

重症度グレード

グレード0：すべてのスコアが A-0（未発症）

グレード1：単一病変のみ発症している。臨床症状はない。

グレード2：複数病変を発症している。臨床症状はない。

グレード3：臨床症状を伴う病変を発症しているもしくは遠隔転移を伴う病変がある
(病変の数は問わない)。

重症度：グレード

II. 多発性内分泌腫瘍症 2 型

ステップ 1 : 個々の病変の評価

1. 甲状腺髄様癌 (遠隔転移/異所性発症を伴う時は 1 点を加算する)

A. 未発症または未治療

- 0 甲状腺髄様癌を認めない.
- 2 甲状腺髄様癌を認める. 日常・社会生活に支障がない.
- 3 甲状腺髄様癌に伴う臨床症状を認め, 日常・社会生活に軽度の支障がある.
- 4 甲状腺髄様癌に伴う臨床症状を認め, 日常・社会生活に高度の支障がある.

B. 治療中または治療後

- 2 残存病変を認めず, 補充治療を必要としている. 日常・社会生活に支障がない.
 - 3 残存病変を認めないが, 過去の治療による影響を含めて臨床症状を認め, 日常・社会生活に支障がある.
 - 4 残存病変を認める (日常・社会生活上の支障の有無を問わない).
-

2. 褐色細胞腫 (遠隔転移/異所性発症を伴う時は 1 点を加算する)

A. 未発症または未治療

- 0 褐色細胞腫を認めない.
- 1 褐色細胞腫を認めるが, 治療を必要としていない. 日常・社会生活に支障がない.
- 2 褐色細胞腫を認め, 治療を必要としている. 日常・社会生活には支障がない.
- 3 褐色細胞腫に伴う臨床症状を認め, 日常・社会生活に軽度の支障がある.
- 4 褐色細胞腫に伴う臨床症状を認め, 日常・社会生活に高度の支障がある.

B. 治療中または治療後

- 0 残存病変を認めず, 治療を必要としていない. 日常・社会生活に支障がない.
 - 1 残存病変を認めるが, 治療を必要としていない. 過去の治療による影響を含めて日常・社会生活に支障がない.
 - 2 褐色細胞腫もしくは術後の影響に対する治療を必要としている. 過去の治療による影響を含めて臨床症状がなく, 日常・社会生活に支障がない.
 - 3 治療による影響を含めて臨床症状を認め, 日常・社会生活に軽度の支障がある.
 - 4 治療による影響を含めて臨床症状を認め, 日常・社会生活に高度の支障がある.
-

3. 原発性副甲状腺機能亢進症 (遠隔転移/異所性発症を伴う時は 1 点を加算する)

A. 未発症または未治療

- 0 原発性副甲状腺機能亢進症を認めない.
-

-
- 1 原発性副甲状腺機能亢進症を認めるが、治療を必要としていない。日常・社会生活に支障がない。
 - 2 原発性副甲状腺機能亢進症を認め、治療を必要としている。日常・社会生活に支障がない。
 - 3 原発性副甲状腺機能亢進症に伴う臨床症状を認め、日常・社会生活に軽度の支障がある。
 - 4 原発性副甲状腺機能亢進症に伴う臨床症状を認め、日常・社会生活に高度の支障がある。

B. 治療中または治療後

- 0 生化学的異常を認めず、治療を必要としていない。臨床症状はなく日常・社会生活に支障がない。
 - 1 生化学的異常を認めるが、治療を必要としていない。過去の治療による影響を含めて臨床症状がなく、日常・社会生活に支障がない。
 - 2 原発性副甲状腺機能亢進症もしくは術後の影響に対する治療を必要としている。過去の治療による影響を含めて臨床症状がなく、日常・社会生活に支障がない。
 - 3 治療による影響を含めて臨床症状を認め、日常・社会生活に軽度の支障がある。
 - 4 治療による影響を含めて臨床症状を認め、日常・社会生活に高度の支障がある。
-

4. その他の症状（便通異常/粘膜神経腫など上記病変とは独立して発生する病態）

A. 未発症または未治療

- 0 「その他の症状」を認めない。
- 1 「その他の症状」を認めるが、治療を必要としていない。日常・社会生活に支障がない。
- 2 「その他の症状」を認め、治療を必要としている。日常・社会生活には支障がない。
- 3 「その他の症状」に伴う臨床症状を認め、日常・社会生活に軽度の支障がある。
- 4 「その他の症状」に伴う臨床症状を認め、日常・社会生活に高度の支障がある。

