予防と早期発見	国立がん研究センター	佐藤 隆	700万円
研究費	認知症の予防と治療	国立高齢者総合研究所	田中 秀	250万円
研究費	感染症の予防と治療	国立感染症研究所	山本 隆	550万円
研究費	環境と健康の関係の解明	国立環境研究所	鈴木 隆	350万円
研究費	労働者の健康と安全の確保	国立労働安全衛生研究所	高橋 隆	450万円
研究費	食生活と健康の関係の解明	国立健康・栄養研究所	斎藤 隆	150万円
研究費	高齢者の生活の質の向上	国立高齢者総合研究所	渡辺 隆	50万円
研究費	がんの予防と早期発見	国立がん研究センター	佐藤 隆	650万円
研究費	認知症の予防と治療	国立高齢者総合研究所	田中 秀	200万円
研究費	感染症の予防と治療	国立感染症研究所	山本 隆	500万円
研究費	環境と健康の関係の解明	国立環境研究所	鈴木 隆	300万円
研究費	労働者の健康と安全の確保	国立労働安全衛生研究所	高橋 隆	400万円
研究費	食生活と健康の関係の解明	国立健康・栄養研究所	斎藤 隆	100万円
研究費	高齢者の生活の質の向上	国立高齢者総合研究所	渡辺 隆	0

わが国における多発性内分泌腫瘍症の診療実態把握とエビデンスに基づく診療指針の作成

総括研究報告書

研究代表者 櫻井 晃洋 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座 准教授

研究要旨：多発性内分泌腫瘍症（MEN）の診療実態を把握し、わが国の医療体制の実情と患者の臨床像に即した診療指針を作成することを目的とし、以下の研究活動を行った。

- 日本人患者の診療情報を集積するための体制構築：関連学会の協力のもと、国内の医療者に向けて症例登録を依頼し、多くの登録を得た。
- 患者データ入力フォーマットの改良：単なる時間断面での診療情報ではなく、今後長期にわたって追跡調査が行なえるよう、入力情報の検討を行い、新たな入力フォーマットを作成した。
- 診療情報の登録とデータの解析：現在までに登録された症例について、その臨床的特性に関する予備調査を行った。
- 市民公開シンポの開催：国内医療者や患者・家族、一般市民への周知と啓発を目的としたシンポジウムを開催した。
- MENに関する啓発、情報公開を目的としたホームページを公開した。
- 地域における診療ネットワーク構築の試み：四国を地域ネットワーク構築のモデルと位置づけ、シンポジウムを開催して地域ネットワーク構築にあたっての問題点とその解決法について検討した。
- 患者が求める医療・心理・社会的支援の調査：患者およびその配偶者に対するアンケート調査を行なった。
- 新規原因遺伝子の検索：MEN1に関して最近報告された原因遺伝子につき、患者からの承諾、検体の搬送と解析の流れを構築し、実際の解析を開始した。
- 診療指針案の作成：MENの診療指針を作成するにあたり、記載すべき項目と作業の進め方について検討を進めた。

研究分担者

今井 常夫	名古屋大学医学部 乳腺・内分泌外科	講師
今村 正之	大阪府済生会野江病院	院長
内野 眞也	野口病院 外科	部長
岡本 高宏	東京女子医科大学 内分泌外科	教授
梶 博史	神戸大学大学院医学研究科 糖尿病・内分泌内科学部門	特任准教授
河本 泉	大阪府済生会野江病院 外科	部長補佐
小杉 眞司	京都大学大学院医学研究科 健康管理学	教授
清水 一雄	日本医科大学 外科学	教授
鈴木 眞一	福島県立医科大学 乳腺・内分泌・甲状腺外科	教授
花崎 和弘	高知大学教育研究部医療学系臨床医学部門 外科1	教授
福嶋 義光	信州大学医学部 遺伝医学・予防医学	教授
三浦 大周	虎の門病院 乳腺内分泌外科	医長
山田 正信	群馬大学医学部附属病院 病態制御内科学	講師

## A. 研究目的

多発性内分泌腫瘍症 (MEN) は若年期 (MEN1型では思春期以降, MEN2型では幼児期) に発症し, 生涯にわたって多数の臓器に新たな病変が出現する. このため罹病期間が長く, 定期検査や治療が繰り返されるとともに, 複数の診療科の関与が必要となる. 医療者における本症の認識は十分とは言えず, また特徴的な病変もないため, 本症に関心をもつ医療者がいる地域に患者が集中しているのが現状である. さらに遺伝性であるため, 患者は自身のことだけでなく, 血縁者や子どもの罹病についての悩みも抱える. 本症の原因遺伝子は判明しているが, 同一家系内でも臨床像の個人差が大きく, 将来的な健康予測は立てにくい.

