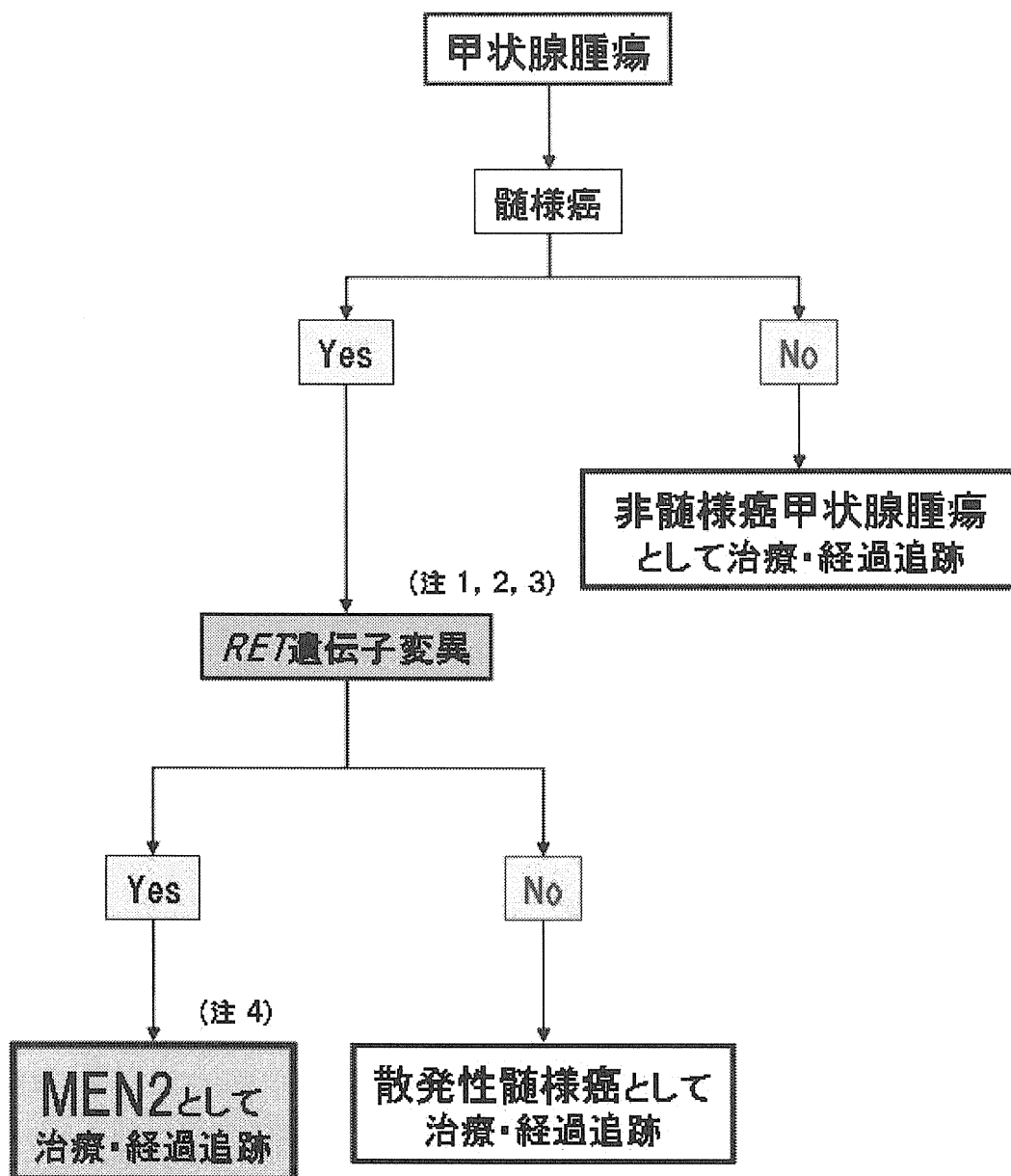


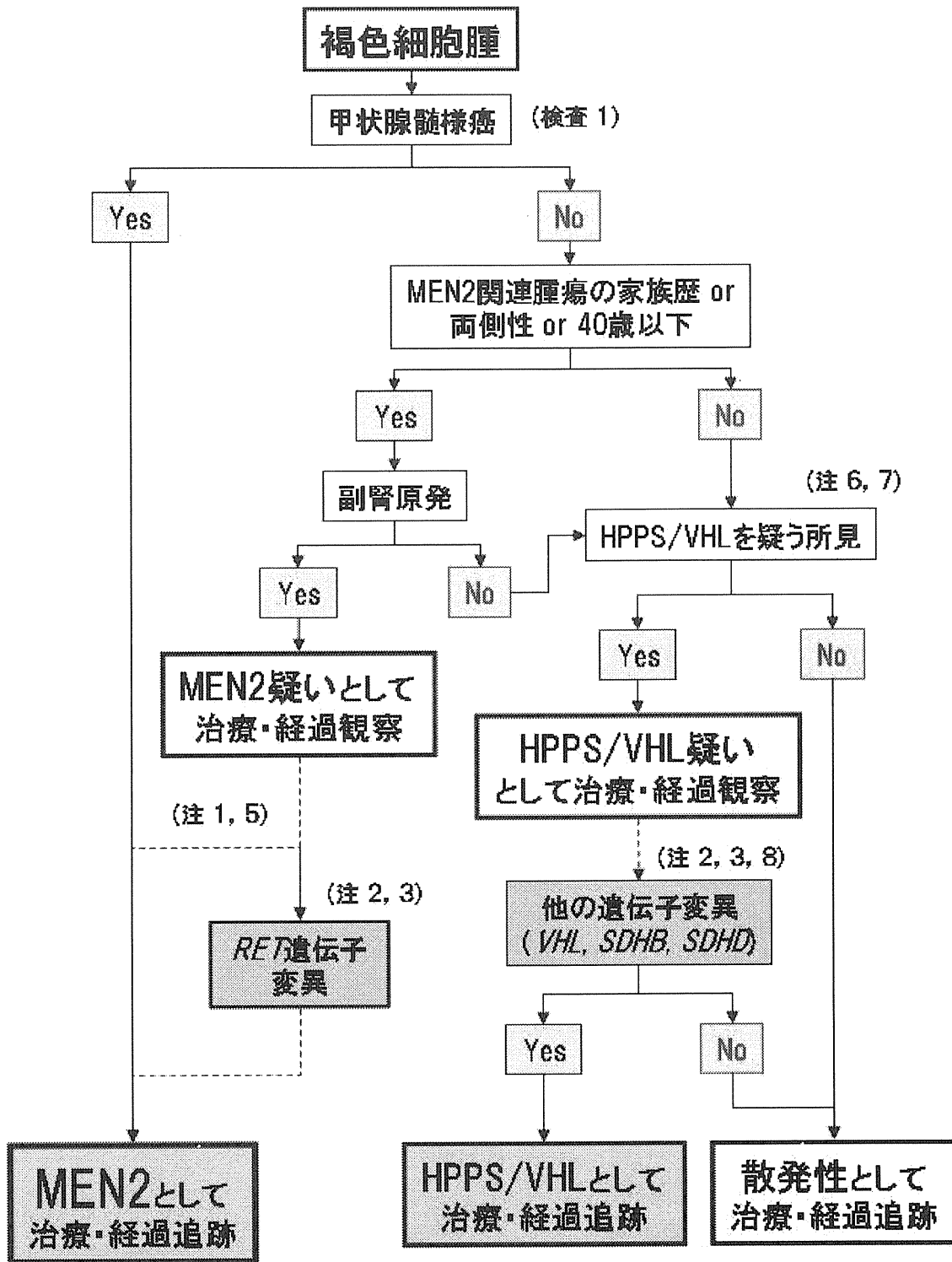
## MEN1診断アルゴリズム 脚注

- 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：隣消化管検索：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：腹部悪性パラガングリオーマ(SDHB)、頭頸部パラガングリオーマ(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・パラガ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患率は？

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：鈴木眞一

CQ: MEN1-2-a-1) 2) 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) 家族歴の情報ほどの程度重要か?
- 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 *CDKI* 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：内野眞也

### 1 疫学 責任者：内野眞也

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) 家族歴の情報ほどの程度重要か？

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：鈴木眞一
- 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：小杉眞司

