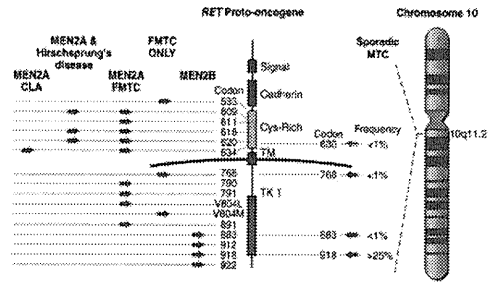


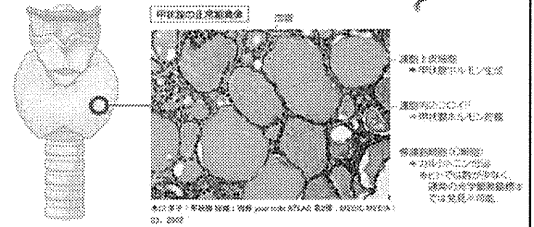
## 遺伝子変異の位置で病型が決まる



遺伝子が治療方針決定の重要な情報になる

## 甲状腺髄様がん

甲状腺がん全体の1.5%程度



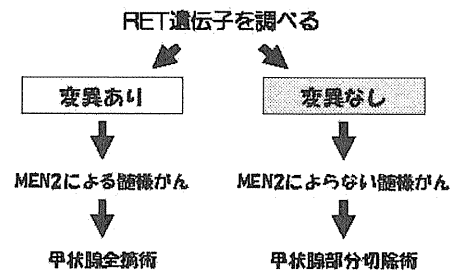
髄様がんの40%はMEN2

## 甲状腺髄様がんの診断

- ・触診
- ・画像 (超音波, CT)
- ・細胞診
- ・血液 (カルシトニン, CEA)

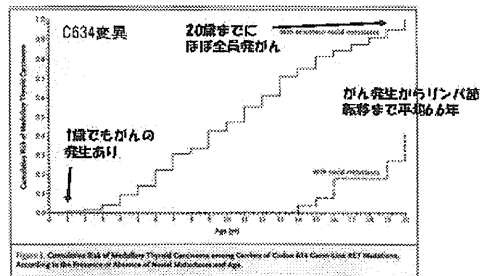
カルシトニン：血液中のカルシウム濃度を下げるホルモン  
陸上の動物には基本的に不要  
ヒトのカルシトニンはほとんど機能しない  
腫瘍マーカーとして役立つ

## 甲状腺髄様がんを診断されたら

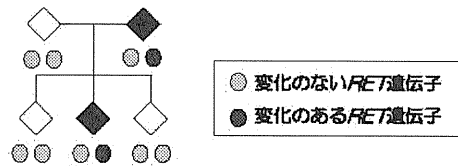


## MEN2の甲状腺髄様がんは成人前から

20歳未満のRET変異保有者207例の解析 (Analysis of 207 RET mutation carriers under 20 years old)



## MEN2の遺伝



- ・誰もがRET遺伝子を2コピー持っている
- ・2コピーのうち1コピーに変異があるとMEN2に
- ・2コピーのうち1コピーだけが子どもに伝わる

## 米国甲状腺学会のガイドライン(2009)

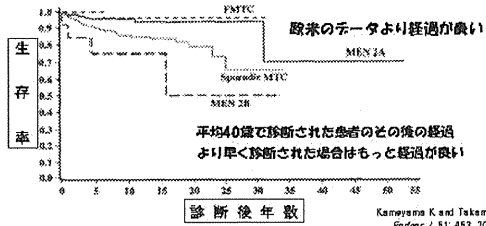
RFT 変異と甲状腺の予防的手術時期

リスクレベル	主な変異コドン	遺伝子検査の時期	甲状腺全摘術の時期
D	883, 918	1歳まで	1歳まで
C	634	3-5歳以前	5歳まで
B	609, 611, 618, 620, 630, 631	3-5歳以前	5歳までの手術を検討 条件が揃えば5歳以降に遅らせることも可
A	533, 649, 768, 790, 791, 804, 806, 891, 912	3-5歳以前	条件が揃えば5歳以降に遅らせることも可

