

継続申請に際し、以下に示す研究成果を記載した平成 24 年度研究成果報告書および平成 25 年度研究計画書が提出済みであるとの報告がなされた。

- 1) 臨床データベースの解析，維持，更新
- 2) 診療指針の作成・公開・改訂
- 3) 診療ネットワークの充実と可視化
- 4) 遺伝学的検査と機能解析の実施
- 5) 生体試料のバンキングと基礎研究の推進
- 6) 患者・家族支援，社会への発信

7. 画像データベースについて

画像データベースは、共有可能な患者データベースとしてのみならず、将来的には症例経験少ない医師への情報や教育ツールとなり得る。平成 23 年度よりその構築を検討してきたが、今回、以下のように当班のホームページ作成を行った成進社印刷担当者よりシステム構築 2 案の説明とソフトウェアのデモンストレーションがあった。

システム案

- <案 1>ファイルメーカーでデータベースを作成し、ドロップボックスでアクセスする。
- <案 2>サイボーズを利用して、データベースを作成しアクセスする。

システム案共通の特徴

- ・最も安価にシステム構築が可能である（システム会社に依頼すれば 30～40 万かかる）。
- ・動画のアップロードが可能である。
- ・データの管理者は単独もしくは複数の選択ができる。
- ・メールアドレス、パスワードでアクセスができる。

<案 1>ファイルメーカー＋ドロップボックスの特徴

- ・ファイルメーカーランタイム版（無償）を使用すれば、専用ソフトがなくてもデータの閲覧は可能となる。

<案 2>サイボーズの特徴

- ・現在、1 グループ 200 名 1G まで無料で、10G まで 1000 円/月必要となる。将来的には無料で使用できる容量が増えるかもしれない。
- ・管理者からの招待でアクセス可能となる。
- ・複数のグループ作成やデータ検索、データの上書き・復元、インデックスの順序変更、掲示板での情報共有、アンケート調査、登録者へのメールによる更新情報伝達、登録者のプライバシー設定が可能である。

委員と担当者との以下のように質疑応答がなされた。

- 誰がアクセスしたかを確認できるか。
個々のログは確認できるが、全体での動きの把握は困難である。
- 画像データ量が増えた際にファイルメーカーの機能はどうか。
エクセルに比べて比較的スムーズに機能するが、アクセスで使用するコンピューターに依存してソフトの動きやすさが決定される可能性が高い。
- アップロードする際、画像ファイルに何らかの基準はあるか。

特に制限はない。

- ▶ 画像のダウンロードは可能か。
コピーアンドペーストで可能である。

以下の点についても確認がなされた。

- 1) データベースの利用範囲として、まずはコンソーシアムレベルでの共有を想定する。
- 2) 現在の患者データベースとの関連付けは技術的には可能だが、個人情報保護の点から行わない。
- 3) 画像データベースに匿名符号を掲載することは、元のデータはコンソーシアムが管理しており、ユーザーが限定されているので倫理的には可能である。
- 4) 研究メンバー以外の者がアクセスする際のセキュリティーについては、掲載する情報は個人情報を含まない純粋な医療情報のみなので、仮に閲覧できたとしても大きな支障はないと考えられる。

また、次の点については今後検討を要する。

- 1) 入力者とその所属の掲載
その施設で1人しか登録していなければ個人を特定できることはあるが、誤った医療情報が掲載された場合を想定すると、上記の掲載は必要と考えられる。
- 2) 医療機関から画像データを持ち出す際の配慮
個人情報を公開しないことやデータへのアクセスを制限することを前提として倫理委員会を通す必要があると考えられるが、このようなシステムを構築し利用することをその医療機関がどのように考えるかが鍵となる。セキュリティーのしくみと意義を合理的に説明し、個人を特定できないデータをMEN専門の研究者で協力して管理することを認めていただく必要がある。
- 3) 将来的な維持管理の方法
- 4) 診療ガイドブックにおけるアトラスとしての利用

サイボーズについては、班員が実際にサンプルを使用してからシステムの適否をEメール上で議論し判断することとなった。

8. 論文執筆について

論文執筆の進捗状況と今後の課題については以下のとおりである。

- 1) MEN1
 - ・全体概要および胸腺、インスリノーマ、診断に関しては発表済みである。
 - ・稀な合併症については、甲状腺乳頭癌、乳癌、子宮筋腫、肺癌、大腸癌などがあげられるが、症例が少なく論文化が難しい。罹患率の高い傾向にあるが、検索バイアスもあるため症例毎に検証が必要である。肝腫瘍合併例についても、転移なのか、もしくは偶発的発生であるのかを判断する上でさらなる調査が必要である。
 - ・遺伝子型については、最新の文献による未報告変異の確認やジャーナルの選択を行いつつ、ミスセンスの機能情報も付加した、可能な限り最新の情報（現在2012年版更新を準備中）で執筆する予定である。
- 2) MEN2
 - ・褐色細胞腫については投稿済みである。
 - ・全体概要は和文で発表済みである。英文については今回のデータ更新分を含めて解析し、褐色細胞腫と遺伝子型データとの関係を整理して執筆する予定である。
- 3) 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌への寄稿
 - ・特集「多発性内分泌腫瘍症ガイドブック」を班員で分担することになった。

8. 基礎研究に関する連携推進について

MEN 研究グループと共同で新たな治療開発を推進するにあたり、生体試料の提供は研究環境の基盤整備につながる。特に、遺伝子型と臨床情報の付随した生体試料は有用である。

医薬基盤研究所では、MEN 生体試料バンク構築に前向きな姿勢を示しており、来年度は MEN 細胞株の樹立を進めていくとの説明が班長よりなされた。質疑応答の中で、ある程度のバリエーションの試料があれば研究基盤としては十二分なこと、遺伝子型バリエーションにおいて未作製の試料を男女別々に作製すること、同じ変異で臨床症状の異なる患者の試料作製は最小限で行うことを確認した。今後は医薬基盤研究所と話し合いを行いながら試料作製のフローを確立することで合意が得られた。

9. ガイドブック編集について

原稿に関して、チャプター責任者のみが確認・修正の上、提出することとなった。グレーディングは班長に一任すること、文献のレベル表記は行わないこと、「MEN 変異」および「RET 変異」で語句の統一を図ることも併せて確認した。班長が取りまとめを行う予定である。

11. 来年度の活動（学術集会、患者支援）について

以下の予定につき確認した

- ・4/13 むくろじの会 患者会総会および勉強会（内容、講師は未定）、懇親会（浅間温泉みやま荘にて）
- ・7/27 もしくは7/2 平成25年度第1回班会議
- ・秋以降 市民公開シンポジウム

12. その他

1) 研究分担者の追加について

班長の異動があり、信州大学で引き続きデータベース管理を行うことから、信州大学医学部 遺伝医学・予防医学講座 福嶋義光教授を来年度の研究分担者に加えることが了承された。

