

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

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 櫻井 晃洋

平成25(2013)年3月

研究報告書目次

I. 研究班構成員名簿	1
II. 総括研究報告	X
多発性内分泌腫瘍症 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成 櫻井 晃洋	X
参考資料	X
1. 第1回班会議議事録	X
2. MEN診断アルゴリズム(案)	X
3. MEN診療ガイドブック(仮)構成	X
4. 患者会勉強会資料	X
III. 分担研究報告	X
1. MEN2の褐色細胞腫の臨床像に関する研究 今井 常夫	X
2. MEN1の膵消化管内分泌腫瘍の診療指針作成に関する研究 今村 正之	X
3. MENの遺伝子解析に関する研究 内野 眞也	X
4. MEN1に伴う胸腺神経内分泌腫瘍の特徴に関する研究 岡本 高宏	X
5. 遺伝子変異陰性のMEN1患者の臨床的特徴 梶 博史	X
6. MEN1のインスリノーマの臨床診断と治療に関する研究 河本 泉	X
7. MEN1遺伝子変異と臨床像に関する研究 小杉 眞司	X
8. MENの診断アルゴリズム作成に関する研究 清水一雄	X
9. MEN1患者の診断契機に関する研究 鈴木 眞一	X
10. 地域における遺伝性腫瘍診療体制構築に関する研究 花崎 和弘	X
11. 患者が求める支援に関する調査研究 福島 義光	X
12. 機能の不明なMEN1ミスセンス変異の機能解析に関する研究 宮内 昭	X
13. MEN患者の支援の医療の質向上を目指した患者手帳作成に関する研究 山田 正信	X

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

x

V. 研究成果の刊行物・別刷

研究班構成員名簿

平成23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
主任研究者	櫻井 晃洋	信州大学医学部 遺伝医学・予防医学	准教授
研究分担者	今井 常夫	名古屋大学 乳腺・内分泌外科	講師
	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
	鈴木 眞一	福島県立医科大学 乳腺・内分泌・甲状腺外科	教授
研究協力者	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	助教
	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	信州大学医学部附属病院 糖尿病・内分泌代謝内科	助教

厚生労働科学研究費補助金

総括研究報告書

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
総括研究報告書

研究代表者 櫻井 晃洋 信州大学医学部遺伝医学・予防医学講座 准教授

研究要旨：多発性内分泌腫瘍症（MEN）に関するこれまでの診療実態把握の結果をもとに，わが国の医療体制の実情と患者の臨床像に即した標準的医療を提示することを目的とし，以下の研究活動を行った．

- 患者データバンクの構築と解析：関連学会の協力のもと，国内の医療者から得た多くの登録症例について，その臨床的特性について解析を進めた．
- 診療実態調査：現在のMEN診療の実際や問題点・課題を質問紙により調査した．
- 遺伝学的検査：国内の変異データベース構築を目標にMEN1およびMEN2の原因遺伝子であるMEN1とRETについて，積極的に解析を進めた．
- 診療指針の作成：臨床現場での利便性を重視し，本症の診療指針を簡便なアルゴリズムの形で作成した．
- 情報ネットワーク構築：ホームページを整備するとともに，医療関係者がメール上で情報交換や討論ができるメーリングサイトを構築した．
- 啓発活動：患者・家族会と合同で医療関係者，患者・家族，さらに一般市民を対象とした公開シンポジウムを開催した．
- 患者・家族支援，患者会との連携：患者・家族が求める支援について，患者と配偶者を対象とした調査を行った．

研究分担者

今井 常夫	名古屋大学医学部 乳腺・内分泌外科	講師
今村 正之	関西電力病院	学術顧問
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
梶 博史	近畿大学医学部 再生機能医学講座	教授
河本 泉	大阪府済生会野江病院 外科	部長補佐
小杉 眞司	京都大学大学院医学研究科 健康管理学	教授
清水 一雄	日本医科大学 外科学	教授
鈴木 眞一	福島県立医科大学 乳腺・内分泌・甲状腺外科	教授
花崎 和弘	高知大学教育研究部医療学系臨床医学部門 外科1	教授
福嶋 義光	信州大学医学部 遺伝医学・予防医学	教授
宮内 昭	神甲会隈病院	院長
山田 正信	群馬大学医学部附属病院 病態制御内科学	講師

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見出し、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。

以上の課題を解決するため、本研究班は本症の国内における診療実態を明らかにし、標準的な診療法を提案すること、医療者や一般市民に対して本症の認識を高めるための啓発活動を行うこと、患者・家族への支援体制を構築すること、を目的として活動を行った。

B. 研究方法

1) 患者データベースの構築と解析

日本人 MEN 患者の診療実態や臨床経過を明らかにするため、日本内分泌学会、日本甲状腺外科学会、日本内分泌外科学会の協力を得て会員に症例調査票を送付した。一次調査では患者診療経験の有無とその人数の報告を依頼した。また研究班のホームページにも症例登録エリアを設置し、症例を経験した場合の報告を依頼した。報告は研究代表者が管理し、症例ありの報告があった場合には事務局で患者ごとに匿名符号を付与した上で詳細な臨床情報を報告する二次調査票を報告人数分送付し、記載後の返送を依頼した。記入項目はMEN1では256、MEN2は171にのぼる。送付された臨床情報は本研究班員が分担して解析にあたった。

2) 診療実態調査

MEN の国内の診療体制の整備にあたっては、現在の診療現場が直面している問題点を明らかにする必要がある。この目的で、1)で患者を登録した

医師のうち本研究班に参加していない医師を対象に、現在の診療の実際や問題点・課題を質問紙により調査した。

3) 遺伝学的検査

国内の変異データベース構築を目標に MEN1 および MEN2 の原因遺伝子である *MEN1* と *RET* について、積極的に解析を進めた。具体的には新規患者や血縁者があった場合、研究代表者が管理するデータベースに登録し、匿名符号を付与した上で検体のシーケンス解析を行った。MEN1 については、変異陰性例は自動的に MLPA 解析を行い、欠失がない場合はさらに CDK インヒビター遺伝子を解析した。また病的意義の不明な未報の *MEN1* ミスセンス変異が同定された場合には、タンパク安定性試験によって病的意義の判定を行った。

4) 診療指針の作成

診療指針にはさまざまな形態が考えられるが、これまでに登録された症例の解析では症状の出現から単一腫瘍の診断、さらに MEN の診断に至るまでに非常に長期間を要している例が多いことが判明している(投稿中)。このことは単一腫瘍が診断されながら、最終的に MEN の診断に至らないままになっている患者が多いことを示唆する。その原因としては初発病変が多岐にわたり、複数の診療科にまたがることから、診断プロセスが複雑になりがちな点が考えられる。こうした点に配慮し、かつ臨床現場での利便性を重視した結果、本症の診療指針は簡便なアルゴリズムの形態が最適であると判断してその作成に取り組んだ。研究班内に診療指針作成委員会を設け、文献検索は NPO 法人日本医学図書館協会に一括依頼した。検索データベースは Pub-Med および医中誌 WEB である。各委員はこの検索結果を参照し、さらに各自が二次情報源も含めたハンドサーチにて十分な検索を行った。

文献検索のリストからタイトルや要約を参照し、全文を読む必要があると思われる論文を抽出した。各論文に対する批判的吟味を統一した基準で行うため、委員会で独自に文献の批判的吟味シート (Critical Appraisal Sheet: CAS) を作成・配布した。

5) 情報ネットワーク構築

MEN に関する一般診療情報や新規知見、患者会情報などを発信するためのホームページを整備するとともに、そこに患者登録エリアや医療関係者がメール上で情報交換や討論ができるメーリングサイトを構築した。

6) 啓発活動

患者・家族会と合同で医療関係者，患者・家族，さらに一般市民を対象とした公開シンポジウムを開催した．

7) 患者・家族支援，患者会との連携

i. 患者・家族が求める支援についての調査

MEN 患者が診断時，あるいは療養時にどのような支援を求めているのかを明らかにするため，患者とその配偶者を対象としたアンケート調査を実施した．

ii. 患者会の国際交流支援

本研究班による患者・家族への継続的支援の成果として 2009 年に患者・家族会が結成された．会がさらに他団体との連携を深めていくための支援として，英国患者会との交流を企画した．

iii. 患者手帳の作成

診療に際して医療側が診療計画を立てやすく，かつ患者が自身の健康状態を理解できるような診療手帳を企画し，ワーキンググループで内容を検討した．

(倫理面への配慮)

臨床データの集積にあたっては個人情報の保護に最大限の配慮をする必要があり，データはすべて一定のルールのもとに各施設で匿名化したのちに研究代表者のもとに集約するように定めた．研究全体についてはその実施方法や情報管理法について信州大学医学部医倫理審査委員会による審査を受け，承認を得た．

C. 研究結果

1) 患者データバンクの構築と解析

関連学会および研究班ホームページの両者を通じて MEN1，MEN2 それぞれ 680 例，583 例の報告があった．同一患者の重複登録を回避するために，性別と生年月日が同一の個人データを抽出し，報告者に登録症例の異同の確認を依頼した．異同が確認できないデータ，現時点で異同に関する返答が得られていないデータについては，先に登録されたデータのみを解析し，後から登録されたデータは除外した．最終的に MEN1 で 560 例，MEN2 で 483 例について詳細な臨床情報の登録を完了した．海外のデータベースと比較しても症例数は MEN1，MEN2 でそれぞれ世界第 2 位，世界第 1 位であり，質量ともに世界で最も充実した MEN データベースを構築した．

発端者および散発例の診断時年齢，各病変の罹患頻度は海外の報告と比較して大きな差はなかつた．

しかし，MEN1 においては膵インスリン産生腫瘍が日本人患者では若年層に非常に高頻度に見られること（投稿中），海外では男性のみに発症すると言われている胸腺カルチノイドが日本人では 35% が女性であること（投稿中）など，新たな日本人患者の特徴が明らかとなった．こうした知見は海外の診療指針をそのまま日本人患者に適用できないことを示しており，後述の指針作成において重要な基礎資料となった．

2) 診療実態調査

これまでも稀少疾患に関する診療実態調査は多くの疾患で実施されているが，その回答者の多くは経験豊富な施設からのものが中心であった．しかし実際の患者は専門病院ではない一般医療機関で診療を受けていることが多い．今回の回答者はそういった医師の実情を反映している．MEN の診療にあたり，多くの医師は遺伝学的検査の話を自身で行っていたが，一方で遺伝学的検査の説明や家族への説明については時間の確保や専門知識の不十分さに悩んでいる医師が半数を超えていた．また診療においては診療の標準化がなされていない点を問題点としてあげる回答が最も多かった．

3) 遺伝学的検査

a. MEN1 では登録症例全体の 77.3% で遺伝子解析が施行されており，そのうち 81.3% で変異が同定されていた．変異陽性率は家族例で 91.1%，散発例では 42.9% であった．変異の種類としては塩基の小欠失が最も多く，これに小挿入とナンセンス変異を加えた truncating mutation が大部分を占めていた．本研究班で遺伝子を解析したのは 95 例あり，8 種類の未報の変異を同定した．病原性変異の不明なミスセンス変異については，研究協力者の国立がん研究センター塚田俊彦博士と共同で変異タンパクの安定性試験を行い，病原性を確定した（投稿中）．現在新規変異を含めた日本人患者の変異を総括しており（投稿準備中），論文報告するとともにその内容をホームページでも公開する予定である．

b. MEN2 では登録症例の 81.6% で解析が施行されており，ほぼ全例で変異が同定されていた．変異はすべてこれまでに報告されているものであり，海外でも最も頻度の高いコドン 634 のミスセンス変異が家系数でも患者数でも約半数を占めている．また RET では明瞭な遺伝型 - 表現型連関が知られているが，登録症例でもこれまで報告された連関に矛盾する症例や家系はみられなかつた．

た。本研究班では 57 例に対して遺伝子解析を行い、30 例で変異を同定した（投稿準備中）。

4) 診療指針作成

委員が必要としてリストアップした論文を集約し、最終的に英文 314 編、邦文 209 編を入手した。これらをすべて PDF 化してディスクにコピーし、本研究における指針作成資料としてのみ使用することを確認の上、構造化抄録作成委員に配布した。担当者は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」に基づき、関連論文の構造化抄録を作成した。次にこれをもとに発端者における MEN スクリーニングアルゴリズム案を、病変ごとに分担者が作成し、研究班内で検討修正を加えたのち、全部で 9 葉からなる「MEN 診断アルゴリズム」最終案を確定した。例としてインスリノーマに対する MEN1 診断アルゴリズム、および褐色細胞腫患者に対する MEN2 診断アルゴリズムを図 1,2 に示す。このアルゴリズム案は今後日本内分泌学会臨床重要課題委員会で検討し、学会委員会の内部査読、外部査読を経たものを本研究班と学会が合同で承認し、ホームページに掲載する予定となっている。

5) 情報ネットワーク構築

本研究班が構築したホームページ (<http://men-net.org>) では、MEN に関する一般診療情報や新規知見、患者会などの情報を提供するとともに、医療関係者、患者・家族からの問い合わせメールの受付も行っている。医療関係者からは、疑い症例の相談、遺伝学的検査の実施についての質問、治療選択に関する意見を求めるものなど多くの問い合わせメールが届いている。個々の事例は研究代表者もしくは分担者が回答を行うとともに、必要に応じてメーリングリストでの討論を行っている。患者からは受診機関の問い合わせや患者会に関する質問が寄せられ、これについても適宜対応者を決めて返信を行っている。

6) 啓発活動

平成 22, 23 年度に、患者・家族や一般市民を対象にした以下のシンポジウムや公開講座を開催した。

多発性内分泌腫瘍症勉強会 平成 22 年 4 月 10 日 松本市浅間温泉みやま荘

多発性内分泌腫瘍症シンポジウム「診療ネットワーク・情報ネットワークの構築のために」平成 22 年 9 月 25 日 京都大学百周年時計台記念館国際交流ホール

市民公開講座「長寿県日本一を目指す高知県民が知っておくと得する癌のお話」平成 22 年

10 月 2 日 高知市高新文化ホール

「稀少内分泌腫瘍症候群の症例登録について考えるシンポジウム」平成 22 年 11 月 27 日 国立がん研究センター中央病院

多発性内分泌腫瘍症勉強会 平成 23 年 4 月 9 日 安曇野市ファインビュー室山

遺伝医学合同学術集会 2011 シンポジウム「遺伝医療としての MEN1」平成 23 年 6 月 17 日 京都大学百周年時計台記念館国際交流ホール

については講演や討論の内容を文字起こした報告冊子を作成して全国の医療関係者に配布し、さらに患者・家族への配布を依頼した。またでの講義内容は患者会ホームページに動画でアップするとともに DVD も作成し、希望者が無制限で閲覧できるようにした。

患者・家族、市民への啓発と同様に、医療関係者の本症に対する認識を高める目的で、関連学会と共同して以下のシンポジウムを企画開催した。

第 22 回日本内分泌外科学会総会 特別報告「MEN Consortium」平成 22 年 6 月 11 日 千里ライフサイエンスセンター

第 17 回日本遺伝子診療学会大会 シンポジウム「遺伝子診療のネットワーク」平成 22 年 8 月 6 日 三重県医師会館

日本人類遺伝学会第 55 回大会 シンポジウム「稀少遺伝性疾患への取り組み：現状と展望」平成 22 年 10 月 30 日 大宮ソニックシティ
がんプロフェッショナル養成プログラム がんプロ胎内セミナー「遺伝学と臨床腫瘍学」平成 23 年 3 月 6 日 胎内ロイヤルパークホテル

第 44 回日本甲状腺外科学会学術集会 サイロイドクラブ・コンパニオンミーティング「甲状腺腫瘍 - 病理と遺伝子異常 - 」平成 23 年 10 月 7 日 米子コンベンションセンター

7) 患者・家族支援、患者会との連携

i. 患者・家族が求める支援についての調査

調査協力の承諾が得られた患者 30 名と配偶者 24 名を対象にアンケート調査を行った。患者や配偶者が必要としている支援では、診断当初は疾患に関する情報や治療に関する情報を求める割合が多かったが、時間の経過とともにこれらは徐々に減少し、日常生活の注意事項に関する情報提供や人的支援を求める傾向がみられた。配偶者も患者と同じ傾向を示した（論文採択済）。本症のように罹病が長期にわたる遺伝性疾患において、患者・家族のさまざまな思いや要望に応じられる支

援体制の必要性を示すものと言える。

ii. 患者・家族会の支援，協同

平成 21 年度の先行研究班の成果として，平成 21 年 9 月に本症の患者・家族会が発足した。本研究班は先行研究班の活動を受け継ぐ形で患者・家族会への支援を継続しており，平成 23 年 6 月に英国 MEN 患者会会長の Jo Grey 氏を招待し，遺伝医学合同学術集会で英国での患者会活動について紹介していただくとともに，日本の患者会との交流の場を設定した。この成果として，日英双方の患者会同士の間での連携が進められることになり，相互の情報交換，人的交流の基盤が形成できた。

iii. 患者手帳の作成

MEN では多数の専門領域にまたがる検査や治療が必要となるため，しばしば検査の中断や脱落が生じる。また患者本人も自身の健康状態を十分に把握することが難しい。このため，患者が携帯できる手帳型の療養記録帳「MEN パスポート」を作成した。記載項目に関しては，研究班内でワーキンググループを結成して素案を作成し，患者・家族会役員の意向も考慮した上で決定した。内容は患者の基本属性の他，既往歴，処方リスト，血液・尿検査データ，画像検査結果，手術記録，その他の治療の記録，患者会活動記録からなる。この記録帳は患者が自身の健康状態を把握するのに有用だけでなく，複数の医師が関与することが多い本症の診療において，医師の情報源として，また効率的かつ脱落のない診療計画の実施に際して有用性を発揮すると期待される。

D. 考察

MEN は多数の臓器の定期検査や治療を要し，もともと患者の負担が大きい疾患であるが，標準的な診断・管理・治療法が確立しておらず，また医療者における認識も不十分であるため，多くの患者は病状が進行してから診断されているのが実情である。診断・治療の遅れは治療成績や生命予後さらには悪化させ，長期にわたる治療のために患者や家族により大きな時間的，経済的，社会的負担を強いることになる。罹患者は 30 歳代から 50 歳代が多く，就労の中断など社会的な人的資源の喪失にもつながっている。

患者頻度が低く，エビデンスレベルの高い関連論文もほとんどない MEN 診療の標準化を達成するためには，可能な限り詳細で正確な臨床情報を多数集積することが求められるが，本研究班では関連学会の協力のもと，世界最大級の MEN 臨床データベースを構築した。解析結果は MEN1 については

すでに論文発表したが，まだオンライン公開の段階にも関わらず海外から多くのコメントや問い合わせが届き，研究代表者は現在準備が進められている国際コンセンサスガイドライン作成の advisory board として招聘された。

海外で報告されている MEN の罹病率を日本人にあてはめれば，MEN1 および MEN2 の患者は全国でそれぞれ 3,000-4,000 人程度いると予測される。本研究は疫学調査ではないため，罹病率に関する情報は得られないが，現在でもまだ診断に至っていない本症患者は少なくないと考えられ，本研究班の作成する診療アルゴリズムや，継続的に行ってきたさまざまな啓発活動により，今後患者の診断効率が向上することが期待される。

今後の課題としては，診断アルゴリズムと同様の治療アルゴリズムを作成する必要がある。しかしながら，治療に関しては診断以上にエビデンスに乏しく，かつ海外で一般化している治療法がわが国の医療制度の中で実施できないものも少なくない。そうした中で日本の実情に即した指針を提示するためには，現在のデータベースのさらなる拡張とともに，同一患者を経時的追跡したデータの蓄積が必要となる。本研究班で構築したデータベースは毎年の更新を念頭に入れて作成されており，将来的なエビデンスの確立のために極めて大きな威力を発揮できるものと言える。

また，本研究班では現在臨床情報のみを収集しているが，来年度以降は画像や生体試料も含めた総合的なデータバンクを構築し，より質の高い情報発信・研究活動を実現することが求められる。

稀少疾患では診療の拠点となる医療機関を明確にし，その他の医療機関との間でのネットワークを密にすることによって，全国のすべての患者が均一かつ高度な医療サービスを受けられるような体制を整備する必要がある。MEN においても，拠点となる医療機関を中心とした地域ごとのネットワーク整備が必須であるが，本研究班でそのような体制整備を完了しえたとは言えない。この点も今後早急に解決すべき課題である。

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してきた。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，こうした成果を診療アルゴリズム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治療アルゴリズムの作成が課題である。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) Yoshida M, Hiroi M, Imai T, Kikumori T, Himeno T, Nakamura Y, Sasano H, Yamada M, Murakami Y, Nakamura S, Oiso Y: A case of ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia associated with multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr J* 58:269-77, 2011.
- 3) Imamura M: Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 16: 4519 - 4525, 2010.
- 4) Ito T, Sasano H, Tanaka M, Osamura RY, Sakai I, Kimura W, Takano K, Obara T, Ishibashi M, Nakao K, Doi R, Shimatsu A, Nishida T, Komoto I, Hirata Y, Nakamura K, Igarashi H, Jensen RT, Wiedermann B, Imamura M: Epidemiological study of gastro-enteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J Gastroenterol* 45: 234-243, 2010.
- 5) Imamura M, Komoto I, Ota S, Hiratsuka T, Kosugi M, Doi R, Awane M, Inoue N: Biochemical curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type-1 patients. *World J Gastroenterol* 17: 1343-1353, 2011.
- 6) Enomoto K, Uchino S, Ito A, Watanabe S, Shibuya H, Enomoto Y, Noguchi S: The Surgical Strategy and the Molecular Analysis of Patients with Parathyroid Cancer. *World J Surg* 34: 2604-2610, 2010.
- 7) Jung J, Uchino S, Lee Y, Park H: A Korean family of familial medullary thyroid cancer with Cys618Ser RET germline mutation. *J Korean Med Sci* 25: 226-229, 2010.
- 8) Nakajima K, Okazaki T, Okamoto T, Kimura H, Takano K, Sato K: Genes up- or down-regulated by high calcium medium in parathyroid tissue explants from patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr J* 57: 153-159, 2010.
- 9) Yu D, Nagamura Y, Shimazu S, Naito J, Kaji H, Wada S, Honda M, Xue L, Tsukada T: Caspase 8 and menin expressions are not correlated in human parathyroid tumors. *Endocr J* 57: 825-832, 2010.
- 10) Inoue Y, Hendy GN, Canaff L, Seino S, Kaji H: Menin interacts with β -catenin in osteoblast differentiation. *Horm Metab Res* 43: 183-187, 2011.
- 11) Mibu K, Yatabe T, Hanazaki K: Blood glucose control using an artificial pancreas reduces the workload of ICU nurses. *J Artif Organs*, in press.
- 12) Tsukamoto Y, Okabayashi T, Hanazaki K: Progressive artificial endocrine pancreas: The era of novel perioperative blood glucose control for surgery. *Surg Today* 41: 1344-1351, 2011.
- 13) Yabuta T, Tsushima Y, Masuoka H, Tomoda C, Fukushima M, Kihara M, Inoue H, Higashiyama T, Takamura Y, Ito Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A: Ultrasonographic features of intrathyroidal parathyroid adenoma causing primary hyperparathyroidism. *Endocr J* 58: 989-994, 2011.
- 14) Kudo T, Miyauchi A, Ito Y, Yabuta T, Inoue H, Higashiyama T, Tomoda C, Hirokawa M, Amino N: Serum calcitonin levels with calcium loading tests before and after total thyroidectomy in patients with thyroid diseases other than medullary thyroid carcinoma. *Endocr J* 58: 217-221, 2011.
- 15) Taguchi R, Yamada M, Horiguchi K, Tomaru T, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Mori M: Haploinsufficient and predominant expression of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)-related genes, MLL, p27(Kip1) and p18(Ink4C) in endocrine organs. *Biochem Biophys Res Commun* 415: 378-383, 2011.
- 16) Ishida E, Yamada M, Horiguchi K, Taguchi R, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Satoh T, Yoshida S, Tanaka Y, Yokota M, Tosaka M,

- Hirato J, Yamada S, Yoshimoto Y, Mori M. Attenuated expression of menin and p27 (Kip1) in an aggressive case of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) associated with an atypical prolactinoma and a malignant pancreatic endocrine tumor. *Endocr J* 58: 287-296, 2011.
- 17) Hashimoto K, Matsumoto S, Ishida E, Miura A, Horiguchi K, Ozawa A, Shibusawa N, Satoh T, Yamada M, Yamada S, Mori M: Liver X receptor- / expression ratio is increased in ACTH-secreting pituitary adenomas. *Neurosci Lett* 494: 34-37, 2011.
- 18) Hashimoto K, Ishida E, Miura A, Ozawa A, Shibusawa N, Satoh T, Okada S, Yamada M, Mori M: A liver X receptor (LXR)- alternative splicing variant (LXRBSV) is preferentially expressed in the pituitary. *Biochem Biophys Res Commun* 394: 548-552, 2010.
- 19) 丸山史織, 櫻井晃洋, 福嶋義光: 多発性内分泌腫瘍症 1 型患者とその家族への支援のあり方について - 患者および配偶者の思いに関する調査 - . 日本遺伝カウンセリング学会誌印刷中.
- 20) 櫻井晃洋: 遺伝性褐色細胞腫: オーバービューと今後の課題. 家族性腫瘍 11: 2-5, 2010.
- 21) 櫻井晃洋, 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム: 日本人における多発性内分泌腫瘍症の実態調査. 日本内分泌学会雑誌 87 Suppl.: 73-76, 2011.
- 22) 櫻井晃洋, 竹越一博: 家族性腫瘍研究 - 最近の話題から 1) 遺伝性褐色細胞腫. *Biotherapy* 25: 543-549, 2011.
- 23) 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症の疫学. 日本臨牀増刊「内分泌腫瘍」 69: 669-673, 2011.
- 24) 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症の検査・診断と治療 2) MEN2. 日本臨牀増刊「内分泌腫瘍」 69: 690-694, 2011.
- 25) 櫻井晃洋: フォーラム「遺伝医療と社会」1. 人々は「遺伝」をどうとらえているか. 医学のあゆみ 237: 215-217, 2011.
- 26) 櫻井晃洋: MEN 1 型の診断と治療. 肝胆膵 63: 285-291, 2011.
- 27) 櫻井晃洋: 基礎編7. フォローアップとマネジメント 6) 多領域にわたる疾患の診療, 他科との連携 (扇子型医療とうちわ型医療). pp.208-209, 福嶋義光 (編), 遺伝子医学MOOK別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」, メディカル ドウ, 東京, 2011.
- 28) 櫻井晃洋: 遺伝カウンセリングのポイント 小児期 ~ 成人発症時期がさまざまな疾患: 多発性内分泌腫瘍症 .pp.312-316, 福嶋義光 (編), 遺伝子医学MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」, メディカル ドウ, 東京, 2011.
- 29) 櫻井晃洋: 遺伝性疾患. 今村正之 (編), 膵・消化管神経内分泌腫瘍 (NET) 診断・治療実践マニュアル, pp.16-21, 総合医学社, 東京, 2011.
- 30) 竹越一博, 児玉ひとみ, 緑川早苗, 新里寿美子, 磯部和正, 川上康, 櫻井晃洋: 遺伝性褐色細胞腫の遺伝子診断: わが国の現状, その有用性と限界. 家族性腫瘍 11: 6-12, 2010.
- 31) 櫻井晃洋: 遺伝性疾患の治療. 日本臨牀増刊「遺伝子診療学 - 遺伝子診断の進歩とゲノム治療の展望 - 」 58 Suppl 8: 58-64, 2010.
- 32) 櫻井晃洋: 発症者検査, 発症前検査, 予測的検査. 日本臨牀増刊「遺伝子診療学 - 遺伝子診断の進歩とゲノム治療の展望 - 」 58 Suppl 8: 177-182, 2010.
- 33) 櫻井晃洋, 丸山康孝, 福嶋義光: 遺伝性疾患情報サイト GeneReviews Japan - 過去・現在・未来 -. 日本遺伝カウンセリング学会誌 31: 77-81, 2010.
- 34) 吉田昌則, 廣井麻衣子, 今井常夫, 笹野公伸, 宮田美咲, 小川晃一郎, 日下部美帆, 大磯コタカ: MEN type 1に合併したAIMAHの1例. *ACTH Relat Peptide* 21: 106-108, 2010.
- 35) 今井常夫: MENコンソーシアム. 現代医学 58: 373-377, 2010.
- 36) 今村正之, 粟根雅章, 井上直也, 滝吉郎. PNET に対する最近の外科診療. 胆と膵 32: 221-226, 2011.
- 37) 伊藤鉄英, 五十嵐久人, 中村和彦, 笹野公伸, 田中雅夫, 今村正之: 神経内分泌腫瘍の疫学. 内分泌外科 28: 77-83, 2011.
- 38) 今村正之, 滝吉郎. 膵内分泌腫瘍診療の最近の動向. 腫瘍内科 7: 181-183, 2011.
- 39) 伊藤鉄英, 五十嵐久人, 中村和彦, 笹野公伸, 田中雅夫, 今村正之: 神経内分泌腫瘍 (NET) の疫学と現状. 外科 73: 799-804, 2011.
- 40) 今村正之, 細田洋平, 江寄秀和, 河本泉, 井上直也, 粟根雅章, 滝吉郎: MEN1の膵・消化管NETの診断と治療. 内分泌外科 28: 116-125, 2011.
- 41) 内野眞也, 榎本圭佑, 野口志郎: 甲状腺髄様癌とRET遺伝子. *JOHNS* 27: 977-980, 2011.
- 42) 内野眞也: MEN2の現状. 内分泌外科 28: 12-16, 2011.
- 43) 内野眞也, 野口志郎: 甲状腺髄様癌におけるRET遺伝子変異. 病理と臨床 29: 486-490, 2011.

- 44) 内野眞也, 三浦大周, 岡本高宏. 組織別治療方針 - 髄様癌 -. 内分泌外科 27: 167-170, 2010.
 - 45) 榎本圭佑, 内野眞也, 渡邊紳, 渋谷寛, 榎本敬恵, 吉田雅文, 野口志郎. 副甲状腺癌の診断と治療. 内分泌外科 27: 92-98, 2010.
 - 46) 脇屋滋子, 内野眞也, 渡邊陽子, 伊藤亜希子, 首藤茂, 野口志郎. 甲状腺髄様癌におけるRET遺伝子診断の先進医療. 家族性腫瘍 2010; 10: 59-64
 - 47) 岡本高宏, 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍症1型および2型の診断治療指針開発. 内分泌外科 28: 1-3, 2011.
 - 48) 岡本高宏. 「甲状腺腫瘍診療ガイドライン」を読み解く. 診断と治療のアルゴリズム. 内分泌外科 27: 141-144, 2010.
 - 49) 河本泉, 栗根雅章, 滝吉郎, 足立幸人, 土井隆一郎, 今村正之: 膵NETに対する外科治療. 肝・胆・膵 63: 301-309, 2011.
 - 50) 土井隆一郎, 河本泉, 今村正之: わが国の神経内分泌腫瘍(NET)診療ガイドラインの作成に向けて. 外科 73: 864-867, 2011.
 - 51) 河本泉, 栗根雅章, 滝吉郎, 土井隆一郎, 今村正之: 消化管神経内分泌腫瘍(GI-NET)の局在診断と手術療法. 外科 73: 831-837, 2011.
 - 52) 河本泉: 神経内分泌腫瘍の診断の進歩 クロモグラニンA測定の意味と局所診断法としてのSASI法. BIO Clinica 25: 1124-1129, 2010.
 - 53) 小杉眞司: 遺伝情報の特殊性. 福嶋義光(編), 遺伝子医学MOOK 別冊「遺伝カウンセリングハンドブック」, メディカル ドゥ, 東京, 2011.
 - 54) 鈴木眞一: 多発性内分泌腺腫瘍症(MEN) 多発性内分泌腺腫瘍症の病理. 日本臨牀 69増刊: 674-680, 2011.
 - 55) 鈴木眞一: 家族性非髄様甲状腺癌(Familial Nonmedullary Thyroid Carcinoma: FNMTC)について. 家族性腫瘍10: 45-48, 2010.
 - 56) 福嶋義光: 遺伝医療の基盤整備・均てん化. 医学のあゆみ 237: 803-805, 2011.
 - 57) 福嶋義光: 遺伝子研究・診断・治療の倫理. 月刊糖尿病 4: 114-119, 2011.
 - 58) 福嶋義光: 診療のための遺伝医学関連ガイドライン. 日本医師会雑誌 139: 604, 2010.
 - 59) 小澤厚志, 山田正信: 多発性内分泌腫瘍の病態生理と臨床像. 日本臨牀 69: 681-685, 2011.
 - 60) 堀口和彦, 山田正信: 下垂体腫瘍におけるソマトスタチンアナログ製剤の分子メカニズム. 内分泌・糖尿病・代謝内科 31: 364-370, 2010.
2. 学会発表(研究代表者関連分のみ)
 - 1) MEN Consortium of Japan, Sakurai A: Multiple endocrine neoplasia in Japan: activities and achievements of the study group "MEN Consortium of Japan". 14th Asia-Oceania Congress of Endocrinology Kuala-Lumpur, Malaysia, December 2-5, 2010.
 - 2) Sakurai A, Suzuki S, Uchino S, Kosugi S, Imai T, Miyauchi A, Imamura M, MEN Consortium of Japan: MEN in Japan: Establishment of a study group "MEN Consortium of Japan". 12th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia Gubbio, Italy, September 16-18, 2010.
 - 3) Suzuki S, Sakurai A, Uchino S, Imamura M, Kosugi S, Imai T, Kaji H, Yamada M, Hirakawa S, Takeyama H, Shimizu K, Sugitani I, MEN Consortium of Japan: Multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1 in Japan: Establishment and analysis of a multicenter database. 12th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia Gubbio, Italy, September 16-18, 2010.
 - 4) Yamazaki M, Kosugi S, Uchino S, Suzuki S, Okamoto T, Imai T, Kaji H, Yamada M, Komoto I, Hirakawa S, Katai M, Sakurai A: Process to the diagnosis of MEN1 in Japanese patients. 12th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia Gubbio, Italy, September 16-18, 2010.
 - 5) Igarashi T, Okamura R, Hames K, Akasu H, Takema Y, Suhaimi S, Uchino S, Sakurai A, Shimizu K: A kindred of familial medullary thyroid carcinoma with Hirschprung disease. 11th International Thyroid Congress Paris, France, September 11-16, 2010.
 - 6) Yamazaki M, Kosugi S, Uchino S, Suzuki S, Okamoto T, Imai T, Kaji H, Yamada M, Hirakawa S, Sato A, Sakurai A, MEN Consortium of Japan: Process to the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1 in Japanese patients. 92th Annual Meeting of the Endocrine Society San Diego, USA, June 19-22, 2010.
 - 7) Suzuki S, Sakurai A, Uchino S, Imamura M, MEN Consortium of Japan: Multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1 in Japan.

14th International Congress of Endocrinology Kyoto, Japan, March 26-30, 2010.

- 8) Sakurai A: Pheochromocytoma in MEN2: from a national registry data of Japan. 14th International Congress of Endocrinology, Symposium 15-5 "Pheochromocytoma" Kyoto, Japan, March 26-30, 2010.
- 9) Imai T, Sakurai A, Uchino S, Okamoto T, Miyabe R, Kikumori T, Kosugi S, Sugitani I, Hirakawa S, Shimizu K, Hanasaki K, Kaji H, Suzuki S, MEN Consortium of Japan: Familial pheochromocytoma in Japan: A national registry data analysis. 12th Congress of the Asian Association of Endocrine Surgeons Tokyo, Japan, March 23-24, 2010.
- 10) Suzuki S, Sakurai A, Uchino S, Imamura M, Kosugi S, Imai T, Kaji H, Yamada M, Hirakawa S, Takeyama H, Shimizu K, Sugitani I: Multiple endocrine neoplasia (MEN) type 1 in Japan. Establishment and analysis of a multicenter database. 12th Congress of Asian Association of Endocrine Surgeons, Plenary Session IV "MEN Up to Date" Tokyo, Japan, March 23-24, 2010.
- 11) 櫻井晃洋: 家族性腫瘍を見落とさないために必要な横断的癌診療体制. 第49回日本癌治療学会学術集会 イブニングセミナー「がん医療と遺伝医療の融合『家族性腫瘍コーディネーター・家族性腫瘍カウンセラー制度の発足を記念して』」 名古屋, 2011年10月27-29日
- 12) 櫻井晃洋: 甲状腺髄様癌の遺伝医学と患者家族支援. 第44回日本甲状腺外科学会学術集会 サイロイドクラブ・コンパニオンミーティング「甲状腺髄様癌 - 病理と遺伝子異常 - 」 米子, 2011年10月6-7日
- 13) 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. 第17回日本家族性腫瘍学会学術集会 (遺伝医学合同学術集会 2011) シンポジウム「遺伝医療としてのMEN (多発性内分泌腫瘍症)」 京都, 2011年6月17-19日
- 14) 山田正信, 小澤厚志, 田口亮, 石田恵美, 森昌朋, 梶博史, 今井常夫, 櫻井晃洋, MEN コンソーシアム: MEN1 遺伝子変異陰性例における p27 ならびに p18 遺伝子の意義: 悪性度の高い MEN1 症例の検討から. 遺伝医学合同学術集会 2011 京都, 2011年6月16-19日
- 15) 福嶋義光, 櫻井晃洋, 涌井敬子, 関島良樹, 古庄知己, 鳴海洋子, 森崎裕子, 森崎隆幸: 遺伝医学的側面からみた難治性疾患克服研究事業 遺伝医学合同学術集会 2011 京都 2011年6月16-19日
- 16) 片井みゆき, 櫻井晃洋: 多発性内分泌腫瘍 (MEN)における国内外患者会の状況. 遺伝医学合同学術集会 2011 京都, 2011年6月16-19日
- 17) 赤間孝典, 櫻井晃洋, 横川吉晴, 野見山哲生, 福嶋義光: 日本における遺伝性疾患患者・家族団体の協働. 遺伝医学合同学術集会 2011 京都, 2011年6月16-19日
- 18) 櫻井晃洋, 今井常夫, 梶博史, 山田正信, 小澤厚志, 五十嵐健人, 山崎雅則, 内野眞也, 鈴木眞一, 小杉眞司: 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアムにおける MEN1 遺伝子解析. 遺伝医学合同学術集会 2011 京都, 2011年6月16-19日
- 19) 櫻井晃洋: 内分泌疾患と遺伝カウンセリング. 第84回日本内分泌学会学術総会 教育講演 神戸, 2011年4月21-23日
- 20) 山崎雅則, 小杉眞司, 内野眞也, 鈴木眞一, 岡本高宏, 今井常夫, 梶博史, 山田正信, 平川昭平, 佐藤亜位, 宮内昭, 今村正之, 櫻井晃洋, MEN コンソーシアム: 多発性内分泌腫瘍症1型 (MEN1) の診断経緯について. 第84回日本内分泌学会学術総会 神戸, 2011年4月21-23日
- 21) 山田正信, 小澤厚志, 田口亮, 今井常夫, 梶博史, 櫻井晃洋, MEN コンソーシアム: 本邦の多発性内分泌腫瘍症1型における MEN1 遺伝子変異陰性例の特徴: p27 並びに p18 遺伝子変異の検討. 第84回日本内分泌学会学術総会 神戸, 2011年4月21-23日
- 22) 今井常夫, 櫻井晃洋, 鈴木眞一, 内野眞也, MEN コンソーシアム: 本邦多発性内分泌腫瘍症2型における褐色細胞腫の特徴 MEN コンソーシアムのデータ解析報告. 第84回日本内分泌学会学術総会 神戸, 2011年4月21-23日
- 23) 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム, 櫻井晃洋: 日本人における多発性内分泌腫瘍症の実態調査. 第20回臨床内分泌代謝 Update 札幌, 2011年1月28-30日
- 24) 櫻井晃洋: Common disease に紛れ込む rare disease. 日本人類遺伝学会第55回大会 シ

ンポジウム 11「稀少遺伝性疾患への取り組み：現状と展望」 さいたま, 2010年10月28-30日

- 25) 櫻井晃洋：遺伝医療の社会への発信．日本人類遺伝学会第55回大会 Education Program 2 さいたま, 2010年10月28-30日
- 26) 櫻井晃洋：遺伝性疾患の治療．日本人類遺伝学会第55回大会 遺伝医学公開講義 さいたま, 2010年10月28-30日
- 27) 櫻井晃洋：多発性内分泌腫瘍症における診療と情報のネットワーク．第17回日本遺伝子診療学会大会 シンポジウム3「遺伝子診療のネットワーク」 津, 2010年8月5-7日
- 28) 櫻井晃洋：多発性内分泌腫瘍症：標準化医療の実現をめざして．第16回日本家族性腫瘍学会学術集会 教育講演 新潟, 2010年7月9-10日
- 29) 櫻井晃洋, 小杉眞司, 今井常夫, 鈴木眞一, 山田正信, 内野眞也, MEN コンソーシアム：MEN1に合併するインスリノーマ：MEN コンソーシアム登録データから．第16回日本家族性腫瘍学術集会 新潟, 2010年7月9-10日
- 30) 佐藤亜位, 山崎雅則, 小杉眞司, 内野眞也, 鈴木眞一, 岡本高宏, 今井常夫, 梶博史, 山田正信, 平川昭平, 櫻井晃洋, MEN 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム：多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)の診断過程．第16回日本家族性腫瘍学術集会 新潟, 2010年7月9-10日
- 31) 片井みゆき, 山内恵史, 中田伸司, 大房裕和, 板倉慈法, 松田至晃, 田中雄一郎, 櫻井晃洋, 清沢研道：多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)に伴う非機能性悪性膵内分泌腫瘍, 非機能性下垂体腺腫の進展に対して octreotide 投与が有効であった1例．第16回日本家族性腫瘍学術集会 新潟, 2010年7月9-10日
- 32) 櫻井晃洋：MEN コンソーシアムがめざすもの．第22回日本内分泌外科学会総会 特別報告「MEN Consortium」 豊中, 2010年6月11-12日
- 33) 鈴木眞一, 櫻井晃洋, 内野眞也, 宮内昭, 今村正之, MEN コンソーシアム：MEN 膵臓・下垂体・胸腺・副腎．第22回日本内分泌外科学会総会 特別報告「MEN Consortium」 豊中, 2010年6月11-12日
- 34) 桐林和代, 村上裕美, 櫻井晃洋, 小杉眞司：多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)の臨床的特徴と遺伝子変異について．第34回日本遺伝力

ウンセリング学会学術集会 東京, 2010年5月28-30日

- 35) 赤間孝典, 櫻井晃洋, 福嶋義光：MEN2型一家系への遺伝カウンセリングの考察．第34回日本遺伝カウンセリング学会学術集会 東京, 2010年5月28-30日

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

總括研究報告

參考資料

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 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」研究班

平成 23 年度第 1 回班会議 議事録

平成 23 年 12 月 11 日 (日) 11:00-15:30

東京八重洲ホール 8 階会議室

議事

1. 研究報告書について

研究分担者は、分担研究報告書および総合研究報告書を 2012 年 1 月 31 日までに作成し研究代表者に提出することが確認された。

2. 診療ガイドブック原稿執筆について

研究代表者より診療ガイドブックの体裁や構成につき説明があった。ガイドブックは金原出版にて発刊する予定であり、出版社からできる限りコンパクトなサイズにする旨の要望があるとのことであった。原稿執筆要領および構成について以下が確認された。

構成について

- ・以下の箇所をまとめて扱う。
 - Part 1 MEN1 CQ 2-d 1)と 2)
 - Part 2 MEN12 CQ 2-a 1)と 2)
 - Part 2 MEN2 CQ 2-b 1)と 2)
 - Part 2 MEN2 CQ 2-4 とコラム 1
 - Part 2 MEN2 CQ 2 コラム 3 と 4
- ・「遺伝子検査」という用語を「遺伝学的検査」に改める。

執筆要領について

- ・文献は 10 本程度で新しいものを加えてもよい。
- ・各文献の最後に Pubmed ID を付け加えて記載する。
- ・文献はガイドブックでは後ろのページに記載する。出版社側で調整する。
- ・Part 3 (関連情報) は 800~1600 字程度
- ・遺伝子の記載はイタリックで統一する。
- ・原稿は、事務局だけでなく章の責任者にも送付する。

3. 診断アルゴリズムについて

資料に示されたアルゴリズム案につき、以下のような指摘や意見があった。

(1) 副甲状腺機能亢進症 MEN1

・「MEN1 関連腫瘍の家族歴 or 多腺性病変 or 30 歳以下」が「副甲状腺機能亢進症」に続いて「下垂体 or 膵病変」(既往も含む)に位置しているが、まず患者を診察することや検査費用を

考慮すると、本項目を先にするべきではないか。

- ・上記のような修正の場合、

「副甲状腺機能亢進症」「MEN1 関連腫瘍の家族歴 or 多腺性病変 or 30 歳以下」「下垂体 or 膵病変」

Yes 「臨床的 MEN1」

No 「非 MEN1 として治療・経過追跡」

してはどうか。

- ・「下垂体 or 膵病変」に関して、病変の検索についてはどこまで行うか。
- ・「MEN1 遺伝子検査」の扱いをどうするか。非専門医が対象のアルゴリズムであれば、必ずし

も

行えるものではない。本項目に至る経路は点線とした方がよい。

(2) GEPNET(ガストリノーマ) MEN1 診断

- ・「ガストリノーマ」と「副甲状腺 or 下垂体病変」の間に、家族歴の項目を置く。
- ・「副甲状腺 or 下垂体病変」について、副甲状腺を重視するような記載の方がよい。
- ・「腫瘍局在」について、その確認方法の扱いをどうするか。SASI 試験は必ずしもどこの施設

でも

行える検査ではない。

- ・「腫瘍局在」について、膵 NET があるか否か、病変が多発しているか否かを考慮するようにし

た

方がよい。

- ・「十二指腸に存在」は膵病変の有無を問わないという意味合いで記載した(研究代表者)。
- ・「MEN1 遺伝子変異」に至る経路は点線の方がよい。
- ・「副甲状腺 or 下垂体病変」が「Yes」の場合に「MEN1 遺伝子変異」に至るような経路とした

方

がよい。

- ・「臨床的 MEN1」「MEN1」への経路をなくし、「臨床的 MEN1」を下位に独立して置く。
- ・「MEN1」は「遺伝子変異が確認された MEN1」との記載にした方がよい。

