

識されていないか、欧米患者と明らかに臨床的特徴が異なることを明らかにしたものもあり、本症患者の診断やサーベイランスのあり方の再考を必要とする重要な知見を含んでいる。

## 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した。この指針は日本内分泌学会臨床重要課題委員会による査読とパブリックコメントを経て、「多発性内分泌腫瘍症診断の手引き」として平成24年9月に公開した。
  - この指針は診断基準を示すとともに、個別の病変から本症を効率的に診断するためのフローチャートを提示しているのが特徴で、これは海外を含めて初めての成果である。本症の診断については、本症を十分に認知していない医師においては患者に対する必要な検索が行われず、診断がなされないままになってしまい、一方で本症の可能性が低い患者に対して本症を疑った検索を行うことは、非効率的であり患者にとっても無駄な負担となる。本研究班が作成・公開した診断フローチャートは、本症を疑うべき患者を効率的に抽出し、かつ無駄なく検索が進められるように配慮したものであり、本症の診療経験に乏しい医師でも適切な評価が行えるものである。これにより、本症患者のより早期での診断だけでなく、リスクのある血縁者への早期のアプローチも可能となる。
- 2012年に米国内分泌学会の学会誌に発表されたMEN1診療指針に、本研究班の解析で判明した知見の一部を反映させた。
  - 上記指針(J Clin Endocrinol Metab 97: 2990-3011, 2012)の執筆には、研究代表者の櫻井が非欧米圏で唯一の著者として参画した。これまでのMENに関する知見は欧米白人のデータがほとんどであったが、今回の指針に日本人患者の特徴を一部ではあるが反映できたことは、海外においてもこれまでの診療のあり方を検証する機会となったとともに、日本人を含むアジア人患者の診療において参照すべき知見として国際的にも大きな意義を持つ。

## ③診療ネットワークの充実と可視化

- 全国を網羅する診療ネットワークの基盤構築を進めた。
  - 本症の診療基盤となる医療機関として、札幌医科大学(北海道地区,平成25年度以降稼働予定)、福島県立医科大学(東北地区)、東京女子医科大学(関東地区)、信州大学(北信越地区)、名古屋

屋大学(中部東海地区)、京都大学(近畿地区)、高知大学(中四国地区)、野口病院(九州地区)を選定した。これらの医療機関には本症の内科・外科診療に精通した医師が複数おり、遺伝医療対応も可能である。今後は、都道府県単位で本症患者を受け入れ可能な準基幹病院をリストアップし、全国どこに居住しても標準的な本症の診療が受けられる体制を完成させる必要がある。

## 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した。
  - すでに遺伝学的検査を実施済みの患者の遺伝情報を収集するとともに、新たな登録患者や検査未実施の患者に対する遺伝学的検査を積極的に推進し、データベース登録患者における遺伝学的検査実施率は約80%に達した。これまでにMEN1遺伝子で約80種類、MEN2のRET遺伝子で20種類の変異を同定し、特にMEN1では過去に報告されていない病的変異も累計で9種類同定した。MEN1における病的意義の不明なミスセンス変異に対しては、独自のタンパク安定性解析によりその病原性を明らかにし、論文報告を行った。
- ウェブ投稿欄とメーリングリストによって診断治療に苦慮する症例の診療を支援した。
  - 平成24年度に診療ネットワークが成果を挙げた症例を提示する。A県B市民病院内分泌内科の医師から低血糖発作を主訴とする若年女性の診断・治療について、MENの診療経験豊富な医師の意見を募る相談が寄せられた。メーリングリストで診断・治療についての複数の意見が専門医から寄せられ、それに従ってB市民病院で診断をすすめ、また本研究班を通じて遺伝学的検査を実施し、MEN1変異も同定された。手術治療はB市民病院からMEN手術経験の豊富なC大学病院へ紹介され実施された。治療終了後は紹介元のB市民病院へ戻り経過観察されている。

## ⑤生体試料のバンキングと基礎研究の推進

- 患者から提供された試料から細胞株を樹立した。
  - 信州大学において患者から提供された末梢血より細胞株を樹立した。これを医薬基盤研究所に提供することとし、現在搬送の手続きを進めている。平成25年度前半には約20症例のリンパ球細胞株を広く研究者に提供できる予定である。本研究班のデータベースに登録された遺伝子型と詳細な臨床情報が付随した生体試料を用いた基礎研究は、本症の病態解明、創薬の研究に非

