

201024160A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

多発性内分泌腫瘍症 1 型および 2 型の診療実態調査と
診断治療指針の作成

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 櫻井 晃洋

平成23(2011)年5月

研究報告書目次

I. 研究班構成員名簿.....	1
II. 総括研究報告.....	3
多発性内分泌腫瘍症 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成 櫻井 晃洋	4
参考資料	13
1. 第1回班会議議事録	14
2. 第2回班会議議事録	17
3. 多発性内分泌腫瘍症シンポジウムポスター	20
4. 高知市民公開講座ポスター	21
5. 「稀少内分泌腫瘍症候群の症例登録について考えるシンポジウム」記録	22
5. MEN症例一次登録用紙	27
6. MEN1症例二次登録用改訂入力フォーマット(Ver. 2.02)	28
7. MEN2症例二次登録用改訂入力フォーマット(Ver. 2.04)	33
8. 症例登録実績, 解析データ	36
9. 多発性内分泌腫瘍症診療指針目次	46
III. 分担研究報告.....	51
1. MEN2の褐色細胞腫の臨床像に関する研究 今井 常夫	52
2. MEN1の膵消化管内分泌腫瘍の外科的治療に関する研究 今村 正之	54
3. MENの遺伝子解析に関する研究 内野 真也	56
4. MEN診療指針作成の基礎的検討 岡本 高宏	59
5. 遺伝子変異陰性のMEN1患者の臨床的特徴 梶 博史	61
6. MEN1の膵消化管内分泌腫瘍の臨床診断と治療に関する研究 河本 泉	63
7. MEN患者・家族への遺伝カウンセリング提供に関する研究 小杉 眞司	65
8. MEN患者の診断契機に関する研究 鈴木 眞一	70
9. 地域における遺伝性腫瘍診療体制構築に関する研究 花崎 和弘	73
10. 海外における多発性内分泌腫瘍症患者会の状況調査 福島 義光	75
11. MEN1遺伝子変異陰性患者における遺伝学的背景の研究 山田 正信	79

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	85
-------------------------	----

研究報告書目次

I. 研究班構成員名簿.....	1
II. 総括研究報告.....	3
多発性内分泌腫瘍症 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成 櫻井 晃洋	4
参考資料	13
1. 第1回班会議議事録	14
2. 第2回班会議議事録	17
3. 多発性内分泌腫瘍症シンポジウムポスター	20
4. 高知市民公開講座ポスター	21
5. 「稀少内分泌腫瘍症候群の症例登録について考えるシンポジウム」記録	22
5. MEN症例一次登録用紙	27
6. MEN1症例二次登録用改訂入力フォーマット(Ver. 2.02)	28
7. MEN2症例二次登録用改訂入力フォーマット(Ver. 2.04)	29
8. 症例登録実績, 解析データ	36
9. 多発性内分泌腫瘍症診療指針目次	46
III. 分担研究報告.....	51
1. MEN2の褐色細胞腫の臨床像に関する研究 今井 常夫	52
2. MEN1の膵消化管内分泌腫瘍の外科的治療に関する研究 今村 正之	54
3. MENの遺伝子解析に関する研究 内野 眞也	56
4. MEN診療指針作成の基礎的検討 岡本 高宏	59
5. 遺伝子変異陰性のMEN1患者の臨床的特徴 梶 博史	61
6. MEN1の膵消化管内分泌腫瘍の臨床診断と治療に関する研究 河本 泉	63
7. MEN患者・家族への遺伝カウンセリング提供に関する研究 小杉 眞司	65
8. MEN患者の診断契機に関する研究 鈴木 眞一	70
9. 地域における遺伝性腫瘍診療体制構築に関する研究 花崎 和弘	73
10. 海外における多発性内分泌腫瘍症患者会の状況調査 福島 義光	75
11. MEN1遺伝子変異陰性患者における遺伝学的背景の研究 山田 正信	79

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	85
-------------------------	----

