

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 眞也 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。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、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、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）、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。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用い方によって、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 Endo*

- crinol (*Oxf*). 2013 Feb;78(2):248-54.
- 3.Choi YS, Uchino S., et al., A Case of medullary thyroid carcinoma with de novo V804M RET germline mutation.: *Korean Med Sci.* 2013 Jan;28(1):156-9.
- 4.Enomoto K, Uchino S., et al., A Novel Surgical Technique for Thyroid Cancer with Intra-Cricotracheal Invasion: Windmill Resection and Tetris Reconstruction.: *Indian J Surg.* 2013 Jan. [Epub]
- 5.Imai T, Uchino S., et al., 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.* 2013 Apr 15;168(5):683-7.

日本語論文

- 1.大石一行、内野眞也、他、髄様癌と乳頭癌を同時に認めた甲状腺癌の1手術例、*日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌*30巻1号Page72-76(2013)
- 2.丸田淳子、内野眞也、他、細胞診診断の迅速報告を考える 甲状腺穿刺吸引細胞診の迅速運用、*日本臨床細胞学会九州連合会雑誌*44巻Page25-29, (2013)
- 3.内野眞也、診療における方向性 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巻9号Page1867-1873(2013)
- 4.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・甲状腺外科学会雑誌*30巻2号Page106-109(2013)
- 5.内野眞也、甲状腺の生理学、病理学および外科学的研究(1909年)、*Surgery Frontier*20巻1号Pag

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のことが多く、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・発端者が否か・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。

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30才：25%、50才：52%、77才で88%と年齢とともに浸透率が上昇しつづける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。最高年齢は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。

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

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診療指針の公開と普及

研究分担者 岡本高宏 東京女子医科大学内分泌外科 教授
研究協力者 堀内喜代美 東京女子医科大学内分泌外科 准講師

多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブックの分担執筆、学会および患者会への啓蒙活動、そして臨床研究を行った。これらは患者とその家族の健康アウトカム向上に役立つことが期待できる。今後も臨床研究を行って診療の課題を解決するとともに、貴重な症例報告を通じて患者の物語を理解し、集団と個の両面から学ぶことが大切である。

A．研究目的

多発性内分泌腫瘍症（MEN）はその基本となる構成病変が多岐にわたり、かつその他にもさまざまな病変を伴う。MENの診療には高度に専門的な知識と技量を要するが、希少疾患であるために各構成疾患の診断や治療についての臨床経験は限定的である。本研究の目的はMENに悩む患者とその家族の健康アウトカムを高めることである。

B．研究方法

（1）診療ガイドブックの作成

MEN診療の標準化を図るため「多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック」の作成を行う。研究分担者と協力者は収集したエビデンスをもとにガイドブックの分担執筆を行う。

（2）学会啓蒙活動

学会集會への参加を通じて、MENの診療に関する知識の啓蒙を図る。

（3）臨床研究

MENの診療において究明すべき課題を探り、臨床研究を行ってその解決を図る。

（4）重症度分類

MENは疾患が多臓器にわたり、かつ症状のあり様は多彩である。同じ診断名であっても直面する症状や医療がもたらす日常生活への影響

には大きな個人差がある。診療や患者支援にあたってはその差を考慮することが重要である。そこで研究班は病変の有無とその程度に基づいた重症度分類を作成した。

C．研究結果

（1）診療ガイドブックの作成と公開：「多発性内分泌腫瘍症診療ガイドブック」の分担執筆を担当した。同ガイドブックは2013年4月に刊行され、公開された。

（2）学会啓蒙活動：第85回、86回日本内分泌学会学術総会のシンポジウム、および第19回日本家族性腫瘍学会学術集會のシンポジウムと市民公開講座に参加し、講演した。

（3）臨床研究：

MEN1における原発性副甲状腺機能亢進症の治療成績、MEN1の遺伝子変異と臨床像との関連、そしてMEN2における予防的甲状腺全摘の症例報告が論文として掲載された。

（4）重症度分類

重症度分類作成にあたっては、個々の病変の有無と症状の程度、そしてそれらが及ぼす身体的、社会的負担を評価できるようにした。評価はスコア化し、各病変のスコアとその数に基づいて重症度のグレードを設定した。

D. 考察

MENは希少疾患であり、かつ構成病変が複数の臓器にわたるため、適切な管理方針の決定は内分泌専門医にとっても容易ではない。診療ガイドブックの公開や啓蒙活動はMEN診療の質向上、ひいては患者とその家族の健康アウトカム向上に役立つであろう。また、重症度分類は診療や患者支援にあたって有用な指標となることが期待される。

E. 結論

希少疾患であるMENにおいても集団データの活用と個の特徴把握の両者を心掛けることが肝要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Horiuchi K, Okamoto T, Iihara M, Tsukada T. An analysis of genotype-phenotype correlations and survival outcomes in patients with primary hyperparathyroidism caused by multiple endocrine neoplasia type 1: the experience at a single institution. Surg Today 2012;43(8): 894- 899.

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, 2013;4(1):60-61.

2. 学会発表

Horiuchi K, et al. Rare disease

associated with multiple endocrine neoplasia type 1? 13th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia, Program & Abstract Book p63, 2012.

堀内喜代美, MEN2の診断. 第85回日本内分泌学会学術総会, 日本内分泌学会雑誌 88 (1): 171, 2012.

堀内喜代美. わが国におけるMEN診療: MEN1における希少疾患. 第86回日本内分泌学会学術総会, 日本内分泌学会雑誌 89 (1): 176, 2013.

