

厚生労働科学研究費補助金

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

MEN2 の褐色細胞腫の臨床像に関する研究

研究分担者 氏名 今井常夫 所属 名古屋大学 乳腺・内分泌外科 役職 講師

研究要旨

MEN2 の褐色細胞腫 214 例の性別・発症時期・発症年齢・手術時期・手術年齢・手術術式・手術回数・病理結果・悪性所見の有無などについて、昨年度集計した登録データを再確認・分析し、診断治療指針作成の資料とした。文献による海外からの症例集積コホート研究を集積し、今回集積したデータとの類似点・相違点などを分析した。MEN2 では悪性褐色細胞腫の心配は少ないものの、両側褐色細胞腫の頻度は高く、両側副腎全摘術後の副腎不全の発症予防・管理を含めて褐色細胞腫に関連する医療の介入が終生必要であると結論づけた。

A．研究目的

MEN2 における褐色細胞腫の本邦における発症頻度、治療実態、予後などの全国規模の集計データを解析し、日本人の MEN2 褐色細胞腫の診断・治療に役立つ診断治療指針を作成する。

B．研究方法

MEN コンソーシアムで集計したファイルメーカーのデータのうち、MEN2 における褐色細胞腫に関するデータを集計・分析した。連結可能匿名化番号をもとに、個別に問い合わせでデータを確認・正確なものとした。キーワードサーチによる文献検索を行い、構造化抄録の作成、診断治療指針の作成を行った。（倫理面への配慮）

登録に際し、患者氏名、カルテ番号など個人を特定できる情報は施設外へ持ち出し禁止とし、連結可能匿名化番号で管理した。

C．研究結果

MEN2 の登録症例 495 例のうち褐色細胞腫有りは 214 例（43%）であった。褐色細胞腫と診断が確定された年は一番古いものは 1963 年で 1970 年代までが 10 例、1980 年代が 41 例、1990 年代が 88 例、2000 年以降が 72 例、不明 3 例であった。診断確定時の年齢は 20 才以下が 14 例でもっとも若いものは 15 才で診断されていた。20 才台が 59 例、30 才台が 38 例、40 才台が 48 例、50 才台が 30 例、60 才台が 12 例、71 才以上が 8 例で最高

年齢は 85 才であった。215 例のうち手術治療を受けていたものは 181 例で、初回手術時の年齢は 20 才以下が 11 例、20 才台が 55 例、30 才台が 37 例、40 才台が 39 例、50 才台が 23 例、60 才台が 12 例、71 才以上が 4 例で最高年齢は 85 才だった。褐色細胞腫が有るものの手術無しで経過観察されているものは 25 例、手術の有無が不明は 8 例だった。褐色細胞腫手術は、片側副腎のみの手術は 73 例で両側副腎手術を受けているものは 104 例だった。両側性のうち同時に両側手術を受けたものが 73 例、異時的に受けたものが 31 例であった。術式が判明している 135 例中、経後腹膜開放手術が 34 例、開腹による開放手術が 53 例、腹腔鏡手術が 46 例であった。2 回以上の褐色細胞腫手術を受けたものが 29 例あった。今回集計した褐色細胞腫の中で明らかに悪性褐色細胞腫と診断された症例は 1 例のみであった。

文献検索でヒットした文献から、ガイドラインに重要と考えられる文献を選択し、構造化抄録を作成した。構造化抄録を作成した文献データと、今回集計したデータをもとに診断治療指針を作成した。

D．考察

今回の集計では MEN2 における褐色細胞腫発症年齢は 15 才から 85 才まで幅広く、20 才台と 40 才台がピークとなる分布を示した。海外からの報告でも褐色細胞腫初回手術時の平均年齢は 30 才台であり、初回治療後 40 年以上にわたって褐色細胞腫の再発および

両側副腎全摘を受けた場合は副腎不全の発症に注意することが重要であると考えられた。今回の集計で褐色細胞腫が死亡とおそらく関連していると推察されるものが6例(3%)あり、その年齢中央値は40才と若年であった。MEN2に発生する褐色細胞腫は、悪性褐色細胞腫である確率は低い(1%未満)ものの、カテコラミン過剰による褐色細胞腫関連死亡をひきおこさないこと、両側副腎全摘術後の副腎不全による死亡を回避することが重要である。

E. 結論

MEN2と診断された場合、褐色細胞腫発症あるいは副腎全摘術後の経過観察を終生必要とする。

F. 健康危険情報(総括研究報告書にてまとめて記載)

G. 研究発表

1. 論文発表

病理と臨床 第29巻 711-717 2011年

Endocrine J 第58巻 269-277 2011年

World J Endocrine Surg 第3巻 112-115

2011年

2. 学会発表

第84回日本内分泌学会学術集会 口演発表 2011年4月23日 本邦多発性内分泌腫瘍症2型における褐色細胞腫の特徴

MENコンソーシアムのデータ解析報告 今井

常夫, 他.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む.)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

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」に関する研究
分担研究報告書

MEN1 の膵消化管内分泌腫瘍の診療指針作成に関する研究

分担研究者 今村正之 関西電力病院 学術顧問

研究要旨

多発性内分泌腫瘍症 1 型（MEN 1 型）患者に発生する膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）は比較的緩徐に悪性化していくが、本質的に転移性で、悪性腫瘍として対処しなければならない。肝転移を来すと治療は困難となる。MEN 1 型患者の予後を規定する最大の因子は肝転移である。肝転移の治療としては肝切除術とともに、動脈塞栓療法などの局所治療や全身的抗腫瘍薬治療がおこなわれる。分子標的薬の効果も国際的に臨床研究で確かめられている。NET 診療の標準化が国際的に進んでいて、米国や EU でいくつかの診療治療指針が作成されているが、その中には本邦で使用を認められていない重要な診断薬や治療法が、取り入れられている。それらについては、本邦での早急な認可が要望される。わが国の現状に即した診療指針を作成するためにデータの収集と解析を行った。

A. 研究目的

本邦での膵・消化管 NET の研究と臨床は国際的に高い水準にあり、早期発見と早期治療も専門施設では実施されている。機能性 NET の診療に関しては、私たちのグループを中心にして本邦での診療は質において国際的に高い評価を受けている。しかし、非機能性 NET の治療法、特に肝転移の治療に関しては、治療法の選択が制限されていて、国際的に遅れをとっている。膵に発生する NET は肝転移を来す率が高いが、膵切除をどの程度にするかについて、国際的にもコンセンサス形成が遅れている。膵全切除術をすれば膵 NET は根治できるが、切除後の患者にインスリン投与が必須となり、生活の質の低下が懸念されるためである。一方、分子標的薬の有効性も示されてきた。患者の健康維持に益する NET 診療指針の作成に益する基礎データを収集し整理して、本邦の患者に益するデータをまとめて、診療治療指針を作成することが目的である。

B. 研究方法

本邦の膵・消化管 NET 診療と研究を専門と

する臨床医師と病理医、予防医学医、遺伝医学医、コンサルタントなどが集まり患者本位の診療指針作成に向けて、国際的論文と研究発表の成果を収集し、検討し、評価して、本邦の患者に有益なガイドライン作りを行った。そして、それを学会で評価して頂き、さらに患者代表の評価を受けることとしている。

C. 研究結果

これまでに国際的に評価しうる論文を収集し検討し、診療指針の作成を行った。さらに本邦での診療現場から生まれた成果も分析し、国際的学会で発表している。その際、海外の医師たちとも交流して、情報を収集している。それらの経験と論文調査の成果を持ち寄り、討論し、論文として発表し、啓蒙活動と原著論文を発表した。

D. 考察

本邦での NET 研究と診療の水準は比較的高く、国際学会での評価も高い。欧米では診療上の制限のために、治療法や検査法の制限を受けるが、幸い本邦では比較的医師の自由

裁量が生かされた診療がなされている。一方、我が国で認められていない診断法や治療薬があり、本邦の患者がその恩恵を受けられていないことも明らかとなっている。それらをまとめて、NET患者の十分な治療体制を構築する必要がある。

E. 結論

本邦 MEN 1 型患者の診療に益する膵・消化管 NET 診療指針を作成したい。根治的切除のための診断法の手順、外科的切除術の適応と手技を整理しつつある。遠隔転移に対する治療法が大きな課題であるが、現在本邦で使用できる抗腫瘍薬が全くない現状を少しでも早く打開したい。海外のガイドラインに盛り込まれている検査法、診断薬、治療薬の有用性について、本邦での検証を進めて、本邦への導入を促進したい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

英文論文

- 1) Imamura M. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4519 - 4525
- 2) Imamura M., Komoto I, Ota S, Hiratsuka T, Kosugi M, Doi R, Awane M, Inoue N. Biochemical curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type-1 patients. *World J Gastroenterol* (in press)
- 3) Ito T., Sasano H., Tanaka M., Osamura R.Y., Sakai I., Kimura W., Takano K., Obara T., Ishibashi M., Nakao K., Doi R., Shimatsu A., Nishida T., Komoto I., Hirata Y., Nakamura K., Igarashi H., Jensen RT., Wiedermann B., Imamura M.: Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J. Gastroenterol.* 45:

234-243, 2010

和文論文

- 1) 今村正之, 栗根雅章, 井上直也, 滝 吉郎. PNET に対する最近の外科診療. 胆と膵 2011, 印刷中
- 2) 今村正之, 滝 吉郎. 膵内分泌腫瘍診療の最近の動向. 腫瘍内科 2011; 7: 181-183

