

201128066A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 櫻井 晃洋

平成24(2012)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	4
櫻井 晃洋	
参考資料	15
1. 第1回班会議議事録	16
2. MEN診断アルゴリズム (案)	19
3. MEN診療ガイドブック (仮) 構成	31
4. 患者会勉強会資料	35
III. 分担研究報告	43
1. MEN2の褐色細胞腫の臨床像に関する研究	44
今井 常夫	
2. MEN1の膵消化管内分泌腫瘍の診療指針作成に関する研究	46
今村 正之	
3. MENの遺伝子解析に関する研究	49
内野 真也	
4. MEN1に伴う胸腺神経内分泌腫瘍の特徴に関する研究	52
岡本 高宏	
5. 遺伝子変異陰性のMEN1患者の臨床的特徴	54
梶 博史	
6. MEN1のインスリノーマの臨床診断と治療に関する研究	56
河本 泉	
7. MEN1遺伝子変異と臨床像に関する研究	58
小杉 真司	
8. MENの診断アルゴリズム作成に関する研究	60
清水 一雄	
9. MEN1患者の診断契機に関する研究	62
鈴木 真一	
10. 地域における遺伝性腫瘍診療体制構築に関する研究	64
花崎 和弘	
11. 患者が求める支援に関する調査研究	66
福嶋 義光	
12. 機能の不明なMEN1ミスセンス変異の機能解析に関する研究	68
宮内 昭	
13. MEN患者の支援の医療の質向上を目指した患者手帳作成に関する研究	70
山田 正信	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	73

研究班構成員名簿

平成23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	近畿大学医学部再生機能医学講座	教授
	河本 泉	関西電力病院 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	教授
	福嶋 義光	信州大学医学部 遺伝医学・予防医学	教授
	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
	伊藤 康弘	神甲会隈病院	医長
	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	准教授
	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	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 糖尿病・内分泌代謝内科	助教
	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
	竹越 一博	筑波大学 検査医学	准教授
	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 家族性腫瘍研究分野	分野長
	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	佐久総合病院 外科	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
	山崎 雅則	信州大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌代謝内科	助教

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。

- 患者データバンクの構築と解析：関連学会の協力のもと、国内の医療者から得た多くの登録症例について、その臨床的特性について解析を進めた。
- 診療実態調査：現在のMEN診療の実際や問題点・課題を質問紙により調査した。
- 遺伝学的検査：国内の変異データベース構築を目標にMEN1およびMEN2の原因遺伝子である*MEN1*と*RET*について、積極的に解析を進めた。
- 診療指針の作成：臨床現場での利便性を重視し、本症の診療指針を簡便なアルゴリズムの形で作成した。
- 情報ネットワーク構築：ホームページを整備するとともに、医療関係者がメール上で情報交換や討論ができるメーリングサイトを構築した。
- 啓発活動：患者・家族会と合同で医療関係者、患者・家族、さらに一般市民を対象とした公開シンポジウムを開催した。
- 患者・家族支援、患者会との連携：患者・家族が求める支援について、患者と配偶者を対象とした調査を行った。

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	近畿大学医学部 再生機能医学講座	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
宮内 昭	神甲会隈病院	院長
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) は複数の内分泌臓器に異時性に良性, 悪性の腫瘍や機能異常が多発する常染色体優性遺伝性疾患であり, 病型からMEN1とMEN2に分類される. 本症の原因遺伝子は明らかにされているが, 変異によって特定の臓器にのみ病変が発生する理由や一部の病変が悪性化する機序についてはいまだ不明な点が多い. 現在のところ本症の腫瘍発生や増殖を阻止する方法は存在せず, 治療の原則は定期検査により病変を早期に発見し, 外科的治療を行うことにとどまる. しかし罹患臓器が多岐にわたるため, 患者は度重なる手術が必要となり, 負担が大きい. 稀少疾患であるため国内の診療実態が明らかでなく, かつ診療の標準化もなされていないことに加え, 特徴的な病変がないため多くの患者は正しい診断を受けていないと推測される. また本症は遺伝性疾患であり, 患者本人だけでなく血縁者全体の問題として, さまざまな悩みも抱える. 何よりも複数の病変を有する遺伝性疾患患者に対する全人的診療の視点がいまだ不十分である.

以上の課題を解決するため, 本研究班は本症の国内における診療実態を明らかにし, 標準的な診療法を提案すること, 医療者や一般市民に対して本症の認識を高めるための啓発活動を行うこと, 患者・家族への支援体制を構築すること, を目的として活動を行った.

B. 研究方法

1) 患者データベースの構築と解析

日本人 MEN 患者の診療実態や臨床経過を明らかにするため, 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. 一次調査では患者診療経験の有無とその人数の報告を依頼した. また研究班のホームページにも症例登録エリアを設置し, 症例を経験した場合の報告を依頼した. 報告は研究代表者が管理し, 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詳細な臨床情報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. 記入項目はMEN1では256, MEN2は171にのぼる. 送付された臨床情報は本研究班員が分担して解析にあたった.

2) 診療実態調査

MEN の国内の診療体制の整備にあたっては, 現在の診療現場が直面している問題点を明らかにする必要がある. この目的で, 1)で患者を登録した

医師のうち本研究班に参加していない医師を対象に, 現在の診療の実際や問題点・課題を質問紙により調査した.

