

セリングの際の支援改善が期待できる。

B. 研究方法

研究デザイン

半構造化面接による質的研究。

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、質的帰納的研究方法を用いる。

対象者

家族性腫瘍の遺伝カウンセリングを目的に京都大学医学部附属病院遺伝子診療部に来談した患者の配偶者。本研究では、患者・配偶者・子どもすべての家族員が来談し、さらに遺伝カウンセリングや診療にできる限り影響がないように配慮し、子どもへの伝達や子どもの遺伝子検査受検など家族の状況を医師が把握できている MEN1/2(多発性内分泌腫瘍症 multiple endocrine neoplasia 1 型/2 型)患者の配偶者を対象とした。

精神的・身体的に不安定な状態と医師が判断した場合は、除外することとした。

調査方法

一対一の半構造化面接、原則として1回、60～90分とした。インタビューガイドを作成し、①初めて病気の遺伝性を聞いた時、②その後の変化、③伝達した時(伝達した場合)、④今後について、遺伝に関する子どもへの情報伝達に対する「考え」や「気持ち」を自由に話してもらった。

分析方法

継続比較法による質的帰納的分析。プロパティとディメンションを用いて、データを的確・多角的に把握した上で、順次抽象度を上げ、データに根差した結果が得られる手順に従った。手順は以下の通りである。¹⁰⁾

- ① IC レコーダをもとに逐語録を作成し、データを読み込む。
- ② 内容ごとに切片化し、プロパティ(特性)とディメンション(次元)を列挙する。(註:2)
- ③ ②のプロパティやディメンションを参考に、分析テーマにそってコーディングを行う。

- ④ 2人目以降のデータについても①～③を行った後、1人目のデータの類似例や対極例と比較し、より抽象度の高いコーディングを行い、カテゴリー化する。

得られたカテゴリーから現象の構造とプロセスを把握する為の枠組みを抽出する。

(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、研究参加は自由意志で参加を拒否しても不利益は生じないこと、個人情報保護は十分留意すること、語りたくない内容は語らなくてよいこと、インタビュー後でもデータ削除は可能であること等について説明文書を用いて説明。研究協力の意思確認後、書面で同意を得た。プライバシーが守られる場所を設定し、インタビューを実施。インタビューにより不安が生じた際には、信頼関係のある医師の遺伝カウンセリングを受けられることとした。また、本研究は京都大学「医の倫理委員会」の承認(第831番)のもと実施した。

C. 研究結果

対象者の背景

MENの患者は期間内に8名遺伝カウンセリングに来談したが、配偶者のいた人は6名であり、遺伝カウンセリングや診療に影響がないであろうと医師が判断した3名に協力を依頼した。3名から承諾が得られ、2名にインタビューを実施。残る1名は、インタビュー時期の希望に合わせ、今後インタビューを実施する予定である。

分析結果

語りを471に切片化、コーディングを実施。その後、順次抽象度を上げ、134のカテゴリー、最終的に77のカテゴリーを得た。この77のカテゴリーから、配偶者の子どもへの遺伝情報伝達に対する「考え」「気持ち」については、42のカテゴリーを得た。42のカテゴリーを検討した結果、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つの枠組みが明らかになった。4つの枠組みとは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)今すぐ子どもに遺伝情報を伝えることと遺伝子検査を受けるこ

検査しなきゃいけないよねえ。」(No. 2)

「この家族性のことに関しては考えても

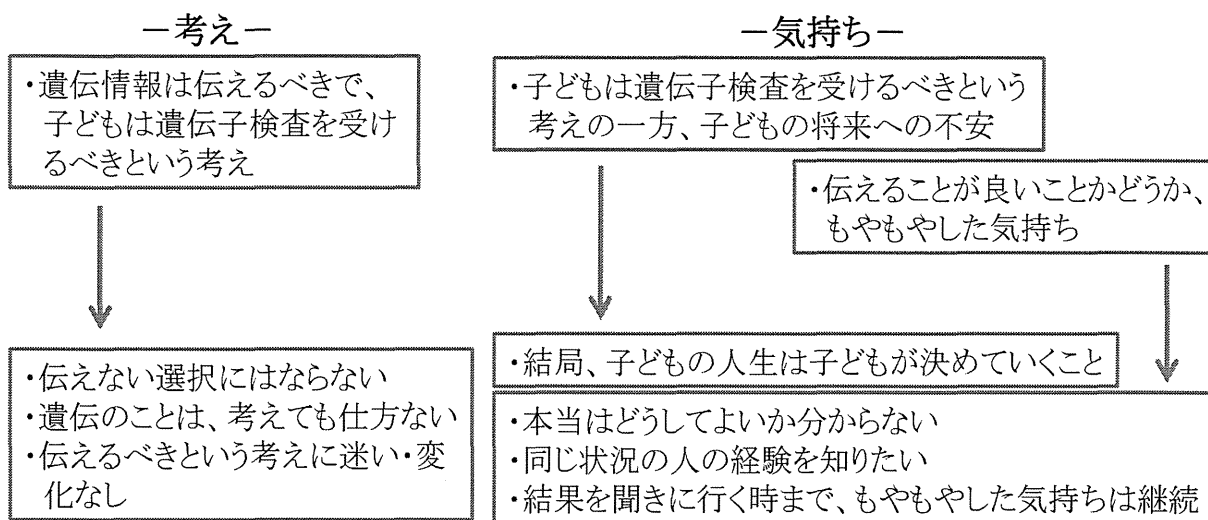


図1.遺伝情報を伝えるべきという「考え」が勝るが、不安やもやもやした「気持ち」は継続

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) 伝えた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, である。なお, 現段階で得られた配偶者の「考え」「気持ち」は【】, 実際の語りは「/」を用いて示す。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