国際学会発表

- 1) Imamura M. Resection surgery for gastrinomas in patients with MEN 1. 12th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia. Gubbio, Italy, September 16-18, 2010
- 2) Imamura M. Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors (NET). Educational Lecture. The 9th Meeting of Asian Clinical Oncology Society Gifu, Japan (第9回アジア臨床腫瘍学会 教育講演) 岐阜市 August 25-27, 2010
- 3) Imamura M. Changing clinical practice for pancreatic neuroendocrine tumors. IAP Symposium 2. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society. 2010. Fukuoka, Japan, 7.11, 2010

国内学会

- 1) 河本泉, 太田秀一, 今村正之など: 膵消化管内分泌腫瘍の診断と術式選択の工夫. 第110回日本外科学会総会: 名古屋市, 2010年4月8~10日
- 2) 河本泉, 山根佳, 今村正之など: 膵内分泌腫瘍の術式選択における私たちの工夫. 第22回日本内分泌外科学会総会: 吹田市, 2010年6月11日~12日
- 3) 河本泉, 今村正之, 平塚拓也 等: 膵消化管内分泌腫瘍の病理診断と治療方針の検討. 日本消化器病関連学会週間: 横浜市, 2010年10月13~16日

4) 河本泉, 山根佳, 今村正之など: 膵消化管
内分泌腫瘍に対する術式選択の工夫-根
治性と機能温存を考慮して-.第 72 回日

本臨床外科学会総会: 横浜市, 2010 年 11
月 21 ~ 23 日

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

MENの遺伝子解析に関する研究

研究分担者 氏名 内野 眞也 所属 医療法人野口記念会野口病院 役職 外科部長

研究要旨

MEN診療指針の策定に向けたデータバンク構築にあたり、当院は遺伝学的検査実施施設としてMEN1遺伝子およびRET遺伝子の遺伝学的検査を実施した。本研究グループ（MENコンソーシアム）参加施設からの23年度依頼検査は、MEN1遺伝学的検査17例（発端者診断8例、保因者診断9例）、RET遺伝学的検査27例（発端者診断9例、保因者診断18例）であった（2012年1月20日現在）。このうちMEN1遺伝子変異を9例（53%）、RET遺伝子変異を11例（41%）に認めた。当院症例においても同様に両遺伝学的検査を実施し、MEN 2の2例について新たにデータ登録を行った。データ登録後は、経過観察・追跡調査に伴う登録情報の定期的更新により、データ管理を行った。また、本研究を通して検査精度や検体品質管理について見直し、当院遺伝子検査室における検査体制のさらなる充実に努めた。

A．研究目的

本研究では多発性内分泌腫瘍症（MEN）1型および2型症例のデータ集積を目的とし、MEN1遺伝子およびRET遺伝子の遺伝学的検査の実施、MEN 1あるいはMEN 2と判明した当院症例のデータ登録、経過観察・追跡調査に伴う登録情報の更新、他施設に対する本研究グループ参加協力の働きかけを行った。

B．研究方法

当院症例においては遺伝カウンセリングを施行し、同意を得た後、採血、連結可能匿名化を行った上で、遺伝学的検査を行った。MEN1遺伝学的検査では、MEN1遺伝子のDexon 2-10のシーケンス解析を実施し、症例によってはMLPA法による大規模欠失の検索も行った。RET遺伝学的検査では、RET遺伝子のDexon 10, 11, 13-16のシーケンス解析を実施した。これら遺伝学的検査を実施した当院症例のうち、MEN 1あるいはMEN 2と確定した症例についてはデータベースへの登録を行った。MENコンソーシアム参加施設より依頼を受けたMEN1遺伝子あるいはRET遺伝子の遺伝学的検査は次のような流れで実施した。検体到着後、検体および検査内容の確認、依頼元医師へ連絡し、検体および検査内容の照合、連結可能匿名化、遺伝子解析、解析終了後、依頼元医師への解析終了の連絡および結果報告書類の郵送。

依頼元医師への結果報告は書面にて行い、解析結果報告書とシーケンスデータを簡易書留にて郵送した。

（倫理面への配慮）

当院症例を対象とした遺伝学的検査は、遺伝カウンセリングを実施し、文書にて同意を得た上で行った。採血後、連結可能匿名化を行うことで、個人情報を保護し、遺伝情報の結びつけは患者への結果説明時のみに行った。遺伝情報は院内のネットワークとは切り離されたスタンドアローンのパソコンにおいて、遺伝子検査に携わるスタッフのみで管理した。パソコンは施錠可能な室内に設置している。

MENコンソーシアム参加施設より依頼を受けた検査についても、検査開始にあたりまず検体の連結可能匿名化を行った。遺伝情報の管理については、当院症例対象の遺伝学的検査と同様である。依頼元医師へは必ず書面にて結果報告を行うこととし、簡易書留にて遺伝学的検査結果の報告書を郵送した。また郵送の際は、医師、検査担当者、レジストラーにより慎重に報告書の確認を行った。

C．研究結果

今年度で新規でデータ登録を行った症例を含めたMEN 1の49例、MEN 2の86例のデータ管理を行い、現在、追跡調査および登録情報の更新を行っている。

他施設からの依頼検査に対する対応(検体受付,検査,報告書の郵送)について検討し,今年度は特に当院独自の報告書フォーマット作成に力を入れた.

D. 考察

当院症例を対象とした検査,他のMENコンソーシアム参加施設からの依頼検査,ともに問題なく順調に解析・報告が行えた.

検査の実施にあたり,苦慮した点は結果の報告方法である.検体や解析データの取り違えの防止,依頼元医師において解釈しやすく,患者にも理解しやすいよう視覚的に捉えやすい書類作成を行うため,下記のような工夫を加えた.

結果報告の形式について

結果報告書および解析領域全てのシーケンスデータを郵送した.結果報告書には,依頼元施設において付けられたIDおよび当院での解析番号,受領日,依頼元医師名,検体の種類,解析方法,解析結果を記載した.解析結果の項目には,HGMDやNCBIの変異表記法に基づいた変異の記載,変異の解説(場合によっては図解を追記),polymorphismの説明を載せた.遺伝子に何らかの変化がみとめられた場合は,必ず当院の過去データとの比較及びNCBIやHGMDなどのデータベースを用いた調査を行い,変異かどうか慎重に解釈・評価した上で,結果を報告した.

またシーケンスデータを同封することで,当院と依頼元医師の双方でデータを確認し,解析の正確性,解析結果の評価の的確性を検討できるようにした.このシーケンスデータには手書きで変異箇所に説明を加えるなどし,視覚的に捉えやすくした.

郵送時の注意点について

同一家系で複数症例の検査を実施した場合は,症例ごとに書類梱包を行った.同一の施設より短期間に複数の検査依頼があった場合には,結果報告書の送付日程をずらすようにした.いずれの場合も配達記録が残るよう簡易書留にて郵送した.

このように,解析結果を双方で検討および照合できるよう報告書を作成し,発送方法も工夫することで,依頼元施設と当院における検体や解析データの取り違えが起らぬよう留意した.

遺伝情報を取り扱う施設として,遺伝子解析データの管理や開示方法には,慎重な対応が必要とされる.

E. 結論

今後もMEN1およびRET遺伝学的検査のデータ集積および分析を継続していく.また,検査精度管理や検体品質管理について検討し,検査体制のさらなる充実に努めたい.

F. 健康危険情報(総括研究報告書にてまとめて記載)

G. 研究発表(2011.04.01~2012.03.31発表)

1. 論文発表

英語論文

1. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, et al., Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in Japan: Establishment and Analysis of a Multicentre Database.: Clin Endocrinol (Oxf) 76: 533-539, 2012.

日本語論文

1. 内野真也,【IX. 多発性内分泌腺腫瘍症(MEN) 多発性内分泌腺腫瘍症の検査・診断と治療】MEN1,日本臨床 2011;69(増刊号2 内分泌腺腫瘍-基礎・臨床研究のアップデート-): 686-689
2. 内野真也,特集 MEN コンソーシアム MEN 2 の現状,内分泌外科 2011;28(1):12-16
3. 内野真也,【神経内分泌腫瘍の遺伝子変異と分子標的治療】甲状腺髄様癌における RET 遺伝子変異,病理と臨床 2011;29(5):486-490
4. 内野真也,特集 甲状腺・副甲状腺疾患の診療-最近の話題 甲状腺髄様癌と RET 遺伝子,JOHNS 2011;27(7):977-980

2. 学会発表

1. 内野真也,遺伝医療としてのMEN(多発性内分泌腺腫瘍症)国内におけるMENの遺伝子診断の現状と新しい治療法,日本遺伝カウンセリング学会(1347-9628)32巻2号 Page41(2011.5)
2. 伊藤亜希子,内野真也,渡邊陽子,脇屋滋子,首藤茂,野口志郎,当院における先進医療の取り組み,日本遺伝カウンセリング学会(1347-9628)32巻2号

- Page64(2011.5)
3. 首藤茂,内野眞也,渡邊陽子,脇屋滋子,伊藤亜希子,野口志郎,RET 遺伝子診断の先進医療運用に関する諸問題について,日本遺伝カウンセリング学会(1347-9628)32 巻 2 号 Page92(2011.5)
 4. 内野眞也, 遺伝医療としての MEN(多発性内分泌腫瘍症) 国内における MEN の遺伝子診断の現状と新しい治療法, 家族性腫瘍(1346-1052)11 巻 2 号 PageA41(2011.5)

5. 内野眞也,野口志郎, 日常甲状腺疾患における遺伝子異常 髄様癌の遺伝学的検査, 日本内分泌学会(0029-0661)87 巻 1 号 Page246(2011.4)

- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む.)
1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

MEN1に伴う胸腺神経内分泌腫瘍の特徴に関する研究

研究分担者 氏名 岡本高宏 所属 東京女子医科大学内分泌外科 役職 教授

研究要旨

MEN1に伴う胸腺神経内分泌腫瘍は,頻度は低いが悪性度が高く,進行例に対する有効な治療法がないため,患者の予後決定因子となっている.海外の報告では男性かつ喫煙者に発症が集中すると報告されているが,日本では女性の症例もこれまでに散見されている.今回はMEN1症例のデータベースから胸腺神経内分泌腫瘍患者を抽出し,その特徴を解析した.

