8）経過および今後の予定

現在までの経過を図3に示す．23年1月以降に，文献検索後の対象全論文をPDF化し，分担執筆者，協力者全員に送付されている．その後の予定は図4の通りである．若干の遅れはあるものの今年度中に完成を目指している．

5. まとめ

本診療指針（いわゆるガイドライン）の完成は，本邦におけるMEN診療および研究に携わるものに，大きな恩恵をもたらすものと考えられる．実際，それぞれの施設においては症例数の少ない疾患で有り，現在までにエビデンスレベルの高い報告は極めて少ない．従って，症例報告やNarrative reviewが多く今回の指針作成では限界がある．今後は本コンソーシアムを受け皿に，エビデンスレベルの高い検討を重ねていく必要がある．その意味からも今回の指針完成が期待されているところである．

本論文の要旨は第17回日本家族性腫瘍学会学術集会（遺伝医学合同学術集会2011，2011年6月18日京都）のシンポジウム「遺伝医療としてのMEN」で発表した．

文　献

1）鈴木眞一，櫻井晃洋，内野眞也，他：MENコンソーシアムの設立からみた本邦MEN1について．内分泌外科 26：208-212，2009．
2）鈴木眞一．特集MENコンソーシアム，MEN1の現状．内分泌外科　28：4-11，2011．
3）内野眞也．特集MENコンソーシアム，MEN2の現状．内分泌外科　28：12-16，2011．
4）岡本高宏，櫻井晃洋．特集MENコンソーシアム，多発性内分泌腺腫瘍症1型および2型の診断治療指針開発．内分泌外科　28：1-3，2011．

Making the guideline of the diagnosis and treatment in the multiple endocrine neoplasia by MEN consortium Japan

Shinichi Suzuki*

* *Department of Organ Regulatory Surgery, Fukushima Medical University School of Medicine*

Creation of clinical practice guideline of multiple endocrine neolasiagland (MEN) in our country was the first target of the MEN consortium established in 2008.

From 2009, the Ministry of Health, Labour and Welfare Grant-in-Aid-for-Scientific-Research (Intractable Disease Research Program) "creation of clinical guideline of MEN 1 type and 2 types" research group in which Dr. Sakurai is a research representative was inaugurated.

Moreover, the MEN consortium has obtained support also from a Japanese Society of Thyroid Surgery, the Japan Association of Endocrine Surgeons and the Japanese Society for Familial Tumor.

Furthermore, it was adopted also as the clinical important problem of the Japan Endocrine Society, group research also became the 3rd year, and it was required that a clinical practice guideline should have been created immediately.

The assignment writer and the assignment writing cooperator were determined as the main item creation of this guideline, Clinical Question (CQ) was created per each item in its duty, and examination was started.

CQ, the determination of a proposal, selection of the column, etc. were worked.

Determined CQ, columns are 56, 10 in MEN1 and 44, 17 in MEN2, respectively.

The recommendation grade based on evidence is due to search literature for every after that CQ proposal, to create a structured abstract, and to be determined from now on.

It is thought that completion of this guideline brings a big benefit to what is engaged in the MEN medical examination and research in Japan.

Key words : Clinical Question (CQ), Structured Abstract, Clinical Practice Guideline
(J Fam Tumor 2012 ; 12 : 12−15)

Patients supporting patients with Multiple Endocrine Neoplasia
－英国のMEN患者・家族会AMENDの活動－

Jo Grey * 片井みゆき** 櫻井晃洋***

I. ネットワークの必要性

MENのような稀少疾患においては，「ネットワーク」の構築，すなわちどこにいても的確な情報にアクセスできる「情報のネットワーク」，患者がどこに住んでいても最適な医療を受けるためのルートが用意されている「診療のネットワーク」，MENについて相談したり紹介したりできる人材が明らかとなっており，受け入れ態勢が整っている「人材のネットワーク」，そして患者・家族が連携できる「患者・家族のネットワーク」が必要である．国内で有効な患者・家族のネットワークを構築していくためには，先進的な活動をしている海外の患者・家族会の方法を学び，連携を深めていくのがひとつの方法である．この目的で，今回のシンポジウムでは英国のMEN患者・家族会の代表であるJo Grey氏を招待し，英国での活動の実際を紹介していただくとともに，日本の患者・家族会員との交流を深める場を設けた．

II. 海外の患者会

多発性内分泌腫瘍症（MEN）のような患者数の少ない疾患においては，患者が適切な情報を入手すること，他の疾患を含めた患者同士の連携を実現していくことに極めて大きな意義がある．この目的で海外でもいくつかの国でMENの患者会が設立され，それぞれの活動を行っている．2010年にイタリアのグッビオで国際MENワークショップが開催され，日本からも10名ほどが参加したが，この時も学会場を出た隣の部屋で，アメリカ，イギリス，イタリアの患者会がブースを設置し，ワークショップの参加者と話をしたり，ご自分達の資料を配布したりしていた．

インターネットなどで調査した範囲では，現在上記3か国のほか，フランス，ベルギー，オランダ，カナダにも患者会があり，日本のむくろじの会と合わせて少なくとも8か国でMEN患者会が活動している．それ以外にもある可能性はあるが，言語の問題などのため，十分な確認はできていない．

それぞれの患者会の設立背景や活動内容には多少の違いがあるものの，共通しているのは，患者・家族が疾患についての正しい知識を持つようにする，お互いの交流を通じて連帯を深める（カナダの患者会のモットーは“You are not alone!”である），医療者におけるMENの認知を高め，MENの診療の向上，研究の推進を支援する，ということである．患者への情報提供としては，ホームページでの広報，パンフレットの作成，ニューズレターの発行などがあるが，会によってはフリーダイヤルの電話窓口を設けて相談にのっているところもある．イギリスの患者会，AMENDのホームページでは患者によるビデオクリップも視聴することができる．また，海外では多くの患者会が病気の啓発や克服に対する寄付，研究を進めるための寄付を募集している．寄付文化が根付いていない日本では同様の活動は難しい面もあるが，そこに流れているのは支援を求めるという立場ではなく，積極的に働きかけていく，という姿勢である．

筆者の片井と櫻井は，こうした海外の患者会の活動に感銘を受け，国際シンポジウム終了後に即座にイギリスの患者会の代表にコンタクトを取った．会長のJo Grey氏はMEN2に罹患している女性であるが，日本にも患者会があることに大変興味を示してくださり，それを機に今回の学術集会シンポジウムにシンポジストとしての日本への招待が実現した．

III. 英国の患者・家族会AMEND

英国のMEN患者・家族会，Association for Multiple Endocrine Neoplasia Disorders（AMEND）は，Grey氏らが中心となり，2002年に15名の患者によって設立された．2011年現在，AMENDは279名の患者・家族会員と152名の医療関係者会員を擁する大きな組織に発展をとげており，患者・家族への正確な情報の提供，心理社会的支援，医療界への啓発など幅広い活動を展開している．

AMENDでは患者が疾患の正確な知識を得ることを目的に，5冊のブックレット（MEN1，家族性副甲状腺機能亢進症，MEN2A，MEN2B，家族性甲状腺髄様癌）を作成している．これらは患者の視点，理解の程度に沿って読めるよう，原稿は患者が執筆し，医療顧問がアドバイスを

* The Association for Multiple Endocrine Neoplasia Disorders（AMEND）
** 東京女子医科大学東医療センター日暮里クリニック
*** 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座
連絡先：櫻井晃洋 〒390-8621 松本市旭3-1-1 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座
Tel：0263-37-2618 Fax：0263-37-2619
E-mail：aksakura@shinshu-u.ac.jp
2012年1月20日受理
家族性腫瘍 第12巻 第1号（2012年）p.18-20

加えるというスタイルをとっている．また，AMENDでは2009年に「MENパスポート」とよばれる患者手帳を作成し，患者，医療関係者の双方からその内容について高い評価を受けている．これはMENと診断され，患者会へ問い合わせがくると最初に配布されるもので，患者がこれまでの治療歴や検査結果，今後の検査予定などを記録しておくことによって，自身の病歴や現在の状況が容易に把握できるだけでなく，医療関係者にとっても長い病歴を持つ患者の健康状態の把握に役立っている．また電話相談窓口も設けており，そこでは専門資格を有するカウンセラーがボランティアで協力している．

多くの海外の患者・家族会がそうであるように，AMENDも患者への支援を求めることを第一の目的とした団体ではなく，MENの医療のレベルを向上させ，研究を進展させることを最大の目的としている．このため，英国内分泌学会，英国内分泌外科学会，米国内分泌外科学会などと連携した活動を行うとともに，患者会相互ではBritish Thyroid Foundation, NET Patient Foundation, Pituitary Foundation, Genetic Alliance UK, Rare Disease UK, Caring for Carcinoid Foundation, Thyroid Cancer Survivor's Association, Pheo-para Troopersなど，数多くの団体との共同の活動も展開している．またMENに関する臨床試験なども会を通じて広報し，会員の参加を積極的に呼び掛けている．

最後に，AMENDの代表であるGrey氏が，本シンポジウムから帰国後に日本の患者会「むくろじの会」の会報用に送ってくださった文章を，ご本人の了解をいただいて以下に紹介する．Grey氏はシンポジウムの翌日，むくろじの会の患者と京都市内観光に出かけ，大変楽しまれたようである．

AMEND meets Mukuroji-no-kai
Kyoto, Japan, June 2011

Working for the Association for Multiple Endocrine Neoplasia Disorders (AMEND) has pushed me further than I ever expected, both personally and professionally, but never did I expect it to take me as far as Japan.

Dr Akihiro Sakurai from the Shinshu University School of Medicine in Japan had invited me to speak about the role AMEND plays in helping people with MEN at a symposium during the Joint Japanese Genetics Societies meeting at Kyoto University on June 18th.

Sadly in March, shortly after arrangements began to be made for my visit, the catastrophic earthquake and tsunami hit Japan's east coast, followed shortly afterwards by the Fukushima nuclear plant breach. After expressing AMEND's deep sorrow at the situation and a period of slight uncertainty, the conference organisation continued ? testament to the tenacity and resilience of the Japanese people.