研究班構成員名簿

平成22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）

「多発性内分泌腫瘍症1型および2型の診療実態調査と診断治療指針の作成」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	関西電力病院	学術顧問
	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	部長
	宮内 昭	神甲会隈病院	院長
	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
	飯原 雅季	東京女子医科大学 内分泌外科	講師
	小澤 厚志	群馬大学医学部附属病院 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西部病院 内分泌代謝科	准教授
	神森 眞	金地病院 外科	副院長
	菊森 豊根	名古屋大学医学部附属病院 乳腺・内分泌外科	病院助教
	木原 実	神甲会隈病院	医師
	佐藤 亜位	信州大学医学部附属病院 加齢総合診療科	助教
	佐野 壽昭	虎の門病院 病理部	医師
	杉谷 巖	癌研有明病院 頭頸科	副部長
	杉野 公則	伊藤病院	副院長
	武山 浩	東京慈恵会医科大学 外科学	准教授
	田中雄一郎	聖マリアンナ医科大学 脳神経外科	教授
	塚田 俊彦	国立がん研究センター研究所腫瘍内分泌プロジェクト	プロジェクトリーダー
	鳥嶋 雅子	京都大学大学院医学系研究科 博士課程	大学院生
	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	済生会横浜市南部病院 外科	副部長
	福島 俊彦	福島県立医科大学 医療工学講座	准教授
	堀内喜代美	東京女子医科大学 内分泌外科	助教
	松田 公志	関西医科大学 泌尿器科	教授
	緑川 早苗	福島県立医科大学内科学第三講座	講師
	宮部 理香	東泉クリニック	副院長
	宗景 匡哉	高知大学医学部附属病院 外科1	医員
	村上 裕美	京都大学大学院医学系研究科 博士課程	大学院生
	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	信州大学医学部附属病院 加齢総合診療科	助教
	赤間 孝典	信州大学大学院遺伝カウンセリングコース	大学院生
	伊藤 絢子	信州大学大学院遺伝カウンセリングコース	大学院生

厚生労働科学研究費補助金

総括研究報告書

多発性内分泌腫瘍症1型および2型の診療実態調査と診断治療指針の作成

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。
- 診療情報の登録と解析：現在までに登録された症例について、その臨床的特性について解析を進めた。
- 患者データ入力フォーマットの改良：将来にわたって長期の追跡調査が行なえるよう、入力情報の検討を行い、入力フォーマットを改良した。
- MEN1, MEN2の原因遺伝子について、患者からの承諾、検体の搬送と解析の流れを構築して遺伝子解析を積極的に進め、新たな変異を同定した。
- 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、解析を進めた。
- MENに関する啓発：情報公開を目的としたホームページを運用し、定期的に情報を発信した。
- 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。
- 診療指針の作成：MENの診療指針作成の作業を進めた。

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	関西電力病院	学術顧問
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学学系臨床医学部門 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	部長
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きれな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.

本研究の目的は平成21年度の先行研究を継続し, 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患者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で整理し, 多くの医療者が利用できる情報発信基盤を整備・提供すること, 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, 関連学会との連携のもとに, わが国の実情に即した診療指針を作成することにある.

B. 研究方法

1) 症例登録

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. 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. このため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, 日本内分泌学会, 日本甲状腺外科学会, 日本内分泌外科学会の協力を得て会員に症例調査票を送付した. 送付総数は1376通である.

一次調査ではMEN (家族性副甲状腺機能亢進症を含む), MEN2 (MEN2A, MEN2B, FMTC) のそれぞれについて, 患者診療経験の有無とその人数の報告を依頼した. 報告はファクスまたはMENコンソーシアムが運営するホームページ (<http://men-net.org>) 上の報告欄から行うように設定した. 報告は信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座内の事務局が管理し, 症例ありの報告があった場合には事務局で患者ごとに匿名符号を付与した上で症例の詳細を報告する二次調査票を報告人数分送付し, 記載後の返送を依頼した.

(倫理面への配慮)

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.

2) 臨床情報の収集

収集する臨床情報は長期の追跡に資することができるよう, 極力詳細かつ正確である一方, 実際の入力担当医に過剰な負担とならないよう配慮する必要がある. このため, 随時入力フォーマットの改訂を行なった. 現在用いている入力フォーマットの入力項目数はMEN1が256, MEN2が171である.

