

子どもの発症前診断について

- Why** 何のために
子どもの将来の健康を守るため
- When** どのタイミングで
遺伝情報に基づいた医療が遅くならないうちに
かといっていざ知らず早ければよいというわけ
ではない
- Where** どこで
検査の説明だけでなく、その後の検査・治療や
悩みに対しても対応してくれるところ

情報を共有する

昨年の復習

大切なこと...

- ・ひとりで悩まない
 - 遺伝カウンセリング
医療や遺伝の正確な情報
「これから」を一緒に考える
 - 患者会
同じ思いを共有できる人を得る
視野がひろがる、視点が変わる
経験から生まれる「知恵」



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

MENと言われた...

- 腫瘍(がん)がたくさんできるらしい
- 聞いたことがない病名でよく理解できない
- とにかく情報が無い
- いつまでも検査や治療が続くらしい
- いろんな診療科に行かなくちゃいけない
- 根本治療はないと言われた
- 子どもに遺伝するかも...
- 同じ境遇の人、相談する相手がいない
- だいたいなんで私がこの病気に...

どうすればいい?

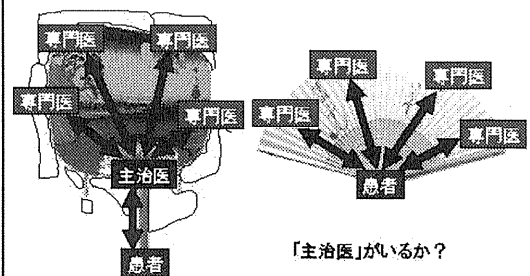


MEN外来を作ったわけ

- 腫瘍(がん)がたくさんできる 内科診療
- いろんな診療科で治療が必要になる 「うちわ型」診療連携
- 一生ずっと検査や治療が続く
- 聞いたことがない病名でよく理解できない 遺伝カウンセリング
- 子どもに遺伝するかもしれない
- とにかく情報が無い
- 同じ境遇の人、相談する相手がいない 語りの場

これらを同時に実現するための「MEN外来」

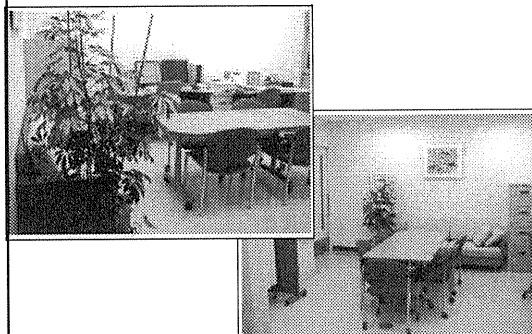
団扇型診療と扇子型診療



遺伝カウンセリングとは

- (1) 医学的に正確な事実を理解する
- (2) 自分や家族のリスクを正しく認識する
- (3) 対処方法にどのような選択肢があるかを理解する
- (4) 本人や家族の悩みを共有する
- (5) 本人や家族にとって最適と思われる方法を考える
- (6) 健康管理や診療が円滑に進むよう調整する

広いスペースと時間の余裕が必要



将来へ

現在：早期診断、早期発見、早期治療、早期予防



将来：早期診断、早期予防

すべての人は病気の原因になる遺伝子変異を持っている
変異があっても発病しない医療を実現する

「遺伝とわかってよかったね」

厚生労働科学研究費補助金

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
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 氏名 今井常夫 所属 名古屋大学 乳腺・内分泌外科 役職 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、昨年度集計した登録データを再確認・分析し、診断治療指針作成の資料とした。文献による海外からの症例集積コホート研究を集積し、今回集積したデータとの類似点・相違点などを分析した。MEN2 では悪性褐色細胞腫の心配は少ないものの、両側褐色細胞腫の頻度は高く、両側副腎全摘術後の副腎不全の発症予防・管理を含めて褐色細胞腫に関連する医療の介入が終生必要であると結論づけた。

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、予後などの全国規模の集計データを解析し、日本人の MEN2 褐色細胞腫の診断・治療に役立つ診断治療指針を作成する。

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、個別に問い合わせでデータを確認・正確なものとした。キーワードサーチによる文献検索を行い、構造化抄録の作成、診断治療指針の作成を行った。（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、連結可能匿名化番号で管理した。