I admit that I was concerned about travelling such a long distance alone, especially after bilateral adrenalectomies (I have MEN2a) and with a short 3-day turnaround. With a little preparation however, it was no more difficult than any other trip I have taken, just with a lot more in-flight entertainment! I checked my travel insurance and counted my pills, working out beforehand the doses I would need on the 12 hours of flying that I would be doing via Helsinki to get to Osaka and in light of the considerable time difference (with this preparation I never get jet-lag).

Dr Sakurai is a medical advisor for and supporter of the Japanese MEN patient group, Mukuroji-no-kai and a member of the Japanese MEN Research Consortium. The patient members of Mukuroji-no-kai were invited to attend the symposium and this gave us all a wonderful opportunity to get to know one another over the weekend, despite some language difficulties!

Dr Miyuki Katai from Tokyo Women's Hospital also supports Mukuroji-no-kai and was kind enough to meet me at Osaka airport on Friday morning and escort me by train to Kyoto and to my hotel. It was fascinating to have this time to get from her an insight into Japanese healthcare, the Consortium and Mukuroji-no-kai. Later I met the group's MEN2 representative, Minako Tanaka and her lovely children, Hidehara and Yumi, who diligently translated so much during our wonderful evening meal at a riverside Tofu restaurant (a Kyoto speciality).

The next day brought another new experience; the Maiko experience! Minako had persuaded me to accompany her and the children and to become a trainee Geisha (Maiko). At 1m75cm, the super-high wooden sandals made me possibly the tallest Maiko in history! It was an eye-opening and at times hilarious experience which produced some fabulous photographs. We walked in full costume to a local temple, entertaining the tourists along the way and trying desperately to breathe in the humidity whilst wrapped tightly in our kimonos (which are made of too many layers to count). We just had time to wash off the white face paint and change before heading to Kyoto University for the Symposium so there was no time for nerves!

It's funny how medical conferences the world

over are identical in so many ways. Because of the language barrier however, I was kindly provided with an interpreter who helped me to understand the other presentations in the MEN session from Dr Akihiro Sakurai, Mr Suzuki (an endocrine surgeon from Fukushima medical school), Dr Uchino and the Mukuroji-no-kai president. My presentation was last and focussed on AMEND' s methods of patient support ('Patients supporting patients') and I truly hope that other patients attending the session found it useful and motivating ? certainly this was the feeling reported from the Mukuroji-no-kai delegates.

After the conference' s evening reception Dr Sakurai and Dr Katai took me on to another restaurant not far from the university where the members of Mukuroji-no-kai had gathered for their social event. The warm friendliness of everyone there was very touching. There was so much laughter and we have some great if rather fuzzy photos to remember it by. I collapsed happy but exhausted into my bed that night!

The next morning was an early start ? an 8am pick-up if I remember correctly! Two mini-buses had been booked for a spectacular sight-seeing tour of Kyoto. We visited Nijo Castle, now a museum but once a palace for Kings and Shoguns. Then it was on to The Golden Temple, a photo of which is now my computer wall-paper. Here we tried traditional Japanese green ceremonial tea and cake under the shade of the beautiful pine trees. We finished with lunch at Kyoto station (a stunning piece of modern architecture in its own right) after which it was sadly time to say goodbye to all my new friends as they went to catch their trains home.

Everyone had been so kind and generous during my stay that it was hard to leave, but I have some fantastic memories and wonderful photographs to sustain me, as well as the thought of new friends in far-away places!

Mukuroji-no-kai is made up of a group of great people backed up by supportive and approachable medical specialists. We are very much looking forward to continuing our new-found friendship into a long and positive future for all MEN patients.

Thank you Mukuroji-no-kai!

Jo Grey
AMEND CEO

Patients Supporting Patients with Multiple Endocrine Neoplasia

Jo Grey*, Miyuki Katai**, Akihiro Sakurai***

* *The Association for Multiple Endocrine Neoplasia Disorders (AMEND)*

** *Nippori Clinic, Medical Center East, Tokyo Women's Medical University*

*** *Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine*

The need for correct and appropriate patient information as well as contact with other sufferers is crucial in the case of rare diseases like multiple endocrine neoplasia (MEN). AMEND believes that an informed patient is more likely to receive the correct care and management from the most appropriate healthcare professional, whilst being in contact with other patients in a similar situation immediately banishes the feeling of loneliness often experienced by people with rare diseases. In order to address these issues, the Association for Multiple Endocrine Neoplasia Disorders (AMEND) was established in 2002 and became a UK registered charitable (not-for-profit) organisation in 2003. AMEND's aims are to accurately and reliably educate patients and their friends and family about MEN and genetic testing, provide emotional support to families, and to raise awareness of the conditions with the medical profession to aid earlier diagnosis. In the future AMEND hopes that, by working cooperatively with other groups around the world, we will be able to encourage larger scale international research as well as easier access to new treatments.

(J Fam Tumor 2012 ; 12 : 18-20)

がん治療における家族性腫瘍と遺伝カウンセリング －福島県立医科大学附属病院がんの遺伝外来での取組み－

角田ますみ[*1,*2,*3]　鈴木眞一[*1,*2]　中野恵一[*2]　福島俊彦[*2]
緑川早苗[*4]　野水　整[*1,*5]　竹之下誠一[*2]

福島県立医科大学器官制御外科では，東北のがん診療連携拠点病院の役割として，相談者中心の医療提供を目指した集学的治療を目指している．その一環として2002年より遺伝外来が開設され，2006年より非医師職のカウンセリングを専門に行う者を加えて協働体制を作ってきた．もっとも多い疾患はMEN1型，2型であり，続いてFAP，HNPCC，それ以外にHPPS等の稀なものもある．こうした疾患を抱える相談者は，治療が発展した今日においても死を連想させる「がん」とさまざまな問題をはらむ「遺伝」という二重の不安に悩むことになる．さらに疾患自体が，数世代や長期にわたって取り組んでいかなければならないものであり，相談者が抱える問題は相談者が置かれている時期によってさまざまに変化する．また当外来には，遺伝子検査で変異が検出されず，臨床所見から限りなく家族性腫瘍の可能性が高いケースも多い．こうした場合，相談者は遺伝性であるかどうかが確定されないまま，治療に取り組んでいかなければならず，長期的にかなりの精神的ストレスを抱える．このような状況にある相談者と診療の間にたち，治療だけでなく相談者が満足を持って療養生活が送れるように，私たちは遺伝子検査前後だけでなく，長期にわたるフォローアップを視野に遺伝カウンセリングに取組んできた．その取組みを報告する．

キーワード：家族性腫瘍，遺伝子検査，遺伝カウンセリング，支援体制，癌診療

I.　はじめに

2007年「がん対策基本法」の施行，それに伴う文科省のがんプロフェッショナル養成プランなどの，がんに対する取組みが重要視されてきている．福島県立医科大学器官制御外科では，東北のがん診療連携拠点病院の役割として，消化器，胆肝膵，乳腺，内分泌，呼吸器などの悪性腫瘍を中心に診療しており，そのなかで家族性腫瘍も決して少なくない数の相談者を診てきた．そのため，診断，手術はもちろんのこと，補助療法や緩和ケアにも力を注ぎ，相談者中心の医療の提供を目指した集学的治療を目指している．

その一環として2002年より遺伝外来が開設され，非医師職のカウンセリングを専門に行う者を加えて協働体制を作ってきた．開設から2010年まで，遺伝子検査を含めたカウンセリングの実施件数は269件で，もっとも多い疾患はMEN1型，2型であり，続いてFAP，HNPCC，それ以外にSDHBなどの稀なケースもある．このような疾患は，相談者にとって病気や治療について理解したり，今後の生活についてイメージしていくことが難しい．また，がんであることだけでも十分にショックであるのに，そこに遺伝という要素が加わることは相談者にとって非常に大きな不安となる．また当外来には，遺伝子検査で変異が検出されず，臨床所見から家族性腫瘍の可能性が非常に高いケースも多い．こうした場合，相談者は遺伝性であるかどうかが確定されないまま，治療に取り組んでいかなければならず，かなりの精神的ストレスを抱える．このような状況にある相談者と診療の間にたち，治療だけでなく相談者が満足を持って療養生活が送れるように支援していく必要がある．

*1 福島県立医科大学附属病院がんの遺伝外来
*2 福島県立医科大学医学部器官制御外科学講座
*3 東邦大学看護学部
*4 福島県立医科大学医学部腎臓高血圧・糖尿病内分泌代謝内科学講座
*5 星総合病院外科
連絡先：角田ますみ　〒143-0015　東京都大田区大森西4-16-20　東邦大学看護学部
Tel/Fax：03-3762-9354
E-mail：sumita@med.toho-u.ac.jp
2012年5月2日受理
家族性腫瘍 第12巻 第2号（2012年）p.39-42

II.「がんの遺伝外来」における家族性腫瘍

当院における「がんの遺伝外来」は，その名が示すとおり，対象疾患は「がん」である．当外来において各疾患から発見される家族性腫瘍を表1に示す．これらが示すとおり，本外来で多い主な疾患は，家族性大腸腺腫症（FAP），遺伝性非ポリポーシス大腸がん（HNPCC），多発性内分泌腫瘍（MEN1・2型），家族性甲状腺髄様がん（FMTC），家族性孤立性副甲状腺機能亢進症（FIHP）などである．

当外来は医学部器官制御外科に設置されているが，器官制御外科では消化器，呼吸器，乳腺，内分泌等におけるがんを中心に診療しており，そのため，上記のような家族性腫瘍疾患に遭遇する機会がしばしばある[1]．最も家族性腫瘍に遭遇しているのは，いうまでもなく通常の診療を行う医師である．つまり，医師による家族歴聴取から家族性腫瘍の可能性が見出されることが多いため，初期診療を担う医師の家族性腫瘍に対する認識や丁寧な家族歴聴取が重要であることがうかがえる．

