

登録症例数

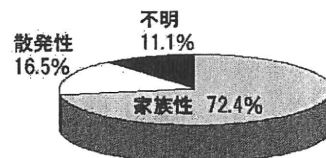
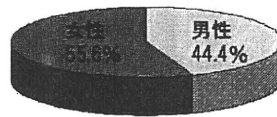
MEN1	一次登録症例			二次登録症例
	家系数	症例数	うち コンソ症例	症例数
2008.07	121	219	219	
2009.07	191	363	363	
2011.01	225+ α	656	468	519

MEN2	一次登録症例			二次登録症例
	家系数	症例数	うち コンソ症例	症例数
2008.07	48	120	120	
2009.07	107	239	239	
2011.01	211+ α	583	416	464

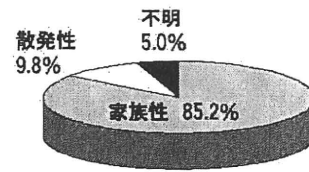
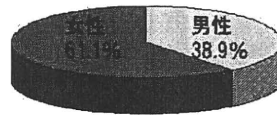
一部重複登録の可能性あり

症例の背景

MEN1



MEN2



MEN1: 3主要病変の頻度

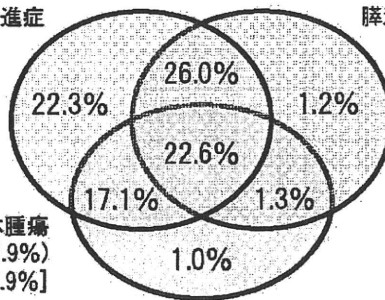
(「罹患不明」例を除いた場合)
[発症前診断例を除いた場合]

副甲状腺機能亢進症
88.1% (91.2%)
[95.4%]

膵消化管内分泌腫瘍
51.4% (57.7%)
[59.1%]

下垂体腫瘍
42.0% (45.9%)
[48.9%]

副腎皮質腫瘍
18.1% (20.7%)
胸腺・気管支
カルチノイド
6.4% (7.2%)

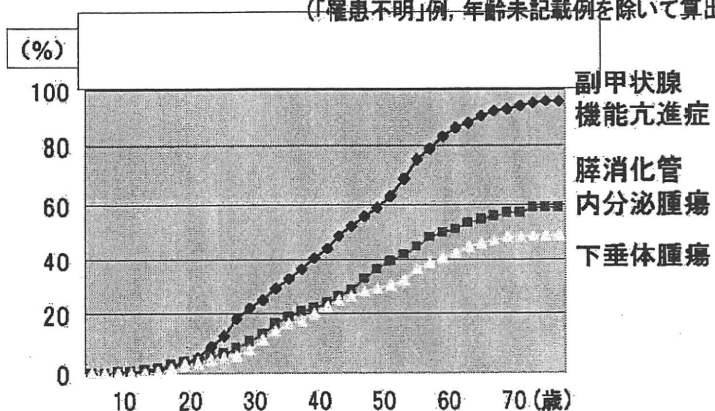


MEN1診断時年齢

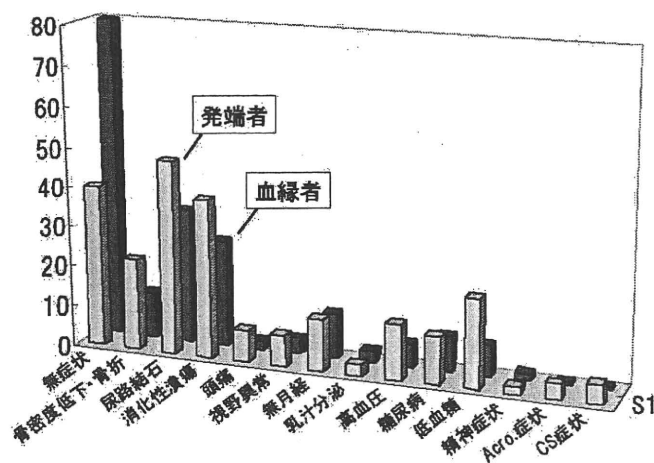
発端者: 平均 45.9 ± 13.5 歳 (11-75 歳, 中央値 47 歳)
血縁者: 平均 39.5 ± 15.1 歳 (6-78 歳, 中央値 36 歳)

MEN1: 3主要病変の診断時年齢

(「罹患不明」例, 年齢未記載例を除いて算出)

