

# 研究班構成員名簿

平成24,25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

総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

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

総合研究報告書

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。
- 2012年に米国内分泌学会の学会誌に発表されたMEN1診療指針に，本研究班の解析で判明した知見の一部を反映させた。

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，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

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するため, まず原案を研究班の全員で作成し, さらに日本内分泌学会臨床重要課題委員会による査読を受けて3回にわたる修正を行った。その上で, 学会ホームページ上でパブリックコメントを求め, 最終版を確定した。

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項目を検討した。

### 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。よりよい支援のあり方を患者の視点からも考え、意見を共有できるよう、平成24年度からは、患者・家族会の会員にも本研究班の研究協力者として加わっていただいた。

このほか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。

- 「日本人における多発性内分泌腫瘍症1型および2型の自然経過、診断・治療実態に関する疫学研究」、受付番号1057、平成20年2月5日付承認、平成23年3月8日継続承認
- 「*MEN1* 遺伝子変異を認めない多発性内分泌腫瘍症1型患者における *CDKN1B* および *CDKN2C* 遺伝子変異の解析に関する研究」、受付番号284、平成21年11月10日付承認
- 「多発性内分泌腫瘍症1型およびその類縁疾患の原因遺伝子の変異解析」、受付番号318、平成19年6月6日付承認、平成23年4月5日継続承認
- 「多発性内分泌腫瘍症の診療実態調査」、受付番号1854、平成23年11月8日付承認

### 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。これらの中にはMEN1のインスリノーマが若年者に多発するが、看過されて診断に時間を要している患者が多いこと、男性特異的と考えられていた胸腺腫瘍が女性にもみられることなど、これまでの欧米からの報告では十分に認識されていないか、欧米患者と明らかに臨床的特徴が異なることを明らかにしたものもあり、本症患者の診断やサーベイランスのあり方の再考を必要とする重要な知見を含んでいる。

- 現時点でも本研究班のデータベースは世界有数の規模を誇るものであるが、まだ日本人患者においても一部の症例しか登録されていないと推測される。このため、引き続き関連学会等を通じて、本症の診療にあたる可能性のある医療者に向けて広く登録を呼びかけていく。

#### 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。

➢ この指針は診断基準を示すとともに、個別の病変から本症を効率的に診断するためのフローチャートを提示しているのが特徴で、これは海外を含めて初めての成果である。本症の診断については、本症を十分に認知していない医師においては患者に対する必要な検索が行われず、診断がなされないままになってしまい、一方で本症の可能性が低い患者に対して本症を疑った検索を行うことは、非効率的であり患者にとっても無駄な負担となる。本研究班が作成・公開した診断フローチャートは、本症を疑うべき患者を効率的に抽出し、かつ無駄なく検索が進められるように配慮したものであり、本症の診療経験に乏しい医師でも適切な評価が行えるものである。

これにより、本症患者のより早期での診断だけでなく、リスクのある血縁者への早期のアプローチも可能となる。

- 2012年に米国内分泌学会の学会誌に発表されたMEN1診療指針に、本研究班の解析で判明した知見の一部を反映させた。

➢ 上記指針(J Clin Endocrinol Metab 97: 2990-3011, 2012)の執筆には、研究代表者の櫻井が非欧米圏で唯一の著者として参画した。これまでのMENに関する知見は欧米白人のデータがほとんどであったが、今回の指針に日本人患者の特徴の一部ではあるが反映できたことは、海外においてもこれまでの診療のあり方を検証する機会となったとともに、日本人を含むアジア人患者の診療において参照すべき知見として国際的にも大きな意義を持つ。

- 治療やサーベイランス、遺伝医療についての標準化を実現するため、「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36回日本遺伝カウンセリング学会学術集会（2012年6月、信州大学）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。
  - 日本家族性腫瘍学会が主催する「家族性腫瘍セミナー」（2012年8月、京都大学）で、MEN1をテーマにとりあげセミナーを共同開催した。約100名の参加があり、患者・家族会代表の方々に講演をしていただくとともに、グループワークのディスカッションにも加わっていただいた。
  - 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と本症の診断に至らないこと、また家族歴聴取が十分に行われなかった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. 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* 43: 894-899, 2012.
  6. Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu S, Tsukada T, Sakurai A: Application of an intracellular stability test of a novel missense menin mutant to the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr J* 59: 1093-1098, 2012.
  7. Hanazaki K, Sakurai A, Munekage M, Okabayashi T, Imamura M: Effective perioperative management of MEN1-associated insulinomas. *Arch Surg* 147: 991-992, 2012.
  8. Sakurai A, Yamazaki M, Suzuki S, Fukushima T, Imai T, Kikumori T, Okamoto T, Horiuchi K, Uchino S, Kosugi S, Yamada M, Komoto I, Hanazaki K, Itoh M, Kondo T, Mihara M, Imamura M: Clinical features of insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1: analysis of a database of MEN Consortium of Japan. *Endocr J* 59: 859-866, 2012.
  9. Yamazaki M, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Uruno T, Horiuchi K, Sato A, Miyauchi A, Imamura M, Sakurai A: Delay in the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1: typical symptoms are frequently overlooked. *Endocr J* 59: 797-807, 2012.
  10. Thakker RV, Newey PJ, Walls GV, Bilezikian J, Dralle H, Ebeling P, Melmed S, Sakurai A, Tonelli F, Brandi ML: Clinical practice guidelines for multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). *J Clin Endocrinol Metab* 97: 2990-3011, 2012.
  11. Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu S, Sano K, Tsukada T, Sakurai A: Novel splice mutation of the MEN1 gene identified in a patient with primary hyperparathyroidism. *Endocr J* 59: 523-530, 2012.
  12. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Uruno T, Horiuchi K, Miyauchi A, Imamura M: Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database. *Clin Endocrinol (Oxf)* 76: 533-539, 2012.
  13. Iihara M, Suzuki R, Kawamata A, Horiuchi K, Okamoto T: Thoracoscopic removal of mediastinal parathyroid lesions: selection of surgical approach and pitfalls of preoperative and intraoperative localization. *World J Surg* 36: 1327-1334, 2012.
  14. 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.
  15. 伊藤亜希子, 内野真也, 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.
  16. 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.
  17. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症1型にとまなう消化器神経内分泌腫瘍. *臨牀消化器内科* 28: 81-86, 2013.
  18. 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.
19. 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.
  20. 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.
  21. 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.
  22. 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.
  23. 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.
  24. 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.
  25. 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.
  26. 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.
  27. 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.
  28. 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.
  29. 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.
  30. 櫻井晃洋, 永村優央子, 山崎雅則, 島津智子, 佐野健司, 塚田俊彦: MEN1遺伝子に同定された塩基置換:変異か多型か? 日本内分泌学会雑誌 88 suppl: 90-94, 2012.
  31. 櫻井晃洋:多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム:これまでの成果と今後. 家族性腫瘍 12: 2-6, 2012.
  32. 内野眞也, 伊藤亜希子, 渡邊陽子, 脇屋滋子, 首藤茂, 野口志郎:国内における多発性内分泌腫瘍症(MEN)の遺伝学的検査の現状と新しい治療法. 家族性腫瘍 12: 7-11, 2012.
  33. 鈴木眞一:多発性内分泌腫瘍症における診療指針の作成について. 家族性腫瘍 12: 12-15, 2012.
  34. Grey J, 片井みゆき, 櫻井晃洋: Patients supporting patients with multiple endocrine neoplasia- 英国のMEN患者・家族会AMENDの活動-. 家族性腫瘍 12: 18-20, 2012.
  35. 角田ますみ, 鈴木眞一, 中野恵一, 福島俊彦, 緑川早苗, 野水整, 竹之下誠一:がん治療における家族性腫瘍と遺伝カウンセリング. 家族性腫瘍 12: 39-42, 2012.
  36. 鈴木眞一:多発性内分泌腫瘍症(MEN). 日本癌治療学会誌 47: 483-485, 2012.
  37. 櫻井晃洋:多発性内分泌腫瘍症1型. 内科 109: 1335-1336, 2012.
  38. 菊森豊根, 今井常夫:多発性内分泌腫瘍症2A型. 内科 109: 1337-1338, 2012.
  39. 櫻井晃洋:多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム. 日本外科学会雑誌 113: 351-355, 2012.
  40. 鈴木眞一:多発性内分泌腫瘍症1型集計結果. 日本外科学会雑誌 113: 356-361, 2012.
  41. 内野眞也:多発性内分泌腫瘍症2型集計結果. 日本外科学会雑誌 113: 362-367, 2012.
  42. 櫻井晃洋: MEN1に合併する膵消化管内分泌腫瘍. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 29: 225-229, 2012.
  43. 櫻井晃洋:多発性内分泌腫瘍症の診断と治療. からだの科学 275: 136-140, 2012.