3) 遺伝学的検査

国内の変異データベース構築を目標に MEN1 および MEN2 の原因遺伝子である *MEN1* と *RET* について, 積極的に解析を進めた. 具体的には新規患者や血縁者があった場合, 研究代表者が管理するデータベースに登録し, 匿名符号を付与した上で検体のシーケンス解析を行った. MEN1 については, 変異陰性例は自動的に MLPA 解析を行い, 欠失がない場合はさらに CDK インヒビター遺伝子を解析した. また病的意義の不明な未報の *MEN1* ミスセンス変異が同定された場合には, タンパク安定性試験によって病的意義の判定を行った.

4) 診療指針の作成

診療指針にはさまざまな形態が考えられるが, これまでに登録された症例の解析では症状の出現から単一腫瘍の診断, さらに MEN の診断に至るまでに非常に長期間を要している例が多いことが判明している (投稿中). このことは単一腫瘍が診断されながら, 最終的に MEN の診断に至らないままになっている患者が多いことを示唆する. その原因としては初発病変が多岐にわたり, 複数の診療科にまたがることから, 診断プロセスが複雑になりがちな点が考えられる. こうした点に配慮し, かつ臨床現場での利便性を重視した結果, 本症の診療指針は簡便なアルゴリズムの形態が最適であると判断してその作成に取り組んだ. 研究班内に診療指針作成委員会を設け, 文献検索は NPO 法人日本医学図書館協会に一括依頼した. 検索データベースは Pub-Med および医中誌 WEB である. 各委員はこの検索結果を参照し, さらに各自が二次情報源も含めたハンドサーチにて十分な検索を行った.

文献検索のリストからタイトルや要約を参照し, 全文を読む必要があると思われる論文を抽出した. 各論文に対する批判的吟味を統一した基準で行うため, 委員会で独自に文献の批判的吟味シート (Critical Appraisal Sheet: CAS) を作成・配布した.

5) 情報ネットワーク構築

MEN に関する一般診療情報や新規知見, 患者会情報などを発信するためのホームページを整備するとともに, そこに患者登録エリアや医療関係者がメール上で情報交換や討論ができるメーリングサイト構築した.

6) 啓発活動

患者・家族会と合同で医療関係者、患者・家族、さらに一般市民を対象とした公開シンポジウムを開催した。

7) 患者・家族支援、患者会との連携

i. 患者・家族が求める支援についての調査

MEN 患者が診断時、あるいは療養時にどのような支援を求めているの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実施した。

ii. 患者会の国際交流支援

本研究班による患者・家族への継続的支援の成果として2009年に患者・家族会が結成された。会がさらに他団体との連携を深めていくための支援として、英国患者会との交流を企画した。

iii. 患者手帳の作成

診療に際して医療側が診療計画を立てやすく、かつ患者が自身の健康状態を理解できるような診療手帳を企画し、ワーキンググループで内容を検討した。

(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、データはすべて一定のルールのもとに各施設で匿名化したのちに研究代表者のもとに集約するように定めた。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。

C. 研究結果

1) 患者データバンクの構築と解析

関連学会および研究班ホームページの両者を通じてMEN1、MEN2それぞれ680例、583例の報告があった。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。最終的にMEN1で560例、MEN2で483例について詳細な臨床情報の登録を完了した。海外のデータベースと比較しても症例数はMEN1、MEN2でそれぞれ世界第2位、世界第1位であり、質量ともに世界で最も充実したMENデータベースを構築した。

発端者および散発例の診断時年齢、各病変の罹患頻度は海外の報告と比較して大きな差はなかつた。

しかし、MEN1においては膵インスリン産生腫瘍が日本人患者では若年層に非常に高頻度に見られること(投稿中)、海外では男性のみに発症すると言われている胸腺カルチノイドが日本人では35%が女性であること(投稿中)など、新たな日本人患者の特徴が明らかとなった。こうした知見は海外の診療指針をそのまま日本人患者に適用できないことを示しており、後述の指針作成において重要な基礎資料となった。

2) 診療実態調査

これまでも稀少疾患に関する診療実態調査は多くの疾患で実施されているが、その回答者の多くは経験豊富な施設からのものが中心であった。しかし実際の患者は専門病院ではない一般医療機関で診療を受けていることが多い。今回の回答者はそういった医師の実情を反映している。MENの診療にあたり、多くの医師は遺伝学的検査の話を自身で行っていたが、一方で遺伝学的検査の説明や家族への説明については時間の確保や専門知識の不十分さに悩んでいる医師が半数を超えていた。また診療においては診療の標準化がなされていない点を問題点としてあげる回答が最も多かった。

3) 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%、散発例では42.9%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。本研究班で遺伝子を解析したのは95例あり、8種類の未報の変異を同定した。病原性変異の不明なミスセンス変異については、研究協力者の国立がん研究センター塚田俊彦博士と共同で変異タンパクの安定性試験を行い、病原性を確定した(投稿中)。現在新規変異を含めた日本人患者の変異を総括しており(投稿準備中)、論文報告するとともにその内容をホームページでも公開する予定である。

