

MEN1診断アルゴリズム 脚注

- 注1：臨床的に2病変以上を有している場合でも，患者の遺伝学的検査は診断を確定し，血縁者の発症前診断を可能にする情報として有用である。
- 注2：遺伝学的検査にあたっては，日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」などの関連指針を参照し，被検者の不利益が生じないように配慮する。
- 注3：保険未収載。
- 注4：臨床的にMEN1と診断された患者は変異陰性でもMEN1として扱う。
- 注5：*CDKN1B*, *CDKN2C* 遺伝子変異による家系が報告されている。
- 注6：家族性副甲状腺機能亢進症の一部を含む。
- 注7：他の家族性副甲状腺機能亢進症 (FIHP: familial isolated hyperparathyroidism, HPT-JT: hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, FHH: familial hypocalciuric hypercalcemia, MEN2)の可能性を考慮する。
- 注8：全ガストリノーマの25%はMEN1による。
- 注9：ガストリノーマの局在診断には選択的動脈刺激剤注入試験 (SASI test) による評価を要する。

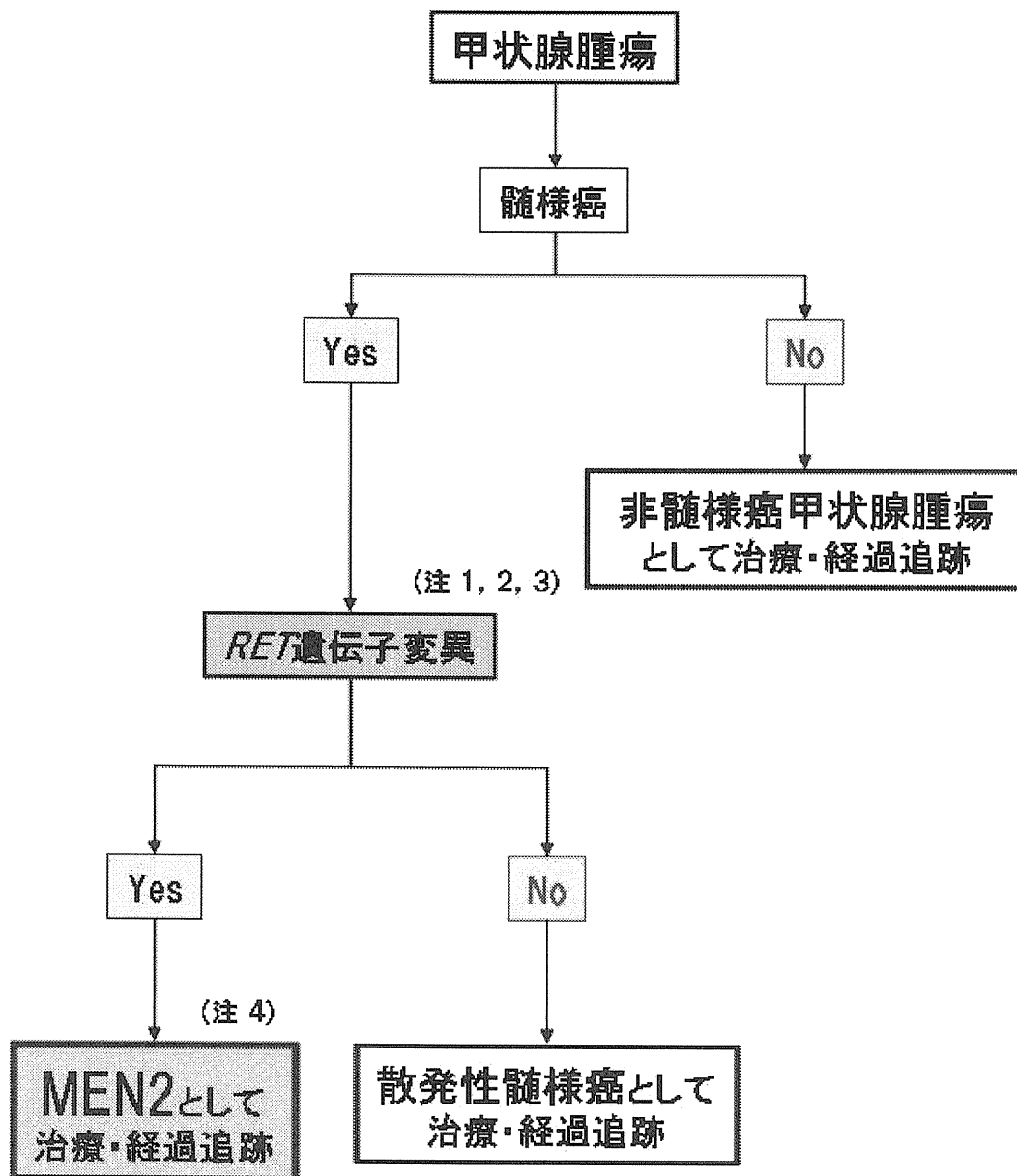
検査1：副甲状腺検索：血清Ca およびPTH(インタクトまたはホール) 測定。

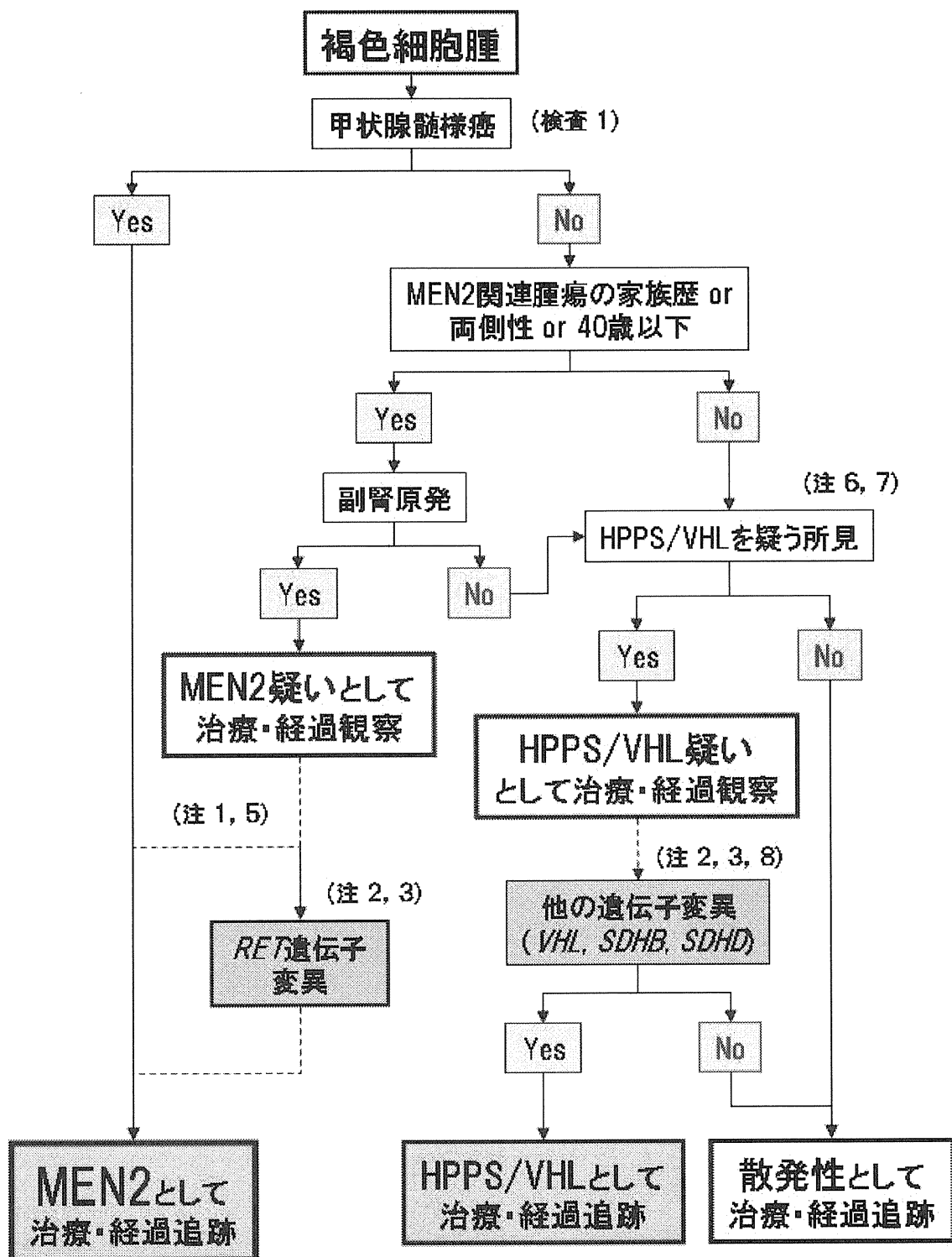
検査2：下垂体検索：プロラクチンおよびIGF-1測定，下垂体MRI。

検査3：膵消化管検索：空腹時インスリン，血糖，ガストリン測定，腹部CT。

MEN2診断アルゴリズム案 (発端者用)

2012.2.1





MEN2診断アルゴリズム 脚注

- 注1：すべての甲状腺髄様癌で*RET* 遺伝学的検査が推奨される（甲状腺腫瘍診療ガイドライン2010年版）。全甲状腺髄様癌の約30%はMEN2による。
- 注2：遺伝学的検査にあたっては、日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」などの関連指針を参照し、被検者の不利益が生じないように配慮する。
- 注3：保険未収載。*RET*遺伝子検査については一部の施設で先進医療承認されている。
- 注4：家族性甲状腺髄様癌を含む。
- 注5：MEN2の診断が確定していても、遺伝子情報は臨床経過の予測や血縁者の発症前診断の情報として有用である。
- 注6：腹部悪性パラングリオーマ(SDHB), 頭頸部パラングリオーマ(SDHD), 中枢神経・網膜血管芽腫/腎がんなど(VHL)
- 注7：HPPS = hereditary pheochromocytoma / paraganglioma syndrome (遺伝性褐色細胞腫・パラングリオーマ症候群), VHL = von Hippel-Lindau 病
- 注8：臨床像に基づいて解析遺伝子を選択する。
- 検査1：甲状腺髄様癌検索：カルシトニン(+CEA)測定。高値の場合は甲状腺超音波検査。