本症については2001年に海外で診療ガイドラインが公表されたが, これはエビデンスに基づくものではなかった. このため諸外国では患者登録, データ集積が進められ, MEN2の甲状腺髄様癌については, 2009年に米国甲状腺学会が新たな指針を公表している. わが国においても, 1998年から2000年にかけて国立がんセンター研究助成金研究班 (山口建班長) がMEN2の診療指針案を作成したが, 最終的には一般に公開されるに至らなかった. また当時から約10年を経て, 海外を中心に多くのエビデンスが蓄積され, 現在の医療には適用しにくい部分も出てきている.

MEN1については, 日本において指針作成の取り組みはこれまでなされていない. またこれまでの症例検討では海外のデータをそのまま日本人患者に適用することの問題点も指摘されているし, 検査や治療については現在のわが国の保険診療制度下では扱いにくい事項も含まれている. 確定診断や発症前診断を目的とした遺伝学的検査も行われているが, その実態や遺伝子変異と臨床像との関連性の有無も不明である.

本研究はMEN診療経験の多い全国の医師を中心に研究班を構成し, 本症の診療実態を集積したデータベースを構築して日本人における本症の特徴を明らかにするとともに, 得られた情報を検索可能な形に整理し, 多くの医療者が利用できる情報発信基盤を整備, 提供するとともに, 最終的に蓄積されたデータを海外のそれと比較検討した上で, わが国の実情に即した診療指針の策定を目指すものである.

## B. 研究方法

### 1) 臨床情報

単なる時間断面での診療情報ではなく, 今後長期にわたって追跡調査が行なえるよう, 入力情報の検討を行った.

### 2) 症例登録

MENのような稀少疾患では可能な限り多くの症例情報を集積することが重要である. そのため, 関連学会員に登録を依頼するパンフレットを作成し, これを学会を通じて会員に送付した.

### 3) 登録情報の解析

研究班員が担当を分担し, これまでに登録された症例データをもとに, わが国のMEN患者の臨床的特徴を解析した.

### 4) 社会啓発・情報公開

本疾患についての認知度を高める目的で, 医療者, 患者・家族, 市民を対象とした公開シンポジウムを開催した. また情報発信のためのホームページを構築した.

### 5) 患者・家族の支援

本疾患の患者・家族が現在どのような支援を必要としているかを明らかにするため, 患者とその配偶者を対象としたアンケート調査を行なった.

## C. 研究結果

### 1) 臨床データ入力フォーマットの改訂

研究代表者が以前から自験例用に利用していた患者データフォーマットを試験的に研究分担者の施設で使用し, 将来にわたって記録収集と患者追跡に資することが可能なフォーマットを作成するために問題点を抽出し, 第2回の班会議で討議した. 検討した事項をもとに新たな入力フォーマットの作成に着手し, これは平成22年になって完成した. 以前のフォーマットで入力された情報については新たなフォーマットにデータを移行し, 不足する情報については担当医に直接確認して補完することとした. 改訂されたフォーマットは診断の経緯, 内科・外科治療の詳細, 病理診断, 術後治療, 経過等を網羅しており, これにより, 診療実態の解析と長期にわたる症例追跡および海外データとの直接比較が行なえる形が整った.

### 2) 症例登録の推進

研究代表者は平成16年(2004年)に、日本内分泌学会評議員、日本家族性腫瘍学会員、日本内分泌外科学会会員を対象に、MEN患者の診療の有無についてインターネットによる調査を行ったが、この時の調査では対象者の約15%が、診療経験があると回答した。この数字から、全国で把握されているMEN患者はMEN1, MEN2それぞれで約1000名程度と推測した。患者登録の依頼にあたっては、まず関連学会の協力を得ることとし、平成21年度中に日本甲状腺外科学会、日本内分泌外科学会からの協力を得て会員に症例調査票を送付した。日本内分泌学会に関しては、本年度は会員への調査の前段階として学会の臨床重要課題に応募し、平成22年度から正式に上記課題に採択されたため、調査は平成22年度以降に行う予定である。平成22年3月時点で、MEN1 396例、MEN2 244例の報告が得られ、うちMEN1 313例、MEN2 217例について詳細な臨床情報の登録が完了している。

なお、臨床データの集積にあたっては個人情報の保護に最大限の配慮をする必要があり、研究全体についてはその実施方法や情報管理法について信州大学医学部医倫理審査委員会による審査を受け、承認を得た。

### 3) 登録情報の解析

登録情報の解析は研究分担者が項目ごとに担当部分のデータを解析した。研究代表者は以下の部分を担当した。

#### a. MEN1の診断契機について

MEN1は多彩な病変がしばしば無症状で進行することや特異的な症状に乏しいことのために、早期に正確な診断をされていない例が多い。MEN1をより早期に診断するための要因ファクターを発見する目的で、これまでに登録されたMEN1患者情報から、臨床症状の出現と最終診断時期との間隔につき解析した。初期診断で43%の患者が無症状であり、健診やMEN1患者の家族スクリーニング、又は医療機関受診時に偶然認められた高カルシウム血症で診断されていた。有症状者で多かった初発症状は、尿路結石(20.9%)、消化性潰瘍(18.3%)、低血糖(10.3%)、無月経(7.6%)であった。尿路結石患者の36%が初発発作時に副甲状腺機能亢進症と診断されたが、別の36%の患者ではその診断まで10年以上要した。消化性潰瘍診断時に37.5%の患者で副甲状腺