44. 櫻井晃洋: 膵・消化管NETの疫学. 臨床外科増刊号 67: 290-295, 2012.
  45. 内野眞也: 家族性副甲状腺機能亢進症の診断と外科的治療. 日本内分泌外科・甲状腺外科学会雑誌 29: 189-192, 2012.
  46. 櫻井晃洋: 生殖細胞変異 *MEN1* 遺伝子と内分泌腫瘍. ホルモンと臨床 60: 605-611, 2012.
  47. 内野眞也: 生殖細胞変異 *RET* 遺伝子と内分泌腫瘍. ホルモンと臨床 60: 619-625, 2012.
  48. 永井絵林, 徳光宏紀, 名取恵子, 鈴木留美, 川真田明子, 坂本明子, 堀内喜代美, 飯原雅季, 岡本高宏: 多発性内分泌腫瘍症1型に伴う縦隔内副甲状腺病変の一例診断と手術アプローチ. 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌 29: 66-70, 2012.
  49. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症. 門脇孝, 下村伊一郎(編), 代謝・内分泌疾患診療最新ガイドライン, pp. 311-314, 総合医学社, 東京, 2012.
  50. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症. 成瀬光栄, 平田結喜緒, 島津章(編), 内分泌代謝専門医ガイドブック 改訂第3版, pp. 282-284, 診断と治療社, 東京, 2012.
- 2) 学会発表
1. Sakurai A, Imai T, Kikumori T, Horiuchi K, Okamoto T, Kosugi S, Suzuki S, Uchino S, Yamada M, Katabami T, Igarashi T, Iwatani T, Miya A, Komoto I, Miyauchi A, Imamura M: Insulinoma in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. 15th International Congress of Endocrinology Firenze, Italy, 2012.
  2. Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu S, Sano K, Tsukada T, Sakurai A: Confirmation of pathogenicity of the *MEN1* missense mutations by analysis of protein instability and aberrant splicing. 15th International Congress of Endocrinology Firenze, Italy, 2012.
  3. Sakurai A, Imai T, Kosugi S, Okamoto T, Suzuki S, Uchino S, Imamura M, Miyauchi A, MEN Consortium of Japan: Proposal of diagnostic flow charts for *MEN1* and *MEN2*. 13th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia Liege, Belgium, 2012.
  4. Imai T, Kikumori T, Kosugi S, Okamoto T, Sakurai A, Suzuki S, Uchino S, MEN Consortium of Japan: Pheochromocytoma in Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 in Japan: Analysis of a Multicenter Database. 13th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia Liege, Belgium, 2012.
  5. Horiuchi K, Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, Miya A, Imai T, Kaji H, Komoto I, Miura D, Yamada M, Hirakawa S, Kanmori M, Koizumi S, Igarashi T, Sugitani I, Miyabe R, Katabami T, Takeyama H, Uruno T, Yamazaki M, Midorikawa S, Fukushima T, Kiribayashi K, Katai M, Kikumori T, Iwatani A, Ozawa A, Miyauchi A, Imamura M, MEN Consortium of Japan. Rare disease associated with multiple endocrine neoplasia type 1? 13th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia Liege, Belgium, 2012.
  6. Katai M, Nishii Y, Yamauchi K, Ofusa H, Matsuda S, Sakurai A. Case Report: *MEN1* patient with malignant pancreatic neuroendocrine tumor and multiple liver metastases surviving for 8 years. 13th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia Liege, Belgium, 2012.
  7. 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
8. 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
  9. 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
  10. 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，2013年
  11. 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，福嶋義光：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
  12. 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
  13. 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
  14. 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
  15. 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
  16. 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
  17. 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
  18. 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
  19. 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
  20. 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
  21. 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
  22. 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
23. 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
  24. 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
  25. 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
  26. 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
  27. 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
  28. 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
  29. 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
  30. 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
  31. 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
  32. 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
  33. 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
  34. 青砥慶太, 鈴木眞一, 大河内千代, 良元紳浩, 中野恵一, 福島俊彦, 竹之下誠一, 緑川早苗, 旭修司, 内野眞也, 角田ますみ: 一卵性双生児にほぼ同時に発見されたMEN2Aの治療経験. 第15回東北家族性腫瘍研究会学術集会 仙台, 2012年
  35. 竹重恵子, 西尾眞一, 山崎雅則, 鈴木悟, 櫻井晃洋, 駒津光久: 若年発症の多発性内分泌腫瘍1型(MEN1)によるプロラクチノーマの2症例. 第130回日本内科学会信越地方会 新潟, 2012年
  36. 伊藤絢子, 櫻井晃洋, 福島義光: 稀少遺伝性疾患の診療の現状と問題点-多発性内分泌腫瘍症(MEN)を例に-. 第36回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 松本, 2012年
  37. 佐藤智佳, 鳥嶋雅子, 浦尾充子, 村上裕美, 袴田しのぶ, 小杉眞司: 子どもへの遺伝に関する情報伝達 MEN患者の配偶者に対する半構造化面接を通して. 第36回

- 日本遺伝カウンセリング学会学術集会 松本, 2012年
38. 櫻井晃洋, 鈴木眞一, 内野眞也, 小杉眞司, 岡本高宏, 今井常夫, 山田正信: 多発性内分泌腫瘍症診断アルゴリズムの作成. 第18回日本家族性腫瘍学会学術集会 大阪, 2012年
39. 内野眞也, 櫻井晃洋, 小杉眞司, 鈴木眞一, 岡本高宏, 今井常夫, MENコンソーシアム: MENコンソーシアムデータによるMEN2の日本の現状. 第18回日本家族性腫瘍学会学術集会 大阪, 2012年
40. 伊藤亜希子, 内野眞也, 渡邊陽子, 脇屋滋子, 首藤茂, 野口志郎: 遺伝学的検査顕亜の報告書の違いから生じる医療過誤を防止するには. 第18回日本家族性腫瘍学会学術集会 大阪, 2012年
41. 首藤茂, 内野眞也, 樋口まる美, 渡辺弘子, 伊藤亜希子, 野口志郎: 家族性疾患における家系図の運用について. 第18回日本家族性腫瘍学会学術集会 大阪, 2012年
42. 鈴木嘉美, 工藤絵里, 河野沙織, 樋口まる美, 渡辺弘子, 首藤茂, 内野眞也: 遺伝的な問題を抱える患者への看護を振り返る ある一人の対象患者からのインタビューより. 第18回日本家族性腫瘍学会学術集会 大阪, 2012年
43. 片井みゆき, 山崎雅則, 佐藤亜位, 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症患者と担当医のための手帳「MENパスポート」の制作. 第18回日本家族性腫瘍学会学術集会 大阪, 2012年
44. 永村優央子, 山崎雅則, 島津智子, 佐野健司, 塚田俊彦, 櫻井晃洋: 白血球mRNA解析によるMEN1遺伝子新規プライス変異の同定. 第71回日本癌学会学術総会 札幌, 2012年
45. 緑川早苗, 大津留晶, 鈴木眞一, 渡辺毅, 井上尚子, 片上秀喜: MEN1に合併した異所性GHRH産生膵内分泌腫瘍に基づく先端巨大症の1例. 第16回日本内分泌病理学会 仙台, 2012年
46. 内野眞也, 櫻井晃洋, 小杉眞司, 鈴木眞一, 岡本高宏, 今井常夫: MENコンソーシアムデータによる日本のMEN2に伴う甲状腺腫瘍の現状. 日本人類遺伝学会第57回大会 東京, 2012年
47. 佐藤瞳, 櫻井晃洋, 福嶋義光: 遺伝カウンセリングを通じた疾患の理解により積極的な治療につながったMEN1の1例. 日本人類遺伝学会第57回大会 東京, 2012年
48. 新山道大, 小野昌美, 三木伸泰, 安藤孝, 市原淳弘, 吉田尚弘, 関康史, 森本聡, 岡本高宏, 飯原雅季: 多発性内分泌腫瘍1型に褐色細胞腫を合併した症例. 第16回日本心血管内分泌代謝学会 東京, 2012年
- G. 知的所有権の取得状況  
該当なし



## 班会議議事録

平成 24 年度第 1 回班会議議事録

平成 24 年度第 2 回班会議議事録

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 24 年度第 1 回班会議 議事録

日時：平成 24 年 6 月 18 日（日）10:00-14:00

場所：京都大学大学院医学研究科社会健康医学系専攻 総合研究棟（G 棟）

議事

1. 本研究班について

当初厚労省は今年度の奨励研究分野については疾患群ごとの公募を行ったが、MEN は何れの疾患群にも該当しないことから、個別疾患の研究（研究期間 2 か年）として応募し、採択されたことが報告された。

2. 厚労科研の基本的姿勢について

国立保健医療科学院の説明資料に基づき、研究代表者から以下の解説がなされた。

- ・難治性疾患克服研究事業は、疾患数が多さから個々の疾患に対する研究という従来の形態では限界があり、臨床現場への応用、治療法開発を見据えた研究が求められる。
- ・患者や世界へ向けた知見の発信、積極的な研究成果の公表、患者会との連携、患者の視点に立った情報公開（研究班会議への患者の参加）が必要とされるため、臨床現場に密接、かつ臨床応用に向けた研究（治療法の開発など）を行っていくことが研究班の目標である。
- ・班会議はオープン化し、研究成果の論文化を図っていく。

