

「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 岡本高宏 東京女子医科大学内分泌外科 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てデータを確認・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MEN1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であった。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

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

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：多発性内分泌腫瘍症 1 型の非定型例での解析をおこない、特に成長ホルモン産生腫瘍と副甲状腺腫瘍 2 腫瘍のみの合併例、家族性副甲状腺腫瘍の解析をおこなった。

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、下垂体腫瘍を三大腫瘍とする遺伝性疾患である。しかし、これら腫瘍のうち2つのみあるいは副甲状腺腫瘍と副腎腫瘍などその他の内分泌腺腫瘍を合併する症例も多く、また臨床的にMEN1と診断される症例の約30%はMEN1遺伝子に変異が同定されないと海外で報告されている。これらの非定型的な症例は、実地臨床での診断・治療過程において、しばしば難渋することがある。また、診断・治療指針作成においても、問題点の多い部分である。そこで本研究では、本邦での集積されたデータベース、自施設での症例を用いて、本邦でのMEN1非定型症例の臨床的解析をおこない、診断・治療指針作成に有益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(MEN1変異陽性、陰性例の臨床情報の比較、副甲状腺腫瘍、下垂体腫瘍 2 腫瘍を有し、膵内分泌腫瘍を有さない症例)の臨床情報の解析をおこない、非定型例で臨床的特徴を見いだす。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を分析する。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。

(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患者データベースの解析では、MEN1遺伝子変異陰性例で、副甲状腺腫瘍と成長ホルモン(GH)産生腫瘍の合併例が多かった。成長ホルモン産生腫瘍と副甲状腺腫瘍のみの合併例において、自施設での解析をおこなったところ、一部の患者群で血清カルシウムとPTHの正相関傾向を認めた。

家族性副甲状腺機能亢進症は、MEN1遺伝子の変異が認められることが多く、MEN1の一亜型とも考えられている。家族性副甲状腺機能亢進症の一家系において、イントロンにおけるMEN1遺伝子の新規変異を認めた。

D. 考察

これまで、MEN1の非定型例については、小規模の解析、経験的な診療がおこなわれてきた。今回の解析より、いくつかの特徴が抽出された。今後はさらに患者数を増やした解析を進め、本邦での現状で最大限可能なMEN1非定型例での臨床的特徴を明らかにし、診断・治療指針作成にとりいれていきたい。

GH産生腫瘍と副甲状腺腫瘍の合併例については、MEN1遺伝子の変異陰性例が大部分であり、MEN1とは異なった病態である可能性もある。さらなる症例集積により、その臨床像を明らかにし、また下垂体と副甲状腺の内分泌腺間の臓器間相互作用や内分泌的相互作用が存在する可能性もある。今後、基礎的なレベルでの生理的、病理的機構の解明が必要である。

E. 結論

MEN1非定型例の一部には通常のMEN1とは異なった病態が存在することが示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Kaji H, Hisa I, Inoue Y, Sugimoto T. Low density lipoprotein-cholesterol levels affect vertebral fracture risk in female patients with primary hyperparathyroidism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 118: 371-376, 2010.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) Canaff L, Vanbellinthen 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.
- 8) 梶博史, 杉本利嗣: PTHの骨アナボリック作用とサイトカイン. *Clinical Calcium* 20, 107-113, 2010.
- 9) 梶博史: GHと骨代謝. *内分泌・糖尿病・代謝内科* 33, 260-265, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

「MEN1の膵消化管内分泌腫瘍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な年齢であり、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）
総合研究報告書

「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」に関する研究

「MEN患者・家族への遺伝カウンセリング提供に関する研究」

研究分担者 小杉真司 京都大学医学研究科 教授

研究要旨

多発性内分泌腫瘍症1型および2型患者・家族の支援のために、遺伝情報の血縁者間での伝達に関する意識や問題点を明らかにする目的で、患者・家族に対して半構造化面接を実施し、その解析の結果、1)正月・盆前が伝達行動に繋がりがやすいこと、2)自然な場面での伝達を提案すると行動に移しやすい、3)親密度に添った情報伝達ルートが、負担少なく情報が広がりやすいこと、4)双方向的コミュニケーションによって実現可能な伝達方法を話し合うこと、5)説明能力や対応力に不安があるクライアントには、遺伝カウンセリング担当者が血縁者を支援することを明確に伝え、伝達行動の後押しとなること、6)クライアントによる血縁者のキャパシティのアセスメントの必要性、などが示唆された。