機能亢進症と判明したが、32%はその診断に10年以上かかっていた。無月経の患者の26%は10年以上を経て下垂体腫瘍の診断を受けていた。初発症状出現時期と内分泌腫瘍の診断時期とに大きな隔たりがあり、MEN1の共通症状は泌尿器科医や消化器病医、産婦人科医によって診断・治療されることが多いと考えられる。また一病変が診断されてもその他の病変に対する検索が十分行なわれない場合もある。これら医療関係者におけるMEN1の認知度を高める取り組みが必要は不十分であると考えられる。

#### b. MEN1のインスリノーマについて

多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)では過半数の罹患者に膵消化管内分泌腫瘍が発生する。この中でもインスリノーマは低血糖という明瞭な臨床症状によって発見されることが多く、このためインスリノーマをきっかけとしてMEN1と診断される発端者も少なくない。現時点で解析可能な313例のうちインスリノーマは39例(12.5%)に記載があり、診断時年齢は $33.5 \pm 17.5$ 歳(8-68歳)であった。特に成人前の発症が11名におよび、そのうち7名は家系内の発端者となっていた。こうした若年発症例はガストリノーマや非機能性腫瘍では認められなかった。インスリノーマの再発は3例に認められ、いずれも20歳代前半までに初発病変の核出術を受けていた。腫瘍径は、 $24.5 \pm 17.8$  mm(1.5-65 mm)で、術式は体尾部切除と腫瘍核出術がほぼ同程度であった。診断時に確認できた膵腫瘍が1個のみであったのは9例だけで、それ以外では複数の腫瘍が確認されていた。これはインスリン産生腫瘍の同定と術式決定に苦慮する原因となる。

### 4) 社会啓発・情報公開

#### a. シンポジウム

MENについて医療者の認識を高め、患者データの登録を促進する目的で、平成21年度は以下に記載する3回のシンポジウムを開催した。

多発性内分泌腫瘍症シンポジウム「診療ネットワーク・情報ネットワークの構築のために」

日時 平成21年11月14日(土) 14:00-16:30

場所 女性と仕事の未来館 4階ホール

参加者 80名

【プログラム】

1. よりよいMEN診療実現のために 櫻井晃洋
2. MEN1の診断と治療 堀内喜代美 (東京女子医科大学)
3. MEN2の診断と治療 今井常夫
4. 患者の立場から: 患者からの要望 患者会代表
5. 疾患登録の意義と課題 鈴木眞一
6. まとめ 岡本高宏

四国家族性腫瘍シンポジウム (VHLとMENの合同シンポジウム)「診療ネットワーク・情報ネットワークの構築のために」

日時 平成21年11月28日 (土) 15:00-18:00

場所 サンポートホール高松 61会議室

参加者 60名

【プログラム】

1. 基調講演 執印太郎 (高知大学)
2. VHLの診断と治療: 現状と課題 執印太郎
3. MEN1の診断と治療: 現状と課題 櫻井晃洋
4. MEN2の診断と治療: 現状と課題 木原実 (隈病院)
5. 患者の立場から 患者様代表 (仁淀病院院長松浦先生の紹介)
6. 疾患登録の意義と課題 花崎和弘

多発性内分泌腫瘍症東北シンポジウム

日時 平成22年1月23日 (土) 15:00-17:00

場所 仙台国際センター

参加者 40名

【プログラム】

1. よりよいMEN診療実現のために 櫻井晃洋
2. MEN1の診断と治療 鈴木眞一
3. MEN2の診断と治療 内野眞也
4. 患者の立場から 患者代表
5. 東北家族性腫瘍ネットワークとの連携 野水整 (星総合病院)

b. ホームページ

MENについて医療者の認識を高めるとともに、患者・家族への情報提供、一般市民へ向けた啓発活動の一環として、ホームページを作成、公開した。

5) 患者・家族の支援

多発性内分泌腫瘍症は生涯にわたって検査や治療が続く遺伝性疾患であるが、実際に患者と

その家族がどのような支援を必要としているかについてはこれまでに検討がなされていない。本研究班ではMEN1患者および家族を対象に、現在の診療の状況や患者・家族の思い、当事者が望んでいる支援などについて調査を実施した。対象は調査協力を依頼して承諾が得られた30名およびその配偶者24名で、質問票の回収状況は患者用が回収数29名 (回収率96.7%) 有効回答29名、配偶者用が回収数23名 (回収率95.8%) 有効回答22名であった。