条件: 負荷試験のカルシトニン値が正常, 頸動超音波で異常所見なし, 家族内の他の患者の経過が穏やか, 家族の強い希望

## 日本人MEN2患者の経過

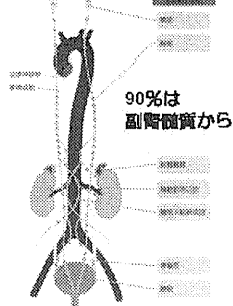
日本の多くの外科医はガイドラインより遅く手術



いつ手術するのがよいのか, いつまで待てるのか

## 褐色細胞腫

ノルアドレナリン, アドレナリンを分泌

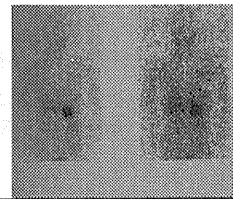
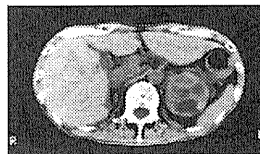


- ✓ 血圧上昇
- ✓ 脈拍増加
- ✓ 顔面潮熱
- ✓ 発汗増加
- ✓ 血糖上昇

- その他
- ✓ 血尿
  - ✓ 手のふるえ
  - ✓ 頭痛
  - ✓ 体重減少
  - ✓ 不安感

## 褐色細胞腫の診断

- ・臨床症状
- ・画像 (超音波, CT, MRI, シンチ)
- ・ホルモン測定

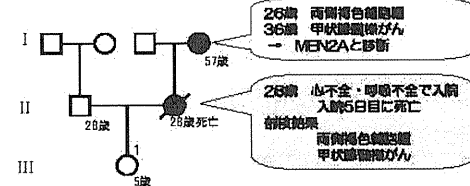


## MEN2の褐色細胞腫

	MEN2	その他
発症年齢	30歳代にピーク	40歳代にピーク
発生部位	ほとんどすべて副腎	10%は副腎外
悪性化	ほとんどなし	約10%

MEN2の褐色細胞腫自体は比較のおだやかしかし...

## 診断の遅れ



カテコラミンクリアーゼ:

突然褐色細胞腫からホルモンが大量に分泌され, 心不全を起こす

- ・腫瘍は良性でも気づかずにいると危険
- ・家族の情報を生かすことができなかった

## 情報を共有する

遺伝性の病気...

- ・できれば話聞いてほしくない
- ・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



- ・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?



## 情報を共有する

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」



## MEN2最近の話題

転移をきたした甲状腺髄様がんの治療

これまでの抗がん剤

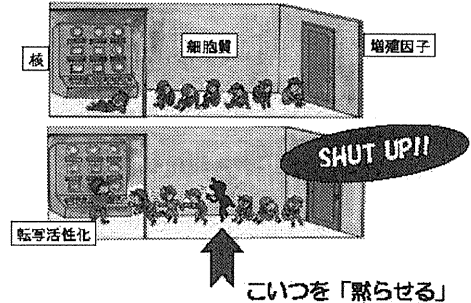
- ・細胞を「死なせる」 → 正常細胞も影響を受ける
- ・細胞の増殖を抑える → ... 「副作用」



分子標的療法：新しい抗腫瘍薬

- ・発がんの機序に着目 → より高い効果の期待
- ・的を絞った薬の効果 → 正常細胞への影響を減らす

## 甲状腺髄様がんの分子標的治療



## 甲状腺髄様がんの分子標的治療

> ソラフェニブ (sorafenib) MEN2患者5名, 非MEN2患者25名

部分奏功 6.3% Lem ET, et al. J Clin Oncol. 2010;45. 電子版

安定状態 87.5%

日本では甲状腺がん、肝細胞がんに2008年から保険収載  
商品名「ネクサバル」

> バンデタニブ (vandetanib) MEN2患者30名

部分奏功 20% Wells SA Jr, et al. J Clin Oncol. 2010.

安定状態 53%

肺がんへの適用をめざして臨床試験が行なわれていたが、  
米国での適用申請取り下げ

完全奏功	すべての腫瘍的増殖の消失
部分奏功	腫瘍の最大径の長が30%以上減少
安定	30%未満の減少または20%未満の増加
進行	20%以上増加または新病巣の出現

## 遺伝性腫瘍の将来像

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  
遺伝子変異があることではなく、  
薬で病気が生じることが問題



これの克服が医学の使命



2011.4.9.

