

多発性内分泌腫瘍症 1 型および 2 型の重症度分類

2014 年 11 月

多発性内分泌腫瘍症重症度分類作成ワーキンググループ

今井常夫 愛知医科大学 乳腺・内分泌外科

内野真也 野口病院 外科

岡本高宏 東京女子医科大学 内分泌外科

小杉真司 京都大学大学院医学研究科 健康管理学

櫻井晃洋 札幌医科大学医学部 遺伝医学 (責任者)

鈴木真一 福島県立医科大学 甲状腺内分泌学

(五十音順)

多発性内分泌腫瘍症1型および2型の診断が確定した患者の重症度評価は以下の手順で進める。

1. (ステップ1)個々の病変の重症度を判定する(スコア)。日常・社会生活における支障の「軽度」,「高度」はカルノフスキー指標を参考とし, おおむね 80%以上を「軽度」, 80%未満を「高度」と判定する。
2. (ステップ2)ステップ1の判定結果をもとにチャートを作成する。
3. (ステップ3)患者の総合的重症度を判定する(グレード)。

I. 多発性内分泌腫瘍症1型

ステップ1:個々の病変の重症度評価(スコア)

1. 原発性副甲状腺機能亢進症

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。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。
- 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 生化学的異常を認め, 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はない。日常・社会生活に支障がない。
- 3 過去の治療による影響を含めて臨床症状を認め, 日常・社会生活に軽度の支障がある。
- 4 過去の治療による影響を含めて臨床症状を認め, 日常・社会生活に高度の支障がある。

2. 膵消化管神経内分泌腫瘍

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。

B. 治療中または治療後

- 0 残存あるいは再発病変を認めず, 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・社会生活に支障がない。
- 1 残存あるいは再発病変を認めるが, 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 残存あるいは再発病変に対して, もしくは術後の影響に対して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 過去の治療による影響を含めて臨床症状を認め, 日常・社会生活に軽度の支障がある。
- 4 過去の治療による影響を含めて臨床症状を認め, 日常・社会生活に高度の支障がある。

3. 下垂体腫瘍

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。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。
- 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 残存あるいは再発病変に対して、もしくは術後の影響に対して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 過去の治療による影響を含めて臨床症状を認め、日常・社会生活に軽度の支障がある。
- 4 過去の治療による影響を含めて臨床症状を認め、日常・社会生活に高度の支障がある。

4. 胸腺神経内分泌腫瘍

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 残存あるいは再発病変を認めず、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 残存あるいは再発病変を認めないが、過去の治療による臨床症状を認め、日常・社会生活に支障がある。
- 4 残存あるいは再発病変を認める(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)

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 残存あるいは再発病変を認めず、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・社会生活に支障がない。
- 1 残存あるいは再発病変を認めるが、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 残存あるいは再発病変に対して、もしくは術後の影響に対して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 過去の治療による影響を含めて臨床症状を認め、日常・社会生活に軽度の支障がある。
- 4 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。遠隔転移の有無もチェックする。

腫瘍部位	発症・治療	スコア	遠隔転移
副甲状腺機能亢進症	A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	
膵消化管神経内分泌腫瘍	A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	あり <input type="checkbox"/>
下垂体腫瘍	A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	
胸腺神経内分泌腫瘍	A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	あり <input type="checkbox"/>
その他()	A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	
その他()	A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	
その他()	A <input type="checkbox"/> B <input type="checkbox"/>	0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/>	

ステップ3:総合的重症度の判定(グレード)

総合的重症度グレード

- グレード I すべてのスコアが A-0(未発症)。
- グレード II すべてのスコアが A-0 もしくは B-0(現存する病変がない)。
- グレード III スコア 1 の病変を 1 つ認める。
- グレード IV スコア 2 の病変を 1 つ認める。もしくはスコア 1 の病変を複数認める。
- グレード V スコア 3 の病変を 1 つ認める(スコア 1, 2 の病変数は問わない)。もしくはスコア 2 の病変を複数認める(スコア 1 の病変数は問わない)。
- グレード VI スコア 3 の病変を複数認める(スコア 1, 2 の病変数は問わない)か、スコア 4 の病変を認める(スコア 1-3 の病変数は問わない)。もしくは病変数を問わず遠隔転移を伴う病変がある。

重症度:グレード

II. 多発性内分泌腫瘍症2型

ステップ1:個々の病変の重症度評価(スコア)

