

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断の手引き
(診断基準と診断アルゴリズム)

はじめに

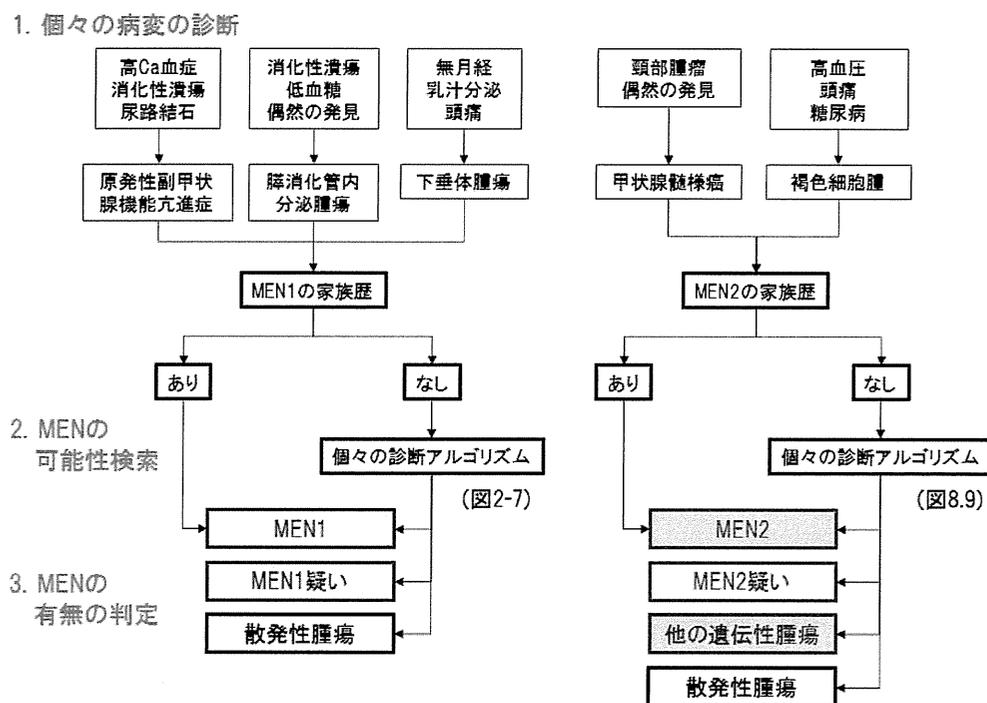
多発性内分泌腫瘍症（multiple endocrine neoplasia：MEN）は種々の内分泌臓器および一部の非内分泌臓器に過形成，腺腫，癌を発症する常染色体優性遺伝性疾患である．本手引きでは多発性内分泌腫瘍症 1 型（MEN1）および 2 型（MEN2）をその対象疾患とする．

さまざまな内分泌腫瘍を発症した患者の中から MEN 患者を診断する重要性としては，1）MEN では散发性（非遺伝性）腫瘍とは異なる診断法や異なる治療方針が求められる，2）MEN と診断した場合には，診断の契機となった腫瘍以外の，他の併発病変の早期診断・早期治療を目的としたサーベイランスを行う必要がある，3）MEN は常染色体優性遺伝性疾患であり，ひとりの患者を MEN と診断することで，まだ診断されていない，あるいはまだ発症していない血縁者に対して関連病変の早期発見・早期治療を可能にする，ことがあげられる．しかしながら，すべての患者に対して MEN を念頭においた検索を行うことは効率的ではなく，可能性の高い患者を適切に抽出する必要がある．

診断アルゴリズムについて

この手引きでは，MEN で発生する単一の病変を診断した際に，効率的に MEN1 もしくは MEN2 の有無を評価するためのアルゴリズムを提示している．個々の病変の診断が確定したのちに，それぞれの病変に対するアルゴリズムを用いて MEN の可能性を評価する．最終的には「MEN1 (MEN2)」，「MEN1 (MEN2) 疑い」，「他の遺伝性腫瘍（疑いを含む，MEN2 のみ）」，「散发性腫瘍」に分類される（図 1）．

図1



なお、MEN と診断された患者における個々の病変の治療に関しては、本手引きとは別個の治療に関する手引きを作成中であり、後日公開を予定している。

1. 多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1)

臨床病変：

MEN1 で認められる主な病変を表 1 に示す。多くの腫瘍は良性であるが、膵内分泌腫瘍の一部と胸腺腫瘍は悪性化し、これらが予後決定因子となる。膵内分泌腫瘍では径が大きいほど肝転移のリスクは高い。また胸腺腫瘍はほぼ全例が悪性で早期に遠隔転移をきたす。

表 1 MEN1 で発生する病変と浸透率

病変	浸透率
原発性副甲状腺機能亢進症	95%
膵消化管内分泌腫瘍	60%
下垂体腺腫	50%
副腎皮質腫瘍	20%
胸腺・気管支神経内分泌腫瘍	7%
皮膚腫瘍 ¹⁾	40%

1) 顔面血管線維腫，結合組織母斑，脂肪腫など

原発性副甲状腺機能亢進症，膵内分泌腫瘍，下垂体腫瘍患者のうちで MEN1 患者が占める割合はそれぞれ約 2-5%，10%，1-2%と推測される。

原因遺伝子：

腫瘍抑制遺伝子である *MEN1* 遺伝子の生殖細胞系列変異は，家族例の約 90%，散发例の約 50%に認められる。遺伝子変異の型と臨床像の相関はみられず，同一家系内でも患者ごとに臨床像は異なる。（注：*MEN1* 遺伝子変異を認めない家系のごく一部にサイクリン依存性キナーゼインヒビター遺伝子（*CDKN1B*, *CDKN2C*）の変異が報告されている。日本人ではまだ報告がない。）