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。

文献検索でヒットした文献から、ガイドラインに重要と考えられる文献を選択し、構造化抄録を作成した。構造化抄録を作成した文献データと、今回集計したデータをもとに診断治療指針を作成した。

D. 考察

今回の集計では MEN2 における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。海外からの報告でも褐色細胞腫初回手術時の平均年齢は 30 才台であり、初回治療後 40 年以上にわたって褐色細胞腫の再発および両側副腎全摘を受けた場合は副腎不全の発症に注意することが重要であると考えられ

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, カテコラミン過剰による褐色細胞腫関連死亡をひきおこさないこと, 両側副腎全摘術後の副腎不全による死亡を回避することが重要である。

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

病理と臨床 第29巻 711-717 2011年
Endocrine J 第58巻 269-277 2011年
World J Endocrine Surg 第3巻 112-115
2011年

2. 学会発表

第84回日本内分泌学会学術集会 口演発表
2011年4月23日 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 今井常夫, 他。

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

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

MEN1 の膵消化管内分泌腫瘍の診療指針作成に関する研究

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。わが国の現状に即した診療指針を作成するためにデータの収集と解析を行った。

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行った。そして、それを学術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

これまでに国際的に評価しうる論文を収集し検討し、診療指針の作成を行った。さらに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た。

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

裁量が活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構築する必要がある。

E. 結論

本邦MEN1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, 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 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）
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 氏名 内野 真也 所属 医療法人野口記念会野口病院 役職 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、当院は遺伝学的検査実施施設としてMENI遺伝子およびRET遺伝子の遺伝学的検査を実施した。本研究グループ（MENコンソーシアム）参加施設からの23年度依頼検査は、MENI遺伝学的検査17例（発端者診断8例，保因者診断9例），RET遺伝学的検査27例（発端者診断9例，保因者診断18例）であった（2012年1月20日現在）。このうちMENI遺伝子変異を9例（53%），RET遺伝子変異を11例（41%）に認めた。当院症例においても同様に両遺伝学的検査を実施し、MEN 2の2例について新たに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、MENI遺伝子およびRET遺伝子の遺伝学的検査の実施、MEN 1あるいはMEN 2と判明した当院症例のデータ登録、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

当院症例においては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、遺伝学的検査を行った。MENI遺伝学的検査では、MENI遺伝子のexon 2-10のシーケンス解析を実施し、症例によってはMLPA法による大規模欠失の検索も行った。RET遺伝学的検査では、RET遺伝子のexon 10, 11, 13-16のシーケンス解析を実施した。これら遺伝学的検査を実施した当院症例のうち、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MENI遺伝子あるいはRET遺伝子の遺伝学的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）

当院症例を対象とした遺伝学的検査は、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さ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検体の連結可能匿名化を行った。遺伝情報の管理については、当院症例対象の遺伝学的検査と同様である。依頼元医師へは必ず書面にて結果報告を行うこととし、簡易書留にて遺伝学的検査結果の報告書を郵送した。また郵送の際は、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。

C. 研究結果

今年度で新規でデータ登録を行った症例を含めたMEN 1の49例、MEN 2の86例のデータ管理を行い、現在、追跡調査および登録情報の更新を行っている。

他施設からの依頼検査に対する対応（検体受付、検査、報告書の郵送）について検討し、

今年度は特に当院独自の報告書フォーマット作成に力を入れた。

D. 考察

当院症例を対象とした検査，他のMENコンソーシアム参加施設からの依頼検査，ともに問題なく順調に解析・報告が行えた。

検査の実施にあたり，苦慮した点は結果の報告方法である。検体や解析データの取り違えの防止，依頼元医師において解釈しやすく，患者にも理解しやすいよう視覚的に捉えやすい書類作成を行うため，下記のような工夫を加えた。