【遺伝情報は伝えるべきで、子どもは遺伝子検査を受けるべきという考え】が勝り, その「考え」に変化はなかったものの【子どもの将来への不安】【伝えることが良いことかもやもやした気持ち】は継続していた。(図1)

● 「考え」

【遺伝情報は伝えるべきで、子どもは遺伝子検査を受けるべきという考え】から【伝えない選択にはならない】【遺伝のことは、考えても仕方ない】【伝えるべき考えに迷い・変化はなし】との強い「考え」については最後まで揺れることがなかった。

例: 「私は知ったからには、逃げられへんと思ったから、伝えるべきやと、ずっと、そのまんま変わりもせず。」(No. 1)

「リスクは絶対にあるんだから。だから、

仕方がないから、う～ん、出てきたら出てきたなりの対処の仕方、いいんじゃないっていう感じですよええ。・・・。」(No. 2)

● 「気持ち」

【子どもは遺伝子検査を受けるべきという考えの一方、子どもの将来への不安】はあるものの, 【結局、子どもの人生は子どもが決めていくこと】と語っていた。なお, インタビュー時点では, 将来については子どもと話し合っていない状況であった。【伝えることが良いかどうかもやもやした気持ち】に対しては, 情報伝達すべきとは考えていても【同じ状況の人の経験を知りたい】【本当はどうすべきかわからない】と感じ, もやもやした「気持ち」が整理されていなかった。また, 【結果を聞きに行くまで、もやもやした気持ちは継続】していた。

例: 「受ける気満々で結構きてたんですけど、やっぱり、もし子どもたちがその遺伝子をもってたらっていうのを考えると、なんか悪いことばかり考えちゃうじゃないですか」(No. 1)

「もうぱっぱってっ検査して、もう仕方ないっていうのもあるんだろうけど、これからはどうなるのかなっていう気はするんですよえ。」(No. 2)

「ほんま、なんか、もうもやっとしたまんま。」(NO. 1)

の人生を思慮し、そのまま見過ごせない、という内容が聞かれた。

内容	今すぐ遺伝情報を伝え遺伝子検査を受ける場合	遺伝情報を伝えない場合
プラス面	<ul style="list-style-type: none"> ・病気を知っていることで病気への対処が可能 ・定期検診には、遺伝していることの自覚が必要 ・早めに治療していく方が良い ・より良い人生の決断が可能 ・遺伝子変異がなければ、心配が無くなる ・親として、病気と向き合わざるを得ない子どもを放っておけない ・知らずに発症した患者のショック・後悔を子どもに負わせたくない 	(幸せな時間が延びると患者から聞く)
マイナス面	<ul style="list-style-type: none"> ・遺伝は人生のネックになる ・遺伝は結婚・出産への障害となる可能性への懸念(特に女の子) ・不安や恐怖を与え、子どもがかわいそう 	<ul style="list-style-type: none"> ・子どもへの援助が不可能 ・事が進まない

気がかり	<ul style="list-style-type: none"> ・伝えるタイミングの難しさ ・大人になったタイミングで初めて知らされるのは無し ・遺伝子検査を受けるタイミングは課題
------	--

図2.今すぐ子どもに遺伝情報を伝えることと遺伝子検査を受けることに対するプラス面・マイナス面のおよび気がかりな点

今すぐ子どもに遺伝情報を伝えることと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

今すぐ子どもに遺伝情報を伝え遺伝子検査を受ける場合、遺伝情報を伝えない場合、それぞれに対するプラス面・マイナス面、さらに気がかりとなる点として情報伝達や遺伝子検査のタイミングの難しさについての語りがあった。(図2)

● 内容

<今すぐ遺伝情報を伝え遺伝子検査を受ける場合のプラス面>

【病気を知っていることで、病気への対処が可能】【定期検診には遺伝していることの自覚が必要】【早めに治療していくほうが良い】と定期検診や治療には子どもの自覚が必要、また【より良い人生の決断が可能】【遺伝子変異が無ければ心配がなくなる】【親として、病気と向き合わざるを得ない子どもを放っておけない】【知らずに発症した患者のショック・不安を子どもに負わせたくない】と親として子ども

例：「逆に、分かっていた方が(病気への対処ができ)幸せだよね、そういう意味では。」(NO. 2)

「知ってる方の方が、強く自分が決断していけるような気がするんです。」(NO. 1)
<今すぐ遺伝情報を伝え遺伝子検査を受ける場合のマイナス面>

【遺伝は人生のネックになる】【遺伝は結婚・出産への障害となる可能性への懸念(特に女の子)】【不安や恐怖を与え、子どもがかわいそう】と子どもの気持ちや今後の人生を懸念していた。

例：「やっぱり、一般的に考えたら、ネックになりますよね。やっぱり、遺伝っていう感じで大きな眼でみれば。」(NO. 2)

「(特に女の子が)結婚できずに子どもも産めずについている人生になりそうな感じで」(NO. 1)