回答者は、患者、配偶者とも広い年齢層に分布しており、男女比はほぼ半々だった。診断時の状況では、家族歴や遺伝学的検査が診断の根拠となった患者はそれぞれ全体の79%、52%であった。診断を告知された時点では、患者、配偶者とも驚きや不安とともに、具体的な心配として「子どもへの遺伝」、「今後の症状」、「今後の治療」をあげる回答が多く、時間が経過するにともない、不安が軽減したという回答が多かったが、一方で子どもの遺伝に関する問題や病状の進行にともなう心配は増していくことが推測された。患者や配偶者が必要としている支援では、診断当初は病気に関する情報や医療に関する情報を求める割合が多かったが、時間の経過とともにこれらは徐々に減少し、治療以外の日常生活や人的支援を求める傾向がみられた。配偶者も患者と同じ傾向を示した。

MEN1のように罹病が長期にわたる遺伝性疾患では、病変の治療のみでなく、患者・家族のさまざまな思いや要望に応じることができるような支援体制が必要である。特に本症のように患者数が少ない疾患において、居住地に関係なく支援が行える (支援がえられる) ためにはどのような体制が望ましくかつ実現可能であるか、今後検討を重ねていく必要がある。

D. 考察

MENは多数の臓器の定期検査や治療を要し、もともと患者の負担が大きい疾患であるが、標準的な診断・管理・治療法が確立しておらず、また医療者における認識も不十分であるため、多くの患者は病状が進行してから診断されているのが実情である。診断・治療の遅れは治療成績や生命予後をさらに悪化させ、このことはより多額の医療費を要するのみならず、長期にわたる治療のため

に患者や家族により大きな時間的, 経済的, 社会的負担を強いることになる。罹患者は30歳代から50歳代が多く, 就労の中断など社会的な人的資源の喪失にもつながっている。

今年度の本研究班の活動により, わが国においてMEN患者の臨床情報を集積・解析し, 長期追跡できる体制が構築された。また医療者および市民にむけての啓発活動を積極的に展開し, 多くの成果を得ることができた。多くの医療者のMENに対する認識を高めることは, 長期的には遺伝性疾患に対する正確な理解を深めることにもつながる。これは, わが国で不十分とされている国民の遺伝リテラシーの向上のために, 多くの医療者が積極的に貢献できるようになるという意味でも意義は大きい。

本研究の成果をもとに診療指針の目次案を作成した。しかしながら現時点の情報では日本人患者の特徴や日本の医療制度に即した診療指針を作成するにはまだ情報の解析が不十分である。現時点では欧米のガイドラインに準拠した指針案を準備しており, 今後エビデンスに基づく指針とするために上記解析をさらに進めていく。今後はよりデータベースの充実と海外のデータとの比較, 論文の評価などを通じて, 日本の医療体制と日本人患者の臨床的特徴を加味した, 有用性の高い診療指針を作成していく必要がある。

## E. 結論

MENの診療実態把握を目的とした患者情報登録システムの構築, 患者情報入力フォーマットの改良, 啓発目的のシンポジウムなど, いずれも順調に推進できた。また日本内分泌外科学会と日本甲状腺外科学会からは本研究班の活動に関して全面的な後援を得ることができ, さらに日本内分泌学会でも研究代表者が提案した「多発性内分泌腫瘍症の診療実態調査と診療指針の作成」が臨床重要課題に採択され, 今後は学会の支援を受けてより大規模に症例調査などの活動が行なえることになった。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Sakurai A, Murakami A, Sano K, Uchino S, Fukushima Y: Unusual clinical and pathological presentation of neuroendocrine tumor associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr J* 56: 887-895, 2009

2) 櫻井晃洋, 福嶋義光: 遺伝医療に必要な体制と人材. *ホルモンと臨床* 57: 211-216, 2009

3) 櫻井晃洋: 遺伝子変異による内分泌性高血圧. *最新医学* 64: 2262-2269, 2009

4) 鈴木眞一, 櫻井晃洋, 内野眞也, 宮内昭, 今村正之: MENコンソーシアムの設立からみた本邦のMEN1について. *内分泌外科* 26: 208-212, 2009

### 2. 学会発表

1) Imai T, Sakurai A, Uchino S, Okamoto T, Miyabe R, Kikumori T, Kosugi S, Sugitani I, Hirakawa S, Shimizu K, Hanasaki K, Kaji H, Suzuki S, MEN Consortium of Japan: Familial pheochromocytoma in Japan: A national registry data analysis. 12th Congress of the Asian Association of Endocrine Surgeons Tokyo, Japan.

2) Suzuki S, Sakurai A, Uchino S, Imamura M, MEN Consortium of Japan: Multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1 in Japan. 14th International Congress of Endocrinology Kyoto, Japan, March 26-30.

3) 酒井圭一, 村岡尚, 八子武裕, 青山達郎, 本郷一博, 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)下垂体腺腫の治療経験. 第26回信州内分泌談話会 松本

4) Sakurai A, Uchino S, Suzuki S, Imamura M, MEN Consortium of Japan: Establishment of Study Group of Multiple Endocrine Neoplasia in Japan (MEN Consortium of Japan). 41th European Society of Human Genetics Conference Wien, Austria.