## MEN患者会 勉強会資料

## 遺伝子診断について

徳川大学医学部附属病院 遺伝子診療部  
櫻井 晃 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



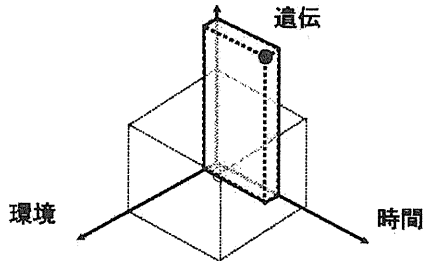
### 子は親に似る







## 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
<i>How much</i>	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、発症前に行なう  
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



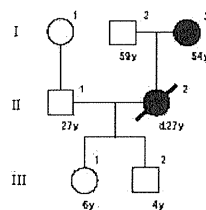
- すぐにでも子どもに伝わるのを知りたい
- 伝わっていないとわかれば安心
- 将来病気になるとうわらわらすることを避けられる？



### MEN2家系(1)

I-3

褐色細胞腫が見つかり手術、入院中に甲状腺腫瘍を発見、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

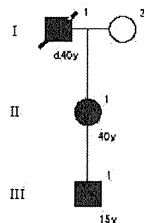
40歳時突然死、詳細不明。

II-1

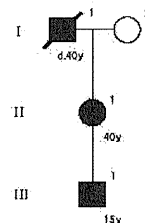
22歳時、高血圧発作で総合病院入院、副腎褐色細胞腫を発見され手術、その後甲状腺腫瘍が見つかりMEN2と診断、遺伝子検査も行い変異を確認。

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



## 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  
かといっていたずらに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
- とにかく情報がない
- 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...

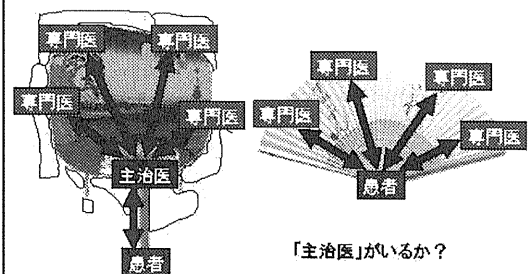
どうすればいい？



## 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
  - とにかく情報がない 語りの場
  - 同じ境遇の人、相談する相手がいない
- これらを同時に実現するための「MEN外来」

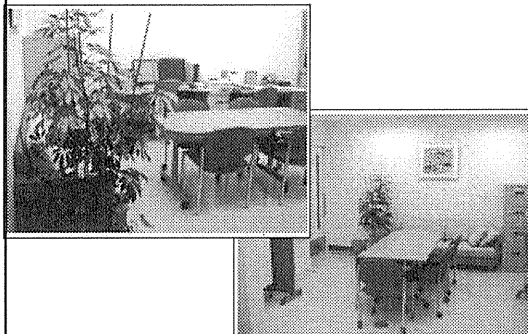
## 団扇型診療と扇子型診療



### 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

「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、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と比較し、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ことは、大きな相違はないと考えられた。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MEN2は褐色細胞腫に関連する医療の介入が終生必要である。

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

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. 研究発表 (2010.04.01~2012.03.31発表)

##### 1. 論文発表

現代医学 第58巻 373-377 2010年  
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

12th Congress of Asian Association of  
Endocrine Surgeons: Plenary session 4

“MEN up to date” 24th March, 2010

“Familial pheochromocytoma in Japan: A  
national registry data analysis”

Tsuneo Imai, et al.

14th International Congress of  
Endocrinology: Session 5 JES-Sponsored  
Symposia “Current status in endocrine

surgery” 29th March, 2010,

“Management of familial  
pheochromocytoma” Tsuneo Imai, et al.

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  
Nコンソーシアムのデータ解析報告 今井  
常夫、他。

#### G. 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

「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。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, 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:

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 9<sup>th</sup> 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

「MENの遺伝子解析に関する研究」

研究分担者 内野 真也 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、当院は遺伝学的検査実施施設として*MEN1*遺伝子および*RET*遺伝子の遺伝学的検査を実施した。本研究において実施した*MEN1*遺伝学的検査は72例（当院症例42例、本研究グループ参加施設からの依頼症例30例）、*RET*遺伝学的検査は89例（当院症例27例、本研究グループ参加施設からの依頼症例62例）である。

また、当院症例ではMEN 1の49例とMEN 2の86例についてMENコンソーシアムへデータ登録を行い、追跡調査や定期検査に伴う登録情報の更新を継続中である。

さらに、遺伝子関連検査に関するガイドライン等に基づいて検査精度や検体品質管理を見直すことにより、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

当院症例については、まず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。*MEN1*遺伝学的検査では、*MEN1*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。結果の説明は、医師より口頭にて説明し、その際説明用資料としてシーケンスデータとアミノ酸-コドン対応表を用いた。変異症例においては上記資料に加え、変異の配列と比較して説明するために正常配列のシーケンスデータを用いた。