A. 研究目的

MEN1に伴う胸腺神経内分泌腫瘍は,頻度は低いが悪性度が高く,進行例に対する有効な治療法がないため,患者の予後決定因子となっている.海外の報告では男性かつ喫煙者に発症が集中すると報告されており,それに基づき男性に対するサーベイランスが推奨されているが,日本では女性の症例もこれまでに散見されている.今回はMEN1症例のデータベースから胸腺神経内分泌腫瘍患者を抽出し,その特徴を解析した.

B. 研究方法

MEN コンソーシアムで集計したファイルメーカーのデータのうち,MEN1患者で胸腺内分泌腫瘍を発症した患者を抽出し,これらを分析した.情報や記載が不十分な場合,不明な点が認められる場合は,登録を行った担当医に直接問い合わせデータを確認・正確なものとした.

(倫理面への配慮)

登録に際し,患者氏名,カルテ番号など個人を特定できる情報は施設外へ持ち出し禁止とし,連結可能匿名化番号で管理した.

C. 研究結果

560例のMEN1登録症例のうち,胸腺内分泌腫瘍は28例に認められた.診断時年齢は20歳から67歳に分布し,13例(46%)は50歳以上で診断されていた.診断の契機としては,MEN1の診断時が12例,MEN1と診断されて追跡期間中が11例で,MEN1診断から胸腺腫瘍診断までの期間は1年から10年(平均6.1年)であった.また5例は胸腺腫瘍が初発症状であり,これらの患者は1-7年後にMEN1と診断されていた.海外からは特定の家系に胸腺腫瘍が集中するという報告もあるが,日本人患者28例は27家系に属しており,複数の患者が発症している家系は1家系のみであった.また遺伝子変異と胸腺腫瘍発生にも特定の傾向は認めなかった.特筆すべきは,海外での報告とは異なり,そのうちの10例(36%)を女性が占めていたことである.またこの女性患者のうち喫煙者は1例だけで,6例は非喫煙者であった.

治療については23例で外科手術が行われていた.手術を実施しなかった5例は診断時にすでに遠隔転移が認められており,化学

療法と放射線療法が選択されていた。

28例中8例はすでに死亡しており，死亡時平均年齢は53.8歳であった．死亡例から計算する10年生存率は27%であった．

D．考察

MEN1患者における胸腺内分泌腫瘍の臨床的特徴はこれまでに欧米の研究グループからいくつか報告されている．今回の研究の目的は日本人MEN1患者での胸腺内分泌腫瘍の特徴を分析し，もし存在するのであれば，人種差の有無を明らかにすることにあった．これは胸腺内分泌腫瘍がMEN1関連腫瘍の中でも最も悪性度が高く，予後決定因子となることを考慮すると非常に重要度の高い課題といえる．

海外の報告では胸腺内分泌腫瘍は全例もしくはほぼ全例が男性に発症し，その大部分は喫煙者であるとされている．これに対してわれわれの今回の結果は，発症の性差という点で大きく異なるものであった．その原因は不明であるが，遺伝学的な人種差の存在，もしくは特別な環境要因の関与が考えられる．分子遺伝学的にも胸腺内分泌腫瘍は他のMEN1関連腫瘍と異なり，two-hit theoryで説明できないなど，その発症機序には不明な点が多く残されている．今回の結果は胸腺内分泌腫瘍の発症機序を解明する上でのひとつの手掛かりになるとともに，臨床の場においては，海外の推奨にと

られることなく，女性患者に対しても積極的に胸腺内分泌腫瘍の検索を行う必要性があることを示している．

E．結論

日本人MEN1患者における胸腺内分泌腫瘍の臨床的特徴を初めて明らかにした．日本人患者の臨床像は特に性差，環境要因の関与について海外の報告とは大きく異なっていた．患者の健康管理の上で注意する必要がある．

F．健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G．研究発表

1．論文発表

英語論文

1. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, et al., Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in Japan: Establishment and Analysis of a Multicentre Database.: Clin Endocrinol (Oxf) 76: 533-539, 2012.

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む．）

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

遺伝子変異陰性のMEN1患者の臨床的特徴

研究分担者 梶博史 近畿大学医学部 再生機能医学講座 主任教授

研究要旨：成長ホルモン産生腫瘍における血中副甲状腺ホルモン高値例を中心に臨床的 MEN1 患者の非定型例の臨床的特徴，家族性副甲状腺機能亢進症の 1 家系での新規変異について解析中である。

A．研究目的

多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)は副甲状腺腫瘍，膵内分泌腫瘍，下垂体腫瘍など複数の内分泌腫瘍を合併する疾患である。その診断過程においては，副甲状腺腫瘍と下垂体腫瘍のみを合併する症例，副甲状腺腫瘍と副腎腫瘍を合併する症例，それぞれの腫瘍が軽症のためMEN1の診断が疑いレベルの症例など，実臨床の診断においては，しばしば診断や治療方針決定に難渋することがある。これまでの非定型例の解析をひきつづき継続し，診療指針作成，治療方針決定に有用な情報を明らかにする。

B．研究方法

MEN1患者データベースより非定型例の臨床情報の解析を継続する。

家族性副甲状腺機能亢進症家系やその他の非定型例での遺伝子解析や臨床所見の解析を継続する。

自施設における成長ホルモン産生腫瘍と原発性副甲状腺機能亢進症のみの合併例の臨床像を解析する。

診療指針作成に必要な文献的解析をおこなう。

（倫理面への配慮）

患者情報については，いずれも匿名化されたものを用いる。

C．研究結果

MEN1患者データベースよりの非定型例のデータ解析および自施設（神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌内科）における成長ホルモン産生腫瘍と原発性副甲状腺機能亢進症のみの合併例の詳細な臨床解析および一部の症例における遺伝子解析をおこない，現在統計学的解析を進めている。

家族性副甲状腺機能亢進症の一家系において，これまで報告されていない新規のME

N1遺伝子のイントロンの変異を認めたが，現在引き続き解析中である。

MEN1の診断治療指針作成のために必要な文献収集，構造化抄録作成をおこない，分担執筆を担当した。

D．考察

MEN1非定型例の考え方については，現状では不明な点が多い。MEN1遺伝子以外の他の遺伝子異常の関与，内分泌腺の相互作用の影響などの要因が考えられる。さらなる症例の集積による臨床的解析や基礎的検討により，MEN1およびその周辺疾患の診療の進歩が期待される。

E．結論

MEN1非定型例の病態分析をおこなった。

G．研究発表

1. 論文発表

- 1)Kaji H, Imanishi Y, Sugimoto T, Seino S. Comparisons of serum sclerostin levels among patients with postmenopausal osteoporosis, primary hyperparathyroidism and osteomalacia. *Exp Clin Endocr Diabet* 119: 440-444, 2011.
- 2)Yamauchi M, Kaji H, Nawata K, Takaoka S, Yamaguchi T, Sugimoto T. Role of parathyroid hormone in bone fragility of postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *Calcif Tissue Int* 88:362-369, 2011.
- 3)Hisa I, Inoue Y, Hendy GN, Canaff L, Kitazawa R, Kitazawa S, Komori T, Sugimoto T, Seino S, Kaji H. Parathyroid hormone-responsive Smad3-related factor, Tmem119, promotes osteoblast differentiation and interacts with the bone morphogenetic protein-Runx2

- pathway. J Biol Chem 286: 9787-9796, 2011.
- 4) Canaff L, Vanbellinthen JF, Kaji H, Goltzman D, Hendy GN. Impaired transforming growth factor-transcriptional activity and cell proliferation control of a menin in-frame deletion mutant associated with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Biol Chem in press.
 - 5) 梶博史: GH と骨代謝. 内分泌・糖尿病・代謝内科 33, 260-265, 2011
 2. 学会発表
 - 1) 梶博史: 骨代謝調節ホルモンの骨作用機構と MEN の研究 (学術賞受賞講演) 第 29 回日本骨代謝学会学術集会 大阪
 - 2) Hiroshi Kaji: Mechanism of bone anabolic action by PTH: Role of Smad3, β -catenin and Tmem119. 3rd joint meeting of Japanese Osteoporosis Society & Korean Society of Osteoporosis, Kobe
 - 3) 梶博史, 比佐伊都子, 井上喜文, 杉本利嗣: 原発性副甲状腺機能亢進症 (pHPT) 閉経後女性において空腹時血糖は骨密度と関連する. 第 13 回日本骨粗鬆症学会 神戸
 - 4) 梶博史, 松本えりか, 比佐伊都子, 東槇よし子, 杉本利嗣: 骨芽細胞における副甲状腺ホルモン (PTH) の カテニン増加作用における Tmem119 の関与. 第 13 回日本骨粗鬆症学会 神戸
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

MEN1のインスリノーマの臨床診断と治療に関する研究

研究分担者 河本泉 関西電力病院 部長補佐

研究要旨： MEN1 では過半数の罹患者に膵消化管内分泌腫瘍が発生する．この中でもインスリノーマは低血糖という明瞭な臨床症状によって発見されることが多く，このためインスリノーマをきっかけとしてMEN1と診断される発端者も少なくない．MEN コンソーシアムではこれまでに560例のMEN1症例の臨床情報を集積した．今回はこのデータをもとにMEN1に合併するインスリノーマについてその特徴を検討した．