①結果報告の形式について

結果報告書および解析領域全てのシーケンスデータを郵送した。結果報告書には，依頼元施設において付けられたIDおよび当院での解析番号，受領日，依頼元医師名，検体の種類，解析方法，解析結果を記載した。解析結果の項目には，HGMDやNCBIの変異表記法に基づいた変異の記載，変異の解説（場合によっては図解を追記），polymorphismの説明を載せた。遺伝子に何らかの変化がみとめられた場合は，必ず当院の過去データとの比較及びNCBIやHGMDなどのデータベースを用いた調査を行い，変異かどうか慎重に解釈・評価した上で，結果を報告した。

またシーケンスデータを同封することで，当院と依頼元医師の双方でデータを確認し，解析の正確性，解析結果の評価の的確性を検討できるようにした。このシーケンスデータには手書きで変異箇所の説明を加えるなどし，視覚的に捉えやすくした。

②郵送時の注意点について

同一家系で複数症例の検査を実施した場合は，症例ごとに書類梱包を行った。同一の施設より短期間に複数の検査依頼があった場合には，結果報告書の送付日程をずらすようにした。いずれの場合も配達記録が残るよう簡易書留にて郵送した。

このように，解析結果を双方で検討および照合できるよう報告書を作成し，発送方法も工夫することで，依頼元施設と当院における検体や解析データの取り違えが起こらぬよう留意した。

遺伝情報を取り扱う施設として，遺伝子解析データの管理や開示方法には，慎重な対応が

必要とされる。

E. 結論

今後もMENIおよびRET遺伝学的検査のデータ集積および分析を継続していく。また，検査精度管理や検体品質管理について検討し，検査体制のさらなる充実に努めたい。

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（2011.04.01～2012.03.31発表）

1. 論文発表

英語論文

1. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, et al., Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in Japan: Establishment and Analysis of a Multicentre Database. : Clin Endocrinol (Oxf) 76: 533-539, 2012.

日本語論文

1. 内野眞也，【IX. 多発性内分泌腺腫瘍症（MEN）多発性内分泌腺腫瘍症の検査・診断と治療】MEN1, 日本臨床 2011; 69(増刊号 2 内分泌腺腫瘍-基礎・臨床研究のアップデート-) : 686-689
2. 内野眞也，特集 MEN コンソーシアム MEN 2 の現状，内分泌外科 2011; 28(1) : 12-16
3. 内野眞也，【神経内分泌腫瘍の遺伝子変異と分子標的治療】甲状腺髄様癌における RET 遺伝子変異，病理と臨床 2011; 29 (5) : 486-490
4. 内野眞也，特集 甲状腺・副甲状腺疾患の診療-最近の話題 甲状腺髄様癌と RET 遺伝子，JOHNS 2011; 27(7) : 977-980

2. 学会発表

1. 内野眞也，遺伝医療としてのMEN(多発性内分泌腫瘍症)国内におけるMENの遺伝子診断の現状と新しい治療法，日本遺伝カウンセリング学会(1347-9628)32巻2号 Page41(2011.5)
2. 伊藤亜希子，内野眞也，渡邊陽子，脇屋滋子，首藤茂，野口志郎，当院における先進医療の取り組み，日本遺伝カウンセリング学会(1347-9628)32巻2号 Page64(2011.5)
3. 首藤茂，内野眞也，渡邊陽子，脇屋滋子，

伊藤亜希子, 野口志郎, RET 遺伝子診断の
先進医療運用に関する諸問題について,
日本遺伝カウンセリング学会
(1347-9628)32 巻 2 号 Page92(2011.5)

4. 内野眞也, 遺伝医療としての MEN(多発性
内分泌腫瘍症) 国内における MEN の遺伝
子診断の現状と新しい治療法, 家族性腫
瘍(1346-1052)11 巻 2 号
PageA41(2011.5)
5. 内野眞也, 野口志郎, 日常甲状腺疾患に

おける遺伝子異常 髄様癌の遺伝学的検
査, 日本内分泌学会(0029-0661)87 巻 1
号 Page246(2011.4)

- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む.)
 1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

MEN1に伴う胸腺神経内分泌腫瘍の特徴に関する研究

研究分担者 氏名 岡本高宏 所属 東京女子医科大学内分泌外科 役職 教授

研究要旨

MEN1に伴う胸腺神経内分泌腫瘍は、頻度は低いが悪性度が高く、進行例に対する有効な治療法がないため、患者の予後決定因子となっている。海外の報告では男性かつ喫煙者に発症が集中すると報告されているが、日本では女性の症例もこれまでに散見されている。今回はMEN1症例のデータベースから胸腺神経内分泌腫瘍患者を抽出し、その特徴を解析した。