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つた。

た。本研究班では 57 例に対して遺伝子解析を行い、30 例で変異を同定した（投稿準備中）。

4) 診療指針作成

委員が必要としてリストアップした論文を集約し、最終的に英文 314 編、邦文 209 編を入手した。これらをすべて PDF 化してディスクにコピーし、本研究における指針作成資料としてのみ使用することを確認の上、構造化抄録作成委員に配布した。担当者は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」に基づき、関連論文の構造化抄録を作成した。次にこれをもとに発端者における MEN スクリーニングアルゴリズム案を、病変ごとに分担者が作成し、研究班内で検討修正を加えたのち、全部で 9 葉からなる「MEN 診断アルゴリズム」最終案を確定した。例としてインスリノーマに対する MEN1 診断アルゴリズム、および褐色細胞腫患者に対する MEN2 診断アルゴリズムを図 1, 2 に示す。このアルゴリズム案は今後日本内分泌学会臨床重要課題委員会で検討し、学会委員会の内部査読、外部査読を経たものを本研究班と学会が合同で承認し、ホームページに掲載する予定となっている。

5) 情報ネットワーク構築

本研究班が構築したホームページ (<http://men-net.org>) では、MEN に関する一般診療情報や新規知見、患者会などの情報を提供するとともに、医療関係者、患者・家族からの問い合わせメールの受付も行っている。医療関係者からは、疑い症例の相談、遺伝学的検査の実施についての質問、治療選択に関する意見を求めるものなど多くの問い合わせメールが届いている。個々の事例は研究代表者もしくは分担者が回答を行うとともに、必要に応じてメーリングリストでの討論を行っている。患者からは受診機関の問い合わせや患者会に関する質問が寄せられ、これについても適宜対応者を決めて返信を行っている。

6) 啓発活動

平成 22, 23 年度に、患者・家族や一般市民を対象にした以下のシンポジウムや公開講座を開催した。

- ① 多発性内分泌腫瘍症勉強会 平成 22 年 4 月 10 日 松本市浅間温泉みやま荘
- ② 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」平成 22 年 9 月 25 日 京都大学百周年時計台記念館国際交流ホール
- ③ 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」平成 22 年

10 月 2 日 高知市高新文化ホール

- ④ 「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」平成 22 年 11 月 27 日 国立がん研究センター中央病院
- ⑤ 多発性内分泌腫瘍症勉強会 平成 23 年 4 月 9 日 安曇野市ファインビュー室山
- ⑥ 遺伝医学合同学術集会 2011 シンポジウム「遺伝医療としての MEN1」平成 23 年 6 月 17 日 京都大学百周年時計台記念館国際交流ホール

②, ④については講演や討論の内容を文字起こしした報告冊子を作成して全国の医療関係者に配布し、さらに患者・家族への配布を依頼した。また⑤での講義内容は患者会ホームページに動画でアップするとともに DVD も作成し、希望者が無制限で閲覧できるようにした。

患者・家族、市民への啓発と同様に、医療関係者の本症に対する認識を高める目的で、関連学会と共同して以下のシンポジウムを企画開催した。

- ① 第 22 回日本内分泌外科学会総会 特別報告「MEN Consortium」平成 22 年 6 月 11 日 千里ライフサイエンスセンター
- ② 第 17 回日本遺伝子診療学会大会 シンポジウム「遺伝子診療のネットワーク」平成 22 年 8 月 6 日 三重県医師会館
- ③ 日本人類遺伝学会第 55 回大会 シンポジウム「稀少遺伝性疾患への取り組み：現状と展望」平成 22 年 10 月 30 日 大宮ソニックシティ
- ④ がんプロフェッショナル養成プログラム がんプロ胎内セミナー「遺伝学と臨床腫瘍学」平成 23 年 3 月 6 日 胎内ロイヤルパークホテル
- ⑤ 第 44 回日本甲状腺外科学会学術集会 サイロイドクラブ・コンパニオンミーティング「甲状腺髄様癌－病理と遺伝子異常－」平成 23 年 10 月 7 日 米子コンベンションセンター

7) 患者・家族支援、患者会との連携

i. 患者・家族が求める支援についての調査

調査協力の承諾が得られた患者 30 名と配偶者 24 名を対象にアンケート調査を行った。患者や配偶者が必要としている支援では、診断当初は疾患に関する情報や治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、日常生活の注意事項に関する情報提供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（論文採択済）。本症のように罹病が長期にわたる遺伝性疾患において、患者・家族のさまざまな思いや要望に応じられる支

援体制の必要性を示すものと言える。

ii. 患者・家族会の支援、協同

平成 21 年度の先行研究班の成果として、平成 21 年 9 月に本症の患者・家族会が発足した。本研究班は先行研究班の活動を受け継ぐ形で患者・家族会への支援を継続しており、平成 23 年 6 月に英国 MEN 患者会会長の Jo Grey 氏を招待し、遺伝医学合同学術集会で英国での患者会活動について紹介していただくとともに、日本の患者会との交流の場を設定した。この成果として、日英双方の患者会同士の連携が進められることになり、相互の情報交換、人的交流の基盤が形成できた。

iii. 患者手帳の作成

MEN では多数の専門領域にまたがる検査や治療が必要となるため、しばしば検査の中断や脱落が生じる。また患者本人も自身の健康状態を十分に把握することが難しい。このため、患者が携帯できる手帳型の療養記録帳「MEN パスポート」を作成した。記載項目に関しては、研究班内でワーキンググループを結成して素案を作成し、患者・家族会役員の意向も考慮した上で決定した。内容は患者の基本属性の他、既往歴、処方リスト、血液・尿検査データ、画像検査結果、手術記録、その他の治療の記録、患者会活動記録からなる。この記録帳は患者が自身の健康状態を把握するのに有用だけでなく、複数の医師が関与することが多い本症の診療において、医師の情報源として、また効率的かつ脱落のない診療計画の実施に際して有用性を発揮すると期待される。

