

登坂雅彦, 山田正三, 森昌朋: gsp変異とオクトレオチドのMLL/p27Kip1経路刺激作用. 第36回日本神経内分泌学会学術集会 北九州

2) 田口亮, 山田正信, 梅澤良平, 堀口和彦, 橋田哲, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森昌朋: DP1ノックアウトマウスの作製と解析. 第36回日本神経内分泌学会学術集会 北九州

3) 小澤厚志, 山田正信, 森昌朋: MEN1遺伝子ヘテロ欠損マウスにおける膵内分泌腺腫瘍の定量的解析. 第82回日本内分泌学会学術集会 前橋

4) 橋田哲, 山田正信, 渋谷信行, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森昌朋: 再発を繰り返したSDHB遺伝子変異による家族性paragangliomaの1例. 第82回日本内分泌学会学術集会 前橋

5) 松本俊一, 橋本貢士, 石田恵美, 堀口和彦, 吉野聡, 梅澤良平, 中島康代, 橋田哲, 渋谷信行, 佐藤哲郎, 山田正信, 森昌朋: 下垂体前葉においてProopiomelanocortin (POMC) 遺伝子はLiver X receptor (LXR) α により制御される. 第82回日本内分泌学会学術集会. 前橋

6) 佐藤哲郎, 吉野聡, 登丸琢也, 石塚高広, 中島康代, 橋田哲, 渋谷信行, 橋本貢士, 山田正信, 森昌朋: マウスレプチン受容体遺伝子プロモーター領域の解析. 第82回日本内分泌学会学術集会 前橋

7) 橋本貢士, 石田恵美, 松本俊一, 田口亮, 片野明子, 堀口和彦, 吉野聡, 梅澤良平, 中島康代, 橋田哲, 渋谷信行, 佐藤哲郎, 山田正信, 門傳剛, 森昌朋: バルプロ酸ナトリウムは甲状腺ホルモン不応症の遺伝子発現異常を改善する. 第82回日本内分泌学会学術集会 前橋

8) 吉野聡, 佐藤哲郎, 登丸琢也, 清水弘行, 有山泰代, 石塚高広, 橋本貢士, 山田正信, 森昌朋: PPAR γ の転写活性型共役因子PDIP1ノックアウトマウスにおける低TG血症および肥満抵抗性の分子病態解析. 第82回日本内分泌学会学術集会 前橋

9) 石田恵美, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 岡田秀一, 山田正信, 清水弘行, 森昌朋: 摂食抑制蛋白nesfatin-1の細胞内シグナル伝達とMelanocortin Receptorの関与. 第82回日本内

分泌学会学術集会 前橋

10) 堀口和彦, 山田正信, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森昌朋: オクトレオチドによるMLL転写制御機構. 第82回日本内分泌学会学術集会 前橋

11) 中島康代, 山田正信, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 森昌朋: 視床下部TRHの新たなTSH発現制御機構の発見. 第82回日本内分泌学会学術集会 前橋

12) 山田正信, 堀口和彦, 小澤厚志, 森昌朋: 下垂体腺腫 最近の展開 下垂体腺腫薬物療法の分子メカニズムと腫瘍発生の接点. 第82回日本内分泌学会学術集会 前橋

13) 堀口和彦, 山田正信, 細谷剛, 橋本貢士, 佐藤哲郎, 山田正三, 森昌朋: 潜在性中枢性甲状腺機能低下症という新たな概念. 第106回日本内科学会総会・講演会 東京

14) Satoh T, Ishizuka T, Yoshino S, Tomaru T, Katano A, Nakajima Y, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Yamada M, Mori M: Roles of 19S Regulatory Particles of 26S Proteasome in Ligand-induced Promoter Loading of Thyroid Hormone Receptor. 9th Asia and Oceania Thyroid Association Congress Nagoya Japan

15) Shibusawa N, Garay Guerrero J, Horiguchi K, Nakajima Y, Hashimoto K, Satoh T, Yamada M, Mori M: Effect of Thyrotropin-releasing hormone (TRH) on gene expression in the islet of Langerhans of the pancreas: microarray hybridization analysis of TRH-deficient mouse. 9th Asia and Oceania Thyroid Association Congress Nagoya Japan

16) Ozawa A, Yamada M, Koibuchi Y, Horiguchi J, Horiguchi K, Shibusawa N, Hashimoto K, Satoh T, Mori M: Expression level of p18, but not p27, is reduced in thyroid tumors. 9th Asia and Oceania Thyroid Association Congress Nagoya Japan

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

分担研究報告書

MEN2における甲状腺髄様癌の臨床的・遺伝学的特徴

研究分担者 内野 眞也 野口病院外科 部長

研究要旨：日本人MEN2患者の甲状腺髄様癌について、これまでに登録された臨床情報からその特徴を検討した。診断時年齢が高いこと、甲状腺髄様癌発見時にMEN2と診断されていないために不完全な手術が行なわれている例が少なくなかった。本症の認識を高めるための啓発活動をさらに推進していく必要がある。

A. 研究目的

MEN2の甲状腺髄様癌は遺伝子検査による未発症者の診断が可能となり、その臨床対応は特に海外において大きく変化した。わが国でも遺伝情報による診療方針決定がなされるようになったが、特に未発症小児に対する治療方針は海外とはやや異なっており、海外にみられるような早期の対応はあまり行なわれていないのが現状と思われる。日本人患者にもっとも適切な診療指針を策定していくにあたっては、日本人患者の自然歴や治療内容など、現在のわが国におけるMEN2の診療実態を把握する必要がある。

