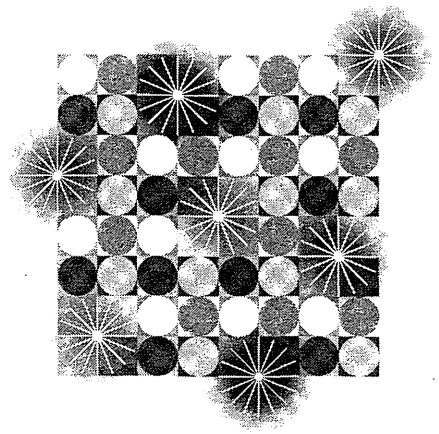


多発性内分泌腫瘍症



櫻井晃洋

信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座准教授

多発性内分泌腫瘍症 (multiple endocrine neoplasia; MEN と略して「エムイーエヌ」と読みます) は、体内にたくさんあるホルモンをつくる臓器のうち、特定の臓器に腫瘍が発生する遺伝性の病気です。過去にはとてもめずらしい病気と考えられていましたが、実際には患者さんの数はもっと多く、かなりの患者さんがいまだに診断されないままになっていると推測されています。

MEN の種類

.....

MEN は表 1、表 2 に示すように、腫瘍ができる部位の違いによって 1 型 (MEN1) と 2 型 (MEN2) に分けられます。MEN2 はさらにその症状や家族歴から MEN2A, MEN2B, 家族性甲状腺髄様癌 (FMTC) の 3 タイプに分類されます。

副甲状腺機能亢進症は MEN1, MEN2 のいずれにもみられ、副甲状腺ホルモンの影響で高カルシウム血症をきたします。MEN1 でみられる下垂体腫瘍や膵消化管内分泌腫瘍はさまざまなホルモンを分泌する場合があります。ホルモンを産生しない腫瘍は CT や MRI などの画像検査でしか発見することができません。MEN2 では甲状腺髄様癌が高い頻度で見られますが、この腫瘍が産生する

カルシトニンというホルモンは作用が弱いいため、患者さんは通常首のしこり以外に自覚症状がありません。褐色細胞腫は身体の興奮度を高めるカテコラミンというホルモンを産生するため、これによる症状が現れます。

MEN1 と MEN2 はそれぞれ *MEN1*, *RET* という遺伝子の変異によって発症する遺伝性疾患で、両者は内分泌腫瘍ができるという共通点があり、病名も似ていますが、本来まったく別の病気です。食事や環境といった後天的な要素は発症には関与しません。患者さんがもっている、MEN の原因になる遺伝子の変化は、50% の確率で子どもに伝えられます。

MEN は見つかりにくい

.....

最初に述べたように、MEN は実際に考えられているよりも患者さんの数が多く、しかし多くの患者さんがまだ診断されていないと考えられています。海外では MEN の頻度は MEN1, MEN2 それぞれで 3 万～4 万人に 1 人程度といわれています。日本人にこの数字を当てはめると、全国でそれぞれ 3000～4000 人ぐらいの患者さんがいる計算になりますが、実際に診断されている患者さんの数はおそらく 1000 人ずつぐらいと予測されます¹⁾。MEN の診断がつきにくい理由には以下の 2 点があげられます。

表1 MEN1で発生するおもな腫瘍

腫瘍	MEN1の割合 ¹⁾ (%)	発症頻度 ²⁾ (%)	臨床症状
副甲状腺機能亢進症	3～5	>95	無症状 (高カルシウム血症) 胃十二指腸潰瘍, 尿路結石
下垂体腫瘍 プロラクチノーマ GH産生腫瘍 非機能性腫瘍	1	約50	無月経, 乳汁分泌 顔貌変化, 手足の肥大 無症状～頭痛, 視野狭窄
膵消化管内分泌腫瘍 ガストリノーマ インスリノーマ グルカゴノーマ 非機能性腫瘍	10	約60	胃十二指腸潰瘍, 下痢 低血糖, 意識消失 皮疹, 糖尿病, 体重減少 多くは無症状
胸腺神経内分泌腫瘍	10	5	無症状 (CTなどで発見)
副腎皮質腫瘍	1	20～30	通常無症状 (CTなどで発見)
顔面血管線維腫	不明	40～80	赤いほくろ様, 無症状
脂肪腫	不明	30	皮下の腫瘤

注1) それぞれの病気の患者全体の中でMEN1患者が占める割合

2) MEN1患者でそれぞれの腫瘍が発生する確率

表2 MEN2で発生するおもな腫瘍

腫瘍	MEN2の割合 ¹⁾ (%)	発症頻度 ²⁾ (%)			臨床症状
		MEN2A	MEN2B	FMTc	
甲状腺髄様癌	30	>95	100	100	頸部のしこり, 偶然の発見
褐色細胞腫	5	60	70	0	高血圧, 動悸, 頻脈 発汗過多, 糖尿病無
副甲状腺機能亢進症	1未満	10	0	0	無症状 (高カルシウム血症), 胃十二指腸潰瘍, 尿路結石
粘膜神経腫	不明	0	100	0	眼瞼, 口唇, 舌の皮下小結節
マルファン様体型	不明	0	80	0	手足が長くスリムな体型

注1) それぞれの病気の患者全体の中でMEN2患者が占める割合

2) MEN2のタイプごとの患者でそれぞれの腫瘍が発生する確率

1) ホルモンの病気は見つかりにくい
ホルモンの病気が見つかりにくい原因は、一つには病気の原因になっている場所と症状が出る場所が異なること、もう一つは症状にはあまり特徴的ではないものが多いことがあげられます。

たとえば、MEN1では脳下垂体にプロラクチンというホルモンを産生する良性腫瘍(プロラクチノーマ)がしばしば発生します

が(表1)、この腫瘍で現れる症状は女性の場合、無月経と乳汁分泌です。こうした症状が出たときに多くの患者さんが受診するのは、おそらく婦人科や乳腺外科です。最初から脳に原因があると考え人はほとんどいないでしょう。

同様に、首の甲状腺の裏側にある副甲状腺の機能亢進症がおきたときの症状も胃潰瘍や尿路結石で、首とは無関係の場所におきてき

ます。さらにどの症状も、その症状だけで病気を診断できるほど特徴的なものはありません。無月経や胃潰瘍の原因がたくさんあるのは想像していただけたらと思います。

2) 複数の病気が見つかったら初めて診断される

近年の医療は専門化、細分化が進んでおり、それは特定の病気に対しては綿密なレベルの高い医療を提供できますが、その一方、専門領域以外のことには目が向きにくくなるという欠点があります。

MEN1の方で、仮に尿路結石が見つかったとして（多くは泌尿器科で治療を受けることとなります）、泌尿器科医が副甲状腺や脳下垂体の検査を行うのはあまり現実的ではありませんし、実際、尿路結石の患者さんのうちMEN1の方はごく一部なので、尿路結石の患者さん全員にMEN1の検査を行うのもむだな医療が多くなります。したがって、あまり特徴的ではない症状でそれぞれの病気が見つかった患者さんのうち、MENの可能性の高い患者さんを見きわめて、その方たちに対してMEN診断のための検査を行うことが必要となります。実際に日本人の患者さんの情報を集積したデータベースの解析では、約35%の患者さんは副甲状腺機能亢進症に関連した症状が現れてから1年以内にMEN1の診断がついていましたが、一方で約30%の患者さんは診断まで10年以上の期間を要していました²⁾。

MENの診断

.....

MENは以下の基準を満たすことによって診断されます。

1) MEN1の診断

以下の三つのうちのいずれかを満たす場合にMEN1と診断します。

- ・原発性副甲状腺機能亢進症、膵消化管内分泌腫瘍、下垂体腺腫のうち二つ以上を有する
- ・上記三病変のうち一つを有し、一度近親者（親、子、同胞）にMEN1と診断された者がいる
- ・上記三病変のうち一つを有し、MEN1遺伝子の病原性変異が確認されている

2) MEN2の診断

- ①以下のうち、いずれかを満たすものをMEN2 (MEN2AまたはMEN2B)と診断します。
 - ・甲状腺髄様癌と褐色細胞腫を有する
 - ・上記二病変のいずれかを有し、一度近親者（親、子、同胞）にMEN2と診断された者がいる
 - ・上記二病変のいずれかを有し、RET遺伝子の病原性変異が確認されている
- ②以下を満たすものを、家族性甲状腺髄様癌 (FMTC)と診断します。
 - ・家系内に甲状腺髄様癌を有し、かつ甲状腺髄様癌以外のMEN2関連病変を有さない患者が複数いる

患者さんの80%以上では両親の一方が罹患しているので、家族歴の聴取はきわめて重要です。副甲状腺、下垂体、膵の病変が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が必要です。

MENの遺伝子診断

.....

