

## 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

## 2. 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム

信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座

櫻井 晃洋

キーワード データベース, ネットワーク, 遺伝子解析, 診療指針, 患者会

## I. 内容要旨

多発性内分泌腫瘍症 (multiple endocrine neoplasia, MEN) は頻度の低い常染色体優性遺伝性疾患であり, わが国における診療の実態は不明な点が多く, 医療連携の構築もなされていなかった. われわれは2008年にMEN診療のさらなる向上をめざして, 私的な研究グループとして多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム(MENコンソーシアム)を設立した. MENコンソーシアムの目標は, 1) 現在のわが国におけるMEN診療の現状を明らかにする, 2) MENに関連する基礎研究を進める, 3) 診断治療の向上をはかる, 4) MENの認知度を高めるために医療者と患者・家族, 市民に向けた啓発活動を進める, 5) 患者・家族団体に対する支援を行う, などである. これまでにMEN1, MEN2あわせて1,000例を超える症例の登録がなされ, これに対する解析も進んでいる. MENコンソーシアムで構築した患者データベースはアジア圏では最初の取り組みであり, その患者数は世界でも最大級のものである. 個々の医療者の努力のみでは克服しがたい稀少難病の診療の向上を可能にするものは多数の施設・医療者, さらに患者と家族によるネットワークの構築である. MENコンソーシアムも診療, 情報, 研究, 支援の4つのネットワークを通じて, MENの診療のさらなる向上に寄与したいと考えて活動を行っている.

## II. はじめに

多発性内分泌腫瘍症は常染色体優性遺伝性疾患で多

発性内分泌腫瘍症 (multiple endocrine neoplasia: MEN) は種々の内分泌臓器を中心に過形成性病変, 腫瘍性病変が多発する常染色体優性遺伝性疾患であり, その臨床像から1型 (MEN1), 2型 (MEN2) に大別される. MEN2Aはさらにその臨床像や家系内での発症病変に基づき2A, 2B, 家族性甲状腺髄様癌 (familial medullary thyroid cancer; FMTC) に細分される. MEN1とMEN2は病名の類似性ゆえに一緒に論じられることが多いものの, 本来は原因も臨床像も異なる別個の疾患である. MEN1, MEN2ともに浸透率の高い常染色体優性遺伝性疾患で, 患者の子は50%の確率で変異遺伝子を受け継ぎ, 変異遺伝子を有する場合の生涯発症率はほぼ100%である. 海外の報告ではいずれの疾患も罹病率は3~4万人にひとり程度とされている<sup>1)</sup>. 日本人においても過去にいくつかの疫学的検討がなされているが, 罹病率に関する知見は得られていない.

MENは診断や治療の方針決定に悩む内分泌症候群のひとつである. その理由として, 特徴的な臨床所見がないこと, 個別の内分泌腫瘍例からMEN症例を特定する有用な指標がないこと, 治療の根拠となる情報が乏しい, もしくは十分に浸透していないこと, 稀少疾患ゆえに個々の施設の経験には限りがあり, 症例経験が豊富な医療機関はごくわずかにすぎないこと, などがあげられる. こうした問題を解決するためには, 日本におけるMENの診療実態を明らかにするとともに, 患者の自然歴を長期にわたって追跡できる体制を整備する必要がある. その目的で, 筆者らは2008年に多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム (MENコ

THE MEN CONSORTIUM OF JAPAN

Akihiro Sakurai

Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan

ンソーシアム) という私的な研究グループを組織した。本稿では MEN コンソーシアム設立の経緯とその後の活動について紹介する。

### III. MEN コンソーシアムの設立

MEN は 1990 年代に原因遺伝子が明らかにされて以降、その診断法や治療対応が大きく変化してきた。本症の診断と治療に関しては 2001 年に欧米の研究グループによってガイドラインが発表されているが<sup>2)</sup>、これは 1999 年に開催された国際 MEN ワークショップでの議論がもとになっている。ただし、その根拠になったデータのほとんどは単一施設での経験などに基づくもので、遺伝医療に関する記載についても、MEN1, MEN2 の原因遺伝子が同定されたのが 1997 年と 1993 年のことで、明確なエビデンスに基づいてはいなかった。このため、その後、特にヨーロッパを中心に患者登録システムの構築と充実が進められ、データベースの解析によって多くの知見が報告されるようになった<sup>3)~6)</sup>。一方で日本人患者の臨床像に関する信頼できるデータは存在しておらず、将来に向けてエビデンスを蓄積していく取り組みもなく、遺伝学的検査の実態も明らかでなかった。著者は 2004 年に全国の内分泌内科医、内分泌外科医を対象に MEN の診療実態についての調査を行ったが<sup>7)</sup>、MEN 診療経験がある医師の大多数は経験症例数が 5 例以下であり、診療にあたる多くの臨床医は、海外のデータや少数の症例からなる個々の経験に基づいて遺伝学的検査の対応を検討したり、臨床判断をくだしたりせざるを得ない状況にあった。

MEN に限らず、稀少疾患の診療の質を高めるためには、多施設の経験を一カ所に集積して解析し、その情報を共有することが必要である。このような理由から、われわれは 2008 年に、日本人 MEN 患者の信頼できるデータベースを作成するための研究グループ、「多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム (MEN Consortium of Japan)」を設立した。当初は診療実績の多い医療機関に対して個人的に参加を呼びかけて 15 施設の医師が参加し、各施設の症例情報を集積したデータベースを作成した。その後参加施設が増えるとともに、この活動は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、さらに日本内分泌学会の臨床重要課題として指定され、現在まで活動を継続している<sup>8)</sup>。

### IV. MEN コンソーシアムの活動

以下に MEN コンソーシアムの活動を紹介する。

#### 1) 患者データベースの構築と解析

日本人 MEN 患者の診療実態や臨床経過を明らかにするため、日本内分泌学会、日本甲状腺外科学会、日本内分泌外科学会の協力を得て会員に症例調査票を送付した。一次調査では患者診療経験の有無とその人数の報告を依頼した。また研究班のホームページにも症例登録エリアを設置して、人数の報告ができるようにしている。事務局に症例ありの報告があった場合には、患者ごとに匿名符号を付与した上で詳細な臨床情報を報告する二次調査票を送付し、記載後の返送を依頼する。記入項目は MEN1 では 256、MEN2 は 171 にのぼる。送付された臨床情報はコンソーシアムのメンバーが分担して解析にあたっている。その詳細については別稿にゆずる<sup>9)10)</sup>。また、MEN1 については最近論文報告した<sup>11)</sup>。

#### 2) 遺伝学的検査

国内の変異データベース構築を目標に MEN1 および MEN2 の原因遺伝子である MEN1 と RET について、積極的に解析を進めている。具体的には新規患者や血縁者があった場合、研究代表者が管理するデータベースに登録し、匿名符号を付与した上で検体のシーケンス解析を行う。MEN1 については、変異陰性例は自動的に MLPA 解析を行い、欠失がない場合はさらに CDK インヒビター遺伝子を解析する。また病的意義の不明な未報の MEN1 ミスセンス変異が同定された場合には、タンパク安定性試験による病的意義の判定も行っている<sup>12)</sup>。

これまでのデータでは、MEN1 では登録症例全体の 77.3%、MEN2 では 81.6% で遺伝子解析が施行されており、それぞれ 81%、99% に変異が同定されている。MEN1 では Human Gene Mutation Database に登録されていない未報の変異が数多く同定されており、現在機能解析をふくめた報告に向けて準備中である (投稿準備中)。一部の病原性不明なミスセンス変異については、国立がん研究センター塚田俊彦博士と共同で変異タンパクの安定性試験を行い、病原性を確定している (投稿中)。

#### 3) 診療指針の作成

稀少疾患の診療の標準化には現場での有用性を最優先した診療指針の作成が有効である。診療指針にはさまざまな形態が考えられるが、これまでに登録された

MEN 症例の解析では、症状の出現から単一腫瘍の診断、さらに MEN の診断に至るまでに非常に長期間を要している例が多いことが判明している<sup>13)</sup>。このことは単一腫瘍が診断されながら、最終的に MEN の診断に至らないままになっている患者が多いことを示唆する。その原因としては初発病変が多岐にわたり、複数の診療科にまたがることから、診断プロセスが複雑になりがちな点が考えられる。こうした点に配慮し、かつ臨床現場での利便性を重視したうえで、本症の診療指針は簡便なアルゴリズムの形態が最適であると判断してその作成に取り組んだ。診療指針作成委員会を設け、委員が必要としてリストアップした論文を集約し、最終的に英文 314 編、邦文 209 編を入手した。これらをすべて PDF 化してディスクにコピーし、本研究における指針作成資料としてのみ使用することを確認の上、構造化抄録作成委員に配布した。担当者は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」に基づき、関連論文の構造化抄録を作成した。次にこれをもとに発端者における MEN スクリーニングアルゴリズム案を、病変ごとに分担者が作成し、全員で検討修正を加えたのち「MEN 診断アルゴリズム」最終案を確定した。このアルゴリズム案は現在日本内分泌学会臨床重要課題委員会で検討されており、学会委員会の内部査読、外部査読を経たものを後日ホームページに掲載する予定となっている。

またこのアルゴリズムとは別に、CQ 形式の診療指針も作成を進めており、2012 年中に公開の予定である<sup>14)15)</sup>。

#### 4) 診療実態調査

これまでにも稀少疾患に関する診療実態調査は多くの疾患で実施されているが、その回答者の多くは経験豊富な施設からのものが中心であった。しかし実際の患者は専門病院ではない一般医療機関で診療を受けていることが多い。現在の診療現場が直面している問題点を明らかにするため、MEN コンソーシアムに患者を登録した医師のうち本研究班に参加していない医師を対象に、現在の診療の実際や問題点・課題を質問紙により調査した（投稿中）。MEN の診療にあたり、多くの医師は遺伝学的検査の話を自身で行っていたが、一方で遺伝学的検査の説明や家族への説明については時間の確保や専門知識の不十分さに悩んでいる医師が半数を超えていた。また診療においては診療の標準化がなされていない点を問題点としてあげる回答が最も多かった。