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。

C. 研究結果

1) 症例登録

①症例の集積

2011年3月末までの時点で237名の医師から、症例の有無についての報告があった。症例についてはMEN1 656例、MEN2 583例の報告があり、そのうちMEN1 519例、MEN2 464例については二次調査による症例の臨床情報の詳細が登録された。同一患者の重複登録を回避するために、性別と生年月日が同一の個人データを抽出し、報告者に登録症例の異同の確認を依頼した。異同が確認できないデータ、現時点で異同に関する返答が得られていないデータについては、先に登録されたデータのみを解析し、後から登録されたデータは除外した。

②患者属性

MEN1では男性44.4%、女性55.6%で、家族例が72.4%、散发例が16.5%、残りの11.1%は家族性についての記載がなかった。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。

MEN1における発端者および散发例の診断時年齢は 45.9 ± 13.5 歳(11-75歳、中央値47歳)、血縁者では 39.5 ± 15.1 歳(6-78歳、中央値36歳)であった。

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。

③罹患病変

a. MEN1: 三大病変である副甲状腺機能亢進症、膵消化管内分泌腫瘍、下垂体腫瘍の罹患率はそれぞれ88.1%、51.4%、42.0%であった。登録症例には罹患の有無について「不明」と記載された症例や発症前診断により診断された例も含まれており、これらを除外した場合の罹患率はそれぞれ95.4%、59.1%、48.9%であり、これまでの海外の報告と差を認めなかった。副腎皮質腫瘍は20.7%、胸腺・気管支腫瘍(カルチノイド)は7.2%に認められた(罹患不明例を除く)。

b. MEN2: 登録患者の病型はMEN2A 83.7%、MEN2B 5.1%、FMTc 8.1%、不明 2.1%であった。三大病変である甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、副甲状腺機能亢進症の罹患率はそれぞれ85.7%、43.6%、8.2%で、「不明」例や発症前診断例を除外した場合はそれぞれ97.5%、56.4%、11.3%であった。

④遺伝学的検査

a. MEN1では登録症例全体の77.3%で遺伝子解析が施行されており、そのうち81.3%で変異が同定されていた。変異陽性率は家族例で91.1%(陰性5.2%、不明3.7%)、散发例では42.9%(陰性54.0%、不明3.1%)であった。変異の種類としては数塩基の小欠失が最も多く、これに小挿入とナンセンス変異を加えたtruncating mutationが大部分を占めていた。ミスセンス変異についてはこれまでに報告がないものもいくつか同定されているが、こうしたミスセンス変異が実際に病原性変異であるかどうかの判断については慎重である必要がある。これまでも多くの報告がなされているように、変異は全コード領域に分散しており、遺伝型と臨床像の関連は認められなかった。

b. MEN2では登録症例の81.6%で解析が施行されており、ほぼ全例で変異が同定されていた。変異はすべてこれまでに報告されているものであり、海外でも最も頻度の高いコドン634のミスセンス変異が家系数でも患者数でも約半数を占めている。またRETでは明瞭な遺伝型-表現型連関が知られているが、登録症例でもこれまで報告された連関に矛盾する症例や家系はみられなかった。

⑤生命予後

臨床情報が登録された症例のうち、MEN1の32例、MEN2の41例はすでに死亡していた。MEN1における疾患関連死は19例であり、原因病変としては、膵内分泌腫瘍や胸腺腫瘍の肝転移・多発転移が12例（63%）を占めていた。MEN2における疾患関連死は23例であった。MEN2の褐色細胞腫は非遺伝性の褐色細胞腫と異なり悪性例がほとんどないのがひとつの特徴であるが、明らかにカテコラミン過剰によると思われる死亡が5例認められており、患者・血縁者の早期診断と綿密な管理の重要性を示している。

2) 臨床データ入力フォーマットの改訂

平成21年度まで使用していた臨床情報入力フォーマットに検討を加え、平成22年にな最終版が完成した。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。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。

3) 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22年度は以下に記載する2回のシンポジウムを主催または共催した。

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22年9月25日（土）14：00-16：00

場所 京都大学百周年時計台記念館 国際交流ホール

参加者 80名

【プログラム】

1. 明日のMEN診療を拓くために 櫻井晃洋
2. MEN1最近の話題 鈴木眞一（福島県立医科大学）
3. MEN2最近の話題 今井常夫（名古屋大学）
4. 甲状腺・副甲状腺専門病院でのMEN診療 宮内昭（隈病院）
5. 患者の立場から（1）患者・家族の会「むくろじの会」会長
6. 患者の立場から（2）患者・家族の会「むく