遺伝学的検査の結果、MEN 1あるいはMEN 2と確定した当院症例についてはデータベ

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を対象とした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、レジストラーにより慎重に報告書の確認を行った。

### C. 研究結果

本研究における当院での検査数は、本研究グループ（MENコンソーシアム）参加施設依頼においてMENI遺伝学的検査30例（発端者診断15例、保因者診断15例）、RET遺伝学的検査62例（発端者診断28例、保因者診断34例）であった。このうちMENI遺伝子変異を16例（53%）、RET遺伝子変異を31例（50%）に認めた。当院症例においては、MENI遺伝学的検査42例（発端者診断23例、保因者診断19例）、RET遺伝学的検査27例（発端者診断16例、保因者診断11例）であった。このうちMENI遺伝子変異を9例（21%）、RET遺伝子変異を8例（30%）に認め、MENコンソーシアムへのデータ登録および追跡調査や定期検査に伴うデータ更新を行った。

さらに遺伝子関連検査に関する各種ガイドラインに基づいて検査精度や検体の品質管理の見直しを行い、特に他施設からの依頼検査に対する報告について検討を重ね、より見やすく理解しやすい報告書類の作成を心がけた。

### D. 考察

本研究において、もっとも苦慮し工夫した点は他施設より依頼された検査に対する報告書類の作成である。結果報告の際に重要なことは、何らかの遺伝子変化が検出された場合、それが変異かどうかということである。

シーケンシングによるMENIおよびRET遺伝子変異の受託解析は民間の検査機関においても行われているが、検査結果の報告には、何らかの遺伝子変化が検出されても、その変化のみについて言及されており、臨床的意義を含めた解釈までは記載されていない。そのため、臨床的意義のある変異かどうかの最終的な評価は依頼元医師に委ねられる。MENI遺伝子変異には種類が多くRET遺伝子変異に見られるhotspotは存在しないため変異かどうかの判断が難しい。またRET遺伝子ではhotspotと近接するpolymorphismがあり変異

と混同されてしまうことがある。このようなことから、当院では、検出された遺伝子変化についてデータベースおよび既報告論文より調査し変異かどうか解釈・評価した上で依頼元医師に報告するようにしている。また依頼元医師においてもデータを確認・検討できるように、報告書にシーケンスデータも添付して送付している。シーケンスデータには、依頼元医師が理解しやすく且つ患者が視覚的に捉えやすいように手書きで注釈を加えている。

### 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、さまざまな変異に柔軟に対応できるよう新規解析技術の習得や新規変異に関する情報収集を行い、院内検査だけでなく他施設依頼の検査への対応について日々検討していきながら、質の高い検査を提供できるよう努めたい。

### F. 研究発表（2010.04.01～2012.03.31発表）

#### 1. 論文発表

平成22年次

英語論文

1. Enomoto K, Uchino S., et al., The Surgical Strategy and the Molecular Analysis of Patients with Parathyroid Cancer.: World J Surg. 2010 Nov;34(11):2604-10.
2. Jung J, Uchino S., et al., A Korean family of familial medullary thyroid cancer with Cys618Ser RET germline mutation.: J Korean Med Sci. 2010 Feb;25(2):226-9.

日本語論文

1. 脇屋滋子、内野真也、他、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 第10巻 第2号2010年：64-59
2. 内野真也、他、特集 「甲状腺腫瘍診療ガイドライン」を読み解く4. 組織別治療方針－髄様癌－、内分泌外科 2010；(3)27：70-167
3. 榎本圭佑、内野真也、渡邊紳、渋谷寛、榎本敬恵、吉田雅文、野口志郎、原発性副甲状腺機能亢進症の最新の診断と治療】副甲状腺癌の診断と治療内分泌外科

(0914-9953)27 卷 2 号 Page92-98(2010.06)

平成 23 年次

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、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

平成 22 年次

1. 内野眞也、脇屋滋子、渡邊陽子、伊藤亜希子、工藤絵里、首藤茂、野口志郎、日常診療における家族性腫瘍 RET 遺伝子検査の意義と現状、家族性腫瘍 (1346-1052)10 卷 2 号 PageA22(2010.5)
2. 内野眞也、脇屋滋子、渡邊陽子、伊藤亜希子、工藤絵里、首藤茂、野口志郎、原発性副甲状腺機能亢進症症例における MEN1

遺伝子診断の対象、家族性腫瘍

(1346-1052)10 卷 2 PageA38(2010.5)

3. 首藤茂、内野眞也、脇屋滋子、渡邊陽子、伊藤亜希子、工藤絵里、野口志郎、家族性腫瘍における様々な背景をもった事例報告、家族性腫瘍(1346-1052)10 卷 2 号 PageA40(2010.5)

