

# 研究班構成員名簿

平成25年度 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

研究班構成員名簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	櫻井 晃洋	札幌医科大学医学部 遺伝医学	教授
研究分担者	今井 常夫	愛知医科大学医学部 乳腺内分泌外科	教授
	内野 眞也	野口病院 外科	部長
	岡本 高宏	東京女子医科大学 内分泌外科	教授
	小杉 眞司	京都大学大学院医学研究科 健康管理学	教授
	執印 太郎	高知大学医学部 泌尿器科学	教授
	鈴木 眞一	福島県立医科大学 甲状腺内分泌学	教授
	福島 義光	信州大学医学部 遺伝医学・予防医学	教授
研究協力者	佐藤 智佳	京都大学大学院医学系研究科 博士課程	大学院生
	鳥嶋 雅子	京都大学大学院医学系研究科 博士課程	大学院生
	堀内喜代美	東京女子医科大学 内分泌外科	准講師
	村上 裕美	京都大学大学院医学系研究科 博士課程	大学院生
	山崎 雅則	信州大学医学部 創薬科学	准教授
	伊東 幸子	多発性内分泌腫瘍症患者・家族の会 役員	会長
	殿林 正行	多発性内分泌腫瘍症患者・家族の会 役員	副会長

厚生労働科学研究費補助金

平成25年度 総括研究報告

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

総括研究報告書

研究代表者 櫻井 晃洋 札幌医科大学医学部遺伝医学 教授

研究要旨

臨床データベースの解析，維持，更新

- これまでに収集した症例データを解析し，順次更新作業を進めた。
  - 海外においても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現在でも唯一のものである。
- 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。
  - これらの成果は研究期間中に数編の英語論文として報告した。

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，公開した。さらに治療や遺伝医療，サーベイランスにも言及した診療ガイドブックを刊行した。

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医療機関を中心に，それぞれの地区での診療連携体制を構築するための取り組みを行った。

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た。

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，これを医薬基盤研究所に提供した。
  - 現在医薬基盤研究所のホームページで「分譲試料一覧」の中で公開されて，多くの研究者が利用可能となっている。

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，市民公開講座や患者・家族を対象とした勉強会を開催した。

研究分担者氏名・所属機関名および所属機関における職名

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	櫻井 晃洋	札幌医科大学医学部 遺伝医学	教授
研究分担者	今井 常夫	愛知医科大学医学部 乳腺内分泌外科	教授
	内野 眞也	野口病院 外科	部長
	岡本 高宏	東京女子医科大学 内分泌外科	教授
	小杉 眞司	京都大学大学院医学研究科 健康管理学	教授
	執印 太郎	高知大学医学部 泌尿器科学	教授
	鈴木 眞一	福島県立医科大学 甲状腺内分泌学	教授
	福島 義光	信州大学医学部 遺伝医学・予防医学	教授

## A. 研究目的

多発性内分泌腫瘍症（MEN）は複数の内分泌臓器に異時性に良性、悪性の腫瘍や機能異常が多発する常染色体優性遺伝性疾患であり、病型からMEN1とMEN2に分類される。本症の原因遺伝子は明らかにされているが、変異によって特定の臓器にのみ病変が発生する理由や一部の病変が悪性化する機序についてはいまだ不明な点が多い。現在のところ本症の腫瘍発生や増殖を阻止する方法は存在せず、治療の原則は定期検査により病変を早期に発見し、外科的治療を行うことにとどまる。しかし罹患臓器が多岐にわたるため、患者は度重なる手術が必要となり、負担が大きい。稀少疾患であるため国内の診療実態が明らかでなく、かつ診療の標準化もなされていないことに加え、特徴的な病変がないため多くの患者は正しい診断を受けていないと推測される。また本症は遺伝性疾患であり、患者本人だけでなく血縁者全体の問題として、さまざまな悩みも抱える。何よりも複数の病変を有する遺伝性疾患患者に対する全人的診療の視点がいまだ不十分である。

本研究の目的はMENについて、1) 実態把握ならびに診断・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支援環境を整え、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、1) を実現するために、診療実態の把握とデータの蓄積、データから得られるエビデンスに基づいた診療指針の作成を行うこと、2) を実現するために、全国数か所に本症の包括的な診療が可能な拠点病院を置き、さらに都道府県程度の範囲に個別の病変に対して対応可能な準拠点病院を置くネットワーク体制を整備し、これを公開して医療者、患者の利便をはかるとともに、病態の複雑な本症患者の紹介が円滑かつ情報の遺漏なく行えるよう、紹介フォーマットを作成する。また、こうした医療ネットワークの有用性について継続的に評価を行い、改善

をはかること、さらには患者・家族に対する支援と情報提供の体制を構築すること、3) を実現するために、患者の生体試料を収集する体制を構築し、細胞株樹立や組織バンクの構築をはじめとした、本症の新たな治療法開発のために必要な研究基盤を整えることを目的とする。

## 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。

### 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。

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。

### 診療指針の作成・公開・改訂

平成24年度には本症の診断指針を作成し、公開したが、さらに本症の遺伝医療や治療、サーベイランスについての標準的な指標を提示する目的で、診療ガイドブックを刊行することとし、研究分担者が中心となって執筆した。

### 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することとした。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た。

#### 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引き続き推進した。該当者があった場合、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った。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遺伝子の解析も行った。

#### 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た。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体制を整えた。

#### 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。また市民向けシンポジウムの開催などを支援し、また年1回患者会との共催で、患者・家族のための勉強会を開催した。

#### 倫理面への配慮

本研究では患者の臨床情報が医療機関の枠組みをこえて収集されるため、個人情報の保護が重要な課題となる。研究の内容については、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。

#### 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、以下の成果を得た。

#### 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、英語論文として報告した。

#### 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「多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック」を刊行した。

#### 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。

#### 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。

#### 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、平成25年度には約20症例のリンパ球細胞株を広く研究者に提供できるよう公開した。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。

#### 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19回日本家族性腫瘍学会学術集会（2013年7月、別府市）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。

➢ 患者・家族や一般市民を対象とした「多発性内分泌腫瘍症シンポジウム」を開催し、本症および本研究班の活動について紹介した（2013年9月、東京）。

➢ 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

多発性内分泌腫瘍症（MEN）は複数の内分泌臓器に腫瘍や過形成を生じる常染色体優性遺伝性疾患であり、患者の子は50%の確率で変異遺伝子を受け継ぎ、浸透率はほぼ100%である。発症病変の組合せによりMEN1とMEN2に分類されているが、両者は特定の複数の内分泌腫瘍が家族性に発症するという共通点はあるものの、その臨床像も原因遺伝子も異なる別個の疾患である。MEN1とMEN2はそれぞれ3-4万人にひとり程度の罹病率と推定されているが、実際に診断が確定している患者はそれよりかなり少ないと思われる。その理由としては、内分泌疾患の多くが特徴的な臨床症状を呈さず、症候の治療のみに終始してその背景にある内分泌疾患の診断治療に至らない症例が少なくないこと、MENは多臓器にまたがる複数の病変の確認をもって臨床的に診断が可能となることから、初発病変の診断の際に適切な全身検索がなされないこと、また家族歴聴取が十分に行われないために家系内に罹患者がいてもその情報が患者の早期発見に生かされないこと、などが考えられる。