「どうやって病気って出てくるのみたいなっていう不安も与えてしまうのが、かわいそうな気がします」(NO. 1)

— 遺伝情報を伝え遺伝子検査を受けるべきという配偶者の「考え」との差 —

- ・「伝えない」という選択肢をもつ患者
- ・「伝えない」という患者の選択肢があることへの異議と折り合えなさ
- ・患者より遺伝子検査について知りがっていた私(配偶者)

— 病気に対する「考え」や「気持ち」の差 —

- ・病気を深刻に考える程度の差
- ・病気への不安などの「気持ち」は想像できない
- ・患者の不安の大きさを知る
- ・患者にしか病気を持っている人の「気持ち」は分からない

— 子どもに対して深刻に考える程度の差 —

- ・子どもに対して深刻に考える程度を感じる

— 遺伝子検査結果に対する受け止め方の違い —

- ・遺伝子検査の結果に安心したが、患者は患者のきょうだい関係への不安を吐露し、患者との「気持ち」に差を感じる

図3. 配偶者と患者との間の「考え」や「気持ち」の差

< 遺伝情報を伝えない場合のプラス面 >

配偶者としての遺伝情報を伝えないことのプラス面の内容は、今回聞かれなかった。ただし、幸せな時間が延びるという患者の「考え」を聞いたという語りはあった。

例：「やっぱり伝えてあげない方がいいみたいなの、なんて言うのかな、知らん方がいい、知らん方がちょっとでも幸せな期間が延びるみたいなの風に(患者は言っていた).」(NO. 1)

< 遺伝情報を伝えない場合のマイナス面 >

【子どもへの援助が不可能】【事が運ばない】があり、親としての子どもを援助することができない、遺伝子検査を受けることや病気への対処ができないことについての内容が聞かれた。

例：「遠回しに、遠目で見てる感じになって、あんまり、こう、・・・うまくアドバイスもできない、ふうになる気がして。」(NO. 1)

● 気がかりな点(情報伝達や遺伝子検査のタイミング)

プラス面・マイナス面とは別に【伝えるタイミングの難しさ】【大人になったタイミングで初めて知らされるのは無し】【遺伝子検査を受けるタイミングは課題】があり、情報伝達や遺伝子検査受検のタイミングが気がかりとなる

という語りも聞かれた。

例：「一番いいタイミングとか分からないけど、あるんかもしれないし、早すぎるとか遅すぎるとか。」(NO. 1)

「持ってるかもしれないっていう風であるのに、何もしないまま大人になって、結婚して、子どもを産んだ後に、実は・・・、みたいなのは、無し。それは無し。」(NO. 1)

「あとは、もういつ(遺伝子)検査をするかっていうことなのよねえ」(NO. 2)

配偶者と患者との間の「考え」や「気持ち」の差

配偶者は、患者との間に「考え」や「気持ち」に対する差を感じていた。(図3)

● 遺伝情報を伝え遺伝子検査を受けるべきという「考え」との差

【「伝えない」という選択肢をもつ患者】【「伝えない」という患者の選択肢があることへの異議と折り合えなさ】【患者より遺伝子検査について知りたがっていた私(配偶者)】と、配偶者と患者との間で子どもへの情報伝達に対する「考え」の積極性に差を感じている場合があった。

例：「何回、こう、話合っても…、なんかやっぱりこう、…妥協できひん、お互いに。」

(NO. 1)

- 病気に対する「考え」や「気持ち」の差
【病気を深刻に考える程度の差】【病気への不安などの気持ちは想像できない】【患者の不安の大きさを知る】【患者にしか病気を持っている気持ちは分からない】があり、配偶者には病気に対する「考え」や「気持ち」に患者とは差があると感じていた。

例：「やっぱり傷ついてるのは主人やし、病気がってことで、そこらへんやっぱり、私とは違うのかもしれない。うん。うん。うん。こう、深刻に考える程度というか。」(NO. 1)

「なんかそこまで(死後のことまで)考えてたのかって、思いながら」(NO. 2)

- 子どもに対して深刻に考える程度の差
【子どもに対して深刻に考える程度の差を感じる】があり、病気に対する「考え」や「気持ち」だけでなく、子どもについて深刻に考える程度にも差を感じている場合があった。

例：「(患者とは病気に対する思い、深刻さが違い)子どもに対しても違うかもしれない」(NO. 1)

- 遺伝子検査の結果に対する受け止め方の違い

遺伝子検査結果開示の際に、【遺伝子検査の結果(陰性)に安心したが、患者は患者のきょうだい関係への不安を吐露し、患者との「気持ち」の差を感じる】があり、遺伝カウンセリングの場で初めて、配偶者は患者との間で結果の受け止め方に違いがあることを感じていた。

例：「私はすごくほっとしてたんやけども、主人は、じゃあお姉さんともうどういふ風に接したらいいか分からないっていつて、涙流して言ってたから」(NO. 1)

伝えた後にはすっきりとした気持ちになりながらも残る心配や不安

伝えた後は、すっきりした「気持ち」と対照的な残る不安や心配な「気持ち」があった。(図4)

心配には【今後も気になる子どもの身体】【気になる遺伝子変異の有無の違いによる子どものきょうだい関係】があり、今後の子どもの日常生活への心配がみられた。また、【結果次第