1. 甲状腺髄様癌

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 残存または再発病変を認めず、補充治療を必要としている。過去の治療による臨床症状を含めて日常・社会生活に支障がない。
- 3 残存または再発病変を認めないが、過去の治療による臨床症状を認め、日常・社会生活に支障がある。
- 4 残存または再発病変を認める(日常・社会生活上の支障の有無を問わない)。

注:甲状腺髄様癌に対しては甲状腺全摘術が実施されるため、必然的に治療後は永続的なホルモン補充療法を必要とする。

2. 褐色細胞腫

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 残存または再発病変を認めず、治療を必要としていない。過去の治療による臨床症状を含めて日常・社会生活に支障がない。
- 1 残存または再発病変を認めるが、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 残存または再発病変に対して、もしくは術後の影響に対して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 過去の治療による影響を含めて臨床症状を認め、日常・社会生活に軽度の支障がある。
- 4 過去の治療による影響を含めて臨床症状を認め、日常・社会生活に高度の支障がある。

3. 原発性副甲状腺機能亢進症

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。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。
 - 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 生化学的異常を認め、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はない。日常・社会生活に支障がない。
 - 3 過去の治療による影響を含めて臨床症状を認め、日常・社会生活に軽度の支障がある。
 - 4 過去の治療による影響を含めて臨床症状を認め、日常・社会生活に高度の支障がある。
-

4. その他の症状(便秘異常/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 残存または再発症状を認めず、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。
 - 1 残存または再発症状を認めるが、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 残存または再発症状に対して、もしくは術後の影響に対して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はない。日常・社会生活に支障がない。
 - 3 過去の治療による影響を含めて臨床症状を認め、日常・社会生活に軽度の支障がある。
 - 4 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。遠隔転移の有無もチェックする。

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

ステップ3:総合的重症度の判定(グレード)

総合的重症度グレード

- グレード I すべてのスコアが A-0(未発症)。
- グレード II すべてのスコアが A-0 もしくは B-0(現存する病変がない)。
- グレード III スコア 1 の病変を 1 つ認める。
- グレード IV スコア 2 の病変を 1 つ認める。もしくはスコア 1 の病変を複数認める。
- グレード V スコア 3 の病変を 1 つ認める(スコア 1, 2 の病変数は問わない)。もしくはスコア 2 の病変を複数認める(スコア 1 の病変数は問わない)。
- グレード VI スコア 3 の病変を複数認める(スコア 1, 2 の病変数は問わない)か、スコア 4 の病変を認める(スコア 1-3 の病変数は問わない)。もしくは病変数を問わず遠隔転移を伴う病変がある。

重症度:グレード

参考:カルノフスキー指標

PS 指標	意味
100%	正常, 臨床症状なし
90%	軽い臨床症状あるが, 正常の活動可能
80%	かなり臨床症状あるが, 努力して正常の活動可能
70%	自分自身の世話はできるが, 正常の活動・労働することは不可能
60%	自分に必要なことはできるが, ときどき介助が必要
50%	病状を考慮した看護および定期的な医療行為が必要
40%	動けず, 適切な医療および看護が必要
30%	まったく動けず, 入院が必要だが死はさしせていない
20%	非常に重症, 入院が必要で精力的な治療が必要
10%	死期が切迫している
0%	死

(資料7)

むくろじの会 MEN 勉強会イン大阪

むくろじの会

MEN 勉強会イン大阪

関西地方のみなさん、おまたせしました。

総会や勉強会のために、なかなか長野県まで行くことができない、という関西方面の方々のために今回の勉強会は大阪で開きます。MEN の基礎知識、遺伝子検査、遺伝カウンセリングについて一緒に学びましょう。

もちろん関西以外の方も大歓迎です。全国のみなさんの参加をお待ちしています。

日時 平成 26 年 11 月 8 日 (土) 午後 1 時～5 時

場所 ホテルアウイーナ大阪 大阪市天王寺区石ヶ辻町 9-12

TEL 06-6772-1441



勉強会内容	1 MEN1 型・2 型について	信州大学	山崎雅則先生
	2 体験談	患者代表	
	3 巷の遺伝子診断	札幌医科大学	櫻井晃洋先生
	4 保険のはなし	ファルバイオシステムズ	権藤延久先生
	5 遺伝カウンセリングについて	京都大学	小杉眞司先生