(3) GEPNET(インスリノーマ) MEN1 診断

- ・「MEN1 関連腫瘍の家族歴 or 多発 NET」は、「インスリノーマ」と「副甲状腺 or 下垂体病変」の間に置いた方がよい。

- ・「副甲状腺 or 下垂体病変」は、非 MEN1 患者における下垂体病変の頻度を考慮し、「副甲状腺病変」でよいのではないか。

- ・研究班のデータで、インスリノーマの若年発症が多いことが明らかになったので、「20 歳以

下」

を設けた(研究代表者)。

- ・「20 歳以下」を「MEN1 関連腫瘍の家族歴 or 多発 NET」と並列し上位に位置づける。

- ・「MEN1」を「MEN1 として診断・治療」と記載にした方がよい。

(4) GEPNET(他の機能性腫瘍) MEN1 診断, GEPNET(非機能性腫瘍) MEN1 診断

- ・「他の機能性 GEPNET」「非機能性腫瘍」のそれぞれの後に、家族歴の項目を設けた方がよい。

- ・「副甲状腺 or 下垂体病変」は「副甲状腺 or 膵多発病変」と改めた方がよいか。

(5) 下垂体腫瘍 MEN1 診断

- ・「MEN1 関連腫瘍の家族歴」を上位に位置づける。

- ・「副甲状腺 or 膵病変」については副甲状腺病変を強調した形の方がよい。

- ・「20 歳以下」は削除する。

- ・PRL や GH 測定、視野狭窄の有無に関して記載した方がよい。

- ・「MEN1」を「MEN1 関連病変を検索」との記載にした方がよい。

(6) 褐色細胞腫 MEN2 診断

- ・「褐色細胞腫」と「甲状腺髄様癌」の間に「MEN2 関連腫瘍の家族歴 or 両側性 or 40 歳以下」を移動し、Yes であれば甲状腺髄様癌の精査を行う。

- ・「甲状腺髄様癌」については、カルシトニン(+CEA)の測定を全例で行う。「MEN2 関連腫瘍の

家

族歴 or 両側性 or 40 歳以下」と並列する。

- ・「副腎原発 and 良性」を「副腎原発」とし、注釈として転移の少ないことを述べる。

- ・「RET 遺伝子変異」を必ずしも確認しなくてはならないか。実臨床では必要性がないのではな

い

か。

- ・「他の遺伝子変異」としては SDHB, SDHD, VHL を対象とするのがよい。
- ・MEN2 ではアドレナリン優位の分泌であることを注釈としてつけてはどうか。

(7) 副甲状腺機能亢進症 MEN2 診断

- ・この診断過程はまれなので、アルゴリズムを提示しなくてよいのではないか。 削除

(8) その他

- ・遺伝子検査 遺伝学的検査に用語を改める。

これらの点を踏まえ、研究代表者が改めて研究班メンバーに意見を聴取し、整理・作成することとなった。

4. 平成 24 年度以降について

研究代表者より、平成 24 年度厚労省科研費公募につき説明がなされ、次年度はグループ別での申請になること その他、希少難治性疾患に関する奨励研究のグループで申請するための準備中であることが確認された。また、研究の採択に関係なく MEN コンソーシアムとしての活動は継続することも確認された。

5. 適応外薬開発要望書提出について

研究代表者より、サンドスタチン LAR のインスリノーマおよびグルカゴノーマの適応拡大につき厚労省に要望書を提出した旨の報告がなされた。また、厚労省による承認を経てアフィニトール（エベロリムス）に「膵神経内分泌腫瘍」の効能・効果が追加されることも併せて報告された（2011 年 1 月 23 日より使用可能）。

6. MEN パスポートについて

パスポートのデザインや内容につき、具体案が提示された。デザイン費用は研究班の予算より捻出し、ファルコの協力を得て MEN1 用と MEN2 用の各 2000 部作成する予定であることが報告された。内容に関して、班メンバーより以下のような意見が出された。

- ・遺伝学的検査について、実施の有無、実施場所、実施担当者の記載欄を「今までのこと」のページに設ける。
- ・「症状」に逆流性食道炎を追加する。その他の部分は空欄とする。
- ・PTH の測定で高感度は用いるべきではない。PTH の項目に方法を記載するようにするか、インタクト PTH（もしくはホール PTH）と測定法を限定した記載に改める。
- ・今後は、検査項目欄にクロモグラニンを設けることも検討する。

7. その他

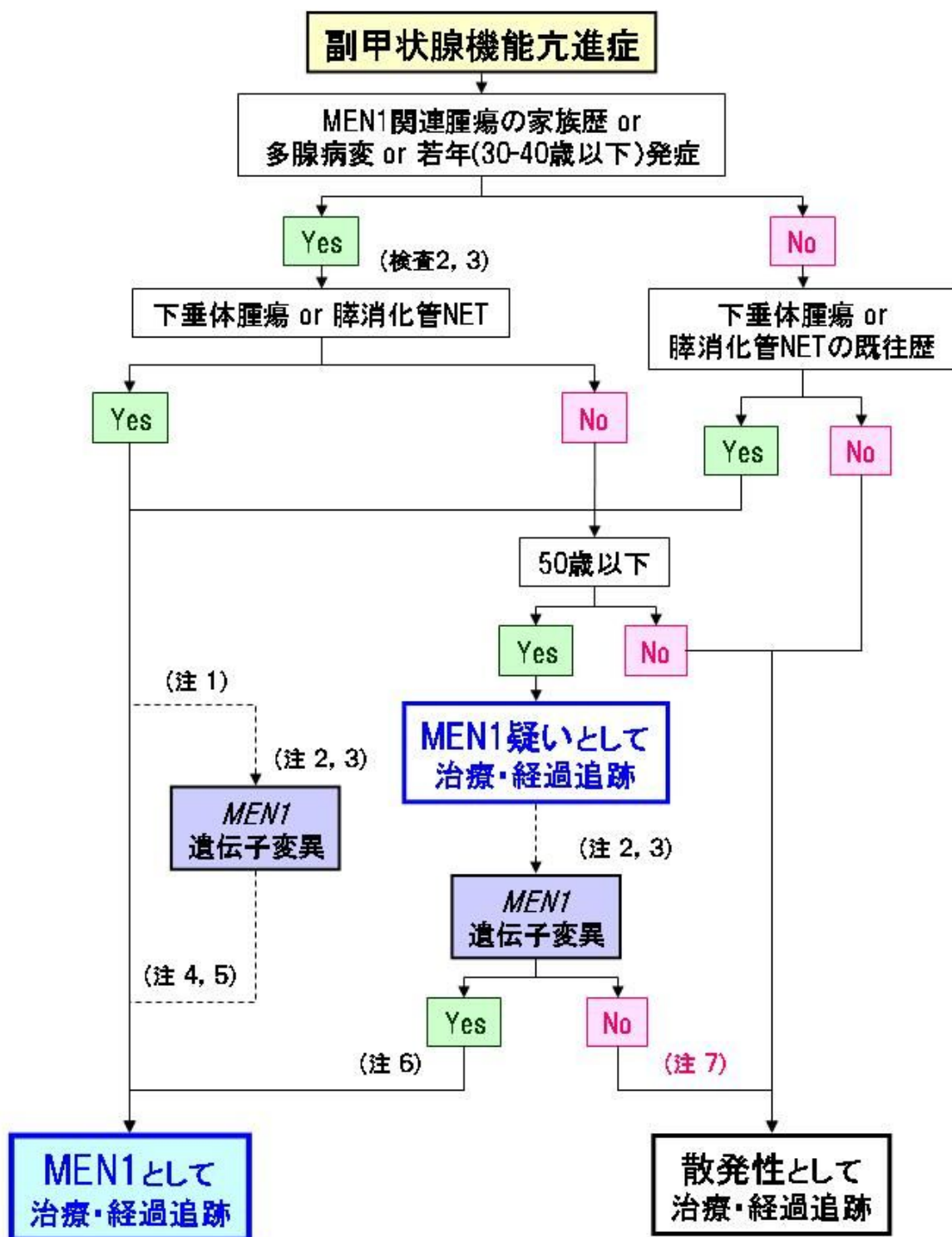
研究班における MEN1, RET の解析結果が報告され、ファルコでの解析結果表記に関してはコンセンサス表記となっていないことが指摘された。メンバーより、研究班内で遺伝子解析におけるコンセンサスを確認するグループを設け、遺伝子解析の依頼者に情報をフィードバックすることを今後検討すべきであるとの意見も出された。

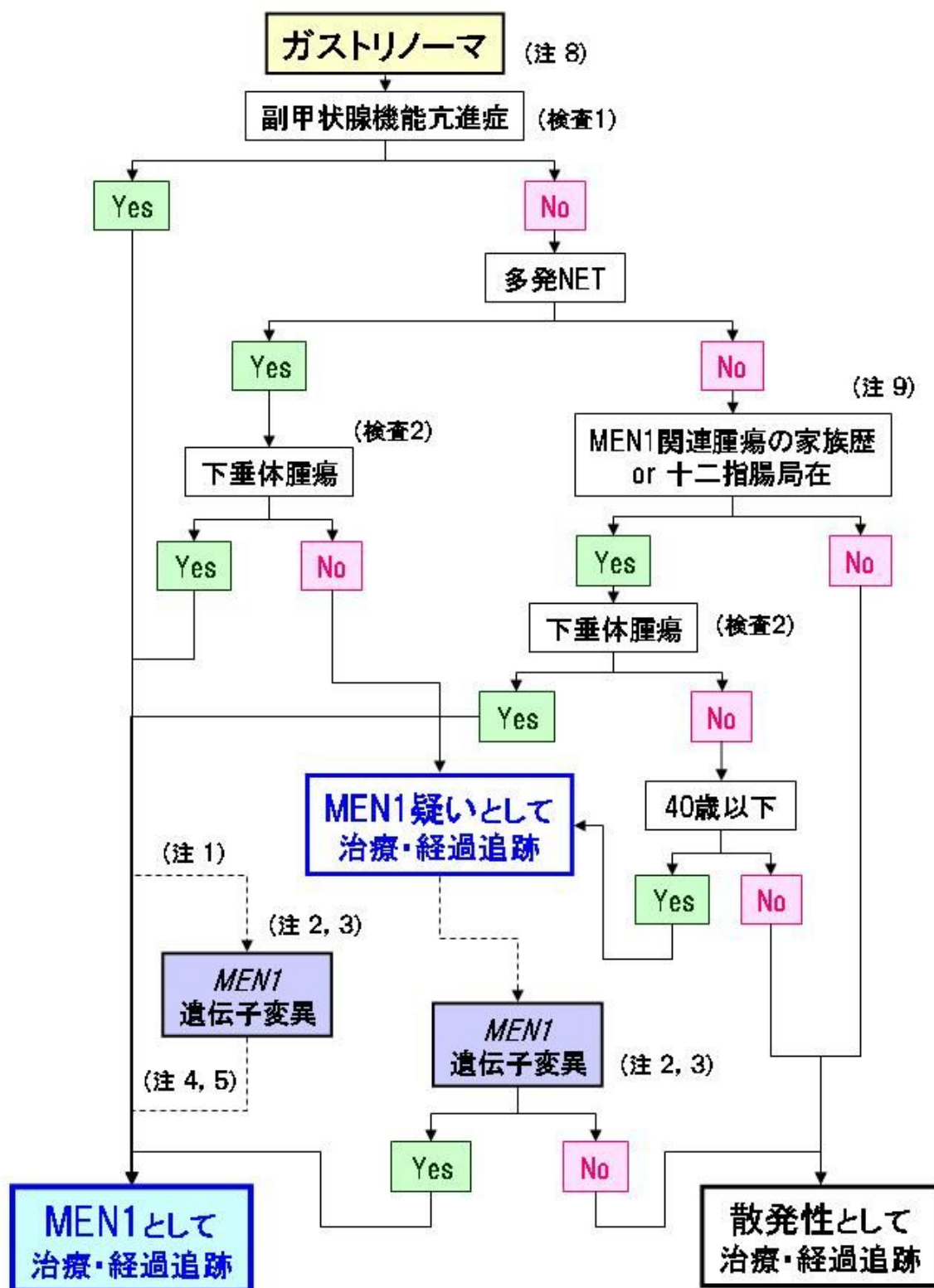
以上

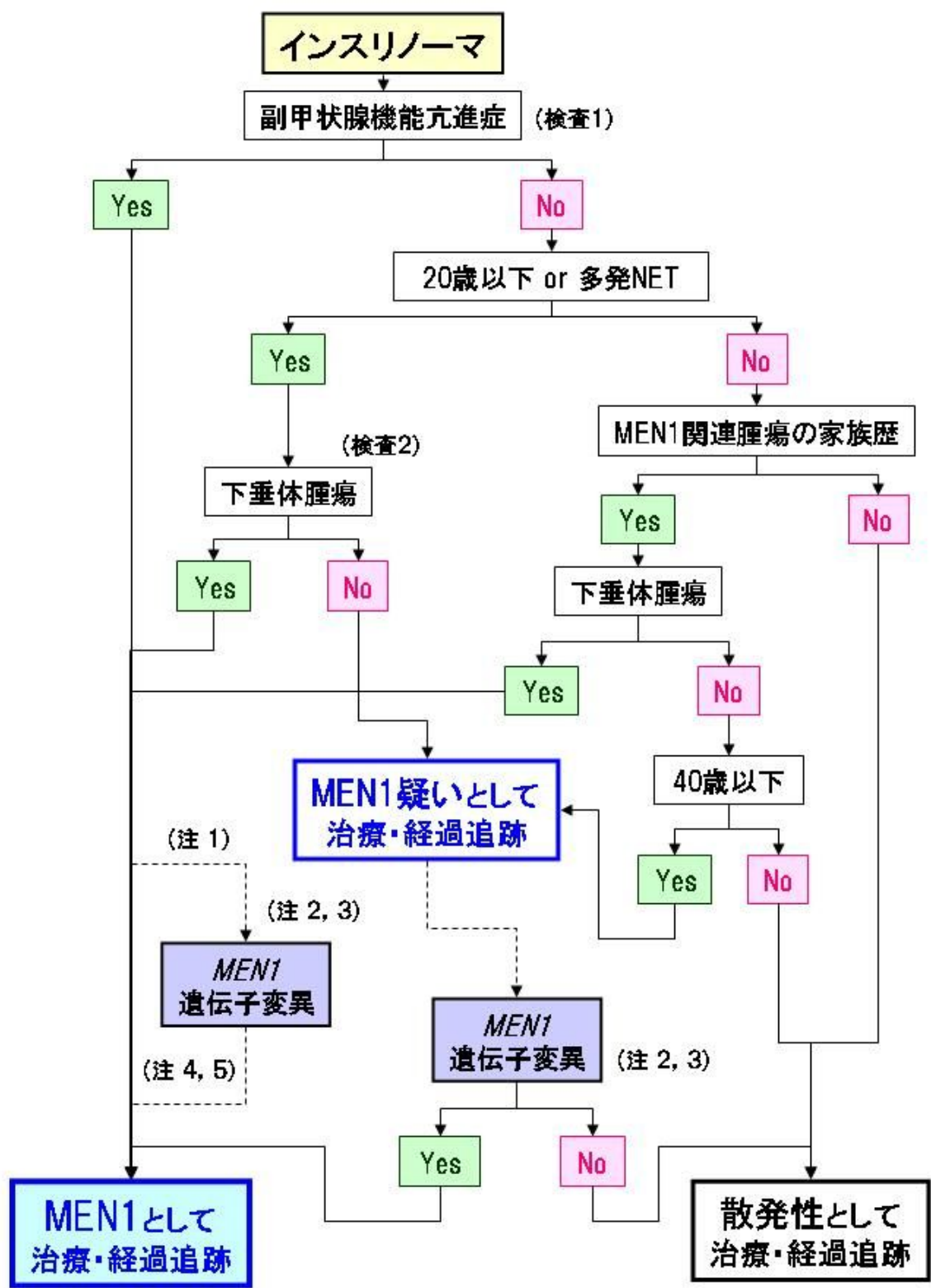
記録 信州大学 山崎雅則

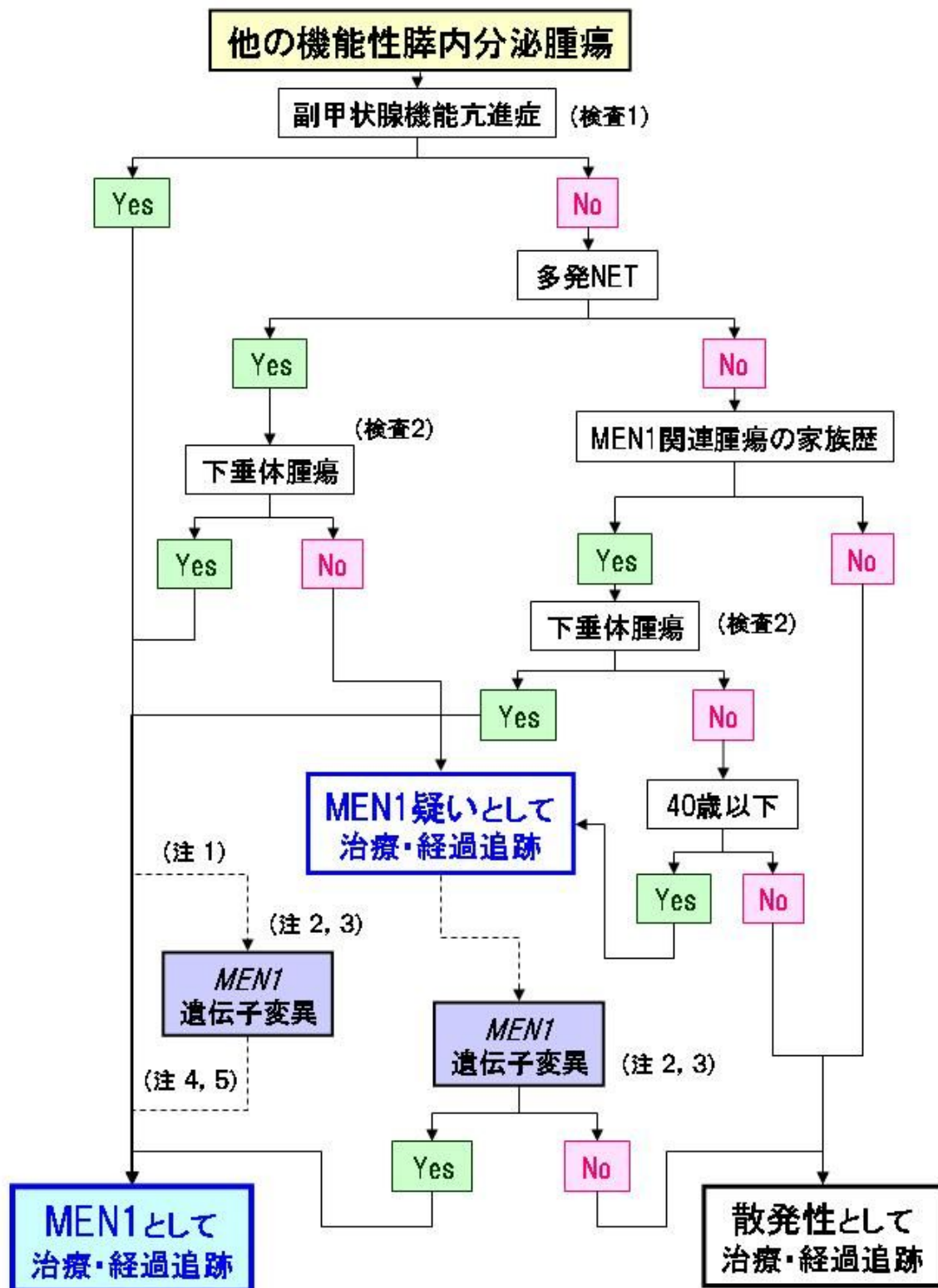
MEN1診断アルゴリズム案 (発端者用)

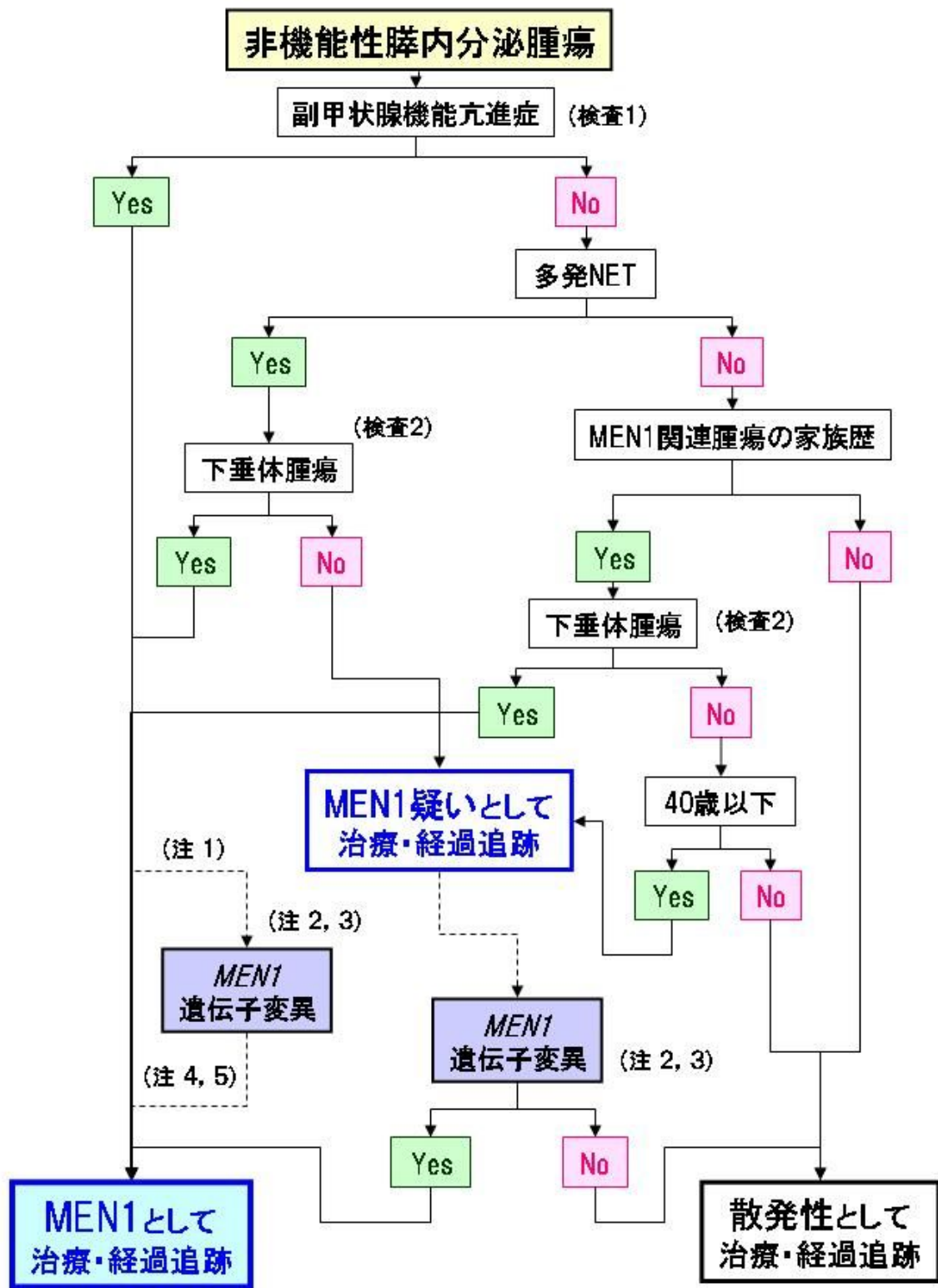
2012.1.30

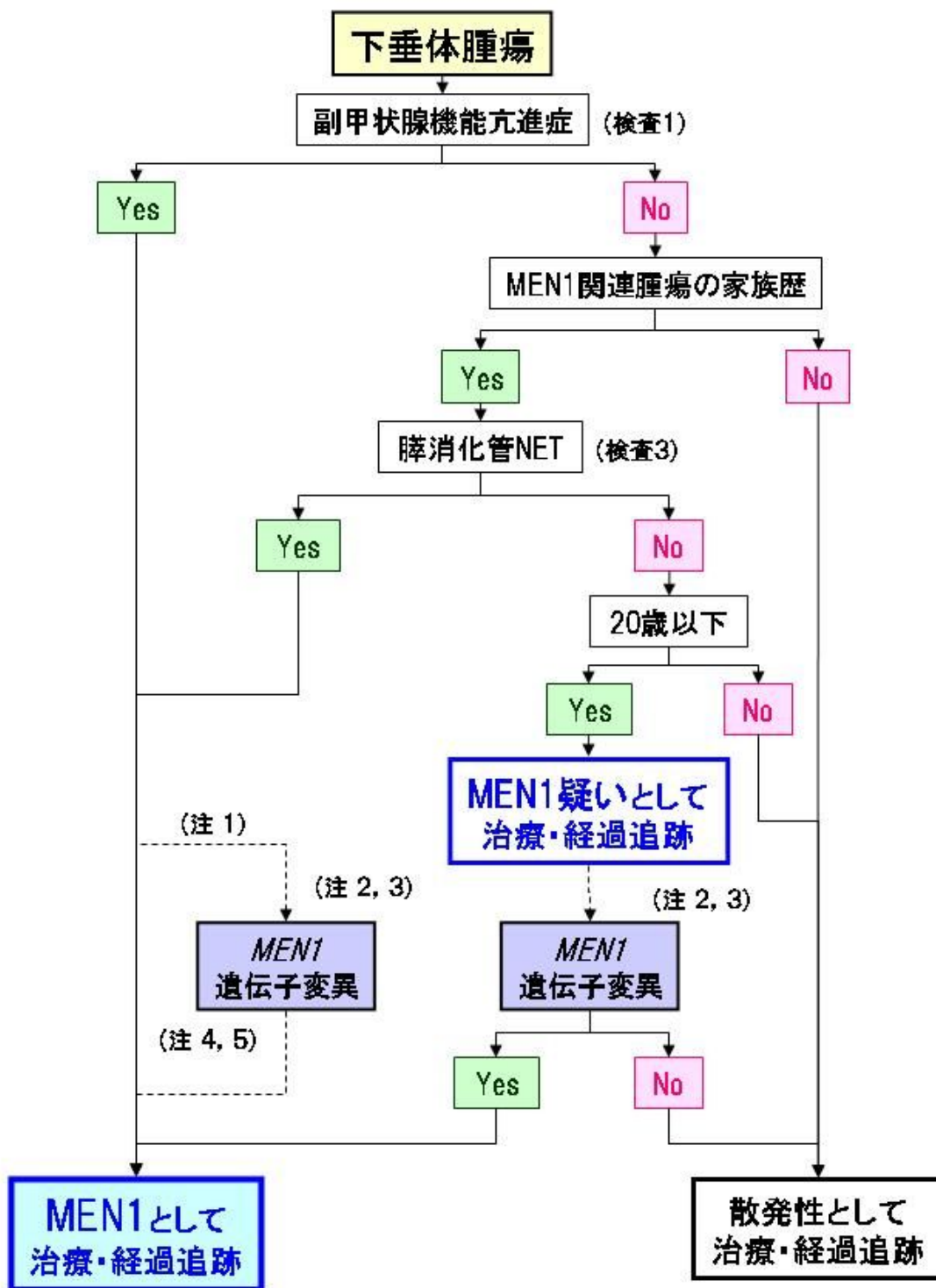












MEN1診断アルゴリズム 脚注

- 注1：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2：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3：保険未収載。
- 注4：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5：*CDKN1B*, *CDKN2C* 遺伝子変異による家系が報告されている。
- 注6：家族性副甲状腺機能亢進症の一部を含む。
- 注7：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8：全ガストリノーマの25%はMEN1による。
- 注9：ガストリノーマの局在診断には選択的動脈刺激剤注入試験 (SASI test) による評価を要する。

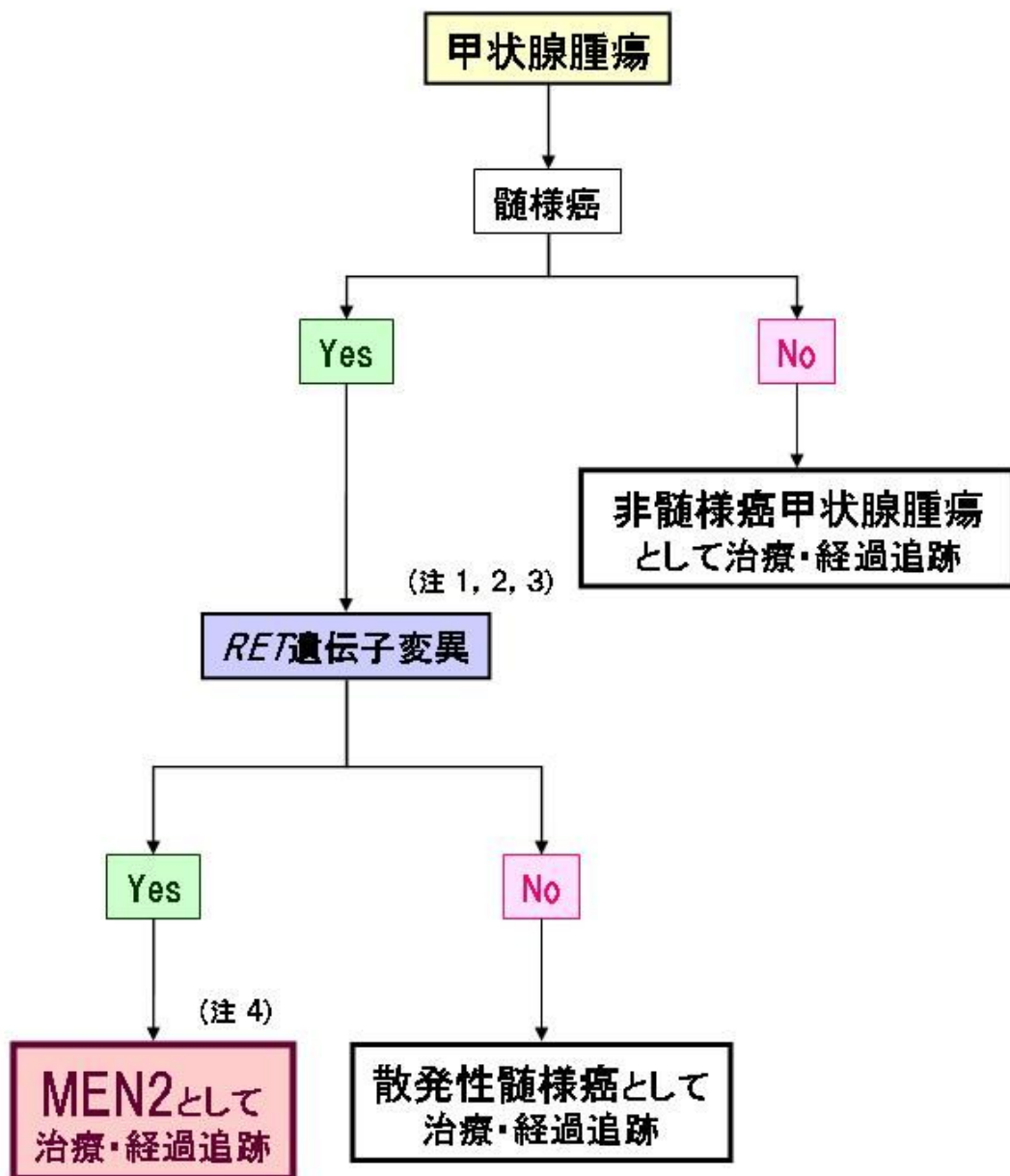
検査1：副甲状腺検索：血清Ca およびPTH(インタクトまたはホール) 測定。

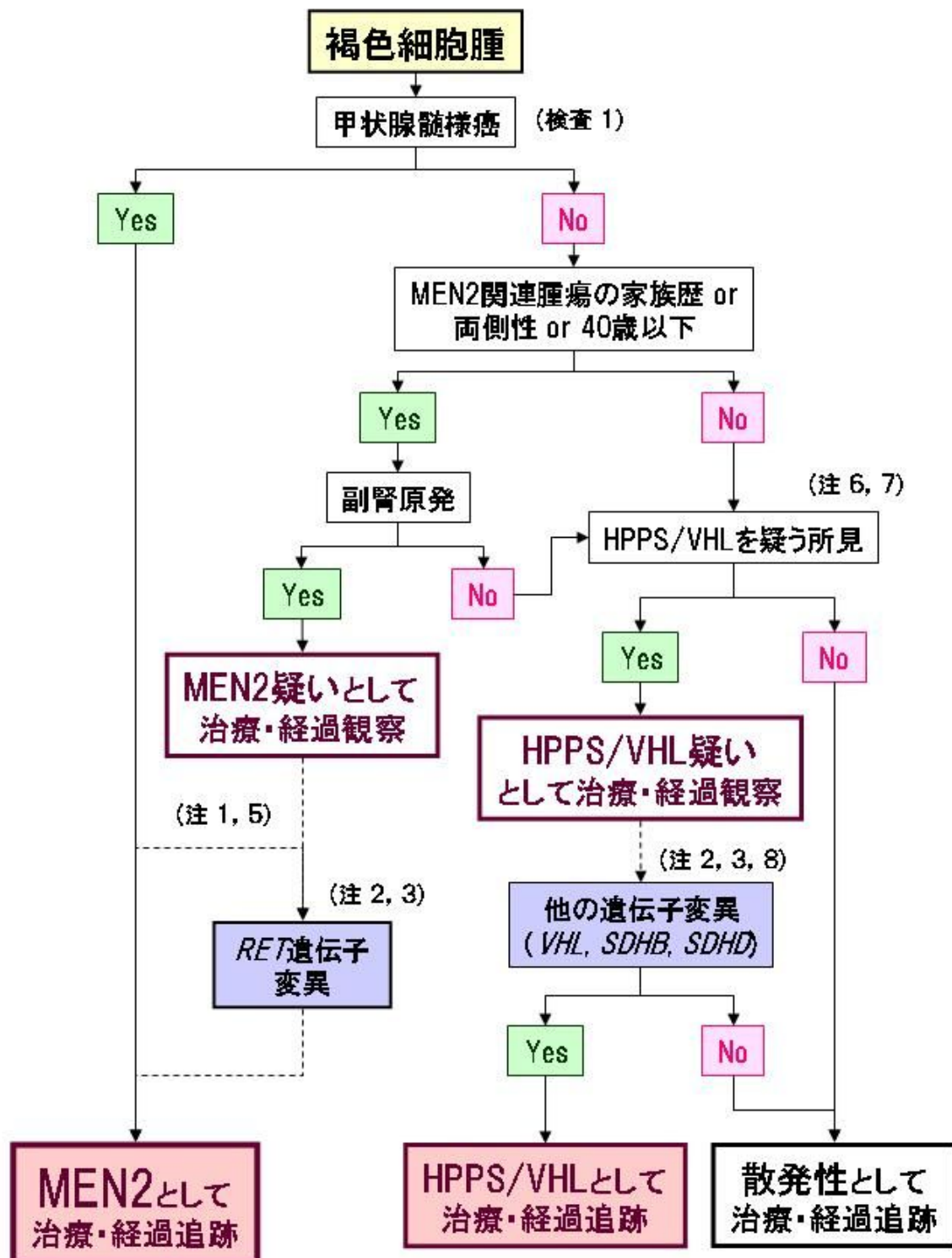
検査2：下垂体検索：プロラクチンおよびIGF-1測定，下垂体MRI。

検査3：脾消化管検索：空腹時インスリン，血糖，ガストリン測定，腹部CT。

MEN2診断アルゴリズム案 (発端者用)

2012.2.1





MEN2診断アルゴリズム 脚注

- 注1：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2：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3：保険未収載。*RET*遺伝子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4：家族性甲状腺髄様癌を含む。
- 注5：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。
- 注6：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7：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8：臨床像に基づいて解析遺伝子を選択する。
- 検査1：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。

I MEN1

疾患概要 責任者：櫻井晃洋

1 疫学 責任者：櫻井晃洋

- CQ: MEN1-1-1) MEN1 の頻度は？
- CQ: MEN1-1-2) MEN1 における各病変の罹病率は？
- CQ: MEN1-1-3) 個々の病変に占める MEN1 の頻度は？

2 診断

2-a 副甲状腺の診断 責任者：鈴木眞一

- CQ: MEN1-2-a-1) MEN1 の副甲状腺機能亢進症の臨床症状と発症時期，診断の契機は？
- CQ: MEN1-2-a-3) MEN1 における副甲状腺機能亢進症の診断で推奨される検査（方法，順序）は？
- CQ: MEN1-2-a-4) MEN1 の副甲状腺機能亢進症の自然歴は？
- CQ: MEN1-2-a-5) MEN1 を積極的に疑うべき副甲状腺機能亢進症は？
コラム 過剰腺，過少腺，異所性腺について

2-b 膵消化管内分泌腫瘍の診断 責任者：花崎和弘

- CQ: MEN1-2-b-1) 膵消化管内分泌腫瘍で現れる臨床症状と発症時期は？
- CQ: MEN1-2-b-2) 膵消化管内分泌腫瘍が診断される契機は？
- CQ: MEN1-2-b-3) 膵消化管内分泌腫瘍の診断で推奨される検査は？
- CQ: MEN1-2-b-4) MEN1 の膵消化管内分泌腫瘍の自然歴は？
- CQ: MEN1-2-b-5) MEN1 を積極的に疑う膵消化管内分泌腫瘍は？
コラム 測定可能な関連ホルモンについて

2-c 下垂体の診断 責任者：梶博史

- CQ: MEN1-2-c-1) 下垂体腫瘍で現れる臨床症状と発症時期は？
- CQ: MEN1-2-c-2) 下垂体腫瘍が診断される契機は？
- CQ: MEN1-2-c-3) 下垂体腫瘍の診断で推奨される検査は？
- CQ: MEN1-2-c-4) MEN1 の下垂体腫瘍の自然歴は？
- CQ: MEN1-2-c-5) MEN1 を積極的に疑うべき下垂体腫瘍は？

2-d その他の病変の診断 責任者：岡本高宏

- CQ: MEN1-2-d-1) MEN1 における随伴病変の診断時期，診断契機は？
- CQ: MEN1-2-d-2) MEN1 における随伴病変の診断で推奨される検査（方法，順序）は？
- CQ: MEN1-2-d-3) MEN1 の随伴病変の自然歴は？
- CQ: MEN1-2-d-4) その他 MEN1 を積極的に疑うべき病変は？

3 遺伝医療 責任者：小杉眞司

- CQ: MEN1-3-1) 家族歴の情報はどの程度重要か？
- CQ: MEN1-3-2) *MEN1* 遺伝学的検査の対象と検査法は？
- CQ: MEN1-3-3) *MEN1* 変異の検出率(典型例の場合)は？
- CQ: MEN1-3-4) *MEN1* 変異・多型の解釈は？
- CQ: MEN1-3-5) 変異未検出症例の解釈・特徴と医療対応は？
- CQ: MEN1-3-6) リスクのある血縁者に対する *MEN1* 遺伝学的検査の施行時期は？

コラム 1 *CDK1* について

コラム 2 *MEN1* の遺伝カウンセリングにおける留意点

コラム 3 *MEN1* 遺伝学的検査実施施設、手続き、費用等について

4 治療

4-a 副甲状腺の治療 責任者：鈴木真一

CQ: MEN1-4-a-1) *MEN1* における副甲状腺機能亢進症の手術適応は？

CQ: MEN1-4-a-2) *MEN1* の副甲状腺機能亢進症に対する術式は？

CQ: MEN1-4-a-3) *MEN1* の副甲状腺機能亢進症に対する手術以外の治療は？

CQ: MEN1-4-a-4) *MEN1* における副甲状腺機能亢進症の予後は（短期，長期含めて）？

4-b 膵消化管内分泌腫瘍の治療 責任者：花崎和弘

CQ: MEN1-4-b-1) 膵消化管内分泌腫瘍に対する手術適応は？

CQ: MEN1-4-b-2) 膵消化管内分泌腫瘍に対する術式は？

CQ: MEN1-4-b-3) 膵消化管内分泌腫瘍に対する手術以外の治療は？

CQ: MEN1-4-b-4) 膵消化管内分泌腫瘍の予後は？

4-c 下垂体の治療 責任者：山田正信

CQ: MEN1-4-c-1) 下垂体腫瘍に対する手術適応は？

CQ: MEN1-4-c-2) 下垂体腫瘍に対する術式は？

CQ: MEN1-4-c-3) 下垂体腫瘍に対する手術以外の治療は？

CQ: MEN1-4-c-4) 下垂体腫瘍の予後は？

4-d その他の病変の治療 責任者：岡本高宏

CQ: MEN1: 4-d-1) 2) *MEN1* その他の病変に対する手術適応と術式は？

CQ: MEN1-4-d-3) *MEN1* その他の病変に対する手術以外の治療は？

CQ: MEN1-4-d-4) *MEN1* その他の病変の予後は？

CQ: MEN1: 4-d-5) その他の病変の自然歴は？

CQ: MEN1: 5-d-コラム *MEN1* 胸腺の予防的切除術について

5 サーベイランス 責任者：櫻井晃洋

CQ: MEN1-5-1) まだ発症していない腫瘍に対する定期検査の方法は？

CQ: MEN1-5-2) 各腫瘍の術後定期検査は？

II *MEN2*

疾患概要 責任者：内野真也

1 疫学 責任者：内野真也

CQ: MEN2-1-1) *MEN1* の頻度は？

CQ: MEN2-1-2) *MEN1* における各病変の罹病率は？

CQ: MEN2-1-3) 個々の病変に占める *MEN1* の頻度は？

2 診断

2-a 甲状腺髄様癌の診断 責任者：堀内喜代美

CQ: MEN2-2-a-1) *MEN2* における甲状腺髄様癌の有病率は？

CQ: MEN2-2-a-2) 甲状腺髄様癌に占める *MEN2* の割合は？

- CQ: MEN2-2-a-3) 甲状腺髄様癌の診断で推奨される検査は？
- CQ: MEN2-2-a-4) 甲状腺髄様癌の自然歴は？
- CQ: MEN2-2-a-5) MEN2 を積極的に疑う甲状腺髄様癌は？
- コラム カルシトニン測定の現状について

2-b 褐色細胞腫の診断 責任者：今井常夫

- CQ: MEN2-b-1 2) 褐色細胞腫の臨床症状と発症時期，診断の契機は？
- CQ: MEN2-b-3) MEN2 の褐色細胞腫の診断で推奨される検査（方法・順序）は？
- CQ: MEN2-2b-4) MEN2 における褐色細胞腫の自然歴は？
- CQ: MEN2-2b-5) MEN2 を積極的に疑うべき褐色細胞腫は？
- CQ: MEN2-2b-コラム カテコールアミン測定の実況について

2-c その他の病変の診断 責任者：福島俊彦

- コラム その他の随伴病変の症状と診断は？

3 遺伝医療 責任者：内野眞也

- CQ: MEN2-3-1) 家族歴の情報はどの程度重要か？
- CQ: MEN2-3-2) *RET* 遺伝学的検査の対象と検査法は？
- CQ: MEN2-3-3) *RET* 遺伝子変異の検出率は？
- CQ: MEN2-3-4) リスクのある血縁者に対する検査の施行時期は？
- コラム 1 MEN2 の遺伝カウンセリングにおける留意点
- コラム 2 *RET* 遺伝子検査実施施設，手続き，費用等について

4 治療

4-a 甲状腺髄様癌の治療 責任者：内野眞也（未脱稿原稿あり）

- CQ: MEN2-4-a-1) MEN2 における甲状腺髄様癌の手術適応は？
- CQ: MEN2-4-a-2) MEN2 における甲状腺髄様癌に対する術式は？
- CQ: MEN2-4-a-3) 甲状腺髄様癌に対する手術以外の治療は？
- CQ: MEN2-4-a-4) 甲状腺髄様癌の予後は？
- CQ: MEN2-4-a-5) 変異キャリアに対する予防的甲状腺全摘術の適応は？

4-b 褐色細胞腫の治療 責任者：今井常夫

- CQ: MEN2-4-b-1) 褐色細胞腫に対する手術適応は？
- CQ: MEN2-4-b-2) 褐色細胞腫に対する術式は？
- CQ: MEN2-4-b-3) 褐色細胞腫に対する手術以外の治療は？
- CQ: MEN2-4-b-4) 褐色細胞腫の予後は？

4-c その他の病変の治療 責任者：菊森豊根（脱稿完了）

- コラム その他病変の治療について

5 サーベイランス 責任者：内野眞也

- CQ: MEN2-5-1) まだ発症していない腫瘍に対する定期検査の方法は？
- CQ: MEN2-5-2) 各腫瘍の術後定期検査は？

III 関連情報

1 国内の MEN データベース 責任者：小杉眞司

- 2 国内の診療ネットワーク体制 責任者：鈴木眞一
- 3 開発中の新たな治療法：MEN1 責任者：花崎和弘
- 4 開発中の新たな治療法：MEN2 責任者：五十嵐健人
- 5 患者・家族の会 責任者：櫻井晃洋
- 6 利用可能なリソース 責任者：小杉眞司

2011.4.9.

MEN患者会 勉強会資料



今日の目標

遺伝子診断について正しく知ろう

- ・ 遺伝子とは？
- ・ 遺伝子と体質・病気
- ・ 遺伝子診断を行うわけ
- ・ 他の診断法と違うところ、同じところ
- ・ 遺伝カウンセリングについて

今日の目標

遺伝子診断について正しく知ろう

- ・ 遺伝子とは？
- ・ 遺伝子と体質・病気
- ・ 遺伝子診断を行うわけ
- ・ 他の診断法と違うところ、同じところ
- ・ 遺伝カウンセリングについて

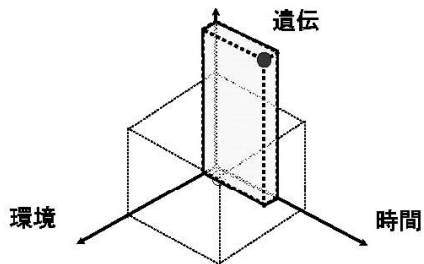
子は親に似る



子は親に似る



遺伝性腫瘍に係わる要因



今日の目標

遺伝子診断について正しく知ろう

- ・ 遺伝子とは？
- ・ 遺伝子と体質・病気
- ・ 遺伝子診断を行うわけ
- ・ 他の診断法と違うところ、同じところ
- ・ 遺伝カウンセリングについて

Five Ws and One H

ニュース記事を書くときの基本

Who	誰が
What	何を
Why	なぜ
When	いつ
Where	どこで
How	どのように

Mott FL: Trends in Newspaper Content. *Ann Am Acad Pol Soc Sci* 219: 60, 1942.

Five Ws and One H (or Two Hs)

遺伝子解析の基本検討事項

Who	誰の
What	どの遺伝子を
Why	何のために
When	どのタイミングで
Where	どこで
How	どのような方法で
<i>How much</i>	どのくらいの費用で

遺伝子診断を行う目的

どのくらい役に立つのか？：臨床的有用性

RBI方程式の考え方

- ・ R (risk リスク): MENの場合
その病気になる確率は？ → 兄弟や子どもは50%
- ・ B (burden 負担):
その病気で生じる支障は？ → 将来腫瘍を発症する
- ・ I (intervention 介入):
医療介入で経過が変わるか？ → 治療法はほぼ確立

リスクがある人の将来を的確に予測し、健康障害が生じないように事前に対策をとる

遺伝子診断の種類

- ・ 確定診断
すでに発病している人の診断
診断に基づいて治療法を選択する
今後の健康管理の対策を立てる
- ・ 発症前診断
家族に発病している人がおり、同じ病気になる可能性がある人に対して、発病前に行なう
早期発見・早期治療を可能にする
病気によっては予防ができる
- ・ 出生前診断
胎児の遺伝子を調べ、家族に生じている遺伝性の病気を生まれる前に診断する
生まれてすぐに治療を行う必要がある病気
中絶につながる場合もあり慎重に考える必要がある

遺伝情報の特殊性

生涯変わらない（不変性）
究極のプライバシー
差別につながる危険をはらむ
不変であるが、その影響は確率としてしか示せない

将来の発病を予測しうる（予見性）
早期の対応を可能にする
必ずしも対応策があるとは限らない
心理的影響が大きい

家族も同じ遺伝情報を共有している（共有性）
家族の健康管理に役立てられる
強制的に家族を巻き込む

子どもの発症前診断について

生涯変わらない（不変性）
将来の発病を予測しうる（予見性）
家族も同じ遺伝情報を共有している（共有性）

Who	誰の
What	どの遺伝子を
Why	何のために
When	どのタイミングで
Where	どこで
How	どのような方法で

情報を共有する

昨年の復習

遺伝性の病気...

- ・できれば話題にしたいくない
- ・周囲は理解してくれるだろうか？
- ・子どもの将来に差し支えるのでは？



- ・ずっと秘密にしていることは大変
- ・病気が進んでしまってからでは遅い
- ・子どもの「知る権利」を奪ってはいけない



- ・すぐにでも子どもに伝わるのか知りたい
- ・伝わっていないとわかれば安心
- ・将来病気になるかわかることを受け止められる？

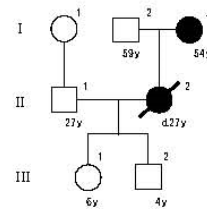
どうすればいい？



MEN2家系(1)

I-3

褐色細胞腫が見つかり手術、
入院中に甲状腺髄様癌を発見、
MEN2と診断、
家族への情報提供を提案、
本人は拒否、



II-2

2度の分岐は特に異常なし、
突然の呼吸困難と動悸で大学病院を
受診、褐色細胞腫と診断され入院、
呼吸管理にて一時状態は安定したが、
入院5日目に褐色細胞腫による心不全
が悪化して死亡、

MEN2家系(2)

I-1

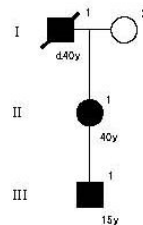
40歳時突然死、詳細不明、

II-1

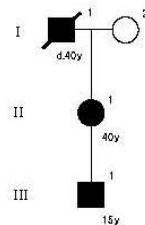
22歳時、高血圧発作で総合病院入院、
副腎褐色細胞腫を発見され手術、
その後甲状腺髄様癌が見つかりMEN2と診断、
遺伝子検査も行い変異を確認、

III-1

6歳時、発症前診断を行い変異確認、
その後毎年甲状腺、副腎の検査を行うも異常なし、
高校1年生の春以降、頭痛が強くなってきた、
本人はクラブ活動の疲れやストレスと考えていた
が、母親に促され、予定より早く受診、



MEN2家系(2)



二人の運命を分けたもの: 遺伝情報とその意味の共有

子どもの発症前診断について

- Why** 何のために
子どもの将来の健康を守るため
- When** どのタイミングで
遺伝情報に基づいた医療が遅くならないうちに
かといって必ずしも早ければよいというわけ
ではない
- Where** どこで
検査の説明だけでなく、その後の検査・治療や
悩みに対しても対応してくれるところ

情報を共有する

昨年の復習

大切なこと...

- ・ひとりで悩まない
 - 遺伝カウンセリング
医療や遺伝の正確な情報
「これから」を一緒に考える
 - 患者会
同じ思いを共有できる人を得る
視野がひろがる、視点が変わる
経験から生まれる「知恵」



今日の目標

遺伝子診断について正しく知ろう

- ・ 遺伝子とは？
- ・ 遺伝子と体質・病気
- ・ 遺伝子診断を行うわけ
- ・ 他の診断法と違うところ、同じところ
- ・ 遺伝カウンセリングについて

MENと言われた...

- 腫瘍(がん)がたくさんできるらしい
- 聞いたことがない病名でよく理解できない
- とにかく情報が無い
- いつまでも検査や治療が続くらしい
- いろんな診療科に行かなくちゃいけない
- 根本治療はないと言われた
- 子どもに遺伝するかも...
- 同じ境遇の人、相談する相手がいない
- だいたいなんで私がこの病気に...

どうすればいい？

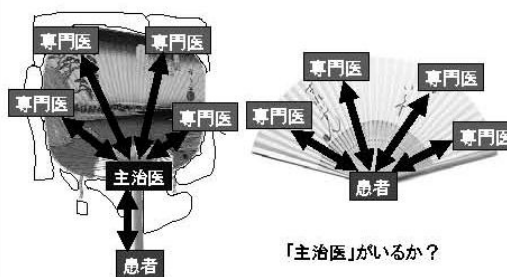


MEN外来を作ったわけ

- 腫瘍(がん)がたくさんできる 内科診療
- いろんな診療科で治療が必要になる 「うちわ型」診療連携
- 一生ずっと検査や治療が続く
- 聞いたことがない病名でよく理解できない 遺伝カウンセリング
- 子どもに遺伝するかもしれない
- とにかく情報が無い
- 同じ境遇の人、相談する相手がいない 語りの場

これらを同時に実現するための「MEN外来」

団扇型診療と扇子型診療



遺伝カウンセリングとは

- (1) 医学的に正確な事実を理解する
- (2) 自分や家族のリスクを正しく認識する
- (3) 対処方法にどのような選択肢があるかを理解する
- (4) 本人や家族の悩みを共有する
- (5) 本人や家族にとって最適と思われる方法を考える
- (6) 健康管理や診療が円滑に進むよう調整する

広いスペースと時間の余裕が必要



将来へ

現在：早期診断，早期発見，早期治療，早期予防



将来：早期診断，早期予防

すべての人は病気の原因になる遺伝子変異を持っている
変異があっても発病しない医療を実現する

「遺伝とわかってよかったね」

厚生労働科学研究費補助金

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

MEN2 の褐色細胞腫の臨床像に関する研究

研究分担者 氏名 今井常夫 所属 名古屋大学 乳腺・内分泌外科 役職 講師

研究要旨

MEN2 の褐色細胞腫 214 例の性別・発症時期・発症年齢・手術時期・手術年齢・手術術式・手術回数・病理結果・悪性所見の有無などについて、昨年度集計した登録データを再確認・分析し、診断治療指針作成の資料とした。文献による海外からの症例集積コホート研究を集積し、今回集積したデータとの類似点・相違点などを分析した。MEN2 では悪性褐色細胞腫の心配は少ないものの、両側褐色細胞腫の頻度は高く、両側副腎全摘術後の副腎不全の発症予防・管理を含めて褐色細胞腫に関連する医療の介入が終生必要であると結論づけた。

A．研究目的

MEN2 における褐色細胞腫の本邦における発症頻度、治療実態、予後などの全国規模の集計データを解析し、日本人の MEN2 褐色細胞腫の診断・治療に役立つ診断治療指針を作成する。

B．研究方法

MEN コンソーシアムで集計したファイルメーカーのデータのうち、MEN2 における褐色細胞腫に関するデータを集計・分析した。連結可能匿名化番号をもとに、個別に問い合わせでデータを確認・正確なものとした。キーワードサーチによる文献検索を行い、構造化抄録の作成、診断治療指針の作成を行った。（倫理面への配慮）

登録に際し、患者氏名、カルテ番号など個人を特定できる情報は施設外へ持ち出し禁止とし、連結可能匿名化番号で管理した。

C．研究結果

MEN2 の登録症例 495 例のうち褐色細胞腫有りは 214 例（43%）であった。褐色細胞腫と診断が確定された年は一番古いものは 1963 年で 1970 年代までが 10 例、1980 年代が 41 例、1990 年代が 88 例、2000 年以降が 72 例、不明 3 例であった。診断確定時の年齢は 20 才以下が 14 例でもっとも若いものは 15 才で診断されていた。20 才台が 59 例、30 才台が 38 例、40 才台が 48 例、50 才台が 30 例、60 才台が 12 例、71 才以上が 8 例で最高

年齢は 85 才であった。215 例のうち手術治療を受けていたものは 181 例で、初回手術時の年齢は 20 才以下が 11 例、20 才台が 55 例、30 才台が 37 例、40 才台が 39 例、50 才台が 23 例、60 才台が 12 例、71 才以上が 4 例で最高年齢は 85 才だった。褐色細胞腫が有るものの手術無しで経過観察されているものは 25 例、手術の有無が不明は 8 例だった。褐色細胞腫手術は、片側副腎のみの手術は 73 例で両側副腎手術を受けているものは 104 例だった。両側性のうち同時に両側手術を受けたものが 73 例、異時的に受けたものが 31 例であった。術式が判明している 135 例中、経後腹膜開放手術が 34 例、開腹による開放手術が 53 例、腹腔鏡手術が 46 例であった。2 回以上の褐色細胞腫手術を受けたものが 29 例あった。今回集計した褐色細胞腫の中で明らかに悪性褐色細胞腫と診断された症例は 1 例のみであった。

文献検索でヒットした文献から、ガイドラインに重要と考えられる文献を選択し、構造化抄録を作成した。構造化抄録を作成した文献データと、今回集計したデータをもとに診断治療指針を作成した。

D．考察

今回の集計では MEN2 における褐色細胞腫発症年齢は 15 才から 85 才まで幅広く、20 才台と 40 才台がピークとなる分布を示した。海外からの報告でも褐色細胞腫初回手術時の平均年齢は 30 才台であり、初回治療後 40 年以上にわたって褐色細胞腫の再発および

両側副腎全摘を受けた場合は副腎不全の発症に注意することが重要であると考えられた。今回の集計で褐色細胞腫が死亡とおそらく関連していると推察されるものが6例(3%)あり、その年齢中央値は40才と若年であった。MEN2に発生する褐色細胞腫は、悪性褐色細胞腫である確率は低い(1%未満)ものの、カテコラミン過剰による褐色細胞腫関連死亡をひきおこさないこと、両側副腎全摘術後の副腎不全による死亡を回避することが重要である。

E. 結論

MEN2と診断された場合、褐色細胞腫発症あるいは副腎全摘術後の経過観察を終生必要とする。

F. 健康危険情報(総括研究報告書にてまとめて記載)

G. 研究発表

1. 論文発表

病理と臨床 第29巻 711-717 2011年

Endocrine J 第58巻 269-277 2011年

World J Endocrine Surg 第3巻 112-115

2011年

2. 学会発表

第84回日本内分泌学会学術集会 口演発表 2011年4月23日 本邦多発性内分泌腫瘍症2型における褐色細胞腫の特徴

MENコンソーシアムのデータ解析報告 今井

常夫, 他.

H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む.)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

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 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」に関する研究
分担研究報告書

MEN1 の膵消化管内分泌腫瘍の診療指針作成に関する研究

分担研究者 今村正之 関西電力病院 学術顧問

研究要旨

多発性内分泌腫瘍症 1 型（MEN 1 型）患者に発生する膵・消化管神経内分泌腫瘍（NET）は比較的緩徐に悪性化していくが、本質的に転移性で、悪性腫瘍として対処しなければならない。肝転移を来すと治療は困難となる。MEN 1 型患者の予後を規定する最大の因子は肝転移である。肝転移の治療としては肝切除術とともに、動脈塞栓療法などの局所治療や全身的抗腫瘍薬治療がおこなわれる。分子標的薬の効果も国際的に臨床研究で確かめられている。NET 診療の標準化が国際的に進んでいて、米国や EU でいくつかの診療治療指針が作成されているが、その中には本邦で使用を認められていない重要な診断薬や治療法が、取り入れられている。それらについては、本邦での早急な認可が要望される。わが国の現状に即した診療指針を作成するためにデータの収集と解析を行った。

A. 研究目的

本邦での膵・消化管 NET の研究と臨床は国際的に高い水準にあり、早期発見と早期治療も専門施設では実施されている。機能性 NET の診療に関しては、私たちのグループを中心にして本邦での診療は質において国際的に高い評価を受けている。しかし、非機能性 NET の治療法、特に肝転移の治療に関しては、治療法の選択が制限されていて、国際的に遅れをとっている。膵に発生する NET は肝転移を来す率が高いが、膵切除をどの程度にするかについて、国際的にもコンセンサス形成が遅れている。膵全切除術をすれば膵 NET は根治できるが、切除後の患者にインスリン投与が必須となり、生活の質の低下が懸念されるためである。一方、分子標的薬の有効性も示されてきた。患者の健康維持に益する NET 診療指針の作成に益する基礎データを収集し整理して、本邦の患者に益するデータをまとめて、診療治療指針を作成することが目的である。

B. 研究方法

本邦の膵・消化管 NET 診療と研究を専門と

する臨床医師と病理医、予防医学医、遺伝医学医、コンサルタントなどが集まり患者本位の診療指針作成に向けて、国際的論文と研究発表の成果を収集し、検討し、評価して、本邦の患者に有益なガイドライン作りを行った。そして、それを学会で評価して頂き、さらに患者代表の評価を受けることとしている。

C. 研究結果

これまでに国際的に評価しうる論文を収集し検討し、診療指針の作成を行った。さらに本邦での診療現場から生まれた成果も分析し、国際的学会で発表している。その際、海外の医師たちとも交流して、情報を収集している。それらの経験と論文調査の成果を持ち寄り、討論し、論文として発表し、啓蒙活動と原著論文を発表した。

D. 考察

本邦での NET 研究と診療の水準は比較的高く、国際学会での評価も高い。欧米では診療上の制限のために、治療法や検査法の制限を受けるが、幸い本邦では比較的医師の自由

裁量が生かされた診療がなされている。一方、我が国で認められていない診断法や治療薬があり、本邦の患者がその恩恵を受けられていないことも明らかとなっている。それらをまとめて、NET患者の十分な治療体制を構築する必要がある。

E. 結論

本邦 MEN 1 型患者の診療に益する膵・消化管 NET 診療指針を作成したい。根治的切除のための診断法の手順、外科的切除術の適応と手技を整理しつつある。遠隔転移に対する治療法が大きな課題であるが、現在本邦で使用できる抗腫瘍薬が全くない現状を少しでも早く打開したい。海外のガイドラインに盛り込まれている検査法、診断薬、治療薬の有用性について、本邦での検証を進めて、本邦への導入を促進したい。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

英文論文

- 1) Imamura M. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 4519 - 4525
- 2) Imamura M., Komoto I, Ota S, Hiratsuka T, Kosugi M, Doi R, Awane M, Inoue N. Biochemical curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type-1 patients. *World J Gastroenterol* (in press)
- 3) Ito T., Sasano H., Tanaka M., Osamura R.Y., Sakai I., Kimura W., Takano K., Obara T., Ishibashi M., Nakao K., Doi R., Shimatsu A., Nishida T., Komoto I., Hirata Y., Nakamura K., Igarashi H., Jensen RT., Wiedermann B., Imamura M.: Epidemiological study of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors in Japan. *J. Gastroenterol.* 45:

234-243, 2010

和文論文

- 1) 今村正之, 栗根雅章, 井上直也, 滝 吉郎. PNET に対する最近の外科診療. 胆と膵 2011, 印刷中
- 2) 今村正之, 滝 吉郎. 膵内分泌腫瘍診療の最近の動向. 腫瘍内科 2011; 7: 181-183

国際学会発表

- 1) Imamura M. Resection surgery for gastrinomas in patients with MEN 1. 12th International Workshop on Multiple Endocrine Neoplasia. Gubbio, Italy, September 16-18, 2010
- 2) Imamura M. Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors (NET). Educational Lecture. The 9th Meeting of Asian Clinical Oncology Society Gifu, Japan (第9回アジア臨床腫瘍学会 教育講演) 岐阜市 August 25-27, 2010
- 3) Imamura M. Changing clinical practice for pancreatic neuroendocrine tumors. IAP Symposium 2. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society. 2010. Fukuoka, Japan, 7.11, 2010

国内学会

- 1) 河本泉, 太田秀一, 今村正之など: 膵消化管内分泌腫瘍の診断と術式選択の工夫. 第110回日本外科学会総会: 名古屋市, 2010年4月8~10日
- 2) 河本泉, 山根佳, 今村正之など: 膵内分泌腫瘍の術式選択における私たちの工夫. 第22回日本内分泌外科学会総会: 吹田市, 2010年6月11日~12日
- 3) 河本泉, 今村正之, 平塚拓也 等: 膵消化管内分泌腫瘍の病理診断と治療方針の検討. 日本消化器病関連学会週間: 横浜市, 2010年10月13~16日

4) 河本泉, 山根佳, 今村正之など: 膵消化管
内分泌腫瘍に対する術式選択の工夫-根
治性と機能温存を考慮して-.第 72 回日

本臨床外科学会総会: 横浜市, 2010 年 11
月 21 ~ 23 日

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

MENの遺伝子解析に関する研究

研究分担者 氏名 内野 眞也 所属 医療法人野口記念会野口病院 役職 外科部長

研究要旨

MEN診療指針の策定に向けたデータバンク構築にあたり、当院は遺伝学的検査実施施設としてMEN1遺伝子およびRET遺伝子の遺伝学的検査を実施した。本研究グループ（MENコンソーシアム）参加施設からの23年度依頼検査は、MEN1遺伝学的検査17例（発端者診断8例、保因者診断9例）、RET遺伝学的検査27例（発端者診断9例、保因者診断18例）であった（2012年1月20日現在）。このうちMEN1遺伝子変異を9例（53%）、RET遺伝子変異を11例（41%）に認めた。当院症例においても同様に両遺伝学的検査を実施し、MEN 2の2例について新たにデータ登録を行った。データ登録後は、経過観察・追跡調査に伴う登録情報の定期的更新により、データ管理を行った。また、本研究を通して検査精度や検体品質管理について見直し、当院遺伝子検査室における検査体制のさらなる充実に努めた。

A．研究目的

本研究では多発性内分泌腫瘍症（MEN）1型および2型症例のデータ集積を目的とし、MEN1遺伝子およびRET遺伝子の遺伝学的検査の実施、MEN 1あるいはMEN 2と判明した当院症例のデータ登録、経過観察・追跡調査に伴う登録情報の更新、他施設に対する本研究グループ参加協力の働きかけを行った。

B．研究方法

当院症例においては遺伝カウンセリングを施行し、同意を得た後、採血、連結可能匿名化を行った上で、遺伝学的検査を行った。MEN1遺伝学的検査では、MEN1遺伝子のExon 2-10のシーケンス解析を実施し、症例によってはMLPA法による大規模欠失の検索も行った。RET遺伝学的検査では、RET遺伝子のExon 10, 11, 13-16のシーケンス解析を実施した。これら遺伝学的検査を実施した当院症例のうち、MEN 1あるいはMEN 2と確定した症例についてはデータベースへの登録を行った。MENコンソーシアム参加施設より依頼を受けたMEN1遺伝子あるいはRET遺伝子の遺伝学的検査は次のような流れで実施した。検体到着後、検体および検査内容の確認、依頼元医師へ連絡し、検体および検査内容の照合、連結可能匿名化、遺伝子解析、解析終了後、依頼元医師への解析終了の連絡および結果報告書類の郵送。

依頼元医師への結果報告は書面にて行い、解析結果報告書とシーケンスデータを簡易書留にて郵送した。

（倫理面への配慮）

当院症例を対象とした遺伝学的検査は、遺伝カウンセリングを実施し、文書にて同意を得た上で行った。採血後、連結可能匿名化を行うことで、個人情報保護し、遺伝情報の結びつけは患者への結果説明時のみに行った。遺伝情報は院内のネットワークとは切り離されたスタンドアローンのパソコンにおいて、遺伝子検査に携わるスタッフのみで管理した。パソコンは施錠可能な室内に設置している。

MENコンソーシアム参加施設より依頼を受けた検査についても、検査開始にあたりまず検体の連結可能匿名化を行った。遺伝情報の管理については、当院症例対象の遺伝学的検査と同様である。依頼元医師へは必ず書面にて結果報告を行うこととし、簡易書留にて遺伝学的検査結果の報告書を郵送した。また郵送の際は、医師、検査担当者、レジストラーにより慎重に報告書の確認を行った。

C．研究結果

今年度で新規でデータ登録を行った症例を含めたMEN 1の49例、MEN 2の86例のデータ管理を行い、現在、追跡調査および登録情報の更新を行っている。

他施設からの依頼検査に対する対応(検体受付,検査,報告書の郵送)について検討し,今年度は特に当院独自の報告書フォーマット作成に力を入れた.

D. 考察

当院症例を対象とした検査,他のMENコンソーシアム参加施設からの依頼検査,ともに問題なく順調に解析・報告が行えた.検査の実施にあたり,苦慮した点は結果の報告方法である.検体や解析データの取り違えの防止,依頼元医師において解釈しやすく,患者にも理解しやすいよう視覚的に捉えやすい書類作成を行うため,下記のような工夫を加えた.

結果報告の形式について

結果報告書および解析領域全てのシーケンスデータを郵送した.結果報告書には,依頼元施設において付けられたIDおよび当院での解析番号,受領日,依頼元医師名,検体の種類,解析方法,解析結果を記載した.解析結果の項目には,HGMDやNCBIの変異表記法に基づいた変異の記載,変異の解説(場合によっては図解を追記),polymorphismの説明を載せた.遺伝子に何らかの変化がみとめられた場合は,必ず当院の過去データとの比較及びNCBIやHGMDなどのデータベースを用いた調査を行い,変異かどうか慎重に解釈・評価した上で,結果を報告した.

またシーケンスデータを同封することで,当院と依頼元医師の双方でデータを確認し,解析の正確性,解析結果の評価の的確性を検討できるようにした.このシーケンスデータには手書きで変異箇所に説明を加えるなどし,視覚的に捉えやすくした.

郵送時の注意点について

同一家系で複数症例の検査を実施した場合は,症例ごとに書類梱包を行った.同一の施設より短期間に複数の検査依頼があった場合には,結果報告書の送付日程をずらすようにした.いずれの場合も配達記録が残るよう簡易書留にて郵送した.

このように,解析結果を双方で検討および照合できるよう報告書を作成し,発送方法も工夫することで,依頼元施設と当院における検体や解析データの取り違えが起こらぬよう留意した.

遺伝情報を取り扱う施設として,遺伝子解析データの管理や開示方法には,慎重な対応が必要とされる.

E. 結論

今後もMEN1およびRET遺伝学的検査のデータ集積および分析を継続していく.また,検査精度管理や検体品質管理について検討し,検査体制のさらなる充実に努めたい.

F. 健康危険情報(総括研究報告書にてまとめて記載)

G. 研究発表(2011.04.01~2012.03.31発表)

1. 論文発表

英語論文

1. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, et al., Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in Japan: Establishment and Analysis of a Multicentre Database.: Clin Endocrinol (Oxf) 76: 533-539, 2012.

日本語論文

1. 内野眞也,【IX. 多発性内分泌腺腫瘍症(MEN) 多発性内分泌腺腫瘍症の検査・診断と治療】MEN1,日本臨床 2011;69(増刊号2 内分泌腺腫瘍-基礎・臨床研究のアップデート-): 686-689
2. 内野眞也,特集 MEN コンソーシアム MEN 2 の現状,内分泌外科 2011;28(1):12-16
3. 内野眞也,【神経内分泌腫瘍の遺伝子変異と分子標的治療】甲状腺髄様癌における RET 遺伝子変異,病理と臨床 2011;29(5):486-490
4. 内野眞也,特集 甲状腺・副甲状腺疾患の診療-最近の話題 甲状腺髄様癌と RET 遺伝子,JOHNS 2011;27(7):977-980

2. 学会発表

1. 内野眞也,遺伝医療としてのMEN(多発性内分泌腺腫瘍症)国内におけるMENの遺伝子診断の現状と新しい治療法,日本遺伝カウンセリング学会(1347-9628)32巻2号 Page41(2011.5)
2. 伊藤亜希子,内野眞也,渡邊陽子,脇屋滋子,首藤茂,野口志郎,当院における先進医療の取り組み,日本遺伝カウンセリング学会(1347-9628)32巻2号

- Page64(2011.5)
3. 首藤茂,内野眞也,渡邊陽子,脇屋滋子,伊藤亜希子,野口志郎,RET 遺伝子診断の先進医療運用に関する諸問題について,日本遺伝カウンセリング学会(1347-9628)32 巻 2 号 Page92(2011.5)
 4. 内野眞也, 遺伝医療としての MEN(多発性内分泌腫瘍症) 国内における MEN の遺伝子診断の現状と新しい治療法, 家族性腫瘍(1346-1052)11 巻 2 号 PageA41(2011.5)

5. 内野眞也,野口志郎, 日常甲状腺疾患における遺伝子異常 髄様癌の遺伝学的検査, 日本内分泌学会(0029-0661)87 巻 1 号 Page246(2011.4)

- H. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む.)
1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
分担研究報告書

MEN1に伴う胸腺神経内分泌腫瘍の特徴に関する研究

研究分担者 氏名 岡本高宏 所属 東京女子医科大学内分泌外科 役職 教授

研究要旨

MEN1に伴う胸腺神経内分泌腫瘍は,頻度は低いが悪性度が高く,進行例に対する有効な治療法がないため,患者の予後決定因子となっている.海外の報告では男性かつ喫煙者に発症が集中すると報告されているが,日本では女性の症例もこれまでに散見されている.今回はMEN1症例のデータベースから胸腺神経内分泌腫瘍患者を抽出し,その特徴を解析した.

A. 研究目的

MEN1に伴う胸腺神経内分泌腫瘍は,頻度は低いが悪性度が高く,進行例に対する有効な治療法がないため,患者の予後決定因子となっている.海外の報告では男性かつ喫煙者に発症が集中すると報告されており,それに基づき男性に対するサーベイランスが推奨されているが,日本では女性の症例もこれまでに散見されている.今回はMEN1症例のデータベースから胸腺神経内分泌腫瘍患者を抽出し,その特徴を解析した.

B. 研究方法

MEN コンソーシアムで集計したファイルメーカーのデータのうち,MEN1患者で胸腺内分泌腫瘍を発症した患者を抽出し,これらを分析した.情報や記載が不十分な場合,不明な点が認められる場合は,登録を行った担当医に直接問い合わせデータを確認・正確なものとした.

(倫理面への配慮)

登録に際し,患者氏名,カルテ番号など個人を特定できる情報は施設外へ持ち出し禁止とし,連結可能匿名化番号で管理した.

C. 研究結果

560例のMEN1登録症例のうち,胸腺内分泌腫瘍は28例に認められた.診断時年齢は20歳から67歳に分布し,13例(46%)は50歳以上で診断されていた.診断の契機としては,MEN1の診断時が12例,MEN1と診断されて追跡期間中が11例で,MEN1診断から胸腺腫瘍診断までの期間は1年から10年(平均6.1年)であった.また5例は胸腺腫瘍が初発症状であり,これらの患者は1-7年後にMEN1と診断されていた.海外からは特定の家系に胸腺腫瘍が集中するという報告もあるが,日本人患者28例は27家系に属しており,複数の患者が発症している家系は1家系のみであった.また遺伝子変異と胸腺腫瘍発生にも特定の傾向は認めなかった.特筆すべきは,海外での報告とは異なり,そのうちの10例(36%)を女性が占めていたことである.またこの女性患者のうち喫煙者は1例だけで,6例は非喫煙者であった.

治療については23例で外科手術が行われていた.手術を実施しなかった5例は診断時にすでに遠隔転移が認められており,化学

療法と放射線療法が選択されていた。

28例中8例はすでに死亡しており，死亡時平均年齢は53.8歳であった．死亡例から計算する10年生存率は27%であった．

D．考察

MEN1患者における胸腺内分泌腫瘍の臨床的特徴はこれまでに欧米の研究グループからいくつか報告されている．今回の研究の目的は日本人MEN1患者での胸腺内分泌腫瘍の特徴を分析し，もし存在するのであれば，人種差の有無を明らかにすることであった．これは胸腺内分泌腫瘍がMEN1関連腫瘍の中でも最も悪性度が高く，予後決定因子となることを考慮すると非常に重要度の高い課題といえる．

海外の報告では胸腺内分泌腫瘍は全例もしくはほぼ全例が男性に発症し，その大部分は喫煙者であるとされている．これに対してわれわれの今回の結果は，発症の性差という点で大きく異なるものであった．その原因は不明であるが，遺伝学的な人種差の存在，もしくは特別な環境要因の関与が考えられる．分子遺伝学的にも胸腺内分泌腫瘍は他のMEN1関連腫瘍と異なり，two-hit theoryで説明できないなど，その発症機序には不明な点が多く残されている．今回の結果は胸腺内分泌腫瘍の発症機序を解明する上でのひとつの手掛かりになるとともに，臨床の場においては，海外の推奨にと

られることなく，女性患者に対しても積極的に胸腺内分泌腫瘍の検索を行う必要性があることを示している．

E．結論

日本人MEN1患者における胸腺内分泌腫瘍の臨床的特徴を初めて明らかにした．日本人患者の臨床像は特に性差，環境要因の関与について海外の報告とは大きく異なっていた．患者の健康管理の上で注意する必要がある．

F．健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G．研究発表

1．論文発表

英語論文

1. Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, et al., Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in Japan: Establishment and Analysis of a Multicentre Database.: Clin Endocrinol (Oxf) 76: 533-539, 2012.

H．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む．）

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

遺伝子変異陰性のMEN1患者の臨床的特徴

研究分担者 梶博史 近畿大学医学部 再生機能医学講座 主任教授

研究要旨：成長ホルモン産生腫瘍における血中副甲状腺ホルモン高値例を中心に臨床的 MEN1 患者の非定型例の臨床的特徴，家族性副甲状腺機能亢進症の 1 家系での新規変異について解析中である。

A．研究目的

多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)は副甲状腺腫瘍，膵内分泌腫瘍，下垂体腫瘍など複数の内分泌腫瘍を合併する疾患である。その診断過程においては，副甲状腺腫瘍と下垂体腫瘍のみを合併する症例，副甲状腺腫瘍と副腎腫瘍を合併する症例，それぞれの腫瘍が軽症のためMEN1の診断が疑いレベルの症例など，実臨床の診断においては，しばしば診断や治療方針決定に難渋することがある。これまでの非定型例の解析をひきつづき継続し，診療指針作成，治療方針決定に有用な情報を明らかにする。

B．研究方法

MEN1患者データベースより非定型例の臨床情報の解析を継続する。

家族性副甲状腺機能亢進症家系やその他の非定型例での遺伝子解析や臨床所見の解析を継続する。

自施設における成長ホルモン産生腫瘍と原発性副甲状腺機能亢進症のみの合併例の臨床像を解析する。

診療指針作成に必要な文献的解析をおこなう。

（倫理面への配慮）

患者情報については，いずれも匿名化されたものを用いる。

C．研究結果

MEN1患者データベースよりの非定型例のデータ解析および自施設（神戸大学大学院医学研究科糖尿病・内分泌内科）における成長ホルモン産生腫瘍と原発性副甲状腺機能亢進症のみの合併例の詳細な臨床解析および一部の症例における遺伝子解析をおこない，現在統計学的解析を進めている。

家族性副甲状腺機能亢進症の一家系において，これまで報告されていない新規のME

N1遺伝子のイントロンの変異を認めたが，現在引き続き解析中である。

MEN1の診断治療指針作成のために必要な文献収集，構造化抄録作成をおこない，分担執筆を担当した。

D．考察

MEN1非定型例の考え方については，現状では不明な点が多い。MEN1遺伝子以外の他の遺伝子異常の関与，内分泌腺の相互作用の影響などの要因が考えられる。さらなる症例の集積による臨床的解析や基礎的検討により，MEN1およびその周辺疾患の診療の進歩が期待される。

E．結論

MEN1非定型例の病態分析をおこなった。

G．研究発表

1. 論文発表

- 1) Kaji H, Imanishi Y, Sugimoto T, Seino S. Comparisons of serum sclerostin levels among patients with postmenopausal osteoporosis, primary hyperparathyroidism and osteomalacia. *Exp Clin Endocr Diabet* 119: 440-444, 2011.
- 2) Yamauchi M, Kaji H, Nawata K, Takaoka S, Yamaguchi T, Sugimoto T. Role of parathyroid hormone in bone fragility of postmenopausal women with vitamin D insufficiency. *Calcif Tissue Int* 88:362-369, 2011.
- 3) Hisa I, Inoue Y, Hendy GN, Canaff L, Kitazawa R, Kitazawa S, Komori T, Sugimoto T, Seino S, Kaji H. Parathyroid hormone-responsive Smad3-related factor, Tmem119, promotes osteoblast differentiation and interacts with the bone morphogenetic protein-Runx2

- pathway. J Biol Chem 286: 9787-9796, 2011.
- 4) Canaff L, Vanbellinthen JF, Kaji H, Goltzman D, Hendy GN. Impaired transforming growth factor-transcriptional activity and cell proliferation control of a menin in-frame deletion mutant associated with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1). J Biol Chem in press.
 - 5) 梶博史: GH と骨代謝. 内分泌・糖尿病・代謝内科 33, 260-265, 2011
 2. 学会発表
 - 1) 梶博史: 骨代謝調節ホルモンの骨作用機構と MEN の研究 (学術賞受賞講演) 第 29 回日本骨代謝学会学術集会 大阪
 - 2) Hiroshi Kaji: Mechanism of bone anabolic action by PTH: Role of Smad3, β -catenin and Tmem119. 3rd joint meeting of Japanese Osteoporosis Society & Korean Society of Osteoporosis, Kobe
 - 3) 梶博史, 比佐伊都子, 井上喜文, 杉本利嗣: 原発性副甲状腺機能亢進症 (pHPT) 閉経後女性において空腹時血糖は骨密度と関連する. 第 13 回日本骨粗鬆症学会 神戸
 - 4) 梶博史, 松本えりか, 比佐伊都子, 東槇よし子, 杉本利嗣: 骨芽細胞における副甲状腺ホルモン (PTH) の カテニン増加作用における Tmem119 の関与. 第 13 回日本骨粗鬆症学会 神戸
- H. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

MEN1のインスリノーマの臨床診断と治療に関する研究

研究分担者 河本泉 関西電力病院 部長補佐

研究要旨： MEN1 では過半数の罹患者に膵消化管内分泌腫瘍が発生する．この中でもインスリノーマは低血糖という明瞭な臨床症状によって発見されることが多く，このためインスリノーマをきっかけとしてMEN1と診断される発端者も少なくない．MEN コンソーシアムではこれまでに 560 例の MEN1 症例の臨床情報を集積した．今回はこのデータをもとに MEN1 に合併するインスリノーマについてその特徴を検討した．

A．研究目的

多発性内分泌腫瘍症1型（MEN1）では過半数の罹患者に膵消化管内分泌腫瘍が発生する．この中でもインスリノーマは低血糖という明瞭な臨床症状によって発見されることが多く，このためインスリノーマをきっかけとしてMEN1と診断される発端者も少なくない．MENコンソーシアムではこれまでに約400例のMEN1症例の臨床情報を集積した．今回はこのデータをもとにMEN1に合併するインスリノーマについてその特徴を検討した．

B．研究方法

MEN1患者データベースよりインスリノーマを発症した患者を抽出し，その臨床的特徴を解析した．

（倫理面への配慮）

患者情報については，いずれも匿名化されたものを用いる．

C．研究結果

MEN1患者データベース560例中，インスリノーマは69例に認められた．診断時年齢は44.7 ± 15.6 歳と，非遺伝性のインスリノーマより約10歳早く発症していた．好発年齢は特に認められず，10歳以前から60歳代まで広い年齢で診断されていた．これはガストリノーマや非機能性腫瘍が40歳代にピークを認め，かつ20歳以前の発症がほとんどないことと対照的であった．低血糖症状は大多数の症例に認めたが，特に30 - 49歳の年齢層で診断された患者では，低血糖症状の出現から診断の確定まで長期間を要する傾向があった．

腫瘍は多くが体尾部に存在し，治療としては体尾部切除術，腫瘍核出術が選択される場

合が多かった．悪性例は1例に認めたのみであった．

D．考察

MENコンソーシアムデータベースに登録された症例のうち，膵消化管内分泌腫瘍は314例に確認されているが，そのうち20歳以前に発症したのは16例にすぎず，かつ16例中13例はインスリノーマを発症している．したがってインスリノーマはMEN1の他の膵内分泌腫瘍と比較しても発症時期が早いことは明らかであり，特に若年ではインスリノーマの可能性を念頭においたサーベイランスが必要である．

最近日本人の膵内分泌腫瘍に関する疫学調査が報告されているが，そこでは，20歳以前の葉症例は全体の1%を占めるに過ぎない．これらの腫瘍の機能についての情報は得られていないが，症例数を考慮すると，インスリノーマが占める比率はかなり大きいと考えられる．したがって，20歳前に診断されたインスリノーマでは，MEN1を強く疑う必要がある．20歳以前ではまだ他の関連病変を発症しない確率が高いため，このような症例に対しては，遺伝学的検査を積極的に検討する必要がある．

また，青壮年層では長期間にわたって症状を有しながら診断に至っていない例が多数見受けられた．これは症状が非特異的で進行がゆっくりであるために患者が受診する動機とならなかった可能性がある．特に仕事や家庭の状況で忙しくなりがちな年齢であり，このことも受診を遅らせていたかもしれない．

E．結論

MEN1におけるインスリノーマの特徴を，データベースに登録された症例から解析した．インスリノーマでは他の機能性，非機能性腫瘍に比べて発症年齢が低い．特に20歳以前に発症した症例では積極的にMEN1を念頭においた検索が必要である．また，青壮年層では，診断が遅れがちになることも注意を要する．患者・家族に対する啓発が重要である．

G．研究発表

1．論文発表

1) 河本泉，粟根雅章，滝吉郎，土井隆一郎，

今村正之．消化管神経内分泌腫瘍(GI-NET)の局在診断と手術療法．外科 73: 831-837, 2011．

2) 今村正之，細田洋平，江寄秀和，河本泉，井上直也，粟根雅章，滝吉郎．MEN1の膵・消化管NETの診断と治療．内分泌外科 28: 116-125, 2011．

H．知的財産権の出願・登録状況
該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総合研究報告書

「多発性内分泌腫瘍症1型および2型の診療実態調査と診断治療指針の作成」に関する研究

研究分担者 氏名 小杉眞司 所属 京都大学 役職 教授

研究要旨

多発性内分泌腫瘍症1型(MEN1)全国症例の臨床データベースに登録されたMEN1変異データの表記を標準記載法に統一した。また、MEN1の診療ガイドラインにおける遺伝医療の箇所原案を作成した。6つのclinical questionと3つのコラム課題を設定し、文献検索の後、構造化抄録を作成、それに基づいて、診療ガイドライン案を作成した。

A. 研究目的

研究班で作成しているMEN1の全国症例の臨床データベースにおいては、変異の表記が統一されていないため、同一の変異が一見異なった記載となっている。それを統一する。MEN1は稀少疾患であり、診療経験や臨床情報を全国的に集積するとともに、標準的な診療ガイドラインを作成して、効果的な診療を全国的に行うことは厚生労働行政上も強く求められる。

B. 研究方法

研究班で作成しているMEN1の全国症例の臨床データベースにおいて、変異の表記を標準的なものに統一する。

また、MEN1の遺伝医療に関するCQ(clinical question)として次のものを設定した。

1. MEN1遺伝学的検査の対象と検査法は？ 2. MEN1変異の検出率(典型例の場合)は？ 3. MEN1変異・多型の解釈は？ 4. 変異未検出症例の解釈・特徴と医療対応は？ 5. リスクのある血縁者に対するMEN1検査の施行実施時期は？ 6. 変異キャリアに対するサーベイランスの方法(対象年齢,対象臓器,検査方法,検査間隔,留意すべき症状)は？
コラム1. CDK1遺伝子について
コラム2. MEN1の遺伝カウンセリングにおける留意点
3. MEN1遺伝子検査実施施設,手続き,費用等について。

これらの課題について、文献検索を行い、各CQについて10件以上の重要文献について構造化抄録を作成した。それに基づいてガイドライン原案を作成した。

(倫理面への配慮)

研究は、疫学研究に関する倫理指針に基づ

いて研究機関の倫理審査委員会での承認を受けたものである。また、データベースに関しては、匿名化された情報として登録されている。

C. 研究結果

遺伝子変異の標準記載法として世界的に認められている den Dunnen JT and Antonarakis SE. Hum Genet (2001) 109 :121 - 124 および <http://www.hgvs.org/mutnomen/examplesDNA.html> に基づいて、研究班で作成しているMEN1の全国症例の臨床データベースの表記を統一した。

診療ガイドラインとしては、CQ1の部分に相当する箇所を例示する。MEN1 遺伝学的検査の対象としては、臨床的なMEN1の診断基準(下垂体・副甲状腺・膵内分泌臓器のうち2臓器以上の病変あるいは1臓器病変+MEN1 家族歴)を満たさない場合でも下記の場合は、確定診断のためにMEN1 遺伝学的検査が推奨される

- ・ガストリノーマ(グレードA)
 - ・多発性GEPNET(グレードA)
 - ・再発性GEPNET(グレードB)
 - ・若年性(20歳以下)インスリノーマ(グレードC1)
 - ・副甲状腺病変が多腺性(グレードA)
 - ・若年性(30歳以下)の副甲状腺腫(グレードB)
 - ・家族性副甲状腺機能亢進症(グレードA)
 - ・若年性(20歳以下)下垂体腫瘍(グレードB)
- 臨床的なMEN1の診断基準を満たす場合でも、下記条件を全て満たす場合は、除外診断

のために MEN1 遺伝学的検査が推奨される (グレード A)。MEN1 phenocopy と考えられる。

- ・家族歴がない
- ・隣内分泌病変がない
- ・副甲状腺病変が一腺性
- ・高齢発症(50 歳以上)

血縁者のキャリア診断は,サーベイランスを効果的に実施する(あるいはしない)ことができるので,強く推奨される(グレード A)。

その情報をえるための家系内罹患者の MEN1 遺伝学的検査も強く推奨される(グレード A)。

MEN1 遺伝学的検査の検査法としては,

- ・エクソン(2-10)とエクソンイントロン境界部を含む PCR 直接シーケンス
- ・DHPLC によるスクリーニングは感度が高い
- ・非検出例のうち,臨床診断が確実な場合は, MEN1-MLPA 法の実施を考慮する。

D. 考察

MEN1 遺伝子変異は高率に検出されるので, 遺伝医療においての有用性が高いと考えられた。

E. 結論

MEN1 遺伝子変異として世界的なデータベース (HGMD® Professional 2011.4 (Release date 9th December 2011)) に登録されていない新規変異は22あった。診療ガイドライン作成においてもMEN1診療における遺伝医療の重要性が確認された。

F. 研究発表 (2010.04.01 ~ 2012.03.31 発表)

1. 論文発表

1. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in Japan: Establishment and Analysis of a Multicenter Database. Sakurai, Akihiro; Suzuki, Shinichi; Kosugi, Shinji; Okamoto, Takahiro; Uchino, Shinya; Miya, Akihiro; Imai, Tsuneo; Kaji, Hiroshi; Komoto, Izumi; Miura, Daishu; Yamada, Masanobu; Uruno, Takashi; Horiuchi, Kiyomi; Miyauchi, Akira; Imamura, Nasayuki. *Clinical Endocrinology*, 76:533 - 539, 2012.
2. Biochemically curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patients. Masayuki Imamura, Izumi Komoto, Shuichi Ota, Takuya Hiratsuka, Shinji Kosugi, Ryuichiro Doi, Masaaki Awane, Naoya Inoue. *World J Gastroenterol* 2011 March 14; 17(10): 1343-1353

2. 学会発表

1. 2011 年 6 月 17-18 日・大江瑞恵, 日比八束, 小杉眞司, 倉橋浩樹. 家族性甲状腺髄様癌患者でみられる S891A 変異により, 非典型症状の副腎褐色細胞腫が初発症状となった 1 例. 遺伝医学合同学術集会 2011 (京都, 京都大学百周年時計台記念館).

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む.)

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

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 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」に関する研究 分担研究報告書

MENの診断アルゴリズム作成に関する研究

研究分担者 清水一雄 日本医科大学外科学 教授

研究要旨

高知県は 2010 年に「健康長寿日本一を目指す」政策を掲げた。ただし高知県に多発する肝細胞癌や膵癌を含めて県民の医療に対する関心はまだ低いのが現状である。

今回は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 1 型および 2 型の診療実態調査と診療指針の作成」研究班の活動の一つとして今後の患者登録がより多く行われることを期待して、多発性内分泌腫瘍 1 型および 2 型疾患を含めて、高知県で行われた第 40 回中四国甲状腺研究会で特別講演を開催した。

A. 研究目的

MEN コンソーシアムでは日本人 MEN 患者の登録とその解析を進めてきたが、多くの患者が症状の出現から単一腫瘍の診断、さらに MEN の診断に至るまでに非常に長期間を要していることが明らかとなった。この事実は、単一腫瘍が診断されても、最終的に MEN の診断に至らないままになっている患者が多いことを示唆する。その原因としては初発病変が多岐にわたり、かつ本症の認知が不十分なため、併発腫瘍の検索が十分に行われない可能性が考えられる。MEN のこうした臨床上の問題を改善するため、われわれは臨床現場での利便性を重視した簡便な診断アルゴリズムの作成に取り組んだ。

B. 研究方法

Pub-Med と医中誌での文献検索によって英文 314 編、邦文 209 編を入手し、これらをすべて PDF 化してディスクにコピーし、本研究における指針作成資料としてのみ使用することを確認の上、構造化抄録作成委員に配布した。担当者は「Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2007」に基づき、関連論文の構造化抄録を作成した。次にこれをもとに、発端者における MEN スクリーニングアルゴリズム案を病変ごとに作成した。

C. 研究結果

MEN1, MEN2 それぞれについて関連病変のひとつずつについて病変の診断確定時から MEN

の鑑別に至るまでのアルゴリズムを作成した。最初に素案を作成し、研究班内での相互チェックを数回繰り返した。

検討にあたっては、遺伝学的検査の取り扱いと、関連病変の精査方法、年齢によるリスク集団の線引きが問題となった。遺伝学的検査はまだ保険収載されておらず、一般診療における標準的な検査法とはなっていないが、実際には本症の診断において最も確実な情報であること、将来的にはさらに遺伝学的検査が普及してくることが予想されることから、アルゴリズムの中でも重要な要素として位置付けることとした。ただし、安易な検査の実施によって被検者の不利益を生じることがないように、日本医学会「医療における遺伝学的検査と診断に関するガイドライン」を遵守するよう脚注に明記した。

関連病変の精査方法は海外ではオクトレオスキャンやクロモグラニン A 定量など日本では用いることができない検査法が標準的検査手段として推奨されている。今回の診断アルゴリズムではこれらをそのまま記載する案、日本において使うことができる検査法のみ記載する案が出されて検討を重ねたが、最終的には日本で用いることができる検査のうち、基本的なものだけを列記することとした。

年齢によるリスクの線引きは海外のガイドラインでは、これまでの最も早い発症例の年齢をもとに、その年齢からのスクリーニングを推奨しているが、この場合、ほとんどの患

者にとって非常に早い時期からの検査が必要となり、負担が大きい。また検査開始時期についてのエビデンスレベルの高い前向き研究は存在していない。このため、われわれのアルゴリズムでは、年齢についての記載はあまり具体的には設定しなかった。具体的に設定することにより、そこからはずれる症例でのサーベイランスが不十分になることを危惧したためである。

作成したアルゴリズムは「MEN 診断アルゴリズム（案）」として、現在日本内分泌学会に送付されている。学会の臨床重要課題委員会で査読と校正を加えたのち、研究班と学会の連名で公開する予定となっている。

D. 考察

MEN 患者では単一の疾患が診断され、治療を受けながら、細分化、専門化した縦割り医療の中で他の関連病変の検索が十分に行われず、結果として診断が遅れている症例が非常に多い。こうした症例を少しでも減らすべく、今回診断アルゴリズムを作成した。本症の診療経験があまりない医師でも遺漏なく診断に至ることができるよう、その内容は極力簡潔になるように心がけた。今後はこのアルゴリズムの使用が本症患者の早期診断にどの

程度貢献できているか、前向きの調査を行っていく必要がある。

E. 結論

MENの単一病変を発症した患者の中から効率的にかつ診断もれを生じずに MEN 患者の診断を可能にすることを目指したアルゴリズムを作成した。今後は治療についてのアルゴリズムも作成していく予定である。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sakurai A, Suzuki S, Kosugi S, Okamoto T, Uchino S, et al., Multiple Endocrine Neoplasia Type 1 in Japan: Establishment and Analysis of a Multicentre Database.: Clin Endocrinol (Oxf) 76: 533-539, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況 該当せず

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 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」に関する研究
分担研究報告書

MEN1患者の診断契機に関する研究

研究分担者 鈴木眞一 福島県立医科大学乳腺・内分泌・甲状腺外科 教授

研究協力者 山崎雅則 信州大学糖尿病・内分泌代謝内科 助教

研究要旨

MENには疾患特異的な臨床症状はなく、かつ病変が多数の診療分野に関連しているため、診断のきっかけとなる症状を最初に診察する医師も多岐にわたる。このことは本症のように患者の少ない疾患において、疾患の認知の不十分さゆえに適切な臨床診断が遅れる可能性を示唆する。患者がどのような臨床症状で発症したか、その症状の出現から最終的なMENの診断までの程度期間を要したかを検討した。

A. 研究目的

MENの罹病率は、海外の報告によれば、MEN1、MEN2のそれぞれについて3万人から4万人にひとり程度と推測されている。この数字をそのまま日本人にあてはめれば、全国でMEN1およびMEN2の患者はそれぞれ3000-4000人程度いると予測される。わが国では本症に対する疫学調査は行なわれていないため、正確な患者数は不明であるが、現在把握されている患者は上記の予測よりもかなり少ないと考えられる。この理由としては、正確な診断がなされないままになっている患者が多い可能性があげられる。この仮説を検証するため、すでに診断が確定している患者の診断契機を確認した。MENには疾患特異的な臨床症状はなく、かつ病変が多数の診療分野に関連しているため、診断のきっかけとなる症状を最初に診察する医師も多岐にわたる。このことは本症のように患者の少ない疾患において、疾患の認知の不十分さゆえに適切な臨床診断が遅れる可能性を示唆する。患者がどのような臨床症状で発症したか、その症状の出現から最終的なMENの診断までの程度期間を要したかを検討した。

B. 研究方法

MENコンソーシアムに登録されたMEN1症例

560例のデータをエクセルファイルに転記し、患者の診断時年齢、初発症状と出現時年齢、症状発現から診断確定までの期間、診断の契機などについて全例の検討をおこなった。

（倫理面への配慮）

患者データはすべて匿名化されており、個人が特定できないようにデータ処理がなされている。

C. 研究結果

初発症状の出現

MEN1に関連した臨床症状の出現頻度は30歳で36.9%、40歳で59.4%、50歳で76.5%、60歳で92.3%であった。症状は発端者よりもすでに発端者がMEN1と診断されている血縁者で早い傾向が認められた。

診断のタイミング

副甲状腺、下垂体、膵の3主要病変について、累積発症率を求めたが、発症年齢に大きな差はなかった。副甲状腺機能亢進症の累積診断率は20歳、30歳、40歳、50歳でそれぞれ4.3%、22.6%、43.9%、65.2%であった。MEN1の累積診断確定率は20歳、30歳、40歳、50歳でそれぞれ6.7%、24.4%、44.7%、64.4%であった。いずれも血縁者のほうが発端者よりも早期に診断されていた。

症状の出現から診断の確定まで
個々の病変について、臨床症状の出現から
診断に至るまでの期間、さらにそこから
MEN1と診断されるまでの期間について検
討した。

消化性潰瘍から副甲状腺機能亢進症診断
までの期間は、35.7%の患者では1年以内
であったが、30.4%は10年以上を要してい
た。しかし、ひとたび副甲状腺機能亢進症
と診断されるとMEN1の診断に至るまでは
短期間であった。平均所要期間は消化性潰
瘍発症から副甲状腺機能亢進症診断が7.3
年、副甲状腺機能亢進症診断からMEN1診断
が0.4年であった。

膵腫瘍でもガストリノーマによって消化
性潰瘍が生じるが、消化性潰瘍発症からガ
ストリノーマ診断までの平均所要期間は
9.6年であった。多くの症例ではガストリ
ノーマ診断以前にMEN1と診断されており、
ガストリノーマ診断からMEN1診断までの
期間は計算できなかった。

尿路結石も副甲状腺機能亢進症の主要な
臨床徴候であるが、結石発症から1年以内
に副甲状腺機能亢進症と診断されたのは
36.6%で、31.7%は10年以上を要してい
た。副甲状腺機能亢進症の診断後は71.2%
の患者で1年以内にMEN1の診断がなされて
いた。

インスリノーマに伴う低血糖については、
53.9%が低血糖発作出現後1年以内にイン
スリノーマと診断されていた一方、12.8%
の患者は診断に10年以上を要していた。平
均所要期間は低血糖からインスリノーマ
診断までが3.3年、インスリノーマ診断か
らMEN1診断までが4.2年であった。

無月経は女性患者で下垂体腫瘍、特にプロ
ラクチノーマを発症した時に出現する症
状であるが、患者は通常婦人科を受診す
るため、ここで下垂体腫瘍の可能性を疑った
検索がなされるかどうかは早期発見に大
きく影響する。無月経の発症からプロラク
チノーマの診断、プロラクチノーマの診断
からMEN1の診断までの平均所要期間はそ

れぞれ7.0年、4.1年であった。

D. 考察

今回の解析では、個々の病変による症状の出
現から腫瘍の診断に至るまで、さらにはMEN1
の診断に至るまでにかかなりの時間を要して
いる症例が少なくないことが明らかとなっ
た。MEN1関連腫瘍は多くが良性ではあるが、
病変の進行は治療による負担をより大きい
ものにする。また膵腫瘍では悪性化のリスク
を高め、生命予後の悪化にも直結する。
もっとも重要なことはMEN1関連病変の認識
を医療者間で高めることに他ならないが、
たとえば消化性潰瘍を主に診療するのは消
化器内科、消化器外科の医師であり、主にME
N1の診療に従事する内分泌内科、内分泌外科
医ではない。同様に尿路結石や無月経も泌尿
器科や婦人科が治療の入口となることが多
く、MEN1の早期診断を実現するためには、こ
れら非内分泌系診療科の医師に対して、MEN1
関連病変の認知を高めていく必要がある。

E. 結論

MEN1患者の症状出現から診断までの期間
を調査した。臨床症状を呈していても最終的
に適切な診断までに長期間を要している患
者が少なくない。医療者間での本症の認知を
高めていく必要がある。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまと めて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 鈴木眞一．多発性内分泌腺腫瘍症(MEN)
多発性内分泌腺腫瘍症の病理．日本臨牀
69増刊：674-680，2011．
- 2) 櫻井晃洋：MEN 1型の診断と治療．肝胆
膵 63：285-291，2011．
- 3) 櫻井晃洋：家族性内分泌腫瘍症候群．病
理と臨床 29：460-465，2011．

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

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 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」に関する研究
分担研究報告書

地域における遺伝性腫瘍診療体制構築に関する研究

研究分担者 花崎和弘 高知大学外科学教室外科 1 教授

研究要旨

高知県は 2010 年に「健康長寿日本一を目指す」政策を掲げた。ただし高知県に多発する肝細胞癌や膵癌を含めて県民の医療に対する関心はまだ低いのが現状である。

今回は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 1 型および 2 型の診療実態調査と診療指針の作成」研究班の活動の一つとして今後の患者登録がより多く行われることを期待して、多発性内分泌腫瘍 1 型および 2 型疾患を含めて、高知県で行われた第 40 回中四国甲状腺研究会で特別講演を開催した。

A. 研究目的

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 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」研究班の活動の一つとして第 40 回中四国甲状腺研究会で「内分泌疾患と遺伝医療」と題して本疾患を中心にエキスパートの講師の先生をお迎えし、エビデンスに基づいた医療情報提供を行い、疾患に対する理解を深めていただき、県内の医療レベルの向上に貢献することを目的とした。

B. 研究方法

第 40 回中四国甲状腺研究会で下記の特別講演を企画した。

特別講演 「内分泌疾患と遺伝医療」
櫻井 晃洋 先生 信州大学医学部 遺伝医学・予防医学講座 准教授

C. 研究結果

当日は日常診療に当たられている多数の先生方の参加であった。
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 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」研究班の活動の現状と今後の展望についても触れていただき、遺伝情報の取り扱いなど、日常診療で必ず直面する問題について講演い

ただいた。重要な問題について例をあげながらわかりやすく講演いただき好評であった。

D. 考察

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 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」研究班の活動の一つとして日常診療に当たられている先生方が参加する学会で特別講演を開催した。難治性疾患克服研究事業において更なる患者登録を進めていくためにも日常診療に当たっている先生方の関心を高めることが何よりも大切である。今後こうした講演を広く行うことで多くの先生方に本事業をご理解いただき、疾患の理解と患者登録を含めた活動を展開していくことが本疾患の克服のための第一歩となる意義の高い活動と考えられる。

E. 結論

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 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」研究班の活動の一つとして第 40 回中四国甲状腺研究会において特別講演を開催した。本疾患を中心に日常診療で直面する遺伝医療の問題について検討する機会となった。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまと

めて記載)

G. 研究発表

1. 論文発表

- 2) Tsukamoto Y, Okabayashi T, Hanazaki K. Progressive artificial endocrine pancreas: The era of novel perioperative blood glucose control for surgery. Surg Today 41: 1344-1351, 2011.
- 3) Maeda H, Hanazaki K. Pancreatogenic diabetes after pancreatic resection. Pancreatology 11: 268-276, 2011.
- 4) Yatabe T, Yamazaki R, Kitagawa H, Okabayashi T, Yamashita K, Hanazaki K,

Yokoyama M. The evaluation of the ability of closed-loop glycemic control device to maintain the blood glucose concentration in intensive care unit patients. Crit Care Med 39: 575-578, 2011.

- 5) Mibu K, Yatabe T, Hanazaki K. Blood glucose control using an artificial pancreas reduces the workload of ICU nurses. J Artif Organs 15: 71-76, 2012.

H. 知的財産権の出願・登録状況
該当せず

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 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」に関する研究
分担研究報告書

地域における遺伝性腫瘍診療体制構築に関する研究

研究分担者 福嶋義光 信州大学医学部遺伝医学予防医学講座 教授

研究要旨

多発性内分泌腫瘍症 1 型(MEN1)は継続的な検査や治療が必要な遺伝性疾患であるが、患者や家族が必要とする支援についてこれまでに十分な検討がなされていない。また遺伝性疾患において患者の配偶者が求める支援について焦点をあてた研究もほとんどない。今回、MEN1 の患者とその配偶者を対象に、現在の診療の状況や患者・家族の思い、当事者が望む支援などについて質問紙票によるアンケート調査を実施した。患者、配偶者とも、診断されてから時間が経過するにともない、多くの場合はさまざまな不安が次第に軽減する一方で、子どもの遺伝に関する問題や病状の進行にともなう心配が増していた。患者や配偶者が必要としている支援は、時間の経過とともに疾患や医療に関する情報提供から人的支援へと推移していく傾向がみられた。

A. 研究目的

MEN1 患者や家族にとって、病像の理解が難しくかつ生涯にわたって検査と治療が続くことは大きな負担となる。また MEN1 は自覚症状ではなく、健診などで異常を指摘された結果から診断につながる事が多く、それまで健康に対し不安を持っていなかった人が精査を進めるうちに「多くの腫瘍がある」、「聞いたことのない病名を言われる」、「手術を要する」、「他の臓器にもこれから腫瘍ができる可能性がある」、「子どもにも遺伝する可能性がある」などの情報をごく短期間の間に告げられることになる。たとえ医療者側の説明が時間をかけた丁寧なものであっても、こうした事実を即座に受け止めるのは容易でない 6)。

また遺伝性疾患の患者に対する診療と心理社会的支援についてはさまざまな調査や取り組みがなされているが、患者とは血縁がないものの問題を常に共有する立場にある配偶者がどのように疾患を受け止め、支援を求めているかについての調査研究はごくわずかしかない 7)。家族が患者の遺伝性疾患をどう理解し、患者にどう接しようとしているかは、その後の遺伝カウンセリングや診療に大きな影響を与える 8,9)。

このような状況にかんがみ、今回私達は MEN1

患者・家族に対する支援のあり方を考えるために、MEN1 の患者とその配偶者を対象にしたアンケート調査を計画、実施した。特に疾患に対する不安や理解、医療に対する要望に患者と配偶者で差があるかどうか、またこうした理解や要望が時間経過とともに変化していくかどうかを焦点を当てた質問により、これらの実際を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

無記名自記式によるアンケート調査であり、2006 年 4 月から 2008 年 9 月までの期間に信州大学医学部附属病院を受診している患者、または信州大学医学部附属病院遺伝子診療部で発行している MEN 患者を対象としたニュースレター「むくろじ」の読者を対象とした。受診者については成人であることと調査当時に入院中でないことを条件とし、他に選択基準は設けなかったが、患者である親が罹患している子への依頼を拒否した場合は、子がすでに成人に達している場合でも対象から除外した。この結果対象となる受診者は 29 人であった。またニュースレターの読者は 44 人であった。このうち信州大学医学部附属病院に通院し、かつニュースレターの読者でもある患者が 19 人おり、実際の対象者

数は 54 名であった。これら対象者に電話もしくは電子メールによって調査協力を依頼し、承諾が得られた 30 人（承諾率 55.6%）とその配偶者 24 人に対して患者本人用と配偶者用の自記式調査票と返信用封筒を郵送し、回収した。配偶者用の調査票は配偶者がいる対象者にのみ送付した。本研究の内容については、研究開始前に信州大学医学部医倫理委員会に研究計画を申請し、審査の上承認を得た。

C. 研究結果

回答者は、患者、配偶者とも広い年齢層に分布しており、男女比はほぼ半々だった。診断時の状況では、家族歴や遺伝学的検査が診断の根拠となった患者はそれぞれ全体の 79%、52%であった。診断を告知された時点では、患者、配偶者とも驚きや不安とともに、具体的な心配として「子どもへの遺伝」、「今後の症状」、「今後の治療」をあげる回答が多く、時間が経過するにともない、不安が軽減したという回答が多かったが、一方で子どもの遺伝に関する問題や病状の進行にともなう心配は増していくことが推測された。患者や配偶者が必要としている支援では、診断当初は病気に関する情報や医療に関する情報を求める割合が多かったが、時間の経過とともにこれらは徐々に減少し、治療以外の日常生活や人的支援を求める傾向がみられた。配偶者も患者と同じ傾向を示した。

D. 考察

今回の調査では、血縁はないが患者とともに人生を歩んでいく者として配偶者に焦点をあて、MEN1 に関連した思いや悩み、要望を調査したが、配偶者においても患者と同様のさまざまな問題を抱えていることが明らかになった。通常の診療の中では、とかく患者本人に対する治療や支援に目が向きがちであるが、患者だけでなく家族に対する支援も同様に重要であることを示唆している。MEN1 患者の配偶者の理解や態度が患者の疾患認識や自己決定にどのように影響を与えるか

について検討した報告はないが、家族性乳がんのリスクがある患者を対象にした調査では、配偶者は患者の同胞と同等もしくはそれ以上に患者の自己決定に影響を与えており¹²⁾、また配偶者の支援の程度が患者の心理的負担の軽減に大きく関与していたと報告されている¹³⁾。今回の研究では患者と配偶者の回答を夫婦ごとに比較しなかったため、一方の理解や不安が配偶者のそれらにどう影響しているかを検討できなかったが、配偶者への適切な情報提供や支援は配偶者本人への支援にとどまらず、間接的に患者の生活設計にも影響することを認識しておく必要がある。

E. 結論

MEN1 のように罹病が長期にわたる遺伝性疾患では、病変の治療のみでなく、患者・家族のさまざまな思いや要望に応じることができるよう支援体制が必要である。特に本症のように患者数が少ない疾患において、居住地に関係なく支援が行える（支援がえられる）ためにはどのような体制が望ましくかつ実現可能であるか、今後検討を重ねていく必要がある。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 丸山史織，櫻井晃洋，福嶋義光：多発性内分泌腫瘍症 1 型患者とその家族への支援のあり方について - 患者および配偶者の思いに関する調査 - .日本遺伝カウンセリング学会誌 32: 149-156, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況 該当せず

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 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」に関する研究
分担研究報告書

機能の不明な MEN1 ミスセンス変異の機能解析に関する研究

研究分担者 宮内昭 神甲会隈病院 院長

研究協力者 塚田俊彦 国立がん研究センター研究所 家族性腫瘍研究分野 分野長

研究要旨

MEN1 遺伝子は腫瘍抑制遺伝子に分類されるが、その生理機能は多彩であり、機能を定量的に評価できる方法はない。したがって患者に MEN1 ミスセンス変異が同定された場合、それが病原性変異かまれな多型であるかの判断は慎重を要する。今回 2 種類のミスセンス変異について、タンパクの不安定性とスプライス異常の証明によって病原性であることを確認した。

A. 研究目的

MEN1 の原因遺伝子である *MEN1* は 610 アミノ酸からなるメンタンパクをコードしており、MEN1 患者の大多数で生殖細胞系変異が同定される。メンタンパクは既知のタンパクとの相同性がなく、その生理機能にはまだ解明されていない部分が多い。さらに、その広範な発現にもかかわらず、臓器特異的な腫瘍発生にかかわる分子機構はその多くが不明である。一般に、ミスセンス変異が同定された場合には、その変異が病原性であるか否かを判断するために、コードされるミスセンス変異タンパクの機能を評価する必要がある。しかしながらメンタンパクの場合には、その機能を評価する有用な指標が存在しない。このような状況では家系内での連鎖解析によって病原性を間接的に評価する方法をとることもできるが、そのためには複数の患者と非罹患患者を得ることが必要となる。こうした理由から、当初病原性変異として報告された変異のちに良性多型とみなされることも生じうる。逆に、当初はまれな多型と考えられた塩基置換がのちに低浸透率の病原性変異であると判明する場合もありうる。

私達は以前、MEN1 の原因となるミスセンス変異によって生成されるミスセンスメンタンパクが不安定で、ユビキチンプロテアソーム経路によって急速に分解されること、一方で病原性のないミスセンスタンパクは野生型と同等に安定であることを示した。ミスセンス変異タンパク生理機能のいかにかわらず、タンパクの不安定性は変異タンパ

クの機能喪失と同様の影響を及ぼすと考えられる。

今回私達は、これまでに報告のない c.824G>T と c.1118C>T の 2 種類の MEN1 ミスセンス変異を原発性副甲状腺機能亢進症患者で同定し、これらの病原性について検討した。

B. 研究方法

細胞内におけるミスセンスメンタンパクの安定性は、定量的免疫蛍光法によって評価した。野生型メンタンパクと変異メンタンパクに FLAG と Myc の異なるフラグを付け、これらをタンデムに配置したプラスミドで WI38VA13 細胞をトランスフェクトし、48 時間後にそれぞれのタンパク量を標識抗体を用いて定量した。

C. 研究結果

2 種類のミスセンス変異、c.1118C>T と c.824G>T によって生成されると予測されるミスセンスメンタンパク、すなわち P373L および R275M について、その細胞内安定性を検討した。不安定タンパクの陽性対照として、病原性が明らかなミスセンスメンタンパク、L22R を用いた。結果を図 1 に示す。P373L の安定性は野生型メンタンパクに比べて有意に低下しており ($p < 0.05$)、L22R とは有意差がなかった。この結果から P373L を生じる c.1118C>T 変異は病原性であると推測された。一方 R275M タンパクでは安定性の低下は軽度で、野生型メンタンパクと比較して有意差を認めなかった。したがって、タンパク安定性のみでの評価ではこの変異を病原性と判断するの

は困難と考えられた。

c.824G>T 変異はエクソンの最終塩基に存在するため、この変異が正常のスプライシングに影響を与える可能性が考えられた。そこで症例 2 の末梢血から mRNA を抽出し、RT-PCR によって MEN1 mRNA から cDNA を合成したところ、健常者では単一のバンドが合成されたのに対し、患者ではスメア状に多数のバンドが合成された。これらの断片はすべて変異アレルから転写されたものであった。c.824G>T 変異が病原性を有することを確認するため、症例の副甲状腺腫瘍細胞から DNA を抽出し、MEN1 遺伝子のシーケンス解析を行ったが、腫瘍細胞では変異アレルのみが確認され、野生型アレルは失われていた。これは Knudson の 2 ヒット理論に合致するものであり、c.824G>T の病原性を裏付けるものと考えられた。

D. 考察

私達は、わが国の MEN1 患者の臨床情報を集積、解析しているが、登録された患者の 75% で MEN1 遺伝子解析が実施されていた。同定された変異がフレームシフト変異やナンセンス変異、大規模な欠失変異の場合には、こうした変異を病原性変異と判断することは容易である。一方、ミスセンス変異の場合、病原性の判断はそれほど単純ではない。これまでに知られている MEN1 変異の約 20% はミスセンス変異であるが、その病原性についての証明がなされていない報告も少なくない。今回の報告で私達は、これまでに報告のない 2 種類の MEN1 ミスセンス変異について、その病原性を検証した。

メニンは数多くの細胞内タンパクと機能的に関連しており、細胞周期、転写、DNA 修復、アポトーシスなど広範な機能にかかわっている。また組織特異的な内分泌機能や細胞増殖への関与も報告されている。メニンの生理機能を検討した研究は数多く報告されているが、これらは広範なメニンの機能の一部を検討したものであり、包括的な機能評価を行う方法は実際には存在しない。今回私達が用いたメニン安定性試験はタンパクの機能という質的評価ではなく量的評価を行うものであり、より明確に変異タンパクの病原性を確認することができる。もちろんタンパクの安定性は細胞・組織によって異なる可能性が

あり、私達が用いた細胞は内分泌細胞由来ではないという問題はあるが、臨床的な表現型とミスセンスメニタンパクの安定性の間に明らかな相関があることはすでに示したとおりである。

今回の私達の検討法は臨床現場で容易に実施できるものではないが、ミスセンス変異の病原性を評価する手段として臨床的有用性が高いものである。ミスセンス変異の安定性についてさらにデータを蓄積することで変異メニンの分子病理機構の理解を深めることにつながると考えている。

E. 結論

病原性の明らかでない 2 種類の MEN1 遺伝子変異を同定した。コードされるメニタンパクの不安定性とスプライス異常の存在によってその病原性を証明できた。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu T, Sano K, Tsukada T, Sakurai A: Novel splice mutation of the MEN1 gene identified in a patient with primary hyperparathyroidism. *Endocr J*, in press.

2. 学会発表

1) 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? 第 21 回臨床内分泌代謝 Update 浜松, 2012 年 1 月 27-28 日

2) 櫻井晃洋, 今井常夫, 梶博史, 山田正信, 小澤厚志, 五十嵐健人, 山崎雅則, 内野眞也, 鈴木眞一, 小杉眞司: 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアムにおける MEN1 遺伝子解析. 遺伝医学合同学術集会 2011 (第 35 回日本遺伝カウンセリング学会学術集会, 第 18 回日本遺伝子診療学会大会, 第 17 回日本家族性腫瘍学会学術集会) 京都, 2011 年 6 月 16 - 19 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず

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 1 型および 2 型の診療実態調査と診断治療指針の作成」に関する研究
分担研究報告書

MEN患者の支援の医療の質向上を目指した患者手帳作成に関する研究

研究分担者 山田正信 群馬大学医学部病態制御内科 講師

研究要旨

多発性内分泌腫瘍症は、診療を行う医師にとっても患者・家族にとっても疾患全体の把握や個々の病変の管理を行うことが容易ではない疾患である。患者の理解を助け、診療を円滑に進められるようにすることを目的として、患者が携行する手帳型の健康管理記録を作成した。

A. 研究目的

多発性内分泌腫瘍症(MEN)は、発症する病変が多岐にわたり、かつ罹病期間も生涯にわたる。また個々の病変の多くは一般の人にはなじみが薄く、このため患者が自身の治療経過や現在の状態を正確に把握していない場合も少なくない。一方、MEN 患者の診療に携わる医師も、ひとりの患者の診療を複数の医師が行う場合は医師間の情報共有が不十分になりがちであるし、ひとりの医師が担当する場合には、配慮すべき検査や治療が多くなり、計画的な診療にしばしば困難を生じる。また担当医が交代した時も前の医師の情報が十分次の医師に伝わらない可能性がある。こうした患者と医療者双方の問題を解決するため、私達は患者が診療時に持参し、医師とともに利用する手帳型冊子「MEN1 パスポート」、 「MEN2 パスポート」を制作した。「パスポート」という名前には、MEN 患者が医療機関で適切かつ円滑な検査や治療を受ける助けになり、かつ患者が自身の旅路の舵を自ら取っていけるように、という願いを込めている。

B. 研究方法

研究班内に MEN パスポート作成ワーキンググループを結成し、MEN1、MEN2 のそれぞれについて、手帳に掲載すべき内容を検討した。素案を作成ののち、研究班の全員でその内容について検討を加え、さらに患者会の意見も取り入れて最終案を作成した。

C. 研究結果

MEN1 パスポート、MEN2 パスポートはいずれも 32 ページからなる。内容としては、まえ

がき、MEN1 もしくは MEN2 の簡単な解説、患者の氏名・生年月日、住所、連絡先、かかりつけ医などを記入する基本情報ページ、関連病変についての既往歴記載ページ、臨床症状についての既往歴記載ページ、遺伝学的検査受検の有無、家族に関する記載ページ(自由記載)、処方薬記載ページ(自由記載)、手術の記録記載ページ、手術以外の治療の記載ページ、血液検査結果を経時的に記入するページ、画像検査の結果を記入するページ、患者会からのメッセージと参加した患者会活動についての記入ページ、からなる。

完成した冊子は MEN1、MEN2 のそれぞれについて 2000 冊作成し、すでに診断を受けている患者に配布するほか、さまざまな機会でご本冊子を紹介し、患者と医師の本症の認識を高める媒体としても活用していく予定である。

D. 考察

家系内の発端者が遺伝性内分泌腫瘍と診断されるプロセスはさまざまであろうが、当初から遺伝性内分泌腫瘍が疑われることは少なく、特定の単一病変を疑って精査を進めていくうちに遺伝性疾患であることが判明する 경우가大部分であると思われる。MEN はその典型例といえる。患者にとっては、医師が検査を進めるたびに(それも患者本人にとって何ら問題を自覚していない臓器に対して)次々と異常を指摘され、かつ異常を指摘された臓器の名称も機能もイメージしにくい。これは一般の人たちが、家族性大腸がんや家族性乳がんの発生部位である大腸や乳腺という名称やその機能をイメージするこ

とと、本特集で取り上げられた腫瘍症候群の発生部位である副甲状腺や脳下垂体、あるいは副腎という名称とその機能をイメージすることの差を考えてみるとよい。情報の不足は不安を招く。この病名を告げられた時点で、すでに患者にとっては単に病気に罹患したという以上の不安が生じていると認識すべきである。診断に際し、こうした患者の不安を十分に想定した上で、病態や自然経過、治療法、予後などについて十分でかつわかりやすい情報を提供するのには、基本的には担当医によって行なわれるべきことである。提供すべき情報は数多くあり、一度に患者に理解を求めるのは無理がある。患者の理解度に応じて繰り返し説明を重ねることも必要になる。ただし、時間の制約が多い日常診療の中で、こうした業務を外来や病棟の担当医がすべてをこなすのはきわめて難しいのも事実である。今回作成した MEN パスポートが臨床医、患者・家族においてどのように利用され、どのような便益が得られるかについて、今後調査していく予定である。

E. 結論

MEN の患者が携行し、自己管理を行うと同時に医師にとっても効率的な診療が難しい MEN の診療の質を向上させることを目的とした患者手帳を作成し、配布した。

F. 健康危険情報（総括研究報告書にてまとめて記載）

G. 研究発表

1. 論文発表

- 3) 丸山史織，櫻井晃洋，福嶋義光：多発性内分泌腫瘍症 1 型患者とその家族への支援のあり方について - 患者および配偶者の思いに関する調査 - .日本遺伝カウンセリング学会誌 32: 149-156, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況 該当せず

研究成果の刊行に関する
一覧表

英文雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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; MEN Consortium of Japan	Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database.	Clin Endocrinol(Oxf)	76	533-9	2012
Mibu K, Yatabe T, Hanazaki K	Blood glucose control using an artificial pancreas reduces the workload of ICU nurses.	J Artif Organs	15	71-76	2012
Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu T, Sano K, Tsukada T, Sakurai A	Novel splice mutation of the MEN1 gene identified in a patient with primary hyperparathyroidism.	Endocr J	in press		2012
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	in press		2012
Yoshida M, Hiroi M, Imai T, Kikumori T, Himeno T, Nakamura Y, Sasano H, Yamada M, Murakami Y, Nakamura S, Oiso Y	A case of ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia associated with multiple endocrine neoplasia type 1.	Endocr J	58	269-77	2011
Imamura M, Komoto I, Ota S, Hiratsuka T, Kosugi S, Doi R, Awane M, Inoue N.	Biochemically curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patients.	World J Gastroenterol	17	1343-53	2011
Inoue Y, Hendy GN, Canaff L, Seino S, Kaji H.	Menin interacts with β -catenin in osteoblast differentiation.	Horm Metab Res	43	183-7	2011

Tsukamoto Y, Okabayashi T, Hanazaki K	Progressive artificial endocrine pancreas: The era of novel perioperative blood glucose control for surgery.	Surg Today	41	1344-51	2011
Yabuta T, Tsushima Y, Masuoka H, Tomoda C, Fukushima M, Kihara M, Inoue H, Higashiyama T, Takamura Y, Ito Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A	Ultrasonographic features of intrathyroidal parathyroid adenoma causing primary hyperparathyroidism.	Endocr J	58	989-94	2011
Kudo T, Miyauchi A, Ito Y, Yabuta T, Inoue H, Higashiyama T, Tomoda C, Hirokawa M, Amino N	Serum calcitonin levels with calcium loading tests before and after total thyroidectomy in patients with thyroid diseases other than medullary thyroid carcinoma.	Endocr J	58	217-21	2011
Taguchi R, Yamada M, Horiguchi K, Tomaru T, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Mori M	Haploinsufficient and predominant expression of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)-related genes, MLL, p27(Kip1) and p18(Ink4C) in endocrine organs.	Biochem Biophys Res Commun	415	378-83	2011
Hashimoto K, Matsumoto S, Ishida E, Miura A, Horiguchi K, Ozawa A, Shibusawa N, Satoh T, Yamada M, Yamada S, Mori M	Liver X receptor- / expression ratio is increased in ACTH-secreting pituitary adenomas.	Neurosci Lett	494	34-7	2011
Imachi H, Yu X, Nishiuchi T, Miyai Y, Masugata H, Muraio K	Raloxifene inhibits menin-dependent estrogen receptor activation in breast cancer cells.	J Endocrinol Invest	34	813-5	2011
Shimazu S, Nagamura Y, Yaguchi H, Ohkura N, Tsukada T	Correlation of mutant menin stability with clinical expression of multiple endocrine neoplasia type 1 and its incomplete forms.	Cancer Sci	102	2097-102	2011

Ishida E, Yamada M, Horiguchi K, Taguchi R, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Satoh T, Yoshida S, Tanaka Y, Yokota M, Tosaka M, Hirato J, Yamada S, Yoshimoto Y, Mori	Attenuated expression of menin and p27 (Kip1) in an aggressive case of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) associated with an atypical prolactinoma and a malignant pancreatic endocrine tumor.	Endocr J	58	287-96	2011
--	--	----------	----	--------	------

和文雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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
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	16-18	2012
丸山史織, 櫻井晃洋, 福嶋義光	多発性内分泌腫瘍症 1 型患者とその家族への支援のあり方について - 患者および配偶者の思いに関する調査 -	日本遺伝カウンセリング学会誌	32	149-56	2011
櫻井晃洋, 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム	日本人における多発性内分泌腫瘍症の実態調査	日本内分泌学会雑誌	87suppl	73-6	2011
櫻井晃洋, 竹越一博	家族性腫瘍研究 - 最近の話題から 1) 遺伝性褐色細胞腫	Biotherapy	25	543-9	2011
櫻井晃洋	多発性内分泌腺腫瘍症の疫学 .	日本臨牀増刊号「内分泌腺腫瘍」	69増刊2	669-73	2011
櫻井晃洋	多発性内分泌腺腫瘍症の検査・診断と治療 2) MEN2 .	日本臨牀増刊号「内分泌腺腫瘍」	69増刊2	690-4	2011

櫻井晃洋	フォーラム「遺伝医療と社会」1. 人々は「遺伝」をどうとらえているか.	医学のあゆみ	237	215-7	2011
櫻井晃洋	フォーラム「遺伝医療と社会」2. 「遺伝子を調べる」というビジネス.	医学のあゆみ	237	273-5	2011
櫻井晃洋	フォーラム「遺伝医療と社会」6. 社会への発信: 遺伝関連学会等の取り組み.	医学のあゆみ	238	283-5	2011
内山龍平, 奥山隆平, 櫻井晃洋	血管線維腫を合併した多発性内分泌腫瘍症1型の1例	西日本皮膚科	73	368-70	2011
今村正之, 栗根雅章, 井上直也, 滝吉郎	PNETに対する最近の外科診療.	胆と膵	32	221-6	2011
今村正之, 滝吉郎	膵内分泌腫瘍診療の最近の動向.	腫瘍内科	7	181-3	2011
伊藤鉄英, 五十嵐久人, 中村和彦, 笹野公伸, 田中雅夫, 今村正之	神経内分泌腫瘍の疫学	内分泌外科	28	77-83	2011
伊藤鉄英, 五十嵐久人, 中村和彦, 笹野公伸, 田中雅夫, 今村正之	神経内分泌腫瘍(NET)の疫学と現状	外科	73	799-804	2011
今村正之, 細田洋平, 江崎秀和, 河本泉, 井上直也, 栗根雅章, 滝吉郎	MEN1の膵・消化管NETの診断と治療	内分泌外科	28	116-25	2011
内野眞也, 榎本圭佑, 野口志郎	甲状腺髄様癌とRET遺伝子	JOHNS	27	977-80	2011
内野眞也	MEN2の現状	内分泌外科	28	12-6	2011
内野眞也, 野口志郎	甲状腺髄様癌におけるRET遺伝子変異	病理と臨床	29	486-90	2011
内野眞也, 伊藤亜希子	多発性内分泌腺腫瘍症の検査・診断と治療 2) MEN1.	日本臨床増刊号「内分泌腺腫瘍」	69増刊2	686-89	2011

岡本高宏，櫻井晃洋．	多発性内分泌腫瘍症1型および2型の診断治療指針開発．	内分泌外科	28	1-3	2011
河本泉，粟根雅章，滝吉郎，足立幸人，土井隆一郎，今村正之	膵 NET に対する外科治療	肝胆膵	63	301-9	2011
土井隆一郎，河本泉，今村正之	わが国の神経内分泌腫瘍(NET)診療ガイドラインの作成に向けて	外科	73	864-7	2011
河本泉，粟根雅章，滝吉郎，土井隆一郎，今村正之	消化管神経内分泌腫瘍(GI-NET)の局在診断と手術療法	外科	73	831-7	2011
鈴木眞一	多発性内分泌腺腫瘍症の病理．	日本臨牀増刊号「内分泌腺腫瘍」	69増刊2	674-80	2011
鈴木眞一	MEN1 の現状	内分泌外科	28	4-11	2011
福島義光．	遺伝子研究・診断・治療の倫理．	月刊糖尿病	3	114-9	2011
福島義光	遺伝医療の基盤整備・均てん化	医学のあゆみ	237	803-5	2011
福島義光．	臨床遺伝医療	BioClinica	26	271-5	2011
小澤厚志，山田正信．	多発性内分泌腫瘍の病態生理と臨床像．	日本臨牀増刊号「内分泌腺腫瘍」	69増刊2	681-5	2011

研究成果の刊行に関する
一覧表

英文雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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; MEN Consortium of Japan	Multiple endocrine neoplasia type 1 in Japan: establishment and analysis of a multicentre database.	Clin Endocrinol(Oxf)	76	533-9	2012
Mibu K, Yatabe T, Hanazaki K	Blood glucose control using an artificial pancreas reduces the workload of ICU nurses.	J Artif Organs	15	71-76	2012
Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu T, Sano K, Tsukada T, Sakurai A	Novel splice mutation of the MEN1 gene identified in a patient with primary hyperparathyroidism.	Endocr J	in press		2012
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	in press		2012
Yoshida M, Hiroi M, Imai T, Kikumori T, Himeno T, Nakamura Y, Sasano H, Yamada M, Murakami Y, Nakamura S, Oiso Y	A case of ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia associated with multiple endocrine neoplasia type 1.	Endocr J	58	269-77	2011
Imamura M, Komoto I, Ota S, Hiratsuka T, Kosugi S, Doi R, Awane M, Inoue N.	Biochemically curative surgery for gastrinoma in multiple endocrine neoplasia type 1 patients.	World J Gastroenterol	17	1343-53	2011
Inoue Y, Hendy GN, Canaff L, Seino S, Kaji H.	Menin interacts with β -catenin in osteoblast differentiation.	Horm Metab Res	43	183-7	2011

Tsukamoto Y, Okabayashi T, Hanazaki K	Progressive artificial endocrine pancreas: The era of novel perioperative blood glucose control for surgery.	Surg Today	41	1344-51	2011
Yabuta T, Tsushima Y, Masuoka H, Tomoda C, Fukushima M, Kihara M, Inoue H, Higashiyama T, Takamura Y, Ito Y, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A	Ultrasonographic features of intrathyroidal parathyroid adenoma causing primary hyperparathyroidism.	Endocr J	58	989-94	2011
Kudo T, Miyauchi A, Ito Y, Yabuta T, Inoue H, Higashiyama T, Tomoda C, Hirokawa M, Amino N	Serum calcitonin levels with calcium loading tests before and after total thyroidectomy in patients with thyroid diseases other than medullary thyroid carcinoma.	Endocr J	58	217-21	2011
Taguchi R, Yamada M, Horiguchi K, Tomaru T, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Okada S, Satoh T, Mori M	Haploinsufficient and predominant expression of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1)-related genes, MLL, p27(Kip1) and p18(Ink4C) in endocrine organs.	Biochem Biophys Res Commun	415	378-83	2011
Hashimoto K, Matsumoto S, Ishida E, Miura A, Horiguchi K, Ozawa A, Shibusawa N, Satoh T, Yamada M, Yamada S, Mori M	Liver X receptor- / expression ratio is increased in ACTH-secreting pituitary adenomas.	Neurosci Lett	494	34-7	2011
Imachi H, Yu X, Nishiuchi T, Miyai Y, Masugata H, Muraio K	Raloxifene inhibits menin-dependent estrogen receptor activation in breast cancer cells.	J Endocrinol Invest	34	813-5	2011
Shimazu S, Nagamura Y, Yaguchi H, Ohkura N, Tsukada T	Correlation of mutant menin stability with clinical expression of multiple endocrine neoplasia type 1 and its incomplete forms.	Cancer Sci	102	2097-102	2011

Ishida E, Yamada M, Horiguchi K, Taguchi R, Ozawa A, Shibusawa N, Hashimoto K, Satoh T, Yoshida S, Tanaka Y, Yokota M, Tosaka M, Hirato J, Yamada S, Yoshimoto Y, Mori	Attenuated expression of menin and p27 (Kip1) in an aggressive case of multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN1) associated with an atypical prolactinoma and a malignant pancreatic endocrine tumor.	Endocr J	58	287-96	2011
--	--	----------	----	--------	------

和文雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
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
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
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	16-18	2012
丸山史織, 櫻井晃洋, 福嶋義光	多発性内分泌腫瘍症 1 型患者とその家族への支援のあり方について - 患者および配偶者の思いに関する調査 -	日本遺伝カウンセリング学会誌	32	149-56	2011
櫻井晃洋, 多発性内分泌腫瘍症研究コンソーシアム	日本人における多発性内分泌腫瘍症の実態調査	日本内分泌学会雑誌	87suppl	73-6	2011
櫻井晃洋, 竹越一博	家族性腫瘍研究 - 最近の話題から 1) 遺伝性褐色細胞腫	Biotherapy	25	543-9	2011
櫻井晃洋	多発性内分泌腺腫瘍症の疫学 .	日本臨牀増刊号「内分泌腺腫瘍」	69増刊2	669-73	2011
櫻井晃洋	多発性内分泌腺腫瘍症の検査・診断と治療 2) MEN2 .	日本臨牀増刊号「内分泌腺腫瘍」	69増刊2	690-4	2011

櫻井晃洋	フォーラム「遺伝医療と社会」1. 人々は「遺伝」をどうとらえているか.	医学のあゆみ	237	215-7	2011
櫻井晃洋	フォーラム「遺伝医療と社会」2. 「遺伝子を調べる」というビジネス.	医学のあゆみ	237	273-5	2011
櫻井晃洋	フォーラム「遺伝医療と社会」6. 社会への発信: 遺伝関連学会等の取り組み.	医学のあゆみ	238	283-5	2011
内山龍平, 奥山隆平, 櫻井晃洋	血管線維腫を合併した多発性内分泌腫瘍症1型の1例	西日本皮膚科	73	368-70	2011
今村正之, 栗根雅章, 井上直也, 滝吉郎	PNETに対する最近の外科診療.	胆と膵	32	221-6	2011
今村正之, 滝吉郎	膵内分泌腫瘍診療の最近の動向.	腫瘍内科	7	181-3	2011
伊藤鉄英, 五十嵐久人, 中村和彦, 笹野公伸, 田中雅夫, 今村正之	神経内分泌腫瘍の疫学	内分泌外科	28	77-83	2011
伊藤鉄英, 五十嵐久人, 中村和彦, 笹野公伸, 田中雅夫, 今村正之	神経内分泌腫瘍(NET)の疫学と現状	外科	73	799-804	2011
今村正之, 細田洋平, 江崎秀和, 河本泉, 井上直也, 栗根雅章, 滝吉郎	MEN1の膵・消化管NETの診断と治療	内分泌外科	28	116-25	2011
内野眞也, 榎本圭佑, 野口志郎	甲状腺髄様癌とRET遺伝子	JOHNS	27	977-80	2011
内野眞也	MEN2の現状	内分泌外科	28	12-6	2011
内野眞也, 野口志郎	甲状腺髄様癌におけるRET遺伝子変異	病理と臨床	29	486-90	2011
内野眞也, 伊藤亜希子	多発性内分泌腺腫瘍症の検査・診断と治療 2) MEN1.	日本臨床増刊号「内分泌腺腫瘍」	69増刊2	686-89	2011

岡本高宏，櫻井晃洋．	多発性内分泌腫瘍症1型および2型の診断治療指針開発．	内分泌外科	28	1-3	2011
河本泉，粟根雅章，滝吉郎，足立幸人，土井隆一郎，今村正之	膵 NET に対する外科治療	肝胆膵	63	301-9	2011
土井隆一郎，河本泉，今村正之	わが国の神経内分泌腫瘍(NET)診療ガイドラインの作成に向けて	外科	73	864-7	2011
河本泉，粟根雅章，滝吉郎，土井隆一郎，今村正之	消化管神経内分泌腫瘍(GI-NET)の局在診断と手術療法	外科	73	831-7	2011
鈴木眞一	多発性内分泌腺腫瘍症の病理．	日本臨牀増刊号「内分泌腺腫瘍」	69増刊2	674-80	2011
鈴木眞一	MEN1 の現状	内分泌外科	28	4-11	2011
福島義光．	遺伝子研究・診断・治療の倫理．	月刊糖尿病	3	114-9	2011
福島義光	遺伝医療の基盤整備・均てん化	医学のあゆみ	237	803-5	2011
福島義光．	臨床遺伝医療	BioClinica	26	271-5	2011
小澤厚志，山田正信．	多発性内分泌腫瘍の病態生理と臨床像．	日本臨牀増刊号「内分泌腺腫瘍」	69増刊2	681-5	2011