

201231154A

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診療の標準化と患者支援、  
新たな治療開発に関する研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 櫻井 晃洋

平成25(2013)年3月

## 研究報告書目次

I. 研究班構成員名簿	1
II. 総括研究報告	3
多発性内分泌腫瘍症診療の標準化と患者支援, 新たな治療開発に関する研究	4
櫻井 晃洋	
参考資料	13
1. 平成 24 年度第 1 回研究班会議議事録	14
2. 平成 24 年度第 2 回研究班会議議事録	18
3. 多発性内分泌腫瘍症診断の手引き	22
4. 多発性内分泌腫瘍症患者・家族の会 勉強会資料	38
5. 多発性内分泌腫瘍症患者・家族の会 アンケート集計結果	45
III. 分担研究報告	49
1. MEN2 の褐色細胞腫の臨床像に関する研究	50
今井 常夫	
2. MEN の遺伝子解析に関する研究	53
内野 真也	
3. MEN における集団と個	57
岡本 高宏	
4. MEN1 の患者支援に関する研究	59
小杉 真司	
5. MEN1 に合併するインスリノーマの特徴に関する研究	68
鈴木 真一	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	71
V. 研究成果の刊行物・別刷	77

# 研究班構成員名簿

平成24年度 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診療の標準化と患者支援，新たな治療開発に関する研究 研究班構成員名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	櫻井 晃洋	信州大学医学部 遺伝医学・予防医学	准教授
研究分担者	今井 常夫	愛知医科大学 乳腺・内分泌外科（2013年2月より）	教授
	内野 眞也	野口病院 外科	部長
	岡本 高宏	東京女子医科大学 内分泌外科	教授
	小杉 眞司	京都大学大学院医学研究科 健康管理学	教授
	鈴木 眞一	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	佐藤 智佳	京都大学大学院医学系研究科 博士課程	大学院生
	鳥嶋 雅子	京都大学大学院医学系研究科 博士課程	大学院生
	堀内 喜代美	東京女子医科大学 内分泌外科	助教
	村上 裕美	京都大学大学院医学系研究科 博士課程	大学院生
	山崎 雅則	信州大学医学部 創薬科学	准教授
	伊東 幸子	多発性内分泌腫瘍症患者・家族の会 役員	会長
	殿林 正行	多発性内分泌腫瘍症患者・家族の会 役員	副会長

厚生労働科学研究費補助金

総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

多発性内分泌腫瘍症診療の標準化と患者支援，新たな治療開発に関する研究

総括研究報告書

研究代表者 櫻井晃洋 所属 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座 役職 准教授

研究要旨：多発性内分泌腫瘍症（MEN）に関するこれまでの診療実態把握の結果をもとに，わが国の医療体制の実情と患者の臨床像に即した標準的医療を提示することを目的とし，以下の研究活動を行った。

- 患者データバンクの構築と解析：関連学会の協力のもと，国内の医療者から得た多くの登録症例について，その臨床的特性について解析を進めるとともに，データの更新作業を行った。
- 遺伝学的検査：国内の変異データベース構築を目標にMEN1およびMEN2の原因遺伝子である *MEN1* と *RET* について，積極的に解析を進めた。
- 診療指針の作成：臨床現場での利便性を重視した本症の診断の手引きを日本内分泌学会と合同で作成，公開した。
- 情報ネットワーク構築：すでに開設していたホームページを整備し，診断治療に苦慮した症例について全国の専門家が情報の共有や意見の交換ができるシステムを構築，運営した。
- 基礎研究基盤の整備：新たな治療法開発を目的とした研究に資するため，患者由来の細胞株を樹立し，医薬基盤研究所と試料を共有することとした。
- 啓発活動：患者・家族会と合同で医療関係者，患者・家族，さらに一般市民を対象とした公開シンポジウムを開催した。
- 患者・家族支援，患者会との連携：患者・家族が抱える思いを明らかにし，それをもとによりよい本症の医療のあり方を探るため，特に子どもへの伝え方に焦点を絞り，配偶者を対象とした調査を行った。

## A. 研究目的

本研究の目的は、若年期に発症し、生涯にわたって多数の臓器に病変が出現し、かつ病変の切除手術以外に根本的な治療・予防法のないMENについて、1) 診断・治療の標準化を実現し、2) 患者・家族が不安なく病気と向き合い生活できる医療体制と環境を整え、3) 根治療法のない本症の克服に向けた研究の基盤を整備する、ことにある。

具体的には以下の目標を実現することを目指している。

### 1) 診断・治療の標準化

- ・ 症例データベースのさらなる充実と既存データの更新: MEN1, MEN2それぞれ1,000例の登録をめざす。
- ・ データベースの解析と結果の公開: 特に欧米患者との差異に注目し、日本人患者の臨床的特徴を明らかにする。
- ・ 診断・治療指針の公開: 海外の知見や上記の解析結果を反映し、かつ日本の医療制度に即した診断指針、治療指針を作成し、関連学会と連名で公開する。
- ・ 作成した診断・治療指針の事後評価: 症例データベースの更新や新たな知見の蓄積、診断治療技術の進歩に沿って、作成した指針の再評価と改訂を継続的に行う。
- ・ 新規治療の評価: 最近の外科術式の進歩が予後や患者のQOLにどのように貢献したかを検証するため、同一の腫瘍に対する治療成績を術式ごとに比較検討する。また新規に保険収載となった薬剤の治療効果を客観的に評価するため、関連製薬会社とも連携をとりながら、該当症例の臨床経過を追跡する。

### 2) 医療体制および患者・家族支援体制の整備

- ・ 患者紹介フォーマットの作成と公開: 全国の医療者が本症患者を適切に診療できるよう、全国共通の登録・紹介フォーマットを作成し、関連学会や研究班のホームページにダウンロード可能な形で公開する。
- ・ 拠点病院によるネットワーク網の整備: 全国の各地区で本症の受け入れ可能病院をリストアップし、本研究班のホームページなどを通じて公開する。
- ・ 画像情報データベースの構築: 本症診療経験の少ない医師が診療における参考としたり、教育・啓発活動に有効に利用したりする目的で、本症患者のさまざまな画像検査情報を収集したデータベースを構築し、アクセス制限を設けた上で公開する。
- ・ 啓発活動: 本症および遺伝性疾患の認知を高めるべく、医療者や一般市民を対象としたシンポジウ