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、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。

患者頻度が低く、エビデンスレベルの高い関連論文もほとんどない MEN 診療の標準化を達成するためには、可能な限り詳細で正確な臨床情報を多数集積することが求められるが、本研究班では関連学会の協力のもと、世界最大級の MEN 臨床データベースを構築した。解析結果は MEN1 については

すでに論文発表した。またオンライン公開の段階にも関わらず海外から多くのコメントや問い合わせが届き、研究代表者は現在準備が進められている国際コンセンサスガイドライン作成の advisory board として招聘された。

海外で報告されている MEN の罹病率を日本人にあてはめれば、MEN1 および MEN2 の患者は全国でそれぞれ 3,000-4,000 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、現在でもまだ診断に至っていない本症患者は少なくないと考えられ、本研究班の作成する診療アルゴリズムや、継続的に行ってきたさまざまな啓発活動により、今後患者の診断効率が向上することが期待される。

今後の課題としては、診断アルゴリズムと同様の治療アルゴリズムを作成する必要がある。しかしながら、治療に関しては診断以上にエビデンスに乏しく、かつ海外で一般化している治療法がわが国の医療制度の中で実施できないものも少なくない。そうした中で日本の実情に即した指針を提示するためには、現在のデータベースのさらなる拡張とともに、同一患者を経時的追跡したデータの蓄積が必要となる。本研究班で構築したデータベースは毎年の更新を念頭に入れて作成されており、将来的なエビデンスの確立のために極めて大きな威力を発揮できるものと言える。

また、本研究班では現在臨床情報のみを収集しているが、来年度以降は画像や生体試料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求められる。

稀少疾患では診療の拠点となる医療機関を明確にし、その他の医療機関との間でのネットワークを密にすることによって、全国のすべての患者が均一かつ高度な医療サービスを受けられるような体制を整備する必要がある。MEN においても、拠点となる医療機関を中心とした地域ごとのネットワーク整備が必須であるが、本研究班でそのような体制整備を完了しえたとは言えない。この点も今後早急に解決すべき課題である。

E. 結論

本研究班では日本内分泌学会をはじめとした関連学会の支援を受け、世界最大級の MEN 臨床データベース構築、遺伝子解析の推進を順調に遂行できた。稀少疾患といえども科学的根拠に基づいた診療指針を提示することが重要であり、こうした成果を診療アルゴリズムに反映させることができた。また本症の啓発を目的としたシンポジウムの

開催や患者・家族会との連携など、いずれも順調に推進することができた。今後は患者の経過を長期的に追跡し、長期予後を明らかにしていくとともに治療アルゴリズムの作成が課題である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Urano T, Horiuchi K, Miyauchi A, Imamura M: Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol(Oxf)* 76:533-539, 2012.
- 2) Yoshida M, Hiroi M, Imai T, Kikumori T, Himeno T, Nakamura Y, Sasano H, Yamada M, Murakami Y, Nakamura S, Oiso Y: A case of ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr J* 58:269-77, 2011.
- 3) Imamura M: Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 16: 4519-4525, 2010.
- 4) Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, 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 gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 45: 234-243, 2010.
- 5) 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* 17: 1343-1353, 2011.
- 6) Enomoto K, Uchino S, Ito A, Watanabe S, Shibuya H, Enomoto Y, Noguchi S: The Surgical Strategy and the Molecular Analysis of Patients with Parathyroid Cancer. *World J Surg* 34: 2604-2610, 2010.
- 7) Jung J, Uchino S, Lee Y, Park H: A Korean family of familial medullary thyroid cancer with Cys618Ser RET germline mutation. *J Korean Med Sci* 25: 226-229, 2010.
- 8) Nakajima K, Okazaki T, Okamoto T, Kimura H, Takano K, Sato K: Genes up- or down-regulated by high calcium medium in parathyroid tissue explants from patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr J* 57: 153-159, 2010.
- 9) Yu D, Nagamura Y, Shimazu S, Naito J, Kaji H, Wada S, Honda M, Xue L, Tsukada T: Caspase 8 and menin expressions are not correlated in human parathyroid tumors. *Endocr J* 57: 825-832, 2010.
- 10) Inoue Y, Hendy GN, Canaff L, Seino S, Kaji H: Menin interacts with β -catenin in osteoblast differentiation. *Horm Metab Res* 43: 183-187, 2011.
- 11) Mibu K, Yatabe T, Hanazaki K: Blood glucose control using an artificial pancreas reduces the workload of ICU nurses. *J Artif Organs*, in press.
- 12) Tsukamoto Y, Okabayashi T, Hanazaki K: Progressive artificial endocrine pancreas: The era of novel perioperative blood glucose control for surgery. *Surg Today* 41: 1344-1351, 2011.
- 13) Yabuta T, Tsushima Y, Masuoka H, Tomoda C, Fukushima M, Kihara M, Inoue H, Higashiyama T, Takamura Y, Ito Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A: Ultrasonographic features of intrathyroidal parathyroid adenoma causing primary hyperparathyroidism. *Endocr J* 58: 989-994, 2011.
- 14) Kudo T, Miyauchi A, Ito Y, Yabuta T, Inoue H, Higashiyama T, Tomoda C, Hirokawa M, Amino N: Serum calcitonin levels with calcium loading tests before and after total thyroidectomy in patients with thyroid diseases other than medullary thyroid carcinoma. *Endocr J* 58: 217-221, 2011.
- 15) Taguchi R, Yamada M, Horiguchi K, Tomaru T, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Mori M: Haploinsufficient and predominant expression of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)-related genes, MLL, p27(Kip1) and p18(Ink4C) in endocrine organs. *Biochem Biophys Res Commun* 415: 378-383, 2011.
- 16) Ishida E, Yamada M, Horiguchi K, Taguchi R, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Satoh T, Yoshida S, Tanaka Y, Yokota M, Tosaka M,