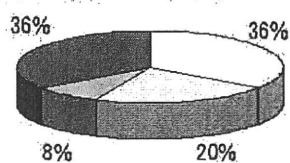


MEN1: 診断時臨床所見

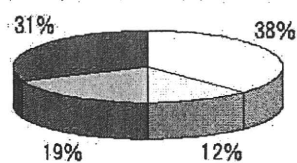


MEN1: 症状発現から診断までの期間

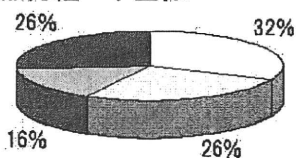
尿路結石→副甲状腺



消化性潰瘍→副甲状腺

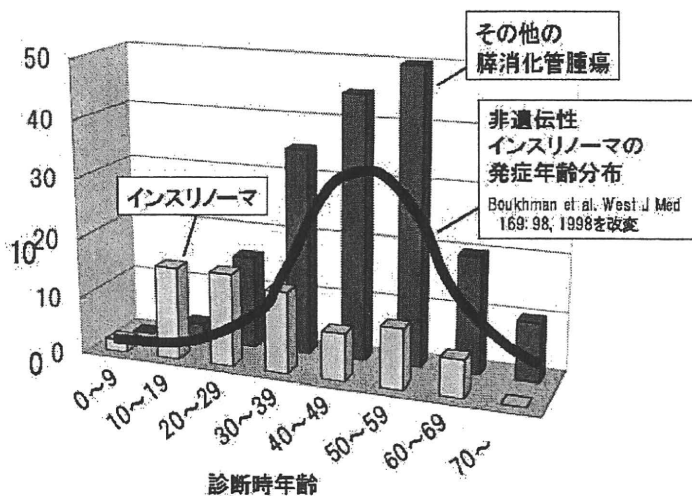


無月経→下垂体





- 発症時
- 1~5年
- 6~10年
- 11年以上

MEN1: インスリノーマは若年に発症する

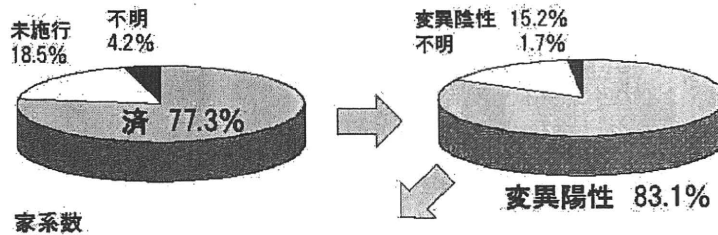


MEN1: 胸腺神経内分泌腫瘍(カルチノイド) - 日本人では女性にも発症する -

		
症例数	756	519
胸腺カルチノイド	21 (2.8%)	21 (4.0%)
性比	M : F = 20 : 1	M : F = 14 : 7
平均診断時年齢	42.7 (16-67)	43.0 (17-56)
家族例	18 (86%)	17 (81%)
手術例	19 (91%)	16 (76%)
死亡例	10 (48%)	5 (24%)

Goudet P et al. *World J Surg* 33: 1197, 2009.

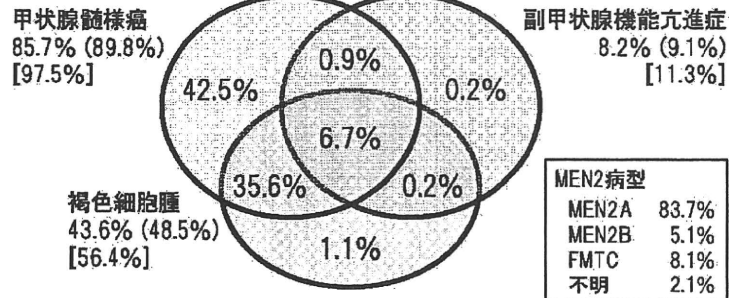
MEN1: MEN1 遺伝子検査 (無記載例を除く)



エクソン	2	3	4	5	6	7	8	9	10	他
ミスセンス	6	5	7	1		3	3	5	6	2
ナンセンス	2	5	1				2	5	6	
小欠失	16	21	2	2	3	2	2	12	10	
小挿入	7		1			1	2	1	18	
スプライス										8
大欠失							1			1
不明	2							1	5	1

MEN2:3主要病変の頻度

(「罹患不明」例を除いた場合)
[発症前診断例を除いた場合]



MEN2診断時年齢

発端者: 平均 47.3 ± 15.2 歳

(11-86 歳, 中央値 50 歳)

血縁者: 平均 36.2 ± 18.6 歳

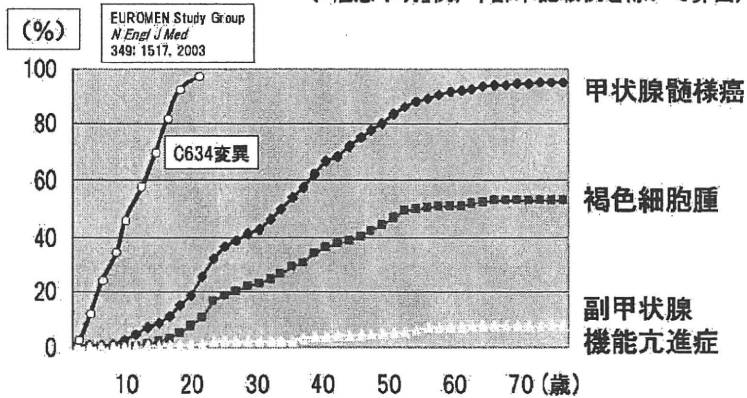
(5-89 歳, 中央値 31 歳)