ムや公開講座を開催する。また多くの医療者、市民が目にすることができる印刷物を作成・配布する。本研究班のホームページからも研究成果を配信する。

- ・ 患者・家族の意識調査: 患者や家族、特に配偶者が抱える問題や将来についての考えを半構造化面接により明らかにし、今後の支援方針の参考資料を得る。
  - ・ 患者会活動の支援: 患者会自身による広報活動や他団体、海外の本症患者会との連携を支援する。
- ### 3) 疾患克服を目指した研究基盤整備
- ・ 遺伝子変異データベースの構築: 日本人患者で同定された原因遺伝子の変異、病原性の確定しない多型を収集し、データベースとして公開する。
  - ・ 生体試料収集および細胞株の樹立: 関連研究班との共同で、生体試料の収集を行うとともに、細胞株を樹立し、本症の発症原因究明や将来の治療薬開発の基盤を準備する。

## B. 研究方法

上記研究目的に記載した個々の目標をいくつかのカテゴリーにまとめ、以下に具体的な研究方法を述べる。

### ①臨床データベースの解析、維持、更新

日本人患者の臨床的特徴と、わが国における診療実態を明らかにするため、先行研究から継続して全国の専門医に、学会や研究班ホームページ (<http://men-net.org>) を通じて症例登録を依頼した。メール、ホームページ等を通じて症例についての連絡があった場合、詳細な臨床情報を記入する登録フォーマットを送付し、個人識別符号によって匿名化されたデータの返送を依頼した。登録にあたっての記載項目はMEN1で256、MEN2で171にのぼる。

返送されたデータは信州大学に設置した独立のコンピュータに整理・保管し、このデータを櫻井、今井、内野、岡本、小杉、鈴木が項目を分担して解析を行った。

### ②診療指針の作成・公開・改訂

上記データベースで得られた日本人患者特有の臨床所見や海外からの論文報告の内容を反映させた本症の診断指針を作成するため、まず原案を研究班の全員で作成し、さらに日本内分泌学会臨床重要課題委員会による査読を受けて3回にわたる修正を行った。その上で、学会ホームページ上でパブリックコメントを求めた。

### ③診療ネットワークの充実と可視化

本症は病変が多臓器におよび、関与する専門医も

多分野にわたるので、全国の専門医に本症患者の受け入れ可否を調査し、集約的な診療が可能となる「ハブ&スポーク型」ネットワークを構築し、平成24年度中にホームページで公開する予定であった。全国をいくつかのブロックに分け、それぞれの地域で本症診療の中心となる拠点病院についてはすでに確保できている。より充実した体制整備を実現するために専門領域について患者を受け入れる準拠点病院については、個別病変の内科診療、外科診療、遺伝医療の受け入れの可否について追加調査を行っている。

また、本研究班が運営するサイトに問い合わせ欄を設け、診断や治療に苦慮する症例について、医療者が誰でも相談を投稿することができるようにして、専門的な情報の共有による診療への貢献を目指した。

#### ④遺伝学的検査と機能解析の実施

日本人患者の遺伝子変異データベースを構築・維持するため、新規登録患者や血縁者に対する遺伝学的検査を推進している。該当者があった場合、当該施設において採血を行い、研究代表者の櫻井宛送付する。ここで規定のルールに基づいて試料に匿名番号が付与され、その上で研究分担者の内野が解析を行う。一部の試料は民間検査機関において解析する。MEN1 症例については、直接シーケンシング法によって *MEN1* 遺伝子に変異が同定されない場合は MLPA 法による検索、さらに *CDKN1B*, *CDKN2C* 遺伝子の解析も行う。

#### ⑤生体試料のバンキングと基礎研究の推進

独立行政法人医薬基盤研究所との連携により、患者の生体試料収集を進める。研究班員および研究班の呼びかけに応じて提供された試料を医薬基盤研究所で保管し、広く研究者に提供する。

#### ⑥患者・家族を対象とした調査

子どもへの遺伝に関する情報伝達を、配偶者がどのように捉え、意味づけているかを明らかにする為に、協力の得られた患者の配偶者を対象に、半構造化面接による質的研究を行った。

#### ⑦患者・家族支援、社会への発信

先行研究班から継続して患者・家族会と密な連携や支援を行っており、共通のホームページ運営や患者手帳作成を達成してきた。よりよい支援のあり方を患者の視点からも考え、意見を共有できるように、平成24年度からは、患者・家族会の会員にも本研究班の研究協力者として加わっていただいた。

(倫理面への配慮)

臨床データの集積にあたっては個人情報保護に最大限の配慮をする必要があり、データはすべて一定のルールのもとに各施設で匿名化したのちに研究

代表者のもとに集約するように定めた。本研究の内容については、研究代表者が所属する信州大学医倫理審査委員会に対して以下の倫理審査申請を行い、すべて承認を得ている。

- 「日本人における多発性内分泌腫瘍症1型および2型の自然経過、診断・治療実態に関する疫学研究」, 受付番号 1057, 平成20年2月5日付承認, 平成23年3月8日継続承認
- 「MEN1 遺伝子変異を認めない多発性内分泌腫瘍症1型患者における *CDKN1B* および *CDKN2C* 遺伝子変異の解析に関する研究」, 受付番号 284, 平成21年11月10日付承認
- 「多発性内分泌腫瘍症1型およびその類縁疾患の原因遺伝子の変異解析」, 受付番号 318, 平成19年6月6日付承認, 平成23年4月5日継続承認
- 「多発性内分泌腫瘍症の診療実態調査」, 受付番号 1854, 平成23年11月8日付承認

#### C. 研究結果

上記研究目的に記載した個々の目標について、平成24年度中に以下の成果を得た。

##### ①臨床データベースの解析、維持、更新

- MEN1 582 例, MEN2 516 例の詳細な臨床情報を収集し、登録した。
  - この症例数は、MEN1 はフランス・ベルギー両国の研究者によるデータベースに次いで世界第2位, MEN2 は世界最大の規模であり、登録される内容も詳細であることから、本症の臨床像を把握するための貴重な資料となっている。また、海外のデータベースは多数構築されているが、アジア人患者を対象としたデータベースは本研究班のものが唯一であり、臨床像の人種差に関する比較検討、診療実態や治療成績の比較を行う上でも不可欠な資料といえる。また、本データベースの構築と運営方法については、海外の研究者も関心を示しており、平成25年度には英国で同様のシステムを稼働させるべく共同研究を進める予定となっている。
- 登録データの解析により日本人患者の臨床的特徴を明らかにした。
  - これらの成果は平成24年度中に数編の英語論文として報告した(本報告書「研究成果の公表」参照)。これらの中にはMEN1のインスリノーマが若年者に多発するが、看過されて診断に時間を要している患者が多いこと、男性特異的と考えられていた胸腺腫瘍が女性にもみられることなど、これまでの欧米からの報告では十分に認