MENの患者さんを早期に診断し、適切な治療を提供するためには、可能性の高い患者さんを臨床医が効率的に選択し、積極的にMEN1を疑って検索を行う必要があります。たとえば表3に示すような場合では、MENを疑って検査を進めるべきです。また、甲状腺髄様癌は約30%の患者さんが背景に

MEN2を有していますので、すべての甲状腺様癌患者さんはMEN2の有無について調べる必要があります。しかしながらMENに関連する腫瘍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ので、腫瘍の診断のみでは診断基準を満たさない場合も多く、患者さんの早期発見にはあまり有効ではありません。

このような場合に遺伝子診断が有用です。MEN1の患者さんでは約80%、MEN2の患者さんではほぼ100%に遺伝子変異が見つかるので、疑わしい患者さんに対して遺伝子診断を行うことで、臨床的にまだ複数の腫瘍が発生していない段階でMENの診断をつけることができ、早期診断を目的とした定期検査を開始することができます。ただしMENの遺伝子診断は保険適用となっておらず、すべての医療機関で検査が行えるわけではありません。

MENでは1人の患者さんの診断がつくと、血縁者の早期診断も可能になります。それは親子、きょうだいでは50%の確率で同じ遺伝子を共有しているからです。したがって、1人の患者さんの遺伝子診断の結果をもとに、他の家族が同じ体質をもっていないかどうか、遺伝子を調べることによって診断することができます（発症前診断）。この検査によって同じ体質（遺伝子変異）をもっていることがわかれば、まだ発症していないうちから将来的に発症してくる病気を予測して早期に対処ができるので、その後の経過がよりよいものになることが期待できます。また、遺伝子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同じ病気になる心配はなくなります。

しかしながら、現在なんら健康上の問題を感じていない人が、将来高い確率で病気になると診断されることはとても不安であり、ストレスのかかることです。このため、発症前診断を考慮した場合は、事前に遺伝カウンセ

表3 MEN1を積極的に疑うべき条件

30歳未満で発症した副甲状腺機能亢進症
多腺性の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
多発性の膵消化管内分泌腫瘍
MEN1関連腫瘍の家族歴

リングを受け、遺伝子診断の利点や注意点をよく理解したうえで、自身の意志によって検査を受けることが重要です³⁾⁴⁾。

MENの治療

.....

MENでおきてくる病変は腫瘍であるため、その治療は外科手術が基本になります。ただし、その時期や術式については患者さんの病状を考慮しながら決めていく必要があります。以下に、それぞれの腫瘍に対する治療の特徴を簡単にまとめます。

1) MEN1の治療

①副甲状腺機能亢進症

MEN1の副甲状腺機能亢進症は40歳までにほぼ全例で発症します。副甲状腺は通常頸部に4個存在しますが、わが国では腫瘍化していない腺も含めて全部を摘出し、一部を腕の筋肉内へ自家移植するのが標準的です。若い患者さんで高カルシウム血症が軽度な場合は経過をみることも少なくありません。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します。

②下垂体腫瘍

プロラクチン産生腫瘍はドパミン作動薬による内科治療が第一選択です。これによって腫瘍の縮小とホルモンの低下が期待できます。ほかのホルモン産生腫瘍は外科的に摘出します。ホルモンを産生しない非機能性腫瘍では、長期にわたって腫瘍が増大しない例もあるので、小さい場合は治療を急がずに経過をみま

す。

③膵消化管内分泌腫瘍

ホルモン産生腫瘍は外科的に切除しますが、MENではホルモンを産生しない腫瘍を含めて膵臓に腫瘍が多発している場合が多く（80%の患者さんは2個以上の腫瘍ができています）、手術の方法は慎重に検討する必要があります。ホルモンを産生しない腫瘍では、1cm以下の小さい腫瘍は経過を観察し、腫瘍が大きくなっていく場合には悪性を予防するために外科治療にふみきります。

④胸腺神経内分泌腫瘍

発生頻度は低いですが、悪性度が高いため、見つかったらただちに外科手術によって摘出します。副甲状腺の手術を行うときに、予防的に胸腺を摘出する場合もあります。

⑤副腎皮質腫瘍

通常ホルモンを産生せず、悪性化もしないので、その場合は経過観察のみ行います。

2) MEN2の治療

①甲状腺髄様癌

診断されたら甲状腺の全摘と周辺リンパ節隔清を行います。海外では小児期に発症前診断を行い、遺伝子変異がある場合には5歳までに甲状腺全摘術を行うことを推奨していますが、わが国ではもう少し遅く、発症の徴候が認められた時点で手術を行うことが多いです。どちらがより長期的に望ましいのかは、今後の検討を待つ必要があります。

②褐色細胞腫

外科的に切除します。褐色細胞腫の手術で

は血圧変動などをおこしやすいので、事前の準備が重要です。

患者・家族の会

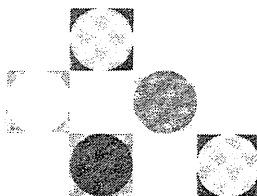
.....

MENのように患者数が少ない疾患では、患者さんは情報が少ないことによる不安や、同じ病気の仲間がいないことによる孤立感で悩む方が少なくありません。MENでは「むくろじの会」（ホームページ：<http://www.men-net.org/mukuroji/index.html>）という患者・家族の会があり、相互の情報交換や親睦、勉強会の開催、ニューズレターの発行などを行うとともに、医療関係者との共催でシンポジウムを開催するなど、多彩な活動を進めています。

<文 献>

- 1) 櫻井晃洋：多発性内分泌腺腫瘍症の疫学。日本臨牀 69(増刊号)：669-673, 2011
- 2) 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
- 3) 櫻井晃洋：遺伝学的情報をどう伝えるか。福嶋義光編：遺伝子医学 MOOK 別冊 遺伝カウンセリングハンドブック，メディカル ドゥ，2011，p74-75
- 4) 櫻井晃洋：多発性内分泌腫瘍症。福嶋義光編：遺伝子医学 MOOK 別冊 遺伝カウンセリングハンドブック，メディカル ドゥ，2011，p312-316

[さくらい・あきひろ／遺伝医学，内分泌学]



第 57 回中国・四国支部総会

期 日：平成 24 年 2 月 4 日，5 日
場 所：岡山大学医学部臨床第二講義室
総会長：村尾 孝児(香川大学医学部先端医療・臨床検査医学)

特別講演

▷第57回中国・四国支部総会 特別講演(1)◁

遺伝情報とこれからの医療

櫻 井 晃 洋*

Genetic Information and Future Medicine

*Akihiro SAKURAI, MD, PhD**

Rapid technological advances in genetic analysis have revealed the genetic background of various diseases. Elucidation of the genes responsible for a disease enables better clinical management of the disease and helps to develop targeted drugs. Also, early diagnosis and management of at-risk family members can be made by identification of a genetic disease in the proband. On the other hand, genetic issues often cause psychological distress to the family. To perform genetic testing appropriately and to protect patients and family members from any harm, guidelines for genetic testing were released from the alliance of Japanese genetics-related academic societies in 2003. As genetic testing is becoming incorporated into clinical practice more broadly, the guideline was revised and released by the Japanese Society of Medical Sciences in 2011. All medical professionals in Japan are expected to follow this guideline.

[Rinsho Byori **60** : 1075~1080, 2012]

Corresponding author: *Akihiro SAKURAI, MD, PhD*, Department of Medical Genetics, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto 390-8621, Japan.