A．研究目的

多発性内分泌腫瘍症1型（MEN1）では過半数の罹患者に膵消化管内分泌腫瘍が発生する．この中でもインスリノーマは低血糖という明瞭な臨床症状によって発見されることが多く，このためインスリノーマをきっかけとしてMEN1と診断される発端者も少なくない．MENコンソーシアムではこれまでに約400例のMEN1症例の臨床情報を集積した．今回はこのデータをもとにMEN1に合併するインスリノーマについてその特徴を検討した．

B．研究方法

MEN1患者データベースよりインスリノーマを発症した患者を抽出し，その臨床的特徴を解析した．

（倫理面への配慮）

患者情報については，いずれも匿名化されたものを用いる．

C．研究結果

MEN1患者データベース560例中，インスリノーマは69例に認められた．診断時年齢は44.7 ± 15.6歳と，非遺伝性のインスリノーマより約10歳早く発症していた．好発年齢は特に認められず，10歳以前から60歳代まで広い年齢で診断されていた．これはガストリノーマや非機能性腫瘍が40歳代にピークを認め，かつ20歳以前の発症がほとんどないことと対照的であった．低血糖症状は大多数の症例に認められたが，特に30 - 49歳の年齢層で診断された患者では，低血糖症状の出現から診断の確定まで長期間を要する傾向があった．

腫瘍は多くが体尾部に存在し，治療としては体尾部切除術，腫瘍核出術が選択される場

合が多かった．悪性例は1例に認めたのみであった．

D．考察

MENコンソーシアムデータベースに登録された症例のうち，膵消化管内分泌腫瘍は314例に確認されているが，そのうち20歳以前に発症したのは16例にすぎず，かつ16例中13例はインスリノーマを発症している．したがってインスリノーマはMEN1の他の膵内分泌腫瘍と比較しても発症時期が早いことは明らかであり，特に若年ではインスリノーマの可能性を念頭においたサーベイランスが必要である．

最近日本人の膵内分泌腫瘍に関する疫学調査が報告されているが，そこでは，20歳以前の発症例は全体の1%を占めるに過ぎない．これらの腫瘍の機能についての情報は得られていないが，症例数を考慮すると，インスリノーマが占める比率はかなり大きいと考えられる．したがって，20歳前に診断されたインスリノーマでは，MEN1を強く疑う必要がある．20歳以前ではまだ他の関連病変を発症しない確率が高いため，このような症例に対しては，遺伝学的検査を積極的に検討する必要がある．

また，青壮年層では長期間にわたって症状を有しながら診断に至っていない例が多数見受けられた．これは症状が非特異的で進行がゆっくりであるために患者が受診する動機とならなかった可能性がある．特に仕事や家庭の状況で忙しくなりがちな年齢であり，このことも受診を遅らせていたかもしれない．

E．結論

MEN1におけるインスリノーマの特徴を，データベースに登録された症例から解析した．インスリノーマでは他の機能性，非機能性腫瘍に比べて発症年齢が低い．特に20歳以前に発症した症例では積極的にMEN1を念頭においた検索が必要である．また，青壮年層では，診断が遅れがちになることも注意を要する．患者・家族に対する啓発が重要である．

G．研究発表

1．論文発表

1) 河本泉，栗根雅章，滝吉郎，土井隆一郎，

今村正之．消化管神経内分泌腫瘍(GI-NET)の局在診断と手術療法．外科 73: 831-837, 2011．

2) 今村正之，細田洋平，江寄秀和，河本泉，井上直也，栗根雅章，滝吉郎．MEN1の膵・消化管NETの診断と治療．内分泌外科 28: 116-125, 2011．

H．知的財産権の出願・登録状況
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

「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」に関する研究

研究分担者 氏名 小杉眞司 所属 京都大学 役職 教授

研究要旨

多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)全国症例の臨床データベースに登録されたMEN1変異データの表記を標準記載法に統一した。また、MEN1の診療ガイドラインにおける遺伝医療の箇所原案を作成した。6つのclinical questionと3つのコラム課題を設定し、文献検索の後、構造化抄録を作成、それに基づいて、診療ガイドライン案を作成した。

A. 研究目的

研究班で作成しているMEN1の全国症例の臨床データベースにおいては、変異の表記が統一されていないため、同一の変異が一見異なった記載となっている。それを統一する。MEN1は稀少疾患であり、診療経験や臨床情報を全国的に集積するとともに、標準的な診療ガイドラインを作成して、効果的な診療を全国的に行うことは厚生労働行政上も強く求められる。

B. 研究方法

研究班で作成しているMEN1の全国症例の臨床データベースにおいて、変異の表記を標準的なものに統一する。

また、MEN1の遺伝医療に関するCQ(clinical question)として次のものを設定した。

1. MEN1遺伝学的検査の対象と検査法は？ 2. MEN1変異の検出率(典型例の場合)は？ 3. MEN1変異・多型の解釈は？ 4. 変異未検出症例の解釈・特徴と医療対応は？ 5. リスクのある血縁者に対するMEN1検査の施行実施時期は？ 6. 変異キャリアに対するサーベイランスの方法(対象年齢,対象臓器,検査方法,検査間隔,留意すべき症状)は？
コラム1. CDK1遺伝子について
コラム2. MEN1の遺伝カウンセリングにおける留意点
3. MEN1遺伝子検査実施施設,手続き,費用等について。

これらの課題について、文献検索を行い、各CQについて10件以上の重要文献について構造化抄録を作成した。それに基づいてガイドライン原案を作成した。

(倫理面への配慮)

研究は、疫学研究に関する倫理指針に基づ

いて研究機関の倫理審査委員会での承認を受けたものである。また、データベースに関しては、匿名化された情報として登録されている。

C. 研究結果

遺伝子変異の標準記載法として世界的に認められている den Dunnen JT and Antonarakis SE. Hum Genet (2001) 109 :121 - 124 および <http://www.hgvs.org/mutnomen/examplesDNA.html> に基づいて、研究班で作成しているMEN1の全国症例の臨床データベースの表記を統一した。

診療ガイドラインとしては、CQ1の部分に相当する箇所を例示する。MEN1 遺伝学的検査の対象としては、臨床的なMEN1の診断基準(下垂体・副甲状腺・膵内分泌臓器のうち2臓器以上の病変あるいは1臓器病変+MEN1 家族歴)を満たさない場合でも下記の場合は、確定診断のためにMEN1 遺伝学的検査が推奨される

- ・ガストリノーマ(グレードA)
 - ・多発性GEPNET(グレードA)
 - ・再発性GEPNET(グレードB)
 - ・若年性(20歳以下)インスリノーマ(グレードC1)
 - ・副甲状腺病変が多腺性(グレードA)
 - ・若年性(30歳以下)の副甲状腺腫(グレードB)
 - ・家族性副甲状腺機能亢進症(グレードA)
 - ・若年性(20歳以下)下垂体腫瘍(グレードB)
- 臨床的なMEN1の診断基準を満たす場合でも、下記条件を全て満たす場合は、除外診断

のために MEN1 遺伝学的検査が推奨される (グレード A)。MEN1 phenocopy と考えられる。

- ・家族歴がない
- ・隣内分泌病変がない
- ・副甲状腺病変が一腺性
- ・高齢発症(50 歳以上)

血縁者のキャリア診断は,サーベイランスを効果的に実施する(あるいはしない)ことができるので,強く推奨される(グレード A)。

その情報をえるための家系内罹患者の MEN1 遺伝学的検査も強く推奨される(グレード A)。

MEN1 遺伝学的検査の検査法としては,

- ・エクソン(2-10)とエクソンイントロン境界部を含む PCR 直接シーケンス
- ・DHPLC によるスクリーニングは感度が高い
- ・非検出例のうち,臨床診断が確実な場合は, MEN1-MLPA 法の実施を考慮する。

D. 考察

MEN1 遺伝子変異は高率に検出されるので, 遺伝医療においての有用性が高いと考えられた。

E. 結論

MEN1 遺伝子変異として世界的なデータベース (HGMD® Professional 2011.4 (Release date 9th December 2011)) に登録されていない新規変異は22あった。診療ガイドライン作成においてもMEN1診療における遺伝医療の重要性が確認された。

F. 研究発表 (2010.04.01 ~ 2012.03.31 発表)

1. 論文発表

1. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in Japan: Establishment and Analysis of a Multicenter Database. Sakurai, Akihiro; Suzuki, Shinichi; Kosugi, Shinji; Okamoto, Takahiro; Uchino, Shinya; Miya, Akihiro; Imai, Tsuneo; Kaji, Hiroshi; Komoto, Izumi; Miura, Daishu; Yamada, Masanobu; Uruno, Takashi; Horiuchi, Kiyomi; Miyauchi, Akira; Imamura, Nasayuki. *Clinical Endocrinology*, 76:533 - 539, 2012.
2. Biochemically curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. Masayuki Imamura, Izumi Komoto, Shuichi Ota, Takuya Hiratsuka, Shinji Kosugi, Ryuichiro Doi, Masaaki Awane, Naoya Inoue. *World J Gastroenterol* 2011 March 14; 17(10): 1343-1353

2. 学会発表

1. 2011 年 6 月 17-18 日・大江瑞恵, 日比八束, 小杉眞司, 倉橋浩樹. 家族性甲状腺髄様癌患者でみられる S891A 変異により, 非典型症状の副腎褐色細胞腫が初発症状となった 1 例. 遺伝医学合同学術集会 2011 (京都, 京都大学百周年時計台記念館).