識されていないか、欧米患者と明らかに臨床的特徴が異なることを明らかにしたものもあり、本症患者の診断やサーベイランスのあり方の再考を必要とする重要な知見を含んでいる。

## ②診療指針の作成・公開・改訂

- 上記データベースで得られた日本人患者特有の臨床所見や海外からの論文報告の内容を反映させた本症の診断指針を作成した。この指針は日本内分泌学会臨床重要課題委員会による査読とパブリックコメントを経て、「多発性内分泌腫瘍症診断の手引き」として平成24年9月に公開した。
  - この指針は診断基準を示すとともに、個別の病変から本症を効率的に診断するためのフローチャートを提示しているのが特徴で、これは海外を含めて初めての成果である。本症の診断については、本症を十分に認知していない医師においては患者に対する必要な検索が行われず、診断がなされないままになってしまい、一方で本症の可能性が低い患者に対して本症を疑った検索を行うことは、非効率的であり患者にとっても無駄な負担となる。本研究班が作成・公開した診断フローチャートは、本症を疑うべき患者を効率的に抽出し、かつ無駄なく検索が進められるように配慮したものであり、本症の診療経験に乏しい医師でも適切な評価が行えるものである。これにより、本症患者のより早期での診断だけでなく、リスクのある血縁者への早期のアプローチも可能となる。
- 2012年に米国内分泌学会の学会誌に発表されたMEN1診療指針に、本研究班の解析で判明した知見の一部を反映させた。
  - 上記指針(J Clin Endocrinol Metab 97: 2990-3011, 2012)の執筆には、研究代表者の櫻井が非欧米圏で唯一の著者として参画した。これまでのMENに関する知見は欧米白人のデータがほとんどであったが、今回の指針に日本人患者の特徴を一部ではあるが反映できたことは、海外においてもこれまでの診療のあり方を検証する機会となったとともに、日本人を含むアジア人患者の診療において参照すべき知見として国際的にも大きな意義を持つ。

## ③診療ネットワークの充実と可視化

- 全国を網羅する診療ネットワークの基盤構築を進めた。
  - 本症の診療基盤となる医療機関として、札幌医科大学(北海道地区、平成25年度以降稼働予定)、福島県立医科大学(東北地区)、東京女子医科大学(関東地区)、信州大学(北信越地区)、名古

屋大学(中部東海地区)、京都大学(近畿地区)、高知大学(中四国地区)、野口病院(九州地区)を選定した。これらの医療機関には本症の内科・外科診療に精通した医師が複数おり、遺伝医療対応も可能である。今後は、都道府県単位で本症患者を受け入れ可能な準基幹病院をリストアップし、全国どこに居住しても標準的な本症の診療が受けられる体制を完成させる必要がある。

## ④遺伝学的検査と機能解析の実施

- 日本人患者の遺伝子変異データベースを構築した。
  - すでに遺伝学的検査を実施済みの患者の遺伝情報を収集するとともに、新たな登録患者や検査未実施の患者に対する遺伝学的検査を積極的に推進し、データベース登録患者における遺伝学的検査実施率は約80%に達した。これまでにMEN1遺伝子で約80種類、MEN2のRET遺伝子で20種類の変異を同定し、特にMEN1では過去に報告されていない病的変異も累計で9種類同定した。MEN1における病的意義の不明なミスセンス変異に対しては、独自のタンパク安定性解析によりその病原性を明らかにし、論文報告を行った。
- ウェブ投稿欄とメーリングリストによって診断治療に苦慮する症例の診療を支援した。
  - 平成24年度に診療ネットワークが成果を挙げた症例を提示する。A県B市民病院内分泌内科の医師から低血糖発作を主訴とする若年女性の診断・治療について、MENの診療経験豊富な医師の意見を募る相談が寄せられた。メーリングリストで診断・治療についての複数の意見が専門医から寄せられ、それに従ってB市民病院で診断をすすめ、また本研究班を通じて遺伝学的検査を実施し、MEN1変異も同定された。手術治療はB市民病院からMEN手術経験の豊富なC大学病院へ紹介され実施された。治療終了後は紹介元のB市民病院へ戻り経過観察されている。

## ⑤生体試料のバンキングと基礎研究の推進

- 患者から提供された試料から細胞株を樹立した。
  - 信州大学において患者から提供された末梢血より細胞株を樹立した。これを医薬基盤研究所に提供することとし、現在搬送の手続きを進めている。平成25年度前半には約20症例のリンパ球細胞株を広く研究者に提供できる予定である。本研究班のデータベースに登録された遺伝子型と詳細な臨床情報が付随した生体試料を用いた基礎研究は、本症の病態解明、創薬の研究に非

常に有用な研究資源といえる。平成 25 年度にはさらに提供可能試料を増やし、さまざまな遺伝子型を有する生体試料を用意する。

#### ⑥患者・家族を対象とした調査

- 協力の得られた配偶者の「考え」「気持ち」の 42 のカテゴリを検討した結果、遺伝情報伝達という現象の構造とプロセスを把握する為の 4 つの枠組み、1) 遺伝情報を伝えるべきという「考え」が勝るが、不安やもやもやした「気持ち」は継続、2) 遺伝に関する情報伝達と子どもが遺伝子検査を受けることに対するプラス面・マイナス面および気がかりな点、3) 配偶者と患者との間の「考え」や「気持ち」の差、4) 伝達後にはすっきりとした気持ちになりながらも残る不安や心配、が明らかになった。

- 配偶者は、遺伝情報は伝え遺伝子検査を受けるべきという「考え」がある一方で、「気持ち」の面では不安を抱えていた。遺伝カウンセリングでは、表面的に不安はない様子に見えたとしても、実際には不安やもやもやした「気持ち」がある可能性も考えて、共感的理解を中心とした遺伝カウンセリングを行う必要があると考えられる。また情報伝達や遺伝子検査を受けることについてのプラス面・マイナス面の内容についての「考え」を深め、充実化させることにより、親としての子どもへの情報伝達全体に対するそれぞれの「考え」「気持ち」を整理する場を提供する必要がある。さらに、残る不安や心配に対して、不安が増大した際には、いつでも来談できるような環境を整えておくことも重要である。

