

## 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で不足するホルモン

### 副甲状腺

副甲状腺全摘出+自家移植をしたが移植片がうまく働かない時

副甲状腺ホルモン不足で起きるのは低カルシウム血症

→ ビタミンDとカルシウム製剤を内服

副甲状腺ホルモンは注射薬、高価

### 下垂体

下垂体手術や放射線治療で正常な下垂体機能が低下した時

問題になるのは甲状腺刺激ホルモン (TSH) や副腎皮質刺激ホル

モン不足による甲状腺機能低下症、副腎皮質機能低下症

甲状腺ホルモンや副腎皮質ホルモンは必須のホルモン

補うのはTSHやACTHではなく、甲状腺ホルモン (チラーチン)

や副腎皮質ホルモン (コートリル)

### 膵臓

膵切除術をした時

不足が問題になるのはインスリン

全摘をしたらインスリン治療が必須、グルカゴンも出なくなるため

低血糖がおきやすい

## MEN2で不足するホルモン

### 甲状腺

髄様癌の手術では甲状腺全摘を行うので、甲状腺ホルモンの補充は不可欠

### 副腎皮質ホルモン

両側の副腎に褐色細胞腫ができて摘出を行った時

髄質はなくなっても大丈夫、一緒に失われる皮質が問題

髄質をとって皮質だけを残せる場合は補充がいらないかも

### 副甲状腺

MEN1の場合と同じ

## 不足するホルモンと補うホルモン

手術する場所	不足するホルモン	補充するホルモン
下垂体	副腎皮質刺激ホルモン 甲状腺刺激ホルモン 成長ホルモン	副腎皮質ホルモン 甲状腺ホルモン 成長ホルモン
甲状腺	甲状腺ホルモン	甲状腺ホルモン
副甲状腺	副甲状腺ホルモン	ビタミンD、カルシウム
膵臓	インスリン グルカゴン	経口糖尿病薬 インスリン
副腎	副腎皮質ホルモン	副腎皮質ホルモン

課長が不在になってもたいていはヒラ社員を補充

## それぞれの薬の特徴

ビタミンD (アルファロール、ワンアルファ) とカルシウム製剤

ビタミンDはカルシウムもリンも血中濃度をあげる

血中カルシウムとリンの値をみながら調節

甲状腺ホルモン (チラーチン、レボチロキシン)

内服量は安定 飲む時間がずれてもOK

副腎皮質ホルモン (コートリル、コートン)

生理的には朝高く夜低いので、朝もしくは朝と昼に内服

ストレス時 (熱、下痢、ケガなど) には内服量を増やす

成長ホルモン (ジェノトロピン、グロウジェクト)

小児で下垂体手術によって下垂体機能が低下した時 (ほとんどない)

成人でも成長ホルモン不足による症状がある時

自宅で皮下注射

経口糖尿病薬、インスリン

通常の糖尿病の治療と同じ

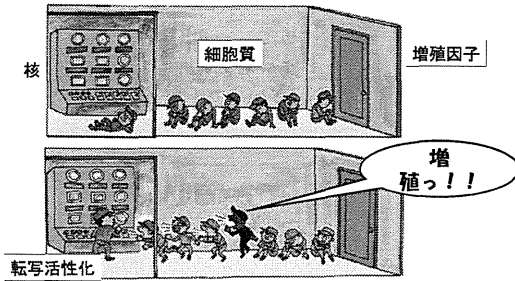
## 目的からみた薬の分類

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



### 増殖因子と伝言ゲーム

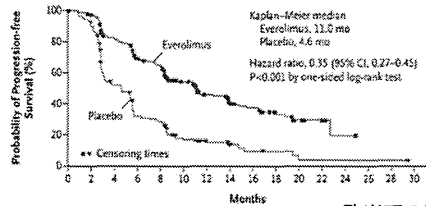


増殖因子がないのに伝言ゲームが始まっている

### 膵NETに対する分子標的治療

エベロリムス (アフィニートール)

Progression-free Survival, Local Assessment



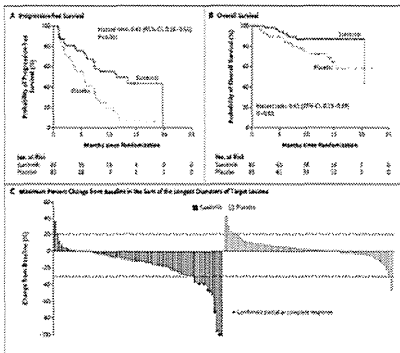
→ 欧米での適用拡大

Yao JC *et al* NEJM 364: 514, 2011.