I MEN1

疾患概要 責任者：櫻井晃洋

1 疫学 責任者：櫻井晃洋

CQ: MEN1-1-1) MEN1 の頻度は？

CQ: MEN1-1-2) MEN1 における各病変の罹病率は？

CQ: MEN1-1-3) 個々の病変に占める MEN1 の頻度は？

2 診断

2-a 副甲状腺の診断 責任者：鈴木真一

CQ: MEN1-2-a-1) MEN1 の副甲状腺機能亢進症の臨床症状と発症時期、診断の契機は？

CQ: MEN1-2-a-3) 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？

CQ: MEN1-2-a-4) MEN1 の副甲状腺機能亢進症の自然歴は？

CQ: MEN1-2-a-5) MEN1 を積極的に疑うべき副甲状腺機能亢進症は？

コラム 過剰腺，過少腺，異所性腺について

2-b 膵消化管内分泌腫瘍の診断 責任者：花崎和弘

CQ: MEN1-2-b-1) 膵消化管内分泌腫瘍で現れる臨床症状と発症時期は？

CQ: MEN1-2-b-2) 膵消化管内分泌腫瘍が診断される契機は？

CQ: MEN1-2-b-3) 膵消化管内分泌腫瘍の診断で推奨される検査は？

CQ: MEN1-2-b-4) MEN1 の膵消化管内分泌腫瘍の自然歴は？

CQ: MEN1-2-b-5) MEN1 を積極的に疑う膵消化管内分泌腫瘍は？

コラム 測定可能な関連ホルモンについて

2-c 下垂体の診断 責任者：梶博史

CQ: MEN1-2-c-1) 下垂体腫瘍で現れる臨床症状と発症時期は？

CQ: MEN1-2-c-2) 下垂体腫瘍が診断される契機は？

CQ: MEN1-2-c-3) 下垂体腫瘍の診断で推奨される検査は？

CQ: MEN1-2-c-4) MEN1 の下垂体腫瘍の自然歴は？

CQ: MEN1-2-c-5) MEN1 を積極的に疑うべき下垂体腫瘍は？

2-d その他の病変の診断 責任者：岡本高宏

CQ: MEN1-2-d-1) MEN1 における随伴病変の診断時期、診断契機は？

CQ: MEN1-2-d-2) 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？

CQ: MEN1-2-d-3) MEN1 の随伴病変の自然歴は？

CQ: MEN1-2-d-4) その他 MEN1 を積極的に疑うべき病変は？

3 遺伝医療 責任者：小杉真司

CQ: MEN1-3-1) 家族歴の情報はどの程度重要か？

CQ: MEN1-3-2) *MEN1* 遺伝学的検査の対象と検査法は？

CQ: MEN1-3-3) *MEN1* 変異の検出率(典型例の場合)は？

CQ: MEN1-3-4) *MEN1* 変異・多型の解釈は？

CQ: MEN1-3-5) 変異未検出症例の解釈・特徴と医療対応は？

CQ: MEN1-3-6) リスクのある血縁者に対する *MEN1* 遺伝学的検査の施行時期は？

コラム 1 *CDK1* について

コラム 2 *MEN1* の遺伝カウンセリングにおける留意点

コラム 3 *MEN1* 遺伝学的検査実施施設、手続き、費用等について

4 治療

4-a 副甲状腺の治療 責任者：鈴木真一

CQ: MEN1-4-a-1) *MEN1* における副甲状腺機能亢進症の手術適応は？

CQ: MEN1-4-a-2) *MEN1* の副甲状腺機能亢進症に対する術式は？

CQ: MEN1-4-a-3) *MEN1* の副甲状腺機能亢進症に対する手術以外の治療は？

CQ: MEN1-4-a-4) *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）？

4-b 膵消化管内分泌腫瘍の治療 責任者：花崎和弘

CQ: MEN1-4-b-1) 膵消化管内分泌腫瘍に対する手術適応は？

CQ: MEN1-4-b-2) 膵消化管内分泌腫瘍に対する術式は？

CQ: MEN1-4-b-3) 膵消化管内分泌腫瘍に対する手術以外の治療は？

CQ: MEN1-4-b-4) 膵消化管内分泌腫瘍の予後は？

4-c 下垂体の治療 責任者：山田正信

CQ: MEN1-4-c-1) 下垂体腫瘍に対する手術適応は？

CQ: MEN1-4-c-2) 下垂体腫瘍に対する術式は？

CQ: MEN1-4-c-3) 下垂体腫瘍に対する手術以外の治療は？