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

【Key Words】 genetic testing (遺伝学的検査), susceptibility genes (疾患感受性遺伝子), direct-to-consumer genetic testing (DTC 遺伝子検査), education (遺伝学教育)

*信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座(〒390-8621 松本市旭 3-1-1)

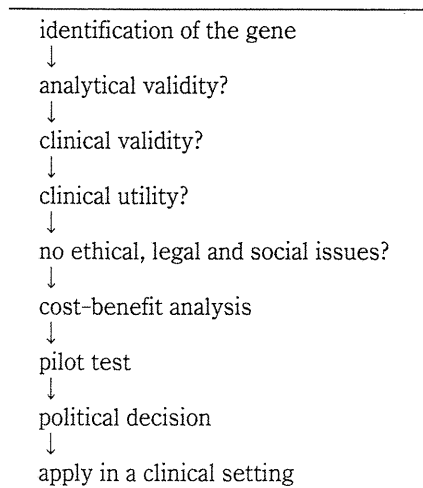
I. 遺伝子解析：研究か診療か

単一遺伝子疾患の原因遺伝子が研究室で同定されてから臨床現場で検査として実用化されるまでには **Table 1** のようなプロセスが必要である。我が国において医療の一環として行われている遺伝学的検査は数多いが、保険診療として認められているのは染色体検査のほかに 36 疾患の検査に限定されている (**Table 2**)。また保険収載を念頭においた先進医療事業として実施されているものも 10 疾患程度である。それ以外は病院料金規定に収載して被検者の費用負担によって実施されている検査が病院ごとに定められているが、上記のいずれにも含まれない疾患においては、患者負担もしくは医療機関の負担による検査や、研究班による検査(研究協力の形をとる)などが行われている。海外では 2,300 疾患に対する遺伝学的検査が臨床的に実施可能となっており、日本の現状は大きく遅れを取っているといえる。

II. 遺伝学的検査に関するガイドライン

遺伝情報は生涯変わることのない個人情報であり、その不適切な取り扱い、差別など本人の不利益につながる危険性がある(不変性)、特に腫瘍や神経変性疾患など、浸透率の高い成人発症疾患の場合、将来の発症を高い確率で予測することが可能となる(予見性)、遺伝情報は血縁者で共有しているため、ひとりの診断が血縁者での早期診断、早期治療につながられる可能性がある一方で、健康に何ら問題を感じ

Table 1 Roadmap from identification of the disease-causing gene to clinical application of genetic testing



じていない血縁者を強制的に巻き込むことにもなる(共有性)、といった特徴がある。こうした問題に配慮しつつ、医療において遺伝学的検査を有効に活用する目的で、2003年に遺伝関連10学会による「遺伝学的検査に関するガイドライン」が公表された。このガイドラインの中では、遺伝学的検査を実施する前には必ず遺伝カウンセリングを実施すること、検査結果の取り扱いには十分配慮し、一般の診療録とは別に保管すべきこと、などが明記された。こうした厳格な取り扱い方針は、当時遺伝情報の特殊

Table 2 Diseases for which genetic testing is covered by health insurance in Japan (as of April 2012)

Duchenne muscular dystrophy
Becker muscular dystrophy
Fukuyama-type congenital muscular dystrophy
Epidermolysis bullosa dystrophica
Familial amyloidosis
Congenital long QT syndrome
Spinal muscular atrophy
Congenital cerebral hypomyelination disorders
Mucopolysaccharidosis type I
Mucopolysaccharidosis type II
Gaucher disease
Fabry disease
Pompe disease
Huntington disease
Spinobulbar muscular atrophy
Phenylketonuria
Maple syrup urine disease
Homocystinuria
Citrullinemia type I
Argininosuccinic aciduria
Methylmalonic acidemia
Propionic acidemia
Isovaleric acidemia
Methylcrotonylglycinuria
HMG-CoA lyase deficiency
Multiple carboxylase deficiency
Glutaricacidemia type 1
MCDA deficiency
VLCAD deficiency
MTP (LCHAD) deficiency
Myotonic dystrophy
Dermatofibrosarcoma protuberans
Congenital disorder of copper metabolism
Xeroderma pigmentosum
Congenital deafness

性への認識が乏しい中で安易な検査が行われ、結果として被検者に不利益を生じることを未然に防ぐことを最重視したことによるものである。

しかしその後、原因遺伝子が判明した疾患が急増するとともに、確定診断に遺伝情報が極めて重要な疾患や、遺伝子変異の有無によって治療方針が異なってくる疾患も出てきた。また疾患感受性遺伝子や薬剤感受性遺伝子など、当時はあまり想定されていなかった検査分野が出現し、さらには一部の検査が保険収載されるに至って、ガイドラインの内容が診療現場の実態に合わない部分が多くなってきた。実際、遺伝学的検査はDNAを調べるものとは限らず、生化学検査や身体所見によって単一遺伝子疾患と診断される疾患は数多いが、これらの疾患の診断にあたって遺伝カウンセリングが行われるわけではない。一方で、遺伝情報の特殊性への配慮は依然として重要であり、遺伝学的検査や遺伝についての社会の認知も十分とは言えない。こうした状況の中で、被検者を守りつつ遺伝学的検査の有用性を最大限に発揮できるように、という理念で策定され、2011年に公開されたのが、日本医学会による「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」である¹⁾。このガイドラインは、今後各学会で作成されるであろうガイドラインのアンブレラとして機能するよう、総論的事項のみが記載されているが、その中でも特徴的なのは、これまでの10学会ガイドラインでは区別されていなかった、罹患率に対する検査とリスクのある非罹患率に対する検査を明確に分けたことがある。すなわち、「すでに発症している患者の診断を目的として行う遺伝学的検査」では、検査の事前の説明と同意・了解の確認は「原則として」主治医が行うこととされ、さらに検査結果は、他の臨床検査の結果と同様に、患者の診療に関係する医療者が共有する情報として診療録に記載する旨が明記された。一方、非発症保因者診断、発症前診断、出生前診断など、現時点で罹患していない被検者を対象とした検査を実施する場合には、これまで同様、事前に適切な遺伝カウンセリングを行うことが求められている。

この日本医学会のガイドラインの理念は適切な遺伝医療の推進にあり、遺伝情報を医療者が共有し、チームで行う医療がより円滑に施行できることが期待される。たとえば薬剤感受性遺伝子検査の情報を医療者が共有することは、薬剤による副作用を回避

するために極めて重要である。ただしその一方で、遺伝情報の特殊性に配慮した情報管理の重要性はいささかも軽くなっているわけではない。したがって、遺伝情報にアクセスする医療関係者は、遺伝情報の特性を十分に理解し、これを適切に扱えるようにしておく必要がある。すなわち、個々の医療機関においては、4つの安全管理措置、すなわち「組織的」「人的」「物理的」「技術的」安全管理措置をすべて満たした上で、日本医学会のガイドラインにのっとりた遺伝医療を実施することが望まれる。体制がまだ十分に整備されていない状況では、これまで通り、専門の遺伝医療部門に紹介するなどの対応が必要と考えるのが妥当であろう。

いずれにしても、日常臨床の中で遺伝情報を扱う機会は今後ますます増加していくのは疑いがない。遺伝情報を医療の中で有効に活用し、患者の利益に供するために、遺伝情報を適切に扱う体制、人材、教育研修制度の整備が不可欠であり、遺伝医療を提供できる施設に関する情報の発信も重要である。

III. 疾患感受性遺伝子について

これまでの遺伝子解析は主に単一遺伝子疾患の原因遺伝子を調べるものであった。そこでは遺伝子と疾患の関係が明瞭で、変異陽性者における罹患確率(浸透率)も高いものが多い。これに対し、近年は糖尿病や高血圧、非遺伝性のがんなど、多因子疾患の易罹患性に関する疾患感受性遺伝子が多数同定されてきた。疾患感受性遺伝子の多くはSNP(single nucleotide polymorphism)もしくは複数のSNPの組み合わせであるハプロタイプという形で報告されているが、遺伝子情報の違いが直接単一遺伝子疾患の発症につながる「原因遺伝子」に対し、疾患感受性遺伝子は統計学的に罹患リスクに影響を与えるものであって、個々の遺伝子が発症に及ぼす影響は小さい²⁾。こうした疾患感受性遺伝子を明らかにする意義は、何よりも疾患発生メカニズムの解明にあり、発症分子機構に基づいた治療、特に創薬にあるといえる。将来的にはこうした疾患感受性遺伝子の遺伝子型に基づいた個人のリスク判断と予防的介入も可能になることが期待され、前向き研究が進められているが、現時点ではまだ研究途上の段階であり、臨床的な応用ができるには至っていない。最近の糖尿病発症予測に関する研究でも、現在の疾患感受性遺伝子の情報は、従来から用いられている予測因子、すなわち