MENは1990年代に原因遺伝子が明らかにされて以降、その診断法や治療対応が大きく変化してきた。本症の診断と治療に関するガイドラインは2001年に欧米の研究グループによって発表されたのが最初であるが、その根拠になったデータのほとんどは単一施設での経験などに基づくものであった。遺伝医療に関する記載についても、明確なエビデンスに基づいてはいなかった。MENに限らず、稀少疾患の診療の質を高めるためには、多施設の経験を一か所に集積して解析し、その情報を共有することが必要である。このため、その後、特にヨーロッパを中心に患者登録システムの構築と充実が進められ、データベースの解析によって多くの知見が報告されるよ

うになり、わが国においても本研究班によって日本人患者の臨床像に関する信頼できるデータベース構築の取り組みがなされた。

本研究班ではさまざまな活動を行っているが、その基本にある理念は「ネットワーク」である。稀少疾患の情報を適切に収集・解析し、そこから信頼できるエビデンスを導きだし、すべての医療者が参照できるような標準的医療の形を提示できること、すべての患者が等しく質の高い医療を受けられるようにすること、これらの実現のためには多くの医療者、多くの医療機関が協同するネットワークが不可欠である。

ネットワークには「情報」のネットワーク、「診療」のネットワーク、「研究」のネットワーク、「人材」のネットワークが想定される。本研究班では、「情報」のネットワークとして、患者データバンクの構築と解析や遺伝学的検査の実施、診療指針の作成を進めてきた。「診療」のネットワークとしては、診療実態調査とともに、地区ごとの診療のハブ&スポーク化を進めている。これはまだ未完成であり、今後完成させる必要がある。「研究」のネットワークとしては、本症の発症機序を明らかにし、有効な治療法、病因に即した有効な治療薬の開発のための基礎研究の推進を目的として、患者から提供された末梢血より細胞株を樹立し、多くの研究者が利用できるようにした。「人材」のネットワークとしては、特に患者・家族のネットワーク化支援をここで強調しておきたい。本研究班では患者調査のほか、患者会の活動の支援、さらに一般市民も対象とした勉強会などを開催し、本症の認知度を高めるよう努めてきた。

本研究班の活動終了後もこうした活動は継続していく必要があり、基礎研究の推進と両輪のごとく進めていくことによって、将来の本症患者に対するよりよい医療の提供が可能となる。

## 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できた。稀少疾患といえども科学的根拠に基づいた診療指針を提示することが重要であり、こうした成果を診断指針や診療ガイドブックに反映させることができた。また本症の啓発を目的としたシンポジウムの開催や患者・家族会との連携など、いずれも順調に推進することができた。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、本症の克服に向けた基礎研究に対する支援体制の維持が重要である。

## F . 研究発表

### 1) 論文発表

1. Imai T, Uchino S, Okamoto T, Suzuki S, Kosugi S, Kikumori T, Sakurai A; MEN Consortium of Japan. High penetrance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia 2 caused by germ line RET codon 634 mutation in Japanese patients. *Eur J Endocrinol.* 168: 683-687, 2013.
2. Sakurai A, Imai T, Kikumori T, Horiuchi K, Okamoto T, Uchino S, Kosugi S, Suzuki S, Suyama K, Yamazaki M, Sato A: Thymic neuroendocrine tumor in multiple endocrine neoplasia type 1: female patients are not rare exceptions. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 78: 248-254, 2011.
3. Takeda A, Sakurai A, Imoto S, Nakamura H: Parasitic leiomyomas after laparoscopic-assisted myomectomy in multiple endocrine neoplasia type 1. *J Obstet Gynaecol Res*, 58: 560-563, 2013.
4. 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, 43: 229-236, 2013.
5. 櫻井晃洋: MEN1診療のネットワーク構築. 家族性腫瘍 14: 2-6, 2014.
  6. 伊藤亜希子, 内野眞也, 渡邊陽子, 脇屋滋子, 首藤茂, 野口志郎: MEN診療体制の現状と課題. 家族性腫瘍 14: 7-11, 2014.
  7. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症(MEN). 日本内科学会雑誌 103: 932-939, 2014.
  8. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症1型にともなう消化器神経内分泌腫瘍. 臨牀消化器内科 28: 81-86, 2013.
  9. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアムが牽引する“ALL JAPAN”ネットワーク. 日本遺伝カウンセリング学会誌 34:45-47, 2013.
  10. 櫻井晃洋: 「多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック」発刊にいたるまで. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 30: 92-95, 2013.
  11. 岡本高宏: 診断アルゴリズム. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 30: 96-97, 2013.
  12. 小杉眞司: 多発性内分泌腫瘍症1型 疫学, 診断, 遺伝医療. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 30: 98-101, 2013.
  13. 鈴木眞一: 多発性内分泌腫瘍症1型 治療, サーベイランス. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 30: 102-105, 2013.
  14. 内野眞也: 多発性内分泌腫瘍症2型 疫学, 診断, 遺伝医療. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 30: 106-110, 2013.
  15. 今井常夫: 多発性内分泌腫瘍症2型 治療, サーベイランス. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 30: 110-113, 2013.
  16. 櫻井晃洋: 遺伝性内分泌疾患の診療体制 - 遺伝性腫瘍症候群を例に. 内分泌・糖尿病・代謝内科 37: 460-466, 2013.
  17. 内野眞也: 小児遺伝性髄様がんの発症前診断と甲状腺全摘の時期. 最新医学 68: 1867-1873, 2013.
  18. 名取恵子, 坂口智一, 永井絵林, 徳光宏紀, 吉田有策, 坂本明子, 堀内喜代美, 岡本高宏: 予防的甲状腺全摘術を行った多発性内分泌腫瘍症(MEN)2Aの1例. 日本甲状腺学会雑誌 4: 60-61, 2013.
  19. 鳥嶋雅子, 小杉眞司: 家族性膵癌の遺伝カウンセリング. 胆と膵 34: 565-568, 2013.
  20. 和田敬仁, 小杉眞司: 遺伝子診断の指針. 内分泌・糖尿病・代謝内科 37: 474-478, 2013.
- ## 2) 学会発表
1. 竹内孝子, 鎌崎穂高, 木澤敏毅, 津川毅, 要藤裕孝, 堤裕幸, 長屋朋典, 近藤敦, 荻野次郎, 長谷川匡, 櫻井晃洋, 阿南佐和: HRPT2遺伝子変異を認めた原発性副甲状腺機能亢進症の一男児例. 第34回北海道小児内分泌研究会 札幌, 2013年
  2. 福島俊彦, 中野恵一, 大河内千代, 竹之下誠一, 鈴木眞一: 当科における遺伝性甲状腺髄様癌の検討. 第85回日本内分泌学会学術集会 仙台, 2013年
  3. 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85回日本内分泌学会学術集会 仙台, 2013年
  4. 河村理恵, 松原洋一, 野村文夫, 斎藤加代子, 高田史男, 小杉眞司, 玉置知子, 櫻井晃洋, 関島良樹, 涌井敬子, 加藤光広, 小泉二郎, 加賀俊裕, 福島義光: 疾病中心から患者中心の希少難治性疾患研究を可能とする患者支援団体と専門家集団とのネットワーク構築. 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 川崎, 2013年
  5. 古庄知己, 鳴海洋子, 関島良樹, 櫻井晃洋, 丸山孝子, 佐藤瞳, 水内麻子, 山下浩美, 玉井真理子, 石川真澄, 黄瀬恵美子, 河村理恵, 涌井敬子, 福島義光: 遺伝