また，当外来は図1に示すように，東北地方のがん診療連携の拠点として，幅広い遺伝ネットワークの中にあり，さまざまなクライアントが近隣より紹介されてくることもある．

III．「がんの遺伝外来」の流れと手順

当外来での遺伝カウンセリングまでの流れを図2に示す．相談者が遺伝外来にアクセスしてくるルートとしては，医師による診察や検査を経て紹介されてくるものと，相談者自身が直接相談にくる場合の2種類に大別される．そのほとんどが医師による診察の過程で発見されることが多く，家族歴聴取からがん多発家系である，あるいは臨床所見上家族性腫瘍の疑いがある等の理由で紹介されてくるケースが大半を占めている．

相談者自身が直接相談にくる場合は，家族に家族性腫瘍患者がいた，がん多発家系で心配になったということをきっかけにくるケースがある．前者の場合は，家系内に家族性腫瘍患者がいるので，家族性腫瘍の可能性が高い．また後者の場合，家系内にがんが多発していても，散発性のがんであり家族性腫瘍ではないケースも多い．しかし，現在においても人々にとって，がんは死を連想させる疾患である．その不安をどうしてよいかわからない場合，がん多発家系を心配して遺伝外来に相談にくることが受診への第一歩となりうる．また相談者にとって，慌ただしい診療内で医師に話を聞いてもらうことに気後れすることも多い．そういった人々に対し，話を聞く場を設けることは，精神面へのフォローだけでなく，次への診療にうまくつなぐ機会ともなる．当外来では，プライマリケアとしてがん医療の窓口となる機会も重要視し，必要とされればがんに関する初期的な相談も受け付けている．そこから他の診療科や心理カウンセラー，リエゾンナースなどに紹介し，相談者に合った治療やケアが受けられるように配慮している．

表1．各疾患から発見される家族性腫瘍

●甲状腺癌

家族性大腸ポリポーシス、膵腫瘍、下垂体腫瘍、副腎腫瘍、子宮癌、卵巣癌、副甲状腺腫瘍

●大腸癌

家族性大腸ポリポーシス、遺伝性非ポリポーシス大腸癌、それらに伴う十二指腸腺腫や乳頭癌、卵巣癌、子宮癌、尿路系癌、胃癌、骨腫、皮膚・腹腔内腫瘤

●胃癌

家族性胃癌、遺伝性非ポリポーシス大腸癌、Cowden病、P-J症候群、家族性大腸ポリポーシス

●乳癌

家族性乳癌／卵巣癌症候群、リフラウメニ症候群

IV．「がんの遺伝外来」の活動実績

非医師職が加わった2006年から2010年までの活動実績を図3に示す．2006年から2010年の実績として，遺伝カウンセリング自体が計269件，遺伝子検査の件数が計90回であった．2006年および2007年の件数が非常に多いのは，この年に多くの血縁者を含む複数の家系に家族性腫瘍が見つかり，そこから多くの血縁者が遺伝カウンセリングを受けにきたためである．また，非医師職のカウンセリング担当者が加わったことで，医師が多忙な業務の中でカウンセリングも担当してきた状況が変化し，遺伝カウンセリングの時間がとりやすくなったことも一因としてあげられる．

次に，各年における疾患別の遺伝カウンセリング件数を図4，遺伝子検査件数を図5に示す．カウンセリング件数は相談者の状況や希望に応じて，同一の相談者に複数回行ったものを含むので，すべて延べ数である．2006年および2007年は前述のとおり，多くの血縁者を含むMEN1型家系が複数いたため，圧倒的にMEN1型の件数が多い．全体を通して，当外来にMEN1型が多いのは，「がんの遺伝外来」を担当する医師が甲状腺などの内分泌疾患を専門とするためである．また，器官制御外科では，消化器系疾患を

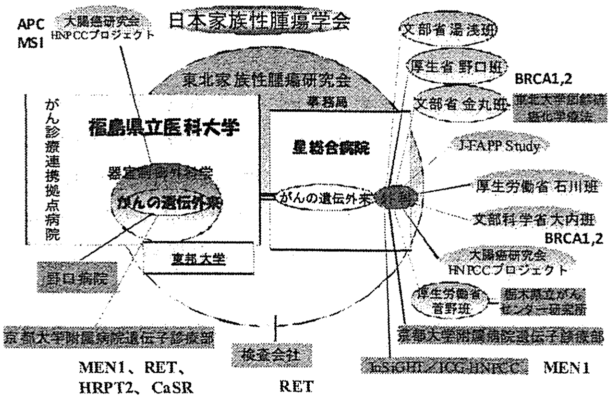

図1．「がんの遺伝外来」と遺伝ネットワーク．

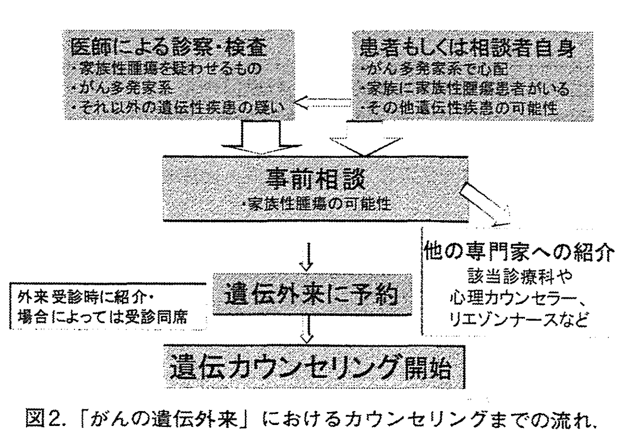

図2．「がんの遺伝外来」におけるカウンセリングまでの流れ．

よく取り扱うことからFAPやHNPCCなどの疾患もみられる．希少なところでは褐色細胞腫・傍神経節腫（HPPS）などもみられた．今回はデータに含めなかったが，2010年以降ではHNPCCやMEN2型のカウンセリングが増えており，その年によってカウンセリングを実施した疾患は変化している．

通常，遺伝カウンセリングは遺伝子検査とその前後で1人の相談者につき，最低3回は行われることになるが，相談者によっては遺伝子検査までにさまざまな迷いがあったり，自分自身のことが落ち着いた後で子供にどう話すかなどの悩みで相談に来ることもある．そのため，カウンセリング件数がわりと多い傾向にある．これも遺伝カウンセリングを専門に行う非医師職の加入，それに伴う診療との連携体制が整ったことが関与していると考えられる[2]．

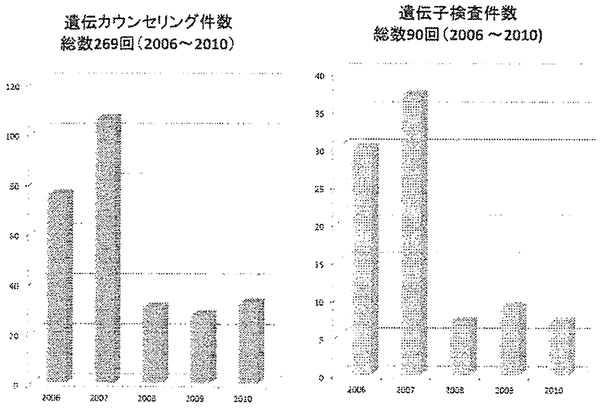

図3．「がんの遺伝外来」活動実績　2006年～2010年．

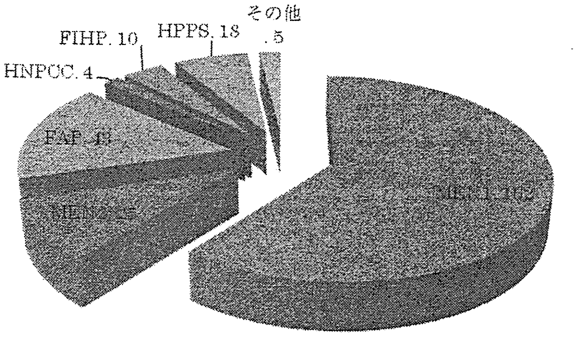

図4．各疾患別遺伝カウンセリング件数 2006年～2010年．

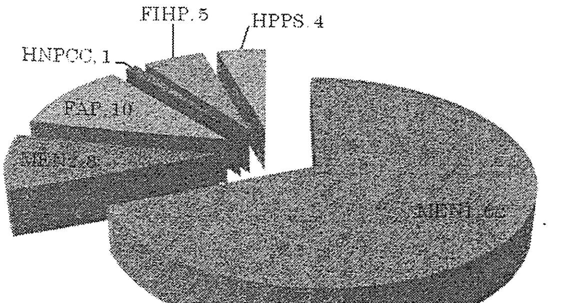

図5．各疾患別遺伝子検査件数 2006年～2010年．

V．「がんの遺伝外来」におけるフォローアップの特徴

当外来における遺伝カウンセリングの手順を図6に示す．カウンセリング手順の全8項目のうち，1，2，6，7，8は相談者への直接的な支援であり，3，4，5はそれを支えるためのスタッフ間の調整にあたる．これらの手順がうまく進むように，スタッフ間はもちろんのこと，関係する診療科との間でも密にカンファレンスを行い，情報交換や今後の方向性について共通の認識を持っておくようにしている．そのための連絡調整は欠かせない業務である．

もちろんすべての項目が重要であることはいうまでもないが，当外来では特に検査後から治療にわたる長い期間のフォローアップを目指している．図5にあるカウンセリング手順の7に該当する部分である．家族性腫瘍は多臓器にわたって発症するのが特徴であり，MEN1型などでは副甲状腺腫を始めとして膵臓や下垂体に腫瘍ができる．そのため腫瘍の悪性度にかかわらず，疾患が確定した相談者は長期にわたって闘病を余儀なくされ，侵襲度の高い治療を受けることになる．診療科は多数にわたり，そのたびに主治医や受け持ち看護師が変わることになる．このような状況にある相談者にとって，医師以外に継続的に自分の状態を理解し相談できる相手がいることは，身体的・精神的にも大きな支えとなる．

