

図3. FIHP症例の切除副甲状腺組織
50歳代女性FIHPの摘出副甲状腺組織。*MEN1*, *HRPT2/cdc73*, *CaSR*遺伝子はいずれも変異なし。多腺性副甲状腺機能亢進症の家族歴あり。写真左が患者右側, 写真右が患者左側を示す。右上, 右下, 左上副甲状腺は腫大(各180mg, 381mg, 310mg), 左下副甲状腺は正常に近い大きさ(70mg)であった。右上約1/3腺を前腕に移植した。病理診断はいずれも過形成であり, 副甲状腺癌はなかった。

状腺以外の臓器も慎重にフォローしていく必要がある。

5. 家族性低カルシウム尿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)は、常染色体優性遺伝を示す。血液検査所見では明らかな高カルシウム血症～正カルシウムで、不適當PTH分泌を示すことが多い。副甲状腺機能亢進症でみられる症状をおこすことはほとんどない。術前検査で副甲状腺は単腺腫大のこともあれば多腺性腫大を示すこともある。FHHを鑑別するためには、蓄尿中カルシウム排泄量の測定が必須であり、治療対象となるpHPTでは高値を示すのに対して、FHHでは正常～低値を示す。手術適応はないので、そのまま様子をみていくこととなる[14]。原因遺伝子は染色体3q13.3-21上に位置するCaSR遺伝子であり、これはカルシウム受容体をコードしており、変異によりカルシウム受容体が不活化することにより、代償的にPTHの過剰分泌とカルシウム上昇、カルシウム排泄量の低下がおきる。新生児重症副甲状腺機能亢進症(NSHPT)は両親ともにFHHの場合で、児の両側アレルにhomozygousに変異が受け継がれた場合に発症し、副甲状腺切除が考慮される。FHHの家系内浸透率は90%以上であり、FHHの家族歴がある場合は、新生児ではカルシウムの測定が強く勧められる。FHHは時として治療適応のあるpHPTと誤診されて手術される可能性があるため、pHPT症例は全症例に対して尿中カルシウム排泄量の測定は欠かせない。

おわりに

家族性副甲状腺機能亢進症は、家族性であることを認識せずに初回治療がなされていると、患者はその医療機関に対して大きな不信感を抱くこととなり、その後の治療は遺伝的・心理的ケアだけでなく再手術自体も技術的に非常に困難な場合が多い。したがってすべてのpHPTの初回治療時には、家族性副甲状腺機能亢進症の可能性を常に念頭におき治療にあたる必要がある。

【文 献】

1. Marini F, Falchetti A, Del Monte F, et al.: Multiple endocrine neoplasia type 1. *Orphanet J Rare Dis* 1: 38, 2006
2. Uchino S, Noguchi S, Sato M, et al.: Screening of the *MEN1* gene and discovery of germ-line and somatic mutations in apparently sporadic parathyroid tumors. *Cancer Res* 60: 5553-5557, 2000
3. 内野真也, 伊藤亜希子: *MEN1*. *日本臨床* 69: 686-689, 2011
4. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, et al.: Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicenter database. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76: 533-539, 2012
5. 内野真也, 伊藤亜希子, 渡邊陽子他: 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
6. Stalberg P, Carling T: Familial parathyroid tumors: diagnosis and management. *World J Surg* 33: 2234-2243, 2009
7. 内野真也: 多発性内分泌腫瘍症2型集計結果. *日本外科学会雑誌* (in press)
8. Toneli F, Marcucci T, Giudici F, et al.: Surgical approach in hereditary hyperparathyroidism. *Endocr J* 56: 827-841, 2009
9. Yoshida S, Imai T, Kikumori T, et al.: Long term parathyroid function following total parathyroidectomy with auto-transplantation in adult patients with *MEN2A*. *Endocr J* 56: 545-551, 2009
10. 内野真也, 野口志郎: 家族性副甲状腺機能亢進症. *内分泌外科* 25: 96-102, 2008
11. Masi G, Barzon L, Iacobone M, et al.: Clinical, genetic, and histopathologic investigation of *CDC73*-related familial hyperparathyroidism. *Endocr Relat Cancer* 15: 1115-1126, 2008
12. Enomoto K, Uchino S, Ito A, et al.: The surgical strategy and the molecular analysis of patients with parathyroid cancer. *World J Surg* 34: 2604-2610, 2010
13. Pichardo-Lowden AR, Manni A, Saunders BD, et al.: Familial hyperparathyroidism due to a germline mutation of the *CDC73* gene: implications for management and age-appropriate testing of relatives at risk. *Endocr Pract* 17: 602-609, 2011
14. Christensen SE, Nissen PH, Vestergaard P, et al.: Familial hypocalciuric hypercalcaemia: a review. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 18: 359-370, 2011

MEN1に合併する膵消化管内分泌腫瘍

信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座

櫻井 晃洋

Pancreas neuroendocrine tumor in multiple endocrine neoplasia type 1

Department of Molecular Genetics, Shinshu University School of Medicine

Akihiro Sakurai

多発性内分泌腫瘍症1型 (multiple endocrine neoplasia type 1 : MEN1) は常染色体優性遺伝性の腫瘍症候群であり、複数の内分泌臓器さらには非内分泌臓器に腫瘍性病変を生じる。MEN1では約60%の患者に膵神経内分泌腫瘍 (膵NET) を生じる。日本人のデータでは膵NETの10%にMEN1を合併しており、膵NET患者から効率的にMEN1患者を診断することが重要である。臨床的には非遺伝性の症例と比較した時に、MEN1の膵NETは発症年齢や発生部位などに特徴を有しており、これがMEN1を診断するきっかけとなる。遺伝性疾患であるがゆえに、ひとりのMEN1患者の診断は血縁者におけるMEN1の早期発見、早期治療につながる。またMEN1と診断された患者に対しては、MEN1における膵NETの特徴を把握した検査や治療が必要となる。本稿ではMEN1における膵NETの疫学や臨床的特徴を紹介する。

Key words: 遺伝性腫瘍 (hereditary tumor), 遺伝学的検査 (genetic testing), 発症前診断 (presymptomatic genetic testing), SACIテスト (SACI test)

はじめに

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 (表1)。臨床的には副甲状腺機能亢進症、下垂体腺腫、膵島内分泌腫瘍のうち2つを認める場合にMEN1と診断される。しかしながら副甲状腺病変以外については中高年以降になって発症したり、あるいは生涯発症しなかったりする場合もあるため、この診断基準のみでは患者の早期発見にはあまり有効ではなく、可能性の高い患者に対して臨床医が積極的にMEN1を疑って検索を行う必

表1. MEN1で発生する腫瘍

腫瘍	罹病率
副甲状腺過形成	>95%
下垂体腫瘍	40~60%
プロラクチノーマ	
GH産生腫瘍	
ACTH産生腫瘍	
非機能性腫瘍	
膵消化管NET	50~80%
ガストリノーマ	
インスリノーマ	
グルカゴノーマ	
ソマトスタチノーマ	
非機能性腫瘍	
胸部腫瘍 (カルチノイド)	15~30%
胸腺神経内分泌腫瘍	
気管支腫瘍	
副腎皮質腫瘍	20~30%
顔面血管線維腫	40~80%
脂肪腫	30%

別冊請求先: 〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1

信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座 櫻井晃洋

E-mail address: aksakura@shinshu-u.ac.jp

要がある。

家族歴の聴取もきわめて重要である。著者らの研究グループが構築した日本人MEN1患者データベースの解析では、患者の71.8%は家族性、すなわち家系内にMEN1患者が存在していた(11.4%は家族歴の有無について記載がなかった)[1]。海外の知見でも、80%以上の患者で両親の一方が罹患しているとされており、関連病変の既往の有無や疑わしい臨床症状(尿路結石、消化性潰瘍など)の確認が重要である。副甲状腺、下垂体、膵消化管の病変はしばしば甲状腺疾患、脳腫瘍、膵がんなどと認識されていることもあるので注意を要する。

1. 疫学

a. 膵神経内分泌腫瘍患者に占めるMEN1の割合

Itoらは日本国内での膵NETについて実態調査を行い、3,000例近い多数の患者についてその臨床的特徴を解析しているが、症例の10%にMEN1の合併を認めている。腫瘍の産生ホルモン別では、ガストリノーマの25%、インスリノーマの14%、非機能性腫瘍の6.1%にMEN1を合併していた[2]。この結果はガストリノーマやインスリノーマではMEN1を念頭においた他臓器の精査が必要であることを意味している。

b. MEN1患者における膵NET

剖検例ではMEN1患者のほぼ全例に膵NETが認められるが、微小病変にとどまるものも多く、臨床的に診断されるのは50~60%程度である[1]。画像診断技術の進歩に伴って腫瘍径が数ミリメートルの小さな非機能性腫瘍の検出率が向上したため、罹病率も以前に比べ高くなる傾向にある。散発例ではほとんどの場合が単独腫瘍であるに対し、MEN1では腫瘍が多発することが多く、日本人の統計では74%は多発腫瘍を認めている。再発例は悪性病変の膵内再発と異時性新規発症を含むが、遠隔転移を伴わない場合は後者の可能性が高く、これはMEN1の可能性を示唆する。一方、MEN1症例における膵NETの内訳をみると、ガストリノーマとインスリノーマがそれぞれ30~40%、10~20%とするものが多い[1,3]。前述のように小さな非機能性NETの検出率が向上するとおのずから機能性NETの比率は低くなる。グルカゴノーマ、ソマトスタチノーマ、VIP産生腫瘍はいずれも2%未満と低頻度である。