—すっきりした気持ち—

・伝えた後はすっきりした気持ち

—残る心配や不安—

- ・今後も気になる子どもの身体
- ・気になる遺伝子変異の有無の違いによるきょうだい関係
- ・結果次第では、将来の問題の多さを感じる
- ・子どもに改めて遺伝の病気について理解を深めていきたいという思い
- ・病気に関して親も子どもも気持ち的に疲れる時を想像すると怖い
- ・結婚相手・恋人に伝えるべきなのか、伝えなくてもよいものなのか迷う

図4. 伝えた後にはすっきりとした気持ちになりながらも残る心配や不安

では、将来の問題の多さを感じる】【病気に関して、親も子どもも気持ち的に疲れる時を想像すると怖い】があり、今後病気と向き合う時の不安は残っていた。そして、【結婚相手に伝えるべきなのか、伝えなくても良いものなのか迷う】があり、子どもへの伝達後にはさらに結婚相手・恋人への伝達について悩んでいることが分かった。

例：「まあ、言うべきことは言ったかなって感じかな。」(NO. 2)

「すっごい私たちも、子どもたちも疲れる時がくる、気持ち的に疲れるときがいつかやってくると思うと怖いんですけどねえ。逃れられないんじゃないかって。」(No. 1)

「あとは、その次の段階ですよ、結婚する時とか。」(No. 2)

D. 考察

今回の研究結果をもとに、子どもへの遺伝情報伝達における配偶者の「考え」や「気持ち」の整理に対する遺伝カウンセリングでの支援を中心に考察する。

不安やもやもやした気持ちの存在・継続に対する共感的理解の必要性

いつどのように子どもに伝えるべきか分か

らないこと、悪い知らせによる子どもの反応への不安などの要因により遺伝情報伝達が抑制されていると報告されている。しかし、今回の結果では、不安はありながらも情報伝達すべきという「考え」には変化がみられず、「気持ち」より「考え」を優先させていた。その一方で、不安やもやもやした「気持ち」はそのまま継続していることが分かった。このことから、子どもに遺伝情報を伝え遺伝子検査を受けるべきという強い「考え」のもと、表面的には不安など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」があるという可能性も考えた遺伝カウンセリングを行う必要性を示唆している。

また、インタビュー中に「改めて自分の気持ちを思うと、言葉にすると、あっそうなんやっ」という語りがあり、言語化により自身の「気持ち」に気づいていた場面があった。このことから、遺伝カウンセラーも受け取った語りに対して理解したことを伝え、双方が言語化していくことで、「気持ち」の整理が進むことを示唆している。よって、「考え」「気持ち」のどちらについても整理していけるような共感的理解を中心とした遺伝カウンセリングの必要性がある。

遺伝情報を伝える・遺伝子検査を受けることに対するプラス面・マイナス面の整理と充実化

海外での先行研究では、情報が伝えられていないことに子どもが困惑し、伝えられたことで安心する場合と示されている。今回のインタビューでも、遺伝情報を伝え遺伝子検査を受けることのプラス面の語りが多かったが、これは【遺伝情報は伝えるべきで、子どもは遺伝子検査を受けるべきという考え】が中心にあったと考えられる。一方、遺伝情報を伝えない場合のプラス面の「考え」を患者から聞いたという語りがあった。

遺伝情報伝達においては、遺伝情報は生涯変化しない、遺伝情報をいったん知ってしまった後には知らなかった過去には後戻りはできない、など考慮すべき点がある。その為、遺伝子検査実施の際には、結果開示後の状況・検査が与える心理社会面の影響について、検査前に十

分理解する必要があると示されている。

そこで、遺伝カウンセリングの際には、配偶者および患者と共に遺伝情報を伝えることや遺伝子検査を受けることに対するプラス面・マイナス面それぞれの内容を整理し、当初は考えていなかった内容も含めてプラス面・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、子どもへの情報伝達全体に対する「考え」や「気持ち」の十分な整理ができると考える。

配偶者、患者の話し合いの場としての遺伝カウンセリングの提供

海外での先行研究では子どもへの情報伝達に関して、夫婦で話し合いながら意思決定されているとあるが、個々人の価値観が違うように、夫婦であっても配偶者は患者の間に「考え」や「気持ち」の差を日常的に感じていることが分かった。また、遺伝カウンセリングの場で初めて感じた夫婦間での違いも存在していた。

そこで、遺伝カウンセリングでは、配偶者には分からなかった患者の「考え」「気持ち」、患者には分からない配偶者の「考え」「気持ち」を互いに理解する場を提供することで、夫婦での意思疎通につなげられる可能性があると考ええる。

伝えた後に残る不安への共感的理解と遺伝カウンセリングの継続的な提供

家族の状況や経験により「考え」や「気持ち」は変化するものである。今回の研究では、伝えた後にも不安や心配が残る場合があることが分かったが、遺伝子検査結果開示後には、残る不安や心配へのフォローが難しくなると考えられる。

そこで、子どもの思春期や結婚時など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ることが必要であると考ええる。例えば、遺伝カウンセリングでは患者だけでなく、配偶者を含めその他の家族員も対象であることをスタート時点から伝えていくことにより、継続的な遺伝カウンセリングの提供が可能になると考える。