CQ: MEN1-4-c-4) 下垂体腫瘍の予後は？

4-d その他の病変の治療 責任者：岡本高宏

CQ: MEN1: 4-d-1) 2) *MEN1* その他の病変に対する手術適応と術式は？

CQ: MEN1-4-d-3) *MEN1* その他の病変に対する手術以外の治療は？

CQ: MEN1-4-d-4) *MEN1* その他の病変の予後は？

CQ: MEN1: 4-d-5) その他の病変の自然歴は？

CQ: MEN1: 5-d-コラム *MEN1* 胸腺の予防的切除術について

5 サーベイランス 責任者：櫻井晃洋

CQ: MEN1-5-1) まだ発症していない腫瘍に対する定期検査の方法は？

CQ: MEN1-5-2) 各腫瘍の術後定期検査は？

II *MEN2*

疾患概要 責任者：内野真也

1 疫学 責任者：内野真也

CQ: MEN2-1-1) *MEN1* の頻度は？

CQ: MEN2-1-2) *MEN1* における各病変の罹病率は？

CQ: MEN2-1-3) 個々の病変に占める *MEN1* の頻度は？

2 診断

2-a 甲状腺髄様癌の診断 責任者：堀内喜代美

CQ: MEN2-2-a-1) *MEN2* における甲状腺髄様癌の有病率は？

CQ: MEN2-2-a-2) 甲状腺髄様癌に占める *MEN2* の割合は？

- CQ: MEN2-2-a-3) 甲状腺髄様癌の診断で推奨される検査は？
CQ: MEN2-2-a-4) 甲状腺髄様癌の自然歴は？
CQ: MEN2-2-a-5) MEN2 を積極的に疑う甲状腺髄様癌は？
コラム カルシトニン測定の実状について

2-b 褐色細胞腫の診断 責任者：今井常夫

- CQ: MEN2-b-1 2) 褐色細胞腫の臨床症状と発症時期，診断の契機は？
CQ: MEN2-b-3) MEN2 の褐色細胞腫の診断で推奨される検査（方法・順序）は？
CQ: MEN2-2b-4) MEN2 における褐色細胞腫の自然歴は？
CQ: MEN2-2b-5) MEN2 を積極的に疑うべき褐色細胞腫は？
CQ: MEN2-2b-コラム カテコールアミン測定の実状について

2-c その他の病変の診断 責任者：福島俊彦

コラム その他の随伴病変の症状と診断は？

3 遺伝医療 責任者：内野眞也

- CQ: MEN2-3-1) 家族歴の情報はどの程度重要か？
CQ: MEN2-3-2) *RET* 遺伝学的検査の対象と検査法は？
CQ: MEN2-3-3) *RET* 遺伝子変異の検出率は？
CQ: MEN2-3-4) リスクのある血縁者に対する検査の施行時期は？
コラム 1 MEN2 の遺伝カウンセリングにおける留意点
コラム 2 *RET* 遺伝子検査実施施設，手続き，費用等について

4 治療

4-a 甲状腺髄様癌の治療 責任者：内野眞也（未脱稿原稿あり）

- CQ: MEN2-4-a-1) MEN2 における甲状腺髄様癌の手術適応は？
CQ: MEN2-4-a-2) MEN2 における甲状腺髄様癌に対する術式は？
CQ: MEN2-4-a-3) 甲状腺髄様癌に対する手術以外の治療は？
CQ: MEN2-4-a-4) 甲状腺髄様癌の予後は？
CQ: MEN2-4-a-5) 変異キャリアに対する予防的甲状腺全摘術の適応は？

4-b 褐色細胞腫の治療 責任者：今井常夫

- CQ: MEN2-4-b-1) 褐色細胞腫に対する手術適応は？
CQ: MEN2-4-b-2) 褐色細胞腫に対する術式は？
CQ: MEN2-4-b-3) 褐色細胞腫に対する手術以外の治療は？
CQ: MEN2-4-b-4) 褐色細胞腫の予後は？

4-c その他の病変の治療 責任者：菊森豊根（脱稿完了）

コラム その他病変の治療について

5 サーベイランス 責任者：内野眞也

- CQ: MEN2-5-1) まだ発症していない腫瘍に対する定期検査の方法は？
CQ: MEN2-5-2) 各腫瘍の術後定期検査は？

III 関連情報

1 国内の MEN データベース 責任者：小杉眞司

- 2 国内の診療ネットワーク体制 責任者：鈴木真一
- 3 開発中の新たな治療法：MEN1 責任者：花崎和弘
- 4 開発中の新たな治療法：MEN2 責任者：五十嵐健人
- 5 患者・家族の会 責任者：櫻井晃洋
- 6 利用可能なリソース 責任者：小杉真司

2011.4.9.