#### ⑦患者・家族支援、社会への発信

- 患者・家族会との密な連携や支援を継続した。
  - 第 36 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (2012 年 6 月、信州大学) の市民公開シンポジウムにおいて、本症および本研究班の活動について紹介した。
  - 日本家族性腫瘍学会が主催する「家族性腫瘍セミナー」(2012 年 8 月、京都大学) で、MEN1 をテーマにとりあげセミナーを共同開催した。約 100 名の参加があり、患者・家族会代表の方々に講演をしていただくとともに、グループワークのディスカッションにも加わっていただいた。
  - 患者・家族会の年次総会に参加し、本症の診断治療における最近の動向を紹介した。
  - 本症を紹介するリーフレット (A4 両面、三つ折) を作成し、医療機関等に配布した。

#### D. 考察

MEN は多数の臓器の定期検査や治療を要し、もともと患者の負担が大きい疾患であるが、標準的な診断・管理・治療法が確立しておらず、また医療者における認識も不十分であるため、多くの患者は病状が進行してから診断されているのが実情である。診断・治療の遅れは治療成績や生命予後さらに悪化させ、長期にわたる治療のために患者や家族により大きな時間的、経済的、社会的負担を強いることになる。罹患者は 30 歳代から 50 歳代が多く、就労の中断など社会的な人的資源の喪失にもつながっている。

患者頻度が低く、エビデンスレベルの高い関連論文もほとんどない MEN 診療の標準化を達成するためには、可能な限り詳細で正確な臨床情報を多数集積することが求められるが、本研究班では関連学会の協力のもと、世界最大級の MEN 臨床データベースを構築した。解析結果は MEN1 についてはすでに論文発表し国内外から多くのコメントや問い合わせが届き、またこの結果の一部は今年度に米国内分泌学会の学会誌である Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism に発表された MEN1 診療ガイドラインにも反映された。研究代表者はこのガイドライン執筆に共著者のひとりとして参画した。ただし、海外から公開される診療ガイドラインの内容は、検査や治療において、日本の医療体制に則していない部分や、日本の専門家の共通認識とは異なっている部分も存在する。こうした状況は一般臨床医の混乱と招きうるものであり、今後の課題としては、診断アルゴリズムと同様の、わが国の実情に即した治療アルゴリズムがあげられる。ただし、治療に関しては診断以上にエビデンスに乏しく、かつ海外で一般化している治療法がわが国の医療制度の中で実施できないものも少なくない。そうした中で日本の実情に即した指針を提示するためには、現在のデータベースのさらなる拡張とともに、同一患者を経時的追跡したデータの蓄積が必要となる。本研究班で構築したデータベースは毎年の更新を念頭に入れて作成されており、将来的なエビデンスの確立のために極めて大きな威力を発揮できるものと言える。

海外で報告されている MEN の罹病率を日本人にあてはめれば、MEN1 および MEN2 の患者は全国でそれぞれ 3,000-4,000 人程度いると予測される。本研究は疫学調査ではないため、罹病率に関する情報は得られないが、現在でもまだ診断に至って

いない本症患者は少なくないと考えられ、本研究班の作成する診療アルゴリズムや、継続的に行ってきたさまざまな啓発活動により、今後患者の診断効率が向上することが期待される。

稀少疾患では診療の拠点となる医療機関を明確にし、その他の医療機関との間でのネットワークを密にすることによって、全国のすべての患者が均一かつ高度な医療サービスを受けられるよう体制を整備する必要がある。MENにおいても、拠点となる医療機関を中心とした地域ごとのネットワーク整備が必須である。この課題については順調に準備を進めることができ、平成25年度中には稼働を開始できる見込みである。

## E. 結論

本研究班では日本内分泌学会をはじめとした関連学会の支援を受け、世界最大級のMEN臨床データベース構築、遺伝子解析の推進を順調に遂行し、診断の手引きを公開した。データベースの解析は数編の原著論文として報告し、その内容の一部は海外で公開された診療指針にも反映された。今後は患者の経過を長期的に追跡し、長期予後を明らかにしていくとともに治療アルゴリズムの作成が課題である。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Uruno T, Horiuchi K, Miyauchi A, Imamura M: Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. Clin Endocrinol(Oxf) 76:533-539, 2012.
- 2) Sakurai A, Yamazaki M, Suzuki S, Fukushima T, Imai T, Kikumori T, Okamoto T, Horiuchi K, Uchino S, Kosugi S, Yamada M, Komoto I, Hanazaki K, Itoh M, Kondo T, Mihara M, Imamura M: Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of a database of MEN

Consortium of Japan. Endocr J 59: 859-866, 2012.

- 3) Yamazaki M, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Uruno T, Horiuchi K, Sato A, Miyauchi A, Imamura M, Sakurai A: Delay in the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1: typical symptoms are frequently overlooked. Endocr J 59: 797-807, 2012.
- 4) Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling P, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML: Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 97: 2990-3011, 2012.
- 5) Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu S, Sano K, Tsukada T, Sakurai A: Novel splice mutation of the MEN1 gene identified in a patient with primary hyperparathyroidism. Endocr J 59: 523-530, 2012.
- 6) Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu S, Tsukada T, Sakurai A: Application of an intracellular stability test of a novel missense menin mutant to the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1. Endocr J 59: 1093-1098, 2012.
- 7) Hanazaki K, Sakurai A, Munekage M, Okabayashi T, Imamura M: Effective perioperative management of MEN1-associated insulinomas. Arch Surg 147: 991-992, 2012.
- 8) Enomoto Y, Enomoto K, Uchino S, Shibuya H, Watanabe S, Noguchi S. Clinical features, treatment, and long-term outcome of papillary thyroid cancer in children and adolescents without radiation exposure. World J Surg 36:1241-1246, 2012.
- 9) Iihara M, Suzuki R, Kawamata A, Horiuchi K, Okamoto T: Thoracoscopic removal of mediastinal parathyroid lesions: selection of surgical approach and pitfalls of preoperative and intraoperative localization. World J Surg 36: 1327-1334, 2012.
- 10) Imai T, Sakurai A, Uchino S, Okamoto T, Suzuki S, Kosugi S, Kikumori T, MEN Consortium of