岡本高宏. シンポジウム1: 多発性内分泌腫瘍症(MEN1, 2). 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会, 家族性腫瘍, 13(2):A13, 2013

岡本高宏. 市民公開講座2: MEN1の治療. 第19回日本家族性腫瘍学会学術集会, 家族性腫瘍, 13(2):A79, 2013

岡本高宏. MEN1の病態と治療. 多発性内分泌腫瘍症シンポジウム. 東京, 2013

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. 家族性腫瘍, 13(2):A55, 2013

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」
患者・家族団体の独自の特長に焦点をあてた難治性遺伝性疾患患者・家族団体運営に関するインタ
ビュー調査

研究分担者 小杉真司 所属 役職 京都大大学院医学研究科 教授

研究要旨： 難治性遺伝性疾患は、稀少であるがゆえに、医療や療育、福祉などの情報が患者・家族や支援する専門職にさえ届きにくいという実態がある。さらに「『遺伝』という家族内でも扱うのが難しい事象を抱えているため、『当事者同士で交流し合える場』である患者・家族団体の果たす役割は大きい」とこれまでの報告で示されている。しかし、国内において、難治性遺伝性疾患患者・家族団体の運営に焦点を当てた報告はなく、患者・家族団体の運営に関する調査が必要であると考えた。各難治性遺伝性疾患患者・家族団体の「活動目的」と「目的に応じた活動内容・工夫点」を明らかにし、他の団体にも共通して生かせる情報をまとめると共に、認定遺伝カウンセラーの今後の寄与についての示唆を得ることを目的とした。最終的にはこれらの情報を本研究班の対象疾患である多発性内分泌腫瘍症の患者会の運営上も寄与できるものとして役立てることを目指した。

団体の運営に関わる代表者（会長または役員）を対象とし、半構造化面接を行った。得られた記録をもとに、内容分析の手法を参考に質的帰納的に分析を行った。

計9団体13名の各団体の代表者に調査協力を得た。分析の結果、意味内容から、【患者・家族・支援者の繋がり】【専門的な相談機会の提供】【疾患情報・患者情報の正確な理解】【稀少難病に関する社会への啓発】【治療法・創薬、疾患の研究促進】の5つの「活動目的」のカテゴリーが明らかとなった。各団体がそれぞれの活動目的別に工夫している点に関する情報を詳細に得ることができた。インターネットを利用したコミュニケーションは、移動・視聴覚等に困難を伴う患者など、「繋がり」を求める患者にとって不可欠なツールとなっていた。また、疾患に関する情報収集・提供を容易にしていた。交流会等の機会はすべての団体の重要な活動となっており、患者・家族等の多様性に応じた個別の対応に配慮しながら運営されていた。また、専門家の協力を得ながら会員が「疾患に関する知識を深める活動」や「社会に対する啓発活動」は、ほとんどすべての団体が行っていた。また、稀少性のために、疾患情報を医療者が把握しておらず、患者が適切な医療が受けられていないという現状も明らかとなり、「稀少疾患手帳」による患者・家族団体や患者自身からの積極的な情報発信を行う取り組みもなされていた。また、治療法や疾患自体の研究促進を求め、研究者や行政への精力的な働きかけを行っていた。

団体の中には「認定遺伝カウンセラーは、患者・家族団体の支援、団体と医療者・研究者の仲介や連携に対して適任であり、患者・家族団体運営には必要な存在である」という意見も挙げられた。一方で、認定遺伝カウンセラーの存在を知らない団体もあり、今後の認定遺伝カウンセラーの「存在」の周知活動の必要性も示唆された。

8団体・13名中、12名が「自身の団体の特長は、他の団体にも生かせると思う」と回答した。

本調査では各難治性遺伝性疾患患者・家族団体がどのような目的のもとに、活動・工夫しているかということを探索的に明らかにした。各団体は、自身の団体の運営上の「工夫点」に関する情報は、他の団体にも活用できると考えていた。

A．研究目的

わが国では、難治性疾患を 稀少性（概ね患者数が5万人未満＝2500人に1人未満）原因不明、治療効果が未確立、生活面への長期にわたる支障の4条件を満たす疾患と厚生労働省は定義している。難治性疾患の現状について吉見らは、介護する家族にとっても、不安や心労が大きく、また日常生活におけるさまざまな問題や具体的な対処方法の情報が少なく手探りで対処しなければならない状況や、稀少であるがゆえに、医療や療育、福祉などの情報が家族や支援する専門職にさえ届きにくい実態があることを述べている。

福嶋らの調査により、難治性疾患には多くの遺伝性疾患が含まれており、とくに厚生労働省難治性疾患克服研究事業・研究奨励分野で採択された疾患では、67%（119/177）が遺伝性疾患であることが明らかとなっている。

阿久津は「難治性遺伝性疾患患者にとってのセルフヘルプ・グループは、他の患者たちと比べ、大きな意味があると考えており、それは稀少であるがゆえに、同じ立場の人と出会えないということに加え、遺伝という家族内でも扱うのが難しい事象を抱えていることによる」と難治性遺伝性疾患患者・家族団体の意義と遺伝にまつわる特殊性について述べている。また岩間「患者であるからこそ患者や家族の心に届く経験を語れる。問題を語ることによって安心する面がある。聞くことによって孤立感が緩和され、共感することができる。聞くことによって学ぶことがある。活動の計画ができ、世界（視野）が広がる。社会に声が

届きやすくなる」と難治性遺伝性疾患患者・家族団体の、相互支援・社会啓発の意義を述べている。また、団体と専門家の協力により、団体活動が活発化する可能性があることも文献で示されている。