A. 研究目的

MEN1に伴う胸腺神経内分泌腫瘍は、頻度は低いが悪性度が高く、進行例に対する有効な治療法がないため、患者の予後決定因子となっている。海外の報告では男性かつ喫煙者に発症が集中すると報告されており、それに基づき男性に対するサーベイランスが推奨されているが、日本では女性の症例もこれまでに散見されている。今回はMEN1症例のデータベースから胸腺神経内分泌腫瘍患者を抽出し、その特徴を解析した。

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、MEN1患者で胸腺内分泌腫瘍を発症した患者を抽出し、これらを分析した。情報や記載が不十分な場合、不明な点が認められる場合は、登録を行った担当医に直接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、連結可能匿名化番号で管理した。

C. 研究結果

560例のMEN1登録症例のうち、胸腺内分泌腫瘍は28例に認められた。診断時年齢は20歳から67歳に分布し、13例（46%）は50歳以上で診断されていた。診断の契機としては、MEN1の診断時が12例、MEN1と診断されて追跡期間中が11例で、MEN1診断から胸腺腫瘍診断までの期間は1年から10年（平均6.1年）であった。また5例は胸腺腫瘍が初発症状であり、これらの患者は1-7年後にME

N1と診断されていた。海外からは特定の家系に胸腺腫瘍が集中するという報告もあるが、日本人患者28例は27家系に属しており、複数の患者が発症している家系は1家系のみであった。また遺伝子変異と胸腺腫瘍発生にも特定の傾向は認めなかった。特筆すべきは、海外での報告とは異なり、そのうちの10例（36%）を女性が占めていたことである。またこの女性患者のうち喫煙者は1例だけで、6例は非喫煙者であった。

治療については23例で外科手術が行われていた。手術を実施しなかった5例は診断時にすでに遠隔転移が認められており、化学療法と放射線療法が選択されていた。

28例中8例はすでに死亡しており、死亡時平均年齢は53.8歳であった。死亡例から計算する10年生存率は27%であった。

D. 考察

MEN1患者における胸腺内分泌腫瘍の臨床的特徴はこれまでに欧米の研究グループからいくつか報告されている。今回の研究の目的は日本人MEN1患者での胸腺内分泌腫瘍の特徴を分析し、もし存在するのであれば、人種差の有無を明らかにすることにあつた。これは胸腺内分泌腫瘍がMEN1関連腫瘍の中でも最も悪性度が高く、予後決定因子となることを考慮すると非常に重要度の高い課題といえる。

海外の報告では胸腺内分泌腫瘍は全例もしくはほぼ全例が男性に発症し、その大部分は喫煙者であるとされている。これに対してわれわれの今回の結果は、発症の性差という点で大きく異なるものであった。その原因は不明であるが、遺伝学的な人種差

の存在，もしくは特別な環境要因の関与が考えられる．分子遺伝学的にも胸腺内分泌腫瘍は他のMEN1関連腫瘍と異なり，two-hit theoryで説明できないなど，その発症機序には不明な点が多く残されている．今回の結果は胸腺内分泌腫瘍の発症機序を解明する上でのひとつの手掛かりになるとともに，臨床の場においては，海外の推奨にとらわれることなく，女性患者に対しても積極的に胸腺内分泌腫瘍の検索を行う必要性があることを示している．

E. 結論

日本人MEN1患者における胸腺内分泌腫瘍の臨床的特徴を初めて明らかにした．日本人患者の臨床像は特に性差，環境要因の関与について海外の報告とは大きく異なっていた．患者の健康管理の上で注意する必要

がある．

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

英語論文

1. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, et al., Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in Japan: Establishment and Analysis of a Multicentre Database.: Clin Endocrinol (Oxf) 76: 533-539, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む．）

該当なし

遺伝子変異陰性のMEN1患者の臨床的特徴

研究分担者 梶博史 近畿大学医学部 再生機能医学講座 主任教授

研究要旨：成長ホルモン産生腫瘍における血中副甲状腺ホルモン高値例を中心に臨床的MEN1患者の非定型例の臨床的特徴，家族性副甲状腺機能亢進症の1家系での新規変異について解析中である。