MEN1における膵NETの診断時平均年齢は44.6歳と非遺伝性膵NETに比べて約10年早い[1]。

2. MEN1の膵NETの特徴

MEN1患者に発生する膵NETでは、臨床的に散発性膵NETとは異なる特徴を示すものがある。

a. ガストリノーマ

ガストリノーマの診断は基本的には胃酸の過剰分泌を伴

う高ガストリン血症によって診断される。散発例のガストリノーマの多くが膵に単発性に発生するのに対し、MEN1のガストリノーマは十二指腸に小腫瘍が多発するケースが多い。したがって、十二指腸原発のガストリノーマでは特にMEN1を強く疑って検索を進める必要がある。個々の腫瘍は小さいため、CTやMRIなどによる画像診断での検出は難しく、超音波内視鏡の有用性が高い。高カルシウム血症はガストリン分泌を促進するため、MEN1ではほぼ必発の副甲状腺機能亢進症の存在はガストリノーマの診断を難しくする[4]。MEN1では非機能性膵NETを合併していることが多く、画像検査で腫瘍を確認しても、それがホルモン過剰産生の責任病変とは限らない。したがってガストリノーマの診断には選択的動脈内カルシウム注入試験(selective arterial calcium injection test; SACI test)が必須である。

b. インスリノーマ

MEN1のガストリノーマや非機能性膵NETが30~50歳代に発症のピークがあるのに対し、インスリノーマではより早い年齢から発症し(診断時平均年齢34.8歳)、約25%の症例は20歳以前に診断される[5]。20歳以前の膵NETは稀であり、わが国の疫学統計でも膵NET全体の1%を占めるにすぎない[2]。したがって若年のインスリノーマは単独でMEN1を疑うべき病変である。MEN1においてもインスリノーマは単発性のことが多いが、しばしば腫瘍が小さいために画像検査でとらえることができない。また非機能性腫瘍が同時に存在している場合はいずれがインスリノーマかを区別できないので、ガストリノーマと同様、腫瘍を同定し治療方針を決定するためにはSACIテストが必須となる。

c. その他の機能性腫瘍

グルカゴノーマ、ソマトスタチノーマ、VIP産生腫瘍も低頻度ながらMEN1の膵内分泌腫瘍として発症する。これら腫瘍の診断は特徴的な臨床症状とホルモンの高値の確認によってなされる。これらの腫瘍はガストリノーマやインスリノーマと異なり、腫瘍径は大きく通常の画像検査でとらえることができるが、前述の通り、MEN1患者では複数の膵消化管NETが同定されることが多く、個々の腫瘍の機能の評価は容易ではない。

3. 遺伝学的検査

MEN1の原因遺伝子として11番染色体長腕に存在する腫瘍抑制遺伝子である*MEN1*が知られており、家族歴のあるMEN1患者の80~90%、家族歴のない患者の50%程度に変異が認められる[1,6]。*MEN1*遺伝子は腫瘍抑制遺伝子であり、変異は遺伝子の全領域に分布する。また変異と臨床像との間に相関はないが、家族性副甲状腺機能亢進症家系の一部では*MEN1*遺伝子のミスセンス変異が同定されて

表2. MEN1遺伝子解析を考慮すべき病態

30歳未満で発症した副甲状腺機能亢進症
多腺性副甲状腺機能亢進症
副甲状腺機能亢進症の再発
ガストリノーマ
成人以前に発症したインスリノーマ
多発性膵消化管NET
MEN1関連腫瘍の家族歴

おり、これらはMEN1の軽症型と考えることができる。通常のシーケンス解析で変異が見つからない症例の中には大規模な欠失を生じている場合があり、MLPA法などによる検索を追加する必要がある。

臨床的にすでにMEN1と診断されている症例では、本人の健康管理を目的とした遺伝子診断は必ずしも行う必要がないかもしれない。しかし遺伝情報は血縁者で共有しており、遺伝子によってひとたび情報が得られれば、それは血縁者の発症前診断にも利用することができる。したがってMEN1と診断された患者に対して遺伝子解析を考慮することは妥当である。ただしその際には検査の意義や限界、血縁者への影響の可能性について十分に説明し、必要な場合は遺伝カウンセリングを提供できる準備を整えておく必要がある[7]。

MEN1関連腫瘍を1病変のみ発症している症例において、MEN1症例と非遺伝性の散発例を鑑別することはその後の健康管理のためにもきわめて重要である。しかし全例にMEN1遺伝子の変異検索を行うことは医療コスト上も非効率的であり、表2にあげるような症例に的を絞ってMEN1を念頭においた精査を行うことが、本症患者の効率的な早期診断につながると考えられる[1,8]。

4. 発症前診断

MEN1は常染色体優性遺伝性疾患であり、罹患している親から子に50%の確率で遺伝子変異が伝えられる。また変異陽性者の生涯発症率（浸透率）はほぼ100%である。ひとたび患者にMEN1遺伝子変異が同定されれば、患者の兄弟姉妹や子どもが同じ変異を有しているかを診断することができる。発症前診断によって変異保有者を確定することは、綿密な定期検査による健康管理を可能にし、病変の早期発見と早期治療につなげることができる。一方変異を有していないことがわかれば、たとえ血縁者であっても将来の罹患の心配がなくなる。

子どもに対して発症前診断を行う時期はいつが望ましいのかについてコンセンサスはないが、遅すぎるのが不適切である一方、不必要に早すぎる検査も育児における問題を生じることが危惧されている。海外のMEN診療ガイドラインでは発症前遺伝子検査に関する年齢への言及はないものの、5歳から下垂体やインスリノーマのスクリーニング

を行うことを勧めている[8]。この年齢設定の妥当性については今後さらに検証する必要があると思われる。筆者は、自身で遺伝のことがある程度理解でき、自己判断が可能になる中学生以降に発症前遺伝子検査を受けることを勧める場合が多い。小学生までの年齢でMEN1が発症する例は非常に少ないが、インスリノーマによる低血糖発作と下垂体腫瘍による成長障害は問題となる。このため、リスクのある子どもの親に対しては、低血糖を疑わせる症状や成長の鈍化について指導し、これらを認めた場合には受診するよう促している。

5. 治療

a. ガストリノーマ

MEN1のガストリノーマは個々の腫瘍が小さくかつ多発するため、これまでの外科治療成績は不満足なものであり、そのため外科治療の適用には議論があった[9]。外科治療に慎重なグループはプロトンポンプ阻害薬による胃酸分泌を中心に行い、腫瘍径が20~30 mmを超える場合に手術を検討すべきとした[10~12]。一方で積極的な外科治療を行った患者群の肝転移発生率が3~5%であるのに対し、保存的治療を行った群では23~29%に達したという報告もなされていた[13~15]。最近では外科手術の良好な治療成績が報告され[16]、MEN1のガストリノーマの治療は薬物によるホルモン抑制治療からより積極的な外科治療へとシフトしつつある。

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) による神経内分泌腫瘍ガイドライン (V. 1. 2011) では、SACIテストによるガストリノーマの局在診断や、術中超音波の所見に基づいた治療アルゴリズムを推奨している。

b. インスリノーマ

インスリノーマの治療は外科的な腫瘍摘出の絶対適応である。最近わが国でもジアゾキサイドが保険収載され、術前の低血糖を回避する目的での投与が可能になった。幸いなことにMEN1のインスリノーマは単発性で浸潤傾向はなく、核出術の適応となる場合が多い。ただし高齢で診断された場合はすでに膵に複数の膵NETを生じていることが多いため、膵部分切除が選択される場合が増えてくる[1]。術後にふたたびインスリノーマを発症することは稀ではないが、これは再発よりも別のクローンによる新規発生のことが多い。

c. その他の機能性腫瘍

グルカゴノーマ、ソマトスタチノーマ、VIP産生腫瘍の治療も腫瘍径にかかわらず治療は腫瘍の摘出および所属リンパ節郭清である。術前に全身状態を改善するための治療を要することが多い。

d. 非機能性腫瘍

MEN1の膵NETのうちで非機能性腫瘍はガストリノーマ

マと並んで頻度が高い[1]。機能性腫瘍と合併して発生した場合には機能性腫瘍の局在診断を複雑にする。非機能性NETの治療目的は悪性化の予防であるが、MEN1では生涯の間に腫瘍が異時性に再発することや術後の糖尿病を含むQOL低下など考慮すべき点があり、手術適応についてはさまざまな意見がある。より積極的な治療を推奨するグループがある一方で[17]、比較的慎重な方針を提唱しているグループは、径20mm以下の腫瘍に対する外科治療は予後の改善に貢献しないと報告している[18]。

MEN1では、原因は不明ながら膵病変の有無に関係なく糖代謝異常の頻度が高いと報告されている[19]。日本人を含むアジア人はもともと白人や黒人に比べてインスリン分泌能が低い[20]、膵切除術後の糖尿病罹患リスクは高いと考えられる。術後の糖尿病管理が的確にできるか否かも手術判断において検討しなければならない事項のひとつといえる。

e. 手術以外の治療法

切除不能な進行性膵NETに対しては抗腫瘍薬、局所療法、支持療法が考慮される。その適応は基本的に散発例と同様である。

抗腫瘍薬による主な治療はホルモン過剰分泌による臨床症状の改善と腫瘍増殖抑制であり、臨床症状の改善薬として以前からオクトレオチドの有効性が示されている[21]。最近、分子標的治療薬であるスニチニブとエベロリムスの有効性が証明され[22, 23]、後者については保険収載された。ただしMEN1の膵NETでは、エベロリムスの標的であるmTOR経路が腫瘍発生に関与しているか明らかではない。実際、非遺伝性の膵NETにおいてはMEN1遺伝子の体細胞変異を有する膵NETのほうがmTOR経路に関与する遺伝子に変異を有する膵NETに比べて予後が良好であることが示されており、MEN1における膵NETにmTOR阻害薬が有効かどうかは今後の検討を待つ必要がある。

経過観察

MEN1では手術後も残存組織からの新規腫瘍の発生や悪性腫瘍の再発の可能性があるので、定期的な経過観察を要する。定期検査の終了時期に関するコンセンサスはないが、いずれの腫瘍も高齢での発症例があり基本的には生涯にわたって定期検査を継続する必要がある。