〔 生化学検査: 平均 39.1 ± 15.5 歳
遺伝子検査: 平均 31.9 ± 20.7 歳

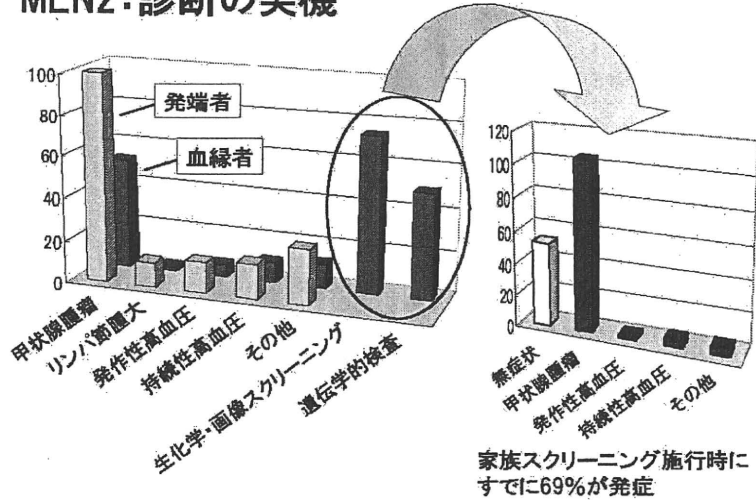
(10-89 歳, 中央値 37 歳)
(5-86 歳, 中央値 25 歳)

MEN2:3主要病変の診断時年齢

(「罹患不明」例, 年齢未記載例を除いて算出)



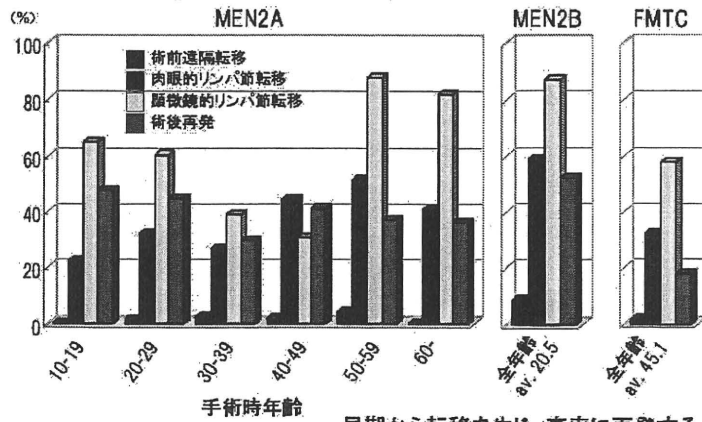
MEN2: 診断の契機



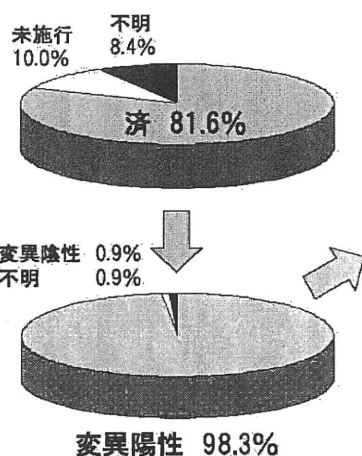
MEN2: 甲状腺髄様癌

(「不明」例, 未記載例を除く)

- 手術時期と転移・再発 -



MEN2:RET 遺伝子検査 (無記載例を除く)



コドン	家系数 (%)	患者数 (%)
611	7 3.9	25 7.2
618	18 10.1	60 17.3
620	11 6.2	26 7.5
630	3 1.7	5 1.4
634	88 49.4	163 47.0
768	9 5.1	19 5.5
790	1 0.6	1 0.3
804	9 5.1	12 3.5
804/806	1 0.6	1 0.3
891	6 3.4	10 2.9
918	16 9.0	16 4.6
不詳	10 5.6	10 2.9

まとめ

- ・わが国のMEN1について、症例登録調査を行なった
- ・MEN1, MEN2それぞれについて、500例を超える症例が登録された
- ・多くの例で遺伝学的検査が施行されていた
- ・MEN1では臨床症状の出現から診断までに長期間を要していた
- ・MEN1, MEN2とも血縁者の早期診断は不十分と思われた
→ より本症の認識を高めることにより、より早期の診断と早期の治療が可能になると考えられる
- ・本調査で得られた知見を現在研究班で作成中の診療指針に反映させ、MEN診療の向上に寄与していきたい