年齢、性別、家族歴、BMI、血圧、脂質プロファイルなどに基づくリスク判定と比べて明らかな優位性はないことが示されている³⁾⁴⁾。しかしながら、新規の疾患感受性遺伝子が同定された時などのメディア報道などを見ると、あたかもその遺伝子によって将来の発症を予測できるかのような誤解を招く記載もいまだによく目にする。これは科学部の記者の不勉強というものであろう。さらにはこうした疾患感受性遺伝子の検査を、医療機関を経ることなく提供するビジネスが急速に市場に広まっている。

IV. 遺伝子に対する市民のイメージ

遺伝子やDNAといった言葉は、医学生物学用語としてよりも、日常の中で「企業の遺伝子」とか「恋のDNA」といった具合に、伝統として受け継がれるもの、根源的なもの、といった比喩的な意味でしばしば用いられ、ある意味未来的な、ファッションナブルな語としてとらえられている感がある。一般市民を対象に行った調査では、多くの人は自分の遺伝子を調べることに高い関心を抱いており、生活習慣病やがんの罹患しやすさ、性格や身体能力など様々な特性について、遺伝子検査を受けてみたいと考えている⁵⁾。一方で、こうした市民が遺伝に関連する言葉の意味や遺伝子を調べることの意義を正確に理解しているかは疑問が残る。我々の過去の調査でも、遺伝性疾患の治療には遺伝子治療が必要と考えている人や、遺伝性疾患を持つ人が子どもを持つことに問題を感じている人が多かった。多くの人にとって遺伝の問題、遺伝性疾患の問題は自分とは無関係な、少数の気の毒な人が直面する対岸の火事といった様相が強い。実際「今の社会には遺伝病に対する差別があると思うか」という問いに対して、一般市民の約60%があると思うと回答している。この高い数字は、多くの人が遺伝性の病気に対して無意識のうちに「病み」としてだけでなく「忌み」としての意識を持っていることをうかがわせるし、「遺伝」と「遺伝子」のイメージのギャップもみてとれる。

V. 「遺伝子」を売るビジネス

ファッションナブルなイメージとしての「遺伝子」はマーケットに直結する。数年前には女性をターゲットにした「遺伝子コスメ」なるものも現われ、商業的に成功したようである。当然ながらそこで扱わ

れている商品は遺伝子とは直接的な関係はなく、あくまでも「遺伝子」という言葉がイメージとして利用されているにすぎない。また核酸サプリメントなるものも数多くの商品が出回っているようである。いわく、肌の細胞の再生には核酸が必要であり、そのため核酸を十分に摂らないと再生が不十分で老化が進むという理屈のようである。医学的な効果はさておき(もちろん理論的に正しくないし、むしろ高尿酸血症を招かないか心配である)、一般市民が「一見」科学的な記述と「遺伝子」というファッションナブルなキーワードに購買意欲を駆り立てられたとしても不思議はない。

化粧品やサプリメントは遺伝子をキーワードとした消耗品であるが、医療機関を介することなく、インターネットなどを通じて消費者の疾患感受性遺伝子を調べる、いわゆる Direct-to-Consumer (DTC) 遺伝学的検査とよばれるビジネスもそのマーケットを拡大している⁶⁾。これは医療との線引きが難しく、その影響が大きいゆえに問題はより複雑である。多くは爪や綿棒で採取した口腔粘膜などを直接検査機関に郵送し、検査機関では遺伝子の多型を調べ、その結果を直接消費者もしくは取り扱っている医療機関に送っている。提供される内容は肥満や糖尿病、がんなど生活習慣病の罹患リスクに関する遺伝子多型を調べるものの他、親子鑑定や海外では先祖を調べるものなどもある。当然ながらその遺伝情報は匿名化されていない個人情報とセットで、郵便や宅配便という形で消費者と検査機関の間を行き来している。

確かに実験レベルや疫学レベルでは、疾患感受性遺伝子は遺伝子型によってその易罹患リスクに統計的な有意差が示されている。しかし、このことは直ちにこうした検査の有用性を示すものではない。個々の疾患の発症に関与する遺伝要因のうち現在明らかになっているものはごく一部にすぎないし、それらの影響も統計学的にも大きなものではない。また、統計学的有意差はあくまでも集団間の比較であり、その数値を多様性に富む個人に直接あてはめることはできないし、仮に発症リスクを高める遺伝子型を有しているとしても多くの場合直接発症にはつながらない。より重要なこととして、特定の遺伝子型を有することがわかったとしても、それを予防的介入や治療戦略に利用することによって健康管理上の有用性を証明しえたものはまだない。

さらに、医師や遺伝カウンセラーなど専門的知識を有する者による解釈を経ずに行われ、検査結果を消費者が正確に理解できるかが疑問であることや、結果が商業活動のために不適切に用いられる可能性があることなども懸念されている。実際、検査結果に基づいたサプリメントや健康器具の販売に直結しているサイトも多い。DTC 遺伝学的検査については、国際的には既に種々のガイドライン・声明・文書等が公表されているし、こうしたビジネスを法的に規制している国もある。日本でも人類遺伝学会が声明を公表している^{7)~10)}。

VI. 子どもの「能力」を調べる

数年前に民放で、子どもの唾液から得た DNA で遺伝子多型を解析し、その子の潜在能力を診断するという遺伝子解析サービスが紹介された。この検査自体は中国で行われており(ボーダーレスの時代であって、国家単位での規制や制御が無意味になっていることを象徴している)、運動や学習能力、情動、絵画、音楽などの潜在能力を診断するという。少子化政策が進められている中国では、富裕層を中心にこうしたサービスを利用して子どもの才能を伸ばそうという市民が少なくないようである。運動能力などはある程度遺伝要因が関与しているので、全く根拠がないとは言えないが、これも前述の疾患感受性遺伝子と同様、あくまでも集団間の比較によるものであり、決定因子ではなく確率情報にすぎない。こうしたサービスは、人は様々な可能性を環境と努力によって開花させる、という教育の根幹をスキップする危険な考え方に思える。工学院大学の林真理教授はこうしたビジネスを、「子どもの教育について真剣に悩む親をターゲットにした「不安商売」の一種と言えるだろう。人の弱みにつけこみ、擬似科学的な言葉で誤解を与えるものだからである。」と断じている¹¹⁾。

成人が本人の罹患リスクを DTC 検査で知ることには、検査で得られる情報の意味や限界を理解した上であれば、あくまでも個人消費の問題であり、大きな問題とはならないかもしれない。しかしながら、根拠の乏しい情報によって、親を惑わし、子どもの教育にゆがみを与えるものであるとすれば、これは子どもの人権を守るためにも規制されなければならない。このような根拠の乏しい遺伝子検査ビジネスの問題については、今年に入って厚生労働委員会

でも取り上げられている。

VII. ゲノム科学は社会を変える

ヒトゲノムプロジェクトによって2003年に全ゲノム解読が達成された時、その事業には30億ドルの費用と10年の歳月が費やされた。2007年にノーベル賞受賞者のワトソンが自身の全ゲノム解析を行ってその内容を公開したが、その時の費用は100万ドル、解析期間も3ヵ月に短縮した。その後も解析技術は飛躍的に進歩し、今や1,000ドル、1時間で全ゲノムが解読できるようになりつつある。このような時代においては、個々の疾患や遺伝子を標的にした遺伝子解析を行うのではなく、全ゲノムを解読し、そこから必要な情報を抽出する、すなわち“sequence once, read often”の時代がやってくる¹²⁾。もちろん sequence onceが1,000ドルでできるようになっても、まだその膨大な情報の解析や評価の技術が追いついていないのも事実である。