常に有用な研究資源といえる。平成 25 年度にはさらに提供可能試料を増やし、さまざまな遺伝子型を有する生体試料を用意する。

#### ⑥患者・家族を対象とした調査

- 協力の得られた配偶者の「考え」「気持ち」の 42 のカテゴリーを検討した結果、遺伝情報伝達という現象の構造とプロセスを把握する為の 4 つの枠組み、1) 遺伝情報を伝えるべきという「考え」が勝るが、不安やもやもやした「気持ち」は継続、2) 遺伝に関する情報伝達と子どもが遺伝子検査を受けることに対するプラス面・マイナス面および気がかりな点、3) 配偶者と患者との間の「考え」や「気持ち」の差、4) 伝達後にはすっきりとした気持ちになりながらも残る不安や心配、が明らかになった。

➤ 配偶者は、遺伝情報は伝え遺伝子検査を受けるべきという「考え」がある一方で、「気持ち」の面では不安を抱えていた。遺伝カウンセリングでは、表面的に不安はない様子に見えたとしても、実際には不安やもやもやした「気持ち」がある可能性も考えて、共感的理解を中心とした遺伝カウンセリングを行う必要があると考えられる。また情報伝達や遺伝子検査を受けることについてのプラス面・マイナス面の内容についての「考え」を深め、充実化させることにより、親としての子どもへの情報伝達全体に対するそれぞれの「考え」「気持ち」を整理する場を提供する必要がある。さらに、残る不安や心配に対して、不安が増大した際には、いつでも来談できるような環境を整えておくことも重要である。

#### ⑦患者・家族支援、社会への発信

- 患者・家族会との密な連携や支援を継続した。
  - 第 36 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（2012 年 6 月、信州大学）の市民公開シンポジウムにおいて、本症および本研究班の活動について紹介した。
  - 日本家族性腫瘍学会が主催する「家族性腫瘍セミナー」（2012 年 8 月、京都大学）で、MEN1 をテーマにとりあげセミナーを共同開催した。約 100 名の参加があり、患者・家族会代表の方々に講演をしていただくとともに、グループワークのディスカッションにも加わっていただいた。
  - 患者・家族会の年次総会に参加し、本症の診断治療における最近の動向を紹介した。
  - 本症を紹介するリーフレット（A4 両面、三つ折）を作成し、医療機関等に配布した。

#### D. 考察

MEN は多数の臓器の定期検査や治療を要し、もともと患者の負担が大きい疾患であるが、標準的な診断・管理・治療法が確立しておらず、また医療者における認識も不十分であるため、多くの患者は病状が進行してから診断されているのが実情である。診断・治療の遅れは治療成績や生命予後をさらに悪化させ、長期にわたる治療のために患者や家族により大きな時間的、経済的、社会的負担を強いることになる。罹患者は 30 歳代から 50 歳代が多く、就労の中断など社会的な人的資源の喪失にもつながっている。

患者頻度が低く、エビデンスレベルの高い関連論文もほとんどない MEN 診療の標準化を達成するためには、可能な限り詳細で正確な臨床情報を多数集積することが求められるが、本研究班では関連学会の協力のもと、世界最大級の MEN 臨床データベースを構築した。解析結果は MEN1 についてはすでに論文発表し国内外から多くのコメントや問い合わせが届き、またこの結果の一部は今年度に米国内分泌学会の学会誌である Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism に発表された MEN1 診療ガイドラインにも反映された。研究代表者はこのガイドライン執筆に共著者のひとりとして参画した。ただし、海外から公開される診療ガイドラインの内容は、検査や治療において、日本の医療体制に則していない部分や、日本の専門家の共通認識とは異なっている部分も存在する。こうした状況は一般臨床医の混乱と招きうるものであり、今後の課題としては、診断アルゴリズムと同様の、わが国の実情に即した治療アルゴリズムがあげられる。ただし、治療に関しては診断以上にエビデンスに乏しく、かつ海外で一般化している治療法がわが国の医療制度の中で実施できないものも少なくない。そうした中で日本の実情に即した指針を提示するためには、現在のデータベースのさらなる拡張とともに、同一患者を経時的追跡したデータの蓄積が必要となる。本研究班で構築したデータベースは毎年の更新を念頭に入れて作成されており、将来的なエビデンスの確立のために極めて大きな威力を発揮できるものと言える。