2010.4.10

# MEN患者会 勉強会資料

## 多発性内分泌腫瘍症1型(MEN 1)の診断と治療

むくろじの会・熊本 2010.4.10

東京女子医科大学東医療センター 片井みゆき

スライド提供：東京女子医科大学内分泌外科 堀内喜代美先生


### 内容

- MEN 1とはどのような病気ですか？
- MEN 1は悪性の病気もありますか？
- 家族がMEN 1と診断されました。どうしたらよいのでしょうか？

### 多発性内分泌腫瘍症I型

Multiple Endocrine neoplasia type I (MEN 1)

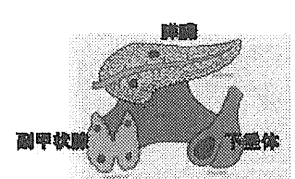
- 複数の内分泌臓器に腫瘍性的変化をきたす疾患



### 多発性内分泌腫瘍症I型

Multiple Endocrine neoplasia type I (MEN 1)

- 頻度：約3万人に1人
- 常染色体優性遺伝：親から子へ1/2の確率で伝わる

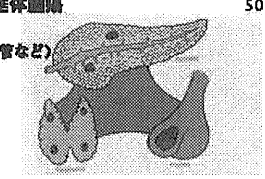


### 多発性内分泌腫瘍症I型

Multiple Endocrine neoplasia type I (MEN 1)

副甲状腺	原発性副甲状腺機能亢進症	95%
膵臓	膵内分泌腫瘍	60-80%
下垂体	下垂体腫瘍	50-60%

カルシノイド (甲状腺、気管など)  
 副腎  
 硬膜腫  
 鼻涙の血管線維腫  
 脂肪腫

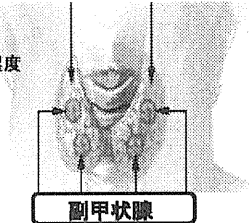


多発性内分泌腫瘍症I型の診断  
原発性副甲状腺機能亢進症

副甲状腺とは？

甲状腺

米粒大 4腺  
副甲状腺ホルモン  
血中のカルシウム濃度  
の調節

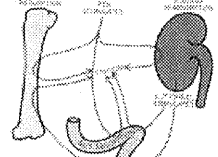


副甲状腺

多発性内分泌腫瘍症I型の診断  
原発性副甲状腺機能亢進症

診断

- 副甲状腺ホルモン値の異常高値 (>65pg/ml)
- 血清カルシウム値の高値 (>10mg/dl)
- 消化性潰瘍・骨密度の低下・食欲不振  
悪心・嘔吐・便秘・多飲多尿・口渴
- 尿中カルシウム排泄量の増加  
尿路結石



多発性内分泌腫瘍症I型の診断  
原発性副甲状腺機能亢進症

副甲状腺の腫大を確認

- 頸部超音波検査 簡便で侵襲が少ない
- CT検査 超音波検査で見つけにくい場所の検索・異所性の確認
- シンテグラム検査 (MIBI TI-Tc) 異所性の確認


多発性内分泌腫瘍症I型の診断  
原発性副甲状腺機能亢進症

種類

- ①腺腫 1腺のみ腫大
- ②癌 1腺のみ腫大
- ③過形成 4腺全てが腫大する

多発性内分泌腫瘍症I型の治療  
原発性副甲状腺機能亢進症

原発性副甲状腺機能亢進症の治療は手術  
手術の時期と術式

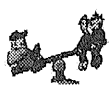


比較的軽度の高カルシウム血症  
診断された際に4腺全てが腫瘍化している  
とは限らない  
過剰腺の存在 (5腺以上)

多発性内分泌腫瘍症I型の治療  
原発性副甲状腺機能亢進症

副甲状腺全摘+自家移植 副甲状腺胚全摘

- 再発の手術は比較的容易 (局所麻酔下で可能)
- 永久的な低Ca血症になる心配がある
- 術後の低Ca血症を防げる
- 頸部の再手術は血管などがあり大変なことがある