膵NETに対して部分切除術や核出術を受けた患者の16~20%に腫瘍の再発を認める [17, 24]。異なる機能性腫瘍が新規に発生する可能性があるため、経過観察では初発腫瘍の種類にかかわらず、画像診断および機能性腫瘍を検出する複数のホルモン測定の実施が必要である。スクリーニング目的の画像検査としてはCTもしくはMRIが推奨される。生化学検査としてはガストリン、空腹時インスリンおよび血糖は必須である。海外では非機能性腫瘍の血清マーカー

としてクロモグラニンAや膵ポリペプチド測定が推奨されているが、わが国では保険収載されていない。MEN1患者では耐糖能障害の頻度が高いため、膵切除後は糖尿病についても定期的にモニターすることが推奨される。

検査の頻度に関してNCCNガイドラインでは、上記3病変については術後3~6カ月後に1回、長期的には手術を行った腫瘍が機能性であった場合は関連ホルモンの生化学検査を術後3年までは半年ごと、4年目以降は年1回測定することを推奨している。画像検査については、NCCNガイドラインでは必要に応じて撮影することが推奨されているが、経過観察を行っている場合は1~2年ごとの検査を継続するのが妥当と考えられる。

おわりに

以上、MEN1の診断と治療について概説した。現在わが国で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(研究代表者 櫻井晃洋)によるMENの診療ガイドラインが、また厚生労働科学研究費補助金(がん臨床研究事業)「がん診療ガイドラインの作成(新規・更新)と公開の維持およびその在り方に関する研究」班(研究代表者 札幌医科大学教授 平田公一先生)による「膵・消化管内分泌腫瘍診療ガイドライン作成委員会」(委員長 関西電力病院学術顧問 今村正之先生)によるガイドラインの作成が進められており、この中でもMEN1の膵NETが取り上げられている。いずれもまもなく公開される予定になっており、実際の診療にあたっては、これらの指針を参考にしていきたい。

【文 献】

1. 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
2. Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al.: Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. J Gastroenterol 45: 234-243, 2010
3. Gaudet P, Murat A, Biquet 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. Jensen RT: Management of the Zollinger-Ellison syndrome in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. J Intern Med 243: 477-488, 1998
5. Sakurai A, Yamazaki M, Suzuki S, et al.: Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of a database of MEN Consortium of Japan. Endocr J 2012 [in press]
6. Lemos MC, Thakker RF: Multiple endocrine neoplasia

- type 1: Analysis of 1336 mutations reported in the first decade following identification of the gene. *Hum Mutat* 29:22-32, 2008
7. 日本医学会：医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン <http://jams.med.or.jp/guideline/genetics-diagnosis.pdf>
 8. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, et al.: Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 2012 [in press]
 9. Mortellaro VE, Hochwald SN, McGuigan JE, et al.: Long-term results of a selective surgical approach to management of Zollinger-Ellison syndrome in patients with MEN-1. *Am J Surg* 75:730-733, 2009
 10. Doherty GM, Olson JA, Frisella MM, et al.: Lethality of multiple endocrine neoplasia type I. *World J Surg* 22:581-586, 1998
 11. Hirschowitz BI, Simmons J, Mohnen J: Clinical outcome using lansoprazole in acid hypersecretors with and without Zollinger-Ellison syndrome: a 13-year prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3:39-48, 2005
 12. Wilcox CM, Hirschowitz BI: Treatment strategies for Zollinger-Ellison syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 10:1145-1157, 2009
 13. Fraker DL, Norton JA, Alexander HR, et al.: Surgery in Zollinger-Ellison syndrome alters the natural history of gastrinoma. *Ann Surg* 220:320-328, 1994
 14. Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, et al.: Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg* 244:410-419, 2006
 15. Bartsch DK, Fendrich V, Langer P, et al.: Outcome of duodenopancreatic resections in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. *Ann Surg* 242:757-764, 2005
 16. Imamura M, Komoto I, Ota S, et al.: Biochemically curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. *World J Gastroenterol* 17:1343-1353, 2011
 17. Kouvaraki MA, Shapiro SE, Cote GJ, et al.: Management of pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1. *World J Surg* 30:643-653, 2006.
 18. Triponez F, Dosseh D, Goudet P, et al.: Epidemiology data on 108 MEN 1 patients from the GTE with isolated non-functioning tumors of the pancreas. *Ann Surg* 243:265-272, 2006
 19. McCallum RW, Parameswaran V, Burgess JR: Multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) is associated with an increased prevalence of diabetes mellitus and impaired fasting glucose. *Clin Endocrinol (Oxf)* 65:163-168, 2006
 20. Fukushima M, Usami M, Ikeda M, et al.: Insulin secretion and insulin sensitivity at different stages of glucose tolerance: a cross-sectional study of Japanese type 2 diabetes. *Metabolism* 53:831-835, 2004
 21. Modlin IM, Pavel M, Kidd M, et al.: Review article: somatostatin analogues in the treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine (carcinoid) tumours. *Aliment Pharmacol Ther* 31:169-188, 2010
 22. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al.: Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 364:501-513, 2011
 23. Yao JC, Shah MH, Ito T, et al.: Everolimus for advanced pancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 364:514-523, 2011
 24. Gauger PG, Doherty GM, Broome JT, et al.: Completion pancreatectomy and duodenectomy for recurrent MEN-1 pancreaticoduodenal endocrine neoplasms. *Surgery* 146:801-806, 2009

ESM4 「遺伝性腫瘍」

4. 多発性内分泌腫瘍症(MEN)

鈴木 眞一

(公立大学法人福島県立医科大学医学部器官制御外科学講座)

はじめに

遺伝性腫瘍のなかで大腸、乳腺・卵巣とともに代表的なものに多発性内分泌腫瘍症(multiple endocrine neoplasia: MEN)がある。MENはまた家族性内分泌腫瘍のなかでも代表的な疾患である。本疾患は複数の内分泌臓器に腫瘍を発生し、常染色体優性遺伝形式をとる。多発性内分泌腫瘍症(Multiple endocrine neoplasia, MEN)は、複数の内分泌臓器に腫瘍を発生し、また常染色体優性遺伝形式をとって家系内に遺伝する症候群である。1型は下垂体(前葉)、副甲状腺、膵、副腎皮質などを主徴とし、2型は甲状腺(髄様癌)、副腎髄質、副甲状腺など主徴としている。2型はさらに2Aと2Bに分かれる。MENは1型、2型でそれぞれ特徴があり、別個に検討する必要がある。

1. MEN1

1) 各疾患の頻度

1997年に原因遺伝子であるMEN1遺伝子が同定され、11q13にある癌抑制遺伝子であることがわかった。発生頻度としては原発性副甲状腺機能亢進症が90%以上に認められ、1型の主病変といえる。次いで膵消化管神経内分泌腫瘍(gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor: GEPNET)50%強を占め、下垂体腺腫が50%弱を占めている。さらに副腎皮質腫瘍が21%、胸腺・気管支神経内分泌腫瘍(NET)が9%に認められている。

2) 副甲状腺機能亢進症(副甲状腺腫瘍)

副甲状腺病変は多腺性であり、過形成ないし多発性腺腫を呈する。現時点では、過形成、腺腫を病理学的には容易には鑑別されていないのが現状である。MEN 1における本病変は基本的には全腺腫大するが、当初は非対称性腫大を呈することが多く、単腺腫大として治療後に数年から10年以上経過した後再発して、MEN1と気づかれることも少なくない。治療は外科切除が基本であり、本邦では全摘+自家移植が多く、欧米では亜全摘術が多く認められる。

3) GEPNET

GEPNETに関しても、MEN1は大きな特徴がある。機能性のものとしてはガストリノーマが最も多く27%、インスリノーマが次いで21%と多く、非機能性腫瘍も31%と多い。最大の特徴は非MENと異なり、多発性であることである。しかも単一のホルモンを産生するだけでなく複数のホルモンや非機能性腫瘍が混在している。発症時年齢ではインスリノーマがやや若年発症で、ガストリノーマはやや高齢発症である。治療は、半数以上が外科治療を施行しているが、多発性であることとQOLを考慮してか、核出術や体尾部および尾部切除などが大半を占めている。非機能性腫瘍に関しては41%と手術例が少なくなる。

4) 下垂体腫瘍

下垂体腺腫はプロラクチノーマが最多でついで非機能性、さらに最長ホルモン(GH)産生腺腫となる。プロラクチノーマは薬物療法施行例が多く、非機能性、GH産生腺腫では手術施行例が多い。

5) 副腎皮質腫瘍

副腎皮質腫瘍の頻度は20%を超えているが、非機能性が大半を占め、外科治療は30%施行されているのみである。

6) 胸腺気管支NET

胸腺気管支NETは胸腺が多く、特に男性に多いとされているが、本邦報告では女性にも認められている。GEPNETとともに予後規定病変の一つであり、多くが外科切除を施行されている。

7) その他の腫瘍

MEN1では甲状腺腫瘍の合併も報告されているが、大半が副甲状腺腫瘍を認め、偶発的に発見されるものが多い可能性があり、MEN2と異なりMEN1に特異的な甲状腺腫瘍は知られていない。また、MEN1によく認められる良性腫瘍としては顔面血管線維腫や体幹部脂肪腫などが30-70%に認められている。

8) MEN1遺伝子

GEPNETはexon 2の変異例に多いという報告も検あるが、現時点ではMEN 1においてはgenotype-phenotype correlationを認めない?ことから、遺伝子検査によって治療方針を決定することはない。しかし、非MEN 1との鑑別では本検査は重要であり、その結果によってそれぞれの臓器の治療方針が決まる。特に副甲状腺とGEPNETでは重要である。MEN1遺伝子の検出率が80%程度であり、残りは大欠失やサイクリン依存性キナーゼインヒビター遺伝子(CDKN1B, CDKN2C)の変異が報告されている。

9) 予後

癌とつくものはないが、悪性化するものがあり、死亡例は全体の8%でMEN1関連死が5%であり、胸腺NETの進行によるものが半数、GEPNETによる肝転移、多発転移などによるものであった。