診断基準：

以下のうちいずれかを満たすものを MEN1 と診断する。

- ① 原発性副甲状腺機能亢進症，膵消化管内分泌腫瘍，下垂体腺腫のうち 2 つ以上を有する。
- ② 上記 3 病変のうち 1 つを有し，一度近親者（親，子，同胞）に MEN1 と診断された者がいる。
- ③ 上記 3 病変のうち 1 つを有し，*MEN1* 遺伝子の病原性変異が確認されている。

MEN1 遺伝子変異が同定された患者の血縁者で，発症前遺伝子診断によって変異が同定されたが，まだいずれの病変も発症していない者を「*MEN1* 変異保有未発症者」とよぶ。

臨床診断：

MEN1 の各病変はそれぞれ異なる時期に発症する。また初発症状は非特異的であり（消化性潰瘍，尿路結石，無月経等），最初に出現した臨床症状を診察する可能性がある診療科は多岐にわたる。このため，単一の MEN1 関連病変を診断した際には，他の関連病変の有無について横断的な診療体制のもとで精査を進めることが本症の早期診断につながる。

診断後：

ひとたび MEN1 と診断がなされた場合には，外科的治療，薬物治療，定期的なサーベイランス，血縁者の発症前診断を含む遺伝子診断および遺伝カウンセリングなど，横断的かつ長期にわたる医療の提供が必要となる。本症のように有病率が低く，かつ多領域にわたる横断的な医療を要する疾患においては，本症の診療経験が豊富で，かつ遺伝子診断や遺伝カウンセリングを含めた包括的な診療体制が整備されている医療機関に患者を紹介したり，診療の助言を求めたりするなどの配慮が望ましい。