- 性・先天性疾患に関する横断的診療連携体制の構築:信州大学医学部附属病院遺伝子診療部の挑戦.第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 川崎,2013年
6. 山崎雅則,堀内喜代美,鈴木眞一,小杉眞司,岡本高宏,内野眞也,今井常夫,今村正之,櫻井晃洋:多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)合併副腎腫瘍がMEN1早期診断に与える影響.第20回日本遺伝子診療学会大会 浜松,2013年
  7. 山崎六志,佐藤吉泰,野村威雄,佐藤文憲,内野眞也,三股浩: MEN 2Bに合併した甲状腺髄様癌副腎転移およびparagangliomaの1例.第25回日本内分泌外科学会学術総会 山形,2013年
  8. 今井常夫:わが国におけるMEN診療MEN2の褐色細胞腫 コドン634変異における高い浸透率について.第25回日本内分泌外科学会学術総会 山形,2013年
  9. 内野眞也,木原実,岡本高宏,宇留野隆,宮部理香,今井常夫: MENコンソーシアムデータに基づく日本におけるMEN2の現状.第25回日本内分泌外科学会学術総会 山形,2013年
  10. 大石一行,内野眞也,小田瞳,渡邊紳,高橋広,野口志郎: 遺伝性髄様癌(MEN2A)に乳頭癌を合併した8例の検討.第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府,2013年
  11. 小田瞳,内野眞也,渡邊紳,高橋広,野口志郎: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 別府,2013年
  12. 脇屋滋子,内野眞也,渡邊陽子,伊藤亜希子,首藤茂,野口志郎: 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 別府,2013年
  13. 西岡加奈,古長嘉美,島崎晴美,菅田瑠美,河野沙織,樋口まる美,首藤茂,内野眞也: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 別府,2013年
  14. 木村渚,工藤義美,森田直美,吉村歩,植村佐弥香,渡辺弘子,首藤茂,内野眞也: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 別府,2013年
  15. 工藤義美,木村渚,森田直美,吉村歩,植村佐弥香,渡辺弘子,首藤茂,内野眞也:家族性腫瘍患者の受診行動について.第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府,2013年
  16. 河野沙織,古長嘉美,島崎晴美,菅田瑠美,西岡加奈,樋口まる美,首藤茂,内野眞也: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 別府,2013年
  17. 山崎雅則,堀内喜代美,鈴木眞一,小杉眞司,岡本高宏,内野眞也,今井常夫,今村正之,櫻井晃洋:多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)合併副腎腫瘍がMEN1早期診断に与える影響.第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府,2013年
  18. 鳥嶋雅子,佐藤智佳,浦尾充子,小杉眞司:多発性内分泌腫瘍(MEN1,2) MENと診断された方やご家族が医療(者)や遺伝カウンセリングに望むこと インタビュー調査を通して.第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府,2013年
  19. 山崎雅則,堀内喜代美,鈴木眞一,小杉眞司,岡本高宏,内野眞也,今井常夫,今村正之,櫻井晃洋:多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)合併副腎腫瘍がMEN1早期診断に与える影響.第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府,2013年
  20. 片井みゆき,西井裕,山内恵史,中田伸司,櫻井晃洋:多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)に伴うPNET,肝・リンパ節転移に対するエベロリムス著効例.第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府,2013年

21. 堀内喜代美, 永井絵林, 徳光宏紀, 吉田有策, 坂口智一, 名取恵子, 坂本明子, 岡本高宏: 当科におけるMEN1における原発性副甲状腺機能亢進症の治療成績手術術式とその予後. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
22. 武内大, 都島由希子, 中西賢一, 林裕倫, 菊森豊根, 今井常夫: 多発性内分泌腫瘍症1型における原発性副甲状腺機能亢進症の手術術式と成績の検討. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
23. 菊森豊根, 都島由希子, 武内大, 中西賢一, 林裕倫, 今井常夫: 多発性内分泌腫瘍症2型における甲状腺髄様癌に対するリンパ節郭清範囲の検討. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 別府, 2013年
24. 片井みゆき, 西井裕, 山内恵史, 中田伸司, 櫻井晃洋: PNET, 肝・リンパ節転移で発見された多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)の長期生存例の報告. 第1回日本神経内分泌腫瘍研究会学術集会 京都, 2013年
25. 永村優央子, 山崎雅則, 島津智子, 塚田俊彦, 櫻井晃洋: 多内分泌腺腫瘍症1型の診断におけるMEN1ミスセンス変異体の細胞内安定性評価の有用性. 第72回日本癌学会学術総会 横浜, 2013年
26. 中野恵一, 鈴木眞一, 村上祐子, 鈴志野聖子, 氏家大輔, 立花和之進, 福島俊彦, 竹之下誠一: MEN2Aによる両側褐色細胞腫, 甲状腺髄様癌に対する治療症例. 第51回日本癌治療学会学術集会 京都, 2013年
27. 福島俊彦, 中野恵一, 芦澤舞, 村上祐子, 竹之下誠一, 鈴木眞一: 遺伝性甲状腺髄様癌の検討. 第51回日本癌治療学会学術集会 京都, 2013年

G. 知的所有権の取得状況  
該当なし

## 班会議議事録

平成 25 年度第 1 回班会議議事録

平成 25 年度第 2 回班会議議事録

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

「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」班

平成 25 年度第 1 回班会議 議事録

日時：平成 25 年 7 月 27 日（日）17:00-19:00

場所：別府ビーコンプラザ

議事

1. 今年度の研究費について

以下の事項につき研究班班長より説明があった。

1) 厚生労働科学研究費補助金

- ・ 交付は今年度が最終であり、交付額 585 万円（うち間接経費 135 万円）である。
- ・ 福嶋義光先生（信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座）への配分 180 万円は、松本の研究班事務担当者の人件費に充てる予定である。
- ・ 執印太郎先生（高知大学泌尿器科学）も新たに研究者に加わった。

2) 国立がん研究センター 平成 25 年度がん研究開発費

- ・ 同センター塚田俊彦先生により申請された研究費が採択された。当研究班班長が共同研究者として加わっており、配分された研究費は患者からの試料収集とバイオバンク構築に充てる予定である。

2. MEN 関連腫瘍治療薬に関する臨床試験について

バンデタニブの治験に関して、エントリーは終了しており現在進行中であること、中間報告はまだなされていないことが確認された。

3. 患者支援について

2013 年 9 月 21 日（土）東京 YWCA 会館（お茶ノ水）カフマンホールにて開催される多発性内分泌腫瘍症シンポジウムについて、7 月 29 日以降に関係者へのポスター発送、研究班メンバーの出欠確認を行う予定であることが確認された。