### 膵NETに対する分子標的治療

スニチニブ (スーテント)

Target: VEGFR, PDGFR



Raymond E *et al* NEJM 364: 501, 2011.

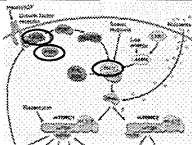
### 膵NETの内科治療：3製剤の比較

	サンドスタチン	スーテント	アフィニートール
無作為比較試験 (膵)	なし	あり	RADIANT-3試験
無作為比較試験 (消化管)	PROMID試験	なし	RADIANT-2試験
投与	4週ごと筋注	経口	経口
長所	副作用が少ない 使用経験が長い	生存期間の延長を証明	副作用が少ない
短所	注射薬である 延命効果の証明なし	副作用が高頻度	延命効果の証明なし
主な副作用	血糖上昇 胆石、便秘	骨髄抑制 皮膚・毛髪の変色 不整脈	間質性肺炎 感染症、口内炎 発疹、下痢

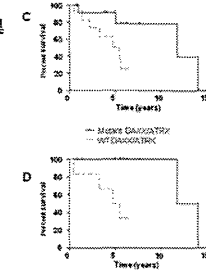
### 膵NETに生じる体細胞遺伝子変異

非遺伝性膵NET細胞で生じている遺伝子変異  
変異を生じている遺伝子数 平均16

	P-NET (%)	PDAC (%)
<i>MEN1</i>	44	0
<i>DAXX</i> , <i>ATRX</i>	43	0
Genes in mTOR pathway	15	0.8
<i>TP53</i>	3	85
<i>KRAS</i>	0	100
<i>CDKN2A</i>	0	25
<i>TGFBR1</i> , <i>SMAD3</i> , <i>SMAD4</i>	0	38



*MEN1*, *DAXX*/*ATRX*に変異があるほうが予後がよい



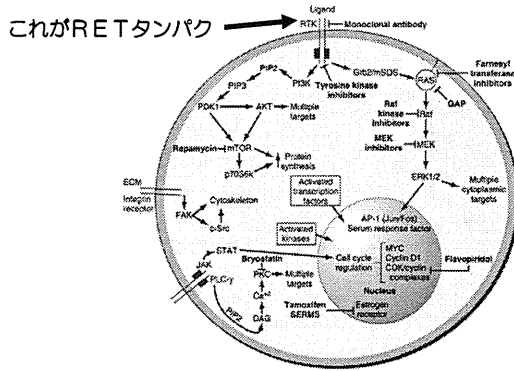
Jiao Y *et al* Science 331: 1199, 2011.

### 進行髄様癌に対する抗がん剤

効果は限定的、積極的には推奨されない  
下痢などの随伴症状の改善には有効なことがある

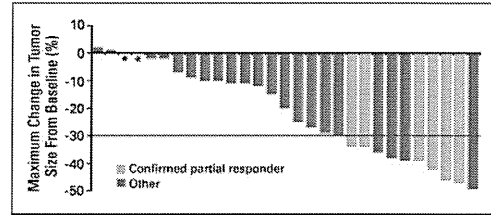
	奏効率 (%)
ドキソルビシン	25
ドキソルビシン+シスプラチン+ビンデシン	10
ドキソルビシン+ストレプトゾシン	15
ダカルバジン+5-FU	15-30
サイクロフォスファミド+ピンクリスチン+ダカルバジン	28

### RETと細胞の増殖



### 進行髄様癌に対するこれからの薬

バンデタニブ  
カボザチニブ  
スニチニブ



副作用：間質性肺炎、不整脈、下痢、  
皮疹、吐き気、倦怠感

Wells SA Jr et al JCO 10: 767, 2010.

### たまたま見つけたフログ

期待していたバンデタニブだけど...