以下に、個々の病変が確認された患者における MEN1 検索アルゴリズムを示す。

図 2：原発性副甲状腺機能亢進症

図 3：ガストリノーマ

図 4：インスリノーマ

図 5：他の機能性膵内分泌腫瘍

図 6：非機能性膵内分泌腫瘍

図 7：下垂体腫瘍

付 1：図 2-7 の脚注

図2

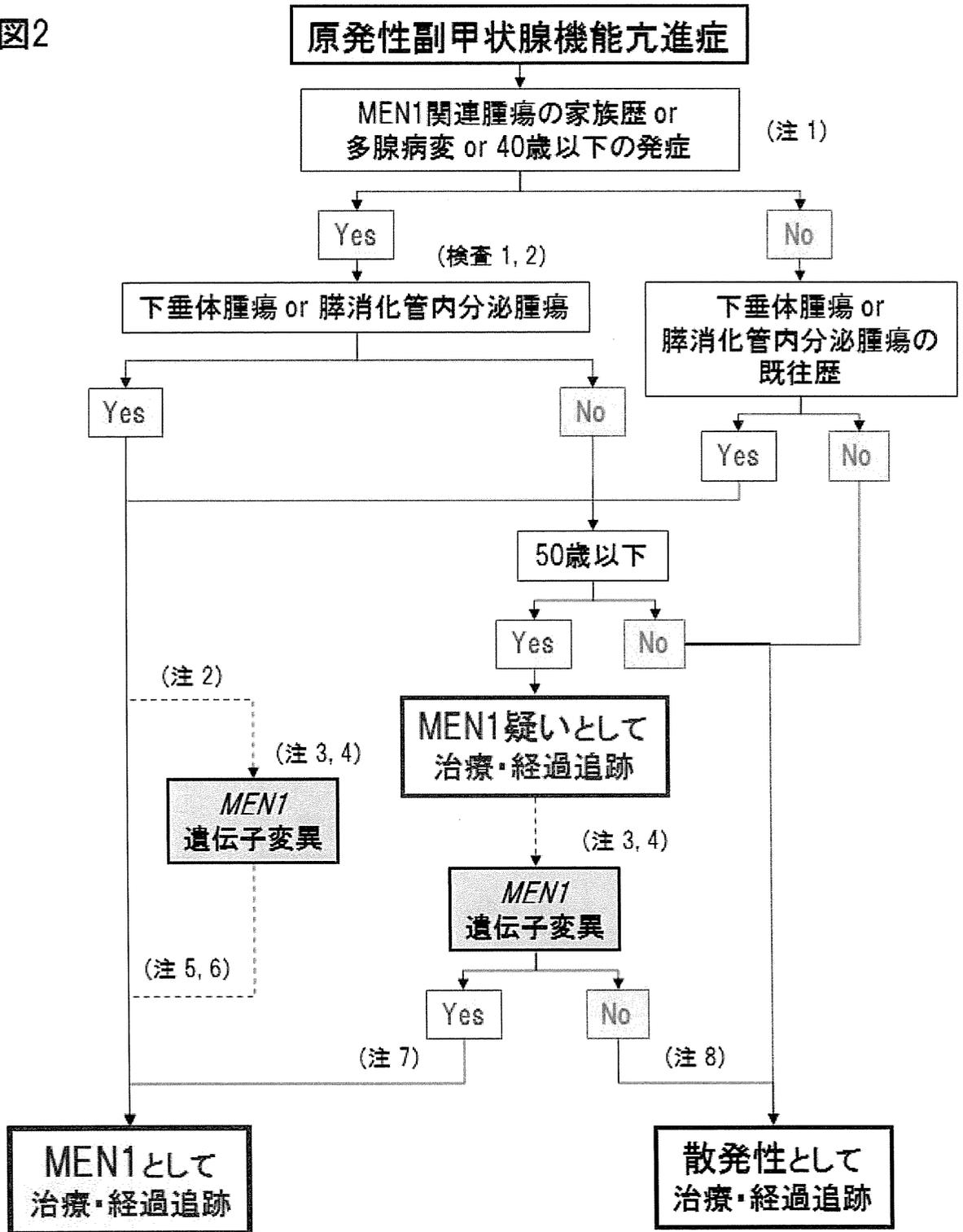


図3

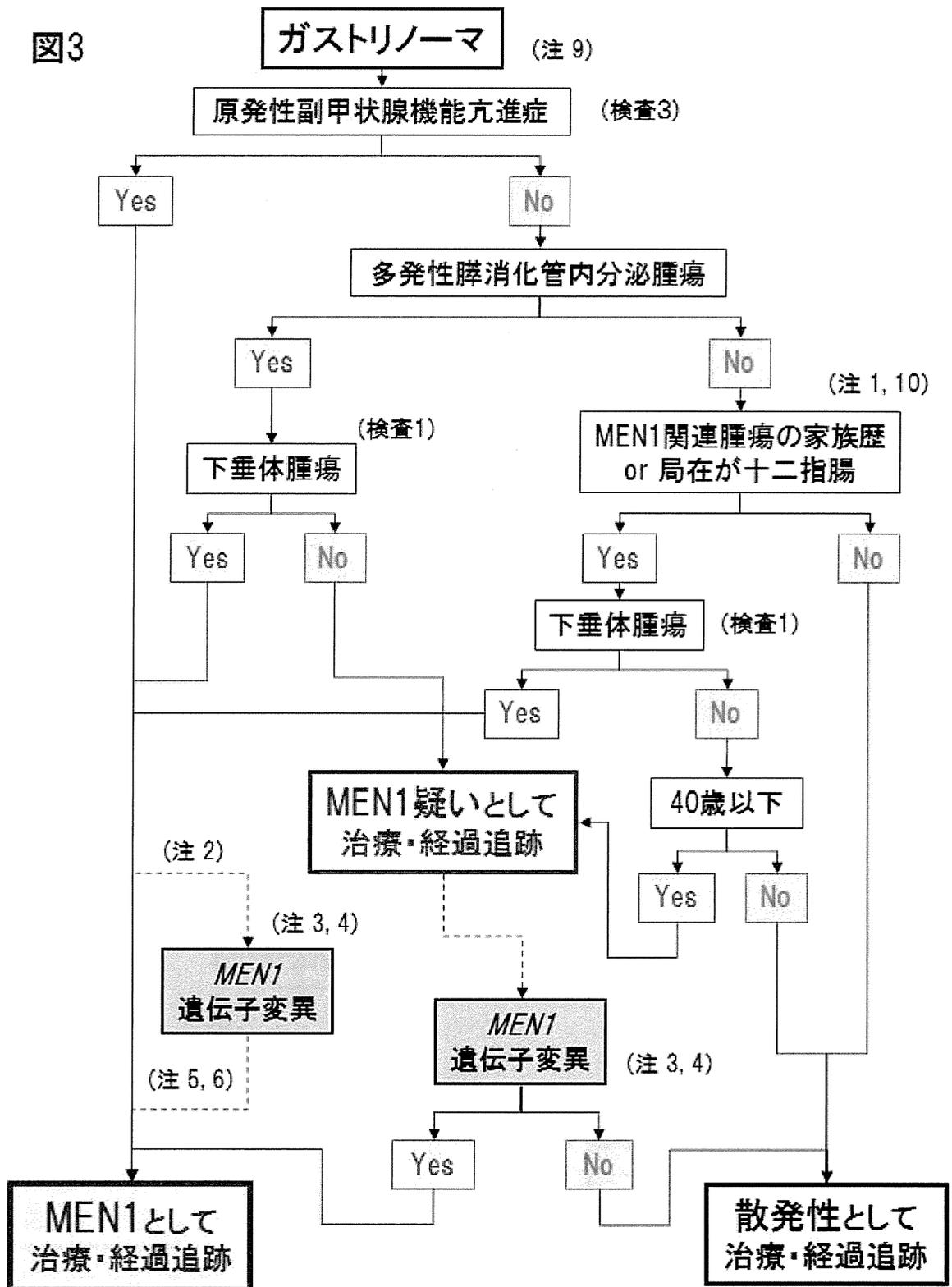


図4

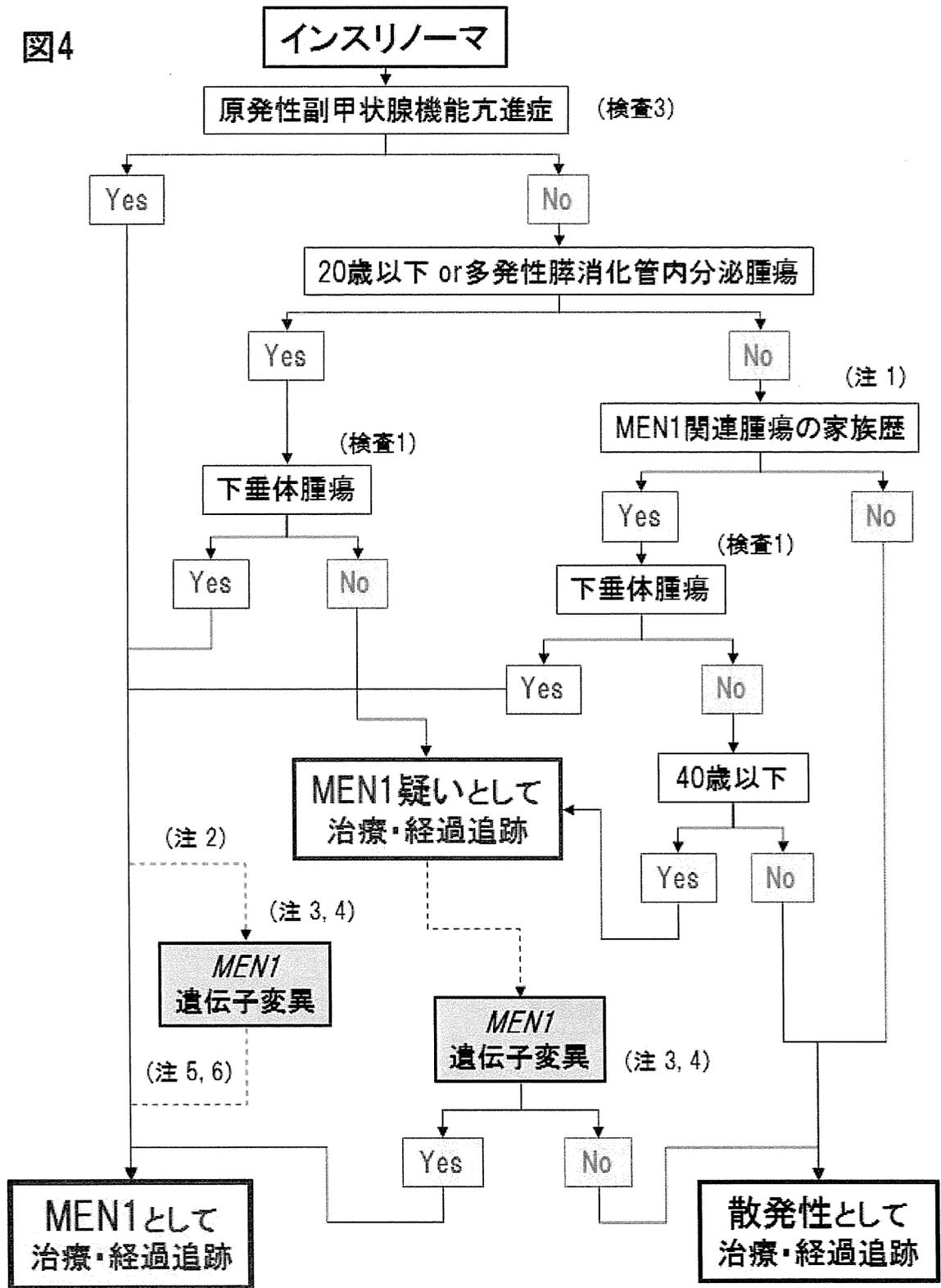