4. MEN に関する論文について

班長より MEN に関する最近の論文報告につき紹介があった。臨床に直結するものは

少ない印象である。MEN1 に関しては、膵 NET については次世代シーケンサーで全ゲノムを検索してみると *MEN1* 遺伝子の体細胞変異が多いと報告されている。4 割位の膵 NET に *MEN1* 体細胞変異があるという報告を考慮すると、*MEN1* 遺伝子の生殖細胞変異のデータを扱っている当研究班から発信する基礎的・臨床的情報は、多くの点で大きなメッセージとなり得る。MEN2 については、バンデタニブや変異コドンと褐色細胞腫の浸透率に関する MEN コンソーシアムのデータ、母体血出生前診断、MEN2 の頻度に関する報告がなされている。

#### 5. 医療技術評価提案書の提出について

保険収載を目的として *MEN1* 遺伝学的検査および *RET* 遺伝学的検査に関する医療技術評価提案書が人類遺伝学会に提出され、8 月 26 日にヒアリングが行われる予定である（班長および他 1 名出席）ことが報告された。

#### 6. 患者データベースの改訂について

審議の詳細は以下のとおり。

- ・血液型、膵 NET に関する WHO 病理分類 (2010 年)、治療薬としての mTOR 阻害薬、耐糖能異常 (糖尿病) の情報を追加項目とする。
- ・必須項目の無記入が避けられる方法はないかとの意見が出され、ファイルメーカーの機能を確認することとなった。
- ・新バージョンのフォーマットの作成およびデータの記載はファイルメーカー ver 11 を使用して行うことで合意した。
- ・新バージョンのフォーマット案を紙ベースでメンバーに送付の上本年 8 月末までにチェックコメントを求めることとした。これに先立ち、班長より E メールにてフォーマットのチェックに関して周知することとなった。

#### 7. 論文執筆について

Human Gene Mutation Database より *MEN1* 遺伝子の新規変異に関する問い合わせと登録の依頼があったが、論文化を先行させることとした。現在、小杉先生に準備していただいている。

#### 8. 基礎研究に関する連携推進について

まず班長から以下のような説明があった。

- ・「治療の開発」を中心に据えた研究の推進が必要とされる。生体試料バンクをつくることを前回の班会議で確認したが、既に信州大学において過去に樹立した患者由来細胞株の医薬基盤研究所への寄託に関する審査が行われ承認済である。
- ・今後は、遺伝子型が判明している患者の組織サンプルを同研究所に送って作成された細胞株を生体試料としてストックするとともに、基礎研究グループに試料を提供することでMEN関連の共同研究を推進する。これに関して、まず札幌医科大学にて申請を行い、承認を受けて各施設で共同研究としての審査を依頼する予定である。
- ・何を送るか 搬送ルートをどうするか、が問題点であり、今後同研究所と話し合いを行って詰めていく予定である。

審議の詳細は以下のとおり。

- ・過去のサンプルに関しても倫理審査で承認が得られれば使用可能か、との質問がなされた。これに対して、最新のヒトゲノム研究の参照指針によると過去のサンプルに関しても連結可能匿名化で使用可能となっているが、なるべく患者本人からの新たに同意を取得する努力が必要であると、班長よりコメントがなされた。
- ・血球およびDNAだけでなく、凍結手術組織（可能であればパラフィン包埋標本も）を加えたバンキングを検討すること、そして既存の試料としてはレアな遺伝子変異を有するもののみでなく、臨床情報を有するものを幅広く収集することで合意した。また、収集の開始に合わせて、患者用パンフレットや説明文書、同意書を各メンバーに配布することを確認した。
- ・メンバーが試料提供のメリットを知ることが重要であるという指摘があり、今後の研究計画への理解を深める方法については班長を中心に検討することとなった。

## 9. 来年度以降の活動について

### 1) 平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

班長より上記に関する説明会で配布された資料に基づいて詳細な説明がなされた。今後は領域別臨床研究分野において研究を推進することが想定されるが、MEN研究をどこに位置づけるかについては検討が必要である。また、疾患特異的 iPS 細胞を活用した難病研究における MEN 研究の位置づけについても同様に検討を要する。学会との連携を密にした研究も必要となることが考えられる。

### 2) MEN コンソーシアム

今後はコンソーシアムの運営を継続しながら研究を進めていくことが確認された。

## 10. その他

総まとめ班会議は、2014年1月11日 札幌にて開催される予定である。

(追記：後日、2014年1月12日 東京での開催に変更となった。)

文責 山崎雅則

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

「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」班

平成 25 年度第 2 回班会議 議事録

日時：平成 26 年 1 月 12 日（日）17:00-19:00

場所：東京女子医科大学病院 総合外来センター 5 階 小会議室

出席者：

研究代表者：櫻井晃洋

研究分担者：今井常夫，内野眞也，岡本高宏，小杉眞司，鈴木眞一

研究協力者：堀内喜代美，山崎雅則

患者会代表：伊東幸子，土橋紀久子，永友恵美子

議事

#### 1. 前回班会議審議内容の確認

添付資料の議事録を参照のこと。

#### 2. 厚労科研事後評価について

平成 24 年度より継続している当研究事業も今年度で終了するため事後評価が必要であり、その報告書案が示された。1) 臨床データベースの維持・改良、長期的追跡 2) 診療指針の作成・公開 3) 重症度分類の作成・改訂 4) 診療ネットワークの充実と可視化 5) 遺伝学的検査と機能解析の実施 6) 生体試料のバンキングと基礎研究の基盤整備 7) 患者支援と患者ネットワーク構築の支援が内容として盛り込まれた。また、診断基準や重症度分類、診療ガイドラインの策定・改訂 研究開発の基盤整備 研究成果の普及、活用に係る活動に関しての成果の一覧も併せて示された。

#### 3. 重症度分類について

重症度分類 Ver. 1.1 を基に医師側、患者側より以下のような意見が提出された。

【医師側】

##### 1) 個々の病変の評価および個人評価表の作成について

・原発性副甲状腺機能亢進症に関して、前半部（症状の観点からの評価）と後半部（術後副甲状腺機能低下症に関する評価）で統一性がなく分かりにくい。術後では生化学

的異常の有無で副甲状腺機能低下症を判断している。後半部については、生化学異常（低カルシウム血症かつ低PTH血症）を加えれば、生化学的異常を認めるが治療を必要としない患者の評価は可能になる。