A. 研究目的

多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)は副甲状腺腫瘍，膵内分泌腫瘍，下垂体腫瘍など複数の内分泌腫瘍を合併する疾患である。その診断過程においては，副甲状腺腫瘍と下垂体腫瘍のみを合併する症例，副甲状腺腫瘍と副腎腫瘍を合併する症例，それぞれの腫瘍が軽症のためMEN1の診断が疑いレベルの症例など，実臨床の診断においては，しばしば診断や治療方針決定に難渋することがある。これまでの非定型例の解析をひきつづき継続し，診療指針作成，治療方針決定に有用な情報を明らかにする。

B. 研究方法

MEN1患者データベースより非定型例の臨床情報の解析を継続する。

家族性副甲状腺機能亢進症家系やその他の非定型例での遺伝子解析や臨床所見の解析を継続する。

自施設における成長ホルモン産生腫瘍と原発性副甲状腺機能亢進症のみの合併例の臨床像を解析する。

診療指針作成に必要な文献的解析をおこなう。

(倫理面への配慮)

患者情報については，いずれも匿名化されたものを用いる。

C. 研究結果

MEN1患者データベースよりの非定型例のデータ解析および自施設（神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌内科）における成長ホルモン産生腫瘍と原発性副甲状腺機能亢進症のみの合併例の詳細な臨床解析および一部の症例における遺伝子解析をおこない，現在統計学的解析を進めている。

家族性副甲状腺機能亢進症の一家系において，これまで報告されていない新規のME

N1遺伝子のイントロンの変異を認めたが，現在引き続き解析中である。

MEN1の診断治療指針作成のために必要な文献収集，構造化抄録作成をおこない，分担執筆を担当した。

D. 考察

MEN1非定型例の考え方については，現状では不明な点が多い。MEN1遺伝子以外の他の遺伝子異常の関与，内分泌腺の相互作用の影響などの要因が考えられる。さらなる症例の集積による臨床的解析や基礎的検討により，MEN1およびその周辺疾患の診療の進歩が期待される。

E. 結論

MEN1非定型例の病態分析をおこなった。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kaji H, Imanishi Y, Sugimoto T, Seino S. Comparisons of serum sclerostin levels among patients with postmenopausal osteoporosis, primary hyperparathyroidism and osteomalacia. *Exp Clin Endocr Diabet* 119: 440-444, 2011.
- 2) Yamauchi M, Kaji H, Nawata K, Takaoka S, Yamaguchi T, Sugimoto T. Role of parathyroid hormone in bone fragility of postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *Calcif Tissue Int* 88:362-369, 2011.
- 3) Hisa I, Inoue Y, Hendy GN, Canaff L, Kitazawa R, Kitazawa S, Komori T, Sugimoto T, Seino S, Kaji H. Parathyroid hormone-responsive Smad3-related factor, Tmem119, promotes osteoblast differentiation and interacts with the bone morphogenetic protein-Runx2

- pathway. J Biol Chem 286: 9787-9796, 2011.
- 4) Canaff L, Vanbellinghen JF, Kaji H, Goltzman D, Hendy GN. Impaired transforming growth factor- β transcriptional activity and cell proliferation control of a menin in-frame deletion mutant associated with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Biol Chem in press.
 - 5) 梶博史：GHと骨代謝. 内分泌・糖尿病・代謝内科 33, 260-265, 2011
 2. 学会発表
 - 1) 梶博史：骨代謝調節ホルモンの骨作用機構とMENの研究（学術賞受賞講演）第29回日本骨代謝学会学術集会 大阪
 - 2) Hiroshi Kaji: Mechanism of bone anabolic action by PTH: Role of Smad3, β -catenin and Tmem119. 3rd joint meeting of Japanese Osteoporosis Society & Korean Society of Osteoporosis, Kobe
 - 3) 梶博史, 比佐伊都子, 井上喜文, 杉本利嗣: 原発性副甲状腺機能亢進症 (pHPT) 閉経後女性において空腹時血糖は骨密度と関連する. 第13回日本骨粗鬆症学会 神戸
 - 4) 梶博史, 松本えりか, 比佐伊都子, 東槇よし子, 杉本利嗣: 骨芽細胞における副甲状腺ホルモン (PTH) の β カテニン増加作用におけるTmem119の関与. 第13回日本骨粗鬆症学会 神戸
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