A. 研究目的

家族性腫瘍は早期発見・早期治療により予後の改善が期待されるため、医療においては、遺伝子診断を実施した者がその血縁者に遺伝リスクを伝えることが推奨されている。しかし、人は様々な価値観をもっており、同じ人でも人生の発達段階によって知りたい気持ち異なる場合がある。このため、情報伝達するかどうかや伝え方を悩むことも多い。実際、遺伝カウンセリングで情報伝達予定であってもなかなか行動に至らないケースがしばしばある。家族性腫瘍における血縁者間の情報伝達に関する欧米の先行研究では、血縁者への情報伝達に関連する要因が明らかとなりつつあるが、情報伝達に関連している血縁者間の人間関係やコミュニケーションは文化による影響をうける。一方、日本の先行研究はほとんどない。欧米の結果をそのまま適応できるとは限らないため、第一段階として日本の家族性腫瘍における情報伝達について探索的に調査することを目的に、多発性内分泌腫瘍症1型および2型の患者および家族を対象に研究を実施した。

B. 研究方法

対象者は、多発性内分泌腫瘍症1型および2型

疑いまたは既に診断され、京都大学医学部附属病院遺伝子診療部で遺伝カウンセリングを受けた20才以上のクライアントである。血縁者への遺伝情報伝達に関する考えや行動および自身の家族性腫瘍の経験について約1時間の半構造化面接を行った。分析は帰納的に行った。本論文は、5名へのインタビューを終えた現段階での分析結果について途中経過をまとめる。

（倫理面への配慮）

本研究に関心を示した人に対して、研究の概要及び、研究参加は自由意志であること、研究参加を拒否しても不利益は被らないこと、個人情報の保護は十分留意して行うこと、語りたくない内容については語らなくてもよいこと、インタビュー後に削除してほしいデータがあればその部分を削除できること等について説明文書を用いて説明した。口頭による同意を得た後にインタビュー調査を実施し、インタビュー後に語った内容を踏まえて研究同意の意思確認を行い、文書でも同意を得た。ICレコーダの録音は、承諾の得られた場合にのみ行い、インタビュー場所はプライバシーが守られる遺伝子診療部の個室とした。また、本研究は京都大学「医の倫理委員会」より承認を得て行った。

C. 研究結果

インタビューは5名に実施した。現段階で考えられるCLから血縁者への情報伝達に影響する要因は次の通りである。CLは「情報伝達に対する血縁者のキャパシティーのアセスメント」によって誰に何を伝達するかを選択していた。促進因子には、「血縁者のキャパシティー大とのアセスメント」「遺伝子診断を勧める強さ」「早期発見の重要性認識」「血縁者との親密さ」「感覚的な遺伝リスク評価の高さ」「医療者の勧め」「血縁者からの質問」「血縁者が集まる既定の機会」「状況観察に基づく適切な場面探し」が挙げられた。抑制因子には、「血縁者のキャパシティー小とのアセスメント」「情報伝達後の血縁者への対応の不安」「血縁者への説明能力のなさ」「血縁者と親密でない」「感覚的な遺伝リスク評価の低さ」「会う機会なし」が挙げられた。

D. 考察

本研究の結果から、遺伝カウンセリングにおける情報伝達の支援について以下の6点が考察された。1) 遺伝カウンセリング担当者から連絡するタイミングは正月やお盆の前が行動に繋がりやすい可能性、2) 伝達の機会に悩むクライアントには、既定の会う機会に自然な場面での伝達を提案すると行動に移しやすい可能性、3) 遺伝カウンセリングで血縁者との親密度に添った情報伝達ルートを探索すると、クライアントに負担が少なく情報が広がりやすい可能性、4) クライアントの思い込みによる遺伝リスク評価を理解し、双方向的コミュニケーションによってクライアントが実現可能な伝達方法を話し合うと行動に繋がりやすい可能性、5) 説明能力や対応力に不安があるクライアントには、クライアントが血縁者と遺伝カウンセリング担当者の橋渡しをした後は遺伝カウンセリング担当者が血縁者を支援することを明確に伝え、伝達行動の後押しとなる可能性、6) クライアントによる血縁者のキャパシティーのアセスメントを現実的なものに近づけ