2. MEN2

1) 各疾患の頻度

MEN2では甲状腺髄様癌が90%以上と1型の副甲状腺機能亢進症のように、2型の主要疾患である。次いで50%弱に副腎褐色細胞腫を認め、副甲状腺機能亢進症は8%程度に認めるのみである。2Bに特徴的なものにHirschsprung病、口唇粘膜腫、口唇肥厚および巨大結腸症を認める。MENコンソーシアムの本係集計ではMEN2Aが67.9%、2Bが5.7%、家族性甲状腺髄様癌(Familial Medullary Thyroid Carcinoma:FMTC)が20.4%であった。

2) 甲状腺髄様癌(Medullary Thyroid Carcinoma:MTC)

甲状腺腫瘍の多くは濾胞細胞から発生するが、MTCはC細胞から発生する。遺伝性が約30%、散発性(非遺伝性)が約70%であり、遺伝性の中にはMEN2A,2Bさらに家族性甲状腺髄様癌(FMTC)がある。遺伝性MTCの場合、両側性、多発性に発症し、散発性に比べ若年発症する特徴がある。しかし遺伝性MTCでも22.4%は単発性として治療されており、単発性というだけで散発性(非遺伝性)と誤認してはいけない。

MTCの治療は外科手術が第一選択である。また、分化癌のようにTSH抑制療法や放射性ヨードによる内照射療法は期待できないので、リンパ節も十分に郭清する。遺伝性MTCでは、全摘術が基本であり、リンパ節郭清も両側気管周囲は必須であり、また肉眼的に腫瘍の存在する側の頸部郭清も勧められる。実際、半数以上に甲状腺全摘、両側頸部郭清術(D3bないしc)が施行されている。副腎褐色細胞腫を合併している場合には、予後としてはMTCが重要であるが、術中の循環動態の制御の観点から、同時性、異時性ともに褐色細胞腫の手術を先

行させることが重要である。

予後としては、MTCに限って検討すると、FMTC、MEN2Aが最も良好であり、次いで散発性で、MEN2Bが最も不良である。しかし、甲状腺自体は予後良好なMEN2Aも褐色細胞腫による血圧、心臓、脳および他の外科手術時の発作等による不慮の死亡があり、

MTCの場合、常に褐色細胞腫の存在を意識した診断治療が必要となる。

また、腫瘍マーカーとしてCEA、カルシトニンの有用性が知られ、診断のみならずモニタリングマーカーとしても重要である。RET遺伝子陰性で散発性が確認された限局性髄様癌の場合片葉切除の選択もある。

3) 副腎褐色細胞腫

褐色細胞腫は副腎髄質や傍神経節に発生し、カテコラミン(アドレナリン、ノルアドレナリン)を産生し、発作性高血圧にて脳卒中、心不全等を併発し、突然死を来す疾患である。MEN2に認められる褐色細胞腫は大半が副腎に発生し、両側性に発症するものが多く、異時性も含めると60%弱に達する。治療は外科手術であるが内視鏡下手術は30%程度である。サイズの的には10cm程度までは内視鏡手術も可能になってきているが、周期の循環動態のコントロールが重要である。また副腎褐色細胞腫にはMEN2以外にフォンヒッペル・リンドウ病、神経線維腫症1型、家族性褐色細胞腫がありそれぞれ、原因遺伝子としてVHL、NF1、SDHB、SDHC、SDHDなどがある。これらとの鑑別も重要となる。

4) 副甲状腺機能亢進症

副甲状腺に関しては、MEN2では8%程度にしか発見されず、特にcodon 634のCysteineからArginineに置換するRET遺伝子変異例の場合には副甲状腺機能亢進症を来しやすいといわれており、副甲状腺全摘、自家移植術も考慮されるが、現実的には腫大腺のみの切除が行われている。

5) RET遺伝子検査

原因遺伝子であるRET癌遺伝子は1993年に同定され、現在では髄様癌治療においても遺伝性か散発性かを鑑別するために本検査の施行が推奨されている。RET遺伝子検査によりリスク別に3つのレベルに分けられそれぞれのリスクに応じ、予防的甲状腺全摘術を施行する時期が推奨されている。しかし本邦のMENコンソーシアム登録例において現在のところ5歳未満での実施例はない。

以上のように、MEN1、2とも中心となる内分泌臓器が異なりそれぞれに特徴があり、この特徴を考慮した上での診断治療方針の確立が望まれる。

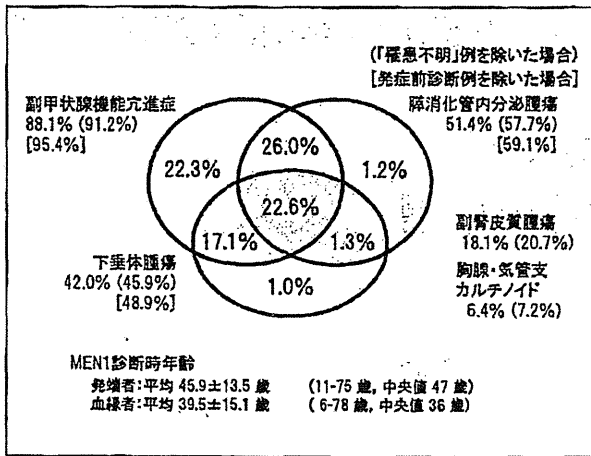


図 1. MEN1:3 主要病変の頻度

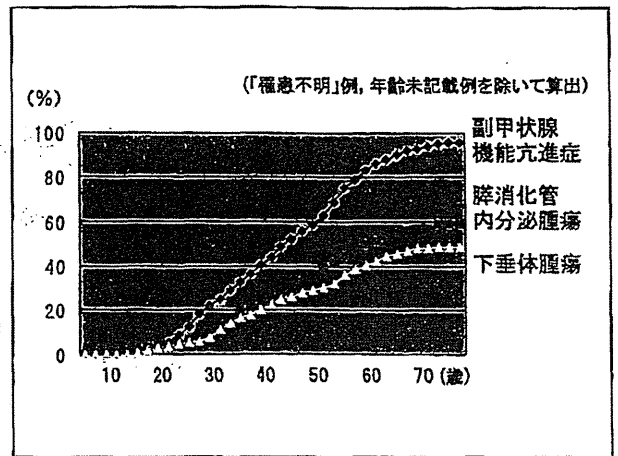


図 2. MEN1:3 主要病変の診断時年齢

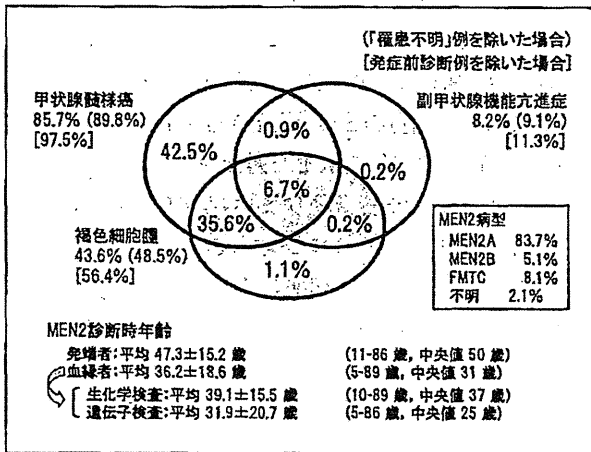
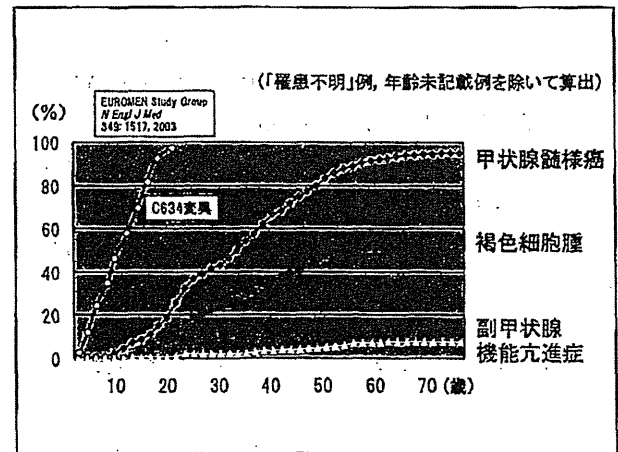


図 3. MEN2:3 主要病変の頻度



MEN2:3 主要病変の診断時年齢

家族性非髄様甲状腺癌の全ゲノム解析

内野 眞也*¹ 野口 志郎*¹ 小島 俊男*²

はじめに

甲状腺癌は病理組織型別にその頻度をみると、乳頭癌 85%、濾胞癌 10%、髄様癌 1%、低分化癌 1%、未分化癌 1%、悪性リンパ腫 2%である。この中で乳頭癌と濾胞癌（合わせて非髄様分化癌）は濾胞上皮細胞由来であり、遺伝子異常がさらに蓄積されて悪性度を増した低分化癌、さらに悪性度を増したものが未分化癌となる。したがって低分化癌や未分化癌組織中には、悪性度を増す前の乳頭癌や濾胞癌の混在が認められることが多い。臨床的に分化癌から未分化癌へ進行することを未分化転化と呼ぶ。悪性リンパ腫は慢性甲状腺炎を発生母地にすると考えられている。髄様癌は傍濾胞細胞（C細胞）から発生し、遺伝性と散発性があり、遺伝性のものは多発性内分泌腺腫瘍症 2 型（MEN 2）あるいは家族性甲状腺髄様癌（FMTC）である。非髄様分化癌にも家族性（あるいは遺伝性）の症例があり、家族性非髄様甲状腺癌（Familial Non-Medullary Thyroid Carcinoma : FNMTC）と呼んでいる。ここでは主に家族性非髄様甲状腺癌の臨床とゲノム解析の現状について述べる。