このような遺伝情報を我々が手にするようになることは、医療ではなく社会を変えるものである。すなわち、個人差に基づいた個の尊重、人は等しくその尊厳を尊重されなければならないが、生物学的には元来不平等に作られているという考え方が必要になるし、個人の権利と血縁者の権利、家族観にも影響が出てくるだろう。また、その情報の意味を正しく市民に啓発しないと、人は努力によって高みに到達するという根本的な価値観が崩れる危険、まさに映画「GATTACA」の世界のようなゆがんだ価値観が出現する危険もある。そのような愚行に至らず、人類すべてが遺伝医学の恩恵を享受できるようにするためには、何よりも遺伝に関する正確な知識の啓発、教育活動が重要である。教育の対象はもちろん医療者であり、将来の医療者である医系教育機関の学生であるが、それにとどまらず、すべての社会人、高等教育、中等・初等教育においてもこうした教育が必要である。すなわち遺伝学は特殊な知識や教養ではなく、社会に生きるすべての人に必須の良識として生涯学ぶ機会が与えられなければならないものである。

文 献

- 1) 日本医学会ホームページ「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/index.html>>

- 2) Bodmer W, Bonilla C. Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases. *Nat Genet* 2008; 40: 695-701.
- 3) Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM, McAteer JB, Fox CS, Dupuis J, et al. Genotype score in addition to common risk factors for prediction of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 2208-19.
- 4) Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, Pulizzi N, Isomaa B, Tuomi T, et al. Clinical risk factors, DNA variants, and the development of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359: 2220-32.
- 5) 科学技術振興調整費研究報告「遺伝子診断の脱医療・市場化が来す倫理社会的課題」成果報告書(研究代表者 北里大学 高田史男)
<<http://scfdb.tokyo.jst.go.jp/pdf/20061750/2007/200617502007rr.pdf>>
- 6) Kaye J. The regulation of direct-to-consumer genetic tests. *Hum Mol Genet* 2008; 17: R180-3.
- 7) Hudson K, Javitt G, Burke W, et al. ASHG Statement on direct-to-consumer genetic testing in the United States. *Am J Hum Genet* 2007; 81: 635-7.(←Obstet Gynecol 2007; 110: 1392-5.)
- 8) American College of Medical Genetics: Statement on Direct-to-Consumer Genetic Testing.
<<http://www.acmg.net//AM/Template.cfm?Section=Home3>>
- 9) European Society of Human Genetics. Statement of the ESHG on direct-to-consumer genetic testing for health-related purposes. *Eur J Hum Genet* 2010; 18: 1271-3.
- 10) 日本人類遺伝学会ホームページ<<http://jshg.jp>>
「一般市民を対象とした遺伝子検査に関する見解」
<http://jshg.jp/news/data/news_101029.doc>
- 11) サイエンス・メディア・センター ホームページ
<<http://www.smc-japan.org>> 2010年11月20日
記事「遺伝子診断による教育サービス」に対する
専門家コメント<<http://smc-japan.org/?p=489>>
- 12) Zhao J, Grant SF. Advances in whole genome sequencing technology. *Curre Pharm Biotechnol* 2011; 12: 293-305.

II. 内分泌疾患
多腺性内分泌疾患

多発性内分泌腫瘍症 (MEN)

さくらあきひろ
櫻井晃洋

信州大学医学部 遺伝医学・予防医学講座 准教授

ガイドラインの現況

多発性内分泌腫瘍症 (MEN) には、MEN1とMEN2という2つの独立した疾患が含まれる。両者に対する診療ガイドラインが2001年に公開されている¹⁾。これは必ずしもエビデンスに基づいていない部分もあるが、概ね診療のコンセンサスとして受け入れられている。MENは多彩な腫瘍性病変を発症するため、それぞれの腫瘍ごとにおおよその標準的治療法が示されている。ただし議論の残る部分も多く、欧米の専門家とわが国の専門家の意見が一致していないものもある。治療はMEN1におけるプロラクチノーマ以外は、外科治療が第一選択となる。一部の腫瘍については、National Comprehensive Cancer Network (NCCN) から治療アルゴリズムが示されている。MEN2に関しては、2009年に米国甲状腺学会が甲状腺髄様癌診療についてガイドラインを公表しており、その中でMEN2関連甲状腺髄様癌に対して行うべき診療が推奨されている²⁾。わが国

では最近、日本人患者のデータベースが構築され、MEN1についてはその概要が報告された³⁾。現在、このデータやわが国の医療体制を考慮に入れた診療指針の作成が進められている。

どういう疾患・病態か



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や過形成を生じる疾患で、発症病変の組合せによりMEN1とMEN2に分類され、MEN2はさらにMEN2A, MEN2B, 家族性甲状腺髄様癌 (familial medullary thyroid

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 プロラクチノーマ GH産生腫瘍 ACTH産生腫瘍 非機能性腫瘍	50%
脾胃消化管内分泌腫瘍 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	60%
胸部腫瘍 (カルチノイド) 胸腺神経内分泌腫瘍 気管支腫瘍	5~10%
副腎皮質腫瘍	20%
顔面血管線維腫	40~80%
脂肪腫	30%

表2 MEN2の病型と表現型

	MEN2A	MEN2B	FMTC
甲状腺髄様癌	~100%	100%	100%
褐色細胞腫	60%	50%	0%
副甲状腺過形成/腺腫	10%	0%	0%
マルファン様体型	0%	>90%	0%
粘膜神経腫	0%	100%	0%
巨大結腸症	0%	70%	0%

cancer : FMTC) に細分される (表 1, 2). MEN1とMEN2はそれぞれMEN1, RETという遺伝子の変異によって発症する常染色体優性遺伝性疾患で, 両者は病名こそ似ているものの全く別個の疾患である. 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.

1 MEN1

MEN1では副甲状腺機能亢進症が最も浸透率が高く, 多くの例で初発病変となる. 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ため, 実際に診断された時の平均年齢は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 (318頁参照) 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, 健診やほかの目的での画像検査の際に偶然見つかることが多い. 発生する腫瘍の大部分は良性であるが, 膵内分泌腫瘍の一部は悪性化するし, 胸腺神経内分泌腫瘍も悪性度が高く, 両者が生命予後決定因子となる.

2 MEN2

MEN2も同様に診断時の平均年齢は40歳代であるが, 実際にはほとんどの例が成人前に甲状腺髄様癌を発症している. 甲状腺髄様癌は早期に所属リンパ節に転移し, 遠隔転移も少なくないが, 生命予後は比較的良好である. MEN2A, FMTCの10年生存率は90%以上で散発性 (非遺伝性) 髄様癌よりも良好であるが, MEN2Bはこれらに比べると悪性度が高く, 10年生存率も70%台である. ただし, これらのデータは進行してから診断された発端者を多く含むので, 家族スクリーニングによる早期発見例の予後はより良好と考えられる. 褐色細胞腫は異所性腫瘍や悪性例が少ないという傾向があるが, 生命にかかわる

クリーゼを誘発する危険性はほかの褐色細胞腫と同様である.

治療に必要な検査と診断

1 MEN1

MEN1における副甲状腺機能亢進症, 下垂体腫瘍, 膵内分泌腫瘍の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, 特に若年者ではMEN1の可能性を疑って積極的にほか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.

2 MEN2

MEN2で必発の病変である甲状腺髄様癌は多くの場合, 甲状腺腫瘍の自覚や偶然の指摘によって診断される. 褐色細胞腫の症状は, 散発例の場合と同様である. 褐色細胞腫と甲状腺髄様癌が併発している時は, 前者の手術を先に行う必要があり, そのためにも全身検索は欠かせない. 副甲状腺機能亢進症は発症率も低く, 診断のきっかけとなることはほとんどない.