E. 結論

本研究から、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おり、遺伝に関する子どもへの情報伝達という意思決定の際には、遺伝医学の情報提供だけでなく、「考え」「気持ち」を言語化し整理をしていくという共感的理解を中心とした遺伝カウンセリングおよび結果開示後の継続的フォローの必要性が示唆された。

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) 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 Multicenter Database. *Clinical Endocrinology*, 76(4):533-539, 2012
- 2) Huang K, Takahashi T, Sakata H, Kiso M, Sugai K, Fujimura A, Shimizu S, Kosugi S, Sato T, Bessho K. Increased Risk of Temporomandibular Joint Closed Lock: A Case-Control Study of ANKH Polymorphisms. *PLoS ONE*, 2011; 6(10):e25503. Epub 2011 Oct 7.
- 3) S. Hashimoto, H. Urushihara, S. Hinotsu, S. Kosugi, K. Kawakami. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on blood pressure in hypertensive patients treated with blood pressure-lowering agents: retrospective study using an anti-hypertensive drug database. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2012; 16: 235-241
- 4) Takenouchi S, Miyashita M, Tamura K, Kizawa Y, Kosugi S. Evaluation of the End-of-Life Nursing Education Consortium-Japan Faculty Development Program: Validity and Reliability of the 'End-of-Life Nursing Education Questionnaire'. *J Hospice Palliative Nursing*. 13: 368-375, 2011.
- 5) 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. Delay in the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1: typical symptoms are frequently overlooked. *Endocr J* 59: 797-807, 2012.
- 6) 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. *Endocrine Journal* 2012, 59 (10), 859-866
- 7) Sakurai A, Imai T, Kikumori T, Horiuchi K, Okamoto T, Uchino S, Kosugi S, Suzuki S, Suyama K, Yamazaki M, Sato A, MEN Consortium of Japan. Thymic neuroendocrine tumour in multiple endocrine neoplasia type 1: female patients are not rare exceptions. *Clinical Endocrinology* (2013) 78, 248- 254
- 8) 小杉眞司. 遺伝子関連検査における動向. 臨床検査. 56(8) : 920-921, 2012
- 9) 小杉眞司, 沼部博直. 内分泌代謝疾患の遺伝子異常, 染色体異常. 最新内分泌代謝学. 中尾一和編. 診断と治療社 (東京) 印刷中

- 10) 小杉眞司. 腫瘍随伴症候群. 最新内分泌代謝学. 中尾一和編. 診断と治療社 (東京) 印刷中
- 11) 小杉眞司. MEN. 最新内分泌代謝学. 中尾一和編. 診断と治療社 (東京) 印刷中
2. 学会発表
- 1) Splicing variants caused by mutations of exonic splicing enhancers (ESE) in MLH1 or MSH2. Kokichi Sugano, Takahiro Itsubo, Eri Haneda, Shinji Kosugi, Teruhiko Yoshida 日本癌学会学術集会 (札幌) 2012年9月19-21日
- 2) 袴田しのぶ, 佐藤智佳, 村上裕美, 沼部博直, 小杉眞司. 難治性遺伝性疾患患者・家族団体運営に関するインタビュー調査一患者・家族団体の独自の特長に焦点をあてて一. 第36回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (松本, 信州大学) 2012年6月9日
- 3) 佐藤智佳, 鳥嶋雅子, 浦尾充子, 村上裕美, 袴田しのぶ, 小杉眞司. 子どもへの遺伝に関する情報伝達一MEN患者の配偶者に対する半構造化面接を通して一. 第36回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (松本, 信州大学) 2012年6月10日
- 4) 菅野康吉, 牧島恵子, 羽田恵梨, 青木幸恵, 小杉眞司, 平沢晃, 青木大輔, 赤木究, 櫻井晃洋, 野水整, 田中屋宏爾, 増田春菜, 大住省三, 吉田輝彦, 和泉秀子, 清水千佳子. 日本人の遺伝性乳がん卵巣がん (HBOC) 症例に対するBRCA1/2遺伝子検査一遺伝子検査費用の軽減と高リスク群同定に関する研究一. 第18回日本家族性腫瘍学会学術集会 (大阪, 堂島ホテル) 2012年6月16日
- 5) 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, 堂島ホテル) 2012年6月16日
- 6) 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, MEN コンソーシアム. 多発性内分泌腫瘍症診断アルゴリズム. 第18回日本家族性腫瘍学会学術集会 (大阪, 堂島ホテル) 2012年6月16日
- 7) 福嶋義光, 松原洋一, 野村文夫, 斎藤加代子, 高田史男, 小杉眞司, 玉置知子, 櫻井晃洋, 関島良樹, 涌井敬子, 加藤光弘, 小泉二郎. 疾病中心から患者中心の希少難知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, 京王プラザホテル) 2012年10月25日
- 8) 寺尾知可史, 大村浩一郎, 川口喬久, 中山健夫, 関根章博, 小杉眞司, 山田亮, 三森経世, 松田文彦. 日本人健常者においてHLAの多型が抗核抗体価に関連する. 日本人類遺伝学会第57回大会 (東京, 京王プラザホテル) 2012年10月25日
- 9) 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, 京王プラザホテル) 2012年10月27日
- 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