症例調査にご協力いただいた全国の先生方に
この場をお借りして感謝いたします

症例登録施設

赤字: MENコンソーシアム参加施設

北海道	勸医協中央病院 旭川医科大学 札幌医科大学 北海道大学 足寄国民健康保険病院 帯広厚生病院 札幌厚生病院 国立病院機構函館病院	東京	東京大学 東京医科歯科大学 東邦大学 日本大学 生全会池袋病院 青梅市立総合病院 がん研究センター中央病院 山王クリニック 築根クリニック 東京都がん検診C	京都	京都大学 国立病院機構京都医療C 京都市立病院
宮城	国立病院機構仙台医療C 大崎市民病院	神奈川	聖マリアンナ医科大学 横浜市立大学 神奈川県立がんC 横浜労災病院	大阪	大阪府済生会野江病院 関西電力病院 大阪大学 関西医科大学 近畿大学 国立病院機構大阪南医療C 愛染橋病院 すみれクリニック 高松内科クリニック 千船病院
秋田	秋田大学	山梨	山梨大学	兵庫	神戸大学 隈病院 県立加古川医療C 神戸市立中央病院
福島	福島県立医科大学	新潟	新潟県立中央病院	和歌山	和歌山県立医科大学
茨城	筑波大学 東京医科大学茨城医療C 日立製作所日立総合病院	長野	信州大学 長野赤十字病院 前澤病院	島根	島根大学 松江市立病院
栃木	獨協医科大学	富山	富山県立中央病院	岡山	岡山大学 国立病院機構岡山医療C
群馬	群馬大学 細野医院	石川	金沢大学 金沢医科大学	山口	山口大学
埼玉	防衛医科大学校 みさと健和病院	福井	福井大学 福井県済生会病院	香川	香川大学
千葉	千葉大学	静岡	東泉クリニック はかまた内科医院	徳島	徳島大学
東京	東京女子医科大学 東京慈恵会医科大学 日本医科大学 伊藤病院 金地病院 癌研有明病院 虎の門病院 杏林大学 帝京大学	愛知	名古屋大学 藤田保健衛生大学 総合大雄会病院 名古屋液済会病院 名古屋第一赤十字病院	愛媛	愛媛大学
		岐阜	朝日大学 岐阜大学 岐阜県総合医療C	高知	高知大学
		滋賀	滋賀医科大学	福岡	九州大学
				長崎	長崎大学
				熊本	熊本大学
				大分	野口病院 大分大学
				宮崎	宮崎大学
					延岡市医師会病院
				鹿児島	鹿児島大学

多発性内分泌腫瘍症診療指針 目次

序文

I. MEN1

1) 疾患概要

1') 疫学

2) 臨床診断

a) 副甲状腺 (責任者: 鈴木)

1. MEN1 における副甲状腺機能亢進症の有病率は?
2. 原発性副甲状腺機能亢進症に占める MEN1 の割合は?
3. MEN1 における副甲状腺機能亢進症の発症および診断時期, 診断契機は?
4. MEN1 における副甲状腺機能亢進症の診断で推奨される検査 (方法, 順序) は?
コラム
1. 過剰腺, 過少腺, 異所性腺について

b) 膵消化管 (責任者: 花崎)

1. MEN1 における膵消化管内分泌腫瘍の有病率は?
2. 膵消化管内分泌腫瘍に占める MEN1 の割合は?
3. MEN1 における膵消化管内分泌腫瘍の発症および診断時期, 診断契機は?
4. MEN1 における膵消化管内分泌腫瘍の診断で推奨される検査 (方法, 順序) は?
コラム
1. 測定可能な関連ホルモンについて

c) 下垂体 (責任者: 梶)

1. MEN1 における下垂体腫瘍の有病率は?
2. 下垂体腫瘍に占める MEN1 の割合は?
3. MEN1 における下垂体腫瘍の発症および診断時期, 診断契機は?
4. MEN1 における下垂体腫瘍の診断で推奨される検査 (方法, 順序) は?

d) その他 (責任者: 岡本)

1. MEN1 における随伴病変 (カルチノイド, 甲状腺腫瘍, 副腎腫瘍, 脂肪腫, 血管線維腫など) の有病率は?
2. それぞれの随伴病変に占める MEN1 の割合は?
3. MEN1 における随伴病変の診断時期, 診断契機は?
4. MEN1 における随伴病変の診断で推奨される検査 (方法, 順序) は?

3) どのような場合に MEN1 を疑うか (責任者: 櫻井)

1. MEN1 を積極的に疑うべき副甲状腺機能亢進症は?
2. MEN1 を積極的に疑うべき膵消化管内分泌腫瘍は?
3. MEN1 を積極的に疑うべき下垂体腫瘍は?
4. その他 MEN1 を積極的に疑うべき病変は?
5. 単一病変や家族歴から MEN1 を疑った時に行なうべき検索は?
6. 家族歴の情報ほどの程度重要か?

4) 遺伝医療 (検査の適応, 方法, 変異陽性率, 発症前診断など) (責任者: 小杉)

1. MEN1 遺伝子検査の対象と検査法は?

2. MEN1 遺伝子変異の検出率（典型例の場合）は？
3. MEN1 変異・多型の解釈は？
4. 変異未検出症例の解釈・特徴と医療対応は？
5. リスクのある血縁者に対する MEN1 遺伝子検査の施行時期は？
6. 変異キャリアに対するサーベイランスの方法（対象年齢，対象臓器，検査方法，検査間隔，留意すべき症状）は？

コラム

1. CDKI 遺伝子変異について
2. MEN1 の遺伝カウンセリングにおける留意点
3. MEN1 遺伝子検査実施施設，手続き，費用等について

5) 治療（病理，治療成績を含む）と定期検査

a) 副甲状腺（責任者：鈴木）

1. MEN1 における副甲状腺機能亢進症の自然歴は？
2. MEN1 における副甲状腺機能亢進症の手術適応は？
3. MEN1 における副甲状腺機能亢進症に対する術式は？
4. MEN1 における副甲状腺機能亢進症に対する外科手術以外の治療法は？
5. MEN1 における副甲状腺機能亢進症の予後は（短期，長期含めて）？
6. MEN1 における副甲状腺機能亢進症の術後定期検査は？
7. 副甲状腺機能亢進症を発症していない MEN1 に対する定期検査の方法は？