5) Maruyama S, Sakurai A, Fukushima Y: Support for patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and their spouses: What do they want? 41th European Society of Human Genetics Conference Wien, Austria.

6) 櫻井晃洋, 内野眞也, 鈴木眞一, 今村正之, MENコンソーシアム: 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアムの活動状況報告. 第15回日本家族性腫瘍学会学術集会 東京

7) 丸山史織, 櫻井晃洋, 福嶋義光: 多発性内分泌腫瘍症1型患者とその家族への支援のあり方について—患者・家族の思いに関する調査—. 第15回日本家族性腫瘍学会学術集会 東京

8) 鈴木眞一, 櫻井晃洋, 内野眞也, 今村正之: MENコンソーシアムの設立による本邦のMEN1における膵消化管内分泌腫瘍の検討. 第64回日本消化器外科学会総会 大阪

9) 桐林和代, 鳥嶋雅子, 小野晶子, 櫻井晃洋, 小杉眞司: 多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)における臨床経過と遺伝子型の検討. 第33回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 西宮

10) 櫻井晃洋, 内野眞也, 鈴木眞一, 小杉眞司, 福嶋義光, 今村正之: 多施設共同の多発性内分泌腫瘍症データベースの構築. 第16回日本遺伝子診療学会大会 札幌

11) 桐林和代, 鳥嶋雅子, 村上裕美, 荒井優気,

沼部博直, 櫻井晃洋, 小杉眞司: MEN1の遺伝子診断における血縁者の特徴の検討. 日本人類遺伝学会第54回大会 東京

12) Maruyama S, Sakurai A, Fukushima Y: Support for patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and their spouses: what do they want? 59th Annual Meeting of the American Society of Human Genetics Honolulu, USA

13) Suzuki S, Sakurai A, Uchino S, Imamura M, MEN Consortium of Japan: Multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1 in Japan. 9th Asia Oceania Thyroid Association Congress Nagoya, Japan

H. 知的所有権の出願・取得状況  
該当なし



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）「わが国における多発性内分泌腫瘍症の  
診療実態把握とエビデンスに基づく診療指針の作成」研究班 平成 21 年度第 1 回班会議  
兼 MEN コンソーシアム第 1 回総会

議事録

日時：2009 年 5 月 29 日（金） 18:00～19:00

場所：岡山コンベンションセンター 301-2 会議室

司会：信州大学医学部 遺伝医学・予防医学 櫻井晃洋

書記：信州大学大学院遺伝カウンセリングコース 丸山史織，羽深美恵子

出席：22 名

1. 名簿，会則，覚書の確認

(1) MEN コンソーシアムを設立した経緯

司会より，現在の日本における MEN 診療では，個々の臨床経験が全体に活かされることなく個人の経験にとどまり，エビデンス構築の取り組みがなされていないことに危惧を感じ，データを蓄積しエビデンスを構築していく自主的な研究グループとして MEN コンソーシアムを設立した経緯について説明があった。

(2) MEN コンソーシアム会員名簿，厚労研究班の名簿確認

名簿の記載に関し変更や訂正がある場合は，コンソーシアム代表世話人の信州大学櫻井へ連絡するよう依頼があった。

(3) コンソーシアム会則

以下の条文につき確認と説明があった。

－第 2 条（事務局）

コンソーシアムの事務局は信州大学遺伝医学・予防医学講座におき，今年度は事務担当者への謝金を厚労省科学研究費をもってあてることが報告，了承された。

－第 14 条（世話人および顧問）

世話人および顧問の任期は 2 年であり，2010 年の 3 月 31 日には役員の改選となること，改選の方法は，会則に基づいて代表世話人が推薦し，会員の過半数の賛成をもって承認されること，次回役員は信州大学櫻井が推薦することが報告，了承された。

－第 22 条（会則の変更）

会則の変更に関する動議の出し方については特に定めていないので，メーリングで提案するか，あるいは信州大学櫻井あて直接提案することです承された。

(4) MEN コンソーシアム入会に関する覚書

覚書の内容について，問題点や変更すべき点があれば，コンソーシアム代表世話人の櫻井へ，もしくはメーリングリストに直接提案することとした。

2. 厚労省研究班と MEN コンソーシアムとの関係について

司会より，MEN コンソーシアムは今後長年にわたって活動を継続していく前提であること，一方厚生労働科学研究費は MEN の診療指針の作成を目標とした 3 年期限のものであり，今後 3 年間はコンソーシアムの活動と厚生労働科学研究がオーバーラップしていくことについて説明があった。

3. データ集積の現状について

- コンソーシアム参加施設と各施設からの症例登録状況について説明があった。
- 日本医科大学の症例数について記載漏れがあったため、追加された。
- 登録データの更新は年1回とし、毎年1~3月の間に更新作業を進め、新年度に向けて新しいデータベースを作成することが了承された。事務的業務を担当する方に謝金を支払うことが可能である旨が報告された。
- 現在、2009年度版を作成中ということになり2010年に更新することになる。データ更新の内容は、患者のその後の経過や新たな病変の発生、治療状況、死亡状況など。