る必要性、が示唆された。

E. 結論

上記の考察結果は、遺伝性疾患である多発性内分泌腫瘍症1型および2型患者・家族の支援のために重要な情報を提供した。他の家族性腫瘍との疾患上の違いがあるのか、検討が必要と思われる。

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

- 1) Ohinishi K, Hayama Y, Asai A, Kosugi S. The process of whistleblowing in the nursing staff of a Japanese psychiatric hospital. *Nursing Ethics*, 2008. 15(5):631-642.
- 2) Ohinishi K, Hayama Y, Kosugi S. An analysis of patient rights violations in psychiatric hospitals in Japan after the enhancement of the Mental Health Act 1987. *Issues in Mental Health Nursing*, (2008) Dec;29(12):1290-303.
- 3) Nagao N, Auliso MP, Nukaga Y, Fujita M, Kosugi S, Youngner S, Akabayashi A. Clinical ethics consultation: examining how American and Japanese experts analyse an Alzheimer's case. *BMC Med Ethics*, (2008) 9:2(8 printed pages)
- 4) Yamano E, Isowa T, Nakano Y, Matsuda F, Hashimoto-Tamaoki T, Ohira H, Kosugi S. Association study between reward dependence temperament and a polymorphism in the phenylethanolamine N-methyltransferase gene in a Japanese female population. *Compr Psychiatry* (2008) 49:503-507
- 5) Jin ZB, Mandai M, Yokota T, Higuchi K, Ohmori K, Ohtsuki F, Takakura S,

Itabashi T, Wada Y, Akimoto M, Ooto S, Suzuki T, Hirami Y, Ikeda H, Kawagoe N, Oishi A, Ichiyama S, Takahashi M, Yoshimura N, Kosugi S. Identifying pathogenic genetic background of simplex or multiplex retinitis pigmentosa patients: a large scale mutation screening study J Med Genet. 2008 Jul;45(7):465-72

- 6) Kei Kano, Saiko Yahata, Kaori Muroi, Masahiro Kawakami, Mari Tomoda, Koichi Miyaki, Takeo Nakayama, Shinji Kosugi, Kazuto Kato. Multimedia Presentations on the Human Genome: implementation and assessment of a teaching program for the introduction to genome science using a poster and animations. Biochem Mol Biol Edu. 2008 36:395-401.
- 7) Shinji Kosugi. Ethical Problems and genetic counseling for gene tests. Clinical Application of Molecular Diagnosis - Cancer, Radiation Effects, and Human Diseases-2009 (Eds. Eiso Hiyama and Keiko Hiyama) Transworld Research Network, Kerala, India. p.1-8.
- 8) Tada N, Hinotsu S, Urushihara H, Kita F, Kai S, Takahashi TA, Kato S, Takanashi M, Ito K, Sawai H, Maekawa T, Kosugi S, and Kawakami K. The current status of umbilical cord blood collection in Japanese medical centers: survey of obstetricians. Transfusion and Apheresis Science, in press

日本語論文

- 1) 森田えみ, 池上博身, 原田敬子, 大原満枝, 大平英樹, 関山敦生, 永野純, 小杉眞司. 地域住民向けの連続型森林浴プログラムの評価. (2008) 健康支援. 10:75-80
- 2) 小杉眞司. 遺伝性内分泌腫瘍の遺伝子診断の実際. (2009) ホルモンと臨床(別