B. 治療中または治療後

- 0 残存症状を認めず、治療を必要としていない。日常生活に支障がない。
 - 1 残存症状を認めるが、治療を必要としていない。過去の治療による影響を含めて日常・社会生活に支障がない。
 - 2 「その他の病変」もしくは術後の影響に対する治療を必要としている。過去の治療による影響を含めて臨床症状がなく、日常・社会生活に支障がない。
 - 3 治療による影響を含めて臨床症状を認め、日常・社会生活に軽度の支障がある。
 - 4 治療による影響を含めて臨床症状を認め、日常・社会生活に高度の支障がある。
-

注：「その他の症状」が複数ある場合は、それぞれについて算定し、合計する。

ステップ2：個人評価表の作成

それぞれ該当するスコアにチェックを入れる。

腫瘍部位	発症・治療	スコア
甲状腺髄様癌	A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>
褐色細胞腫	A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>
副甲状腺機能亢進症	A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>
その他 ()	A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>
その他 ()	A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>
その他 ()	A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/>

ステップ3：重症度の判定（グレード）

重症度グレード

グレード0：すべてのスコアがA-0（未発症）

グレード1：単一病変のみ発症している。臨床症状はない。

グレード2：複数病変を発症している。臨床症状はない。

グレード3：臨床症状を伴う病変を発症しているもしくは遠隔転移を伴う病変がある
(病変の数は問わない)。

重症度：グレード

患者・家族の会および市民公開講座関連資料

第 19 回日本家族性腫瘍学会市民公開講座

多発性内分泌腫瘍シンポジウム

第19回日本家族性腫瘍学会市民公開講座 2013年7月27日 15:00-17:00

別府ビーコンプラザ 3階 国際会議室

プログラム

座長 櫻井晃洋

1. MENってどんな病気？

札幌医科大学医学部遺伝医学 櫻井晃洋

2. 多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1) について

京都大学大学院医療倫理学・遺伝医療学 小杉真司

3. MEN1の治療

東京女子医科大学内分泌外科 堀内喜代美

4. 患者さんの体験談

5. 多発性内分泌腫瘍症2型 (MEN2) の診断

医療法人野口記念会野口病院外科 内野真也

6. MEN2の治療

愛知医科大学乳腺・内分泌外科 今井常夫

1. MENってどんな病気？ 資料

第19回日本家族性腫瘍学会
市民公開講座2
多発性内分泌腫瘍症シンポジウム
2013年7月27日

**MEN (エムイーエヌ) って
どんな病気？**

札幌医科大学医学部 遺伝医学
償州大学医学部 遺伝医学・予防医学
櫻井 晃洋

多発性 (Multiple):
病気がたくさんできる？

内分泌 (Endocrine):
ホルモンのことかな？

腫瘍症 (Neoplasia):
がんのこと？

多発性内分泌腫瘍症

- 主にホルモンを作る臓器に、腫瘍が発生する病気
- 複数の臓器に腫瘍ができ、ひとつの臓器に複数できることも
- ホルモンを作らない一部の臓器にも腫瘍ができる
- 腫瘍は良性のものも悪性のものもある
- 遺伝性(体質性)の病気で、食事や運動、環境などは発病に影響しない

ホルモン？

http://www.taikyo.co.jp/health/memo12.html

ホルモンは血液中を運ばれる

送信側(ホルモン産生臓器)

ホルモンの合成と放出

受信側(標的臓器)

ホルモンの受け入れと作用

ホルモンの作用

ホルモンの作用

多発性内分泌腫瘍症 (MEN)

MEN1	MEN2
50-60% 下垂体腫瘍	ほぼ100% 甲状腺癌
90%以上 副甲状腺機能亢進症	ほぼ100% 甲状腺癌様癌
60-70% 降調化管内分泌腫瘍	10-20% 副甲状腺機能亢進症
	60-80% 褐色細胞腫

MENの人はどれくらいいる？

MEN1 : 1/30,000
MEN2 : 1/35,000

世界ではそれぞれ約200,000人



日本ではそれぞれ約3-4,000人



多くの患者は診断されていないのでは？

MEN診断の問題点

- MENは「合わせ技」で診断される
- 臨床所見から個々の病変の診断に時間を要する
内分泌疾患共通の問題
- ひとつの病変の診断が他の病変の検索につながらない
MENの認知が不十分
臓器別縦割り診療の「壁」
高リスク群の拾い上げ基準が不明確