そのため当外来では，外来受診時を利用して定期的に近況や悩みなどを聴いたり，手術などで入院加療中の場合はベッドサイドへ行く機会を持つようにしている．その理由として，まず一つ目に遺伝子検査と前後して，術前精査や手術入院が多いことが挙げられる．カウンセリング実施には該当しないが，これから治療などが始まり，先が見えずに不安が大きいこの時期に声をかけることは，普段では聴くことができないような悩みを聴くことができたり，なかなか会う機会がない家族と話すことができるなどの利点がある．

二つ目としては，外来受診などを利用し継続的なカウンセリングを行うことで，相談者のおかれている時期をアセスメントし，計画的に関わるためである．相談者の外来受診を把握し，必要に応じて時間を設けることで，相談者が

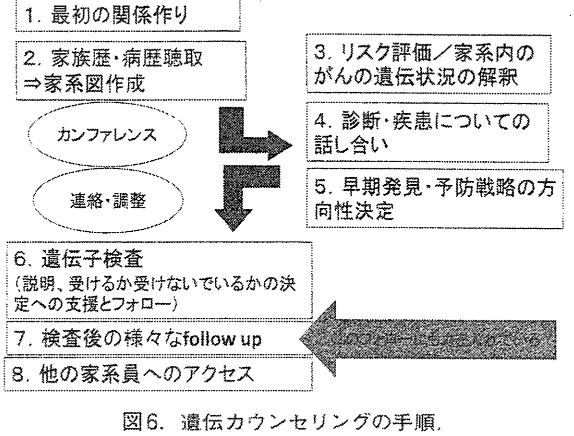

図6．遺伝カウンセリングの手順．

現在どんな時期にいるのか，次の課題に取り組む時期はいつか，等を把握しタイミングよく関わっていくことが可能となる．たとえば，術前は自分自身の病気のことで頭がいっぱいだった相談者が，手術後退院して一段落つくと，回復の達成感から自分の課題と取り組もうとする意欲がわいてくる．この時期にカウンセリングを設定すると，自分の病気と向き合って治療を受けるという課題から，他者へと視野が広がり，子供や血縁者にどう伝えるか，今後の生活をどうするかなどの課題に意欲的に取り組めるようになるためである．

三つ目として，相談者の中に遺伝子検査で変異が認められないにもかかわらず，臨床所見から家族性腫瘍と想定される相談者がいるためである．このような場合，相談者は遺伝子検査で家族性腫瘍が確定しないという曖昧な状況のまま，治療を受けたり血縁者に働きかけていかなければならない．こうした状況は，相談者によっては「闇の中を探りで歩くような不安にさいなまれる」，「家族性腫瘍と確定した方がよほどよかった」というくらい，未知のものに取り組まなければならない不安を抱えることになる．このような相談者に対しては，遺伝子検査の結果にかかわらず，状況に応じて病気の説明や血縁者への働きかけなど長期的にフォローしていく必要がある．

このような関わりは，長期間にわたるフォローアップとなり，カウンセラーの業務範囲外と考える意見もあるかもしれない．しかし，家族性腫瘍そのものが「がん」と「遺伝」という二重の苦悩を抱えていること，数世代や長期にわたる支えを必要としていることを考えれば，重要な支援の一つである．

近年，社会的にも遺伝カウンセリングの認知度が高まっている．それを受けて，現在わが国における遺伝カウンセリングのあり方もさまざまな方向性を探っているところであり，こうした試みもより良いカウンセリングのあり方を模索する一つの方法と私たちは考えている．

VI. おわりに

今まで，がん治療における家族性腫瘍と当外来における遺伝カウンセリングについて述べてきた．現在，治る病気として認識されてきたがんも，一般の人々にとっては依然として生命に関わる難しい病としてのイメージが強い．相談者にとってがんの可能性があると告げられただけでもショックであり，混乱する場合も少なくない．そこに遺伝も関与する可能性があるとなれば，その苦悩はさらに深まるであろう．遺伝カウンセリングでは，このような二重の悩みを抱えながらさまざまな課題と取り組まなければならない相談者に対し，相談者が置かれている時期や抱えている課題を適切にアセスメントし，良いタイミングで働きかけていくことが重要である．現代のように社会情勢の変化が激しく，価値観や人間関係も多様化している状況において，相談者たちが抱える問題は複雑になっている．このような状況において，遺伝カウンセリングは単に遺伝の専門知識が豊富であるだけでは対応できなくなっている．専門的知識の上に相談者が抱える身体的，精神的，社会的問題に対し，生活者として複合的な視点で見ることのできる専門職が必要とされる．そのためには長期にわたる継続的な関わりが重要となってくる．今後も，こうした関わりを丁寧に行いながら，事例の積み上げと振り返りによる対するカウンセリングスキルの向上に努めていきたい．

本論文の一部は第17回日本家族性腫瘍学会学術集会にて発表したものである．

文　献

1) 鈴木眞一，福島俊彦，角田ますみ，他：福島県立医科大学での癌診療における家族性腫瘍の位置付け．家族性腫瘍2008；8：44-48．
2) 角田ますみ，鈴木眞一，小池哲史，他：「がんの遺伝外来」におけるチームアプローチ．家族性腫瘍2009；9：38-42．
3) 宇都宮譲二，恒松由記子，湯浅保仁，数間恵子，田村智恵子（編）：家族性腫瘍遺伝カウンセリング—理論と実際—．東京：金原出版，2000．
4) 小林博，篠木絵理：がんの遺伝，遺伝子診断をめぐる日本人の心理的，社会的，文化的背景．がん看護2000；5：386-388．
5) 日本家族性腫瘍学会倫理委員会：家族性腫瘍における遺伝子診断の研究とこれを応用した診療に関するガイドライン．2000．

The Familial Tumor in the Treatment of Cancer and Genetic Counseling: The Approach of the Genetic Counseling at the Hereditary Cancer Clinic in Fukushima Medical University Hospital

Masumi Sumita[*1,*2,*3], Shinichi Suzuki[*1,*2], Keiichi Nakano[*2], Toshihiko Fukushima[*2], Sanae Midorikawa[*4], Tadashi Nomizu[*1,*5], Seiichi Takenoshita[*2]

[*1] *Hereditary Cancer Clinic, Fukushima Medical University Hospital*
[*2] *Department of Surgery II, Fukushima Medical University School of Medicine*
[*3] *Toho University Faculty of Nursing*
[*4] *Department of Internal Medicine III, Fukushima Medical University School of Medicine*
[*5] *Department of Surgery, Hoshi General Hospital Foundation*

Key words : familial tumor, gene test, genetic counseling, cooperative approach, support system
(J Fam Tumor 2012；12：39−42)

—機器・試薬 35(3)，2012—

3. 甲状腺癌の臨床と穿刺吸引細胞診・遺伝学的検査

内野眞也[*1] 丸田淳子[*2]
伊藤亜希子[*3] 野口志郎[*4]

〔Key Words〕甲状腺癌，穿刺吸引細胞診，遺伝学的検査

はじめに

甲状腺癌の最大の特徴といえば，ヒトがんにおいて最も予後良好な分化癌と，最も予後不良の未分化癌が存在することである。分化癌であっても，再発や未分化転化をきたすことがあるため，何十年にもわたる非常に長いフォローアップを必要とする。甲状腺癌の診断にあたっては各種診断技術の進歩，なかでも頸部超音波機器の進歩と穿刺吸引細胞診技術の進歩が，診断精度の向上に大きく寄与した。しかし濾胞癌など一部の甲状腺癌ではいまだに術前に良性・悪性の鑑別がつかない。ここでは甲状腺癌の分類，穿刺吸引細胞診による診断，治療と予後を解説し，最後に当院で実施している迅速穿刺吸引細胞診と遺伝学的検査による診断について述べる。今回は細胞診所見を中心に記述したので，超音波所見については割愛させて頂くこととした。

I. 甲状腺癌の分類と診断・治療・予後

甲状腺癌は病理組織学的にその発生起源の細胞から濾胞上皮細胞由来とC細胞由来に大別される。濾胞上皮細胞由来の癌は乳頭癌，濾胞癌，低分化癌，未分化癌であり，C細胞由来の癌は髄様癌である。また甲状腺の非上皮性悪性腫瘍の代表としては悪性リンパ腫があげられる。甲状腺疾患は，問診と触診，甲状腺ホルモンや自己抗体の測定，頸部超音波検査と穿刺吸引細胞診，X線検査やCT/MRIなどの画像検査により診断する。細胞診は頸部に針を穿刺するということで侵襲性検査ではあるが，痛みは採血と同程度であり，必要性があればその場で判断・実施が可能で，繰り返し実施できる検査法である。当院では文書による同意を得て施行している。

A. 乳頭癌

乳頭癌は甲状腺悪性腫瘍の約85%を占める代表的な癌であり，当院の8,854例の平均年齢49.0

*1 Shinya UCHINO, MD, PhD
医療法人野口記念会 野口病院 外科（〒874-0932 大分県別府市野口中町6-33）
*2 Junko MARUTA, CT IAC
同 研究検査科病理（同上）
*3 Akiko ITO, MAgri
同 研究検査科遺伝子検査（同上）
*4 Shiro NOGUCHI, MD, PhD
同 院長・理事長（同上）

Presented by Medical*Online

±14.5歳(6～92歳)で，男女比は11：89の割合で圧倒的に女性に多い。超音波検査と穿刺吸引細胞診により診断可能であり，正診率は95%と非常に高い。

細胞診標本では乳頭状，濾胞状・シート状・孤在性の出現様式を示す癌細胞が観察され(図1)，症例により腫瘍内乳頭構造と濾胞構造の割合が異なる。濾胞腺腫や腺腫様甲状腺腫でも乳頭状細胞の集塊が観察されるため，組織構築を反映した出現様式だけでは乳頭癌と診断できない。したがって，核所見が乳頭癌の診断根拠となる。乳頭癌の核は密集し核間距離が非常に狭く(重畳核)，楕円形を呈し，核縁不整を認め，微細顆粒状クロマチン，核溝，核内細胞質封入体を高頻度に認める(**図2**)。扁平上皮化生細胞，歪な形状の多核巨細胞や砂粒体の合併も乳頭癌を示唆する所見である。