いずれの場合も, 一つの病変が診断された時にMENを疑ってほかの臓器を積極的に検索することが早期診断につながる. 遺伝性腫瘍であるため, 家族歴の情報も極めて重要である. 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. MENの各腫瘍は散発性腫瘍より若年で発症する傾向があるので, 若年例や後述の条件に当てはまる例ではより積極的に遺伝学的検査を考慮する. 特に, 甲状腺髄様癌は30~40%がMEN2によって発症するので, 甲状腺髄様癌患者は

全例 RET 遺伝子検査の実施を考慮する²⁾。

治療の実際

1 MEN1

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（カベルゴリン）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、径 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。

2 MEN2

甲状腺髄様癌に対しては、残存甲状腺からの再発を予防するため甲状腺全摘術と頸部リンパ節郭清を行う。海外のガイドラインでは、患者の子に対しては乳幼児期に発症前遺伝子診断を行い、遺伝子変異が確認されたら 5 歳までに甲状腺全摘術を行うことが推奨されているが（変異の種類によってはより遅くすることも許容される）、わが国では発症が確認されてから手術を行うことが多い。両者の長期的な優劣は今後の解析を待つ必要がある。

処方例

MEN1：プロラクチノーム

カベルゴリン 0.25～0.75mg を週 1 回内服する。効果が不十分な場合でも、増量によってプロラクチンの低下が得られる。

処方 カバサル錠 0.25mg 1 回 1～3 錠
週 1 回（同一曜日）就寝前

MEN1：副甲状腺全摘術後

副甲状腺全摘後も自家移植片が機能するまで時間を要する場合や、長い経過で骨カルシウム喪失が大きい場合（hungry bone syndrome）は、術後の低カルシウム血症に対してビタミン D とカルシウム製剤の投与が必要となる。投与量は血中カルシウム濃度をみながら調整する。

処方 アルファロールカプセル 1 μg
1 回 1～2 カプセル 1 日 1 回
朝食後
乳酸カルシウム 1 回 1.5～3g
1 日 3 回 朝昼夕食後

MEN2：甲状腺全摘術後

サイロキシン製剤を 1 日 1 回内服する。成人では通常 100 μg 程度でホルモンレベルが正常に維持できる。

処方 チラーヂン S 錠 50 1 回 2 錠
1 日 1 回 朝食後

専門医に紹介するタイミング


単一の腫瘍を発症した患者に対して他病変の検索（画像診断，生化学検査）を行い，腫瘍の併発が否定できない場合は専門医への紹介が望ましい。また，甲状腺髄様癌については RET 遺伝学的検査を考慮する必要がある。2011年に発表された日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」では，発症者に対する遺伝学的検査の説明や実施は原則として担当医が行うこととなっているが，自施設での遺伝医療体制がま

表3 MENを疑うべき症例

MEN1
●30歳以前の副甲状腺機能亢進症
●複数腺の腫大を伴う副甲状腺機能亢進症
●副甲状腺機能亢進症の再発
●すべてのガストリノーマ（ガストリノーマの25%はMEN1による）
●20歳以前のインスリノーマ
●MEN1関連腫瘍の家族歴
MEN2
●すべての甲状腺髄様癌（甲状腺髄様癌の30~40%はMEN2による）
●両側性の褐色細胞腫
●MEN2関連腫瘍の家族歴

だ整っていない場合は、しかるべき専門医療施設に紹介するのが無難である。また、遺伝に関する問題については、必要に応じて遺伝子医療部門への紹介も重要である。専門医療機関のリストが存在しないため、紹介先に迷う場合は、MENに関する自発的な研究グループである「多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム」（代表世話人：信州大学 櫻井晃洋）のウェブサイト⁴⁾から問い合わせることができる。

専門医からの ワンポイントアドバイス

one point 

本症の診断ができるかどうかは、医師が本症を鑑別診断として想起できるかどうかにかかっている。MEN関連腫瘍を発症したすべての患者に対して本症を疑う必要があるが、特に表3の条件に当てはまる場合はその可能性がより高い。

MENは個々の病変も患者にとってあまりなじ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症状や病変のみでなく、患者の悩みに耳を

傾け、特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, 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) 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) in press.
- 4) 多発性内分泌腫瘍症情報サイト.
<http://men-net.org/>

1 多発性内分泌腫瘍症

Point

- ①本症は特徴的な症状が少ないため、多くの例が診断されないままになっている。診断のポイントはまず本症を疑うことにある。
- ②若年の発症、腫瘍の多発・再発、内分泌疾患の家族歴は診断のための重要な情報となる。
- ③診断が不確定な例では遺伝学的検査を考慮する。変異陽性の場合は血縁者へのアプローチも必要となる。

● 病 態

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疾患であり、その臨床像から1型(MEN1)、2型(MEN2)に大別される。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¹⁾。

① MEN1

副甲状腺機能亢進症、下垂体腺腫、膵消化管神経内分泌腫瘍を主徴とし、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(表1)。

② MEN2

MEN2は甲状腺髄様癌、副腎褐色細胞腫を主徴とし、併発病変と家族歴に基づき、MEN2A、MEN2B、家族性甲状腺髄様癌(familial medullary thyroid carcinoma: FMTC)に細分される(表2)。MEN2Aでは甲状腺髄様癌以外の病変の浸透率が100%ではないため、小家族などではMEN2AとFMTCの厳密な区別は難しい。

● 疫 学

MENでは特徴的な臨床所見が乏しいことや初発病変を診断する診療科が多岐にわたることから、一つの病変が診断されてもほかの病変についての検索が不十分であったり家族歴の情報収集が不十分であったりして、最終診断に至らない患者が多いと考えられる。このため、患者数や罹病率を正確に把握することは難しい。このことは、MENについて精力的に診断・治療にあたっている医療者がいる地域で特異的に罹病率が高いという事実からも裏づけられる。海外の調査報告では、MEN1、MEN2の罹病率はそれぞれ3~4万人に1人程度と推測されている。この数字を日本

人に当てはめれば、国内にはMEN1、MEN2それぞれについて約3,000~4,000人の患者がいる計算になる。

● 主要症候

① MEN1

日本人患者の臨床情報を集積したMENコン

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	50%
プロラクチノーマ	
GH産生腫瘍	
ACTH産生腫瘍	
非機能性腫瘍	
膵消化管神経内分泌腫瘍	60%
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)	10%
胸腺神経内分泌腫瘍	
気管支腫瘍	
副腎皮質腫瘍	20%
顔面血管線維腫	40~50%
脂肪腫	30%

表2 MEN2の病型と表現型

	MEN2A	MEN2B	FMTC
甲状腺髄様癌	~100%	100%	100%
褐色細胞腫	60%	50%	0%
副甲状腺過形成/ 腺腫	10%	0%	0%
Marfan様体型	0%	>90%	0%
粘膜神経腫	0%	100%	0%
巨大結腸症	0%	70%	0%

ソーシアムのデータによると、MEN1 診断のきっかけとしては、発端者の場合、尿路結石と消化性潰瘍が多く、低血糖症状と無月経がそれに続く²⁾。これらの症状を有する患者は泌尿器科、消化器科、産婦人科などを受診することが多く、内分泌疾患の診断に至るまでに時間を要している患者が少なくない。約30%の患者は無症状のまま、健診やほかの目的での受診時に偶然腫瘍を発見される。血縁者では家族スクリーニングによって無症状のうちに診断がつく患者が過半数を占めている。

② MEN2

MEN コンソーシアムのデータでは、MEN2 と診断された発端者の過半数は頸部腫瘍の自覚もしくは医療機関での指摘を契機に診断されている。一部は褐色細胞腫による発作型もしくは持続型高血圧から診断に至っている。血縁者の大多数は無症状で、生化学検査・画像検査あるいは遺伝学的検査によって診断されているが、血縁者の70%は診断時にすでに甲状腺腫瘍を認めている。

● 検 査

個々の内分泌腫瘍の検査はおもに生化学検査と、腫瘍を描出する画像検査があるが、基本的に散発性腫瘍と違いはない。遺伝性腫瘍は散発性腫瘍に比べて若年で発症する傾向があるほか、得られる所見には以下のような特徴がある。