冊: 遺伝性内分泌腫瘍の基礎と臨床—遺伝カウンセリングに必要な知識—. p 205-210

- 3) 上島健治・木村玄次郎・今本美幸・小杉眞司・佐藤俊哉・中尾一和. 慢性腎臓病を合併した脂質異常症患者に, アトルバスタチンが推算糸球体濾過量を指標にした腎機能に及ぼす影響を検討する多施設共同試験 (ASUCA試験) 実施の意義. (2009) Ther. Res. 30(9):1425-1426
- 4) 本城弘貴, 武田佳久, 安田誠一, 西川忠男, 寺村康史, 馬場重樹, 山田英二, 小杉眞司, 鳥嶋雅子, 菅野康吉, 橋田修平, 赤松 信. 遺伝性非ポリポーシス大腸癌と診断された原発性小腸二重癌の1例. 消化器外科 2009, 32:(12) 1911-1917
- 5) 大久保千恵, 小杉眞司. 親対象の「ストレスとこころの健康についての研修」の有効性の検討. 帝塚山大学心理福祉学部紀要 2010, 6:22-34
- 6) 小杉眞司. 遺伝学的検査: 遺伝学的検査の有用性の評価. 日本臨床「増刊号: 遺伝子診療学」. 68巻増刷号8(2010/8/30) pp. 159-163
- 7) 小杉眞司. 研究から診療に向けた社会的基盤整備: 遺伝子関連検査標準化ガイドライン. 日本臨床「増刊号: 遺伝子診療学」. 68巻増刷号8(2010/8/30) pp. 289-293
- 8) 小杉眞司. 遺伝性の癌「がん抑制遺伝子とがん遺伝子」, 「大腸がん」, 「多発性内分泌腺腫症」, 「家族性乳がん・卵巣がん」, 「神経線維腫症1型(レックリングハウゼン病)」, 「結節性硬化症」, 「網膜芽細胞腫」, 「色素性乾皮症(XP)」. 六訂版 家庭医学大全科. 法研. pp. 2765-2770 (2010/10/10)
- 9) 小杉眞司, 小野晶子. 臨床遺伝学の基礎: 遺伝性疾患の遺伝形式, 家系図の記載のしかた, 発症リスクの予測. 日本医学会雑誌 特集: 臨床遺伝学の進歩と日常診療. 第139巻3号 pp. 553-337
- 10) 小杉眞司. 総論: 遺伝カウンセリングに関係するガイドライン (種類と概要).

- 遺伝子医学MOOK別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」(福嶋義光編) メディカルドゥ (印刷中)
- 11) 小杉眞司. 総論: 遺伝情報の特殊性. 遺伝子医学MOOK別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」(福嶋義光編) メディカルドゥ (印刷中)
 - 12) 小杉眞司. 基礎編: 遺伝学的検査の有用性の評価. 遺伝子医学MOOK別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」(福嶋義光編) メディカルドゥ (印刷中)
 - 13) 小杉眞司. 資料論: 関連学会(遺伝カウンセリングを含む). 遺伝子医学MOOK別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」(福嶋義光編) メディカルドゥ (印刷中)
 - 14) 村上裕美, 小杉眞司. 基礎編: カンファレンスと情報管理; カンファレンス(京都大学). 遺伝子医学MOOK別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」(福嶋義光編) メディカルドゥ (印刷中)
 - 15) 村上裕美, 小杉眞司. 基礎編: 遺伝カウンセリングスキルと技術: 守秘義務. 遺伝子医学MOOK別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」(福嶋義光編) メディカルドゥ (印刷中)
 - 16) 荒井優気, 小杉眞司. 基礎編: 遺伝カウンセリング記録(京都大学). 遺伝子医学MOOK別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」(福嶋義光編) メディカルドゥ (印刷中)
 - 17) 北川尚子, 小杉眞司. 基礎編: フォロアアップとマネージメント: 法律ガイドラインへの照会. 遺伝子医学MOOK別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」(福嶋義光編) メディカルドゥ (印刷中)
 - 18) 小野晶子, 小杉眞司. 基礎編: カンファレンスと情報管理: 研究と倫理委員会. 遺伝子医学MOOK別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」(福嶋義光編) メディカルドゥ (印刷中)
 - 19) 小杉眞司. 各論Ⅳ ゲノム医科学の分子予防医学への統合 2. 遺伝性疾患の遺伝子診断ガイドライン. 分子予防環境医学(改訂版). 本の泉社(印刷中)
 - 20) 小杉眞司. Wermer症候群. 症候群ガイドブック(中山書店)(印刷中)
 - 21) 小杉眞司. 遺伝子診療の展開—稀少疾患の遺伝子検査の現状と課題. 臨床検査第54巻3号(印刷中)
 2. 学会発表
 - 1) 沼部博直, 藤井由希子, 梁徳生, 村上裕美, 小杉眞司, 福嶋義光. 中華人民共和国における遺伝子疾患に関わる生殖政策. 第34回日本遺伝カウンセリング学会学術集会(東京女子医科大学 弥生記念講堂) 2010年5月29日.
 - 2) 中川奈保子, 沼部博直, 浦尾充子, 澤井英明, 富和清隆, 佐藤恵子, 小杉眞司. 遺伝の仕組みと生物の多様性を学ぶための小学3年生向け教育ツールの開発. 第34回日本遺伝カウンセリング学会学術集会(東京女子医科大学 弥生記念講堂) 2010年5月30日.
 - 3) 澤井英明, 井上田鶴子, 菅原由恵, 三村博子, 岡本陽子, 堀内功, 田中宏幸, 小森慎二, 小杉眞司, 玉置知子. 兵庫医大の統計からみた羊水検査を目的に受診した妊婦の受診の推移と動向. 第34回日本遺伝カウンセリング学会学術集会(東京女子医科大学 弥生記念講堂) 2010年5月30日.
 - 4) 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(東京女子医科大学 弥生記念講堂) 2010年5月30日.
 - 5) 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会学術集会(朱鷺メッセ 新潟コンベンションセンター) 2010年7月9日.
 - 6) 佐藤亜位, 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, 山崎雅則, 櫻井晃洋, MENコンソーシアム. 多発性内分泌腫瘍