#### 5) 情報ネットワーク構築

コンソーシアムでは、MEN に関する一般診療情報や新規知見、患者会情報などを発信するためのホームページを立ち上げるとともに、そこに患者登録エリアや医療関係者がメール上で情報交換や討論ができるメーリングサイトを構築している (<http://men-net.org>)。

医療関係者からは、疑い症例の相談、遺伝学的検査の実施についての質問、治療選択に関する意見を求めるものなど多くの問い合わせメールが届いている。個々の事例は代表世話人もしくは適切なメンバーが回答を行うとともに、必要に応じてメーリングリストでの討論を行っている。患者からは受診機関の問い合わせや患者会に関する質問が寄せられ、これについても適宜対応者を決めて返信を行っている。

#### 6) 啓発活動

患者・家族会と合同で医療関係者、患者・家族、さらに一般市民を対象とした公開シンポジウムをこれまでに 6 回開催している。

#### 7) 患者・家族支援、患者会との連携

##### i. 患者・家族が求める支援についての調査

MEN 患者が診断時、あるいは療養時にどのような支援を求めているのかを明らかにするため、患者とその配偶者を対象としたアンケート調査を実施した。患者や配偶者が必要としている支援では、診断当初は疾患に関する情報や治療に関する情報を求める割合が多かったが、時間の経過とともにこれらは徐々に減少し、日常生活の注意事項に関する情報提供や人的支援を求める傾向がみられた。配偶者も患者と同じ傾向を示した<sup>16)</sup>。本症のように罹病が長期にわたる遺伝性疾患において、患者・家族のさまざまな思いや要望に応じられる支援体制の必要性を示すものと言え、今後こうした要望に沿うかたちでの活動を企画していく予定である。

##### ii. 患者会の国際交流支援

コンソーシアムによる患者・家族への継続的支援の成果として 2009 年に MEN 患者・家族会が結成された。会がさらに他団体との連携を深めていくための支援として、英国患者会との交流を企画した。2011 年 6 月に英国 MEN 患者会会長の Jo Grey 氏を招待し、遺伝医学合同学術集会で英国での患者会活動について紹介していただくとともに、日本の患者会との交流の場を設定した<sup>17)</sup>。この成果として、日英双方の患者会同士との連携が進められることになり、相互の情報交換、

人的交流の基盤が形成できた。今後は患者会同士の活動に委ねることになるが、適宜コンソーシアムとしても支援を続けていく予定である。

### iii. 患者手帳の作成

MENでは多数の専門領域にまたがる検査や治療が必要となるため、しばしば検査の中断や脱落が生じる。また患者本人も自身の健康状態を十分に把握することが難しい。このため、患者が携帯できる手帳型の療養記録帳「MENパスポート」を作成した。内容は患者の基本属性の他、既往歴、処方リスト、血液・尿検査データ、画像検査結果、手術記録、その他の治療の記録、患者会活動記録からなる。この記録帳は患者が自身の健康状態を把握するのに有用だけでなく、複数の医師が関与することが多い本症の診療において、医師の情報源として、また効率的かつ脱落のない診療計画の実施に際して有用性を発揮すると期待される。

## V. おわりに

以上、MENコンソーシアムの活動を紹介した。MENコンソーシアムが目指すものは、MENのような稀少疾患において、全国に散らばるすべての患者が、その時点で最良の医療を受けられるようにすること、最良の医療のレベルを着実に向上させていくことである。その実現は個々の医療機関や研究者の努力で達成できるものではなく、診療・情報・研究・支援の4つのネットワークの構築とそれぞれの有機的な連携が必須である。MENコンソーシアムは、こうしたネットワークの構築に今後力を注いでいくつもりである。

MENコンソーシアムが私的な研究グループとして発足したため、最大の問題は活動の経済基盤の確保である。今後は関連学会との連携などを進めつつ、これまでの活動を中断せず、さらに発展させて国際的モデルとなるような稀少疾患研究グループを構築したいと考えている。

## 文 献

- 1) Marx SJ, Stratakis CA: Multiple endocrine neoplasia—Introduction. *J Intern Med*, 257: 2-5, 2005.
- 2) Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al.: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab*, 86: 5658-5671, 2001.
- 3) Goudet P, Murat A, Binquet C, et al.: Risk factors and causes of death in MEN1 disease. A GTE

(Groupe d'Etude des Tumeurs Endocrines) cohort study among 758 patients. *World J Surg*, 34: 249-255, 2010.

- 4) Lemos MC, Thakker RV: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1): analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat*, 29: 22-32, 2008.
- 5) Pieterman CR, Vriens MR, Dreijerink KM, et al.: Care for patients with multiple endocrine neoplasia type 1: the current evidence base. *Fam Cancer*, 10: 157-171, 2011.
- 6) The American Thyroid Association Guidelines Task Force: Medullary thyroid cancer: management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid*, 19: 565-612, 2009.
- 7) Sakurai A, Uchino S, Takami H: Current status of clinical care for familial endocrine tumor syndromes in Japan. *Endocr J*, 51: 757-762, 2005.
- 8) 櫻井晃洋, 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム: 日本人における多発性内分泌腫瘍症の実態調査. *日本内分泌学会雑誌*, 87 Suppl: 73-76, 2011.
- 9) 鈴木眞一: 多発性内分泌腫瘍症1型集計結果. *日外会誌*, 113 (4): 356-361, 2012.
- 10) 内野眞也: 多発性内分泌腫瘍症2型集計結果. *日外会誌*, 113 (4): 362-367, 2012.
- 11) Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, et al.: Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol*, 76: 533-539, 2012.
- 12) Shimazu S, Nagamura Y, Yaguchi H, et al.: Correlation of mutant menin stability with clinical expression of multiple endocrine neoplasia type 1 and its incomplete forms. *Cancer Sci*, 102: 2097-2102, 2011.
- 13) Yamazaki M, Suzuki S, Kosugi S, et al.: Delay in the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1: typical 354 symptoms are frequently overlooked. *Endocr J*, in press.
- 14) 岡本高宏, 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症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.
- 15) 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.
- 16) 丸山史織, 櫻井晃洋, 福嶋義光: 多発性内分泌腫瘍症1型患者とその家族への支援のあり方について—患者および配偶者の思いに関する調査—. *日本遺伝カウンセリング学会誌*, 32: 149-156, 2011.
- 17) Grey J, 片井みゆき, 櫻井晃洋: Patients supporting patients with multiple endocrine neoplasia—英国のMEN患者・家族会AMENDの活動—. *家族性腫瘍*, 12: 18-20, 2012.

利益相反: なし

THE MEN CONSORTIUM OF JAPAN

Akihiro Sakurai

Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto, Japan

Multiple endocrine neoplasia (MEN) is not as well recognized in Asia, including Japan, as in the West. The clinical features of MEN and management conditions have yet to be clarified in Japan. Thus, we established a MEN study group designated the MEN Consortium of Japan in 2008. Its missions are to : 1) clarify the current status of clinical management of MEN ; 2) promote basic research ; 3) improve the diagnosis and treatment of MEN ; 4) undertake public relations to increase awareness of MEN ; and 5) support and collaborate with patient advocacy groups, etc. Clinical and genetic information on more than 1,000 patients was collected and analyzed. The database established by the MEN Consortium of Japan is the first such database for Asian patients and is one of the most extensive MEN databases worldwide. This is anticipated to promote clarification of the current status of MEN in Japan and improve future clinical management.

---

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

## 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

### 3. 多発性内分泌腫瘍症 1 型集計結果

福島県立医科大学医学部器官制御外科学講座, 乳腺・内分泌・甲状腺外科

鈴木 眞一

**キーワード** 多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1), 副甲状腺機能亢進症, 降消化管神経内分泌腫瘍 (GEPNET), 下垂体腫瘍, 胸腺神経内分泌腫瘍

#### I. 内容要旨

本邦における MEN1 の全国集計結果, 208 例, 560 例につき報告した. 副甲状腺機能亢進症が最も多く, 次いで降消化管神経内分泌腫瘍, 下垂体腫瘍が 3 大病変であり, ついで副腎皮質腫瘍や気管支・胸腺神経内分泌腫瘍がある. MEN 関連死は降神経内分泌腫瘍と胸腺神経内分泌腫瘍による転移再発によるものがほとんどである. 多くの診療科が関わる疾患でありこれらの特徴と存在を認識しながら診断治療にあたるべきである.

#### II. はじめに

多発性内分泌腫瘍症 (Multiple Endocrine Neoplasia 以下 MEN) 1 型は下垂体 (前葉), 副甲状腺, 降 (ラウ, 十二指腸) を中心に複数の臓器に内分泌腫瘍が発生し, 常染色体優性遺伝形式をとり, 家系内に遺伝する症候群である. 本疾患は 10 万人中 3~20 人程度の発症頻度とされていたが, 原因遺伝子が 1997 年に同定され, MEN1 として認識される症例が増えてきている. そのようななかで本邦における MEN の現状把握とエビデンスの確立を目的として, 2008 年に私的な集まりとして信州大学櫻井晃洋博士と野口病院内野眞也博士および筆者の 3 人が世話人となりで MEN コンソーシアムを設立した. 2010 年 6 月には 26 施設の参加があり, MEN1 では 9 施設 208 名, MEN2 では 10 施設 217 名の症例登録がなされている. その後参加は

27 施設まで増えている<sup>1)~3)</sup>.

MEN コンソーシアムの活動は 2009 年に平成 21 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作成」研究班に採択された. MEN コンソーシアム活動の目的である我が国における MEN の現状把握とエビデンスの確立ないし構築という目的から, より具体的に診療指針の作成を目標として, 活動が進化した<sup>4)</sup>. 現在 24 年度まで継続され, コンソーシアム会員以外にも MEN の診療実態調査を日本内分泌学会代議員, 日本内分泌外科学会会員に送付しデータ集積を行い, MEN1, 2 共に約 500 例が集積された (表 1, 2).

今後はさらに診療指針を作成すべく準備中である.

本稿では, MEN1 集計結果につき外科治療も含め解説する.