B. 研究方法

MENコンソーシアムに登録された診療情報のうち、MEN2の甲状腺髄様癌に関連する部分を抽出し、その特徴について検討した。

C. 研究結果

MEN 2の症例に関しては、10施設から計217例の登録がなされた。MEN 2診断時平均年齢は40.8 ± 18.8歳で、診断時既に家族性が明らかであったものは87%で、残りは診断時散发性と考えられていたか、あるいは家族性との鑑別が困難な症例であった。臨床病型別では、MEN 2A 180例（83%）、MEN 2B 10例（5%）、FMTc 25例（12%）であった。

既に甲状腺髄様癌を発症していたのは185例（85%）であり、腫瘍径は19.8 ± 15.1mmで、83%は甲状腺内に多発していた。177例に手術が施行され、139例に甲状腺全摘が施行されていた。ほと

んどすべての症例で最低限気管周囲のリンパ節郭清がなされており、リンパ節転移は55%の症例に認められた。術後反回神経麻痺（一過性麻痺を含む）は9%、副甲状腺機能低下症（一過性を含む）は42%に認められた。術後再発は頸部、縦隔、肺、骨、肝などに多く、カルシトニン上昇を含んだ生化学的な再発を含めると45%もの症例が再発していた。副腎褐色細胞腫は92例（42%）に認められ、その過半数（57%）は両側性であった。原発性副甲状腺機能亢進症は13例（6%）に認められ、副甲状腺摘出術が施行されていた。RET遺伝子検査は170例（78%）に施行されており、169例（99.4%）に変異が証明された。変異は既知の変異ホットスポットであるコドン611、618、620、630、634、768、804、918に認められている。

D. 考察

わが国におけるMEN2患者は診断時の年齢がかなり高く、病状が進行してから診断されている例が多い。この中には甲状腺腫瘍に気づきながら髄様癌を疑うことがなかった症例も含まれていると考えられる。仮に細胞診を行なっても、担当医や病理医に髄様癌の認識がないと、誤った診断が下されることにもなる。

E. 結論

MEN2患者は早期の適切な診断が重要である。散发性甲状腺髄様癌と誤った診断のもとに治療が行われると、確実に再発を来し、また血縁者の早期発見にもつながらない。本症について今後さ

らに医療者の認識を深めるべく、啓発活動を続けていくことが重要である。

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 a neuroendocrine tumor in a patient with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr J* 56: 887-895, 2009
2) Noguchi S, Yamashita H, Uchino S: Modified radical neck dissection is better than partial dissection of lymph nodes. *World J Surg* 33: 394-396, 2009

3) 内野眞也, 野口志郎, 渡邊紳, 渋谷寛, 高橋広, 榎本敬恵, 横井忠郎, 榎本圭佑: 先進医療「甲状腺髄様癌におけるRET遺伝子診断」. *内分泌外科* 26: 213-217, 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

5) 内野眞也: 甲状腺髄様癌とRET遺伝子. *Medical Technology* 37: 1135-1136, 2009

6) 内野眞也: 多発性内分泌腺腫症2型 遺伝カウンセリングの実際. *ホルモンと臨床* 57: 249-254, 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.

3) 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.

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) 伊藤亜希子, 内野眞也, 野口志郎: MEN1型におけるMEN1遺伝子大規模欠失の検出. 第68回日本癌学会学術総会 横浜

6) 内野眞也, 野口志郎, 高橋広, 渋谷寛, 渡邊紳, 榎本圭佑, 横井忠郎, 榎本敬恵: 先進医療RET遺伝子診断. 第52回日本甲状腺学会 名古屋

7) 伊藤亜希子, 内野眞也, 首藤茂, 野口志郎: MLPA法によるMEN1遺伝子large deletionの検出. 第15回日本家族性腫瘍学会学術集会 東京

8) 工藤絵里, 川野恵子, 内野眞也, 首藤茂, 伊藤亜希子, 野口志郎, 岡村仁: 遺伝子検査前と結果開示前における感情状態の変化. 第15回日本家族性腫瘍学会学術集会 東京

9) 鈴木眞一, 角田ますみ, 内野眞也, 菊地大輝, 渡辺洋平, 津田守弘, 宮本康太郎, 鈴木興太, 大河内千代, 中野恵一, 福島俊彦, 竹之下誠一, 緑川早苗, 橋本重厚, 渡辺毅, 野水整: 単一施設におけるMEN1 30例の検討. 第15回日本家族性腫瘍学会学術集会 東京

10) 首藤茂(野口記念会野口病院), 幸野雅子, 河原晴美, 内野眞也, 野口志郎: 甲状腺悪性腫瘍のデータベース蓄積について. 第15回日本家族性腫瘍学会学術集会 東京

11) 櫻井晃洋, 内野眞也, 鈴木眞一, 今村正之: 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

12) 内野眞也, 伊藤亜希子, 首藤茂, 脇屋滋子, 渡邊陽子, 野口志郎: 甲状腺髄様癌におけるRET遺伝子診断の先進医療承認. 第15回日本家族性腫瘍学会学術集会 東京

13) 鈴木眞一, 角田ますみ, 緑川早苗, 大河内千代, 中野恵一, 福島俊彦, 橋本重厚, 渡辺毅, 竹之下誠一, 内野眞也, 野口志郎: 当科における多発性内分泌腺腫症1型30例の検討. 第82回日本内分泌学会学術集会 前橋

H. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

研究分担報告書

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

研究分担者 清水 一雄 日本医科大学外科学 教授

研究分担者 三浦 大周 虎の門病院乳腺・内分泌外科 医長

研究要旨：海外において公開されているMEN2の甲状腺髄様癌に対する取扱いの詳細を検討し、わが国への直接導入の可能性について検討した。わが国では予防的手術に対して保険が適用されないこと、遺伝医療体制が不十分であることなど、予防的治療の普及には解決すべき課題が残されている。

A. 研究目的

MEN2に対して、海外では最新の知見に基づいた診療指針が提唱されている。しかしながら、それらを我が国の臨床へ即座に導入することは難しい。MEN2における日本の臨床データや我が国の実情を考慮した診療指針の作成が強く望まれる。本研究の目的は本邦におけるMEN2診療の現状を把握し、海外のガイドラインと照らし合わせることで我が国に適したMEN2に対する診療指針構築の基礎をつくることである。

B. 研究方法

本研究班にて集積されたデータによる日本での現状の把握とともに海外のガイドラインの分析を行う。

C. 研究結果

MEN2診療においてもっとも重要な点は甲状腺髄様癌の取り扱い、すなわち、甲状腺髄様癌の術前治療方針の決定である。RET遺伝子検査は、従来のMEN患者の血縁者に対するカルシトニンスクリーニングと比較して優れた方法である。また、遺伝性と散发性を鑑別する上でもっとも重要な検査である。Brandiらは、1999年の国際MENワークショップでの議論を基にRET変異の部位を3つのリスクグループに分け甲状腺全摘術の時期を提唱した。レベル1（コドン609, 768, 790, 804, 891）は生物学的悪性度が最も穏やかであり、甲状腺全摘出時期の統一したコンセンサスはない。

5歳あるいは10歳までに甲状腺全摘術を施行すればよいという考え、あるいはカルシトニン誘発刺激試験を定期的に行い異常値が認められた時点で手術を勧めるとの考えかたがある。レベル2（コドン611, 618, 620, 634）では5歳までに甲状腺全摘術をすべきと提唱している。レベル3（コドン883, 918）は悪性度が最も高く、生後1ヶ月までに甲状腺全摘術を行うことが望ましく、生後6ヶ月までに甲状腺全摘をすべきと提唱している。米国甲状腺学会（American Thyroid Association: ATA）は2009年に甲状腺髄様癌に関するガイドラインを発表した。その中でRET変異の部位に基づくリスクレベルをA～Dの4段階に分け、Brandiらの分類にはない稀な変異も含めて、詳細な分類を行った。レベルA（コドン768, 790, 791, 804, 891, その他稀な変異部位を含む）は悪性度が最も穏やかでカルシトニン基礎値が正常もしくは誘発刺激試験が正常で、頸部エコー検査で異常がなく、進行した家族歴がない場合で、家族の選択に基づいて甲状腺全摘は5歳を超えて行ってもよいとしている。レベルB（コドン609, 611, 618, 620, 630, その他稀な変異部位を含む）は、5歳までに対応するが、Aに準じた対応も可能であるとしている。レベルC（コドン634）は5歳までに甲状腺全摘をすべきであるとしている。レベルD（コドン883, 918）は出来るだけ早期で生後1年以内に甲状腺全摘をすべきであるとしている。

日本では日本甲状腺外科学会や日本内分泌外科学会が合同で甲状腺腫瘍に対するガイドライ

ンを作成中であり、その中に甲状腺髄様癌も含まれる。しかしながら、日本の症例で、何歳からRET遺伝子検査を勧め、それに応じて何歳から予防的甲状腺全摘を行うべきかに関するコンセンサスは未だ形成されていない。予防的手術に対する保健適応の問題も解決されていない。予防的甲状腺全摘術の無作為化比較試験は現実的ではないため、本研究班でのデータに基づく後ろ向き検討が重要となる。それらのデータに基づくガイドライン作成とコンセンサスの形成が重要な課題である。

D. 考察

達成度について

海外からの詳細な診療指針が発表されそれらの分析はほぼ終了した。本邦におけるRET遺伝子変異部位に基づく生物学的悪性度に関する分析を早急に進めなければならない。

研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

日本人MEN患者の臨床的特徴があきらかになることで患者あるいは罹患親族に対して、根拠に基づいた医療を提供することが可能となる。さらには海外で行われている医療と遜色ない医療を提供することができる。

今後の展望について

日本人MEN患者のRET遺伝子異常とその臨床的特徴が詳細に分析され、国内における本疾患の認知度が向上することでコンセンサス形成が容易となる。

研究内容の効率性について

国内ネットワークの充実により情報の共有化が容易となりデータ分析の効率が増した。しかし、遺伝子検査に対する認知度が低いためその説明や遺伝カウンセリングに費やす時間的な効率性に問題があるように思う。

E. 結論

海外の遺伝子変異に基づいた臨床指針は極めて明確である。術前術後の指針も詳細明確であり、それらの指針に沿った日本人の臨床データの分析が急務である。それらのデータに基づくガイドラインの作成は極めて重要な臨床課題である。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 清水一雄：副甲状腺腫瘍に対する外科治療。ホルモンと臨床57：431-437, 2009