① MEN1

a) 副甲状腺機能亢進症

発症は散発例に比べて約30年早く、20歳代ですでに半数の患者が発症しているが、臨床的には軽度のことが多く、患者の約30%は50歳の時点でも副甲状腺ホルモンもしくは血清Ca濃度が基準範囲内に留まる、いわゆる syndrome of inappropriate secretion of PTH (SIPPTH) を呈する。その一方で、骨密度低下は若年から顕著である。中高年以降に診断された場合は、複数の副甲状腺の腫大やシンチグラフィでの取り込みを認めるが、若年診断例では単一腺のみに異常が認められ、散発例と判断されることがある。

b) 下垂体腫瘍

生化学検査、画像検査とも基本的に散発例と違いはないが、プロラクチン(PRL)と成長ホルモン(growth hormone: GH)を同時に分泌する腫瘍の頻度が比較的高い。

c) 膵消化管神経内分泌腫瘍

80%の症例では腫瘍が多発する。MEN1のガストリノーマは通常十二指腸粘膜下に小腫瘍として散在するため、CTやMRIでは検出できない。高カルシウム血症によって二次的に高ガストリン血症を呈することがあるため、ガストリノーマの診

断には慎重を要する。インスリノーマは若年発症例が多く、約25%は成人前に発症する。低血糖に基づく臨床症状を呈するのは70%程度である。

d) 副腎皮質腫瘍

膵消化管神経内分泌腫瘍の検索の過程で偶然確認されることが多い。ほとんどは非機能性である。

e) 胸腺神経内分泌腫瘍

ホルモン産生はないのでCTなど画像診断でのみ検出できる。海外の報告では本腫瘍が発症するのはほぼ全例男性の喫煙者とされているが、日本人では発症者の1/3は女性であり、喫煙との関係も認められない。

f) 遺伝学的検査

臨床所見が不完全な場合には、確定診断に原因遺伝子の変異検索も行われる。MEN1では家族例の90%、散発例の50%にMEN1変異が認められる。

② MEN2

a) 甲状腺髄様癌

ほとんどの例では成人前に発症しているが、無症状で進行が緩徐であるため、診断時平均年齢は40歳代である。カルシトニンが鋭敏なマーカーとなる。健診などで指摘された高癌胎児性抗原(carcinoembryonic antigen: CEA)血症の原因検索の過程で見つかることも多い。

b) 褐色細胞腫

ほぼ全例が副腎原発で、悪性化しない。約30%は初診時にすでに両側に発症している。カテコールアミンはノルアドレナリン、アドレナリンの両方が高値を示す。

c) 遺伝学的検査

MEN2ではほぼ全例でRET変異を認める。

● 診 断

① MEN1

MEN1の臨床診断については、①副甲状腺機能亢進症、下垂体腺腫、膵消化管神経内分泌腫瘍のうち2つを認める場合、②前述3病変のうち1つを認め、かつ第一度近親者(親、子、同胞)にMEN1患者がいる場合、③前述3病変のうち1つを認め、MEN1に病的変異が同定された場合にMEN1と診断する。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、可能性の高い患者に対して積極的に検索を行う必要がある。特にMEN1を疑わせる所見としては、30歳以前の多腺性副甲状腺腫瘍(過形成)、再発する副甲状腺機能亢進症、ガストリノーマ(年齢を問わない)、若年のインスリノーマ、多発性または再発性膵島腫瘍、家族性副甲状腺機能亢進症などがあげられる。これらの症例では遺伝学

的検査による診断の確定が検討される。ただし変異が見つからないことがMEN1の否定にはつながらない。

② MEN2

表2のようにMEN2は臨床像によって亜型に分類され、この違いはRETの変異の位置によって規定される。甲状腺髄様癌の約30%はMEN2によるため、すべての甲状腺髄様癌患者に対してRET検索が推奨されている。甲状腺髄様癌の悪性度はMEN2の病型、すなわち変異の部位によって差があるため、海外の診療ガイドラインでは変異の部位によって遺伝子診断の時期と予防的甲状腺全摘術の施行時期を推奨しているが³⁾、これをそのままわが国に適用するのが適切かどうかはまだ検討の余地がある。

一方、褐色細胞腫のうち4～5%はMEN2によって生じていると推測される。40歳前の副腎原発例、両側性かつ良性例では、甲状腺髄様癌の検索や場合によってはRET検索を検討する。

● 治療

MENは腫瘍性病変であり、治療の基本は外科治療である。

① MEN1

a) 副甲状腺機能亢進症

手術時に腫大を認めない副甲状腺も将来的に過形成を生じる可能性が高いため、基本の術式は副甲状腺亜全摘術(3.5腺以上摘出)もしくは全摘術+前腕自家移植術である。わが国では後者が選択されることが多い。

b) 下垂体腺腫

機能性腺腫に対する治療は散発例と同様である。進行は緩徐であるため、正常下垂体機能や視神経への影響がなく、頭痛などもない非機能性腺腫では経過観察を行うことが多い。

c) 膵消化管神経内分泌腫瘍

機能性腫瘍は外科的に治療する。非機能性腫瘍が合併している場合が多いため、どの腫瘍が機能しているかの判断は重要であるが、これには選択的動脈内カルシウム注入試験による評価が必要となる。術式は腫瘍の位置と数によって症例ごとに検討される。小さい(径1～2cm以下)非機能性腫瘍では経過観察も妥当な選択肢である。ホルモン過剰症状に対して用いられる薬剤は散発例と同様である。遠隔転移があっても原発巣や肝転移巣の外科的切除は予後を改善する。放射線療法の効果は期待できない。進行例に対して分子標的薬のエベロリムスが最近保険収載された。

d) 胸腺神経内分泌腫瘍

外科的に切除するが、約半数の症例は診断時に

すでに遠隔転移をきたしている。転移例では従来の化学療法や放射線療法の効果は限定的である。

② MEN2

a) 甲状腺髄様癌

散発性髄様癌では甲状腺部分切除が行われることが多いが、MEN2の場合は甲状腺全摘術と周辺リンパ節郭清が必要であり、MEN2であるか否かの術前診断は極めて重要である。転移例に対しては、スニチニブや vandetanib などの分子標的薬の有効性が報告されているが、わが国ではまだ保険収載されていない。変異を有する患者の子に対する発症前予防的甲状腺全摘術については、国内で実施しているところはごく限られている。

b) 褐色細胞腫

外科手術が原則である。基本的にMEN2に伴う褐色細胞腫は悪性化しないため、腫瘍の摘出によって治療できることが多い。術前処置は散発例と同様である。

● 予 後

① MEN1

生命予後を左右するのは胸腺神経内分泌腫瘍および膵消化管神経内分泌腫瘍の悪性化である。副甲状腺、下垂体、良性膵内分泌腫瘍は生命予後には影響しないが、適切な治療が行われなければそれぞれの病変と産生ホルモンによるQOLの低下をきたす。

② MEN2

甲状腺髄様癌は10年生存率が90%を超える比較的悪性度の低い腫瘍であるが、一部は急速に進行して全身転移をきたし、不幸な転帰をとる。相対的にはMEN2Bの甲状腺髄様癌が最も悪性度が高い。リンパ節転移は比較的早期に認められるが、遠隔転移がなければ生命予後には影響しない。

褐色細胞腫は、腫瘍自体は良性であるが、診断されないままの例では腫瘍出血などを契機としたカテコールアミンクリーゼによって致命的な重症心不全をきたす例がある。

● 文 献

- 1) Brandi ML, et al. : Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 ; **86** : 5658-5671.
- 2) Sakurai A, et al. : Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan : establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012 ; **76** : 533-539.
- 3) Kloos RT, et al. : Medullary thyroid cancer : management guidelines of the American Thyroid Association. *Thyroid* 2009 ; **19** : 565-612.