海外で報告されている MEN の罹病率を日本人にあてはめれば、MEN1 および MEN2 の患者は全国でそれぞれ 3,000-4,000 人程度いると予測される。本研究は疫学調査ではないため、罹病率に関する情報は得られないが、現在でもまだ診断に至って

いない本症患者は少なくないと考えられ、本研究班の作成する診療アルゴリズムや、継続的に行ってきたさまざまな啓発活動により、今後患者の診断効率が向上することが期待される。

稀少疾患では診療の拠点となる医療機関を明確にし、その他の医療機関との間でのネットワークを密にすることによって、全国のすべての患者が均一かつ高度な医療サービスを受けられるよう体制を整備する必要がある。MENにおいても、拠点となる医療機関を中心とした地域ごとのネットワーク整備が必須である。この課題については順調に準備を進めることができ、平成25年度中には稼働を開始できる見込みである。

#### E. 結論

本研究班では日本内分泌学会をはじめとした関連学会の支援を受け、世界最大級のMEN臨床データベース構築、遺伝子解析の推進を順調に遂行し、診断の手引きを公開した。データベースの解析は数編の原著論文として報告し、その内容の一部は海外で公開された診療指針にも反映された。今後は患者の経過を長期的に追跡し、長期予後を明らかにしていくとともに治療アルゴリズムの作成が課題である。

#### F. 健康危険情報

該当なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Uruno T, Horiuchi K, Miyauchi A, Imamura M: Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. Clin Endocrinol(Oxf) 76:533-539, 2012.
- 2) Sakurai A, Yamazaki M, Suzuki S, Fukushima T, Imai T, Kikumori T, Okamoto T, Horiuchi K, Uchino S, Kosugi S, Yamada M, Komoto I, Hanazaki K, Itoh M, Kondo T, Mihara M, Imamura M: Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of a database of MEN

Consortium of Japan. Endocr J 59: 859-866, 2012.

- 3) Yamazaki M, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Uruno T, Horiuchi K, Sato A, Miyauchi A, Imamura M, Sakurai A: Delay in the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1: typical symptoms are frequently overlooked. Endocr J 59: 797-807, 2012.
- 4) Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling P, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML: Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Clin Endocrinol Metab 97: 2990-3011, 2012.
- 5) Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu S, Sano K, Tsukada T, Sakurai A: Novel splice mutation of the MEN1 gene identified in a patient with primary hyperparathyroidism. Endocr J 59: 523-530, 2012.
- 6) Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu S, Tsukada T, Sakurai A: Application of an intracellular stability test of a novel missense menin mutant to the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1. Endocr J 59: 1093-1098, 2012.
- 7) Hanazaki K, Sakurai A, Munekage M, Okabayashi T, Imamura M: Effective perioperative management of MEN1-associated insulinomas. Arch Surg 147: 991-992, 2012.
- 8) Enomoto Y, Enomoto K, Uchino S, Shibuya H, Watanabe S, Noguchi S. Clinical features, treatment, and long-term outcome of papillary thyroid cancer in children and adolescents without radiation exposure. World J Surg 36:1241-1246, 2012.
- 9) Iihara M, Suzuki R, Kawamata A, Horiuchi K, Okamoto T: Thoracoscopic removal of mediastinal parathyroid lesions: selection of surgical approach and pitfalls of preoperative and intraoperative localization. World J Surg 36: 1327-1334, 2012.
- 10) Imai T, Sakurai A, Uchino S, Okamoto T, Suzuki S, Kosugi S, Kikumori T, MEN Consortium of