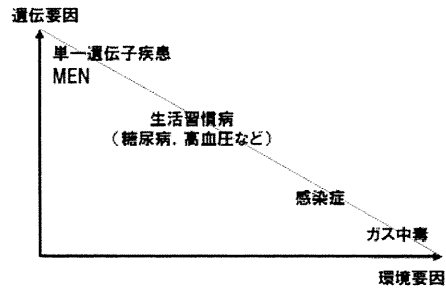
ホルモンの病気はわかりにくい

	腫瘍	主なホルモン	主な症状	受診科
MEN1	脳下垂体	プロラクチン	無月経	婦人科
	副甲状腺	副甲状腺ホルモン	尿路結石 十二指腸潰瘍	泌尿器科 消化器科
	膵	ガストリン インスリン	十二指腸潰瘍 意識混濁、失神	消化器科 神経内科、精神科
MEN2	副腎	カテコラミン	高血圧 心不全	一般内科 循環器科

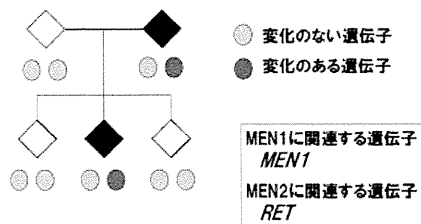


犯人は現場にいない！

遺伝要因と環境要因



MENに関する遺伝子の伝わり方



患者さんにとってのMEN

- 腫瘍(がん)がたくさんできる
- 病名も症状もなじみがなく理解するのが難しい
- いつまでも検査や治療が続く
- いろんな診療科で治療が必要になる
- 専門家が少ない
- 根本治療はまだない
- 子どもに遺伝するかもしれない
- 同じ境遇の人、相談する相手がいない
-

まずはMENをよく知ろう

情報サイトがあります <http://men-net.org>

国立がん研究センター がん予防・検診部 がん検診推進課
 〒100-8543 東京都千代田区千代田 1-1-1
 がん検診推進課 がん検診推進課 がん検診推進課

MEN-Net.org 多発性内分泌腫瘍症情報サイト

MENについて
 一般情報 (center)

本サイトは、医療関係者の方、
 患者さんや一般の方に、
 MENに関する情報を提供します。

医師関係の方へ
 最新情報 (center)

患者さんや一般の方へ
 最新情報 (center)

最新情報
 2013.10.28 最新情報 がん検診推進課 がん検診推進課
 2013.10.28 最新情報 がん検診推進課 がん検診推進課
 2013.10.28 最新情報 がん検診推進課 がん検診推進課

お問い合わせ
 〒100-8543 東京都千代田区千代田 1-1-1
 がん検診推進課 がん検診推進課 がん検診推進課

Copyright © 2013 MEN-Net.org

多発性内分泌腫瘍症シンポジウム 2013年9月21日 13:00-15:30

東京YWCA会館（お茶の水）カフマンホール

プログラム

座長 櫻井晃洋

1. 開会のあいさつ

札幌医科大学医学部遺伝医学 櫻井晃洋

2. MEN1型の病態と治療について

東京女子医科大学内分泌外科 岡本高宏

3. MEN2型の病態と治療について

愛知医科大学乳腺・内分泌外科 今井常夫

4. 患者さんの体験談

5. 最近の医療行政と医療制度等について

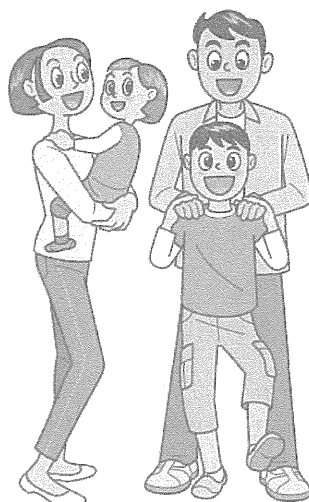
札幌医科大学医学部遺伝医学 櫻井晃洋

6. フリートーク

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診療の標準化と患者支援、新たな治療開発に関する研究」研究班