2) 研究費の用途について

研究費の一部を当班における検査試薬費に充てることが了承された。

以上
記録 信州大学 山崎雅則

多発性内分泌腫瘍症診断の手引き

2012年9月11日

日本内分泌学会臨床重要課題

「多発性内分泌腫瘍症の診断実態調査と診療指針の作成」班

平成 22, 23 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 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

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」班

はじめに

多発性内分泌腫瘍症（multiple endocrine neoplasia：MEN）は種々の内分泌臓器および一部の非内分泌臓器に過形成，腺腫，癌を発症する常染色体優性遺伝性疾患である．本手引きでは多発性内分泌腫瘍症 1 型（MEN1）および 2 型（MEN2）をその対象疾患とする．

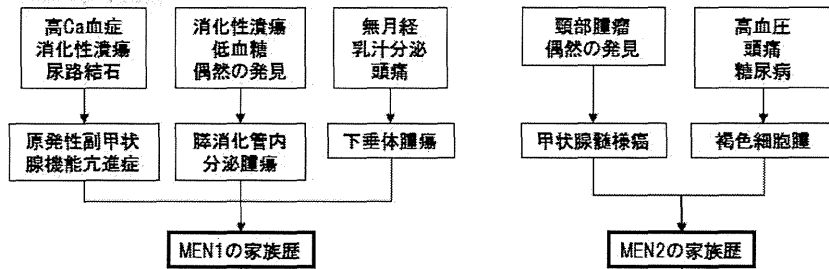
さまざまな内分泌腫瘍を発症した患者の中から MEN 患者を診断する重要性としては，1）MEN では散発性（非遺伝性）腫瘍とは異なる診断法や異なる治療方針が求められる，2）MEN と診断した場合には，診断の契機となった腫瘍以外の，他の併発病変の早期診断・早期治療を目的としたサーベイランスを行う必要がある，3）MEN は常染色体優性遺伝性疾患であり，ひとりの患者を MEN と診断することで，まだ診断されていない，あるいはまだ発症していない血縁者に対して関連病変の早期発見・早期治療を可能にする，ことがあげられる．しかしながら，すべての患者に対して MEN を念頭においた検索を行うことは効率的ではなく，可能性の高い患者を適切に抽出する必要がある．

診断アルゴリズムについて

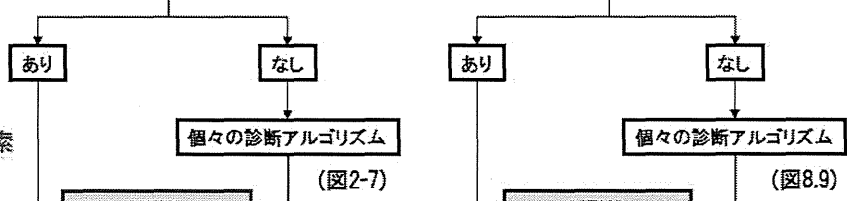
この手引きでは，MEN で発生する単一の病変を診断した際に，効率的に MEN1 もしくは MEN2 の有無を評価するためのアルゴリズムを提示している．個々の病変の診断が確定したのちに，それぞれの病変に対するアルゴリズムを用いて MEN の可能性を評価する．最終的には「MEN1（MEN2）」，「MEN1（MEN2）疑い」，「他の遺伝性腫瘍（疑いを含む，MEN2 のみ）」，「散発性腫瘍」に分類される（図 1）．

図1

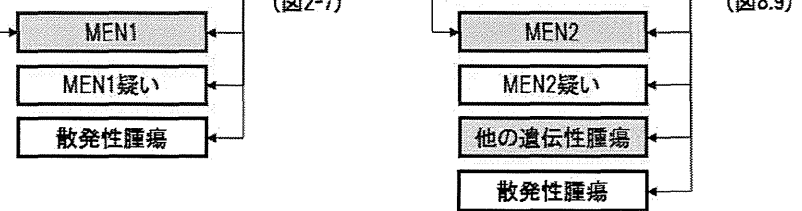
1. 個々の病変の診断



2. MENの可能性検索



3. MENの有無の判定



なお，MEN と診断された患者における個々の病変の治療に関しては，本手引きとは別個の治療に関する手引きを作成中であり，後日公開を予定している．

1. 多発性内分泌腫瘍症 1 型（MEN1）

臨床病変：

MEN1 で認められる主な病変を表 1 に示す．多くの腫瘍は良性であるが，膵内分泌腫瘍の一部と胸腺腫瘍は悪性化し，これらが予後決定因子となる．膵内分泌腫瘍では径が大きいほど肝転移のリスクは高い．また胸腺腫瘍はほぼ全例が悪性で早期に遠隔転移をきたす．

表1 MEN1 で発生する病変と浸透率

病変	浸透率
原発性副甲状腺機能亢進症	95%
膵消化管内分泌腫瘍	60%
下垂体腺腫	50%
副腎皮質腫瘍	20%
胸腺・気管支神経内分泌腫瘍	7%
皮膚腫瘍 ¹⁾	40%

1) 顔面血管線維腫, 結合組織母斑, 脂肪腫など

原発性副甲状腺機能亢進症, 膵内分泌腫瘍, 下垂体腫瘍患者のうちで MEN1 患者が占める割合はそれぞれ約 2-5%, 10%, 1-2%と推測される。

原因遺伝子：

腫瘍抑制遺伝子である *MEN1* 遺伝子の生殖細胞系列変異は, 家族例の約 90%, 散发例の約 50% に認められる。遺伝子変異の型と臨床像の相関はみられず, 同一家系内でも患者ごとに臨床像は異なる。(注: *MEN1* 遺伝子変異を認めない家系のごく一部にサイクリン依存性キナーゼインヒビター遺伝子 (*CDKN1B*, *CDKN2C*) の変異が報告されている。日本人ではまだ報告がない。)

診断基準：

以下のうちいずれかを満たすものを MEN1 と診断する。

- ① 原発性副甲状腺機能亢進症, 膵消化管内分泌腫瘍, 下垂体腺腫のうち 2 つ以上を有する。
- ② 上記 3 病変のうち 1 つを有し, 一度近親者 (親, 子, 同胞) に MEN1 と診断された者がいる。
- ③ 上記 3 病変のうち 1 つを有し, *MEN1* 遺伝子の病理性変異が確認されている。

MEN1 遺伝子変異が同定された患者の血縁者で, 発症前遺伝子診断によって変異が同定されたが, まだいずれの病変も発症していない者を「*MEN1* 変異保有未発症者」とよぶ。