これまで海外では、難治性遺伝性疾患の各患者・家族を対象とした患者の医療・生活環境・療育面の現状に関する報告はあるが、団体の組織作りなど、運営に関する情報をまとめた報告は数例にとどまる。一方、国内においては、難治性遺伝性疾患患者・家族団体の運営上の問題点を明らかにした報告はあるが、団体の特長・工夫点を明らかにした報告はない。

そこで本調査では、団体の活動目的とその目的に応じた具体的活動内容・工夫点に焦点を当てた。本調査で得られた情報により、運営上の困難をかかえている団体に対して、活動内容・工夫点に関する情報提供が可能となり、各団体が運営面の向上につなげることができると思う。

また、認定遺伝カウンセラーには、遺伝学的情報を必要とするクライアントに情報を提供し、その情報を理解できるよう支援し、また遺伝的な問題に対する心理的援助を行う役割があるとされている。この調査により、団体に認定遺伝カウンセラーはどのような関わりが出来るのかを考察する一助ともなり得る。

各難治性遺伝性疾患患者・家族団体の「活動目的」と「目的に応じた具体的活動内容・工夫点」を明らかにし、他の団体にも活かせる情報をまとめると共に、認定遺伝カウンセラーの今後の寄与についての示唆を得ることを目的とする。

上記を通じて、本研究班の対象とする多発性内分泌腫瘍症の患者団体運営のためにも寄与する情報収集を行う。

B. 研究方法

1 対象者

全国に難治性遺伝性疾患患者・家族団体は、101 団体あり、それらの団体の運営に関わる代表者（会長または役員）を対象とした。対象団体としてバリエーションが得られるよう、疾患の種類が単一か複数か、会員数の多寡、運営スタッフの人数、運営期間、運営に携わる支援者の有無などを考慮した上で、団体の選択を行った。

2 データ収集と分析方法

調査者が、対象者に調査を依頼して了承を得た後に、インタビューガイドを用いた半構造化面接を行った。インタビューは、調査対象者に文書と口頭で本調査について説明を実施し、了承が得られた後に IC レコーダーに録音した。得られた音声記録をもとに、研究テーマについて言及する発言内容に着目し逐語録を作成した。逐語録をもとに、内容分析の手法を参考に質的帰納的に分析を行った。データ分析をするにあたり共同研究者 3 人の協力を得、信憑性の確保に努めた。

3 インタビュー内容

調査対象者には面接前に予め、インタビューガイドを電子メールで送付した。内容は、表1に示す。インタビューは、各団体のホームページなどで、事前に入手可能な情報を十分に得た上で実施した。

1 団体の目的
2 団体の活動内容
3 団体が活動に際して工夫している点
4 現在の問題点およびそれに対して今後検討している対応策
5 自身の団体の特長は、他の団体にも活かせると思うか

（倫理面への配慮）

4 倫理的配慮

調査対象者には、本研究の内容についての説明を行った後に、口頭および書面にて同意を得た。本調査は「京都大学大学院医学研究科・医学部医の倫理委員会」の承認（第 967 号）を得た。

5 研究に関する経費・利益相反

遺伝医療学運営費交付金・三菱財団研究助成金で本調査を実施した。申請すべき利益相反はない。

C. 研究結果

1 調査対象団体および対象者の背景

調査対象団体および対象者の背景を、表 2 に示す。アクセス可能な団体は 32 団体であった。さらに団体の多様性を考慮し、本調査に際しては計 9 団体 13 名の協力を得た。対象者は、全員が団体発足から調査時まで、継続して所属している役員であった。

2 団体の活動目的

データ分析の結果、意味内容から「活動目的」に関する 5 つのカテゴリーが生成された。（表 3）

3 団体の主な活動内容

団体の主な活動内容としては、会報誌作成、ホームページ運営、総会・交流会・勉強会・相談会の開催、遠足やキャンプなどのイベントの開催、講演活動、本/CDの作成・販売、インターネットを利用した Skype や SNS（Social Networking Service）による情報交換を行っていた。

表2. 調査対象団体および対象者の背景

団体	団体の属性					対象者の属性		インタビュー時間
	疾患の種類	会員数	運営人数	運営期間	運営に携わる支援者の有無	役職	属性	
A	複数	400	6	2年11ヶ月	+	代表、副代表	支援者、患者(2名)	66分、67分
B	単一	350	10	11年7ヶ月	-	スタッフ、監査	患者(3名)	67分
C	単一	7	6	5年	+	常任委員	患者の親、支援者(2名)	103分
D	単一	83	10	2年5ヶ月	-	会長	患者	101分
E	複数	900	3	13年11ヶ月	+	専務理事	患者の親	44分
F	単一	85	5	11年8ヶ月	+	理事	支援者	73分
G	複数	15	1	1年6ヶ月	-	代表	患者	120分
H	単一	105	12	5年6ヶ月	-	代表	患者	35分
I	複数	210	5	15年	-	代表	患者の親	49分