- ・原発性副甲状腺機能亢進症に関して、術前と術後に分け、術後には低カルシウム血症を加えておくのはどうか。その場合には、「術後の生化学異常」としてよい。
- ・膵消化管神経内分泌腫瘍において、手術を受けたことに対する患者の負担が反映されておらず、選択肢の設定に対して患者側に戸惑いがあるものと推察される。手術を受けたこと自体にスコアの加算があってもよい。
- ・膵消化管神経内分泌腫瘍において、治療を必要としているか否か、日常生活に支障があるか否か、その支障がどの程度かなど、患者の視点に立って評価した方がわかりやすい。
- ・膵消化管神経内分泌腫瘍に関する前半部の選択肢2は削除してよい。
- ・どの病変においても、遠隔転移があれば1点加算する方がシンプルでわかりやすい。
- ・下垂体腫瘍についても術前、術後で分けて記載する方がよい。
- ・その他の腫瘍について、前半部の選択肢4は3と重複しており必要ない。
- ・その他の腫瘍については個々に評価することとし、副腎腫瘍もここに含める。
- ・副腎腫瘍も支障が軽度か、もしくは大きいかを分けた方がよい。
- ・医師への啓蒙も考慮し、胸腺腫瘍は別に項目立てしてもよい。その際、経過観察の選択肢は設けない。
- ・膵消化管神経内分泌腫瘍や下垂体腫瘍、胸腺腫瘍の場合には、長期にわたり薬物治療を行うことになる。治療の受けている場合と受けていない場合を分けた方がよい。治療前と治療中+治療後と分けるのはどうか。
- ・疾患が治癒した場合には高いスコアはつけられないが、何らかの後遺症がある場合はどのように対応するかを考えた方がよい。
- ・発症前より「病変を認めない」のか、発症後に治療して「病変を認めない」状態となり問題がないのかは、疫学的にフォローしていく上で分けて考える方がよい。

## 2) 重症度の判定

- ・発症前か、発症後で治療しているか否かで分けなくてよい。同じ「病変を認めない」であっても、その状況によって重症度の意味合いが違ってくる。
- ・スコア1や2のものが複数ある場合の加算はあまり意味がないと思うが、スコア3のものが複数あり加算した場合、グレードを上げなくてよいのではないか。
- ・医療費負担も考慮しグレード数を多くしない方がよい。最重症のグレード3とする。
- ・MENは定期的なフォローアップが必要な疾患であり、検査を繰り返していくことを考えると負担度として反映できるようにした方がよい。
- ・罹患している臓器数に基づいたスコア加算も考慮する。
- ・例えば、グレード1：症状なく経過観察のみ　グレード2：複数の臓器に病変がある

グレード3：症状が出現し日常生活に支障が生じる、のように設定する。

- ・MEN2における原発性副甲状腺機能亢進症については、甲状腺髄様癌とともに治療すること、病状も軽く頻度も高くないことから重症度判定の項目から除外することも考慮される。

#### 【患者側】

- ・手術をした場合、術前と術後のどちらで評価するかが明確でない。
- ・病状に合致した選択肢がない。
- ・現在の病状に即して評価するのはわかるが、現在に至るまでの治療の経緯が必ずしも反映されない。
- ・胸腺腫瘍については分けて評価した方がよい。

上記を踏まえ、以下の点に配慮し再度重症度分類案を作成することとなった。

MEN1では、原発性副甲状腺機能亢進症、膵消化管神経内分泌腫瘍、下垂体腫瘍、その他の腫瘍に分けて評価する。副腎腫瘍はその他の腫瘍に含める。胸腺腫瘍を一つの項目として独立させ、選択肢の中に「経過観察」を含めない。

個々の病変の評価については、治療前と治療中+治療後に分けて選択肢と評価スコアを設定する。

治療前後で選択肢の文章を揃える

病変に関わらず、遠隔転移があれば1点加算する。

遠隔転移がなければ、各病変のスコアは最高4点とする。

各病変につき、日常生活に軽度の支障があるか、支障が大きいかを判定する。

グレード1：症状なく経過観察のみ    グレード2：複数の臓器に病変がある    グレード3：症状が出現し日常生活に支障が生じる、のように設定する。

#### 4. 遺伝子解析実績と登録について

MEN コンソーシアムで行った遺伝子検査において、変異を有する症例をデータベースに登録していない依頼施設がみられる。大学関連病院での依頼が大学病院での登録分として処理されている場合もある。MEN コンソーシアム登録確認のため、登録が必要な症例についての情報とコンソーシアム登録確認調査用紙 FAX 返信用を各検査依頼施設へ郵送する案が提出され了承された。FAX 返信はまず野口病院に行い、最終的に信州大学で登録状況を確認し未登録であれば登録依頼を行う。

臨床データ登録は今後3年毎に実施し、登録にはファイルメーカー11を使用すること、各施設からのデータ収集は原則紙ベースで行うことを確認した。

## 5. MEN コンソーシアム会則の改訂について

今後 MEN コンソーシアムにおける活動経費確保を考慮する必要がある。会計年度(4月～翌年3月)を有する団体とするため、会則を変更することが提案された。主な変更内容は以下のとおりである。

- ・第2条：札幌医科大学への事務局設置
- ・第6条：正会員および準会員の新たな設置
- ・第8条：正会員における年会費納入の義務
- ・第10条(旧第9条)：正会員からの世話人選出の追記
- ・第12条(旧第11条)：条文の一部削除
- ・第14条(旧第13条)：顧問による会計監査の追記

正会員および準会員の定義を記載する必要性の指摘があった。また、準会員から正会員への変更手続方法についても条文に含める旨の指摘もなされた。

改正案の是非をコンソーシアム会員に確認し、3/4以上の賛成が得られれば改正を実施することで了解された。

## 6. 遺伝子解析研究について

信州大学の既存生体試料を研究資源として医薬基盤研究所に提供する旨の覚書を締結したことが報告された。また、生体試料提供を通してゲノム・エピゲノム解析支援活動への協力を勧めることも確認された。

## 7. 平成26年度厚生労働科研申請について

平成26年度厚生労働科学研究費(難治性疾患等政策研究事業)の公募があり、高知大学執印太郎教授を研究代表者とする課題「VHL病及び多発性内分泌腫瘍症の診療標準化と患者支援、新たな治療法開発の研究」内においてMEN研究を推進する方針を確認した。

## 8. 患者登録フォーマットの改訂について

新年度に新しいバージョンのフォーマットを使用できるように準備を進めることを確認した。

## 9. 報告書について

テーマを事前に相談した上で、2014年2月20日頃までに原稿を作成・提出し今年度中の完成を目指すことを確認した。

## 10. その他

以下のような報告や確認がなされた。

- 1) 14<sup>th</sup> International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia が2014年9月25日～27日ウィーンで開催される予定である。
- 2) 米英の MEN 患者会が中心となる MEN の国際コミュニティーサイトに関して日本からの参加依頼があった。参加の是非に関しては日本の患者会（むくろじの会）の役員会で検討することとなった。
- 3) MEN コンソーシアムとしてのミーティングを福島で行う予定である。
- 4) むくろじの会総会を2014年4月19日松本で開催する予定である。

文責 山崎雅則

## 多発性内分泌腫瘍症 1 型および 2 型の疾患概要

## 1 . 概要

多発性内分泌腫瘍症 (MEN) は複数の内分泌臓器および非内分泌臓器に異時性に良性、悪性の腫瘍が多発する症候群で、MEN1 と MEN2 の 2 疾患を含む。MEN1 では副甲状腺機能亢進症、下垂体腺腫、膵消化管内分泌腫瘍が三大病変であり、他に副腎や皮膚、胸腺などにも腫瘍が発生する。MEN2 は甲状腺髄様癌、副腎褐色細胞腫、副甲状腺機能亢進症が三大病変で、MEN2B とよばれる亜型では眼瞼や口唇、舌に粘膜神経腫を合併する。