臨床診断：

MEN1 の各病変はそれぞれ異なる時期に発症する。また初発症状は非特異的であり (消化性潰瘍, 尿路結石, 無月経等), 最初に出現した臨床症状を診察する可能性がある診療科は多岐にわたる。このため, 単一の MEN1 関連病変を診断した際には, 他の関連病変の有無について横断的な診療体制のもとで精査を進めることが本症の早期診断につながる。

診断後：

ひとたび MEN1 と診断がなされた場合には, 外科的治療, 薬物治療, 定期的なサーベイランス, 血縁者の発症前診断を含む遺伝子診断および遺伝カウンセリングなど, 横断的かつ長期にわたる医療の提供が必要となる。本症のように有病率が低く, かつ多領域にわたる横断的な医療を要する疾患においては, 本症の診療経験が豊富で, かつ遺伝子診断や遺伝カウンセリングを含めた包括的な診療体制が整備されている医療機関に患者を紹介したり, 診療の助言を求めたりするなどの配慮が望ましい。

以下に, 個々の病変が確認された患者における MEN1 検索アルゴリズムを示す。

図 2：原発性副甲状腺機能亢進症

図 3：ガストリノーマ

図 4：インスリノーマ

図 5 : 他の機能性腭内分泌腫瘍

図 6 : 非機能性腭内分泌腫瘍

図 7 : 下垂体腫瘍

付 1 : 図 2-7 の脚注

図2

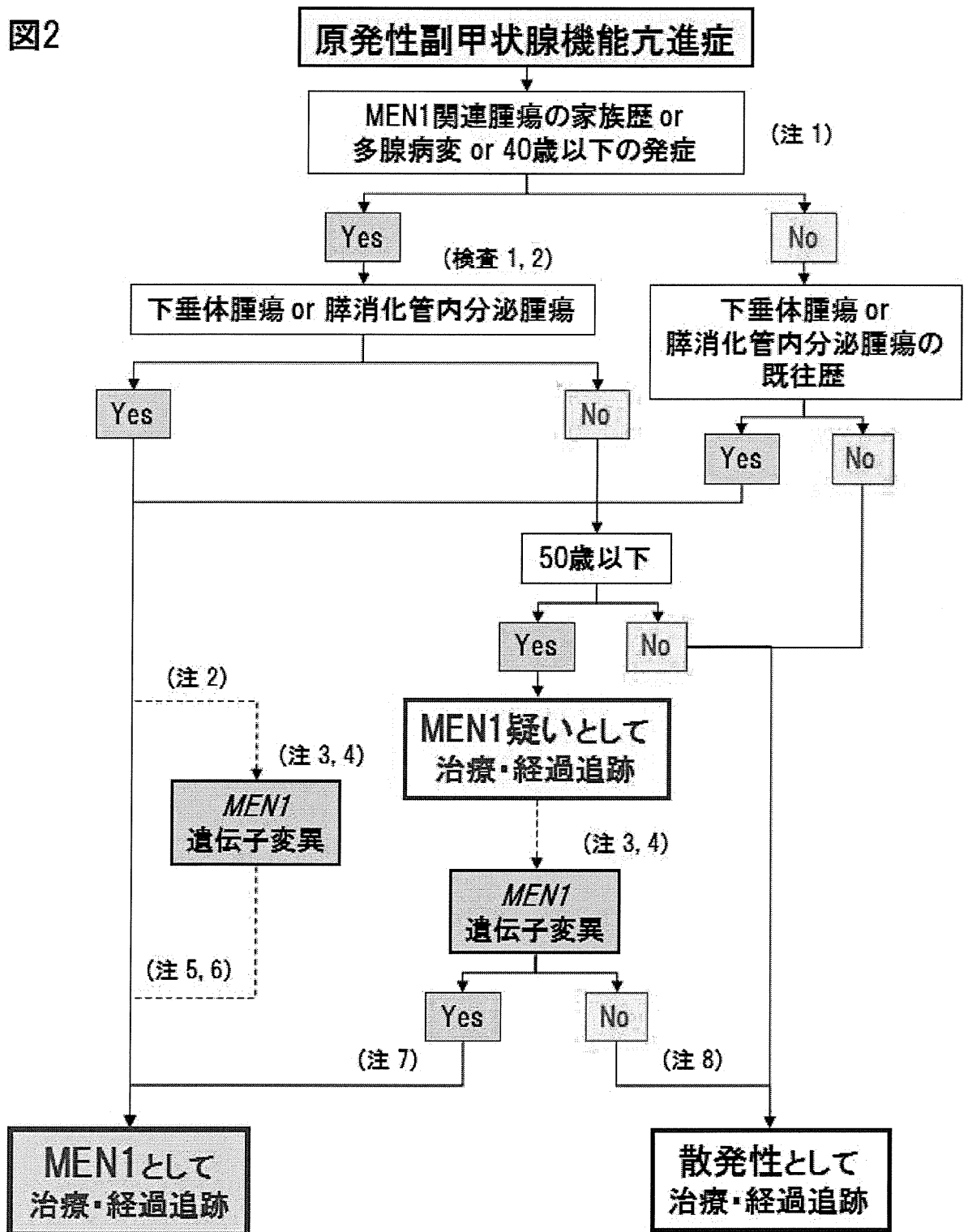


図3

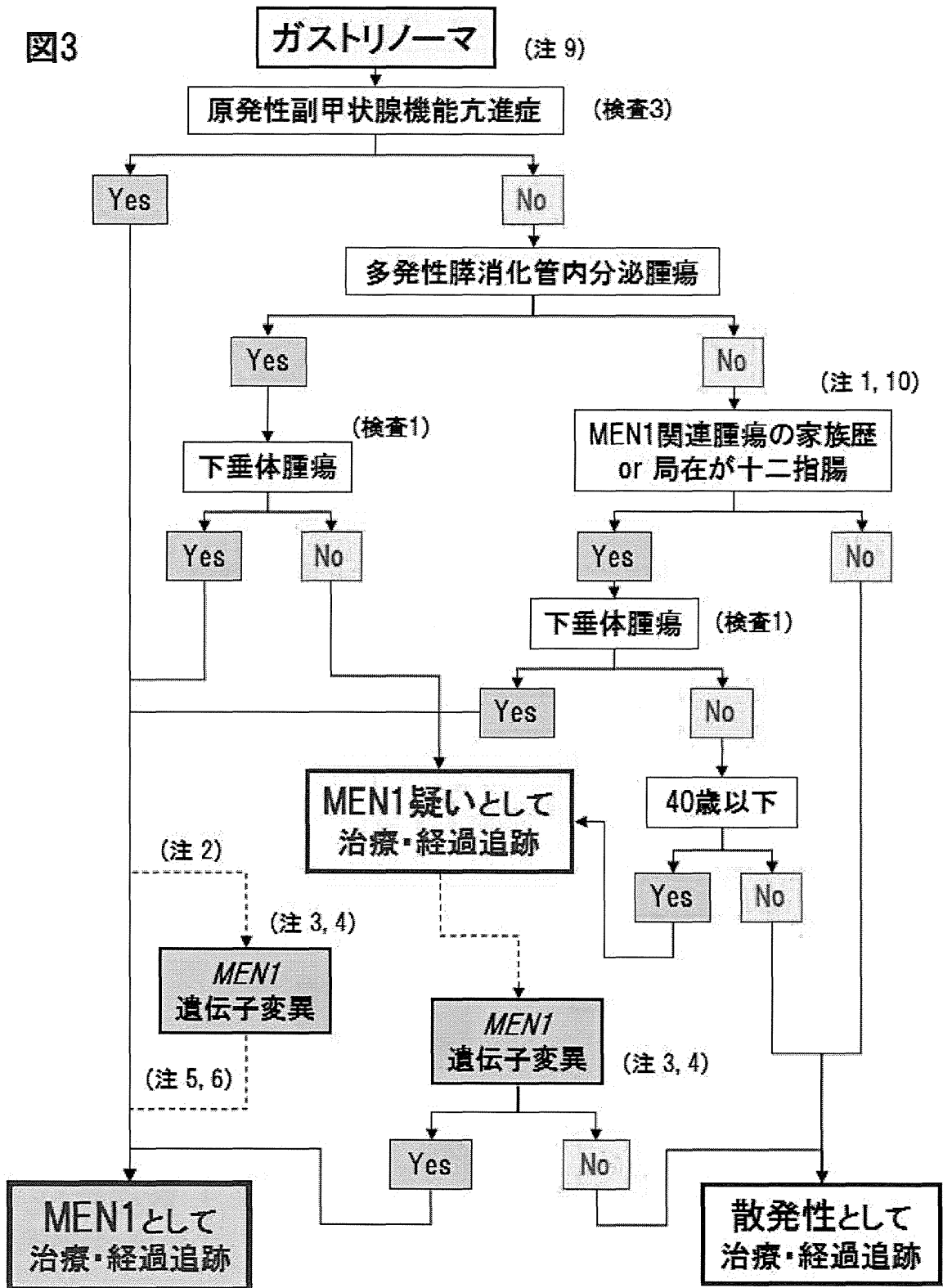


図4

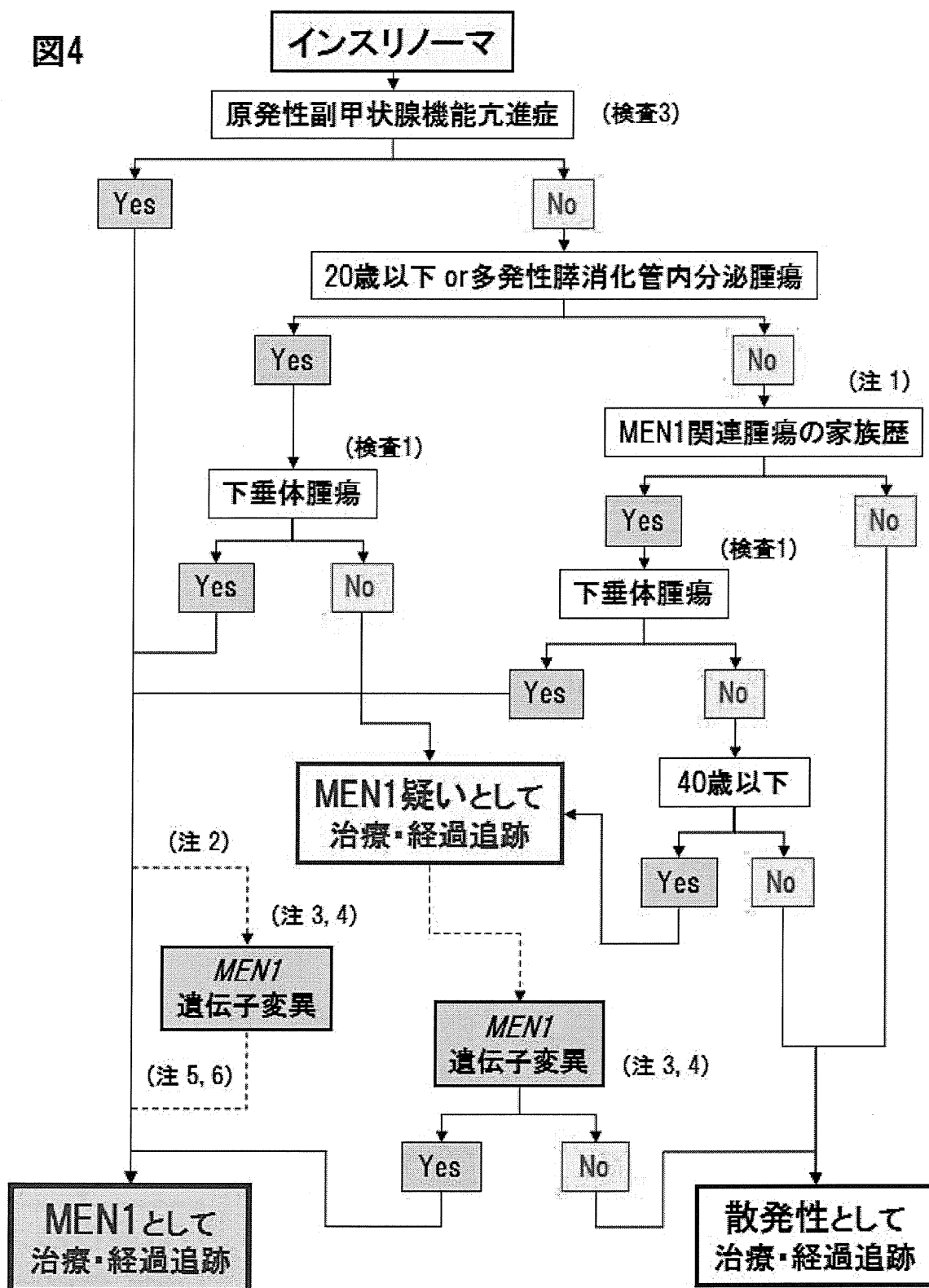


図5

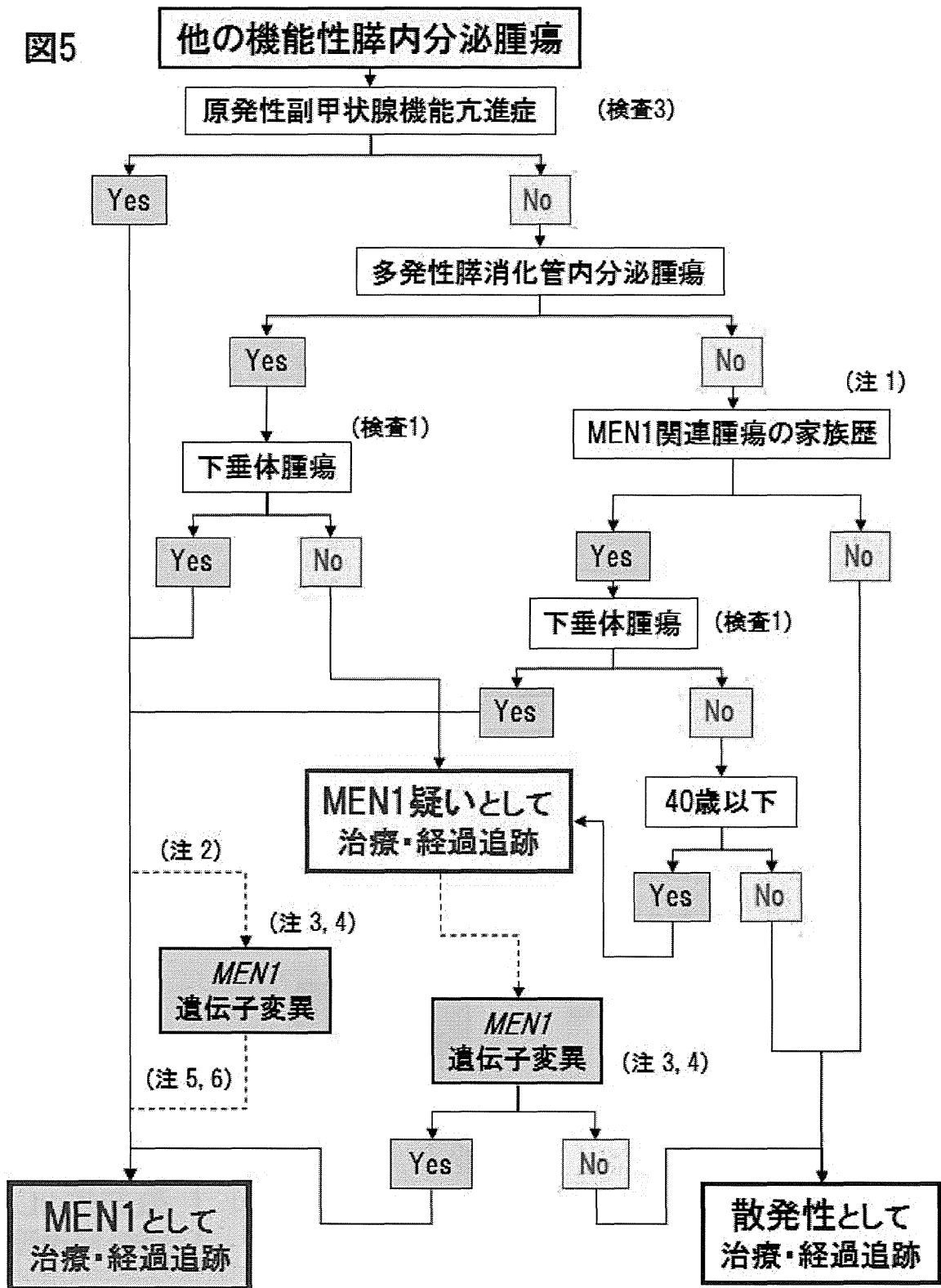


図6

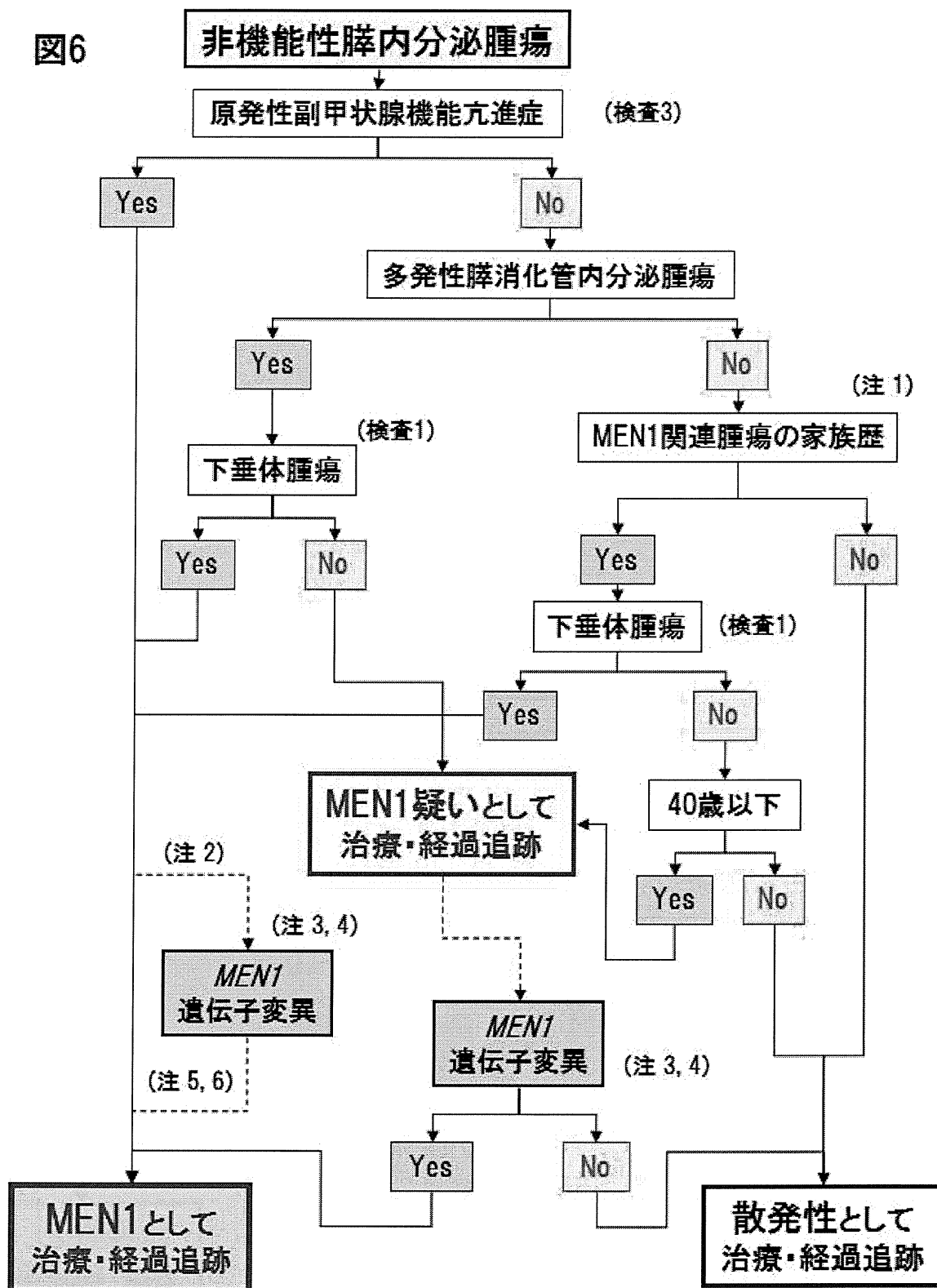
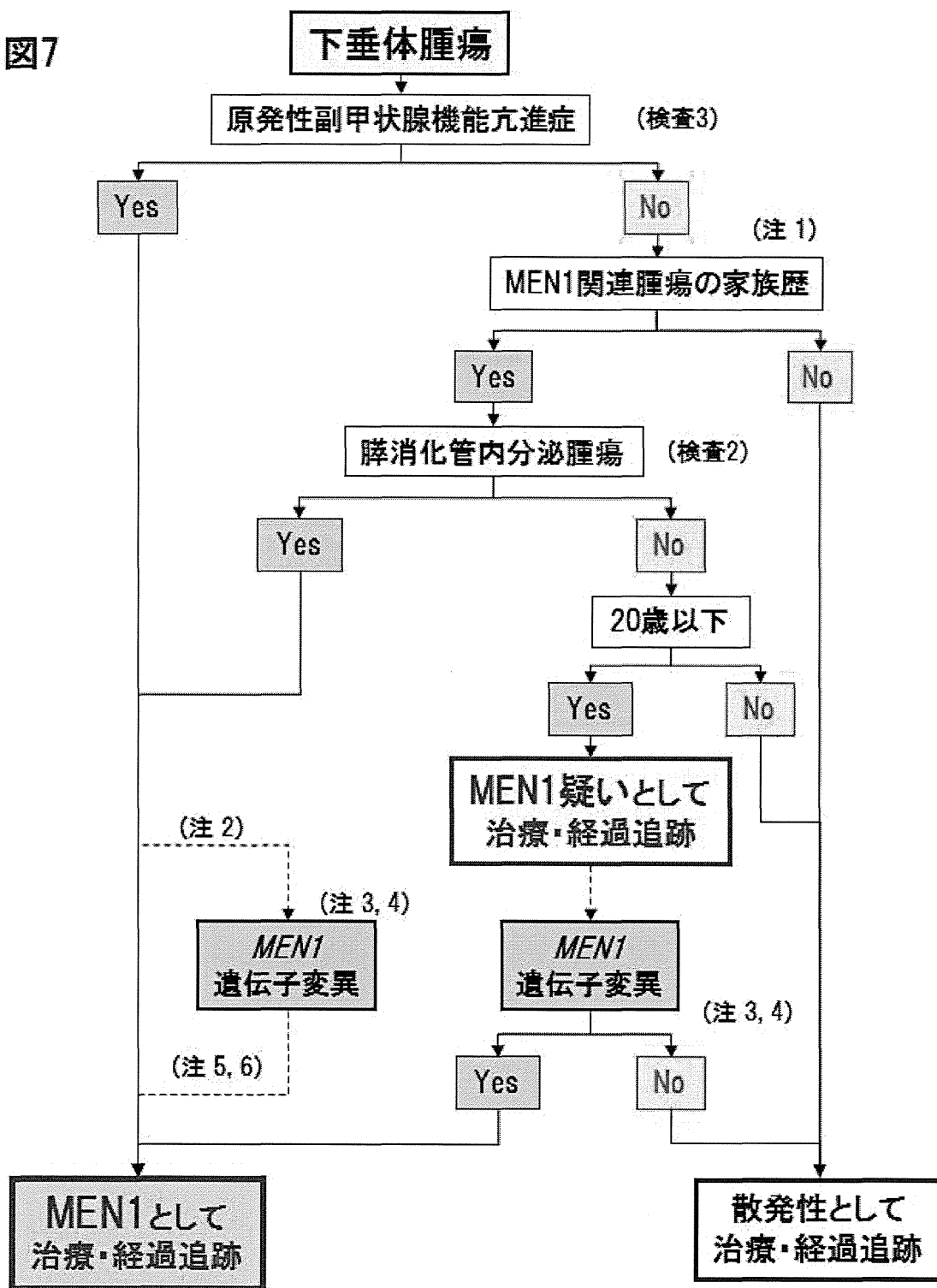


図7



付1：MEN1 診断アルゴリズム脚注

検査1：下垂体検索：プロラクチンおよびIGF-1測定。下垂体MRI。

検査2：膵消化管検索：空腹時インスリン，血糖，ガストリン測定。腹部CT。