表3. 団体の活動目的

カテゴリー	活動目的	団体
患者・家族・支援者の繋がり	患者が孤独から解放され、患者同士がつながる	A
	患者が互いに励まし合って、前向きに生活できるようにする	D
	難病の子どもと家族、それを支える様々な立場の人とともに、ネットワークづくりを目指す	E
	患者・家族が病気を抱えながら生活するうえでの情報を共有し、分かち合う	F
	患者が、孤独に陥らないようにする	G
	患者、家族や関係者が経験や知識を共有できるコミュニティを作る	B
	患者の親が日常生活の中で、いつも幸せを見つけられるよう、明るく子育てできるように励まし合う	I
専門的な相談機会の提供	医療に関する相談ができるようにする	B・D・H
	遺伝に関する相談ができるようにする	A・E・F
疾患情報・患者情報の正確な理解	タイムリーな疾患情報の収集と、患者への情報提供を行う	B
	突然死などの重大なリスクについて、患者・家族が軽視しないよう、喚起する	H
	患者・家族、医療者の病気の理解不足による死亡者を減らす	B
	正しく診断や治療が受けられるように、患者が自身の情報を保持し、患者情報をいつでも得られるようにする	D
稀少難病に関する社会への啓発	災害時でも、患者が適切な医療を受けられるようにする(情報管理システムの構築)	A
	多くの人に、稀少難病の現状を知ってもらう	A
	現在、おかれている患者の現状と制度について社会に知ってもらうための活動を行う	C
	病気や症状の辛さを、多くの人に理解してもらえるように病気の知名度を上げる	D
	多くの人に、稀少難病の子どもが置かれている現状を知ってもらう	E
治療法・創薬、疾患の研究促進	遺伝についての偏見・差別意識・嫌悪感を減らすための社会啓発活動を行う	H
	稀少難病を研究してもらえる体制を作る	A
	研究状況を把握する	C
	治療薬の開発のための活動を行う	C
	手術回数を減らす、内服薬の開発のための治療法の改善を求めて研究者に情報を発信する	D・H

ージから会報誌を閲覧できるようにする。

4 目的に応じた具体的活動内容と工夫している点

各団体は5つの目的をもとに、活動を行っていた。それぞれ以下に示す。【】はカテゴリー、 は目的に応じた活動、*は各団体の具体的な活動内容と工夫点を示す。

【患者・家族・支援者の繋がり】

患者・家族が他の会員の状況を把握でき、孤独を感じないように、会報誌を発行する。

*内容は、会員の近況、交流会・イベントの感想や写真、団体の予定を掲載する。

*会員ではない患者や家族も、ホームペ

* 支援者も楽しめるようなキャンプ・遠足などのイベントを企画し、開催する。

移動が困難な会員や各地に居住する会員同士の交流に、インターネットを積極的に活用する。

* 電子メールやSNS、ウェブカメラによる交流を実施する。

* 疾患名だけで登録でき、その他の個人情報が必要としない。(診断がなされていない患者でも、「病の疑い」や「病名不明」として登録が可能。)

交換ノートを作成し、郵送により、会員

同士でまわす。

会員が気兼ねなく参加でき、快適に過ごせる総会・交流会・勉強会を開催する。

*案内状の送付に際しては予め、送付の可否、送付先の指定、団体名の表示の有無などについて確認しておく。

*参加の際、必ずしも本名の公開は必要としない。

*患者・家族ではない患者のパートナーや友人も参加を可能とする。

*普段一人では外出できない患者にも、外出できるよう、ボランティアの協力を得る。

*会員の関心別に小グループを形成し、話し合う場を設ける。

*会員の円滑な交流ができるよう、コーディネートするスタッフを設ける。

*交流の際は、参加者全員が、会員の考えや発言を否定せず、尊重するように導く。

*希望する討論テーマや、満足度を調査し、フィードバックする。

医療、教育、福祉、行政など職種を超えた意見交換を行うためのシンポジウムを開催する。

患者・家族をとりまくあらゆる関係者が集まり、活動できる施設を作る。

団体からは会員に関わりを強要せず、会員が必要とする時に支援を受けられる旨を伝える。

【専門的な相談機会の提供】

臨床遺伝専門医や認定遺伝カウンセラによる個別の相談が受けられる機会を設ける。

専任の電話相談員を設ける。

団体の交流会の際に、当該疾患や遺伝の専門家を招き、気軽に相談できる機会を設ける。

個々人の相談を団体が受け、専門家のアドバイスをもとに、団体が個々人に返信する。

*専門家との関わりを維持するため、会報誌や冊子を送付したり、学術集会に参加し、直接会う。学術集会の参加の旨を予め電子メールで伝えておく。

【疾患情報・患者情報の正確な理解】

患者・家族が、症状の早期発見・早期治療を可能とする疾患理解のため、勉強会の開催や会誌・ホームページの作成をする。

*勉強会の講師は該当疾患の専門家に依頼をする。参加できなかった会員に対して、動画をホームページ上で提供する。インターネット利用のない会員には、DVDを作成し、郵送する。

*国内外からの論文を入手・翻訳する。また、海外の患者団体と連携を図り、最新の疾患情報を収集し、会誌・ホームページで情報提供する。

医療者に疾患の存在を知ってもらえるような講演活動をする。

*医師や研究者が集まる学術集会や、病院・医療教育機関で行う。

患者の医療情報を医療者に発信できるようなツールを作成する。

*疾患に関する情報や、既往歴、内服薬、検査情報を記載した疾患手帳を作成する。

*災害時に備え、稀少難病患者情報を記載した災害手帳を SNS 上で作成する。

【稀少難病に関する社会への啓発】

患者・家族の現状について、社会の多くの人が入手しやすい方法を用いて情報提供する。

*疾患情報や患者の日常をホームページやブログ等で公開する。

* 団体の CD や本、携帯ストラップやバッジ、キーホルダー、ステッカーを作成し、イベントの際や Web 上で販売し、各地で注文の受託を可能にする。

* テレビやラジオ、新聞などマスメディアを利用する。その際、目的達成の時まで、継続的に関係性を保持してほしい旨を伝える。その際、誤解を招かないよう担当者と十分に検討する。