## 2 . 疫学

1 型 (MEN1)、2 型 (MEN2) のいずれも海外では約 3 万人に 1 人程度の頻度とされており、これを当てはめると国内の患者はそれぞれ約 4、000 人と推測される。

## 3 . 原因

MEN1 の大部分は腫瘍抑制遺伝子 *MEN1* の、MEN2 は癌原遺伝子 *RET* の変異に起因することが明らかにされている。ただしこうした遺伝子変異によって特定の臓器に腫瘍が形成される機序についてはいまだ不明な点が多い。

## 4 . 症状

MEN1 では、副甲状腺機能亢進症に伴う消化性潰瘍、尿路結石、易骨折性の他、下垂体腫瘍や膵消化管腫瘍では過剰に分泌されるホルモンによる臨床症状 (先端巨大症、クッシング病、無月経、消化性潰瘍、低血糖など) と、腫瘍による圧迫症状 (頭痛、視野狭窄など) を認める。

MEN2 では褐色細胞腫による発作性の高血圧や副甲状腺機能亢進症による症状を呈するが、甲状腺髄様癌は頸部腫瘤として発見されるまで無症状であることが多い。また MEN2B では顔面の粘膜神経腫による特徴的な顔貌のほか、マルファン症候群様の体型を呈する。

## 5 . 合併症

MEN1 における胸腺腫瘍は悪性度が高く有効な治療法が存在しないため、早期に骨や肝臓に転移して病的骨折や疼痛を招き、直接死因となる。また現在のところ一部の病変を除いて治療はいずれも外手術が第一選択であるため、手術に伴い各臓器の機能不全を生じることが多く、特に膵腫瘍に対する治療では部分切除であっても術後の糖尿病罹患リスクが高い。

MEN2 においても甲状腺髄様癌は早期に治療を行わないと、骨、肺、肝臓などに早期に転移をきたす。一方手術 (甲状腺全摘術) 後は生涯にわたって甲状腺ホルモンの補充を要する。褐色細胞腫も適切な診断と治療がなされないと、発作性高血圧や不整脈を引き起こし、突然死の原因となる。両側褐色細胞腫を外科的に摘出した場合は、術後副腎皮質機能不全に対する糖質ステロイドの投与が永続的に必要となる。

## 6 . 治療法

現在のところ本症における腫瘍の発生や増殖を阻止する方法は存在せず、治療の原則は定期検査により病変を早期に発見し、外科的治療を行うことにある。罹患臓器が多岐にわたるため、患者は多数の定期検査を受ける必要があり、多くの場合複数回の手術を繰り返す必要がある。MEN2 では患者の子どもに対して遺伝学的検査を施行し、変異を有する場合には発症前の予防的甲状腺全摘術を行なうことが推奨されているが、長期的な便益と不利益の検討や、適切な手術時期については議論の余地がある。

## 7 . 研究班

厚生労働省難治性疾患克服研究事業（研究奨励分野）「多発性内分泌腫瘍症診療標準化と患者支援、新たな治療開発に関する研究」班

## 「多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック」の概要

# 多発性内分泌腫瘍症 診療ガイドブック

多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック編集委員会●編  
協力：日本内分泌学会臨床重要課題委員会

金原出版株式会社

# 多発性内分泌腫瘍症 診療ガイドブック

多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック編集委員会●編  
協力：日本内分泌学会臨床重要課題委員会

金原出版株式会社

## 多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック編集委員会 (五十音順)

### 〔編集委員長〕

櫻井 晃洋 札幌医科大学医学部遺伝医学

### 〔編集委員〕

五十嵐健人 日本医科大学医学部外科学(内分泌外科学)  
 今井 常夫 愛知医科大学医学部外科学講座乳腺・内分泌外科  
 内野 眞也 野口病院外科  
 岡本 高宏 東京女子医科大学内分泌外科  
 梶 博史 近畿大学医学部再生機能医学講座  
 菊森 豊根 名古屋大学医学部附属病院乳腺・内分泌外科  
 小杉 眞司 京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学  
 鈴木 眞一 福島県立医科大学甲状腺内分泌学講座  
 花崎 和弘 高知大学医学部外科学講座外科Ⅰ  
 福島 俊彦 福島県立医科大学甲状腺内分泌学講座  
 堀内喜代美 東京女子医科大学内分泌外科  
 山田 正信 群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学

### 〔執筆者〕

新井 正美 がん研有明病院遺伝子診療部  
 飯原 雅季 南池袋パークサイドクリニック  
 伊藤 康弘 神甲会隈病院外科  
 今井 常夫 愛知医科大学医学部外科学講座乳腺・内分泌外科  
 岩谷 胤生 鹿の門病院乳腺・内分泌外科  
 内野 眞也 野口病院外科  
 宇留野 隆 伊藤病院外科  
 岡本 高宏 東京女子医科大学内分泌外科  
 小澤 厚志 群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学  
 梶 博史 近畿大学医学部再生機能医学講座  
 片井みゆき 東京女子医科大学東医療センター性差医療部・内科  
 方波見卓行 聖マリアンナ医科大学横浜市西部病院代謝・内分泌内科  
 菊森 豊根 名古屋大学医学部附属病院乳腺・内分泌外科  
 木原 実 神甲会隈病院外科  
 河本 泉 関西電力病院外科  
 小杉 眞司 京都大学大学院医学研究科医療倫理学・遺伝医療学  
 櫻井 晃洋 札幌医科大学医学部遺伝医学

杉谷 巖	日本医科大学医学部外科学(内分泌外科学)
鈴木 眞一	福島県立医科大学甲状腺内分泌学講座
竹越 一博	筑波大学医学医療系臨床医学域スポーツ医学
田中雄一郎	聖マリアンナ医科大学脳神経外科
中山 智祥	日本大学医学部臨床検査医学
花崎 和弘	高知大学医学部外科学講座外科1
福島 俊彦	福島県立医科大学甲状腺内分泌学講座
堀内喜代美	東京女子医科大学内分泌外科
松田 公志	関西医科大学腎泌尿器外科学
緑川 早苗	福島県立医科大学放射線健康管理学講座
宗景 匡哉	高知大学医学部外科学講座外科1
山崎 雅則	信州大学医学部創薬科学講座
山田 正信	群馬大学大学院医学系研究科病態制御内科学

CQの設定と文献検索にあたり、以下の先生方の協力と助言をいただいた。

今村 正之	関西電力病院
神森 眞	金地病院外科
清水 一雄	日本医科大学医学部外科学(内分泌外科学)
平川 昭平	済生会横浜市南部病院外科
三浦 大周	虎の門病院乳腺・内分泌外科
宮内 昭	神甲会限病院
宮部 理香	静岡赤十字病院外科
村上 裕美	京都大学医学部附属病院遺伝子診療部