多発性内分泌腫瘍症I型の診断  
**膵内分泌腫瘍**

**発生**  
 膵ランゲルハンス島（内分泌腺）  
 ガストリン：胃酸分泌を促進  
 インスリン：血糖値を下げる  
 グルカゴン：血糖値を上げる

外分泌腺  
 消化酵素や膵液を分泌（膵臓房や膵管管）  
 膵がん膵管より発生する

主膵管 膵臓管

（インフォームドコンセントの後の印刷用コピー 資料）より

多発性内分泌腫瘍症I型の診断  
**膵内分泌腫瘍**

**種類と頻度**

ガストリン産生腫瘍 40%  
 インスリン産生腫瘍 10%  
 非機能性腫瘍 20%

多発性内分泌腫瘍症I型の診断  
**膵内分泌腫瘍**

**症状と診断**

ガストリン産生腫瘍	インスリン産生腫瘍
血清ガストリン値の上昇 (200pg/ml以上) 胃酸分泌過多  難治性胃十二指腸潰瘍 下痢 難治性逆流性食道炎 悪性のことがある	血清インスリン値の上昇 空腹時低血糖 (<50mg/dl) インスリン/血糖値>0.3  空腹時の低血糖症状 冷や汗、動悸、手の震え 意識障害、痙攣

多発性内分泌腫瘍症I型の診断  
**膵内分泌腫瘍**

**非機能性腫瘍**  
 無症状で特異的な腫瘍マーカーもない  
 多くの場合には経過観察

多発性内分泌腫瘍症I型の診断  
**膵内分泌腫瘍**

**検査**

- CT検査：造影効果のある腫瘍の確認
- MRCP検査：腫瘍と膵管との位置の確認
- 選択的動脈内刺激薬注入法  
 (カテーテル検査)：多発腫瘍の確認

多発性内分泌腫瘍症I型の診断  
**膵内分泌腫瘍**

**選択的動脈内刺激薬注入法**  
 CTなどで見つからないような(微小)ホルモン産生腫瘍の局在検査

胃十二指腸動脈 脾動脈  
 上腸間膜動脈

多発性内分泌腺腫症I型の治療  
膵内分泌腫瘍

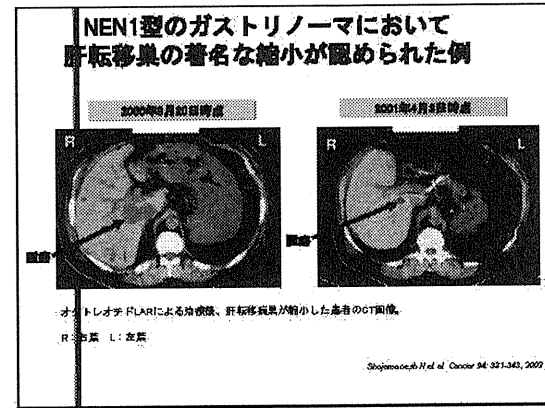
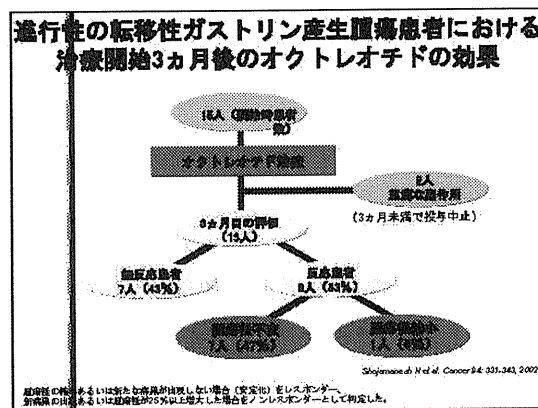
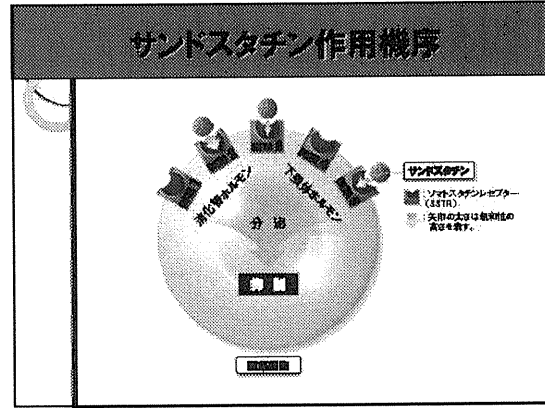
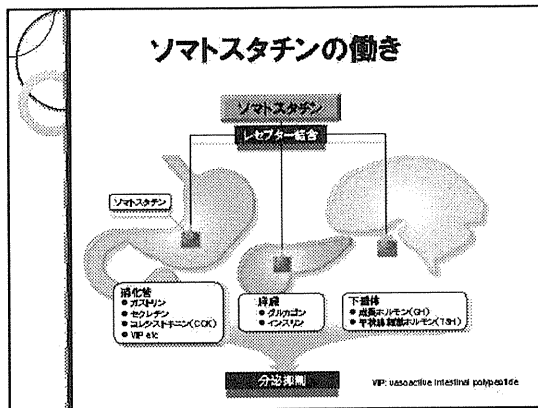
**MEN 1の  
膵内分泌腫瘍は  
多発する**