3. ガイドブックの出版形態と MEN1 診断アルゴリズムについて

日本内分泌学会の臨床重要課題との関係について、同学会より以下のような回答を得たことが研究代表者によって報告された。

- 1) 診断アルゴリズムに関しては、重要課題委員会でレビューをして学会と研究班の連名で公表する。
- 2) CQ の冊子に関しては、臨床重要課題委員会が協力するという形で発行することを提案する。

これを受け、出席者より以下のような意見が出された。

- ・日本内分泌学会以外の学会ホームページでの本診断アルゴリズムの掲載につき、日本内分泌学会の承諾が得られるか。
- ・診断アルゴリズム案を MEN コンソーシアムのホームページに掲載し、外部から指摘をいただいて再検討してはどうか。

前者の意見に関して、多くの医療関係者への周知を図るため、研究班として日本内分泌

学会に要望を提出することとなった。

#### 4. MEN パスポート配布について

研究代表者によりパスポート作成経緯の概略が説明された。

- ・デザイン料等は研究費より支出し、まず、MEN1、MEN2 各 100 部を作成した。
- ・スポンサーであるファルコバイオシステム社にそれぞれ 2000 部の作成を依頼した。さらに、ファルコ社のホームページに「パスポートのご案内」の掲載をお願いした。学会などでファルコ社がブースを出す際にもパスポートを展示して頂くようにした。

「パスポートのご案内」に関して、出席者より患者から直接パスポートの請求は可能かとの質問がなされたが、プライバシーを配慮するとその利用は医療関係者に限定されるとの見解に至った。

#### 5. 2012 年度 MEN コンソーシアムデータ更新について

データの一斉更新を以下の手順で実施することが確認された。

- 7 月初旬、各施設にデータディスクを送付し修正や追加を行う。
- 9 月末までに更新データを事務局に返送する。
- 10 月には最新データベース（2012 年度版）を完成させる。

また、フォーマットの改訂については以下の手順に従い勧めることで合意した。

今回のデータ更新を通して問題点を抽出することとし、施設へのデータ送付に併せ、フォーマット改訂に関する意見を記入できるエクセルフォームも送付する。

寄せられた意見を第 2 回班会議で討議し、その検討結果を来年度の新フォーマットに反映させる。

#### 6. ガイドブックの編集作業について

以下のように編集作業を進めることを確認した。

##### (1) 今後の予定

既に、チャプター毎の章責任者によるチェックは終了している。6 月中に全分担者に原稿のチェックを依頼し、7 月中にコメントを回収する。このコメントに基づいて 8 月中に各分担者による原稿修正を完了する。

##### (2) コンソーシアム保有データの原稿への追記

コンソーシアムのデータを内容に入れている原稿とそうでないものがある。分担者によってはそのデータを受けとっていない可能性がある。よって、原稿の修正を依頼する際、出版されているデータ、出版されていないデータも構造化抄録のエビデンスとは別に原稿に追記して頂くよう、コンソーシアムのデータを添付して執筆依頼をする。

### (3) MEN2 における甲状腺髄様癌の予防的手術に関する記述

現時点では欧米の文献に基づいた記載になっている。日本においてこのガイドブックがガイドラインのように使用された場合、欧米のデータに基づいた診療を行うようになってしまうのは好ましくなく、どこまで踏み込んで書くべきかを検討する必要性があることが出席者より指摘された。

これに対して、以下のような事実確認・意見がなされた。

- ・海外ではコンセンサスレベル、本邦では症例報告レベルのデータしかない。
- ・日本では明確なデータはないが、何らかのコメントは必要である。
- ・エキスパートオピニオンとして日本の現状を示した方がよい。
- ・日本と海外の現状を別々に記述した方がよいのではないか。
- ・コンソーシアムのデータを示してもよいのではないか。
- ・「予防的」とは、通常未発症の遺伝子変異キャリアを対象としたものを意味するが、海外では発症者も含む報告がなされ、その定義があいまいになっている。
- ・5-a-1)と5-a-5)は連続的な内容であるため、重複した記述がみられる。

以上のコメントを踏まえ、以下のように記述の修正を進めることとなった。

5-a-1)の予防的手術の箇所は削除して、5-a-5)に一本化した上で再度記述する。

5-a-5)の解説内に予防的手術に関する日本の現状を追記する。

完成した修正原稿を全執筆者でレビューし、コラム化するか否かを判断する。

同様に、非機能 NET の手術適応や術式についても検討する必要がある。レビューのコメントが集まった時点で、責任者レベルで検討しコンセンサスを作っていくことも確認した。

## 7. 論文執筆について

### (1) MEN1

JCEM のガイドラインにおける副甲状腺手術に関連して、以下のような確認・意見がなされた。

- ・オートトランスプラントはオプションとなり得る旨の記載追加を要請した。
- ・欧米で垂全摘が推奨されているのは、副甲状腺機能低下症が多いからである。
- ・コンソーシアムではオートトランスプラントを推奨する方針でよい。
- ・コンソーシアムのデータより再発率や術後性副甲状腺機能低下症の頻度を確認することが重要である。
- ・日本で垂全摘は極めて少ない。見つからなくても結果的に垂全摘になっているケースもある。

・術後性副甲状腺機能低下症の明確な定義はない。術後何か月の段階で発症しどのように対処したかについて、個々のケースで確認する必要がある。術後 PTH 値のデータもあれば説得力が増す。一部であってもコアなデータがあれば十分信頼性もあるので、まとめた情報を発信していく必要がある。

また、MEN1 遺伝子変異データの公表していくことも確認した。

## (2) MEN2

MEN1 に関する最初の論文を踏襲した形態の論文を作成すること、褐色細胞腫については準備中で、データ数を増やした結果を MEN の international workshop で発表する予定であることを確認した。

## 8. 遺伝学的検査の先進医療化と共同運用について

研究分担者より以下のような報告がなされた。

### (1) MEN1 の先進医療申請状況に関する報告

・先進医療の申請をするも、薬事承認が必要な検査試薬（PCR 試薬）を使用していることを理由に返戻があった。

・今春より同じ手法を用いていた先進医療が保険収載されたことを受け、加筆の上九州厚生局に再提出し書類が受理された。

### (2) MEN2 の先進医療実績に関する報告

・先進医療認可後、野口病院で 32 例に検査が施行された（9 例/年）。

・コンソーシアムでは 74 例に検査が施行されている。

・群馬大、癌研有明病院との間に検査費用の相違がある。

・先進医療は一施設内で行われるのが原則であったが、検体検査については外部委託が可能となっている。その際、受託側医療機関は、検査結果報告書を委託側医療機関へ送付するにあたり、臨床的意義を含めた適切な医学的解釈を記載するとともに、委託側医療機関に対して十分な情報提供に努める必要がある。その旨は施設基準にも必ず記載する流れになっている。

MEN1 遺伝子、RET 遺伝子も保険収載にむけた先進医療の実績が必要なため、研究班としては、条件を整えば野口病院に委託する形にしてはどうかとの提案がなされた。信州大学での状況を確認してから研究班で再検討することとなった。

## 9. 画像データベースについて

研究代表者より画像資料のデータベース構築につき提案がなされ、以下のような意見が挙がった。

・典型的画像を集積して教育のソースとすることも大事である。

- ・テキストとしての提供もよいのではないが。
- ・最初はコンソーシアムで共有し、将来的には広く利用できるようにしていくのがよい。
- ・疾患別に簡単に臨床情報を付記できるテンプレートを作成して進めるのがよい。
- ・典型的な画像とともに注意すべき画像についても集積する方がよい。
- ・2年ですべてを完成するのは困難であるが、画像データベースを収集するストックヤードを構築したことは班会議に実績となりうる。
- ・基本的に匿名化されていれば、臓器画像の公開は問題ないと思われる。患者側への十二分な配慮は必要である。
- ・画像について、コンソーシアムのデータの一部として考えるなら、匿名番号との紐付けも可能である。
- ・画像に関するコメントのフォーマット、画像イメージの形態なども考える必要がある。

画像資料のデータベース構築プランについては、今後も継続して検討していくこととなった。

#### 10. 基礎研究に関する連携推進について

疾患特異的 iPS を作成・管理する研究班などとの連携をとりながら、生体試料のバンクを積極的に進めることが求められている。MEN では胚細胞変異のある試料を用いることが考えられる。しかし、MEN は他の疾患と違ってセカンドヒットにより腫瘍化することを考えると、腫瘍自体を研究することにはならないので、どのように研究を行えばよいか明瞭でないとの指摘がなされた。

#### 11. 学術集会について

13th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia に MEN1 の稀な合併症、褐色細胞腫、診断アルゴリズムを演題として提出することが確認された。