MEN患者会 勉強会資料

遺伝子診断について

信州大学医学部附属病院 遺伝子診療部
櫻井 昇 洋

今日の目標

遺伝子診断について正しく知ろう

- ・ 遺伝子とは？
- ・ 遺伝子と体質・病気
- ・ 遺伝子診断を行うわけ
- ・ 他の診断法と違うところ、同じところ
- ・ 遺伝カウンセリングについて

今日の目標

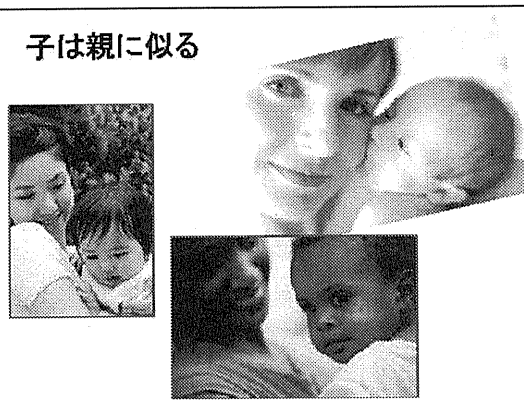
遺伝子診断について正しく知ろう

- ・ 遺伝子とは？
- ・ 遺伝子と体質・病気
- ・ 遺伝子診断を行うわけ
- ・ 他の診断法と違うところ、同じところ
- ・ 遺伝カウンセリングについて

子は親に似る



子は親に似る




子は親に似る

でもなぜ？

どこかに体つきを決める「設計図」がある

それが「遺伝子」

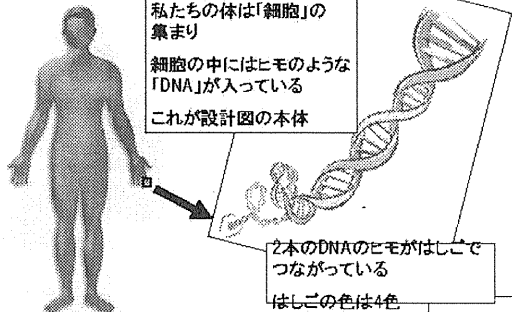
どんな形をしているのか？
どこにあるのか？



設計図は体中にある

私たちの体は「細胞」の集まり
細胞の中にはヒモのような「DNA」が入っている
これが設計図の本体

2本のDNAのヒモがはしごでつながっている
はしごの色は4色

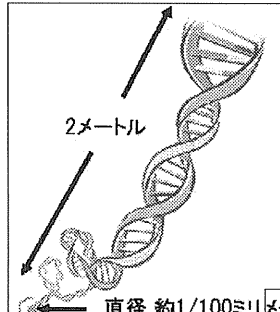


DNA: 生命を奏でる楽譜

2メートル

直径 約1/100ミリメートル

はしごの数は全部で32億段
文字として数えると、新聞の文字の大きさなら東京からアメリカ西海岸に届くくらい
1秒に10文字読んでも全部読むのに10年以上かかる



```


atcgacaaggcgaataaattgaaaaggcgttaagccatgaagaagcggcgaacccacagaagtcatcacaaatttcc
ctcgattttgtgtgafgcacatgfggtaafggggctccctcttcttgggtatagcaagactaacggcccgtgctct
tttggggatggtgacagggagcagctggctctcgaacgctcaacctctctgtttctaggctctgtttggatgact
ggcctataggaaatggaaacagaggacttgggtgggatttgggacgtctgagtgctctctgggagctgtggccgt
ctgggtatctggggctttcaaaagaacggcctcaaacacgtatgctgaagctcaggacgtgggaaagttggcact
gtcaggaaatgaacccgtgtgaaaatggatccgggtgtctgagtcagcaggtctcctcagcctggctatctattgg
cccctgggttgggacttattttgagagaagggttttttctggctcaatttgcctcagcagaanaatggcctcagctca
ggaaatcgtttggcccgatttattttgggtggcagcagcctctctcgaatggtgagtttggcgtgaagccctc
ctctcctgtaataatagcaactcgaactcgaacttcttatttcttcaggggctggcgtgtgtgaaatgctggcctgg
cccagggtcaaacctcttctacctgaagcgggaacctctgtgggaccgtctataatcctaaanaatgtgaccattaac