## 目次

<b>総論</b>	1
<b>診断アルゴリズム</b>	5
<b>多発性内分泌腫瘍症 1 型</b>	19
疾患概要	20
<b>1 疫学</b>	
<b>CQ 1</b> MEN1 の頻度は？	21
<b>CQ 2</b> MEN1 における各病変の罹患率は？	23
<b>CQ 3</b> 個々の関連病変に占める MEN1 の頻度は？	26
<b>2 診断</b>	
<b>a. 副甲状腺機能亢進症</b>	
<b>CQ 4</b> MEN1 における原発性副甲状腺機能亢進症の発症時期と臨床症状、 診断契機は？	28
<b>CQ 5</b> MEN1 における原発性副甲状腺機能亢進症の診断で推奨される 検査は？	30
<b>CQ 6</b> MEN1 における原発性副甲状腺機能亢進症の自然歴は？	32
<b>CQ 7</b> MEN1 を積極的に疑う原発性副甲状腺機能亢進症は？	34
<b>b. 膵・消化管神経内分泌腫瘍</b>	
<b>CQ 8</b> MEN1 における膵・消化管神経内分泌腫瘍の臨床症状と診断時期は？	35
<b>CQ 9</b> MEN1 における膵・消化管神経内分泌腫瘍の診断で推奨される検査は？	37
<b>CQ10</b> MEN1 における膵・消化管神経内分泌腫瘍の自然歴は？	39
<b>CQ11</b> MEN1 を積極的に疑う膵・消化管神経内分泌腫瘍は？	40
<b>c. 下垂体腫瘍</b>	
<b>CQ12</b> MEN1 における下垂体腫瘍の臨床症状と発症時期は？	42
<b>CQ13</b> MEN1 における下垂体腫瘍の診断契機は？	44
<b>CQ14</b> MEN1 における下垂体腫瘍の診断で推奨される検査は？	46
<b>CQ15</b> MEN1 における下垂体腫瘍の自然歴は？	47
<b>CQ16</b> MEN1 を積極的に疑う下垂体腫瘍は？	49

## d. その他の病変

- CQ17** MEN1 における随伴病変の診断時期と診断契機は？ ..... 51
- CQ18** MEN1 における随伴病変の診断で推奨される検査は？ ..... 53
- CQ19** その他 MEN1 を積極的に疑う病変は？ ..... 54

**3** 遺伝医療

- CQ20** 家族歴の情報はどの程度重要か？ ..... 56
- CQ21** MEN1 遺伝学的検査の対象と検査法は？ ..... 58
- CQ22** MEN1 変異の検出率は？ ..... 60
- CQ23** MEN1 変異・多型の解釈は？ ..... 61
- CQ24** 変異未検出症例の解釈・特徴と医療対応は？ ..... 63
- CQ25** リスクのある血縁者に対する MEN1 遺伝学的検査の施行時期は？ ..... 65

**4** 治療

## a. 副甲状腺機能亢進症

- CQ26** MEN1 における原発性副甲状腺機能亢進症に対する手術適応は？ ..... 66
- CQ27** MEN1 における原発性副甲状腺機能亢進症に対する術式は？ ..... 68
- CQ28** MEN1 における原発性副甲状腺機能亢進症に対する手術以外の治療は？ .. 70
- CQ29** MEN1 における原発性副甲状腺機能亢進症の予後は？ ..... 72

## b. 膵・消化管神経内分泌腫瘍

- CQ30** MEN1 における膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する手術適応は？ ..... 74
- CQ31** MEN1 における膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する術式は？ ..... 76
- CQ32** MEN1 における膵・消化管神経内分泌腫瘍に対する手術以外の治療は？ .. 78
- CQ33** MEN1 における膵・消化管神経内分泌腫瘍の予後は？ ..... 80

## c. 下垂体腫瘍

- CQ34** MEN1 における下垂体腫瘍に対する手術適応は？ ..... 82
- CQ35** MEN1 における下垂体腫瘍に対する術式は？ ..... 83
- CQ36** MEN1 における下垂体腫瘍に対する手術以外の治療は？ ..... 84
- CQ37** MEN1 における下垂体腫瘍の予後は？ ..... 85

## d. その他の病変

- CQ38** MEN1 におけるその他の病変に対する手術適応と術式は？ ..... 86
- CQ39** MEN1 におけるその他の病変に対する手術以外の治療は？ ..... 88
- CQ40** MEN1 におけるその他の病変の予後は？ ..... 89

**5** サーベイランス

- CQ41** まだ発症していない MEN1 の腫瘍に対する定期検査の方法は？ ..... 91
- CQ42** MEN1 における各腫瘍の術後定期検査は？ ..... 93

<b>多発性内分泌腫瘍症 2 型</b>	95
疾患概要 .....	96
<b>1 疫学</b>	
<b>CQ43</b> MEN2 の頻度は？ .....	97
<b>CQ44</b> MEN2 における各病変の罹病率は？ .....	99
<b>CQ45</b> 個々の関連病変に占める MEN2 の頻度は？ .....	101
<b>2 診断</b>	
<b>a. 甲状腺髄様癌</b>	
<b>CQ46</b> MEN2 における甲状腺髄様癌の診断で推奨される検査は？ .....	103
<b>CQ47</b> MEN2 を積極的に疑う甲状腺髄様癌は？ .....	105
<b>b. 褐色細胞腫</b>	
<b>CQ48</b> MEN2 における褐色細胞腫の臨床症状と発症時期、診断契機は？ .....	106
<b>CQ49</b> MEN2 における褐色細胞腫の診断で推奨される検査は？ .....	107
<b>CQ50</b> MEN2 における褐色細胞腫の自然歴は？ .....	109
<b>CQ51</b> MEN2 を積極的に疑う褐色細胞腫は？ .....	111
<b>c. その他の病変</b> .....	114
<b>3 遺伝医療</b>	
<b>CQ52</b> 家族歴の情報はどの程度重要か？ .....	115
<b>CQ53</b> <i>RET</i> 遺伝学的検査の対象と検査法は？ .....	117
<b>CQ54</b> リスクのある血縁者に対する <i>RET</i> 遺伝学的検査の施行時期は？ .....	119
<b>4 治療</b>	
<b>a. 甲状腺髄様癌</b>	
<b>CQ55</b> MEN2 における甲状腺髄様癌に対する手術適応は？ .....	123
<b>CQ56</b> MEN2 における甲状腺髄様癌に対する術式は？ .....	126
<b>CQ57</b> MEN2 における甲状腺髄様癌に対する手術以外の治療は？ .....	128
<b>CQ58</b> MEN2 における甲状腺髄様癌の予後は？ .....	129
<b>CQ59</b> 未発症 <i>RET</i> 変異保有者に対する予防的甲状腺全摘術の適応は？ .....	131
<b>b. 褐色細胞腫</b>	
<b>CQ60</b> MEN2 における褐色細胞腫に対する手術適応は？ .....	133
<b>CQ61</b> MEN2 における褐色細胞腫に対する術式は？ .....	135
<b>CQ62</b> MEN2 における褐色細胞腫に対する手術以外の治療は？ .....	137
<b>CQ63</b> MEN2 における褐色細胞腫の予後は？ .....	138
<b>c. その他の病変</b> .....	140