MEN1のインスリノーマの臨床診断と治療に関する研究

研究分担者 河本泉 関西電力病院 部長補佐

研究要旨： MEN1 では過半数の罹患者に膵消化管内分泌腫瘍が発生する。この中でもインスリノーマは低血糖という明瞭な臨床症状によって発見されることが多く、このためインスリノーマをきっかけとしてMEN1 と診断される発端者も少なくない。MEN コンソーシアムではこれまでに560例のMEN1 症例の臨床情報を集積した。今回はこのデータをもとにMEN1 に合併するインスリノーマについてその特徴を検討した。

A. 研究目的

多発性内分泌腫瘍症1型（MEN1）では過半数の罹患者に膵消化管内分泌腫瘍が発生する。この中でもインスリノーマは低血糖という明瞭な臨床症状によって発見されることが多く、このためインスリノーマをきっかけとしてMEN1 と診断される発端者も少なくない。MEN コンソーシアムではこれまでに約400例のMEN1 症例の臨床情報を集積した。今回はこのデータをもとにMEN1 に合併するインスリノーマについてその特徴を検討した。

B. 研究方法

MEN1 患者データベースよりインスリノーマを発症した患者を抽出し、その臨床的特徴を解析した。

（倫理面への配慮）

患者情報については、いずれも匿名化されたものを用いる。

C. 研究結果

MEN1 患者データベース560例中、インスリノーマは69例に認められた。診断時年齢は44.7 ± 15.6 歳と、非遺伝性のインスリノーマより約10歳早く発症していた。好発年齢は特に認められず、10歳以前から60歳代まで広い年齢で診断されていた。これはガストリノーマや非機能性腫瘍が40歳代にピークを認め、かつ20歳以前の発症がほとんどないことと対照的であった。低血糖症状は大多数の症例に認められたが、特に30-49歳の年齢層で診断された患者では、低血糖症状の出現から診断の確定まで長期間を要する傾向があった。

腫瘍は多くが体尾部に存在し、治療としては体尾部切除術、腫瘍核出術が選択される場

合が多かった。悪性例は1例に認めたのみであった。

D. 考察

MEN コンソーシアムデータベースに登録された症例のうち、膵消化管内分泌腫瘍は314例に確認されているが、そのうち20歳以前に発症したのは16例にすぎず、かつ16例中13例はインスリノーマを発症している。したがってインスリノーマはMEN1の他の膵内分泌腫瘍と比較しても発症時期が早いことは明らかであり、特に若年ではインスリノーマの可能性を念頭においたサーベイランスが必要である。

最近日本人の膵内分泌腫瘍に関する疫学調査が報告されているが、そこでは、20歳以前の発症例は全体の1%を占めるに過ぎない。これらの腫瘍の機能についての情報は得られていないが、症例数を考慮すると、インスリノーマが占める比率はかなり大きいと考えられる。したがって、20歳前に診断されたインスリノーマでは、MEN1を強く疑う必要がある。20歳以前ではまだ他の関連病変を発症しない確率が高いため、このような症例に対しては、遺伝学的検査を積極的に検討する必要がある。

また、青壮年層では長期間にわたって症状を有しながら診断に至っていない例が多数見受けられた。これは症状が非特異的で進行がゆっくりであるために患者が受診する動機とならなかった可能性がある。特に仕事や家庭の状況で忙しくなりがち年齢であり、このことも受診を遅らせていたかもしれない。

E. 結論

MEN1におけるインスリノーマの特徴を，データベースに登録された症例から解析した．インスリノーマでは他の機能性，非機能性腫瘍に比べて発症年齢が低い．特に20歳以前に発症した症例では積極的にMEN1を念頭においた検索が必要である．また，青壮年層では，診断が遅れがちになることも注意を要する．患者・家族に対する啓発が重要である．

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 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.