多発性 内分泌腫瘍症 シンポジウム



厚労科研究班と患者・家族の会の共催で、
多発性内分泌腫瘍症シンポジウムを開催いたします。
医療は日々進んでおります。少しでも新しい知識を得るために、
患者さん、ご家族の方々、また本疾患に関心をお持ちの
医療関係者の皆様のご参加をお待ちしております。

期 日 **2013.9/21 (土) 13:00~15:30**

会 場 **東京YWCA会館(お茶ノ水)カフマンホール**

東京都千代田区神田駿河台1-8-1 tel 03-3293-5421 e-mail:office@tokyo.ywca.or.jp

参加無料 定員100名

[プログラム]

- MEN1型の病態と治療について 東京女子医科大学内分泌外科 岡本高宏先生
- MEN2型の病態と治療について 愛知医科大学乳腺内分泌外科 今井常夫先生
- 患者会より1型・2型の体験談
- 最近の医療行政と医療制度等について 札幌医科大学遺伝医学 櫻井晃洋先生
- フリートーク(質問・意見)

[締切日] **2013年9月10日(火)**

[申し込み方法]

裏面の参加申込書をご記入の上FAXいただくか、
下記e-mailにて受け付けております。

FAX : 0263-37-2619

e-mail : iden2@shinshu-u.ac.jp



[事務局] 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座内 〒390-8621 松本市旭3-1-1 TEL : 0263-37-2618

分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
分担研究報告書

「多発性内分泌腫瘍症診療の標準化と患者支援、新たな治療開発に関する研究」

MENの遺伝子解析に関する研究

研究分担者 内野 真也 所属 役職 医療法人野口記念会野口病院 外科部長

研究要旨： MEN 診療の標準化実現に向け、当院では昨年度より継続して本研究班の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。今年度の検査実施数は *MEN1* 遺伝学的検査 41 例（当院症例 7 例、本研究班参加施設からの依頼症例 34 例）、*RET* 遺伝学的検査 33 例（当院症例 10 例、本研究班参加施設からの依頼症例 23 例）である。新たに *MEN1* および *MEN2* と判明した当院症例について MEN コンソーシアムへの新規登録を行い、既登録の当院症例と併せて追跡調査あるいは定期検査に伴う登録情報の更新を継続中である。さらに当院において解析を行った他施設の *MEN1* および *MEN2* 症例の新規登録状況の確認および未登録症例の登録依頼を実施し、新たな症例登録の推進に努めた。また遺伝学的検査の質保証の向上を目指し、遺伝学的検査精度管理の検討、他施設依頼の検査実施体制の整備、結果報告書記載方法の検討を行い、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、当院および本研究班参加施設においてMENを疑う症例を対象とした*MEN1*遺伝子および*RET*遺伝子の遺伝学的検査の実施、当院MEN症例の登録および情報更新、他施設症例の登録状況の把握を行った。さらに、遺伝学的検査に関する全工程において質保証のために必要な管理体制について検討することを目的とした。

B. 研究方法

1) 当院症例を対象とした検査

当院症例については、まずカウンセリングを施行し、同意取得後に採血、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exon 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exon 8, 10, 11, 13, 14-16のシーケンス解析を実施した。結果の説明は、医師より口頭にて説明し、その際説明用資料としてシーケンスデータとアミノ酸-コドン対応表を用いた。変異陽性症例については上記資料に加えて正常配列のシーケンスデータを用いて説明することで、変異の存在を視覚的に捉え易いよう配慮した。

遺伝学的検査の結果、*MEN1*あるいは*MEN2*と確定した当院症例についてはMENコンソーシアムデータベースへの登録を行い、定期

検査や追跡調査に伴う登録情報の更新を継続して行っている。

2) 本研究班参加施設からの依頼検査

他施設の症例については次のような流れで両遺伝学的検査を実施した。①当院医師と依頼元医師とで症例についての情報・検体輸送方法・検体受付から結果報告までの流れについて確認、②検体到着後、検体および検査内容の確認、③依頼元医師へ連絡し、検体および検査内容の照合、④連結可能匿名化、⑤遺伝子解析、⑥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送付。

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、場合によっては参考文献を添付し送付した。

さらに当院で解析を実施した各施設のMEN1およびMEN2症例についてMENコンソーシアムへの新規登録状況の確認を行った。未登録の症例については各施設に登録を依頼した。登録依頼にあたり、登録が必要な症例に関する情報（結果報告書、依頼症例に関するメールや資料）および当院で作成したデータベース登録確認調査用紙（FAX返信用）を郵送した。