平成 23 年次

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 卷 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 卷 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 卷 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 卷 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 卷 1 号 Page246(2011.4)

G. 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

「MEN 診療指針作成の基礎的検討」

研究分担者 岡本高宏 東京女子医科大学内分泌外科 教授  
研究協力者 堀内喜代美 東京女子医科大学内分泌外科 助教

研究要旨

MENは診断や治療の方針決定に悩む内分泌症候群のひとつである。希少疾患であるがゆえに各構成病変の頻度（有病率や罹患率）、病変に対する治療の効果、あるいは予後などの情報を十分に把握することが容易でない。このため、管理方針について一定の見解を示すことも難しい。本研究班ではこのような疾患に対する科学的正当性を有する診療指針の作成のあり方について検討した。

A. 研究目的

開発する診療指針の目的は「多発性内分泌腫瘍症に悩む患者とその家族の身体的・精神的健康アウトカムを高めること」である。多発性内分泌腫瘍症はその基本となる構成病変が多岐にわたるのみならず、その他にもさまざまな病変を伴う。各病変の診断と治療には高度に専門的な知識と技量を要するが、ひとつの病変に対する専門医が他の構成病変をも同じように扱えるとは限らない。さらに、希少疾患であるために各構成疾患の診断や治療についての臨床経験は限定的であり、同一疾患であっても専門医間で管理方針が異なる可能性もある。また、患者を支える家族には遺伝性疾患に特有の悩みが加わる。

B. 研究方法

これまでにわが国で開発された「診療ガイドライン」の多くがそうであるように、MENの診療指針もエビデンスに基づく指針であることが求められる。具体的な手順は日本医療機能評価機構の医療情報サービス Minds が公開している「診療ガイドライン作成の手引き 2007」に準拠した。クリニカルクエスチョン（Clinical Question: CQ）を設定し、それぞれの CQ に対して文献を博搜・通覧して利用可能なエビデンスの構造化抄録を作成し、委員会での検討を経て、推奨文と解説文を決定する。

C. 研究結果

MEN1 および MEN2 の診療に関する臨床上の問題をそれぞれ「疾患概要」、「疫学」、「臨床診断」、「どのような場合に多発性内分泌腫瘍症を疑うか」、「遺伝医療」、そして「治療」の領域に分けた。それぞれの領域の CQ 立案を委員に依頼し、診療指針作成委員会において MEN1 で 56 の CQ と 10 のコラム、そして MEN2 で 46 の CQ と 14 のコラムを最終的に選定した。

各 CQ に対する文献検索を 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 PubMed, 医中誌 WEB および JMEDPlus 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抄録（要約）を参照し、関連ないと判断できるものを除外、利用可能と思われる文献については全文を読み研究の妥当性を吟味する。エビデンスの批判的吟味を統一して行うため、委員会では EXCEL を利用して文献の批判的吟味シート（Critical Appraisal Sheet: CAS）を作成・配布した。採用した文献の吟味シートを構造化抄録とする。

今後、いわゆる「エビデンスの表示法」そして「各 CQ に対する回答の推奨グレードとその分類」を検討する予定である。

D. 考察

患者頻度が低く、関連論文の数も多くない MEN の診療指針作成にあたっては、いわ

ゆるエビデンスが乏しいことが予想される。「エビデンスが乏しい」と言えば、たとえばランダム化試験のような質の高い臨床研究が少ない（あるいはない）ことのように理解されがちであるが本質はそうではない。Evidence-based medicine は「正確な平均値を考慮する医療」であり、エビデンスとは診断の確実さや治療効果あるいは予後といった、臨床における不確実さを数値で表したものである。患者数の少ない集団ではこの正確な平均像（エビデンス）を得にくいことが、管理方針の一般化（普遍化）を困難にするひとつの理由である。

希少疾患に対してエビデンスに基づく診療指針を作成することは、したがって容易でない。しかし批判的吟味を行ってエビデンスの正確さを評価することは可能である。そうした知識の裏打ちがあって、豊富な臨床経験に基づいて病歴や身体所見そして検査所見から得られる目の前の患者の個性ともいふべき特徴を十分に把握し、確かな技量を発揮することが最善の医

療に繋がると考えられる。

#### E. 結論

症例数の少ない疾患であっても科学的妥当性の担保された診療指針を作成することが重要である。本研究班ではこうした理念に基づいた指針作成に着手した。

#### 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) 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.
- 2) 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.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 該当なし