ろじの会」副会長

7. MEN海外の患者会 片井みゆき（東京女子医科大学）
8. 総括 櫻井晃洋

市民公開講座「長寿県日本一を目指す高知県民が知っておくと得する癌のお話」

日時 平成22年10月2日（土）13：30-16：30

場所 高新文化ホール

【プログラム】

1. がんと遺伝のお話 櫻井晃洋
2. 膵臓がんのお話 村上義昭（広島大学）
3. 腎がんのお話 矢尾正祐（横浜市立大学）

稀少内分泌腫瘍症候群の症例登録について考えるシンポジウム

日時 平成22年11月27日（土）14：00-16：00

場所 国立がん研究センター中央病院 管理棟特別会議室

参加者 52名

【プログラム】

1. はじめに 櫻井晃洋
2. 4世代、18年間のフォローアップから見えてきた課題 秋山一郎（岡山医療センター）
3. 遺伝性内分泌腫瘍症：早期診断の重要性と治療の問題点 野村政壽（九州大学）
4. 多発性内分泌腫瘍症と手術 竹下明子（山形大学）
5. MENに特徴的な画像はあるのか？ 中駄邦博（北光記念病院）
6. RET Exon14 codon804とcodon806に2つの変異を認めたMEN2B様表現型の母子症例 宮内昭（隈病院）
7. 遺伝性褐色細胞腫の遺伝子解析と遺伝医療への展開について 竹越一博（筑波大学）
8. 「遺伝学的検査に関するガイドライン」改訂についての情報提供 櫻井晃洋
9. 患者の立場で求めること 患者・家族の会「むくろじの会」役員
10. まとめ 櫻井晃洋

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。

遺伝性疾患の症状や診断，遺伝学的検査（遺伝子検査など），遺伝カウンセリングなどについて，専門家による解説が参照できる医療スタッフ向けの遺伝性疾患情報サイトとして米国で運営管理されているGeneReviewsがある。研究代表者はこのGeneReviewsの運営管理者の許可を得て，重要性の高いと思われる項目を中心に日本語訳を進め，公開するサイト，GeneReviews Japanを運営しているが，ここにMEN関連の情報を和訳，公開した。

D. 考察

1) データベース構築の意義

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。

多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム（MENコンソーシアム）は，2008年に我が国のMENの診療実態を把握し，患者を長期的に追跡でき，かつ多くの臨床医への有用な情報提供を可能にすることを目的に有志により設立された研究グループである。本研究班はその活動を受け継ぎ，これまでにMEN1，MEN2の両者を合わせ，1000例を超える臨床情報が集積された。MENの罹病率は，海外の報告によれば，MEN1，MEN2のそれぞれについて3万人から4万人にひとり程度と推測されている。この数字をそのまま日本人にあてはめれば，全国でMEN1およびMEN2の患者はそれぞれ3000-4000人程度いると予測される。本研究は疫学調査ではないため，罹病率に関する情報は得られないが，登録症例数は最も登録患者数の多い欧州のデータベースに匹敵し，日本人患者の特性を把握するに足りる症例数の蓄積がなされていると考えられる。まだ予備的な解析の段階であるが，特定の病

変について発症年齢や男女比などで海外の報告とは異なる傾向が認められている。今後は集積されたデータの詳細な解析を進め，それらを公開する方針である。

2) データベースの限界

こうした症例登録は登録を行う担当医の臨床判断に基づいており，共通の診断基準がない疾患においては登録情報の質的なばらつきが生じてくるのはある程度やむを得ない部分がある。特にMENのように診断・治療が多診療科にわたる疾患においては，担当医の専門領域以外の部分についての情報を正確かつ遺漏なく収集することは容易でない。また患者の臨床経過が長くなるため，診断・治療に関する古い情報がすでに入手困難になっている場合も多いと予測される。今後このデータベース運用を長期にわたって継続し，質の高いエビデンスを構築していくためには，診断時期や情報の質による重みづけをするなどの配慮が必要かもしれない。

3) 今後の展開

今後は今回集積された情報の解析をもとに，日本人患者の実態に即した診療指針の作成に取り組んでいる。MENについてはすでに海外で診療指針が公開されているが，海外の指針をそのまま日本人患者にあてはめることが適切かどうかの検討が必要である。また診断・治療薬の中には日本で用いることができないものも含まれることや，発症前の予防的外科治療はわが国の保険診療体制には組み込まれないなど，日本の医療体制も配慮する必要がある。

また，本研究班では現在臨床情報のみを収集しているが，将来的には画像や組織，血清なども含めた総合的なデータバンクを構築し，より質の高い情報発信・研究活動を実現することが必要である。