図5

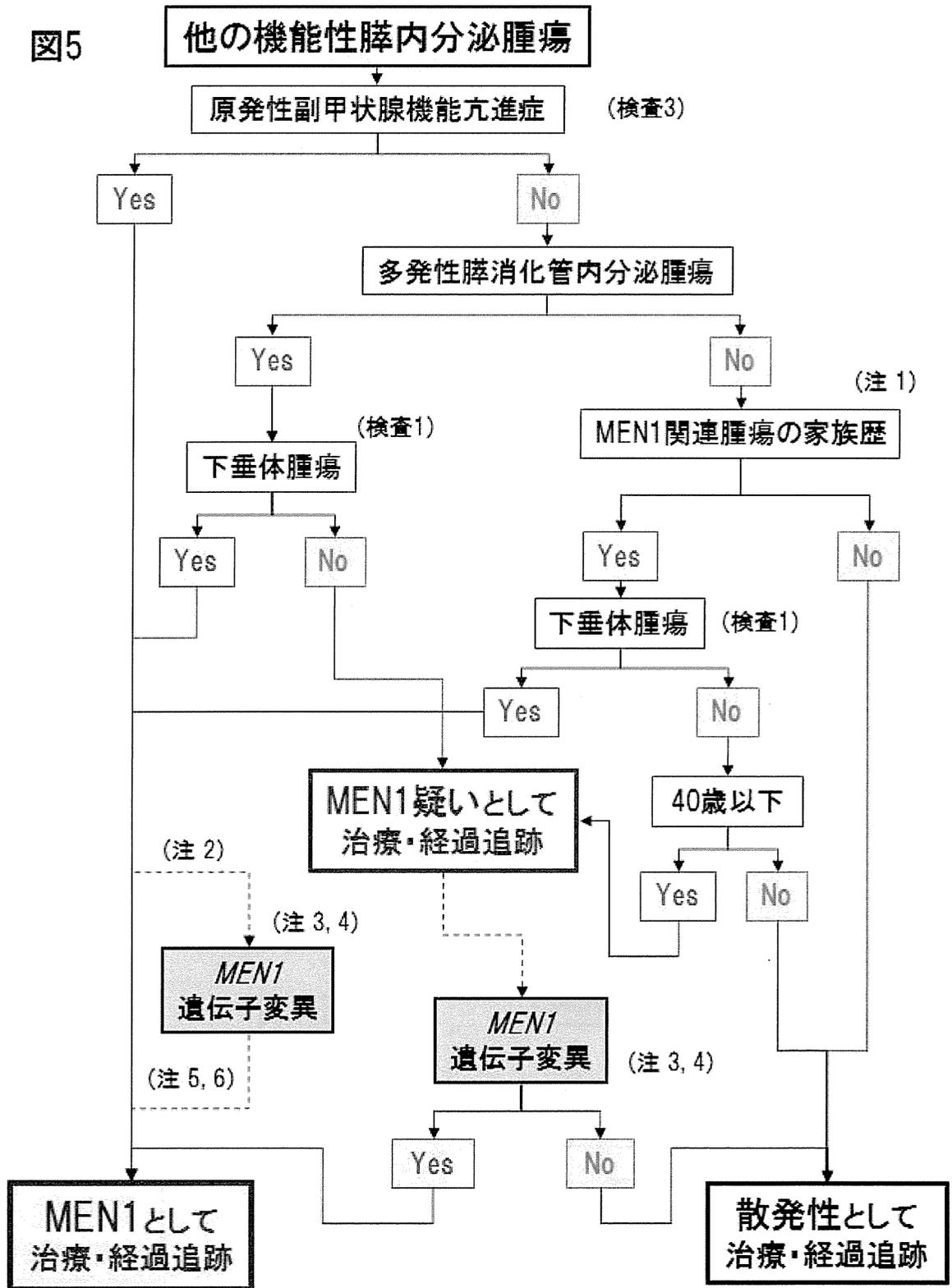


図6

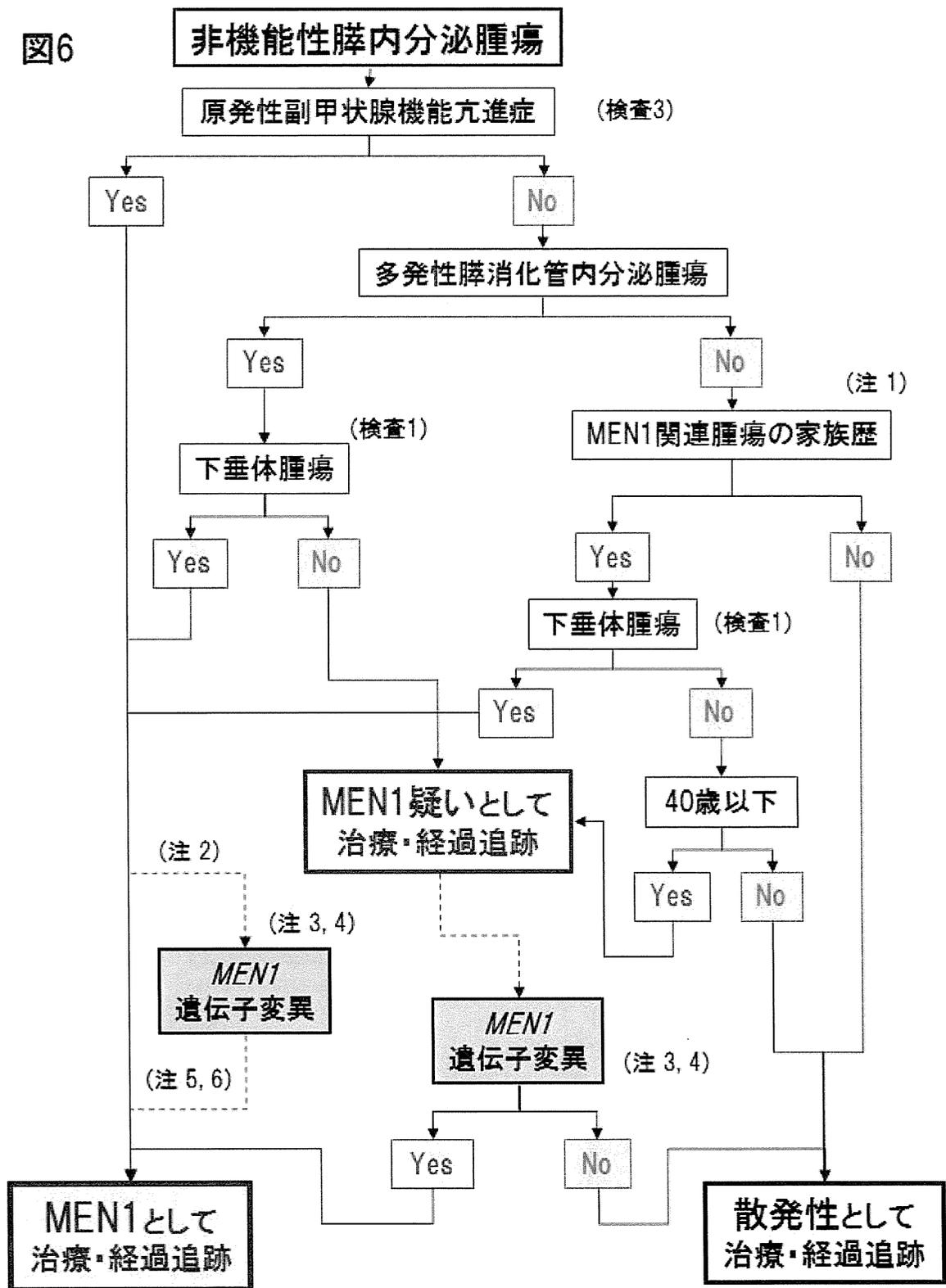
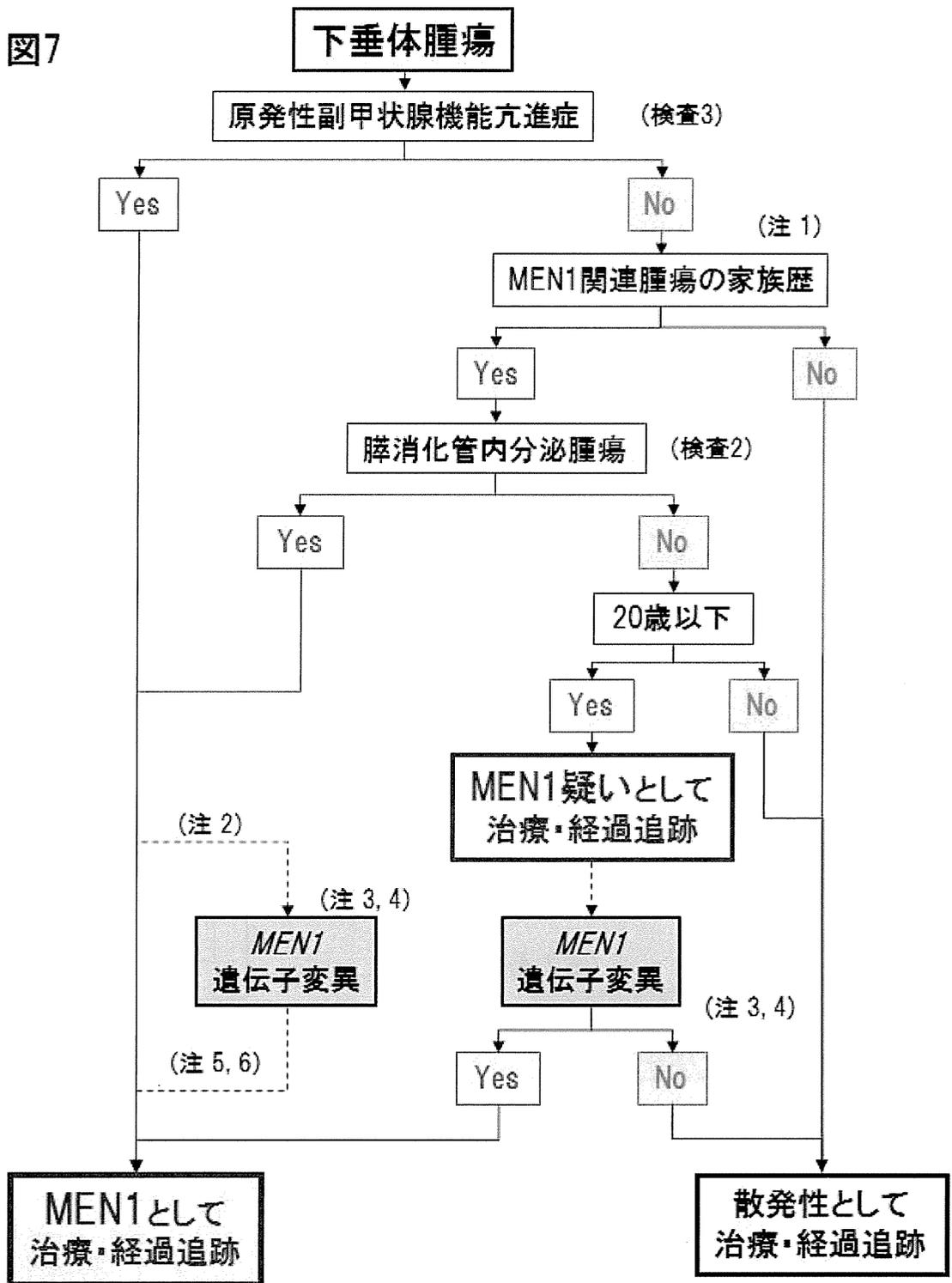