#### 4. 症例登録条件について

- 診断が疑わしい症例の登録については、基本的に疑わしい症例は全て登録し、解析の段階で除外していくこととなった。MEN2については、家族歴がある場合には甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、副甲状腺機能亢進症のいずれか1病変が確認できれば登録対象とした。
- 家族性褐色細胞腫は対象としないことが了承された。
- 死亡例や以前フォローしていたが現在は通院していないといったケースも登録することとした。
- 初診は自施設で診たが、現在はほかの関連機関でフォローされているケースも拾い上げが可能な範囲で登録することが了承された。その際、重複がないように事務局で疾患、性別、生年月日をもとにチェックを行なう。現時点では重複しているデータはないが、今後はそういったケースが出てくる可能性があるため、各研究分担者・協力者に直接問い合わせることで了承が得られた。
- 診断がついた医療機関がどこであっても問わないとすることで了承された。

#### 5. フォーマット入力およびデータ更新について

- 今村先生からMEN1の膵消化管腫瘍は、膵、胃、十二指腸、小腸を分け、それぞれの部位での腫瘍個数を記載すること、胃十二指腸カルチノイド腫瘍の欄は削除することが提案され、了承された。
- MEN1の胸腺・気管支カルチノイドの欄は胸腺・気管支腫瘍とすることが提案、了承された。
- 入力項目、選択肢について、追加や訂正すべき点があれば、適宜信州大学櫻井へ連絡をすることとした。

#### 6. 遺伝子解析について

- MEN1の遺伝子解析はファルコバイオシステム社に依頼。経費として本年度140万円を献上している。遺伝子解析の適応があると判断され、患者の希望/同意がある場合は研究班で費用を負担するかたちで検査を実施する方針が報告された。該当者がいる場合は、まず信州大学の櫻井にメール等で連絡し、連絡を受けて櫻井がファルコバイオシステム社に連絡、ファルコバイオシステムズ社から担当医に資材や依頼用紙が送られるという流れが了承された。研究用依頼用紙は5枚つづりで識別番号のみで再連結できるかたちになっている。
- MEN2の遺伝子解析(*RET*)は野口病院で実施する。料金は発生しない。内野医師からの追加説明があり、野口病院における先進医療遂行との関係で、先進医療に申請していただきたい場合は内野医師から依頼がある。依頼される施設とされない施設とがあり、被検者の負担が異なってくるが、その違いは将来的な一般医療化への一歩ということで協力願いたいと依頼、了承を得られた。
- 遺伝子解析に際しては遺伝カウンセリングが適切に行われることが必須であるため、しっかりとしたプロセスを踏むことについて確認がなされた。遺伝カウンセリング体制がない施設の場合は横の連携を活かして紹介などを行い確実に遺伝カウンセリングを実施することを確認した。

—遺伝子変異が見つからない MEN1 症例に対する *CDKN1B* 遺伝子解析研究への協力依頼が群馬大学からあった旨報告された。本研究は別個に倫理審査と共同研究申請が必要となるため、体制が整い次第班員に連絡することとした。

## 7. 解析研究計画

## 8. 研究発表における共著者，共同演者のルールについて

—今後取り組むべきテーマをまず世話人を中心にリストアップし，その上でテーマごとに分担を依頼していく方針が提案され，了承が得られた。特定のテーマに対する取り組みの申し出があれば配慮すること，テーマは積極的に提案していただきたい旨も提案された。

—今後，共著，学会発表のルールについても提案が依頼された。

## 9. 患者会結成に向けての活動について

—司会より，本年4月に松本市で行なわれた患者の集まりの概要について紹介があった。

—特定疾患に認められるためにも，医療としての支援を認められるためにも患者会が重要となる。患者・家族にもこうした重要性を自覚していただく必要があり，来年以降は患者主催での会合の実施を念頭に置いていることが紹介された。

## 10. 今後の活動について

次回：8月29日（土）松本市で開催

検討事項，解析部分の検案，症例報告などを計画

週明けに班員の出欠予定を問い合わせる予定

第3回：11月14日（土）東京で開催

患者・家族を対象とした講演会と班会議を予定

各地区でのPRを依頼。MENに関する講演会，シンポジウムの開催を依頼。

協力施設として50～60施設は確保したいと考えているため協力を依頼。

## 11. その他

—ファイルメーカーPro10の研究費による購入が可能。

—すでに所有しているファイルメーカーのバージョンアップ，新規購入どちらも可能である。信州大で一括購入するため，近日中に希望を伺うので返事をいただきたい旨を説明，了承を得た。

### ◎まとめ

・司会より，今後も活発な活動として実施していきたい，厚労科研の期限である3年間にとらわれることなく永続的なものとしたので協力をお願いしたい旨コメントがあった。

・今村先生より，研究解析計画のテーマや発表形式，共著者や共同演者のルール作りが大切であり，これから伸びていく人の業績のためにも十分な配慮が必要である旨コメントがあった。