患者・家族の現状についての情報を伝えるために、一般向けの市民セミナーで講演活動を行う。

* 患者・家族の辛い体験や不満ばかりを訴えず、患者・家族がどう考え、どう変えていきたいかという、本来伝えたい内容を明確にする。

特定疾患の認定や、疾患の名称変更を求めた活動を実施する。

* 患者・家族の現状や疾患の情報を記載した印刷物を街頭で配布し、署名活動を行う。

* 患者・家族の声が政府に届くように、地元の議員とコンタクトをとり、連携する。

【治療法・創薬、疾患の研究促進】

稀少難病についての研究促進方法を模索するシンポジウムを開催する。

* 研究促進に関連する人々と直接会い、ネットワークを作る。

自らの団体の研究を促進するために、研究進行状況を把握する。

* 該当疾患に関連するさまざまな学術集会に参加する。

* PubMed などのデータベースを用いて論文検索を行い、翻訳し、団体内で情報を共有する。

* 論文から、研究者へ直接電子メールを送付し、コンタクトをとる。

* 研究者より、精度の高い新たな情報を収集する。また、別の研究者を紹介してもらう。

治療法改善を求め、研究に生かせる情報を、患者から研究者に直接提供する。

* 学術集会に参加し、患者の症状や体験を伝える講演活動を行う。

* 団体の実施した調査の結果を記載した会報誌や冊子を送付する。

研究者や、難病に対する政策に携わる人へ直接訴える機会を作る。

* 研究者を介して、難病に対する政策に携わる人に面会する。

* 団体としても十分な情報を収集したうえで、具体的な考え（考えは双方向にメリットがあるもの）をもって、研究者や難病に対する政策に携わる人に面会する。

* 患者・家族ではない「支援者」が努力し、活動することで研究者や難病に対する政策に携わる人の意識を変える。

5 活動の実施における問題点、およびそれに対して今後検討している対応策

分析の結果、意味内容から問題点に関する5つのカテゴリーが生成された。(表4) 各団体はそれぞれの問題点に対して工夫や対応策を実施・検討していた。

【マンパワーの不足】は5団体が問題点として挙げており、具体的な対応策は見いだせていなかった。その中で、「ボランティア(以下、支援者)の協力を得るとともに、支援者に継続的に関わってもらう工夫」を実施している団体もあった。これらの団体の活動の工夫を以下に示す。

* 自身の団体の情報を支援者に継続的に発信するために、インターネットや会報誌を利用する。

* 「車椅子乗車体験」など、患者の立場を体験する機会・場を支援者に提供する。

* 支援者と共に年間活動計画を立案する。支援者の要望と、実施可能なことをマッチングさせる。

* 支援者には個人の経験などから、「得意なこと・出来ること」を依頼する。サポートして欲しい内容は、具体的に伝える。

* イベントに際は、「予め患者の情報を支援者に提供」や、「患者には傷害保険に加入」「患者と支援者は1対1で参加」など、患者と支援者が互いに安心して参加できるようにする。

6 自身の団体の特長は、他の団体にも生かせると思うか

8 団体・13 名中、12 名が上記の質問に「はい」と答え、1 名が「わからない」と返答した。

D. 考察

本調査により、各難治性遺伝性疾患患者・家族団体がどのような目的のもとに、活動・工夫しているかということを探索的に明らかにした。その中でも特長的な点を目的別に以下に考察する。

【患者・家族・支援者の繋がり】

難治性遺伝性疾患患者・家族は、疾患が稀少であり、さらに遺伝性疾患の場合、患者が家族にすら言いにくいという特性をもっているため、患者・家族同士が繋がるのが難しい現状がある。各団体は各地に居住する患者・家族が孤独に陥らないためのサポートを行っていた。

患者・家族は「会報誌で他の患者・家族の状況を知るととても楽しみであり、病気に対して前向きに考えられるきっかけ」との声があった。岡は¹³⁾これらのことを、「書かれた言葉を交わし合う『綴る・まじわり』である」と述べている。会報誌は、患者に情報発信しやすいもので、莫大な費用もかからないため、その充実化は団体・会員、両者にとって有効な方法である。

また今回の調査では、インターネットを利用した団体活動が活発化していることが明らかとなった。インターネット普及によるコミュニケーションのバリアフリー化は移動・視聴覚等に困難がある患者や稀少疾患患者、情報や繋がりを求める患者にとって不可欠なツールとなっている。

さらに、患者・家族・支援者が、総会・交流会・勉強会等で直接交流し合う「機会」を設けることは、すべての団体が重要な活動として行っていた。その際、企画時から開催、終了するに至るまで、細やかな配慮している点も明らかとなった。「患者・家族のそれぞれの立場を尊重し、多様性に応じた個別の対応を行う」という考えが、団体の活動の基本的な根底にあると示唆される。

また、団体独自の「施設」を設置する取

り組みは、団体が特別に企画せずとも、関係者が集合できる場所を提供することになり、関係者が繋がることを物理的に容易にしている。また、支援としては、お金や時

表4. 運営上の問題点とそれに対する工夫点・対応策

問題点	工夫点・対応策
組織内での意見の相違	団体の目的・主旨に立ち返って行動する(具体的な団体の行動指針を作成) 多様性を認め、個人の意見を尊重し、皆で検討・協力する 曖昧性の除去・十分な情報を共有する 人間関係や、感情を持ちこまない
資金の調達	NPO法人の場合は、役員の減給をする イベントの際の参加費用はそれぞれの自己負担とする 寄付金を募る 助成金を申請する 本やCD、グッズ(バッジ、キーホルダー)の販売を行う チャリティーライブ・講演会を開催する
マンパワーの不足	患者・家族会員とは別の、サポーター会員制度を設ける ボランティアの協力得るとともに、継続的に関わってもらえるような工夫をする
運営スタッフの疲労/ モチベーションの低下	体調の悪化や疲労の増強の場合、一時的な休息を提案する 常に、運営スタッフの行動や精神状況に配慮する 運営スタッフの講習・セミナーへの参加を促す
ネット環境にない会員 へのアプローチ	郵便を利用した関わりを行う 携帯電話への情報の送信を行う