3) 遺伝学的検査の質保証向上のための環境整備

遺伝学的検査精度管理の検討（検体処理、解析機器、データ解析）、他施設依頼の検査実施体制の整備（依頼受付から結果報告までの手順書作成）、依頼元医師において理解しやすい結果報告書記載方法の検討を行った。

（倫理面への配慮）

1) 当院症例を対象とした検査

遺伝カウンセリングを実施し、文書にて同意を得た上で遺伝学的検査を実施した。採

血後、連結可能匿名化を行うことで個人情報保護し、遺伝情報の結びつけは患者への結果説明時のみとした。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、遺伝学的検査に携わるスタッフのみで管理した。パソコンは常時施錠された室内に設置しており、スタッフそれぞれが所持する個人IDカードにて解錠可能である。

2) 本研究班参加施設からの依頼検査

検体到着後、まず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を対象とした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、結果報告書類を送付した。送付時には医師、検査担当者、家族性腫瘍コーディネーターにより慎重に報告書の確認を行った。

C. 研究結果

今年度の本研究において、当院症例ではMEN1遺伝学的検査7例（発端者診断3例、血縁者診断4例）、RET遺伝学的検査10例（発端者診断7例、血縁者診断3例）であった。このうちMEN1遺伝子変異は5例（発端者2例、血縁者3例）、RET遺伝子変異は4例（発端者1例、血縁者3例）に認められ、MENコンソーシアムへのデータ登録および追跡調査や定期検査に伴うデータ更新を行った。

本研究班参加施設からの依頼検査では、MEN1遺伝学的検査34例（発端者診断21例、血縁者診断13例）、RET遺伝学的検査23例（発端者診断14例、血縁者診断9例）であった。このうちMEN1遺伝子変異は15例（発端者10例、血縁者5例）、RET遺伝子変異は10例（発端者7例、血縁者3例）に認められた。他施設症例で変異を認めた症例は昨年度検査

症例と併せて50例ほどと症例が蓄積してきたため、MENコンソーシアムデータベースへの新規登録状況の確認を行った。未登録であった症例については依頼元医師へ症例登録を依頼しているところである。

また、遺伝学的検査の質保証の向上に向けた取り組みとして、①遺伝学的検査精度管理：ポジティブコントロールおよびネガティブコントロールの同時解析、解析操作全工程におけるダブルチェック体制、発端者診断で変異陽性検体には再検査を実施、血縁者診断では変異の有無に関わらず再検査実施、使用機器の定期メンテナンス、得られたシーケンスデータのトリプルチェック（臨床検査技師、遺伝子分析科学認定士、臨床遺伝専門医）、②他施設検体の検査実施体制の整備：検体の取り扱い、検体受付から結果報告の方法までを明確に提示することで、検査依頼医が本検査を利用しやすいよう配慮した。③結果の評価および結果報告書の記載方法の工夫：検出された遺伝子配列の変化について、さまざまなデータベースを用いた調査や既報告論文の検索により慎重に検討し、その変化の臨床的意義について解釈・評価した上で報告書に記載し、依頼元医師に報告した。また、依頼元医師において理解しやすく視覚的にも捉えやすいよう結果報告書の記載方法を工夫した。

D. 考察

これまでは限られた施設からの検査依頼がほとんどであったが、今年度は多数施設からの両遺伝学的検査に関する問い合わせおよび検査依頼を経験した。実際、昨年度と比較して今年度は依頼検査施設数が増えており、昨年度は13施設であったのに対し今

年度は21施設であった（MEN1遺伝学的検査；昨年度8施設→今年度14施設、RET遺伝学的検査；昨年度8施設→今年度13施設、重複施設あり）。このことから本研究班の活動が広まりつつあり本症に関する認識が高まってきていることが伺える。

また、本研究班を通して国内各施設からの依頼検査を行うことで、これまでに報告のない遺伝子配列の変化が検出されることも多くなってきた。このような場合、HGMD、NCBI dbSNP、PubMedやそれぞれの遺伝子に関連したデータベースを活用し、入念な調査を行う。病的変異を疑うものの確定できない変化については罹患・非罹患の血縁者の遺伝学的検査や臨床検査を実施する場合もある。このように臨床的意義の解釈には実際の解析工程よりも時間と労力を必要とする場合がある。