- Japan: High penetrance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2 caused by germline RET 634 mutation in Japanese patients. *Eur J Endocrinol* in press.
- 11) Takeda A, Sakurai A, Imoto S, Nakamura H: Parasitic leiomyomas after laparoscopic-assisted myomectomy in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Obstet Gynaecol Res* in press.
  - 12) Horiuchi K, Okamoto T, Iihara M, Tsukada T. An analysis of genotype-phenotype correlations and survival outcomes in patients with primary hyperparathyroidism caused by multiple endocrine neoplasia type 1: the experience at a single institution. *Surg Today* in press.
  - 13) 櫻井晃洋, 永村優央子, 山崎雅則, 島津智子, 佐野健司, 塚田俊彦: MEN1遺伝子に同定された塩基置換: 変異か多型か? *日本内分泌学会雑誌* 88 suppl: 90-94, 2012.
  - 14) 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム: これまでの成果と今後. *家族性腫瘍* 12: 2-6, 2012.
  - 15) 内野眞也, 伊藤亜希子, 渡邊陽子, 脇屋滋子, 首藤茂, 野口志郎: 国内における多発性内分泌腫瘍症(MEN)の遺伝学的検査の現状と新しい治療法. *家族性腫瘍* 12: 7-11, 2012.
  - 16) 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.
  - 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.
  - 18) 角田ますみ, 鈴木眞一, 中野恵一, 福島俊彦, 緑川早苗, 野水整, 竹之下誠一: がん治療における家族性腫瘍と遺伝カウンセリング. *家族性腫瘍* 12: 39-42, 2012.
  - 19) 内野眞也, 丸田淳子, 伊藤亜希子, 野口志郎: 甲状腺癌の臨床と穿刺吸引細胞診・遺伝学的検査. *医療と検査機器・試薬* 35: 347-353, 2012.
  - 20) 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症1型. *内科* 109: 1335-1336, 2012.
  - 21) 菊森豊根, 今井常夫: 多発性内分泌腫瘍症2A型. *内科* 109: 1337-1338, 2012.
  - 22) 今井常夫: 特集によせて: 内分泌外科稀少疾患の日本の現状把握と診療指針の作成. *日本外科学会雑誌* 113: 350, 2012.
  - 23) 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム. *日本外科学会雑誌* 113: 351-355, 2012.
  - 24) 鈴木眞一: 多発性内分泌腫瘍症1型集計結果. *日本外科学会雑誌* 113: 356-361, 2012.
  - 25) 内野眞也: 多発性内分泌腫瘍症2型集計結果. *日本外科学会雑誌* 113: 362-367, 2012.
  - 26) 内野眞也: 家族性副甲状腺機能亢進症の診断と外科的治療. *日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌* 29: 189-192, 2012.
  - 27) 櫻井晃洋: MEN1に合併する膵消化管内分泌腫瘍. *日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌* 29: 225-229, 2012.
  - 28) 鈴木眞一: 「遺伝性腫瘍」多発性内分泌腫瘍症. *日本癌治療学会誌* 47: 483-485, 2012.
  - 29) 内野眞也, 野口志郎, 小島俊男: 家族性非髄様甲状腺癌の全ゲノム解析. *ホルモンと臨床* 59: 73-78, 2012.
  - 30) 櫻井晃洋: 膵・消化管NETの疫学. *臨床外科* 67: 290-294, 2012.
  - 31) 櫻井晃洋: 膵・消化管NETの疫学. *臨床外科増刊号* 67: 290-295, 2012.
  - 32) 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症の診断と治療. *からだの科学* 275: 136-140, 2012.
  - 33) 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症. 門脇孝, 下村伊一郎(編), 代謝・内分泌疾患診療最新ガイドライン, pp. 311-314, 総合医学社, 東京, 2012.
  - 34) 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症. 成瀬光栄, 平田結喜緒, 島津章(編), 内分泌代謝専門医ガイドブック 改訂第3版, pp. 282-284, 診断と治療社, 東京, 2012.
2. 学会発表
    - 1) Sakurai A, Imai T, Kikumori T, Horiuchi K, Okamoto T, Kosugi S, Suzuki S, Uchino S, Yamada M, Katabami T, Igarashi T, Iwatani T, Miya A, Komoto I, Miyauchi A, Imamura M: Insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. 15th International Congress of Endocrinology Firenze, Italy, May 5-9, 2012.
    - 2) Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu S, Sano K, Tsukada T, Sakurai A: Confirmation of