2010年08月17日 | 甲状腺癌

以前にブログに書きました分子標的薬のバンデタニブですが、どうやら僕には効かないんじゃないかと思っています。

ネットで調べてみると、髄様癌が遺伝性の場合に顕著な効果があるとのこと。僕は遺伝性ではなく、俗に言う散発性なので(病院で遺伝子検査してもらった)効果があるかどうかは不明です。今現在、僕がアクセスできる範囲の治療情報を読んだ限りでは、散発性の患者も治療対象になっているようです。

しかしながら、この薬がターゲットとしているのはRETという遺伝子で、この遺伝子に異常がある場合のみ薬が作用するのです。そして、僕は遺伝子検査の結果、RETには異常がないことが分かっています。なので、おそらく僕には効果が無いでしょう。

ちょっと残念です。

でも、RETに異常があればあったで、もっと残念なことが起こりますので、まだよかったのかもしれません。なぜなら、この甲状腺髄様癌がもし遺伝性であった(RET遺伝子に異常があった)場合、その人の子供は100%髄様癌を発症します。なので、遺伝性髄様癌患者の子供は、まだ小学生くらいのうちに甲状腺を全摘出するそうです。もしそうして発症を免れたとしても、遺伝子はそのままですから、その子供の子供もまた髄様癌を100%発症します。

### 最大の武器は相手を知ること

患者・家族が集まる意義

病気を正しく知る

情報を共有する

自分の健康について「学ぶ」場を持つ

病気と上手に付き合う気持ちを持つ

自分だけではないということ

ひとりであるより仲間がいたほうがいい

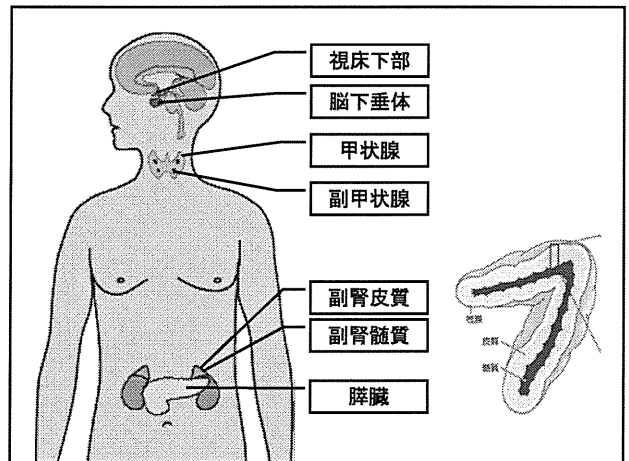
お互いの経験や智恵を共有する

病気を克服する環境を作り出す

医療者に向けてのメッセージ

行政に向けてのメッセージ

### 資料編



## ホルモン社会の階級制度

ホルモンには上下関係がある

- 部長 命令するだけ
- 課長 部長の命令をヒラ社員に伝える
- ヒラ あちこちでせっせと働く

住所	役職	副腎班	甲状腺班	性腺班	成長班	乳組
視床下部	部長?	GRH	TRH	LHRH	GRH	(dopamine)
		↓	↓	↓	↓	↓
下垂体	課長?	ACTH	TSH	LH, FSH	成長ホル モン	プロラクチン 部下がいない
		↓	↓	↓	↓	↓
いろいろ	ヒラ	コルチゾ ール	T3, T4	性ホルモン	IGF-1	

## ホルモン社会の掟

ホルモン社会の大原則

分をわきまえる

- 命令がなければ働かない
- 命令されなくなれば仕事をやめる
- 部下が仕事をしている時は上司は口をはさまない

フィードバック機構

## 雑談編

## どうして美ヶ原には「塩ヶし場」があるのか



動物が海から陸に上がるためには、

重力に対抗できる血圧維持 (魚類の血圧は10-15 mmHg)

血圧維持の方法

細胞外液の保持

外液の保持 = ナトリウムの保持

陸に上がるということは、ナトリウムをとりにくくなるということ

哺乳類が血圧維持に必要なナトリウム量

## カルシウムの話

教科書を見ると...

副甲状腺ホルモン : 骨からの動員, 腎排泄抑制により血中Ca濃度を上昇させる  
カルシトニン : 骨, 腎に作用して骨吸収を抑制し, 腎排泄を促進する

血清中Ca濃度 8.5~10.0 mg/dL

海水中Ca濃度 38~42 mg/dL

大気中Ca濃度 ゼロ



サカナにとっての大問題・・・いかにカルシウム上昇を防ぐか

カルシウムを上げないしくみが必要

ヒトにとっての大問題・・・いかにカルシウム低下を防ぐか

カルシウムを下げないしくみが必要



## ホルモンは微量で働く

血中ホルモン濃度の基準値

成長ホルモン (GH)	< 0.42 ng/mL
乳汁分泌ホルモン (PRL)	3.6 - 12.8 ng/mL
副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)	7.4 - 55.7 pg/mL
抗利尿ホルモン (ADH)	0.3 - 3.5 pg/mL
甲状腺ホルモン (Free T3)	2.3 - 4.3 pg/mL
副甲状腺ホルモン (Whole PTH)	9 - 39 pg/mL

ところで 1 pg/mL ってどのくらい?