#### III. 対象および方法

MEN コンソーシアムによる登録. 2010 年 6 月時点で 208 例 (26 施設中 9 例が登録完了) (Group A), 2011 年 5 月では 27 施設に達している<sup>1)</sup>.

MEN コンソーシアム会員施設以外からも全国の症例を可能な限り把握することを目的に, 2010 年 1 月日本内分泌学会代議員, 日本内分泌外科学会会員の 1,376 名に MEN 診療実態調査依頼のパンフレットを送付した.

両者とも集計は信州大学医学部遺伝医学・予防医学

RESULTS OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1 IN JAPAN FROM A MULTICENTER DATABASE  
Shinichi Suzuki

Division of Breast Endocrine and Thyroid Surgery, Department of Organ Regulatory Surgery, Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima, Japan



### 3. 多発性内分泌腫瘍症1型集計結果

表2 共同演者

MEN コンソーシアム会員および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」研究班員

新井 正美	癌研有明病院	鈴木 眞一	福島県立医科大学
飯原 雅季	東京女子医科大学	武山 浩	東京慈恵会医科大学
五十嵐健人	日本医科大学	田中雄一郎	聖マリアンナ医科大学
今井 常夫	名古屋大学	塚田 俊彦	国立がん研究センター研究所
今村 正之	関西電力病院	鳥嶋 雅子	京都大学
岩谷 胤生	虎の門病院	中谷 中	三重大学
白井 健	国立病院機構京都医療C	中野 正吾	愛知医科大学
内野 眞也	野口病院	中山 智祥	日本大学
宇留野 隆	伊藤病院	沼部 博直	京都大学
岡本 高宏	東京女子医科大学	花崎 和弘	高知大学
小澤 厚志	群馬大学	平川 昭平	横浜市立大学
片井みゆき	東京女子医科大学	福島 俊彦	福島県立医科大学
方波見卓行	聖マリアンナ医科大学	福島 義光	信州大学
梶 博史	神戸大学	堀内喜代美	東京女子医科大学
神森 眞	金地病院	松田 公志	関西医科大学
菊森 豊根	名古屋大学	三浦 大周	虎の門病院
木原 実	隈病院	緑川 早苗	福島県立医科大学
小泉 茂樹	勤医協中央病院	宮 章博	隈病院
河本 泉	大阪府済生会野江病院	宮内 昭	隈病院
小杉 眞司	京都大学	宮部 理香	東泉クリニック
櫻井 晃洋	信州大学	宗景 匡哉	高知大学
佐藤 亜位	信州大学	村尾 孝児	香川大学
佐野 壽昭	江戸川病院	村上 裕美	京都大学
清水 一雄	日本医科大学	山内 恵史	長野赤十字病院
杉谷 巖	癌研有明病院	山崎 雅則	信州大学
杉野 公則	伊藤病院	山田 正信	群馬大学

(五十音順)

表3 MEN1 各病変の頻度

	Group A 208 例	Group B 560 例
副甲状腺機能亢進症	92%	94.4%
下垂体腺腫	45%	49.6%
GEPNET	53%	58.6%
副腎皮質腫瘍	21%	—
胸腺・気管支 NET	8.6%	—
甲状腺腫瘍	4.3%	—
皮膚腫瘍	17%	—

ocrine tumor)53%, 58.6%, 下垂体腫瘍 45%, 49.6%であった。副腎皮質腫瘍, 甲状腺腫瘍, 胸腺・気管支の神経内分泌腫瘍 (NET: neuroendocrine tumor) は Group A のみであるが, それぞれ 21%, 4%, 15%であった (表3)。

#### 4) 診断時年齢

診断時の平均年齢は副甲状腺機能亢進症  $42.8 \pm 16.6$

歳, 下垂体腺腫  $43.1 \pm 14.2$  歳, GEPNET  $43.9 \pm 8.9$  歳, 副腎皮質腫瘍  $48.9 \pm 13.5$  歳, 胸腺・気管支 NET  $45.4 \pm 9.4$  歳で副甲状腺腫瘍が最も若年で副腎皮質腫瘍よりも高齢であったが統計学的有意差はなかった<sup>1)</sup>。

Group B では3大病変である, 副甲状腺機能亢進症, GEPNET, 下垂体腫瘍に関し, 発端者と保因間で検討した。副甲状腺機能亢進症, 下垂体腫瘍は端者に比して保因者は有意に若年で診断されているが, GEPNET では保因者が若干3.3年若年であるのみで有意差は認めていない<sup>6)</sup>。

#### 5) 副甲状腺機能亢進症 (副甲状腺腫瘍)

MEN1 では最も出現頻度の高い疾患であり, MEN1 を疑う場合には本疾患をまず念頭に置くべきである。原発性副甲状腺機能亢進症 (Primary hyperparathyroidism: PHPT) からみると約2%がMEN1によるものである。PHPTの約80%は単線種大の腺腫をし, 次いで15%の過形成そして5%に癌を認められているが, MEN1では過形成ないし多発性の

### 3. 多発性内分泌腫瘍症1型集計結果

腫を呈する。多発性の場合、腺腫と過形成を病理学的に鑑別することは極めて難しい。MEN1の場合、多腺腫大が基本ではあり、それぞれは著明に腫大せず比較的徐々に腫大していく場合もある。すなわちMEN1では基本的にすべての副甲状腺が腫大するものの、異時性非対称性腫大を呈するため、発見時期によっては単発性で腺腫として発見治療され、その後、徐々に残った腺の腫大が明瞭化してくることもある<sup>71)</sup>。従って、長期間無症状で経過していることも少なくない。発端者の場合、生化学的に高カルシウム (Ca) 血症を指摘され、その後高PTH血症、低リン血症、高ALP血症 (骨型優位) などで確定診断となる。PTH測定で注意をしたいのは、c-PTHや高感度PTH (HS-PTH) ではしばしば偽陰性になることがあり、現在ではintact-PTHないしwhole-PTHでの測定が必須である。後者は特に腎不全患者の場合に有用である。症状としては、口渇、傾眠傾向、脱力感、抑鬱、消化性潰瘍、膵炎、腎尿路結石、胆石、骨量低下、骨粗鬆症などがある。最近では、抗潰瘍剤の普及で重傷の消化性潰瘍患者は少なくなり、Zollinger-Ellison症候群を呈する患者は少なくなった。また、過形成や多腺性腫大では、高Ca血症が軽度の場合もあるが、この際もPTHは低下せず正常上限ないし軽度高値を示している。PHPT以外ではCaが正常上限ないし軽度高値を示した場合にPTHは低下ないし正常でもかなり低くなり鑑別が容易である。MEN1遺伝子変異を検索するのが最良ではあるが、MEN1を疑った場合に、血清Ca測定を行い、高Ca血症がある場合、PTHやリン (P) などを測定することが望まれる。またCaはイオン化Ca測定が最も正確であるが、測定不能の場合には血清アルブミンを同時測定しアルブミン補正したCa値で判断するのが重要である。治療としては、副甲状腺切除術は77%に施行され、3.5腺以上切除63%、3腺以下切除が37%であった。単腺切除も15%認め、また副甲状腺自家移植が59%に施行されている (Group A)。前述したようにMEN1と診断される以前に手術が施行された44例では半数以上が単腺切除であった。内視鏡下副甲状腺切除は9%と施設にも偏りがあった<sup>1)</sup>。

#### 6) 膵消化管神経内分泌腫瘍 (GEPNET)<sup>1)</sup>

GEPNETは非機能性が31%で最も多く、機能性ではガストリン27%、インスリン21%、膵ポリペプチド (PP) 11%、グルカゴン6%、ソマトスタチン2%、血管活性腸ペプチド (VIP) 1%、ACTH産生腫瘍1%

であった。治療に関しては手術施行率が56%に施行されている。非機能性腫瘍に関しては41%と手術施行率が少なくなる。術式は体尾部切除37%、核出術20%、尾部切除18%などが大半であり、膵頭十二指腸切除8%、十二指腸全摘は2%と少なかった。内視鏡切除は4.8%と少なく体尾部切除や核出術であった。腫瘍個数では単発38%、多発62%と多発が多かった。診断時年齢は平均44歳であったが、ガストリン産生例は平均56歳と高齢であり、逆にインスリノーマは平均34歳と若年であった。最年少症例はインスリノーマの8歳であった。

薬物治療は23%に施行され、H2遮断薬、プロトンポンプ阻害薬、オクトレオチド、インターフェロンなどが使用されている。

転移例は14%に認められ、内訳はリンパ節転移5%、肝転移10%、骨転移2% (重複あり) であった。

#### 7) 下垂体腫瘍

MEN1での下垂体病変は下垂体腺腫とくにプロラクチン (PRL) 産生腺腫が44%と最も多く、次いで非機能性38%、成長ホルモン (GH) 産生腺腫11%となり、PRLが最多であることがMEN1下垂体病変の特徴の一つである。通常は無月経、頭痛、視野狭窄、乳汁分泌などの症状を契機に発見されるが、MEN1として精査されて早期に発見された場合には、PRLでは薬物療法 (塩酸プロモクリプチン、酒石酸カベルゴリンなど) を施行されているものが多く、PRLでは30%の手術施行率であるのに対しGHでは発見時腫瘍径が大きく70%が手術施行されている<sup>1)</sup>。

#### 8) 副腎皮質腫瘍

非機能性ないし詳細不明副腎皮質腫瘍が84%、クッシング症候群7%、サブクリニカルクッシング症候群5%、ACTH非依存性大結節性過形成 (AIMAH) 2%、アルドステロン産生腺腫2%であった。副腎手術は30%に施行されている<sup>1)</sup>。

#### 9) 他のNET

胸腺・気管支のNETや消化管NETは、以前ではカルチノイドとよばれ、コンソーシアムでの集計でもカルチノイドとして集計されたが、現在ではNETのひとつとして含まれる。後者はGEPNETとしても包括されている。

胸腺・気管支NETは9%に認められ、その中で83%が胸腺、11%が気管支であった。胸腺は男性、気管支NETは女性に多いとされていたが、本邦では胸腺は女性にも認められている<sup>6)</sup>。全例手術施行さ