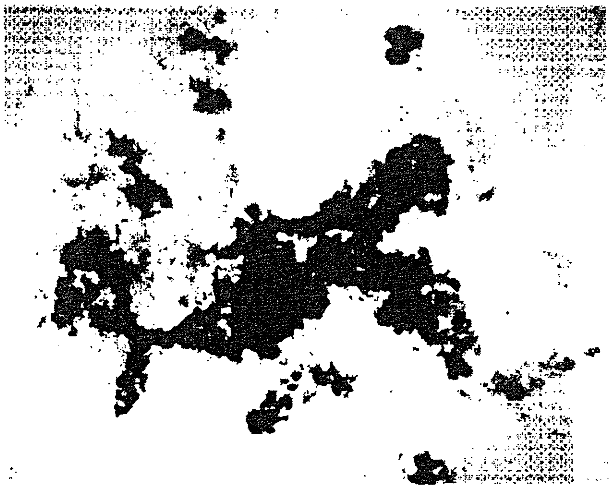

図1 甲状腺乳頭癌の細胞診所見(弱拡)
腫瘍細胞の乳頭状増殖が認められる。(対物10倍)

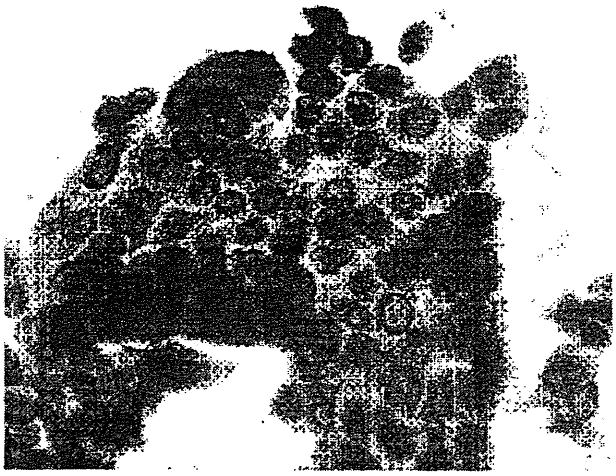

図2 甲状腺乳頭癌の細胞診所見(強拡)
核溝や核内細胞質封入体を認める。(対物100倍)

治療は原則手術であり，腫瘍径や腺内多発の有無，癒着浸潤の程度などから甲状腺片葉切除～全摘が選択される。リンパ節郭清は患側気管周囲郭清が必須であり，病変の拡がりに応じて側頸部郭清を追加する場合がある。甲状腺全摘は術後の甲状腺ホルモン剤投与によるTSH抑制療法を可能とし，将来の放射性ヨード治療を可能にする[1]。当院の乳頭癌根治手術症例8,567例の疾患特異的生存率は10年98.4%，30年93.5%，50年91.3%と非常に予後良好である(**図3**)。特に10mm以下で周囲組織との癒着もなくリンパ節転移陰性の688例では，30年生存率は100%である。しかし約3%の乳頭癌は，原発巣やリンパ節転移巣が周囲臓器へ強く浸潤しているため癌腫が外科的にすべて切除しきれず，または術前にすでに肺や骨などに遠隔転移をきたしている非根治症例である。このような287例の疾患特異的生存率は5年73.3%，10年63.7%，30年39.9%と予後は不良となる(**図3**)。主な術後合併症は，甲状腺癌すべてに共通であるが，反回神経麻痺，副甲状腺機能低下症があげられる。また側頸部郭清の合併症としては乳糜漏，ホルネル症候群，副神経麻痺，横隔神経

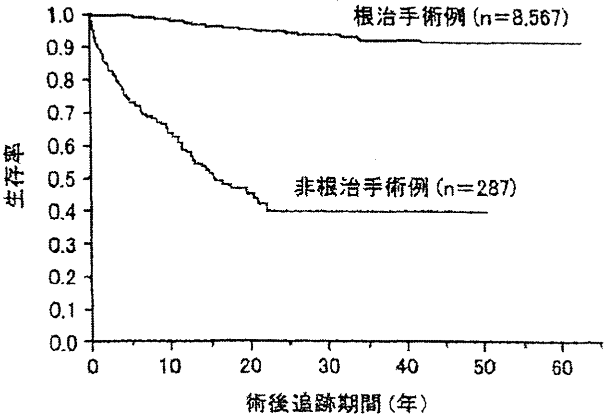

図3 甲状腺乳頭癌手術症例の生存曲線
当院で手術を行った乳頭癌8,854症例の生存曲線を根治手術，非根治手術別に示す。

Presented by Medical*Online

麻痺などがあり，手術を行う際には切除範囲と合併症のリスクを天秤にかけて考える必要がある。

B. 濾胞癌

濾胞癌は甲状腺悪性腫瘍の約10%を占める。当院の濾胞癌1,036例の平均年齢は49.7±14.6歳(11～86歳)で，男女比は12:88で圧倒的に女性に多い。海外でのヨード不足地域では乳頭癌に比べて濾胞癌の割合が多くなることが知られている。

濾胞癌の病理組織学的な診断基準は，被膜浸潤，血管侵襲，臨床的に甲状腺外への転移の存在のいずれかを認めることであり，細胞異型や構造異型では診断できない。したがって，細胞診で濾胞癌と診断することは至難の業である。濾胞癌の細胞診所見では，濾胞構造を認めるものの乳頭構造は認められないが，それだけでは濾胞腺腫との鑑別は不可能であり，正診率は非常に低い。ただし濾胞癌を推定できるわずかな所見として，小濾胞構造を示す腫瘍細胞，円形の核，顆粒状クロマチンの増量があげられる[2]。したがって術前・術中は良性の診断であることがほとんどで，術後の病理組織診断ではじめて濾胞癌の診断が得られる場合が多い。病理診断では，被膜外浸潤の程度により微少浸潤型と広汎浸潤型に分類される。

濾胞癌では頸部リンパ節転移を起こすことは少なく，血行性に遠隔転移(肺，骨など)をきたすことが多い。遠隔転移では，放射性ヨード治療の適応になるので，残存甲状腺全摘を行う再手術が必要となる。当院での1,009例の濾胞癌根治手術例では，疾患特異的生存率は10年97.3%，20年93.4%，30年90.6%と一般に予後良好である(図4)。しかし微少浸潤型に比べて広範浸潤型の予後は不良である。濾胞癌の非根治症例27例の疾患特異的生存率は5年75.0%，10年54.6%と予後不良である。

C. 低分化癌

低分化癌は2004年のWHO分類において独立した疾患概念として定められた。WHO分類では低分化癌は甲状腺悪性腫瘍の約1%を占める

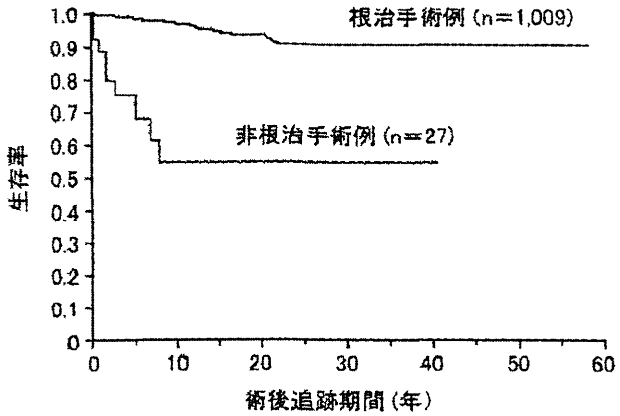

図4 甲状腺濾胞癌手術症例の生存曲線
当院で手術を行った濾胞癌1,036症例の生存曲線を根治手術，非根治手術別に示す。

癌であるが，その病理学的診断基準にはWHO分類の他にトリノ分類や坂本分類も存在し，そのため頻度や予後にばらつきが存在している[3]。再発・予後は乳頭癌や濾胞癌の分化癌と未分化癌の中間的性質を示すと考えられている。

D. 未分化癌

未分化癌は甲状腺悪性腫瘍の約1%を占め，診断時すでに局所に広範に浸潤しているか，遠隔転移が存在することが多く，最も予後不良な癌である。分化癌にさらなる遺伝子異常が蓄積された結果，未分化転化をきたして急激な増大を示したものが未分化癌であると考えられる。実際未分化癌巣の近くに分化癌の組織が残っていることが多い。当院の95例の平均年齢62.3±11.3歳(18～83歳)と高齢者に多く，男女比は37:63の割合で他の癌に比べて男性の割合が増える。

未分化癌の細胞診所見は，炎症細胞や壊死物質を背景にみることが特徴である。大型の腫瘍細胞が弱い結合性あるいは孤在性に観察され，特定の組織構築を示さない。核異形を伴い，クロマチンの増量がみられる(図5)。通常の分化癌と異なる点は，腫大した核小体が1～複数個みられることである。

一般に外科的切除では根治手術が望めないことが多く，化学療法や放射線療法も無効のことが多い。当院の未分化癌の疾患特異的生存率は，

Presented by Medical*Online

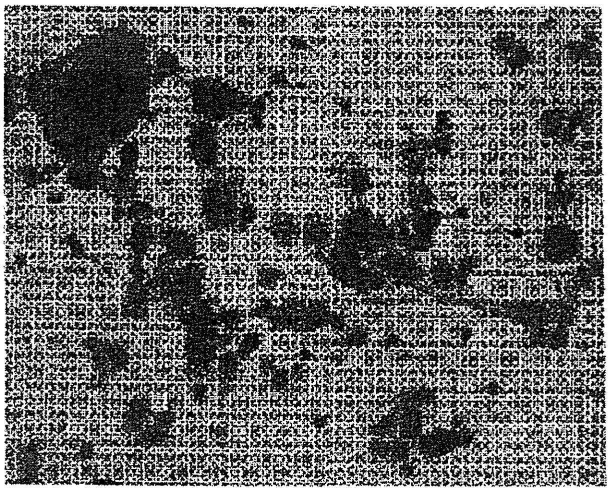

図5 甲状腺未分化癌の細胞診所見
著明な核異形を伴った腫瘍細胞を認める。(対物 40 倍)