RET遺伝子には病型と相関するhotspotが存在し、ほとんどの変異がミスセンス変異である。一方、MEN1遺伝子変異は広範囲に見られ、またその種類は多岐に渡る。さらに両遺伝子ともに病因ではないpolymorphismが存在するため、病的変異との混同に注意が必要である。遺伝子によって変異の特徴はさまざまであり、検査担当者は疾患やその原因遺伝子に関する深い知識を求められる。

さらに検査担当者として留意しなければならない点は、結果報告書の記載方法についてである。遺伝子変異の表記方法はまだ統一されておらず各検査施設間で表記が異なることや、遺伝学的検査に関連した専門用語の使い方によって、結果報告書を受け取った依頼元医師において混乱を招いたり、理解を得られにくい可能性も考えられる。そこで当院では注釈や図を添えることで理

解しやすいような報告書作成を心がけている。また、結果報告後も依頼元医師において解析結果や遺伝学的検査について不明な点があれば、その都度対応している。遺伝学的検査の実施と検査の質保証に向けた活動は昨年度より継続して行っているが、今年度は新たなMEN症例の登録状況の確認を行うことでデータベースの充実に努めた。未登録症例の登録依頼にあたり、各施設において症例を確認しやすいように、結果報告書や検査依頼に関するメールや資料を郵送した。これまで当院に依頼のあった検査については関連資料を症例ごとに保存管理しており、解析終了後の問い合わせにも対応できるようにしている。

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、遺伝学的検査における精度管理や結果報告書記載について日々検討を重ね、より質の高い検査を提供できるよう努めたい。

G. 研究発表

1. 論文発表

英語論文

1. Enomoto K, Uchino S., et al., Follicular thyroid cancer in children and adolescents: clinicopathologic features, long-term survival, and risk factors for recurrence. : *Endocr J.* 2013;60(5):629-35.
2. Sakurai A, Uchino S., et al., Thymic neuroendocrine tumour in multiple endocrine neoplasia type 1: female patients are not rare exceptions. : *Clin Endocrinol (Oxf).* 2013 Feb;78(2):248-54.

日本語論文

e49-55(2013)

1. 内野眞也、わが国におけるMEN診療 MEN2の発症前診断と甲状腺全摘の時期、第86回日本内分泌学会学術集会、宮城、2013.04.25-27
2. 内野眞也、他、遺伝性髄様癌に対する遺伝学的検査の現状と問題点、第25回日本内分泌外科学会、山形、2013.05.23-24
3. 内野眞也、多発性内分泌腫瘍症2型(MEN2)の診断、第19回日本家族性腫瘍学会学術集会、大分、2013.07.26-27
4. 小田瞳、内野眞也、他、縦隔副甲状腺腺腫が遺残したMEN1型の2症例、第19回日本家族性腫瘍学会学術集会、大分、2013.07.26-27
5. 山崎雅則、内野眞也、他、多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)に合併する副腎腫瘍の特徴とMEN1診断への影響、第19回日本家族性腫瘍学会学術集会、大分、2013.07.26-27
6. 渡邊陽子、内野眞也、他、当院におけるHRPT2/cdc73遺伝子解析、第19回日本家族性腫瘍学会学術集会、大分、2013.07.26-27
7. 脇屋滋子、内野眞也、他、MEN1遺伝子診断の先進医療承認、第19回日本家族性腫瘍学会学術集会、大分、2013.07.26-27
8. 西岡加奈、内野眞也、他、家族性疾患看護チームの活動報告、第19回日本家族性腫瘍学会学術集会、大分、2013.07.26-27
9. 木村渚、内野眞也、他、家族性腫瘍患者との関わりを通して RET遺伝学検査を受けた患者の思い、第19回日本家族性腫瘍学会学術集会、大分、2013.07.26-27
10. 工藤義美、内野眞也、他、家族性腫瘍患者の受診行動について MEN1の患者の事例を振り返って、第19回日本家族性腫瘍学会学術集会、大分、2013.07.26-27

11. 河野沙織、内野眞也、他、看護師の家族歴聴取の運用・看護師の立場から家族性疾患を拾い上げるための現状と問題点、第19回日本家族性腫瘍学会学術集会、大分、2013.07.26-27

12. 伊藤亜希子、内野眞也、他、多発性内分泌腫瘍(MEN1、2) MEN診療体制の現状と課題 MEN2、第19回日本家族性腫瘍学会学術集会、大分、2013.07.26-27