症1型(MEN1)の診断課程. 第16回日本家族性腫瘍学会学術集会(朱鷺メッセ新潟コンベンションセンター)2010年7月9日.

- 7) 小杉眞司. 認定遺伝カウンセラーについて. 第17回日本遺伝子診療学会・シンポジウム4(三重県医師会館)2010年8月6日.
- 8) 沼部博直, 高谷明秀, 門脇恵二, 小杉眞司. 遺伝関連サイトの評価システム. 第17回日本遺伝子診療学会・シンポジウム4(三重県医師会館)2010年8月7日.

- 9) 小杉眞司. 京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻の概要. 第69回日本公衆衛生学会総会 日本学術会議・日本公衆衛生学会合同公開シンポジウム-2(東京国際フォーラム)2010年10月28日.

- 10) 明石圭子, 三家秀和, 中山健夫, 小杉眞司. バイオバンク(ゲノム疫学研究基盤)と運用ルール(ながはまルール) 第69回日本公衆衛生学会総会(東京国際フォーラム)2010年10月28日.

H. 知的財産権の出願・登録状況: なし

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; Urano,

Takashi; Horiuchi, Kiyomi; Miyauchi, Akira; Imamura, Nasayuki. *Clinical Endocrinology*, in press

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) 2010年5月30日。桐林和代、村上裕美、櫻井晃洋、小杉真司。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(東京女子医科大学 弥生記念講堂)

2) 2010年7月9日。櫻井晃洋、小杉真司、今井常夫、鈴木真一、山田正信、内野真也、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会学術集会(朱鷺メッセ 新潟コンベンションセンター)

3) 2010年7月9日。佐藤亜位、小杉真司、内野真也、鈴木真一、岡本高宏、今井常夫、梶博史、山田正信、平川昭平、山崎雅則、櫻井晃洋、MENコンソーシアム。多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)の診断過程。第16回日本家族性腫瘍学会学術集会(朱鷺メッセ 新潟コンベンションセンター)

4) ENDO 2010 M Yamazaki, S Kosugi, S Uchino, S Suzuki, T Okamoto, T Imai, H Kaji, M Yamada, S Hirakawa, A Sato, A Sakurai, MEN Consortium of Japan. Process to the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1 in Japanese patients.