「MEN1 に合併するインスリノーマの特徴に関する研究」

研究分担者 鈴木 眞一 所属 福島県立医科大学乳腺・内分泌・甲状腺外科 役職 教授
研究協力者 山崎 雅則 所属 信州大学医学部創薬科学 役職 准教授

研究要旨

インスリノーマはMEN1の膵内分泌腫瘍の中では非機能性腫瘍，ガストリノーマに次いで頻度の高い腫瘍である。悪性例は少ないが，高インスリン血症に伴う低血糖症状はしばしば適切な診断を受けることなく長期間を経過し，結果として患者のQOLを著しく損なうことになる。またMEN1に伴うインスリノーマと非遺伝性インスリノーマの臨床的差異を明らかにすることで，インスリノーマを契機としたMEN1の早期診断も可能となる。本研究では全国から登録されたMEN1症例データをもとにMEN1に伴うインスリノーマの特徴を検討した。

A. 研究目的

MEN1は副甲状腺機能亢進症，下垂体前葉腺腫，膵消化管NETを主徴とし，それ以外に副腎皮質，胸腺，気管支，皮膚などに良性・悪性の腫瘍が多発する常染色体優性遺伝性疾患である。MEN1の患者数や罹病率を正確に把握することは難しい。その最大の理由は診断に至っていない患者が数多く存在すると予想されることである。MEN1では特徴的な臨床所見が乏しいことや初発病変を診断する診療科が多岐にわたることから，ひとつの病変が診断されても他の病変についての検索や家族歴についての情報収集が不十分であるために，MEN1と診断されないままになっている患者が多いと考えられる。MEN1における個々の病変の特徴を明らかにすることは，MEN1の診断効率をより向上させることが期待できる。

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，インスリノーマの診断時年齢，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

膵消化管神経内分泌腫瘍は58.6%の患者に認められ，腫瘍陽性群のうち22.0%でインスリノーマを発症していた。インスリノーマを発症していた69例中41例は診断確定前に明らかな低血糖症状や低血糖検査所見が得られていた。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。

インスリノーマの診断時年齢は34.8±16.7歳で，ガストリノーマの50.7±14.3歳，非機能性腫瘍の44.7±13.3歳に比べて有意に若年であった。また診断時年齢の明らかイ

ンスリノーマ発症例の24%は20歳以前に診断されており、他の膵消化管神経内分泌腫瘍では20歳以前の診断がほとんどないことと対照的であった。

手術は91%の症例で施行されており、体尾部切除が32%、腫瘍核出術が22%、両者の併用が8%で、術式の記載がなされている症例のほとんどを占めた。若年であるほど核出術が選択される一方、より高齢の症例では体尾部切除が選択される傾向にあり、これは併存する非機能性腫瘍の合併切除を反映しているものと考えられた。

D. 考察

インスリノーマが他の膵内分泌腫瘍に比べて若年発症の傾向があることは、これまでも指摘されていたが、今回日本人の多数症例の検討により、より具体的にMEN1合併インスリノーマの臨床的特徴が明らかになった。特に少数例とはいえ、思春期前の発症があることは注意すべき点である。

わが国では小児の発症前診断は海外に比べて比較的遅い時期に行われる傾向がある。多くの場合、これは本人の十分な理解と意思のもとに発症前診断を実施できるという利点があり、またほとんどの例では思春期の発症前診断によって不利益が生じることはない。しかし一部の症例では、小児期にインスリノーマを発症しうるとは、より早期の発症前診断の有用性を支持するものである。両親の強い希望などによって学童期の発症前診断を実施しない場合は、インスリノーマに伴う臨床症状を両親に伝え、疑わしい所見を認めた場合にはすぐに来院させるなど、適切な指導を行っておく必要がある。

E. 結論

MEN1に合併するインスリノーマの特徴を明らかにした。他の膵消化管神経内分泌腫瘍にくらべて若年から発症し、臨床症状を呈することは、本症の発症前診断の時期の検討に重要な意味を有する。また発症前診断を行う前の時期に

においても、家族でインスリノーマの臨床症状についての知識を共有しておくことが重要である。

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, 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) 鈴木真一：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.
- 5) 角田ますみ, 鈴木真一, 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.
- 6) 鈴木真一：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.

- 7) 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当せず

研究成果の刊行に関する
一覧表

英文雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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)	76	533-539	2012
Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu S, Sano K, Tsukada T, Sakurai A	Novel splice mutation of the <i>MEN1</i> gene identified in a patient with primary hyperparathyroidism.	Endocr J	59	523-530	2012
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
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
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

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
Hanazaki K, Sakurai A, Munekage M, Okabayashi T, Imamura M	Effective perioperative management of MEN1-associated insulinomas.	Arch Surg	147	991-992	2012
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
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
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 <i>RET</i> 634 mutation in Japanese patients.	Eur J Endocrinol		in press	2013
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	2013
Hanazaki K, Sakurai A, Munekage M, Ichikawa K, Namikawa T, Okabayashi T, Imamura M	Surgery for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor (GEPNET) in multiple endocrine neoplasia type 1	Surg Today		in press	2013
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	2013

和文雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症1型にともなう消化器神経内分泌腫瘍	臨床消化器内科	28	81-86	2013
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	88suppl	90-94	2012
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
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
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
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	16-18	2012
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
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	35	347-353	2012
櫻井晃洋	多発性内分泌腺腫瘍症1型	内科	109	1335-1336	2012
菊森豊根, 今井常夫	多発性内分泌腺腫瘍症2 A型	内科	109	1337-1338	2012
今井常夫	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