### 1 pg/mLの砂糖水を作れ!

砂糖 1 グラムを全量溶かして 1 pg/mLにする。  
必要な水の量を測る容器で適当なものは?

- 1) 家庭の浴槽
- 2) 美ヶ原温泉の大浴場
- 3) 50 m スイミングプール
- 4) 東京ドーム
- 5) 諏訪湖
- 6) どれでもない



### 1 pg/mLの砂糖水を作れ!

砂糖 1 グラムを全量溶かして 1 pg/mLにする。  
必要な水の量を測る容器で適当なものは?

$$1 \text{ pg/mL} = 1 \text{ g}/10 \text{ 億 L}$$

- 1) 家庭の浴槽
- 2) 美ヶ原温泉の大浴場
- 3) 50 m スイミングプール
- 4) 東京ドーム
- 5) 諏訪湖
- 6) どれでもない

問題外  
問題外  
約400杯  
約0.8杯  
約1/60杯

でも容器としてどうよ?

## アンケートのまとめ

「総会・またはむくろじの会で話しあってほしい事やとりあげてほしい事」

○ 医学的立場での過去・現在・未来の過程等をお話しいただければと思います。

○ 入会したばかりなので良くわかりません。

○ MENってどんな病気?といったようなパンフレットを作ってほしい。

○ 総会に出席したいのですが、遠方のため家をあけることができません。

総会とまでは言いませんが患者会を地域別に3～4地域に分け年に一回でもお食事会とかどうでしょうか。

○ 昨年12月に承認されたアフィニトールについて、その経過報告(国への)検査について少し不安に思っています。毎週の肺のレントゲンが、1ヵ月義務づけられ、2ヵ月目からは隔週になっています。肺炎予防という説明を受けましたが、日本と言う国は、放射線を治療目的なら、どれだけでも浴びせてOKの印象を受けます。実母がこの薬を試用してみる決心をして12月から行っていますが、私としては悶々としています。私自身も5年経過した以降も10年は毎年そしてその後は隔週年で、CT検査を受けた方が良いと主治医にいわれて昨年で7年目ですが、受けました。ところが今までは薬剤を入れて、血管が痛くなったことはないのに3回も場所を変えないと入りませんでした。血糖値が週3回は、夕食後200を超えていることが分り食事に気をつけ、食べる量を少なくしています。糖尿病は血管がもろくなってくると栄養士さんに言われ恐ろしいです。薬剤注入の痛みがひっかかります。今までどうりCTを毎年受けるのも老化を早めると思います。放射線の影響という科学的な根拠がデーターとしてありません。いろいろとお世話になりありがとうございます。

「どのような内容の勉強会を希望されますか」

○ 質問の時間を組み入れてほしい

○ 入会したばかりなのでよくわからず、特にありません。

○医療費の話し、医療費がかからないようにする手立てとか、後で、戻る医療費とか、結構かかるので、少し参考にしたいと思います。

○再発や予後について不安を感じていますので、何か情報を得たいのですが。

○①ホルモンについて

多臓器にホルモンの異常がわかり、今まで、聞いた事のない名前を知るようになりましたが、もう一度しっかりと学びたいと思います。

○②再発について

○むくろじの会があってよかったと思っています。お世話してくださる皆様に感謝です。ありがとうございました。今年も皆さまにお会い出来る事を楽しみに参ります。

「むくろじの会に希望することはどんなことですか」

○通院している病院の先生(耳鼻咽喉科・内科)が多発性内分泌腫瘍症(MEN)について勉強されるよう働きかけてほしい。例えばパンフレットなど。

○大変だと思います。お願いいたします。

○新しい医療の情報を伝えてほしい。

「ニューズレターの内容や掲載してほしい事をお書き下さい」

○特にありません

○会員の方たちが日頃感じている事や、ニューズレターを読んで感じた事などを投稿してもらい「会員の声」みたいなコーナーをつくり載せる。

○会員さんの体験談、、、お話ししていただけるかたに限られると思いますが、、、何かの参考になればよいかと思います。

○賛助会員の先生方の近況を載せてください。



「ホームページについて（コンテンツや掲示板など）感想を聞かせてください」

○特にありません。

「その他なんでもお書きください」

○毎回役員の皆様また櫻井先生、研究室の皆様には、大変お世話になりありがとうございます。どうぞこれからも十分お体に気をつけられ益々のご発展をお祈り申し上げます。

○MENのパフレットをあらゆる病院で取り入れてもらいたいものです。

○カルシトニン、CEAの数値が高いのが分り、甲状腺髄様癌の転移の可能性があると知ってから、ネットで色々調べるまで「むくろじの会」があることを知りませんでした。MENという病気のことを知らない人もまだ多いと思います。