### 3. 多発性内分泌腫瘍症1型集計結果

れ、開胸術67%、副甲状腺切除+開胸術22%、副甲状腺切除+胸腺切除(頸部操作)6%などである<sup>1)</sup>。

消化管NETは過去に十二指腸、胃、直腸カルチノイドとして登録されたものが8%、1.5%、0.5%認め<sup>1)</sup>が、今後はGEPNETとして包括される。

#### 10) 転帰

死亡例は8%、うちMEN1関連死に限定すると5%に認める。半数は胸腺NETの進行によるもの、半数はGEPNETの肝転移、多発転移によるものであった。他病死と登録されているものに突然死が4例含まれていた<sup>1)</sup>。

#### 11) 遺伝子検査

MEN1遺伝子検査は82%に施行され、変異陽性は80%、陰性が20%であった<sup>1)</sup>。

## V. 考 察

MEN1の本邦集計結果を報告したが、今後、同一患者から他の内分泌臓器への発症や、家系内での発症が想定される。基本的には良性といわれているが、GEPNETの半数は悪性化するともいわれ、胸腺・気管支NETも予後は良好ではない。またDeanら<sup>9)</sup>はMEN1患者全体の20生存率が64%と一般成人より有意に低く、他病死では冠動脈疾患が多いと述べている。本集計ではまだ長期予後の解析や冠動脈疾患の詳しい調査はされていないが、突然死4例を認めていることから、今後はこれらのことをふまえて検討する必要がある。

MEN1は3大病変のみならず、副腎や、胸腺・気管支、消化管など多くの臓器を検索しなくてはならない。

副甲状腺機能亢進症(HPT)が最も頻度が高く、ほとんどの症例で発症しているものとして検索する。内分泌外科医、内分泌内科医の場合は当然であるが、外科医が尿管結石、消化性潰瘍、骨粗鬆症などを見た場合にも、Ca値を測定(同時にアルブミンを測定し補正する)し、正常上限以上であれば、副甲状腺ホルモン(intact-PTH, whole-PTH)を測定する。最近高齢者は、痴呆や抑鬱を症状としている場合もあり注意を要する。さらに多腺症例、家族歴そして若年発症例では本症を疑い検査を進める。

GEPNETが初診の場合の主治医が消化器外科医、消化器内科医であると思われるが、MEN1の存在を常に念頭に置いた検索が望まれる。具体的には上記症状や、若年発症、下垂体腫瘍(過去には脳腫瘍など)

の既往歴、副甲状腺手術の既往、副腎腫瘍の有無、胸腺・気管支腫瘍の有無などを本人の既往だけでなく家族歴としても慎重に聴取することが望ましい。MEN1遺伝子検査を行うことも参考になるが、20%は陰性例があることを念頭に置いて施行する。

ガストリンやインスリン高値に関しても、HPTが存在していると高Ca血症によりガストリン、インスリン分泌の亢進があり、ガストリノーマ、インスリノーマの診断が難しくなる。このような場合、GEPNETの診断がある程度待てる場合には、副甲状腺機能亢進症の手術を優先し、血清Caが正常化したところで精査することが重要である<sup>4)</sup>。GEPNETを見た場合さらに多発性であればよりMEN1を疑う。またガストリノーマ自体も1/4はMEN1であり、MEN1を念頭に置くことが重要である。結局のところGEPNETではまず血清Caを測定することが先決である。

下垂体はプロラクチン産生の場合MEN1も念頭に置く。副腎皮質腫瘍の場合にもクッシング症候群では骨量低下をみとめるが、Ca、PTH測定で副甲状腺機能亢進症の存在の有無を確認する。胸腺腫瘍は呼吸器外科で切除されるが、既往に副甲状腺機能亢進症があっても気づかれずそのまま切除されることがある。胸腺腫瘍の場合進行が早く、切除が優先するかと思うが、術後でも構わないので、是非MEN1の検索も副甲状腺を中心に行っていただきたい。

その他、MEN1に多く認められる良性病変としての体幹脂肪腫、顔面血管繊維腫の存在も本症を疑う契機になることがある<sup>4)</sup>。

また、MEN1と非MEN1で治療法がことなるか?、という問いには、副甲状腺、下垂体、膵内分泌ともに異なるといえる<sup>11)</sup>。

副甲状腺機能亢進症では多腺性病変であり単腺と思われても、数年から数十年経って多腺腫大を呈する。最初から全摘を行い一部自家移植を行うのが原則であるが、非対称性腫大では必ずしも病的になっていないものもあり、腫大腺のみにfocused surgeryを行いながら<sup>10)</sup>、経過を見ていくことも考えられ、診断、術式の発展と共に今後検討の余地がある。下垂体も保因者診断等で早期発見された場合にPRLでは薬物療法も多く施行されている。GEPNETでは非MEN1の場合単発例が多いが、MEN1の場合は多発が多く膵全摘後のQOL低下を考慮し、部分切除や核出術が施行されている。しかしMEN1では基本的に残存膵への再発の可能性を念頭に置いたサーベイランスが求められ

る。

## VI. おわりに

MEN1 の本邦集計結果を報告したが、この特徴を十分に理解した上で診断治療にあたるべきである。MEN1 は内分泌内科、内分泌外科のみならず、消化器外科、消化器内科、呼吸器外科、脳外科、泌尿器科、さらには骨粗鬆症や高齢者の鬱等で整形外科や心療内科、老年内科など多くの科に関連している。是非この疾患に気づくことが重要であり、最大頻度の副甲状腺を扱う内分泌外科医はこれらの多くの科の医師と連携し診療にあたることが望まれる。

### 文 献

- 1) 鈴木眞一：Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN1)：診断・治療から遺伝カウンセリングまで。内分泌外科，25：81-88, 2008.
- 2) 鈴木眞一，櫻井晃洋，内野眞也，他：MEN コンソーシアム設立からみた本邦 MEN1 について。内分泌外科，26：208-212, 2009.
- 3) 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.
- 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.

- 5) 櫻井晃洋：多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム：日本人における多発性内分泌腫瘍症の実態調査。日本内分泌学会誌，87：s73-s76, 2011.
- 6) Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, et al.: Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicenter database. Clin Endocrinol, 76: 533-539, 2012.
- 7) 鈴木眞一：多発性内分泌腺腫症 1 型 (Multiple Endocrine Neoplasia type 1: MEN1)。家族性腫瘍，7：86-91, 2007.
- 8) 鈴木眞一，鈴木興太，河原正典，他：家族性副甲状腺機能亢進症 (FHPT) における術後長期経過の検討。家族性腫瘍，5：82-88, 2005.
- 9) Dean PG, van Heerden JA, Farley DR, et al.: Are patients with multiple endocrine neoplasia type 1 prone to premature death? World J Surg, 24: 1437-1441, 2000.
- 10) Suzuki S, Fukushima T, Ami H, et al.: Videoassisted parathyroidectomy. Biomed Pharmacother, 56 suppl 1: 18s-21s, 2002.
- 11) 鈴木眞一，福島俊彦，角田ますみ，他：癌診療における家族性腫瘍の位置づけ。家族性腫瘍，8：44-48, 2008.

利益相反：なし

## RESULTS OF MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 1 IN JAPAN FROM A MULTICENTER DATABASE

Shinichi Suzuki

Division of Breast Endocrine and Thyroid Surgery, Department of Organ Regulatory Surgery,  
Fukushima Medical University School of Medicine, Fukushima, Japan

The results of 208 and 560 patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) in Japan were analyzed from a multicenter database. The most common primary tumors are hyperparathyroid, followed by gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEPNET) and pituitary tumors. After these three types of tumor, many adrenocortical tumors and bronchial and thymic neuroendocrine tumors were reported. Most MEN-related deaths were due to metastasis and the recurrence of GEPNET or thymic neuroendocrine tumors. MEN1 is a disease in which many specialties are involved and it should be managed by diagnostic treatment in recognition of the broad spectrum of tumors which may occur.

## 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

## 4. 多発性内分泌腫瘍症 2 型集計結果

医療法人野口記念会野口病院外科

内野 眞也

**キーワード** 多発性内分泌腫瘍症 2 型, RET 遺伝子, 甲状腺髄様癌, 褐色細胞腫, 原発性副甲状腺機能亢進症

## I. 内容要旨

多発性内分泌腫瘍症 2 型 (Multiple endocrine neoplasia type 2 : MEN2) は甲状腺髄様癌・褐色細胞腫・原発性副甲状腺機能亢進症を主徴とする常染色体優性遺伝疾患であり, MEN2A, MEN2B 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, マルフアン様体型・舌粘膜神経腫・腸管神経節腫・角膜神経肥厚などを併発する。また甲状腺髄様癌だけの発症が家系内に観察される場合は, 家族性甲状腺髄様癌 (Familial medullary thyroid carcinoma : FMTC) であり, これは MEN2 の亜型と考えられている。原因遺伝子は RET がん遺伝子であり, exon 10, 11, 13-16 に生殖細胞系列変異が集中し, 変異部位と病型には密接な関連が認められる。

MEN コンソーシアムでは国内 54 施設から MEN2 あるいは FMTC 275 家系 505 例が登録されており, データを集計したので報告する。臨床病型別では, MEN2A 67.9% (343 例), MEN2B 5.7% (29 例), FMTC 20.4% (103 例) であった。甲状腺髄様癌は 91.2% (437/479), 褐色細胞腫は 45.6% (212/465), 原発性副甲状腺機能亢進症は 8.1% (37/457) に認められた。RET 遺伝学的検査では, 98.8% (397/402) に生殖細胞系列変異を認めた。