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
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
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
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
櫻井晃洋	MEN1に合併する膵消化管内分泌腫瘍	日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌	29	225-229	2012
鈴木眞一	「遺伝性腫瘍」多発性内分泌腫瘍症	日本癌治療学会雑誌	47	483-485	2012
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	2011
櫻井晃洋	膵・消化管NETの疫学	臨床外科増刊号	67	290-295	2012
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
櫻井晃洋	遺伝情報とこれからの医療	臨床病理	60	1075-1080	2012
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症	代謝・内分泌疾患診療最新ガイドライン		311-314	2012
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症	内分泌代謝専門医ガイドブック 改訂第3版		282-284	2012
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアムが牽引する“ALL JAPAN”ネットワーク	日本遺伝カウンセリング学会雑誌		印刷中	2013
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症	南山堂医学大辞典 第20版		印刷中	2013

櫻井晃洋	<i>RET</i> 遺伝子	南山堂医学大辞典 第20版		印刷中	2013
櫻井晃洋	シップル症候群	南山堂医学大辞典 第20版		印刷中	2013
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症	今日の治療と看護 第3版		印刷中	2013

研究成果の刊行物・別刷

ORIGINAL ARTICLE

Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database

Akihiro Sakurai*, Shinichi Suzuki†, Shinji Kosugi‡, Takahiro Okamoto§, Shinya Uchino¶, Akihiro Miya**, Tsuneo Imai††, Hiroshi Kaji‡‡, Izumi Komoto§§, Daishu Miura¶¶, Masanobu Yamada***, Takashi Uruno†††, Kiyomi Horiuchi§, Akira Miyauchi**, Masayuki Imamura§§ and MEN Consortium of Japan

*Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, †Department of Breast, Endocrine, and Thyroid Surgery, Fukushima Medical University, Fukushima, ‡Department of Medical Ethics/Medical Genetics, Kyoto University School of Public Health, Kyoto, §Department of Endocrine Surgery, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, ¶Noguchi Thyroid Clinic and Hospital Foundation, Beppu, **Department of Surgery, Kuma Hospital, Kobe, ††Department of Breast and Endocrine Surgery, Nagoya University, Nagoya, ‡‡Division of Diabetes and Endocrinology, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, §§Department of Surgery, Kansai Electric Power Company Hospital, Osaka, ¶¶Department of Breast and Endocrine Surgery, Toranomon Hospital, Tokyo, ***Department of Medicine and Molecular Science, Gunma University Graduate School of Medicine, Maebashi and †††Department of Surgery, Ito Hospital, Tokyo, Japan

Summary

Objective Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) is less well recognized in Asian countries, including Japan, than in the West. The clinical features and optimal management of MEN1 have yet to be clarified in Japan. The aim of this study was to clarify the clinical features of Japanese patients with MEN1.

Design/Patients We established a MEN study group designated the 'MEN Consortium of Japan' in 2008, and asked physicians and surgeons to provide clinical and genetic information on patients they had treated. Of 680 registered patients, 560 were analysed.

Measurements Clinical and genetic features of Japanese patients with MEN1 were examined.

Results Primary hyperparathyroidism, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (GEPNET), and pituitary tumours were seen in 94.4%, 58.6% and 49.6% of patients, respectively. The prevalence of insulinoma was higher in the Japanese than in the West (22% vs 10%). In addition, 37% of patients with thymic carcinoids were women, while most were men in western countries. The MEN1 mutation positive rate was 91.7% in familial cases and only 49.3% in sporadic cases. Eight novel mutations were identified. Despite the availability of genetic testing for MEN1, the application of genetic testing, especially presymptomatic diagnosis for at-risk family members appeared to be insufficient.

Conclusions We established the first extensive database for Asian patients with MEN1. Although the clinical features of Japanese patients were similar to those in western countries, there were several characteristic differences between them.

(Received 26 July 2011; returned for revision 10 August 2011; finally revised 30 August 2011; accepted 7 September 2011)

Introduction

Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) is an autosomal dominantly inherited endocrine tumour syndrome characterized by tumour development in various endocrine organs such as the parathyroid, endocrine pancreas, anterior pituitary and adrenal cortex.¹ Of these, primary hyperparathyroidism is the most common and usually the initial manifestation. About 1–4% of patients with primary hyperparathyroidism are estimated to have MEN1.^{2–4} Based on incidence data for primary hyperparathyroidism and other epidemiological studies, the prevalence of MEN1 in western countries has been estimated to be about 2–3/100 000.⁴

Multiple endocrine neoplasia type 1 is diagnosed clinically by confirming neoplastic disease in at least two of the commonly affected organs: parathyroid, endocrine pancreas and anterior pituitary. If there is a family history of MEN1, evidence of one lesion is sufficient to make a diagnosis.⁵ Patients with MEN1 sometimes remain undiagnosed for long periods, even after manifestation of clinical symptoms. Lack of pathognomonic features and difficulties in distinguishing sporadic cases with a single endocrine lesion from MEN1 patients with only one endocrine tumour may account for some of these delays. Also, there is little established evidence for clinical management of MEN1 because of the rarity of this disease.