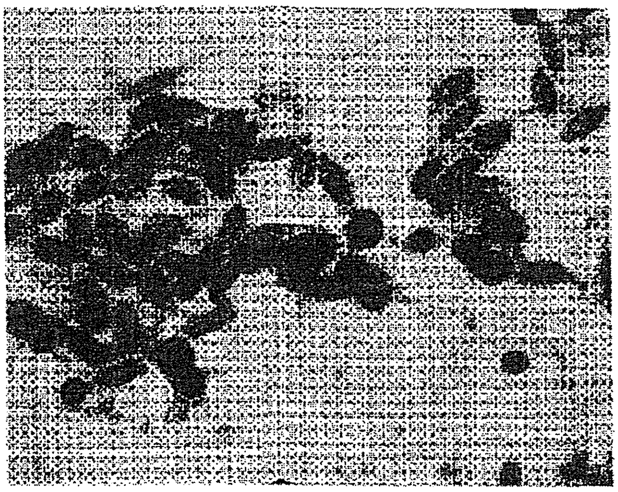

図7 甲状腺髄様癌の細胞診所見
粗顆粒状のクロマチンを呈する紡錘形の腫瘍細胞を認める。(対物 100 倍)

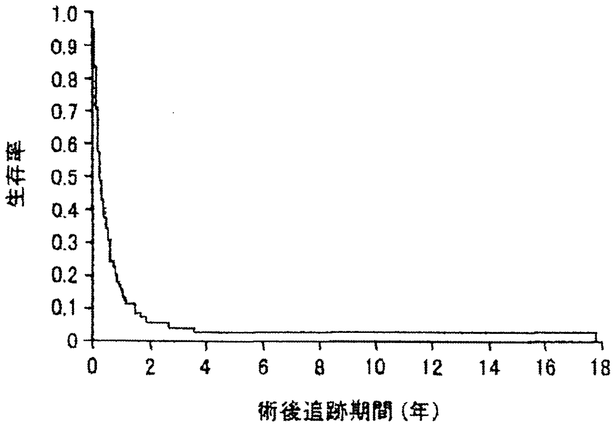

図6 甲状腺未分化癌手術症例の生存曲線
当院で治療を行った未分化癌 95 症例の生存曲線を示す。

1 年 14.8%, 2 年 4.4%, 3 年 3.0%と分化癌とは正反対に極めて予後不良であるが，長期生存例がまれに存在する(図6)。扁平上皮癌も未分化癌と同様の臨床経過を示すことがほとんどであり，未分化癌と同様の予後である。

E. 髄 様 癌

髄様癌は甲状腺悪性腫瘍の約 1%を占め，遺伝性と非遺伝性のものがある。詳細は後述の *RET* 遺伝学的検査の項を参照のこと。

髄様癌の細胞像は極めて多彩であるが，粗い顆粒状のクロマチン(salt and pepper)を呈することが特徴である(図7)。しばしば，核内細胞質封入体を認めるものの，核溝はない。アミロイドが約 70%の症例にて観察される。髄様癌では多核の腫瘍細胞がみられ，時に好酸性細胞型濾胞性腫瘍との鑑別が必要なことがある。髄様癌では二核以上の核があり，核小体が小型であるのに対し，好酸性細胞型濾胞性腫瘍では二核以下の核で，核小体が大型で著明である。

当院での髄様癌 93 例の疾患特異的生存率は 10 年 93.6%, 20 年 89.1%, 30 年 89.1%と一般に予後良好である。しかし腫瘍マーカーであるカルシトニンが高値であるにも関わらず，臨床的に再発が見つからない場合(生化学再発)がある。カルシトニンや CEA のダブリングタイムは予後を反映する[4]。

F. 悪性リンパ腫

甲状腺悪性リンパ腫は甲状腺悪性腫瘍の約 2%を占め，約 70%が MALT リンパ腫で，約 20%がびまん性大細胞型 B リンパ腫，10%は両者の混在であり，濾胞性リンパ腫はまれである。慢性甲状腺炎が発生母地であると考えられており，慢性甲状腺炎を定期的に超音波検査でみていくと，経過中に hypoechoic な腫瘤が発生して発見される場合がある。

細胞診所見では，MALT リンパ腫の腫瘍細胞は異型に乏しく，慢性甲状腺炎との鑑別が問題

Presented by Medical*Online

となる。MALTリンパ腫では核異形に乏しいが，形質細胞様細胞が増加し，腫瘍細胞の核小体が目立つことが助けとなる。びまん性大細胞型Bリンパ腫は，核の切れ込みなど高度な核異形が観察され，核小体が著明である。Lymphoglandular bodiesは，出現細胞がリンパ系細胞由来だとする有用な所見で，慢性甲状腺炎に比べて多量にみられる。

診断を確定するためには，外科的生検あるいは切除を行う[5]。病理組織診断には顕微鏡所見以外に，フローサイトメトリーの結果や免疫グロブリンH鎖遺伝子再構成の有無が診断の一助になる。MALTリンパ腫では頸部外照射を行い，びまん性大細胞型Bリンパ腫では化学療法(＋外照射)を行う。当院でのMALTリンパ腫の10年生存率は100%，びまん性大細胞型Bリンパ腫では約80%である。

II. 迅速穿刺吸引細胞診

当院では再来患者に対して診察前検査を実施しており，患者は血液や生化学検査，甲状腺関連ホルモン，超音波，細胞診などの当日の結果をもとに診察を受ける。全ての検査結果は採血から1時間以内に報告する必要があり，これに併せて細胞診も迅速細胞診を実施している。迅速細胞診の染色は，Ultrafast Papanicolaou 染色の核染色を改良したもの(改良UFP染色)で行う[6]。染色手順は，風乾した細胞を生理食塩水にて再水和した後，アルコールホルマリンで固定し，核をGill-5 Hematoxylin，細胞質をRichard-Allan Cytostainにて，それぞれ染色する。固定から封入までの一連の染色が3分以内に完了するため，材料採取より10分以内の結果報告が可能である。改良UFP染色は，特有の染色性を示すが，診断精度はPapanicolaou染色を用いた場合とほぼ同等である。細胞が上手く穿刺されていない検体不適正の症例では，細胞診再検の必要性を即座に判断でき，その日のうちに再検報告できる。何度も通院する必要がなくなるため，患者側のメリットは非常に大きい。

III. 遺伝学的検査

A. *RET* 遺伝学的検査

甲状腺髄様癌の約1/3は遺伝性であり，残りは非遺伝性(散発性)である。遺伝性の場合は，常染色体優性遺伝疾患である多発性内分泌腫瘍症2型(Multiple endocrine neoplasia type 2: MEN2)であり，2A, 2Bに分類される。MEN2Aは甲状腺髄様癌・褐色細胞腫・副甲状腺過形成を発症し，MEN2Bは甲状腺髄様癌・褐色細胞腫を発症し，副甲状腺過形成は認めず，マルファン様体型・腸管神経節腫・角膜神経肥厚・舌粘膜神経腫などの身体的特徴を有する。また甲状腺髄様癌だけが家系内に観察される場合，家族性甲状腺髄様癌(Familial medullary thyroid carcinoma: FMTC)と呼び，これはMEN2の亜型と考える。多くは2AあるいはFMTCであり，2Bはまれである。原因遺伝子は*RET*癌遺伝子であり，遺伝性の場合は98%以上に点突然変異が証明できる。エクソン10, 11, 13-16に生殖細胞系列変異が集中する変異ホットスポットがあり，変異部位と病型には密接な関連が認められる[7]。

遺伝性か散発性かの鑑別は，家族歴や臨床所見からだけでは難しいので，前述の穿刺吸引細胞診で髄様癌の診断がついた場合は，遺伝カウンセリングを施行した上で，*RET*遺伝学的検査を施行しなければならない。これは本邦の甲状腺腫瘍ガイドライン2010年版において最も推奨度の高いグレードAである[1]。したがって本検査はすでに標準医療として認められるべきであるが，まだ保険適応ではないため，当院では先進医療に申請，認可を得て検査を行っている[8]。

*RET*遺伝学的検査で遺伝性と判明した場合，術前検査と手術術式が散発性とは異なる。遺伝性の場合は，褐色細胞腫の有無を調べるための検査(尿中メタネフリン測定とCT/MRIによる副腎画像診断)が必要になってくる。褐色細胞腫は手術や麻酔によるストレスによりコントロール不能の突発性高血圧をきたす場合があり，脳出血による突然死を起こす可能性があるため，甲状腺手術より副腎手術を優先する。また遺伝

Presented by Medical*Online

性の場合，甲状腺全摘が必要である。逆に散発性の場合，副腎の検査は必要なく，甲状腺手術では病変の部位に応じて甲状腺を半分あるいは一部残す手術が可能である。

B. *APC* 遺伝学的検査

病理組織分類の中で乳頭癌の特殊型のひとつに篩(・モルラ)型乳頭癌がある。この組織型は全甲状腺悪性腫瘍の0.1%程度と非常にまれであるが，この組織型を示す症例の約半数は常染色体優性遺伝疾患である家族性大腸腺腫症(FAP)であり，残りの約半数は散発性(非遺伝性)である。FAPの原因遺伝子は染色体5q21上に位置する*APC*遺伝子であるので，篩(・モルラ)型乳頭癌の症例では*APC*遺伝学的検査を行う。ただしFAP症例の約70%にしか*APC*遺伝子変異は認められないので，変異が認められなくてもFAPの可能性は否定できず，全例大腸内視鏡検査による確認が必要である。*APC*遺伝子の生殖細胞系列変異は比較的5'側の前の部分に起こることが多く，挿入・欠失・ナンセンス変異を示し，APC蛋白の合成がストップしてしまうものである。これまで経験した篩(・モルラ)型乳頭癌は，周囲組織への癒着浸潤はみられず，リンパ節転移もほとんどみられないことから，予後は非常に良好と考えられている。特徴的なことは，若年女性にしか発症しないことであり，女性でも高齢者では発生がみられない。腫瘍組織の*APC*遺伝子の両アレルに変異が証明されることが多いことから，APC蛋白の不活化によりβカテニンの細胞質内蓄積をひき起こすことが予想されている[9]。*APC*遺伝学的検査はまだ保険適応ではなく，研究として実施される。