※ 勉強会後、懇親会（お茶会）を予定しています。
参加希望者は、10 月 20 日までにメール・電話・FAX で事務局まで申込みをお願いします。



【電車】

・近鉄「大阪上本町」駅
14 番出口より南へ徒歩約 3 分

・地下鉄「谷町九丁目」駅より
東南へ徒歩約 8 分

【車】

・阪神高速道路、道頓堀出口から千日前通りを上本町方面へ約 5 分

【参加申込み・お問い合わせ】

むくろじの会事務局 396-0111 長野県伊那市美篁 5093-4

伊東幸子

メール kiiroicosmos@samba.ocn.ne.jp

TEL・FAX 0265-78-3756

MEN勉強会イン大阪 参加申し込み用紙

お名前	
参加人数	() 人 ※ 申込者を含めた合計人数
住所	〒
電話番号	
メールアドレス (よろしければ)	
どちらかに○をつけてください	<ul style="list-style-type: none"> • 勉強会のみ参加 • 勉強会及び懇親会に参加
○をお願いします	<ul style="list-style-type: none"> • 患者、家族 • 医療関係者 • その他()
質問、ご意見等ありましたらご記入ください。	

10月20日までに事務局まで郵送、電話、FAX、メールのいずれかでお送りください。

〔Ⅱ〕

平成26年度

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
田村和朗	家族性腫瘍	松原洋一	こどもの病 気遺伝につ いて聞かれ たら	診断と 治療社	東京	2015	45-48
田村和朗	遺伝子検 査・診断にお けるカウン セリングの 現状と課題	佐藤章弘	最先端バイ オマーカー を用いた診 断薬/診断 装置開発と 薬事対応	技術情 報協会	東京	2015	308-315

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamazaki M, Hanamura T, Ito K-i, <u>Uchino S</u> , <u>Sakurai A</u> , Komatsu M	A newly identified missense mutation in RET codon 666 is associated with the development of medullary thyroid carcinoma.	Endocr J	64(11)	1141-4	2014
Kase S, <u>Ishida S</u>	Retinal capillary hemangioma in von hippel-lindau disease: current concept, diagnosis and managements.	J Transl Med Epidemiol	2(1)	1010	2014
<u>Kanno H</u> , Kobayashi N, Nakanoatari S	Pathological and clinical features and management of central nervous system hemangioblastomas in von hippel-lindau disease.	Journal of Kidney Cancer and VHL	1(4)	46-55	2014
<u>Shinohara N</u> , <u>Shuin T</u>	Clinicopathological Features and Prognosis of Renal Cell Carcinoma in Japanese Patients with von Hippel-Lindau Disease.	J Transl Med Epidemiol	2(1)	1017	2014
柴田有亮, 石井宏明, 武井真大, 大岩亜子, 熊谷美恵子, 山崎雅則, 佐藤吉彦, 伊藤研一, 吉澤明彦, <u>内野真也</u> , <u>櫻井晃洋</u> , 駒津光久	CDC73変異で診断された副甲状腺機能亢進症顎腫瘍症候群の一例.	日本内分泌学会雑誌	90 suppl	42-44	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
櫻井晃洋	MEN1診療のネットワーク構築.	家族性腫瘍	14(1)	2-6	2014
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
櫻井晃洋	MEN1における膵NETの診断と治療.	胆と膵	35	663-668	2014
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症.	BIO Clinica	29	961-965	2014
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症と遺伝子異常.	BIO Clinica	29	1071-1075	2014
櫻井晃洋	甲状腺専門医に必要な遺伝医療に関する基本認識.	日本甲状腺学会誌	5	102-105	2014
櫻井晃洋	多発性内分泌腫瘍症.	別冊日本臨床 新領域別症候群シリーズ「神経症候群V」	30	258-263	2014
櫻井晃洋	遺伝性腫瘍症候群に伴うGEP-NET.	臨床外科	82	444-449	2015
菅野 洋	フォン・ヒッペル・リンドウ (von Hippel-Lindau) 病.	別冊日本臨床 新領域症候群シリーズ「神経症候群(第2版) III.」	28	547-552	2014
菅野 洋	von Hippel-Lindau病	別冊日本臨床 新領域症候群シリーズ「神経症候群(第2版) IV.」	29	766-769	2014

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
高柳俊作、武笠 晃文、中富浩 文、 <u>齊藤延人</u>	von Hippel-Lindau病	ClinicalNeu roscience	33	463- 466	2015
<u>田村和朗</u>	家族性腫瘍セミナーの歩み	家族性腫瘍	15(1)	17-19	2015
<u>田村和朗</u>	遺伝性腫瘍について	看護技術	60(14)	1398- 1409	2014
室伏善照，木 我敬太， <u>中村</u> <u>英二郎</u>	【広く嚢胞性腎疾患を捉え る】 von Hippel-Lindau病	腎と透析	77	770- 773	2014