患者会でリーフレットやパネルなどを出してみてもどうかとの提案があり、患者会で報告と検討をしていただくこととなった。ブース設置の可否に関しては研究代表者が確認することとなった。患者会の方が直接出席するのであれば、通訳に関して大使館へ打診することも確認された。

#### 12. 患者支援について

現在までの研究班の活動として、シンポジウム開催と報告書作成・配布、パスポートの作成を行ったことが研究代表者より報告された。本会議に出席した患者会代表者によれば、患者会の活動としては MEN に関するパンフレットの作成やレクリエーションの実施は検討しているとのことであったが、以下の活動についても患者会で実施を検討して頂くこととなった。

研究班の活動内容の患者会での報告

年間に疾患に要した費用や時間に関する患者会としての独自の調査とその結果の発信

(研究班との合同調査も可能)

先進医療に関する要望の提出

以上

記録 信州大学 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 24 年度第 2 回班会議 議事録

日時：平成 25 年 1 月 13 日（日）17:00-20:00

場所：信州大学医学部附属病院南中央診療棟 2 階 遺伝子診療部カンファレンスルーム

議事

### 1. MEN 関連腫瘍治療薬に関する臨床試験について

アストラゼネカ担当者より切除不能局所進行性/転移性甲状腺髄様癌に対するバンデタニブの海外臨床第 3 相試験の概要、ならびに日本での非盲検臨床試験の進捗状況に関する説明があった。

### 2. 患者データベースの現状について

2013 年 1 月 11 日現在、MEN1 64 施設 599 症例、MEN2 59 施設 540 症例の登録があり、2012 年には MEN1 30 症例、MEN2 36 症例が追加登録されたことが報告された。データベースの充実を図るため、年 1 回のデータ更新を今後も継続することを確認した。

### 3. 遺伝子解析状況について

以下の内容で報告があった。

- ・研究班で 2012 年 4 月～同年 12 月の受け入れ分は、MEN1 遺伝学的検査 7 施設 11 例（発端者では 10 例中 4 例、保因者では 1 例中 1 例に変異あり）RET 遺伝学的検査 7 施設 27 例（発端者では 12 例中 5 例、保因者では 15 例中 8 例に変異あり）であった。後者では、新規変異や複合型変異が確認された。
- ・過去すべてを集計した受け入れは、MEN1 遺伝学的検査 12 施設 44 例（発端者では 28 例中 18 例、保因者では 16 例中 6 例に変異あり）RET 遺伝学的検査 13 施設 89 例（発端者では 40 例中 25 例、保因者では 49 例中 21 例に変異あり）にのぼった。
- ・MEN1 についてはファルコバイオシステムへの依頼分も含めて集計する必要がある。

委員より関連病院からの遺伝学的検査依頼への対応について質問がなされ、診断アルゴリズムに則り依頼を受け入れることを確認した。さらに、研究班の活動資金の状況やマンパワーなどを加味した受け入れ条件や先進医療としての受託推進についても検討していくこ



ととなった。

#### 4. MEN 診断アルゴリズムについて

作成した診断アルゴリズムが、日本内分泌学会臨床重要課題委員会での検討後、日本内分泌学会ホームページに公開された。このアルゴリズムが実際に機能するかどうかを検証した上で、来年度には改訂作業を進める方針が示された。

#### 5. 研究班業績について

2012年の論文業績は英文 10 編、和文 23 編であり、研究班ホームページ上でアップデートされたとの報告がなされた。

#### 6. 研究費の継続申請について

継続申請に際し、以下に示す研究成果を記載した平成 24 年度研究成果報告書および平成 25 年度研究計画書が提出済みであるとの報告がなされた。

- 1) 臨床データベースの解析、維持、更新
- 2) 診療指針の作成・公開・改訂
- 3) 診療ネットワークの充実と可視化
- 4) 遺伝学的検査と機能解析の実施
- 5) 生体試料のバンキングと基礎研究の推進
- 6) 患者・家族支援、社会への発信

#### 7. 画像データベースについて

画像データベースは、共有可能な患者データベースとしてのみならず、将来的には症例経験少ない医師への情報や教育ツールとなり得る。平成 23 年度よりその構築を検討してきたが、今回、以下のように当班のホームページ作成を行った成進社印刷担当者よりシステム構築 2 案の説明とソフトウェアのデモンストレーションがあった。

##### システム案

- <案 1> ファイルメーカーでデータベースを作成し、ドロップボックスでアクセスする。
- <案 2> サイボウズを利用して、データベースを作成しアクセスする。

##### システム案共通の特徴

- ・最も安価にシステム構築が可能である(システム会社に依頼すれば 30~40 万かかる)。
- ・動画のアップロードが可能である。
- ・データの管理者は単独もしくは複数の選択ができる。
- ・メールアドレス、パスワードでアクセスができる。

#### <案1> ファイルメーカー+ドロップボックスの特徴

- ・ファイルメーカーランタイム版(無償)を使用すれば、専用ソフトがなくてもデータの閲覧は可能となる。

#### <案2> サイボウズの特徴

- ・現在、1グループ200名1Gまで無料で、10Gまで1000円/月必要となる。将来的には無料で使用できる容量が増えるかもしれない。
- ・管理者からの招待でアクセス可能となる。
- ・複数のグループ作成やデータ検索、データの上書き・復元、インデックスの順序変更、掲示板での情報共有、アンケート調査、登録者へのメールによる更新情報伝達、登録者のプライバシー設定が可能である。

委員と担当者との以下のように質疑応答がなされた。

- 誰がアクセスしたかを確認できるか。  
個々のログは確認できるが、全体での動きの把握は困難である。
- 画像データ量が増えた際にファイルメーカーの機能はどうか。  
エクセルに比べて比較的スムーズに機能するが、アクセスで使用するコンピューターに依存してソフトの動きやすさが決定される可能性が高い。
- アップロードする際、画像ファイルに何らかの基準はあるか。  
特に制限はない。
- 画像のダウンロードは可能か。  
コピーアンドペーストで可能である。

以下の点についても確認がなされた。

- 1) データベースの利用範囲として、まずはコンソーシアムレベルでの共有を想定する。
- 2) 現在の患者データベースとの関連付けは技術的には可能だが、個人情報保護の点から行わない。

- 3) 画像データベースに匿名符号を掲載することは、元のデータはコンソーシアムが管理しており、ユーザーが限定されているので倫理的には可能である。
- 4) 研究メンバー以外の者がアクセスする際のセキュリティーについては、掲載する情報は個人情報を含まない純粋な医療情報のみなので、仮に閲覧できたとしても大きな支障はないと考えられる。

また、次の点については今後検討を要する。

- 1) 入力者とその所属の掲載

その施設で 1 人しか登録していなければ個人を特定できることはあるが、誤った医療情報が掲載された場合を想定すると、上記の掲載は必要と考えられる。

- 2) 医療機関から画像データを持ち出す際の配慮

個人情報を公開しないことやデータへのアクセスを制限することを前提として倫理委員会を通す必要があると考えられるが、このようなシステムを構築し利用することをその医療機関がどのように考えるかが鍵となる。セキュリティーのしくみと意義を合理的に説明し、個人を特定できないデータを MEN 専門の研究者で協力して管理することを認めていただく必要がある。

- 3) 将来的な維持管理の方法

- 4) 診療ガイドブックにおけるアトラスとしての利用

サイボウズについては、班員が実際にサンプルを使用してからシステムの適否を Eメール上で議論し判断することとなった。

## 8. 論文執筆について

論文執筆の進捗状況と今後の課題については以下のとおりである。

- 1) MEN1

- ・全体概要および胸腺、インスリノーマ、診断に関しては発表済みである。
- ・稀な合併症については、甲状腺乳頭癌、乳癌、子宮筋腫、肺癌、大腸癌などがあげられるが、症例が少なく論文化が難しい。罹患率が高い傾向にあるが、検索バイアスもあるため症例毎に検証が必要である。肝腫瘍合併例についても、転移なのか、もしくは偶発的発生であるのかを判断する上でさらなる調査が必要である。
- ・遺伝子型については、最新の文献による未報告変異の確認やジャーナルの選択を行いつつ、ミスセンスの機能情報も付加した、可能な限り最新の情報（現在 2012 年版更新を準備中）で執筆する予定である。

- 2) MEN2

- ・褐色細胞腫については投稿済みである。
  - ・全体概要は和文で発表済みである。英文については今回のデータ更新分を含めて解析し、褐色細胞腫と遺伝子型データとの関係を整理して執筆する予定である。
- 3) 日本内分泌・甲状腺外科学会雑誌への寄稿
- ・特集「多発性内分泌腫瘍症ガイドブック」を班員で分担することになった。