○我が家は8区画の分譲地内にあるのですが、番地も殆ど変わらず名字も一字違いのかたがいらしゃって、郵便物の誤配がたまにあったのですが、気にとめずにいましたところ、雑誌がそちらのお宅に誤配されてしまいました。封筒について大学名だけならともかく遺伝とか病名とかの記載は万が一誤配ということが起きた場合プライバシーの問題もありますので、その時ばかりはクレームを入れてそれからは誤配がなくなりました。

厚生労働科学研究費補助金

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

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

「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 所属 愛知医科大学 乳腺・内分泌外科 役職 教授

### 研究要旨

診療ネットワークの充実と可視化：一般病院から 10 才代の低血糖発作で緊急搬送されたインスリンノーマ症例の検査・治療方針について、問い合わせを受けた。本研究班が運営するメーリングリストで全国の専門家に個人情報がわからないように症例呈示したところ、複数の専門家の意見を得られた。その助言をもとに遺伝学的検査を含む諸検査が実施され、治療方針が本人・家族に提示された。その結果、治療は本研究班の研究分担者が所属する専門施設で行われることになった。治療終了後は紹介元の病院へ戻り経過観察されている。本研究班が構築したネットワークを利用したコンサルテーション、紹介システムが役に立った 1 例だった。

MEN2 の褐色細胞腫 212 例の発症時期・発症年齢・手術時期・手術年齢・発端者か否か・RET 変異コドンについて、登録データを再確認・再分析した。MEN2 の褐色細胞腫は、発端者を除く家族構成員での浸透率を計算したところ、RET 遺伝子変異により浸透率に大きな違いがあることが判明した。欧米から従来報告されていた結果と大筋では相違ない結果であったが、特にコドン 634 変異では年齢とともに浸透率が上昇しつづけ、77 才で 88% と高い浸透率となるデータが得られた。コドン 634 の変異アミノ酸による浸透率の違いも集計したところ、アルギニンへの変異がもっとも浸透率が高いという結果であった。欧米で多く報告されているトリプトファンへの変異例は本邦の集計では 1 例も認められなかった。

### A. 研究目的

診療ネットワークの充実と可視化：専門家が少ない MEN の診療について、一般病院で専門家にコンサルテーションできるネットワークシステムを構築する。

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、予後などの全国規模の集計データを解析し、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。

病院からの症例相談に対応する体制を整えた。

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、個別に問い合わせたデータを確認・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。

### B. 研究方法

診療ネットワークの充実と可視化を構築する前段階として、MEN コンソーシアムに参加している医師のメーリングリストを作成し、一般

### C. 研究結果

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 T 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 T 市民病院で診断をすすめ、また MEN コンソーシアムを通じた遺伝子検査を野口病院で実施し、MEN1 型変異も同定された。手術治療は T 市民病院から MEN 手術経験の豊富な MEN コンソーシアムのメンバーである N 大学病院へ紹介され実施された。治療終了後は紹介元の T 市民病院へ戻り経過観察されている。

MEN2 の登録症例 493 例のうち褐色細胞腫有りは 212 例であった。発端者を除く家系構成員による浸透率は、コドン 634 変異で 30 才:25%, 50 才:52%, 77 才:88%であった。最高齢は 75 才で手術された。コドン 918 変異はほとんどが発端者だが 56 才までに 100%が褐色細胞腫を発症した。コドン 634, 918 以外の変異では、浸透率は最大のものでも 32%だった。

#### D. 考察

地域の市民病院へ意識消失発作で救急搬送された若年女性が、稀少疾患である MEN と比較的短期間で鑑別診断、確定診断、手術治療と進むことができたのは、本研究班が構築した診療ネットワークを利用できたからであったと考えられる。このような診療ネットワークを全国レベルで構築することが MEN の診療レベルの向上に寄与する。