taggcctgggttcttgggactcaatggcctatctcttggcttgggctcaagccgtctaaacctgaaacctttaaana
ctctgctccctcagcagaggtggggctataaacgaaaagctagttcaaggaacaaagccacgattgaactctc
gtctctctctgacccggatgcttcttgggaagcaaaaagatcttcaaggaacaaagccacgattgaactctc
ggctcctcaacctttggaaacttggggcaaaagacttggcactcaactaaatggtaagctgaaaaagctatctacttc
aacatggaagcagatactcaagctatgctcagagctgaaagactatgctgatacaacgacaaagtctctgcttatgca
cttggatgagcgaactcaatgggcaaatcaggaagcttcaaaaaggtcttgcgtaactgctgctgtaaaaaag
tgaagcaaaagctgctgcctgaagctgcaattgctgctgctgaagcagagcttctgagcttgcacaaagcga
ngaaaaagctgaagctatgaaagacggcgaacccacagaagctcactcaantctcaactcctcgattttgtctga
actgtgtctatgggcccctctctctctgctatgacgaaagcttaacggcccctgctcttggatfttgggactgctg
gagcagcgtggctctgaagctcaaacctcctgctctgctctgctctgctctgctctgctctgctctgctctgctctg
aacgagcctgggtggatttgggactcgtgctctgctctgctctgctctgctctgctctgctctgctctgctctgct
aaagaaagcctcaaacagctgcaagttcaggacgttggaaagctcagcaagaaagctcaggaatgaat
ctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctctct
  
```

決められたページに決められた遺伝子

血液型の遺伝子

身長にかかわる遺伝子

インスリンの遺伝子

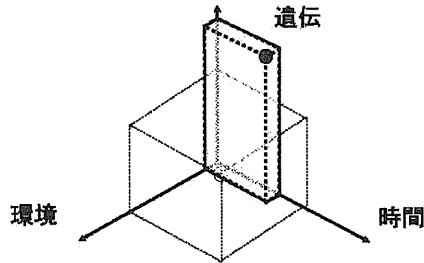


今日の目標

遺伝子診断について正しく知ろう

- ・ 遺伝子とは？
- ・ 遺伝子と体質・病気
- ・ 遺伝子診断を行うわけ
- ・ 他の診断法と違うところ、同じところ
- ・ 遺伝カウンセリングについて

遺伝性腫瘍に係わる要因



今日の目標

遺伝子診断について正しく知ろう

- ・ 遺伝子とは？
- ・ 遺伝子と体質・病気
- ・ 遺伝子診断を行うわけ
- ・ 他の診断法と違うところ、同じところ
- ・ 遺伝カウンセリングについて

Five Ws and One H

ニュース記事を書くときの基本

Who	誰が
What	何を
Why	なぜ
When	いつ
Where	どこで
How	どのように

Mott FL: Trends in Newspaper Content. *Ann Am Acad Pol Soc Sci* 219: 60, 1942.