多発性内分泌腺腫症I型の治療  
膵内分泌腫瘍

**外科的切除**  
ホルモン産生腫瘍や悪性が疑われる場合

**内科的治療**  
外科的切除の効果が期待できない場合  
(プロトンポンプ阻害剤・酢酸オクトレオチドなど)

**経過観察**  
特に非機能性腫瘍の場合






多発性内分泌腫瘍症I型の治療  
**膵内分泌腫瘍**

外科的切除

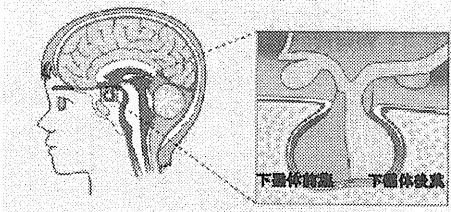
腫瘍の核出術や部分切除をして  
 経過観察



**膵十二指腸全摘**  
 その後の血糖値のコントロールが難しく  
 術後の日常生活のQOLを低下させてしまいかねない

多発性内分泌腫瘍症I型の診断  
**下垂体腫瘍**

下垂体とは？



インフォームドコンセントのための質問シリーズ 大塚日大 より

多発性内分泌腫瘍症I型の診断  
**下垂体腫瘍**

種類と頻度

プロラクチン産生腫瘍	60%
プロラクチン産生腫瘍 +成長ホルモン産生腫瘍	10%
成長ホルモン産生腫瘍	10%
非機能性腫瘍 ACTH産生腫瘍など	5%

多発性内分泌腫瘍症I型の診断  
**下垂体腫瘍**

プロラクチン産生腫瘍の症状と診断


症状	月経不順、無月経、乳汁分泌、 不妊 (腫瘍が大きくなると) 視力・視野障害、頭痛
診断	血中プロラクチン値の上昇 (50ng/ml以上高い) 頭部MRI検査で腫瘍を確認

多発性内分泌腫瘍症I型の診断  
**下垂体腫瘍**

成長ホルモン産生腫瘍の症状と診断

症状

子供で発症：下垂体巨人症  
 大人で発症：先端巨大症  
 手足の骨端の増大、特徴的な顔貌  
 (眉弓部の膨隆、鼻・口唇の肥大下顎の突出)



インフォームドコンセントのための質問シリーズ 大塚日大 より

多発性内分泌腫瘍症I型の治療  
**下垂体腫瘍**

治療


一般的な下垂体腫瘍の治療と同じ

内科的治療  
 外科的手術  
 放射線照射療法

多発性内分泌腫瘍症I型の治療  
下垂体腫瘍

プロラクチン産生腫瘍の治療は  
薬物療法（ドパミン作動薬：カベルゴリン）  
で腫瘍の消失を期待できる！

治療前 12ヶ月後



Medora よく出会う内分泌疾患：下垂体腫瘍 プロラクチノーマ より

- MEN Iとはどのような病気ですか？
- MEN Iは悪性の病気もありますか？
- 家族がMEN Iと診断されました。私もMEN Iかどうか心配です。

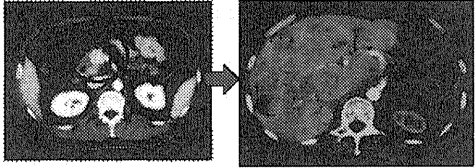
多発性内分泌腫瘍症I型の診断と治療  
その他の腫瘍

時に悪性となる疾患

**膵内分泌腫瘍**  
(ガストリン産生腫瘍に多い)  
カルチノイド


多発性内分泌腫瘍症I型の診断と治療  
時に悪性となる疾患

肝転移をきたした膵内分泌腫瘍



多発性内分泌腫瘍症I型の診断と治療  
時に悪性となる疾患

髄膜腫



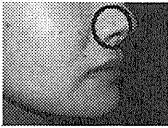
- MEN Iとはどのような病気ですか？
- MEN Iは悪性の病気もありますか？
- 家族がMEN Iと診断されました。私もMEN Iかどうか心配です。