検査3：副甲状腺検索：アルブミン補正血清CaおよびPTH(インタクトまたはホール)測定。MEN1の原発性副甲状腺機能亢進症では血清CaもしくはPTH値が正常上限にとどまる軽症例も少なくないので注意を要する。

注1：MEN1関連腫瘍は以下を含む。原発性副甲状腺機能亢進症，膵消化管内分泌腫瘍，下垂体腫瘍，副腎皮質腫瘍，胸腺・気管支神経内分泌腫瘍，皮膚腫瘍。

注2：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3：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4：保険未収載。

注5：診断基準の①に基づいて臨床的にMEN1と診断された患者は，変異陰性でもMEN1として扱う。

注6：CDKN1B，CDKN2C 遺伝子変異による家系が報告されている。

注7：家族性副甲状腺機能亢進症の一部を含む。

注8：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9：全ガストリノーマの25%はMEN1による。

注10：ガストリノーマの局在診断には選択的動脈内刺激薬注入試験 (SASI test) による評価を要する。

2. 多発性内分泌腫瘍症 2 型 (MEN2)

臨床病変：

MEN2 は臨床所見と家族歴に基づいて、MEN2A, MEN2B, 家族性甲状腺髄様癌 (familial medullary thyroid cancer: FMTC) に細分される。個々の病型では以下の病変を認める。甲状腺髄様癌は比較的進行が緩徐であり、日本人で報告された 10 年生存率は 90% を超えている。また年齢と進行度をマッチさせた比較では MEN2 と散发例で予後の差はないと考えられている。MEN2 における褐色細胞腫はほぼ全例が良性であり、遠隔転移や異所性発生はまれである。

表 2 MEN2 で発生する病変と浸透率

病型	MEN2A	MEN2B	FMTC
MEN2 に占める割合	85%	5%	10%
病変	浸透率		
甲状腺髄様癌	100%	100%	100%
褐色細胞腫	60%	70%	0%
原発性副甲状腺機能亢進症	10%	0%	0%
粘膜神経腫	0%	100%	0%
マルファン様体型	0%	80%	0%