- Hirato J, Yamada S, Yoshimoto Y, Mori M. Attenuated expression of menin and p27 (Kipl) in an aggressive case of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) associated with an atypical prolactinoma and a malignant pancreatic endocrine tumor. *Endocr J* 58: 287-296, 2011.
- 17) Hashimoto K, Matsumoto S, Ishida E, Miura A, Horiguchi K, Ozawa A, Shibusawa N, Satoh T, Yamada M, Yamada S, Mori M: Liver X receptor- α/β expression ratio is increased in ACTH-secreting pituitary adenomas. *Neurosci Lett* 494: 34-37, 2011.
- 18) Hashimoto K, Ishida E, Miura A, Ozawa A, Shibusawa N, Satoh T, Okada S, Yamada M, Mori M: A liver X receptor (LXR)- β alternative splicing variant (LXRBSV) is preferentially expressed in the pituitary. *Biochem Biophys Res Commun* 394: 548-552, 2010.
- 19) 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—患者および配偶者の思いに関する調査—. 日本遺伝カウンセリング学会誌印刷中.
- 20) 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.
- 21) 櫻井晃洋, 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム: 日本人における多発性内分泌腫瘍症の実態調査. 日本内分泌学会雑誌 87 Suppl.: 73-76, 2011.
- 22) 櫻井晃洋, 竹越一博: 家族性腫瘍研究—最近の話題から 1) 遺伝性褐色細胞腫. *Biotherapy* 25: 543-549, 2011.
- 23) 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.
- 24) 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.
- 25) 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.
- 26) 櫻井晃洋: MEN1型の診断と治療. 肝胆膵 63: 285-291, 2011.
- 27) 櫻井晃洋: 基礎編7. フォローアップとマネジメント 6) 多領域にわたる疾患の診療, 他科との連携 (扇子型医療とうちわ型医療). pp. 208-209, 福嶋義光 (編), 遺伝子医学MOOK別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」, メディカル ドゥ, 東京, 2011.
- 28) 櫻井晃洋: 遺伝カウンセリングのポイント⑥ 小児期～成人発症時期がさまざまな疾患: 多発性内分泌腫瘍症. pp. 312-316, 福嶋義光 (編), 遺伝子医学MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」, メディカル ドゥ, 東京, 2011.
- 29) 櫻井晃洋: 遺伝性疾患. 今村正之 (編), 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診断・治療実践マニュアル, pp. 16-21, 総合医学社, 東京, 2011.
- 30) 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.
- 31) 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.
- 32) 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.
- 33) 櫻井晃洋, 丸山康孝, 福嶋義光: 遺伝性疾患情報サイトGeneReviews Japan —過去・現在・未来—. 日本遺伝カウンセリング学会誌 31: 77-81, 2010.
- 34) 吉田昌則, 廣井麻衣子, 今井常夫, 笹野公伸, 宮田美咲, 小川晃一郎, 日下部美帆, 大磯ユタカ: MEN type 1に合併したAIMAHの1例. *ACTH Relat Peptide* 21: 106-108, 2010.
- 35) 今井常夫: MENコンソーシアム. *現代医学* 58: 373-377, 2010.
- 36) 今村正之, 栗根雅章, 井上直也, 滝吉郎. PNETに対する最近の外科診療. *胆と膵* 32: 221-226, 2011.
- 37) 伊藤鉄英, 五十嵐久人, 中村和彦, 笹野公伸, 田中雅夫, 今村正之: 神経内分泌腫瘍の疫学. *内分泌外科* 28: 77-83, 2011.
- 38) 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* 7: 181-183, 2011.
- 39) 伊藤鉄英, 五十嵐久人, 中村和彦, 笹野公伸, 田中雅夫, 今村正之: 神経内分泌腫瘍 (NET) の疫学と現状. *外科* 73: 799-804, 2011.
- 40) 今村正之, 細田洋平, 江寄秀和, 河本泉, 井上直也, 栗根雅章, 滝吉郎: MEN1の膵・消化管NETの診断と治療. *内分泌外科* 28: 116-125, 2011.
- 41) 内野眞也, 榎本圭佑, 野口志郎: 甲状腺髄様癌とRET遺伝子. *JOHNS* 27: 977-980, 2011.
- 42) 内野眞也: MEN2の現状. *内分泌外科* 28: 12-16, 2011.
- 43) 内野眞也, 野口志郎: 甲状腺髄様癌におけるRET遺伝子変異. *病理と臨床* 29: 486-490, 2011.