13. 内野眞也、他、家族性副甲状腺機能亢進症の遺伝子診断、第46回日本甲状腺外科学会学術集会、愛知、2013.09.26-27

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（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患克服研究事業））
分担研究報告書

「多発性内分泌腫瘍症診療の標準化と患者支援，新たな治療開発に関する研究」
診療ネットワーク構築に関する研究

研究分担者 氏名 今井常夫 所属 愛知医科大学 乳腺・内分泌外科 役職 教授

研究要旨：

診療ネットワークの充実と可視化：MEN コンソーシアムに参加していない一般病院から臨床的に MEN が疑われる症例について、東海地方で MEN コンソーシアムの拠点病院となっている愛知医科大学病院でコンサルテーションを受け付けている。一般病院では内分泌内科専門医でも数年に 1 回 MEN 患者を担当する程度が多く、遺伝子検査・遺伝子カウンセリング・どこまでの精密検査をするか、治療方針決定などは手探りの状態である。年齢や検査結果などから、診断および治療方針のアドバイスを日常的に行うことで、診療ネットワークの充実に努めてきた。特に遺伝子検査・遺伝子カウンセリングについては、一般病院では対処することがむづかしく、この場合は愛知医科大学病院を受診してもらい、遺伝子カウンセリングを受けた後に遺伝子検査の採血を行っている。MEN コンソーシアムにおける研究として、野口病院で MEN 遺伝子検査を実施し、結果は愛知医科大学病院で患者に直接説明するとともに、紹介元の一般病院担当医師にも遺伝子検査報告書のコピーを郵送して情報を共有している。

MEN コンソーシアムに登録された MEN2 の褐色細胞腫の発症時期・発症年齢・手術時期・手術年齢・発端者か否か・RET 変異コドンについて、登録データを詳しく解析した。MEN2 の褐色細胞腫は、発端者を除く家族構成員の浸透率を計算したところ、RET 遺伝子変異により浸透率に大きな違いがあることが判明した。MEN2 の褐色細胞腫全体では浸透率は 50%と欧米から従来報告されていた結果と大差ない結果であったが、コドン 634 変異では年齢とともに浸透率が上昇しつづけ、77 才で 88%と高い浸透率となるデータが得られ、従来報告されていない高い浸透率であった。コドン 634 の変異アミノ酸による浸透率の違いも集計したところ、アルギニンへの変異がもっとも浸透率が高いという結果であった。欧米で多く報告されているトリプトファンへの変異例は本邦の集計では 1 例も認められなかった。欧州からエクソン 10 の変異（コドン 611、618、620）においても年齢とともに浸透率が上昇し続ける結果が報告されていたが、日本人のデータでは 50 才を過ぎると浸透率は上昇しないという結果で、欧州からの報告とは異なっていた。

A. 研究目的

診療ネットワークの充実と可視化：専門家が少ない MEN の診療について、一般病院で専門家にコンサルテーションできるネットワークシ

ステムを構築することを目的とした。

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ことも目的とした。

B. 研究方法

診療ネットワークの充実と可視化を構築する前段階として、MENコンソーシアムに参加している医師のメーリングリストを作成し、一般病院からの症例相談に対応する体制を整えた。各地域で拠点病院を決め、各地域の一般病院からのコンサルテーションを受ける体制の整備を進めている。

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・解析した。連結可能匿名化番号をもとに、登録施設へ個別に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

MENコンソーシアムに参加していない一般病院から臨床的にMENが疑われる症例について、東海地方でMENコンソーシアムの拠点病院となっている愛知医科大学病院でコンサルテーションを受け付けている。一般病院では内分泌内科専門医でも数年に1回MEN患者を担当する程度が多く、遺伝子検査・遺伝子カウンセリング・どこまでの精密検査をするか、治療方針決定などは手探りの状態である。年令や検査結果などから、診断および治療方針のアドバイスを日常的に行うことで、診療ネットワークの充実に努めてきた。特に遺伝子検査・遺伝子カウンセリングについては、一般病院では対処することがむつかしく、この場合は愛知医科大学病院を受診してもらい、遺伝子カウンセリングを受けた後に遺伝子検査の採血を行っている。MENコンソーシアムにおける研究として、野口