- Japan: High penetrance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 caused by germline RET 634 mutation in Japanese patients. Eur J Endocrinol in press.
- 11) Takeda A, Sakurai A, Imoto S, Nakamura H: Parasitic leiomyomas after laparoscopic-assisted myomectomy in multiple endocrine neoplasia type 1. J Obstet Gynaecol Res in press.
  - 12) Horiuchi K, Okamoto T, Iihara M, Tsukada T. An analysis of genotype-phenotype correlations and survival outcomes in patients with primary hyperparathyroidism caused by multiple endocrine neoplasia type 1: the experience at a single institution. Surg Today in press.
  - 13) 櫻井晃洋, 永村優央子, 山崎雅則, 島津智子, 佐野健司, 塚田俊彦: MEN1遺伝子に同定された塩基置換: 変異か多型か? 日本内分泌学会雑誌 88 suppl: 90-94, 2012.
  - 14) 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム: これまでの成果と今後. 家族性腫瘍 12: 2-6, 2012.
  - 15) 内野眞也, 伊藤亜希子, 渡邊陽子, 脇屋滋子, 首藤茂, 野口志郎: 国内における多発性内分泌腫瘍症 (MEN) の遺伝学的検査の現状と新しい治療法. 家族性腫瘍 12: 7-11, 2012.
  - 16) 鈴木眞一: 多発性内分泌腫瘍症における診療指針の作成について. 家族性腫瘍 12: 12-15, 2012.
  - 17) Grey J, 片井みゆき, 櫻井晃洋: Patients supporting patients with multiple endocrine neoplasia-英国のMEN患者・家族会AMENDの活動-. 家族性腫瘍 12: 18-20, 2012.
  - 18) 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: がん治療における家族性腫瘍と遺伝カウンセリング. 家族性腫瘍 12: 39-42, 2012.
  - 19) 内野眞也, 丸田淳子, 伊藤亜希子, 野口志郎: 甲状腺癌の臨床と穿刺吸引細胞診・遺伝学的検査. 医療と検査機器・試薬 35: 347-353, 2012.
  - 20) 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症1型. 内科 109: 1335-1336, 2012.
  - 21) 菊森豊根, 今井常夫: 多発性内分泌腫瘍症2A型. 内科 109: 1337-1338, 2012.
  - 22) 今井常夫: 特集によせて: 内分泌外科稀少疾患の日本の現状把握と診療指針の作成. 日本外科学会雑誌 113: 350, 2012.
  - 23) 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム. 日本外科学会雑誌 113: 351-355, 2012.
  - 24) 鈴木眞一: 多発性内分泌腫瘍症1型集計結果. 日本外科学会雑誌 113: 356-361, 2012.
  - 25) 内野眞也: 多発性内分泌腫瘍症2型集計結果. 日本外科学会雑誌 113: 362-367, 2012.
  - 26) 内野眞也: 家族性副甲状腺機能亢進症の診断と外科的治療. 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌 29: 189-192, 2012.
  - 27) 櫻井晃洋: MEN1に合併する膵消化管内分泌腫瘍. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 29: 225-229, 2012.
  - 28) 鈴木眞一: 「遺伝性腫瘍」多発性内分泌腫瘍症. 日本癌治療学会誌 47: 483-485, 2012.
  - 29) 内野眞也, 野口志郎, 小島俊男: 家族性非髄様甲状腺癌の全ゲノム解析. ホルモンと臨床 59: 73-78, 2012.
  - 30) 櫻井晃洋: 膵・消化管NETの疫学. 臨床外科 67: 290-294, 2012.
  - 31) 櫻井晃洋: 膵・消化管NETの疫学. 臨床外科増刊号 67: 290-295, 2012.
  - 32) 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症の診断と治療. からだの科学 275: 136-140, 2012.
  - 33) 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症. 門脇孝, 下村伊一郎 (編), 代謝・内分泌疾患診療最新ガイドライン, pp. 311-314, 総合医学社, 東京, 2012.
  - 34) 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症. 成瀬光栄, 平田結喜緒, 島津章 (編), 内分泌代謝専門医ガイドブック 改訂第3版, pp. 282-284, 診断と治療社, 東京, 2012.
2. 学会発表
    - 1) Sakurai A, Imai T, Kikumori T, Horiuchi K, Okamoto T, Kosugi S, Suzuki S, Uchino S, Yamada M, Katabami T, Igarashi T, Iwatani T, Miya A, Komoto I, Miyauchi A, Imamura M: Insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. 15th International Congress of Endocrinology Firenze, Italy, May 5-9, 2012.
    - 2) Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu S, Sano K, Tsukada T, Sakurai A: Confirmation of