図7



付 1：MEN1 診断アルゴリズム脚注

検査 1：下垂体検索：プロラクチンおよび IGF-1 測定. 下垂体 MRI.

検査 2：膵消化管検索：空腹時インスリン，血糖，ガストリン測定. 腹部 CT.

検査 3：副甲状腺検索：アルブミン補正血清 Ca および PTH(インタクトまたはホール) 測定. MEN1 の原発性副甲状腺機能亢進症では血清 Ca もしくは PTH 値が正常上限にとどまる軽症例も少なくないので注意を要する.

注 1：MEN1 関連腫瘍は以下を含む. 原発性副甲状腺機能亢進症，膵消化管内分泌腫瘍，下垂体腫瘍，副腎皮質腫瘍，胸腺・気管支神経内分泌腫瘍，皮膚腫瘍.

注 2：臨床的に 2 病変以上を有している場合でも，患者の遺伝学的検査は診断を確定し，血縁者の発症前診断を可能にする情報として有用である.

注 3：遺伝学的検査にあたっては，日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」などの関連指針を参照し，被検者の不利益が生じないように配慮する.

注 4：保険未収載.

注 5：診断基準の①に基づいて臨床的に MEN1 と診断された患者は，変異陰性でも MEN1 として扱う.

注 6：CDKN1B, CDKN2C 遺伝子変異による家系が報告されている.

注 7：家族性副甲状腺機能亢進症の一部を含む.

注 8：他の家族性副甲状腺機能亢進症 (FIHP: familial isolated hyperparathyroidism, HPT-JT: hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome, FHH: familial hypocalciuric hypercalcemia, MEN2) の可能性を考慮する.

注 9：全ガストリノーマの 25% は MEN1 による.

注 10：ガストリノーマの局在診断には選択的動脈内刺激薬注入試験 (SASI test) による評価を要する.

2. 多発性内分泌腫瘍症 2 型 (MEN2)

臨床病変：

MEN2 は臨床所見と家族歴に基づいて、MEN2A, MEN2B, 家族性甲状腺髄様癌 (familial medullary thyroid cancer: FMTC) に細分される。個々の病型では以下の病変を認める。甲状腺髄様癌は比較的進行が緩徐であり、日本人で報告された 10 年生存率は 90%を超えている。また年齢と進行度をマッチさせた比較では MEN2 と散发例で予後の差はないと考えられている。MEN2 における褐色細胞腫はほぼ全例が良性であり、遠隔転移や異所性発生はまれである。

表 2 MEN2 で発生する病変と浸透率

病型	MEN2A	MEN2B	FMTC
MEN2 に占める割合	85%	5%	10%
病変	浸透率		
甲状腺髄様癌	100%	100%	100%
褐色細胞腫	60%	70%	0%
原発性副甲状腺機能亢進症	10%	0%	0%
粘膜神経腫	0%	100%	0%
マルファン様体型	0%	80%	0%

甲状腺髄様癌, 褐色細胞腫, 原発性副甲状腺機能亢進症患者のうちで MEN2 患者が占める割合はそれぞれ約 20-40%, 5-10%, 1%未満と推測される。

原因遺伝子：

癌原遺伝子である *RET* 遺伝子の生殖細胞系列変異がほぼ全例で認められる。遺伝子変異はすべてミスセンス変異であり、変異コドンと臨床像に明瞭な相関が認められる。

診断基準：

- 以下のうちいずれかを満たすものを MEN2 (MEN2A または MEN2B) と診断する。
 - ① 甲状腺髄様癌と褐色細胞腫を有する。
 - ② 上記 2 病変のいずれかを有し、一度近親者 (親, 子, 同胞) に MEN2 と診断された者がいる。
 - ③ 上記 2 病変のいずれかを有し、*RET* 遺伝子の病理性変異が確認されている。
- 2) 以下を満たすものを FMTC と診断する。