1 症候性 FNMTC

FNMTC には、甲状腺癌以外の臨床徴候を示す症候性と、甲状腺癌のみで他の臨床徴候を示さない非症候性に分類される。症候性の代表的な疾患としては家族性大腸腺腫症（Gardner 症候群を含む）、Cowden 病、Werner 症候群、Carney 複合などがあげられる。家族性大腸腺腫症は常染色体優性遺伝で、原因遺伝子は染色体 5q21 上の APC 遺伝子である。一部の症例に乳頭癌篩状型亜系という特徴的な乳頭癌病理組織像を示す甲状腺癌が発生する。甲状腺乳頭癌の篩状型亜系が散発性にみられ、家族性大腸腺腫症がみられない非遺伝性症例も存在する。これはほとんど若年女性にのみしかみられず、遺伝性の場合には甲状腺内に多発するが、予後は比較的良好である¹⁾。Cowden 病は、腸管に多発性の過誤腫を発生し、乳腺、子宮、脳腫瘍などを引き起こす常染色体優性遺伝疾患である。甲状腺には濾胞腺腫や濾胞癌を発症することが多い。原因遺伝子は染色体 10q22-23 上にある PTEN 遺伝子である²⁾。Werner 症候群は早期老化を示す常染色体劣性遺伝性疾患であり、本邦から多数の報告がある。甲状腺癌を含む様々な臓器に上皮性あるいは非上皮性の悪性腫瘍を発症するが、なかでも甲状腺癌が最多である。原因遺伝子は染色体 8p11-21 上の WRN 遺伝子である³⁾。Carney 複合は常染色体優性遺伝であり、軟部組織の粘液腫、皮膚粘膜色素沈着、神経鞘腫、副腎や下垂体の腫瘍などを引き起こす。甲状腺にも良

*1 医療法人野口記念会野口病院外科

*2 浜松医科大学 実験実習機器センター

Shinya Uchino : Whole genome analysis of familial non-medullary thyroid carcinoma.

Noguchi Thyroid Clinic and Hospital Foundation.

性悪性の様々な腫瘍が発生する。原因遺伝子は染色体17q22-24上のPRKARIA遺伝子であり、Carney複合家系の約2/3に変異が証明される⁴⁾。

上記の症候性FNMTCは、その遺伝形式や原因遺伝子は明らかとなっており、他臓器の臨床徴候を伴うことから非症候性FNMTCとの鑑別は臨床的に可能となっている。以下では、非症候性FNMTCについて述べる。

2 非症候性FNMTCの臨床的特徴

FNMTCは髄様癌以外の濾胞上皮細胞由来の甲状腺癌の家族内発症であり、本人を含めて第一度近親者に2人以上NMTCが認められる場合と定義される。FNMTCは厳密には低分化癌や未分化癌も含めたものであるが、これらの癌はまれであるため、FNMTCはおおむね家族性乳頭癌と家族性濾胞癌をあわせたものと同義である。さらに、家族性濾胞癌家系は極めてまれであるため、そのほとんどは家族性乳頭癌であるのが実情である。

FNMTCは1955年にRobinsonとOrrが一卵性双生児症例を報告したのが最初である⁵⁾。NMTCが見られた場合、その第一度近親者にNMTCが発生する確率は、4.2~10.3倍に上がると報告されている⁶⁻⁹⁾。Charkes¹⁰⁾のPoisson解析による計算では、甲状腺癌は比較的稀な事象と仮定し、一般人口における甲状腺癌の発症頻度を基に、家系内で偶然に甲状腺癌が発症する確率を計算している。これによると2人のみの発症では47%が遺伝性、3人以上の発症では99%以上が遺伝性であると計算されている。したがって家系内に3人以上NMTCが認められると、まず遺伝性家系と考えてよい。甲状腺癌全体におけるFNMTCの頻度は約5%である。当院では本人を含めて少なくとも2人以上にNMTCが認められた場合にFNMTC家系として随時登録しており、現在までに600家系以上を集積し、同意を得て家系図作成と末梢血DNAを収集している(表1)。家系内3人以上罹患者がみられた家系は13.5%(84家系)である。当院で経験した代表的な

表1 当院におけるFNMTC家系数

家系内NMTC罹患者数	家系数
2名	539
3名	71
4名	10
5名	2
6名	1
合計	623

FNMTC家系の家系図を示す(図1)。この家系では3世代にわたって5名の乳頭癌が発生しており、常染色体優性遺伝形式と思われる。

FNMTCの臨床的特徴に関しては、生存再発に関連するという報告¹¹⁻¹²⁾や、生存再発には差がないとする報告¹³⁻¹⁴⁾、より若年で発症する¹⁵⁾等の様々な報告があるが、臨床的特徴に関してはまだ一定の見解が得られていない。我々は2002年に154家系¹⁶⁾、2006年に246家系¹⁷⁾のFNMTC症例に関する臨床的特徴を後ろ向きに解析して報告した。後者の結果を一部紹介すると、FNMTCは甲状腺癌7497例中384例にみられ、その頻度は5.1%であった。甲状腺癌は一般に女性が多いが、家系内罹患者が増えるに従って、男女の発生率の差は少なくなっていく。FNMTC症例は94.1%が乳頭癌であり、濾胞癌は5.9%しかなく、散発性症例に比べ有意に乳頭癌が多かった。また散発性症例に比べ、腺内多発(FNMTC/散発性=50.3%/34.0%)、多発性良性結節の合併(47.4%/38.8%)が有意に多かった(表2)。結果的にFNMTC症例の術式としては甲状腺全摘に近い手術をとっていることが多かった。再発予後に関してであるが、疾患特異的生存率には差が認められなかったが、無再発生存曲線においてFNMTC症例群では有意に腫瘍再発を多く認めた(図2)。再発部位では、肺や骨などの遠隔部位への再発には差がないが、FNMTC症例では残存甲状腺や頸部のリンパ節など局所の再発が有意に多かった。以上よりFNMTC症例では、より広範な甲状腺切除とリンパ節郭清が必要であることがわかっ

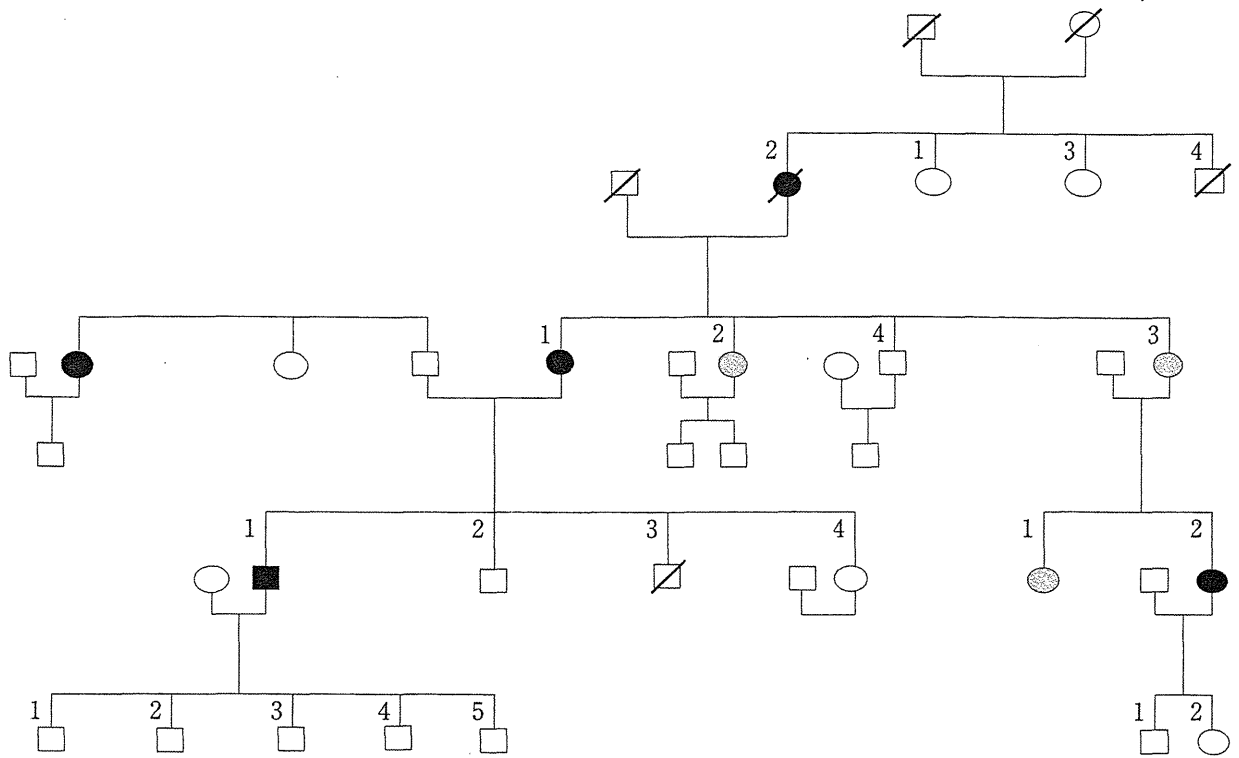


図1 当院における代表的な FNMTTC 家系

甲状腺癌罹患者が5名の家系. 3世代にわたって甲状腺癌が発症している. ●: 甲状腺乳頭癌, ⊙: 腺腫様結節

表2 当院 FNMTTC 症例と散発症例の臨床病理学的因子に関する検討

臨床病理学的因子	FNMTTC (n=384)	散発性 NMTC (n=7113)	p
乳頭癌	362 (94.3%)	6449 (90.7%)	0.02
濾胞癌	31 (8.1%)	841 (11.8%)	0.03
腫瘍径 (mm), 平均±SD	17.8±12.7	18.3±14.0	0.49
腫瘍の癒着浸潤あり	179 (46.6%)	3170 (44.6%)	0.43
腺内多発あり	193 (50.3%)	2418 (34.0%)	<0.01
多発性良性結節の合併あり	182 (47.4%)	2757 (38.8%)	<0.01
肉眼的リンパ節転移あり	114 (29.7%)	1819 (25.6%)	0.07
病理学的リンパ節転移あり	226/309 (73.1%)	3688/5035 (73.3%)	0.97
リンパ節転移の率 (%), 平均±SD	24.3±25.3	23.9±24.9	0.80
再発	41 (10.7%)	578 (8.1%)	0.08
腫瘍による死亡	9 (2.3%)	177 (2.5%)	0.86