## II. はじめに

海外では, 2001 年の MEN 国際ワークショップで

の議論を基に, Brandi ら<sup>1)</sup>が MEN 国際ガイドラインを提唱し, 2009 年に米国甲状腺学会から甲状腺髄様癌に関するガイドラインが出された<sup>2)</sup>。本邦では, 甲状腺外科学会において 1996 年と 2002 年のアンケート結果が報告されている<sup>3,4)</sup>。甲状腺腫瘍ガイドライン 2010 年版において髄様癌に関する 5 つのクリニカルクエストと推奨グレードが出された。この中で, 「すべての髄様癌について, 遺伝性か散発性かを鑑別する点において, RET 遺伝子検査を行うことが推奨される」と記述された<sup>5)</sup>。一方, 我々は MEN コンソーシアムを 2008 年に設立し, MEN 症例の臨床データの収集を開始した。2011 年に 217 例の MEN2 データを報告した<sup>6)</sup>。今回登録症例数が 500 例を超えたので, そのデータを集計して報告する。

## III. 症 例

登録された MEN2 症例は, 2011 年 12 月までに 275 家系 505 例にのぼった。登録施設数は 54 施設, 施設別平均症例数は  $9.4 \pm 19.7$  例 (中央値 2, 1~99 例) であった。性別は男性 39.0% (197 例), 女性 60.2% (304 例) であり, MEN2 診断確定時平均年齢は  $39.7 \pm 18.5$  歳 (中央値 41.0, 5~89 歳) であった (図 1)。81.2% (410 例) は診断時家族性と認識していたが, 11.7% (59 例) は散発性と誤認されていた (図 2a)。

発端者・血縁者別では, 発端者が 34.3% (173 例), 診断時既発症血縁者 47.3% (239 例), 診断時未発症血縁者 11.7% (59 例) であった。診断契機では, 自覚症状ありが 42.0% (212 例), 自覚症状なく健診な

MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2 IN JAPAN: LARGE-SCALE ANALYSIS OF DATA FROM THE MEN CONSORTIUM OF JAPAN

Shinya Uchino

Department of Surgery, Noguchi Thyroid Clinic and Hospital Foundation, Beppu, Japan

#### 4. 多発性内分泌腫瘍症 2 型集計結果

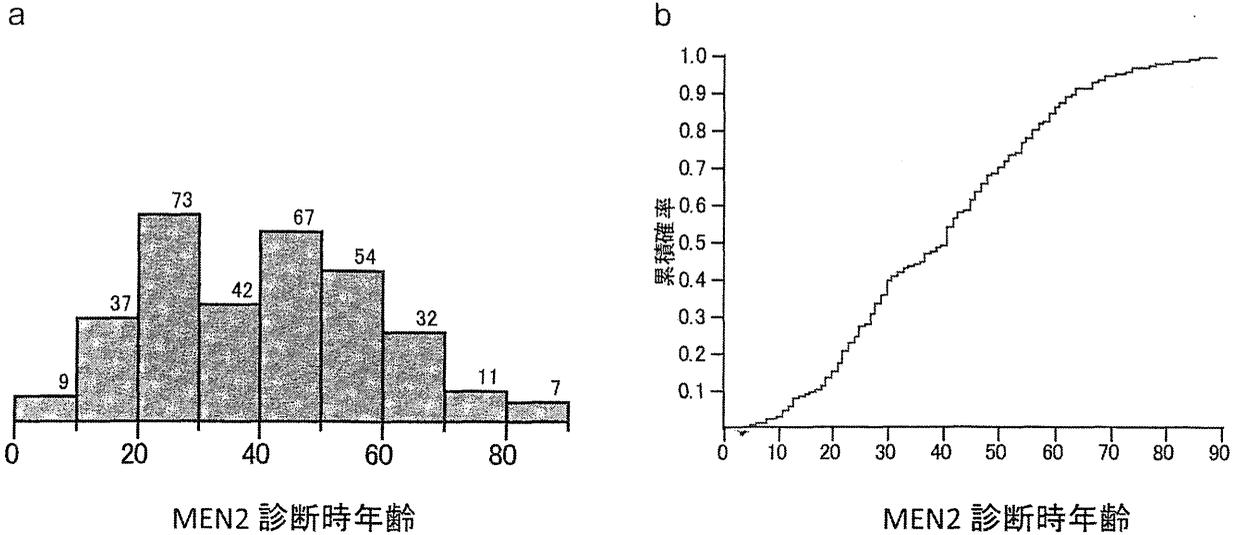


図1 MEN2 診断時平均年齢

- a) 年齢別ヒストグラム. 各年齢層の数字は症例数を示す.  
 b) 診断時年齢の累積確率を示す (n=505)

どによる偶然発見 12.7% (64 例), 血縁者の臨床検査スクリーニングによる発見 18.0% (91 例), 血縁者の RET 遺伝学的検査による発見 20.0% (101 例) であった (図 2b). 症状を有する場合の初発症状は, 甲状腺腫瘍 313 例, 高血圧 35 例, 発作性高血圧 26 例, 頸部リンパ節腫大 19 例, 嚔声 5 例, 尿路結石 5 例の順であった.

臨床病型は, MEN2A 67.9% (343 例), MEN2B 5.7% (29 例), FMTC 20.4% (103 例) であった (図 2c). 追跡結果では, 死亡 6.5% (33 例) であり, MEN2 関連死は 4.8% (24 例) であった (図 2d).

#### IV. 甲状腺髄様癌

髄様癌は 91.2% (不明を除いた 479 例中 437 例) に診断され, 手術は 410 例に施行されている. 手術時平均年齢は  $39.2 \pm 16.2$  歳 (中央値 39, 10~85 歳) であり, MEN2 診断時平均年齢より逆に 0.5 歳若いことから, 甲状腺術後にはじめて髄様癌と判明し, MEN2 であることが判明している例があることがうかがえる. 甲状腺内多発 77.6% (266 例), 単発 22.4% (77 例) であり, 単発性というだけで散発性と誤認してはならない. 手術根治度別では, 根治 93.8% (334 例), 非根治 6.2% (22 例) であり, 術前遠隔転移は 11 例 (肺 3 例, 骨 3 例, 肝 4 例, 腹腔内 1 例), 術前縦隔転移は 4 例に認めた.

甲状腺手術術式別では術式が判明している 419 例

中, 全摘 86.9% (364 例), 準全摘 0.7% (3 例), 亜全摘 3.6% (19 例), 葉切除 3.8% (20 例), 葉部分切除以下 2.6% (13 例) であった. 全摘は, 家族性と認識していた症例の 86.3% (290/336), 一見散発性の 89.3% (50/56) と両者に差はなかった. リンパ節郭清の範囲は, 術式が判明している 355 例中, 中央区域のみ 22.3% (79 例), 患側外側区域まで 16.6% (59 例), 両側側頸部 54.1% (191 例), 両側外側区域+縦隔郭清 2.3% (8 例) であった. 術中の肉眼的リンパ節転移は 38.4% (128/333 例) に認めた.

病理診断では髄様癌が 399 例, C 細胞過形成 15 例, 乳頭癌 14 例, 濾胞癌 1 例, 腺腫様甲状腺腫 12 例, 濾胞腺腫 1 例, バセドウ病 3 例, 慢性甲状腺炎 4 例であった (重複含む). 顕微鏡的甲状腺外浸潤の有無がはっきりしている 242 例中, 90.1% (218 例) が浸潤なしであり, 浸潤ありは 9.9% (24 例) であった. 浸潤部位は前頸筋 11 例, 反回神経 9 例, 気管 3 例, 食道 2 例, 内頸静脈 4 例, 胸鎖乳突筋 2 例, 頸椎前組織 1 例, 縦隔内臓器 1 例であった. 顕微鏡的リンパ節転移の個数とカルシトニン値の関係を図 3 に示す.

手術合併症では, 反回神経麻痺の有無が判明している 330 例において, 麻痺なしが 92.1% (304 例) 術前より存在した片側反回神経麻痺は 0.9% (3 例), 術後一過性のものが 2.1% (7 例), 永久性のものが 3.3% (11 例), 一過性永久性の判断困難が 0.6% (2 例), 両側麻痺による一時的気管切開が 0.6% (2 例) であっ