## 8. 基礎研究に関する連携推進について

MEN 研究グループと共同で新たな治療開発を推進するにあたり、生体試料の提供は研究環境の基盤整備につながる。特に、遺伝子型と臨床情報の付随した生体試料は有用である。医薬基盤研究所では、MEN 生体試料バンク構築に前向きな姿勢を示しており、来年度は MEN 細胞株の樹立を進めていくとの説明が班長よりなされた。質疑応答の中で、ある程度のバリエーションの試料があれば研究基盤としては十二分なこと、遺伝子型バリエーションにおいて未作製の試料を男女別々に作製すること、同じ変異で臨床症状の異なる患者の試料作製は最小限で行うことを確認した。今後は医薬基盤研究所と話し合いを行いながら試料作製のフローを確立することで合意が得られた。

## 9. ガイドブック編集について

原稿に関して、チャプター責任者のみが確認・修正の上、提出することとなった。グレーディングは班長に一任すること、文献のレベル表記は行わないこと、「MEN 変異」および「RET 変異」で語句の統一を図ることも併せて確認した。班長が取りまとめを行う予定である。

## 11. 来年度の活動（学術集会、患者支援）について

以下の予定につき確認した

- ・ 4/13 むくるじの会 患者会総会および勉強会（内容、講師は未定） 懇親会（浅間温泉みやま荘にて）
- ・ 7/27 もしくは 7/2 平成 25 年度第 1 回班会議
- ・ 秋以降 市民公開シンポジウム

## 12. その他

- 1) 研究分担者の追加について

班長の異動があり、信州大学で引き続きデータベース管理を行うことから、信州大学医学部 遺伝医学・予防医学講座 福島義光教授を来年度の研究分担者に加えることが了承された。

2) 研究費の用途について

研究費の一部を当班における検査試薬費に充てることが了承された。

以上

記録 信州大学 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 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 搬送ルートはどうするか、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。

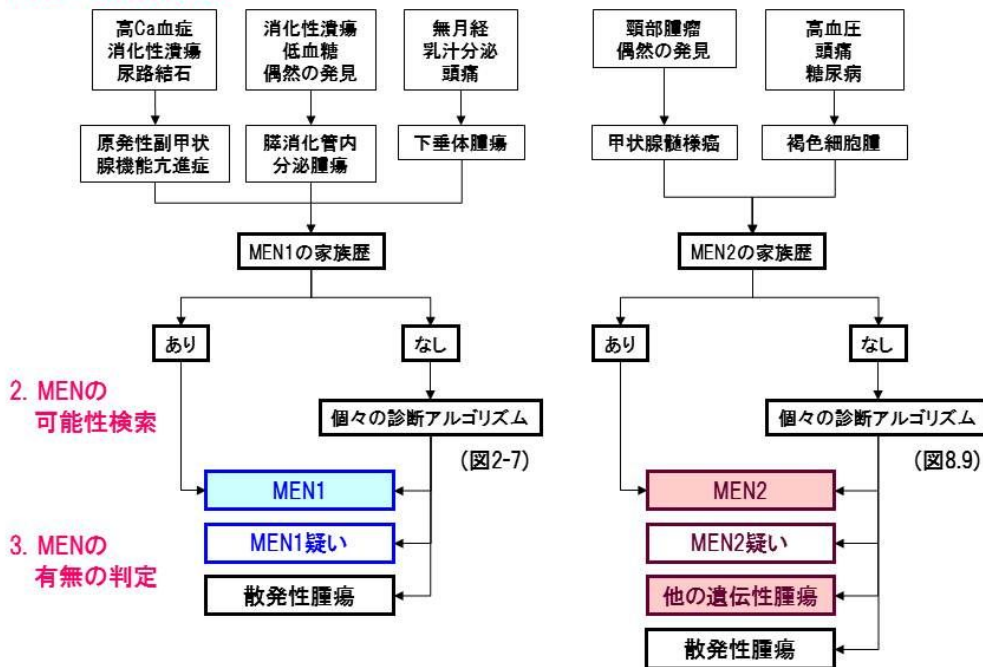
さまざまな内分泌腫瘍を発症した患者の中から MEN 患者を診断する重要性としては, 1) MEN では散発性 (非遺伝性) 腫瘍とは異なる診断法や異なる治療方針が求められる, 2) MEN と診断した場合には, 診断の契機となった腫瘍以外の, 他の併発病変の早期診断・早期治療を目的としたサーベイランスを行う必要がある, 3) MEN は常染色体優性遺伝性疾患であり, ひとりの患者を MEN と診断することで, まだ診断されていない, あるいはまだ発症していない血縁者に対して関連病変の早期発見・早期治療を可能にする, ことがあげられる。しかしながら, すべての患者に対して MEN を念頭においた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

図1

1. 個々の病変の診断



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 <sup>1)</sup> | 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変異は，家族例の約 90%，散発例の約 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。