記録：信州大学 羽深美恵子，丸山史織

2009. 6. 8

日時：2009 年 8 月 29 日（土曜日）14 時～19 時

場所：信州大学

総合司会：信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座 櫻井晃洋

書記：信州大学大学院遺伝カウンセリングコース 丸山史織，赤間孝典

出席：27 名

## 議事録

### I. 症例登録

#### 1) これまでに集積されたデータの概要について

MEN コンソーシアムによる調査結果の報告

- ・ MEN1（鈴木）：対象施設 20 施設，208 症例の報告
- ・ MEN2（内野）：対象施設 10 施設，217 症例の報告

→大体予想どおりのデータがでた。今後、これらの細かい分析を進めるとともに、さらなる登録施設からの情報の集積が必要。

#### 2) 登録フォーマットの見直しについて

MEN1 膵消化管腫瘍

- ・ 膵消化管腫瘍とカルチノイドの両方の項目に消化管内分泌腫瘍の記載が可能である点について。

→まとめて膵消化管腫瘍にする。さらに消化管と膵，転移/再発に細分化。

この中にカルチノイドという概念を含むとするならば、その部位を、胃，十二指腸，空腸～横行結腸，下行結腸～直腸と分ける（案）。

→項目が重複してしまうので，データを拾う時も大変になる。

胸腺カルチノイドも連続性のあるものなので悪性と良性もあるので，カルチノイドだけで分類するのは難しい。胸腺・気管支腫瘍というタイトルにして病理の情報も入れることができるようにする。

- ・ 病理の項目も膵と消化管という項目で分けるが，カルチノイドという言葉は残すかどうか？

→過去の症例も登録するため，データを読み替えるときにカルチノイドという言葉がないと現段階では整理する時点ですり合わせが難しいので，残す方針とする。

MEN2 褐色細胞腫

今までのデータを移行できるように項目を調整

- ・ 部分切除後，術後の項目追加
- ・ 集学的治療の項目は削除
- ・ 診断・悪性の根拠の項目に関して言葉を考えて追加をする  
（悪性→臨床的に病理で悪性をつくのは 3 番のみとなる）

#### 3) 今年度末のデータ更新について

- ・ 河本先生と今井先生の案をもとに，バージョン 2 ということで今後変更していく。

11 月の班会議で新しいバージョンに移行することの了解をえる

- ・ 1 月から 3 月 → 先生方に書き換えをして送り返してもらう

変更のあった方のデータは追加で。新規は初めから。

#### 4) データベースの頒布法について

- ・データベースの改定と活用 ～どのように先生方に提供・共有していくか～  
→公表してある全体としてのデータは自由に使用できる。  
全体のデータの中の個人のデータに関しては、多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム会則（第17条）に則って利用申請を提出する。

#### 5) 規約・会則について

- ・コンソーシアム顧問1名から2名にという案（隈病院の宮内先生を顧問に）  
宮内先生にもメンバーに加わっていただき、国内の全体像を把握していきたい。  
コンソーシアムでの承諾を得てから顧問としてお迎えする

## II. 研究班活動（厚労班）

#### 6) 国内医療者への周知について

MEN 症例登録のお願いのチラシ

→内分泌学会代議員 1000 人程度，内分泌外科学会にも配布する。

→チラシの内容の改善点：

「詳細なデータ」という言葉はあまり期待をもたせることになるので省略  
<改定版の内容はメーリングリスト等で通知する>

#### 7) 地域ネットワークの構築について

東北地方

- ・10月の日本内分泌学会東北地方会を福島市で開催。  
櫻井先生にMENコンソーシアムの話提供してもらう。
- ・1月23日（土曜日午後）仙台国際センターにて  
東北家族性腫瘍学会と共催で，本コンソーシアムのシンポジウムを開催する。
- ・ホームページや学会のリストなどを使ったネットワークを用いてアピール。

四国地方

- ・11月28日（土曜日 15時～18時） サンポートホール高松にて  
患者さんからの公演→1名承諾をえた。

#### 8) 遺伝子解析の状況について

- ・MEN1については現在まで8例がファルコで解析されている。
- ・RETは野口病院にて現在まで7例解析している。  
変異の有無をコンソーシアムに報告書提出。
- ・検査会社には原則として，遺伝子多型のデータも含めたフルシーケンスのデータを提供していただくようにする。
- ・努力目標的に過去のデータも分かっているものは入れられるようにしておいたほうがよい。
- ・検査会社からの結果開示について，サマリーと詳細コメントをつけるようにしてもらうというガイドラインを作成中（小杉）
- ・ファルコと契約していない場合は？  
→現時点では病院とファルコとの契約は不要。  
コンソーシアムからの研究費で支払うので櫻井に直接連絡を。

#### 9) 診療指針（案）作成について

研究期間が原則1年間（平成21年度）となり，それまでに診療指針を作成するように厚労省から通達が来た。現状把握を行って，今後の見通しがつくところまで今年度中に進めないとならない状況となっている。研究のアウトラインを早急に立てて，先生方の意見をもらう。