今回の集計では MEN2 における褐色細胞腫は、コドン 634 変異では甲状腺髄様癌と同じく大多数の症例において褐色細胞腫を発症するリスクがあり、終生褐色細胞腫のスクリーニングを継続する必要があると考えられた。

#### 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. 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, Imai T, Kikumori T, Horiuchi K, Okamoto T, Uchino S, Kosugi S, Suzuki S, Suyama K, Yamazaki M, Sato A: Thymic neuroendocrine tumor in multiple endocrine neoplasia type 1: female patients are not rare exceptions. Clin Endocrinol (Oxf), 78:248-254, 2013
- 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, Urano 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) Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Urano 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.
- 5) 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
- 6) 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.
- 7) 川井久美, 今井常夫, 高橋雅英:多発性内分泌腫瘍症 (MEN). 病理と臨床 29:711-717,

2011

2. 学会発表

- 1) 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.

- 2) 第 85 回日本内分泌学会学術集会 シンポジウム発表 2011 年 4 月 19 日 MEN の Update MEN の治療 菊森豊根, 今井常夫

H. 知的財産権の出願・登録状況

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）  
分担研究報告書

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

「MEN の遺伝子解析に関する研究」

研究分担者 内野真也 所属 医療法人 財団 野口記念会 野口病院 役職 外科部長

### 研究要旨

MEN 診療指針の策定に向けたデータベース構築にあたり，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 16 例（当院症例 3 例，本研究グループ参加施設からの依頼症例 13 例），RET 遺伝学的検査は 34 例（当院症例 6 例，本研究グループ参加施設からの依頼症例 28 例）である．

また，当院症例の MEN2 の 2 例について新たな家系として MEN コンソーシアムへデータ登録を行い，これまで登録した MEN1 の 49 例と MEN2 の 86 例と合わせ，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，分子遺伝学的検査の質を保証するために必要な配慮について検討し，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，本研究グループ参加施設から依頼を受けた症例の MEN1 遺伝子および RET 遺伝子の遺伝学的検査の実施，MEN1 あるいは MEN2 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 8, 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，MEN1 あるいは MEN2 と確定した当院症例についてはデータベー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。パソコンは施設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MEN1遺伝学的検査13例（発端者診断12例、保因者診断1例）、RET遺伝学的検査28例（発端者診断12例、保因者診断16例）であった。このうちMEN1遺伝子変異を5例（38%）、RET遺伝子変異を13例（48%）に認めた。当院症例においては、MEN1遺伝学的検査3例（発端者診断3例）、RET遺伝学的検査6例（発端者診断5例、保因者診断1例）であった。このうちRET遺伝子変異は2例（33%）に認められ、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。MEN1遺伝子変異は認められなかった。

また、検出された遺伝子変化についてはデータベースおよび既報告論文を用いて入念に調査し、変異かどうか解釈・評価した上で報告書に記載し依頼元医師に報告するようにした。稀な遺伝子変化については参照した文献の情報も報告書に記載するなど、より理解しやすい報告書の作成を心がけた。

### D. 考察

稀少疾患の分子遺伝学的検査で検出される遺伝子変異の種類は数多く存在し、全く報告されていないものが検出されることも多い。よって、検出された新規の変化を解釈するために多大な労力を必要とする。当院では新規の遺伝子変化についてはHGMDやNCBI dbSNP, PubMedなどのデータベースを用いて検索を行っている。また、病因を疑うが確定できない遺伝子変化については罹患・非罹患の他の家族の遺伝学的検査や臨床検査を実施する場合もある。

このように検出された遺伝子変化の解釈には検査実施そのものよりも困難を伴う場合がある。

また、報告書への記載について、病因とはならない既知のpolymorphismが依頼元医師に変異と混同されるような表現は避けなければならない。報告書の記載を誤って解釈した担当医から患者へ誤った説明がなされ、それに基づいて医療がなされると医療過誤を招きかねない。特にRET遺伝子ではhotspotと近接する既知のpolymorphismがいくつかある。当院では依頼元医師に変異と混同されないよう報告書の備考欄にpolymorphismの情報を記載するなどしている。また添付したシーケンスデータには視覚的にも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MEN1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、分子遺伝学的検査における結果の解釈と報告書への記載方法についてはさらに日々検討を重ね、質の高い検査を提供できるよう努めたい。