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、学会の支援を受けての活動も順調に進行した。平成23年度はこれまでの成果をもとにした診療指針を完成させる。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

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：生活習慣病における性差。診断と治療 98： 1129-1135, 2010.
 - 4) 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－」 58 Suppl 8： 58-64, 2010.
 - 5) 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－」 58 Suppl 8： 177-182, 2010.
 - 6) 櫻井晃洋, 丸山康孝, 福嶋義光：遺伝性疾患情報サイトGeneReviews Japan ー過去・現在・未来ー。日本遺伝カウンセリング学会誌 31： 77-81, 2010.
 - 7) 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.
 - 8) 櫻井晃洋, 竹越一博：家族性腫瘍研究ー最近の話題から 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：フォーラム「遺伝医療と社会」 1. 人々は「遺伝」をどうとらえているか。医学のあゆみ 237： 215-217, 2011.
- ### 2. 学会発表
- 1) 櫻井晃洋：MENコンソーシアムがめざすもの。第22回日本内分泌外科学会総会 特別報告「MEN Consortium」 豊中, 2010年6月11-12日
 - 2) 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：MEN 膵臓・下垂体・胸腺・副腎。第22回日本内分泌外科学会総会 特別報告「MEN Consortium」 豊中, 2010年6月11-12日
 - 3) 櫻井晃洋：多発性内分泌腫瘍症：標準化医療の実現をめざして。第16回日本家族性腫瘍学会学術集会 教育講演 新潟, 2010年7月9-10日
 - 4) 櫻井晃洋：多発性内分泌腫瘍症における診療と情報のネットワーク。第17回日本遺伝子診療学会大会 シンポジウム3「遺伝子診療のネットワーク」 津, 2010年8月5-7日
 - 5) 櫻井晃洋：Common diseaseに紛れ込むrare disease。日本人類遺伝学会第55回大会 シンポジウム11「稀少遺伝性疾患への取り組み：現状と展望」 さいたま, 2010年10月28-30日
 - 6) 櫻井晃洋：遺伝医療の社会への発信。日本人類遺伝学会第55回大会 Education Program 2 さいたま, 2010年10月28-30日
 - 7) 櫻井晃洋：遺伝性疾患の治療。日本人類遺伝学会第55回大会 遺伝医学公開講義 さいたま, 2010年10月28-30日
 - 8) 櫻井晃洋：内分泌腫瘍と遺伝医療。第2回南信内分泌談話会 特別講演 飯田, 2011年2月14日
 - 9) 櫻井晃洋, 丸山康孝, 古庄知己, 鳴海洋子, 涌井敬子, 関島良樹, 福嶋義光：遺伝情報サイトGeneReviews Japanの運営について。第34回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 東京, 5月28-30日
 - 10) 桐林和代, 村上裕美, 櫻井晃洋, 小杉眞司：多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1) の臨床的特徴と遺伝子変異について。第34回日本遺伝力