#### 4. 多発性内分泌腫瘍症 2 型集計結果

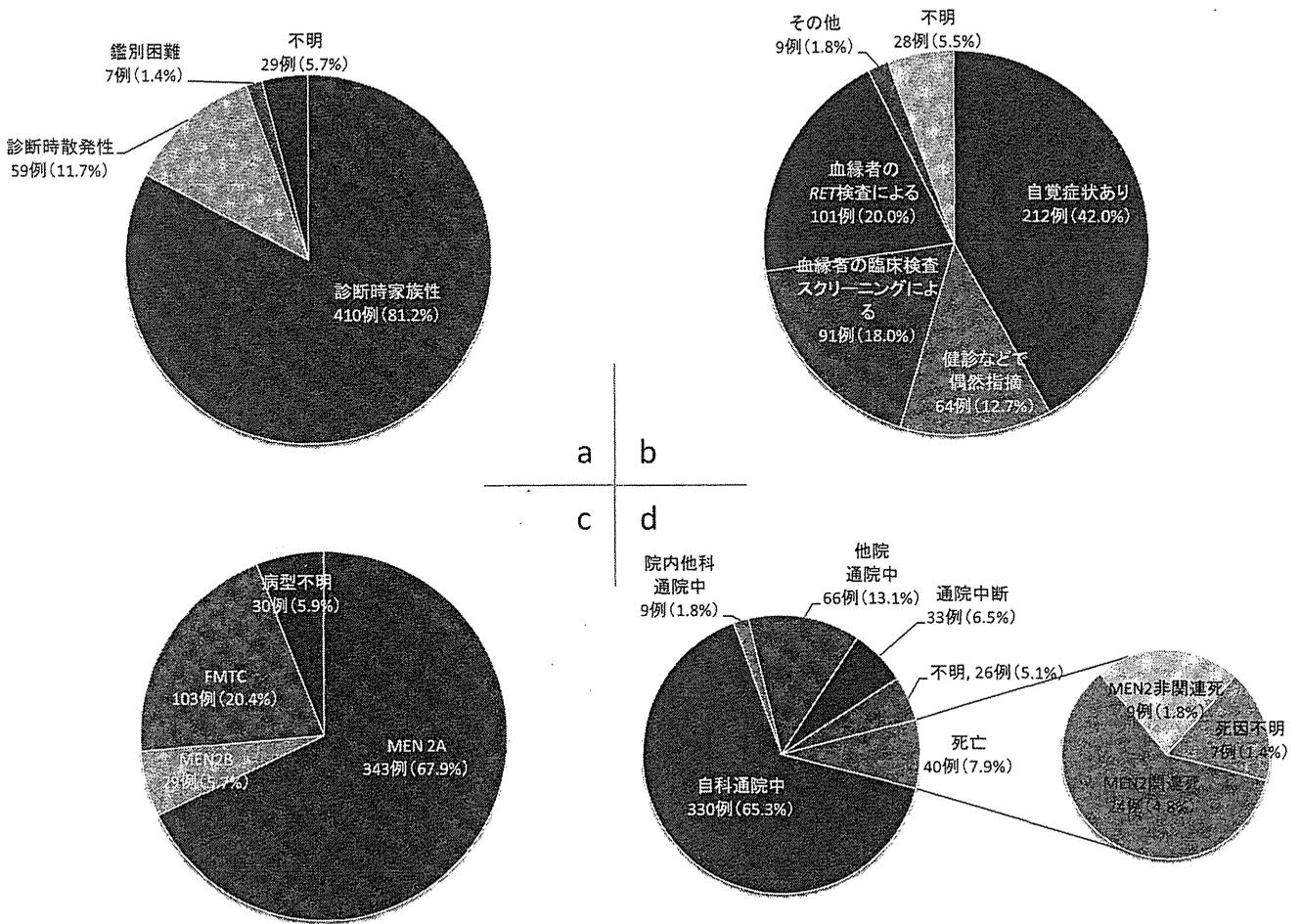


図2 MEN2症例の基本情報に関する集計

- a) 診断時家族性の有無
- b) 診断の契機
- c) 臨床病型
- d) 通院状況・死因

た。副甲状腺機能低下症の有無が判明している327例において、なしが50.8% (166例)、術後一過性が24.5% (80例)、永久性が22.6% (74例)、一過性永久性の判定困難2.1% (7例)であった。集学的治療の有無が判明している324例において、なし92.6% (300例)、放射線外照射4.6% (15例)、内照射0.9% (3例)、化学療法1.2% (4例)、免疫療法0.3% (1例)であった。

再発予後に関しては、再発の有無がはっきりしている352例に関して、カルシトニン上昇のみがみられる生化学再発が13.1% (46例)、明らかな臨床再発23.9% (84例)であり、生化学再発と臨床再発を合算した再発率は36.9% (130例)と高かった。臨床再発部位(重複含む)は、全摘がなされていない残存甲状腺19例、頸部リンパ節51例、縦隔15例、肺12例、骨14例、肝21例、脳1例であり、遠隔転移では肝転移が最多

であった。肉眼的リンパ節転移個数と再発の有無および臨床病型と再発の有無との関係を図4に示す。

10-19歳で甲状腺手術が行われたのは42例(8.3%)であり、9歳以下では手術症例はなかった。病型別では2A 25例、2B 11例、FMTC 6例であり、髄様癌は34例に認められ、その腫瘍の最大径の平均値は $17.6 \pm 13.3\text{mm}$  (中央値14.5, 0.05-51mm)、C細胞過形成のみが5例、不明3例であった。再発は15例(35.7%)、2A 8例、2B 6例、FMTC 1例)に認められ、生化学再発が7例、臨床再発が8例(頸部2例、頸部+肺、頸部+骨、頸部+肺+肝、頸部+縦隔+肺+肝、各1例、不明2例)であった。

#### V. 褐色細胞腫

褐色細胞腫は45.6% (不明を除く465例中212例)

#### 4. 多発性内分泌腫瘍症 2 型集計結果

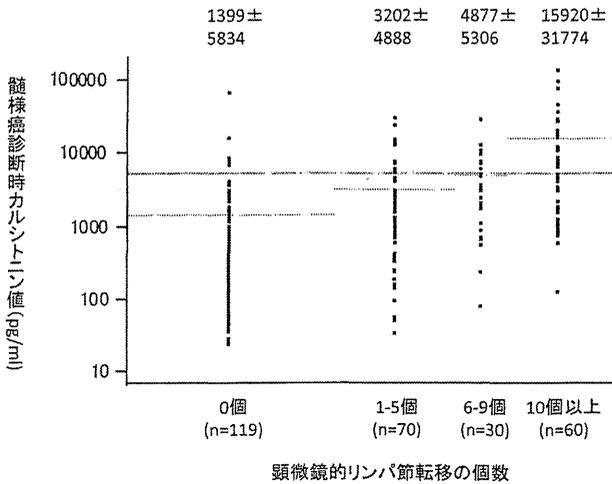


図3 甲状腺髄様癌初回手術時の顕微鏡的リンパ節転移個数と診断時カルシトニン値の関係

に診断され、173例に手術が施行されている。手術時平均年齢は42.5±14.1歳(中央値46, 13~68歳)であり、髄様癌手術時平均年齢より3.3歳高い。右側では全摘64例、部分切除6例、左側では全摘61例、部分切除12例であった。副腎外の部位は後腹膜2例、Zukerkandl 1例、骨盤内1例、肝内1例であった。初回手術の術式は後腹膜オープン(側方、後方)が34例、開腹オープン(前方、開胸含む)が52例、内視鏡下(補助を含む)49例であった。病理診断では褐色細胞腫159例、パラガングリオーマ1例、肝・骨転移などをきたした悪性褐色細胞腫2例であった。手術回数は1回139例、2回16例、3回1例、4回以上1例であり、片側1回が72例、同時性両側が75例、片側複数回が3例、異時性両側が26例であり、同時性異時性合わせて両側手術症例が101例であった。

#### VI. 原発性副甲状腺機能亢進症とその他の徴候

原発性副甲状腺機能亢進症と診断されたのは8.1%(不明を除く457例中37例)であった。そのうち28例に手術が行われており、手術時平均年齢は45.4±14.3歳(中央値46, 21~68歳)であり、髄様癌手術時平均年齢より6.2歳高い。術式は全例開頸両側アプローチで、切除腺数別には、1腺5例、3腺4例、4腺14例、不明5例であった。自家移植は14例に施行されていた。病理組織診断は過形成12例、腺腫10例、不明6例で癌は1例もなかった。再発は2例で、再手術は3例(初回手術が1腺切除の2例と詳細不明の1例)に施行されていた。

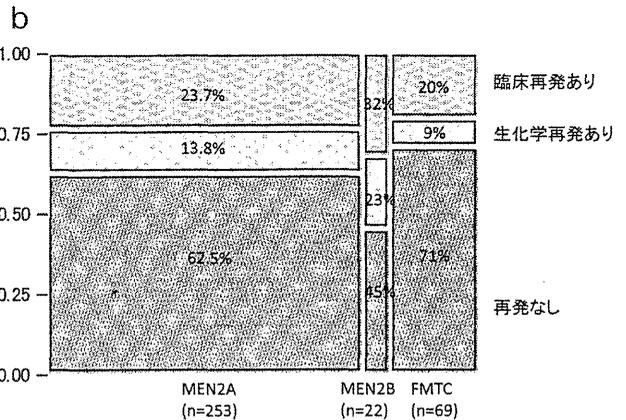
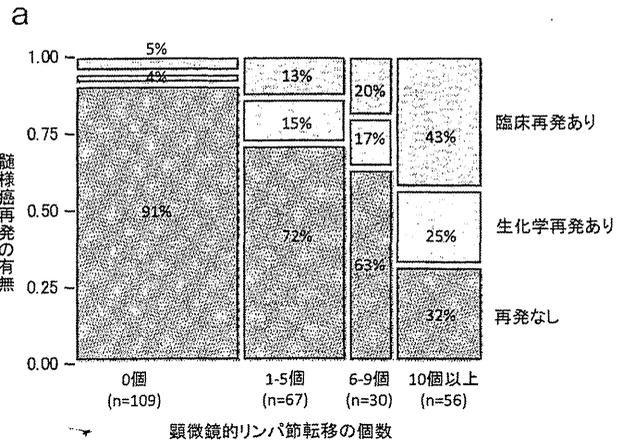


図4 甲状腺髄様癌再発の有無  
a) 甲状腺髄様癌初回手術時の顕微鏡的リンパ節転移個数と再発の有無との関係  
b) MEN2臨床病型と再発の有無との関係

その他の徴候が認められたのは、41例(8.1%)あり、MEN2Bに特徴的なものでは、Hirschsprung病4例、口唇粘膜腫5例、舌肥厚1例、巨大結腸症3例あり、MEN2Aにみられるアミロイド苔癬は9例に認められた。

#### VII. RET 遺伝学的検査

RET 遺伝学的検査は410例(81.2%)に行われていた。変異の有無が明らかでない402例中、214家系397例(98.8%)に変異が証明された。変異コドン別では、コドン609に6例、611に25例、618に59例、620に43例、630に11例、634に179例、768に20例、790に1例、804に13例、804+806に1例、891に10例、918に19例、変異コドンの不明な変異陽性10例、変異の有無あるいは臨床的意義が不明8例であった(表1)。

#### 4. 多発性内分泌腫瘍症2型集計結果

表1 RET 遺伝子変異の分布と臨床病型

exon	codon	家系数	症例数	臨床病型 (症例数)			
				2A	2B	FMTC	不明
10	609	3	6	1	0	4	1
	611	7	25	22	0	3	0
	618	19	59	32	0	22	5
	620	22	43	27	0	10	6
11	630	7	11	2	0	7	2
	634	105	179	165	0	7	7
13	768	8	20	1	0	19	0
14	790	1	1	0	0	1	0
	804	10	13	1	0	12	0
	804+806	1	1	0	1	0	0
15	891	5	10	0	0	10	0
16	918	19	19	0	18	0	1
変異 codon の不明な変異陽性例		7	10	9	1	0	0
変異の有無あるいは臨床的意義が不明*		8	8	4	1	1	2
変異なし		5	5	2	0	1	2
総数		227	410	266	21	97	26