### 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, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Uruno T, Horiuchi K, Miyauchi A, Imamura M: MEN Consortium of Japan. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. : Clin Endocrinol (Oxf). 2012 Apr;76(4):533-9.
- 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 the database of the MEN Consortium of Japan. : Endocr J. 2012;59(10):859-66.
- 3) Yamazaki M, Suzuki SI, 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, MEN Consortium of Japan. MEN Consortium of Japan. Delay in the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1: typical symptoms are frequently overlooked. : Endocr J. 2012 Sep 30;59(9):797-807.
- 4) 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. 2012 Jun;36(6):1241-6.
- 5) 内野眞也, 伊藤亜希子, 渡邊陽子, 脇屋滋子, 首藤茂, 野口志郎. 【遺伝医療としての MEN(多発性内分泌腫瘍症)】 国内における多発性内分泌腺腫瘍症(MEN)の遺伝学的検査の現状と新しい治療法, 家族性腫瘍 12(1), 7-11, 2012.
- 6) 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(3), 347-353, 2012.
- 7) 内野眞也. 【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】 多発性内分泌腫瘍症 2 型集計結果. 日本外科学会雑誌 113(4), 362-367, 2012.
- 8) 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(3), 189-192, 2012.
- 9) 5. 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(1), 73-78, 2012.
2. 学会発表
- 1) 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.
- 2) 内野眞也, 鈴木眞一, 岡本高宏, 今井常夫, 小杉眞司, 櫻井晃洋, 今村正之, 宮内昭. MEN コンソーシアム. 第 45 回日本甲状腺外科学会学術集会, 横浜, 2012 年 10 月 4 日-5 日.
- 3) 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日本の MEN2 に伴う甲状腺髄様癌の現状. 第 57 回日本人類遺伝学会, 東京, 2012 年 10 月 24 日-27 日.
- 4) 内野眞也, 木原実, 岡本高宏, 宇留野隆, 宮部理香, 今井常夫, MEN コンソーシアム. MEN コンソーシアムデータに基づく日本における MEN2 の現状. 第 24 回日本内分泌外科学会, 名古屋, 2012 年 6 月 8 日-9 日.
- 5) 伊藤亜希子, 内野眞也, 渡邊陽子, 脇屋滋子, 首藤茂, 野口志郎. 遺伝学的検査結果の報告書の違いから生じる医療過誤を防止するには. 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.
- 6) 首藤茂, 内野眞也, 樋口まる美, 渡辺弘子, 伊藤亜希子, 野口志郎. 家族性疾患における家系図の運用について. 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。

会，大阪，2012年6月15-16日。

- 7) 鈴木嘉美，工藤絵里，河野沙織，樋口まる美，渡辺弘子，首藤茂，内野眞也：遺伝的な問題を抱える患者への看護を振り返るある一人の対象患者からのインタビューより。第18回日本家族性腫瘍学会学術集

H. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む。)

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）  
分担研究報告書

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

「MEN 診療における集団と個」

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

研究要旨

多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブックの分担執筆，学会啓発活動，臨床研究を行った。これらは患者とその家族の健康アウトカム向上に役立つことが期待できる。今後，診療にかかわる未解決の課題に対してエビデンスを構築するとともに，貴重な症例報告を通じて患者の物語を学ぶことが大切である。

A. 研究目的

多発性内分泌腫瘍症（MEN）はその基本となる構成病変が多岐にわたり，かつその他にもさまざまな病変を伴う。MENの診療には高度に専門的な知識と技量を要するが，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る。本研究の目的はMENに悩む患者とその家族の健康アウトカムを高めることである。

B. 研究方法

1) 診療ガイドの作成

わが国におけるMENの現状を把握し，かつ海外の趨勢を鑑みて，診療の標準化を図るため診療ガイドの作成を行う。研究分担者と協力者は収集したエビデンスをもとに分担執筆を行う。

2) 学会啓発活動

学会集会への参加を通じて，MENの診療に関する知識の啓発を図る。

3) 臨床研究

MENの診療において究明すべき課題を探り，臨床研究を行ってその解決を図る。

C. 研究結果

1) 診療ガイドの作成

研究班が作成を進めているMEN診療ガイドの分担執筆を担当した。MEN1では（主要構成病変以外の）随伴病変に関して，その診断時期と診断契機，診断で推奨される検査，自然歴，そして外科治療を含む管理方針について執筆した（岡本）。MEN2においては甲状腺髄様癌の有病率，診断，自然歴の項目を担当した。