コラム

1. MEN1 における副甲状腺機能亢進症の病理組織学的特徴は？

b) 膵消化管（責任者：花崎）

1. MEN1 における膵消化管内分泌腫瘍の自然歴は？
2. MEN1 における膵消化管内分泌腫瘍の手術適応は？
3. MEN1 における膵消化管内分泌腫瘍に対する術式は？
4. MEN1 における膵消化管内分泌腫瘍に対する外科手術以外の治療法は？
（術前治療にも言及）
5. MEN1 における膵消化管内分泌腫瘍の予後は（短期，長期含めて）？
6. MEN1 における膵消化管内分泌腫瘍の術後定期検査は？
7. 膵消化管内分泌腫瘍を発症していない MEN1 に対する定期検査の方法は？

コラム

1. MEN1 における膵消化管内分泌腫瘍の病理組織学的特徴は？

c) 下垂体（責任者：山田）

1. MEN1 における下垂体腫瘍の自然歴は？
2. MEN1 における下垂体腫瘍の手術適応は？
3. MEN1 における下垂体腫瘍に対する術式は？
4. MEN1 における下垂体腫瘍に対する外科手術以外の治療法は？
5. MEN1 における下垂体腫瘍の予後は（短期，長期含めて）？
6. MEN1 における下垂体腫瘍の術後定期検査は？
7. 下垂体腫瘍を発症していない MEN1 に対する定期検査の方法は？

コラム

1. MEN1 における下垂体腫瘍の病理組織学的特徴は？

d) その他（責任者：岡本）

1. MEN1 における随伴病変（カルチノイド，甲状腺腫瘍，副腎腫瘍，脂肪腫，血管線維腫など）の自然歴は？
2. MEN1 における随伴腫瘍の手術適応は？
3. MEN1 における随伴腫瘍に対する術式は？

4. MEN1における随伴腫瘍に対する外科手術以外の治療法は？
5. MEN1における随伴腫瘍の予後は（短期，長期含めて）？
6. MEN1における随伴腫瘍の術後定期検査は？
7. 随伴腫瘍を発症していないMEN1患者に対する定期検査の方法は？

・コラム

1. MEN1における随伴腫瘍の病理組織学的特徴は？
2. 胸腺の予防的切除術について

II. MEN2

1) 疾患概要

1') 疫学

2) 臨床診断（臨床症状，身体所見，検体検査，画像診断）

a) 甲状腺（責任者：堀内）

1. MEN2における甲状腺髄様癌の有病率は？
2. 甲状腺髄様癌に占めるMEN2の割合は？
3. MEN2における甲状腺髄様癌の発症および診断時期，診断契機は？
4. MEN2における甲状腺髄様癌の診断で推奨される検査（方法，順序）は？

コラム

1. カルシトニン測定の実状について

b) 褐色細胞腫（責任者：今井）

1. MEN2における褐色細胞腫の有病率は？
2. 褐色細胞腫に占めるMEN2の割合は？
3. MEN2における褐色細胞腫の発症および診断時期，診断契機は？
4. MEN2における褐色細胞腫の診断で推奨される検査（方法，順序）は？

コラム

1. カテコラミン測定の実状について

c) 副甲状腺（責任者：杉谷）

1. MEN2における副甲状腺機能亢進症の有病率は？
2. 副甲状腺機能亢進症に占めるMEN2の割合は？
3. MEN2における副甲状腺機能亢進症の発症および診断時期，診断契機は？
4. MEN2における褐色細胞腫の診断で推奨される検査（方法，順序）は？

コラム

1. MEN2における副甲状腺機能亢進症に対する日本と海外の認識について

d) その他（責任者：福島）

コラム

1. ヒルシュスプルング病について
2. 皮膚アミロイドーシスについて
3. 粘膜神経腫について
4. マルフアン様体型について

3) どのような場合にMEN2を疑うか（責任者：伊藤）

1. MEN2を積極的に疑うべき甲状腺髄様癌は？
2. MEN2を積極的に疑うべき褐色細胞腫は？

3. MEN2 を積極的に疑うべき副甲状腺機能亢進症は？
4. その他 MEN2 を積極的に疑うべき病変は？
5. 単一病変や家族歴から MEN2 を疑った時に行なうべき検索は？
(臨床検査に加え遺伝子検査にも言及)
6. 家族歴の情報はどのくらい重要か？

4) 遺伝医療 (検査の適応, 方法, 変異陽性率, 発症前診断など) (責任者: 内野)

1. RET 遺伝子検査の対象と検査法は？
2. RET 遺伝子変異の検出率は？
3. リスクのある血縁者に対する RET 遺伝子検査の施行時期は？
4. 変異キャリアに対するサーベイランスの方法 (対象年齢, 対象臓器, 検査方法, 検査間隔, 留意すべき症状) は？

コラム

1. MEN2 の遺伝カウンセリングにおける留意点
2. RET 遺伝子検査実施施設, 手続き, 費用等について

5) 治療 (病理, 治療成績を含む) と定期検査

a) 甲状腺 (責任者: 内野)