- 44) 内野眞也, 三浦大周, 岡本高宏. 組織別治療方針—髄様癌—. 内分泌外科 27:167-170, 2010.
- 45) 榎本圭佑, 内野眞也, 渡邊紳, 渋谷寛, 榎本敬恵, 吉田雅文, 野口志郎. 副甲状腺癌の診断と治療. 内分泌外科 27:92-98, 2010.
- 46) 脇屋滋子, 内野眞也, 渡邊陽子, 伊藤亜希子, 首藤茂, 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. 家族性腫瘍 2010; 10:59-64
- 47) 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.
- 48) 岡本高宏. 「甲状腺腫瘍診療ガイドライン」を読み解く. 診断と治療のアルゴリズム. 内分泌外科 27:141-144, 2010.
- 49) 河本泉, 栗根雅章, 滝吉郎, 足立幸人, 土井隆一郎, 今村正之: 膵NETに対する外科治療. 肝・胆・膵 63: 301-309, 2011.
- 50) 土井隆一郎, 河本泉, 今村正之: わが国の神経内分泌腫瘍(NET)診療ガイドラインの作成に向けて. 外科 73: 864-867, 2011.
- 51) 河本泉, 栗根雅章, 滝吉郎, 土井隆一郎, 今村正之: 消化管神経内分泌腫瘍(GI-NET)の局在診断と手術療法. 外科 73: 831-837, 2011.
- 52) 河本泉: 神経内分泌腫瘍の診断の進歩 クロモグラニンA測定の意義と局所診断法としてのSASI法. BIO Clinica 25: 1124-1129, 2010.
- 53) 小杉眞司: 遺伝情報の特殊性. 福嶋義光(編), 遺伝子医学MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」, メディカル ドゥ, 東京, 2011.
- 54) 鈴木眞一: 多発性内分泌腺腫瘍症(MEN) 多発性内分泌腺腫瘍症の病理. 日本臨牀 69増刊: 674-680, 2011.
- 55) 鈴木眞一: 家族性非髄様甲状腺癌(Familial Nonmedullary Thyroid Carcinoma: FNMTc)について. 家族性腫瘍10: 45-48, 2010.
- 56) 福嶋義光: 遺伝医療の基盤整備・均てん化. 医学のあゆみ 237: 803-805, 2011.
- 57) 福嶋義光: 遺伝子研究・診断・治療の倫理. 月刊糖尿病 4: 114-119, 2011.
- 58) 福嶋義光: 診療のための遺伝医学関連ガイドライン. 日本医師会雑誌 139: 604, 2010.
- 59) 小澤厚志, 山田正信: 多発性内分泌腫瘍の病態生理と臨床像. 日本臨牀 69: 681-685, 2011.
- 60) 堀口和彦, 山田正信: 下垂体腫瘍におけるソマトスタチンアナログ製剤の分子メカニズム. 内分泌・糖尿病・代謝内科 31: 364-370, 2010.
2. 学会発表(研究代表者関連分のみ)
- 1) 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, 2010.
- 2) 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, 2010.
- 3) 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, 2010.
- 4) 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, 2010.
- 5) 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, 2010.
- 6) 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, 2010.
- 7) 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, 2010.
- 8) Sakurai A: Pheochromocytoma in MEN2: from a national registry data of Japan. 14th International Congress of Endocrinology, Symposium 15-5 "Pheochromocytoma" Kyoto, Japan, March 26-30, 2010.
 - 9) 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, March 23-24, 2010.
 - 10) Suzuki S, Sakurai A, Uchino S, Imamura M, Kosugi S, Imai T, Kaji H, Yamada M, Hirakawa S, Takeyama H, Shimizu K, Sugitani I: Multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1 in Japan. Establishment and analysis of a multicenter database. 12th Congress of Asian Association of Endocrine Surgeons, Plenary Session IV "MEN Up to Date" Tokyo, Japan, March 23-24, 2010.
 - 11) 櫻井晃洋: 家族性腫瘍を見落とさないために必要な横断的癌診療体制. 第49回日本癌治療学会学術集会 イブニングセミナー「がん治療と遺伝医療の融合『家族性腫瘍コーディネーター・家族性腫瘍カウンセラー制度の発足を記念して』」名古屋, 2011年10月27-29日
 - 12) 櫻井晃洋: 甲状腺髄様癌の遺伝医学と患者家族支援. 第44回日本甲状腺外科学会学術集会 サイロイドクラブ・コンパニオンミーティング「甲状腺髄様癌-病理と遺伝子異常-」米子, 2011年10月6-7日
 - 13) 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム: これまでの成果と今後. 第17回日本家族性腫瘍学会学術集会 (遺伝医学合同学術集会 2011) シンポジウム「遺伝医療としてのMEN (多発性内分泌腫瘍症)」京都, 2011年6月17-19日
 - 14) 山田正信, 小澤厚志, 田口亮, 石田恵美, 森昌朋, 梶博史, 今井常夫, 櫻井晃洋, MEN コンソーシアム: MEN1 遺伝子変異陰性例における p27 ならびに p18 遺伝子の意義: 悪性度の高い MEN1 症例の検討から. 遺伝医学合同学術集会 2011 京都, 2011年6月16-19日
 - 15) 福嶋義光, 櫻井晃洋, 涌井敬子, 関島良樹, 古庄知己, 鳴海洋子, 森崎裕子, 森崎隆幸: 遺伝医学的側面からみた難治性疾患克服研究事業. 遺伝医学合同学術集会 2011 京都, 2011年6月16-19日
 - 16) 片井みゆき, 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍 (MEN) における国内外患者会の状況. 遺伝医学合同学術集会 2011 京都, 2011年6月16-19日
 - 17) 赤間孝典, 櫻井晃洋, 横川吉晴, 野見山哲生, 福嶋義光: 日本における遺伝性疾患患者・家族団体の協働. 遺伝医学合同学術集会 2011 京都, 2011年6月16-19日
 - 18) 櫻井晃洋, 今井常夫, 梶博史, 山田正信, 小澤厚志, 五十嵐健人, 山崎雅則, 内野真也, 鈴木眞一, 小杉眞司: 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアムにおける MEN1 遺伝子解析. 遺伝医学合同学術集会 2011 京都, 2011年6月16-19日
 - 19) 櫻井晃洋: 内分泌疾患と遺伝カウンセリング. 第84回日本内分泌学会学術総会 教育講演 神戸, 2011年4月21-23日
 - 20) 山崎雅則, 小杉眞司, 内野真也, 鈴木眞一, 岡本高宏, 今井常夫, 梶博史, 山田正信, 平川昭平, 佐藤亜位, 宮内昭, 今村正之, 櫻井晃洋, MEN コンソーシアム: 多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1) の診断経緯について. 第84回日本内分泌学会学術総会 神戸, 2011年4月21-23日
 - 21) 山田正信, 小澤厚志, 田口亮, 今井常夫, 梶博史, 櫻井晃洋, MEN コンソーシアム: 本邦の多発性内分泌腫瘍症 1 型における MEN1 遺伝子変異陰性例の特徴: p27 並びに p18 遺伝子変異の検討. 第84回日本内分泌学会学術総会 神戸, 2011年4月21-23日
 - 22) 今井常夫, 櫻井晃洋, 鈴木眞一, 内野真也, MEN コンソーシアム: 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総会 神戸, 2011年4月21-23日
 - 23) 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, 2011年1月28-30日
 - 24) 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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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
- 28) 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
- 29) 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, 2010年7月9-10日
- 30) 佐藤重位, 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, 2010年7月9-10日
- 31) 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, 2010年7月9-10日
- 32) 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
- 33) 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
- 34) 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回日本遺伝カ
- ウンセリング学会学術集会 東京, 2010年5月28-30日
- 35) 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, 2010年5月28-30日