5) 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）
総合研究報告書

「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」に関する研究

「MEN 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

MEN 患者では単一の疾患が診断され、治療を受けながら、細分化、専門化した縦割り医療の中で他の関連病変の検索が十分に行われず、結果として診断が遅れている症例が非常に多い。こうした症例を少しでも減らすべく、今回診断アルゴリズムを作成した。

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、ほとんどの患者にとって非常に早い時期からの検査が必要となり、負担が大きい。また検査開始時期についてのエビデンスレベルの高い前向き研究は存在していない。このため、われわれのアルゴリズムでは、年齢についての記載はあまり具体的には設定しなかった。具体的に設定することにより、そこからはずれる症例

でのサーベイランスが不十分になることを危惧したためである。

作成したアルゴリズムは「MEN 診断アルゴリズム (案)」として、現在日本内分泌学会に送付されている。学会の臨床重要課題委員会で査読と校正を加えたのち、研究班と学会の連名で公開する予定となっている。

D. 考察

MEN 患者では単一の疾患が診断され、治療を受けながら、細分化、専門化した縦割り医療の中で他の関連病変の検索が十分に行われず、結果として診断が遅れている症例が非常に多い。こうした症例を少しでも減らすべく、今回診断アルゴリズムを作成した。本症の診療経験があまりない医師でも遺漏なく診断に至ることができるよう、その内容は極力簡潔になるように心がけた。今後はこのアルゴリズムの使用が本症患者の早期診断にどの程度貢献できているか、前向きな調査を行っていく必要がある。

E. 結論

MENの単一病変を発症した患者の中から効率的にかつ診断もれを生じずに MEN 患者の診断を可能にすることを旨としたアルゴリズムを作成した。今後は治療についてのアルゴリズムも作成していく予定である。

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

- 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 該当せず

「MEN 患者の診断契機に関する研究」

研究分担者 鈴木真一 福島県立医科大学乳腺・内分泌・甲状腺外科 教授

研究協力者 山崎雅則 信州大学糖尿病・内分泌代謝内科 助教

研究要旨

MENには疾患特異的な臨床症状はなく、かつ病変が多数の診療分野に関連しているため、診断のきっかけとなる症状を最初に診察する医師も多岐にわたる。このことは本症のように患者の少ない疾患において、疾患の認知の不十分さゆえに適切な臨床診断が遅れる可能性を示唆する。患者がどのような臨床症状で発症したか、その症状の出現から最終的なMENの診断までの程度期間を要したかを検討した。

A. 研究目的

MENの罹病率は、海外の報告によれば、MEN1、MEN2のそれぞれについて3万人から4万人にひとり程度と推測されている。この数字をそのまま日本人にあてはめれば、全国でMEN1およびMEN2の患者はそれぞれ3000-4000人程度いると予測される。わが国では本症に対する疫学調査は行なわれていないため、正確な患者数は不明であるが、現在把握されている患者は上記の予測よりもかなり少ないと考えられる。この理由としては、正確な診断がなされないままになっている患者が多い可能性があげられる。この仮説を検証するため、すでに診断が確定している患者の診断契機を確認した。MENには疾患特異的な臨床症状はなく、かつ病変が多数の診療分野に関連しているため、診断のきっかけとなる症状を最初に診察する医師も多岐にわたる。このことは本症のように患者の少ない疾患において、疾患の認知の不十分さゆえに適切な臨床診断が遅れる可能性を示唆する。患者がどのような臨床症状で発症したか、その症状の出現から最終的なMENの診断までの程度期間を要したかを検討した。

B. 研究方法

MENコンソーシアムに登録されたMEN1症例560例のデータをエクセルファイルに転記し、患者の診断時年齢、初発症状と出現時年齢、症状発現から診断確定までの期間、診断の契機などについて全例の検討をおこなった。

（倫理面への配慮）

患者データはすべて匿名化されており、個人が特定できないようにデータ処理がなされている。

C. 研究結果

①初発症状の出現

MEN1に関連した臨床症状の出現頻度は30歳で36.9%，40歳で59.4%，50歳で76.5%，60歳で92.3%であった。症状は発端者よりもすでに発端者がMEN1と診断されている血縁者で早い傾向が認められた。

②診断のタイミング

副甲状腺、下垂体、脾の3主要病変について、累積発症率を求めたが、発症年齢に大きな差はなかった。副甲状腺機能亢進症の累積診断率は20歳、30歳、40歳、50歳でそれぞれ4.3%，22.6%，43.9%，65.2%であった。MEN1の累積診断確定率は20歳、30歳、40歳、50歳でそれぞれ6.7%，24.4%，44.7%，64.4%であった。いずれも血縁者のほうが発端者よりも早期に診断されていた。