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

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」に関する研究 分担研究報告書

MENの診断アルゴリズム作成に関する研究

研究分担者 清水一雄 日本医科大学外科学 教授

研究要旨

高知県は 2010 年に「健康長寿日本一を目指す」政策を掲げた。ただし高知県に多発する肝細胞癌や膵癌を含めて県民の医療に対する関心はまだまだ低いのが現状である。

今回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 1 型および 2 型の診療実態調査と診療指針の作成」研究班の活動の一つとして今後の患者登録がより多く行われることを期待して、多発性内分泌腫瘍 1 型および 2 型疾患を含めて、高知県で行われた第 40 回中四国甲状腺研究会で特別講演を開催した。

A. 研究目的

MEN コンソーシアムでは日本人 MEN 患者の登録とその解析を進めてきたが、多くの患者が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ことが明らかとなった。この事実は、単一腫瘍が診断されても、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、かつ本症の認知が不十分なため、併発腫瘍の検索が十分に行われない可能性が考えられる。MEN のこうした臨床上の問題を改善するため、われわれは臨床現場での利便性を重視した簡便な診断アルゴリズムの作成に取り組んだ。

B. 研究方法

Pub-Med と医中誌での文献検索によって英文 314 編、邦文 209 編を入手し、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作成した。

C. 研究結果

MEN1, MEN2 それぞれについて関連病変のひとつずつについて病変の診断確定時から MEN

の鑑別に至るまでのアルゴリズムを作成した。最初に素案を作成し、研究班内での相互チェックを数回繰り返した。

検討にあたっては、遺伝学的検査の取り扱いと、関連病変の精査方法、年齢によるリスク集団の線引きが問題となった。遺伝学的検査はまだ保険収載されておらず、一般診療における標準的な検査法とはなっていないが、実際には本症の診断において最も確実な情報であること、将来的にはさらに遺伝学的検査が普及してくることが予想されることから、アルゴリズムの中でも重要な要素として位置付けることとした。ただし、安易な検査の実施によって被検者の不利益を生じることがないように、日本医学会「医療における遺伝学的検査と診断に関するガイドライン」を遵守するよう脚注に明記した。

関連病変の精査方法は海外ではオクトレオスキャンやクロモグラニン A 定量など日本では用いることができない検査法が標準的検査手段として推奨されている。今回の診断アルゴリズムではこれらをそのまま記載する案、日本において使うことができる検査法のみ記載する案が出されて検討を重ねたが、最終的には日本で用いることができる検査のうち、基本的なものだけを列記することとした。

年齢によるリスクの線引きは海外のガイドラインでは、これまでの最も早い発症例の年齢をもとに、その年齢からのスクリーニングを推奨しているが、この場合、ほとんどの患

者にとって非常に早い時期からの検査が必要となり、負担が大きい。また検査開始時期についてのエビデンスレベルの高い前向き研究は存在していない。このため、われわれのアルゴリズムでは、年齢についての記載はあまり具体的には設定しなかった。具体的に設定することにより、そこからはずれる症例でのサーベイランスが不十分になることを危惧したためである。

作成したアルゴリズムは「MEN 診断アルゴリズム（案）」として、現在日本内分泌学会に送付されている。学会の臨床重要課題委員会で査読と校正を加えたのち、研究班と学会の連名で公開する予定となっている。

D. 考察

MEN 患者では単一の疾患が診断され、治療を受けながら、細分化、専門化した縦割り医療の中で他の関連病変の検索が十分に行われず、結果として診断が遅れている症例が非常に多い。こうした症例を少しでも減らすべく、今回診断アルゴリズムを作成した。本症の診療経験があまりない医師でも遺漏なく診断に至ることができるよう、その内容は極力簡潔になるように心がけた。今後はこのアルゴリズムの使用が本症患者の早期診断にどの

程度貢献できているか、前向きの調査を行っていく必要がある。

E. 結論

MENの単一病変を発症した患者の中から効率的にかつ診断もれを生じずに MEN 患者の診断を可能にすることを目指したアルゴリズムを作成した。今後は治療についてのアルゴリズムも作成していく予定である。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, et al., Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in Japan: Establishment and Analysis of a Multicentre Database.: Clin Endocrinol (Oxf) 76: 533-539, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況 該当せず

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」に関する研究
分担研究報告書

MEN1患者の診断契機に関する研究

研究分担者 鈴木眞一 福島県立医科大学乳腺・内分泌・甲状腺外科 教授

研究協力者 山崎雅則 信州大学糖尿病・内分泌代謝内科 助教

研究要旨

MENには疾患特異的な臨床症状はなく、かつ病変が多数の診療分野に関連しているため、診断のきっかけとなる症状を最初に診察する医師も多岐にわたる。このことは本症のように患者の少ない疾患において、疾患の認知の不十分さゆえに適切な臨床診断が遅れる可能性を示唆する。患者がどのような臨床症状で発症したか、その症状の出現から最終的なMENの診断までの程度期間を要したかを検討した。

A. 研究目的

MENの罹病率は、海外の報告によれば、MEN1、MEN2のそれぞれについて3万人から4万人にひとり程度と推測されている。この数字をそのまま日本人にあてはめれば、全国でMEN1およびMEN2の患者はそれぞれ3000-4000人程度いると予測される。わが国では本症に対する疫学調査は行なわれていないため、正確な患者数は不明であるが、現在把握されている患者は上記の予測よりもかなり少ないと考えられる。この理由としては、正確な診断がなされないままになっている患者が多い可能性があげられる。この仮説を検証するため、すでに診断が確定している患者の診断契機を確認した。MENには疾患特異的な臨床症状はなく、かつ病変が多数の診療分野に関連しているため、診断のきっかけとなる症状を最初に診察する医師も多岐にわたる。このことは本症のように患者の少ない疾患において、疾患の認知の不十分さゆえに適切な臨床診断が遅れる可能性を示唆する。患者がどのような臨床症状で発症したか、その症状の出現から最終的なMENの診断までの程度期間を要したかを検討した。

B. 研究方法

MENコンソーシアムに登録されたMEN1症例

560例のデータをエクセルファイルに転記し、患者の診断時年齢、初発症状と出現時年齢、症状発現から診断確定までの期間、診断の契機などについて全例の検討をおこなった。

（倫理面への配慮）

患者データはすべて匿名化されており、個人が特定できないようにデータ処理がなされている。

C. 研究結果

初発症状の出現

MEN1に関連した臨床症状の出現頻度は30歳で36.9%、40歳で59.4%、50歳で76.5%、60歳で92.3%であった。症状は発端者よりもすでに発端者がMEN1と診断されている血縁者で早い傾向が認められた。

診断のタイミング

副甲状腺、下垂体、膵の3主要病変について、累積発症率を求めたが、発症年齢に大きな差はなかった。副甲状腺機能亢進症の累積診断率は20歳、30歳、40歳、50歳でそれぞれ4.3%、22.6%、43.9%、65.2%であった。MEN1の累積診断確定率は20歳、30歳、40歳、50歳でそれぞれ6.7%、24.4%、44.7%、64.4%であった。いずれも血縁者のほうが発端者よりも早期に診断されていた。

症状の出現から診断の確定まで
個々の病変について、臨床症状の出現から
診断に至るまでの期間、さらにそこから
MEN1と診断されるまでの期間について検
討した。

消化性潰瘍から副甲状腺機能亢進症診断
までの期間は、35.7%の患者では1年以内
であったが、30.4%は10年以上を要してい
た。しかし、ひとたび副甲状腺機能亢進症
と診断されるとMEN1の診断に至るまでは
短期間であった。平均所要期間は消化性潰
瘍発症から副甲状腺機能亢進症診断が7.3
年、副甲状腺機能亢進症診断からMEN1診断
が0.4年であった。

膵腫瘍でもガストリノーマによって消化
性潰瘍が生じるが、消化性潰瘍発症からガ
ストリノーマ診断までの平均所要期間は
9.6年であった。多くの症例ではガストリ
ノーマ診断以前にMEN1と診断されており、
ガストリノーマ診断からMEN1診断までの
期間は計算できなかった。

尿路結石も副甲状腺機能亢進症の主要な
臨床徴候であるが、結石発症から1年以内
に副甲状腺機能亢進症と診断されたのは
36.6%で、31.7%は10年以上を要してい
た。副甲状腺機能亢進症の診断後は71.2%
の患者で1年以内にMEN1の診断がなされて
いた。

インスリノーマに伴う低血糖については、
53.9%が低血糖発作出現後1年以内にイン
スリノーマと診断されていた一方、12.8%
の患者は診断に10年以上を要していた。平
均所要期間は低血糖からインスリノーマ
診断までが3.3年、インスリノーマ診断か
らMEN1診断までが4.2年であった。

無月経は女性患者で下垂体腫瘍、特にプロ
ラクチノーマを発症した時に出現する症
状であるが、患者は通常婦人科を受診す
るため、ここで下垂体腫瘍の可能性を疑った
検索がなされるかどうかは早期発見に大
きく影響する。無月経の発症からプロラク
チノーマの診断、プロラクチノーマの診断
からMEN1の診断までの平均所要期間はそ

れぞれ7.0年、4.1年であった。

D. 考察

今回の解析では、個々の病変による症状の出
現から腫瘍の診断に至るまで、さらにはMEN1
の診断に至るまでにかかなりの時間を要して
いる症例が少なくないことが明らかとなっ
た。MEN1関連腫瘍は多くが良性ではあるが、
病変の進行は治療による負担をより大きい
ものにする。また膵腫瘍では悪性化のリスク
を高め、生命予後の悪化にも直結する。
もっとも重要なことはMEN1関連病変の認識
を医療者間で高めることに他ならないが、
たとえば消化性潰瘍を主に診療するのは消
化器内科、消化器外科の医師であり、主にME
N1の診療に従事する内分泌内科、内分泌外科
医ではない。同様に尿路結石や無月経も泌尿
器科や婦人科が治療の入口となることが多
く、MEN1の早期診断を実現するためには、こ
れら非内分泌系診療科の医師に対して、MEN1
関連病変の認知を高めていく必要がある。