家系内に甲状腺髄様癌を有し、かつ甲状腺髄様癌以外の MEN2 関連病変を有さない患者が複数いる。(注: 1 名の患者の臨床像をもとに FMTC の診断はできない。MEN2A における甲

状腺髄様癌以外の病変の浸透率が 100%ではないため、血縁者数が少ない場合には、MEN2A と FMTC の厳密な区別は不可能である。MEN2B は身体的な特徴から MEN2A や FMTC と区別できる。)

RET 遺伝子変異が同定された患者の血縁者で、発症前遺伝子診断によって変異が同定されたが、まだいずれの病変も発症していない者を「RET 変異保有未発症者」とよぶ。

臨床診断：

MEN2 の各病変はそれぞれ異なる時期に発症する。また初発症状は非特異的であり（頸部腫瘍、高血圧等）、最初に出現した臨床症状を診察する可能性がある診療科は多岐にわたる。このため、単一の MEN2 関連病変を診断した際には、他の関連病変の有無について横断的な診療体制のもとで精査を進めることが本症の早期診断につながる。

診断後：

ひとたび MEN2 と診断がなされた場合には、外科的治療、薬物治療、定期的なサーベイランス、血縁者の発症前診断を含む遺伝子診断および遺伝カウンセリングなど、横断的かつ長期にわたる医療の提供が必要となる。本症のように有病率が低く、かつ多領域にわたる横断的な医療を要する疾患においては、本症の診療経験が豊富で、かつ遺伝子診断や遺伝カウンセリングを含めた包括的な診療体制が整備されている医療機関に患者を紹介したり、診療の助言を求めたりするなどの配慮が望ましい。