- pathogenicity of the MEN1 missense mutations by analysis of protein instability and aberrant splicing. 15th International Congress of Endocrinology Firenze, Italy, May 5-9, 2012.
- 3) Sakurai A, Imai T, Kosugi S, Okamoto T, Suzuki S, Uchino S, Imamura M, Miyauchi A, MEN Consortium of Japan: Proposal of diagnostic flow charts for MEN1 and MEN2. 13th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia Liege, Belgium, September 5-8, 2012.
  - 4) Imai T, Kikumori T, Kosugi S, Okamoto T, Sakurai A, Suzuki S, Uchino S, MEN Consortium of Japan: Pheochromocytoma in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 in Japan: Analysis of a Multicenter Database. 13th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia Liege, Belgium, September 5-8, 2012.
  - 5) Horiuchi K, Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Hirakawa S, Kanmori M, Koizumi S, Igarashi T, Sugitani I, Miyabe R, Katabami T, Takeyama H, Uruno T, Yamazaki M, Midorikawa S, Fukushima T, Kiribayashi K, Katai M, Kikumori T, Iwatani A, Ozawa A, Miyauchi A, Imamura M, MEN Consortium of Japan. Rare disease associated with multiple endocrine neoplasia type 1? 13th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia Liege, Belgium, September 5-8, 2012.
  - 6) Katai M, Nishii Y, Yamauchi K, Ofusa H, Matsuda S, Sakurai A: Case Report: MEN1 patient with malignant pancreatic neuroendocrine tumor and multiple liver metastases surviving for 8 years. 13th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia Liege, Belgium, September 5-8, 2012.
  - 7) 竹重恵子, 西尾眞一, 山崎雅則, 鈴木悟, 櫻井晃洋, 駒津光久: 若年発症の多発性内分泌腫瘍1型(MEN1)によるプロラクチノーマの2症例. 第130回日本内科学会信越地方会 新潟, 2012年6月2日
  - 8) 櫻井晃洋, 河本泉, 花崎和弘, 内野眞也, 岡本高宏, 小杉眞司: 膵・消化管内分泌腫瘍(NET)診療ガイドライン案について: MEN1. 第24回日本内分泌外科総会 ワークショップ2「膵・消化管内分泌腫瘍(NET)診療ガイドライン」名古屋, 2012年6月8-9日
  - 9) 伊藤絢子, 櫻井晃洋, 福嶋義光: 稀少遺伝性疾患の診療の現状と問題点-多発性内分泌腫瘍症(MEN)を例に-. 第36回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 松本, 2012年6月8-10日
  - 10) 古庄知己, 鳴海洋子, 関島良樹, 櫻井晃洋, 水内麻子, 山下浩美, 玉井真理子, 福嶋義光: 「新・重症関節型エーラスダンロス症候群」3症例の診療状況. 第36回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 松本, 2012年6月8-10日
  - 11) 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症(MEN)研究コンソーシアムが牽引する“ALL JAPAN”ネットワーク. 第36回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 市民公開シンポジウム「遺伝子医療革命の時代を迎えて-信州発のブレイクスルー-」松本, 2012年6月8-10日
  - 12) 櫻井晃洋, 鈴木眞一, 内野眞也, 小杉眞司, 岡本高宏, 今井常夫, 山田正信: 多発性内分泌腫瘍症診断アルゴリズムの作成. 第18回日本家族性腫瘍学会学術集会 大阪, 2012年6月15-16日
  - 13) 内野眞也, 櫻井晃洋, 小杉眞司, 鈴木眞一, 岡本高宏, 今井常夫, MEN コンソーシアム: MEN コンソーシアムデータによる MEN2 の日本の現状. 第18回日本家族性腫瘍学会学術集会 大阪, 2012年6月15-16日
  - 14) 片井みゆき, 山崎雅則, 佐藤亜位, 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症患者と担当医のための手帳「MEN パスポート」の制作. 第18回日本家族性腫瘍学会学術集会 大阪, 2012年6月15-16日
  - 15) 櫻井晃洋, 河本泉, 花崎和弘, 内野眞也, 岡本高宏, 小杉眞司: 膵・消化管神経内分泌腫瘍の診療ガイドライン(案) MEN1に伴うGEPNET. 第43回日本膵臓学会大会 シンポジウム「P-NETのガイドライン(公聴会を兼ねて)」山形, 2012年6月28-29日
  - 16) 櫻井晃洋, 河本泉: MEN1 に合併する膵消化管NETの診断と治療について. 第67回日本消化器外科学会総会 特別企画5「NET診療ガイドライン公聴会」富山, 2012年7月18-20日
  - 17) 永村優央子, 山崎雅則, 島津智子, 佐野健司,

- 塚田俊彦, 櫻井晃洋: 白血球 mRNA 解析による MEN1 遺伝子新規スプライス変異の同定. 第 71 回日本癌学会学術総会 札幌, 2012 年 9 月 19-21 日
- 18) 櫻井晃洋: 遺伝性内分泌腫瘍を見逃さないための recognition-attention-suspicion. 第 10 回消化管粘膜下腫瘍研究会 特別講演 弘前, 2012 年 10 月 19 日
- 19) 櫻井晃洋, 関島良樹, 古庄知己, 鳴海洋子, 涌井敬子, 玉井真理子, 水内麻子, 山下浩美, 吉田邦広, 福嶋義光: 電子カルテにおける遺伝情報の取り扱いについて: 信州大学医学部附属病院の対応. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 東京, 2012 年 10 月 24-27 日
- 20) 福嶋義光, 松原洋一, 野村文夫, 斎藤加代子, 高田史男, 小杉真司, 玉置知子, 櫻井晃洋, 関島良樹, 涌井敬子, 加藤光広, 小泉二郎: 疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 東京, 2012 年 10 月 24-27 日
- 21) 丸山康孝, 櫻井晃洋, 涌井敬子, 鳴海洋子, 古庄知己, 福嶋義光: 遺伝疾患情報サイト GeneReviewsJapan 来訪者情報からみる疾患情報サイトの有用性の検証. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 東京, 2012 年 10 月 24-27 日
- 22) 内野真也, 櫻井晃洋, 小杉真司, 鈴木真一, 岡本高宏, 今井常夫: MEN コンソーシアムデータによる日本の MEN2 に伴う甲状腺髄様癌の現状. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 東京, 2012 年 10 月 24-27 日
- 23) 佐藤瞳, 櫻井晃洋, 福嶋義光: 遺伝カウンセリングを通じた疾患の理解により積極的な治療につながった MEN1 の 1 例. 日本人類遺伝学会第 57 回大会 東京, 10 月 24-27 日
- 24) 櫻井晃洋: 遺伝性内分泌腫瘍-rare disease から common disease へのメッセージ. 第 131 回日本内科学会信越地方会 特別講演 松本, 2012 年 10 月 27 日
- 25) 櫻井晃洋: 「遺伝性を含めて」内分泌腫瘍を見逃さないために. 第 4 回南信内分泌談話会 特別講演 飯田, 2012 年 11 月 12 日
- 26) 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症を見逃さないために. 第 13 回日本内分泌学会関東甲信越支部学術

集会 教育講演 宇都宮, 2012 年 12 月 14-15 日

- 27) 櫻井晃洋: 遺伝性内分泌疾患と遺伝学的検査: 遺伝性内分泌腫瘍を例に. 第 22 回内分泌代謝 Update クリニカルアワー「遺伝子検査の ABC-遺伝性内分泌腫瘍症候群の診断も含めて-」さいたま, 2013 年 1 月 18-19 日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

# 総括研究報告

## 参考資料

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診療の標準化と患者支援、新たな治療開発に関する研究」班

平成 24 年度第 1 回班会議 議事録

日時：平成 24 年 6 月 18 日（日）10:00-14:00

場所：京都大学大学院医学研究科 総合研究棟

---

議事

1. 本研究班について

当初厚労省は今年度の奨励研究分野については疾患群ごとの公募を行ったが、MEN は何れの疾患群にも該当しないことから、個別疾患の研究（研究期間 2 か年）として応募し、採択されたことが報告された。