③症状の出現から診断の確定まで

個々の病変について、臨床症状の出現から診断に至るまでの期間、さらにそこからMEN1と診断されるまでの期間について検討した。

消化性潰瘍から副甲状腺機能亢進症診断までの期間は、35.7%の患者では1年以内であったが、30.4%は10年以上を要していた。しかし、ひとたび副甲状腺機能亢進症と診断されるとMEN1の診断に至るまでは

短期間であった。平均所要期間は消化性潰瘍発症から副甲状腺機能亢進症診断が7.3年、副甲状腺機能亢進症診断からMEN1診断が0.4年であった。

膵腫瘍でもガストリノーマによって消化性潰瘍が生じるが、消化性潰瘍発症からガストリノーマ診断までの平均所要期間は9.6年であった。多くの症例ではガストリノーマ診断以前にMEN1と診断されており、ガストリノーマ診断からMEN1診断までの期間は計算できなかった。

尿路結石も副甲状腺機能亢進症の主要な臨床徴候であるが、結石発症から1年以内に副甲状腺機能亢進症と診断されたのは36.6%で、31.7%は10年以上を要していた。副甲状腺機能亢進症の診断後は71.2%の患者で1年以内にMEN1の診断がなされていた。

インスリノーマに伴う低血糖については、53.9%が低血糖発作出現後1年以内にインスリノーマと診断されていた一方、12.8%の患者は診断に10年以上を要していた。平均所要期間は低血糖からインスリノーマ診断までが3.3年、インスリノーマ診断からMEN1診断までが4.2年であった。

無月経は女性患者で下垂体腫瘍、特にプロラクチノーマを発症した時に出現する症状であるが、患者は通常婦人科を受診するため、ここで下垂体腫瘍の可能性を疑った検索がなされるかどうか早期発見に大きく影響する。無月経の発症からプロラクチノーマの診断、プロラクチノーマの診断からMEN1の診断までの平均所要期間はそれぞれ7.0年、4.1年であった。

D. 考察

今回の解析では、個々の病変による症状の出現から腫瘍の診断に至るまで、さらにはMEN1の診断に至るまでかなりの時間を要している症例が少なくないことが明らかとなった。MEN1関連腫瘍は多くが良性ではあるが、病変の進行は治療による負担をより大きいものにする。また膵腫瘍では悪性化のリスクを高め、生命予後の悪化にも直結する。

もっとも重要なことはMEN1関連病変の認識を医療者の間で高めることに他ならないが、たとえば消化性潰瘍を主に診療するのは消化器内科、消化器外科の医師であり、主に

MEN1の診療に従事する内分泌内科、内分泌外科医ではない。同様に尿路結石や無月経も泌尿器科や婦人科が治療の入口となることが多く、MEN1の早期診断を実現するためには、これら非内分泌系診療科の医師に対して、MEN1関連病変の認知を高めていく必要がある。

E. 結論

MEN1患者の症状出現から診断までの期間を調査した。臨床症状を呈していても最終的に適切な診断までに長期間を要している患者が少なくない。医療者間での本症の認知を高めていく必要がある。

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

- 1) 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.
- 2) 櫻井晃洋: MEN 1型の診断と治療. 肝胆膵 63: 285-291, 2011.
- 3) 櫻井晃洋: 家族性内分泌腫瘍症候群. 病理と臨床 29: 460-465, 2011. 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.
- 4) 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.