り組みは、団体が特別に企画せずとも、関係者が集合できる場所を提供することになり、関係者が繋がることを物理的に容易にしている。また、支援としては、お金や時

間を提供するだけでなく、「個人の経験やスキルを提供する」という考え方もある。支援者の協力のために、「支援者には、『得意なこと・出来ること』を依頼する」ことで、支援者が団体に協力しやすくする。また、患者・家族だけのニーズだけでなく「支援者も楽しめるイベントを企画する」などの支援者の立場を考慮した工夫は、団体として継続的なマンパワーを得るために重要であると推察された。

【専門的な相談機会の提供】

遺伝的な問題を抱える患者・家族が属する団体にとって、遺伝学的知識をもった専門職の関わりは不可欠である⁶⁾。ある団体は、臨床遺伝専門医と認定遺伝カウンセラーの協力を得て、相談の場を設けていた。患者・家族が必要とする時に専門家から医学的・遺伝学的情報を収集したり、遺伝について個別に相談できる場を設置しておくことは、患者・家族が安心感を得ることを可能にすると考えられる。また、「認定遺伝カウンセラーは、患者・家族団体の支援、団体と医療者・研究者の仲介に対して適任であり、認定遺伝カウンセラーとの連携が患者・家族団体には必要」という意見も挙げられた。一方で、認定遺伝カウンセラーの存在を知らない団体もあった。実際に団体に関わっている認定遺伝カウンセラーは、患者・家族が疾患に対して、誤解や偏見がないよう、情報を整理し、受容ができるよう助けるといった役割があること¹⁴⁾を示している。また、海外では認定遺伝カウンセラーは、遺伝カウンセリングに来談したクライアントの希望があれば、地域の患者支援機関や患者・家族団体の紹介を実施している⁶⁾。以上のことから、今後、団体と認定遺伝カウンセラーを含む専門家、患者支援機関

の協働に向けて、認定遺伝カウンセラーの自発的かつ積極的な団体への関わりと「認定遺伝カウンセラー」という存在の周知活動の、一層の取り組みが必要であると示唆された。

【疾患情報・患者情報の正確な理解】

専門家の協力を得ながら会員が疾患に関する知識を深める活動は、当然のことながら、全ての団体の重要な活動となっていた。2011年に起こった東日本大震災では、多くの診療情報が喪失した。稀少難病の患者にとっての診療情報は、医療者の経験が少ないがゆえに、より重要なものである。そのデータを「災害手帳」としてSNS上に掲載するという、災害時に備えた取り組みが現在なされている。また、患者個人の疾患情報が記載された「手帳」を患者自身が保持するという取り組みも行われている。

「説明しても、医療者にすら分かってもらえない」という声もあり、適切な医療を受けられるよう患者が自身の疾患情報を保持し、疾患の存在を知らない医療者にも必要に応じて、その情報を患者の意思で発信できることは、稀少難病患者にとって効果的なことであると考えられた。

【稀少難病に関する社会への啓発】

疾患自体が患者会設立までに至らないほど稀少であり、社会的理解や難病指定を求めて、まず「疾患自体や患者の現状を社会に広く知ってもらいたい」という要望もあった。各団体は一般の人にもアクセスしやすい「インターネット」で情報を提供したり、バッジ・ステッカー・キーホルダーなどのグッズを作成し、一般の人が認識しやすいような工夫をしていた。

また友人や会社の仲間から「健康に見えるのに、本当に病気なのか」「なぜ何日も会

社を休むのか」と言われてしまうという事実もあった。疾患による身体的苦痛に加えて、繰り返し言われ続けることは、「親しい人にでさえ理解してもらえない」という精神的苦痛となっていた。さらに「公費負担ではないため、度重なる手術や検査で費用がかかり、経済的に苦しい」という声もあり、稀少難病の患者・家族にとって医療費は大きな負担となっていることも明らかとなった。稀少難病の場合、社会に声が届きにくいという現状があり「小さな声」を「大きな声」にするために、地元の議員に働きかけたり、マスメディアを利用する団体もあった。実際に調査した団体の中には、患者・家族だけの問題ではなく、社会全体の課題であると考える団体もあり、「正確な情報」を社会に伝え、稀少難病の「存在」を社会全体で認識することが必要と考える。

【治療法・創薬、疾患の研究促進】

稀少難病は患者数が少なく、研究者も少ない。そのため、原因解明・治療薬の開発が進まない状況である。研究促進を活動目的とする団体は、まず疾患に対する情報を提供し、研究者に疾患に対する関心を持ってもらうことから活動を始めていた。臨床の場では会うことが難しい、患者と研究者が直接出会い、連携していく工夫は、研究促進のために不可欠であると思われる。また、今回の調査では、症状が急速に進行する疾患の患者・家族団体も含まれており、症状の進行状況は「一刻も早く進行を止めたい」という思いで、研究者や行政に働きかけるモチベーションに繋がっていることも明らかとなった。そしてこれらの活動は、患者・家族ではない「支援者」が主に研究者や行政に働きかけていた。研究者や行政に働きかける活動を患者・家族が行うには

身体的にも限界がある。米国には Genetic Alliance¹⁵⁾ や NORD¹⁶⁾ という団体がある。それらの団体は、難治性遺伝性疾患患者・家族団体の代わりに、治療法・原因究明のための研究促進や社会啓発を活動の一部として実施しており、日本においてもそれらの団体の活動が参考になると考えられ、実際に取り組みが行われ始めていることが明らかとなった。