- ウンセリング学会学術集会 東京, 5月28-30日
- 11) 赤間孝典, 櫻井晃洋, 福嶋義光: MEN2型一家系への遺伝カウンセリングの考察. 第34回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 東京, 5月28-30日
 - 12) Yamazaki M, Kosugi S, Uchino S, Suzuki S, Okamoto T, Imai T, Kaji H, Yamada M, Hirakawa S, Sato A, Sakurai A, MEN Consortium of Japan: Process to the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1 in Japanese patients. 92th Annual Meeting of the Endocrine Society San Diego, USA, June 19-22.
 - 13) 西井裕, 佐々木奈津子, 櫻井晃洋, 片井みゆき, 西村秀紀, 飯島和博, 山岸貴裕, 塚田学, 西澤秀治: 遺伝カウンセリングが効果的であった遺伝性褐色細胞腫の2例. 第10回日本内分泌学会関東甲信越支部学術集会 さいたま, 7月2-3日
 - 14) 櫻井晃洋, 小杉眞司, 今井常夫, 鈴木眞一, 山田正信, 内野眞也, MENコンソーシアム: MEN1に合併するインスリノーマ: MENコンソーシアム登録データから. 第16回日本家族性腫瘍学術集会 新潟, 7月9-10日
 - 15) 佐藤亜位, 山崎雅則, 小杉眞司, 内野眞也, 鈴木眞一, 岡本高宏, 今井常夫, 梶博史, 山田正信, 平川昭平, 櫻井晃洋, MEN多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム: 多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)の診断過程. 第16回日本家族性腫瘍学術集会 新潟, 7月9-10日
 - 16) 片井みゆき, 山内恵史, 中田伸司, 大房裕和, 板倉慈法, 松田至晃, 田中雄一郎, 櫻井晃洋, 清沢研道: 多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)に伴う非機能性悪性膵内分泌腫瘍, 非機能性下垂体腺腫の進展に対してoctreotide投与が有効であった1例. 第16回日本家族性腫瘍学術集会 新潟, 7月9-10日
 - 17) Katai M, Oi N, Kamo T, Kusuyama M, Yamada R, Kawamata M, Sakurai A, Otsuka K: Thyroid diseases among women patients with perimenopausal disorder or irregular menstruation: Analysis at women's health care clinic in Japan. 11th International Thyroid Congress Paris, France, September 11-16.
 - 18) Igarashi T, Okamura R, Hames K, Akasu H, Takema Y, Suhaimi S, Uchino S, Sakurai A, Shimizu K: A kindred of familial medullary thyroid carcinoma with Hirschprung disease. 11th International Thyroid Congress Paris, France, September 11-16.
 - 19) Sakurai A, Suzuki S, Uchino S, Kosugi S, Imai T, Miyauchi A, Imamura M, MEN Consortium of Japan: MEN in Japan: Establishment of a study group "MEN Consortium of Japan". 12th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia Gubbio, Italy, September 16-18.
 - 20) Suzuki S, Sakurai A, Uchino S, Imamura M, Kosugi S, Imai T, Kaji H, Yamada M, Hirakawa S, Takeyama H, Shimizu K, Sugitani I, MEN Consortium of Japan: Multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1 in Japan: Establishment and analysis of a multicenter database. 12th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia Gubbio, Italy, September 16-18.
 - 21) Yamazaki M, Kosugi S, Uchino S, Suzuki S, Okamoto T, Imai T, Kaji H, Yamada M, Komoto I, Hirakawa S, Katai M, Sakurai A: Process to the diagnosis of MEN1 in Japanese patients. 12th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia Gubbio, Italy, September 16-18.
 - 22) 丸山康孝, 櫻井晃洋, 古庄知己, 鳴海洋子, 涌井敬子, 関島良樹, 福嶋義光: 遺伝疾患情報サイトGeneReviewsJapanの運用の評価と課題. 日本人類遺伝学会第55回大会 さいたま, 10月28-30日
 - 23) MEN Consortium of Japan, Sakurai A: Multiple endocrine neoplasia in Japan: activities and achievements of the study group "MEN Consortium of Japan". 14th Asia-Oceania Congress of Endocrinology Kuala-Lumpur, Malaysia, December 2-5.
 - 24) 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札幌, 1月28-30日

H. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

總括研究報告

參考資料

議事

1. 研究班名簿の確認

2. 症例登録状況の報告

- 厚労班・コンソーシアム以外の施設からの症例登録は紙ベースで進行中である旨報告があった。
- 資料に示された症例数の計算違いについて指摘があり、訂正した。MEN1 の症例数 554→654。ただし、同一症例の重複登録の可能性があり、今後チェックするため、確定した数ではない。

Q: ファイルメーカー登録時の生年月日の入力個人情報保護の理念に抵触しないのか? → 信州大学の倫理委員会では生年月日は個人情報にあたらぬという判断で管理している。

Q: 管理の上では生年月日は必要であるが、解析データとしては公にしないという取り決めとしてはどうか。 → 現在のファイルメーカーシステムでは生年月日を削除すると年齢情報もなくなるため、システムを変更するよう検討したい。 → 野口病院で確認

3. 遺伝子解析状況の報告

- MEN1 遺伝子解析状況の報告があった。
- MEN2 遺伝子解析状況の報告があった。
- 「MEN1 遺伝子変異を認めない多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1 型) 患者における CDKN1B 遺伝子および CDKN2C 遺伝子変異の解析」について現況報告と協力依頼があった。(山田)

Q: 新たに倫理委員会を通さずに MEN1 遺伝子変異を認めない検体を解析に用いることは可能なのか? → すでに承認されている申請に解析項目と解析施設を追加することで対応可能
ファルコへの解析依頼から群馬大学への搬送にいたるフローチャートを作成することとした。