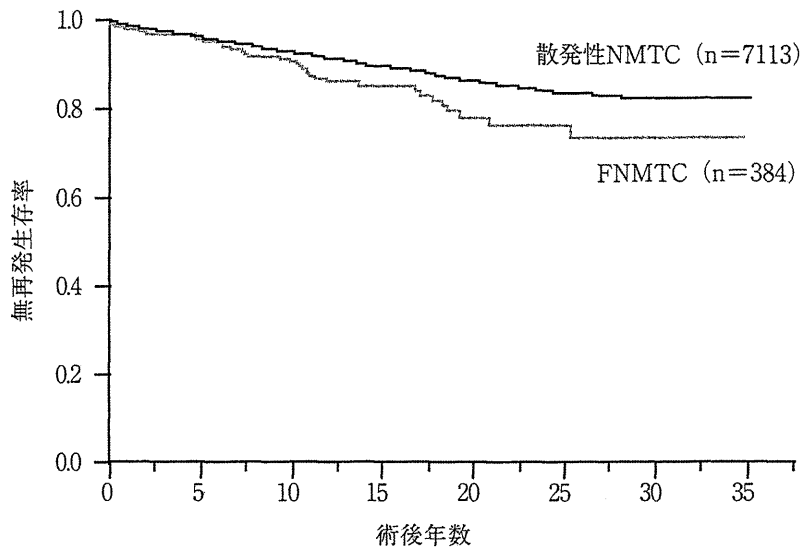


図2 FNMTC 症例と散発性症例の無再発生存曲線

術後30年以上の長期追跡結果で見ると、FNMTC 症例では散発性症例に比し、有意に再発率が高い ($p < 0.01$ Log-rank 検定による)。

た。

さらに我々は、非症候性 FNMTC 家系の血縁者の甲状腺スクリーニングを積極的に行っている。1997年から2005年の間に77家系の FNMTC 家系196例に頸部超音波スクリーニングを行った¹⁸⁾。その結果、103例(52.6%)になんらかの甲状腺結節を認め、23例(11.7%)に甲状腺手術が必要とされた。そのうち19例(9.7%)に臨床癌としての乳頭癌を認めた。乳頭癌腫瘍径の平均は 9.3 ± 5.6 mm (2~21 mm) であり、周囲組織へ浸潤していた症例が3例、両側側頸部に肉眼的転移があった症例が2例、リンパ節郭清を行った15例中9例(60%)に病理学的リンパ節転移を認めた。この超音波スクリーニング結果は一般人口における甲状腺超音波スクリーニングで発見される甲状腺癌発見率2.6%¹⁹⁾ に比べて明らかに高い値である。したがって FNMTC 家系の血縁者に対する甲状腺スクリーニングは積極的に勧めてもよいと考えている。

3 非症候性 FNMTC の genetics

1997年に Bignell ら²⁰⁾ は腺腫様結節18例と乳

頭癌2例のカナダの大家系の解析結果から染色体14q31上の連鎖領域 (Multipoint LOD +4.88) を *MNG1* locus として報告した。しかしその後 *MNG1* locus と連鎖した FNMTC 家系の報告はない。1998年に Canzian ら²¹⁾ は6例の腺腫様結節と3例の甲状腺癌がみられる家系を報告し、染色体19p13.2上に連鎖領域を見出した (Max LOD +3.01)。この家系の腫瘍は好酸性細胞を示すことが特徴であったことからこの領域を *TCO* (thyroid tumor with cell oxyphilia) locus と名付けた。甲状腺腫瘍において好酸性細胞腫瘍の頻度はまれであるため、*TCO* 家系の報告は日本ではまだない。Malchoff ら²²⁾ は2000年に5例の乳頭癌と2例の腎腫瘍 (papillary renal neoplasia/PRN) を認めた家系の解析から染色体1q21上に *fPTC/PRN* locus として報告した (Max LOD +3.58)。このような家系もまた日本で報告がない。Mckay ら²³⁾ は2001年にタスマニアの大家系のゲノムスキャンとハプロタイプ解析から、染色体2q21上に共通のハプロタイプを見出し、*NMTC1* locus として報告した。この家系では特に follicular variant の乳頭癌 (fvPTC) と関連があった。一

部の好酸性細胞腫瘍においても *NMTC1* locus との関連が示唆されているようであるが、これら TCO や fvPTC, PRN と関連した FNMTC 家系は日本ではほとんどみられないため、我々は大部分の本邦 FNMTC はこれらの locus とは関連がないと考えている。最近, Cavaco²⁴⁾ らは 4 例の通常型乳頭癌, 1 例の fvPTC, 10 例の腺腫様結節, 1 例の濾胞腺腫がみられるポルトガルの家系を用いて, SNP マーカーによる 10K Gene Chip array による解析の結果, 8p23.1-p22 に *FTEN* locus を見出した (Max LOD 4.41)。しかし同じ論文でその他の FNMTC6 家系での LOD スコアは -2 より小さく, 連鎖を認めていないので, この座位も一部の家系のみ認められるものと考えられる。

既知の遺伝性腫瘍の原因遺伝子や種々の遺伝子に関しても非症候性 FNMTC で検討されている。家族性大腸腺腫症の *APC* 遺伝子, Cowden 病の *PTEN* 遺伝子, 多発性内分泌腺腫瘍症 2 型の *RET* 遺伝子などはいずれも関連が認められていない^{21, 22, 25)}。 *BRAF* 遺伝子はセリン/スレオニンカイネースの細胞内 MAPK 伝達経路に関与している遺伝子であるが, 散発性乳頭癌において高頻度に体細胞変異が認められる。当院の FNMTC 家系の通常型乳頭癌 25 例で検討した結果, 20 例 (80%) で T1799A の体細胞変異を認めたが, いずれも生殖細胞系列変異を認めなかったことから, FNMTC の原因遺伝子ではないと考えられる。

当院の非症候性 FNMTC 家系においても, SNP を用いたゲノムワイド解析を行っている。82 家系の乳頭癌 169 例を対象とし, 症例はいずれも兄弟姉妹例であり, sib pair としては 90 ペアであった。Affymetrix GeneChip Human Mapping 50K Xba arrays を用いて 11,838 SNPs を検討した。解析には Merlin (<http://www.sph.umich.edu/csg/abecasis/Merlin/>) を使用した。その結果, 染色体 8q に連鎖候補領域を認め (図 3, Maximum LOD score = 2.41), さらに解析が現在進行中である。

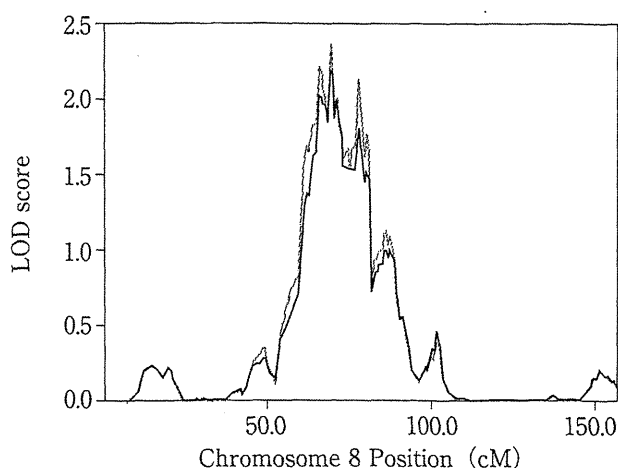


図 3 当院症例における連鎖解析の結果 (染色体 8 番) 82 家系の乳頭癌 169 例, 90 ペアの兄弟姉妹例を用いて, Affymetrix GeneChip Human Mapping 50K Xba arrays を用いて連鎖解析を行った。染色体 8q に連鎖候補領域を認めた (Maximum LOD score = 2.41)。

おわりに

非症候性 FNMTC の原因遺伝子はまだはっきりとしたものは見つかっていない。そのため FNMTC 家系では遺伝子解析とそれに基づく遺伝カウンセリングを行うことはできない。しかし近い将来, 原因遺伝子が見つければ, 実際の臨床現場では *RET* 遺伝子を原因とする髄様癌をはるかに超える患者さんとその血縁者に大きな恩恵を与えることになる。

文 献

- 1) Uchino S et al : World J Surg 30 : 775, 2006.
- 2) Nagv R et al : Thyroid 21 : 505, 2011.
- 3) Yu CE et al : Science 272 : 258, 1996.
- 4) Vezzosi D et al : Ann Endocrinol (Paris) 71 : 486, 2010.
- 5) Robinson DW et al : Arch Surg 70 : 923, 1955.
- 6) Goldgar DE et al : J Natl Inst 86 : 1608, 1994.
- 7) Pal T et al : J Clin Endocrinol Metab 86 : 5307, 2001.
- 8) Ron E et al : J Natl Inst 79 : 1, 1987.