甲状腺髄様癌、褐色細胞腫、原発性副甲状腺機能亢進症患者のうちで MEN2 患者が占める割合はそれぞれ約 20-40%、5-10%、1%未満と推測される。

原因遺伝子：

癌原遺伝子である *RET* 遺伝子の生殖細胞系列変異がほぼ全例で認められる。遺伝子変異はすべてミスセンス変異であり、変異コドンと臨床像に明瞭な相関が認められる。

診断基準：

1) 以下のうちいずれかを満たすものを MEN2 (MEN2A または MEN2B) と診断する。

- ① 甲状腺髄様癌と褐色細胞腫を有する。
- ② 上記 2 病変のいずれかを有し、一度近親者 (親, 子, 同胞) に MEN2 と診断された者がいる。
- ③ 上記 2 病変のいずれかを有し、*RET* 遺伝子の病原性変異が確認されている。

2) 以下を満たすものを FMTC と診断する。

家系内に甲状腺髄様癌を有し、かつ甲状腺髄様癌以外の MEN2 関連病変を有さない患者が複数いる。(注: 1 名の患者の臨床像をもとに FMTC の診断はできない。MEN2A における甲状腺髄様癌以外の病変の浸透率が 100% ではないため、血縁者数が少ない場合には、MEN2A と FMTC の厳密な区別は不可能である。MEN2B は身体的な特徴から MEN2A や FMTC と区別できる。)

RET 遺伝子変異が同定された患者の血縁者で、発症前遺伝子診断によって変異が同定されたが、まだいずれの病変も発症していない者を「*RET* 変異保有未発症者」とよぶ。

臨床診断：

MEN2 の各病変はそれぞれ異なる時期に発症する。また初発症状は非特異的であり (頸部腫瘍, 高血圧等), 最初に出現した臨床症状を診察する可能性がある診療科は多岐にわたる。このため, 単一の MEN2 関連病変を診断した際には, 他の関連病変の有無について横断的な診療体制のもとで精査を進めることが本症の早期診断につながる。

診断後：

ひとたび MEN2 と診断がなされた場合には, 外科的治療, 薬物治療, 定期的なサーベイランス, 血縁者の発症前診断を含む遺伝子診断および遺伝カウンセリングなど, 横断的かつ長期にわたる

医療の提供が必要となる。本症のように有病率が低く、かつ多領域にわたる横断的な医療を要する疾患においては、本症の診療経験が豊富で、かつ遺伝子診断や遺伝カウンセリングを含めた包括的な診療体制が整備されている医療機関に患者を紹介したり、診療の助言を求めたりするなどの配慮が望ましい。

以下に個々の病変が確認された患者における MEN2 検索アルゴリズムを示す。原発性副甲状腺機能亢進症が MEN2 の発見契機となることはほとんどない。

図 8：甲状腺腫瘍

図 9：褐色細胞腫

付 2：図 8, 9 の脚注

図8

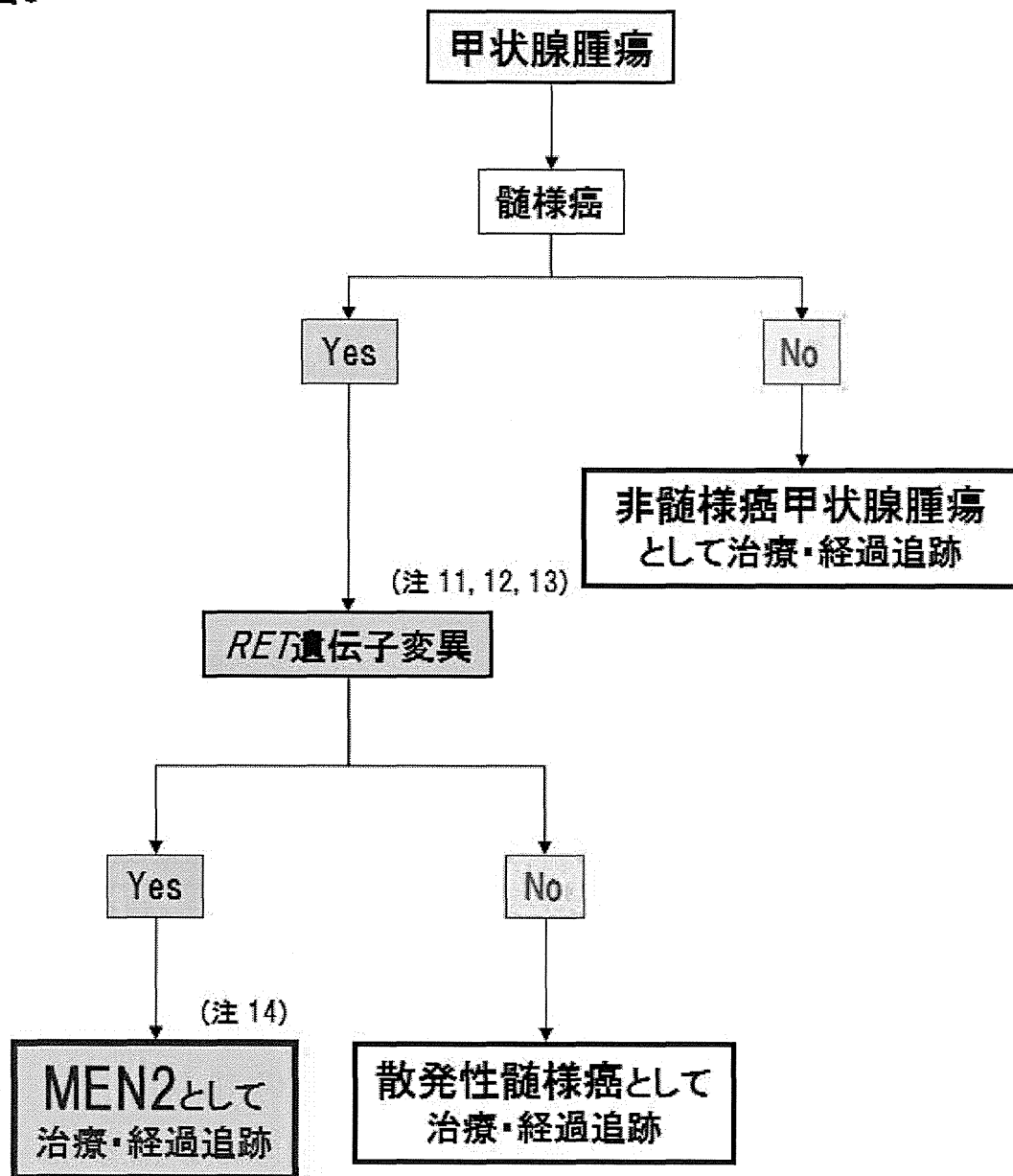
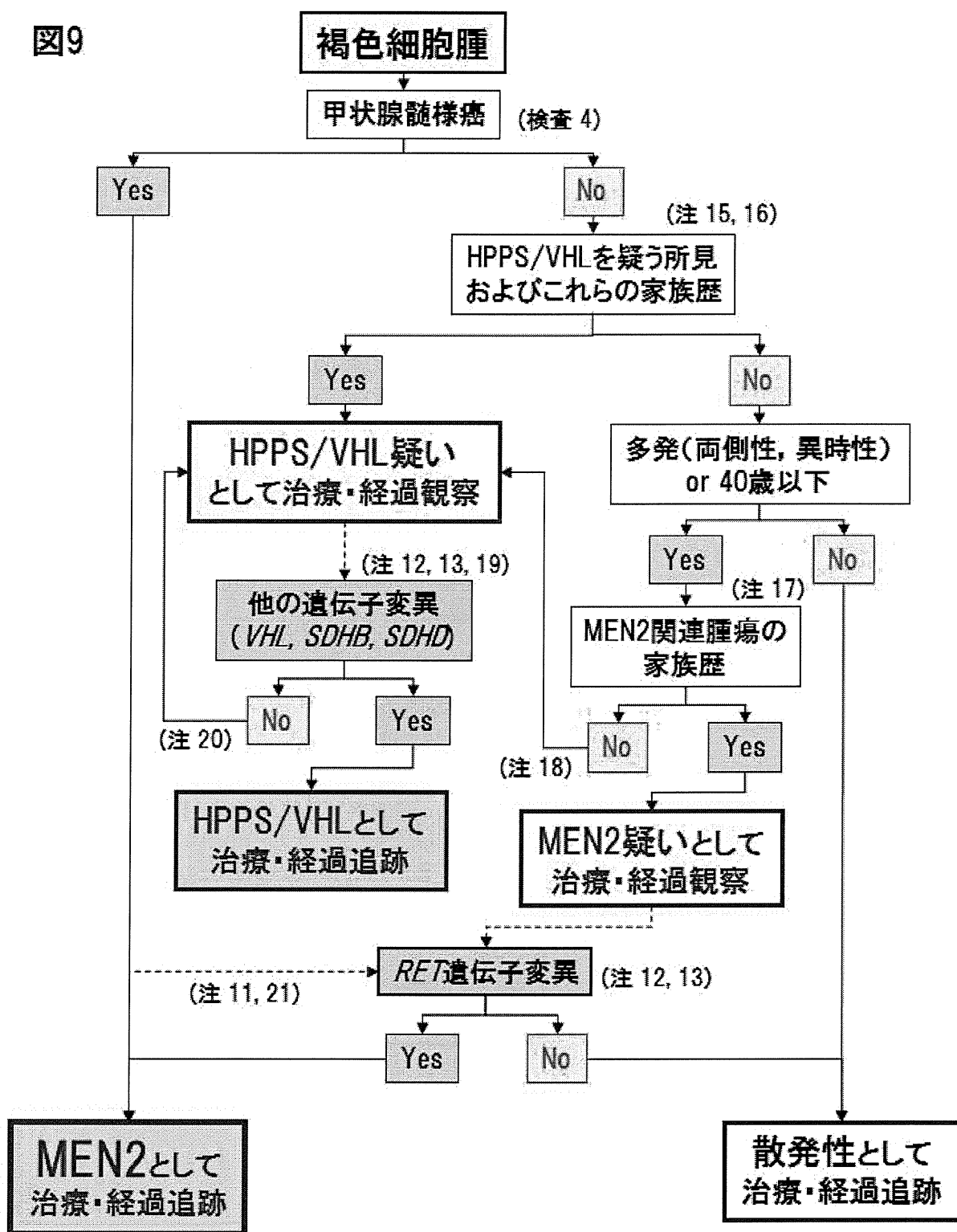