2) 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

「MEN1遺伝子変異と臨床像に関する研究」

研究分担者 氏名 小杉眞司 所属 京都大学 役職 教授

研究要旨

多発性内分泌腫瘍症1型（MEN1）全国症例の臨床データベースに登録されたMEN1変異データの表記を標準記載法に統一した。また、MEN1の診療ガイドラインにおける遺伝医療の箇所の原案を作成した。6つのclinical questionと3つのコラム課題を設定し、文献検索の後、構造化抄録を作成、それに基づいて、診療ガイドライン案を作成した。

A. 研究目的

研究班で作成しているMEN1の全国症例の臨床データベースにおいては、変異の表記が統一されていないため、同一の変異が一見異なった記載となっている。それを統一する。MEN1は稀少疾患であり、診療経験や臨床情報を全国的に集積するとともに、標準的な診療ガイドラインを作成して、効果的な診療を全国的に行うことは厚生労働行政上も強く求められる。

B. 研究方法

研究班で作成しているMEN1の全国症例の臨床データベースにおいて、変異の表記を標準的なものに統一する。

また、MEN1の遺伝医療に関するCQ (clinical question)として次のものを設定した。

1. MEN1遺伝学的検査の対象と検査法は？ 2. MEN1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検査の施行実施時期は？ 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. CDK1遺伝子について
コラム2. MEN1の遺伝カウンセリングにおける留意点
3. MEN1遺伝子検査実施施設，手続き，費用等について。

これらの課題について、文献検索を行い、各CQについて10件以上の重要文献について構造化抄録を作成した。それに基づいてガイドライン原案を作成した。

（倫理面への配慮）

研究は、疫学研究に関する倫理指針に基づ

いて研究機関の倫理審査委員会での承認を受けたものである。また、データベースに関しては、匿名化された情報として登録されている。

C. 研究結果

遺伝子変異の標準記載法として世界的に認められている den Dunnen JT and Antonarakis SE. Hum Genet (2001) 109 :121 - 124 および <http://www.hgvs.org/mutnomen/examplesDNA.html> に基づいて、研究班で作成しているMEN1の全国症例の臨床データベースの表記を統一した。

診療ガイドラインとしては、CQ1の部分に相当する箇所を例示する。MEN1 遺伝学的検査の対象としては、●臨床的な MEN1 の診断基準（下垂体・副甲状腺・膵内分泌臓器のうちの2臓器以上の病変あるいは1臓器病変＋MEN1 家族歴）を満たさない場合でも下記の場合は、確定診断のために MEN1 遺伝学的検査が推奨される

- ・ガストリノーマ（グレードA）
- ・多発性 GEPNET（グレードA）
- ・再発性 GEPNET（グレードB）
- ・若年性（20歳以下）インスリノーマ（グレードC1）
- ・副甲状腺病変が多腺性（グレードA）
- ・若年性（30歳以下）の副甲状腺腫（グレードB）
- ・家族性副甲状腺機能亢進症（グレードA）
- ・若年性（20歳以下）下垂体腫瘍（グレードB）
- 臨床的な MEN1 の診断基準を満たす場合でも、下記条件を全て満たす場合は、除外診断

のために MEN1 遺伝学的検査が推奨される (グレード A)。MEN1 phenocopy と考えられる。

- ・家族歴がない
- ・膵内分泌病変がない
- ・副甲状腺病変が一腺性
- ・高齢発症(50 歳以上)

●血縁者のキャリア診断は、サーベイランスを効果的に実施する(あるいはしない)ことができるので、強く推奨される(グレード A)。

●その情報をえるための家系内罹患者の MEN1 遺伝学的検査も強く推奨される (グレード A)。

MEN1 遺伝学的検査の検査法としては、

- ・エクソン(2-10)とエクソンイントロン境界部を含む PCR 直接シーケンス
- ・DHPLC によるスクリーニングは感度が高い
- ・非検出例のうち、臨床診断が確実な場合は、MEN1-MLPA 法の実施を考慮する。