- 9) Hemminki et al : Int J Cancer 103 : 105, 2003.
 - 10) Charkes ND : Thyroid 8 : 857, 1998.
 - 11) Grossman RF et al : Arch Surg 130 : 892, 1995.
 - 12) Alsanea O et al : Surgery 128 : 1043, 2000.
 - 13) Robenshtok E et al : Thyroid 21 : 43, 2011.
 - 14) Ito Y et al : Surgery 145 : 100, 2009.
 - 15) Moses W et al : Thyroid 21 : 367, 2011.
 - 16) Uchino S et al : World J Surg 26 : 897, 2002.
 - 17) Uchino S et al : Recent Advances in Thyroid Cancer Research, 49, Transworld Research Network, India, 2006.
 - 18) Uchino S et al : World J Surg 28 : 1099, 2004.
 - 19) Chung WY et al : Surg Today 31 : 763, 2001.
 - 20) Bignell G et al : Am J Hum Genet 61 : 1123, 1997.
 - 21) Canzian G et al : Am J Hum Genet 63 : 1743, 1998.
 - 22) Malchoff C et al : J Clin Endocrinol Metab 85 : 1758, 2000.
 - 23) Mckay JD et al : Am J Hum Genet 69 : 440, 2001.
 - 24) Cavaco BM et al : J Clin Endocrinol Metab 93 : 4426, 2008.
 - 25) Mckay JD et al : Eur J Endocrinol 141 : 122, 1999.
-

覚えておきたいデータ

- ◆膵 NET, 消化管 NET の有病率は人口 10 万人あたり, それぞれ 2.23 人, 3.45 人である。膵 NET の約 10% は MEN1 による。
- ◆膵 NET では非機能性腫瘍, 次いでインスリノーマが多い。死亡率は 9% であるが, 非機能性腫瘍では 14% と悪性度が高い。
- ◆日本人の消化管 NET では前腸 NET, 中腸 NET, 後腸 NET の比率はおおむね 3:1:6 であり, 欧米で中腸 NET が多いのと対照的である。
- ◆ガストリノーマの 25%, インスリノーマの 14% は MEN1 による。すべてのガストリノーマ, 若年のインスリノーマは MEN1 を疑って検索を進める。

発見動機・初発症状

NET はその発生部位, およびホルモン産生の有無によって分類することができ, これによって臨床症状が異なる。したがって, 発見動機・初発症状も多彩である。

膵 NET**1. インスリノーマ**

古典的には Whipple の 3 徴 (空腹時の中枢神経症状, 症状出現時に血糖値が 50 mg/dl 未満, ブドウ糖投与による症状の消失) がよく知られているが, 約 20% の症例はこの基準を満たさない。また, 低血糖症状の出現時間帯も, 空腹時のみに出現する症例は 70% 程度である。疾患の進行が緩徐である場合には, 患者は摂食によって臨床症状が軽減することを経験的に学ぶため, 過食傾向から肥満をきたしていることも少なくない。認知障害や意識混濁, 痙攣発作など神経系の症状が目立つために適切な診断に至らず, 長期間にわたって抗痙攣薬などを処方されている例もある。

2. ガストリノーマ

ガストリノーマの特徴的な臨床症状は, 胃酸過剰分泌による消化性潰瘍や逆流性食道炎である。典型例ではガストリン過剰による下痢も認められる。潰瘍は単発性のことが多く, 十二指腸球部, 遠位部, 空腸に好発する。ガストリノーマによる消化性潰瘍は, 消化性

潰瘍全体の 1% 未満であるが, 両者の鑑別は臨床像のみでは難しいことが多く, 診断されていないガストリノーマも少なからずあると考えられる。また, ガストリノーマの 25% は多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1) の部分症として発生する。

3. グルカゴノーマ

グルカゴノーマは糖尿病, 体重減少, 深部静脈血栓症, 口角炎などの多彩な症状のほか, 壊死性遊走性紅斑と呼ばれる特徴的な皮膚病変が約 80% の症例に認められる。これは顔面や四肢に発生し, 治癒と再発を繰り返す。

4. 非機能性腫瘍

非機能性 NET は多くの場合, 膵ポリペプチドやクロモグラニンを分泌しており, 内分泌的には「機能」しているが, 臨床症状を引き起こす液性因子を分泌していないという意味で「非機能性」と呼ばれる。非機能性 NET は多くの場合, ほかの目的での腹部画像診断や健診, あるいは MEN1 のサーベイランスの際に偶然発見されることが多い。

消化管 NET

消化管 NET のうちセロトニンやブラディキニン, ヒスタミンなどを分泌する腫瘍では, 発作性皮膚紅潮, 喘息, 右心不全, 下痢と腹痛など特徴的な臨床症状を呈し, カルチノイド症候群と呼ばれる。中腸由来の NET に多いが, 通常この部位から分泌されたセロト

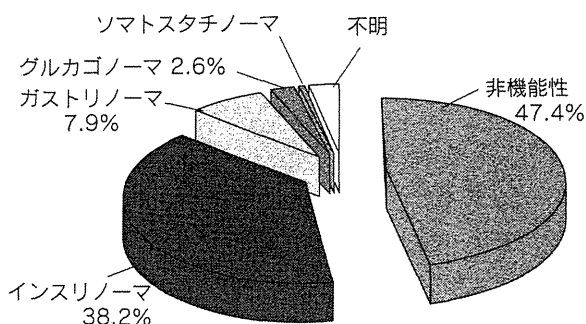


図1 膵NETの機能による分類 (文献1より)

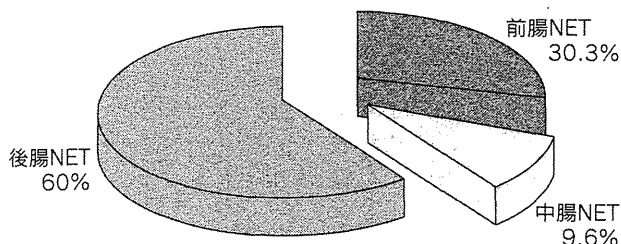


図2 消化管NETの発生部位による分類 (文献1より)

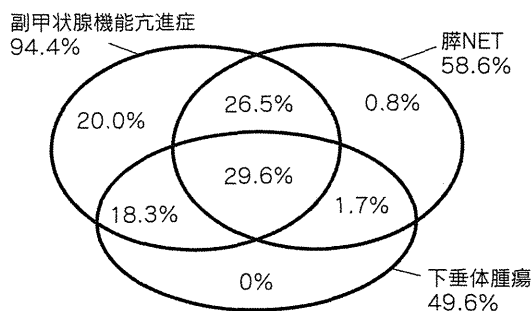


図3 MEN1患者における主要病変の罹病率 (文献2より)

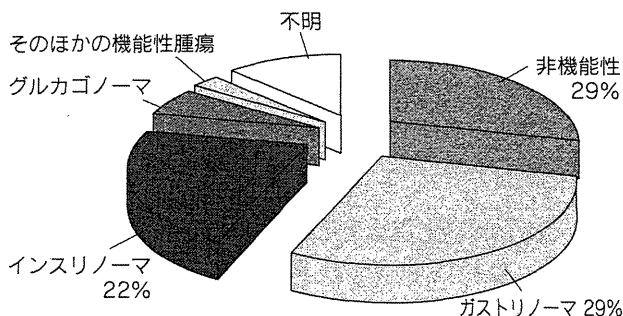


図4 MEN1患者に発生した膵NETの機能による分類 (文献2より)

ニンなどは門脈を経て肝で不活化するため、症状をあらわす症例の多くはすでに遠隔転移をきたしている。それ以外の症状としては血便、便秘、食思不振、イレウスなどが認められる。

わが国における罹患者数・率、死亡数・率

■膵NET

わが国の膵NETに関しては、Itoら¹⁾による全国レベルの疫学調査が行われ、その結果が報告されている。これは、全国の医療機関の層化無作為抽出によって行われたもので、わが国の膵NETの現状を網羅的に把握し、これまでで最も信頼度の高いデータといえる。

この調査によれば、2005年における日本の推定患者数は2,845人(95%信頼区間、2,455~3,507人)で、人口10万人あたりの有病者数は2.23人であった。また、新規発症率は人口10万人あたり年間1.01人と推定された。機能による内訳では、非機能性腫瘍が全体の47.4%と最も多く、次いでインスリノーマ(38.2%)、ガストリノーマ(7.9%)、グルカゴノーマ(2.6%)の順であった(図1)。膵NET患者の推定死亡率は9%であるが、非機能性NETのみでは14%と高い傾向を示

していた。また、ガストリノーマの25%、インスリノーマの14%、非機能性腫瘍の6.1%にMEN1を合併していた。

■消化管NET

上記のItoら¹⁾の調査では、消化管NETについての疫学調査も行われている。これによると、2005年における日本の推定患者数は4,406人(95%信頼区間、3,321~5,420人)で、人口10万人あたりの有病者数は3.45人であった。発生部位による内訳は前腸NETが1,338人(10万人あたり1.05人)、中腸NETが423人(同0.33人)、後腸NETが2,645人(同2.07人)であった(図2)。1年間の新規発症率は全体で10万人あたり2.10人と推定された。

消化管NETの死亡率は4.2%(95%信頼区間、1.3~7.0%)であり、前腸NET、中腸NET、後腸NETではそれぞれ4.9%、0%、3.6%であった。

■遺伝性NET

膵NETのうち10%はMEN1の部分症として発生している。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ことであると予想される。日本

表 1 膵・消化管 NET を発生する遺伝性腫瘍症候群

疾患	原因遺伝子	頻度	膵・消化管 NET の罹患率
MEN1	<i>MEN1</i> <i>CDKN1B</i> <i>CDKN2C</i>	1/30,000	50~60%
von Hippel-Lindau 病	<i>VHL</i>	1/40,000	15~20%
神経線維腫症 1 型	<i>NF1</i>	1/3,500	稀
結節性硬化症	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	1/6,000	稀

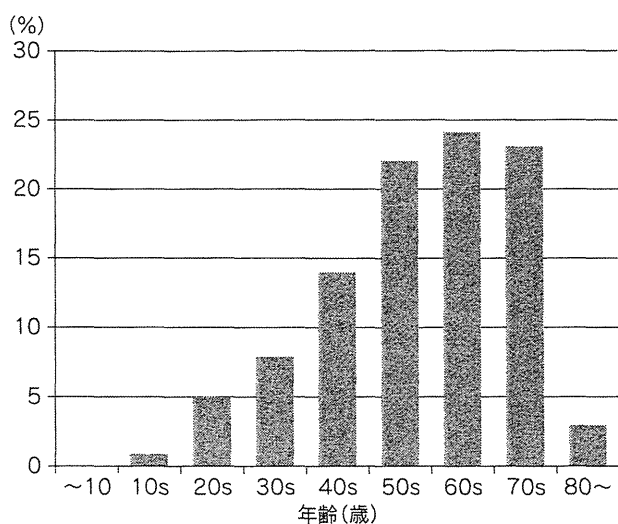


図 5 膵 NET の診断時年齢分布 (文献 1 より)