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。

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。

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

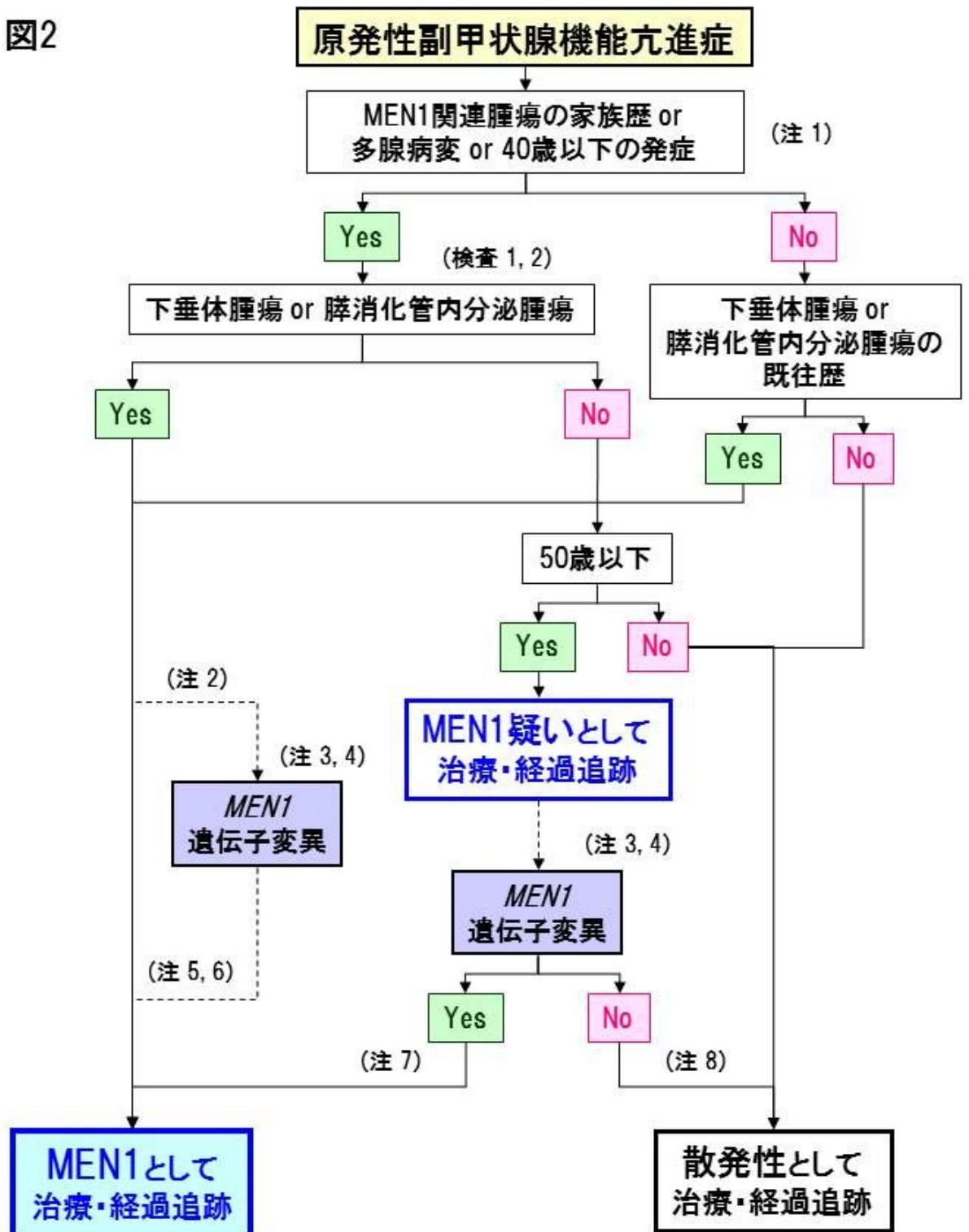


図3