Five Ws and One H (or Two Hs)

遺伝子解析の基本検討事項

Who	誰の
What	どの遺伝子を
Why	何のために
When	どのタイミングで
Where	どこで
How	どのような方法で
How much	どのくらいの費用で

遺伝子診断を行う目的

どのくらい役に立つのか？：臨床的有用性

RBI方程式の考え方

- ・ R (risk リスク): MENの場合
その病気になる確率は？ → 兄弟や子どもは50%
- ・ B (burden 負担):
その病気で生じる支障は？ → 将来腫瘍を発症する
- ・ I (intervention 介入):
医療介入で経過が変わるか？ → 治療法はほぼ確立

リスクがある人の将来を的確に予測し、健康障害が生じないように事前に対策をとる

遺伝子診断の種類

- ・ 確定診断
すでに発病している人の診断
診断に基づいて治療法を選択する
今後の健康管理の対策を立てる
- ・ 発症前診断
家族に発病している人がおり、同じ病気になる可能性がある人に対して、発病前に行なう
早期発見・早期治療を可能にする
病気によっては予防ができる
- ・ 出生前診断
胎児の遺伝子を調べ、家族に生じている遺伝性の病気を生まれる前に診断する
生まれてすぐに治療を行う必要がある病気
中絶につながる場合もあり慎重に考える必要がある

遺伝情報の特殊性

- 生涯変わることがない（不変性）
 - 究極のプライバシー
 - 差別につながる危険をはらむ
 - 不変であるが、その影響は確率としてしか示せない
- 将来の発病を予測しうる（予見性）
 - 早期の対応を可能にする
 - 必ずしも対応策があるとは限らない
 - 心理的影響が大きい
- 家族も同じ遺伝情報を共有している（共有性）
 - 家族の健康管理に役立てられる
 - 強制的に家族を巻き込む

子どもの発症前診断について

- 生涯変わることがない（不変性）
- 将来の発病を予測しうる（予見性）
- 家族も同じ遺伝情報を共有している（共有性）

Who	誰の
What	どの遺伝子を
Why	何のために
When	どのタイミングで
Where	どこで
How	どのような方法で

情報を共有する

昨年の復習

遺伝性の病気...

- できれば話題にたくない
- 周囲は理解してくれるだろうか？
- 子どもの将来に差し支えるのでは？



- ずっと秘密にしていることは大変
- 病気が進んでしまってからでは遅い
- 子どもの「知る権利」を奪ってはいけない



- すぐにも子どもに伝わるのか知りたい
- 伝わっていないとわかれば安心
- 将来病気になるかわかることを受け止められる？

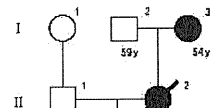
どうすればいい？



MEN2家系(1)

I-3

褐色細胞腫が見つかり手術、入院中に甲状腺髄様癌を発見、MEN2と診断、家族への情報提供を提案、本人は拒否、



II-2

2度の分岐は特に異常なし、突然の呼吸困難と動悸で大学病院を受診、褐色細胞腫と診断され入院、呼吸管理にて一時状態は安定したが、入院5日目に褐色細胞腫による心不全が悪化して死亡、

MEN2家系(2)

I-1

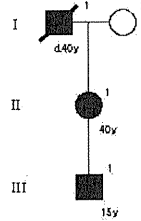
40歳時突然死、詳細不明、

II-1

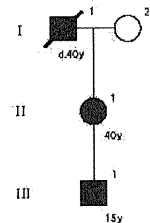
22歳時、高血圧発作で総合病院入院、副腎褐色細胞腫を発見され手術、その後甲状腺髄様癌が見つかりMEN2と診断、遺伝子検査も行い変異を確認、

III-1

6歳時、発症前診断を行い変異確認、その後毎年甲状腺、副腎の検査を行うも異常なし、高校1年生の春以降、頭痛が強くなってきた、本人はクラブ活動の疲れやストレスと考えていたが、母親に促され、予定より早く受診、



MEN2家系(2)



二人の運命を分けたもの：遺伝情報とその意味の共有