2. 学会発表

- 1) Suzuki S, Sakurai A, Uchino S, Imamura M, Kosugi S, Imai T, Kaji K, Yamada M, Hirakawa S, Takeyama H, Shimizu K, Sugitani I and MEN consortium of Japan. Multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1 in Japan: Establishment and analysis of a multicenter database. 12th International MEN workshop (Gubbio, Italy) 2010.9.16-18
- 2) 鈴木眞一. 特別報告1 [MEN consortium] MEN1 膵臓・下垂体・胸腺・副腎. 第22

回日本内分泌外科学会総会（大阪）
2010.6.11

- 3) 角田ますみ, 鈴木眞一, 中野恵一, 福島俊彦, 緑川早苗, 野水整, 竹之下誠一. 妊娠後期に診断されたMEN2A患者の遺伝カウンセリング. 第16回日本家族性腫瘍学会学術集会（新潟）2010.7.9-10
- 4) 櫻井晃洋, 小杉眞司, 今井常夫, 鈴木眞一, 山田正信, 内野眞也. 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会学術集会（新潟）2010.7.9-10
- 5) 佐藤亜位, 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, 山崎雅則, 櫻井晃洋. 多発性内分泌腫瘍症1型の診断過程. 第16回日本家族性腫瘍学会学術集会（新潟）2010.7.9-10
- 6) 鈴木眞一. 甲状腺・内分泌外科の課題と展望 多発性内分泌腺腫瘍症1型の本邦

における現状と展望. 第72回日本臨床学会総会（横浜）2010.11.21-23

- 7) 大河内千代, 鈴木眞一, 岡山洋和, 小船戸康英, 宮本康太郎, 津田守弘, 門馬智之, 左雨元樹, 中野恵一, 福島俊彦, 竹之下誠一. 非対称性腫大並びに過剰腺を呈したMEN1 遺伝子陰性の原発性副甲状腺機能亢進症の1治験例. 第72回日本臨床学会総会（横浜）2010.11.21-23
- 8) 小山善久, 八島玲, 石亀輝英, 岡田良, 良元紳浩, 長谷川有史, 佐久間浩, 福島俊彦, 志村龍男, 畠山優一, 井上典夫, 鈴木眞一, 竹之下誠一. 当科で経験したガストリノーマの検討. 第72回日本臨床学会総会（横浜）2010.11.21-23

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当せず

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

総合研究報告書

「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」に関する研究

「地域における遺伝性腫瘍診療体制構築に関する研究」

研究分担者 花崎和弘 高知大学外科学教室外科 1 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

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」研究班の活動の一つとして市民公開講座を開催した。高知に比較的頻度の高い疾患を中心にエキスパートの講師の先生方をお迎えし、広く県民の皆様にごエビデンスに基づいた医療情報提供を行い、疾患に対する理解を深めていただき、県内の医療レベルの向上に貢献することを目的とした。また第 40 回中四国甲状腺研究会で「内分泌疾患と遺伝医療」と題して本疾患を中心にエキスパートの講師の先生をお迎えして講演をしていただいた。

B. 研究方法

①市民公開講座の形式で事前に全県下にポスターを配布し、下記の講演会を企画した。主催：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療治療指針の作成」研究班および「フォンヒッペル・リンドウ病の病態調査と診断治療系確立の研究」研究班

タイトル：「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」

日時：平成 22 年 10 月 2 日（土）13：30-16：30

場所：高新文化ホール 高知市本町 3 丁目 2-15

[特別講演]

講演 1 「がんと遺伝のお話」

櫻井晃洋先生 信州大学医学部 遺伝医学・予防医学講座 准教授

講演 2 「膵臓癌のお話」

村上義昭先生 広島大学大学院 病態制御医学講座外科学 診療准教授

講演 3 「腎臓のお話」—ここまでわかった腎臓のがん：診断と治療を理解しよう—

矢尾正祐先生 横浜市立大学医学部 泌尿器科学 准教授

②第 40 回中四国甲状腺研究会で下記の特別講演を企画した。

特別講演 「内分泌疾患と遺伝医療」

櫻井 晃洋 先生 信州大学医学部 遺伝医学・予防医学講座 准教授

C. 研究結果

①当日の参加者は約 70 名（スタッフ・講師含む）であった。

講演 1 「がんと遺伝のお話」

櫻井 晃洋 先生 信州大学医学部 遺伝医学・予防医学講座 准教授

櫻井先生には厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「多発性内分泌腫瘍症 1 型および 2 型の診療実態調査と診療治療指針の作成」研究班の活動の現状および今後の展開についても触れていただき、今後の県民の本疾患に対する関心を促す講演をしていただいた。難しい疾患を大変わかりやすく講演していただき好評であった。

講演 2 「膵臓癌のお話」