C. *PTEN* 遺伝学的検査

*PTEN*過誤腫症候群(PHTS)は10q23.3に位置する癌抑制遺伝子*PTEN*の生殖細胞系列変異を原因とする常染色体優性遺伝疾患である。PHTSにはCowden症候群，Bannayan-Riley-Ruvalcava症候群，Lhermitte-Duclos症候群，Proteus症候群，Proteus様症候群が含まれる。このうち，Cowden症候群は多発性過誤腫症候群であり，甲状腺，子宮，乳房などに良性あるいは悪性の腫瘍を生じるリスクがある。Cowden症候群患者の約2/3に甲状腺腫が認められ，濾胞癌と乳頭癌が各々5〜10%に認められる[10]。

*PTEN*遺伝子変異はCowden症候群患者の約80%に認められる。変異はコード領域であるエクソン1-9に広範囲にわたっており，変異の約2/3はエクソン5, 7, 8に集中している[11]。変異の種類としてはミスセンス，挿入，欠失，フレームシフト変異が多く，プロモーター領域やスプライス部位の変異，大欠失についても頻度は低いが報告されている。当院で経験したCowden症候群1家系では，エクソン6コドン170にミスセンス変異を認めている。*PTEN*遺伝学的検査はまだ保険適応ではなく，研究として実施される。

おわりに

各悪性腫瘍における臨床的特徴と穿刺吸引細胞診の特徴について述べた。濾胞癌以外は良性・悪性の鑑別診断精度は高く，また組織診断の推定が可能である。また迅速穿刺吸引細胞診は技術的にはまったく問題がなく，運用面の問題をクリアできれば実現可能である。遺伝学的検査は臨床に欠かすことのできない検査法であり，今後は保険適応が望ましい。

文　献

1) 日本内分泌外科学会，日本甲状腺外科学会：甲状腺腫瘍診療ガイドライン2010年版．東京：金原出版，2010，p75〜81，102〜118

2) 丸田淳子，橋本裕信，末久友梨，他：甲状腺穿刺細胞診－濾胞性腫瘍の取り扱い－．日臨細胞誌 49：55〜60，2010

3) Ito Y, Hirokawa M, Fukushima M, et al : Prevalence and prognostic significance of poor differentiation and tall cell variant in papillary carcinoma in Japan. World J Surg 32 : 1535〜1543, 2008

4) Meijer JA, le Cessie S, van den Hout WB, et al : Calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling times as prognostic factors in medullary thyroid carcinoma: a structured meta-analysis. Clin Endocrinol (Oxf) 72 : 534〜542, 2010

Presented by Medical*Online

5) Mack LA, Pasieka JL : An evidence-based approach to the treatment of thyroid lymphoma. World J Surg 31 : 978～986, 2007

6) Maruta J, Hashimoto H, Yamashita H, et al : Quick aspiration Cytology for thyroid nodules by modified Ultrafast Papanicolaou staining. Diagn Cytopathol 28 : 45～48, 2002

7) Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al : Medullary thyroid cancer: Management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid 19 : 565～612, 2009

8) 脇屋滋子, 内野眞也, 渡邊陽子, 他：甲状腺髄様癌における RET 遺伝子診断の先進医療. 家族性腫瘍 10 : 59～64, 2010

9) Uchino S, Noguchi S, Yamashita H, et al : Mutational analysis of the APC gene in cribriform-morula variant of papillary thyroid carcinoma. World J Surg 30 : 775～779, 2006

10) Nosé V : Familial thyroid cancer: a review. Mod Pathol 24 Suppl 2 : S19～33, 2011

11) Blumenthal GM, Dennis PA : PTEN hamartoma tumor syndromes. Eur J Hum Genet 16 : 1289～1300, 2008

Presented by Medical*Online

31. 多発性内分泌腫瘍症 1 型

multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)

信州大学医学部遺伝医学・予防医学 櫻井晃洋

診断の要点

- 本症診断の要点は本症を疑うことである.
- 若年者ではまだ複数の腫瘍を発症していないことも多いので, 積極的な遺伝学的検査が考慮される.
- 基本的に生命予後は良好であるが, 一部の膵内分泌腫瘍と胸腺神経内分泌腫瘍は遠隔転移を生じ, 生命予後決定因子となる.

治療の要点

- 副甲状腺は正常腺も含めてすべて同定し, 全摘と前腕筋への自家移植が標準的術式である. 手術のタイミングは臨床症状や生化学検査所見から判断する.
- 下垂体腫瘍の治療は非遺伝性腫瘍と同様である. プロラクチノーマは薬物治療が第一選択となる.
- 膵消化管内分泌腫瘍は腫瘍の数と部位によって術式を検討する. 小さい非機能性腫瘍は経過観察も可能である.

歴史と定義

多発性内分泌腫瘍症 1 型(MEN1)は, 副甲状腺機能亢進症, 下垂体腺腫, 膵消化管内分泌腫瘍を主病変とし, それ以外の内分泌腫瘍や皮膚腫瘍を併発する疾患である. 歴史的には 20 世紀初頭に剖検例が報告されているが, 本症の臨床像が明記され, 遺伝性疾患であることが明らかになったのは 1950 年代のことである. 1997 年には原因遺伝子が同定された. 臨床的には, 上記の 3 主要病変のうち 2 つを認める場合, MEN1 と診断される. また MEN1 の家族歴があって上記 3 病変のうち 1 つを認める場合, 上記 3 病変の 1 つを認め *MEN1* 遺伝子変異が同定された場合も, MEN1 と診断される[1].

臨床の実際

1. 疫学・病因

MEN1 の正確な頻度の推定はむずかしい. それは本症患者の多くが最終的に診断にいたっていないと考えられるからである. 海外の限定した地域における症例登録の結果や, 原発性副甲状腺機能亢進症患者における MEN1 患者の割合などから, 本症の頻度はおおよそ 3 万人に 1 人程度と考えられている. 日本人症例での検索では, 腫瘍抑制遺伝子である *MEN1* の生殖細胞系列変異が, 家族例の約 90%, 散発例の約 50% に認められる[2]. 変異の位置や種類(遺伝子型)と臨床像との関連はみられない. 変異遺伝子は 50% の確率で罹患した親から子に伝えられ, 変異保有者の生涯発症確率(浸透率)はほぼ 100% である.

2. 症状・徴候

MEN1 患者における主要病変の生涯発症率は副甲状腺機能亢進症がほぼ 100%, 下垂体腫瘍が約 50%, 膵消化管内分泌腫瘍が約 60% である. MEN1 患者に認められる臨床症状で頻度が高いものには, 高 Ca 血症による尿路結石, 高 Ca 血症およびガストリノーマによる消化性潰瘍, インスリノーマによる低血糖, 下垂体腫瘍による無月経などがある[2]. 低血糖を除けば非特異的な症状が多く, 症状発現から個々の腫瘍の診断まで長期間を要している例が多い. また 1 つの腫瘍が診断されても他の部位の検索がなされないため, MEN1 の診断が遅れる例も少なくない.

多くの例では副甲状腺機能亢進症が初発病変と

Table 1. 積極的に MEN1 を疑うべき病態

30 歳以下の副甲状腺機能亢進症
副甲状腺の多腺腫大
副甲状腺機能亢進症の再発
ガストリノーマ(年齢を問わない)
20 歳以下のインスリノーマ
膵内分泌腫瘍の多発，再発
MEN1 関連病変の家族歴

なる．発症の平均年齢は 20 歳代であるが，無症状，もしくは症状があっても本症によるものと気づかれないことが多く，実際に診断されたときの平均年齢は 40 歳代である．他病変の発症は 30〜50 歳代がピークとなるが，インスリノーマは 10 歳代でもしばしば発症する．非機能性膵内分泌腫瘍は発端者の場合，健診や他の目的での画像検査の際に偶然みつかることが多い．

3．検査所見・鑑別診断

MEN1 における個々の腫瘍による症状や診断はそれぞれ散発性腫瘍とほぼ同様である．したがってこれらの腫瘍と診断された場合，とくに若年者では MEN1 の可能性を疑って積極的に他の腫瘍の有無の検査を行う必要がある．すべての腫瘍が症状を呈していることは少ないので，担当医が本症を疑わない限り診断されずに見逃されてしまう．遺伝性腫瘍であるため家族歴の情報もきわめて重要である．また原因遺伝子が判明しているので，単一病変しか発症していない場合でも遺伝学的検査により診断が可能となる．Table 1 に該当するような患者では，積極的に遺伝学的検査を考慮すべきである．

4．治療・予後

腫瘍性病変であり，基本的には外科手術によって治療する．ただし下垂体のプロラクチン産生腫瘍はドパミン作動薬(cabergoline)の内服が第一選択となる．副甲状腺は正常腺も含めて全腺を摘出し，一部を前腕筋層内に自家移植することが多い．これにより副甲状腺機能低下症を回避でき，将来的に移植片から副甲状腺機能亢進症が再発した場合でも，頸部手術に比べて小さい負担で治療ができる．機能性膵内分泌腫瘍は手術を要するが，非機能性腫瘍の場合，1 cm 未満の小腫瘍は経過観察を行うことが多い．多発して手術が必要となった場合でも極力膵全摘術は回避する[3]．

基本的に生命予後は良好な疾患であるが，膵腫瘍の悪性化例はときに多発遠隔転移をきたす．また胸腺神経内分泌腫瘍は，発生頻度は低いものの，多くの場合診断時にはすでに遠隔転移を生じており，有効な薬物治療や放射線治療がないため，生命予後を著しく悪くする．

MEN は個々の病変も患者にとってあまり馴染みのない臓器に発症し，頻度が少ない病気であるために情報も少なく，かつ短期間に複数の腫瘍の診断を受けることが多いため，しばしば自身の疾患の受容に困難をきたす．さらに遺伝の問題にも直面することになり，精神的な負担も大きい．診療にあたっては身体的な病変のみでなく，患者の悩みに耳を傾け，とくに遺伝の問題については適切な医療(遺伝医療部門，遺伝カウンセラー)の支援を受けられるように調整することが求められる．

文　献

1) Brandi ML et al：J Clin Endocrinol Metab **86**：5658, 2001
2) Sakurai A et al：Clin Endocrinol **76**：533, 2012
3) 櫻井晃洋：肝胆膵 **63**：285，2011

32. 多発性内分泌腫瘍症 2A 型

multiple endocrine neoplasia type 2A（MEN2A）

名古屋大学乳腺・内分泌外科　菊森豊根・今井常夫

診断の要点	● 甲状腺髄様癌，副腎褐色細胞腫，副甲状腺過形成からなる常染色体優性遺伝性疾患である． ● 一見散発例として発見された甲状腺髄様癌，褐色細胞腫には一定の確率で MEN2A が含まれていることを念頭に置く．
治療の要点	● 甲状腺髄様癌患者は甲状腺手術前に褐色細胞腫の有無をチェックする． ● *RET* 遺伝子の変異によるリスク分類に応じた経過観察・治療計画．

歴史と定義

Sipple[1]が甲状腺髄様癌と褐色細胞腫を合併した家系を 1961 年に報告したのが端緒で Sipple 症候群とも呼ばれる．多発性内分泌腫瘍症 2A 型(MEN2A)は，2 つの腫瘍と副甲状腺過形成を合併する常染色体優性遺伝形式をとる家族性腫瘍症候群である．1985 年に高橋らが NIH3T3 細胞に遺伝子の断片を導入する実験で形質転換を引き起こす遺伝子を同定し *RET* と命名していた[2]．1993 年に *RET* の活性型変異が MEN2A，2B(副甲状腺過形成の代わりに多発神経腫，Marfan 様体型を伴う)の原因であることが示された[3]．

臨床の実際

1．疫学・病因

人口 3.5 万人に 1 人の発症と報告されている(http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1257/)．浸透率はほぼ 100% であり，生涯のうちにほぼ全例で甲状腺髄様癌を発症する．褐色細胞腫は約半数に，副甲状腺過形成は 5〜20% に発症する．数 % が新規発生例と考えられている．膜貫通型チロシンキナーゼの一つである *RET* の活性型変異がほぼ 100% の症例で同定されている．変異部位は限定されており，変異により甲状腺髄様癌の発症年齢，悪性度，褐色細胞腫や副甲状腺過形成の発生頻度が異なる．変異に応じた治療開始年齢，治療方法のガイドラインが欧米で発表されている[4,5]．わが国ではこのまれな疾患の実態把握のため MEN コンソーシアム(http://men-net.org/medical/consortium1.html)が発足し日本のガイドブック作成の活動をしている．

2．症状・徴候

MEN2A の各腫瘍の症状・徴候は，散発性のものとことに相違はない．甲状腺髄様癌の症状・徴候は頸部腫瘤であり，自覚もしくは検診などで指摘される場合が多い．まれに検診で CEA の高値で発見される場合もある．褐色細胞腫では発作性高血圧，頻脈，頭痛などである．副甲状腺過形成が初期症状になることはまれである．

3．検査所見・鑑別診断

1）検査所見：血清 CEA，カルシトニンが甲状腺髄様癌の特異的マーカーとなる．両方とも上昇する疾患は甲状腺髄様癌以外にはない．超音波検査では比較的境界の明瞭な低エコー結節を両葉，とくに上 1/3 付近に認めることが多い．穿刺吸引細胞診と CEA・カルシトニン測定で診断が可能である．褐色細胞腫は尿中メタネフリン，ノルメタネフリンの上昇を認める．MIBG シンチグラフィが質的診断の根拠となる．副甲状腺過形成は比較的まれであるが，血清インタクト PTH の上昇，血清 Ca の上昇，血清リンの低下を認める．保因者に対して Ca 負荷試験が行われ，カルシトニン値の上昇を認めた場合，甲状腺髄様癌もしくは甲状腺傍濾胞細胞過形成の発生の証拠となる．

2）鑑別診断：*RET* の変異を認めながら甲状腺髄様癌のみ発症する場合は家族性甲状腺髄様癌(familial medullary thyroid carcinoma：FMTC)という．家族性褐色細胞腫は MEN2A 以外に von Hipple-Lindau 病，神経線維腫症 1，2 型などの一部として発症するものがある．散発性と思われる甲状腺髄様癌，褐色細胞腫にもかなり MEN2 が含まれている可能性があり，ガイドラインでは遺伝子検査を推奨している．

4．治療・予後

1）治　療：甲状腺髄様癌に対して，すでに腫瘤形成をしている場合は甲状腺全摘および気管周囲リンパ節郭清術を施行する．側頸部までリンパ節郭清をするかどうかは症例ごとに判断する．欧米では保因者に対し *RET* の変異のタイプにより，最高リスク(MEN2B)の場合は生後 1 年までの予防的甲状腺全摘を，高リスク(コドン 611, 618, 620, 634 など)の場合は 5 歳までの全摘を推奨している．しかし，わが国では予防的手術はほとんど行われておらず，Ca 負荷試験で陽性になった段階での手術が行われている．褐色細胞腫は両側に発症する例が多いものの，両側摘出の場合，生涯にわたるコルチゾールの補充が必須となるので，発症前の予防的摘出は行われない．両側副腎全摘術を回避するために副腎部分切除術が一部で行われているが，長期成績に関してはまだ判明していない．副甲状腺過形成は頻度が低く，コドン 634 の変異以外ではまれである．甲状腺髄様癌の手術の際に予防的切除・移植するか，過形成が併存している場合腫大腺のみ切除か全腺切除・自家移植するか意見が分かれる．

2）予　後：予後を規定するのは古くは甲状腺髄様癌で，甲状腺髄様癌を治療された症例では褐色細胞腫に関連する合併症が死因となっていた．遺伝子検査，甲状腺超音波検査の普及などでより早期に甲状腺髄様癌が治療されれば，甲状腺髄様癌による死亡はほとんどゼロにすることが可能で，その場合褐色細胞腫が予後を規定することとなる．褐色細胞腫は散発性と異なり悪性例が非常に少ない(散発性では 10%，MEN2 では 1% 程度)ことが海外およびわが国の集計結果で判明しており，未治療褐色細胞腫による循環器系合併症の管理，両側褐色細胞腫に対する両側副腎全摘後の副腎不全の管理を適切に行えば良好な予後が期待できる．

文　献

1) Sipple JH：Am J Med **31**：163, 1961
2) Takahashi M et al：Cell **42**：581, 1985
3) Donis-Keller H et al：Hum Mol Genet **2**：851, 1993
4) Kloos RT et al：Thyroid **19**：565, 2009
5) Brandi ML et al：J Clin Endocrinol Metab **86**：5658, 2001

南江堂

■ 合併症やハイリスク患者への対応なども網羅．実地医家に大いに役立つ

これでわかるインフルエンザ診療のポイント
診断・治療・予防がすっきりわかる

編集　藤田次郎

■ A5 判・148 頁　2010.12.　ISBN978-4-524-26395-0
定価 2,940 円 (本体 2,800 円+税 5%)

2012 internal medicine

日外会誌 113 (4) : 350, 2012

特 集

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

1. 特集によせて

名古屋大学乳腺・内分泌外科

今井 常夫

外科の中で内分泌外科疾患は多いものではなく，その中でも多発性内分泌腫瘍症や甲状腺未分化癌，悪性褐色細胞腫などは特に稀少疾患であり一般外科医が経験する機会は少ない．まれな疾患であるためこれらの疾患に精通した専門医も少なく，専門医が存在しない地域では外科学会会員は誰でもこのような症例を担当しないといけない機会がある．はじめて経験する場合は対応に苦慮することもあると想像される．

甲状腺未分化癌はあらゆる悪性腫瘍の中でももっとも進行の速いものであること，逆に多発性内分泌腫瘍症や悪性褐色細胞腫は悪性であっても進行が緩徐で数十年という長い経過を辿ることもまれでないことなど，通常の悪性腫瘍の診療とは異なる特殊な対応を必要とすることがある．稀少疾患であるゆえ一般的な経験を基礎とした診療がむつかしく，実際に患者を診療したときはどのような対処をしてよいかとまどうことがある．そのようなときに役立つ診療ガイドラインが整備され各病院に配置される，あるいはインターネットでアクセスできるようになることが望ましい．国内のまとまった基礎データが乏しい疾患であるが，日本における診療実態の現状把握と，実地臨床で利用できる診療指針の作成がいくつかのグループで進行中である．

これらのグループの中心となっている医師に分担執筆していただくことにより，日本外科学会会員にこのような活動が行われていることを広報することを目的としてこの特集を企画した．日本外科学会会員がこのような稀少な疾患に遭遇したときの参考になれば幸いである．

---

2. 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム
……信州大学遺伝医学・予防医学講座 櫻井晃洋
3. 多発性内分泌腫瘍症1型集計結果
……福島県立医科大学器官制御外科学講座，乳腺・内分泌・甲状腺外科 鈴木眞一
4. 多発性内分泌腫瘍症2型集計結果
……野口病院外科 内野眞也
5. 甲状腺未分化癌研究コンソーシアム
……がん研究会有明病院頭頸科・甲状腺未分化癌研究コンソーシアム 杉谷巌
6. 甲状腺未分化癌長期生存例の解析
……神奈川県立がんセンター乳腺・内分泌外科 吉田明
7. 褐色細胞腫の実態および診断基準と診療アルゴリズム
……国立病院機構京都医療センター内分泌代謝高血圧研究部 成瀬光栄

SURVEY OF RARE DISEASES IN ENDOCRINE SURGERY AND ESTABLISHMENT OF PRACTICE GUIDELINES IN JAPAN

Tsuneo Imai
Department of Breast and Endocrine Surgery, Nagoya University, Aichi, Japan

© Japan Surgical Society Journal Web Site : http : //journal.jssoc.or.jp