E. 結論

MEN1患者の症状出現から診断までの期間
を調査した。臨床症状を呈していても最終的
に適切な診断までに長期間を要している患
者が少なくない。医療者間での本症の認知を
高めていく必要がある。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまと めて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鈴木眞一．多発性内分泌腺腫瘍症(MEN)
多発性内分泌腺腫瘍症の病理．日本臨牀
69増刊：674-680，2011．
- 2) 櫻井晃洋：MEN 1型の診断と治療．肝胆
膵 63：285-291，2011．
- 3) 櫻井晃洋：家族性内分泌腫瘍症候群．病
理と臨床 29：460-465，2011．

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

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」に関する研究
分担研究報告書

地域における遺伝性腫瘍診療体制構築に関する研究

研究分担者 花崎和弘 高知大学外科学教室外科 1 教授

研究要旨

高知県は 2010 年に「健康長寿日本一を目指す」政策を掲げた。ただし高知県に多発する肝細胞癌や膵癌を含めて県民の医療に対する関心はまだ低いのが現状である。

今回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 1 型および 2 型の診療実態調査と診療指針の作成」研究班の活動の一つとして今後の患者登録がより多く行われることを期待して、多発性内分泌腫瘍 1 型および 2 型疾患を含めて、高知県で行われた第 40 回中四国甲状腺研究会で特別講演を開催した。

A. 研究目的

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 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」研究班の活動の一つとして第 40 回中四国甲状腺研究会で「内分泌疾患と遺伝医療」と題して本疾患を中心にエキスパートの講師の先生をお迎えし、エビデンスに基づいた医療情報提供を行い、疾患に対する理解を深めていただき、県内の医療レベルの向上に貢献することを目的とした。

B. 研究方法

第 40 回中四国甲状腺研究会で下記の特別講演を企画した。

特別講演 「内分泌疾患と遺伝医療」
櫻井 晃洋 先生 信州大学医学部 遺伝医学・予防医学講座 准教授

C. 研究結果

当日は日常診療に当たられている多数の先生方の参加であった。

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 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」研究班の活動の現状と今後の展望についても触れていただき、遺伝情報の取り扱いなど、日常診療で必ず直面する問題について講演い

ただいた。重要な問題について例をあげながらわかりやすく講演いただき好評であった。

D. 考察

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 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」研究班の活動の一つとして日常診療に当たられている先生方が参加する学会で特別講演を開催した。難治性疾患克服研究事業において更なる患者登録を進めていくためにも日常診療に当たっている先生方の関心を高めることが何よりも大切である。今後こうした講演を広く行うことで多くの先生方に本事業をご理解いただき、疾患の理解と患者登録を含めた活動を展開していくことが本疾患の克服のための第一歩となる意義の高い活動と考えられる。

E. 結論

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 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」研究班の活動の一つとして第 40 回中四国甲状腺研究会において特別講演を開催した。本疾患を中心に日常診療で直面する遺伝医療の問題について検討する機会となった。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまと

めて記載)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 2) Tsukamoto Y, Okabayashi T, Hanazaki K. Progressive artificial endocrine pancreas: The era of novel perioperative blood glucose control for surgery. Surg Today 41: 1344-1351, 2011.
- 3) Maeda H, Hanazaki K. Pancreatogenic diabetes after pancreatic resection. Pancreatology 11: 268-276, 2011.
- 4) Yatabe T, Yamazaki R, Kitagawa H, Okabayashi T, Yamashita K, Hanazaki K,

Yokoyama M. The evaluation of the ability of closed-loop glycemic control device to maintain the blood glucose concentration in intensive care unit patients. Crit Care Med 39: 575-578, 2011.

- 5) Mibu K, Yatabe T, Hanazaki K. Blood glucose control using an artificial pancreas reduces the workload of ICU nurses. J Artif Organs 15: 71-76, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当せず

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」に関する研究
分担研究報告書

地域における遺伝性腫瘍診療体制構築に関する研究

研究分担者 福嶋義光 信州大学医学部遺伝医学予防医学講座 教授

研究要旨

多発性内分泌腫瘍症 1 型(MEN1)は継続的な検査や治療が必要な遺伝性疾患であるが、患者や家族が必要とする支援についてこれまでに十分な検討がなされていない。また遺伝性疾患において患者の配偶者が求める支援について焦点をあてた研究もほとんどない。今回、MEN1 の患者とその配偶者を対象に、現在の診療の状況や患者・家族の思い、当事者が望む支援などについて質問紙票によるアンケート調査を実施した。患者、配偶者とも、診断されてから時間が経過するにともない、多くの場合はさまざまな不安が次第に軽減する一方で、子どもの遺伝に関する問題や病状の進行にともなう心配が増していた。患者や配偶者が必要としている支援は、時間の経過とともに疾患や医療に関する情報提供から人的支援へと推移していく傾向がみられた。

A. 研究目的

MEN1 患者や家族にとって、病像の理解が難しくかつ生涯にわたって検査と治療が続くことは大きな負担となる。また MEN1 は自覚症状ではなく、健診などで異常を指摘された結果から診断につながる事が多く、それまで健康に対し不安を持っていなかった人が精査を進めるうちに「多くの腫瘍がある」、「聞いたことのない病名を言われる」、「手術を要する」、「他の臓器にもこれから腫瘍ができる可能性がある」、「子どもにも遺伝する可能性がある」などの情報をごく短期間の間に告げられることになる。たとえ医療者側の説明が時間をかけた丁寧なものであっても、こうした事実を即座に受け止めるのは容易でない 6)。

また遺伝性疾患の患者に対する診療と心理社会的支援についてはさまざまな調査や取り組みがなされているが、患者とは血縁がないものの問題を常に共有する立場にある配偶者がどのように疾患を受け止め、支援を求めているかについての調査研究はごくわずかしかない 7)。家族が患者の遺伝性疾患をどう理解し、患者にどう接しようとしているかは、その後の遺伝カウンセリングや診療に大きな影響を与える 8,9)。

このような状況にかんがみ、今回私達は MEN1

患者・家族に対する支援のあり方を考えるために、MEN1 の患者とその配偶者を対象にしたアンケート調査を計画、実施した。特に疾患に対する不安や理解、医療に対する要望に患者と配偶者で差があるかどうか、またこうした理解や要望が時間経過とともに変化していくかどうかを焦点を当てた質問により、これらの実際を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

無記名自記式によるアンケート調査であり、2006 年 4 月から 2008 年 9 月までの期間に信州大学医学部附属病院を受診している患者、または信州大学医学部附属病院遺伝子診療部で発行している MEN 患者を対象としたニューズレター「むくろじ」の読者を対象とした。受診者については成人であることと調査当時に入院中でないことを条件とし、他に選択基準は設けなかったが、患者である親が罹患している子への依頼を拒否した場合は、子がすでに成人に達している場合でも対象から除外した。この結果対象となる受診者は 29 人であった。またニューズレターの読者は 44 人であった。このうち信州大学医学部附属病院に通院し、かつニューズレターの読者でもある患者が 19 人おり、実際の対象者

数は 54 名であった。これら対象者に電話もしくは電子メールによって調査協力を依頼し、承諾が得られた 30 人（承諾率 55.6%）とその配偶者 24 人に対して患者本人用と配偶者用の自記式調査票と返信用封筒を郵送し、回収した。配偶者用の調査票は配偶者がいる対象者にのみ送付した。本研究の内容については、研究開始前に信州大学医学部医倫理委員会に研究計画を申請し、審査の上承認を得た。

C. 研究結果

回答者は、患者、配偶者とも広い年齢層に分布しており、男女比はほぼ半々だった。診断時の状況では、家族歴や遺伝学的検査が診断の根拠となった患者はそれぞれ全体の 79%、52%であった。診断を告知された時点では、患者、配偶者とも驚きや不安とともに、具体的な心配として「子どもへの遺伝」、「今後の症状」、「今後の治療」をあげる回答が多く、時間が経過するにともない、不安が軽減したという回答が多かったが、一方で子どもの遺伝に関する問題や病状の進行にともなう心配は増していくことが推測された。患者や配偶者が必要としている支援では、診断当初は病気に関する情報や医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、治療以外の日常生活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。

D. 考察

今回の調査では、血縁はないが患者とともに人生を歩んでいく者として配偶者に焦点をあて、MEN1 に関連した思いや悩み、要望を調査したが、配偶者においても患者と同様のさまざまな問題を抱えていることが明らかになった。通常の診療の中では、とかく患者本人に対する治療や支援に目が向きがちであるが、患者だけでなく家族に対する支援も同様に重要であることを示唆している。MEN1 患者の配偶者の理解や態度が患者の疾患認識や自己決定にどのように影響を与えるか

について検討した報告はないが、家族性乳がんのリスクがある患者を対象にした調査では、配偶者は患者の同胞と同等もしくはそれ以上に患者の自己決定に影響を与えており¹²⁾、また配偶者の支援の程度が患者の心理的負担の軽減に大きく関与していたと報告されている¹³⁾。今回の研究では患者と配偶者の回答を夫婦ごとに比較しなかったため、一方の理解や不安が配偶者のそれらにどう影響しているかを検討できなかったが、配偶者への適切な情報提供や支援は配偶者本人への支援にとどまらず、間接的に患者の生活設計にも影響することを認識しておく必要がある。

E. 結論

MEN1 のように罹病が長期にわたる遺伝性疾患では、病変の治療のみでなく、患者・家族のさまざまな思いや要望に応じることができるよう支援体制が必要である。特に本症のように患者数が少ない疾患において、居住地に関係なく支援が行える（支援がえられる）ためにはどのような体制が望ましくかつ実現可能であるか、今後検討を重ねていく必要がある。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況 該当せず