1. MEN2 における甲状腺髄様癌の自然歴は？
2. MEN2 における甲状腺髄様癌の手術適応は？
3. MEN2 における甲状腺髄様癌に対する術式は？
4. MEN2 における甲状腺髄様癌に対する外科手術以外の治療法は？
5. MEN2 における甲状腺髄様癌の術後治療成績は (短期, 長期含めて) ？
6. MEN2 における甲状腺髄様癌の術後定期検査は？
7. 甲状腺髄様癌を発症していない MEN2 患者に対する定期検査の方法は？
8. 変異キャリアに対する予防的甲状腺全摘術の適応は？

コラム

1. MEN2 における甲状腺髄様癌の病理組織学的特徴は？

b) 褐色細胞腫 (責任者: 今井)

1. MEN2 における褐色細胞腫の自然歴は？
2. MEN2 における褐色細胞腫の手術適応は？
3. MEN2 における褐色細胞腫に対する術式は？
4. MEN2 における褐色細胞腫に対する外科手術以外の治療法は？
5. MEN2 における褐色細胞腫の術後治療成績は (短期, 長期含めて) ？
6. MEN2 における褐色細胞腫の術後定期検査は？
7. 褐色細胞腫を発症していない MEN2 患者に対する定期検査の方法は？

コラム

1. MEN2 における褐色細胞腫の病理組織学的特徴は？
2. 予防的副腎摘出術について
3. 皮質温存手術について
4. 褐色細胞腫と妊娠について

c) 副甲状腺 (責任者: 神森)

1. MEN2 における副甲状腺機能亢進症の自然歴は？
2. MEN2 における副甲状腺機能亢進症の手術適応は？
3. MEN2 における副甲状腺機能亢進症に対する術式は？
4. MEN2 における副甲状腺機能亢進症に対する外科手術以外の治療法は？
5. MEN2 における副甲状腺機能亢進症の術後治療成績は (短期, 長期含めて) ？
6. MEN2 における副甲状腺機能亢進症の術後定期検査は？

7. 副甲状腺機能亢進症を発症していない MEN2 患者に対する定期検査の方法は？
コラム

1. MEN2 における副甲状腺機能亢進症の病理組織学的特徴は？
2. 甲状腺手術時の副甲状腺の取り扱いについて

d) その他（責任者：菊森）
コラム

III. 将来への展望・支援

- 1) 国内のデータベース
- 2) 診療ネットワーク体制
- 3) 開発中の新たな治療法：MEN1
- 4) 開発中の新たな治療法：MEN2
- 5) 患者・家族の会（国内および海外の現状）
- 6) 利用可能なリソース

厚生労働科学研究費補助金

分担研究報告書

「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」に関する研究
分担研究報告書

MEN2 の褐色細胞腫の臨床像に関する研究

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

MEN2 の褐色細胞腫 214 例の性別・発症時期・発症年齢・手術時期・手術年齢・手術術式・手術回数・病理結果・悪性所見の有無などについて、登録データを集計・分析した。悪性褐色細胞腫の頻度はきわめて低い（1%未満）ものの、褐色細胞腫関連による死亡例が 3%程度あると推測された。両側褐色細胞腫の頻度は高く、MEN2 は褐色細胞腫に関連する医療の介入が終生必要と考えられた。

A. 研究目的

MEN2 における褐色細胞腫の本邦における発症頻度、治療実態、予後などを、全国規模のデータを集計することにより、日本人の MEN2 褐色細胞腫の診断・治療に役立つガイドラインを作成する。

B. 研究方法

MEN コンソーシアムで集計したファイルメーカーのデータのうち、MEN2 における褐色細胞腫に関するデータを集計・分析した。連結可能匿名化番号をもとに、個別に問い合わせデータを確認・正確なものとした。

（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で管理している。

C. 研究結果

MEN2 の登録症例 495 例のうち褐色細胞腫有りは 214 例（43%）であった。褐色細胞腫と診断が確定された年は一番古いものは 1963 年で 1970 年代までが 10 例、1980 年代が 41 例、1990 年代が 88 例、2000 年以降が 72 例、不明 3 例であった。診断確定時の年齢は 20 才以下が 14 例でもっとも若いものは 15 才で診断されていた。20 才台が 59 例、30 才台が 38 例、40 才台

が 48 例、50 才台が 30 例、60 才台が 12 例、71 才以上が 8 例で最高齢は 85 才であった。215 例のうち手術治療を受けていたものは 181 例で、初回手術時の年齢は 20 才以下が 11 例、20 才台が 55 例、30 才台が 37 例、40 才台が 39 例、50 才台が 23 例、60 才台が 12 例、71 才以上が 4 例で最高齢は 85 才だった。褐色細胞腫が有るものの手術無しで経過観察されているものは 25 例、手術の有無が不明は 8 例だった。褐色細胞腫手術は、片側副腎のみの手術は 73 例で両側副腎手術を受けているものは 104 例だった。両側性のうち同時に両側手術を受けたものが 73 例、異時的に受けたものが 31 例であった。術式が判明している 135 例中、経後腹膜開放手術が 34 例、開腹による開放手術が 53 例、腹腔鏡手術が 46 例であった。2 回以上の褐色細胞腫手術を受けたものが 29 例あった。今回集計した褐色細胞腫の中で明らかに悪性褐色細胞腫と診断された症例は 1 例のみであった。