#### 10) 研究報告書作成について

各先生方の報告課題が重複しないようにする。

報告書は文献の紹介だけでなく，さらに日本の現状や課題，今後の活動をわかるように記載

してもらおう。

### III. 研究活動

#### 1 1) 新規研究テーマの提案

<河本> ガストリノーマの術式と予後 ～海外との比較～

- ・術式やその成績について、海外のものは文献から、日本のものはアンケート調査していく。  
MEN については、コンソーシアムのデータを利用する。  
MEN を見逃していると施設がまだ多いので、アンケートのフォーマットなどを工夫して、データ収集には注意していく。
- ・アンケート調査から MEN と判断できる症例に関しては、登録を促していく。

<櫻井> 非機能性膵腫瘍の経過と予後

- ・非機能性膵内分泌腫瘍患者の臨床経過。
- ・術式別の術後の糖代謝変化の検討。  
→データベースを利用し、追跡調査させていただくので、計画を再検討しファイルを先生方にメール。協力いただける先生には個別に対応。

<梶> 副甲状腺機能亢進症と acromegaly 合併例について

- ・先端巨大症と副甲状腺機能亢進の合併例についての考察の報告
- ・MEN の新しい遺伝子変異など、症例登録条件の「その他」に含まれる研究なので、これからのコンソーシアムのデータ集積に重要であり登録していただく。

<山田> MEN1 遺伝子変異陰性例における CDKN1B 遺伝子解析

- ・MEN1 陰性例について、MLL, p27, p18 の研究 (MEN4)。  
どのような phenotype が起こるか不明。
- ・登録されている人の中で MEN1 遺伝子変異が陰性、さらに MLPA で否定された条件の上で、協力が得られた人を対象として分析していく。
- ・倫理審査通った時点で先生方へメールする

<小杉> Mutation DB 構築について：HVP への参画ともからめて

- ・慶応大学 Mutation view (java・HTML) はとても見やすいデータベース。  
しかし、MEN については新しい情報が十分でない。
- ・データベース情報の中に、症例のケースの変異を含む情報をケースレポート、ケースシリーズとして Publish したか、その文献情報を入力する。  
→Publish 済みとかの項目追加。  
遺伝子検査を受けた時期の項目追加
- ・新規変異をまとめて論文化する。
- ・日本人 MEN1 データベースを作成する。  
→慶応の Mutation view がどこまで書き込めるものなのか確認が必要
- ・MEN1/MEN2 の変異解析に伴う社会的側面を含めた種々の研究
- ・HVP への参画について、基本的には参加すべき。  
しかし、何をどこまで登録するのかとか、どのように管理していくかがまだクリアできていない状況。→検討が必要

#### 1 2) 来年度日本内分泌外科学会への参画について

日本内分泌外科学会 2010 年 6 月 11 日-12 日

- ・塚田先生、宮内先生にこのコンソーシアムの存在を伝えたほうがよい
- ・一般演題として発表をコンソーシアムから数名にお願いするか？
- ・アジア内分泌外科学会が来年 3 月に清水先生が会長で開催される（国際内分泌学会の 1 週間前）。11 月末まで（プログラムの修正は 12 月まで可能）抄録を提出すれば、シンポジウム

を組むこともできる。

事務局は五十嵐先生が担当しているので、協力していただく。

→来年、mTOR インヒビターの治験研究結果発表ある（9～10月）

ウロロジブランチの研究班がマネージメントしているので、その中の先生はどうか。

2年連続型でコンソーシアムやMENをアピールしていく計画

#### IV. 広報活動

##### 1 3) ホームページの構築について

- ・UMINへ申請

一般向けも含めたデザインをつくるというところは業者に依頼

##### 1 4) 多発性内分泌腫瘍シンポジウム 11月14日（土曜日）の講演会について

- ・一般の方向けの講演なので、一般の方にどうアピールするか。

東京女子医大とコンソーシアムのホームページとのリンクさせてもらいたい。

ニューズレターから発信と医師にも患者さん用として渡していただく。

A2ポスターとA4チラシを特に関東圏の病院へ配布（女子医大のほうでどの病院に送るかはピックアップする）。

ポスター30部、チラシ100部準備する。

#### V. 報告

##### 1 5) 厚労省医薬食品局への意見提出

- ・サンドスタチン（LAR）の保険適応拡大など申請提出した。

##### 1 6) 患者会結成の動きについて

- ・9月中にMEN患者会発足予定。

- ・その中の方に11月のシンポジウムに来ていただいて、患者さんにアピールしていただく。

##### 1 7) 難病情報センターホームページについて

- ・難病情報センターホームページへの名簿をアップした。

##### 1 8) 厚労省からの医療費調査について

- ・分かりにくい点を\*で補足したデータが厚労省にいつている。

記録：信州大学 赤間孝典 丸山史織