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」に関する研究
分担研究報告書

機能の不明な MEN1 ミスセンス変異の機能解析に関する研究

研究分担者 宮内昭 神甲会隈病院 院長

研究協力者 塚田俊彦 国立がん研究センター研究所 家族性腫瘍研究分野 分野長

研究要旨

MEN1 遺伝子は腫瘍抑制遺伝子に分類されるが、その生理機能は多彩であり、機能を定量的に評価できる方法はない。したがって患者に MEN1 ミスセンス変異が同定された場合、それが病原性変異かまれな多型であるかの判断は慎重を要する。今回 2 種類のミスセンス変異について、タンパクの不安定性とスプライス異常の証明によって病原性であることを確認した。

A. 研究目的

MEN1 の原因遺伝子である *MEN1* は 610 アミノ酸からなるメンタンパクをコードしており、MEN1 患者の大多数で生殖細胞系変異が同定される。メンタンは既知のタンパクとの相同性がなく、その生理機能にはまだ解明されていない部分が多い。さらに、その広範な発現にもかかわらず、臓器特異的な腫瘍発生にかかわる分子機構はその多くが不明である。一般に、ミスセンス変異が同定された場合には、その変異が病原性であるか否かを判断するために、コードされるミスセンス変異タンパクの機能を評価する必要がある。しかしながらメンタンタンパクの場合には、その機能を評価する有用な指標が存在しない。このような状況では家系内での連鎖解析によって病原性を間接的に評価する方法をとることもできるが、そのためには複数の患者と非罹患患者を得ることが必要となる。こうした理由から、当初病原性変異として報告された変異のちに良性多型とみなされることも生じうる。逆に、当初はまれな多型と考えられた塩基置換がのちに低浸透率の病原性変異であると判明する場合もありうる。

私達は以前、MEN1 の原因となるミスセンス変異によって生成されるミスセンスメンタンパクが不安定で、ユビキチンプロテアソーム経路によって急速に分解されること、一方で病原性のないミスセンスタンパクは野生型と同等に安定であることを示した。ミスセンス変異タンパク生理機能のいかにかわらず、タンパクの不安定性は変異タンバ

クの機能喪失と同様の影響を及ぼすと考えられる。

今回私達は、これまでに報告のない c.824G>T と c.1118C>T の 2 種類の MEN1 ミスセンス変異を原発性副甲状腺機能亢進症患者で同定し、これらの病原性について検討した。

B. 研究方法

細胞内におけるミスセンスメンタンパクの安定性は、定量的免疫蛍光法によって評価した。野生型メンタンと変異メンタンに FLAG と Myc の異なるフラグを付け、これらをタンデムに配置したプラスミドで WI38VA13 細胞をトランスフェクトし、48 時間後にそれぞれのタンパク量を標識抗体を用いて定量した。

C. 研究結果

2 種類のミスセンス変異、c.1118C>T と c.824G>T によって生成されると予測されるミスセンスメンタンパク、すなわち P373L および R275M について、その細胞内安定性を検討した。不安定タンパクの陽性対照として、病原性が明らかなミスセンスメンタンパク、L22R を用いた。結果を図 1 に示す。P373L の安定性は野生型メンタンに比べて有意に低下しており ($p < 0.05$)、L22R とは有意差がなかった。この結果から P373L を生じる c.1118C>T 変異は病原性であると推測された。一方 R275M タンパクでは安定性の低下は軽度で、野生型メンタンと比較して有意差を認めなかった。したがって、タンパク安定性のみの評価ではこの変異を病原性と判断するの

は困難と考えられた。

c.824G>T 変異はエクソンの最終塩基に存在するため、この変異が正常のスプライシングに影響を与える可能性が考えられた。そこで症例 2 の末梢血から mRNA を抽出し、RT-PCR によって MEN1 mRNA から cDNA を合成したところ、健常者では単一のバンドが合成されたのに対し、患者ではスメア状に多数のバンドが合成された。これらの断片はすべて変異アレルから転写されたものであった。c.824G>T 変異が病原性を有することを確認するため、症例の副甲状腺腫瘍細胞から DNA を抽出し、MEN1 遺伝子のシーケンス解析を行ったが、腫瘍細胞では変異アレルのみが確認され、野生型アレルは失われていた。これは Knudson の 2 ヒット理論に合致するものであり、c.824G>T の病原性を裏付けるものと考えられた。

D. 考察

私達は、わが国の MEN1 患者の臨床情報を集積、解析しているが、登録された患者の 75% で MEN1 遺伝子解析が実施されていた。同定された変異がフレームシフト変異やナンセンス変異、大規模な欠失変異の場合には、こうした変異を病原性変異と判断することは容易である。一方、ミスセンス変異の場合、病原性の判断はそれほど単純ではない。これまでに知られている MEN1 変異の約 20% はミスセンス変異であるが、その病原性についての証明がなされていない報告も少なくない。今回の報告で私達は、これまでに報告のない 2 種類の MEN1 ミスセンス変異について、その病原性を検証した。

メニンは数多くの細胞内タンパクと機能的に関連しており、細胞周期、転写、DNA 修復、アポトーシスなど広範な機能にかかわっている。また組織特異的な内分泌機能や細胞増殖への関与も報告されている。メニンの生理機能を検討した研究は数多く報告されているが、これらは広範なメニンの機能の一部を検討したものであり、包括的な機能評価を行う方法は実際には存在しない。今回私達が用いたメニン安定性試験はタンパクの機能という質的評価ではなく量的評価を行うものであり、より明確に変異タンパクの病原性を確認することができる。もちろんタンパクの安定性は細胞・組織によって異なる可能性が

あり、私達が用いた細胞は内分泌細胞由来ではないという問題はあるが、臨床的な表現型とミスセンスメニントタンパクの安定性の間に明らかな相関があることはすでに示したとおりである。

今回の私達の検討法は臨床現場で容易に実施できるものではないが、ミスセンス変異の病原性を評価する手段として臨床的有用性が高いものである。ミスセンス変異の安定性についてさらにデータを蓄積することで変異メニンの分子病理機構の理解を深めることにつながると考えている。

E. 結論

病原性の明らかでない 2 種類の MEN1 遺伝子変異を同定した。コードされるメニントタンパクの不安定性とスプライス異常の存在によってその病原性を証明できた。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu T, Sano K, Tsukada T, Sakurai A: Novel splice mutation of the MEN1 gene identified in a patient with primary hyperparathyroidism. *Endocr J*, in press.

2. 学会発表

1) 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? 第 21 回臨床内分泌代謝 Update 浜松, 2012 年 1 月 27-28 日

2) 櫻井晃洋, 今井常夫, 梶博史, 山田正信, 小澤厚志, 五十嵐健人, 山崎雅則, 内野眞也, 鈴木眞一, 小杉眞司: 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアムにおける MEN1 遺伝子解析. 遺伝医学合同学会 2011 (第 35 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 第 18 回日本遺伝子診療学会大会, 第 17 回日本家族性腫瘍学会学術集会) 京都, 2011 年 6 月 16 - 19 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

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」に関する研究
分担研究報告書

MEN患者の支援の医療の質向上を目指した患者手帳作成に関する研究

研究分担者 山田正信 群馬大学医学部病態制御内科 講師

研究要旨

多発性内分泌腫瘍症は、診療を行う医師にとっても患者・家族にとっても疾患全体の把握や個々の病変の管理を行うことが容易ではない疾患である。患者の理解を助け、診療を円滑に進められるようにすることを目的として、患者が携行する手帳型の健康管理記録を作成した。

A. 研究目的

多発性内分泌腫瘍症(MEN)は、発症する病変が多岐にわたり、かつ罹病期間も生涯にわたる。また個々の病変の多くは一般の人にはなじみが薄く、このため患者が自身の治療経過や現在の状態を正確に把握していない場合も少なくない。一方、MEN患者の診療に携わる医師も、ひとりの患者の診療を複数の医師が行う場合は医師間の情報共有が不十分になりがちであるし、ひとりの医師が担当する場合には、配慮すべき検査や治療が多くなり、計画的な診療にしばしば困難を生じる。また担当医が交代した時も前の医師の情報が十分次の医師に伝わらない可能性がある。こうした患者と医療者双方の問題を解決するため、私達は患者が診療時に持参し、医師とともに利用する手帳型冊子「MEN1 パスポート」、 「MEN2 パスポート」を制作した。「パスポート」という名前には、MEN患者が医療機関で適切かつ円滑な検査や治療を受ける助けになり、かつ患者が自身の旅路の舵を自ら取っていけるように、という願いを込めている。

B. 研究方法

研究班内に MEN パスポート作成ワーキンググループを結成し、MEN1、MEN2のそれぞれについて、手帳に掲載すべき内容を検討した。素案を作成ののち、研究班の全員でその内容について検討を加え、さらに患者会の意見も取り入れて最終案を作成した。

C. 研究結果

MEN1 パスポート、MEN2 パスポートはいずれも 32 ページからなる。内容としては、まえ

がき、MEN1 もしくは MEN2 の簡単な解説、患者の氏名・生年月日、住所、連絡先、かかりつけ医などを記入する基本情報ページ、関連病変についての既往歴記載ページ、臨床症状についての既往歴記載ページ、遺伝学的検査受検の有無、家族に関する記載ページ(自由記載)、処方薬記載ページ(自由記載)、手術の記録記載ページ、手術以外の治療の記載ページ、血液検査結果を経時的に記入するページ、画像検査の結果を記入するページ、患者会からのメッセージと参加した患者会活動についての記入ページ、からなる。

完成した冊子は MEN1、MEN2 のそれぞれについて 2000 冊作成し、すでに診断を受けている患者に配布するほか、さまざまな機会でご本冊子を紹介し、患者と医師の本症の認識を高める媒体としても活用していく予定である。