2. 学会発表

1) 田口学, 三浦大周, 竹下章, 大山健一, 斉藤陽子, 川端英孝, 山田正三, 竹内靖博下垂体腫瘍を契機に発見された原発性副甲状腺機能亢進症におけるMEN1型の割合 下垂体腫瘍からMEN1型はどの位見つかるか? 第82回日本内分泌学会学術集会 前橋

H. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

分担研究報告書

MEN2における褐色細胞腫の臨床的特徴

研究分担者 今井 常夫 名古屋大学乳腺内分泌外科 講師

研究要旨：わが国のMEN2患者の褐色細胞腫の現状をデータベースから検討した。褐色細胞腫は約半数の患者に認められ、発症年齢は広い年齢層に分布していた。過半数の症例では同時性、異時性に両側副腎に褐色細胞腫を発症していた。悪性例、副腎外発症例は認めなかった。

A. 研究目的

MEN2に併発する褐色細胞腫の診療実態を登録されたデータから解析し、現状の問題点を明らかにするとともに、将来の診療指針作成に向けての基礎資料を作成する。

B. 研究方法

平成21年度中にMENコンソーシアムに登録されたMEN2症例のデータを抽出し、その中で褐色細胞腫について臨床像を抽出した。

C. 研究結果

MEN2の登録症例のうち褐色細胞腫の発症が確認されたのは101例であった。褐色細胞腫と診断が確定された年は最も古い症例は1968年で1970年代までが7例、1980年代が19例、1990年代が42例、2000年以降が27例、不明6例であった（図1）。診断確定時の年齢は20才未満が4例でもっとも若いものは14才で診断されていた。20才台が28例、30才台が12例、40才台が25例、50才台が13例、60才台が9例、70才以上が4例で最高齢は83才であった（図2）。101例のうち手術治療を受けていたものは84例で、初回手術時の年齢は20才未満が1例、20才台が25例、30才台が13例、40才台が19例、50才台が12例、60才台が6例、70才以上が3例で最高齢は75才だった。褐色細胞腫が片側副腎のみに認められているのが36例で、両側性は48例で、うち同時に両側褐色細胞腫を認めたものが36例、異時的に両側褐色細胞腫を認めたものが12例であった（図3）。術式は経後腹膜開放手術が20例、開腹による開放手術が23例、腹腔鏡手術が29例、術式

不明が12例であった。2回以上の褐色細胞腫手術を受けていたものが14例あった。今回集計した褐色細胞腫の中には悪性褐色細胞腫と診断された症例はなかった。

D. 考察

MEN2と登録された243例のうち褐色細胞腫と診断されていた症例は101例42%であり、MEN2における褐色細胞腫の頻度は海外からの報告と大きく異なることはなかった。成人発症の優性遺伝性腫瘍としても褐色細胞腫発症年齢は14才から83才まで幅広く、20才台と40才台がピークとなる分布を示した。褐色細胞腫は人生で最初の高血圧発作が致命的となる可能性があり、MEN2と診断された患者は終生の褐色細胞腫発症の経過観察を必要とすると結論づけられる結果であった。褐色細胞腫は10%が悪性褐色細胞腫と報告されているが、海外においてはMEN2に伴う褐色細胞腫は悪性褐色細胞腫の頻度は非常に低いと言われており、今回の国内の集計においてもそれを裏付ける結果であった。

E. 結論

MEN2では褐色細胞腫は約半数の患者に認められる。発症年齢は若年から高齢者に広く分布しており、長期にわたる定期検査・経過観察の必要性を示唆する。今後はさらに登録症例数を増やした上でRET遺伝子変異の違いに基づくgenotype-phenotype correlationについても検討を要する。このために、現在の登録フォーマットの登録情報をより詳細なものに改める必要が

ある.

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Yoshida S, Imai T, Kikumori T, Wada M, Sawaki M, Takada H, Yamada T, Sato S, Sassa M, Uchida H, Watanabe R, Kagawa C, Nakao A, Kiuchi T. Long term parathyroid function following total parathyroidectomy with autotransplantation in adult patients with MEN2A. *Endocr J* 56: 545-551, 2009

2) 今井常夫, 菊森豊根: MENの診療をめぐる諸問題. *内分泌外科* 26: 194-200, 2009

3) 菊森豊根, 今井常夫: 下垂体性クッシング症候群に対する副腎手術. *内分泌外科* 26: 81-86, 2009

4) 小林宏暢, 今井常夫, 江口陽子, 澤木正孝, 柴田有宏, 菊森豊根: 妊娠中に発見されたCushing症候群に対し腹腔鏡下手術を施行した1例. *内分泌外科* 26: 55-58, 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) 横塚陽子, 深見亜也子, 今井常夫, 岡本秀樹: 母娘で悪性カルチノイドを合併した多発性内分泌腺腫症1型(MEN1)の症例. 第82回日本内分泌学会学術集会 前橋

3) 山田知弘, 今井常夫, 菊森豊根, 澤木正孝, 高田英輝, 佐藤成憲, 佐々実穂, 渡邊麗子, 香川力: 縦隔腫瘍合併MEN1型の外科的治療の検討. 第109回日本外科学会定期学術集会 福岡

4) 香川力, 渡邊麗子, 佐々実穂, 山田知弘, 佐藤成憲, 高田英輝, 澤木正孝, 日比八東, 菊森豊根, 今井常夫: 家族性副腎褐色細胞腫手術例の治療・経過観察に関する検討. 第109回日本外科学会定期学術集会 福岡

H. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

図1 褐色細胞腫診断確定時の暦年

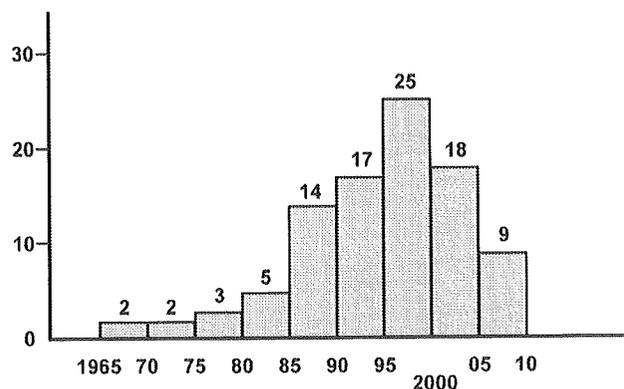


図2 褐色細胞腫診断時の年齢

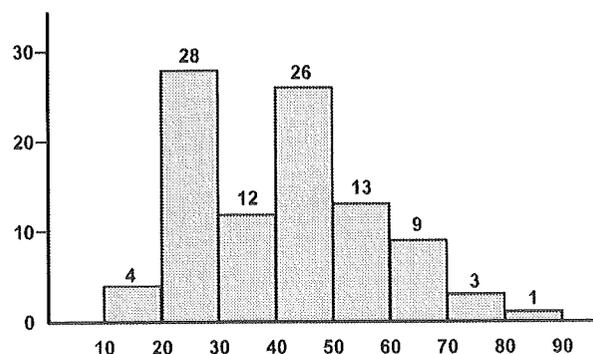
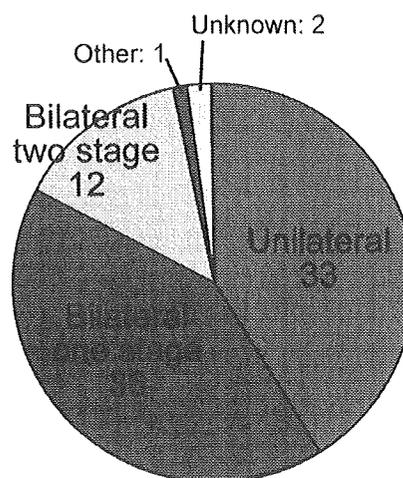


図3 両側性・片側性褐色細胞腫の頻度



分担研究報告書
MEN診療指針作成の基礎的検討

研究分担者 岡本 高宏 東京女子医科大学内分泌外科 教授

研究要旨：医療者におけるMENの認識を高めることと、MEN診療の向上のために患者・家族の声を反映させることを目的として市民公開シンポジウムを開催した。また、診療指針の作成にあたり、その骨子について検討を行なった。

A. 研究目的

多発性内分泌腫瘍症（Multiple Endocrine Neoplasia: 以下MENと略）について、わが国の患者およびその家族、そして医療者のすべてが遍く利用できる診療方針を構築する。

B. 研究方法

診療方針構築の基本は現時点で利用可能なエビデンスを収集し、その妥当性を検証することである。これを遂行するための研究分担者としての行動目標は以下のとおりである。①わが国におけるMEN診療実態把握のため、コンソーシアムの周知と参加呼びかけを目的としたシンポジウムを開催する。②MEN 1型の早期診断・治療の実現に向けての診療指針作成を念頭に置いたClinical Questions（以下CQと略）を設定する。③CQに対するエビデンスを文献データベースから収集し、その妥当性を吟味する。④CQに即してわが国におけるMEN 1型の診療実態を把握し、分析する。

C. 研究結果

平成21年度に取り組んだ内容と達成度

- ①シンポジウムの開催：平成21年11月14日に東京でシンポジウムを開催した。
- ②MEN 1型の早期診断と治療に関して、構成病変の罹患率・有病率、構成病変の診断検査法の操作特性、構成病変の治療法と有効性、構成病変の予後、非構成病変（合併疾患）の罹患率・有病率・治療法・予後、遺伝子検査の操作特性、発端者（発

症者）における遺伝子診断の利点・欠点、血縁者（未発症者、保因者）における遺伝子診断の利点・欠点などについて、具体的なCQを設定すべく検討中である。

③CQに対するエビデンスの検索・吟味はまだ実施していない。

④わが国におけるMEN 1型の診療実態については研究班のデータベースに基づいた分析を行っている。

D. 考察

わが国におけるMEN 1型の診療指針開発：①CQの設定、②各CQに応じたエビデンスの検索・吟味、③各CQに応じた研究班データベースの構築・症例集積・データ収集・データ分析、を行う。分担者としてこれらの作業を進めるが、診療指針の開発では研究班全体での議論と検討が必要である。

MEN2型の診療指針開発：わが国で利用可能な指針は、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）が開発し、分担研究者（岡本）は当時その作業を担当した。この最終成果物は一般には公開されなかったがエビデンスに基づいてMEN2の診断と治療について、アルゴリズムを含む指針を示したものである。この資料を参考に最近10年のエビデンスを検証して、広く利用可能な診療指針を開発することが可能であると考えている。

E. 結論

MEN1遺伝子変異陰性例、副甲状腺腫瘍と下垂体

腫瘍のみ（特にGH産生腫瘍合併例）の症例は非定型例として臨床像に差がみられることが明らかとなった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Okamoto T, Iihara M, Obara T, Tsukada T: Parathyroid carcinoma: etiology, diagnosis, and treatment. World J Surg 33: 2343-2354, 2009
- 2) 神森眞, 中山智祥, 小野瀬裕之, 石井新哉, 岡本高宏, 山田哲: 金地病院でのMEN1型およびMEN2A型2家系の診療の現況. 内分泌外科 26:

201-207, 2009

3) 岡本高宏: 甲状腺腫瘍診療ガイドライン わが国における開発. 内分泌外科 26: 139-142, 2009

2. 学会発表

- 1) 飯原雅季, 鈴木留美, 川真田明子, 吉田有策, 堀内喜代美, 神森眞, 岡本高宏: 内視鏡外科における臓器別標準手術 内視鏡外科における臓器別標準手術 副腎疾患に対する内視鏡手術 420例の経験から. 第71回日本臨床外科学会総会 京都

H. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

研究分担報告書
地域におけるMEN診療ネットワークの構築

研究分担者 花崎 和弘 高知大学教育研究部医療学系 教授

研究要旨：稀少疾患に対する医療の標準化にあたっては、地域ごとに拠点病院をおき、医療のネットワーク化を実現するのが現時的である。MENにおける地域ネットワークのモデルとして四国地区で診療ネットワークを構築するためにシンポジウムを開催し、実現へのロードマップや解決すべき課題を明らかにした。

A. 研究目的

稀少疾患に対する医療においては、地域ごとに拠点となる医療機関を置き、他の医療機関との綿密なネットワークを構築するのが望ましいと考えられる。MENは頻度の低い遺伝性腫瘍症候群であり、本疾患においてもこうした地域ごとの診療ネットワークが有効と考えられるが、わが国においてはこうした取り組みはこれまで行なわれてこなかった。本研究班ではMEN診療のハブ&スポーク型ネットワークを構築することを目標とし、そのための条件を明確にするために、モデル地域として四国を選んだ。

B. 研究方法

まず、四国地区の内分泌内科医、内分泌外科医を中心に本症の認識を高め、ネットワーク化への理解を求める必要がある。このため、平成21年11月28日に四国家族性腫瘍シンポジウムを、フォンヒッペル・リンドウ病に関する研究班（フォンヒッペル・リンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究班、研究代表者 高知大学 執印太郎教授）と合同で、高松市において開催した。

C. 研究結果

頻度が少なく、多臓器に腫瘍が発生するこれらの家族性腫瘍の診療では、診療科・病院間の連携や情報の共有化がきわめて重要になる。本シンポジウムでは主に四国という地域特性を活かしたネットワーク構築について討論した。シンポジウムの概要は以下の通りである。

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：シンポジウムの趣旨など 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（高知大学）
3. MEN1の診断と治療：現状と課題 櫻井晃洋（信州大学）
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（高知大学）

プログラムの1-4ではその分野を代表する専門医により各疾患の現状と課題が報告され、今後本研究がどのような方向へ発展すれば大きな研究成果が得られるかが提案されるとともに、ガイドライン作成に向けての具体的な提言も行われた。基本的には疾患が稀かつ特殊であるため、まずは医療関係者や一般社会への疾患自体の啓蒙活動を行い、多数例での症例の集積したデータベースを作成し、様々なエビデンスを発信しながら、診

療ガイドラインを作成することが重要であることで一致した。またプログラム5では家族性の多発性内分泌腫瘍の患者さんの体験談が語られ、本研究推進の上での勇気をいただいた。非常に講演内容が具体的でわかりやすかったため、多くの聴衆の感動と涙を誘った。プログラム6は主に疾患登録についてまずは高知大学に四国の症例を集積し、集積したものを本部の信州大学へ送る形にするための具体的な方法が提示された。60名の参加者があり、質疑応答も活発で予想以上に盛況であった。

D. 考察

今回の地域情報ネットワークの構築を目指した四国家族性腫瘍シンポジウムを通じて四国内での研究活動を行うためのデータの集積と解析および開示も含めたより具体的な情報ネットワーク作りが推進された。また患者さんの生の声を直接聞くことによって本研究活動が大きな社会的意義を有することが改めて確認できたことは本研究活動を今後推進していく上で大きなmotivationを形成でき、勇気づけられた。更に地域のデータを地域で集積し、まとまった段階で本部に報告する情報ネットワークの枠組みが出来上がったため、今後四国地域での啓蒙や症例の集積が推進されるなどの波及効果が期待される。

本シンポジウムや東北地区での同様な取り組みを先駆けにして、まずは四国地域の情報ネットワーク構築を今後確立していく必要がある。そのためにはより小規模な（例えば四国内の県単位）地域での情報ネットワーク構築に向けた医療従事者だけでなく、患者・家族も参加した形の研究会を兼ねた活動が必要である。それを背景基盤にして2年以内を目指して四国の地域情報ネットワ

ークシステムをモデルとして、たとえば中国地区や九州地区も含めた西日本へと拡大し、最終的には全国規模で様々な地域の情報ネットワークシステムが効率的に運用されるようになれば、エビデンスやガイドライン作成のための大きな研究成果に結びつくものと確信する。これまで医療界だけでなく、社会的にも認知度の低い疾患であったため、患者・家族が参加するこうした地道な研究活動によって社会的にも貢献度の高い研究成果が得られるものと期待される。

E. 結論

MEN診療の地域ネットワーク構築を目的としたシンポジウムを開催した。討論やその後の検討の中で、いくつかの問題が明らかとなった。今後はこうした問題点の解消とともに、四国モデルを他地区にも適用し、地区ネットワークの集合体としての全国ネットワークを構築していく予定である。このような階層的な情報ネットワークにより、わが国のMEN診療の全体像を把握するだけでなく、各地区においては医療現場での情報ネットワークとしても機能することが可能となる。

G. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

H. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

研究分担報告書

MEN患者・家族が必要とする支援

研究分担者 福嶋 義光 信州大学医学部遺伝医学・予防医学 教授

研究要旨：MENは検査・治療が障害にわたる疾患であるとともに遺伝性疾患であり、血縁者にも一定の確率で罹患リスクが生じる。患者や家族は年齢や罹患病変、家族の状況などによって患者が求める支援も異なってくる。MEN1患者に対して必要な支援や遺伝性疾患としてのMEN1の認識などに関してアンケート調査を行い、今後必要な支援について検討した。

A. 研究目的

MEN1は患者にとって病像の理解が難しくかつ生涯にわたって検査と治療が続くことは、患者とその家族にとって大きな負担となる。また、MEN1は自覚症状ではなく、健診などで異常を指摘された結果から診断につながる事が多く、それまで健康に対し不安を持っていなかった人が精査を進める短期間の間に診断名を告げられ、その事実を受け止めるということは、たとえ医療者側の説明が時間をかけた丁寧なものであっても容易ではない。遺伝性疾患であることから次世代への遺伝も含め家系全体の問題として患者とその家族は受け止め、その家族なりに解決しながら生活している現状にある。本研究では、MEN1と診断された患者が診断時、あるいは診断から時間が経過した時点でどのように自身の疾患をとらえ、どのような支援を求めているかを調査した。

B. 研究方法

無記名自記式によるアンケート調査であり、信州大学医学部附属病院遺伝子診療部もしくは加齢総合診療科を受診している患者、または信州大学医学部附属病院遺伝子診療部で発行しているニューズレター「むくろじ」の購読者の中から調査協力を依頼して承諾が得られた30名とその配偶者24名を対象に行った。

対象者に事前に電話、郵送または電子メールで研究協力を依頼した後、患者本人用と家族用の自記式調査票と返信用封筒を郵送し回収した。家族用のアンケート調査は配偶者がいる対象者のみ

に同封し返送を依頼した。

調査票は、MEN1が確定したときから現在までの心境の変化や診断確定時、あるいは現在必要としている支援の内容、患者やその家族にとって適切な遺伝学的検査の実施が行われているか、また遺伝学的検査の実施に伴って生じる患者個人、家族全体の問題、患者とその家族が受けた遺伝カウンセリングの内容などの質問で構成した。

C. 研究結果

回答者は、患者、配偶者とも広い年齢層に分布しており、男女比はほぼ半々であった。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。

D. 考察

MEN1と診断されたとき、患者は大半が不安や驚

き、恐怖、否定(信じられない)、悲しみを感じている。家族も同様に不安や驚きを感じている者が多く患者だけではなく家族の問題として捕えていることが示唆される。診断されたことによって、「安心した」、「不確かだった遺伝を確信した」など長い経過の中で診断されずにいた不安が解消されている例もある。患者も家族も同様の傾向がみられることから患者と家族は同様に支援を必要とする対象であると捉える必要がある。

心配になった具体的内容については、患者・家族とも同様の傾向を示し「今後の症状や治療について」が患者53%、家族40%と最も多かったことから、今後の見通しに関する不安が大きいことがわかる。また、「子どもへの遺伝」患者24%、家族26%という結果から遺伝性疾患特有の不安を患者も家族も抱えていることがわかった。「子どもへの遺伝」の不安を解消するためにも疾患の正しい理解や発症前診断の必要性、子どもへの説明の時期や方法の検討などが必要であり、こうした点についての医療全体のコンセンサスを形成していくことが重要と考えられる。

確定診断時に必要とされる支援は、患者においては疾患に関連した病像や今後の見通し、日常生活での注意点などの情報提供を求める回答が多く、療養や生活の相談の場、相談相手など人的支援の必要性は低い傾向にあった。家族においても同様の傾向がみられるため患者だけでなく家族にも情報提供を十分に行う必要がある。

多くの患者・家族が疾患に関する情報提供を支援として望んでいるという事実は、一般的な情報としての理解と自分の問題とを分けて考える必要があることを示しているものと思われる。また、多発性・異時性であることからそのときの症状によって患者や家族の関心は異なり、理解が必要な内容も変化してくることが考えられるため、患者や家族の疾患に関する理解度をその都度確認し、正しい理解を得ることが支援の一つとして必要だと考える。

診断時から現在までの心境の変化に関しては、患者の58%、家族の59%が、不安や心配が解消もしくは軽減されたと回答しており、患者も家族も同様に診断時の疾患に関して不確かな状況から適切な医療を受けることにより徐々に疾患に関する理解が得られた状況になったこと、確定診断されたことによるショックから徐々に立ち直り

今後について考えられる状況になったことが考えられる。反面で、「不安や心配がますます増えた」、「変化なし」といった回答が患者・家族双方から得られたことから継続的な支援の必要性が示唆される。

MEN1と確定診断された患者にとって、生活していく上で大切なものに「家族の支援」という回答が30%から得られた。患者の家族は患者にとっての支援者でもあり、患者と同様の不安や心配を抱える当事者でもあることがいえる。支援の対象として重きを置かれる患者の背景に、支援者と当事者と2つの立場に立つ家族への支援も重要であることを裏付けている。