\*臨床的意義がまだ明らかになっていない変異は, codon661 (1例), codon778 (1例) の2家系2例。

### VIII. おわりに

日本のMEN2の現状をMENコンソーシアムデータから報告した。若年者の症例数はまだ少ないが、欧米のガイドラインにある、例えば5歳以下での予防的甲状腺切除は一般的に行われていないことが判明した。今後、症例数のさらなる蓄積が必要であり、1例でもMEN2症例をお持ちの先生方には積極的に参加をお願いする次第である。

この場をお借りして症例登録して頂いた下記施設のご協力に感謝申し上げます。

協力施設(登録症例数順, 括弧内は症例数, 科名は省略させて頂きました): 隈病院(99), 野口病院(85), 東京女子医科大学(56), 伊藤病院(53), 東泉クリニック(27), 名古屋大学(23), 京都大学(19), 信州大学(10), 獨協医科大学(10), 癌研有明病院(9), 岡山医療センター(9), 九州大学(9), 横浜市立大学(8), 宮崎大学(7), 日本医科大学(6), 京都医療センター(5), 東邦大学医療センター大森病院(4), 富山県立中央病院(4), 大阪大学(4), 高知大学(4), 延岡市医師会病院(4), 金地病院(3), 帯広厚生病院(2), 勤医協中央病院(2), 山梨大学(2), 筑波大学(2), 虎の門病院(2), 千葉大学(2), 聖マリアンナ医科大学(2), 神奈川県立がんセンター(2), 福井大学(2),

金沢大学(2), 和歌山県立医大(2), 神戸大学(2), 岡山大学(2), 香川大学(2), 徳島大学(2), 旭川医科大学(1), 札幌医科大学(1), 秋田大学(1), 日立総合病院(1), みさと健和病院(1), 東京医科歯科大学(1), 杏林大学(1), 日大板橋病院(1), はかまた内科医院(1), 名古屋第一赤十字病院(1), 総合大雄会病院(1), 福井県済生会病院(1), すみれクリニック(1), 千船病院(1), 神戸市立医療中央市民病院(1), 山口大学(1), 熊本大学(1)

### 文 献

- 1) Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, et al.: Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab, 86: 5658-5671, 2001.
- 2) Kloos RT, Eng C, Evans DB, et al.: Medullary thyroid cancer: Management guidelines of the American Thyroid Association. Thyroid, 19: 565-612, 2009.
- 3) Kameyama K, Takami H: Medullary thyroid carcinoma: nationwide Japanese survey of 634 cases in 1996 and 271 cases in 2002. Endocr J, 51: 453-456, 2004.
- 4) Iihara M, Yamashita T, Okamoto T, et al.: A nationwide clinical survey of patients with multiple endocrine neoplasia type 2 and familial medullary thyroid carcinoma in Japan. Jpn J Clin Oncol, 27: 128-134, 1997.
- 5) 日本内分泌外科学会, 日本甲状腺外科学会: 甲状

#### 4. 多発性内分泌腫瘍症 2 型集計結果

- 腺腫瘍診療ガイドライン 2010 年版, 金原出版, 東京, pp102-118, 2010. 2011.
- 6) 内野眞也: MEN2 の現状. 内分泌外科, 28:12-16, 利益相反: なし

### MULTIPLE ENDOCRINE NEOPLASIA TYPE 2 IN JAPAN: LARGE-SCALE ANALYSIS OF DATA FROM THE MEN CONSORTIUM OF JAPAN

Shinya Uchino

Department of Surgery, Noguchi Thyroid Clinic and Hospital Foundation, Beppu, Japan

Multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2) is an autosomal, dominantly inherited disease characterized by medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma, and primary hyperparathyroidism and is divided into types 2A and 2B. Familial medullary thyroid carcinoma (FMTC) is characterized by the presence of medullary thyroid carcinoma alone in family members and is considered to be one of the subtypes of MEN2. Clinical and genetic data on 505 Japanese patients from 275 MEN2 or FMTC families registered at 54 medical institutions were collected by the MEN Consortium of Japan. The diagnosis was MEN2A in 343 (67.9%) patients, MEN2B in 29 (5.7%), FMTC in 103 (20.4%), and unclassified in 30 (5.9%). Medullary thyroid carcinoma was found in 91.2% of patients (437/479), pheochromocytoma in 45.6% (212/465), and primary hyperparathyroidism in 8.1% (37/457). *RET* genetic testing was performed in 410 patients, and the germline *RET* mutation was found in 98.8% (397/402).

---

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

特集 1

副甲状腺機能亢進症の外科的治療のupdate

家族性副甲状腺機能亢進症の診断と外科的治療

野口記念会野口病院外科

内野 眞也

*Diagnosis and surgical treatment for familial hyperparathyroidism*

Department of Surgery, Noguchi Thyroid Clinic and Hospital Foundation

Shinya Uchino

家族性副甲状腺機能亢進症は原発性副甲状腺機能亢進症の約2～5%にみられる。家族性副甲状腺機能亢進症は多発性内分泌腫瘍症1型, 2A型, 副甲状腺機能亢進症顎腫瘍症候群, 家族性孤発性副甲状腺機能亢進症, 家族性低カルシウム尿性副甲状腺機能亢進症 (FHH) がある。その診断において家族歴聴取は必須であるが, 家族歴だけでは判断できない場合も多い。家族性副甲状腺機能亢進症を疑う場合, 遺伝子診断としてはMEN1, RET, HRPT2/cdc73, CDKN1B, CaSR遺伝子などが対象となり, 家族歴や臨床徴候を参考にどの遺伝子を検索するかを考えていく。FHHは尿中カルシウム排泄量が低値となるが, 他の疾患はすべて高値となることからFHHは鑑別可能である。FHHは治療適応がなく, その他の家族性副甲状腺機能亢進症は手術対象となる。各疾病で手術法に微妙な違いがあるものの, 基本的コンセプトは1腺のみ切除ではなく, 副甲状腺全腺切除の対象となることである。家族性副甲状腺機能亢進症は散発性と異なり, 診断・治療・管理が大きく異なり, また遺伝カウンセリングや遺伝学的検査の知識・手法が必要となる。

**Key words:** 家族性副甲状腺機能亢進症 (Familial hyperparathyroidism), 多発性内分泌腫瘍症1型 (Multiple endocrine neoplasia type 1), 多発性内分泌腫瘍症2A型 (Multiple endocrine neoplasia type 2A), 副甲状腺機能亢進症顎腫瘍症候群 (Hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome), 家族性孤発性副甲状腺機能亢進症 (Familial isolated primary hyperparathyroidism)

はじめに

家族性副甲状腺機能亢進症は原発性副甲状腺機能亢進症 (pHPT) の中でも稀な疾患群であるが, 専門医はその診断と治療の要点を熟知しておく必要がある。ここでは各症候群での要点を述べることとする。

1. 多発性内分泌腫瘍症1型

多発性内分泌腫瘍症1型 (Multiple endocrine neoplasia type 1; MEN1) はpHPT・胃十二指腸内分泌腫瘍・下垂体腫瘍・副腎皮質腫瘍・胸腺神経内分泌腫瘍など, 複数の組み合わせで内分泌腫瘍を発生する常染色体優性遺伝疾患である。その頻度はおよそ3～4万人に1人と推定され, 90%以上にpHPTを発症し, pHPTはほぼ50歳までに発症する[1]。逆に全pHPTからみると, 約2～5%がMEN1である[2]。原因遺伝子はMEN1癌抑制遺伝子である。

副甲状腺機能亢進症の臨床症状は, MEN1と散発性pHPTとで違いはなく, 遺伝子診断で早期に診断された血

別冊請求先: 〒874-0932 大分県別府市野口中町6-33

野口記念会野口病院外科 内野眞也

E-mail address: uchino@noguchi-med.or.jp

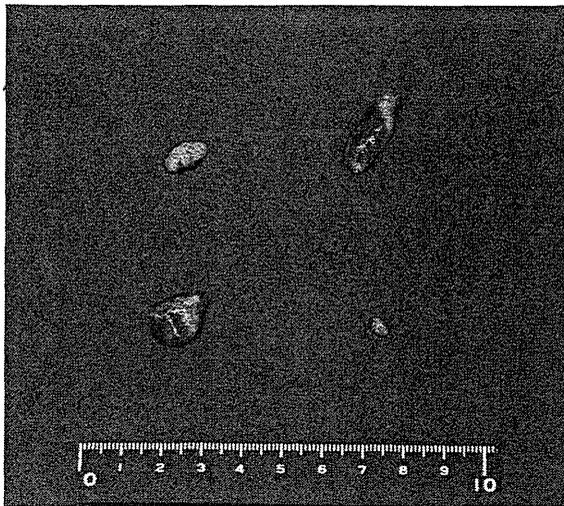


図1. MEN1症例の切除副甲状腺組織  
MEN1遺伝子エクソン9にA411P変異を有する50歳代男性MEN1の摘出副甲状腺組織。写真左が患者右側、写真右が患者左側を示す。右下(684mg)と左上(660mg)副甲状腺は明らかに大きく腫大し、右上(110mg)副甲状腺は軽度腫大、左下副甲状腺はほぼ正常に近い大きさ(44mg)であった。左下の半腺を前腕に移植した。病理診断はいずれも過形成であった。

縁者ではほとんど無症状である。検査所見ではPTHとCaは年齢とともに上昇し、PTHのみ高値で、Ca値は正常上限にとどまるPTH不適当分泌の症例も多く存在する。

MEN1における切除副甲状腺組織の病理組織像は過形成を示し、癌を発生することはほとんどない(図1)。多腺腫大することが多いが、副甲状腺の大きさは大小さまざまである。少なくとも1腺は必ず大きい、正常大あるいは委縮気味の小さな腺もあり、画像診断で1腺のみが腫れていると誤診される場合がある。

pHPTの診断が確実で、以下の①～④にあてはまる場合は、MEN1の可能性があるため、遺伝カウンセリングを行って、MEN1遺伝子診断を考慮する。①40歳以下の若年発症である場合、②pHPTが多腺性である場合、③MEN1を疑う家族歴がある場合、④患者本人に胃腸十二指腸内分泌腫瘍や下垂体腫瘍の既往がある、あるいは合併が疑われている場合である。