D. 考察

家系内の発端者が遺伝性内分泌腫瘍と診断されるプロセスはさまざまであろうが、当初から遺伝性内分泌腫瘍が疑われることは少なく、特定の単一病変を疑って精査を進めていくうちに遺伝性疾患であることが判明する 경우가大部分であると思われる。MENはその典型例といえる。患者にとっては、医師が検査を進めるたびに(それも患者本人にとって何ら問題を自覚していない臓器に対して)次々と異常を指摘され、かつ異常を指摘された臓器の名称も機能もイメージしにくい。これは一般の人たちが、家族性大腸がんや家族性乳がんの発生部位である大腸や乳腺という名称やその機能をイメージするこ

とと、本特集で取り上げられた腫瘍症候群の発生部位である副甲状腺や脳下垂体、あるいは副腎という名称とその機能をイメージすることの差を考えるとよい。情報の不足は不安を招く。この病名を告げられた時点で、すでに患者にとっては単に病気に罹患したという以上の不安が生じていると認識すべきである。診断に際し、こうした患者の不安を十分に想定した上で、病態や自然経過、治療法、予後などについて十分でかつわかりやすい情報を提供するのには、基本的には担当医によって行なわれるべきことである。提供すべき情報は数多くあり、一度に患者に理解を求めるのは無理がある。患者の理解度に応じて繰り返し説明を重ねることも必要になる。ただし、時間の制約が多い日常診療の中で、こうした業務を外来や病棟の担当医がすべてをこなすのはきわめて難しいのも事実である。今回作成した MEN パスポートが臨床医、患者・家族においてどのように利用され、どのような便益が得られるかについて、今後調査していく予定である。

E. 結論

MEN の患者が携行し、自己管理を行うと同時に医師にとっても効率的な診療が難しい MEN の診療の質を向上させることを目的とした患者手帳を作成し、配布した。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

- 3) 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.

H. 知的財産権の出願・登録状況 該当せず

研究成果の刊行に関する
一覧表

英文雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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; MEN Consortium of Japan	Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database.	Clin Endocrinol(Oxf)	76	533-9	2012
Mibu K, Yatabe T, Hanazaki K	Blood glucose control using an artificial pancreas reduces the workload of ICU nurses.	J Artif Organs	15	71-76	2012
Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu T, Sano K, Tsukada T, Sakurai A	Novel splice mutation of the MEN1 gene identified in a patient with primary hyperparathyroidism.	Endocr J	in press		2012
Hanazaki K, Sakurai A, Munekage M, Ichikawa K, Namikawa T, Okabayashi T, Imamura M	Surgery for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor (GEPNET) in multiple endocrine neoplasia type 1.	Surg Today	in press		2012
Yoshida M, Hiroi M, Imai T, Kikumori T, Himeno T, Nakamura Y, Sasano H, Yamada M, Murakami Y, Nakamura S, Oiso Y	A case of ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia associated with multiple endocrine neoplasia type 1.	Endocr J	58	269-77	2011
Imamura M, Komoto I, Ota S, Hiratsuka T, Kosugi S, Doi R, Awane M, Inoue N.	Biochemically curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patients.	World J Gastroenterol	17	1343-53	2011
Inoue Y, Hendy GN, Canaff L, Seino S, Kaji H.	Menin interacts with β -catenin in osteoblast differentiation.	Horm Metab Res	43	183-7	2011

Tsukamoto Y, Okabayashi T, Hanazaki K	Progressive artificial endocrine pancreas: The era of novel perioperative blood glucose control for surgery.	Surg Today	41	1344-51	2011
Yabuta T, Tsushima Y, Masuoka H, Tomoda C, Fukushima M, Kihara M, Inoue H, Higashiyama T, Takamura Y, Ito Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A	Ultrasonographic features of intrathyroidal parathyroid adenoma causing primary hyperparathyroidism.	Endocr J	58	989-94	2011
Kudo T, Miyauchi A, Ito Y, Yabuta T, Inoue H, Higashiyama T, Tomoda C, Hirokawa M, Amino N	Serum calcitonin levels with calcium loading tests before and after total thyroidectomy in patients with thyroid diseases other than medullary thyroid carcinoma.	Endocr J	58	217-21	2011
Taguchi R, Yamada M, Horiguchi K, Tomaru T, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Mori M	Haploinsufficient and predominant expression of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)-related genes, MLL, p27(Kip1) and p18(Ink4C) in endocrine organs.	Biochem Biophys Res Commun	415	378-83	2011
Hashimoto K, Matsumoto S, Ishida E, Miura A, Horiguchi K, Ozawa A, Shibusawa N, Satoh T, Yamada M, Yamada S, Mori M	Liver X receptor- / expression ratio is increased in ACTH-secreting pituitary adenomas.	Neurosci Lett	494	34-7	2011
Imachi H, Yu X, Nishiuchi T, Miyai Y, Masugata H, Muraio K	Raloxifene inhibits menin-dependent estrogen receptor activation in breast cancer cells.	J Endocrinol Invest	34	813-5	2011
Shimazu S, Nagamura Y, Yaguchi H, Ohkura N, Tsukada T	Correlation of mutant menin stability with clinical expression of multiple endocrine neoplasia type 1 and its incomplete forms.	Cancer Sci	102	2097-102	2011

Ishida E, Yamada M, Horiguchi K, Taguchi R, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Satoh T, Yoshida S, Tanaka Y, Yokota M, Tosaka M, Hirato J, Yamada S, Yoshimoto Y, Mori	Attenuated expression of menin and p27 (Kip1) in an aggressive case of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) associated with an atypical prolactinoma and a malignant pancreatic endocrine tumor.	Endocr J	58	287-96	2011
--	--	----------	----	--------	------

和文雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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
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	16-18	2012
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	149-56	2011
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	87suppl	73-6	2011
櫻井晃洋, 竹越一博	家族性腫瘍研究 - 最近の話題から 1) 遺伝性褐色細胞腫	Biotherapy	25	543-9	2011
櫻井晃洋	多発性内分泌腺腫瘍症の疫学 .	日本臨牀増刊号「内分泌腺腫瘍」	69増刊2	669-73	2011
櫻井晃洋	多発性内分泌腺腫瘍症の検査・診断と治療 2) MEN2 .	日本臨牀増刊号「内分泌腺腫瘍」	69増刊2	690-4	2011

櫻井晃洋	フォーラム「遺伝医療と社会」1. 人々は「遺伝」をどうとらえているか.	医学のあゆみ	237	215-7	2011
櫻井晃洋	フォーラム「遺伝医療と社会」2. 「遺伝子を調べる」というビジネス.	医学のあゆみ	237	273-5	2011
櫻井晃洋	フォーラム「遺伝医療と社会」6. 社会への発信: 遺伝関連学会等の取り組み.	医学のあゆみ	238	283-5	2011
内山龍平, 奥山隆平, 櫻井晃洋	血管線維腫を合併した多発性内分泌腫瘍症1型の1例	西日本皮膚科	73	368-70	2011
今村正之, 栗根雅章, 井上直也, 滝吉郎	PNETに対する最近の外科診療.	胆と膵	32	221-6	2011
今村正之, 滝吉郎	膵内分泌腫瘍診療の最近の動向.	腫瘍内科	7	181-3	2011
伊藤鉄英, 五十嵐久人, 中村和彦, 笹野公伸, 田中雅夫, 今村正之	神経内分泌腫瘍の疫学	内分泌外科	28	77-83	2011
伊藤鉄英, 五十嵐久人, 中村和彦, 笹野公伸, 田中雅夫, 今村正之	神経内分泌腫瘍(NET)の疫学と現状	外科	73	799-804	2011
今村正之, 細田洋平, 江崎秀和, 河本泉, 井上直也, 栗根雅章, 滝吉郎	MEN1の膵・消化管NETの診断と治療	内分泌外科	28	116-25	2011
内野眞也, 榎本圭佑, 野口志郎	甲状腺髄様癌とRET遺伝子	JOHNS	27	977-80	2011
内野眞也	MEN2の現状	内分泌外科	28	12-6	2011
内野眞也, 野口志郎	甲状腺髄様癌におけるRET遺伝子変異	病理と臨床	29	486-90	2011
内野眞也, 伊藤亜希子	多発性内分泌腺腫瘍症の検査・診断と治療 2) MEN1.	日本臨床増刊号「内分泌腺腫瘍」	69増刊2	686-89	2011

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
河本泉，粟根雅章，滝吉郎，足立幸人，土井隆一郎，今村正之	膵 NET に対する外科治療	肝胆膵	63	301-9	2011
土井隆一郎，河本泉，今村正之	わが国の神経内分泌腫瘍(NET)診療ガイドラインの作成に向けて	外科	73	864-7	2011
河本泉，粟根雅章，滝吉郎，土井隆一郎，今村正之	消化管神経内分泌腫瘍(GI-NET)の局在診断と手術療法	外科	73	831-7	2011
鈴木眞一	多発性内分泌腺腫瘍症の病理．	日本臨牀増刊号「内分泌腺腫瘍」	69増刊2	674-80	2011
鈴木眞一	MEN1 の現状	内分泌外科	28	4-11	2011
福島義光．	遺伝子研究・診断・治療の倫理．	月刊糖尿病	3	114-9	2011
福島義光	遺伝医療の基盤整備・均てん化	医学のあゆみ	237	803-5	2011
福島義光．	臨床遺伝医療	BioClinica	26	271-5	2011
小澤厚志，山田正信．	多発性内分泌腫瘍の病態生理と臨床像．	日本臨牀増刊号「内分泌腺腫瘍」	69増刊2	681-5	2011