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、今回の集計は 43%であり、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褐色細胞腫発症年齢は 15 才から 85 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。

今回の集計で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6例(3%)あり、その年齢中央値は40才と若年であった。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)ものの、カテコラミン過剰や副腎不全などの褐色細胞腫関連死亡をひきおこさないことが重要であると考えられた。

E. 結論

MEN2と診断された場合、褐色細胞腫発症あるいは副腎全摘術後の経過観察を終生必要とする。

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

1. 論文発表

- 1) 現代医学 第58巻2号 印刷中 2011年
2. 学会発表

- 1) Imai T, et al. Plenary session 4 "MEN up to date" "Familial pheochromocytoma in Japan: A national registry data analysis" 12th Congress of Asian Association of Endocrine Surgeons. March 24, 2010
- 2) Imai T, et al. Session 5 JES-Sponsored Symposia "Current status in endocrine surgery" "Management of familial pheochromocytoma" 14th International Congress of Endocrinology. March 29, 2010.
- 3) 今井常夫, 他 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集会 2011年4月23日

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

MEN1 の膵消化管内分泌腫瘍の外科的治療に関する研究

分担研究者 今村正之 関西電力病院 学術顧問

研究要旨

多発性内分泌腫瘍症 1 型（MEN 1 型）患者に発生する膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）は比較的緩徐に悪性化していくが、本質的に転移性で、悪性腫瘍として対処しなければならない。肝転移を来すと治療は困難となる。MEN 1 型患者の予後を規定する最大の因子は肝転移である。肝転移の治療としては肝切除術とともに、動脈塞栓療法などの局所治療や全身的抗腫瘍薬治療がおこなわれる。分子標的薬の効果も国際的に臨床研究で確かめられている。NET 診療の標準化が国際的に進んでいて、米国や EU でいくつかの診療治療指針が作成されているが、その中には本邦で使用を認められていない重要な診断薬や治療法が、取り入れられている。それらについては、本邦での早急な認可が要望される。

A. 研究目的

本邦での膵・消化管 NET の研究と臨床は国際的に高い水準にあり、早期発見と早期治療も専門施設では実施されている。機能性 NET の診療に関しては、私たちのグループを中心にして本邦での診療は質において国際的に高い評価を受けている。しかし、非機能性 NET の治療法、特に肝転移の治療に関しては、治療法の選択が制限されていて、国際的に遅れをとっている。膵に発生する NET は肝転移を来す率が高いが、膵切除をどの程度にするかについて、国際的にもコンセンサス形成が遅れている。膵全切除術をすれば膵 NET は根治できるが、切除後の患者にインスリン投与が必須となり、生活の質の低下が懸念されるためである。一方、分子標的薬の有効性も示されてきた。患者の健康維持に益する NET 診療指針の作成に益する基礎データを収集し整理して、本邦の患者に益するデータをまとめて、診療治療指針を作成することが目的である。

B. 研究方法

本邦の膵・消化管 NET 診療と研究を専門とする臨床医師と病理医、予防医学医、遺伝医学医、コンサルタントなどが集まり患者本位の診療

指針作成に向けて、国際的論文と研究発表の成果を収集し、検討し、評価して、本邦の患者に有益なガイドライン作りをする。そして、それを学会で評価して頂き、さらに患者代表の評価を受けることとしている。

C. 研究結果

現在、委員が国際的に評価しうる論文を収集し検討し、調査している。本邦での診療現場から生まれた成果も分析し、国際的学会で発表している。その際、海外の医師たちとも交流して、情報を収集している。それらの経験と論文調査の成果を持ち寄り、討論し、論文として発表し、啓蒙活動と原著論文を発表している。

D. 考察

本邦での NET 研究と診療の水準は比較的高く、国際学会での評価も高い。欧米では診療上の制限のために、治療法や検査法の制限を受けるが、幸い本邦では比較的医師の自由裁量が生かされた診療がなされている。一方、我が国で認められていない診断法や治療薬があり、本邦の患者がその恩恵を受けられていないことも明らかとなっている。それらをまとめて、NET 患者の十分な治療体制を作れるようにガイド

ラインでも訴えていきたい。

E. 結論

本邦 MEN 1 型患者の診療に益する膵・消化管 NET 診療指針を作成したい。根治的切除のための診断法の手順, 外科的切除術の適応と手技を整理しつつある。遠隔転移に対する治療法が大きな課題であるが, 現在本邦で使用できる抗腫瘍薬が全くない現状を少しでも早く打開したい。海外のガイドラインに盛り込まれている検査法, 診断薬, 治療薬の有用性について, 本邦での検証を進めて, 本邦への導入を促進したい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

英文論文

- 1) Imamura M. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4519-4525
- 2) Imamura M., Komoto I, Ota S, Hiratsuka T, Kosugi M, Doi R, Awane M, Inoue N. Biochemical curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type-1 patients. *World J Gastroenterol* (in press)
- 3) Ito T., Sasano H., Tanaka M., Osamura R.Y., Sakai 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., Wiedermann B., Imamura M.: Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J. Gastroenterol.* 45: 234-243, 2010