病院でMEN遺伝子検査を実施し、結果は愛知医科大学病院で患者に直接説明するとともに、紹介元の一般病院担当医師にも遺伝子検査報告書のコピーを郵送して情報を共有している。

MEN2の登録症例493例のうち褐色細胞腫有りは212例であった。MENコンソーシアムに登録されたMEN2の褐色細胞腫の発症時期・発症年令・手術時期・手術年令・発端者か否か・RET変異コドンについて、登録データを詳しく解析した。MEN2の褐色細胞腫は、発端者を除く家族構成員の浸透率を計算したところ、RET遺伝子変異により浸透率に大きな違いがあることが判明した。MEN2の褐色細胞腫全体では浸透率は50%と欧米から従来報告されていた結果と大差ない結果であったが、コドン634変異では30才:25%、50才:52%、77才で88%と年令とともに浸透率が上昇しつづけ高い浸透率となるデータが得られ、従来報告されていない高い浸透率であった。最高齢は75才で手術された。コドン634の変異アミノ酸による浸透率の違いも集計したところ、アルギニンへの変異がもっとも浸透率が高いという結果であった。欧米で多く報告されているトリプトファンへの変異例は本邦の集計では1例も認められなかった。コドン918変異はほとんどが発端者だが56才までに100%が褐色細胞腫を発症した。コドン634、918以外の変異では、浸透率は最大のものでも32%だった。欧州からエクソン10の変異(コドン611、618、620)においても年令とともに浸透率が上昇し続ける結果が報告されていたが、日本人のデータでは50才を過ぎると浸透率は上昇しないという結果で、欧州からの報告とは異なっていた。

D. 考察

MEN遺伝子検査が保険診療で行えない現状は、一般病院でMEN患者を診療するにあたって、疾患の早期発見・早期治療に支障をきたしている。家族歴や既往歴からMENであることが間違いのない場合においても、保因者診断のためには発端

者の遺伝子診断は必須である。また、今回のMEN2褐色細胞腫の解析から明らかになったように、すでにMEN2と診断された発症者においても、遺伝子検査結果を知ることにより、変異コドンの部位やアミノ酸変異の種類によって褐色細胞腫発症リスクを知ることができることが判明した。MENコンソーシアムのネットワークを活用することにより、地域の拠点病院を通してMEN遺伝子診断を一手に引き受けている野口病院へ検体を集めることにより、正確に迅速にMEN遺伝子検査が可能となっている。このような診療ネットワークを全国レベルで構築することがMENの診療レベルの向上に寄与すると考えられる。

今回の解析からMEN2における褐色細胞腫は、コドン634変異では甲状腺髄様癌と同じく大多数の症例において褐色細胞腫を発症するリスクがあり、終生褐色細胞腫のスクリーニングを継続する必要があると考えられた。

E. 結論

MENの国内診断・治療に関わる診療ネットワークの整備は、MENの診療レベルの向上に寄与する。

MEN2のコドン634変異症例は、褐色細胞腫を発症するリスクは極めて高いので副腎褐色細胞腫発症に関する経過観察を終生必要とする。

G. 研究発表

1. 論文発表

Tsuneo Imai, Shinya Uchino, Takahiro Okamoto, Shinichi Suzuki, Shinji Kosugi, Toyone Kikumori, Akihiro Sakurai. High pene-

trance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia 2 caused by germ line RET codon 634 mutation in Japanese patients. *European Journal of Endocrinology* 168 (5):683-687, 2013

今井常夫 副腎部分摘出術の適応と功罪ホルモンと臨床 60:485-488, 2013

今井常夫 多発性内分泌腫瘍症2型 治療、サーベイランス 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌 30:110-113, 2013

2. 学会発表

Establishment of MEN consortium in Japan and analysis of a multicenter database.

11th Postgraduate Course in Endocrine Surgery 2013/11/8 Tsuneo Imai

Laparoscopic adrenalectomy. 11th Postgraduate Course in Endocrine Surgery 2013/11/8 Tsuneo Imai

Thyroidectomy. 11th Postgraduate Course in Endocrine Surgery 2013/11/8 Tsuneo Imai

わが国におけるMEN診療 第86回日本内分泌学会学術総会 シンポジウム13 2013/4/26 今井常夫

MEN2の治療 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 市民公開講座 2013/7/27 今井常夫

MEN2型の診断と治療について 多発性内分泌腫瘍症シンポジウム 2013/9/21 今井常夫

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし