

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
総括研究報告書

**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**

研究代表者 執印 太郎 高知大学教育研究部医療学系泌尿器科学・教授  
研究分担者 櫻井 晃洋 札幌医科大学医学部遺伝医学  
福嶋 義光 信州大学医学部遺伝医学・予防医学  
鈴木 眞一 福島県立医科大学医学部甲状腺内分泌学  
内野 眞也 医療法人野口記念会野口病院  
小杉 眞司 京都大学大学院医学研究科健康管理学  
岡本 高宏 東京女子医科大学内分泌外科  
今井 常夫 愛知医科大学乳腺・内分泌外科  
篠原 信雄 北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科  
矢尾 正祐 横浜市立大学大学院医学研究科泌尿器分子遺伝学  
菅野 洋横 浜市立大学医学部脳神経外科  
寶金 清博 北海道大学大学院医学研究科脳神経外科  
西川 亮 埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科  
夏目 敦至 名古屋大学大学院医学系研究科脳神経病態制御学講座脳神経外科  
倉津 純一 熊本大学大学院医学薬学研究部脳・神経科学講座脳神経外科学分野  
米谷 新 埼玉医科大学眼科  
福島 敦樹 高知大学教育研究部医療学系眼科学  
石田 晋 北海道大学大学院医学研究科眼科学分野  
西森 功 西森医院  
伊藤 鉄英 九州大学大学院医学研究院病態制御内科  
田村 和朗 近畿大学理工学部生命科学科遺伝医学  
長谷川奉延 慶應義塾大学医学部小児科学  
齊藤 延人 東京大学医学部脳神経外科学教室  
中村英二郎 京都大学大学院医学研究科メディカルイノベーションセンター

### 【研究要旨】

VHL病と多発性内分泌腫瘍症(MEN)は副腎褐色細胞腫などの多種の腫瘍を発症する優性遺伝性の希少難治疾患である。長期予後が悪く患者のQOLは著しく低下する。医療者の本疾患への認識は低く患者は適切な診断治療を受けていない。本研究では診療の標準化と患者支援体制の構築・強化により生活基盤と医療水準の向上を目的とし、この2疾患の診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの改良、公開し、その普及や重症患者支援を実施した。VHL病、MEN1およびMEN2が疑われる患者の遺伝子解析を継続し、データベースをさらに充実させるとともに、これまでに海外のデータベースでは新たな知見を蓄積した。

医療者における希少難病の理解の向上と診療連携体制の構築のため、地域で遺伝医療に携わる医療関係者の連携懇談会を設立し、情報共有や医療連携の円滑化を図った。患者・家族への情報提供、啓発、支援を目的とした市民公開講座として「患者・家族勉強会をMENについては松本市、大阪市、札幌市に、VHL病については神戸市、札幌市(MENVHL合同)で開催した。これによりVHL病とMENの診断、治療、QOLの改善が進むことが期待された。

### 研究分担者

#### 櫻井 晃洋

札幌医科大学医学部遺伝医学 教授

#### 福嶋 義光

信州大学医学部遺伝医学・予防医学 教授

#### 鈴木 真一

福島県立医科大学医学部甲状腺内分泌学  
教授

#### 内野 真也

医療法人野口記念会野口病院 外科部長

#### 小杉 真司

京都大学大学院医学研究科健康管理学  
教授

#### 岡本 高宏

東京女子医科大学内分泌外科 教授

#### 今井 常夫

愛知医科大学乳腺・内分泌外科 教授

#### 篠原 信雄

北海道大学大学院医学研究科腎泌尿器外科  
教授

#### 矢尾 正祐

横浜市立大学大学院医学研究科  
泌尿器分子遺伝学 教授

#### 菅野 洋

横浜市立大学医学部脳神経外科  
客員准教授

#### 實金 清博

北海道大学大学院医学研究科脳神経外科  
教授

#### 西川 亮

埼玉医科大学国際医療センター脳神経外科  
教授

#### 夏目 敦至

名古屋大学大学院医学系研究科脳神経病態  
制御学講座脳神経外科 准教授

#### 倉津 純一

熊本大学大学院医学薬学研究部先端生命医  
療科学部門脳・神経科学講座脳神経外科学  
分野 教授

**米谷 新**

埼玉医科大学眼科 教授

**福島 教樹**

高知大学教育研究部医療学系眼科学  
教授

**石田 晋**

北海道大学大学院医学研究科眼科学分野  
教授

**西森 功**

西森医院 院長

**伊藤 鉄英**

九州大学大学院医学研究院病態制御内科  
准教授

**田村 和朗**

近畿大学理工学部生命科学科遺伝医学  
教授

**長谷川幸延**

慶應義塾大学医学部小児科学  
教授

**齊藤 延人**

東京大学医学部脳神経外科学教室  
教授

**中村英二郎**

京都大学大学院医学研究科メディカル  
イノベーションセンター 特定准教授

**A . 研究目的**

国内に多数存在する希少難治性疾患の診断治療体制の確立は喫緊の課題である。フォン・ヒッペル・リンドウ病(VHL病)は優性遺伝性希少難治疾患で幼児期より一生涯で腎腫瘍、副腎褐色細胞腫、膵神経内分泌腫瘍と中枢神経系に腫瘍・嚢胞を発症し、治療により患者QOLを低下させる。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。

VHL病、MENはともに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化する機序についてはいまだ不明な点が多い。現在、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。希少疾患で

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。

このようにVHL病、MENはともに遺伝性疾患であり、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。このようにVHL病、MENでは共通した複数臓器にいくつかの腫瘍が発症するが、両疾患固有の特徴的な問題点が多くある。

本研究の目的は、実態把握ならびに診断・治療の標準化を実現し、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、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。

これまでに、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、全国レベルでの診

療ネットワーク体制の整備、患者・家族に対する支援と情報提供の体制の構築、患者の生体試料を収集する体制の構築と細胞株樹立や組織バンクの構築に取り組んできた。本研究では、こうしたこれまでの実績をもとに、患者の健康状態をより客観的に評価し、有効かつ効率的な診療を可能にする重症度分類の作成、遺伝子解析の継続と、データベースのさらなる充実、患者・家族さらには社会に向けた本症の啓発と知識の向上をめざした勉強会の開催に取り組んだ。本年では具体的には発症臓器や診療指針で共通の特徴を持ち複数臓器に多彩な病態を示す VHL 病、MEN において診断基準や重症度分類、診療ガイドラインを作成・改良し、一般医療者・市民に対してこれらの普及活動を行い、難治性疾患 VHL 病、MEN の医療水準の向上に貢献すること念頭に置き研究を遂行した。

## B . 研究方法

次に述べる内容で研究を遂行した。

重症度分類の作成・公開・改訂

- 1) VHL 病：日本人患者の臨床像の解析結果を踏まえ、日本の医療体制に則した診断治療指針、重症度、治療アルゴリズムをできる範囲内で改訂した。その結果をホームページに公開して意見聴取を行った。
- 2) MEN：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重症度分類を作成するため、まず原案を研究班の全員で作成し、さらに模擬患者を用いた試験評価を行った。さらに日本内分泌学会および日本内分泌外科

学会の評価部会による査読を受けて 4 回にわたる修正を行った。

VHL 病では多くの難治例に対しての随時、遺伝相談、診療と経過観察を行った。

VHL 病、MEN とともに継続してすでに構築している日本人患者の遺伝子変異データベースを更新・充実させるため、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 法による検索も行った。患者の各疾患の発症情報を収集しデータベース構築を続行した。

MEN では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継続している。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ている。

また、MEN については登録データの解析として、本研究および先行研究で構築した MEN1 患者データベースを用い、病変の性差について検討した。登録された臨床データを用い、MEN1 各病変の有病率、診断時年齢、随伴症状などを男女別に解析し性差の有無を検討した。有意差の判定は Mann-Whitney-Wilcoxon test、 $\chi^2$ -square test、Fisher's exact を適宜用い、 $P < 0.05$  を有意差ありと定義した。

VHL 病、MEN などの遺伝性疾患の理解度・認知度を高めるための患者さんを対象として市民公開講座を開催した。

(倫理面への配慮) 遺伝子診断は、学内倫理委員会の許可を得て行った。

## C. 研究結果

### VHL 病について

(1)-1 腎腫瘍、褐色細胞腫、膵神経内分泌腫瘍で診断基準・診療ガイドライン及び鑑別疾患を追加した。また、(1)-2 内耳リンパ嚢腫の診療ガイドラインを改定した。さらに、重症度分類の一部を改定した。これらの改定については VHL 病担当班員全員の合議のもとに行い完成させたこの 2 項について記載する。

VHL 病で発症する腫瘍(腎腫瘍、膵神経内分泌腫瘍など)は論文などでは癌としての性質持つこと記載がされている。しかし、臨床的にはすべての腫瘍・嚢胞が 3~70 歳代で発症し緩徐に進行し、長期の経過観察中、ほとんどが良性の性質を示す。我々の過去に行った疫学調査の結果では腫瘍の発見が遅れて進行した患者の一部で悪性腫瘍としての特徴を示す例以外ではほとんどが良性の経過を示す。実際に悪性化して転移するものは、腎腫瘍(頻度 6%)、膵腫瘍(同 1%)、褐色細胞腫(同 1%)である。そのため、診断基準、診療ガイドライン重症度分類について癌という記述はすべて腫瘍という記述に変更した。

#### 1. 診療ガイドラインの主な変更点(資料 1)

過去の疫学調査から、VHL 病における腫瘍が転移などの癌の特徴を示すことが非常に少ないため、癌に関連する記載のある箇所を削除した。

「A. 発症する腫瘍とその特徴」の部分では「中枢神経系(脳脊髄)血管芽腫、網膜血管(芽)腫、内耳リンパ嚢腫、膵嚢胞、膵神経内分泌腫瘍、腎嚢胞、腎腫瘍、褐色細胞腫、精巣上体嚢腫、子宮広間膜嚢腫などが発症する。表 1 に海外、主に米国での発症年齢と発症頻度を示す。発症する腫瘍はどれも多発性で再発性、若年発症という特徴をもっている。典型は中枢神経系血管芽腫であり多発性、再発性で神経症状を示し、患者の QOL の著しい低下を起こす。腎腫瘍と膵神経内分泌腫瘍は、多発性かつ再発性である。本邦における各腫瘍と嚢胞の発症頻度と患者数は詳細な調査結果がないため不明である。」とした。

「B. 臨床診断基準」の部分では臨床診断基準の部分で「癌」の記載を「腫瘍」と変更し、診断基準の変更を行い、「内耳リンパ嚢腫」の記載を追加した。

「VHL 病の家族歴が明らかである場合：網膜血管腫、中枢神経系血管芽腫、内耳リンパ嚢腫、腎腫瘍、褐色細胞腫、膵臓の病気(膵嚢胞・膵神経内分泌腫瘍)、精巣上体嚢胞腺腫があることが診断されている。

VHL 病の家族歴がはっきりしない場合：

1. 中枢神経系血管芽腫あるいは網膜血管腫を複数個(2 個以上)発症
2. 中枢神経系血管芽腫または網膜血管腫と以下に述べる病気がある
  - a. 腎腫瘍
  - b. 褐色細胞腫
  - c. 膵臓の病気  
(膵嚢胞・膵神経内分泌腫瘍)
  - d. 精巣上体嚢胞腺腫
  - e. 内耳リンパ嚢腫

のように腎癌から腎腫瘍にと変更し、e として内耳リンパ嚢腫を基準の一項目として

追加した。

「C. 各腫瘍の経過観察と治療ガイドライン」の部分では、中枢神経系血管芽腫、褐色細胞腫の項では大きな変更点はなかったが、内耳リンパ嚢腫、腎腫瘍、腓神経内分泌腫瘍の経過観察と治療ガイドラインのいくつか変更があり、赤字である主に「癌」という記述の部分で「腫瘍」に変更した。また、腫瘍を対象にした治療の際の「凍結療法」と「経皮的ラジオ波焼灼術（RFA）」について健康保険の扱いの変更があったため記述を変更した。その結果下記の記載のような文面となった。これらは腎腫瘍の治療内容の進歩にも対応したものである。

#### (1)-2 「内耳リンパ嚢腫」の診療ガイドラインの改定ポイント

<要約>では下線の部分が改定したところであるが、「経過観察」の開始年齢と間隔を加筆し、検査に聴力検査を加えた。「診断と治療」では、診断に関して前のガイドラインでは記載がなかったので、加筆した。これらの改定ポイントに関しては、以下の<解説>に詳しく記載した。これらは主に文献<sup>25、27、28</sup>に拠った。内耳リンパ嚢腫の治療ガイドラインは、世界的にはデンマークから Binderup らが発表されているもの（文献<sup>25</sup>）が、最も充実している。今回の改定では、Binderup と実際に連絡を取って内耳リンパ嚢腫のガイドラインに関して、意見を伺い参考とした。また、今回の改定では、前のガイドラインにはなかったフローチャートも加えた。

<要約>（下線の部分は改定箇所）

・経過観察：11歳から2年毎に中枢神経系血管芽腫スクリーニングと同時にMRIと聴力検査にて診断する。

・診断と治療：診断は、症状・聴力検査・画像診断(MRI、CT)によって行われ、発見された場合は聴力低下に注意しながら積極的に手術を行う。

<解説>の要点

#### 1. 経過観察

VHL病に伴う内耳リンパ嚢腫は、VHL病患者の11～16%に発症することが報告され<sup>23-25</sup>、内耳リンパ嚢腫全体の5～15%はVHL病に伴う<sup>25</sup>。VHL病の場合、内耳リンパ嚢腫の発症時期は、11～63歳（平均22歳）であり、<sup>24、26</sup>、このスクリーニングは、11歳から2年毎に中枢神経系血管芽腫のスクリーニングと同時に聴力検査（audiometry）とMRIを行う<sup>3</sup>。内耳リンパ嚢腫が認められれば積極的な手術が薦められる<sup>27-29</sup>。手術後腫瘍が残存している場合は再手術か、放射線治療を行い、半年～1年毎に聴力検査、MRI、CTにてフォローアップを行う。片側の内耳リンパ嚢腫を伴うVHL病患者の約30%は対側にも発症するため<sup>29</sup>、対側も含め1年毎にMRI、聴力検査にて経過観察する。

#### 2. 診断と治療

内耳リンパ嚢腫の診断は、臨床症状、画像診断、聴力検査（audiometry）により行う。臨床症状は、聴力低下（95%）、耳鳴（92%）、眩暈（62%）、耳閉感（29%）、顔面神経麻痺（8%）である<sup>29</sup>。画像診断では描出されない微小な内耳リンパ嚢腫も存在するが<sup>30</sup>、内耳リンパ嚢腫が画像診断で描出されている場合は、MRI で造影病変として描出される（100%）、微小な内耳リンパ嚢腫はMRIのFlair像で膜迷路内の血腫を示唆する高信号として描出される（38%）<sup>28</sup>。高解像度CTでは内リンパ管の骨融解像として描出される<sup>27</sup>。聴力検査では、段階的（43%）または

急速進行性の聴力低下(43%)を認め、緩徐進行性の聴力低下(14%)は少ない<sup>29)</sup>。早期の内耳リンパ嚢腫では、比較的低音域から聴力が障害される傾向がある<sup>29, 30)</sup>。

内耳リンパ嚢腫の治療は、原則として外科的切除であり<sup>27-29)</sup>。発見されたら聴覚を温存するために治療を早期に計画する<sup>27, 29)</sup>。手術方法は、多くの場合後迷路錐体切除法により行われるが<sup>27, 28)</sup>、別の手術アプローチで行われる場合もある<sup>28)</sup>。腫瘍が内耳リンパ嚢内に留まっていれば聴力の温存が可能である<sup>27)</sup>。易出血性で大きな腫瘍では術前に塞栓術が有効である<sup>28)</sup>。術後の症状では、聴力は術後97%で不変か改善し、低下は3%。眩暈は術後86%で消失し、14%で改善。耳鳴は、術後96%で消失、4%では不変。顔面神経麻痺は術後75%で改善、25%では不変<sup>28)</sup>。放射線治療は腫瘍が残存した場合に行われることがあり、有用性が示唆される<sup>28)</sup>。フローチャート参照していただきたい。

23. Choo D, et al. J Neurosurg. 2004 ; 100 : 480-7.

24. Manski TJ, et al. JAMA. 1997 ; 277 : 1461-6.

25. Binderup ML, et al. 3rd edition. Dan Med J. 2013, 60: B4763.

26. Lonser RR, et al. Lancet. 2003 ; 361 : 2059-67.

27. Kim HJ, et al. J Neurosurg. 2005 ; 102 : 503-12.

28. Kim HJ, et al. Laryngoscope. 2013; 123: 477-83.

29. Lonser RR, et al. N Engl J Med. 2004 ; 350 : 2481-6.

30. Binderup ML, et al. Int J Audiol. 2013; 52:771-5.

## 2. 重症度分類についての変更点(資料2)

今回の検討結果を踏襲して「癌」を「腫瘍」と記載を変更し、腎腫瘍、副腎褐色細胞腫と腓神経内分泌腫瘍にて遠隔転移を起こすことはまれなため、遠隔転移に関する記述を削除した。この結果で、担当医師、患者にも受け入れやすい内容となっている。

これらの変更により、患者は多くの腫瘍は長期経過ではほとんどが良性の経過をとることが理解でき、経済的にも精神的な負担からある程度は解放されると考えられた。医師にとっても腫瘍を発見しても即座に対応するのではなくある程度の大きさまでは悪性化はないことが理解できるため経過観察が容易であることが考えられた。

### (1)-3 改定診断基準治療指針・重症度分類に一般医師・患者から意見聴取を行った。

高知大学医学部泌尿器科学教室のホームページと患者会ホームページに link させて今回変更した診断基準治療指針・重症度分類を呈示して患者会、一般医師に対して下記のように意見の聴取を行った。しかし、特に反対意見はなかった。そのため、今回のものを採用した。

### (1)-4 VHL 病の市民公開講座開催

1. 平成26年11月30日に患者会ほっとChain とともに患者会のメンバーを対象としてVHL 病の市民公開講座を開催した(資料3)

市民公開講座内で意見交換の場を設けて、患者医師が一体ととなつて、病気の説明や困難な点、克服方法や peer counselling の重要性などを説明し、話し合った。

2. 平成27年2月15日に北海道地区で、

北海道大学遺伝診療部、札幌医科大学遺伝学教室、高知大学泌尿器科(臨床遺伝診療部)の合同で VHL 病及び MEN との合同で市民公開講座を企画し開催した。プログラムは資料のようになっている。発表者は中村英二郎氏、櫻井晃洋氏、篠原信雄氏などであった(資料4)。

(1)-6 新聞社からの協力により VHL 病の病態や患者の実態について記事として掲載し国内での啓発、普及を行う(資料5)。

読売新聞社の科学部担当記者から取材を受けて VHL 病の特徴を説明した。また、幼小児期発症して一生涯、発症する難病としての特徴を分かりやすく説明し、難病に値する疾患であることご理解いただいた。その結果、記事として関西版で読売新聞の記事として掲載されることとなった。しかし、癌であるというイメージが記事内容には残され、このことは非常に残念であった。

## MEN について

重症度分類の作成・公開・改訂

最終的に確定した MEN1 および MEN2 の重症度分類を(資料7)に示す。本重症度分類は多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアムホームページ(<http://men-net.org>)および日本内分泌学会ホームページ(<http://square.umin.ac.jp/endocrine/>)に公開した。

患者の重症度評価は3つのステップで行う。ステップ1では個々の病変について発症の有無と治療の要否、日常生活への影響をもとに「未発症」から「日常・社会生活に高度の支障がある」までの5段階に分類してスコアを付ける。「支障」の程度の客観的評価には、Karnofsky Performance Status Scale を用いる。また MEN2 では腫瘍以外に

も粘膜神経腫による整容上の問題や消化管機能障害も独立した病変として評価できるようにしている。ステップ2では個々の病変のスコアを遠隔転移の有無も加味してチャートに記載し、これをもとにステップ3で重症度グレードを判定する。グレードは発症前診断で診断されたすべてが未発症の変異保有者をグレードIとし、最重症群をグレードVIとして、全体を6段階に分類する。

遺伝学的検査と機能解析の実施

遺伝子解析の継続により、新たな変異を同定した。髄様癌を発症した67歳女性患者に MEN2 を疑って RET 遺伝子解析を行ったところ、p.Y806C(c.2417A>G)変異をヘテロで認めた。Y806C 変異と V804M 変異が同一アレル上に存在することによって MEN2B の原因となることが報告されており、米国の診療ガイドラインでも最高リスク群に分類されている。一方 Y806C 単独で発症した甲状腺髄様癌は報告されておらず、この変異はユタ大学のデータベースでは benign、NCBI の ClinVar では benign/likely benign と判断されている。しかしながら Y806 は Ret タンパクの自己リン酸化部位であり、キナーゼ活性のバンダニブ抵抗性に関与することが報告されているなど、タンパクの機能に重要な部位であり、変異が単独で甲状腺髄様癌を発生させる可能性も十分考えられる。Y806C 以外の変異が存在していないか確認するため、既知の変異存在部位以外も含めたシーケンス解析を行ったが他の変異は同定できなかった。本例の血縁者に対する遺伝カウンセリングを進めるには、今回の変異の病原性についてさらに検索する必要がある。



## 登録データの解析

MEN1 患者の内訳は男性 42.7%、女性 57.3%だった。家族歴、MEN1 遺伝子変異の有無に性差はなかった。MEN1 各病変のうち女性が男性より有病率が高かったのは下垂体腺腫 (40.8% < 53.5%、 $P=0.003$ )と副甲状腺機能亢進症 (87.8% < 93.9%、 $P=0.013$ )で、男性で有病率が高かったのは胸腺神経内分泌腫瘍 (7.6% > 3.2%、 $P=0.03$ )だった。発端者・非発端者別に性差解析すると下垂体腫瘍の有病率の性差は発端者では見られず、非発端者のみで見られた。副甲状腺機能亢進症診断時の随伴症状で性差があったのは尿路結石 (28.2% > 19.2%、 $P=0.019$ )と消化性潰瘍 (19.6% > 11.0%、 $P=0.007$ )で男性に多かったが、それらの症状出現時から副甲状腺機能亢進症診断までの期間に性差は見られなかった。下垂体腫瘍診断時の随伴症状で性差があったのは視野障害 (11.3% > 3.3%、 $P=0.006$ )で男性に多く、女性特有の無月経は女性の 17.1%に見られた。各病変の診断時年齢の比較では、MEN1、下垂体腫瘍、副甲状腺機能亢進症、胸腺神経内分泌腫瘍の診断時年齢は女性の方が有意に高かった。さらに発端者・非発端者別に解析すると、非発端者でのみ MEN1、副甲状腺機能亢進症の診断時年齢が女性で高い結果だった。

これらの性差には、受療行動や家族スクリーニングの際に性差が存在する可能性も示唆された。これらの性差が認識され診療に活かされることで、MEN1 診断率の向上とより早期の診断に寄与することが期待される。

## 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。今年度は大阪市および札幌市で患者・家族向けの勉強会やシンポジウムを開催した(資料7)。

## D. 考察

### VHL 病(執印分)

本年の研究では、VHL 病で発症する腫瘍(腎腫瘍、膵神経内分泌腫瘍など)では多くの論文で癌としての性質持つこと記載がされている。これらの点が家族性腫瘍性疾患で問題視されることがある。しかし、我々が過去に行った疫学調査の結果では、ほとんどの腫瘍や合併する嚢胞が長期間の経過観察で良性の特徴を示し、他臓器転移、リンパ節転移などをきたすことはほとんどない。腫瘍の発見が遅れて進行した患者の一部で悪性腫瘍としての特徴を示すが、それ以外ではほとんどが良性の経過を示す。特に診療ガイドラインを公開してからはそのような症例はほとんど見られなくなった。そのため、疫学調査でも実際に悪性化して転移するものは、腎腫瘍(頻度6%)、膵腫瘍(同1%)、褐色細胞腫(同1%)である。そのため、診断基準、診療ガイドライン・重症度分類について「癌」という記述はすべて「腫瘍」という記述に変更した。また、癌を示唆する内容も削除した。これらの変更により、患者は多くの腫瘍は長期経過ではほとんどが良性の経過をとることが理解でき、精神的な負担からある程度は解放されることとなったと考えられた。医師にとっても腫瘍を発見しても、常に即座に治療の対応するのではなく定期的な経過観察によりある大きさまでは悪性化はなないことが理解できるため、負担が少なくなり経過観察が容易であることが考えられた。これ

らの変更点については患者団体や医師に意見を聞く形をとったが、特に問題点を指摘されることはなかった。

内耳リンパ嚢腫では経過観察開始年齢や観察の内容で不十分な点があったため最新の物に変更した。腎腫瘍においても、健康保険が認可された治療法が変更されたためラジオ波焼灼よりは、凍結療法などの記載を優先した内容に変更した。

市民公開講座という形で行った患者さん対象の会は、2014年11月に神戸で行い、例年通り、20家族程度の参加があった。また、2015年2月には、MENと合同で北海道地区でも市民公開講座という形で疾患の病態の説明会を行った。

VHL病の患者データベースは前年に続けて定期的に更新しているが、個人情報の問題があり、今回詳細な内容の提示は行わない。

希少性難治疾患では診療ガイドラインを作成して呈示し、適宜改良することは診療内容を一般医師に普及させるためには重要なことである。また、同時に研究班がその類するものを組織して診断、治療や経過観察についての詳細なコンセンサスを異なった分野の医師で協調して理解し、一般医に提示できる状況にすることも重要である。さらに遺伝子診断とデータベースの作成も継続する必要がある。さらに希少性であるため、患者団体にも働きかけて常に理解と普及を図ることが必要である。これらの活動を常時継続させることが希少な遺伝性難治疾患であるVHL病などの疾患では常に行うべき事柄と考えられる。今回、VHL病、MENともに難病指定から外れたがこれらの活動は何らかの形で継続していく所存である。

MEN（櫻井分）

MENは多彩な病変を同時性・異時性に発症するため、患者の臨床像は個人差が大きく、療養の負担や生活への影響も患者ごとに大きく異なる。また、ひとりの患者の診療に多領域の医師や医療スタッフが関与する必要があり、患者の状態を客観的に評価する方法と、それを共有するための体制が必要である。研究分担者らは、本症の診療の向上をめざして国内の患者データを収集・解析し、それをもとに診断基準や診断アルゴリズムの作成を行い、これらをホームページや書籍を通じて公開してきたが、今回は患者の個別評価を目的としたMEN1およびMEN2の重症度分類を作成した。こうした評価ツールは国内外を問わず過去には存在せず、本重症度分類は診療の標準化や質の向上に貢献できると期待される。

本研究班による活動の基本にある理念は「ネットワーク」である。希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、そして今年度は重症度分類を作成した。「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、北海道ではほぼ完成している。「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。また、変異陰性症例を対象とした全ゲノム解析による新規原因遺伝子探索もすでに開始している。「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

VHL 病と MEN は、副腎褐色細胞腫などの多種の腫瘍を発症する優性遺伝性の希少な難治性疾患である。長期予後が悪く患者の QOL は著しく低下する。医療者の本疾患への認識は低く患者は適切な診断治療を受けていない。本研究では生活基盤と医療水準の向上を目的とし、本研究班では日本内分泌学会、日本内分泌外科学会をはじめとした関連学会の支援を受け、科学的根拠に基づいた診療指針や重症度分類の作成を行った。さらに本症の啓発を目的としたシンポジウムの開催や、患者及び市民を対象にして市民公開講座を開催した。いずれについても順調に遂行できた。今回、VHL 病、MEN とともに癌が主体のあるという観点から難病認定

は受けなかったが、癌としての特徴を示すものは患者全体では数%と少数であるので、その旨が理解されることにより難病としての認定されるを強く望む。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。これらの努力により 2 疾患が国内で理解を得て認知されて患者予後が改善され、日常生活がおくれることを期待したい。

## F. 健康危険情報 該当なし

## G. 研究発表

論文発表

外国語論文

1. Yamazaki M, Hanamura T, Ito K-i, Uchino S, Sakurai A, Komatsu M: A newly identified missense mutation in RET codon 666 is associated with the development of medullary thyroid carcinoma. *Endocr J* 61: 1141-1144, 2014.
2. Kase S, Ishida S. Retinal capillary hemangioma in von hippel-lindau disease: current concept, diagnosis and managements. *J Transl Med Epidemiol* 2: 1010, 2014
3. Kanno H, Kobayashi N, Nakanowatari S: Pathological and clinical features and management of central nervous system hemangioblastomas in von hippel-lindau disease. *JKCVHL (Journal of Kidney Cancer and VHL)* 1(4):46-55, 2014.
4. Shinohara N, Shuin T:

Clinicopathological Features and Prognosis of Renal Cell Carcinoma in Japanese Patients with von Hippel-Lindau Disease. J Transl Med Epidemiol 2(1): 1017, 2014.

#### 日本語論文

1. 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,内野眞也,櫻井晃洋,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.
2. 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.
3. 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.
4. 櫻井晃洋: MEN1 における膵 NET の診断と治療. 胆と膵 35: 663-668,2014.
5. 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症. BIO Clinica 29: 961-965,2014.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 菅野 洋: フォン・ヒッペル・リンドウ (von Hippel-Lindau)病. 別刷

日本臨床 新領域症候群シリーズ No.28 神経症候群(第2版) . 28: 547-552, 2014.

11. 菅野 洋: von Hippel-Lindau 病, 別刷 日本臨床 新領域別症候群シリーズ No.29 神経症候群(第2版) 29: 766-769, 2014
12. 高柳俊作、武笠晃丈、中富浩文、齊藤延人, von Hippel-Lindau 病 Clinical Neuroscience 33:463-466, 2015
13. 田村和朗: 家族性腫瘍セミナーの歩み. 家族性腫瘍 15(1): 17-19, 2015.
14. 田村和朗: 遺伝性腫瘍について. 看護技術 60(14): 1398-1409, 2014.
15. 田村和朗: 家族性腫瘍の遺伝子診断. BIO Clinica 29(10), 951-955, 2014.
16. 室伏善照, 木我敬太, 中村英二郎 【広く嚢胞性腎疾患を捉える】 von Hippel-Lindau 病, 腎と透析 77:770-773, 2014.