以下に個々の病変が確認された患者における MEN2 検索アルゴリズムを示す。原発性副甲状腺機能亢進症が MEN2 の発見契機となることはほとんどない。

図 8：甲状腺腫瘍

図 9：褐色細胞腫

付 2：図 8, 9 の脚注

図8

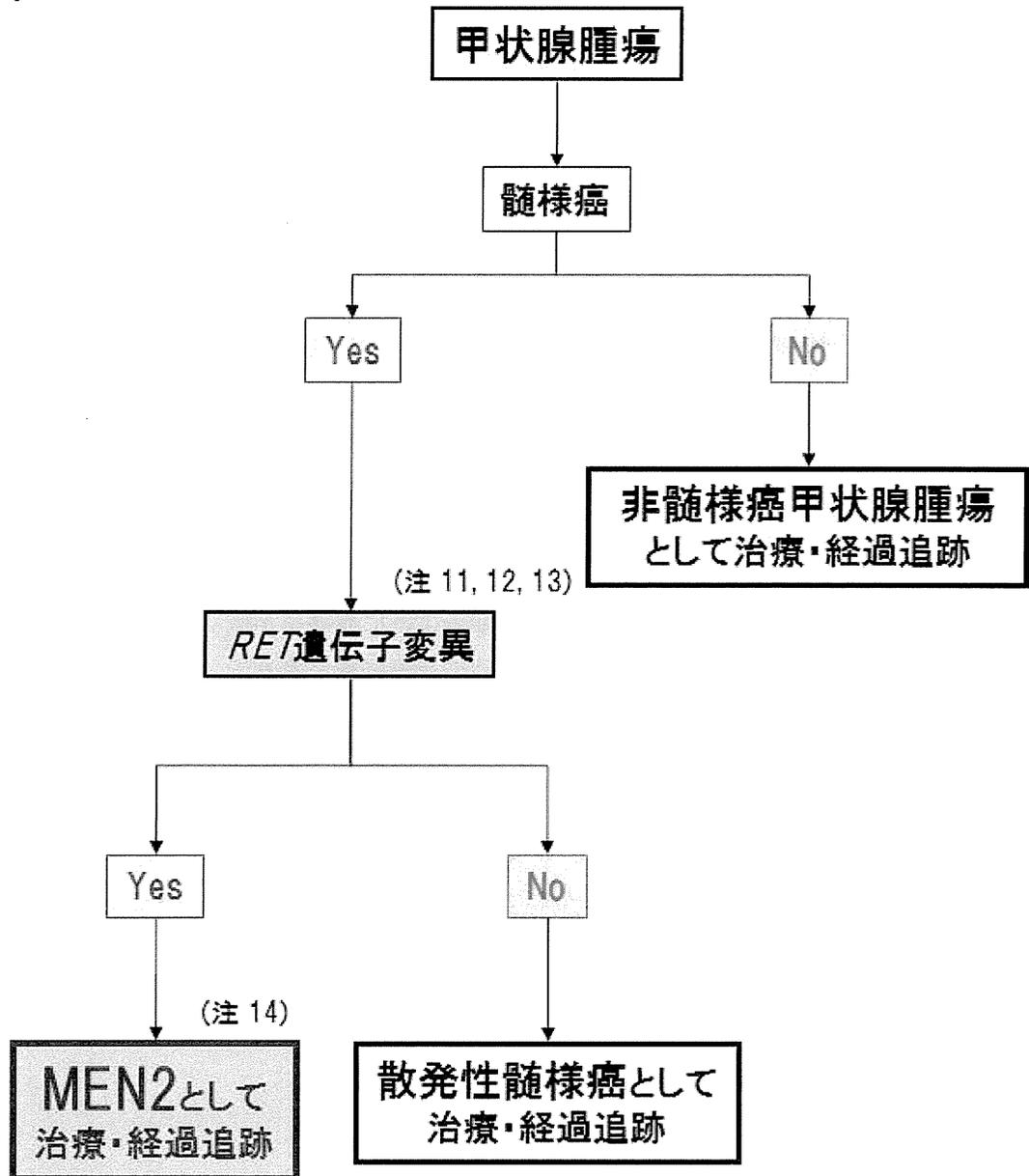
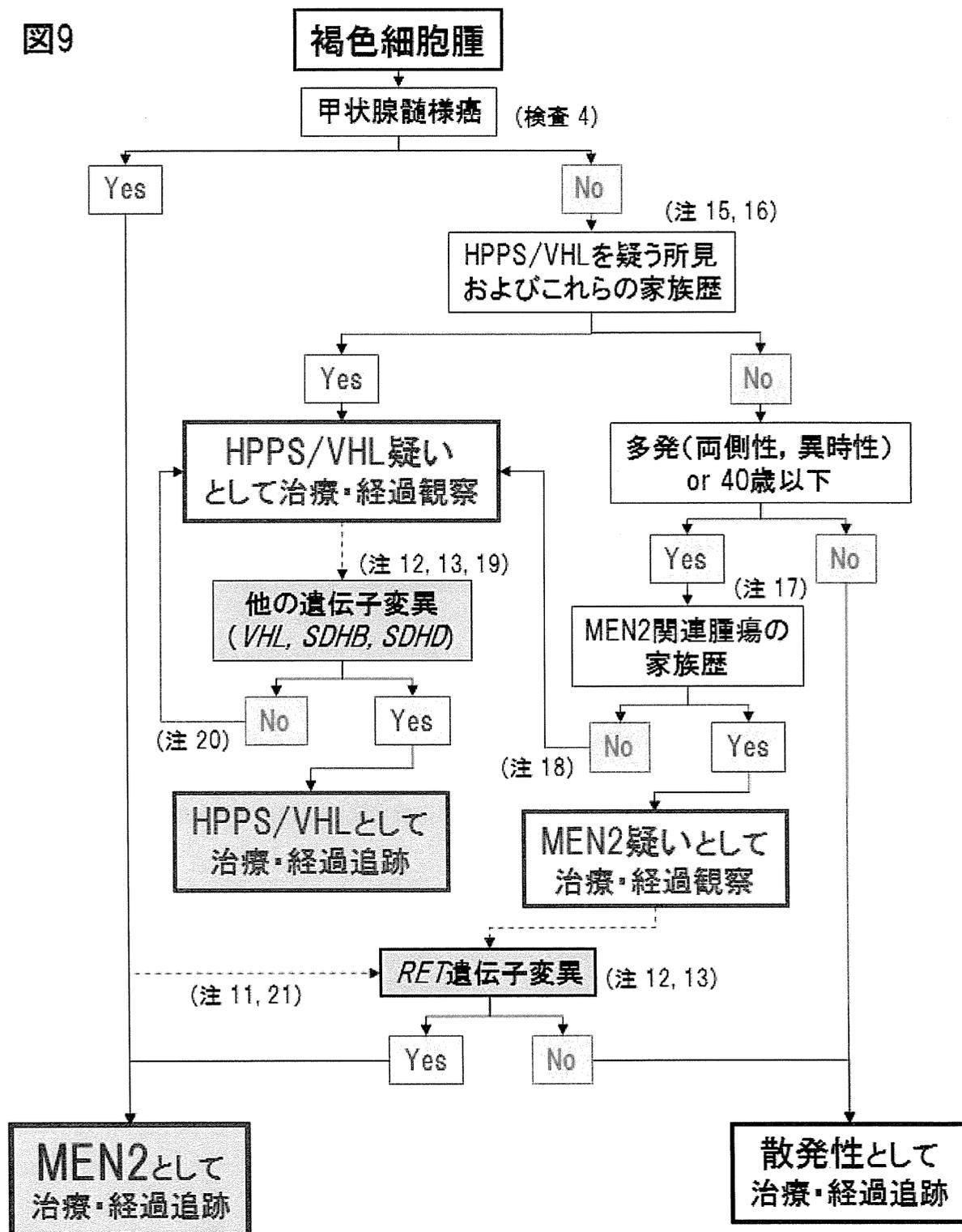


図9



付 2 : MEN2 診断アルゴリズム (図 8, 9) 脚注

検査 4 : 甲状腺髄様癌検索 : カルシトニン (+CEA) 測定. 高値の場合は甲状腺超音波検査.
最終的には細胞診による確定診断を要する.

注 11 : すべての甲状腺髄様癌で *RET* 遺伝学的検査が推奨される (甲状腺腫瘍診療ガイドライン 2010 年版) . 全甲状腺髄様癌の約 30% は MEN2 による.

注 12 : 遺伝学的検査にあたっては, 日本医学会「医療における遺伝学的検査・診断に関するガイドライン」などの関連指針を参照し, 被検者の不利益が生じないように配慮する.

注 13 : 保険未収載. *RET* 遺伝学的検査については一部の施設で先進医療承認されている.

注 14 : 家族性甲状腺髄様癌を含む.

注 15 : HPPS = hereditary pheochromocytoma / paraganglioma syndrome (遺伝性褐色細胞腫・パラガングリオーマ症候群), VHL = von Hippel-Lindau 病

注 16 : 腹部悪性パラガングリオーマ (SDHB), 頭頸部パラガングリオーマ (SDHD), 中枢神経・網膜血管芽腫/腎がんなど (VHL)

注 17 : MEN2 関連腫瘍には以下を含む. 甲状腺髄様癌, 褐色細胞腫, 原発性副甲状腺機能亢進症.

注 18 : VHL の可能性を考慮する.

注 19 : 臨床像に基づいて解析遺伝子を選択する.

注 20 : HPPS では変異陽性率が低いため, 変異を認めなくても HPPS を否定できない. *VHL*, *SDHB*, *SDHD* 以外の, 頻度の低い HPPS 関連遺伝子の変異の可能性も考慮する.

注 21 : MEN2 の診断が確定していても, 遺伝子情報は臨床経過の予測や血縁者の発症前診断の情報として有用である.