Multiple endocrine neoplasia type 1 has been recognized as a relatively Caucasian-predominant disease and the prevalence in Asian populations, including the Japanese, might be lower.⁶ Indeed, a number of nationwide surveys performed during the 1990s in Japan identified only about 100 patients.⁷ Considering that the

Correspondence: Akihiro Sakurai, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto 390-8621, Japan. Tel.: +81 263 37 2618; Fax: +81 263 37 2619; E-mail: aksakura@shinshu-u.ac.jp

Japanese population exceeds 100 million, this number was much lower than expected. Later, Katai *et al.*⁸ estimated the prevalence of MEN1 based on the prevalence in a limited area of Japan and reported that it may not be significantly different from that of Caucasians. They also speculated that the low prevalence in Japan may be due to insufficient recognition of this disease, i.e. that physicians overlook MEN1.

Release of a consensus statement for the management of MEN in 2001 allowed standardized management of this disease.⁵ Not all recommendations in these statements were supported by concrete clinical findings, however, such that efforts to strengthen clinical evidence of MEN have been made in Europe and other regions. Clinical information on MEN1 has been registered, and analysis of data has resulted in a number of research articles and the establishment of more reliable clinical evidence.^{9–15}

In Asian countries including Japan, such efforts have not yet been initiated. It has been claimed that the clinical course of Japanese (Asian) patients may not be the same as those of Caucasian patients, but this assumption has not been verified. Some important modalities for management of MEN such as measurement of serum chromogranin A and glucagon, as well as octreoscan imaging, are not yet available in Japan. Genetic testing for both patients and family members is not covered by health insurance. The influences of these limitations on the clinical course of patients are unknown.

To ascertain the clinical features of MEN1 and current management conditions, collection of patient information from multiple medical institutions is necessary. To achieve this aim, we established a MEN study group designated the 'MEN Consortium of Japan' in 2008 and started constructing a database of Japanese patients with MEN. Herein, we report the characteristics of Japanese patients with MEN1 and the current status of their clinical management.

Patients and methods

The MEN Consortium of Japan began as a private study group not regulated by any academic society. In 2008, physicians and surgeons from 15 institutions joined the Consortium and the number of members had reached 27 by the end of 2010. We have prepared a registration format to record patient data; the required data include gender, birth date, family history, initial symptoms, timing and clues to diagnosis, the dates when each lesion was detected and when the diagnosis of MEN1 was made, medical and surgical management of all lesions and their outcome, and both pathological and genetic information. In total, there were 256 questions. To facilitate registration of patients from institutions not belonging to the Consortium, we sent letters to members of the Japan Association of Endocrine Surgeons, Japanese Society of Thyroid Surgery, and board of representatives of the Japan Endocrine Society and asked these physicians to report the number of patients with MEN1 in their experience (initial surveillance). In total, 1376 letters were sent. We also called for registration through our own Web site (<http://men-net.org>). When a reply was received, we sent the aforementioned questionnaire asking for detailed information on patients (secondary surveillance). This study was approved by the

Institutional Review Board of Shinshu University School of Medicine.

Because of the retrospective design, the diagnostic criteria for MEN1 may have varied between hospitals. At least one of the following criteria had to be present for inclusion in the registry.

- Confirmation of neoplastic diseases in at least two of the commonly affected organs: parathyroid, endocrine pancreas and anterior pituitary.
- Evidence of one lesion described earlier and a family history of MEN1.
- Identification of pathological germline mutation in the *MEN1* gene.

The extracted patients' data were deposited into the database. Possible inconsistencies and missing data were validated and corrected if appropriate. The diagnosis of MEN1 was verified centrally using a diagnostic algorithm. Diagnosis of primary hyperparathyroidism was confirmed from the evidence of hypercalcaemia and/or inappropriately elevated plasma PTH level. For patients whose initial laboratory data were missing, history of parathyroidectomy was required for registration. Diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumour (GEPNET) was confirmed with detection of tumours by imaging study. Information on imaging was not provided in some patients with insulinoma or gastrinoma. For all those patients with insulinoma, tumours had been surgically confirmed. When only hyperparathyroidism and hypergastrinaemia were noted, such cases were not registered unless gastrinoma was surgically proven or either *MEN1* mutation or positive family history was confirmed. Serum chromogranin A measurement and octreoscan are not available in Japan; thus, those parameters were not included for verification of GEPNET. Pituitary and adrenal tumours were confirmed by detection of lesions on imaging study.

Results are expressed as mean \pm SD and as median plus range, if not stated otherwise. Due to the fact that most of our data were not normally distributed, significance of differences was determined by an unpaired *t* test, Mann–Whitney–Wilcoxon test, or Fisher's exact test wherever appropriate. $P < 0.05$ was considered significant.

Results

Registration of patients

As of May 2011, all 27 Consortium members and 241 nonmember physicians had replied to our request (nonmember response rate: 17.5%) and 74 (30.7% of nonmember respondents) reported having experience with MEN1 patients. In total, 680 patients (504 from Consortium members and 176 from nonmembers) were reported during the initial surveillance and secondary surveillance was completed for 582 of these patients. Patients who did not meet diagnostic criteria were excluded. To avoid duplicate registration of a single patient, those with the same sex and birth date were extracted to determine whether such reports were for the same patient. After these verification procedures, 560 patients were considered to be eligible for analysis. Among these patients, to date, 34 have been lost to follow-up and 37 have died. Information on current status was not provided for 65 patients.