E. 結論

MEN1患者においては、診断からの経過とともに必要な支援が変化していく。地域保健など病院の外部で継続的に支援を行なえる体制の整備が求められる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 福嶋義光：診断の指針治療の指針 出生前診断と倫理. 総合臨床 58: 2509-2510, 2009
- 2) 福嶋義光：遺伝子診断と生命倫理. 小児科 50: 813-817, 2009
- 3) 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
- 4) 萩原弘一, 松原洋一, 春日雅人, 福嶋義光：個別化医療をいかに実現していくか. 治療学 43: 313-320, 2009

2. 学会発表

- 1) 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
- 2) 福嶋義光, 松原洋一, 羽田明：わが国の遺伝医学・医療の充実を目指した取組み 現状と課題 臨床遺伝専門医制度. 第33回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 西宮

H. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kaji H, Canaff L, Hendy GN	Role of menin in bone development.	Balogh K, Patocs A	SuperMEN1: Pituitary, parathyroid and pancreas	Landes Bioscience	Austin, TX, USA	2009	59-67
Hendy GN, Kaji H, Canaff L	Cellular function of menin.	Balogh K, Patocs A	SuperMEN1: Pituitary, parathyroid and pancreas	Landes Bioscience	Austin, TX, USA	2009	37-50
Imamura M, Komoto I	Gastrinoma.	Hubbard JGH, Inabnet WB, Lo C-Y	Endocrine Surgery Principles and Practice	Springer	New York	2009	507-521
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症	竹内靖博, 田洋孝	内分泌代謝科専門医をめざすセルフ トレーニング問題と解説	世界の医学社	東京	2010	69-70, 228-232
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症	金澤一郎, 井良三	永今日の診断指針 第6版	医学書院	東京	2010	1177-1179

英文雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sasaki I, Kimura W, Takano K, Obara T, Ishibashi M, Nakao K, Doi R, Shimatsu A, Nishida T, Komoto I, Hirata Y, Nakamura K, Igarashi H, Jensen RT, Wiedenmann B, Imamura M	Epidemiological study of gastroentero- pancreatic neuroendocrine tumors in Japan.	J Gastroenterol	45	234-243	2010
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

Yoshida S, Imai T, Kikumori T, Wada M, Sawaki M, Takada H, Yamada T, Sato S, Sassa M, Uchida H, Watanabe R, Kagawara C, Nakao A, Kiuchi T	Long term parathyroid function following total parathyroidectomy with autotrans-plantation in adult patients with MEN2A.	Endocr J	56	545-551	2009
Noguchi S, Yamashita H, Uchino S	Modified radical neck dissection is better than partial dissection of lymph nodes.	World J Surg	33	394-396	2009
Okamoto T, Iihara M, Obara T, Tsukada T	Parathyroid carcinoma: etiology, diagnosis, and treatment.	World J Surg	33	2343-2354	2009

和文雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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
酒井圭一, 村岡尚, 八子武裕, 青山達郎, 本郷一博, 田中雄一郎, 櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症1型に伴う下垂体腺腫の手術治療経験.	日本内分泌学会雑誌	85 Suppl.	124-126	2009
今井常夫, 菊森豊根	MENの診療をめぐる諸問題.	内分泌外科	26	194-200	2009
菊森豊根, 今井常夫	下垂体性クッシング症候群に対する副腎手術.	内分泌外科	26	81-86	2009
小林宏暢, 今井常夫, 江口陽子, 澤木正孝, 柴田有宏, 菊森豊根	妊娠中に発見されたCushing症候群に対し腹腔鏡下手術を施行した1例.	内分泌外科	26	55-58	2009
今村正之	消化器神経内分泌腫瘍の診断と治療.	日本消化器病学会雑誌	107	365-373	2010
河本泉, 今村正之	転移をきたした膵消化管内分泌腫瘍に対する集学的治療.	消化器外科	32	2005-2010	2009

内野真也, 野口志郎, 渡邊紳, 渋谷寛, 高橋広, 榎本敬恵, 横井忠郎, 榎本圭佑	先進医療「甲状腺髄様癌におけるRET遺伝子診断」.	内分泌外科	26	213-217	2009
内野真也	甲状腺髄様癌とRET遺伝子.	Medical Technology	37	1135-1136	2009
内野真也	多発性内分泌腫瘍症2型 遺伝カウンセリングの実際.	ホルモンと臨床	57	249-254	2009
神森真, 中山智祥, 小野瀬裕之, 石井新哉, 岡本高宏, 山田哲	金地病院でのMEN1型およびMEN2型家系の診療の現況.	内分泌外科	26	201-207	2009
岡本高宏	甲状腺腫瘍診療ガイドライン わが国における開発.	内分泌外科	26	139-142	2009
小杉真司	遺伝性内分泌腫瘍の遺伝子診断の実際.	ホルモンと臨床	57	205-210	2009
清水一雄	副甲状腺腫瘍に対する外科治療.	ホルモンと臨床	57	431-437	2009
福嶋義光	診断の指針治療の指針 出生前診断の倫理.	総合臨床	58	2509-2510	2009
福嶋義光	遺伝子診断と生命倫理.	小児科	50	813-817	2009
小澤厚志, 堀口和彦, 山田正信	多発性内分泌腫瘍症1型の基礎.	ホルモンと臨床	57	225-232	2009
片井みゆき	多発性内分泌腫瘍症1型の臨床.	ホルモンと臨床	57	233-240	2009