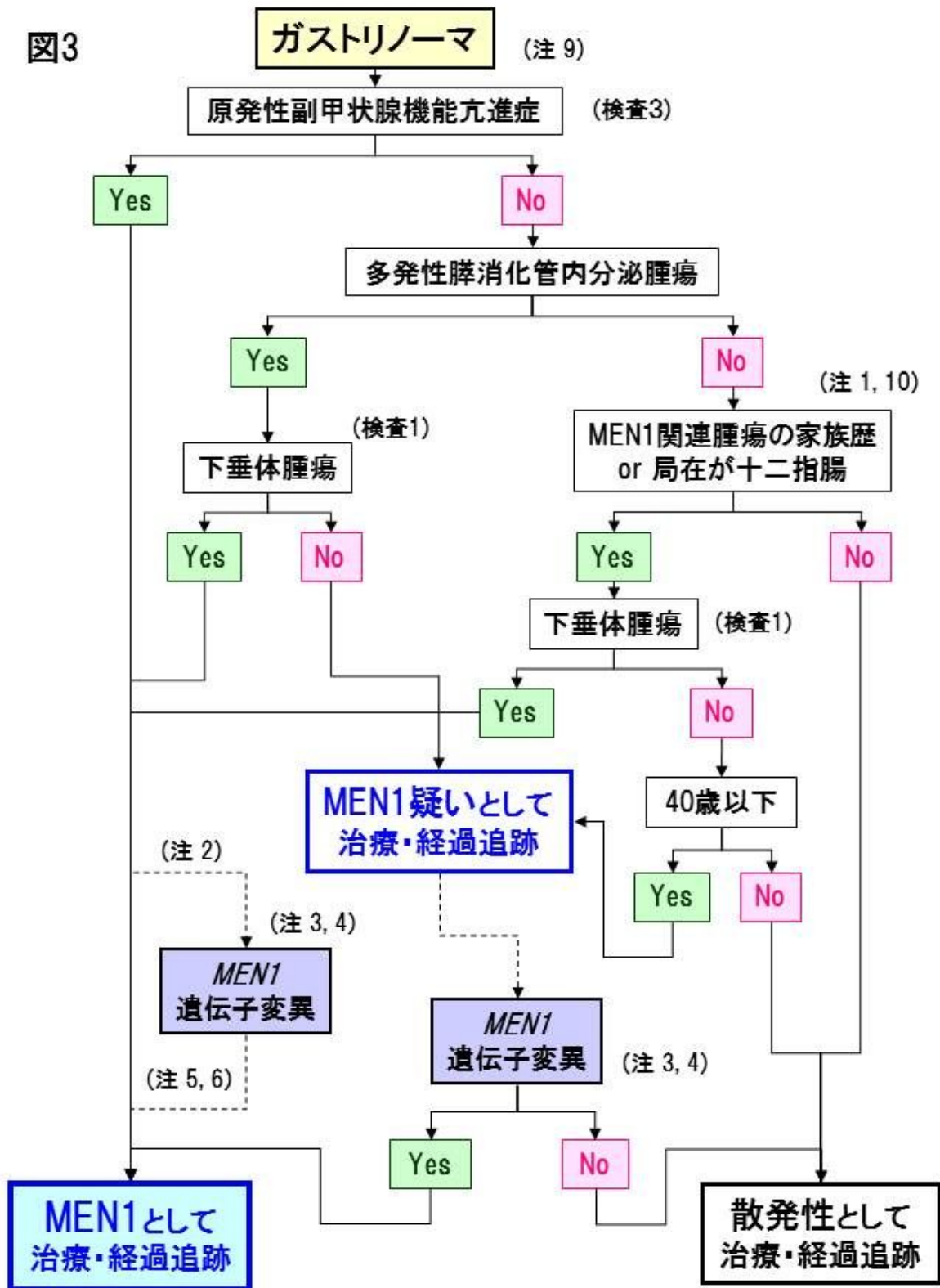




図4

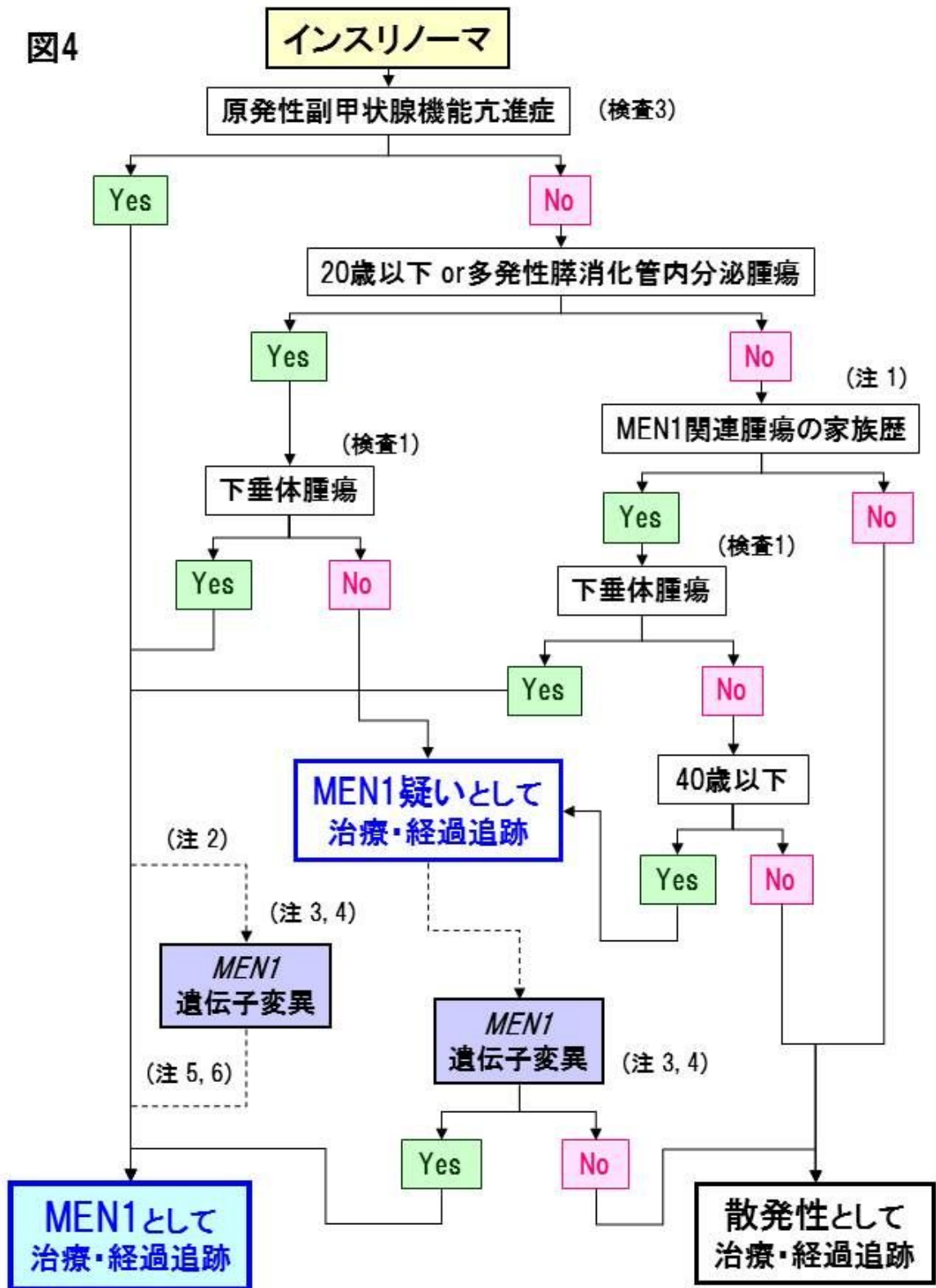


図5

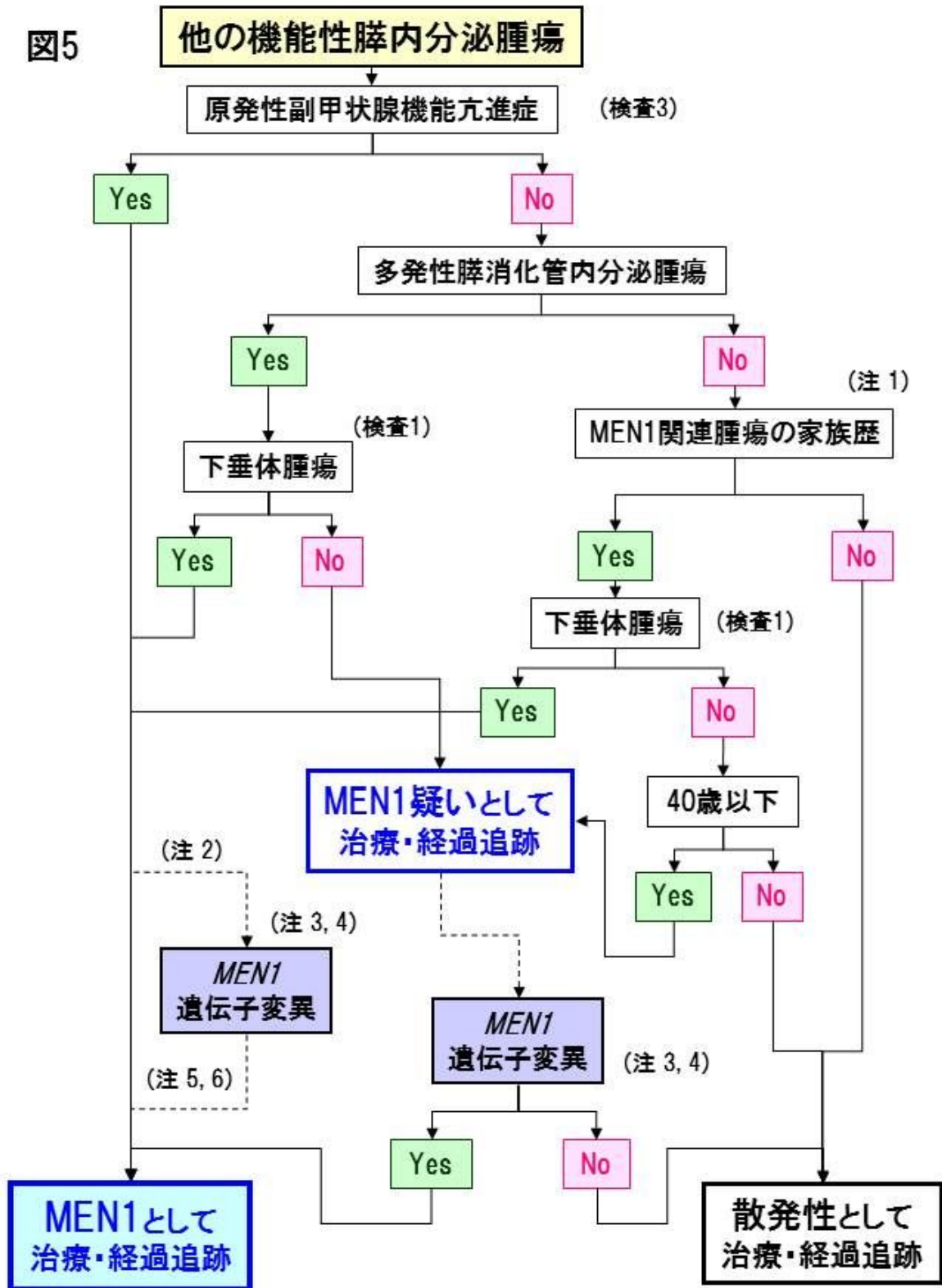


図6

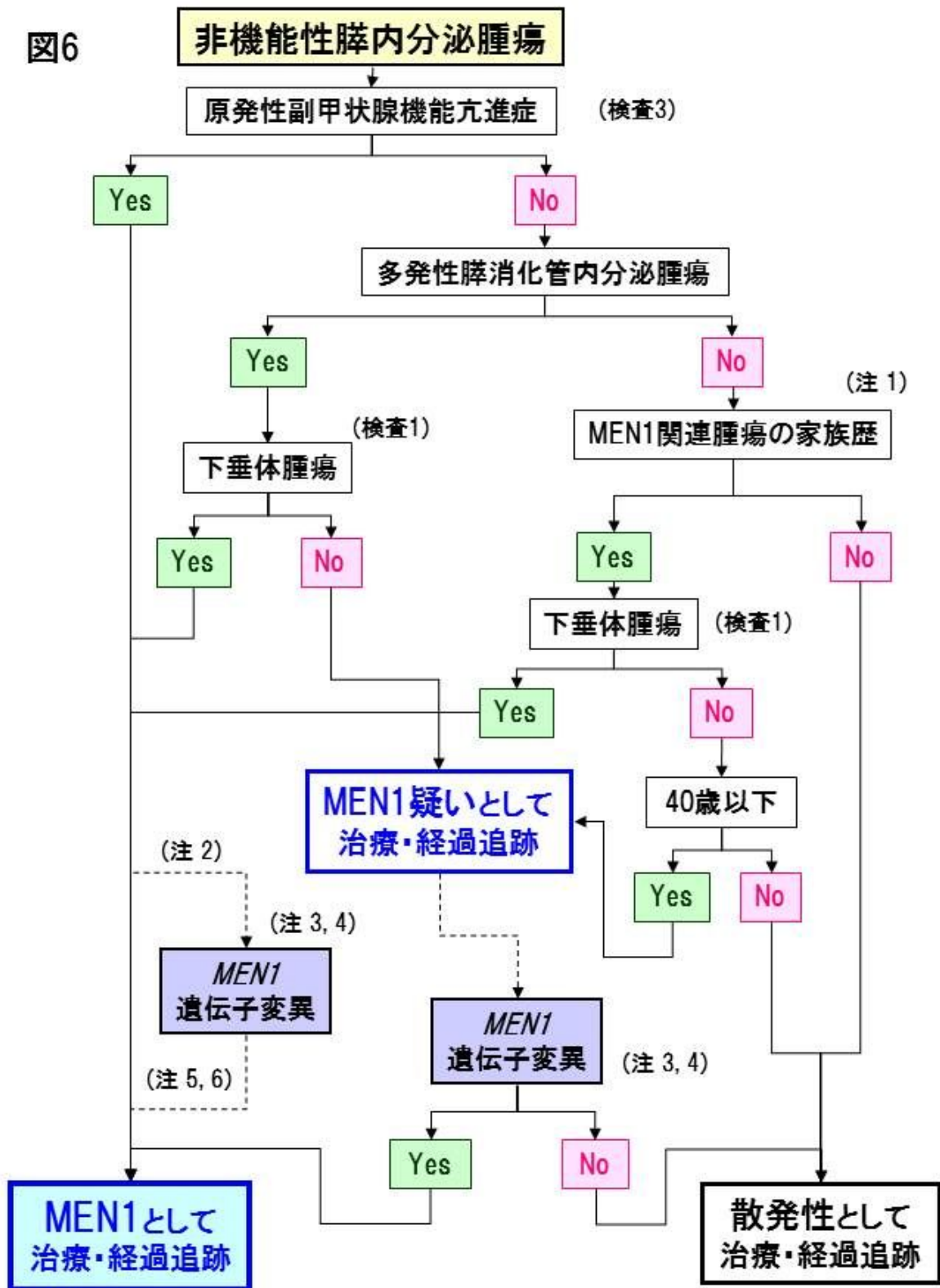
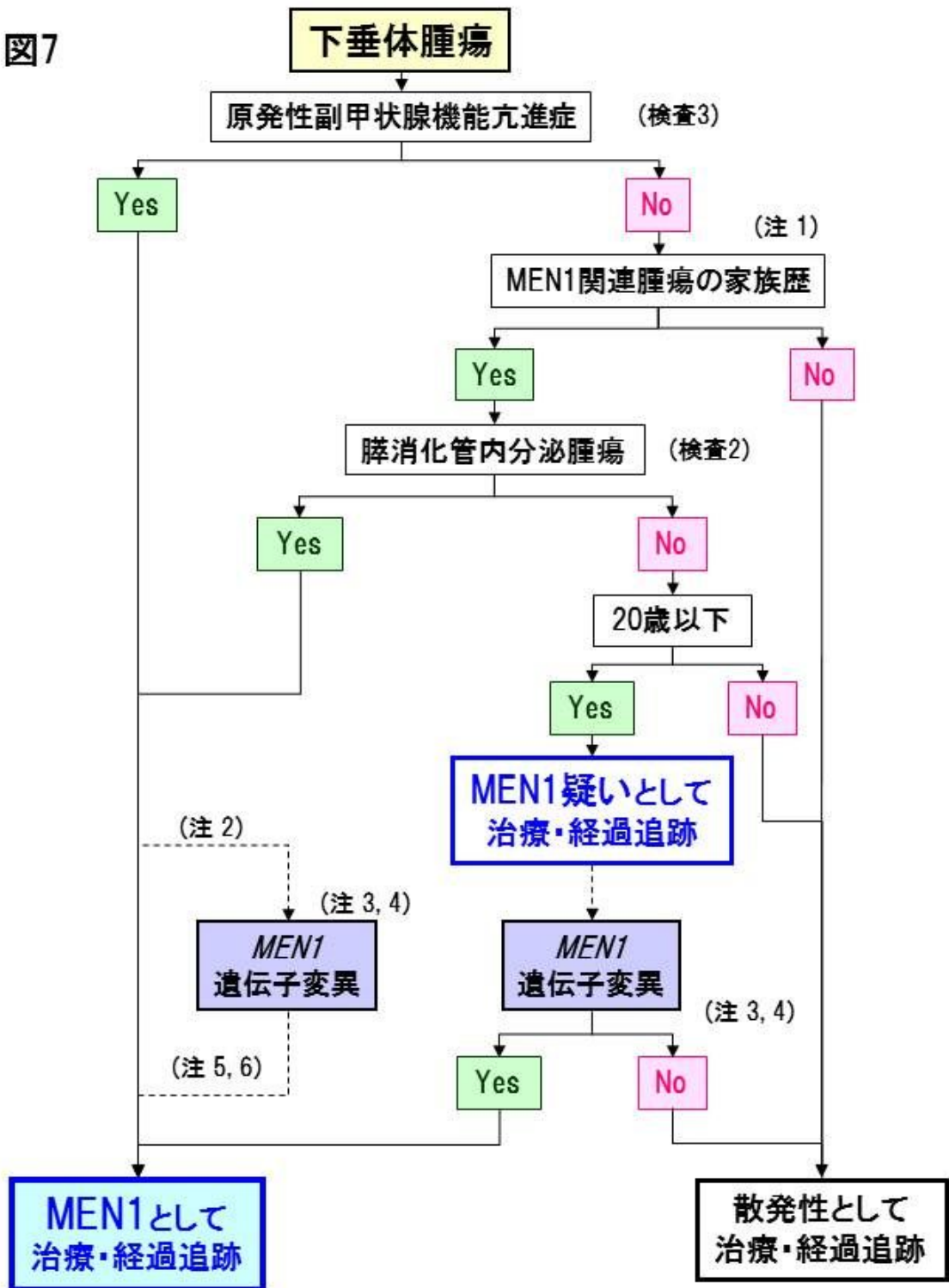