〔Ⅲ〕

研究成果の刊行物・別刷

RAPID COMMUNICATION

A newly identified missense mutation in *RET* codon 666 is associated with the development of medullary thyroid carcinoma

Masanori Yamazaki^{1), 2)}, Toru Hanamura³⁾, Ken-ichi Ito³⁾, Shinya Uchino⁴⁾, Akihiro Sakurai⁵⁾ and Mitsuhiro Komatsu¹⁾

¹⁾ Division of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto 390-8621, Japan

²⁾ Department of Drug Discovery Science, Shinshu University School of Medicine, Matsumoto 390-8621, Japan

³⁾ Division of Breast and Endocrine Surgery, Department of Surgery (II), Shinshu University School of Medicine, Matsumoto 390-8621, Japan

⁴⁾ Department of Surgery, Noguchi Thyroid Clinic and Hospital Foundation, Beppu 874-0902, Japan

⁵⁾ Department of Medical Genetics, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo 060-8556, Japan

Abstract. A 38-year-old woman with a thyroid nodule measuring approximately 2 cm was suspected to have medullary thyroid carcinoma (MTC) because of markedly elevated serum calcitonin and carcinoembryonic antigen levels. There were no signs of pheochromocytoma, whereas primary hyperparathyroidism was suspected based on the findings of inappropriate hypersecretion of parathyroid hormone although no parathyroid tumor was detected with imaging studies. *RET* mutation analysis revealed a novel germline missense mutation in codon 666, c.1997A>G (p.K666R). She underwent total thyroidectomy with lymphadenectomy and simultaneous total parathyroidectomy with autotransplantation of parathyroid tissue. She was given calcium lactate and alfacalcidol to prevent postoperative hypocalcemia. Pathological findings of the thyroid tumor were compatible with MTC, but the resected parathyroid glands were intact. To our knowledge, c.1997A>G (p.K666R) is a new *RET* mutation. This is a minor variant, but it is significant because of the possible pathogenicity in tumor formation. It is often difficult to determine whether MTC is generated as part of MEN2-related disease or familial MTC when it is a unique manifestation. In addition, it is still unclear whether all missense mutations in this codon reported previously will lead to the same clinical course and prognosis. Further careful observations of clinical presentation are required to determine the clinical features associated with this variant.

Key words: Medullary thyroid carcinoma, *RET* mutation, Multiple endocrine neoplasia type 2

MEDULLARY THYROID CARCINOMA (MTC) is a thyroid C cell-derived malignancy accounting for 1.4% – 4% of all thyroid cancers and is characterized by hypersecretion of calcitonin and carcinoembryonic antigen (CEA) [1, 2]. Most cases of MTC show slow progress, but sometime aggressiveness of the tumor can lead to persistent, recurrent, or metastatic disease. The majority of MTCs are found as sporadic tumors, whereas around 20% – 40% are hereditary, such as multiple endocrine neoplasia type 2 (MEN2)

and familial MTC (FMTC) [2-4]. MEN2 (MEN2A and 2B) is an autosomal dominant endocrine tumor syndrome defined as the presence of MTC, seen mostly in affected individuals, and pheochromocytoma, hypersecreting catecholamine from unilateral or bilateral adrenal medullary tumors, in about 50% – 70% of patients. Primary hyperparathyroidism (PHPT), caused by parathyroid tumors with excessive parathyroid hormone (PTH) secretion can develop in 10% – 20% of MTC 2A patients. Meanwhile, mucosal neuromas of the lips and tongue, intestinal ganglioneuroma and marfanoid habitus appear characteristically in MEN2B [5]. FMTC, characterized by the presence of MTC alone, has a late age of onset and a less aggressive clinical course compared with MEN2, but it is difficult to distinguish between FMTC and MEN2 in the early stages

Submitted Jul. 24, 2014; Accepted Sep. 19, 2014 as EJ14-0334
Released online in J-STAGE as advance publication Oct. 15, 2014

Correspondence to: Masanori Yamazaki, M.D., Ph.D., Department of Diabetes, Endocrinology and Metabolism, Division of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine, 3-1-1 Asahi, Matsumoto 390-8621, Japan. E-mail: macha@shinshu-u.ac.jp