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

総括研究報告

参考資料

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 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

平成 23 年度第 1 回班会議 議事録

平成 23 年 12 月 11 日 (日) 11:00-15:30

東京八重洲ホール 8 階会議室

議事

1. 研究報告書について

研究分担者は、分担研究報告書および総合研究報告書を 2012 年 1 月 31 日までに作成し研究代表者に提出することが確認された。

2. 診療ガイドブック原稿執筆について

研究代表者より診療ガイドブックの体裁や構成につき説明があった。ガイドブックは金原出版にて発刊する予定であり、出版社からできる限りコンパクトなサイズにする旨の要望があるとのことであった。原稿執筆要領および構成について以下が確認された。

構成について

- ・以下の箇所をまとめて扱う。
 - ① Part 1 MEN1 CQ 2-d 1)と 2)
 - ② Part 2 MEN12 CQ 2-a 1)と 2)
 - ③ Part 2 MEN2 CQ 2-b 1)と 2)
 - ④ Part 2 MEN2 CQ 2-4 とコラム 1
 - ⑤ Part 2 MEN2 CQ 2 コラム 3 と 4
- ・「遺伝子検査」という用語を「遺伝学的検査」に改める。

執筆要領について

- ・文献は 10 本程度で新しいものを加えてもよい。
- ・各文献の最後に Pubmed ID を付け加えて記載する。
- ・文献はガイドブックでは後ろのページに記載する。出版社側で調整する。
- ・Part 3 (関連情報) は 800~1600 字程度
- ・遺伝子の記載はイタリックで統一する。
- ・原稿は、事務局だけでなく章の責任者にも送付する。

3. 診断アルゴリズムについて

資料に示されたアルゴリズム案につき、以下のような指摘や意見があった。

(1) 副甲状腺機能亢進症 → MEN1

- ・「MEN1 関連腫瘍の家族歴 or 多腺性病変 or 30 歳以下」が「副甲状腺機能亢進症」に続いて「下垂体 or 膵病変」(既往も含む)に位置しているが、まず患者を診察することや検査費用を考慮すると、本項目を先にするべきではないか。

- ・上記のような修正の場合、

「副甲状腺機能亢進症」→「MEN1 関連腫瘍の家族歴 or 多腺性病変 or 30 歳以下」→「下垂体 or 膵病変」→

- ① Yes → 「臨床的 MEN1」
- ② No → 「非 MEN1 として治療・経過追跡」

してはどうか。

- ・「下垂体 or 膵病変」に関して、病変の検索についてはどこまで行うか。

・「MEN1 遺伝子検査」の扱いをどうするか。非専門医が対象のアルゴリズムであれば、必ずしも行えるものではない。本項目に至る経路は点線とした方がよい。

(2) GEPNET(ガストリノーマ) →MEN1 診断

- ・「ガストリノーマ」と「副甲状腺 or 下垂体病変」の間に、家族歴の項目を置く。
- ・「副甲状腺 or 下垂体病変」について、副甲状腺を重視するような記載の方がよい。
- ・「腫瘍局在」について、その確認方法の扱いをどうするか。SASI 試験は必ずしもどこの施設でも行える検査ではない。
- ・「腫瘍局在」について、膵 NET があるか否か、病変が多発しているか否かを考慮するようにした方がよい。
- ・「十二指腸に存在」は膵病変の有無を問わないという意味合いで記載した(研究代表者)。
- ・「MEN1 遺伝子変異」に至る経路は点線の方がよい。
- ・「副甲状腺 or 下垂体病変」が「Yes」の場合に「MEN1 遺伝子変異」に至るような経路とした方がよい。
- ・「臨床的 MEN1」→「MEN1」への経路をなくし、「臨床的 MEN1」を下位に独立して置く。
- ・「MEN1」は「遺伝子変異が確認された MEN1」との記載にした方がよい。