4. 患者・家族支援活動について

- 患者・家族会会員の都道府県別人数について報告があった。

5. 関連研究班との連携、今後の予定

- MEN1 ミスセンス変異産物の安定性に関する研究について紹介があった。(塚田)
- ミスセンス変異タンパクの解析については個別に塚田先生に連絡することとした。

6. 解析・研究計画について

- 現在提出されている研究計画について現況報告があった。
- 研究の論文化にあたっては、班会議内で論文審査掲載についての情報を共有化し協力をはかる方針とする

提案: 研究班メンバー内で学術雑誌の編集委員などを務めている班員の状況を把握してはどうか(花崎) → 花崎先生が中心に調査を進めることとした。

7. 遺伝医療体制ネットワークについて

- 「多発性内分泌腫瘍症の遺伝子解析と遺伝カウンセリングに関する調査」集計結果について、また集計の結果を全国の治療拠点設置に応用していきたい旨の報告があった。
- 「遺伝学的検査についてのガイドライン 2003 年版」の改訂について、情報提供があった。(櫻井)

8. 今後の難治性疾患克服研究事業について

- 5月23日に開催された、平成22年度難治性疾患克服研究事業説明会の報告があった：業績を論文化し実績を残すことが必須である。

9. 診療指針作成について

<診療指針作成にあたって>

- 現在の人員では個人的な負担が大きいため、協力者を増やすことが必要
- 泌尿器科をはじめとした他科の専門家の協力が必要
- CQの数はもう少し絞り込み、担当者の負担を少なくし、責任者の判断の範囲で抽出担当に加わっていない専門家に協力を依頼する → 必要に応じて責任者が推薦、実際の依頼は事務局が行なう
- 検索対象の文献（データベース）をできるだけ吟味し、抽出して使用する
- 論文はPDFファイルとしてWEBで全員が閲覧できるようにする
- もともとが稀な疾患であり、エビデンスレベルの高い論文の数は限られるため、各分野の専門家に意見を仰いだり査読を依頼したりするといった方法で補う
- 構造化抄録を簡略化する方法を考える
- 使用論文を吟味するには、population, outcome, intervensionを明確化して用いることが重要
- どのような論文を抽出し絞り込んでいくかについては聖路加の河合氏に参加していただき協力をお願いします

<CQの内容検討>

- ガイドラインの対象者は、使用の目的は？ → 一般臨床医、非専門医を対象に、MENに関わる疾患を診療する際にMENを想起できるようなガイドラインとする
- 発症率は有病率か罹患率かをはっきりさせる → 有病率というCQはいれる
- どのような場合に単一病変からMEN1を疑うかということが重要であり、CQはできるだけ大まかに、MENを拾い上げるような項目を選んでいく
- 臨床的なエビデンスは低いが、専門家ならでは内容はコラムを活用する
- 構成の変更 → 一般臨床医を対象とした、入り口としての疾患概念、どんなときにMENを疑うか、疑ったらどのようにして臨床診断にたどりつくか、何を調べるのか、治療はどうするのかという構成が望ましい
- 「将来への展望支援」の分野については、CQにはそぐわないためコラムとする方が適切
- MEN2の「その他」についてもコラム形式のほうが適切
- 例えば日本と海外のカルシトニンのアッセイ方法に差があるため海外論文を読む場合には注意が必要であるといった情報をコラムに加え補完していく
- ビジュアルに訴えるアルゴリズムを採用する
- 着床前診断についての記載は？ → 技術としては可能であるが適応するべきではないということを示す
- 海外では一般的であるが日本では採用されていない検査についての記載は？ → 海外での診断と治療のアルゴリズムの違いを明らかにするような形で示す
- 遺伝子検査と遺伝学的検査という用語の使い分けについてどうするか → 現在の段階ではどちらでも可とし、最終的に統一し、注釈をつける

<まとめ>

- 大項目は「序文」「MEN1」「MEN2」「将来への展望」とする
- MEN1、MEN2の小項目としては、
 - 1) 一般臨床医に向けた疾患概要
 - 2) どのような場合にMEN1、MEN2を疑うか
 - 3) どのように診断に至るか（一般検査、遺伝子検査）
 - 4) 治療 とする
- 「将来への展望」はCQにせず、解説、総説にする
- CQはコアなものに絞り込むが、示したいところが明確になるような形とし、MENという視点を外

さないようにして練り直す
○CQの練り直しの締め切りは10月12日とする

以上

記録 佐藤亜位（信州大学）