図7



## 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 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 と散発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：

1) 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。

甲状腺髄様癌と褐色細胞腫を有する。

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。

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

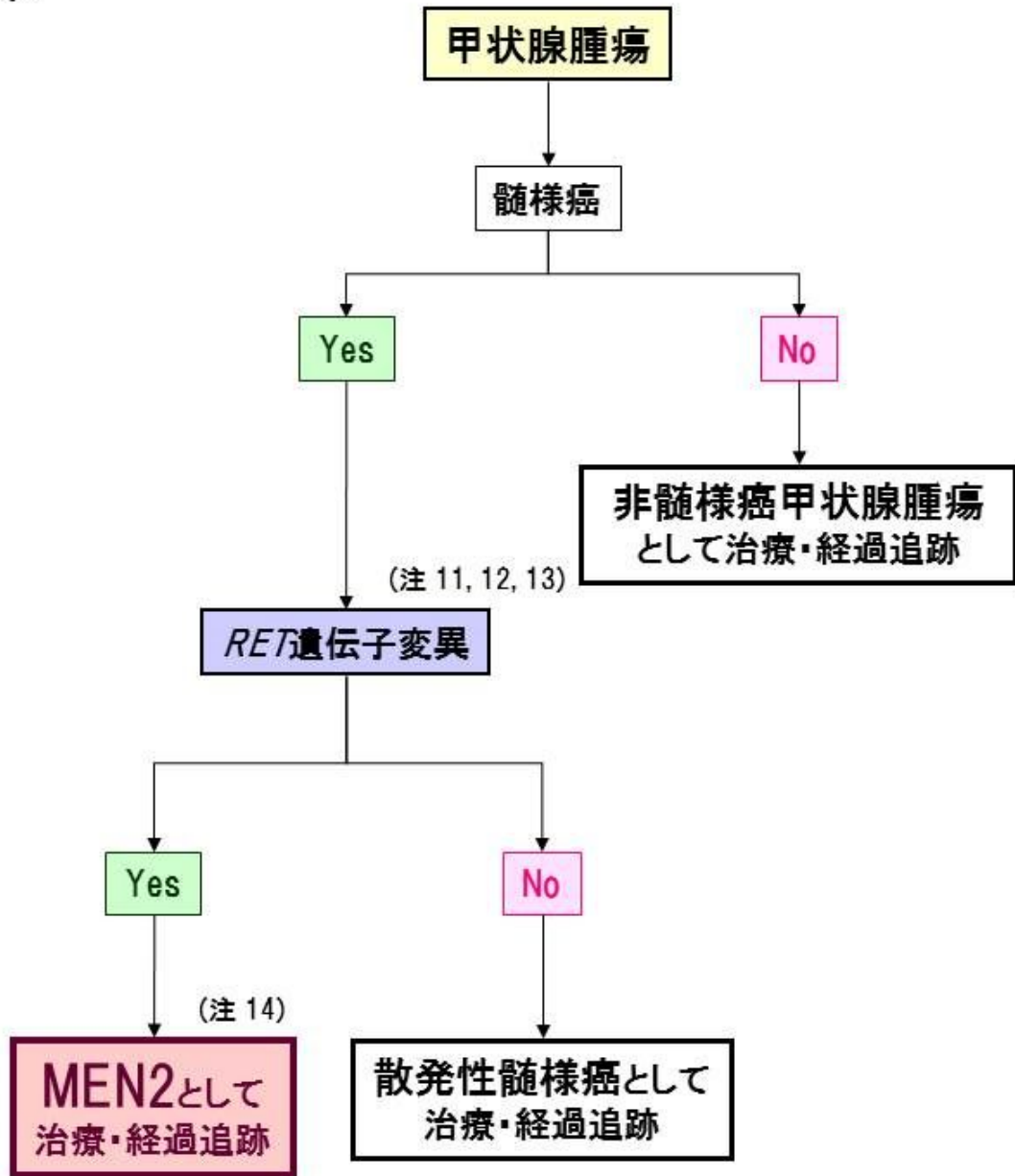
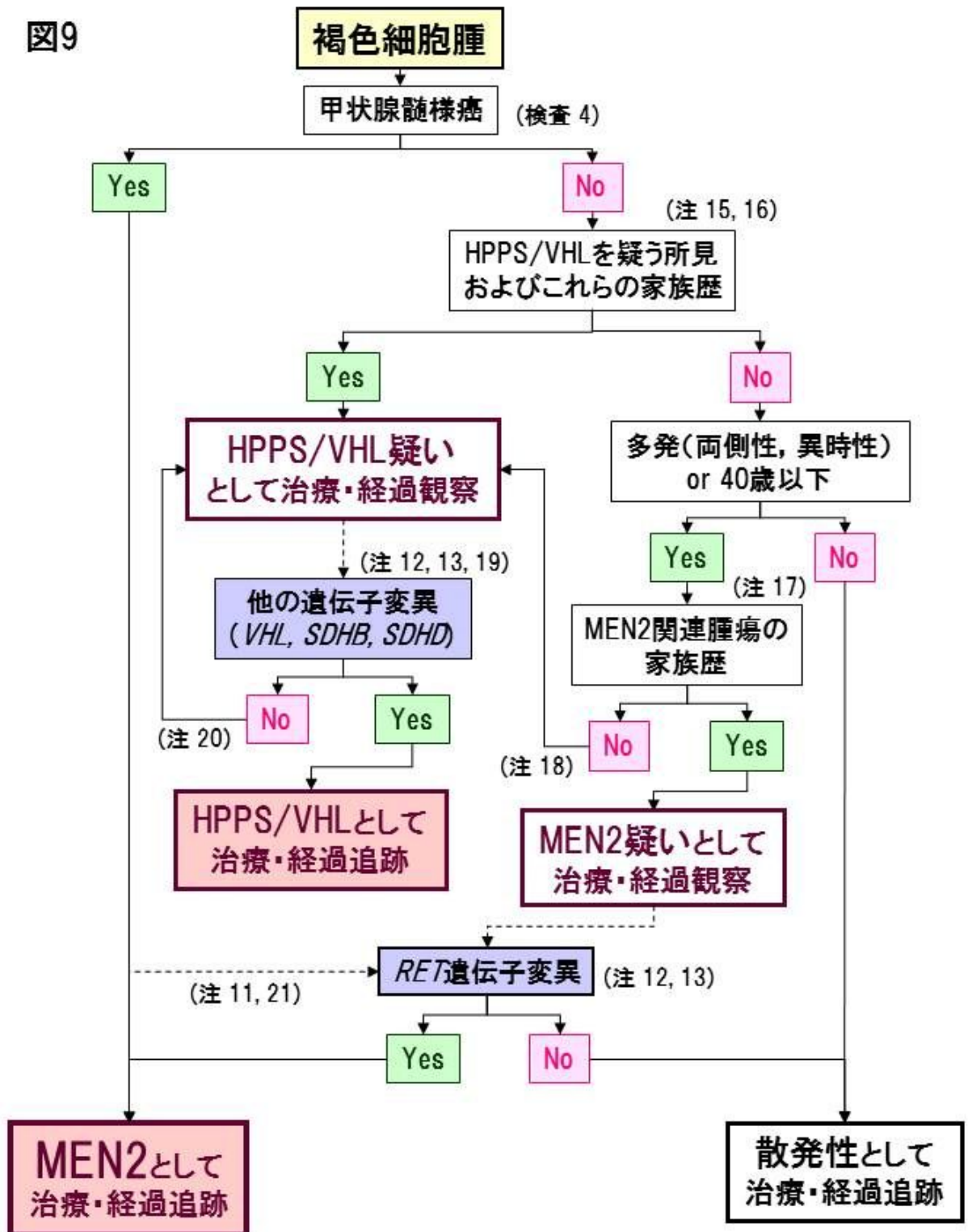




図9



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・パラングリオーマ症候群)，VHL = von Hippel-Lindau 病

注 16：腹部悪性パラングリオーマ(SDHB)，頭頸部パラングリオーマ(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．

## 「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  
 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    |