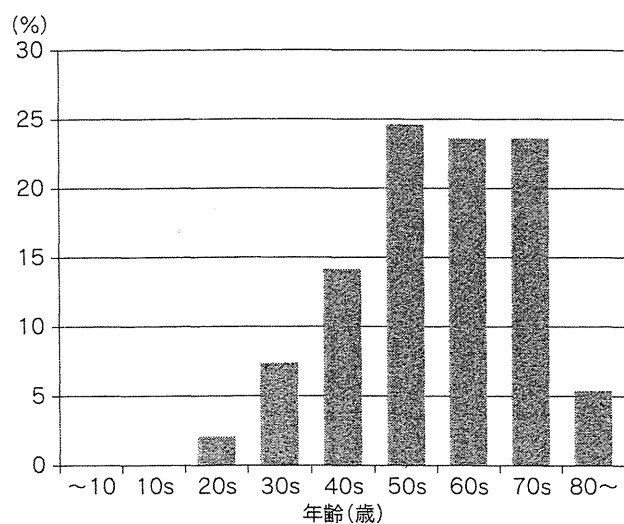


図 6 消化管 NET の診断時年齢分布 (文献 1 より)

人MEN1の臨床像については、全国の医療機関から登録された560例を解析した結果を、最近 Sakuraiら²⁾が報告している。膵NETはMEN1患者の58.6%に発生しており(図3)、内訳としては非機能性腫瘍が29%、ガストリノーマが29%、インスリノーマが22%に認められている(図4)。ただし非機能性腫瘍は機能性腫瘍と合併している場合も多く、ここでの「非機能性腫瘍」群は非機能性腫瘍以外の膵NETを認めない症例を指している。登録された患者のうち36例はすでに死亡しており、そのうち21例はMEN1関連腫瘍が原因で死亡している。死亡時年齢は57.1±13.0歳(24~80歳)である。ただし、このデータベースは過去の患者もすべて登録されているため、死亡率は算出できない。

MEN1のほかにも von Hippel-Lindau 病、神経線維腫症 1 型、結節性硬化症などでも膵 NET を合併することが知られている(表 1)。

消化管 NET も MEN1 の 14.6% に認められている。部位はほぼ全例が胃、十二指腸に限局しており、中・後腸 NET は稀である。

男女比, 年齢分布

■膵 NET

膵 NET の診断時平均年齢は 57.6 歳で、診断時年齢は 10 歳台から 80 歳以上まで広く分布しているが、50~70 歳台にピークを示し(図 5)、比較的中高年に好発している。男女比は 1:1.6 と女性のほうが罹患率が高い。

■消化管 NET

消化管 NET の発症年齢も 20~80 歳台と広く分布しており、膵 NET と同様、50~70 歳台にピークを認める(図 6)。診断時平均年齢は 59.8 歳で、膵 NET と逆に性比は 2:1 と男性に多い。

■MEN1

ほかの遺伝性腫瘍と同様、MEN1 では非遺伝性 NET に比べて若年で NET を発症する傾向があり、膵 NET の診断時平均年齢は 44.6 歳と非遺伝性膵 NET に

比べて約10年早い。年齢分布では、ガストリノーマや非機能性NETでは30～50歳台にピークがあるのに対し、インスリノーマではより早い年齢から発症し（診断時平均年齢34.8歳）、約25%の症例は20歳以前に診断されている（図7）³⁾。若年のインスリノーマは単独でMEN1を疑うべき病変である。MEN1における膵NETの発症年齢に性差はない。MEN1は常染色体優性遺伝性疾患であるため、理論上男女比は1:1となるはずだが、実際の患者数は1:1.3と女性に多くなっている。

罹患率についての海外との比較

■膵NET

海外の調査では、膵NETの有病率はおおむね人口10万人あたり1.0人と報告されており、日本人の約1/2の頻度となっている⁴⁾。また、新規発症率も米国からの報告では10万人あたり0.32人であり、これも日本人の約1/3と低頻度である。欧米在住のアジア人でも頻度は日本人に比べて低く、むしろ白人よりも低い。したがって、日本と欧米の疫学調査でみられる差は、人種差よりも健診の受診率や一般診療における画像検査の施行頻度の高さなど、発見機会の差によるものと推測される。

■消化管NET

米国における消化管NETの新規発症率は、年間10万人あたり2.53人と報告されており、日本人での調査結果と大きな差はないが、興味深いことに両者では発生部位の分布が大きく異なっている。すなわち日本人では後腸NETが過半数を占め、中腸NETの割合は10%以下であるのに対し、欧米の報告では30～60%を中腸NETが占めている^{5,6)}。欧米の調査においてもアジア人では後腸NETの比率が高く、中腸NETは少ないことから、この違いは人種差による部分が大いと考えられる。

また、日本人の消化管NETでは臨床症状を有するものは3.4%、遠隔転移をきたしたものは6.0%であったが、欧米では有症状例、遠隔転移例が多い。最近の米国からの報告では、大腸NETの24%に遠隔転移を認めている⁷⁾。

■MEN1

前述のように、MEN1の罹患率は発症率を正確に算

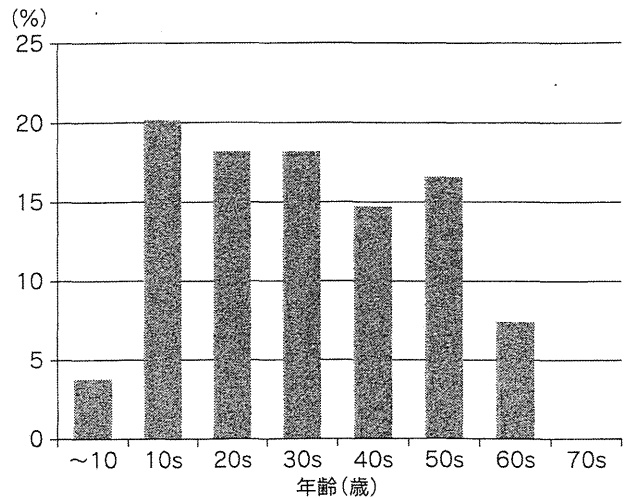


図7 MEN1におけるインスリノーマの診断時年齢分布
(文献3をもとに作成)

定することは難しいが、海外では副甲状腺機能亢進症や下垂体腫瘍などMEN1関連病変の患者に占めるMEN1患者の割合から罹患率を推定した研究が数多く報告されている。これらを総合して、MEN1の頻度はおよそ1/30,000人程度と推定されている。日本人における罹患率推定はなされていないが、筆者の在住する長野県内では現在60名弱の患者が把握されている。長野県の人口は約220万人であり、計算される罹患率はおよそ1/40,000人となる。この数字は海外からの報告と大差なく、これを仮にそのまま日本の人口に当てはめれば、日本国内には約3,000人の患者がいる計算となる。

危険因子・発生要因

非遺伝性NETの発生原因は不明な点が多い。特に女性患者において糖尿病の存在が罹病と相関するという報告がある。また、高ガストリン血症と消化管NETとの関連が知られており、したがって萎縮性胃炎は消化管NETの発症リスクとなる。消化管NETの発症部位の違いでも明らかのように、遺伝的要因の関与は確実であり、実際に家族歴の存在はリスク因子となるが、詳細はまだわかっていない。喫煙や飲酒などの環境要因との明らかな関連は認められていない。MEN1患者では家族例の90%、散发例の50%にMEN1遺伝子の生殖細胞系列変異が認められる。

文献

- 1) Ito T, Sasano H, Tanaka M, et al: Epidemiological study of

gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. J Gastroenterol 45 : 234-243, 2010

- 2) Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, et al : Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan : establishment and analysis of a multi-centre database. Clin Endocrinol (Oxf) 76 : 533-539, 2012
- 3) Sakurai A, Yamazaki M, Suzuki S, et al : Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 : analysis of the database of the MEN Consortium of Japan. Endocr J, 2012 (in press)
- 4) Yao JC, Hassan M, Phan A, et al : One hundred years after "carcinoid" : epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. J Clin Oncol 26 : 3063-3072, 2008
- 5) Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, et al : Guidelines for the diagnosis and treatment of neuroendocrine gastrointestinal tumours. A consensus statement on behalf of the European

Neuroendocrine Tumour Society (ENETS). Neuroendocrinology 80 : 394-424, 2004

- 6) Pape UF, Berndt U, Müller-Nordhorn J, et al : Prognostic factors of long-term outcome in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. Endocr Relat Cancer 15 : 1083-1097, 2008
- 7) Landry CS, Brock G, Scoggins CR, et al : Proposed staging system for colon carcinoid tumors based on an analysis of 2,459 patients. J Am Coll Surg 207 : 874-881, 2008

SAKURAI Akihiro

信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座
〒390-8621 長野県松本市旭 3-1-1

11

版

消化管神経内分泌腫瘍 (NET)

原稿募集

「臨床外科」交見室

弊誌では“「臨床外科」交見室”欄の原稿を読者の皆様から募集しています。弊誌に掲載されました論文や記事などに対するご感想、ご意見をお寄せください。

誌上における読者間の交流を深め、外科臨床の向上に資する実りあるディベートが展開されることを期待します。

- 1) 原稿の内容については特に限定いたしません。左のほかに以下のような内容を歓迎いたします。原稿の採否は編集委員会で決定させていただきます。
 - ・外科臨床、外科学（医学）教育、臨床研修制度などをめぐる諸問題
 - ・医療行政、社会保険制度などについての感想、意見
- 2) 原稿枚数は400字4枚程度とします。レイアウトの関係で、多少変更させていただくことがあります。
- 3) 原稿には住所、氏名、E-mailアドレスを明記し、著作権譲渡同意書を添付してください。
- 4) 文章データを保存したCD、FDなどを同封してください。
- 5) 送付先：〒113-8719東京都文京区本郷局私書箱5号
財医学書院「臨床外科」編集室宛