最後に、ほとんどの調査対象団体・対象者が「他の団体にも自身の団体の工夫点が活かせると思う」との回答であった。各団体が経験をもとに工夫し、活動していた。また「自身の団体が苦労したことを、他の団体がもう一度繰り返すことは時間がもったいない。だからもっと団体同士でノウハウを共有したい」との声もあった。このことから、団体同士が協働して、より良い団体活動に繋げていきたいという考え方が明らかとなり、本調査の情報が患者団体の今後の運営に役立つ可能性があることが示唆された。

1. 現段階での本調査の限界と今後の展望

本調査は、各団体の活動上の工夫についての探索的に調査したものである。よって、疾患や団体、調査対象者ごとの関連性の検討は行っていない。また、代表者にインタビューしたものであり、会員個人が工夫している点は反映されておらず、また代表者の個人的意見が述べられている可能性もある。さらに、現時点ではデータが9団体であり、理論的飽和に達していない可能性がある。今後は比較継続しながらバリエーションを増やし、データ収集および分析を進めていく。

E. 結論

本調査では各難治性遺伝性疾患患者・家族団体がどのような目的のもとに、活動・工夫しているかということを探的に明らかにした。運営に関する「経験」や「工夫」に関する情報を共有し合っていきたいと考える団体が多かった。認定遺伝カウンセラーは各難治性遺伝性疾患患者・家族団体同士や団体と専門家の協働に携わることができる可能性があるとして示唆された。

これらの情報は多発性内分泌腺腫症の患者・当事者団体にも有用と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 漆原 尚巳、川上 浩司、中山 健夫、黒川 達夫、小杉 眞司。データベース研究への誘い。医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス 44(6):471-479, 2013
2. 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・甲状腺外科学会雑誌 30 (2) : 98-101, 2013
3. 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(7):565-568, 2013
4. Thymic neuroendocrine tumour in multiple endocrine neoplasia type 1: female patients are not rare exceptions. Akihiro Sakurai,, Tsuneo Imai, Toyone Kikumori, Kiyomi Horiuchi, Takahiro Okamoto, Shinya Uchino, Shinji Kosugi, Shinichi Suzuki, Keiko Suyama, Masanori Yamazaki, Ai Sato and MEN Consortium of Japan. Clinical Endocrinology (2013) 78, 248- 254

5. High penetrance of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia 2 caused by germ line RET codon 634 mutation in Japanese patients. Tsuneo Imai, M.D., Shinya Uchino, M.D, Takahiro Okamoto, M.D., Shinichi Suzuki, M.D., Shinji Kosugi, M.D., Toyone Kikumori, M.D., Akihiro Sakukrai, M.D. European Journal of Endocrinology, 2013 Apr 15;168(5):683-7. doi: 10.1530/EJE-12-1106.
6. Increased aortic wave reflection and smaller pulse pressure amplification in smokers and passive smokers confirmed by urinary cotinine levels: the Nagahama Study. Yasuharu Tabara, Yoshimitsu Takahashi, Kazuya Setoh, Shigeo Muro, Takahisa Kawaguchi, Chikashi Terao, Shinji Kosugi, Akihiro Sekine, Ryo Yamada, Michiaki Mishima, Takeo Nakayama, and Fumihiko Matsuda, on behalf of the Nagahama Study Group. International journal of cardiology 2013 Apr 8. pii: S0167-5273(13)00447-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2013.03.028. [Epub ahead of print] 168 : 2673-2677 (2013)
7. Mastication and Risk for Diabetes in a Japanese Population: A Cross-Sectional Study. Toru Yamazaki, Masashi Yamori, Keita Asai, Ikuko Nakano-Araki, Akihiko Yamaguchi, Katsu Takahashi, Akihiro Sekine, Fumihiko Matsuda, Shinji

- Kosugi, Takeo Nakayama, Nobuya Inagaki, Kazuhisa Bessho, for the Nagahama Study Collaboration Group. PLoS ONE 8(6): e64113. doi:10.1371/journal.pone.0064113
8. Comparison of the Antialbuminuric Effects of L-/N-type and L-type Calcium Channel Blockers in Hypertensive Patients with Diabetes and Microalbuminuria: The Study of Assessment for Kidney Function by Urinary Microalbumin in Randomized (SAKURA) Trial. Katsuayuki Ando□, Kenji Ueshima, Sachiko Tanaka, Shinji Kosugi, Tosiya Sato, Hiroaki Matsuoka, Kazuwa Nakao, Toshiro Fujita. International Journal of Medical Sciences 2013; 10(9):1209-1216. doi: 10.7150/ijms.5508
 9. Obtaining subjects' consent to publish identifying personal information: current practices and identifying potential issues. Akiko Yoshida, Yuri Dowa, Hiromi Murakami and Shinji Kosugi *BMC Medical Ethics* 2013, 14:47 doi:10.1186/1472-6939-14-47
 10. The Current State of Genetic Counseling Before and After Amniocentesis for Fetal Karyotyping in Japan: A Survey of Obstetric Hospital Clients of a Prenatal Testing Laboratory. Miyuki Nishiyama & Hideaki Sawai & Shinji Kosugi. *J Genet Counsel* (2013) 22:795- 804 DOI 10.1007/s10897-013-9632-0
 11. Association of longer QT interval with arterial waveform and lower pulse pressure amplification: the Nagahama Study Tabara Y, Takahashi Y, Kohara K, Setoh K, Kawaguchi T, Terao C, Igase M, Yamada R, Kosugi S, Sekine A, Miki T, Nakayama T, Matsuda F *Am J Hypertens*, in press.
2. 学会発表
 1. 2013年6月8日。田原やすはる 高橋由光、室繁郎、小杉眞司、関根章博、山田亮、中山健夫、松田文彦。第13回血圧臨床脈派研究会（大阪）
 2. 2013年6月21日。シンポジウム「遺伝学的検査に法規制は必要か？」小杉眞司、柴田有花、土屋実央、中國正祥、鳥嶋雅子、村上裕美。アカデミアの立場から。第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会。（川崎市、川崎市産業振興会館）
 3. 2013年6月22日。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、福嶋義光。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（川崎市、川崎市産業振興会館）
 4. 2013年6月22日。渡辺智子、中山健夫、沼部博直、北尻真一郎、柴田有花、土屋実央、中國正祥、黄瀬恵美子、袴田しのぶ、鳥嶋雅子、村上裕美、小杉眞司。新生児聴覚スクリーニングの有効