D. 考察

MEN1 遺伝子変異は高率に検出されるので、遺伝医療においての有用性が高いと考えられた。

E. 結論

MEN1 遺伝子変異として世界的なデータベース (HGMD[®] Professional 2011.4 (Release date 9th December 2011)) に登録されていない新規変異は 22 あった。診療ガイドライン作成においても MEN1 診療における遺伝医療の重要性が確認された。

F. 研究発表 (2010.04.01~2012.03.31 発表)

1. 論文発表

1. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in Japan: Establishment and Analysis of a Multicenter Database. Sakurai, Akihiro; Suzuki, Shinichi; Kosugi, Shinji; Okamoto, Takahiro; Uchino, Shinya; Miya, Akihiro; Imai, Tsuneo; Kaji, Hiroshi; Komoto, Izumi; Miura, Daishu; Yamada, Masanobu; Uruno, Takashi; Horiuchi, Kiyomi; Miyachi, Akira; Imamura, Nasayuki. *Clinical Endocrinology*, 76:533-539, 2012.

2. Biochemically curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. Masayuki Imamura, Izumi Komoto, Shuichi Ota, Takuya Hiratsuka, Shinji Kosugi, Ryuichiro Doi, Masaaki Awane, Naoya Inoue. *World J Gastroenterol* 2011 March 14; 17(10): 1343-1353

2. 学会発表

1. 2011 年 6 月 17-18 日. 大江瑞恵, 日比八束, 小杉真司, 倉橋浩樹. 家族性甲状腺髄様癌患者でみられる S891A 変異により、非典型症状の副腎褐色細胞腫が初発症状となった 1 例. 遺伝医学合同学術集会 2011 (京都, 京都大学百周年時計台記念館).

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

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の診断アルゴリズム作成に関する研究

研究分担者 清水一雄 日本医科大学外科学 教授

研究要旨

高知県は 2010 年に「健康長寿日本一を目指す」政策を掲げた。ただし高知県に多発する肝細胞癌や膵癌を含めて県民の医療に対する関心はまだ低いのが現状である。

今回は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療指針の作成」研究班の活動の一つとして今後の患者登録がより多く行われることを期待して、多発性内分泌腫瘍 1 型および 2 型疾患を含めて、高知県で行われた第 40 回中四国甲状腺研究会で特別講演を開催した。

A. 研究目的

MEN コンソーシアムでは日本人 MEN 患者の登録とその解析を進めてきたが、多くの患者が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ことが明らかとなった。この事実は、単一腫瘍が診断されても、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、かつ本症の認知が不十分なため、併発腫瘍の検索が十分に行われない可能性が考えられる。MEN のこうした臨床上の問題を改善するため、われわれは臨床現場での利便性を重視した簡便な診断アルゴリズムの作成に取り組んだ。

B. 研究方法

Pub-Med と医中誌での文献検索によって英文 314 編、邦文 209 編を入手し、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作成した。

C. 研究結果

MEN1, MEN2 それぞれについて関連病変のひとつずつについて病変の診断確定時から MEN

の鑑別に至るまでのアルゴリズムを作成した。最初に素案を作成し、研究班内での相互チェックを数回繰り返した。

検討にあたっては、遺伝学的検査の取り扱いと、関連病変の精査方法、年齢によるリスク集団の線引きが問題となった。遺伝学的検査はまだ保険収載されておらず、一般診療における標準的な検査法とはなっていないが、実際には本症の診断において最も確実な情報であること、将来的にはさらに遺伝学的検査が普及してくることが予想されることから、アルゴリズムの中でも重要な要素として位置付けることとした。ただし、安易な検査の実施によって被検者の不利益を生じることがないように、日本医学会「医療における遺伝学的検査と診断に関するガイドライン」を遵守するよう脚注に明記した。

関連病変の精査方法は海外ではオクトレオスキャンやクロモグラニン A 定量など日本では用いることができない検査法が標準的検査手段として推奨されている。今回の診断アルゴリズムではこれらをそのまま記載する案、日本において使うことができる検査法のみ記載する案が出されて検討を重ねたが、最終的には日本で用いることができる検査のうち、基本的なものだけを列記することとした。

年齢によるリスクの線引きは海外のガイドラインでは、これまでの最も早い発症例の年齢をもとに、その年齢からのスクリーニングを推奨しているが、この場合、ほとんどの患