2. 厚労科研の基本的姿勢について

国立保健医療科学院の説明資料に基づき、研究代表者から以下の解説がなされた。

- ・難治性疾患克服研究事業は、疾患数が多さから個々の疾患に対する研究という従来の形態では限界があり、臨床現場への応用、治療法開発を見据えた研究が求められる。
- ・患者や世界へ向けた知見の発信、積極的な研究成果の公表、患者会との連携、患者の視点に立った情報公開（研究班会議への患者の参加）が必要とされるため、臨床現場に密接、かつ臨床応用に向けた研究（治療法の開発など）を行っていくことが研究班の目標である。
- ・班会議はオープン化し、研究成果の論文化を図っていく。

3. ガイドブックの出版形態と MEN1 診断アルゴリズムについて

日本内分泌学会の臨床重要課題との関係について、同学会より以下のような回答を得たことが研究代表者によって報告された。

- 1) 診断アルゴリズムに関しては、重要課題委員会でレビューをして学会と研究班の連名で公表する。
- 2) CQ の冊子に関しては、臨床重要課題委員会が協力するという形で発行することを提案する。

これを受け、出席者より以下のような意見が出された。

- ・日本内分泌学会以外の学会ホームページでの本診断アルゴリズムの掲載につき、日本内分泌学会の承諾が得られるか。
- ・診断アルゴリズム案を MEN コンソーシアムのホームページに掲載し、外部から指摘をいただいで再検討してはどうか。

前者の意見に関して、多くの医療関係者への周知を図るため、研究班として日本内分泌学会に要望を提出することとなった。

4. MEN パスポート配布について

研究代表者によりパスポート作成経緯の概略が説明された。

- ・デザイン料等は研究費より支出し、まず、MEN1、MEN2 各 100 部を作成した。
- ・スポンサーであるファルコバイオシステム社にそれぞれ 2000 部の作成を依頼した。さらにファルコ社のホームページに「パスポートのご案内」の掲載をお願いした。学会などでファルコ社がブースを出す際にもパスポートを展示して頂くようにした。

「パスポートのご案内」に関して、出席者より患者から直接パスポートの請求は可能かとの質問がなされたが、プライバシーを配慮するとその利用は医療関係者に限定されるとの見解に至った。

5. 2012 年度 MEN コンソーシアムデータ更新について



データの一斉更新を以下の手順で実施することが確認された。

- ① 7月初旬、各施設にデータディスクを送付し修正や追加を行う。
- ② 9月末までに更新データを事務局に返送する。
- ③ 10月には最新データベース（2012年度版）を完成させる。

また、フォーマットの改訂については以下の手順に従い勧めることで合意した。

- ① 今回のデータ更新を通して問題点を抽出することとし、施設へのデータ送付に併せ、フォーマット改訂に関する意見を記入できるエクセルフォームも送付する。
- ② 寄せられた意見を第2回班会議で討議し、その検討結果を来年度の新フォーマットに反映させる。

## 6. ガイドブックの編集作業について

以下のように編集作業を進めることを確認した。

### (1) 今後の予定

既に、チャプター毎の章責任者によるチェックは終了している。6月中に全分担者に原稿のチェックを依頼し、7月中にコメントを回収する。このコメントに基づいて8月中に各分担者による原稿修正を完了する。

### (2) コンソーシアム保有データの原稿への追記

コンソーシアムのデータを内容に入れている原稿とそうでないものがある。分担者によってはそのデータを受けとっていない可能性がある。よって、原稿の修正を依頼する際、出版されているデータ、出版されていないデータも構造化抄録のエビデンスとは別に原稿に追記して頂くよう、コンソーシアムのデータを添付して執筆依頼をする。

### (3) MEN2における甲状腺髄様癌の予防的手術に関する記述

現時点では欧米の文献に基づいた記載になっている。日本においてこのガイドブックがガイドラインのように使用された場合、欧米のデータに基づいた診療を行うようになってしまうのは好ましくなく、どこまで踏み込んで書くべきかを検討する必要があることが出席者より指摘された。

これに対して、以下のような事実確認・意見がなされた。

- ・海外ではコンセンサスレベル、本邦では症例報告レベルのデータしかない。
- ・日本では明確なデータはないが、何らかのコメントは必要である。
- ・エキスパートオピニオンとして日本の現状を示した方がよい。
- ・日本と海外の現状を別々に記述した方がよいのではないか。
- ・コンソーシアムのデータを示してもよいのではないか。
- ・「予防的」とは、通常未発症の遺伝子変異キャリアを対象としたものを意味するが、海外では発症者も含む報告がなされ、その定義があいまいになっている。
- ・5-a-1)と5-a-5)は連続的な内容であるため、重複した記述がみられる。

以上のコメントを踏まえ、以下のように記述の修正を進めることとなった。

- ① 5-a-1)の予防的手術の箇所は削除して、5-a-5)に一本化した上で再度記述する。
- ② 5-a-5)の解説内に予防的手術に関する日本の現状を追記する。
- ③ 完成した修正原稿を全執筆者でレビューし、コラム化するか否かを判断する。

同様に、非機能NETの手術適応や術式についても検討する必要がある。レビューのコメントが集まった時点で、責任者レベルで検討しコンセンサスを作っていくことも確認した。

## 7. 論文執筆について

### (1) MEN1

JCEMのガイドラインにおける副甲状腺手術に関連して、以下のような確認・意見がなされた。

- ・オートトランスプラントはオプションとなり得る旨の記載追加を要請した。
- ・欧米で亜全摘が推奨されているのは、副甲状腺機能低下症が多いからである。

- ・ コンソーシアムではオートトランスプラントを推奨する方針でよい。
- ・ コンソーシアムのデータより再発率や術後性副甲状腺機能低下症の頻度を確認することが重要である。
- ・ 日本で亜全摘は極めて少ない。見つからなくても結果的に亜全摘になっているケースもある。
- ・ 術後性副甲状腺機能低下症の明確な定義はない。術後何か月の段階で発症しどのように対処したかについて、個々のケースで確認する必要がある。術後 PTH 値のデータもあれば説得力が増す。一部であってもコアなデータがあれば十分信頼性もあるので、まとめた情報を発信していく必要がある。

また、MEN1 遺伝子変異データの公表していくことも確認した。

## (2) MEN2

① MEN1 に関する最初の論文を踏襲した形態の論文を作成すること、② 褐色細胞腫については準備中で、データ数を増やした結果を MEN の international workshop で発表する予定であることを確認した。