(3) GEPNET(インスリノーマ) →MEN1 診断

- ・「MEN1 関連腫瘍の家族歴 or 多発 NET」は、「インスリノーマ」と「副甲状腺 or 下垂体病変」の間に置いた方がよい。
- ・「副甲状腺 or 下垂体病変」は、非 MEN1 患者における下垂体病変の頻度を考慮し、「副甲状腺病変」でよいのではないか。
- ・研究班のデータで、インスリノーマの若年発症が多いことが明らかになったので、「20 歳以下」を設けた(研究代表者)。
- ・「20 歳以下」を「MEN1 関連腫瘍の家族歴 or 多発 NET」と並列し上位に位置づける。
- ・「MEN1」を「MEN1 として診断・治療」と記載にした方がよい。

(4) GEPNET(他の機能性腫瘍) →MEN1 診断, GEPNET(非機能性腫瘍) →MEN1 診断

- ・「他の機能性 GEPNET」「非機能性腫瘍」のそれぞれの後に、家族歴の項目を設けた方がよい。
- ・「副甲状腺 or 下垂体病変」は「副甲状腺 or 膵多発病変」と改めた方がよいか。

(5) 下垂体腫瘍→MEN1 診断

- ・「MEN1 関連腫瘍の家族歴」を上位に位置づける。
- ・「副甲状腺 or 膵病変」については副甲状腺病変を強調した形の方がよい。
- ・「20 歳以下」は削除する。
- ・PRL や GH 測定、視野狭窄の有無に関して記載した方がよい。
- ・「MEN1」を「MEN1 関連病変を検索」との記載にした方がよい。

(6) 褐色細胞腫→MEN2 診断

- ・「褐色細胞腫」と「甲状腺髄様癌」の間に「MEN2 関連腫瘍の家族歴 or 両側性 or 40 歳以下」を移動し、Yes であれば甲状腺髄様癌の精査を行う。
- ・「甲状腺髄様癌」については、カルシトニン(+CEA)の測定を全例で行う。「MEN2 関連腫瘍の家族歴 or 両側性 or 40 歳以下」と並列する。
- ・「副腎原発 and 良性」を「副腎原発」とし、注釈として転移の少ないことを述べる。
- ・「RET 遺伝子変異」を必ずしも確認しなくてはならないか。実臨床では必要性がないのではないか。
- ・「他の遺伝子変異」としては SDHB, SDHD, VHL を対象とするのがよい。
- ・MEN2 ではアドレナリン優位の分泌であることを注釈としてつけてはどうか。

(7) 副甲状腺機能亢進症→MEN2 診断

- ・この診断過程はまれなので、アルゴリズムを提示しなくてよいのではないか。 → 削除

(8) その他

- ・ 遺伝子検査→遺伝学的検査に用語を改める。

これらの点を踏まえ、研究代表者が改めて研究班メンバーに意見を聴取し、整理・作成することとなった。

4. 平成 24 年度以降について

研究代表者より、平成 24 年度厚労省科研費公募につき説明がなされ、① 次年度はグループ別での申請になること ② その他、希少難治性疾患に関する奨励研究のグループで申請するための準備中であることが確認された。また、研究の採択に関係なく MEN コンソーシアムとしての活動は継続することも確認された。

5. 適応外薬開発要望書提出について

研究代表者より、サンドスタチン LAR のインスリノーマおよびグルカゴノーマの適応拡大につき厚労省に要望書を提出した旨の報告がなされた。また、厚労省による承認を経てアフィニトール（エベロリムス）に「膵神経内分泌腫瘍」の効能・効果が追加されることも併せて報告された（2011 年 1 月 23 日より使用可能）。

6. MEN パスポートについて

パスポートのデザインや内容につき、具体案が提示された。デザイン費用は研究班の予算より捻出し、ファルコの協力を得て MEN1 用と MEN2 用の各 2000 部作成する予定であることが報告された。内容に関して、班メンバーより以下のような意見が出された。

- ・ 遺伝学的検査について、実施の有無、実施場所、実施担当者の記載欄を「今までのこと」のページに設ける。
- ・ 「症状」に逆流性食道炎を追加する。その他の部分は空欄とする。
- ・ PTH の測定で高感度は用いるべきではない。PTH の項目に方法を記載するようにするか、インタクト PTH（もしくはホール PTH）と測定法を限定した記載に改める。
- ・ 今後は、検査項目欄にクロモグラニンを設けることも検討する。

7. その他

研究班における MEN1、RET の解析結果が報告され、ファルコでの解析結果表記に関してはコンセンサス表記となっていないことが指摘された。メンバーより、研究班内で遺伝子解析におけるコンセンサスを確認するグループを設け、遺伝子解析の依頼者に情報をフィードバックすることを今後検討すべきであるとの意見も出された。

以上

記録 信州大学 山崎雅則

MEN1診断アルゴリズム案 (発端者用)

2012.1.30