#### 著書

1. 田村和朗: 家族性腫瘍. 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, pp45-48, 2015. (分担執筆 2015年3月2日刊)
2. 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. 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. (株)技術情報協会, 東京, pp308-315, 2015. (分担執筆 2015年1月30日刊)

#### 学会発表

1. Katai M, Yanagibori R, Horiuchi K, Midorikawa S, Yamazaki M, Okamoto T, Sakurai A: Gender-related

- differences in MEN1 lesion: analysis of 560 cases from the database of the MEN Consortium of Japan. 14th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia and other rare endocrine tumors Vienna, Austria, September 25-27, 2014.
2. Eijiro Nakamura, Development of new experimental models for VHL disease by using patient derived iPS cells. 11th International VHL Symposium Madrid 24 October, 2014
  3. Kanno H, Nakanowatari S: Therapeutic strategies for central nervous system hemangioblastomas in von Hippel-Lindau disease. 11 th International VHL Symposium, Madrid, 2014 年 10 月
  4. Yao M, Kondo K, Makiyama K, Furuya M, Nakaigawa N, Kubota Y, Hereditary renal cancer syndromes: Molecular genetic study and management in Yokohama City University, National University of Singapore (NUS)-Kanagawa Joint symposium on Urology, 2015/1/19, Singapore.
  5. 山崎雅則, 堀内喜代美, 鈴木眞一, 小杉眞司, 岡本高宏, 今井常夫, 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症 1 型 (MEN1) の早期診断と MEN1 関連副腎腫瘍との関連性. 第 87 回日本内分泌学会学術総会 福岡, 2014 年 4 月 24-26 日
  6. 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, 中村勝哉, 香取久之, 古庄知己, 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 3 報). 第 38 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 東大阪, 2014 年 6 月 27-29 日
  7. 推井大雄, 出村孝義, 下田直彦, 日岡隆矢, 後藤田裕子, 前川尚志, 笹野公伸, 櫻井晃洋, 紅粉睦男, 松本啓, 工藤ひとみ, 井川裕之, 吉田慧, 森孝之, 関口雅友: 高血糖を契機に発見された paraganglioma の 1 例. 第 24 回臨床内分泌代謝 Update さいたま, 2014 年 11 月 28-29 日
  8. Eijiro Nakamura, Yoshiteru Murofushi, Keiko Imamura, Akira Niwa, Aiko Sugiyama, Kazuo Kinoshita, Ryuichiro Arakaki, Noboru Shibasaki, Toshinari Yamasaki, Tomomi Kamba, Megumu Saito, Haruhisa Inoue, and Osamu Ogawa, Development of new therapeutic strategy for VHL hereditary cancer disease by using patient-derived iPS cells. 第 73 回日本癌学会, パシフィコ横浜, 2014 年 9 月 26 日
  9. 矢尾正祐, 中井川昇, 榎山和秀, 近藤慶一, 古屋充子, 浜之上はるか. 遺伝性腎がん症候群の遺伝子診断と診療の現状. 第 79 回日本泌尿器科学会東部総会, 2014 年 10 月 13 日, 横浜市
  10. 高柳俊作, 中富浩文, 花北俊哉, 武笠晃丈, 齊藤延人. VHL 病に伴う中枢神経系病変の治療戦略 - 病変局在と術前後 mRS 変化の相関関係 - 第 19 回日本脳腫瘍の外科学会, 東京, 2014.09.13
  11. 高柳俊作, 武笠晃丈, 中富浩文, 齊藤延人. VHL 病におけるゲノム医療の展開.

日本脳神経外科学会第 73 回学術総会,  
東京, 2014. 10. 11

12. 高柳俊作, 武笠晃丈, 中富浩文, 齊藤延人, 後藤順, 辻省次. 家族性腫瘍疾患 VHL 病に対するゲノム医療の展開 日本人類遺伝学会第 59 回大会, 東京, 2014. 11. 21

13. 高柳俊作, 武笠晃丈, 中富浩文, 齊藤延人. 中枢神経系血管芽腫に対するゲノム医療体制の構築. 第 32 回日本脳腫瘍学会学術集会, 浦安, 2014. 11. 30

14. 田村和朗: がん診療における Genetics の視点. 第 13 回婦人科悪性腫瘍研究

機構 (JGOG) 年次会議 (総会) 倫理セミナー. 東京 (コクヨホール), 2014. 12. 5,

## **I . 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)**

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし
3. その他 該当なし