図9



付2：MEN2 診断アルゴリズム(図8, 9)脚注

検査4：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。最終的には細胞診による確定診断を要する。

注11：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12：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13：保険未収載。*RET* 遺伝学的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14：家族性甲状腺髄様癌を含む。

注15：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16：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17：MEN2 関連腫瘍には以下を含む。甲状腺髄様癌，褐色細胞腫，原発性副甲状腺機能亢進症。

注18：VHL の可能性を考慮する。

注19：臨床像に基づいて解析遺伝子を選択する。

注20：HPPS では変異陽性率が低いため，変異を認めなくても HPPS を否定できない。*VHL*，*SDHB*，*SDHD* 以外の，頻度の低い HPPS 関連遺伝子の変異の可能性も考慮する。

注21：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。



今日の目標

MENに関係ある薬について正しく知ろう

- ・ 何のための薬？
- ・ 誰に使う？
- ・ 薬の正しい使いかた：効果と副作用

タイトルの色とフォントについて

MEN1に関する話題

MEN2に関する話題

両方に関する話題

目的からみた薬の分類

MENに関係ある薬について正しく知ろう

- ・ 症状を改善するための薬
- ・ 不足するホルモンを補うための薬
- ・ 過剰なホルモン分泌を抑えるための薬
- ・ 腫瘍の増殖を抑えるための薬

目的からみた薬の分類

MENに関係ある薬について正しく知ろう

- ・ 症状を改善するための薬
- ・ 不足するホルモンを補うための薬
- ・ 過剰なホルモン分泌を抑えるための薬
- ・ 腫瘍の増殖を抑えるための薬

MEN1であらわれる症状

・ ホルモンによる症状

- 副甲状腺
副甲状腺ホルモン → 胃潰瘍、尿路結石、骨粗鬆症
- 下垂体
プロラクチン → 乳汁分泌
- 成長ホルモン → 高血圧、糖尿病、骨変化、顔貌変化
- 腸消化管
ガストリノーマ → 胃潰瘍、下痢
- インスリノーマ → 低血糖
- グルカゴノーマ → 糖尿病、皮疹、低アミノ酸血症
- 副腎皮質
コルチゾール → 高血圧、糖尿病、骨粗鬆症
- アルドステロン → 高血圧、低カリウム血症

・ 腫瘍による症状

- 下垂体腫瘍 → 頭痛、視野狭窄
- 内臓脂肪腫 → 腸管通過障害

MEN2であらわれる症状

・ ホルモンによる症状

- 甲状腺
カルシトニン → 基本的に無症状、進行すると下痢
- 副腎髄質
カテコラミン (アドレナリン、ノルアドレナリン) → 血圧上昇、発汗、動悸
- 副甲状腺
副甲状腺ホルモン → 胃潰瘍、尿路結石、骨粗鬆症

・ 腫瘍による症状

- 甲状腺髄様癌 → 頸部のしこり
- 粘膜神経腫 (2B) → 眼瞼外反、口唇・舌異物感

・ その他の症状

- 腸管蠕動不全 → 便秘、腹部膨満