家族がMEN 1と診断されました。  
私もMEN 1かどうか心配です。

現在、病気を発症しているかどうか  
血清カルシウム値の確認

多発性内分泌腫瘍症1型の診断と治療  
40歳での腫瘍発現頻度

副甲状腺腫瘍	90%
膵内分泌腫瘍	60%
下垂体腫瘍	50%
副腎皮質腫瘍	25%
カルチノイド	2%
顔面の血管線維腫	40-85%



家族がMEN 1と診断されました。  
私もMEN 1かどうか心配です。

MEN 1の体質があるかどうかの確認  
遺伝子検査

遺伝子検査をする場合に気をつけること

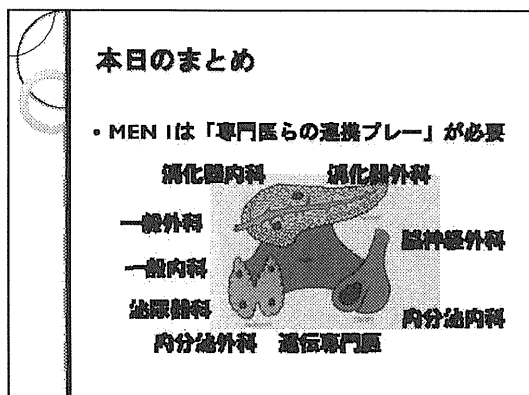
「遺伝子変異が見つかりませんでした！  
今後は病気の心配をする必要がありませんね。」

- ・検出率が100%ではない（60～95%）

「遺伝子変異が見つかりました！  
早期発見、早期治療ができますね。」

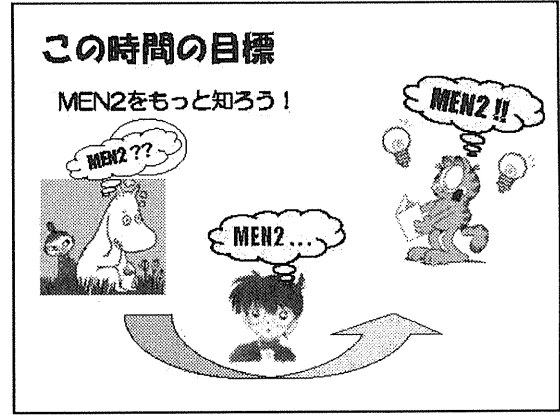
- ・精神的ダメージ
- ・予防的治療ができない
- ・家族への影響
- ・兄弟間の葛藤

遺伝子検査の前には  
遺伝カウンセリングが必要



本日のまとめ

- ・ MEN1についてきちんと理解しましょう。
- ・ MEN1の適切な治療を受けましょう。
- ・ MEN1と共に歩む人生が、  
そうでなかった場合の人生と同様、  
輝くものとなりますように！



**MEN2は3つのタイプに分かれる**

	MEN2A	MEN2B	FMTC
MEN2全体に占める割合	85%	3%	12%
甲状腺髄様がん	~100%	100%	100%
褐色細胞腫	60%	50%	0%
副甲状腺機能亢進症	20%	0%	0%
粘膜神経腫	0%	100%	0%
体型変化(長い手足, 側嚔)	0%	50%	0%
大腸の拡張	10%	70%	0%

**原因遺伝子RET**

神経の発達に必要な遺伝子

機能が失われると... ヒルシュスブルグ病  
 大腸に神経が正しく発達しないために、腸がうまく動かない  
 → 大腸が拡張 頑固な便秘

機能が必要以上に高まると... MEN2  
 甲状腺C細胞や副腎髄質は神経由来の細胞  
 → これらに腫瘍がんや褐色細胞腫ができる

変異の位置によっては、甲状腺で機能過剰、大腸で機能低下  
 → MEN2とヒルシュスブルグ病を合併