和文論文

- 1) 今村正之, 粟根雅章, 井上直也, 滝 吉郎. PNET に対する最近の外科診療. 胆と膵

2011, 印刷中

- 2) 今村正之, 滝 吉郎. 膵内分泌腫瘍診療の最近の動向. *腫瘍内科* 2011; 7: 181-183

国際学会発表

- 1) Imamura M. Resection surgery for gastrinomas in patients with MEN 1. 12th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia. Gubbio, Italy, September 16-18, 2010
- 2) Imamura M. Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors (NET). Educational Lecture. The 9th Meeting of Asian Clinical Oncology Society Gifu, Japan (第9回アジア臨床腫瘍学会 教育講演) 岐阜市 August 25-27, 2010
- 3) Imamura M. Changing clinical practice for pancreatic neuroendocrine tumors. IAP Symposium 2. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society. 2010. Fukuoka, Japan, 7.11, 2010

国内学会

- 1) 河本泉, 太田秀一, 今村正之など: 膵消化管内分泌腫瘍の診断と術式選択の工夫. 第110回日本外科学会総会: 名古屋市, 2010年4月8~10日
- 2) 河本泉, 山根佳, 今村正之など: 膵内分泌腫瘍の術式選択における私たちの工夫. 第22回日本内分泌外科学会総会: 吹田市, 2010年6月11日~12日
- 3) 河本泉, 今村正之, 平塚拓也 等: 膵消化管内分泌腫瘍の病理診断と治療方針の検討. 日本消化器病関連学会週間: 横浜市, 2010年10月13~16日
- 4) 河本泉, 山根佳, 今村正之など: 膵消化管内分泌腫瘍に対する術式選択の工夫-根治性と機能温存を考慮して-. 第72回日本臨床外科学会総会: 横浜市, 2010年11月21~23日

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」に関する研究
分担研究報告書

MEN の遺伝子解析に関する研究

研究分担者 内野眞也 医療法人野口記念会野口病院 外科部長

研究要旨

MEN診療指針の策定に向けたデータバンク構築にあたり、当院は遺伝子検査実施施設としてMEN1遺伝子検査およびRET遺伝子検査を実施している。本研究グループ（MENコンソーシアム）参加施設より依頼を受け、MEN1遺伝子検査10例（発端者診断6例、保因者診断4例）、RET遺伝子検査34例（発端者診断18例、保因者診断16例）を実施した。このうちMEN1遺伝子変異を5例、RET遺伝子変異を18例に認めた。当院症例においても同様に両遺伝子検査を実施し、49例のMEN 1症例および85例のMEN 2症例のデータ登録を行った。データ登録後は、経過観察・追跡調査に伴う登録情報の定期的更新により、データ管理を行った。また、本研究を通して検査精度や検体品質管理について見直し、当院遺伝子検査室における検査体制のさらなる充実に努めた。

A. 研究目的

本研究では多発性内分泌腫瘍症（MEN）1型および2型症例のデータ集積を目的とし、MEN1遺伝子検査およびRET遺伝子検査の実施、MEN 1あるいはMEN 2と判明した院内症例のデータ登録、経過観察・追跡調査に伴う登録情報の更新、他施設に対する本研究グループ参加協力の働きかけを行った。

B. 研究方法

遺伝カウンセリングを施行し、同意を得た後、採血、連結可能匿名化を行った上で、院内遺伝子検査を行った。MEN1遺伝子変異の有無はexon 2-10のシーケンス解析により検索し、場合によってMLPA法による大規模欠失の検索も行った。RET遺伝子変異の有無は、exon 10, 11, 13-16のシーケンス解析により検索した。これら遺伝子検査を実施した院内症例のうち、MEN 1あるいはMEN 2と確定した症例についてはデータベースへの登録を行った。

MENコンソーシアム参加施設より依頼を受けたMEN1遺伝子あるいはRET遺伝子検査は次のような流れで実施した。①検体到着後、検体および検査内容の確認、②依頼元医師へ連絡し、検体および検査内容の照合、③連結可能匿名化、

④遺伝子解析、⑤解析終了後、依頼元医師への解析終了の連絡および結果報告書類の郵送。

依頼元医師への結果報告は書面にて行い、解析結果報告書とシーケンスデータを簡易書留にて郵送した。

（倫理面への配慮）

院内遺伝子検査は、遺伝カウンセリングを実施し、文書にて同意を得た上で行った。採血後、連結可能匿名化を行うことで、個人情報を保護し、遺伝情報の結びつけは患者への結果説明時のみに行った。遺伝情報は院内のネットワークとは切り離れたスタンドアローンのパソコンにおいて、遺伝子検査に携わるスタッフのみで管理した。パソコンは施錠可能な室内に設置している。

MENコンソーシアム参加施設より依頼を受けた検査についても、検査開始にあたりまず連結可能匿名化を行った。遺伝情報の管理については院内遺伝子検査と同様である。依頼元医師へは必ず書面にて結果報告を行うこととし、簡易書留にて遺伝子検査結果の報告書を郵送した。郵送時には、医師、検査担当者、レジストラにより慎重に報告書の確認を行った。