2) 学会啓発活動

第85回日本内分泌学会学術総会で開催されたシンポジウム「MENのupdate」にシンポジストとして参加し，MEN2の診断について講演した（堀内）。

3) 臨床研究：

①MEN1の稀な併存症について，13th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasiaで発表した（堀内）。

②MEN1の遺伝子変異と臨床像との関連をまとめ，論文として公開した（堀内）。

③予防的甲状腺全摘を行ったMEN2の1例を報告した（堀内）。

D. 考察

希少疾患であるMENにおいても集団データ

の活用と個の特徴把握の両者を心掛けることが肝要である。診療指針や症例報告の共有はその一助となる。

#### E. 結論

希少疾患であるMENにおいても集団データの活用と個の特徴把握の両者を心掛けることが肝要である。診療指針や症例報告の共有はその一助となる。

#### 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) Horiuchi K, et al. 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. 2012 Oct 9. [Epub ahead of print]

- 2) 名取恵子, 堀内喜代美, 他. 予防的甲状腺全摘を行ったMEN2の1例. 日本甲状腺学会雑誌 (印刷中)

##### 2. 学会発表

- 1) Horiuchi K, et al. Rare disease associated with multiple endocrine neoplasia type 1? 13th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia, Program & Abstract Book p63, 2012.
- 2) 堀内喜代美, MEN2 の診断. 第 85 回日本内分泌学会学術総会, 日本内分泌学会雑誌 88 (1) : 171, 2012.

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)

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）  
分担研究報告書

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

「MEN の患者支援に関する研究」

研究分担者 小杉 眞司 所属 京都大学大学院医学研究科健康管理学 役職 教授  
研究協力者 佐藤 智佳 所属 京都大学大学院医学系研究科 大学院生

研究要旨

MEN1/2(多発性内分泌腫瘍症 multiple endocrine neoplasia 1型/2型)をはじめとする家族性腫瘍は早期発見・早期治療により予後が著しく改善される疾患であり，医療においては，遺伝子診断を受けた者はその血縁者に遺伝的リスク情報を伝えることが推奨されている．しかし，実際の遺伝カウンセリングでは「どのように子どもに伝えたらよいか」を主訴としたクライアント(以下患者，配偶者)が来談する．この時，遺伝カウンセリングでは，遺伝医学の情報提供とともに，患者および配偶者の「考え」や「気持ち」に対し共感的理解を示し，整理できるように支援する必要がある．

海外での先行研究では，「遺伝情報を子どもに伝える義務」と「子どもを不安から守る義務」との間でジレンマがあるという報告がある．また，実際の子どもへの情報伝達は，適切なタイミングを見つけて患者または配偶者が行っていること，家族間での遺伝に関する情報伝達に対するサポートも求められていることが明らかになっている．一方，日本での研究でも対象者は主に患者であり，配偶者の「考え」や「気持ち」については十分理解されているとは言えない状況である．そこで，患者とは立場も性別も異なる配偶者における子どもへの遺伝情報伝達についての「考え」や「気持ち」を理解する為に，半構造化面接を実施した．本研究により，患者だけでなく配偶者に対する遺伝カウンセリングの際の支援改善が期待できる．

A. 研究目的

MEN1/2(多発性内分泌腫瘍症 multiple endocrine neoplasia 1型/2型)をはじめとする家族性腫瘍は早期発見・早期治療により予後が著しく改善される疾患であり，医療においては，遺伝子診断を受けた者はその血縁者に遺伝的リスク情報を伝えることが推奨されている．しかし，実際の遺伝カウンセリングでは「どのように子どもに伝えたらよいか」を主訴としたクライアント(以下患者，配偶者)が来談する．この時，遺伝カウンセリングでは，遺伝医学の情報提供とともに，患者および配偶者の「考え」や「気持ち」に対し共感的理解を示し，整理できるように支援する必要がある．

海外での先行研究では，「遺伝情報を子どもに伝える義務」と「子どもを不安から守る義務」との間でジレンマがあるという報告がある．また，実際の子どもへの情報伝達は，適切なタイミングを見つけて患者または配偶者が行っていること，家族間での遺伝に関する情報伝達に対するサポートも求められていることが明らかになっている．一方，日本での研究でも対象者は主に患者であり，配偶者の「考え」や「気持ち」については十分理解されているとは言えない状況である．そこで，患者とは立場も性別も異なる配偶者における子どもへの遺伝情報伝達についての「考え」や「気持ち」を理解する為に，半構造化面接を実施した．本研究により，患者だけでなく配偶者に対する遺伝カウ