## 8. 遺伝学的検査の先進医療化と共同運用について

研究分担者より以下のような報告がなされた。

### (1) MEN1 の先進医療申請状況に関する報告

- ・ 先進医療の申請をするも、薬事承認が必要な検査試薬 (PCR 試薬) を使用していることを理由に返戻があった。
- ・ 今春より同じ手法を用いていた先進医療が保険収載されたことを受け、加筆の上九州厚生局に再提出し書類が受理された。

### (2) MEN2 の先進医療実績に関する報告

- ・ 先進医療認可後、野口病院で 32 例に検査が施行された (9 例/年)。
- ・ コンソーシアムでは 74 例に検査が施行されている。
- ・ 群馬大、癌研有明病院との間に検査費用の相違がある。
- ・ 先進医療は一施設内で行われるのが原則であったが、検体検査については外部委託が可能となっている。その際、受託側医療機関は、検査結果報告書を委託側医療機関へ送付するにあたり、臨床的意義を含めた適切な医学的解釈を記載するとともに、委託側医療機関に対して十分な情報提供に努める必要がある。その旨は施設基準にも必ず記載する流れになっている。

MEN1 遺伝子、RET 遺伝子も保険収載にむけた先進医療の実績が必要なため、研究班としては、条件が整えば野口病院に委託する形にしてはどうかとの提案がなされた。信州大学での状況を確認してから研究班で再検討することとなった。

## 9. 画像データベースについて

研究代表者より画像資料のデータベース構築につき提案がなされ、以下のような意見が挙げられた。

- ・ 典型的画像を集積して教育のソースとすることも大事である。
- ・ テキストとしての提供もよいのではないか。
- ・ 最初はコンソーシアムで共有し、将来的には広く利用できるようにしていくのがよい。
- ・ 疾患別に簡単に臨床情報を付記できるテンプレートを作成して進めるのがよい。
- ・ 典型的な画像とともに注意すべき画像についても集積する方がよい。
- ・ 2 年ですべてを完成するのは困難であるが、画像データベースを収集するストックヤードを構築したことは班会議に実績となりうる。
- ・ 基本的に匿名化されていれば、臓器画像の公開は問題ないと思われる。患者側への十二分な配慮は必要である。
- ・ 画像について、コンソーシアムのデータの一部として考えるなら、匿名番号との紐付けも可能である。
- ・ 画像に関するコメントのフォーマット、画像イメージの形態なども考える必要がある。

画像資料のデータベース構築プランについては、今後も継続して検討していくこととなった。

#### 10. 基礎研究に関する連携推進について

疾患特異的 iPS を作成・管理する研究班などとの連携をとりながら、生体試料のバンキングを積極的に進めることが求められている。MEN では胚細胞変異のある試料を用いることが考えられる。しかし、MEN は他の疾患と違ってセカンドヒットにより腫瘍化することを考えると、腫瘍自体を研究することにはならないので、どのように研究を行えばよいか明確でないとの指摘がなされた。

#### 11. 学術集会について

13th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia に MEN1 の稀な合併症、褐色細胞腫、診断アルゴリズムを演題として提出することが確認された。

患者会でリーフレットやパネルなどを出してみてもどうかとの提案があり、患者会で報告と検討をしていただくこととなった。ブース設置の可否に関しては研究代表者が確認することとなった。患者会の方が直接出席するのであれば、通訳に関して大使館へ打診することも確認された。

#### 12. 患者支援について

現在までの研究班の活動として、シンポジウム開催と報告書作成・配布、パスポートの作成を行ったことが研究代表者より報告された。本会議に出席した患者会代表者によれば、患者会の活動としては MEN に関するパンフレットの作成やレクリエーションの実施は検討しているとのことであったが、以下の活動についても患者会で実施を検討して頂くこととなった。

- ① 研究班の活動内容の患者会での報告
- ② 年間に疾患に要した費用や時間に関する患者会としての独自の調査とその結果の発信  
(研究班との合同調査も可能)
- ③ 先進医療に関する要望の提出

以上  
記録 信州大学 山崎雅則

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診療の標準化と患者支援，新たな治療開発に関する研究」班

平成 24 年度第 2 回班会議 議事録

日時：平成 25 年 1 月 13 日（日）17:00-20:00

場所：信州大学医学部附属病院南中央診療棟 2 階 遺伝子診療部

1. MEN 関連腫瘍治療薬に関する臨床試験について

担当者より切除不能局所進行性/転移性腫瘍に対する海外臨床試験の概要，ならびに日本での進捗状況に関する説明があった。

2. 患者データベースの現状について

2013 年 1 月 11 日現在，MEN1 64 施設 599 症例，MEN2 59 施設 540 症例の登録があり，2012 年には MEN1 30 症例，MEN2 36 症例が追加登録されたことが報告された。データベースの充実を図るため，年 1 回のデータ更新を今後も継続することを確認した。

3. 遺伝子解析状況について

以下の内容で報告があった。

- ・研究班で 2012 年 4 月～同年 12 月の受け入れ分は，MEN1 遺伝学的検査 7 施設 11 例（発端者では 10 例中 4 例，保因者では 1 例中 1 例に変異あり），RET 遺伝学的検査 7 施設 27 例（発端者では 12 例中 5 例，保因者では 15 例中 8 例に変異あり）であった。後者では，新規変異や複合型変異が確認された。
- ・過去すべてを集計した受け入れは，MEN1 遺伝学的検査 12 施設 44 例（発端者では 28 例中 18 例，保因者では 16 例中 6 例に変異あり），RET 遺伝学的検査 13 施設 89 例（発端者では 40 例中 25 例，保因者では 49 例中 21 例に変異あり）にのぼった。
- ・MEN1 についてはファルコバイオシステムへの依頼分も含めて集計する必要がある。

委員より関連病院からの遺伝学的検査依頼への対応について質問がなされ，診断アルゴリズムに則り依頼を受け入れることを確認した。さらに，研究班の活動資金の状況やメンバーなどを加味した受け入れ条件や先進医療での受託推進についても検討していくこととなった。

4. MEN 診断アルゴリズムについて

作成した診断アルゴリズムが，日本内分泌学会臨床重要課題委員会での検討後，日本内分泌学会ホームページに公開された。このアルゴリズムが実際に機能するかどうかを検証した上で，来年度には改訂作業を進める方針が示された。

5. 研究班業績について

2012 年の論文業績は英文 10 編，和文 23 編であり，研究班ホームページ上でアップデートされたとの報告がなされた。

6. 研究費の継続申請について