**5** サーベイランス

- CQ64** まだ発症していない MEN2 の腫瘍に対する定期検査の方法は？ …… 141
- CQ65** MEN2 における各腫瘍の術後定期検査は？ …… 143

**付. 関連情報**

145

1. 国内の MEN データベース …… 146
2. 開発中の新たな治療法：MEN1 …… 147
3. 開発中の新たな治療法：MEN2 …… 149
4. 患者・家族の会 …… 151

**Column**

1. 測定可能な関連ホルモンについて …… 38
2. *CDK1* について …… 57
3. MEN1 の遺伝カウンセリングにおける留意点 …… 62
4. MEN1 遺伝学的検査実施施設，手続きについて …… 64
5. MEN1 胸腺の予防的切除術について …… 87
6. カルシトニン測定の現状について …… 104
7. カテコールアミン測定の現状について …… 113
8. その他の随伴病変の症状と診断について …… 114
9. MEN2 の遺伝カウンセリングにおける留意点 …… 121
10. *RET* 遺伝学的検査実施施設，手続きについて …… 122
11. 予防的副腎摘出術，皮質機能温存手術について …… 134
12. 褐色細胞腫と妊娠について …… 136
13. その他の随伴病変の治療について …… 140

索引 …… 153

## 多発性内分泌腫瘍症 1 型および 2 型の重症度分類

## 1. 多発性内分泌腫瘍症 1 型

### ステップ 1：個々の病変の評価

#### 1. 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。
- 

#### 2. 膵消化管神経内分泌腫瘍（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 膵消化管神経内分泌腫瘍を認めない。
- 1 膵消化管神経内分泌腫瘍を認めるが、治療を必要としていない。日常・社会生活に支障がない。
- 2 膵消化管神経内分泌腫瘍を認め、治療を必要としている。日常・社会生活に支障がない。
- 3 膵消化管神経内分泌腫瘍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 膵消化管神経内分泌腫瘍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。

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臨床症状がなく，日常・社会生活に支障がない．
  - 2 膵消化管神経内分泌腫瘍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. 下垂体腫瘍（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 下垂体腫瘍を認めない．
- 1 下垂体腫瘍を認めるが，治療を必要としていない．日常・社会生活に支障がない．
- 2 下垂体腫瘍を認め，治療を必要としている．日常・社会生活に支障がない．
- 3 下垂体腫瘍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 下垂体腫瘍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臨床症状がなく，日常・社会生活に支障がない．
  - 2 下垂体腫瘍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. 胸腺神経内分泌腫瘍（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 胸腺神経内分泌腫瘍を認めない．
- 3 胸腺神経内分泌腫瘍を認める．

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．過去の治療による影響を含めて臨床症状がなく，日常生活に支障がない．
  - 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）。

---

5. その他の腫瘍（副腎皮質腫瘍，気管支神経内分泌腫瘍，皮膚腫瘍など）（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

- 1 「その他の腫瘍」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 「その他の腫瘍」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 「その他の腫瘍」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 「その他の腫瘍」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臨床症状がなく，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」の腫瘍が複数ある場合は，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						
副甲状腺機能亢進症	A B	0	1	2	3	4	5	
膵消化管神経内分泌腫瘍	A B	0	1	2	3	4	5	
下垂体腫瘍	A B	0	1	2	3	4	5	
胸腺神経内分泌腫瘍	A B	0			3	4	5	
その他（ ）	A B	0	1	2	3	4	5	
その他（ ）	A B	0	1	2	3	4	5	
その他（ ）	A B	0	1	2	3	4	5	

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
----------

## 11. 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 B	0	2	3	4	5	
褐色細胞腫	A B	0	1	2	3	4	5
副甲状腺機能亢進症	A B	0	1	2	3	4	5
その他( )	A B	0	1	2	3	4	5
その他( )	A B	0	1	2	3	4	5
その他( )	A B	0	1	2	3	4	5

## 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 小杉眞司

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 内野眞也

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  
信州大学医学部 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？

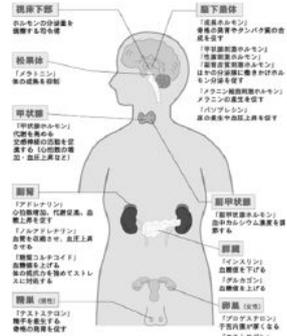
## 腫瘍症 (Neoplasia): がんのこと？



## 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)

ホルモンを合成し血液中に放出

受信側(標的臓器)

ホルモンを受け入れる「受容体」を持つ  
ホルモンの信号を受けて細胞の機能が変化する

ホルモンは血流によって全身に運搬される

## 多発性内分泌腫瘍症 (MEN)

MEN1	MEN2
50-60% 下垂体腫瘍	副甲状腺腫 (MEN2B)
90%以上 副甲状腺機能亢進症	甲状腺癌様癌 ほぼ100%
副腎-外腎性腫瘍	副甲状腺機能亢進症 10-20%
60-70% 腸消化管内分泌腫瘍	褐色細胞腫 60-80%
副腎皮質腫瘍	アムフィン腫瘍 (MEN2B)
乳腺腫瘍	



## MENの人はいくらいる？

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

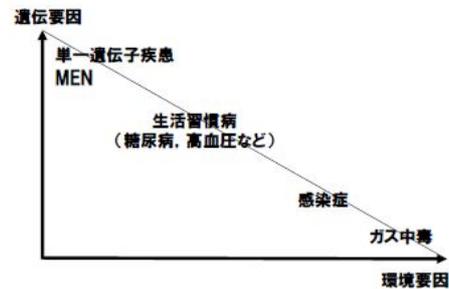
## ホルモンの病気はわかりにくい

	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

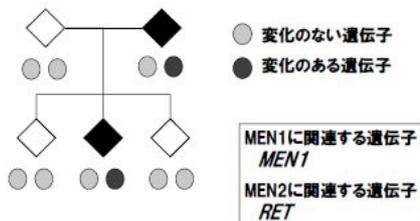


犯人は現場にいない！

## 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・診断部 男性内分泌腫瘍学研究室  
（がん予防学 癌 早期発見）  
「多発性内分泌腫瘍症」の臨床実践と最新治療動向の発信

▶ 本館のご案内 ▶ このサイトについて ▶ プライバシーポリシー ▶ お問い合わせ

**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。

医療関係者の方へ  
最新情報のお届け  
研究情報 (center)

PICKUP

- 最新NEWS  
イベント情報など  
お知らせ
- 「むくみ」  
治療・予防  
に役立つ情報
- 研究動向情報  
最新論文の要約と  
コンテンツ
- 最新の手引き  
MENの診療に  
役立つガイド

最新情報

2013.5.28 / 本報「MEN」の20周年特別号が出版されました。  
2013.5.23 / 「日本多発性内分泌腫瘍学会学術大会」の開催へ  
参加しました。  
2013.3.3 / 「平成25年度 むくみの治療」報告・情報発表  
会に参加しました。

サイト内検索

検索

© 多発性内分泌腫瘍症研究会 MEN-Net.org 2013 All Rights Reserved.

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