MEN1遺伝子は染色体11q13上に位置し、10のエクソンから成り、610アミノ酸で構成されるmeninタンパクをコードしている。この遺伝子は癌抑制遺伝子であり、通常はgermline mutationに加えて、腫瘍組織で対立遺伝子の欠失が認められる。Meninタンパクは核タンパクであり、翻訳制御、細胞分裂、DNA修復などに関わる非常に多くのタンパク質と相互作用をひきおこすとされている[3]。

MEN1の約80～90%にMEN1遺伝子のgermline mutationが証明されるが、中でも家族性MEN1では90%に変異が認められるが、孤発性MEN1では変異は50%にしか認められ

ない[4]。変異にはホットスポットはなく、コーディング領域であるエクソン2～10に広く認められる[5]。変異の75%はmeninタンパクの合成が途中で中断する変異であり、残りはアミノ酸が置換するミスセンス変異である。通常のシーケンスでは変異が認められない場合、稀ではあるがMEN1遺伝子全体に及ぶ大欠失や、CDKN1B/p27変異(MEN4と呼ぶ)が認められるものもある[3]。

術前診断では、超音波検査・頸部CT/MRI・<sup>99m</sup>Tc-sestamibiシンチグラフィで腫大腺の部位同定を行う。これらの画像診断で全腺描出されなくとも、全腺手術の対象となる。MEN1でも術前画像診断は必要であり、局在診断がつくことにより手術の手順が決まること、縦隔内副甲状腺腫が存在するかどうかを確認する意味で重要である。

手術法は、腫大腺のみを選択して摘出する術式(SGE)、3腺～3.5腺切除して0.5～1腺は血流を残した状態でそのまま残しておく亜全摘法(SPTX)、全摘して一部(50mg前後)を前腕皮下筋肉内に移植する全摘・前腕移植法(TPTX+AT)がある。SGEは、術後副甲状腺機能低下症をきたさないが、高カルシウム血症が存続し、遺残副甲状腺による高カルシウム血症再発率は約50%と非常に高い[6]。SPTXとTPTX+ATはどちらも術後は良好な結果であり、再発率は4～20%で両者に差はない。ただし、術後永久性副甲状腺機能低下症はSPTXでは1～2%に、TPTX+ATでは10～30%に認められ、TPTX+ATに多いという結果である。どの術式を選ぶかは、術者の経験によるが、本邦ではTPTX+ATが好んで施行されているようである。術中int-PTH測定やラジオガイド下副甲状腺摘出などの補助的方法を併用することが望まれる。胸腺内副甲状腺腫は比較的高率に存在するため、MEN1の手術では頸部胸腺はルーチンに合併切除しておく。縦隔内副甲状腺腫の場合は、術前画像診断で明らかである場合にのみ手術適応があり、縦隔の術式は散発性縦隔内副甲状腺腫と同様である。

## 2. 多発性内分泌腫瘍症2A型

多発性内分泌腫瘍症2A型(Multiple endocrine neoplasia type 2A: MEN2A)は甲状腺髄様癌(MTC)、褐色細胞腫(PC)、pHPTを発症する常染色体優性遺伝疾患である。頻度はおよそ3～4万人に1人と推定されており、MEN2あるいは家族性甲状腺髄様癌(FMTC)をあわせた中で、その約70%はMEN2Aである[7]。MEN2あるいはFMTC全体の中でpHPTの頻度は10～20%であるので、MEN2Aの1/7～2/7にpHPTが発症する計算になる。FMTCはMEN2AのpHPTやPCを発症しにくい亜系とも考えられ、FMTCでもpHPTの合併が稀にあるので、FMTCであっても年に1回のカルシウムスクリーニングが勧められる。原因遺伝子はRET遺伝子であり、中でもエクソン11

コドン634変異の場合はpHPT発症頻度が高い。全pHPTの中からみると、MEN2Aは1%以下ときわめて稀である。

MEN2AのpHPTの約70~80%は無症状で発見され、臨床的にはMEN1と同様である。すなわち、病理学的には過形成を示し、全腺腫大することもある。一部の腺が腫大して正常腺大の大きさのこともある。診断・治療はMEN1に準じるが、MEN1に比べて再発率は低い。MEN2AのpHPTの検討では、再発率は15~20%と報告されている[8]。

pHPTを伴っていないMEN2の甲状腺全摘術時の副甲状腺予防的切除の是非に関しては、統一された見解はない。MEN2Aでは髄様癌の発症年齢がpHPTより若いため、pHPTが発症する前に甲状腺全摘術が行われていることが多い。甲状腺全摘時に副甲状腺を全腺温存したとして、pHPTが後に発症した場合、癒着の中から副甲状腺を全腺確認して適切に切除するのはかなり困難が予想される。さらに、髄様癌再発時に頸部再手術を行った場合、副甲状腺を確認温存することはかなり難しい。YoshidaらはMEN2Aの12例(pHPTあり2例、なし10例)に甲状腺全摘時に副甲状腺を同時に摘出して移植を行っている。その結果、すべての症例で永久性副甲状腺機能低下症をきたしていないという結果を報告している[9]。pHPTの発症頻度は低いので、甲状腺全摘時に副甲状腺をin situに温存するか、同時に摘出して移植を行っておくかの方針は、今後検討すべき課題であるが、小児の予防的甲状腺全摘の場合も考慮して、永久性副甲状腺機能低下症をきたさないようにしなければならない。

### 3. 副甲状腺機能亢進症顎腫瘍症候群

副甲状腺機能亢進症顎腫瘍症候群(hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome; HPT-JT)は副甲状腺癌あるいは腺腫、下顎の線維性腺腫、腎臓の多発嚢胞、過誤腫、Wilms腫瘍などの腎腫瘍を主徴とする常染色体優性遺伝疾患である[10]。副甲状腺機能亢進症はほぼ全例に認められ、15%に副甲状腺癌、約30%に顎腫瘍、20%に腎腫瘍を発生する。一部の家系では副甲状腺病変のみのこともある。副甲状腺腺腫は単腺病変のことも多く、double adenomaのこともある。女性患者では子宮筋腫などの子宮病変も多い。

原因遺伝子は染色体1q31.2に位置するHRPT2/cdc73遺伝子であり、17のエクソンより成り、531アミノ酸から成るparafibrominタンパクをコードしている。HPT-JT家系の約50%、家族性孤発性副甲状腺機能亢進症家系の約14%にHRPT2/cdc73遺伝子のgermline mutationを認め、変異の多くはフレームシフトあるいはナンセンス変異であり、parafibrominの合成が途中で中断する。遺伝子全体の欠失が存在することもある。変異はエクソン1, 2, 7に多く存在するが、エクソン1~7の前半部分に集中する傾向が認

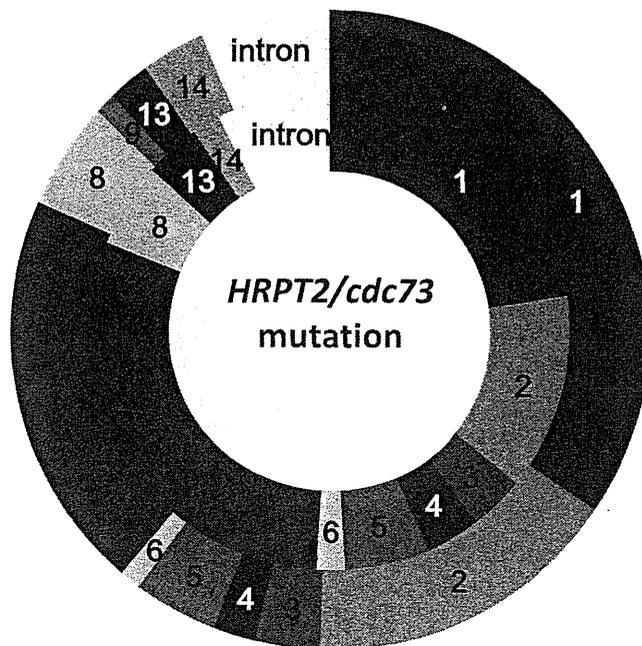


図2. HRPT2/cdc73変異の分布

文献[11]に基づくエクソン部位別にみたHRPT2/cdc73変異の分布を示す。数字は変異が認められたエクソンを示す。内側は生殖細胞系列 (n=53) の分布を示し、外側は生殖細胞系列 + 体細胞変異 (n=93) の分布を示す。いずれも変異の80%はエクソン1~7に集中している。

められる(図2)。しかし後半部分にも認められることがあるため、遺伝子診断ではエクソン1~17すべてをシーケンスする必要がある[11]。

一見散発性の副甲状腺癌においては、約20%の症例でHRPT2のgermline mutationが報告される[12]。副甲状腺癌は副甲状腺腫瘍の中でも約1%と非常に稀な疾患であるが、副甲状腺癌と判明した場合は家族歴がなくてもHPT-JTの可能性を考え、遺伝カウンセリングを行い、HRPT2遺伝学的検査を考慮すべきと考えられる。これまでの報告では10歳以下でpHPTが発症した例は稀であるので、遺伝学的検査は10歳で開始するという意見もある[13]。

### 4. 家族性孤発性副甲状腺機能亢進症

家族性孤発性副甲状腺機能亢進症(FIHP)は、家族性に副甲状腺機能亢進症が認められる場合で、単発性副甲状腺腺腫、double adenoma、あるいは副甲状腺癌を発生する常染色体優性遺伝疾患である[10]。比較的穏やかな臨床経過をとり、発症年齢は比較的遅く、不完全浸透を示すことがある(図3)。FIHPと思われていても、MEN1、MEN2A、MEN4やHPT-JTのことがあるので、これらが遺伝学的検査と臨床的観点からすべて否定でき、かつ家族性に副甲状腺機能亢進症のみが認められる場合はFIHPといえる。しかしFIHPをフォローしていく場合、変異が証明されないMEN1やHPT-JTである可能性は残されているため、副甲