A. 研究目的

本研究の目的は、若年期に発症し、生涯にわたって多数の臓器に病変が出現し、かつ病変の切除手術以外に根本的な治療・予防法のないMENについて、1) 診断・治療の標準化を実現し、2) 患者・家族が不安なく病気と向き合い生活できる医療体制と環境を整え、3) 根治療法のない本症の克服に向けた研究の基盤を整備する、ことにある。

具体的には以下の目標を実現することを目指している。

1) 診断・治療の標準化

- ・ 症例データベースのさらなる充実と既存データの更新: MEN1, MEN2それぞれ1,000例の登録をめざす。
- ・ データベースの解析と結果の公開: 特に欧米患者との差異に注目し、日本人患者の臨床的特徴を明らかにする。
- ・ 診断・治療指針の公開: 海外の知見や上記の解析結果を反映し、かつ日本の医療制度に即した診断指針、治療指針を作成し、関連学会と連名で公開する。
- ・ 作成した診断・治療指針の事後評価: 症例データベースの更新や新たな知見の蓄積、診断治療技術の進歩に沿って、作成した指針の再評価と改訂を継続的に行う。
- ・ 新規治療の評価: 最近の外科術式の進歩が予後や患者のQOLにどのように貢献したかを検証するため、同一の腫瘍に対する治療成績を術式ごとに比較検討する。また新規に保険収載となった薬剤の治療効果を客観的に評価するため、関連製薬会社とも連携をとりながら、該当症例の臨床経過を追跡する。

2) 医療体制および患者・家族支援体制の整備

- ・ 患者紹介フォーマットの作成と公開: 全国の医療者が本症患者を適切に診療できるよう、全国共通の登録・紹介フォーマットを作成し、関連学会や研究班のホームページにダウンロード可能な形で公開する。
- ・ 拠点病院によるネットワーク網の整備: 全国の各地区で本症の受け入れ可能病院をリストアップし、本研究班のホームページなどを通じて公開する。
- ・ 画像情報データベースの構築: 本症診療経験の少ない医師が診療における参考としたり、教育・啓発活動に有効に利用したりする目的で、本症患者のさまざまな画像検査情報を収集したデータベースを構築し、アクセス制限を設けた上で公開する。
- ・ 啓発活動: 本症および遺伝性疾患の認知を高めるべく、医療者や一般市民を対象としたシンポジウ

ムや公開講座を開催する。また多くの医療者、市民が目にすることができる印刷物を作成・配布する。本研究班のホームページからも研究成果を配信する。

- ・ 患者・家族の意識調査: 患者や家族、特に配偶者が抱える問題や将来についての考えを半構造化面接により明らかにし、今後の支援方針の参考資料を得る。
 - ・ 患者会活動の支援: 患者会自身による広報活動や他団体、海外の本症患者会との連携を支援する。
- ### 3) 疾患克服を目指した研究基盤整備
- ・ 遺伝子変異データベースの構築: 日本人患者で同定された原因遺伝子の変異、病原性の確定しない多型を収集し、データベースとして公開する。
 - ・ 生体試料収集および細胞株の樹立: 関連研究班との共同で、生体試料の収集を行うとともに、細胞株を樹立し、本症の発症原因究明や将来の治療薬開発の基盤を準備する。

B. 研究方法

上記研究目的に記載した個々の目標をいくつかのカテゴリーにまとめ、以下に具体的な研究方法を述べる。

①臨床データベースの解析、維持、更新

日本人患者の臨床的特徴と、わが国における診療実態を明らかにするため、先行研究から継続して全国の専門医に、学会や研究班ホームページ(<http://men-net.org>)を通じて症例登録を依頼した。メール、ホームページ等を通じて症例についての連絡があった場合、詳細な臨床情報を記入する登録フォーマットを送付し、個人識別符号によって匿名化されたデータの返送を依頼した。登録にあたっての記載項目はMEN1で256、MEN2で171にのぼる。

返送されたデータは信州大学に設置した独立のコンピュータに整理・保管し、このデータを櫻井、今井、内野、岡本、小杉、鈴木が項目を分担して解析を行った。

②診療指針の作成・公開・改訂

上記データベースで得られた日本人患者特有の臨床所見や海外からの論文報告の内容を反映させた本症の診断指針を作成するため、まず原案を研究班の全員で作成し、さらに日本内分泌学会臨床重要課題委員会による査読を受けて3回にわたる修正を行った。その上で、学会ホームページ上でパブリックコメントを求めた。

③診療ネットワークの充実と可視化

本症は病変が多臓器におよび、関与する専門医も

多分野にわたるので、全国の専門医に本症患者の受け入れ可否を調査し、集約的な診療が可能となる「ハブ&スポーク型」ネットワークを構築し、平成24年度中にホームページで公開する予定であった。全国をいくつかのブロックに分け、それぞれの地域で本症診療の中心となる拠点病院についてはすでに確保できている。より充実した体制整備を実現するために専門領域について患者を受け入れる準拠点病院については、個別病変の内科診療、外科診療、遺伝医療の受け入れの可否について追加調査を行っている。

また、本研究班が運営するサイトに問い合わせ欄を設け、診断や治療に苦慮する症例について、医療者が誰でも相談を投稿することができるようにして、専門的な情報の共有による診療への貢献を目指した。

④遺伝学的検査と機能解析の実施

日本人患者の遺伝子変異データベースを構築・維持するため、新規登録患者や血縁者に対する遺伝学的検査を推進している。該当者があった場合、当該施設において採血を行い、研究代表者の櫻井宛送付する。ここで規定のルールに基づいて試料に匿名番号が付与され、その上で研究分担者の内野が解析を行う。一部の試料は民間検査機関において解析する。MEN1症例については、直接シーケンス法によってMEN1遺伝子に変異が同定されない場合はMLPA法による検索、さらにCDKN1B、CDKN2C遺伝子の解析も行う。

⑤生体試料のバンキングと基礎研究の推進

独立行政法人医薬基盤研究所との連携により、患者の生体試料収集を進める。研究班員および研究班の呼びかけに応じて提供された試料を医薬基盤研究所で保管し、広く研究者に提供する。

⑥患者・家族を対象とした調査

子どもへの遺伝に関する情報伝達を、配偶者がどのように捉え、意味づけているかを明らかにする為に、協力の得られた患者の配偶者を対象に、半構造化面接による質的研究を行った。

⑦患者・家族支援、社会への発信

先行研究班から継続して患者・家族会と密な連携や支援を行っており、共通のホームページ運営や患者手帳作成を達成してきた。よりよい支援のあり方を患者の視点からも考え、意見を共有できるよう、平成24年度からは、患者・家族会の会員にも本研究班の研究協力者として加わっていただいた。

(倫理面への配慮)

臨床データの集積にあたっては個人情報保護に最大限の配慮をする必要があり、データはすべて一定のルールのもとに各施設で匿名化したのちに研究

代表者のもとに集約するように定めた。本研究の内容については、研究代表者が所属する信州大学医倫理審査委員会に対して以下の倫理審査申請を行い、すべて承認を得ている。

- ・ 「日本人における多発性内分泌腫瘍症1型および2型の自然経過、診断・治療実態に関する疫学研究」、受付番号1057、平成20年2月5日付承認、平成23年3月8日継続承認
- ・ 「MEN1 遺伝子変異を認めない多発性内分泌腫瘍症1型患者におけるCDKN1BおよびCDKN2C遺伝子変異の解析に関する研究」、受付番号284、平成21年11月10日付承認
- ・ 「多発性内分泌腫瘍症1型およびその類縁疾患の原因遺伝子の変異解析」、受付番号318、平成19年6月6日付承認、平成23年4月5日継続承認
- ・ 「多発性内分泌腫瘍症の診療実態調査」、受付番号1854、平成23年11月8日付承認

C. 研究結果

上記研究目的に記載した個々の目標について、平成24年度中に以下の成果を得た。

①臨床データベースの解析、維持、更新

- ・ MEN1 582例、MEN2 516例の詳細な臨床情報を収集し、登録した。
 - この症例数は、MEN1はフランス・ベルギー両国の研究者によるデータベースに次いで世界第2位、MEN2は世界最大の規模であり、登録される内容も詳細であることから、本症の臨床像を把握するための貴重な資料となっている。また、海外のデータベースは多数構築されているが、アジア人患者を対象としたデータベースは本研究班のものが唯一であり、臨床像の人種差に関する比較検討、診療実態や治療成績の比較を行う上でも不可欠な資料といえる。また、本データベースの構築と運営方法については、海外の研究者も関心を示しており、平成25年度には英国で同様のシステムを稼働させるべく共同研究を進める予定となっている。
- ・ 登録データの解析により日本人患者の臨床的特徴を明らかにした。
 - これらの成果は平成24年度中に数編の英語論文として報告した(本報告書「研究成果の公表」参照)。これらの中にはMEN1のインスリノーマが若年者に多発するが、看過されて診断に時間を要している患者が多いこと、男性特異的と考えられていた胸腺腫瘍が女性にもみられることなど、これまでの欧米からの報告では十分に認