©The Japan Endocrine Society

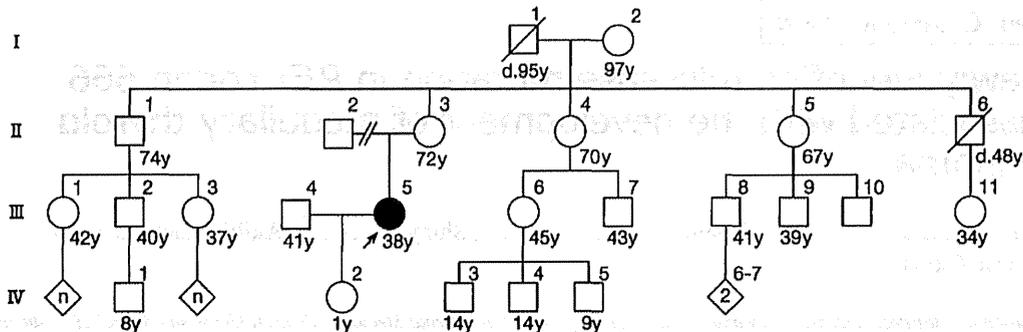


Fig. 1 Pedigree of the patient's family
The proband is indicated by the black arrow.

of the disease or when insufficient data are available regarding family members with MEN2 [2, 5].

RET oncogene located on chromosome 10 consists of 21 exons and encodes a tyrosine kinase receptor related to the growth and differentiation of neural crest-derived tissues. Mutations of the gene are identified in more than 90% of index cases of MEN2 and FMTC, and in about 4%–12% of apparent sporadic cases [5–9].

Here, we report a novel mutation of codon 666 in exon 11 of *RET* newly identified in a patient with MTC.

Case Report

A 38-year-old woman with a thyroid nodule found during routine health screening was referred to the department of endocrine surgery for further examination. There was no history of thyroid, adrenal or parathyroid disease in the maternal family members. Information on the paternal family members was not obtained (Fig. 1). Ultrasonographic study revealed irregularly shaped nodule was localized in the left lobe of the thyroid. Serum calcitonin levels were markedly elevated to 590 pg/mL (reference range at age of 30–49: 27.5–48.3 pg/mL) and serum CEA concentration was also increased to 3.7 ng/mL (reference range: <3.4 pg/mL). These findings strongly suggested the development of MTC. Urine metanephrine and normetanephrine levels were 0.18 mg/gCr and 0.34 mg/gCr respectively. Furthermore, abdominal MRI imaging revealed no tumors in the adrenal glands or paraganglia. Based on these results, the likelihood of pheochromocytoma was low. An increase in plasma intact PTH (iPTH) concentration was detected (86 pg/mL) although serum corrected calcium concentration was within the normal limits (9.0 mg/dL). There were no other fac-

tors that could have secondarily boosted plasma intact PTH level, such as impaired renal function. Based on these data, the presence of a syndrome of inappropriate secretion of PTH (SIPPTH) linked to primary hyperparathyroidism (PHPT) could not be denied although no apparent parathyroid tumors were identified on cervical ultrasonography and ^{99m}Tc -MIBI imaging. Germline *RET* mutation analysis was made after providing genetic counseling for the patient. This genetic testing revealed a missense mutation of codon 666 in exon 11 (c.1997A>G, p.K666R) (Fig. 2). Moreover, it also demonstrated that there was no G691S polymorphism. In consideration of possible hereditary MTC and PHPT, total thyroidectomy with lymphadenectomy and total parathyroidectomy with autotransplantation of the parathyroid tissue were conducted simultaneously. Pathologically, the solid thyroid tumor was 18 × 13 × 13 mm in size and fusiform-shaped atypical cells were proliferated with stromal deposition of amyloid. Immunostaining analysis confirmed that the tumor produced calcitonin and CEA. Although all four parathyroid glands were surgically resected, none of them had pathological changes. After surgery, serum calcitonin concentration fell to 39 pg/mL. Plasma iPTH level also dropped to 5.5 pg/mL. However, administration of calcium lactate and alfacalcidol prevented postoperative hypocalcemia. Germline *RET* mutation analysis in family members of the patient will be considered.

Discussion

RET mutation analysis is recommended in all cases of MTC as the mutations are frequently detected in cases of hereditary MTC, such as MEN2A [10]. It is also helpful to predict the disease prognosis because