- 性の評価：分析的枠組み (Analytic Framework) に基づく文献的考察。第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (川崎市、川崎市産業振興会館)
5. 2013年6月22日。土屋実央、柴田有花、中國正祥、小杉眞司。次世代シーケンサーにおけるIncidental findingsの取り扱いに関する検討。第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (川崎市、川崎市産業振興会館)
 6. 2013年6月22日。柴田有花、櫻井晃洋、土屋実央、中國正祥、山内健司、宗林孝明、小杉眞司。企業が実施する“子どもの潜在能力に関する遺伝子検査”の科学的根拠に関する評価。第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (川崎市、川崎市産業振興会館)
 7. 2013年6月22日。中國正祥、関根章博、水澤精穂、寺西啓、柴田有花、土屋実央、小杉眞司。副作用情報データベースを用いた横紋筋融解症に関するゲノム薬理学的研究。第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (川崎市、川崎市産業振興会館)
 8. 2013年6月23日。野村文夫、池上弥生、近藤達郎、黒木良和、玉井真理子、平原史樹、村上裕美、遊佐浩子、吉田邦弘、小杉眞司。遺伝情報の取り扱いに関するアンケート結果 - 倫理問題検討委員会報告 第37回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 (川崎市、川崎市産業振興会館)
 9. 2013年7月19日。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 (浜松市、アクトシティ浜松コンgresセンター)
 10. 2013年7月26日。鳥嶋雅子、佐藤智佳、浦尾充子、小杉眞司。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 シンポジウム1 (別府市、別府ビーコンプラザ)
 11. 2013年7月27日。菅野康吉、青木大輔、清水千佳子、和泉秀子、吉田輝彦、野水整、大住省三、小杉眞司、田中屋宏爾。遺伝性乳がん卵巣がん(HBOC)の遺伝的リスク評価と遺伝子検査の適応。第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 シンポジウム3 (別府市、別府ビーコンプラザ)
 12. 2013年7月27日。多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)について。小杉眞司、村上裕美、鳥嶋雅子。第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 市民公開講座
 13. 2013年7月27日。多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)について。小杉眞司、村上裕美、鳥嶋雅子。第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 市民公開講座
 14. 2013年7月27日。村上裕美、川島雅央、鳥嶋雅子、竹内恵、川口展子、戸井雅和、小杉眞司。乳がん患者の家系情報収集に関する京大病院乳腺外科と遺伝子診療部の協働。第19回日本家族性腫瘍学会学術集会 (別府市、別府ビーコンプラザ)
 15. 2013年7月26-27日。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)に合併する副腎腫瘍の特徴とMEN1診断への影響。19回日本家族性腫瘍学会学術集会(別府市、別府ビーコンプラザ)
16. 2013年11月22日 土屋実央、柴田有花、中國正祥、小杉眞司。次世代シーケンサーにおけるIncidental findingsの取り扱いに関する検討。日本人類遺伝学会第58回大会(仙台市、江陽グランドホテル)
17. 2013年11月21日 鳥嶋雅子、佐藤智佳、浦尾充子、小杉眞司。MENの遺伝カウンセリングで求められる対応 インタビュー調査を通じて。日本人類遺伝学会第58回大会(仙台市、江陽グランドホテル)
18. 2013年11月22日 中國正祥、北尻真一郎、谷口美玲、岡野高之、村上裕美、関根章博、柴田有花、土屋実央、小杉眞司。先天性軟調の遺伝子診断における症例調査。日本人類遺伝学会第58回大会(仙台市、江陽グランドホテル)
19. 2013年11月22日 鳥嶋雅子、村上裕美、三宅秀彦、土屋実央、中國正祥、柴田有花、荒井優気、浦尾充子、和田敬仁、小杉眞司。動画を用いた遺伝カウンセリング教育の評価。日本人類遺伝学会第58回大会(仙台市、江陽グランドホテル)
20. 2013年11月22日 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、黄瀬恵美子、中村勝哉、古庄知己、石川真澄、福嶋義光。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化集団とのネットワーク構築(第二報)。日本人類遺伝学会第58回大会(仙台市、江陽グランドホテル)
21. 2013年11月22日 三宅秀彦、村上裕美、鳥嶋雅子、和田敬仁、小杉眞司。日本の裁判例における「遺伝」の意義について。日本人類遺伝学会第58回大会(仙台市、江陽グランドホテル)
22. 2013年11月22日 村上裕美、鳥嶋雅子、三宅秀彦、土屋実央、中國正祥、柴田有花、荒井優気、浦尾充子、和田敬仁、小杉眞司。動画を用いた遺伝カウンセリング教育の試み。日本人類遺伝学会第58回大会(仙台市、江陽グランドホテル)
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表